



Masif Transfüzyon

Dr. Kemalettin KOLTKA

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı

Kontrol edilemeyen kanama ve bunun bir sonucu olan masif transfüzyon (MT) travma ve cerrahinin sık bir komplikasyonudur. MT, kan kütlelerinin 24 saat içinde yerine konulması olarak tanımlanabilir. Bir saat içinde 4 veya daha fazla eritrosit konsantrasyonunun verildiği ve daha fazlasının da gerekeceğinin tahmin edildiği veya 3 saat içinde kan kütlelerinin %50'sinin yerine konulduğu akut klinik durumlarda da MT'dan bahsedilebilir (1). MT'a bağlı sorunlar Tablo 1'de özetlenmiştir (1, 24).

Tablo 1: Masif ve hızlı kan transfüzyonunda olası sorunlar

Oksijen transportunda bozukluk

Mikroagregatlar
Sıvı yüklenmesi
Eritrosit fonksiyon bozuklukları
Yaygın damar içi pıhtılaşma
Akut respiratuar distres sendromu
Multiorgan disfonksiyon sendromu

Hemostatik bozukluklar

Pıhtılaşma faktörlerinde seyrelme
Pıhtılaşma faktörlerinde tükenme
Üretim azlığı
Yaygın damar içi pıhtılaşma

Metabolik sorunlar

Hiperkalemi veya geç hipokalemi
Sodyum yükü
Asit-baz bozuklukları
Hipotermi
Sitrat toksisitesi

Vazoaktif sorunlar

Kinin aktivasyonu
Hasarlı trombosit ve granülositler

Serolojik uygunsuzluk

Retikuloendotelial fonksiyon bozukluğu

Masif transfüzyon yapılan hastalarda koagülopati sık olarak karşımıza çıkan bir sorundur. MT'a bağlı koagülopati sıklığı hastanın klinik durumuna (künt veya delici travma, kafa travmasının varlığı veya yokluğu, elektif cerrahi)(2-3), koagülopatinin tanımına (klinik bulgulara veya laboratuvar sonuçlarına göre), ve masif olarak kanayan hasta için kullanılan kan ürününe (taze tam kan, tam kan, modifiye tam kan (trombosit ve kriopresipitatın depalanmadan önce alındığı tam kan, eritrosit süspansiyonu vs) göre değişir (4-6). Protrombin

zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile ilgili bozukluklar 12 ünite eritrosit süspansiyonu verilmesinden sonra ortaya çıkarken trombositopeni 20 ünite eritrosit süspansiyonu verilmesinden sonra meydana gelir (7). Yapılan çalışmalara rağmen anormal hemostatik laboratuvar sonuçları ile klinik kanama arasındaki ilişkiyi tanımlamada ve tedaviyi belirlemede kullanabileceğimiz laboratuvar göstergelere henüz sahip değiliz.

MT hakkında yapılan çalışmaların çoğu travma olgularında yapılmış olup çoğu retrospektif veya gözleme dayalı çalışmalardır (8). Üstelik bu çalışmaların pek azında kesin sonuçlara varmak mümkün olmuştur. MT yapılan olgularda görülen koagülopati uygulanan transfüzyon stratejisine bağlı olabileceği gibi; travmanın kendisine bağlı da olabilir (9). Yaygın damar içi koagülasyon (DIC) gelişmesi ise durumun daha da karmaşık hale gelmesine neden olur.

D) MT'daki Koagülopatinin Patofizyolojisi

Kristalloid ve kolloid sıvılarıyla kaybedilen hacmin yerine konması ve vücut ısısının idamesi tedavinin ilk basamaklarıdır. Bunları eritrosit, koagülasyon faktörleri ve trombosit transfüzyonları izler ve eğer DIC gelişir ise ona yönelik tedaviye başlanır.

A) Hemodilüsyon

1) Kristalloidler

Elektif cerrahi girişimlerde kristalloid kullanılarak yapılan hemodilüsyon trombin üretiminde artışa ve bir hiperkoagülasyon haline yol açar (10,11). Zaten başlangıçta bir hiperkoagülasyon halinde olan travma hastaları başta olmak üzere tüm olgularda bu etkinin klinik önemi bilinmemektedir (12).

2) Kolloidler

Kolloidlerin pıhtılaşma üzerine olan etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir (24).



Tablo 2: Bazı yapay kolloidlerin özellikleri (24)

Ürün	Ticari isim	Konsan-trasyon (%)	Onkotik basınç (mmHg)	Hacim genişletme (%)	Vücutta kalma süresi (gün)	Maksimum doz (24 saatte)	Hemostaza etkisi
Dextran 70	Macrodex	6	56-68	120	28-42	1.5 g/kg	+++
Dextran 40	Rheomacrodex	10	168-191	200	6	1.5 g/kg	+++
Jelatin	Gelofusine	4	42	70-90	7	Veri yok	0 - +
HES 450	Varihes	6	24-30	100	120-182	20 mL/kg	+++
HES 130	Voluven	6	36	100-110	Veri yok	50 mL/kg	0 - +
HES 200	İsohes	6	30-37	100	3-4	33 mL/kg	+
HES 200	Expahes	10	59-82	145	3-4	20 mL/kg	+

Hemostaza etkisi 0: yok +: zayıf ++: orta +++: kuvvetli
Ürün kolonundaki sayı Dalton olarak molekül ağırlığıdır.

Jelatinlerin, koagülasyon üzerine olumsuz etkileri olmadığına yaygın olarak inanılır (13,14). Bununla birlikte, tam kan ürünlerinin iki jelatin solüsyonu ile seyreltilmesi oluşan pıhtının kalitesinde bir azalmaya neden olmuştur (15). %3'lük modifiye jelatinin %6'lık hidroksietil nişasta (HES) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada jelatinin daha az hacim genişletici etkiye sahip olduğu ve jelatin grubunda kan kayıplarının daha önemsiz olduğu bulunmuştur (13). Koagülasyon testlerine bakıldığında HES grubunda kanama zamanı (KZ) uzamasına daha sık rastlanmıştır ve bunun dışında gruplar arası bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçların klinik önemi olup olmadığı belirsizdir; jelatin solüsyonlarının koagülasyon üzerine önemli klinik etkileri belki de yoktur veya MT, travma ve devam eden kanama gibi durumlarda jelatin solüsyonlarının koagülasyon üzerine olan etkileri ihmal edilmektedir.

HES solüsyonları ise sık kullanılan plazma genişleticilerdir. HES solüsyonlarının koagülasyon üzerine olumsuz etkileri vardır ve bu etkiler doza ve kullanılan HES solüsyonuna göre değişir (16,17). Molekül ağırlığı fazla olan HES solüsyonları dokularda birikir ve bunların hemostaz üzerine olan etkileri daha belirgin olup bunların kullanılmasından sonra trombosit fonksiyon bozukluğuna daha fazla rastlanır (18,19).

HES solüsyonlarının hemostaz üzerine olan etkileri dışında yüksek miktarlarda verilmeleri hemodilüsyona neden olur. Hemoglobün ve trombosit konsantrasyonlarında meydana gelen düşme primer hemostazı olumsuz etkiler. Ayrıca, total diz endoprotezi ameliyatlarında HES solüsyonlarının veya modifiye edilmiş jelatin solüsyonlarının verilmesi fibrinojen polimerizasyonunu bozarak pıhtının daha zayıf olarak meydana gelmesine yol açar (20).

MT gereken hastaların resüsitasyonu için HES solüsyonlarının kullanılmasına bağlı olumsuz etkiler maksimum günlük doz aşılmadığı sürece bildirilmemiştir (14). Kalp-akciğer pompasının (KAP) kullanıldığı primer kardiyak cerrahi yapılan geniş bir serinin incelendiği retrospektif bir çalışmada üreticinin önerdiği maksimum dozdan daha düşük dozlarda kullanıldığı halde %6'lık HES solüsyonunun

kanamayı ve transfüzyon ihtiyacını arttırabileceği bulunmuştur (21). Öte yandan yüksek hacimlerin (5 L'ye kadar) ciddi komplikasyonlara yol açmadan kullanıldığı çalışmalar da vardır (22); ancak bu uygulamanın emniyetli olup olmadığı tartışmalıdır (23).

HES solüsyonlarının hemostaz üzerine olan etkilerinin klinik önemi kesin değildir. Kanaması devam eden ve MT gereken hastalarda kullanılan plazma genişleticilerin tam etkilerini saptamak hiçbir zaman mümkün olmayabilir. Bu olgularda hemostaz üzerine etkili olabilecek çok fazla faktör vardır ve koagülopatinin nedenini kesin olarak saptamak kolay değildir. Ancak, Amerikan Cerrahi Koleji'nin travma olguları ile ilgili önerilerinde plazma genişleticilerin kullanımının yer almaması akılda tutulmalıdır (24).

B) Hipotermi

Ameliyat sırasında ve sonrasında normoterminin idame ettirilmesi hemostaz mekanizmalarını koruyarak kan kaybını azaltır. Hipotermi tanımı çalışmalar arasında fark gösterse de genellikle 35°C'nin altı hipotermi olarak kabul edilmektedir. Hipotermi koagülasyon şelalesinin aktivitesini azaltır, koagülasyon faktörlerinin sentezini yavaşlatır, fibrinolitik arttırır ve trombosit fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler (25).

1) Hayvan verileri

Hipotermik koşullarda hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde trombosit sayısında azalma, trombosit fonksiyon bozuklukları, pıhtılaşma mekanizmasında değişme ve fibrinolitik yanıtta artma gibi geri dönüşümlü değişmelerin meydana geldiği saptanmıştır (26).

2) İnsan verileri

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda cerrahi girişimler sırasında meydana gelen hipotermi kanama üzerine



olan etkileri vurgulanmıştır. Valeri ve ark. KAP kullanılan 33 olguda cilt ısısının etkilerini araştırmıştır (27). Bölgesel hipotermi KZ'da uzamaya ve tromboksan B2 düzeyinde ciddi bir azalmaya neden olmuştur. Bölgesel ısıtma, tromboksan B2 düzeyinde ciddi bir artışa yol açmıştır. Yani, hipotermi geri dönüşümlü olarak trombosit fonksiyon bozukluklarına neden olurken ısıtma trombosit fonksiyon bozukluklarını ortadan kaldırarak KZ'nı normale döndürmüştür. Michelson ve ark. ise trombosit glikoprotein reseptöründe (GP Ib ve GMP140) meydana gelen değişikliklerin bu hemostatik sorundaki rolünü göstermişlerdir (28). Bu çalışmada da ısıtma sonucu vücut ısısı 37°C'a dönünce trombosit glikoprotein reseptöründeki değişiklikler düzelmiştir.

Rutin pıhtılaşma testlerinde meydana gelen bu anormallikler klinik olarak anlamlıdır: ılımlı bir hipotermide (35°C ± 0.5°C) bile total kalça protezi yapılan hastalarda kanama miktarı ve allojenik kan transfüzyonu gereksinimi artmıştır (29). Yani cerrahinin normotermik koşullarda yapılması kanama sorununu azaltarak intraoperatif kan transfüzyonu gereksinimini azaltabilir.

Travma olgularında koagülopatinin gelişmesinde hipotermi'nin önemli bir katkısı vardır (30). Ferrera ve ark. yaptıkları bir çalışmada sağ kalan olguların sadece %36'sında hipotermi (vücut ısısı ≤ 34°C) saptanırken kaybedilen olguların %80'ini hipotermik bulmuşlardır (31). Bu çalışmada kaybedilen olguların %90'ında hem hipotermi hem de koagülopati saptanmıştır (sağ kalan olgularda bu oran %23'tür). Bu çalışmada hipotermik ve asidotik hastalarda yeterli kan, plazma ve trombosit replasmanına rağmen, klinik olarak ciddi kanama meydana gelmiştir ve yazarlar hipotermi'nin önlenmesi veya düzeltilmesinin MT yapılan hastalarda koagülopatinin önlenmesi veya düzeltilmesinde kritik bir basamak olduğu sonucuna ulaşmışlardır (31).

C) Kan bileşenleri ve hemostazda olan değişiklikler

Depolanmış kan ürünlerine ait sorunlar Tablo 3'de özetlenmiştir (33).

Tablo 3: Depolanmış kan ürünlerinde olası sorunlar (33)

Eksikliği hiç düzeltememek
Eksikliği yetersiz düzeltmek
Retikuloendotelial sistemin blokajı
Akut respiratuar distress sendromu
Multiorgan disfonksiyon sendromu
Serbest radikallere bağlı sorunlarda artış
Hemostatik sistemde tüketim artışı
Hiperkalemi, hipokalsemi, hipotermi
Vazoaktif etkiler (hipotansiyon)
Hiperbilirubinemi

1) Eritrositler

Eritrosit transfüzyonunun hemostatik fonksiyonlarda yaptığı düzeltme genellikle ihmal edilir. Eritrositlerin aktiflenmiş trombositlerin biyokimyasal ve fonksiyonel cevaplarında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (24, 32). Bu durum, eritrositlerin tromboz ve hemostaza etkileri olduğunu ve trombüs oluşumunun multiselüler bir olay olduğunu iddia eden görüşleri desteklemektedir (34).

Eritrositlerin içerdiği adenosin difosfat trombositleri aktive edebilir (35). Ayrıca, eritrositler trombosit siklooksijenini aktive ederler; tromboksan A2 yapımını artırırlar (34).

Eritrositlerin yarattığı reolojik etkiler trombositlerin perifere göç etmesini sağlar ve böylece hemostatik fonksiyonlarda düzelme meydana gelir (36) Çünkü normal koşullarda eritrosit akışı en fazla damarların merkezinde olmaktadır ve bu durum trombositlerin perifere itilmesine neden olur ve bu sayede duvar yakınında trombosit konsantrasyonu normalin 7 katına kadar artabilir (37).

Hematokrit değeri ve KZ arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan deneysel bir çalışmada trombositopenik olmayan tavşanlarda mikrovasküler KZ hematokrit değeri ile ters orantılı olarak değişmiştir ve hematokrit değeri %35'ten büyük olan tavşanlarda KZ daha kısa olarak bulunmuştur (38).

Eritrosit transfüzyonu, anemik ve trombositopenik hastalarda devam eden trombositopeniye rağmen KZ'da kısalmaya neden olmuştur (39). Böbrek fonksiyonları normal olan ve trombosit sayısı en az 100.000/mm³ olan hastalarda KZ ile hematokrit değeri arasında ılımlı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ters orantı olduğu bulunmuştur (40). Valeri ve ark. sağlıklı gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada hematokrit değerinde %15 azalmanın KZ'da %60 artışa neden olduğunu göstermişlerdir (41). Her şeye rağmen bu bulguların klinik önemi olup olmadığı belli değildir; çünkü perioperatif kan kayıpları ve KZ arasındaki ilişki çok tartışmalıdır (41,42).

McLoughlin ve ark. idiyopatik skolyoz nedeni ile ameliyat edilen 8 hastada ciddi normovolemik hemodilüzyonun hemostaz üzerine olan etkilerini araştırmışlardır (43). Global doku oksijenasyonunda bozukluklar meydana gelmeden önce anormal hemostaz meydana gelmiştir ve sağlıklı kişilerde normovolemik hemodilüzyonunun normal pıhtılaşmanın korunması için sınırlandırılması önerilmektedir. Bu çalışmada ameliyat sonunda toplanan



kanın hastalara geri verilmesi PT veya aPTT değerlerini normale döndürmemiştir (43). Pediyatrik açık kalp operasyonlarından sonra modifiye ultrafiltrasyonun kullanılması hematokrit değerinde artışa ve dilüsyonel koagülopatinin daha hafif seyretmesine neden olmuştur (44). Modifiye ultrafiltrasyonun kullanılarak hematokrit değerinin %36-42 arasına çıkartılması pediyatrik açık kalp operasyonlarından sonra görülen total vücut suyundaki artışı azaltmış ve bu olgularda operasyon sonrası dönemde kullanılan donör kanı ihtiyacı da azalmıştır (45).

Elimizdeki veriler optimum hemostaz için bir minimum hematokrit değeri olduğu fikrini desteklemektedir. Ancak koagülopatinin önlenmesi veya tedavi edilmesi için gereken asgari hematokrit veya hemoglobin değerinin ne olması gerektiğini bilinmemektedir. Deneysel veriler MT yapılan ve kanamaya devam eden hastalarda %35'lere varan hematokrit değerlerinin gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

2) Koagülasyon faktörleri

MT yapılan olgularda gelişen koagülopatinin etyolojisinde koagülasyon faktörlerinin rolünü tam olarak ayırt etmek kolay değildir. Hemostaz bozukluğu multifaktöryel olup eşzamanlı olarak birden fazla koagülasyon faktörü eksikliğine ve bunlara eşlik eden anemi ve trombositopeniye bağlıdır (6).

Minimal miktarda plazma içeren eritrosit solüsyonlarının 1980'lerin sonundan itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu veya tüketimi en sık taze donmuş plazma (TDP) kullanılarak tedavi edilen önemli bir sorun haline gelmiştir (3, 6, 7). Günümüzde bile hekimler nadir olarak saf kan ürünleri kullanmaktadırlar. Eritrosit süspansiyonları 80 ml ve trombosit konsantreleri 50-70 ml plazma içerirler. Bu nedenle verilen farklı kan bileşenlerinin terapötik etkilerini ayırmak kolay değildir.

3) Trombositler

Primer hemostaz, trombosit tıkaçının oluşması ile karakterizedir. Mekanizma karmaşık olup fibrinojen varlığında ve trombosit yüzeyinde çeşitli glikoproteinlerin aktivasyonu ile başlar (46-50). Miller'in MT yapılan hastalardaki koagülasyon defektleri üzerine olan klasik çalışmasının yayınlanmasından beri (51) hemodilüsyona bağlı trombositopeninin MT ile ilişkili en önemli hemostatik anormallik olduğu düşünülmüştür. Bu açıklama cazip görünmektedir: Kaybedilen kanın

trombosit veya koagülasyon faktörü içermeyen sıvıların yerine konması dilüsyonel koagülopatiye neden olmaktadır. Ancak klinik olarak basit hemodilüsyon pek çok gözlemi ve bulguyu açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Yanık ve kafa travması dışı nedenlerle yaralanan genç askerlerde hızlı tam kan transfüzyonundan sonra trombosit değerleri hızla 100.000/mm³ civarına düşmüş ve 6 L tam kan transfüzyonuna rağmen bu değerlerde kalmıştır. PT, aPTT ve fibrinojen değerlerinde daha ılımlı azalmalar görülmüş ve en önemlisi bu ılımlı azalmalar ciddi intraoperatif kanamalara neden olmamıştır (12). MT'a bağlı gelişen mikrovasküler kanamanın önlenmesinde profilaktik trombosit transfüzyonunun etkili olup olmadığını araştırdıkları bir çalışmada Reed ve ark. profilaktik trombosit transfüzyonu alan ve almayan hastalar arasında trombosit değerleri açısından bir fark saptamamışlardır (4). İki grupta da beklenenden daha yüksek trombosit değerleri bulunmuştur. Bu bulgu trombositlerin dolaşıma salındığını ve dilüsyonun etkilerinin böylece azaltıldığını göstermektedir. Dalak ve akciğerde sekestre olmuş trombositler dolaşıma salındığı gibi kemik iliğinden de dolaşıma trombosit salınır. Stres hormonlarında meydana gelen artış ve katelaminlerin eksojen yoldan verilmesi trombositlerin salınmasını artırır. Doku travmasının daha sınırlı olduğu, normovoleminin sağlandığı ve kan kayıplarının daha hızlı olarak yerine konulduğu elektif cerrahi girişimlerde durum farklıdır. Bu bağlamda koagülopati esas olarak koagülasyon faktör eksikliğinin sonucu olup (3, 51) fibrinojenin rolü ağır basar. Plazmadan fakir eritrosit konsantreleri ve kolloid sıvılar majör kan kayıplarının replasmanı için kullanıldığında fibrinojen konsantrasyonundaki azalma diğer hemostatik anormalliklerden önce gelişir. Fibrinojen konsantrasyonundaki azalmanın nedeni kan kaybı olup hesaplanan kan hacminin %142'si kadar kan kaybedildiğinde fibrinojen için kritik değer olan 1.0 g/L değerine ulaşılmış olur (51). Aynı çalışmada trombositopeni (trombosit değeri < 50.000/ mm³) daha geç dönemde ortaya çıkan ve hastadan hastaya değişiklik gösteren bir bulgu olarak saptanmıştır (51). Murray ve ark. elektif cerrahi sırasında meydana gelen majör kan kayıplarının replasmanında kristalloid ve eritrosit konsantreleri kullanmışlar ve koagülasyonda meydana gelen değişimleri incelemişlerdir (52). 12 olgudan 4 tanesinde koagülopati saptanmıştır. Klinik olarak yetersiz hemostazın saptandığı tüm olgularda trombositopeni (trombosit değeri ≤83.000/ mm³) saptanmış ve fibrinojen değerinin 1.0 g/L'den büyük olduğu iki olguda trombosit. süspansiyonu verilmesi sorunu düzeltmişken fibrinojen değerinin düşük olduğu olgularda trombosit süspansiyonu verilmesi etkisiz olmuş ve koagülopati TDP verilerek düzeltilmiştir (52).



MT sonrasında gelişen koagülopatinin kombine bir defisit sonocu meydana geldiği kabul edilebilir. Sadece trombosit düzeyi veya spesifik pıhtılaşma faktörleri üzerine odaklanmak en uygun tedavi yaklaşımı değildir.

D) Yaygın damar içi pıhtılaşma

DIC; koagülasyonun sistemik ve aşırı aktivasyonuna sekonder olarak gelişen kazanılmış bir sendromdur. DIC, trombin ve fibrinin aşırı yapımına bağlı hemostatik defektlerle beraber trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aşırı kullanımının birlikte olduğu bir tablodur. DIC, pek çok klinik durumda karşımıza çıkabildiği gibi MT tedavisini de zorlaştırır.

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar travma olgularında verilen toplam kan miktarı ile hemostaz bozukluğunun ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ve trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aşırı kullanımının basit hemodilüsyondan daha önemli olduğunu düşündürmektedir (30, 53, 54).

Travma olgularında iki ana mekanizma DIC gelişiminden sorumlu görünmektedir. Birincisi doku travmasının yeri ve ağırlığıdır. İkincisi şok ve doku anoksisinin gelişip gelişmediğidir. Kafa travması olgularında koagülopati gelişme sıklığı özellikle yüksektir. Faringer ve ark. yaptıkları bir çalışmada beyin hasarı ile birlikte olan künt veya delici travmalarla hastaneye gelen olguların %40'ından fazlasında ilk bakılan koagülasyon testlerinin anormal olduğunu buna karşın beyin hasarı olmadan sadece künt travmaya maruz kalan olgularda bu oranın 0 olduğunu saptamışlardır (2). Künt kafa travmalarından sonra doku faktörünün ekstrasvasyonu sonucu kazadan sonraki 1-4 saat içinde meydana gelen DIC sendromunun mortalitesi yüksektir (55). Masif kafa travması geçirmeyen ve önceden ciddi bir hastalığı olmayan olgularda hayatı tehdit eden koagülopati ancak pH değeri 7.1'den düşükse, vücut ısısı 34°C'ın altında ise, travma skoru 25'in üzerinde ise ve sistolik kan basıncı 70 mm Hg'dan düşükse gelişebilir. Risk faktörlerinin tamamının varlığında koagülopati gelişme sıklığı %98 düzeyine çıkar (30).

MT yapılan olgularda DIC gelişme riski olan hasta gruplarını araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Mannucci ve ark. elektif, acil veya travma cerrahisi sırasında veya erken postoperatif dönemde aşırı kanama sonucu MT yapılan 172 hastada hemostatik sistemdeki değişiklikleri araştırmışlardır. Olguların %30'unda dekompanse DIC gelişmiştir ve verilen tam kan veya eritrosit süspansiyonu sayısı ile hemostaz parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (56). Elektif veya acil girişimler ve ağır travma sırasında 10 üniteden daha fazla kan transfüzyonu yapılan 64 hastalık bir seride Hewson ve

ark. koagülopatinin ilk başta hemodilüsyonla ilişkili olduğunu ancak daha sonra önceden var olan hipotansiyon ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (57). Bu nedenle eldeki verilere dayanarak hangi hasta grubunda (elektif, acil girişimler veya travma) DIC gelişme riskinin daha yüksek olduğu tahmin edilememektedir.

Elektif cerrahi girişimlerde MT sonucu DIC gelişmesi sık rastlanan bir durum değildir. Skolyoz nedeni ile posterior enstrumantasyon yapılan ve MT gereken ASA değeri I-II olan 32 hastanın hiç birinde DIC gelişmemiştir (3). 17 olguda klinik olarak cerrahi kanamada artma saptanmış ve 14 olguda 10 mL/kg dozda verilen TDP ile cerrahi kanama azalmış ve durmuştur. Bu bulgular da doku anoksisini önlenirse ve cerrahi travma kontrol altında tutulursa MT'a rağmen DIC gelişme riskinin çok fazla olmadığını düşündürmektedir.

II) MT'daki Koagülopatinin Tedavisi

A) Tanı

Travma, cerrahi girişim ve MT sonrası pıhtılaşma sistemindeki değişimleri monitörize etmek için çok sayıda girişim yapılmış; ancak iyi sonuçlar elde edilmemiştir. Elimizde MT yapılmış kritik hastaların tedavisini düzenlemekte yol gösterici olacak basit, güvenilir ve hızlı testler yoktur. Elimizdeki testler pıhtılaşmada görev alan özel faktörlerin düzeyini veya pıhtılaşma fonksiyonunu ölçer.

Trombosit sayısı otomatik sayıcılar yardımı ile hızlı bir şekilde öğrenilebilen tek pıhtılaşma göstergesidir. Hemostazı değerlendirmekte kullanılan klasik testlerin tümünde kan ürünlerinin santrifüjü gereklidir ve 30 dakikadan önce sonuç alınamaz. Trombositlerin pıhtılaşmada önemli bir rolü olmasına rağmen trombositopeni koagülopatinin spesifik bir göstergesi değildir. Trombositopeninin önemli olup olmadığı trombosit fonksiyonlarının normal olup olmaması, hemoglobin konsantrasyonunun yeterli olup olmaması ve tüketim koagülopatisinin olup olmamasına göre yorumlanır. Bu soruların cevaplarına göre koagülopatinin nedeni doğru olarak saptanmaya çalışılır.

MT yapılan olgularda koagülopatinin gelişip gelişmeyeceğinin önceden tahmin edilmesinde KZ ölçümünün yararı araştırılmıştır. KZ, cerrahinin ve transfüzyonun başlangıcında uzar (58) ve birkaç gün boyunca yüksek kalır (59) ve kanayan ve kanamayan hastaları ayırt etmemizi sağlamaz (5). Sonuç olarak MT olgularında KZ ölçümlerinin bir yararı yoktur.



Faktör V, VII ve IX düzeyleri normalin %50'sinin altına düştüğünde PT ve aPTT değerlerinde uzama olur (60). Koagülasyon faktörlerinin miktarlarının normal olduğu ancak; fibrinojen düzeyinin düşük olduğu durumlarda da (ör: konjenital afibrinojenemi) PT ve aPTT değerlerinin uzun olduğu unutulmamalıdır. MT yapılan hastalarda PT ve aPTT değerlerinin uzun olması çok sık rastlanan bir bulgudur (2, 3, 5, 7, 51, 52, 54, 57). PT ve aPTT oranında (ölçülen değer/kontrol değeri) hafif uzamalar MT yapılan hastalarda kanamanın tahmin edilmesinde yol gösterici olamazlar (5). Ciavarella ve ark. PT veya aPTT oranının 1.8 kat veya daha fazla arttığı durumlarda mikrovasküler kanama olasılığının %80-85 arasında olduğunu saptamışlardır (61). Bu durumda, eğer fibrinojen seviyesinin yeterli ise, faktör V ve VIII düzeyleri normalin %30'undan daha azdır (61) ve koagülasyon faktörleri mutlaka yerine konulmalıdır (4, 61). Eğer fibrinojen seviyesi azalmış ise (fibrinojen değeri <0.75 g/L) PT veya aPTT oranının 1.5 kat veya daha fazla arttığı durumlarda faktör V ve VIII düzeyleri normalin %20'sinden daha az demektir (52). Özet olarak PT ve aPTT değerlerinde sadece ciddi uzamalar klinik olarak bir anlam ifade eder.

Koagülasyon parametrelerini yatak başında değerlendirmemizi sağlayacak cihazlar geliştirilmeye çalışılmış; ancak iyi sonuçlar elde edilememiştir. Bu cihazların en bilineni tromboelastografidir. Tromboelastograf, rutin kardiyak cerrahiden sonra cerrahi kanama ve koagülopatiyi ayırmakta yararlıdır. Ancak, tromboelastografin pozitif prediktif değeri düşüktür ve MT tedavisinde yararlığı konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

B) Koagülopatinin tedavisi

MT ile birlikte olan koagülopatinin tedavisi karmaşıktır.

1) Tedavinin amacı

Mikrovasküler kanamanın nedeninin saptanması kolay değildir ve hekimin hastayı yaşatmak için acil müdahalede bulunması gerekmektedir. Transfüzyonun yaratabileceği sorunların ve ek risklerin de düşünülmesi gerekmektedir ve hastaya mümkün olan en az kan ürünü vermek gerekmektedir; bu, durumu daha da karıştırmaktadır. Kan yolu ile HIV bulaşma riski 1/36000 ile 1/59000 transfüzyon ünite arasındadır ve AntiHCV antikorunun bakılması transfüzyon sonrası hepatit C sıklığını azaltmakta ancak tam olarak ortadan kaldırmamaktadır.

Eritrosit verilen hastalarda hemolitik reaksiyonlar ve sıvı yüklenmesi; trombosit verilen hastalarda ise majör alerjik reaksiyonlar ve bakteriyel kontaminasyon en sık görülen ve ciddi sonuçları olabilen transfüzyon

reaksiyonlarıdır (62). Bu risklerden dolayı hastaya zarar verebilecek fizyolojik eksiklikleri düzeltmek için kan ürünlerinin verilmesi düşünülmelidir. Devam eden kanama ve MT bağlamında transfüzyon reaksiyonları ve riskleri düşünmenin bir mantığı yoktur. Hemostatik kan bileşenleri sadece klinik koagülopatinin tedavisinde kullanılmalıdır; ancak bilinen hemostatik sorunu olan hastalarda invazif girişimlerden önce veya kanamanın felakete neden olabileceği beyin cerrahisi girişimleri gibi bazı özel durumlarda cerrahi etmenler hemostatik kan bileşenlerinin transfüzyonunu gerektirebilir.

MT gerektiren hastalarda TDP ve/veya trombosit konsantrasyonlarının profilaktik kullanımının etkili olduğunu gösteren bir çalışma yoktur (4, 5, 56). Potansiyel olarak gereksiz olan profilaktik transfüzyonlar hastaların fazla sayıda verici ile karşılaşmasına neden olurlar ve transfüzyon reaksiyonlarının sıklığında artmaya yol açabilirler (63, 64). Eğer mümkün olursa tek vericiden alınan plazma veya trombositlerin transfüzyonu tercih edilmeli ve hastanın maruz kalacağı riskler azaltılmaya çalışılmalıdır.

2) Koagülopatinin tedavisi

Erber ve ark. kanamalı bir hastanın resusitasyonu için kullanılacak kan ürünleri ve diğer sıvılarla ilgili yararlı bir özet yapmışlardır. Başlangıçta kristalloid veya kolloid sıvılar verilerek normovolemi korunmaya çalışılır. Kaybedilen ve yerine konulan kan miktarı arttıkça eritrosit süspansiyonu, TDP ve trombosit süspansiyonu gibi kan ürünleri klinik ve laboratuvar değişkenler dikkate alınarak verilir. Farmakolojik ajanlar daha geç dönemde verilebilir (protamin sulfat fazla heparinin etkilerini antagonize eder; desmopressin cerrahi kanamanın özellikle de kalp cerrahisinden sonra görülen kanamanın tedavisinde kullanılır; aprotinin kullanımı travma ve MT bağlamında gündeme gelmiş olup kullanımının yararlı olduğu kontrollü bir çalışma ile gösterilememiştir; rekombinant aktiflenmiş faktör VII (rFVIIa) umut vaat eden ve araştırılan yeni bir ajandır). Erber ve ark.'nın önerdiği bu şematik yaklaşım kanamanın giderek arttığı ve koagülopatinin monitörize edilebildiği ve beklendiği elektif cerrahi girişimlerde uygulanabilir ve cazip bir yöntemken travma hastalarında durum farklı olacaktır.

Kaza anı ile hastaneye varış arasında travma hastaları kristalloid ve kolloidlerle kısmen yerine konmuş bilinmeyen miktarda kan kaybetmişlerdir (65). Doku travması, şok, doku anoksisi ve hipotermi DIC gelişimine katkıda bulunurlar ve pıhtılaşma testlerinin sonuçları da hemen çıkmaz. Hekimler instabil bir duruma acil olarak müdahale etmek zorunda kalırlar.



Normoterminin sağlanması ve düşük hemoglobin değerinin yükseltilmesi tedavinin temelini oluşturur. Vücut ısısının normal değerlerde tutulması, kan kaybının azaltılmasında oldukça basit ve en etkili stratejilerden birisidir. Ne yazık ki normoterminin sağlanması travma sırasında çok kolay gözden kaçan bir husustur. Eğer hipotermik bir hasta cerrahi bir neden olmadan kanıyor ise vücut ısısının normal değerlere getirilmeye çalışılması ilk yapılması gereken girişimdir. Hasta ısıtılıp vücut ısısı normal değerlere döndüğünde hipotermiye bağlı kanamada düzelme meydana gelecektir.

Düşük hemoglobin değerinin yükseltilmesi, hemostazın normalleştirilmesinde pıhtılaşma faktörleri verilmesinden önce yapılması gereken bir işlemdir. Eğer şartlar uygun ise bir seferde bir ünite allojenik eritrosit süspansiyonu verip tranfüzyonunun hemostaz üzerine olan etkilerini monitörize edip gerekirse ek eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. MT bağlamında yeterli hemostazın sürdürülmesi için gerekli ideal hemoglobin değerinin ne olduğu bilinmemekle beraber oksijen transportu ve sunumu için gerekli olandan daha yüksek olduğu sanılmaktadır.

TDP ve trombosit süspansiyonu gibi kan ürünleri klinik gözlem ve pıhtılaşma testlerinin sonuçları dikkate alınarak verilmelidir. PT ve aPTT değerlerinde anlamlı uzama pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik olduğunu gösterir ve bu eksiklik TDP verilerek tedavi edilir. Fibrinojen düzeyindeki azalmalar da TDP verilerek düzeltilir. Koagülasyon faktör düzeylerini yeterli miktarda arttırmak ve kritik değerlerin üzerine çıkarmak için yüksek miktarlarda TDP vermek gerekebilir: 5-20 mL/kg arasında dozlar önerilmektedir. Ortalama bir erişkinde dört ünite TDP başlangıç için yeterli olur; ancak devam eden kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi göz önüne alınarak ek dozlar verilmelidir (6). Hirshberg ve ark. aşırı kanamalı travma olgularında eritrosit transfüzyonu ile beraber TDP verilmeye başlanmasını ve böylece dilüsyonel koagülopatinin önlenmesini önermektedirler (65).

TDP verilmesine rağmen fibrinojen konsantrasyonu 1.0 g/L'den düşük ise ciddi enfeksiyon riski taşımaya rağmen kriyopresipitat (fibrinojen, faktör VIII, Faktör XIII ve von Willebrand faktör içeren konsantre ürün) verilmesi gerekebilir. Dozu 1 ünite/7-10 kg'dır. Trombosit süspansiyonu trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu ile beraber olan klinik koagülopatinin tedavisinde kullanılır. MT yapılan hastaların büyük bir kısmında trombositopeni gelişebileceği; ama trombositopeni sonucu her hastada ciddi kanama olmayacağı unutulmamalıdır. Tam kan kullanımının çok azalması veya tamamen ortadan kalkmasından sonra MT

sonrası gelişen koagülopatinin tedavisinde TDP verilmesinin trombosit süspansiyonu verilmesinden önce yapılmasının daha doğru olduğunu gösteren klinik ve laboratuvar veriler elde edilmiştir (3, 6, 7, 52). Diğer yandan başka iki çalışmada MT yapılan hastalarda trombosit süspansiyonu verilmesinin sağ kalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir (30, 66). Günümüzde hangi hastanın hemostatik kan bileşenlerinin (trombosit veya TDP) transfüzyonundan fayda göreceğini tahmin etmemizi sağlayacak bir monitörizasyon olanağından ne yazık ki mahrumuz.

Çeşitli hayvan deneyleri, olgu sunumları ve küçük sayılı serilerde rFVIIa'nın hemostatik kan bileşenlerinin (trombosit veya TDP) transfüzyonundan fayda görmeyen olgularda yararlı olabileceğini bildirilmiştir (67-70). rFVIIa, ilk olarak eksojen FVIII konsantrasyonlarına direnç gelişen hemofili A olgularının tedavisinde kullanılmışken sonradan ciddi hemostatik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (71). Bu yeni ajanın mikrovasküler kanamanın tedavisinde kullanımına ait ilk sonuçlar etkileyicidir; ama bu pahalı ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini gösterecek kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

III) Sonuç

MT olgularında gelişen koagülopatinin patofizyolojisi karmaşık olup anesteziyologlar, hematologlar, cerrahlar ile laboratuvar ve kan ürünleri konusunda destek veren birimlerin işbirliğini gerektirir. Travma olgularında doku hasarı ve anoksi sonucu meydana gelen DIC MT tedavisini zorlaştırır. Sonuç olarak mikrovasküler kanamanın nedenini bulmak zorlaşır. MT yapılan olgularda kanamanın esas nedeninin trombositopeni olduğu yolundaki klasik görüş terk edilmelidir. MT ve cerrahi ile ilişkili olarak gelişen koagülopati karmaşık, multifaktöryel ve multiselüler bir olaydır. Trombosit, fibrinojen ve eritrositler arasında karşılıklı etkileşim önemliyen sıvı replasmanında kullanılan sıvıların özellikleri, hipotermi ve pıhtılaşma faktörlerinde meydana gelen değişiklikler gözden kaçırılmamalıdır.

Elimizde hemostazı değerlendirmemizi sağlayabilecek güvenilir yatak başı monitörler olsa idi koagülopatilere doğru tanı koymak ve kan ürünlerini doğru kullanmak mümkün olacaktı. Bu tarz monitörlere acil gereksinim olduğu kesindir.

Zamanla kullanılan kan ürünleri değiştiği için kanamalı hastaların tedavisi de değişmiştir. Bu hastalarda kanamayı etkileyebilecek tüm etmenler göz önüne alınmalıdır. Kan ürünleri uygun testler yapıldıktan sonra ve aktif kanayan



hastalara verilmelidir. Masif olarak kanayan travma olgularında mikrovasküler kanamaya standart bir tedavi uygulamak kolay değildir. Elektif cerrahi girişimlerde doku travması daha kontrollü olur, normovolemi daha kolay sağlanır, doku anoksisi önlenebilir ve koagülasyon değişkenlerinin monitörizasyonu ve eksikliklerin saptanması için daha fazla zaman vardır. Bu bağlamda kaogülopati daha sık olarak pıhtılaşma faktörlerinin miktarındaki azalmaya bağlı olup TDP verilmesi tedavinin ilk basamağını oluşturur.

Kanama ve MT ile uğraşırken bir anesteziyolog iki önemli noktayı aklıda tutmalıdır (72). Önceden var olan bazı kanama bozuklukları sessiz seyrederek ve travma ve majör cerrahi girişim gibi streslerin varlığında kendini gösterir. Bu nedenle kanama bozukluğunu düşündüren bulguların varlığında bu hastaların postoperatif dönemde ayrıntılı incelenmesi gerekir. İkinci önemli nokta MT yapılan hastaların önemli bir kısmında postoperatif dönemde ciddi trombotik sorunlar gelişebilir. Bu yüzden koagülopatinin kanamalı ilk safhası kontrol altına alınır alınmaz trombotik komplikasyonları önlemeye yönelik çalışmalara başlanmalıdır.

Aksi halde MT tedavisi eksik kalacaktır (72).

KAYNAKLAR

1. Isbister JP. Blood Transfusion. In Bertsen AD, Soni N (ed):(2003) Oh's Intensive Care Manual. Edinburgh : Butterworth Heinemann, pp:915-926
2. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD. (1993) Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma*; 34: 481-5; discussion 485-7.
3. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. (1995) Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg*; 80: 336-42.
4. Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM, et al. (1986) Prophylactic platelet administration during massive transfusion. A prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg*; 203: 40-8.
5. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. (1979) Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg*; 190: 91-9.
6. Hiippala S. (1998) Replacement of massive blood loss. *Vox Sang*; 74(Suppl 2): 399-40.
7. Leslie SD, Toy PT. (1991) Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol*; 96: 770-3.
8. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. (2000) Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth*; 85: 487-91.
9. Guay J, Ozier Y, de Moerloose P, Samama CM, Belisle S, Hardy JF. (1998) Polytrauma and hemostatic anomalies (French). *Can J Anaesth*; 45: 683-91.
10. Ng KF, Lam CC, Chan LC. (2002) In vivo effect of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*; 88: 475-80.
11. Ruttman TG, James MF, Finlayson J. (2002) Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth*; 89: 226-30.
12. Simmons RL, Collins JA, Heisterkamp CA 3rd, Mills DE, Andren R, Phillips LL. (1969) Coagulation disorders in combat casualties. I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. III. Post-resuscitative changes. *Ann Surg*; 169: 455-82.
13. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, et al. (1995) Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg*; 81: 1235-42.
14. Samama CM. (1995) Traumatic emergencies and hemostasis (French). *Cah Anesthesiol*; 43: 479-82.
15. Mardel SN, Saunders FM, Allen H, et al. (1998) Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth*; 80: 204-7.
16. Strauss RG. (1981) Review of the effects of hydroxyethyl starch on the blood coagulation system. *Transfusion*; 21: 299-302.
17. Traylor RJ, Pearl RG. (1996) Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg*; 83: 209-12.
18. de Jonge E, Levi M. (2001) Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med*; 29: 1261-7.
19. Boldt J, Muller M, Heesen M, Heyn O, Hempelmann G. (1996) Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Intensive Care Med*; 22: 1075-81.
20. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, et al. (2002) The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg*; 95: 858-65.
21. Knutson JE, Deering JA, Hall FW, et al. (2000) Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesth Analg*; 90: 801-7.
22. Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, et al. (1999) Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesth Analg*; 88: 992-8.
23. Haynes GR, Bailey MK. (2000) Excessive use of hetastarch: an iatrogenic cause of bleeding and hypocalcemia? *Anesth Analg*; 90: 1455-6.
24. Hardy JF, de Moerloose P, Samama M, et al. (2004) Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Canadian Journal of Anesthesia* 51:293-310
25. Rohrer MJ, Natale AM. (1992) Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *CritCare Med*; 20:1402-5.
26. Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H. (1985) Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia. *Thromb Res*; 37: 503-12.
27. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, et al. (1992) Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J ThoracCardiovasc Surg*; 104:108-16.
28. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. (1994) Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost*; 71: 633-40.
29. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter (1996) A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*; 347: 289-92.
30. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, Kenny-Moynihan M, Burch JM, Galloway B. (1997) Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*; 42: 857-61; discussion 861-2.
31. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. (1990) Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the



- patient requiring massive transfusion. *Am J Surg*; 160: 515–8.
32. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. (1991) Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood*; 78: 154–62.
 33. Isbister JP. Haemostatic Failure. In Bertsen AD, Soni N (ed): (2003) *Oh's Intensive Care Manual*. Edinburgh : Butterworth Heinemann, pp:941-953
 34. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. (2002) Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha(IIb)beta(3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood*; 99: 3978–84.
 35. Ouaknine-Orlando B, Samama CM, Riou B, et al. (1999) Role of the hematocrit in a rabbit model of arterial thrombosis and bleeding. *Anesthesiology*; 90: 1454–61.
 36. Eberst ME, Berkowitz LR. (1994) Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med*; 96: 168–79.
 37. Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, Den Hartog E, Heethaar RM. (1993) Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am J Physiol*; 264(4 Pt 2): H1239–44.
 38. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. (1994) The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol*; 86: 347–50.
 39. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. (1988) Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion*; 28: 406–11.
 40. Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. (1983) Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis*; 13: 379–84.
 41. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. (2001) Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion*; 41: 977–83.
 42. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, et al. (1992) Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 104: 94–107.
 43. McLoughlin TM Jr, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bunker R. (1996) Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg*; 83: 459–65.
 44. Friesen RH, Campbell DN, Clarke DR, Tornabene MA. (1997) Modified ultrafiltration attenuates dilutional coagulopathy in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg*; 64: 1787–9.
 45. Naik SK, Knight A, Elliott M. (1991) A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation*; 84(5 Suppl): III422–31.
 46. Triplett DA. (2000) Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem*; 46(8 Pt 2): 1260–9.
 47. Fitzgerald DJ. (2001) Vascular biology of thrombosis: the role of platelet-vessel wall adhesion. *Neurology*; 57(5 Suppl 2): S1–4.
 48. Fuss C, Palmaz JC, Sprague EA. (2001) Fibrinogen: structure, function, and surface interactions. *J Vasc Interv Radiol*; 12: 677–82.
 49. Nurden AT, Nurden P. (1993) A review of the role of platelet membrane glycoproteins in the platelet-vessel wall interaction. *Baillieres Clin Haematol*; 6: 653–90.
 50. Calvete JJ. (1995) On the structure and function of platelet integrin alpha IIb beta 3, the fibrinogen receptor. *Proc Soc Exp Biol Med*; 208: 346–60.
 51. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. (1995) Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*; 81: 360–5.
 52. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. (1988) Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology*; 69: 839–45.
 53. Harke H, Rahman S. (1980) Haemostatic disorders in massive transfusion. *Bibl Haematol*; 46: 179–88.
 54. Harvey MP, Greenfield TP, Sugrue ME, Rosenfeld D. (1995) Massive blood transfusion in a tertiary referral hospital. Clinical outcomes and haemostatic complications. *Med J Aust*; 163: 356–9.
 55. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. (1996) Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg*; 131: 923–7; discussion 927–8.
 56. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G. (1982) Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sang*; 42: 113–23.
 57. Hewson JR, Neame PB, Kumar N, et al. (1985) Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med*; 13: 387–91.
 58. Harrigan C, Lucas CE, Ledgerwood AM, Mammen EF. (1982) Primary hemostasis after massive transfusion for injury. *Am Surg*; 48: 393–6.
 59. Harrigan C, Lucas CE, Ledgerwood AM, Walz DA, Mammen EF. (1985) Serial changes in primary hemostasis after massive transfusion. *Surgery*; 98: 836–44.
 60. Turi DC, Peerschke EI. (1986) Sensitivity of three activated partial thromboplastin time reagents to coagulation factor deficiencies. *Am J Clin Pathol*; 85: 43–9.
 61. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al. (1987) Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol*; 67: 365–8.
 62. Kleinman S, Chan P, Robillard P. (2003) Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev*; 17: 120–62.
 63. Blumberg N, Laczin J, McMican A, Heal J, Arvan D. (1986) A critical survey of fresh-frozen plasma use. *Transfusion*; 26: 511–3.
 64. Anonymous. (1998) Guideline for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J*; 88: 1344–7.
 65. Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, Scott BG, Wall MJ Jr, Mattox KL. (2003) Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma*; 54: 454–63.
 66. Cinat ME, Wallace WC, Nastanski F, et al. (1999) Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg*; 134: 964–8; discussion 968–70.
 67. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D, et al. (2000) Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 11(Suppl 1): S121–7.
 68. Hendriks HG, van der Maaten JM, de Wolf J, Waterbolk TW, Slooff MJ, van der Meer J. (2001) An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg*; 93: 287–9.
 69. Arkin S, Blei F, Fetten J, et al. (2000) Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 11: 255–9.
 70. Poon MC, d'Oiron R. (2000) Recombinant activated factor VII (NovoSeven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 11(Suppl 1): S55–68.
 71. Hedner U. (2000) NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 11(Suppl 1): S107–11.
 72. Koh MB, Hunt BJ. (2003) The management of perioperative bleeding. *Blood Rev*; 17: 179–85.