

*TARD Transfüzyon ve Hemostaz Bilimsel kurulu tarafından , ESA ‘nın yayınlamış olduğu “ Ciddi Perioperatif Kanama Yönetimi Kılavuzundan” dilimize uyarlanmıştır.

Eur J Anaesthesiol 2017; 34:332–395

Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Aamer B. Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Guidrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lance', Juan V.L. Pitarch, Susan Mallett, Jens Meier, Zsolt L. Molnar, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Jakob Stensballe, Philippe J.F. Van der Linden, Anne J. Wikkelsø, Patrick Wouters, Piet Wyffels and Kai Zacharowski

The management of perioperative bleeding involves multiple assessments and strategies to ensure appropriate patient care. Initially, it is important to identify those patients with an increased risk of perioperative bleeding. Next, strategies should be employed to correct preoperative anaemia and to stabilise macrocirculation and microcirculation to optimise the patient's tolerance to bleeding. Finally, targeted interventions should be used to reduce intraoperative and postoperative bleeding, and so prevent subsequent morbidity and mortality. The objective of these updated guidelines is to provide healthcare professionals with an overview of the most recent evidence to help ensure improved clinical management of patients. For this update, electronic databases were searched without language restrictions from 2011 or 2012 (depending on the search) until 2015. These searches produced 18 334 articles. All articles were assessed and the existing 2013 guidelines were revised to take account of new evidence. This update includes revisions to existing recommendations with respect to the wording, or changes in the grade of recommendation, and also the addition of new recommendations. The final draft guideline was posted on the European Society of Anaesthesiology website for four weeks for review. All comments were collated and the guidelines were amended as appropriate. This publication reflects the output of this work.

From the Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Evangelical Hospital Vienna, Vienna, Austria (SAKL), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom (ABA), Department of Anaesthesiology, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark (AA, JS), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, CHU De Grenoble Ho[^]pital, Michallon, Grenoble, France (PA), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spain (CA), Department of General Surgery, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania (GB), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, University Hospital 'Federico II', Napoli, Italy (EDR), Department of Anaesthesiology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, United States (Dfa), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Emergency Institute for Cardiovascular Disease, Bucharest, Romania (DCF), Department of Anaesthesiology, University Hospital of Innsbruck, Innsbruck, Austria (DFr), Department of Anaesthesiology, Children's University Hospital Zurich, Zu[^]rich, Switzerland (TH), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Klinikum Straubing, Straubing, Germany (MJ), Department of Anaesthesiology & Pain Medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands (MDL), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Hospital Clinico Universitario Valencia, Valencia, Spain (JVL), Department of Anaesthesia, Royal Free Hospital, London, United Kingdom (SM), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, General Hospital Linz, Linz, Austria (JM), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, University Hospital of Szeged, Szeged, Hungary (ZLM), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Franziskus Hospital, Bielefeld, Germany (NRM), Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Groupe Hospitalier Cochin, Paris, France (CMS), Department of Anaesthesiology, CHU Brugmann, Brussels, Belgium (PJFVDL), Department of Anaesthesiology, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark (AJW), Department of Anaesthesiology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium (PWö, PWy) and Department of Anaesthesiology & Intensive Care, University Frankfurt/Main, Frankfurt am Main, Germany (KZ)

Correspondence to Sibylle A. Kozek-Langenecker, Department of Anaesthesiology & Intensive Care, Evangelical Hospital Vienna, Hans-Sachs-Gasse 10-12, 1180 Vienna, Austria; E-mail: sibylle.kozek@aon.at

1.Özet: Öneriler, tavsiyeler ve açıklamalar:

Öneri düzeyi koyu renk ile gösterilmiştir. (Tablo 1)

	Risk/yarar oranının netliği	Kanıtın kalitesi	Etkiler
1A Güçlü öneri Kanıt kalitesi yüksek	Yarar riskten veya zarardan belirgin fazla veya Zarar/risk yarardan belirgin fazla	RCT'lardan, tutarlı ileri araştırma yarar, zarar ile ilgili sonuçları değiştirmeyecektir	Kuvvetli öneri çoğu hastaya çekinmeden uygulanabilir
1B Güçlü öneri Kanıt kalitesi orta düzeyde	Yarar riskten veya zarardan belirgin fazla veya Zarar/risk yarardan belirgin fazla	RCT'lardan, (ancak önemli tutarsızlıklar, metod sorunu olan RCT) İleri araştırma yarar, zarar ile ilgili sonuçları değiştirmeyebilir.	Kuvvetli öneri çoğu hastaya uygulanabilir
1C Güçlü öneri Kanıt kalitesi zayıf	Yarar riskten veya zarardan görünüyor veya Zarar/risk yarardan fazla görünüyor	Gözlemsel çalışmalar, sistematik olmayan klinik deneyimler veya Ciddi metod sorunu olan RCT, etkisi değerlendirilemiyor	Kuvvetli öneri, Daha kaliteli kanıtlar ortaya çıktığında değişebilir
2A Zayıf öneri Kanıt kalitesi yüksek	Yarar ve risk veya zarar benzer	RCT'lardan, tutarlı ileri araştırma yarar, zarar ile ilgili sonuçları değiştirmeyecektir	Zayıf öneri, etki şartlara göre değişebilir
2B Zayıf öneri Kanıt kalitesi orta derecede	Yarar ve risk veya zarar benzer veya yarar, zarar, risk ölçülemiyor	RCT'lardan, (ancak önemli tutarsızlıklar, metod sorunu olan RCT) İleri araştırma yarar, zarar ile ilgili sonuçları değiştirmeyebilir.	Zayıf öneri Alternatif öneriler başka koşullarda başka sonuçlar oluşturabilir.
2C Zayıf öneri Kanıt kalitesi zayıf	yarar, zarar, risk ölçülemiyor veya yarar ve risk veya zarar benzer	Gözlemsel çalışmalar, sistematik olmayan klinik deneyimler veya Ciddi metod sorunu olan RCT, etkisi değerlendirilemiyor	Çok zayıf öneri, sonuçlar başka alternatifler nedenlerle ortaya çıkabilir.

1.1. Koagulasyon durumunun değerlendirilmesi

Cerrahi veya invazif girişimler öncesinde yapılandırılmış hasta görüşmeleri veya standardize edilmiş soru formlarının kullanılmasını öneririz, bu formlar klinik ve ailevi kanama öyküsü ve hastanın kullandığı medikasyona dair detaylı bilgiyi içermelidir. **1C**

Elektif cerrahi için aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), INR (international normalized ratio) ve platelet sayımı gibi konvansiyonel koagulasyon tarama testlerinin rutin kullanımı yerine kanama ve ilaç öyküsüne dair standardize soru formlarının kullanımının tercih edilmesini öneririz. **1C**

Perioperatif kanama durumunda kişiselleştirilmiş hemostatik yaklaşıma yol gösterici olması için tanımlanmış tetikleyiciler ile VHA (viskoelastik hemostatik test) koagulasyon monitorizasyonunu birleştiren yaklaşım algoritmalarının kullanımını öneririz. **1C**

VHA yokluğunda konvansiyonel koagulasyon testlerine dayanan ve tanımlanmış tetikleyicileri birleştiren yaklaşım algoritmaları kullanılmasını öneririz. **1C**

1.1.1. Platelet fonksiyonunun değerlendirilmesi

Preoperatif platelet fonksiyon testlerinin yalnızca pozitif kanama öyküsü varlığında kullanılmasını tavsiye ederiz. **2B**

Preoperatif platelet fonksiyon testlerinin tıbbi durumlar nedenli veya antiplatelet ilaç kullanımı nedeniyle azalmış platelet fonksiyonunu göstermek için kullanılmasını tavsiye ederiz.

Kanama zamanı birçok değişkenden etkilenebilir ve kanama riskini sınıflandırmak için yararlı değildir. **C**

1.2. Preoperatif ve postoperatif aneminin düzeltilmesi

Preoperatif anemi yetişkin ve çocuklarda birçok duruma ve cerrahiye bağlı perioperatif kan transfüzyonunun önemli bir göstergesidir ve olumsuz durumlarla ilişkili olabilir. **B**

Kanama riski olan hastalar cerrahiden 3-8 hafta öncesinde anemi açısından değerlendirilmelidir. **1C**

Anemi varlığında nedenin araştırılmasını öneririz (demir eksikliği, renal yetmezlik veya inflamasyon) **1C**

Demir eksikliğinin demir desteği ile tedavi edilmesini öneririz. **1B**

İntravenöz demir kullanımının oral demir kullanımına tercih edilmesini öneririz. **1C**

Aneminin diğer nedenleri dışlandı veya tedavi edildiyse eritropoetin uyarıcı ajanların kullanımını tavsiye ederiz. **2B**

Otolog kan donasyonu yapıldıysa preoperatif anemiden ve artmış transfüzyon oranlarından kaçınmak adına demir ve/veya eritropoetin stimule edici ajanların kullanımını tavsiye ederiz. **2C**

Preoperatif anemisi olan hastalarda restriktif bir transfüzyon stratejisi doğrultusunda intravenöz demir ve eritropoetin kombinasyonunun kullanımını öneririz. **1C**

Preoperatif anemisi olan ve kanser dışı nedenler için elektif operasyon planlanan hastalarda cerrahinin anemi düzeltilene dek ertelenmesini öneririz. **1C**

Cerrahiyi takiben anemik hastalarda intravenöz demir kullanımını tavsiye ederiz. **2C**

1.3. Dolaşımın optimize edilmesi

Cerrahi prosedür boyunca kardiyak ön yükün agresif ve zamanında stabilize edilmesini öneririz. **1B**

Kontrolsüz kanama olgularında, kardiyak ön yük ve/veya permisif hipotansiyon için daha düşük eşikler düşünülebilir. **2C**

Stabil durumdaki interstisyel boşluğu aşacak düzeyde ve optimal bir kardiyak ön yükün ötesinde kristaloid veya kolloid kullanımına bağlı sekonder hipervolemiden kaçınılmasını öneririz. **1B**

Santral venöz basıncın (CVP) ve pulmoner arter oklüzyon basıncının, şiddetli kanama sırasında sıvı tedavisine ve ön yükün optimize edilmesine rehberlik eden tek değişken olarak kullanılmasını önermeyiz. Sıvıya yanıtın dinamik değerlendirmesi ve bunun yerine kalp debisinin non-invaziv ölçümü düşünülmelidir. **1B**

Ekstraselüler sıvı kayıplarının izotonik kristalloidlerle zamanında ve protokol bazlı replasmanını öneririz. **2C**

Kristaloidlerle kıyaslandığında, albümin ve HES (hidroksietil nişasta) gibi izo-onkotik kolloidlerle hemodinamik stabilizasyon daha az doku ödeme neden olur. **C**

Şiddetli kanamalı hastalarda kolloidlerin infüzyonu, fibrin polimerizasyonu ve trombosit agregasyonu üzerine ilave etkiler ile dilüsyonel koagülopatiyi alevlendirebilir. **C**

Kristaloidler için ve izoonkotik preparatlar için temel bir çözücü olarak dengeli çözeltilerin kullanımını öneririz. **2C**

1.3.1. Transfüzyon tetikleyicileri

Aktif kanama sırasında 7 ile 9 g/dl arasında bir hedef hemoglobin konsantrasyonu öneririz.

Sürekli hemoglobin izlemi, trend monitörü olarak kullanılabilir. **C**

1.4. Oksijen fraksiyonu

Kanama hastalarında aşırı hiperoksiden de kaçınarak, inspiratuar oksijen fraksiyonunun, arteriyel hipoksemiye önlemek için yeterli düzeyde yüksek olmasını öneririz. [$PaO_2 > 26.7$ kPa (200 mmHg)]. **1C**

1.5. Doku perfüzyonunun monitorizasyonu

Doku perfüzyonunu, doku oksijenasyonunu ve akut kanama sırasında kan kaybının dinamiklerini izlemek için hematokrit (Hct)/hemoglobin, serum laktat ve baz açığı kombinasyonunun tekrarlı ölçümlerini öneririz. Bu parametreler, kardiyak output ve hacim durumunun dinamik parametreleri ölçülerek uzatılabilir (ör. stroke volüm varyasyonu (SVV), pulse pressure varyasyonu (PPV)), CO_2 açığı ve santral venöz oksijen saturasyonu.) **1C**

1.5.1 Normovolemik hemodilüzyon

Seçili durumlarda akut normovolemik hemodilüzyon (ANH) kullanımını öneririz. **2C**

ANH 'un kontrollü hipotansiyonla kombinasyonunu önermeyiz. **1B**

Önceden varolan veya edinilmiş koagülopati olan hastalarda, ANH kullanımında dikkatli olunması gerektiğini düşünürüz. **2C**

1.6. Labil kan ürünlerinin transfüzyonu

Tüm ülkelerin ulusal hemostabilite kalite sistemlerini uygulamasını tavsiye ederiz. **1B**

Allojenik kan ürünlerine maruziyetin azaltılmasında faydalı olan kısıtlayıcı bir transfüzyon stratejisini öneririz. **1A**

Taze donmuş plazma (FFP) ve trombositler için patojen inaktivasyonunu öneririz. **1C**

Transfüzyon için kullanılan labil kan bileşenlerinin lökositten arındırılmış olmasını öneririz. **1B**

Kan servislerinin hasta belirleme için standart çalışma prosedürlerini uygulamasını ve personelin transfüzyon reaksiyonlarının erken tanınması ve hızlı yanıt vermesi konusunda eğitilmesini tavsiye ederiz. **1C**

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarının (TRALI) başlangıcını önlemek için plazma içeren kan ürünleri için yalnızca erkeklere yönelik bir bağışçı politikası öneririz. **1C**

Birinci derece veya ikinci derece akrabalardan gelen tüm kırmızı kan hücresi (RBC), trombosit ve lökosit bağışı, alıcı immün yeterlikli olsa bile ışınlanmalı ve riskli hastalara transfüzyon yapılmadan önce tüm RBC, trombosit ve lökosit ürünleri ışınlanmalıdır. **1C**

Allojenik kan transfüzyonu, nozokomiyal enfeksiyonların artmış insidansı ile ilişkilidir. **B**

1.6.1 Depolama lezyonları

Eritrositlerin israfını en aza indirmek için kan hücrelerinde ilk giren ilk çıkar yöntemine göre RBC'lerin transfüzyonunu tavsiye etmekteyiz. **1A**

1.6.2 Hücre kurtarma (Cell Salvage)

Majör kardiyak ve ortopedik cerrahide kan korunmasında yardımcı olan kırmızı hücre kurtarmanın kullanılmasını öneririz. **1B**

Kardiyopulmoner baypass (CPB) uygulanan kalp ameliyatları sırasında kan korunmasında intraoperatif trombosit açısından zengin plazmaferezin rutin kullanımını **ÖNERMİYORUZ**. **1B**

Kirlenmiş abdominal içeriğin ilk tahliyesinin yapılması, ilave hücre yıkamanın yapılması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması şartıyla, bağırsak cerrahisinde hücre salvajının kontrendike kabul edilmemesini öneririz. **1C**

1.6.3 Plazma ve trombosit transfüzyonu

Hafif ile orta dereceli INR yüksekliğinin prosedür öncesi düzeltilmesi için plazma transfüzyonunun kullanılmasını önermeyiz. **1C**

Plazmadaki pıhtılaşma faktörü eksikliklerinin erken ve hedefe yönelik tedavisini öneririz. Pıhtılaşma faktörlerinin kaynakları, klinik duruma, kanama tipine, eksiklik türüne ve sağlanan kaynaklara bağlı olarak koagülasyon faktörü konsantreleri, kriyopresipitat veya yüksek hacimli plazmalardır. **1B**

Edinilmiş pıhtılaşma faktörü eksikliğinin tedavisinde, travma dışı kontrolsüz masif kanamalarda erken bir protokol (RBC: plazma: trombosit konsantreleri) düşünülmeli ve bunu mümkün olan en kısa sürede hedefe yönelik bir yaklaşım takip etmelidir. **2C**

Yüksek etkinlik ve minimal infektiviteye sahip olmaları nedeniyle koagülasyon faktörü konsantrelerini edinsel pıhtılaşma faktörü eksikliğinin primer tedavisi için öneririz. **2C**

Perioperatif kanama tedavisinde plazma transfüzyonunun rastgele kullanımının önlenmesini öneririz. **1C**

$50 \times 10^9/l^{-1}$ 'den daha düşük trombosit değerlerine veya antiplatelet ilaç kullanımına bağlı kanama durumlarında platelet konsantrasyon transfüzyonunu öneririz. **2C**

1.7. Genel koagülasyon yönetimi

Fibrinojen konsantrasyonu $1.5-2.0 \text{ g l}^{-1}$ 'den daha az olanlarda edinilmiş koagülopati hipofibrinojenemi olarak kabul edilir ve artmış kanama riski ile ilişkilidir. **C**

Kanama hastalarında hipofibrinojeneminin tedavi edilmesini öneririz. **1C**

25 ila 50 mg kg^{-1} civarında başlangıç fibrinojen konsantrasyonu öneririz. **2C**

Fibrinojen konsantresinin bulunmadığı durumlarda, $4 \text{ ila } 6 \text{ ml.kg}^{-1}$ başlangıç dozunda kriyopresipitat öneririz. **2C**

Hipofibrinojenemiye düzeltmek için plazma transfüzyonu tek başına yeterli değildir. (C)

Kanama ve düşük faktör XIII aktivitesi (örn, $< \% 30$) durumunda, faktör XIII konsantresi (30 IU kg^{-1}) uygulanmasını öneririz. **2C**

K vitamini antagonisti kullanan (VKA) hastalarda şiddetli perioperatif kanama durumunda başka herhangi bir pıhtılaşma yönetimi adımıdan önce protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve intravenöz K vitamini verilmesini tavsiye ederiz. **1B**

Tek başına uzamış INR/protrombin zamanı (PT) veya VHA (viskoelastik hemostatik assay) pıhtılaşma süreleri, oral antikoagülan kullanmayan kanama hastalarında PCC (protrombin kompleks konsantresi) kullanımı için bir endikasyon değildir. **C**

Fatal tromboz riskini arttırması nedeniyle rekombinant aktive faktör VII'nin (rFVIIa) profilaktik kullanımını önermeyiz. **1B**

rFVIIa'nın endikasyon dışı uygulanması, konvansiyonel, cerrahi veya girişimsel radyolojik yollarla durdurulamayan ve / veya kapsamlı koagülasyon tedavisinin başarısız olduğu yaşamı tehdit eden kanama için düşünülebilir. **2C**

Traneksamik asit kullanımını majör cerrahi sırasında kanamayı önlemek ve/veya (veya en azından şüphelenilen) hiperfibrinoliz (örneğin $20 \text{ ila } 25 \text{ mg.kg}^{-1}$) nedeniyle kanamayı önlemek için öneriyoruz. **1B**

Desmopressin (DDAVP)'in spesifik durumlarda [edinilmiş von Willebrand sendromu (vWS)] kullanımını öneririz. **2C**

Güncel literatüre dayanarak, elektif cerrahi hastalarında kanama esnasında antitrombin desteğini önermeye yönelik kanıt yoktur.

Yapılandırılmış personel eğitimi ve öğretimini öneririz. **1C**

1.7.1 Etkileyici faktörlerin düzeltilmesi

Kan kaybı ve transfüzyon gereksinimlerini azalttığı için perioperatif normoterminin korunmasını öneririz. **1B**

Asidotik koagülopati tedavisi sırasında pH'ın düzeltilmesini tavsiye etmekteyiz, bununla birlikte pH düzeltilmesi asidozla indüklenen koagülopatiyi tek başına düzeltememektedir. **1C**
rFVIIa'nın sadece pH doğrulaması ile kullanımını tavsiye ederiz. **1C**

Kalsiyum konsantrasyonu düşükse, kalsiyumun masif transfüzyon sırasında uygulanmasını, normokalsemiyi ($> 0.9 \text{ mmol l}^{-1}$) korumak için tavsiye ederiz. **1B**

Endovasküler embolizasyonun, varis dışı üst gastrointestinal kanama (UGIB) için başarısız endoskopik tedaviden sonra açık cerrahi girişime kıyasla iyi tolere edilen bir alternatif olduğunu öneririz. **2C**

Anjiyogram pozitif alt gastrointestinal sistem kanamasının tedavisi için, primer tedavi olarak süper selektif embolizasyon öneririz. **2C**

Pankreatitte arteriyel komplikasyonlar için ilk basamak tedavi olarak embolizasyon öneririz. **2C**

1.7.2 Maliyet sonuçları

Hem allojenik kan ürün transfüzyonu hem de kanama bağımsız olarak morbidite, mortalite, yoğun bakımda kalış süresini ve maliyetleri arttırır. **B**

Traneksamik asit, perioperatif kan kaybını ve transfüzyon gereksinimlerini azaltabilir; Bu, bazı majör cerrahi ve travmalarda yüksek maliyetli olabilir. **B**

Bu endikasyonların dışında, rFVIIa'nın transfüzyon gereksinimlerini ve mortaliteyi azaltmadaki etkinliği kanıtlanmadığı ve arteriyel tromboembolik olaylar ve maliyetler yüksek olduğu için, rFVIIa kullanımını endikasyonlarıyla sınırlandırmanızı öneririz. **1 A**

Hücre salvajı, ilgili hastalarda uygun maliyetli olabilir. **A**

Oran odaklı bir transfüzyon protokolünün maliyet etkinliği araştırılmamıştır.

Pıhtılaşma faktörü konsantreleri (fibrinojen ve/veya PCC) ile hedefe yönelik tedavi, travma, kalp cerrahisi ve karaciğer transplantasyonunda transfüzyonla ilişkili maliyetleri azaltabilir. **C**

1.8. Belirli klinik alanlarda algoritmalar

1.8.1 Kalp-damar cerrahisi

Aspirin tedavisinin kesilmesi koroner tromboz riskini artırır; Aspirin tedavisinin devamı kanama riskini artırır. **B**

Klopidogrel tedavisinin kesilmesi, koroner tromboz riskini artırır; Klopidogrel tedavisinin devamı kanama riskini artırır. **A**

Koroner arter bypass greftleme (CABG) cerrahisi geçiren hastalarda traneksamik asidin CPB'den önce profilaktik uygulanmasını öneririz. **1A**

Kalp cerrahisi sonrası postoperatif kan kaybını azaltmak için traneksamik asidin göğüs boşluğuna topikal olarak uygulanmasını öneririz. **2C**

Kompleks kardiyovasküler cerrahide, perioperatif kan kaybını azaltmak için VHA monitorizasyonu ile yönlendirilen fibrinojen konsantrat infüzyonu öneririz. **1B**

Konvansiyonel hemostatik seçenekler tükendiğinde, kardiyovasküler cerrahi sırasında ve sonrasında inatçı kanaması olan hastalarda rFVIIa'nın kullanılmasını öneririz. **2B**

Postoperatif kanama riskini arttırmadan postoperatif erken dönemde aspirin veya klopidogrel ile antiplatelet tedavinin uygulanabileceğini öneririz. **2C**

Önceden tanımlanmış müdahale tetikleyicileri ile standardize edilmiş VHA kılavuzluğunda hemostatik algoritmaların kullanılmasını öneririz. **1B**

1.8.2 Jinekolojik (non-gebe) cerrahi

Allojenik transfüzyonu azaltmadığı için normovolemik hemodilüsyon kullanılmamalıdır. **2B**

Hücre salvajı, jinekolojik (onkolojik dahil) cerrahide allojenik transfüzyonu azaltabilir. **B**

Kemoterapi alan anemik jinekolojik kanser hastalarında allojenik transfüzyon gereksinimlerini azaltmak için preoperatif intravenöz demirin kullanılmasını öneririz. **2B**

Menorajili kadınlarda preoperatif anemiye düzeltmek için intravenöz demirin kullanılmasını öneririz. **2B**

Traneksamik asit jinekolojik kanser cerrahisinde perioperatif kanamayı azaltabilir. **C**

1.8.3 Obstetrik kanama

Peripartum hemorajinin (PPH) multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesini tavsiye ederiz. **1C**

Uterotonik ilaçlar, cerrahi ve / veya endovasküler girişimler ve prokoagülan ilaçlar dahil olmak üzere artan bir PPH yönetim protokolünün kullanılmasını önermekteyiz. **1B**

Risk farkındalığı ve şiddetli PPH'nin erken tanınması için önemlidir. **C**

Plasenta akreata olan hastaların multidisipliner bakım ekipleri tarafından tedavi edilmesini öneririz. **2C**

Rhesus izoimmünizasyonuna karşı önlemler alınması şartıyla, hücre salvajı obstetrik ortamlarda iyi tolere edilir. **C**

Sezaryen sırasında perioperatif hücre salvajının, postoperatif homolog kan transfüzyonunu ve hastanede kalış süresini azaltabileceğini düşünüyoruz. **2B**

İntravenöz demir takviyesi, postpartum 4, 8 ve 12. haftalarda yorgunluğu artırır. **B**

Kanama geçiren hastalarda fibrinojen düzeylerini değerlendirmeyi öneriyoruz, çünkü 2grdan düşük seviyeler şiddetli PPH riski olanları belirleyebilir. **2B**

Dinamik platelet sayısı azalır veya doğumun başlangıcında 100×10^9 dan daha düşük bir seviyeye düşerse aynı zamanda bu durum 2,9 'dan daha düşük plazma fibrinojen seviyesi ile kombine edildiğinde, PPH riskinde artış olabilir. **C**

Doğum başlangıcında aPTT ve PT, PPH için çok az bilgi verebilir. **C**

VHA, obstetrik koagülopati tanımlayabilir. **B**

Önleyici fibrinojen replasmanını ancak devam eden PPH hipofibrinogenaemisi durumlarında öneririz. **1C**

Şiddetli PPH'de VHA kılavuzluğunda müdahale protokolü öneririz. **2C**

Traneksamik asidin sezaryen öncesi ve antepartum kanama durumlarında düşünülmesini öneririz. **2B**

Traneksamik asidin, peripartum hemoraji durumunda en kısa zamanda 1 g'lık bir dozda (IV) verilmesini ve kanamanın devam etmesi halinde tekrarlanmasını öneririz. **1B**

1.8.4 Ortopedik cerrahi ve beyin cerrahisi

İndirgenmiş trombosit aktivitesi, erken hematoma büyümesi, daha fazla intraventriküler hemoraji ve intrakranial hemorajiyi takiben daha kötü 3 aylık sonuçlarla ilişkilidir (ICH). **C**

Düşük platelet sayısı, düşük plazma fibrinojen konsantrasyonu ve faktör XIII eksikliği, özellikle kombine olarak ortaya çıktığında ICH, intrakranial cerrahi ve majör omurga cerrahisinde kanama komplikasyonlarının öngörülmesidir. **C**

1.8.5 Pediatrik cerrahi

Standart koagülasyon testleri ve VHA güdümlü müdahaleler için düşük hacimli örnekleme önerilmektedir. **2C**

Kanamalı çocuklarda izotonik ve dengeli resüsitasyon sıvılarının kullanılmasını öneririz. **1C**

Prematüre bebekler ve siyanotik yenidoğanlar dışında, kanamadaki hemoglobin hedefleri 7 ila 9 g/dL'dir. **C**

1.8.6 Visseral ve transplant cerrahisi

Kronik karaciğer hastalığında pıhtılaşma bozukluğuna işaret eden PT, aPTT ve INR'ye rağmen, global koagülasyon testleri (trombin oluşumu ve VHA), stabil kronik karaciğer hastalıklarında hemostazın dengeli olduğunu düşündürmektedir. **C**

Preoperatif PT ve INR'nin hafif ile orta derecede uzaması, kronik karaciğer hastalıklı hastalarda kanamayı öngörmez. **C**

Akut karaciğer yetmezliğinde, intrakraniyal basınç monitörü yerleştirilmesi dışında, orta derecede yükselmiş INR'nin invaziv prosedürlere önce düzeltilmemesi önerilir. **1C**

Sıvı kısıtlaması, flebotomi, vazopressörler ve transfüzyon protokolleri ortotopik karaciğer transplantasyonu (OLT) sırasında düşük transfüzyon oranları ile ilişkili olabilir. **C**

Karaciğer cerrahisi sırasında kanamayı azaltmak için düşük CVP ve kısıtlayıcı sıvı uygulanmasını öneririz. **1B**

Fibrinoliz tedavisi için (mikrovasküler sızıntı veya VHA pıhtı ölçümünden anlaşılır) traneksamik asit önermekteyiz, fakat rutin profilaksi için uygun değildir. Marjinal greftler (örneğin kardiyak ölümden sonra bağış), fibrinoliz sonrası reperfüzyon riskini artırır. **1C**

Karaciğer rezeksiyonu uygulanan sirotik hastalarda traneksamik asit düşünülmelidir. **2C**

1.8.7 Akut üst gastrointestinal kanama

Akut varis kanamasının multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesini öneririz. Üst gastrointestinal kanama için spesifik, çok modlu bir protokol mevcut olmalıdır. **1C**

İlk medikal ve endoskopik tedavi başarısız olduktan sonra transjugular intrahepatik portosistemik stent-şant (TIPSS) kurtarma tedavisi için bir seçenek olarak önerilebilir. **2B**

Erken girişimsel endoskopi ve kanamayı azaltmak için vazopressörlerin (somatostatin veya terlipressin) hemen kullanılmasını öneririz. **1B**

Traneksamik asit mortaliteyi azaltır ancak tekrar kanamayı azaltmaz. **B**

1.8.8 Koagülopati ve böbrek hastalığı

Trombosit fonksiyonunun bakım zamanı ve kanama zamanı, üremide güvenilir bir trombosit fonksiyon değerlendirmesi sağlamaz ve bu ortamda kanama öngörüsü yoktur. **C**

Konjuge östrojen tedavisinin üremide kullanılmasını öneririz. **2C**

Cerrahi sırasında kanamayı azaltmak ve üremik hastalarda akut kanamayı yönetmek için DDAVP'nin düşünülmesi gerektiğini düşünürüz. **2C**

1.9 Antitrombotik ilaçlar

1.9.1 Antiplatelet ajanlar

Aspirin tedavisinin, özellikle cerrahi tedavi olmak üzere birçok cerrahi ortamda perioperatif olarak devam etmesini öneririz. **1C**

Ameliyattan önce aspirin stoplanması düşünüldüğünde, 3 günlük bir zaman aralığı öneririz. **1C**

Herhangi bir antiplatelet tedavisinden sonra vasküler komplikasyonlar için risk faktörleri olan hastalarda, preoperatif olarak aspirin tedavisinin başlatılması önerilmemektedir. **1B**

Kardiyovasküler olayların sekonder önlenmesi için kronik olarak aspirin ile tedavi edilen hastalarda, koroner stentli hastalar dışında, çok yüksek kanama riski olan prosedürler için aspirin kesilmesini öneririz. **1B**

Kardiyovasküler olaylardan sekonder korunma amacıyla kronik olarak aspirin ile tedavi edilen hastalarda, düşük ve orta kanama riski olan girişimler sırasında ve sonrasında aspirin kullanımının devamını öneririz. **1B**

Postoperatif kanama komplikasyonlarının, postoperatif ilk uygulama zamanı ve antikoagülanların dozu ile birlikte aspirinin tekrar başlaması sırasında dikkatli bir şekilde düşünülmesi önerilmektedir. **2C**

Aspirin ile ilişkili olan intraoperatif veya postoperatif kanama için, trombosit transfüzyonunun düşünülmesini öneririz (doz: yetişkinlerde 10 kg vücut ağırlığı başına 0.7×10^{11}). **2C**

Aspirin üzerinde yaşamı tehdit eden cerrahi kanama riski yüksek olmadığı sürece, aspirinin sade metal stent (BMS) implantasyonundan en az 4 hafta sonra ve ilaç salınlımlı stent (DES) implantasyonundan 3 ila 12 ay sonra devam etmesini öneriyoruz. **1A**

Yaşamı tehdit eden cerrahi kanama riski yüksek değilse, P2Y12 inhibitör tedavisinin BMS implantasyonundan en az 4 hafta sonra ve DES implantasyonundan 3 ila 12 ay sonra öneririz. **2A**

İskemik bir olay riski yüksek olmadığı sürece, eğer klinik olarak uygulanabilir ise, (yarı-acil) ameliyatları, tikagrelor ve klopidoğrel kesilmesinden en az 5 gün ve prasugrel kullanımı durumunda 7 güne kadar ertelenmesini öneririz. **2B**

Trombosit aktivasyonunu önlemek için antiplatelet ajan (APA) tedavisinin postoperatif dönemde mümkün olan en kısa sürede devam etmesini öneririz. **1C**

Klopidoğrel veya prasugrel ilk postoperatif dozunun cilt kapanmasından en geç 24 saat sonra verilmesini, ayrıca bu ilk dozun bir yükleme dozu olmaması gerektiğini öneririz. **2C**

Acil ve yarı-acil cerrahide APA'ların perioperatif kullanımı için multidisipliner bir ekip tarafından karar verilmesini tavsiye ederiz. **1C**

Acil veya yarı-acil ameliyatın mümkünse aspirin / klopidoğrel veya aspirin / prasugrel kombinasyon tedavisi altında veya en azından tek başına aspirin altında yapılması gerektiğini öneririz. **2C**

Klopidoğrel veya prasugrel ile ilişkili olan intraoperatif veya postoperatif kanamalarda trombosit transfüzyonu (erişkinlerde 10 kg vücut ağırlığı başına 0.7×10^{11}) düşünülebilir. **2C**
Farmakolojik özelliklerine göre, tikagrelorun yönetimi klopidoğrel ile kıyaslanabilir olabileceğini (yani 5 günlük geri çekme aralığı) öneririz. **2C**

Trombosit transfüzyonları, tikagrelor'e bağlı kanamanın, ilacın uygulamasından 12 saat içinde yapıldığında, tedavide etkisiz kalabilir. **C**

1.9.2. Heparin

İntravenöz fraksiyone olmayan heparin (UFH) ile ilişkili ciddi kanamanın, 2 ile 3 saat içinde verilen 100 IU UFH başına 1 mg'lık bir dozda intravenöz protaminle tedavi edilmesini öneririz. **1A**

Her 100 IU UFH için 1 mg'lık bir dozda intravenöz protamine yanıt vermeyen subkütanöz (SC) UFH ile ilişkili ciddi kanamanın, aPTT'nin yönlendirdiği doz ile devamlı intravenöz protamin uygulanarak tedavi edilebileceğini öneririz. **2C**

SC düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ile ilgili şiddetli kanamanın, verilen 100 IU antifaktör Xa başına 1 mg'lık bir dozda intravenöz protaminle tedavi edilmesi ve eğer yanıt vermediyse, 100 IU antifaktör Xa başına 0.5 mg protamin daha uygulanması gerektiğini öneririz. **2C**

1.9.3. Fondaparinux

rFVIIa uygulamasının, fondaparinux'un SC uygulaması ile ilişkili ciddi kanamayı tedavi ettiği düşünülebilir (etiket dışı tedavi). **2C**

1.9.4. Vitamin K antagonistleri

VKA'ların, cilt cerrahisi, diş ve ağızdan uygulanan girişimler, gastrik ve kolonik endoskopiler (biyopsi planlanmış olsa da polipektominin uygulanmadığı) veya çoğu oftalmolojik cerrahi için [örn. esas olarak ön kamara (katarakt)] gibi düşük kanama riski girişimlerine maruz kalan hastalarda kesintiye uğramamasını tavsiye ederiz. **1C**

Düşük veya orta trombotik riskli hastalar için [ör. CHADS2 skoru ≤ 4 olan atriyal fibrilasyon hastaları, tekrarlanmayan venöz tromboembolizm (VTE) için >3 ay boyunca tedavi edilen hastalar] girişimler INR değeri 1.5 altında istenmekte, VKA ameliyattan 3 ila 5 gün önce de durdurulmasını (asenokumarol, varfarin) tavsiye ediyoruz. Köprüleme tedavisi gerekmez. INR'yi 1.5'i geçerse, ameliyattan önceki gün INR'yi ölçün ve 5 mg'lık oral K vitaminini verin. **1C**

Yüksek trombotik riskli hastalar (örn, CHADS2 skoru > 4 olan atriyal fibrilasyon hastaları; 3 aydan daha kısa bir süre için tedavi alan tekrarlayan VTE'si olan hastalar; prostetik kalp kapakçığı olan hastalar) için köprüleme tedavisini öneririz. Varfarin: ameliyattan 5 gün önce son doz; Ameliyattan 4 gün önce, heparin; Ameliyattan 3, 2 ve 1 gün önce, LMWH (ameliyattan 24 saat önce son doz) veya SC UFH günde iki kez veya üç kez; 0. gün, ameliyat. Asenocoumarol: Ameliyattan 3 gün önce, son doz; Ameliyattan 2 ve 1 gün önce, varfarin'de olduğu gibi aynı protokol. **1C**

İlgili trombotik ve kanama risklerine bağılı olarak her hasta için LMWH veya UFH'nin terapötik dozunun uyarlanması gerektiğini öneririz. **2C**

Düşük kanama riski olan hastalar için, VKA'ların akşam veya işlemden sonraki gün içinde yeniden başlatılması önerilir (en az 6 saat sonra). LMWH'nin terapötik dozları, takip eden iki ölçümde hedef INR gözlenene kadar postoperatif olarak verilmelidir. **1C**

Orta ve yüksek trombotik riskli hastalarda, profilaktik heparin dozlarının (UFH veya LMWH) akşam veya işlemden sonraki gün (en az 6 saat sonra) başlatılması ve 48 ile 72 saate kadar verilmesi önerilir. Daha sonra terapötik antikoagülasyona devam edilmelidir. VKA sadece cerrahi hemostaz sağlandığında yeniden başlatılabilir. **1C**

VKA ile tedavi edilen acil bir tedavi gören hastalarda, INR'nin ölçülmesini tavsiye ederiz, plazma transfüzyonundan ziyade, VKA antikoagülan etkilerini tersine çevirmek için dört faktörlü PCC'nin uygulanması önerilir (ör., 4 INR'de 25 IU faktör IX kg – 1 başlangıç dozuyla). VKA ile indüklenen koagülopatinin katkıda bulunan kanama hastalarında, dört faktörlü PCC 25 ile 50 IU faktör IX kg – 1 artı 5 ile 10 mg IV K vitamini verilmesini öneririz. **1B**

Eğer PCC mevcut değilse, VKA ile indüklenen koagülopatinin katkıda bulunan bir faktör olduğu kanama hastalarında, plazma transfüzyonunu öneririz (15 ile 20 ml kg⁻¹ artı 5 ile 10 mg IV K vitamini). **1C**

1.9.5. Direkt oral antikoagulanlar

Cerrahi planlanan direkt oral antikoagülan (DOAC) alan hastalarda kreatinin klerensinin değerlendirilmesini öneririz. **1B**

DOAC'ların cerrahi öncesi gün, deri cerrahisi, diş ve ağız yoluyla uygulanan girişimler, mide ve kolonik endoskopiler (biyopsi planlanmış olsa bile, polipektomi yapılmadığı) ve çoğu oftalmolojik cerrahi gibi düşük riskli kanama girişimleri olan hastalara verilmemelidir. **2C**

Orta ve yüksek riskli kanama girişimleri için;

(1) rivaroksaban, apixaban ve edoxaban'ın işlemden 2 gün önce (yani, 3 gün önce son oral alım), kreatinin klerensi (Cockcroft – Gault formülü) 30 ml min⁻¹ üstünde ise verilmemeli. Köprüleme tedavisi gerekmez. **1C**

(2) dabigatranın işlemden önceki 3 gün boyunca (yani son oral alım 4 gün önce), kreatinin klerensi 50 ml min⁻¹ ve işlemden 4 gün önce ise (örn. 5 gün önce son oral alım) eğer kreatinin klerensi 30 ile 50 ml arasında ise – 1 verilmemesi önerilir. Köprüleme tedavisi gerekmez. **1C**

Dabigatran ile tedavi edilen ciddi kanaması olan hastalara, spesifik bir antidot (idarucizumab) düşünülmelidir. **2C**

Düşük riskli kanamalı girişimlerde, hemostaz sağlandığında, DOAC'ların işlemden sonraki akşam (en az 6 saat sonra) yeniden başlatılması önerilir. **2C**

Orta ve yüksek riskli girişimler için, VTE profilaksisi istendiğinde postoperatif olarak LMWH veya DOAC'ların (spesifik endikasyonlara göre) profilaktik dozlarının verilmesini ve cerrahi hemostaz sağlandığında DOAC'nin tam terapötik dozunun postoperatif 72 saate kadar devam ettirilmesini öneririz. **2C**

1.10. Hemostatik düzensizliği içeren komorbiditeler

1.10.1. Sistemik, metabolik ve endokrin hastalıklar

Sistemik, metabolik ve endokrin hastalıklar ile ilişkili hemostatik düzensizliği olan hastaların bir hematolog ile iş birliği içinde perioperatif olarak tedavi edilmesi gerektiğini öneririz. **2C**

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) tedavisinin bireysel olarak ameliyat öncesi kesilmesini öneririz. **2B**

Valproik asit gibi, kanamayı artırabilecek antiepileptik ajanların ameliyat öncesi bireysel olarak kesilmesini öneririz. **2C**

Ginkgo biloba ekstralarının preoperatif kesilmesini önermeyiz. **1B**

1.11. Konjenital kanama bozukluğu olan hastalar

1.11.1. Ameliyat öncesi değerlendirme

Preoperatif kalıtsal kanama hastalıklarından (IBDs) şüphe ediliyorsa, hastanın müdahaleyi değerlendirmek ve planlamak için bir hematoloğa başvurmasını öneririz. **2C**

Ameliyat öncesi ve invaziv girişimlerden önce perioperatif kanama riskini tespit etmek ve tahmin etmek için kanama değerlendirme araçlarının (BATs) kullanılmasını tavsiye ederiz. **1C**

1.11.2. Genel perioperatif yönetim

Uygun dikkatli preoperatif planlama, uygun replasman / ikame tedavisi ve multidisipliner ekip yönetimi olduğunda, kalıtsal kanamalı hastalarda cerrahi güvenli bir şekilde yapılabilir. **C**

IBD'li hastaların, tercihen bir hematolog ile iş birliği içinde, koagülasyon bozuklukları ile ilgili uzmanlığa sahip merkezlerde, perioperatif olarak yönetilmesini öneririz. **1C**

Ameliyat tipine bağlı olarak IBH hastalarında preoperatif hemostatik düzeltmeyi öneririz. **2C**

1.11.3. Von Willebrand Hastalığı

DDAVP'yi, bir deneme testinden sonra, von Willebrand hastalığı (VWD) hastalarında hafif kanamalı cerrahiler için birinci basamak tedavi olarak öneririz. Standart rejim, 50 ml salin içinde çözünmüş 0.3 µg kg⁻¹'dir ve 20 ile 30 dakika boyunca IV infüzyon şeklinde, genellikle her 12 ile 24 saatte bir, en fazla 3 gün boyunca tekrarlanacak şekilde önerilir. **1C**

Majör kanamalı cerrahi için von Willebrand faktörünün (VWF) plazma türevi ürünlerle değiştirilmesini öneririz. Tedavi rejimleri yayınlanan kılavuzlar tarafından belirtilir. **1C**

Antifibrinolitik ilaçların hemostatik olarak ilave kullanılmasını öneriyoruz. Tedavi rejimleri yayınlayan kılavuzlar tarafından belirtilir. **2C**

1.11.4. Trombosit defektleri

Hafif kalıtsal trombosit defekti olan hastalarda perioperatif kanamayı önlemek / kontrol etmek için Desamino Arginin Vasopresin (DDAVP) kullanılmasını öneririz. **2C**

Kalıtsal trombosit defekti olan hastalar için antifibrinolitik ilaçların hemostatik destek olarak kullanılmasını öneririz. **2C**

Ameliyat geçiren Glanzmann trombastenisi olan hastalarda rFVIIa tedavisi düşünülmelidir. **1C**

Kalıtsal trombosit bozukluğu olan hastalarda rutin trombosit transfüzyonunu öneririz. **1C**

1.11.5. Hemofili A ve B

Hemofili hastalarında iyi tolere edilen cerrahiyi sağlamak için uygun perioperatif replasman tedavisini öneririz. **1C**

Hemofili hastalarında perioperatif replasman tedavisinin (hedef faktör düzeyi ve süresi) yayınlanmış kılavuzları takip ederek yapılmasını öneririz. **2C**

Hemofili hastalarında perioperatif replasman tedavisi için rekombinant ürünleri veya plazma türevli konsantreleri öneririz. **1C**

Koagülasyon faktörlerinin sürekli infüzyon şeklinde perioperatif olarak verilmesini öneririz. **2C**

İnhibitörleri olan hemofili hastaları için rFVIIa'yı veya aktive edilmiş Kompleks Protrombin Konsantresi (PCC) öneririz. **2C**

Hemofili hastalarında perioperatif yardımcı tedavi olarak antifibrinolitik ilaçları öneririz. **2C**

Hafif hemofili A hastalarında, birinci basamak perioperatif tedavi olarak Desamino Arginin Vasopresin'i (DDAVP), faktör VIII uygun bir terapötik düzeyine yükseltilebildiği sürece öneririz. **2C**

1.11.6. Nadir kanama bozuklukları

Nadir kanama bozukluğu olan hastalarda (RBD) rutin perioperatif, eksik faktörlerin takviyesini uygulamak için yeterli veri yoktur.

Kalıtsal faktör VII eksikliğinde rFVIIa'nın perioperatif kanamada kullanılmasını öneririz. **2C**

Kalıtsal faktör VII eksikliğinde perioperatif kanamayı kontrol etmek için rFVIIa verilecekse inhibitörleri olan hemofili hastalarına göre daha düşük dozlar (örneğin, her 4 ile 6 saatte 20 to 25 µg kg⁻¹) öneririz. **2C**

Diğer RBD'leri olan hastalara, perioperatif kanamada rFVIIa'yı önermek için yeterli veri yoktur.

Hafif RBD'li hastalarda peri-işlemsel Desamino Arginin Vasopresin (DDAVP) veya antifibrinolitik ilaçlar önermek için yeterli veri yoktur.

2. Giriş

Perioperatif kanama kontrolü, hasta bakımını optimize etmek için multiple değerlendirmeleri ve uygun stratejileri kullanmayı gerektiren kompleks ve değişken bir alandır. Transfüzyona yeni alternatifler bulmak, kan ürünlerinin gereksiz kullanımını azaltmaya yönelik, daha çok kanıta dayalı perioperatif uygulamaya odaklanma yönelimi mevcut. Bu dinamik tıbbi alanında, sağlık çalışanların, perioperatif kanaması olan hastaların tanı ve tedavisi ile ilgili klinik olarak yararlı ve güncel veriler sunmak zorunludur. Bu nedenle, Avrupa Anesteziyoloji Derneği (ESA), hasta bakımına yaklaşımın standartlaştırılmasına yardımcı olmak ve genel klinik uygulamayı iyileştirmek için yüksek kaliteli, kanıt temelli klinik uygulama kılavuzlarının geliştirilmesini güçlü bir şekilde desteklemektedir.¹

2013 yılında ESA, klinisyenlerin daha güvenli ve daha uygun maliyetli bir şekilde yol göstermesine yardımcı olacak, kanıtların ve tavsiyelerin güncel bir gözden geçirilmesi ve önerilerinin sunulması amacıyla, şiddetli perioperatif kanamanın yönetimi için kanamayı en aza indirmek ve böylece kan korunmasını en üst düzeye çıkarmak için kapsamlı bir dizi kanıt temelli kılavuz geliştirmiştir.² Mevcut güncel kılavuzlar, klinisyenin HAZIRLAMAK, PLANLAMAK ve HAREKET'e geçmesine yardımcı olacak ek bilgiler sağlar. Preoperatif değerlendirmeler yaparak, özellikle anemiyi saptamak ve düzeltilmesi için zaman tanımak süretiyle olası kanama riski için HAZIRLIKLI olmak gerekir. Hemostatik girişime yardımcı olmak için önceden tanımlanmış transfüzyon tetikleyicileri içeren transfüzyon algoritmaları kullanılarak ortaya çıkabilecek herhangi bir intraoperatif kanama, standart pıhtılaşma testlerinin sınırlamalarının farkında olarak ve yaklaşımın yatak başı testini ve diğerlerini kullanmaya göre değiştirerek PLAN yapmak gerekir. Potansiyel kanama riskleri önceden biliniyorsa ve bir tedavi planı mevcutsa, gerekli EYLEM ile harekete geçirilebilir. Bu alandaki artan kanıtlardan dolayı, her iki yılda bir kılavuz ilkeler güncellendi. Bu belge, 2013'te² yayınlanan orijinal yönergelerin sadece tavsiye edilen önerileri ve beyanları detaylandırmakla kalmaz, aynı zamanda yeni önerileri ve orijinal önerilerin bazılarının notları ve notlarının revizyonlarını içerir. Güncellemeye ek klinik sorular dahil edildi

3. Metotlar

3.1 Görev Kurulu Seçimi

ESA'nın 2013 yılında yayımlanan 'Şiddetli perioperatif kanamanın yönetimi: Avrupa Anesteziyoloji Derneği'nin kılavuzları, kılavuz yenileme sürecinde, ESA Kılavuz Komitesi (Başkan, EDR) daha önce SAKL tarafından yönetilen ve yeniden aday gösterilen AA, PWO, CA ve EDR'den oluşan ESA Görev Kurulu, kılavuzun gözden geçirilme kapsamını tanımladı;

bu, çekirdek grubun sahaya dahil olan bilimsel toplulukları, uzmanların birer ortak yazarlar (danışma grubu) olarak görev gücüne katılmasını önermesi için davet etti. Genişletilmiş panelin ilk toplantısı Mayıs 2015'te Berlin'deki Euroanestezi toplantısında düzenlendi.

3.2 Kanıt arama

Bu güncelleme için Medline (Ovid), Embase (Embase.com), Cochrane Kütüphanesi (Wiley), BIOSIS (Web of Science), Science Citation Index Expanded (Web of Science), Conference Proceedings Citation Index - Science (Web'in Science) ve PubMed (Medline dışı içerikler için) araştırdık. Araştırmalar Mart ve Temmuz 2015 arasında yapılmış ve 2011 veya 2012'den bu yana yayınlanma tarihleriyle sınırlandırılmıştır (araştırmaya bağlı olarak). Kılavuzlar, olgu raporları, başyazılar ve yorumlar, araştırma sonucundan çıkarıldı. Başka sınırlamalar kullanılmadı. Orijinal kılavuzlarda olduğu gibi hem serbest metin terimleri hem de konu başlıkları kullanarak 12 ayrı arama gerçekleştirdik: perioperatif kanama konusuna genel bir arama, sistematik derlemeler için bir arama ve bu kılavuzdaki her bir konu için bir arama. Toplam 18 334 referans alındı. Her arama için kesin arama stratejileri ve referans sayıları Ek 1'de sunulmuştur (Ek Dijital Dosya: ESA POB yönergeleri güncelleme araması Nov2016.docx, <http://links.lww.com/EJA/A118>). Hem görev kurulu üyeleri hem de genişletilmiş panel üyeleri, bölümleriyle ilgili seçilmiş makaleleri gözden geçirdiler ve bunları, kılavuz ilkeler geliştirme konusunda ESA politikasına göre değerlendirdiler. Kılavuz güncellemesi için toplam 733 referans alındı.

3.3. Kılavuz Hazırlama

Kılavuzları gözden geçirmek için, görev kurulu, önceki kılavuzda kullanıldığı gibi şiddetli perioperatif kanamanın yönetimi ile ilgili aynı temel klinik soru dizisine atıfta bulunmuştur. Bu sorular, 2012'den sonra yayınlanan kanıtların gözden geçirilmesi için temel oluşturdu ve yeni kanıtlar, yeni öneriler geliştirmek veya mevcut önerileri değiştirmek için yeterince güçlüydü. Mevcut bazı öneriler için kanıt kalitesinin azaltılması, bu yeni çelişkili kanıtlardan dolayı değil, çalışmalarındaki metodolojik konulardan kaynaklanıyordu. Tüm indirgenmiş öneriler hala geçerlidir ve klinik olarak uygun görülmelidir.

Anemi yönetiminin klinik alanlarında rehberlik, hemostazın optimizasyonu ve kan koruma yöntemleri, bu ESA kılavuzlarını hasta kan yönetimine (PBM) ilişkin ilk Avrupa kılavuz ilkelerini yapar. Dünya Sağlık Örgütü, tüm üye ülkeleri, RBC'ler, trombositler, TDP³ gibi kan bileşenlerinin transfüzyonunu en aza indirmek için otolog eritrosit hacmini artırmak ve korumak için bu tür çoklu kombine stratejiler kullanan PBM programlarını uygulamaya teşvik etti. Anemi, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve ayrıca tıp uzmanlarının RBC transfüzyonunu başlatmasını gerektiren bir durum da olabilir.⁴ İkincisi, enfeksiyöz,

immünolojik veya pulmoner komplikasyonlara bağlı artmış morbidite ile ilişkili olabilir.⁵⁻⁸ Bu komplikasyonlar ayrıca trombositlerin ve/veya TDP'nin uygulanmasını takiben de kaydedilmektedir.⁸

Tüm klinik ortamlarda şiddetli perioperatif kanamanın yönetimine dair genel rehberlik uygulanabilir. Bu nedenle, genel koagülasyon yönetimi ile ilgili bölüm tüm hasta kategorileri ile ilgilidir, belirli bir ayar için spesifik olan kılavuzlar ise ayrı bölümlerde detaylandırılmıştır. Terapötik müdahaleler için her türlü rehber, daima şiddetli kanama bulgularının ön koşullarına dayanmaktadır: **kanamanın yokluğunda, bir patolojik pıhtılaşma parametresini belirten bir laboratuvar sonucunun düzeltilmesi önerilmemektedir.**

Kılavuzun nihai taslağı dış yorumcular tarafından gözden geçirilmiş ve dört hafta boyunca ESA web sitesinde yayınlanmıştır ve tüm bireysel ve ulusal ESA üyeleri yorum yapmaya davet edilmiştir. Son yazı, yayınlanmak üzere sunulmadan önce Guidelines Komitesi ve ESA Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bu güncellenmiş kılavuzların genel amacı, perioperatif kanaması olan hastaların daha iyi klinik yönetimini sağlamak için sağlık çalışanlarına en yeni kanıtları sunmaktır. Arama stratejisi önceden tanımlanmış kriterlere dayanıyordu ve bu işlemi mümkün olduğunca sağlam hale getirmek için tamamlayıcı araştırmalar yapıldı. Yazarlar, bölümleriyle ilgili tüm yayınları değerlendirdiler ve mevcut 2013 tavsiyeleri, uygun olduğunda, kanıt kalitesinin derecelendirilmesinde ifade veya değişiklikler bakımından gözden geçirildi. Ek klinik soruları yansıtmak için yeni öneriler de hazırlandı.

Kılavuz, önceki kılavuzlarda olduğu gibi aynı derecelendirme sistemini kullanmaktadır. – the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system.² (Tablo 1). Bu nedenle, tavsiye ve önerilere bir numara (tavsiyenin gücüyle ilgili olarak) ve bir harf (destekleyici kanıtın kalitesine ilişkin) verilir. İfadeleri destekleyen kanıtların kalitesini göstermek için ifadelere yalnızca bir harf eşlik eder.

Bu tavsiyelerin, farklı kurumların veya ülkelerin gereksinimlerine bağlı olarak benimsenebileceğini, değiştirilebileceğini veya uygulanamayacağını vurgulamak önemlidir.

4. Koagülasyon durumunun değerlendirilmesi

4.1. Perioperatif koagülasyon testi

Yeni kanıtlar mevcut önerileri destekliyor ve bu konu ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

4.1.1. Koagülasyon takibi için standart laboratuvar testleri

4.1.1.1. Fibrinojen konsantrasyonu

Fibrinojen konsantrasyonu sıklıkla Clauss yöntemini kullanarak dolaylı olarak belirlenir.⁹ Yakın tarihli bir makalede, Clauss yöntemi kullanan farklı saptama yöntemleri arasında önemli farklılıklar bulunmuştur.¹⁰ Bununla birlikte, ölçümler arasındaki benzerlik, CPB'den ayrılmadan önce ve CPB'den sonra aynı merkezlerde, pompa kullanılanlardaki ölçümlerin CPB sonrası fibrinojen açığının erken tahminini sağlayabileceğini gösterdi.

Fibrinojen düzeyleri postoperatif kan kaybına bağlı olabilir ve son sistematik bir derleme, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası fibrinojen seviyeleri ile kardiyak cerrahide postoperatif kan kaybı arasında anlamlı ve zayıf ile orta derecede bir korelasyon olduğunu bildirmektedir.¹¹

4.1.2. Viskoelastik hemostatik test koagülasyon izleme

VHA koagülasyon izleminde, tam kan kullanılarak acil serviste, ameliyathanede veya merkezi laboratuvarda gerçekleştirilir. Son zamanlarda yapılan bir derlemede, VHA pıhtılaşma izleminin, hem kardiyak cerrahi hem de travma hastalarında standart laboratuvar testlerinden (SLTs) maliyet açısından tasarruflu ve daha etkili olduğu görülmüştür.¹²

4.1.2.1. Viskoelastik hemostatik test koagülasyon izleme için yaygın olarak kullanılan kan modifikasyon ajanları

VHA koagülasyon izleme, tek başına rekalsifiye, sitratlı kan kullanılarak (aktivasyon artışı veya ek modifikasyonlar olmadan nativ tromboelastometri (NATEM) testi, in ve kap yüzeyi ile intrinsik olarak pıhtılaşma başlatılır) yapılabilir. Daha genel olarak, pıhtılaşmayı hızlandırmak için aktivatörler eklenir ve değiştirici ajanlar gözlenmiş koagülopatinin nedenini önerebilirler. Fibrin pıhtı kalitesini ölçmek için en sık kullanılan VHAs, fonksiyonel fibrinojen ve FIBTEM (Fibrinojen tromboelastometri) analizlerini içerir. Bu analizler, fibrin bazlı pıhtılaşmanın kuvvetini ölçer ve düşük fonksiyonel fibrinojen/FIBTEM pıhtı kuvveti genellikle fibrinojen eksikliğini gösterir. Erdoes ve ark'nın¹³ bir çalışmasında yazarlar, CPB'den ayırmadan önce ölçüldüğünde, FIBTEM A10'un (10 dakikadaki pıhtı genliği) 10 mm veya daha azının, post-CPB fibrinojen düşüklüğü için bir erken uyarı olabileceği veya CPB sonrası koagülopatik kanama durumunda replasman önerilen aralık (1.5 ila 2.0 g.L⁻¹) içinde olabileceği sonucuna varmıştır.

EXTEM (ekstrinsik tromboelastometri), INTEM (intrinsik tromboelastometri) ve APTM (aprotinin tromboelastometri), fibrinojen ve trombosit düzeyleri ile ilişkili ölçümlerdir: INTEM pıhtılaşma zamanı (CT), aPTT ile anlamlı şekilde ilişkilidir ve FIBTEM, fibrinojen ile önemli ölçüde korele iken, faktör VIII (FVIII), EXTEM CT, INTEM CT, FIBTEM CT ve APTM pıhtı oluşumu süresi (CFT) ve maksimum pıhtı sertliği (MCF) dışındaki tüm ROTEM (rotasyonel tromboelastometri) parametreleriyle önemli ölçüde koreledir.¹⁴ Bununla birlikte, diğer yayınlar, perioperatif ve genel hemostatik ölçümlerde, VHA (TEG

[thromboelastography] and ROTEM) monitorizasyonundan PT ve aPTT gibi SLT'lere, bulgular arasında, net bir korelasyon bulmanın güç olduğunu göstermiştir.¹⁵⁻¹⁷

4.1.3. Pıhtılaşma durumunun preoperatif değerlendirilmesi için hangi yaklaşımlar kullanılabilir?

4.1.3.1 Standart kanama öyküsü ve klinik değerlendirme

Öneriler

Cerrahi ya da invaziv prosedürlerden önce, yapılandırılmış bir hasta görüşmesi ya da klinik ve ailesel kanama geçmişini ve hasta medikasyonu ile ilgili ayrıntılı bilgileri dikkate alan standartlaştırılmış bir anketin kullanılmasını öneririz. 1C

Elektif cerrahide, aPTT, INR ve trombosit sayısı gibi konvansiyonel pıhtılaşma tarama testlerinin rutin olarak kullanılmasından daha çok kanama ve ilaç öyküsü ile ilgili standart anketlerin kullanılmasını tercih ederiz. 1C

Yapılandırılmış hasta görüşmeleri, kanama riskinin preoperatif değerlendirmesi için temel bir araçtır ve fizik muayene, kanama ve hemostatik yetmezliğe neden olabilen hastalık belirtilerine odaklanılmalıdır. Renal disfonksiyon dahil olmak üzere komorbiditeler, kanama ve transfüzyon için bağımsız risk faktörleridir. Örneğin, yeni bir sistematik derleme, kronik böbrek hastalığının perioperatif kanama ile ilişkili olduğunu ancak yeniden ameliyat gerektirecek kanama olmadığını bulmuştur.¹⁸ Kalp cerrahisi hastaları arasında, cerrahiden sonra aşırı kanamaya ilişkin hastaya bağlı belirleyicilerin, erkek cinsiyet, daha yüksek preoperatif hemoglobin seviyeleri, düşük BMI, diabetes mellitus, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, daha az pre-bypass trombin oluşumu, daha düşük preoperatif trombosit sayısı, azalmış preoperatif trombosit agregasyonu, preoperatif % 20'den fazla trombosit inhibisyonu, preoperatif trombositopeni ve preoperatif düşük fibrinojen konsantrasyonu olduğu bildirilmiştir.¹⁹

4.1.3.2. Standart laboratuvar testlerinin preoperatif kullanımı

SLT'lerin preoperatif kullanımı, mevcut ESA kılavuzları tarafından önerilmemektedir. Ayrıca, daha önce kanama veya kanama bozukluğu öyküsü olmayan hastalarda, SLT'ler genellikle önerilmemektedir.²⁰ Nöroşirurji ortamında, normal kanama öyküsü olan, elektif prosedürleri bekleyen hastalarda preoperatif PT testinin değeri sınırlıdır.²¹

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, ameliyat öncesi ve sonrası fibrinojen seviyeleri ile kardiyak cerrahide postoperatif kan kaybı arasında anlamlı fakat zayıf ila orta derecede bir korelasyon olduğunu bildirmiştir.¹¹ Postoperatif kanama riski olan hastaları tanımlamak için fibrinojenin ameliyat öncesi ölçümü yararlı olabilir.

Son kanıtlar, son evre karaciğer hastalığı ve yüksek INR'si olan hastaların, yükselmiş INR'nin kateterizasyonla ilişkili kanama komplikasyonlarını öngörmediği için, invaziv kalp prosedürlerine güvenli bir şekilde girebileceğini göstermektedir.²² Ancak, pediatrik canlı vericili karaciğer transplantasyonunda preoperatif INR masif kan transfüzyonu için tek risk faktörüdür.²³ Yetişkin OLT alıcılarında, daha yüksek preoperatif INR'nin de artmış RBC uygulaması (hem otolog hem de hücre kurtarması) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Her 1 birim INR artışı, beklenen RBC transfüzyon sayısında % 36'lık bir artışa neden olmuştur.²⁴ Bununla birlikte, kanama eğilimini tahmin etmek için preoperatif yatak başı yapılan INR testinin rutin uygulamasını desteklemek için halihazırda çok az kanıt bulunmaktadır. Örneğin, travma hastalarının çeşitli kabul ve resüsitasyon aşamaları sırasında yatak başı INR ölçümleri, akut travmatik koagülopati olan hastaları tanımlamak veya dışlamak için kullanılamaz.²⁵

4.1.3.3. Preoperatif Viskoelastik hemostatik koagülasyon testlerinin kullanımı

VHA, kanama nedenlerinin hızlı tanısı için kullanılır ve intraoperatif olarak en değerli olanıdır. Preoperatif koagülasyon izleminde hasta ayırımı yapılmaksızın kullanılan VHA maliyeti yüksektir, ancak VWD, faktör XIII (FXIII) eksikliği ve disfibrinojenemi ile birlikte hemofili A gibi kanama bozukluğu olan veya preoperatif antikoagülan tedavi alan hastalarda SLT'leri ile kombinasyonuna gerek duyulabilir.^{26,27}

4.1.4. Hangi koagülasyon testleri intraoperatif koagülasyon izleminde kullanılabilir

4.1.4.1. İntraoperatif kullanılan standart laboratuvar testleri

Kardiyovasküler cerrahide yararlı olan fibrinojenin laboratuvar ölçümü için, hastanın CPB'a alınmadan önce analizinin başlaması gerekecektir. Böyle bir ölçüm Clauss testinin heparine duyarlılığı ile önlenir. Bununla birlikte, Solomon ve ark¹⁰, çoğu merkezde ve kullanılan yöntemlerde, CPB'den önce ve sonra fibrinojen konsantrasyonunda anlamlı fark olmadığını göstermiştir. CPB'dan ayırmadan hemen öncesi ve ayırdıktan sonraki ölçümler arasındaki benzerlikten dolayı, post-CPB dönemindeki fibrinojen eksikliğini erken tahmin etmede pompa esnasındaki fibrinojen ölçümlerinin kullanılması önerilir ve bu ölçüm erken tespit sağladığı için hemostatik tedavi açısından yol gösterici olur. Pediatrik nonkardiyak cerrahi hastalarında, SLT'ler intraoperatif aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) ile zayıf korelasyon gösterir.²⁸

4.1.4.2. Viskoelastik hemostatik testin intraoperatif kullanımı

Yakın zamanda yapılan bir sağlık teknolojisi değerlendirmesi, bir meta analizde, perioperatif SLT'lerin izlenmesi ile karşılaştırıldığında, VHA monitörizasyonunun RBC, trombosit ve FFP ihtiyacının azalmasıyla ilişkili olduğunu gösterdiğini bildirmektedir.¹² VHA koagülasyon izleme kullanıldığında, uygun transfüzyon tetikleyicileri dikkatlice düşünülmelidir.²⁹

4.1.4.2.1. Travmada intraoperatif viskoelastik hemostatik testin izlenmesi

Travmatik beyin hasarı olan pediatrik hastalarda, TEG ile ölçülen hipokoagülasyon mortalite ile ilişkilidir ve hiperkoagülasyon sağkalım ile ilişkilidir.³⁰ Elli travma hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, hastane öncesi hemostatik tahlillerin zamanlaması araştırılmış ve hastane öncesi değerlendirme ile daha fazla bir bilgi elde edilmemiştir.³¹ Yanık sonrası üçüncü günde yaraların cerrahi eksizyonu yapılan 30 hastayı içeren küçük bir randomize kontrollü çalışmada, tromboelastometriye dayalı bir kanama yönetim algoritması kullanıldığında allojenik kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığını gösterilmiştir.³² Klinik olarak travma sonrası gelişen koagülopati hastalarında TEG ve ROTEM'in tanısal test doğruluğunu araştıran yeni bir Cochrane sistematik derlemesi, TEG'nin doğruluğu hakkında hiçbir kanıt bulamazken ROTEM'in doğruluğu hakkında çok az kanıt buldu; bunun nedeni, ilgili çalışmaların az sayıda olması ve çelişki riski endişelerin olmasıdır.³³ Bu sonuçlar diğer çalışmalar tarafından desteklenmektedir.^{34,35}

4.1.4.2.2. Kardiyovasküler cerrahide intraoperatif viskoelastik hemostatik testin izlenmesi

Kardiyopulmoner bypass sonrası hemostatik tedaviye kılavuzluk edecek VHA monitörizasyon değeri birkaç randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. ³⁴⁻³⁶ VHA-kılavuzluğunda transfüzyonu araştıran yayımlanmış randomize çalışmaların çoğunluğu kardiyak cerrahide yapılmıştır ve bir çok değerlendirmede, allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığını bildirmiştir.^{11,47,48} Bu nedenle, kalp cerrahisi hastalarının, farklı algoritmalar ve tetikleyiciler, farklı cihazlar ve farklı alt gruplarını araştıran 11 randomize çalışma yayınlanmıştır.⁴⁷ Weber ve ark⁴⁵ bir ara analizden sonra erken sonlanan bir çalışmada, VHA kılavuzluğunda tedavi ile anlamlı ölçüde daha yüksek sağkalımı gösterdi. Çalışma, özellikle koagülopati veya ciddi postoperatif kanaması olan hastalarda VHA kılavuzluğunda bir algoritmanın kullanımını araştırdı. Mortalite üzerine yetersiz veri olsa bile, 1089 hastadan elde edilmiş verilerin meta-analizi, kan ihtiyacının azalması açısından yarar sağladığını göstermektedir.¹² Bununla birlikte, çoğu çalışmada yüksek önyargı riski vardır. ^{47,48} Son olarak, CPB ile yapılan kalp cerrahisinde; VHA ile trombosit fonksiyon çalışmasını birleştirmek bir avantaj olabilir.^{37,45,46,4}

4.1.5. Pıhtılaşma durumunun postoperatif değerlendirilmesi

Ameliyatı takiben olası komplikasyonlar arasında tromboembolik olaylar ve tersine, tekrarlayan veya aşırı kanama yer alır. Yoğun bakım ünitesindeki postoperatif koagülasyon takibi, uygun hemostatik girişimler veya gerekli olabilecek başka prosedürler hakkında bilgi sağlayabilir.

Şu anda, postoperatif düşük fibrinojen seviyelerinin postoperatif kanama ile nedensel olarak ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.⁵⁰ Pediatrik kalp cerrahisinde, post-CPB plazma fibrinojen konsantrasyonunun kan kaybını etkilediği, en az 1.5 g l⁻¹ fibrinojen

konsantrasyonu veya en az 3 mm MCF'nin aşırı kan kaybını tam olarak tahmin ettiği görülmektedir.⁵¹ VHA'lar dahil, hemostatik değerlendirme kullanılarak postoperatif kanama hacminin tahmini inandırıcı değildir.^{52,53} Hemostatik bozukluğu hızlı bir şekilde dışlama kabiliyeti, postoperatif kanaması olan bir hastada normal hemostaz olacağından büyük bir değere sahiptir ve bu farklılaşma tekrar ameliyat etme kararını hızlandırabilir. Toplam 192 hasta içeren iki RKÇ, kalp cerrahisi hastalarında aşırı postoperatif kanama veya şüpheli koagülopati tedavisinde VHA kullanımını araştırdı.^{42,45} Her iki çalışma da allogenenik transfüzyon ihtiyacının azaldığını destekledi ve Weber ve ark⁴⁵'nın çalışması, azalmış mortalite gösterdi. VHA ile takip edilen hemostatik tedavinin intraoperatif kullanımını araştıran altı diğer RKÇ, aynı zamanda, girişimsel algoritmayı ameliyat sonrası sürenin başlangıcına, tüm YBÜ kalışına kadar postoperatif 2 saate kadar uyguladı.^{32,36,37,39,40,46}

4.1.6. Perioperatif hemostatik tedavi için izlemeyi içeren algoritmalar ile hasta sonuçları iyileşti mi?

Öneriler

Perioperatif kanama durumunda bireysel hemostatik müdahaleyi yönlendirmek için VHA koagülasyon izlemesine dayalı önceden tanımlanmış eşik ve hedefleri içeren müdahale algoritmalarının uygulanmasını öneririz. 1C

Eğer VHA mevcut değilse, konvansiyonel koagülasyon testlerine dayalı önceden tanımlanmış eşikleri içeren müdahale algoritmalarının uygulanmasını öneririz. 1C

Uzun çalışma süreleri, acil durumlarda bazı testlerin kullanılmasını engelleyebilir. Bununla birlikte, hemostatik tedavi, tek başına klinik yargı tarafından yönlendiriliyor ise VHA uygulanması, rasyonel görünmektedir. Yakın tarihli bir analizde, VHA'ların kullanımının RBC, trombosit ve TDP transfüzyonunu azaltmada etkili olduğu görülmüştür.¹² SLT'lere göre VHA'lar kalp cerrahisi geçiren hastalarda ve travma hastalarında daha maliyet etkin ve daha etkili olmuştur.

Bağımsız anti-enflamatuar özelliklere sahip kuvvetli bir antikoagülan olan antitrombin III (AT III), serin proteazları (örn. Aktive edilmiş faktör X ve trombin) geri dönüşü olmayan şekilde inhibe eder. Proinflamatuvar ve prokoagülan moleküllerin aktivitesi kritik hastalarda arttığı için antitrombin konsantrasyonunun anormal yüksek değerlere yükseltilmesinin gerektiği şeklinde ifadeler olmuştur.⁵⁴ Bununla birlikte, yakın zamandaki bir Cochrane sistematik incelemesinde, kritik hastalarda AT III takviyesinin etkisi, mevcut kanıtlara dayanarak sorgulanabilir değerdeydi ve anormal yüksek değerlere ulaşmak AT III verilen hastalarda kanama riskinin arttığı saptandı.⁵⁵

Bununla birlikte, erken postoperatif dönemde heparin rebound riskinin ve artmış maliyetin göz önünde bulundurulması gerektiren bir yayın olmasına karşın TDP transfüzyonunu önlemek için kardiyak cerrahide AT III takviyesi, bir seçenek olarak düşünülebilir.⁵⁶

Pediyatrik karaciğer transplantasyon popülasyonunda, AT III düzeylerinin postoperatif dönemde azaldığı bulunmuştur, ancak bu açığın yönetiminde hala tartışmalar vardır.⁵⁷

4.2.Trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi

Platelet fonksiyonunun belirlenmesi, perioperatif hemostatik yönetimin bilgilendirilmesinde önemlidir. Trombosit işlevini değerlendirmek için, kendilerine ait sınırlamaları olan çeşitli yöntemler vardır. Mevcut cihazların sayısı ve klinik doğrulamaları, çeşitli ortamlardaki kullanımları gibi sürekli olarak gelişmektedir.

Öneriler

Preoperatif trombosit fonksiyon testini sadece pozitif kanama öyküsü ile birlikte öneririz. 2B

Preoperatif trombosit fonksiyon testinin medikal durumlar veya antiplatelet ilaçların neden olduğu azalmış trombosit fonksiyonlarını belirlemek için kullanılmasını öneririz. 2B

Kanama zamanı birçok değişkenden etkilenir ve kanama riskini belirlemede yararlı değildir. C

4.2.1. Primer hemostaz bozukluklarını belirlemek için ameliyat öncesinde hangi trombosit fonksiyon testleri kullanılabilir?

Trombositopenik hastalarda trombosit indeksleri, Multiplate, Koni ve Plaka (let) Analizörü (CPA, Impact-R), viskoelastik yöntemler ve PFA-100 (Platelet fonksiyon analizörü-100) gibi çeşitli test, hızla ve kolayca gerçekleştirilebilir.⁵⁸ PFA-100, bilinen trombosit sekresyon defektleri için duyarlılıktan yoksundur ve diğerleri bu konuda üstün görünse de, trombositopenik hastalarda kanıtlar hala azdır. Mevcut kanıtlar, seçilmiş trombositopenik popülasyonda, P-selektin aktivasyonu için akış sitometrik işaretleyici ve Koni ve Plakalı (let) analizör tarafından yüzey kaplamasının, kanamayı öngörebileceğini göstermektedir.

4.2.2. Farklı klinik ortamlarda ameliyat öncesi trombosit fonksiyon testi

4.2.2.1. Travma

Travmanın indüklediği koagülopatili travmatik beyin hasarında, trombosit işlevinin çoklu modalite takibi, kanama riski taşıyan hastaları tespit eder ve TEG / ROTEM ile birlikte, transfüzyon tedavisini yönlendirebilir.^{26,59}

4.2.2.2. Kardiyak cerrahi

Preoperatif trombosit fonksiyon testi, KABG geçiren hastalarda postoperatif kanamanın prediktif değerini artırabilir.⁶⁰ Yeniden ısıtma süresince ve protamin sonrasında ölçülen platelet disfonksiyonunun, kalp cerrahisinde yüksek kan kaybı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁶¹

Çoklu elektrot trombosit agregometrisinin (Multiplate) prediktif değerini inceleyen erişkin kalp cerrahisinde son zamanlarda yapılan geniş gözlemsel bir çalışmada, ADP testi (adenosin difosfat testi) ve TRAPtest (trombin reseptörü aktivatör peptid testi), perioperatif kan gereksinimini öngörmüştür.⁶²

Postoperatif kanamanın öngörülmesinde hasta-başı trombosit fonksiyon testinin rolüne ilişkin yeni bir sistematik gözden geçirme, hasta-başı trombosit fonksiyon testlerinin transfüzyon yönetimi algoritmalarına dahil edilmesinin, kalp cerrahisini takiben kan kaybı ve transfüzyon gereksinimlerinin azalması ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.⁶³ Bununla birlikte, bu yüksek kaliteli çalışmaların eksikliği nedeniyle başkaları tarafından tartışılmıştır.⁶⁴

Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda trombosit fonksiyon testinin rolü hakkında yakın zamandaki bir Avrupa kılavuzunda, yazarlar test sırasında yöntemsel hataları önlemek ve test sonuçlarının daha kolay genelleştirilmesine olanak tanımak için VerifyNow ve Multiplate'in hasta-başı testleri olarak kullanılmasını savunmaktadırlar.⁶⁵ Yine de yazarlar trombosit fonksiyon sonuçlarının her bireyin klinik ve anjiyografik bağlamında yorumlanmasını önermektedir, çünkü ADP'ye trombosit reaktivitesi klinik kararın dayandığı tek kriter olmamalıdır.

Off-pump CABG cerrahisi geçiren hastalar üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, yazarlar, preoperatif trombosit fonksiyon testinin rolünü, VerifyNow, TEG, AggreGuide, Plateletworks, vazodilatör ile uyarılan fosfoprotein (VASP) fosforilasyonu ve ışık geçirgenliği agregometrisi (LTA) ile kıyaslayarak karşılaştırmayı amaçlamıştır.⁶⁶ Bununla birlikte, trombosit fonksiyon testleri arasında çok az korelasyon ve bu testler ile perioperatif kanama arasında çok az korelasyon gözlemlenmiştir.

4.2.2.3. Nörogirişimsel prosedürler

Hasta-başı trombosit fonksiyon analizlerinin kullanımının artmasına rağmen, son zamanlarda yapılan bir kılavuzda, yazarlar mevcut kanıtların çoğunun diğer ayarlardan tahmin edildiğini ve nöroinvaziv işlem öncesi rutin trombosit fonksiyon testini önermek için yeterli veri olmadığını belirtmektedirler.⁶⁷

4.2.3. Trombosit fonksiyon bozukluğu şüphesi olan hastaların genetik testi

Kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları (PFD'ler) normal veya azalmış trombosit sayısı ile ilişkili olabilir. PFD'ler, kanama diyatezlerinin önemli bir kısmını oluşturur ve altta yatan genetik defektlerin tanımlanması zorlu kalır.^{68,69} PFD'li hastaların çoğu normal trombosit sayılarına ve hafif kanama semptomlarına sahiptir; ancak travma, cerrahi veya doğum durumlarında artmış kanama riskine sahiptir.⁷⁰ Bu hastalarda, mutasyonların önemli bir miktarı

heterozigottur ve izolasyon halinde, aşırı kanamaya neden olma olasılığı düşüktür. PFD'lerin genetik karmaşıklığı, hedeflenen analiz için olası aday genleri vurgular. ⁷¹

5. Anemi yönetimi

5.1. Ameliyat öncesi aneminin düzeltilmesi

5.1.1. Giriş

Perioperatif anemi, akut böbrek hasarı gibi birçok komplikasyon riskini artırır.⁷² Preoperatif aneminin belirgin yan etki ve mortalite sebebi olan eritrosit vb allojenik kan ürünleri transfüzyonu riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁷³ Yapılan geniş çaplı bir çalışmada preoperatif anemi insidansı kadınlarda %31,1 erkeklerde %26,5 olarak değerlendirilmiştir.⁷⁴ Total kalça artroplastisi gibi bazı ortopedik işlemlerde yüksek oranlar tespit edilirken, kalça fraktürü tedavisi gibi işlemlerde daha düşük oranlar tespit edilmiştir.⁷⁵

5.1.2. Aneminin preoperatif değerlendirilmesi

Öneri

*Yetişkin ve çocuklarda preoperatif anemi birçok cerrahi ve tıbbi işlemlerde perioperatif kan transfüzyonunun güçlü bir belirleyicisi olarak görülmektedir ve yan etkilerle ilişkili olabilir. **B** Kanama riski olan hastaların cerrahi işleminden 3-8 hafta önce anemi açısından değerlendirilmesini öneririz. **1C***

*Eğer anemi görülmüşse, aneminin nedeninin (demir eksikliği, renal yetmezlik, inflamasyon) araştırılmasını öneririz. **1C***

Anemi, muhtemelen eritrositlerin trombosit göçü üzerine reolojik etkileri nedeniyle trombositlerin endotelle etkileşimini ve dolayısıyla primer homestazı etkileyerek uzamış kanama zamanı ile ilişkilidir. Anemi derecesi ve düşük Hct'nin VHA değerleri üzerindeki etkisi biraz belirsizdir, ancak bu sonuçta VHA cihazlarının vasküler endotelyumun hemostatik etkisini yansıtamamasını açıklayabilir.^{76,77}

1928 pediatrik travma hastası üzerinde yapılan yeni yayınlanmış retrospektif bir çalışmada başlangıç hematokrit değerinin şokun klasik bulguları ile anlamlı bir şekilde korelasyon gösterdiği ve kan transfüzyonu ihtiyacı açısından diğer klinik faktörlerden daha iyi öngörü sağlayan güçlü, bağımsız bir prediktif değer olduğu bulunmuştur.⁷⁸ Yapılan gözlemsel retrospektif bir çalışmada, ortopedik major eklem replasmanında, eritrosit volümünün perioperatif kan transfüzyonu için önemli bir belirteç olduğu bulunmuştur.⁷⁹ Benzer şekilde majör jinekolojik cerrahi geçiren 843 kadın hasta arasında yapılan retrospektif analiz, preoperatif aneminin yaygın bir bulgu olduğu ve artmış eritrosit transfüzyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸⁰ Kardiyak cerrahide 943 hastadan toplanan retrospektif veri, yüksek

kan transfüzyonu oranları ile anlamlı korelasyon gösteren yüksek preoperatif anemi prevalansı olduğunu göstermiştir.⁸¹

Hastaların operasyondan 4 hafta önce değerlendirilmesini de içeren hasta kan yönetimi (PBM) programı uygulanmasının, preoperatif anemi ve kan transfüzyonu oranlarının azalmasında program uygulanmasından öncesine göre etkili olduğu gösterilmiştir.⁸² Diğer gruplar hasta kan yönetimi programını operasyondan yaklaşık 3 hafta önce hastaları değerlendirerek başarılı bir şekilde uygulamıştır.⁸³⁻⁸⁵

Hastaların elektif cerrahi operasyonlardan 3-8 hf önce değerlendirilmesi, tedaviye başlanması ve etkilerinin görülmesi için yeterli zamanı sağlar. Bu öneri varolan konsensus⁸⁶ ve uygulama önerileri⁸⁷ ile aynı görüştedir.

Hemoglobin seviyelerinin düşük olduğu belirlendikten sonra aneminin kesin tanısı için araştırılması gerekmektedir.

5.1.3 Preoperatif Tedavi

Öneriler

Demir eksikliğinin demir replasmanı ile tedavisini öneririz. 1B

Oral demir replasmanı yerine tercihen intravenöz demir replasmanını tavsiye ederiz. 1C

Birçok çalışma (hepsi değil) preoperatif demir desteğinin hemoglobin konsantrasyonunu arttırmada, perioperatif kan transfüzyonunu azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Yakın tarihli iki yayın, uzlaşma raporu⁸⁶ ve uygulama önerisi⁸⁷, her ikisi de ortopedik operasyon öncesinde demir seviyelerinin düzeltilmesini önermiştir.

Hastaların büyük bir çoğunluğunda oral demir desteği uygun olabilir ve oluşan yan etkiler genellikle hafiftir.⁸⁸

Prospektif bir çalışmada, jinekolojik hastalığı ve anemisi olan kadın hastalar preoperatif demir sümkroz ile tedavi edilmiş ve 30 günlük tedavide hemoglobin konsantrasyonları ortalama 5,15 g.dL⁻¹ artmıştır (p<0.001).⁸⁹

Yine, 20 kolorektal kanser hastasında yapılan bir başka prospektif çalışmada, operasyon öncesi yapılan tek doz intravenöz ferrik karboksimaltoz, hemoglobin seviyesini 1,8 g.dL⁻¹ arttırmıştır. Bir sistematik derleme, demir eksikliği anemisi olan hastaların operasyon öncesi oral demir yerine intravenöz demir replasmanı ile daha erken ve daha güçlü derleme sağladıklarını göstermiştir.

Öneri

Eğer diğer anemi nedenleri dışlandı veya tedavi edildi ise eritropoetin stimüle edici ajanları öneririz. 2B

Diz veya kalça artroplastisi geçiren hastalarda eritropoetin stimüle edici ajanların etkinliği bir meta-analiz değerlendirmiştir. Preoperatif eritropoetin stimüle edici ajanların kullanımı otolog kan transfüzyonu oranlarını azaltmış, rölatif risk 0.48 ($p<0.0001$) ve ortalama hemogloblin seviyeleri, kontrol grubuna göre 0.71 g.dL^{-1} daha yüksek bulunmuştur ($p<0.00001$).⁹² Bir sistematik değerlendirme de preoperatif kısa süreli eritropoetin rejiminin kan transfüzyonu oranlarını anlamlı olarak azalttığını göstermiştir.⁹¹

Preoperatif hemoglobin düzeyi 10.0 ila 13.0 g.dL^{-1} olan kalça artroplastisi geçiren hastalarda yapılan iki ayrı çalışmada eritropoetinin kan transfüzyonu oranlarını azaltmadaki etkisinin anlamlı olduğu gösterilmiştir.^{93,94}

Mevcut bilgilere dayanılarak, besinsel yetmezliği olmayan veya tedavi edilmiş, anemisi olan ortopedik cerrahi hastalarında eritropoetin stimüle edici ajanların kullanımı önerilmiştir.⁸⁶

Kontrollü çalışmalardan gelen bilgilere dayanarak, 50.000 ayrı hastanın simülasyonunda, preoperatif eritropoetin uygulanmasının hem otolog kan bağıışı hem de allojenik kan transfüzyonu stratejilerine göre daha maliyet-etkin bulunmuş.⁹⁵

Öneriler

Eğer otolog kan bağıışı yapılmışsa, yapılacak toplam kan transfüzyon oranını azaltmak ve postoperatif anemiyi engellemek için demir ve/veya eritropoetin stimüle edici ajanlar ile tedavi edilmesini öneririz. 2C

5.1.3.1 Diğer Olası Tedavi Yaklaşımları

Öneriler

Preoperatif anemisi olan hastalarda, kısıtlı kan transfüzyonu politikası ile birlikte, intravenöz demir ve eritropoetinin kombine tedavisini öneririz. 1C

Malignite dışı elektif majör cerrahi planlanmış preoperatif anemili hastalarda anemi düzeltilene kadar operasyonun ertelenmesini öneririz. 1C

Prospektif bir çalışmada preoperatif hemoglobin konsantrasyonu kadınlarda 12 g.dL^{-1} , erkeklerde 13 g.dL^{-1} 'nin altında olan, diz veya kalça artroplastisi hastaları kan koruma algoritmasına göre oral/iv demir ve eritropoetin ile tedavi edilmiştir.⁹⁶ Retrospektif olarak toplanan hasta grubu verileri ile kıyaslandığında her iki (kalça ve diz artroplastisi) hasta grubunda da ($p=0,001$ ve $p=0,001$) önemli ölçüde daha az kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu görülmüştür. Hastane kalış ve tekrar başvuru oranları da belirgin azalmıştır.

Perioperatif kan yönetimi stratejisi uygulanmış total kalça artroplastisi olan Yehova Şahitleri ile yapılan retrospektif bir çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş. Preoperatif hemoglobin düzeyi 12.0 gr.dL^{-1} 'den düşük olan hastalar operasyondan önce 3 hafta boyunca eritropoetin, oral demir ve folat ile tedavi edilmiştir. 53 hastadan hiçbirinin kan transfüzyon ihtiyacı olmamış

ve mortalite görülmemiştir. Kalp kapak replasmanı operasyonu geçiren hastaları içeren retrospektif bir çalışmada da preoperatif 4 hafta boyunca verilen eritropoetin ve intravenöz demir, eritrosit transfüzyonu oranını anlamlı ölçüde azalmıştır ve daha düşük perioperatif morbidite ve hastane mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda yayınlanmış bir öngörü raporu da preoperatif anemisi olan ve olasılıkla kan transfüzyonunu reddeden (örn: Yehova Şahitleri) veya postoperatif anemi beklenen hastalarda eritropoetin ve demir kullanılmasını savunmuştur.⁹⁸

Leahy ve arkadaşları⁹⁹ perioperatif hasta kan yönetimi (PBM) programının üçüncü basamak bir hastaneye uygulanmasını değerlendirdi. Hasta kan yönetimi programı, eritropoezi optimize etmeyi, kan kaybını ve kanamayı en aza indirmeyi ve intravenöz demir ile aneminin düzeltilmesini içeriyordu. Hastalara yapılan ortalama eritrosit süspansiyonu transfüzyonunun, hasta kan yönetimi (PBM) programı öncesine göre %26 oranında azaldığı görülmüştür. Preoperatif aneminin yönetimi ve tedavisi için PBM programını içeren diz, kalça veya omurga cerrahisi geçiren hastalarla yapılan bir başka çalışmada, cerrahi, anestezi ve farmakolojik teknikler ile intraoperatif kan kaybının azaltılması ve transfüzyon eşiğinin Hb 8 g.dL⁻¹ ya da daha azına indirilmesi retrospektif olarak araştırıldı. Anemik hastalar, ameliyattan 4 hafta önce günlük intravenöz demir karboksimaltoz, eritropoietin, B12 vitamini ve folik asit ile tedavi edildi. Programın uygulanmasından öncesine kıyasla, üç cerrahi tipi için de kan transfüzyonu oranı anlamlı olarak azaldı ve preoperatif anemi insidansı, kalça ve diz cerrahisi geçiren hastalarda anlamlı olarak azaldı. Ayrıca, intraoperatif kan kaybının azaltılmasında gelişmiş cerrahi teknik önemli rol oynadığı görüldü.⁸²

5.1.4. Postoperatif Anemi

Öneriler

Ameliyat sonrası anemik olan hastalarda intravenöz demirin kullanılmasını öneriyoruz. 2C

Total diz artroplastisi veya total kalça artroplastisi uygulanan hastalarda yapılan iki randomize kontrollü çalışmanın sonucunda, plaseboya kıyasla, demir desteğinin transfüzyon oranını anlamlı düzeyde azalttığını gösterilmiştir. Her iki çalışma da anemik hastalarda, anemik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında transfüzyon oranındaki azalmanın daha belirgin olduğunu göstermiştir.^{75,100} Ayrıca, demirin intravenöz demir sümkroz ve ferrik karboksimaltoz preparatlarının maliyet olarak benzer olduğu görülmüştür.

Bu sonuçların aksine, çoklu randomize, plasebo kontrollü çalışmalar, cerrahi sonrası anemi için demir desteğinin, kardiyak cerrahi,¹⁰¹⁻¹⁰⁴ ortopedik cerrahi^{103, 105-108} veya kolorektal kanser cerrahisi hastalarında¹⁰⁹ kan transfüzyon gereksinimlerini etkilemediğini göstermiştir.

Ameliyat sonrası demir desteğinin etkisiz olmasının, cerrahi operasyonların demir metabolizmasında değişiklik yapması nedeniyle olduğu söylenebilir.¹¹⁰

İntravenöz demirin postoperatif anemiye tedavi etmede avantajlı olabileceğini gösteren sınırlı kanıt vardır. Randomize kontrollü bir çalışmada, oral demir alan hastalara göre iv demir alan hastalarda normal hemoglobin seviyelerine ulaşma oranı daha yüksek bulunmuştur.⁷⁵ Başka bir randomize, kontrollü çalışmada, oral demir alanlara kıyasla intravenöz demir alan hastalarda hastaneden taburcu olduklarında serum ferritin düzeyleri daha yüksek bulunmuş.¹⁰²

6. Dolaşımın optimizasyonu

6.1 Giriş

Masif kanama, kanın organlara ve dokulara taşınmasını (hipovolemiye bağlı olarak) ve yanısıra kanın oksijen taşıma kapasitesini (anemiye bağlı olarak) etkiler. Normal hemoglobin konsantrasyonları, büyük bir oksijen taşıma rezervi sağladığı için, öncelik, eritrosit içermeyen plazma replasman sıvıları ile intravasküler volüm replasmanı olmalıdır. Eritrosit transfüzyonu, sadece hemoglobin konsantrasyonu, genel besin gereksinimlerinin karşılanamadığı seviyelere düştüğünde gereklidir. Bu bölüm şiddetli hemorajisi olan hastalarda rasyonel sıvı replasmanı teknikleri ve anemi yönetimine odaklanmaktadır.

6.2. Kanıta dayalı tıp ve perioperatif sıvı tedavisi

Perioperatif sıvı yönetimi konusunda güvenilir ve genel olarak kabul edilebilir kanıta dayalı sonuçların oluşturulması, uygun bir şekilde güçlendirilmiş kontrollü çalışmalar, klinik senaryoların sınırlı temsili ve tutarlı bir terminolojinin yokluğundan ötürü, şu anda mümkün değildir. Birçok meta-analiz, perioperatif sıvı tedavisinin hasta sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaları değerlendirmiştir.¹¹¹⁻¹¹⁵ Ancak, bu çalışmaların az bir kısmı öneriler için bir temel oluşturacak seviyededir. Abdominal cerrahide daha iyi ve daha yeni çalışmalar yapılmış olup,^{116,117} bu operasyonlarda perioperatif sıvı ihtiyacı diğer cerrahi prosedürlerden önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Tipik topluluğu temsil etseler bile, yüksek risk altındaki hastalar genellikle çalışma dışı tutulmuştur.¹¹³ Perioperatif sıvı yönetiminin sonuçlara etkisi diğer müdahalelerden¹¹⁸ izole edilemez ve sadece birkaç prospektif çalışma sıvı tedavisinin ötesinde terapötik stratejinin detaylarını içermiştir. Perioperatif sıvı yönetimi, hasta sonucunu etkilemek için daha büyük bir perioperatif tedavi kavramına yerleştirilmelidir.

6.3. Makrosirkülasyonun optimizasyonu

6.3.1 Preload optimizasyonu

Öneriler

Hastalara faydasından dolayı cerrahi prosedür boyunca kardiyak preloadun agresif ve zamanında stabilizasyonunu öneririz. 1B

Kontrolsüz kanama durumunda, kardiyak ön için daha düşük eşik yük ve/veya permisif hipotansiyon öneririz. 2C

Hipovolemi kardiyak output ve doku oksijen desteğini azaltır. Hücre hasarının şiddetini doku hipoperfüzyonunun hem yaygınlığı hem de süresi belirlediğinden, bu süre minimum seviyede tutulmalıdır. En yeni meta-analizler^{111,112,114,115}, akım bazlı hemodinamik monitorizasyon ve terapötik müdahaleler ile doku perfüzyonunun devamlılığını sağlayan hedefe yönelik tedavi yaklaşımının, özellikle yüksek riskli cerrahi hastalarında mortaliteyi, postoperatif organ yetmezliğini ve cerrahi komplikasyonları azalttığını belirtmiştir.¹¹³

Öneriler

Denge durumundaki interstisyel alanda aşırı kristaloid veya kolloidlere sekonder oluşan hipervolemiden ve optimal kardiyak preloadın ötesinden kaçınmayı öneririz. 1B

Risk ve transfüze edilen total volüm arasındaki ilişkinin, U şeklinde bir eğriyi takip ettiği görülür (çok fazla infüzyon çok az infüzyon kadar zararlı olabilir).¹¹⁹ Yapay hipervolemi hastalarda perioperatif mortalite ile ilişkili görünen interstisyel ödeme sebep olabilir.¹²⁰

Öneriler

Şiddetli kanama sırasında sıvı tedavisinin yönlendirilmesi ve preloadın optimize edilmesi için tek değişken olarak sadece santral venöz basınç ve pulmoner arter oklüzyon basıncının kullanımını önermiyoruz. Yerine sıvı yanıtının dinamik olarak değerlendirilmesi ve non-invazif kalp debisi ölçümü düşünülmelidir. 1B

CVP ile kan volümü arasında ilişki olmadığını gösteren çok sayıda çalışmaya rağmen, volüm durumunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan klinik gösterge CVP'dir.¹²¹ Birçok çalışma Strok Volüm Varyasyonu (SVV) veya Nabız Basınç Varyasyonu (PVV) gibi dinamik parametrelerin normal kalp ritimli mekanik ventilasyondaki hastalarda sıvı duyarlılığını, bu dinamik parametrelerin ideal eşiğini belirleyen bir "gri bölge" olsa bile daha iyi öngördüğünü ortaya koymuştur.¹²² Bu dinamik parametreleri doğru kullanmak için bazı önkoşullar vardır.¹²³ Sıvı yükleme ve bacak kaldırma basit ve geçerli alternatifleri temsil eder.¹²⁴

Kardiyak preloadı en yüksek düzeye çıkarmak için üzerinde en çok çalışılan ve başarıyla uygulanan yöntem özefageal doppler cihazıdır. Hiçbir veri, spesifik cihazlar veya spesifik algoritmalar rehberliğinde uygulanan sıvı replasmanı rejimlerinin üstünlüğünü kanıtlamaz.

6.4 Mikrosirkülasyonda dikkate alınacak hususlar

6.4.1 Kristalloidler kolloidlere karşı

Öneriler

Ekstraselüler sıvı kayıplarını zamanında ve protokol bazlı yolla izotonik kristaloidlerle replase etmeyi öneririz. 2C

Kristaloidler ile karşılaştırıldığında, insan albümini ve hidroksietil nişasta gibi izoonkotik kolloidler ile hemodinamik stabilizasyon daha az doku ödeme neden olmaktadır. C

Şiddetli kanamalı hastalarda kolloidlerin infüzyonu, fibrin polimerizasyonu ve trombosit agregasyonu üzerine ilave etkiler ile dilüsyonel koagülopatiyi şiddetlendirebilir. C

İzoonkotik preperatlar için temel bir solüt madde olarak dengeli kristaloid solüsyonların kullanımını öneririz. 2C

6.4.2 Transfüzyon hedefi

Öneriler

Biz aktif kanama sırasında hedef hemoglobin konsantrasyonunu 7-9 g.dL⁻¹ olarak öneririz. 1C
Sürekli hemoglobin monitorizasyonu, trend monitörü olarak kullanılabilir. C

Hastalar, kompensatuar mekanizmalar bozulmuş olabileceğinden, kanama sırasında anemiye daha az tolere edebilirler. Ancak, en düşük tolere edilebilir hemoglobin konsantrasyonunun volüm durumuna göre belirlenip belirlenmediği bilinmemektedir. Cerrahi geçirmiş veya yoğun bakımda kalmış hastalardan alınan veriler, sıkı transfüzyon rejimlerinin (7-8 g dl⁻¹), liberal transfüzyon rejimleri (9-11 g dl⁻¹) kadar etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.^{125,126} Bir randomize kontrollü çalışma onkolojik cerrahi geçiren hastalarda, daha liberal bir transfüzyon sınırını tercih etmiştir.¹²⁷ Daha yüksek hemoglobin konsantrasyonunun faydasızlığı ve allojenik kan transfüzyonunun potansiyel yan etkileri dikkate alındığında hemoglobin değerini 9 g dl⁻¹ üzerine yükselten transfüzyonlar desteklenmemektedir.

6.4.3 Oksijen fraksiyonu

Öneriler

Kanamalı hastalarda aşırı hiperoksiden kaçınırken (PaO₂>26.7 kPa [200 mmHg]), inspiryumla alınan oksijen miktarının arteriyel hipoksiyi önlemeye yetecek derecede olmasını öneririz.1C

Mekanik ventilasyon sırasında yüksek inspiratuar oksijen fraksiyonunun kullanılması (hiperoksik ventilasyon, HV); oksijen sunumunun tehlikeye girdiği şiddetli arteriyel hipoksemi gözlenen acil durumlarda geleneksel olarak tavsiye edilir. Bununla birlikte, HV'nin (örn., vazokonstriksiyon) yan etkilerinin, akut miyokard enfarktüsü¹²⁹ veya cerrahi sırasında hastaların durumunu kötüleştirebileceği gösterilmiştir. Genel olarak bakıldığında şu anki kanıtlar hemorajik şok sırasında fizyolojik arteriyel oksijen parsiyel basıncına ulaşmak için HV kullanımını desteklemektedir.

6.4.4 Doku perfüzyonunun monitorizasyonu

Öneriler

Doku perfüzyonu, doku oksijenizasyonu ve akut kanama sırasında kan kaybı dinamiklerini izlemek için hematokrit/hemoglobin, serum laktat ve baz açığı kombinasyonunun tekrarlı ölçümlerini öneririz. Bu parametreler kardiyak debi, volüm durumunun dinamik parametreleri (SVV, PPV vb.), CO₂ farkı ve santral venöz oksijen satürasyonu takibi şeklinde genişletilebilir.

1C

6.4.5 Normovolemik hemodilüzyon

Öneriler

Seçilen ayarlarda ANH kullanımını öneririz. 2C

Biz ANH'un kontrollü hipotansiyon ile kombine kullanımını önermeyiz. 1B

Önceden varolan veya edinilmiş koagülopatisi olan hastalarda, ANH kullanımının dikkatlice düşünülmelerini öneririz. 2C

7. Labil kan ürünlerinin transfüzyonu

7.1 Allojenik kan ürünlerinin enfeksiyon riski

Öneriler

Bütün ülkelerin ulusal hemovigilans kalite sistemlerini uygulamalarını öneririz. 1B

Allojenik kan ürünlerine maruziyeti azaltmada yararlı olan bir kısıtlayıcı transfüzyon stratejisini öneririz. 1A

Labil kan ürünlerinin transfüzyonu hayat kurtarıcı olsa da, hasta sonuçlarının kötüleşmesine yol açarak zarar verebilir. 1980'lerin sonunda, HIV'in ortaya çıkışı ve labil kan bileşenlerinin transfüzyonuyla taşınabileceğinin keşfedilmesi, kanın güvenliğinin sorgulanmasına neden oldu. Kan transfüzyon komitesi izleme sistemlerinin geliştirilmesi ile 1994 yılında Fransa'da bir öncü çalışma başlatıldı,¹³¹ 1994 yılında ulusal bir hemorajivite ağının kurulmasına neden oldu, bunu takiben diğer Avrupa ülkelerinde, Kanada'da ve yakın zamanda Birleşik Devletler'de benzer programlar başlatıldı.¹³² Avrupa düzeyinde, kan ürünlerinin güvenliği konusundaki kamu güvenini arttırmak amacıyla 1995 yılında yayınlanan Avrupa Konseyi Kararı ile hemovijilans başladı. 2003-2005 yılları arasında, insan kanı ve kan bileşenlerinin toplanması, test edilmesi, işlenmesi, depolanması ve dağıtımı için zorunlu kurallar getiren ve hemovijilans yönergeleri içeren Avrupa Kan Yönergeleri yayınlanmıştır.^{133,134} Hemovijilans kelimesi Yunanca 'haema' (kan) ve Latin 'vigilans' (uyanık) kelimelerinden türetilmiştir. De Vries ve arkadaşlarına göre,¹³⁵ hemovijilans "tüm kan transfüzyonu zincirinin, kan ürünlerinin toplanmasından, alıcıların takibine kadar tüm transfüzyon zincirini kapsayan bir dizi sürveyans prosedürü olup bu tanım labil kan ürünlerinin terapötik kullanımdan kaynaklanan beklenmedik

veya istenmeyen etkiler hakkında bilgi toplamak ve değerlendirmek ve bu etkilerin oluşmalarını ve nüks etmelerini önlemek üzere tasarlanmıştır.

Farklı ulusal hemovijilans sistemleri tarafından çeşitli raporlar yayınlanmıştır.¹³⁶⁻¹³⁹ Bu farklı raporlardan şu sonuçlar çıkarılmıştır:

- (1) Kan transfüzyonu, tıbbi ilaçlarla karşılaştırıldığında nispeten iyi tolere edilir.
- (2) Önlenebilir yan etkilerin çoğunluğu kayıtlarla ilgili hatalarından kaynaklanır.
- (3) Bazı advers reaksiyonlar, çoğu zaman önlenemediği için (örneğin anafilaktik reaksiyonlar) kan transfüzyonunun doğal bir riski olarak düşünülmelidir.
- (4) Güncel hemovijilans sistemleri, belirgin kavramsal ve organizasyonel farklılıklar gösterse de benzer sonuçlar verebilirler.
- (5) Hemovijilans sistemleri sadece kan transfüzyonu güvenliğini değil, aynı zamanda uygun kullanımı sağlamak için kullanılabilir.
- (6) Başarılı haemovijilans sistemleri sadece güvenliğin nasıl artırılacağını değil aynı zamanda çeşitli önlemlerin göreceli etkinliği göstermiştir.
- (7) Hemovijilans sistemleri hücre koruyucular kullanımı gibi allojenik kan transfüzyonu için alternatif uygulamaların güvenliğini değerlendirmek için de kullanılabilir.

Öneriler

FFP ve trombositler için patojen inaktivasyonunu öneririz. 1C

Kan bileşenlerinin enfeksiyöz ajanlarla kontaminasyonu transfüzyonda sürekli bir zorluğu temsil etmesine rağmen, bilinen kan yoluyla bulaşan patojenlerle (Ör: HIV, HBV, HCV) enfeksiyon oranları yüksek duyarlılık test yöntemleri uygulanması sayesinde düşüktür. Ancak yeniden ortaya çıkan patojenler endişe kaynağı olmaya devam ediyor. Potansiyel donörler seyahat öyküsü, ilaç bağımlılığı, cinsel davranışlar ve diğer durumlar açısından sorgulanır, ancak kalan riskler devam eder.¹⁴⁰ Laboratuvar testlerinin efektif olmaması nedeniyle bağışlanan kanda yine de risk vardır. Genellikle bağışlanan kan ürününün enfeksiyöz olduğu ancak testin negatif sonuç vereceği bir periyod mevcuttur, bunun nedeni enfeksiyöz belirteçlerin tespit edilebilir seviyede olmamasıdır. Tarama programlarının esas hedefi bu “pencere dönemi”ni kısaltmaktır. Moleküler biyolojinin nükleik asit amplifikasyon testlerinin (NAT) kullanılması ile klasik “pencere dönemi” artık “tutulma dönemi” olarak adlandırılan plazmada viral nükleik asitin tespit edilebilir konsantrasyonlarda bulunduğu bir faza indirgendi.¹⁴¹ NAT testleri genellikle klasik transfüzyon ile bulaşan virüslerde, HIV, HBV ve HCV’de uygulanmaktadır.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Kan izlem sistemleri transfüzyon ile taşınma tehditine karşı tanımlama ve tanıma prosedürleri geliştirmelidir.¹⁴⁵

Laboratuar tanı testleri, donör seçimi ve kan toplama tekniklerindeki gelişmelere rağmen bakteriyel ve böcek kaynaklı kontaminasyon riski, esas olarak platelet ünitelerinde (ama aynı zamanda eritrosit ünitelerinde de), test edilmemiş ve acil transfüzyon ile geçen virüs riski devam etmektedir. Patojen inaktivasyon tekniklerinin uygulanması bu problemi göstermektedir. Güncel metotlar nükleik asitleri veya hücre membranlarını hedef almaktadır.¹⁴⁶ Bunlar, bakteri, protozoa, kontamine lökosit, bilinen virüsler ve bilinmeyen transfüzyon ile taşınan ajanlarda aktiftir, ancak prionlarda değildir. Bunlar çözücü/deterjan, metilen mavisi, amatosalen ve riboflavin teknolojilerini içerir, çözücü/deterjan dışındaki metodlar görülebilir veya ultraviyole ışık kullanımını gerektirir. Bu metodların plazmadaki koagülan proteinlerin konsantrasyonunu hafifçe azaltmalarına rağmen, konsantrasyonlar kabul edilebilir sınırlarda kalır.¹⁴⁷

Platelet bileşenleri, amatosalen veya riboflavin metodlarından biri ile işleme tabi tutulabilir. Patojeni azaltılmış plateletlerin teröpatik etkinliği ve güvenliği klasik plateletlerle benzerdir.^{146,148} Bununla birlikte, çoğu çalışmada, patojeni azaltılmış trombositlerin transfüzyonu, platelet sayısı artışında azalma, platelet transfüzyonu aralıklarının kısalması ve hasta başına transfüzyon sayısının artması ile sonuçlanmıştır.¹⁴⁶

Eritrosit ürünlerinin patojen inaktivasyonu daha zor görünüyor.¹⁴⁹ İki yöntem şu anda ticari olarak geliştirilmektedir: riboflavin ve ultraviyole ışık kullanılarak tüm kan fotokimyasal inaktivasyonu. (Mirasol Sistemi) ve S-303 ve glutatyon (GSH: Intercept sistemi) kullanılarak RBC kimyasal inaktivasyonu.¹⁵⁰

Öneriler

Transfüzyon için kullanılan labil kan ürünlerinin lökositten fakir olmasının öneririz. 1B

Lökositin azaltılması, eritrosit ünitelerinden veya trombositlerden standartlaştırılmış bir seviyede lökositlerin çıkarılması işlemini ifade eder. Bu ya santrifüjlemeden ya da depolama öncesi filtrelemeden sonra buffy coat (Santrifüj edilmiş antikoagülanlı kanın eritrosit tabakası ve plazması arasında kalan ve beyaz kan hücrelerini içeren (bulutsu) katman) çıkarılarak gerçekleştirilir. Güncel görüş birliği kan transfüzyonunun üç komplikasyonunun önlenmesinde lökosit azaltılmasının endike olduğudur: febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları, insan lökosit antijenine karşı alloimmünizasyon nedeniyle trombosit direnci ve sitomegalovirüs (CMV) bulaşması. Bu endikasyonlarda, lökosit azaltılmasının klinik olarak ve maliyet olarak etkinliğini göstermiştir.¹⁵¹

Çoğu Avrupa ülkesi, 1990'ların sonunda lökodepleksiyonun Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşmasını azaltabileceği ve lökosit aracılı transfüzyonla ilişkili immünomodülasyonun biriken kanıtlara dayanarak evrensel leukodepletion'u kabul etmiştir. Lökosit azaltılması kan

prion enfektivitesinde %58 ile 72¹⁵² arasında bir azalma göstermesine rağmen, prionların kan ürünlerinden çıkartılmasında kesin çözüm oluşturmamaktadır. Tamamlayıcı metodların gelişmesi ile, prion uzaklaştıran filtreler gibi, Creutzfeldt-Jacob hastalığının kan ile taşınma riskini azaltacaktır.¹⁵³ Bununla birlikte, çeşitli meta-analizlerin uyumsuz sonuçları, evrensel lökosit azaltılması işleminin transfüzyonla ilişkili immünomodülasyonu azalttığı takdirde klinik çalışmalarda klinik etkilerin yakalanmasının zor olduğunu göstermektedir. 1998'den beri, sadece bir çift-kör Randomize Kontrollü Çalışma, buffy-coatı alınmış kanla karşılaştırıldığında ön-depolama lökopeni kan ile randomize edilmiş hastalarda kalp cerrahisi sonrası düşük enfeksiyon oranları ve hastane içi mortalite oranlarını bildirmiştir.¹⁵⁴ Sınırlı kanıtların bir sonucu olarak, evrensel lökopeni uygulama mantığı bilimsel topluluk tarafından büyük ölçüde tartışılmaktadır.^{155,156} Ne yazık ki, pek çok Batılı ülkede lökopeni evrensel bakım standardı haline geldiği için, bu tartışma çözülecek gibi görünmemektedir.

7.2. Labil kan ürünlerinin transfüzyonu ile ilişkili immünolojik ve non immünolojik komplikasyonlar

Öneriler

Kan servislerinin hasta tanımlaması için standart çalışma prosedürlerini uygulamasını ve personelin transfüzyon reaksiyonlarının erken tanınması ve hızlı yanıt vermesi konusunda eğitilmesini tavsiye ederiz. 1C

TRALI'nın başlangıcını önlemek için plazma içeren kan ürünleri için yalnızca erkeklere yönelik bir bağışçı politikasını öneririz. 1C

Birinci derece veya ikinci derece akrabalarından alınan tüm eritrosit, trombosit ve lökosit bağışlarının, alıcının bağışıklığı tam olsa bile ısıtılmasını ve riskli hastalarda transfüze edilmeden önce tüm eritrosit, trombosit ve lökosit ürünlerinin ısıtılmasına öneririz. 1C

Allojenik kan transfüzyonu, nozokomiyal enfeksiyonların artmış insidansı ile ilişkilidir. 1C

Transfüzyonla ilişkili komplikasyonları azaltmanın en etkili yollarından biri kısıtlayıcı bir transfüzyon protokolü getirmektir, bu sadece gerçekten gerekli olanı (eritrositler, plazma veya trombositler) ve sadece gerçekten gerekli olduğunda transfüze etmektir. Son iki meta-analiz, transfüzyon eşiklerinin (belirlenen hemoglobin veya Hct değerine dayanarak) eritrosit transfüzyonlarının kullanımı ve klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirdi.^{157,158} Bu meta analizler sırasıyla 19 çalışma (n = 6264 hasta)¹⁵⁷ ve 31 deneme (n = 9813 hasta)¹⁵⁸ içermektedir ve kısıtlı transfüzyon stratejilerinin çoğu klinik ortamda iyi tolere edildiğini ve transfüze edilen hasta sayısında ve transfüze edilen eritrosit ünitelerinin sayısında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Üst gastrointestinal kanaması olan hastalarda, kısıtlı bir transfüzyon stratejisi (Hb düzeyi 7 g.dL⁻¹), liberal olanla karşılaştırıldığında (Hb düzeyi 9 g

dL^{-1})¹²⁶ daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Septik şoku olan hastalarda, kısıtlı bir transfüzyon stratejisi, hastaların allojenik eritrosit transfüzyonuna maruziyetini önemli ölçüde azalttığı halde sonuçları değiştirmemiştir.¹⁵⁹ Bununla birlikte, en iyi transfüzyon stratejisinin, kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalar gibi bazı özel popülasyonlarda belirlenmesi gerekmektedir.¹⁶⁰ Kalp cerrahisi sonrası, kısıtlı transfüzyon stratejisinin, postoperatif morbidite açısından liberal olandan daha üstün olmadığı bulunmuş ve hatta 90 günlük mortalite artışı ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.¹⁶¹ Ayrıca, akut koroner hastalığı olan hastalarda da prospektif randomize çalışma olmadığı için soru yanıtsız olarak kalmıştır ve aynısı travmatik beyin hasarı olan hastalar için de geçerlidir. Cerrahi onkoloji hastalarının küçük bir çalışmasında, de Almeida ve ark,¹²⁷ kısıtlı bir transfüzyon stratejisi (Hedef Hb 7 g.dL^{-1}) ile karşılaştırıldığında, daha liberal bir eritrosit transfüzyon stratejisinin (Hedef Hb 9 g.dL^{-1}), daha az majör postoperatif komplikasyonla ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

Çoğu Batı ülkesinde kan transfüzyonu çok iyi tolere edilse de hastalar, transfüzyon sürecinin tüm aşamalarında insan hataları ile riske atılmaya devam etmektedir. Yıllık yapılan SHOT, 2014 yılında 3017 raporu analiz etti.¹⁶² Olayların çoğu insan hatası nedeni idi ve bunlar raporların % 77.8'ini oluşturmuştur: 2011'den beri düzenli bir artış ve transfüzyon güvenliği için süregelen önemli bir endişe. Hastanın kimliğinin tanımlanması, iletişimi ve belgelenmesindeki başarısızlıklara ek olarak, bazı raporlar kötü klinik karar vermeyi veya çok fazla klinik senaryolu kötü devrin bir sonucu olarak konfüzyonu göstermektedir.¹⁶² 2014 yılında, bir labil kan bileşeninin transfüzyonu ile ilişkili tahmini ölüm riski, her milyon bileşen 5.6 olarak hesaplandı ve her milyon bileşen için tahmini majör morbidite riski 63.5 idi. Bu vakaların çoğu, anafilaksi/aşırı duyarlılık ve febril nonhemolitik reaksiyonları içeren akut transfüzyon reaksiyonlarıydı. Akut transfüzyon reaksiyonları, günümüzde labil kan bileşenlerinin transfüzyonuna bağlı majör morbiditenin önde gelen nedenidir.¹⁶² Eritrositler genellikle febril reaksiyonlar, plazma alerjik reaksiyonlar ile (metilen mavisi ve çözücü ve deterjan uygulanmış TDP) ve trombositler de her ikisi ile ilişkilidir.¹⁶²

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları tipik olarak, alıcının önemli miktarda alloantikörlere sahip olduğu antijenleri taşıyan eritrositlerin transfüzyonundan kaynaklanır. İntravasküler hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının en sık nedeni, prosedürel hatalara atfedilebilen ABO uyumsuzluğudur. 2014 yılı SHOT raporunda, hepsi klinik hatalardan kaynaklanan 10 ABO uyumsuz eritrosit transfüzyonu vardı.¹⁶²

Hemovijilans sistemlerin amacı hasta güvenliğini arttırmaktır: bu nedenle hastanelerin, öğrenilebilecek ve uygulamayı iyileştirebilecek dersler alması için uygun bir olay araştırması ile raporlama sürecini tamamlamaları önemlidir.¹⁶³ ABO ile uyumsuz eritrosit transfüzyonunun

üçte ikisinin tehlike oluşturmadığı belirtilmelidir. Gelecekte SHOT raporlarına "asla olmayan olaylar" olarak dahil edilecektir.¹⁶²

Transfüzyon reaksiyonları hakkında kazanılmış çok yararlı bilgilere rağmen, ana risk insanla ilişkili faktörler olarak kalmaktadır. Doğru hasta tanımlama ve temel prosedürlere bağlılık, daha güvenli uygulamanın anahtarı olmaya devam etmektedir.¹³⁸

TRALI, potansiyel olarak hayati tehlike arz eder ve plazma içeren kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra 6 saat içerisinde ortaya çıkar.¹⁶⁴ 2014 SHOT raporu, iki tanesi muhtemel TRALI'ye bağlı ölümle sonuçlanan, 7 tanesi majör morbidite ile sonuçlanan dokuz şüpheli TRALI vakası (toplam 1681 vakadan)¹⁶² içermektedir. Bu vakalardan birinde, hasta, kriyopresipitat içeriği: sınıf 1 ve 2 antikor uyumlu üç kadın vericiden alınmış bir havuz aldı.

Kadın donörlerden gelen plazma, antikor aracılı TRALI'nın patogeneğinde özellikle rol oynamıştır. Bu nedenle, birçok kan toplama kuruluşu, TRALI'yi azaltmak için bir önleyici tedbir olarak erkek donörlerden plazma kullanımını tercih etmiştir. %95-100 oranında sadece erkek plazma bağışı politikasının uygulandığı 10 çalışmayı içeren yeni bir meta-analiz, bu stratejinin ortaya uygulanmasından sonra TRALI riskinde önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir.¹⁶⁵ Bu çalışmaların hiçbirisi randomize çalışma olmamasına ve sadece ikisinin prospektif olmasına rağmen, hasta seçiminde yanlılık riski düşüktü. Heterojenite, biraraya getirilen tüm çalışmalar için yüksek ve önceden tanımlanmış alt grup analizi için düşüktü.

Transfüzyonla ilişkili graft-versus-host hastalığı (TA-GVHH), hem immün yetmezlik hem de hasarlı konakçılarda labil kan bileşenlerinde bulunan canlı donör lenfositlerinin aşılması ve klonal genişlemesini kapsayan, transfüzyonun genel olarak ölümcül bir immünolojik komplikasyondur.¹⁶⁶ TA-GVHH tipik özellikleri transfüzyonu takiben 30 gün içinde ortaya çıkan ateş, avuç içinde makülopapüler döküntüler, diyare, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pansitopeni ve kemik iliği hipoplazisini içerir. 1996'dan beri bildirilen toplam 14 TA-GVHH vakasının hepsi ölümcül olarak raporlanmıştır.¹⁶⁷

Transfüzyonla ilişkili dolaşımsal aşırı yüklenme (TACO) giderek artan bir şekilde Avrupa haemovijilans sistemleri tarafından önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir. 2014'teki SHOT raporu 91 olguyu 2013 yılındaki 96 olguyla kıyaslayarak analiz etti.¹⁶² Hastaların yaşı 1 ila 98 arasındaydı. Olguların çoğu rutin transfüzyonu takiben hastane koşusunda görüldü. Bununla birlikte, perioperatif TACO insidansı, cerrahi olmayan popülasyonlarda önceki tahminlere benzer olarak görünmektedir.¹⁶⁸ 2014 SHOT raporunda, TACO, kaydedilen 13 ölümden altısı ve 36 majör morbidite ile ilişkilendirilmiştir. TACO'nun gerçek kapsamının belirsiz kaldığı unutulmamalıdır, çünkü bunun resmi bir tanımı elde edilmesi zor görünmektedir. Uluslararası Kan Transfüzyonu Topluluğunun (ISBT) TACO

tanımı (revizyonu devam etmekte), transfüzyondan sonraki 6 saat içinde aşağıdaki beş maddeden dördünün kombinasyonunu içerir: akut solunum sıkıntısı, taşikardi, artmış kan basıncı, akut veya kötüleşen pulmoner ödem ve pozitif sıvı dengesinin kanıtıdır. Kan transfüzyonu ile ilişkili diğer komplikasyonlar gibi insan ilişkili hatalar yaygındır, bu da hemovijilans sistemlerinin rolünü ve transfüzyon tıbbında yeterli eğitimi desteklemektedir.¹⁶⁹ TACO'yu azaltmanın anahtarı, oluşumunu önlemektir, bu da risk altındaki hastaları tespit etmekle başlar.¹⁶⁸⁻¹⁷² Belirlenmiş risk faktörleri arasında aşırı uçlarda yaş, kadın cinsiyet, transfüzyondan önceki 24 saat içinde pozitif bir sıvı dengesinde olmak, transfüzyon öncesi konjestif kalp yetmezliğine yol açan sol ventrikül disfonksiyonu, renal disfonksiyon ve transfüzyon hızıdır. İlginç bir şekilde, ölüm veya ciddi morbidite ile ilişkili olayların oranı transfüzyon yapılan ünitelerin sayısı ile artma eğilimi göstermesine karşın transfüzyon hacmi bir risk faktörü olarak görünmemektedir. Avrupa'da TACO insidansı TDP'ye göre eritrositlerde daha yüksekti ve trombosit konsantreleri ile en düşüktü.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ ABD'de TDP daha yüksek riskli transfüzyon ürünü olarak kabul edilmektedir.¹⁷⁰ Bu fark, ABD'de kompleks protrombin konsantrati mevcut olmadığından vitamin K antagonistlerini nötralize etmek için TDP kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir.¹⁷¹

Yüksek riskli bireyler tespit edildikten sonra, TACO'nun önlenmesi, transfüzyon öncesi kontrol listelerinin yaygın kullanımını ve yavaş infüzyon hızı dahil olmak üzere acil olmayan transfüzyon protokolleri uygulanmasını gerektirecektir.¹⁷⁰⁻¹⁷¹ Transfüzyon öncesi diüretiklerin kullanımı da önerilmiştir. Çoğu yazar, yüksek riskli bireylerde transfüzyon sürecinin dikkatli bir şekilde izlenmesini ve denetlenmesini önermektedir.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

7.3 Depolama lezyonları

Öneriler

Eritrositlerin israfını en aza indirmek için kan hücrelerinde ilk giren ilk çıkan yöntemine göre eritrositlerin transfüzyonunu tavsiye ederiz. 1A

Literatürde eritrositlerin uzamış saklama süresi ile istenmeyen klinik sonuçlar arasındaki olası bağlantı oldukça tartışılmıştır. Birçok meta analiz çelişkili sonuçlar vermiştir.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Bununla birlikte, son üç büyük çok merkezli prospektif çalışma, yüksek riskli hastalarda eritrosit saklama süresinin majör morbidite ve mortalite üzerine anlamlı bir etkisini göstermemiştir. İlk çift-kör kontrollü çalışmada (ARIPI çalışması: n = 377) 1250 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip prematüre bebekler, 7 gün veya daha az (ort: 5,1 ± 2,0 gün) veya standart kan bankası uygulamalarına göre (ort: 14,6 ± 8,3 gün)¹⁷⁶ saklanan eritrositlerin transfüzyonlarını almak üzere randomize edildi. Neonatal morbiditelerin kompozit bir ölçümü olan primer sonuçla ilgili iki grup arasında fark yoktu. İkinci kör çalışmada, kritik hastalığa sahip erişkin hastaları (ABLE

çalışması: $n = 2430$), 8 günden daha az saklanmış (ort: $6,1 \pm 4,9$ gün) veya standart eritrositleri (ort: $22,0 \pm 8,4$ gün)¹⁷⁷ almak için randomize edildi. İki grup arasında primer sonuçlar (90 günlük mortalite) veya sekonder sonuçlar (majör morbidite ve hastane kalış süresi) açısından herhangi bir fark yoktu. Üçüncü çalışmada, kompleks kalp cerrahisi geçiren en az 12 yaşındaki hastalar (RECESS, $n = 1098$), tüm intraoperatif veya postoperatif transfüzyonlar için 10 gün veya daha az (ort: 7.8 ± 4.8 gün) veya 21 gün veya daha fazla (ort: 28.3 ± 6.7 gün) saklanan eritrositleri almak üzere randomize edildi.¹⁷⁸ Primer sonuç (çoklu organ disfonksiyon skorunda değişiklik), 7 gün ve 28 gün mortalite açısından her iki grup arasında hiçbir fark yoktu. Her ne kadar bu çalışmalar çok uzun süre (42 güne kadar) saklanan eritrositlerin kullanımının zararlı sonuçlanıp sonuçlanmadığı konusunu ele almamış olsa da taze eritrosit transfüzyonları ile klinik olarak sonuçlarda önemli bir iyileşme gözlenmemiştir.

7.4 Hücre kurtarma

Öneriler

Majör kardiyak ve ortopedik cerrahide kan korunmasında yardımcı olan eritrositlerin kurtarılmasını tavsiye ederiz. 1B

KPB kullanılarak yapılan kardiyak operasyonlar sırasında kanın korunması için intraoperatif trombosit zengin plazmaferezin rutin kullanımını ÖNERMİYORUZ. 1B

Bağırsak cerrahisinde, kirli abdominal içeriğin ilk tahliyesinin yapılması, ilave hücre yıkamanın yapılması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması koşuluyla, hücre kurtarılmasının kontrendike olmadığını ve yapılmasını öneririz. 1C

Tümör bölgesine yakın kan aspirasyonundan kaçınılması ve lökodepletion filtrelerinin kullanılması şartıyla, hücre kurtarılması kanser cerrahisinde kontrendike değildir ve yapılmasını öneririz. 2C

İntraoperatif ve postoperatif hücre kurtarımı kalça ve diz replasmanı gibi majör ortopedik cerrahide allojenik eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltır.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ İntraoperatif hücre kurtarması için diğer endikasyonlar spinal cerrahi, karaciğer transplantasyonu ve abdominal aort anevrizması onarımını içerir.¹⁸²⁻¹⁸³ Bununla birlikte, abdominal veya torasik travma cerrahisi geçiren bireylerde hücre kurtarımının kullanımı için kanıtlar belirsiz kalmıştır.¹⁸⁴

Kanser cerrahisinde, metastazlara neden olabilecek malign hücrelerin yeniden infüze edilmesi riski hakkında endişeler vardır. Kanın tümör bölgesine yakın bir şekilde aspirasyonundan kesinlikle kaçınılmalıdır. Leukodepleksiyon filtreleri, intraoperatif hücre kurtarma kanından malign hücrelerin çıkarılması için etkili bir yöntem olarak görünmektedir.¹⁸⁵ Ürolojik kanser cerrahisi ve metastatik spinal cerrahide daha yeni, randomize olmayan çalışmalarda

intraoperatif hücre kurtarmanın allojenik eritrosit transfüzyonu ihtiyacını azalttığı ve onkolojik açıdan azalmış yaşam beklentisi riski oluşturmadığını gösterilmiştir.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

Cerrahi alanın kontaminasyonu (örneğin bağırsak cerrahisi, penetran karın travması veya enfekte olmuş yaralar) tipik olarak intraoperatif hücre kurtarma için kontrendikasyon olarak düşünülmüştür. Ancak literatürde abdominal travma için laparotomi sonrası, allojenik kan bileşenleri alan ile hücre kurtarılmış kan alan hastalar arasında enfeksiyon oranlarında bir farklılık göstermemektedir. Karın yaralanmalarında laparotomi uygulanan hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma, intraoperatif hücre kurtarmanın, postoperatif enfeksiyon veya ölüm oranlarını arttırmadan allojenik kan kullanımını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.¹⁸⁹

Peripartum döneminde, dökülmüş kan, amniyotik sıvı ve fetal kan ile kontamine olabilir, bu nedenle reinfüzyon, annenin amniyotik sıvı embolisi ve alloimmünizasyonu için teorik bir risk taşır.¹⁹⁰ Ancak, amniyotik sıvı embolisi artık bir embolik hastalık olarak değil, fetal antijenlere karşı nadir bir anaflaktoid reaksiyon olarak görülmektedir. Kurtarılmış kanın fetal Rh uyumsuz eritrositler tarafından kontaminasyonu, Rh immünoglobülinleri kullanılarak üstesinden gelinebilir ve ABO antijenleri doğumda tam olarak gelişmediği için ABO uyumsuzluğu küçük bir problemdir. Her ne kadar hücre kurtarmanın obstetrikte kan tasarrufu sağlayan bir önlem olarak rolü daha yaygın hale gelse de yayınlanmış kalite ve güvenlikle ilgili kanıtlar zayıf kalmaktadır (800 işlem ve kurtarılmış kan transüze edilen yaklaşık 400 hasta).¹⁹⁰⁻¹⁹¹ Bu nedenle, obstetrikte intraoperatif hücre kurtarma, kanama riskinin yüksek olduğu veya allojenik kan transfüzyonunun zor veya imkansız olduğu durumlarda düşünülmelidir.

7.5 Plazma ve trombosit transfüzyonu

Öneriler

Hafif ile orta dereceli INR'nin prosedür öncesi düzeltilmesi için plazma transfüzyonunun kullanılmasını ÖNERMİYORUZ. 1C

Plazmadaki pıhtılaşma faktörü eksikliklerinin erken ve hedefe yönelik tedavisini öneririz. Klinik duruma, kanama tipine, eksiklik türüne ve sağlanan kaynaklara bağlı olarak pıhtılaşma faktörlerinin kaynakları, koagülasyon faktörü konsantreleri, kriyopresipitat veya yüksek hacimli plazmalardır. 1B

Edinsel pıhtılaşma faktörü eksikliğinin tedavisinde, travma ortamının dışındaki kontrolsüz masif kanamalarda, orana bağlı (eritrosit: plazma: trombosit konsantreleri) erken bir protokol uygulanmalı ve bunu mümkün olan en kısa sürede hedefe yönelik bir yaklaşım izlemeliyiz. 2C

Yüksek etkinliklerinden ve minimal infektivitelerinden dolayı edinsel pıhtılaşma faktörü eksikliğinin primer tedavisi için koagülasyon faktörü konsantrelerini öneririz. 2C

Perioperatif kanama tedavisinde plazma transfüzyonunun rasgele kullanımını ÖNERMİYORUZ. 1C

Antiplatelet ilaçlara veya $50 \times 10^9 L^{-1}$ 'den az olan trombositopeniye bağlı kanama durumlarında trombosit konsantrasi transfüzyonunu öneririz. 2C

Küçük bir randomize kontrollü çalışmada (n:60) tromboelastografi (TEG) parametrelerine dayanan bir transfüzyon stratejisi ile sirozlu hastalarda yapılan prosedür öncesi TDP ve/veya trombositin, transfüzyonda önemli bir azalmaya ve kanama komplikasyonlarında artışa neden olmadığını göstermiştir.¹⁹²

8. Genel Koagülasyon Yönetimi

8.1 Endikasyonlar, kontrendikasyonlar, komplikasyonlar ve dozlar

Öneriler

Edinilmiş koagülopatide, fibrinojen konsantrasyonunun $1.5-2.0 g.L^{-1}$ 'den az olması hipofibrinojenemi olarak kabul edilir ve artmış kanama riski ile ilişkilidir. C

Kanama hastalarında hipofibrinojeneminin tedavi edilmesini öneririz. 1C

Başlangıçta $25-50 mg kg^{-1}$ başlangıç fibrinojen konsantratu dozu öneririz. 2C

Fibrinojen konsantrasyonunun bulunmadığı durumlarda, $4-6 mL.kg^{-1}$ başlangıç dozunda kriyopresipitat öneririz. 2C

Tek başına plazma transfüzyonu hipofibrinojenemiyi düzeltmek için yeterli değildir. C

Kanama durumunda ve düşük faktör XIII aktivitesinde (ör. $< \% 30$), faktör XIII konsantrasyonunun ($30 IU kg^{-1}$) uygulanmasını öneririz. 2C

Şiddetli perioperatif kanamalarda, vitamin K antagonistleri kullanan hastalara, başka bir koagülasyon yönetimi adımıdan önce, protrombin kompleks konsantrasi ve intravenöz K vitamin verilmelini öneririz. 1B

Oral antikoagülan almayan kanamalı hastalarda, tek başına uzun süreli INR/PT veya VHA pıhtılaşma süresi olması, protrombin kompleks konsantrasi için bir endikasyon değildir. C

Ölümcül tromboz riskinin artmasından dolayı rFVIIa'nın profilaktik kullanımını ÖNERMİYORUZ. 1B

rFVIIa'nın endikasyon dışı uygulanması, konvansiyonel, cerrahi veya girişimsel radyolojik yollarla durdurulamayan ve/veya kapsamlı koagülasyon tedavisi başarısız olduğunda yaşamı tehdit eden kanama için düşünülebilir. 2C

Traneksamik asidi, majör cerrahi sırasında kanamayı önlemek ve/veya hiperfibrinoliz (en azından şüphelenilen) nedeniyle kanamayı önlemek için (örn $20-25 mg.kg^{-1}$) öneririz. 1B

Belirli koşullar altında (edinilmiş VWS) DDAVP kullanımını öneririz. 2C

Güncel literatüre dayanarak, elektif cerrahi hastalarında aktif kanama esnasında antitrombin takviyesini önermeye yönelik kanıt yoktur.

Teorik ve uygulamalı personel eğitiminin yapılandırılmasını öneririz. 1C

8.2 Karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesi

Öneriler

Kan kaybı ve transfüzyon gereksinimlerini azalttığı için perioperatif normotermiyi korumayı öneririz. 1B

Asidotik koagülopati tedavisi sırasında pH'nın düzeltilmesini öneririz ancak tek başına pH düzeltilmesi asidoza bağlı koagülopatiyi derhal düzeltemez. 1C

rFVIIa'nın sadece pH düzeltilmesiyle birlikte düşünülmesini tavsiye ederiz. 1C

Kalsiyum konsantrasyonu düşükse, normokalseminin ($>0.9 \text{ mmol.L}^{-1}$) korunması için kalsiyumun masif transfüzyon sırasında uygulanmasını öneririz. 1B

Varis kaynaklı olmayan üst gastrointestinal kanamanın başarısız endoskopik tedavisinden sonra açık cerrahiye alternatif olarak daha iyi tolere edilebilen endovasküler embolizasyon öneriyoruz. 2C

Anjiyogram pozitif alt gastrointestinal sistem kanamasının tedavisi için primer tedavi olarak süper selektif embolizasyon öneriyoruz. 2C

Pankreatitte arteriyel komplikasyonlar için ilk basamak tedavisi olarak embolizasyon öneriyoruz. 2C

8.3 Maliyet sonuçları

Öneriler

Hem kanama hem de allojenik kan ürünlerinin transfüzyonu bağımsız olarak morbidite, mortalite, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süresi ve maliyetlerini arttırmaktadır. B
Traneksamik asit, perioperatif kan kaybını ve transfüzyon gereksinimlerini azaltabilir; bu bazı majör cerrahi ve travma durumlarında oldukça uygun maliyetli olabilir. B

RFVIIa'nın kullanımının lisanslı endikasyonlarla sınırlandırılmasını öneririz çünkü bu endikasyonların dışında rFVIIa'nın transfüzyon gereksinimlerini ve mortaliteyi azaltmadaki etkinliği kanıtlanmamıştır ve arteriyel tromboembolik olayların riskinin yüksek olduğu kadar maliyet de yüksektir. 1 A

Hücre kurtarma seçilen hastalarda maliyet-etkin olabilir. A

Oran odaklı bir transfüzyon protokolünün maliyet etkinliği araştırılmamıştır.

Pıhtılaşma faktörü konsantreleri (fibrinojen ve/veya protrombin kompleks konsantresi) ile hedefe yönelik tedavi, travma, kalp cerrahisi ve karaciğer transplantasyonunda transfüzyonla ilişkili maliyetler azaltılabilir. C

9. Belirli Klinik Alanlarda Algoritma

9.1 Kardiyovasküler cerrahi

9.1.1 Preoperatif periyotta verildiğinde hangi tedaviler perioperatif kanamayı etkiler?

Öneriler

Aspirin tedavisinin bırakılması koroner trombozis riskini artırır; aspirin tedavisine devam edilmesi kanama riskini artırır. B

Klopidogrel tedavisinin bırakılması koroner trombozis riskini artırır; klopidogrel tedavisine devam edilmesi kanama riskini artırır. A

KABG cerrahisine giden hastalarda KPB öncesi traneksamik asitin profilaktik verilmesini öneriyoruz. 1A

9.1.1.1. Antiplatelet tedaviler

9.1.1.1.1. Aspirin

Cerrahi gününe kadar aspirin verilmesinin bazı yararları olabilir. Yeni yapılan küçük bir RKÇ'da (n=20) bulunmuştur ki radial arter, koroner sinüs kan örnekleri ve myokardial biopsilerden ölçüldüğünde, aspirin tedavisine cerrahi gününe kadar devam edilmesi oksidatif ve inflamatuvar yanıtları azaltmaktadır.¹⁹³ Yazarlar ayrıca ameliyattan kaynaklanan kardiyak doku hasarı üzerinde potansiyel olarak yararlı bir etkiyi vurguladılar. Son zamanlardaki araştırmalar, aspirin tedavisinin ameliyat zamanına kadar iyi tolere edilebileceğini de göstermiştir. Cerrahiye kadar aspirin kullanan 709 ardışık KABG hastası, ameliyattan önceki 5 günden fazla aspirin tedavisini kesen 709 eşleştirilmiş kontrol ile karşılaştırıldı.¹⁹⁴ Yazarlar intraoperatif ve postoperatif kan kaybında iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadılar. Ayrıca, gruplar arasında 4 yıllık izlemde postoperatif majör kardiyak olaysız sağkalım tahminleri ve kardiyak değerlendirmeler açısından anlamlı fark bulunmadı. Cerrahiye kadar aspirin alan grupta anjina içermeyen sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksekti.

9.1.1.1.2. Klopidogrel

Yirmi gözlemsel çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi (23 668 hasta), 7 gün içinde klopidogrel maruziyetinin, postoperatif miyokard infarktüsüne herhangi bir yararı olmaksızın, ES transfüzyonu ve kanamanın tetiklediği reoperasyon riskini artırdığı sonucuna varmıştır.¹⁹⁵ Klopidogrel ameliyat zamanına kadar alanlarda genel mortalite oranı da daha yüksekti. RKÇ bulguları, KABG hastalarının (n=715) son zamanlarda yapılan retrospektif bir analizine yansıtılmıştır: cerrahi öncesi 5 gün içinde kanama ve klopidogrel maruziyeti arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.¹⁹⁶

Oniki çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, antiplatelet tedavisinin (aspirin, klopidoğrel) kardiyak cerrahi süresine kadar devam etmesinin, kan kaybının artmasıyla ilişkili olduğunu, ancak cerrahi re-eksplorasyon riskinin düşük olduğunu bildirmiştir.¹⁹⁷ Yazarlar, yüksek stent trombozu riski olan hastalarda bu durumun kabul edilebilir olduğu sonucuna varmışlardır. Retrospektif, çok merkezli, gözlemsel bir çalışmada (n=666) antiplatelet tedavilerin kesilmesinin majör istenmeyen kardiyak olayları (MİKO), miyokard enfarktüsü ve ölümü önemli ölçüde artırdığı ve kanamayı önemli ölçüde azaltmadığı bildirilmiştir.¹⁹⁸ Ancak, bu çalışma, daha az kan kaybı riski ile ilişkili olabilecek hem kardiyak hem de kardiyak dışı cerrahi vakaları bildirmiştir.

9.1.1.2. Antifibrinolitik tedavi (aprotinin, traneksamik asit ve e-aminokaproik asit)

Diğer antifibrinolitik tedavilere kıyasla aprotinin güvenliğini değerlendirmek için 106 RKÇ ve 11 gözlemsel çalışmanın (toplam 43 270 hasta) meta-analizi yapıldı.¹⁹⁹ Analizler büyük ölçüde sonuç vermedi, ancak yazarlar, aprotinin verilen hastalarda, diğer ilaçlarla veya tedavi edilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, ortalama olarak daha yüksek mortalite ve böbrek yetmezliği veya disfonksiyon oranlarının olduğunu gözlemlemiştir. Yazarlar kardiyovasküler cerrahide aprotininin güvenliğine ilişkin endişelerin devam ettiğini ve klinisyenlerin ilacın yararları ve risklerinin farkında olmaları gerektiği sonucuna varmışlardır.

33 501 hastanın meta-analizi, düşük riskli ve orta riskli olgularda aprotinin tarafından mortalitenin artabileceğini ancak traneksamik asit ve e-aminokaproik asit (EACA) ile karşılaştırıldığında yüksek riskli vakalarda artmadığını göstermiştir.²⁰⁰

9.1.1.3. Koagülasyon faktörü replasman tedavisi

9.1.1.3.1. Antitrombin konsantrisi

İkiyüz hastadan oluşan bir RKÇ, antitrombinin preoperatif %120 seviyesine kadar infüzyonunun yan etki olmaksızın heparin direncini azalttığını ve postoperatif antitrombin aktivitesinde azalmayı önlediğini göstermiştir.²⁰¹

9.1.1.3.2. Fibrinojen konsantrisi

Dört çalışmanın yakın tarihli bir sistematik derlemesi (n=2154), ameliyat öncesi fibrinojen düzeylerinin postoperatif kanamanın belirlenmesinde zayıf olduğunu ve tedavi edilen hastaların %80'inden fazlasında uygun olmayan tedaviye yol açabileceğini bulmuştur.²⁰² Yazarlar, 2.5 g l⁻¹'lik bir plazma fibrinojen cut-off değeri önerdi, bu da uygun olmayan müdahalelerin oranını azaltabilirdi. Yirmi çalışmanın yeni bir başka meta-analizi, fibrinojen ve postoperatif kanama arasında sadece zayıf ila orta düzeyde bir korelasyon olduğunu ve tedavi konusunda önerilerde bulunmadan önce daha fazla RKÇ'nın gerekli olduğunu ileri sürmüştür.¹¹

9.1.2. İntraoperatif olarak kanamayı kontrol etmek için hangi tedaviler kullanılabilir?

Öneriler

Kalp cerrahisi sonrası postoperatif kan kaybını azaltmak için traneksamik asitin göğüs boşluğuna topikal olarak uygulanabileceğini önermekteyiz. 2C

Kompleks kardiyovasküler cerrahide, perioperatif kan kaybını azaltmak için VHA monitorizasyonu ile yönlendirilen fibrinojen konsantrisi infüzyonu önermekteyiz. 1B

Konvansiyonel hemostatik seçenekler tükendiğinde kardiyovasküler cerrahi sırasında ve sonrasında süregelen (kontrol edilmesi zor=intractable) kanaması olan hastalarda rVIIa'nın düşünülebilir. 2B

9.1.2.1. Heparin

Elektif kardiyak kapak cerrahisi hastalarında (n=38) yeni bir RKÇ, heparin ve protamin dozunu, yatakbaşı testlerin sağladığı hemostaz yönetim sistemiyle yada standart ACT yaklaşım kullanarak karşılaştırmıştır. ²⁰³ Çalışmada ACT yaklaşımı ile karşılaştırıldığında, hemostaz yönetim sistemine dayalı protamin kullanımının ciddi kan kaybı insidansını azalttığı bulunmuştur.

9.1.2.2. Protamin

Yakın zamanda yapılan bir çift-kör RKÇ, kapak replasman hastalarında protamin-heparin titrasyonları üzerine protamin dozlarının dayandırılmasının etkisini araştırdı (n.60). ²⁰³204 Yazarlar, protamin-heparin titrasyonları üzerine protamin ölçümünün, ilk olarak KPB'nin sonlandırılmasında ve protaminin ilk dozundan sonraki ikinci beş dakikada yapılmasının protamin-heparin uyumsuzluğunu azaltarak postoperatif kan kaybını azaltabildiğini bulmuşlardır.

9.1.2.3. Antifibrinolitik tedavi (traneksamik acid and eaminokaproik asit)

Son çalışmalar çeşitli sonuçlar göstermiştir. Bir retrospektif çalışma, KPB gerektiren kalp cerrahisi geçiren ardışık bir infant hasta popülasyonunda (n=227), aprotinini EACA'le karşılaştırmıştır. ²⁰⁵ Kan transfüzyonu gereksinimlerini etkilemese de, EACA grubunda göğüs tüpü drenajı anlamlı olarak daha yüksekti. Duyarlılık analizi, aprotinin ile karşılaştırıldığında EACA ile daha düşük etkinlik göstermiştir.

Prospektif randomize bir çalışma, KPB gerektiren, torasik aort cerrahisi geçiren ardışık bir erişkin grubunda (n=64) hem EACA hem de traneksamik asitin postoperatif kan kaybını azaltmada etkili olduğunu ortaya koymuştur. ²⁰⁶ Bununla birlikte, EACA renal hasar ve başarısızlık riskini önemli ölçüde artırmıştır. Traneksamik asit ise nöbet riskini artırmıştır.

Traneksamik asitin yararlarının kanıtı, pediatrikte yetişkin kardiyovasküler cerrahiye göre daha az belirgindir. Sekiz çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-analizi (n= 848), traneksamik asit uygulanan popülasyondaki kan transfüzyonlarında küçük bir azalma olmasına rağmen, kanıtın

kalitesinin zayıf olduğu ve çoğunun meta-analizde analiz edilebilmek için çok heterojen olduğu sonucuna varmıştır.²⁰⁷

Bütün çalışmalar olumlu sonuç vermemiştir. Prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma (n=90), traneksamik asiti düşük doz aprotinin ve erişkin kalp kapak cerrahisi hastalarında bir kontrol ile karşılaştırmıştır.²⁰⁸ Aprotinin grubunda göğüs drenajı anlamlı derecede düşüktü; ES ve trombosit transfüzyonlarının miktarı aprotinin ve traneksamik asit gruplarında kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü; ve TDP transfüzyonunun miktarı sadece aprotinin grubunda anlamlı olarak düşüktü. Yazarlar düşük doz aprotininin kan kaybını azaltmada traneksamik asitten daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır.

Prospektif bir klinik çalışma (n= 1182), KPB priming sıvısında küçük ve orta dozda (sırasıyla 1 g ve 5 g) traneksamik asitin tek doz verilmesini ve bir orta doz (3 g) artı 15 mg kg⁻¹ h⁻¹ traneksamik asit infüzyonunun etkinliğini elektif kardiyak cerrahi hastalarında araştırmıştır.²⁰⁹ Çalışmada, gruplar arasında postoperatif kan kaybı açısından anlamlı fark bulunmadı ve yazarlar, daha yüksek dozların, tek dozda düşük traneksamik asit dozundan daha etkili olmadıkları sonucuna vardılar.

Birkaç randomize çalışma, ameliyat sırasında devamlı verilen yüksek ve düşük traneksamik asit dozlarını karşılaştırmıştır. Kardiyak kapak cerrahisi hastalarında yapılan prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada (n= 175), 10 mg kg⁻¹lık bir yükleme dozu, ardından 2 mg kg⁻¹ h⁻¹lik bir idame dozu ve 40 mg'lık KPB prime'dan oluşan bir 'düşük' doz traneksamik asit, 30 mg kg⁻¹lık bir yükleme dozu, 16 mg kg⁻¹ h⁻¹lik bir idame dozu, ardından da 2 mg kg⁻¹lık bir KPB priminden oluşan bir "yüksek" dozla karşılaştırılmıştır.²¹⁰ Çalışma, düşük dozun postoperatif kanamanın önlenmesinde yüksek doz kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Çok merkezli, çift-kör, randomize, kontrollü bir çalışma (n= 568) 'düşük' dozla (10 mg kg⁻¹ yükleme dozunu takiben ameliyatın sonuna kadar 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ ile idame) 'yüksek' doz (30 mg kg⁻¹ yüklemeyi takiben 16 mg kg⁻¹ s⁻¹ ile idame) karşılaştırmıştır.²¹¹ Sonuçlar ameliyat sonrası 7 güne kadar toplam transfüzyon insidansında iki doz arasında anlamlı bir fark göstermemiştir, ancak daha yüksek doz, kan kaybını, transfüzyon ve ek ameliyat ihtiyacını azaltmıştır.

Küçük, çift kör, randomize, kontrollü bir pilot çalışma (n= 33), 5 mg kg⁻¹lık bir yükleme dozu ve ardından 5 mg kg⁻¹ s⁻¹lik bir idame dozundan oluşan "düşük" bir doz; 30 mg kg⁻¹lık bir bolus ve 16 mg kg⁻¹ s⁻¹lik bir idame dozundan oluşan bir "yüksek" doz; ve bir sodyum klorür kontrolü ile karşılaştırmıştır.²¹² Çalışma, üç gruptan herhangi biri arasında kanama sonucu veya fibrinolizde bir farklılık bulmamıştır.

Traneksamik asit topikal olarak da kullanılabilir. Dört randomize, çift-kör kontrollü çalışmanın (n= 371) kardiyak cerrahide topikal traneksamik asit kullanımına ilişkin bir metaanalizi,

postoperatif 24 saatlik kan kaybında belirgin bir azalma olduğunu, ancak transfüzyonda anlamlı bir azalma olmadığını kanıtlamıştır.²¹³ Daha yeni bir prospektif, çift kör, klinik çalışma (n=71), kan kaybında belirgin bir azalma ile benzer sonuçlar bulmuştur; ES transfüzyonunda da anlamlı olmayan bir azalma vardı, ancak kan ürünü transfüzyonunda anlamlı bir fark yoktu.²¹⁴ Bir retrospektif kohort çalışması (n=160), KABG hastalarında intravenöz traneksamik asit rejimine kıyasla kombine intravenöz ve topikal traneksamik asit dozlarının etkilerini incelemiştir.²¹⁵ Kombine doz grubunda postoperatif 3., 6. ve 12. saatlerde kan kaybı anlamlı şekilde azaldı: yazarlar bu alanda daha fazla RCT önermektedir.

Yakın zamanda yapılan prospektif, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmada (n = 231), off-pump KABG uygulanan yetişkin hastalar, 1 g bolus traneksamik asit ve ardından cerrahi sırasında 400 mg s⁻¹ ile veya sodyum klorür plaseboyla tedavi edildi.²¹⁶ Sonuçlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, cerrahi sonrası 6 saatlik göğüs drenaj hacminde ve ES ve TDP için transfüzyon gereksinimlerinde önemli azalmalar gösterdi. Bir çalışma, off-pump kalp cerrahisinde intraoperatif olarak EACA'nın topikal tedavi olarak kullanımını değerlendirdi. Çalışma, topikal EACA'ı plaseboyla karşılaştıran prospektif, çift kör, RKÇ (n. 26) idi; kan kaybı veya transfüzyon gereksinimlerinde anlamlı fark yoktu.²¹⁷

9.1.2.4. Allojenik kan ürünleri (taze donmuş plazma, plateletler ve kriyopresipitat)

Bir küçük, prospektif çalışma (n=13), derin hipotermik dolaşım arresti uygulanan aort cerrahisi hastalarında kriyopresipitatın fibrinojen düzeylerini ve fibrin bazlı pıhtı kuvvetini arttığını bildirmiştir.²¹⁸

PLASMACARD (n= 967) adlı yeni bir prospektif, kohort çalışmada, kalp cerrahisinde TDP kullanımının 30 günlük mortalite oranları üzerinde herhangi bir yararlı etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.²¹⁹ 685 hastanın retrospektif analizine dayalı başka bir çalışmaya ait kanıtlar, otolog plateletten zengin plazma kullanımını torasik aort cerrahisinde etkili hemostatik bir seçenek olarak önermiştir.²²⁰ Bununla birlikte, otolog trombositten zengin plazmanın hemostatik bir seçenek olarak etkinliğini doğrulamak için büyük bir RKÇ gereklidir.

9.1.2.5. Desmopressin

Yakın zamanda yapılan bir çift-kör RCT (n=102), DDAVP'nin postoperatif kan kaybı ve trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini test etmiştir.²²¹ Müdahale grubu ameliyat sırasında 0,3 mg kg⁻¹ ile tedavi edildi ve kontrol grubu salin aldı. Sonuçlar ameliyat sonrası ilk 6 saatte (ilaç aktivitesinin süresi) DDAVP grubunda postoperatif kan kaybı ve TDP transfüzyonlarında anlamlı bir düşüş olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, 24 saatte gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Trombosit agregasyonu, ES veya trombosit transfüzyonu üzerine herhangi bir etki gözlenmedi.

9.1.2.6. Koagülasyon faktörü replasman tedavisi

9.1.2.6.1. Faktör XIII konsantresi

Yakın zamanda yapılan çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada (n=409), yenileyici faktör XIII düzeylerinin, KPB hastalarında postoperatif transfüzyon oranları üzerinde bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.²²² Transfüzyondan kaçınma, transfüzyon gereksinimleri veya cerrahi re-ekplorasyon üzerine herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir.

9.1.2.6.2. Fibrinojen konsantresi

Kompleks kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda yapılan (n=61) randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadan elde edilen verilerin ikincil bir analizi, FIBTEM kılavuzluğunda fibrinojen desteğinin intraoperatif kanama oranı üzerine etkisini araştırmıştır.²²³ Fibrinojen konsantrasyonunun kanama oranını azaltmada plasebo veya TDP ve trombositlerle bir transfüzyon döngüsünden daha etkili olduğu bulunmuştur.

Fibrinojen konsantrasyonu KPB sonrası düşük fibrinojen seviyeleri olan pediatrik kalp cerrahisi hastalarında yapılan randomize bir çalışmada (n= 63) kriyopresipitat ile karşılaştırılmıştır.²²⁴ Sonuçlar, ajanlar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ve yazarlar, postoperatif 48 saate kadar kan kaybının kontrol edilmesinde fibrinojenin de tolere edildiği ve kriyopresipitat olarak etkili olduğu sonucuna vardılar. Tüm çalışmalar fibrinojen konsantresi kullanımı ile olumlu sonuçlar vermedi. Kompleks kardiyak cerrahide, randomize olmayan fibrinojen müdahalesinin retrospektif bir kohort analizi (n = 1075), kan kaybı veya transfüzyon hızı üzerinde hiçbir etki göstermemiştir, ancak istenmeyen olaylarda artmış risk yoktur.²²⁵ Yazarlar, düşük doz ve geç uygulamaların sonuçları etkilediği kanısına varmışlar ve daha fazla araştırmak için bir RKÇ başlatmışlardır.

9.1.2.6.3. Protrombin kompleks konsantresi

Piyasada bulunabilen bir PKK bolusu kullanılarak yapılan küçük, prospektif bir çalışma (n=14), pediatrik kalp cerrahisi hastalarında postoperatif kanama ve ES transfüzyonlarının azaltılmasında etkili olduğunu bulmuştur.²²⁶ Kalp cerrahisi hastalarında yapılan başka bir prospektif çalışmada (n= 5), küçük miktarlarda faktör VIIa içeren bir PKK araştırılmış ve TDP ve trombosit transfüzyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur.²²⁷ Bir retrospektif çalışma (n= 168), FEIBA ve rFVIIa'nın etkinliğini karşılaştırmıştır.²²⁸ İki prokoagülan arasında morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Trombosit transfüzyonu rFVIIa alan hastalar arasında daha yüksekti, ancak transfüzyon gereksinimlerinde başka hiçbir fark saptanmamıştır.

9.1.2.6.4. Rekombinant aktive faktor VII

KPB'dan çıktıktan sonra rFVIIa alan bir grup KABG hastasını (n= 30) kontrol grubuyla karşılaştıran yakın zamanlı bir RKÇ, girişim grubunda göğüs drenajı ve transfüzyon gereksinimlerinde önemli düşüşler bulmuştur.²²⁹ Yazarlar daha büyük ölçekli RKÇ'ların gerekliliğine dikkat çekmiştir. Dozaj ile ilgili araştırmalar çok az ilerlemiştir, ancak bir retrospektif çalışma (n=69), erişkin ve pediatrik hastalar arasında, intraoperatif ve postoperatif tedavi ile dozaj ve etkinliği karşılaştırmıştır.²³⁰ Profilaktik tedavi daha etkili olma eğilimindeydi ve yetişkinler, çocuklarda faktörün daha kısa yarı ömrü nedeniyle, çocuklara göre vücut kitlesi başına çok daha küçük bir dozdan fayda gördü.

rFVIIa'nın perioperatif kanamanın azaltılmasında etkili olmasına rağmen, sınırlı bir araştırma, rFVIIa'nın morbidite ve mortaliteyi artırabileceğini düşündürmektedir. İntraoperatif veya postoperatif dönemde rFVIIa alan pediatrik hastaların tek merkezli, retrospektif bir taramasında (n=16) nörolojik, kanama ve septik olaylara atfedilen %56 mortalite oranı bulundu.²³¹ İntraoperatif veya postoperatif rFVIIa (n= 144) alan ve eşleştirilmiş kontroller (n= 359) içeren hastalar ile yapılan gözlemsel bir vaka kontrol çalışmasında, hastane içi mortalite rFVIIa alan grupta %40 ve kontrol grubunda %18 idi.²³² Renal morbidite de rFVIIa alan grupta artmıştı (sırasıyla %31'e karşı %17).

9.1.2.6.5. Antitrombin

Heparin direncine sahip hastaların tedavisi için TDP ile antitrombinleri karşılaştıran bir derleme⁵⁶, daha düşük bir TRALI riski, üstün etkinlik ve antitrombinle daha düşük uygulama hacmi bulmuştur. Bununla birlikte, sadece üç olgu sunumu, bir RKÇ ve bir retrospektif analizi ile iyi kalitede kanıtların varlığı yetersizdi.

9.1.2.6.6. Faktör IX

Kontrol grubuna karşılık 35 mg kg⁻¹ faktör IX alan 11 hastanın retrospektif bir çalışması, göğüs tüpü drenajında anlamlı bir düşüş oluştuğunu, ancak kan ürünü kullanımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.²³³

9.1.2.7. Fibrin tıkaçı (fibrin glue)

Yakın zamanda yapılan randomize olmayan, prospektif bir çalışma (n=42), trombin ve fibrinojen içeren bir cerrahi yamanın kardiyotorasik cerrahi geçiren hastalarda konvansiyonel tedavi kontrolü ile hemostatik etkinliğini karşılaştırmıştır.²³⁴ Yazarlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, müdahale grubunda ES transfüzyonlarını azalttılar ancak intraoperatif veya postoperatif kan kaybında azalma olmamıştır.

9.1.3. Postoperatif dönemde hangi tedaviler kanamayı etkiler?

Öneri

Postoperatif erken dönemde aspirin veya klopidoğrel ile antiplatelet tedavinin postoperatif kanama riskini arttırmadan uygulanabileceğini önermekteyiz. 2C

9.1.4. Kardiyovasküler cerrahide hemostatik tedavi algoritmalarının kullanımı için kanıt nedir?

Öneri

Bilinen tetikleyicilerin varlığında standardize edilmiş VHA aracılı hemostatik algoritmaların kullanılmasını önermekteyiz.1B

En son yayınlanan 12 çalışmaya ait (n=6835) sistematik derlemede, TEG kılavuzluğunda veya ROTEM eşliğinde yönetilen hastalarda transfüzyon gereksinimlerinin azaldığı gözlemlenmiştir.⁴⁸ Tüm TDP, trombosit ve ES transfüzyonları azalmıştır; bunun nedeni, TEG / ROTEM aracılı tedavinin, kontrol terapisinden daha kısıtlayıcı olması veya kontrol tedavisinin çok liberal olmasından kaynaklanabilmektedir. Yazarlar, TEG / ROTEM kılavuzluğundaki müdahale algoritmalarına ait kanıtların hala eksik olduğu sonucuna varmışlardır.

2015 yılında yayınlanan son iki RKÇ, aynı zamanda ameliyat öncesi ve intraoperatif yatakbaşı testlerin transfüzyon gereksinimlerini azaltabildiğini bulmuştur. Bir RKÇ (n=249) da KABG ameliyatı geçiren hastalarda yapıldı.²³⁵ Kontrol grubunda ve iki girişim grubunda preoperatif trombosit fonksiyon testi kullanıldı: biri birden fazla elektrotlu agregometri kullanılarak, diğeri ise TEG Platelet Mapping kullanılarak test edildi. Sonuçlar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, müdahale gruplarında kan ürünü transfüzyonlarında önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Yazarlar ayrıca, ameliyattan önceki 5 gün içinde bir ADP-reseptör antagonisti ile tedavi edilen hastalarda daha büyük bir etki olduğunu bildirmişlerdir. Pediatrik hastalarda (n = 100) yapılan diğer RKÇ’da, intraoperatif ROTEM aracılı tedavinin (EXTEM A10 ve FIBTEM A10) postoperatif kan kaybını ve postoperatif dönemde ve yoğun bakımda ES transfüzyonunu anlamlı derecede azalttığı bulundu.⁴¹ Bu RKÇ'lere ek olarak, son iki gözlemsel çalışma, kan ürün kullanım algoritması ve POC temelli bir müdahale algoritmasının uygulanmasından sonra transfüzyon gereksinimlerinde önemli azalmalar olduğunu göstermiştir.^{236,237}

9.2. Jinekolojik (gebe olmayanda) cerrahi

9.2.1. Perioperatif anemi tedavisi

9.2.1.1. Jinekolojik ES transfüzyonunun azaltılması

Öneri

Allojenik transfüzyonu azaltmadığı için normovolemik hemodilüsyon kullanılmamalıdır.2B

9.2.1.2. Cell salvage jinekolojik ameliyatta kullanılmalı mıdır?

Öneri

Cell salvage jinekolojik (onkolojik dahil) cerrahide allojenik transfüzyonu azaltabilir. B

9.2.1.3. Perioperatif anemiyi düzeltmek için intravenöz demir veya eritropoietin kullanılmalı mıdır?

Öneriler

Kemoterapi alan anemik jinekolojik kanser hastalarında allojenik transfüzyon gereksinimlerini azaltmak için preoperatif intravenöz demirin kullanılmasını önermekteyiz. 2B

Menorajili kadınlarda preoperatif anemiyi düzeltmek için intravenöz demirin kullanılmasını önermekteyiz.2B

9.2.2. Koagülasyon monitörizasyonu ve tedavi

9.2.2.1. Fibrinolitikler (traneksamik asit) için endikasyonlar nelerdir?

Öneri

Traneksamik asit jinekolojik kanser cerrahisinde perioperatif kanamayı azaltabilir. C

9.3. Obstetrik kanama

9.3.1. Postpartum anemi tedavisi

Üçüncü trimesterde gebeliklerin %29'unda anemi gelişir.²³⁸ Peripartum kanama ciddi doğum sonrası anemi için majör risk faktörüdür²³⁹ ancak peripartum transfüzyonlar doğumu zorlaştırabilir.²⁴⁰⁻²⁴² Burada obstetrik kanamayı tedavi etmenin ve mevcut tedavi seçeneklerinin bir parçası olarak aneminin düzeltilmesinin gerekli olup olmadığını değerlendirmekteyiz.

PPH tanısı, uterus atonisi tedavisi, plasenta retansiyonu, arter embolizasyonu ve diğerleri gibi PPH'nin ilgili konuları bu kılavuzun kapsamı dışındadır. Diğer kanıta dayalı klinik kılavuzlar olan PPH ve plasenta retansiyonunun yönetimi için olan WHO kılavuzunu önermekteyiz.²⁴³

9.3.1.1. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için obstetric tetikleyiciler

Öneriler

PPH'nin multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesini tavsiye etmekteyiz. 1C

Uterotonik ilaçlar, cerrahi ve / veya endovasküler girişimler ve prokoagülan ilaçlar dahil olmak üzere bir PPH yönetim protokolünün kullanılmasını tavsiye etmekteyiz. 1B

Risk farkındalığı ve şiddetli PPH'nin erken tanınması önemlidir. C

Bildiğimiz plasenta akretası olan hastaların multidisipliner bakım ekipleri tarafından tedavi edilmesini önermekteyiz. 2C

9.3.1.2. Obtetrikte cell salvage kullanılmalı mıdır?

Öneriler

Rhesus izoimmünizasyonuna karşı önlemler alınması şartıyla, cell salvage obstetrik ortamlarda iyi tolere edilir. C

Sezaryen sırasında perioperatif cell salvage postoperatif homolog transfüzyonu ve hastanede kalış süresini azaltabilir. 2B

9.3.1.3. Postpartum aneminin tedavisinde intravenöz demir veya eritropoetin

Öneri

Intravenöz demir takviyesi, postpartum 4, 8 ve 12. haftalarda yorgunluğu azaltır. B

PPH derhal tedavi edilmelidir. Gecikmiş tanıma ve akut kanamaya yanıt, anne ölümlerinin önde gelen nedenidir.²⁴⁴ Protokol bazlı müdahale, kan ürünlerine erken erişim sağlamaktadır.^{245,246}

PPH akut fazı sırasında suboptimal Hct, end organ disfonksiyonu ile ilişkilidir.^{247,248}

Son on yılda kan transfüzyonları önemli ölçüde artmıştır.²⁴⁹ Transfüzyon ile ilgili klinik çalışmalarda yaşamı tehdit eden obstetrik hemorajide Hb eşiği belirlenmemişse de, hemoglobin seviyesinin 7 ila 8 g dl⁻¹ arasında tutulması için Hb eşik değerinin genel olarak 8,1 g dl⁻¹ sınırında gözlemlendiği rapor edilmiştir.²⁵⁰ Bununla birlikte, Fransız doğum evi ünitelerinde yapılan bir çalışmada, çok düşük hemoglobin düzeyi olan kadınların büyük bir kısmına PPH için ES transfüzyonu verilmediği bildirilmiştir.²⁵¹

Hemoglobin düzeyleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi fiziksel yorgunluk skorları doğum sonrası ilk haftada korelasyon göstermektedir. Bununla birlikte, klinik olarak anemi belirtisi olmayan düşük hemoglobin konsantrasyonu olan hastalarda transfüzyonun fiziksel yorgunluk üzerinde çok az etkisi bulunmaktadır.^{252,253} Bu bağlamda, kısıtlayıcı bir strateji (hemoglobin eşiği: 7g dl⁻¹) iyi tolere edilebilir görünmektedir.

9.3.1.4. Cell salvage obstetrikte kullanılmalı mı?

Perioperatif Cell salvage obstetrik cerrahide kullanılmış, ancak teknoloji sorunları ve personel eğitimi eksikliğinden dolayı geniş çapta kurulmamıştır.²⁵⁴ Obstetrik kanamada, Cell salvage'ın rutin kullanımı hastalara geri verilen daha fazla kurtarılmış kanla ilişkilidir ve maliyetler azaltılmış allojenik kan kullanımı ile kısmen dengelenebilmektedir.²⁵⁵

9.3.1.5. Postpartum aneminin tedavisinde intravenöz demir veya eritropoetin

Hemoglobin konsantrasyonunu korumak için ES transfüzyonuna alternatifler gereklidir. Orta derecede (Hb <9,5 g dl⁻¹) şiddetli (Hb <8,5 g dl⁻¹) anemisi olan hastalar, oral tedaviye kıyasla daha kısa tedaviden daha hızlı iyileşmeyi sağlayan intravenöz demir tedavisinden yararlanabilirler.²⁵⁶

9.3.2. Peripartum hemoraji: koagülasyon monitörizasyonu ve yönetimi

9.3.2.1. Fibrinojen ölçümü

Öneri

Kanamalı gebelerde fibrinojen düzeylerini değerlendirmeyi önermekteyiz, çünkü 2 g l⁻¹'den düşük seviyeler şiddetli PPH riski olanları belirleyebilmektedir. 2B

Fibrinojen seviyeleri artan kan kaybıyla azalır ve hemostatik bozukluğun bir belirteci olarak işlev görebilir.^{257,258} FIBTEM MCF ve FIBTEM A5 gibi fibrinojenin fonksiyonel belirleyicileri, morbidite ve PPH sırasında transfüzyon gereksinimi ile eşit şekilde ilişkili görünmektedir.^{259,260} Bununla birlikte, düşük bir fibrinojen seviyesinin kendi başına veya düşük fibrin bazlı bir pıhtı sertliğinin, PPH'nin ilerlemesine neden olup olmadığı veya kanamanın şiddetini ve gerekli olan resüsitasyon çabalarını yansıtır yansıtmadığı bilinmemektedir.²⁵⁹ Doğum başlangıcında fibrinojenin değerlendirilmesi daha az öngörü değeri içerir.^{261,262} Fibrinojen konsantrasyonu tahmini kan kaybı, kaolin-TEG maksimum amplitüd^{263,264} FIBTEM MCF ve FIBTEM A5.²⁶⁵ ile koreledir.

9.3.2.2. Platelet sayımı

Öneri

Dinamik platelet sayısı azalır veya doğum başlangıcında 100x10⁹ l⁻¹'den daha düşük bir seviye, özellikle de 2,9 g l⁻¹'den daha düşük plazma fibrinojen seviyesi ile kombine edildiğinde, PPH riskinde artışı işaret edebilir. C

Düşük trombosit sayısı artmış ES ve TDP transfüzyonu ile ilişkilidir.²⁶⁶ Kan kaybı 2000 ml'ye ulaştığında, trombosit sayısı önemli ölçüde azalmaktadır.²⁶³

9.3.2.3. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı

Öneri

Travay başlangıcında aPTT ve PT, PPH için çok az öngörü değerine sahiptir. C

aPTT ve PT, PPH'de tahmini kan kaybı ile küçük ancak anlamlı bir korelasyon göstermektedir.^{267,268}

9.3.2.4. Viskoelastik hemostatik testler

Öneri

VHA obstetrik koagülopatiyi tanımlayabilmektedir. B

VHA'lar 5 ila 15 dakika içinde sonuç verir ve SLT'lerden daha hızlıdır.²⁶⁴ FIBTEM, bir yatak başı tromboelastometrik fibrin-pıhtılaşma kalite testidir, fibrinojenin pıhtılaşma kuvvetine azaltılmış katkısını gösterir.^{269,270} PPH sırasında FIBTEM maksimum pıhtı sertliği önemli ölçüde azalır.^{270,271}

Kaolin-TEG maksimum amplitüd, tahmini kan kaybı ve fibrinojen konsantrasyonu ile koreledir.^{263,264} Kan kaybı 2000 ml'ye ulaştığında, TEG azalmış maksimum amplitüd, pıhtı oluşumunda azalma (uzamış R-zamanı) ve azaltılmış fibrinolitik aktivite (LY30%) gösterir.^{263,264} Tromboelastometrik ölçümler normal gebelikte,^{272,273} sezeryanda,^{274,275} ve preeklamps

ve HELLP sendromları ile diğer nedenlere bağlı bozulmuş hemostaz vakalarında görülen aşırı pıhtılaşmayı belirleyebilir.²⁷⁶ Bu ölçümler hiperfibrinolizin hızlıca tanınmasına izin verir ve traneksamik asit, fibrinojen konsantresi, PCC, TDP ve trombositler ile ve tedaviye kılavuzluk eder.²⁶³

9.3.2.5. Hiperfibrinolizis

Fibrin parçalanma ürünleri (D-dimer) PPH sırasında artabilir²⁷⁷ ancak şiddetli PPH'de şiddetli olmayan PPH²⁶³'ye göre hiperfibrinolizis kanıtı azdır.

9.3.3. Obstetrik hemorajinin hemostatik tedavisi

TDP, trombositler ve kriyopresipitatın transfüzyonu, kanama şiddeti ve gerekli ES hacminin bir göstergesi olabilir.²⁷⁸

Obstetrik kanamayı yönetmek için bir algoritma²⁷⁹, INR'nin 1.5'ten daha fazla olması durumunda, FFP ile, trombosit sayısı $25 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ 'den düşükse trombositlerle ve fibrinojen 100 mg dl^{-1} 'den küçükse kriyopresipitat ile transfüzyon yapılmasını önerir.

Yüksek bir ES: TDP oranı, doğum sonu kanamayı durdurmak için daha düşük ileri girişimsel prosedür riskiyle ilişkilidir.²⁸⁰ Gebelikle ilişkili hipertansif bozukluklar, doğum sonrası kan transfüzyonu ihtiyacı olan hastalarda TRALI riskini artırıyor gibi görünmektedir.^{281,282}

9.3.3.1. Fibrinojen konsantresi veya kriyopresipitat ile fibrinojen replasmanı için endikasyonlar nelerdir?

Preemptif fibrinojen replasmanına karşıyız; ancak hipofibrinojenemiyle birlikte devam eden PPH'de fibrinojen replasmanı önermekteyiz. 1C

Fibrinojen seviyeleri, gebelikte tipik olarak yükselir (yaklaşık 5 g l^{-1}); ancak şu anda, obstetride $1,5$ ila 2 g l^{-1} üzerinde tetik seviyelerinin uygulanmasının gerekip gerekmediğini bilmiyoruz.²⁸³⁻²⁸⁵ Fibrinojen işlevselliği dilüsyon, lokal veya yaygın tüketim nedeniyle bozulabilir.²⁸⁶ Altta yatan obstetrik kanama nedeni, bozulmuş hemostaz klinik şüphesini yönlendirmelidir.²⁸⁷ Fibrinojen replasmanı için sınır 1 ila 2 g l^{-1} ve FIBTEM A5, 12 mm 'den az olduğunda belirlemektedir, ortalama uygulanan doz 2 ila 4 g 'dır.^{265,284,288} Retrospektif bir çalışma, fibrinojen konsantresinin, kriyopresipitat ile karşılaştırıldığında hipofibrinogeneminin tedavisinde eşit derecede etkili olduğunu ancak daha hızlı kullanıldığını göstermektedir.^{289,290}

Postpartum kanamalı hastaları içeren bir RKÇ'da, ortalama tahmini kan kaybı 1500 ml olup normofibrinojeneminin plaseboya kıyasla 2 g fibrinojen konsantresi ile erken preemptif tedaviden fayda görmediği bulunmuştur.^{285,291}

FIBTEM aracılı fibrinojen replasmanı hasta sonuçlarını iyileştirebilmektedir.^{288,292} Obstetride fibrinojen konsantresi ile ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.²⁸⁵

9.3.3.2. Obstetrik kanamada kılavuzluk edecek tedavi

Öneri

Şiddetli PPH'de bir VHA kılavuzluğunda müdahale protokolü önermekteyiz. 2C

9.3.3.3. Obstetride antifibrinolitik tedavilerin (traneksamik asit) kullanımı için endikasyonlar nelerdir?

Öneriler

Traneksamik asidin sezaryen öncesi ve antepartum kanama durumlarında düşünülmesini önermekteyiz. 2B

PPH'de traneksamik asitin mümkün olan en kısa sürede 1 g IV dozunda verilmesini önermekteyiz, kanama devam ederse tekrarlanabilir. 1B

Fibrinolizis gebelikte azalır^{263,264}; bununla birlikte, anormal fibrinoliz komplikasyonlarla ilişkilidir, örneğin antepartum kanaması olan ablasyo plasenta.²⁹³ Antifibrinolitik tedavi, Vajinal doğum²⁹⁴ veya sezaryen için profilaktik olarak, ya da doğum sonrası kanama geliştiğinde²⁹⁵ kullanıldığında, bu tür komplikasyonları önleyebilir. Yakın tarihli bir RKÇ, sezaryen öncesi uygulanan traneksamik asidin perioperatif kan kaybını azaltabildiğini bulmuştur.²⁹⁶

Traneksamik asit, PPH'de kan kaybını, kanama süresini ve olası transfüzyon gereksinimlerini azaltır.²⁹⁷⁻³⁰⁰ Yeni bir meta analizde, sadece birkaç çalışma tromboembolik komplikasyonlar ve nöbetler dahil olmak üzere advers olayları gözlemledi; plaseboya göre traneksamik asit alan hastalarda gastrointestinal advers olaylar daha yaygındı.³⁰⁰

9.3.3.4. Diğer pıhtılaşma faktörü konsantrelerinin (protrombin kompleks konsantresi ve faktör XIII) endikasyonları nelerdir?

İki amniyotik sıvı embolisi olgusunda, traneksamik asit, fibrinojen konsantrasyonu, trombosit ve PKK ve ayrıca ES ve TDP'yi 1: 1 oranında ve tRVIIa.301 içeren tromboelastometri aracılı koagülasyon tedavisi ile yeterli hemostaz sağlanmıştır.

9.3.3.5. Rekombinant faktör VIIa'nın kullanımı için endikasyonlar nelerdir?

rFVIIa, intrauterin tamponad, uterin kompresyon sütürleri, pelvik damar ligasyonu ve girişimsel radyoloji ile birlikte ikinci basamak hemostatik tedavi olarak kabul edilebilir.³⁰² Olgular sunumları³⁰³⁻³⁰⁵ ve retrospektif çalışmalar^{302,306-309} şiddetli obstetrik koagülopatik kanama için rFVIIa'nın etiket dışı kullanımını desteklemektedir.

Bir RKÇ, postpartum hemoraji için 60 mg rFVIIa uygulamasının ardından girişimsel ikinci basamak tedavilere olan gereksinimin azaldığını, fakat aynı zamanda 20 hastanın 1'inde tromboembolizm riskini de artırdığını göstermiştir.³¹⁰

9.4. Ortopedik cerrahi ve beyin cerrahisi

9.4.1. Mevcut koagülasyon bozuklukları ve ilaçlara bağlı kanama riski

Koroner stentin implantasyonunu takiben elektif ortopedik cerrahi, prohemostatik bir duruma neden olabilir ve stent trombozu riskini artırır. Bu trombotik riski en aza indirmek için, elektif ortopedik cerrahi en az 4 hafta ve BMS implantasyonundan sonra en az 3 ay boyunca ve DES implantasyonundan sonra 12 aya kadar ertelenmelidir. ^{311,312}

9.4.2. Ortopedi ve beyin cerrahisinde kanamayı öngören tarama testleri

Öneriler

İndirgenmiş trombosit aktivitesi, erken hematoma büyümesi, daha fazla intraventriküler hemoraji ve İKH'yi takiben 3 aylık kötü sonuçlarla ilişkilidir. C

Düşük platelet sayısı, düşük plazma fibrinojen konsantrasyonu ve faktör XIII eksikliği, özellikle kombine olarak ortaya çıktığında İKH, intrakranial cerrahi ve majör spinal cerrahide kanama komplikasyonları için prediktiftir. C

9.4.3. Antifibrinolitikler

Traneksamik asidin, perioperatif kan kaybını, allojenik kan transfüzyonlarını ve total kalça veya diz artroplastisi ve spinal cerrahi gibi majör ortopedik cerrahide ilişkili maliyetleri azaltmak için iyi tolere edilen ve faydalı kullanımı için artan kanıtlar bulunmaktadır. ³¹³⁻³²⁶

Bununla birlikte, ilaca karşı aşırı duyarlılığı veya alerjisi olan hastalarda, venöz veya arteriyel tromboz geçmişi veya trombofili, kardiyovasküler hastalık, akut böbrek yetmezliği veya subaraknoid kanama veya nöbet veya epilepsi öyküsü olan hastalarda traneksamik asit önerilmemektedir. ³²⁷

Traneksamik asidin topikal uygulamasının hem total kalça replasmanında hem de total diz replasman cerrahisinde kan transfüzyonu oranının azaltılmasında yararlı olabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır. ^{315,328-333}

9.4.4. Protrombin kompleks konsantresi ve nonvitamin K-bağımlı oral antikoagülanlar

VKA'ları alan, INR'ı 1,5'den büyük, oral antikoagülasyon hastaları arasında, yaşamı tehdit eden kanama veya İKH için kılavuzlar, K vitaminiyle birlikte (5 ila 10 mg yavaş intravenöz infüzyon) TDP veya rFVIIa'ya karşı dört faktörlü PKK'lerin uygulanmasını önermektedir. ³³⁴⁻

³³⁸ Genel olarak, yaşamı tehdit eden kanama varlığında acil VKA geri döndürülmesi için başlangıç PKK dozları 25-50 IU kg⁻¹ aralığında değişmektedir. ³³⁸ Diğer geri döndürme stratejileri ile karşılaştırıldığında, dört faktörlü PCC'ler, uygun bir güvenlik profili ile TDP'den daha hızlı ve daha kontrollü bir INR'de düzelme ve iyileştirilmiş kanama kontrolü sağlar. ³³⁹⁻

³⁴⁴ PKK uygulamasından sonra tromboembolik olaylar yüksek dozlarla ilişkili olduğundan, PKK'nin tekrarlanan uygulamasının INR üzerindeki etki ile yönlendirilmesi tavsiye edilir: INR'nin 1.5'in altında olması durumunda, PKK'nin başka bir dozunu vermemenizi öneririz. klinik parametreler de değerlendirilmelidir. ³⁴⁵

Acil kanama durumlarında bile VKA ile indüklenen antikoagülasyonun ters çevrilmesi için aktif PKK'ler endike değildir. Kullanımları pıhtılaşma faktörü VIII veya IX inhibitörleri bulunan hemofili A ve B hastaları ile sınırlandırılmalıdır. Kanama ataklarının sıklığını önlemek veya azaltmak için perioperatif tedavi veya rutin profilakside kullanılmalıdır.

IKH tıbbi bir acil durumdur. Genişlemesini sınırlamak için IKH'nin hızlı teşhisi ve yönetimi birincil öneme sahiptir çünkü IKH başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içinde klinik bozulma yaygındır. VKA antikoagülasyonu olan hastalar, antikoagülan almayan hastalardan daha kötü sonuçlarla IKH riski altındadır.³⁴⁶ Kötü sonuçlar, başlangıçtaki kanama ve büyüme hızıyla ilişkilidir. Genel öneri, VKA antikoagülasyonunu mümkün olduğunca hızlı bir şekilde tersine çevirmektir.

Acil hemostaz restorasyonu gerektiren hastalarda PKK'leri INR'nin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi için hemostazın iyileştirilmesi ve vitamin-K'ya bağlı koagülasyon faktörlerinin seviyelerinin arttırılmasını için TDP'ye tercih edilmektedir.^{347,348} DOAC'lar (dabigatran, rivaroxaban, apixaban veya edoxaban) cerrahi kanamayı artırabilir. Ortopedik cerrahide, seçilmiş ameliyatlarda (total kalça veya diz artroplastisi) tromboprofilaksi amacıyla, postoperatif erken dönemde uygulama endikasyonları vardır.

Bazı antidotlar gelişimlerinin ileri evrelerinde olmasına rağmen,^{349,350} genellikle rutin klinik kullanım için mevcut değildirler. DOAC'ların antikoagülan etkilerini tersine çevirmek için dört faktörlü PKK, aktive edilmiş PKK ve rFVIIa'nın tümü araştırılmıştır.³⁵¹⁻³⁵⁴ Bununla birlikte, bu ajanların klinik yarar sağladığına dair sınırlı kanıt bulunmaktadır ve optimal dozaj ve olası trombotik risk ile ilgili kesin bir kanıt yoktur.

Bazı hayvan modellerinde ve *ex vivo* çalışmalarda, bu tür hemostatik ajanların uygulanmasının pıhtılaşma parametrelerini iyileştirdiği ve / veya hemorajiyi azalttığı gösterilmiştir.^{351,355-362}

Yaşamı tehdit eden kanama veya IKH vakalarında, bu güçlü hemostatik ajanların uygulanmasının klinik uygulamada etkili olup olmayacağı açık değildir³⁶³⁻³⁶⁵ çünkü hemostatik laboratuvar parametrelerinin düzeltilmesi mutlaka kanama kontrolü ile ilişkili değildir.³⁴⁹ Kanama hastalarında başka bir seçenek dabigatran etkisi altında hemodiyalizdir.^{365,366}

9.5. Pediatrik cerrahi

9.5.1. Koagülasyon monitörizasyonu

Öneri

Standart koagülasyon testleri ve VHA aracılı girişimler için düşük hacimli örnekleme önermekteyiz. 2C

Üç RKÇ da dahil olmak üzere VHA aracılı pediatrik pıhtılaşma yönetiminin kullanımını destekleyen kanıtlar artmaktadır.^{41,51,212,367-378}

Kalp cerrahisi geçiren çocuklarda Nakayama ve ark.⁴¹, ROTEM kılavuzlu bir algoritma veya standart koagülasyon analizlerine dayanan rutin bir yaklaşım kullanılarak tedavi edilecek 100 çocuğu randomize etmiştir.

ROTEM kılavuzluğunda bir yaklaşımın kullanımı ameliyat sonrası 12 ve 24 saatte ölçülen göğüs tüpü drenajını önemli ölçüde azaltmıştır. Transfüze edilen kan ürünlerinin toplam miktarında bir farklılık gözlenmemesine rağmen, ROTEM kılavuzluğundaki algoritma intraoperatif kan ürünleri transfüzyonunun artması ve postoperatif transfüzyonun azalması ile ilişkiliydi. Bu sonuçlar, ROTEM aracılı algoritma kullanılmasının, daha erken koagülopati tedavisine izin vererek postoperatif kanamayı azalttığını doğrulamıştır.

9.5.2. Sıvı resüsitasyonu

Öneri

Kanamalı çocuklarda izotonik ve dengeli resüsitasyon sıvılarının kullanılmasını önermekteyiz.

1C

Son çalışmalar, intraoperatif pozitif sıvı dengesinin, postoperatif sıvı aşırı yüklenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu durumun, hastanın sonucunu önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir.³⁷⁹⁻³⁸¹ Bu çalışmaların çoğu, kalp cerrahisi geçiren çocuklarda yapılmasına rağmen, tüm klinik durumlarda sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır; sıvı yönetimi ve dengesi dikkatle izlenmelidir.

9.5.3. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu

Öneri

Prematüre bebekler ve siyanotik yenidoğanlar dışında, kanamalı bebeklerdeki hemoglobin hedefi 7 ila 9 g dl⁻¹'dir. C

9.5.4. Koagülasyon faktör konsantreleri

9.5.4.1. Fibrinojen konsantresi

Fibrinojen konsantresinin intraoperatif uygulaması (50 mg kg⁻¹), majör pediatrik cerrahide hipofibrinojenemi (ROTEM FIBTEM maksimum pıhtı sertliği ≤ 7 mm) tedavi etmek için etkili bir şekilde kullanılmıştır.^{367,372,378} Bununla birlikte, ne fibrinojen replasmanının başlatılması için optimal eşik ne de hedeflenen fibrinojen konsantrasyonuna ulaşmak için gereken doz, yüksek kaliteli verilerle kanıtlanmıştır. TDP, plazma fibrinojen konsantrasyonlarında yeterli bir artış sağlayamayabilir ve fibrinojen konsantrasyonunda önemli bir artış beklemeden önce minimum 20 ila 30 ml kg⁻¹ hacimde verilmelidir.³⁸² Çocuklarda TDP uygulamasından sonra fibrinojen konsantrasyonunda gözlenen yanıtı hiçbir çalışma değerlendirmemiştir.

9.5.4.2. Antifibrinolitikler

Traneksamik asit farmakokinetik verilerine dayanarak, 15 dakika boyunca 10 mg kg⁻¹lik bir yükleme dozu ve ardından 5 mg kg⁻¹ h⁻¹lik bir idame infüzyonu, kraniosinotiz cerrahisi sırasında plazma konsantrasyonlarını sürdürmek için yeterli olabilir.³⁸³ Ancak, bu doz rejiminin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla RKÇ'ya ihtiyaç vardır. Yenidoğanlarda ve kalp cerrahisi geçiren çocuklarda yapılan son kapsamlı bir farmakokinetik çalışmada, hastaların yaşlarına göre farklı doz şemaları ve hedeflenen plazma konsantrasyonu önerilmiştir.³⁸⁴

Farklı cerrahi ortamlarda fibrinolizi tamamen inhibe etmek için gereken minimum plazma konsantrasyonu bilinmediğinden, farmakokinetik ve farmakodinamiklere dayanarak optimal dozaj şemalarını önerebilmemiz için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.³⁸⁵

9.6. Viseral ve transplant cerrahisi

9.6.1. Kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili koagülopati invazif prosedürlerden önce düzeltilmeli mi?

9.6.1.1. Kronik karaciğer hastalığında hemostazın “yeniden dengelendiğini” gösteren kanıt nedir?

KKH'da koagülopatiyi gösteren PT, aPTT ve INR'ye rağmen, global koagülasyon testleri (trombin oluşumu ve VHA), stabil KKH'da hemostazın dengelendiğini göstermektedir. **C**

9.6.1.2. INR'nin kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda kanama riskini yansıttığına dair kanıt nedir?

Preoperatif PT ve INR'nin hafif ila orta derecede uzaması, KKH'lı hastalarda kanamayı öngörmez. C

9.6.2. Akut karaciğer yetmezliği ve invazif prosedürler

Öneri

Akut karaciğer yetmezliğinde, intrakraniyal basınç monitörü yerleştirilmesi dışında, orta derecede yükselmiş INR'nin invazif prosedürlerden önce düzeltilmemesi önerilir. 1C

9.6.3. Ortotopik karaciğer transplantasyonu

9.6.3.1. İntraoperatif sıvı yönetimi

Öneriler

Sıvı kısıtlaması, flebotomi, vazopressörler ve transfüzyon protokolleri OKT sırasında düşük transfüzyon oranları ile ilişkili olabilmektedir. C

Karaciğer cerrahisi sırasında kanamayı azaltmak için düşük SVB ve kısıtlayıcı sıvı uygulamanızı önermekteyiz. 1B

Hepatik rezeksiyon sırasında düşük SVB'nin sağlanması kan kaybını ve transfüzyon gereksinimlerini azaltmaktadır.^{386,387}

OKT sırasında sıvı kısıtlaması, flebotomi, vazopressör ve transfüzyon protokolleri kullanılarak düşük transfüzyon oranları bildirilmiştir (<% 80).³⁸⁸

9.6.4. Koagülasyon monitörizasyonu

Konvansiyonel pıhtılaşma testleri, kanamayı güvenilir bir şekilde öngörmez,³⁸⁹ ve yükselmiş bir INR, hiperkoagülasyonu dışlamaz.³⁹⁰

9.6.4.1. Global koagülasyon testleri: trombelastografi/tromboelastometri

Diğer kanıtlar TEG / ROTEM monitörizasyonunun karaciğer transplantasyonunda kanama ve TDP ile trombositlerin transfüzyonunu azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

^{391,392}

9.6.5. Farmakolojik tedavi

9.6.5.1. Antifibrinolitik ilaçlar

Öneriler

Fibrinolizis (mikrovasküler sızıntıdan veya VHA pıhtı lizis ölçümlerinden belirgin olan kanıt) tedavisi için traneksamik asit önermekteyiz fakat rutin profilaksi için değil. Marjinal greftler (örneğin kardiyak ölümden sonra donasyon), reperfüzyon sonrası fibrinoliz riskini artırır. 1C Karaciğer rezeksiyonu uygulanan sirotik hastalarda traneksamik asit önermekteyiz. 2C

Viskoelastik testlerde fibrinoliz varlığına dayanan antifibrinolitik tedavinin uygulanmasına yönelik bir tedavi stratejisi, profilaktik bir rejime kıyasla kanamanın artmasına neden olmaz.³⁹³

9.6.6. Akut üst gastrointestinal kanama

Traneksamik asidin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren büyük birçok merkezli çalışma (HALT-IT) devam etmektedir.³⁹⁴

Öneriler

Akut varis kanamasının multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesini önermekteyiz. Üst gastrointestinal kanama için spesifik bir multimodal protokol mevcut olmalıdır. 1C

TIPSS, ilk medikal ve endoskopik tedavi başarısız olduktan sonra kurtarma tedavisi için bir seçenek olarak önerilebilir. 2B

Kanamayı azaltmak için erken girişimsel endoskopi ve vazopressörlerin (somatostatin veya terlipressin) hemen kullanılmasını önermekteyiz. 1B

Traneksamik asit mortaliteyi azaltır ancak tekrar kanamayı azaltmaz. B

Sistematik bir derlemede TIPSS'in kanama ve tekrar kanama ile mortaliteyi kontrol etmedeki başarısızlığı azaltabildiği gösterilmiştir.³⁹⁵ Yüksek riskli sirotik hastalarda, bir RKÇ ayrıca TIPSS'in erken kullanımının tedavideki başarısızlıkta ve mortalitede anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.³⁹⁶

9.6.6.1. Sıvı resüsitasyon ve farmakolojik girişimler

Kısıtlayıcı (70 g l⁻¹) veya liberal (90 g l⁻¹) transfüzyon stratejisine randomize edilmiş 900'den fazla hastanın tek merkezli bir çalışması, ölüm ve tekrar kanama risklerinin kısıtlayıcı eşikle daha düşük olduğunu göstermiştir.¹²⁶ Ancak, çalışma kör değildi ve koroner arter hastalığı için alt grup analizi yapılmamıştı.

921 hastayı içeren bir başka tek merkezli RKÇ, restriktif bir transfüzyon stratejisinin, liberal transfüzyon stratejisine kıyasla sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini bulmuştur.³⁹⁷

İngiltere'de altı merkezde yapılan büyük bir küme tipi, randomize fizibilite çalışması, liberalle (100 g l⁻¹) karşılaştırıldığında restriktif (80 g l⁻¹) stratejilerle transfüzyonun azaldığını göstermiştir, ancak hasta sonuçlarında hiçbir farklılık gözlenmemiştir.³⁹⁸

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda düşük transfüzyon eşiklerinin güvenliği belirsizliğin önemli bir alanı olmayı sürdürdüğü için, bu çalışmaların klinik uygulamayı doğrudan bilgilendirmesi için henüz çok erken. Bununla birlikte, son zamanlarda yayınlanan iki kılavuz, 70 ila 80 g l⁻¹'lik restriktif bir transfüzyon eşik değerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir.^{399,400}

9.6.7. Koagülopati ve renal hastalık

9.6.7.1. Platelet fonksiyonunun değerlendirilmesi

Öneri

Trombosit fonksiyonu ve kanama zamanına ait POC testleri, üremide güvenilir bir trombosit fonksiyon değerlendirmesi sağlamamaktadır ve bu ortamda kanama öngörüsü bulunmamaktadır. C

PFA-100, kanama komplikasyonlarının tahmini için yararlı değildir.⁴⁰¹

9.6.7.2. Kanama diyatezi düzeltilmesi ve kanamanın tedavisi

Öneriler

Konjuge östrojen tedavisinin üremide kullanılmasını önermekteyiz. 2C

Cerrahi sırasında kanamayı azaltmak ve uremik hastalarda akut kanamayı yönetmek için DDAVP'nin düşünülmesi gerekmektedir. 2C

DDAVP, üremik hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğunu tedavi edebilir. DDAVP, VWF salınımını uyarır, trombosit adezyonunu / agregasyonunu iyileştirir ve hem profilaksi hem de perioperatif kanama tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir.^{402,403} Ancak, önemli dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir.⁴⁰⁴

10. Antitrombotik ilaçlar

10.1. Giriş

Antitrombotik tedaviler çeşitli endikasyonlara sahiptir ve bu bölümde anestezi ve yoğun bakımda nasıl yönetildiklerini açıklamaktayız.

10.2. Antiplatelet ajanlar

APA'ların perioperatif bırakılması ve devam edilmesi sırasıyla artmış trombotik veya hemorajik komplikasyonlarla ilişkilidir. Perioperatif APA tedavisi için öneriler sadece bir büyük kontrollü çalışma, küçük gözlemsel çalışmalar, olgu sunumları ve uzman görüşüne dayanmaktadır, dolayısıyla çoğu tavsiye zayıftır. Koroner stentli hastalarda APA'nın kesilmesi stent trombozu için bir risk faktörüdür. Eğer bu hastalar ameliyat gerektiriyorsa, stent implantasyonu ve cerrahi arasındaki optimum gecikme, APA tedavisinin (veya optimal süresinin) bırakılması gerektiği gibi belirsizdir.

10.2.1. Aspirin

Öneriler

Aspirin tedavisinin, özellikle kardiyak cerrahi olmak üzere birçok cerrahi ortamda perioperatif olarak devam etmesini önermekteyiz. 1C

Ameliyattan önce aspirinin bırakılması düşünüldüğünde, 3 günlük bir zaman aralığı önermekteyiz. 1C

Herhangi bir antiplatelet tedavinin bulunmadığı vasküler komplikasyonlar için risk faktörleri olan hastalarda, preoperatif olarak aspirin tedavisinin başlatılması önerilmemektedir. 1B

Kardiyovasküler olayların sekonder olarak önlenmesi için kronik aspirin ile tedavi edilen hastalarda, koroner stentli hastalar dışında, çok yüksek kanama riski olan prosedürler için aspirinin kesilmesini önermekteyiz. 1B

Postoperatif kanama komplikasyonlarının, postoperatif ilk uygulamanın zamanlaması ve antikoagülanların dozu ile birlikte aspirin yeniden başlaması sırasında dikkatli bir şekilde ele alınmasını önermekteyiz. 2C

Aspirin ile açıkça ilişkili olan intraoperatif veya postoperatif kanama için, trombosit transfüzyonunun düşünülmesini önermekteyiz (doz: yetişkinlerde 10 kg vücut ağırlığı başına 0.7×10^{11}). 2C

Aspirinin yaşamı tehdit eden cerrahi kanama riski kabul edilemeyecek kadar yüksek olmadığı sürece, BMS implantasyonundan en az 4 hafta sonra ve DES implantasyonundan 3 ila 12 ay sonra aspirin tedavisine devam etmenizi önermekteyiz. 1 A

Tedavinin kesilmesi trombotik riski arttırır. Aspirin kesildikten sonra, postoperatif dönemde trombosit aktivasyonunu önlemek için aspirin tedavisine mümkün olan en kısa sürede devam edilmelidir. Cerrahi kanama riski de APA tedavisiyle ilişkilidir; bununla birlikte, bu zayıf bir şekilde değerlendirilmiştir.

Büyük bir RKÇ'ta, POISE 2, nonkardiyak cerrahi geçiren hastalar, ameliyattan önce ve sonra aspirin veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir.⁴⁰⁵ Kardiyovasküler olayları önlemek için 2-x 2 faktörlü çalışma tasarımı (klonidinin etkinliğini ve güvenliğini de araştıran)

kullanarak, vasküler komplikasyon riski taşıyan ve kalp cerrahisi geçirmeyen 1010 hasta dahil edildi.

Hastalar çalışmadan önce aspirin almayanlar (aspirin başlangıç grubu, 5628 hasta) veya daha önce bir aspirin rejiminde olanlar (aspirin devam grubu, 4382 hasta) olarak ayrıldılar. Devam grubundaki hastalar, ameliyattan 3 gün önce her zamanki aspirinlerini durdurdular. Daha sonra, hepsi ameliyattan hemen önce aspirin (200 mg'lık bir dozda) veya plasebo almaya başladı ve başlangıç grubunda 30 gün boyunca (100 mg'lık bir dozda) ve devam grubunda 7 gün boyunca düzenli aspirin rejimleri sürdürüldü. Otuz günlük bir ölüm oranı ya da ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün bir bileşimi olan primer sonuç, aspirin grubunda hastaların %7,0'ında ve plasebo grubundaki hastaların %7,1'inde görülmüştür (p= 0,92). Aspirin grubunda majör kanama plasebo grubundan daha sıkı [230 hastaya karşılık (%4,6) 188 hasta (%3,8); risk oranı, 1.23; % 95 CI, 1.01 ila 1.49; 0,04]. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu, yaşlı veya hipertansif ve/veya diyabetik hastaların çoğunluğu dahil olmak üzere, perioperatif kardiyovasküler olaylar için sadece risk faktörleri taşımaktaydı. Hastaların %35'inden azında vasküler hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların çoğunluğunda Revize Kardiyak Skor İndeksi 1 idi. Sonuç olarak, başlangıç grubuna dahil olan hastaların çoğu başka bir durumda aspirin ile tedavi edilmeyecekti. Aspirin grubunda majör kanama anlamlı derecede yüksekti; ancak, bu sadece başlangıç grubunda anlamlıydı. Ek olarak, aspirinin antitrombotik etkisinin olmadığı gözlemlendi, ancak NSAİİ'lerin postoperatif kullanımına izin verildiği için (hastaların >%40'ı), bu, COX inhibitör yoluna erişimi bloke ederek aspirin etkinliğine müdahale etmiş olabilir.

Özetle, kanama riski ilacın kesilmesinden kaynaklanan trombotik riski aşmadıkça, aspirin perioperatif olarak bırakılmamalıdır.

10.2.2. P2Y12 reseptör inhibitörleri: klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor

Öneriler

Yaşamı tehdit eden cerrahi kanama riski kabul edilemeyecek kadar yüksek değilse, P2Y12 inhibitör tedavisinin BMS implantasyonundan en az 4 hafta sonra ve DES implantasyonundan 3 ila 12 ay sonra düşünülmesini önermekteyiz. 2A

Eğer klinik olarak uygulanabilir ise, tikagrelor ve klopidoğrel kesilmesinden sonra en az 5 gün (yarı-acil) ameliyatın ertelenmesini ve prasugrel kullanımında, hastanın iskemik olay riski yüksek olmadığı sürece bunun 7 gün boyunca uygulanmasını önermekteyiz. 2B

Platelet aktivasyonunu önlemek için APA tedavisine postoperatif dönemde mümkün olan en kısa sürede devam edilmesini önermekteyiz. 1C

Klopidogrel veya prasugrel'in ilk postoperatif dozunun cilt kapanmasından en geç 24 saat sonra verilmesini önermekteyiz. Ayrıca bu ilk dozun bir yükleme dozu olmamasını da öneriyoruz. 2C

Acil ve yarı-acil cerrahi müdahalelerde APA'ların perioperatif kullanımına multidisipliner bir ekip toplantısı yapılarak karar verilmesini tavsiye etmekteyiz. 1C

Acil veya yarı-acil ameliyatın, mümkünse aspirin / klopidogrel veya aspirin / prasugrel kombinasyon tedavisi altında veya en azından sadece aspirin altında yapılması gerektiğini önermekteyiz. 2C

Klopidogrel veya prasugrel ile açıkça ilişkili olan intraoperatif veya postoperatif kanama olgularında trombosit transfüzyonu (doz: yetişkinlerde $0,7 \times 10^{11}$ /10 kg vücut ağırlığı) düşünülebilir. 2C

Farmakolojik özelliklerine göre, tikagrelor yönetiminin klopidogrel ile benzer olabileceğini (örn. 5 günlük bırakma aralığı) önermekteyiz. 2C

Trombosit transfüzyonları, ilacın uygulamasından sonraki 12 saat içinde verildiğinde tikagrelor ile ilgili kanamanın tedavisi için etkisiz olabilmektedir. C

37 çalışmayı içeren sistematik bir derlemede (31 kardiyak ve altı kardiyak dışı cerrahi; üç randomize, 34 gözlemsel) cerrahiden önceki 5 gün içinde tiyenopiridine maruz kalan veya kalmayan hastaların postoperatif sonuçları karşılaştırıldı.⁴⁰⁶ Cerrahiden önceki 5 gün içinde tiyenopiridin maruziyetinin (maruz kalmama ile karşılaştırıldığında) postoperatif miyokard enfarktüsünde herhangi bir azalma ile ilişkili olmadığı, ancak inme riskinin artması, kanama ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve re-operasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Analizler, ameliyattan önceki 5 gün içinde ilacı kesenlere karşı devam eden tienopiridinlerin uzun süreli kullanıcıları ile sınırlı olduğunda sonuçlar benzer bulunmuştur. Her ne kadar tüm ilişkiler non-kardiyak cerrahi geçiren hastaların alt grubu için benzer olsa da, bu metaanalizdeki sonuç verilerinin %97'si kardiyak cerrahi çalışmalarından kaynaklanmıştır.

Büyük bir faz 3 çalışması (TRITON-TIMI 38) perkütan koroner girişim geçirecek akut koroner sendromlu (ACS) hastalarda klopidogrel ile prasugrel karşılaştırmıştır.

KABG gerektiren hastaların bir alt grubunda, klopidogrel koluna ayrılan hastalara göre prasugrel kolundaki hastalarda anlamlı olarak daha fazla hastaya ve daha yüksek dozda trombosit transfüzyonu uygulanmıştır.⁴⁰⁷ Prasugrel kesilmesinden sonra trombosit agregasyonu iyileşme süresi klopidogrel kesilmesinden sonra daha uzun sürmüştür.⁴⁰⁸ Bu antiplatelet etki, trombositlerin ömrü boyunca (≥ 7 gün) devam etmektedir. Klopidogrel için öneriler, bırakılma süresi (prasugrel için 7 gün kesinti) hariç, prasugrel için geçerli olmalıdır.

Tikagrelor ile tedavi edilen hastalarda trombosit transfüzyonunun etkinliği ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, tikagrelor önceki 12 saat içinde verildiğinde, plazmadaki varlığı trombosit transfüzyonunu etkisiz hale getirebilir.⁴⁰⁹

10.2.3. Dual antiplatelet tedavi

Stent trombozunun prognozu de novo koroner tıkanıklıktan daha kötü görünmektedir ve yeni koroner stent implantasyonu olan hastalarda çift antiplatelet tedavinin (DAPT) erken bırakılması stent trombozu için en güçlü belirleyicidir. Yakın zamanda koroner arter stent tedavisi gören ve non-kardiyak cerrahi planlanan hastalarda antiplatelet tedavinin yönetimi, antiplatelet tedavi ve proksimal tromboz dahil MACE riski açısından prosedürel kanama riskini dengelemek üzere tartışılmalıdır. İlk kuşak stentlerle implante edilen hastalarda DAPT kesilmesini takiben stent trombozu riskini araştıran çalışmaların çoğu tamamlanmıştır. Bu ilk nesil stentler için DAPT süresi 12 aydır.

Yeni nesil DES (zotarolimus-salınımlı ve everolimus-salınımlı stentleri) için son yayınlar, DAPT'nin daha kısa sürelerinin (3 ila 6 ay) yeterli olabileceğini düşündürmektedir.^{410,411} Mevcut kılavuzlar, DAPT'nin tedavi süreci tamamlanana kadar elektif non-kardiyak cerrahiye geciktirmeyi ve mümkünse aspirin kesilmeden ameliyat yapılmasını önermektedir.³¹²

BMS ile ilgili olarak, birkaç çalışma BMS yerleştirilmesini takip eden ilk ayın non-kardiyak cerrahi için yüksek riskli bir dönem olduğunu doğrulamaktadır. Ancak, stent türü üzerine yazılan birçok kılavuzla birlikte, gerek DES gerekse de BMS ve antiplatelet kesilmesi için cerrahi zamanlama muhtemelen yeniden değerlendirilmelidir, çünkü bu hastalarda diğer altta yatan faktörler postoperatif MACE'yi açıklayabilmektedir.

41 989 cerrahi operasyonu içeren büyük bir ulusal, retrospektif kohort çalışmasında, 2000 ile 2010 yılları arasında koroner stent implantasyonundan 24 ay sonra oluşan, perioperatif antiplatelet kesilmesi ile MACE arasındaki ilişki vaka-kontrol yöntemiyle değerlendirilmiştir.⁴¹²

24 ay içinde 28029 hastaya non-kardiyak cerrahi uygulanmış olup %4,7 MACE ile sonuçlanmıştır. MACE ile en güçlü ilişkili olan üç faktör, elektif cerrahi girişim, cerrahi öncesi 6 aydaki miyokard enfarktüsü öyküsü ve 2'den fazla revize kardiyak risk indeksi idi. Modeldeki 12 değişkenden ameliyatın zamanlaması, kısmi etki analizi ile ölçülen açıklayıcı önemde beşinci sırada ve stent tipi sıralamasında sonuncu sırada yer almıştır.

10.3. Antikoagülan ajanlar

10.3.1. Heparin

Öneriler

Intravenöz UFH ile ilişkili ciddi kanamanın, 2 ila 3 saat içinde verilen 100 IU UFH başına 1 mg'lık bir dozda intravenöz protaminle tedavi edilmesini önermekteyiz. 1 A

SC UFH'nin, 100 IU UFH başına 1 mg'lık bir dozda intravenöz protamine yanıt vermemesi ile ilişkili ciddi kanamanın, aPTT kılavuzluğunda devamlı intravenöz protamin uygulanarak tedavi edilebileceğini önermekteyiz. 2C

SC DMAH ile ilgili ciddi kanamanın, uygulanan 100 antifaktör Xa birimi başına 1 mg'lık bir dozda intravenöz protaminle ve yanıt vermemesi halinde 100 antifaktör Xa birimi başına 0.5 mg ek protaminle tedavi edilmesini önermekteyiz. 2C

10.3.2. Fondaparinuxs

Öneri

RFVIIa uygulaması, fondaparinux'un SC verilmesi ile ilişkili ciddi kanamanın tedavisinde düşünülebilir (etiket dışı tedavi). 2C

Bazı araştırmalar devam etmekle birlikte,⁴¹³ şu anda fondaparinuxs için bir antidot olarak etki gösteren bir ilaç bulunmamaktadır. rFVIIa'nın ciddi kanamayı kontrol ettiği öne sürülmüştür, ancak sınırlı veri bunu desteklemektedir.⁴¹⁴

10.3.3. Vitamin K antagonistleri

Öneriler

VKA'ların, düşük kanama riskine sahip prosedürlerde kesilmemesini önermekteyiz: cilt cerrahisi, diş ve ağızdan uygulanan prosedürler, gastrik ve kolonik endoskopiler (biyopsi planlanmış olsa da, fakat polipektomi değil) veya çoğu oftalmolojik cerrahi için [örn. esas olarak ön kamara (katarakt)]. 1C

INR'nin 1.5'ten küçük olması gereken prosedür geçirecek, düşük-orta trombotik riskli hastalar için (örn. CHADS2 skoru <4 olan atriyal fibrilasyon hastaları için; >3 ay non-rekürren VTE tedavisi alan hastalar), VKA'nın, cerrahiden 3 ila 5 gün önce bırakılmasını önermekteyiz (asenokumarol, varfarin). Köprüleme tedavisi gerekli değildir. INR 1.5'i geçerse, ameliyattan önceki gün INR'yi ölçün ve 5 mg'lık oral K vitaminini verin. 1C

Yüksek trombotik riskli hastalar için köprüleme tedavisini önermekteyiz (örneğin, CHADS2 skoru > 4 olan atriyal fibrilasyon hastaları; <3 ay boyunca tekrarlayan VTE'si olan hastalar veya prostetik kalp kapakçığı olan hastalar); varfarin: ameliyattan 5 gün önce son doz; ameliyattan 4 gün önce, heparin yok; Ameliyattan 3, 2 ve 1 gün önce, DMAH (ameliyattan 24 saat önce son doz) veya SC UFH günde iki kez veya üç kez; 0. gün, ameliyat; asenokumarol: ameliyattan 3 gün önce, son doz; ameliyattan 2 ve 1 gün önce, varfarin için olduğu gibi aynı protokol. 1C

İlgili trombotik ve kanama riskine bağı olarak her hasta için DMAH veya UFH'nin terapötik dozunun uyarlanması gerektiğini önermekteyiz. 2C

Düşük kanama riski olan hastalar için, VKA'ların akşam veya işlemden sonraki gün içinde yeniden başlatılması önerilir (en az 6 saat sonra). LMWH'nin terapötik dozları, takip eden iki ölçümde hedef INR gözlenene kadar postoperatif olarak verilmelidir. 1C

Orta ve yüksek trombotik riskli hastalarda, profilaktik heparin dozlarının (UFH veya LMWH) akşam veya işlemden sonraki gün (en az 6 saat sonra) başlatılması ve 48 ila 72 saate kadar verilmesi önerilir. Daha sonra terapötik antikoagülasyona devam edilmelidir. VKA, o zaman veya daha sonra sadece cerrahi hemostaz sağlandığında yeniden başlayabilir. 1C

Acil girişim uygulanan VKA tedavisi altındaki hastalarda, VKA antikoagülan etkilerini tersine çevirmek için plazma transfüzyonundan ziyade, dört faktörlü PKK uygulaması ile (örneğin INR 4 olduğunda, 25 IU faktör IX kg^{-1} başlangıç dozunda) INR'nin hastaneye yatışta ölçülmesini önermekteyiz. 1B

VKA aracılı koagülopatinin katkıda bulunduğu kanayan hastalarda, dört faktörlü PKK 25 ila 50 IU faktör IX kg^{-1} artı 5 ila 10 mg IV vitamin K verilmesini önermekteyiz. 1B

Eğer PKK mevcut değilse, VKA aracılı koagülopatinin eşlik ettiği kanama hastalarında, plazmanın transfüzyonunu önermekteyiz (15 ila 20 ml kg^{-1} artı 5 ila 10 mg IV vitamin K. 1C

VKA tedavisinin, LMWH veya UFH gibi kısa etkili bir antikoagülan (köprüleme tedavisi olarak adlandırılan) başlanarak preoperatif kesilmesi yaygın bir uygulamadır. Ancak, son zamanlardaki çalışmalar trombotik olayları azaltmadan perioperatif kanamayı artırabileceğini göstermiştir.⁴¹⁵⁻⁴¹⁷ Yine de daha yeni çalışmalara girmemiş olan uygulama kılavuzları⁴¹⁵⁻⁴¹⁷, özellikle mekanik kapak hastalarında yüksek trombotik risk olduğunda destek köprüleme tedavisini desteklemektedir.⁴¹⁸ VKA'nın antikoagülan etkilerinin acil kontrolü için, PKK uygulaması TDP'den daha hızlı ve daha etkili bir geri dönüş sağlamaktadır.⁴¹⁹⁻⁴²²

En uygun PCC dozu tam olarak aydınlatılamamıştır, bu nedenle dozun, güvenliği tehlikeye atmadan etkinliği en üst düzeye çıkarmak için bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Trombotik riski artırabileceği için aşırı düzeltme önlenmelidir. Doz seçimi hastanın klinik durumu, tedavi öncesi INR, hedef INR ve diğer laboratuvar değerlerinden etkilenebilmektedir.

10.3.4. Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)

Öneriler

Cerrahi planlanan DOAK alan hastalarda kreatinin klirensinin saptanmasını öneririz. 1B

Cilt operasyonu, dental ya da ağız içi işlem, gastrik ya da kolon endoskopisi (biyopsi planlanmış olsa bile; fakat polipektomiler hariç) ve çoğu oftalmik cerrrahiler gibi düşük

kanama riskine sahip işlem yapılacak hastalarda, DOAK ilaçlar operasyondan önceki gün kesilmelidir. **2C**

Orta ve yüksek kanama riskli girişimler için:

(1) Kreatinin klirensi (Cockcroft–Gault formülü) 30 ml/dk üzerinde ise rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanın işlem öncesi 2 gün verilmemesini öneriyoruz (örn. son oral alım 3 gün önce). Köprü tedavisi gerekli değildir. **1C**

(2) Kreatinin klirensi 50 ml/dk üzerindeyse dabigatranın işlemden 3 gün önce (örn. son oral alım 4 gün önce) ve kreatinin klirensi 30-50 ml/dk arasındaysa işlemden 4 gün önce (örn. son oral alım 5 gün önce) verilmemelidir. Köprü tedavisi gerekli değildir. **1C**

Dabigatranla tedavi edilip ciddi kanaması olan hastalarda spesifik antidot (idarucizumab) düşünülmelidir. **2C**

Düşük kanama riskli işlemler için, hemostaz sağlandığında DOAK'lar işlemin yapıldığı akşam (en az 6 saat sonra) yeniden başlanabilir. **2C**

Orta ve yüksek kanama riskli işlemler için, profilaktik doz DMAH veya DOAK'lar (spesifik endikasyonlara bağlı) VTE profilaksisi istendiğinde verilmelidir ve akabinde postoperatif 72. saatte, cerrahi hemostaz sağlandığında terapötik dozda DOAK yeniden başlanabilir. **2C**

10.3.4.1. Rivaroksaban

Rivaroksaban oral aktif oksazolidon derivesidir ve ilk geliştirilen oral antifaktör Xa ajanıdır. EINSTEIN_PE çalışmasında, rivaroksaban, enoksaparin+ayarlanmış dozda VKA kadar efektif bulunmuştur, ayrıca rivaroksaban grubunda majör kanama hızı yarıya düşmüştür⁴²³. Akut medikal problemler ve/veya enfeksiyon için hospitalize edilen edilen VTE risk faktörleri artan hastalarda çalışılmıştır (MAGELLAN çalışması)⁴²⁴. Bu hastaların, 35 gün günde tek doz 10 mg rivaroksaban almaları, sadece 10 gün günde tek profilaktik doz enoksaparin (40 mg) ile karşılaştırılmıştır. Rivaroksabanın etkinliği enoksaparinden daha düşük değildir, ama kanama sıklığı rivaroksaban grubunda daha fazladır (% 4,1-%1,7; P <0.0001). ATLAS-TIMI 51 çalışması randomize, çift kör, AKS'li hastalarda yapılmıştır⁴²⁵. Hastalar kardiyologları tarafından seçilen antiplatelet tedaviye ek olarak rivaroksaban veya plasebo (2,5 veya 5 mg, günde 2 kez) almışlardır. Etkinlik son noktası kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal infarkt veya iskemik inme sıklığıdır. Plasebo ile kıyaslandığında, her iki doz rivaroksaban alan hastalarda bu olayların görülme sıklığı azalmıştır. Ayrıca düşük doz rivaroksaban (2,5 mg, günde 2 kez) kardiyovasküler mortalite ve tüm mortalite nedenlerinde azalma ile ilişkilidir. 2.5 mg dozun günde 2 kez kullanımı ölümcül kanama olaylarına, 5 mg dozun günde 2 kez kullanımından daha az neden olmuştur (%0.1-%0.4; P=0.04).

10.3.4.2. Apiksaban

Apiksaban oral, geri dönüşümlü, rivaroksabanla ilişkili direkt faktör Xa inhibitörüdür. AMPLIFY, 5395 VTE'li hastada apiksabanın (7 gün, günde 2 kez, 10 mg, takibinde 6 ay, günde 2 kez, 5 mg) konvansiyonel tedavi (SC enoksaparin, devamında warfarin) ile karşılaştırıldığı randomize, çift kör çalışmadır⁴²⁶. Birincil etkinlik ölçütü (rekürren semptomatik VTE veya VTE ilişkili ölüm) kıyaslandığında apiksaban grubunda 59/2609 (%2.3) hastada, konvansiyonel tedavi grubunda 71/2653 (%2.7) hastada görüldü (rölatif risk, RR, 0.84). Majör kanama apiksaban alan hastaların %0.6'sında ve konvansiyonel tedavi alanların %1.8'inde bildirilmiştir (RR, 0.31; P<0.001 superiority). Majör kanama ve klinikle ilişkili non-majör kanamanın bileşik ölçütü kıyaslandığında apiksaban grubunda %4.3 hastada, konvansiyonel tedavi grubunda %9.7 hastada görülmüştür (RR, 0.44;P<0.001). Bir başka çalışmada (ADOPT) tromboz riski olan hospitalize hastalarda, 30 gün, günde 2 kez 2.5 mg apiksaban, 6-14 gün 40 mg enoksaparinle kıyaslanmıştır⁴²⁷. Sonuçlar apiksabanın VTE'yi önlemede enoksaparin kadar etkin olduğunu, ancak apiksaban grubunda kanama epizodlarında artış olduğunu göstermiştir. AKS'li hastalardaki bu olumlu sonuçlarla karşılaştırıldığında, antiplatelet rejimle birlikte günde 2 kez apiksaban alan veya standart ikili antiplatelet rejim alan hastalarla yapılan APPRAISE-2 çalışmasının sonuçları ümit verici değildir⁴²⁸. Apiksaban+antiplatelet tedavi, koroner olaylarda anlamlı azalma olmaksızın majör kanama olaylarında ve ölümcül intrakraniyal kanamalarda artışla ilişkilendirilmiştir.

10.3.4.3. Edoksaban

Edoksaban piyasaya sürülen üçüncü oral antifaktör Xa ajanıdır. ENGAGE-AF, atriyal fibrilasyon riski orta ve yüksek riskli 21.105 hastada (ortalama takip, 2.8 yıl) edoksabanın günde tek dozluk 2 rejimini (60 mg ve 30 mg) varfarinle kıyaslayan çalışmadır⁴²⁹. Birincil etkinlik son noktası (inme veya sistemik embolizm, yıllık hız) varfarinle %1.5 (terapötik sınırdan ortalama zaman: %68.4) yüksek doz edoksabanla %1.18 (P<0.001 non-inferiority için) ve düşük doz edoksabanla %1.61 (P=0.005 f non-inferiority için)'dir. Tedavi amacına yönelik analizde (intention-to-treat) yüksek doz edoksabanı varfarin tercih edilmesi ve düşük doz edoksabanın varfarine tercih edilmemesi eğilimi vardı. Yıllık majör kanama eğilimi varfarinle %3.43, yüksek doz edoksabanla %2.75 (p<0.001) ve düşük doz edoksabanla %1.62 (p<0.001) idi. HOKUSAI-VTE çalışması, akut VTE'li, başlangıçta heparin alan 8240 hastanın (4921 derin ven trombozu ve 3319 pulmoner emboli ile birlikte) katıldığı

randomize, non-inferiority çalışmasıdır⁴³⁰. Katılımcılar 3-12 ay edoksaban 60 mg (kreatinin klirensi 30-50 ml/dk veya vücut ağırlığı <60 kg olan hastalar için günde tek doz 30 mg) veya varfarin aldılar. Birincil etkinlik ölçütüne kıyasla (rekürren semptomatik VTE) edoksaban varfarine non-inferiordu, edoksaban grupta 130 hastada (%3.2) ve varfarin grubunda 146 hastada (%3.5)($p<0.001$, non-inferiority için) görüldü. Güvenlik sonucu (majör kanama veya klinikle ilişkili non-majör kanamalar) edoksaban grubunda 349 (%8.5) ve varfarin grubunda 423 (%10.3) hastada görüldü ($p=0.004$ superiority)

10.3.4.4. Nonspesifik revers ajanları ve spesifik antidotlar

İlk seçenek olarak, 20 mg apiksabanla verilen sağlıklı gönüllülerde aktif kömür (50 g) çok etkili olduğu görülmüştür⁴³¹. Apiksabanın ortalama eliminasyon yarı ömrü tek başına (13.4 saat) son dozda 2-6 saat içinde aktif kömür uygulanırsa 5 saate düşer. Dabigatran için aktif kömür sadece in vitro test edilmiştir. Rivaroksaban için tek bir olgu sunumu mevcuttur⁴³². Antikoagülan aktivitenin geri döndürülmesi veya DOAK'larla tedavi edilen hastalardaki kanamaların kontrolü için verilen tedaviler PKK ve aktive PKK (aPKK veya FEIBA-FSİBA)'dır. Tavşan ve domuzlarda yapılan prelinik çalışmalar, dabigatran ve rivaroksabanın geri döndürülmesinde PKK'lerinin kullanımına ilişkin çok olumlu bilgiler sağlamıştır. PKK'lerinin etkinliği sağlıklı gönüllülerde rivaroksaban için gösterilmiştir⁴³³ ancak dabigatran için gösterilememiştir. Bazı kayıtlarda PKK'leri (ve aPKK) tüm DOAK'ların antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesinde etkin görünse de, kontrol grupların olmayışı bu kanıtın gücünü kısıtlar. Idarucizumab, dabigatran eteksilat için geliştirilmiş antidot, monoklonal antikor fragmanıdır. Dabigatranın anti-IIa aktivitesini tamamen geri çevirir. 90 hastanın bulunduğu başlangıç serisinde (kanaması olan veya invaziv girişim planlanan hastalar) tedavi edilmiş ve antikoagülan aktivitenin tam reversü gözlenmiştir. Buna rağmen mortalite %20'ye ulaştığı için güvenlik şüphesi de mevcuttu^{434,435}. Bu bileşiğin yarar ve risklerinin belirlenmesi için daha ileri faz 3 çalışmalar gereklidir. Tüm antifaktör Xa ajanları revers eden faktör Xa analogu (andezanet alfa) geliştirilmiştir. Kısa yarı ömürlü (<90 dk) olmasına rağmen oldukça etkili olan enjekte edilebilir bir ilaçtır. Bu ajan klinik pratikte henüz mevcut değildir⁴³⁶.

10.3.5. Girişim planlanan ve direkt oral antikoagülanla tedavi edilen hastaların yönetimi (acil girişimler dahil edilmemiştir)

Alanın dışındaki hekimler çoğu DOAK'ın farmakolojik özelliklerinden habersiz olabilir. Avrupa Kardiyologlar Deneği ve Perioperatif Hemostaz Grubu gibi benzer diğer gruplar DOAK'la tedavi edilen hastaların yönetimine öneriler yayınlamışlardır^{437,438}. Gelecek hasta

gruplarının ise atriyal fibrilasyon ve VTE için DOAK'la tedavi edilen ve invaziv girişime alınan hastaların olması düşünülmektedir.

11. Hemostatik Bozukluk İçeren Komorbiditeler

11.1. Hemostatik bozukluk içeren komorbiditeli hastalar

11.1.1. Sistemik, metabolik ve endokrin hastalıklar

Öneri

Sistemik, metabolik ve endokrin hastalıklarla ilişkili hemostatik bozukluğu olan hastaların perioperatif bir hematologla birlikte yönetilmesini öneririz. 2C

Sistemik, metabolik ve endokrin hastalıklar (örn. amiloidozis, hipotiroidizm) hemostatik bozukluklarla birlikte. Bu koagülopatilerin optimal yönetim stratejileri hala belirsizdir. Edinsel faktör X eksikliği, amiloidozda en sık kanama belirtilerine neden olur⁴³⁹ ve kalıtsal faktör X eksikliği gibi tedavi edilir. Aşkar hipotiroidizm kanama eğilimine yakınlıkla ilişkili görünmektedir, oysa diğer endokrin hastalıklar tromboza yakınlıkla ilişkili görünmektedir⁴⁴⁰. vVF sentezinde azalma veya hormon eksikliğine bağlı adrenerjik stimülasyona azalmış yanıt, hipotiroidizm ilişkili VWS patogenezinde yer alabilir⁴⁴¹. Hormon replasman tedavisinden sonra VWS geri dönmesiyle bu mekanizmalar desteklenmektedir⁴⁴². Hipotiroidizmde tanımlanan diğer koagülasyon anormallikleri: bozulmuş platelet fonksiyonu, koagülasyon faktörlerinde azalma, edinilmiş VWF inhibitörleri ve artmış fibrinolitik aktivitedir⁴⁴¹. Fibrinolitik anormallik paterninin hipotiroidizmin ciddiyetine bağlıdır, aşkar hipotiroidizmde artmış fibrinoliz ve subklinik hipotiroidizmde hipofibrinoliz görülür⁴⁴³. Ancak diğer yazarlar hem aşkar hem de subklinik hipotiroidide hipofibrinoliz bulunduğunu⁴⁴⁴ ve subklinik hipotiroidizm ve hemostaz anormallikleri arasındaki ilişkinin ileri çalışmalar gerektirdiği sonucuna varmışlardır⁴⁴⁴. Koagülasyon ve fibrinoliz anormallikleri hormon terapisiyle düzelir⁴⁴⁵. Tiroid cerrahisine alınan VWS'lu hastalarda DDAVP de etkilidir⁴⁴⁶.

Otoimmün ve malign hastalığı olan hastalar otoantikörler oluşturarak pıhtılaşma faktörlerinin (edinsel inhibitörler) aktivitelerini etkileyip klirenslerini hızlandırabilirler. Bu tipte inhibitörler sıklıkla faktör VIII veya VWF'e karşı oluşur ancak diğer pıhtılaşma faktörlerine karşı da edinilmiş inhibitörler tanımlanmıştır. Pıhtılaşma faktörlerinin edinsel inhibitörlerinin tanı ve tedavisi için öneriler yakında yayınlanmıştır⁴⁴⁷.

11.1.2. Hemostatik bozukluklarla ilişkili kronik ilaç kullanan hastalar

Genel cerrahi popülasyonun yarısının, cerrahiyle ilişkisiz ilaç kullandığı tahmin edilmektedir⁴⁴⁸. Antiplatelet ve antikoagülan ajanlar dışında SSRI, antiepileptik ilaçlar ve bitkisel ajanların hemostazı etkileme potansiyeli vardır.

Öneriler

SSRI tedavisinin preoperatif kesilmelerinin kişiselleştirilmiş olmasını öneriyoruz.2B

SSRI'lar plateletlerdeki serotonin azalmasına bağlı olarak kanama eğiliminde artışla ilişkilidir^{449,450}. Kanama sıklığı serotonin geri alım inhibisyonunun derecesiyle orantılıdır⁴⁵¹ ve cerrahi kanam riski yüksek girişimlerde yarılanma ömürlerine göre SSRI ilaçlarının kesilmesi önerilmektedir⁴⁵². Ancak ileri çalışmalar SSRI'ların hemostaz üzerinde kanama ve/veya transfüzyonda artış ve azalışla birlikte değişken ve çelişkili klinik etkiler göstermiştir⁴⁵³⁻⁴⁵⁷. İlginçtir ki, kanama riski çeşitli tipte cerrahilerde farklı tanımlanmıştır. 10 çalışmanın analizinde, intraoperatif ve postoperatif kanama ve transfüzyon, ortopedik ve meme cerrahisi öncesi serotonin antidepresanları (SAD) kullananlarda daha fazlayken, ama CABG veya fasiyal cerrahide değildir⁴⁵⁸. İki farmakovijilans veritabanı SSRI'ların artmış kanama riskiyle ilişkili olmadığını ileri sürse de⁴⁵⁹, çeşitli cerrahi girişimlerle ilgili 13 çalışmayı içeren yeni bir sistematik derleme, SAD'ların artmış perioperatif kanama riski (OR=1.21-4.14) ve kan transfüzyonuyla (OR=0.93-3.71) ilişkili olduğunu göstermiştir⁴⁶⁰. Klinisyenler SAD kullanımıyla artan kanama riskinin farkında olmalı ve cerrahiye alınan her hastada psikiyatrik yararlarını dikkatli değerlendirmelidir. Kanama riski yüksek ve depresyonun stabil fazındaki hastalarda cerrahiden 2 hafta önce SAD'ların kesilmesi planlanmalıdır. Alternatif olarak, depresyonun şiddetleneceği düşünülüyorsa serotonin geri alımını daha az inhibe eden bir antidepresanla değiştirilebilir⁴⁵⁸. SSRI'ların, düşük afiniteli veya non-selektif geri alım inhibitörü ajanlarla kıyaslandığı bir diğer veritabanı analizi, SSRI'ların kanama riskini artırdığı kanıtlarını sağlamaktadır⁴⁶¹.

Ayrıca, antiplatelet ajanlarla birlikte kullanıldığında, SSRI'ların perioperatif kullanımı kişiselleştirilmelidir. Bir Fransız veritabanı analizi APAların tek başına kullanımı ve SSRI+APA kullanımı sırasında kanama görülen ilaç yan etkileri arasında belirgin bir ilişki göstermemiştir⁴⁶² ve başka bir veritabanı analizi, SSRI'ların yan etkilerinin ilaç-ilac etkileşimlerinde daha fazla sıklıkta olduğunu bulmuştur⁴⁶³. Bazı SSRI'lar varfarin metabolizmasını değiştirip INR'yi yükseltebilir⁴⁶⁴. İki büyük popülasyon bazlı kohort çalışmada⁴⁶⁵ ve kohort ve olgu-kontrol çalışmalarının meta-analizinde^{466,467} SSRI'lar üst GİS kanama riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Risk kısa süreli kullanım sonrası bile, özellikle

erkeklerde artmıştır⁴⁶⁸. NSAID'ler^{466,467} ve antiplatelet ilaçlarla⁴⁶⁷ kombinasyonunda üst GİS kanam riski belirgin artış gösterir. Antiasit ilaçların kullanımı riski belirgin azaltır⁴⁶⁷.

Öneriler

Valproik asit gibi kanamayı artırabilen anti-epileptik ajanların preoperatif kesilmesinin kişiselleştirilmesini öneriyoruz. 2C

İlaç etkileşimleri antiepileptik ilaçlar ve varfarini içerebilir⁴⁶⁴. En sık kullanılan antiepileptik ilaçlar aynı zamanda potent birer hepatik enzim indükleyicisi veya inhibitörü olduğu için varfarin metabolizmasını etkileyebilirler. Antiepileptik ilaç valproik asit varfarini proteine bağlandığı yerden ayırıp INR'de belirgin değişikliğe neden olabilir, ancak bu tipte ilaç etkileşimi daha az bilinmektedir⁴⁶⁹. Valproik asitin hemostaz üzerine etkisi tartışmalıdır. Platelet fonksiyonu ve sayısında, faktör VII, VIII, XIII, VWF, fibrinojen, prot C ve antitrombin seviyesindekine benzer azalma bazı çalışmalarda tanımlanmıştır⁴⁷⁰⁻⁴⁷². Bir randomize kontrollü çalışmada, çalışılan hemostaz parametrelerinin hiçbirinde çalışma ya da kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır⁴⁷³. Hemostaz için klinik olarak ilgili herhangi bir hasar sık değildir⁴⁷⁴.

Öneriler

Ginkgo biloba ekstraktlarının preoperatif kesilmesini önermiyoruz. 1B

Bitkisel ilaçlar çok çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılıyor olsa da çoğu ürünün güvenilirliği kanıtlanmamıştır ve kan parametreleri üzerindeki etkileri belirlenmemiştir. Bazı bitkisel preparatların hemostazda değişime neden oldukları için bazı yazarlar tarafından her cerrahi girişim öncesi kesilmeleri önerilmektedir⁴⁷⁵. Ayrıca Çin'in bazı bitkisel ilaçları (danshen, dong quai, ginger, ginkgo, liquorice ve turmeric gibi) konvansiyonel antikoagülan/antiplatelet ilaçlarla artmış kanama riski göstermektedir⁴⁷⁶. Yakın zamanlı bir derleme, farklı bitkisel ilaçların hemostaz üzerine potansiyel etkilerinin ayrıntılı bir listesini sağlamıştır⁴⁷⁷. Çoğu in vitro koşullarda platelet agregasyonunu azaltmaktadır. Ek olarak bazıları antiplatelet ve antikoagülan ilaçlarla etkileşime girer.

Ginkgo biloba Avrupa'da en sık kullanılan bitkisel ilaçtır. İn vitro çalışmalar platelet agregasyonunda inhibisyon gösterse de klinik çalışmalar antiplatelet ilaç olarak kullanımını desteklememektedir. Ginkgo biloba kullanımından sonra spontan kanama görülen olgu sunumları bildirilse de⁴⁷⁸, sağlıklı gönüllülerde yapılan randomize, kontrollü, çift kör çalışmada ginkgo biloba ekstrelerinin kanam zamanı ve koagülasyona etkisi bulunmamıştır⁴⁷⁹. Onsekiz

RKÇ'lık metaanalizde günlük oral tedavi olarak alınan standardize ginkgo biloba ekstersinin kanama riskinde artışla ilişkili olmadığını belirtilmiştir⁴⁸⁰. Ginkgo biloba'nın aspirin^{481,482}, silostazol⁴⁸³ veya tiklopidin⁴⁸⁴ kombinasyonu koagülasyon belirtilerini etkilememektedir.

Diyet ve besinler platelet fonksiyonunu değiştirir ve preoperatif platelet fonksiyon testleri gerekli olabilir⁴⁸⁵. Omega 3 poliansature yağ asitleri, sağlıklı olgularda genel koagülasyon potansiyeli ile ölçülen fibrin üretimini azaltmaktadır⁴⁸⁶. Bu in vitro çalışmaların klinik önemi bilinmemektedir.

11.2. Konjenital kanama bozukluğu olan hastalar

11.2.1. Preoperatif değerlendirme

Öneriler

Kalıtsal kanama bozukluğundan şüphelenilen hastaların girişimin değerlendirilmesi ve planlanması için preoperatif bir hematoloğa yönlendirilmesini öneriyoruz. 2C

Kanama değerlendirme araçlarının (BAT) cerrahi ve invaziv girişimler öncesinde perioperatif kanama riskinin tespit ve tahmin edilmesi için kullanılmasını öneriyoruz. 1C

Kalıtsal kanama bozuklukları sırasıyla VWH, platelet bozuklukları ve koagülasyon faktör eksikliğini içeren primer veya sekonder hemostatik defektleri içerir. Populasyonun en az %1'inde kalıtsal kanama bozukluğu olduğu tahmin edilmektedir⁴⁸⁷. Birçok tanı almamış hastanın olması da olasıdır. Preoperatif yapılandırılmış bir hasta görüşmesi ve her kanama semptomunun en ciddi halinin yorumlandığı kişiselleştirilmiş kanama skorunu içeren kanama değerlendirme araçları kullanılarak tespit edilebilirler⁴⁸⁸. Prospektif çalışmalar yapılandırılmış kanama anketlerinin erişkinlerde⁴⁸⁸⁻⁴⁹¹ ve çocuklarda^{492,493} yüksek negatif prediktif değer ve düşük-orta pozitif prediktif değerde olduğunu bulmuşlardır.

Genel olarak 3 ve daha yüksek kanama skorunun erişkinlerde kanama diyatezini düşündürdüğü söylenebilir⁴⁹⁴ ancak yaş ve cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir⁴⁹⁵. Ciddi kanama bozukluklu hastalarda kanama skorunun geçerliliği kanıtlanmamıştır. Mukokutanöz kanamalı hastalarda laboratuvar testlerin etkinliği düşük olduğu için kalıtsal kanama bozukluğundan şüphelenilen hastalarda bir hematolog tarafından ileri testler yapılmalıdır⁴⁹⁶. Ayrıca sıklıkla normal olgular tarafından belirtilen önemsiz kanama semptomlarını daha dikkatli olunması gereken klinik olarak anlamlı kanama semptomlarından ayırmak büyük önem arz etmektedir⁴⁹⁷. Kanama skorunun, önemsiz kanamayı önemli kanamadan ayırabilme gücü sağlıklı çocuklarda son zamanda araştırılmıştır⁴⁹⁸. Toplam kanama skoru en az 3 olan çocukların VWH olduğu tahmin edildiğinde, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %97.2, 97.1, 48.6 ve 99.9'dur ve kanama skorunu VWH'dan şüphelenilen çocuklarda güvenilir bir değerlendirme aracı yapar. VWH değişik tiplerine sahip 796 hastayı dahil eden prospektif,

gözlemsel bir kohort çalışmada, kanama skorunun 10'dan büyük olması tedavi gerektirecek kadar ciddi kanama olaylarını tahmin edebilmiştir⁴⁹⁹. Benzer sonuçlar tip 2 VWH hastalarında gözlenip, kanama skoru 9'dan büyük olanlarda, kanama skoru normal olanlara göre yaklaşık 6 kat fazla kanama riski görülmüştür⁵⁰⁰.

11.2.2. Genel perioperatif yönetim

Öneriler

Uygun, dikkatli perioperatif planlama, uygun replasman/değişim tedavisi ve multidisipliner takım yönetimi olduğunda kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda cerrahi güvenle uygulanabilir. C

Kalıtsal kanama bozukluğu olan hastaların perioperatif bir hematologla işbirliği içinde, tercihen koagülasyon bozukluklarında deneyimli merkezlerde yönetilmelerini öneririz.1C

Kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda cerrahinin tipine göre preoperatif hemostatik düzeltmeler önermekteyiz.2C

Kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda cerrahi, mutlak kontrendikasyon düşünüldüğünde hemorajik komplikasyonlar riskiyle zorlayıcıdır. Ancak son bilgiler uygun, dikkatli perioperatif planlama, uygun replasman/değişim tedavisi ve multidisipliner takım yönetimi olduğunda iyi cerrahi sonuçların başarılabildiğini göstermiştir⁵⁰¹⁻⁵⁰⁶. Özellikle düşük gelirli ülkelerde, ciddi kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda yapılması gereken cerrahiler sıklıkla hayat veya uzuv kurtarıcı ve hayat kalitesini iyileştirici son derece zorlu işlemlerdir⁵⁰⁷.

Avrupa'da 26 kapsamlı hemofili merkezinde yapılan çalışmada majör cerrahilerde hemorajik komplikasyonların ortalama hızı %10'dur⁵⁰⁸. Perioperatif kanama komplikasyonlarının kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda daha yüksek olmasına karşın postoperatif sonuçların kanama bozukluğu olmayan olgularla benzer olduğu bildirilmiştir^{504,510-513}. Son yıllarda hemofilili erişkinlerde total diz replasmanları en sık gerçekleştirilen cerrahi girişim olmuştur. Primer TDA(total diz artroplastisi)'nin hemofilili 74 hastada orta ve uzun dönem sonuçları çok iyi ağrı giderilmesiyle 5. ve 10. yılda iyi prostetik survi göstermiştir⁵¹⁴. Bununla birlikte Birleşik Devletler veritabanının hemofili (n=3396) ve VWH (n=1379) olan hastalarda TDA'den sonra 8 yıla kadar postoperatif komplikasyonlarının analizinde, kanama bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında (sırasıyla n=427.132 ve n=384.657) daha yüksek enfeksiyon, kan ürünü transfüzyonu, medikal komplikasyonlar ve TDA'dan sonra revizyon sıklığının kalıtsal kanama bozukluğu olanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur⁵¹⁵. Genel ve abdominal cerrahi^{516,517}, psödotümörler^{518,519} ve kanser cerrahisi⁵²⁰, ürolojik girişimler⁵¹¹,

laparoskopik cerrahi⁵⁰⁴, kardiyak girişimler⁵²¹⁻⁵²³ ve kolonoskopilerde⁵²⁴ sonuçlar bildirilmiştir. Farklı tipte cerrahiler inhibitörü olan hastalarda da başarılı şekilde gerçekleştirilmiştir⁵²⁵⁻⁵²⁷. Kalıtsal kanama bozukluğu olan kadınlardaki doğum sonuçları yetersiz olmasına rağmen, özel bakım olmadığında peripartum hemorajide insidansında artış bilinmektedir⁵²⁸.

Cerrahi girişimin güvenliği ve etkinliğinde ileri kanıtlar, kalıtsal kanama bozukluğu olan çocuklardaki cerrahi sonuçların derlemelerinden edinilmektedir⁵²⁹⁻⁵³¹. En sık yapılan girişimler sünnet, dental girişimler, santral venöz erişim cihazları ve tonsillektomidir. VWH veya hemofilisi olan 508 tonsillektomi hastasının dahil edildiği en büyük, ulusal kohort çalışmada, ani hemoraji hızı %1.6'ydı ve genel sağlıklı popülasyonla benzerdi. Gecikmiş hemoraji hızı %15 görüldü ve %1-3 bildirilen sağlıklı olgulardan oldukça yüksekti⁵³⁰. Adenotonsiller girişime alınan konjenital kanama bozukluklu çocuklarda çalışılmış küçük olgu serilerinde sağlıklı olgulardan daha düşük⁵³²⁻⁵³⁵, benzer^{536,537} veya yüksek⁵³⁸ hızlarda hemoraji bildirilmiştir. Bu bilgi perioperatif protokollerin kanama riskini azaltılabileceğini kanıtlamaktadır. Kalıtsal kanama bozukluklu çocuklarda sünnet değişken sonuçlarla sıklıkla yapılmıştır^{529,539}. Hemofilili hastalarda kanamalı komplikasyonların hızı merkeze ve kullanılan protokole göre düşükten(%0-6)^{512,540-542} yüksek insidansa⁵⁴³ kadar değişkenlik göstermiştir. Bununla birlikte girişimden önce kalıtsal kanama bozukluğu tanımlanmadığında, kanama hızı daha yüksek olabilmektedir⁵⁴¹. Yeterli replasman tedavisinin ve girişim sırasında bir hematologla işbirliği içinde olmanın önemi İran'da yapılan büyük retrospektif çalışmanın sonuçlarıyla da desteklenmiştir⁵⁴⁴. Farklı kalıtsal kanama bozukluğu olan 423 olguda, sünnet sonrası global kanama hızı %57, aksine 151 hasta kanama komplikasyonu olmadan yönetilebildi. Kalıtsal kanama bozukluklu hastaların diş çekimlerinde de düşük kanama hızları bildirilmiştir⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁸. Bununla birlikte kalıtsal kanama bozukluğu olan hastaların dental tedavi şartlarının kılavuzu ve tedavideki en iyi seçenekler hakkında kaygılar yakın zamanda araştırılmıştır⁵⁴⁹⁻⁵⁵⁰. Hafif kalıtsal kanama bozukluklu hastalarda cerrahi olmayan rutin dental tedavilerin çoğuna toplum kökenli dental pratikte izin verilebilirken, başarılı hasta yönetimi hemofili merkezleri ve dental servislerin yakın işbirliği içinde olmalarını içerir⁵⁵¹.

Kalıtsal kanama bozukluklu hastalarda cerrahi, koagülasyon bozukluklarında uzmanlaşmış bir hematoloğun gözetiminde veya konsültasyonunda, uygun özellikte araştırma ve tedavi için tercihen donanımlı merkezlerde yapılmalıdır^{506,508,552-558}. Multidisipliner takım yaklaşımı ve kişiselleştirilmiş preoperatif tedavi planı yapılan cerrahi, hemofili tedavi merkezlerinde riskleri en aza indirmek için şiddetle önerilmektedir^{525,559,560}. Avrupa'daki bu merkezlerin sertifikasyon metodolojileri yakın zamanda yayınlanmıştır⁵⁶¹. Kalıtsal kanama bozukluklu hastalarda kanamayı engellemek için en efektif ve tolere edilebilen tedavinin belirlenmesinde

RKÇ’lardan edinilen kanıt yetersizdir⁵⁶² bununla birlikte bu hastalarda yapılan majör ve minör cerrahiler, ulusal ve uluslararası kontrolsüz, gözlemsel çalışmalardan elde edilen önerilere dayanmaktadır. Kalıtsal kanama bozuklu hastaların perioperatif tedavilerinin temeli, invaziv girişimin öncesi ve sonrasında; minör cerrahiler için 1-5 gün ve majör cerrahiler için 7-14 gün, eksik faktörün sağlanmasıdır.^{508,557,559} Perioperatif dönemde bu hastaların spesifik ihtiyaçları altta yatan nedene göre aşağıda tartışılacaktır.

11.2.3. Spesifik perioperatif yönetim

11.2.3.1. Von Willebrand Hastalığı

Öneriler

DDAVP, VWH’lı hastalarda minör kanama/cerrahi için deneme testinden sonra ilk seçenek tedavidir. Standart rejim 0.3 mg/kg 50 ml salin içerisinde çözülmesi ve 20-30 dakikada İV infüzyonunun her 12-24 saatte tekrarlanması ve 3 günden fazla devam edilmemesidir. 1C

Plazma kökenli ürünlerle VWF replasmanını majör kanama/cerrahi için önermekteyiz. Tedavi rejimleri yayınlanan klavuzlarla belirlenmiştir. 1C

Antifibrinolitik ilaçların hemostatik yardımcıları olarak kullanımı öneriyoruz. Tedavi rejimleri yayınlanan klavuzlarla belirlenmiştir. 2C

VWH en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur ve tahmini prevalansı %0.6-1.3’tür.⁵⁵⁷ VWH’da kanamalar platelet adezyonunda bozulma ve/veya faktör VIII eksikliğine bağlıdır. Edinilmiş VWS’de, medikal bozukluk veya tedavilerden kayanıklanan VWF konsantrasyonunda, yapısında ve fonksiyonunda defektleri içerir. VWH’ın yönetimini içeren derleme ve kılavuzlar yayınlanmıştır.^{563,564} Bu yayınlar, hastaların deneyimli bir hematoloğun ve laboratuvar desteğinin olduğu özelleşmiş merkezlerde yönetilmelerini belirtmektedir. VWH’ın tanı ve tedavisi için yapılan öneriler gözlemsel çalışmalara ve olgu serilerine dayanmaktadır ve kanıt düzeyi düşüktür. VWH’da kanamayı önleyici veya kontrol edici üç strateji bulunmaktadır: DDAVP ile endotelial hücreleri uyarak endojen depolanmış VWF salgılanması, plazma kökenli konsantreler kullanarak VWF replasmanı ve antifibrinolitik ilaçlar veya platelet transfüzyonuyla hemostazın sağlanması. VWH’da DDAVP’yi araştıran RKÇ’ların eksikliğine rağmen, DDAVP VWF ve faktör VIII’i bazal değerinin 2 ila 5 katından fazla artırdığı, cerrahi erişkin⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁷ ve pediatrik^{533,537,568,569} hastalarda iyi veya mükemmel sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Gebelikte DDAVP kullanımı tartışmalı olsa da⁵⁷⁰ kanama bozukluklu kadınlarda obstetrik kanamalarda etkinliği bildirilmiştir.⁵⁷¹ Avrupa Hemofili Tedavi Stratejileri Kurulu’nun literatür ve klinik kullanım çalışmasında minör cerrahi

ve dental işlemlerde çoğu VWH hastasında DDAVP'nin efektif olarak kullanılabileceği onaylanmıştır.⁵⁷²

Standart DDAVP dozu 0.3 mg/kg 50 ml salin içerisinde çözülmesi ve 20-30 dakikada İV infüzyonunun her 12-24 saatte tekrarlanması⁵⁵⁷ ve 3 günden fazla devam edilmemelidir, hasta yakın izlenmeli ve taşifilaksi gelişirse faktör konsantrelerine geçilmelidir.⁵⁷² Pik cevap 1 saatte alınır ve faktör VIII ve/veya VWF plazma konsantrasyonları 4 saat sonra klirensi artan hastaları belirlemek için tekrar kontrol edilmelidir.⁵⁷² Tüm VWH hastaları DDAVP'ye cevap vermediği için test infüzyonu önerilmektedir. DDAVP'ye pozitif cevap, faktör VIII :C ve VWF: RCo'nun 0.3-0.5 IU/dl artması olarak tanımlanır.^{570,572} 2 yaş altındaki çocuklarda cevap hızı azalmıştır.⁵⁶⁸ Taşifilaksi⁵⁷⁰ ve hiponatremi⁵⁷³ sıktır DDAVP'nin kalıcı yan etkileri değildir. VWF kriyopresipitat ve insan plazma kökenli konsantrelerden sağlanabilir. Rekombinant VWF faz 3 çalışması yayınlanmıştır.⁵⁷⁴ Tüm ülkelerde mevcut lisanslı plazma kökenli VWF konsantreleri viral olarak inaktiflenmiş, yaklaşık 1:1-2.4:1 değişen VWF/faktör VIII oranlarında formülasyondadır.⁵⁷⁵ VWF/faktör VIII oranı 1'den büyük ürünler VWH'nın yönetiminde tercih edilir.⁵⁷⁶ Buna karşın cerrahi sırasında kanamanın önlenmesi, özellikle yüksek seviyede koagülan faktörlere ihtiyaç olunan acil şartlarda, yüksek konsantrasyonda faktör VIII içeren ürünler daha başarılıdır.⁵⁵⁷ Yüksek saflıkta faktör VIII ve yüksek saflıkta VWF kombinasyonu da acil şartlarda kullanılabilir.⁵⁶³ Plazma kökenli VWF konsantreleri VWH hastaların %90'ında aşırı kanamayı engelleyebilir.⁵⁷⁶ Etkinliği VWH'lı pediatrik⁵⁷⁷⁻⁵⁸¹ ve erişkin cerrahi hastalarda doğrulanmıştır.^{566,577,580,582-594} Tip 3 ve tip 2 varyantların yönetimi oldukça zor olabilir ve plazma konsantrasyonları görünüşte normal seviyeye getirilse bile hemostazın sağlanabileceğinin garantisi yoktur.⁵⁶³ Majör cerrahilerde kanamanın tedavisi/önlenmesinde 40-60 U/kg yükleme dozu, 20-40 U/kg her 8-24 saatte, 7-14 gün idame verilmesi önerilir.⁵⁵⁷ Minör cerrahilerde daha düşük dozlar, daha az sıklıkta ve daha kısa süre(1-5 gün) verilir. Yine de rejim hastanın bazal VWF seviyesi, ürünün farmakokinetik özellikleri, kanamanın kaynağı ve ciddiyeti veya işleme göre kişiselleştirilmelidir.^{579,580,595,596} Faktör VIII:C ve VWF:R Co'nun perioperatif izlemi uygun dozu belirlemek için yardımcı olabilir.⁵⁵⁷ Faktör VIII:C ve VWF:R Co seviyeleri, ciddi kanamalar veya majör cerrahide profilaksi için sırasıyla 100-200 IU/dl ve 100-250 IU/dl olmalıdır.⁵⁵⁷ Sonraki dozlar 7-10 gün için Faktör VIII:C ve VWF:R Co seviyelerini 50 IU/dl üzerinde tutmalıdır.^{557,563-580} Minör cerrahi profilaksisinde Faktör VIII:C ve VWF:R Co seviyeleri 1-5 gün, 30 IU/dl üzerinde (tercihen >50 IU/dl) olmalıdır.⁵⁵⁷ Kanama zamanı ve PFA-100 zamanı perioperatif izlem⁵⁶³ için güvenilir metodlar değildir ve kullanımları tartışmalıdır.⁵⁹⁷ VWF konsantrelerinin yan etkileri alerjik ve anafilaktik reaksiyonları içerir.⁵⁷⁷ VWF konsantreleri faktör VIII içerebilir, tromboemboli riski

taşıır.^{598,599} Faktör VIII seviyesini %250 ve VWF seviyesini %200'ün altında tutmak trombojeniteyi azaltır.⁵⁵⁷ Antitrombotik profilaksi başka risk faktörleri bulunduğunda, özellikle VWF ve faktör VIII seviyeleri normal veya normalin üstünd olduğunda düşünölmelidir.⁶⁰⁰ Antifibrinolitik tedavi efektif pıhtılaşmayı kolaylaştırabilir. Adenotonsiller cerrahide DDAVP'ye ek EACA kullanılan rejimlerde sonuçlar değişkendir.^{537,538} Erişkinler için, 4-5 g dozda EACA (oral veya İV) kanama kontrol altına alınana kadar 1g/sa idameyle, postoperatif 5-7 gün önerilmektedir. Traneksamik asit 10 mg/kg dozda her 8-12 saatte intravenöz verilebilir.^{557,601}

11.2.4. Platelet bozuklukları

Öneriler

Hafif kalıtsal platelet bozukluklarında DDAVP'nin perioperatif kanamayı önleme/kontrolde kullanılmasını öneriyoruz. 2C

Kalıtsal platelet bozukluğu bulunan hastaların girişimlerinde hemostatik yardımcıları olarak antifibrinolitik ilaçların kullanılmasını öneriyoruz. 2C

Cerrahiye alınan Glanzmann trombastenili hastalarda rFVIIA tedavisinin kullanımını öneriyoruz. 1C

Kalıtsal platelet bozukluğu olan hastalarda rutin platelet transfüzyonunu önermemekteyiz. 1C

Nadir olmakla birlikte kalıtsal platelet bozukluklarının prevalansı yetersiz tanı nedeniyle daha az tahmin edilmektedir.⁶⁰² Kalıtsal platelet bozukluklarının ciddiyeti, mekanizması ve frekansta heterojendir ve bir kısmı moleküler düzeyde nitelendirilmiştir. Kalıtsal platelet bozuklukları platelet üretimini, morfolojisini ve fonksiyonunu değiştirebilir ve birçok sınıflama şeması önerilmiştir.^{555,603} Önemli kalıtsal platelet bozuklukları Glanzmann trombastenisi (platelet integrin alfa IIb b3 reseptör defekti) ve Bernard–Soulier sendromudur (reseptör GPIb/IX/V disfonksiyon veya yokluğu). Her ikisi de ciddi kanamaya sebep olur.^{555,604} Diğer platelet bozukluklarında kanama genellikle hafif/orta seviyededir, bu yüzden hafif kanama bozuklukları olarak adlandırılırlar⁵⁵⁵; VWH bu kategoride yer almaktadır. Tipik olarak mukokütanöz kanamalar veya travma ya da invaziv cerrahi veya dental girişimlerden sonra kanamayla kendilerini gösterirler. Kanama hikayesiyle tespit edilemeyebildikleri için platelet defektlerinin tanısı zorlayıcıdır.⁵⁵⁵ Kanamanın ciddiyeti ve VWF/platelet fonksiyonu değişkenleri arasında ilişki yoktur ve bir çalışmada hereditör mukokütanöz kanamalarda laboratuvar testlerinin tanısal etkinliği sadece %40'tır.⁴⁹⁶ PFA-100'nın yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları yüksektir ve kanama riskini öngöremez.^{555,605} PFA-100 pıhtılaşma zamanı, kanama öyküsünün ciddiyetiyle korele olmasına karşın⁶⁰⁷, hemostaz tarama testi olarak önerilmek için yeterli

düzyeyde sensitif değildir.⁶⁰⁶ Yakın zamanda kalıtsal platelet bozukluklarının tanısında laboratuvar testlerin uluslararası önerileri yayınlanmıştır.⁶⁰⁸ Kalıtsal platelet bozukluklu hastaların perioperatif dönemi de kapsayan yönetim kılavuzları da yayınlanmıştır.^{555,609} Tedaviler DDAVP, rFVIIa, platelet tranzfüzyonu ve antifibrinolitikleri içerir. Bir derlemede kalıtsal platelet bozukluklarında DDAVP kullanımının hafif ve ciddi platelet defektlerinde etkinliğinin değişken olduğu gösterilmiştir.⁶⁰³ Kalıtsal platelet bozukluklarında DDAVP'nin klinik etkinliğini destekleyen kanıtlar olgu sunumları veya küçük olgu serilerinden⁵⁵⁵ ve bir tane eski plasebo-kontrollü çalışmadan kaynaklanmaktadır.⁶¹⁰ Bu çalışmada DDAVP'nin kanama zamanını kısalttığı ve seçilmiş hastaların perioperatif yönetiminde, özellikle platelet granül deposu normal yoğunlukta olan hastalarda etkin olduğu bulunmuştur. Prospektif bir çalışmada elektif cerrahiye alınan seçilmemiş 5649 hastanın 254'ünde PFA-100 cihazı kullanılarak edinsel veya kalıtsal primer hemostaz bozukluğu tanısı almıştır. Bu 254 hastanın DDAVP ile preoperatif tedavisi %90 hastada platelet disfonksiyonunda normalleşme sağlamıştır ve hemostaz bozukluğu olmayan hastalarla kıyaslandığında kan tranzfüzyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.⁶¹¹ İleri olgu serileri bazı hafif kalıtsal platelet bozukluklarında perioperatif kanama profilaksi yönetiminde DDAVP'nin etkinliğini desteklemektedir.⁶¹² P

Aspirin benzeri defekti olan hastalarda primer hemostazın DDAVP ile iyileşmesi esas olarak VWF'de anlamlı artışla ilişkilidir.⁶¹³ Kalıtsal platelet bozukluklu hastaların VWH veya hemofili dışında DDAVP'ye cevabını kantitatif laboratuvar ölçümleri ile belirlemek kesinlik kazanmamış olup ampirik kullanımı devam etmektedir.⁵⁷⁰ Yakın zamanda DDAVP'nin VWF seviyesini artırma mekanizmasına ek olarak seçici şekilde platelet prokoagülan aktivitesini artırdığı da gösterilmiştir.⁶¹⁴ Glanzmann trombastenisinde etkinliği nadiren görölmektedir.⁶⁰⁴ Eğer DDAVP kontrendikeyse veya etkili değilse, hastalar platelet tranzfüzyonu veya rFVIIa almalıdır.⁵⁵⁵ Bir açık-etiketli çalışma ve 40 olgu sunumundan yapılan yakın zamanlı bir derlemeye, rFVIIa tedavisi alan Glanzmann trombastenili hastalarda toplam 172 kanama atağı ve 62 girişim dahil edilmiştir.⁶¹⁵ Perioperatif kanama yönetiminde etkinlik %90'ın üzerindedir. Ama bu tek başına rFVIIa kullanımına değil kombine multi-modal tedaviye bağlıdır. Kayıda geçen 5 tromboembolik olay vardır. 2007-2011 yılları arasında uluslararası 96 Glanzmann trombastenili hastaya 216 cerrahi girişim için (179 minör, 37 majör) rFVIIa kullanılmıştır.⁶¹⁶ toplamda 49 hastada antikor/platelet tranzfüzyonuna gidiş olmuştur. Tüm hastalarda platelet antikorlarına veya yanıtsızlık durumuna bakılmaksızın rFVIIa plateletle birlikte veya plateletsiz ve/veya antifibrinolitiklerle uygulanmış ve efektif hemostaz düşük sıklıkta yan etki ile sağlanmıştır. Antikor/Direnci olmayan hastalarda rFVIIa minör ve majör girişimler için platelet

transfüzyonuna benzer şekilde %100 etkinlik sağlamıştır. Antikoru/Direnci olan hastalarda minör ve majör girişimler için rFVIIa'nın etkinliği plateletlerle kıyaslanabilir etkinliktedir ve sırasıyla %91 ve %100'dür. rFVIIa Glanzmann trombastenisinde cerrahi dışı kanamaların tedavisinde de etkilidir.⁶¹⁷ Platelet disfonksiyonuna bağlı kanamada rFVIIa kullanımı için güvenilir veri yoktur ve ilaç diğer kalıtsal platelet bozuklukları için lisanslı değildir. Yukarıda değinilen kayıtlarda, Glanzman trombastenili hastaların cerrahi ve cerrahi olmayan kanamaların tedavisinde platelet transfüzyonu da etkilidir.^{616,617} Antikor veya direnci olan hastalarda platelet etkinliği inhibitörlerin geçici özelliğine bağlı olabilir. Thrombopoietin reseptörü oral agonisti eltrombopag MYH9 bağlı hastalıkta platelet yerine başarılı şekilde kullanılmıştır.⁶¹⁸ Kalıtsal platelet bozukluklarında antifibrinolitik ilaç kullanımı kanıta dayalı değildir. Pıhtıyı stabilize ederler ve yararlı bir yardımcı tedavidir.^{555,604} Kardiyak cerrahide traneksamik asitin klopidoğrelinin etkisini revers edebileceği gösterilmiştir.⁶¹⁹ Bu etki, Glanzman trombastenisi gibi kalıtsal platelet bozukluğu olan hastalarda cerrahi ve cerrahi dışı kanamalarda antifibrinolitiklerin yalnız kullanımındaki etkisini artırabilir.^{616,617} Başka bir çalışmada, kanama atağındaki veya dental cerrahiye alınan Glanzman trombastenili hastalar antifibrinolitik ilaçlarla, ek rFVIIa olsun-olmasın tedavi edilmişlerdir. Hafif orta mukokutanöz kanamalı çoğu hastada antifibrinolitik ilaçlar ve lokal önlemler yeterli düzeyde etkin olup, rFVIIa gereksiz görülmüştür.⁶²⁰

11.2.5. Haemofili A ve B

Öneriler

Cerrahiyi iyi tolere edebilmeleri için uygun perioperatif replasman tedavisinin verilmesini öneriyoruz. 1C

Hemofili hastalarının perioperatif replasman tedavisinde (hedef faktör seviyesi ve süre) yayınlanmış kılavuzlara uyulmasını öneriyoruz. 2C

Rekombinant ürünlerin veya plazma kökenli konsantrelerin kullanımını hemofilili hastalarda peroperatif replasman tedavisi için öneriyoruz. 1C

Perioperatif dönemde koagülasyon faktörleri sürekli infüzyonla verilebilir. 2C

rFVIIa veya aktive PKK'ların inhibitörlü hemofili hastalarında öneriyoruz. 2C

Antifibrinolitik ajanları hemofili hastalarında perioperatif yardımcıları olarak öneriyoruz. 2C

DDAVP'yi hafif hemofili A'lı hastalarda faktör VIII uygun terapötik düzeye gelinceye kadar ilk tercih perioperatif ilaç olarak öneriyoruz. 2C

Hemofili X bağlı resesif kalıtsal kanama bozukluğudur, faktör VIII (hemofili A) veya faktör IX (hemofili B) eksikliği ile karakterizedir. Bu eksikler ilgili pıhtılaşma faktör genlerinde

mutasyona bağılıdır ve taşıyıcı kadınların erkek çocuklarını etkiler.⁵⁵⁹ Tahmini frekansı 1:10.000 doğumdur, Hemofili A toplam hemofili popülasyonunun %80-85'idir. Hemofili hastaları eklem içine spontan kanama geçirebilir ve/veya travma veya cerrahi sonrası aşırı kanama görülebilir.⁵⁵⁹ Kanamanın klinik ciddiyeti eksikliğin derecesiyle orantılıdır. Hemofilinin ciddiyeti faktör VIII ve IX'un plazma seviyesi ve aktivitesine göre sınıflandırılır: ciddi <%1, orta %1-%5, hafif %5-%40. Hafif etkilenen hastalar sadece travma ve cerrahi sonrası aşırı kanayabilir ve normal rutin koagülasyon test sonuçlarına sahiplerdir.⁶²² Bazı taşıyıcı kadınlar azalmış koagülasyon faktör seviyesine sahiptir ve bu spesifik replasman tedavisine ihtiyaç olursa önemli olur.⁵⁵⁹ Faktör replasman tedavisi inhibitör olarak bilinen antifaktör VIII ve antifaktör IX antikollarını indükler. Bunlar hemofilinin ciddi formlarında daha yaygındır.⁵⁵⁶ Hafif hemofilide inhibitörlerin oluşumu kanama fenotipini hafiften ciddiye değiştirebilir.⁶²² edinsel hemofili nadirdir ama faktör VIII ve IX'a karşı gelişen otoantikollarla oluşan hayatı tehdit edici hemorajik bozukluktur. Malignite, otoimmün hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve gebelikle ilişkili olabilir.⁶²³ Tanı ve tedaviyi izlem için faktör incelemeleri gereklidir.⁵⁵⁹ Özellikle eksik olan pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör geliştiren ve ek ajan gereken (FEIBA) hastalarda, genel kitler hem hemofilik fenotipi hem de tedaviye cevabı değerlendirmek için daha objektiftir.⁶²⁴

Hemofili tedavisi profilaktik olarak ve kanama sırasında eksik koagülasyon faktörlerinin infüzyonunu içerir. Hafif hemofili koagülasyon faktörlerinden çok DDAVP ve traneksamik asit ile tedavi edilebilir.⁵⁵⁶ Yüksek kalitede çalışmalar eksik olsa da, Avrupa pratiğini araştıran bir derlemede, hemofili A'nın perioperatif yönetiminde replasman tedavinin etkili olduğu görülmüştür.⁵⁰⁸ Çoğu durumda yayınlanmış bilgiler ve klinik pratikte replasman tedavisinin yoğunluğu ve süresinde fikir birliği söz konusudur. Optimal replasman tedavisi üzerinde konsensüs eksikliği çocuklar ve bu yaş grubunda yapılan girişim tiplerinde daha aşıkardır.⁵²⁹ Ayrıca genç çocuklarda faktör VIII ve IX'un yarı ömürleri daha kısadır ve daha sık doz gereklidir.⁵²⁹ Farklı koagülasyon faktör seviyelerinin klinik etkileri araştırılmamıştır, kişisel minimum gerekli hemostatik seviyeler belirlenemez.⁶²⁵ Bu nedenle Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) kılavuzları kaynaklara ulaşılabilirliğe dayanarak replasman tedavisinde farklı rejimler önermiştir.⁵⁵⁹ Diğer taraftan perioperatif daha uzun süre yüksek seviye sağlayan yüksek-seviye pıhtılaşma faktörü replasman rejimi yara iyileşmesini hızlandırır ve TDA'da enfeksiyonu azaltır.⁶²⁶ Nadir durumlarda elektif veya acil ortopedik cerrahiye alınan hemofilili hastalarda faktör VIII seviyesini izlemek mümkün olmadığında standardize rejimin (50-70 IU/kg preoperatif, takibinde 30-40 IU/kg her 8-12 saatte ilk üç gün, 20-30 IU/kg her 8-12 saatte 4 ve 10. günler ve sonrasında her 24 saatte yoğun rehabilitasyon sonlanıncaya kadar) güvenliği

ve kullanılabilirliği bildirilmiştir.⁵⁰⁶ TDP ve kriyopresipitat düşük miktarda pıhtılaşma faktörü içerir ve viral transmisyon potansiyelini barındırır. Bu ürünler konsantreler ulaşılabilir olmadığında endikedir.⁵⁵⁹ hem plazma kökenli hem rekombinant faktör VIII ürünleri hemofilili hastalarda kanama ataklarını koruma/tedavide etkinlikleri kanıtlanmıştır, birinin diğer ürüne tercihi tartışmalıdır.^{627,628} WFH önerileri rekombinant veya plazma kökenli ürünler için tercih belirtmiyor⁵⁵⁹ ve 4 yıllık surveyans çalışması inhibitör gelişiminde sınıf veya marka farkı saptamamıştır.⁶²⁹ Rekombinant faktör VIII'in güvenilirlik ve etkinliği cerrahiye alınan ileri gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir.^{630,631} Ek olarak prospektif kohort çalışma faktör VIII'in kaynağı değil, saflığının inhibitör oluşumunu etkileyen bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir.⁶³² Yakın zamanlı bir meta-analiz yüksek yoğunluklu tedavinin inhibitör gelişiminde güçlü bir risk faktörü olduğunu, faktör VIII'in tipinin büyük ölçüde karışıklıktan dolayı etkisi olduğunu göstermiştir??⁶³³ Hemofili B'de plazma kökenli ve rekombinant ürünlerin perioperatif yönetimde etkili olduğu^{591,634-639} ve hemofili olmayanlarda görülen benzer etkiyi sağladıklarının kanıtı vardır.⁶⁴⁰ Replasman faktörlerinin sürekli infüzyonu, sub-terapötik konsantrasyonların takip ettiği boşa giden bolus infüzyonları azaltmaktadır.⁶⁴¹ Cerrahiye alınan ciddi hemofili A hastalarında, sürekli infüzyonlar bolus infüzyonla karşılaştırıldığında majör kanama komplikasyonlarını sıfıra indirirken (bolus infüzyon alan hastalarda %17 insidans, p=0.06) faktör VIII dozunu %36 azaltmaktadır. Sürekli infüzyonun etkinliği başka çalışmalara da doğrulanmıştır.⁶⁴²⁻⁶⁴⁵ İnhibitör gelişiminde artmış risk sürekli infüzyonla ilişkilidir⁶⁴⁶ ancak diğer veriler bunu doğrulamamaktadır.^{630,647} Majör ortopedik cerrahiye alınan hastaların yarısında sürekli infüzyon kullanılmıştır.⁵⁰⁸ 12 merkezde yapılan girişimsel olmayan çalışmaya ciddi hemofili A'lı 12 hasta 28 cerrahiye alınmış, faktör VIII ölçümleri %95 hedeflenen değerde, etkinlik ve tolerans değerleri iyi/mükemmel olarak belirtilmiştir.⁶⁴⁸ Kısa süreli santral kateterler sürekli infüzyon için perioperatif kullanılabilir.⁶⁴⁹ Faktör IX'un sürekli infüzyonu mükemmel hemostaz ve güvenlikle ilişkilidir.^{502,639} İnhibitörü olan hemofili hastalarında kanama genellikle PKK gibi ajanlarla (aktive, faktör VIII'e ihtiyacı olmadan trombin üretebilen veya inaktif) veya rFVIIa ile tedavi edilir.⁶⁵⁰⁻⁶⁵³ Retrospektif⁶⁵⁴ ve prospektif çalışmalar, tatmin edici kriterlerle %80'in üzerinde hastada hemostaz sağlanarak PKK'lerinin etkinliğini onaylamıştır. Çok az yan etkiler bu serilerde bildirilmiştir. PKK için yakın zamanlı ortak yayınlar 75-100 IU/kg preoperatif verilmesini, takibinde 7 gün boyunca 8 saat aralarla verilmesini ve bundan sonra ise 3 haftaya kadar 12 saat aralıklarla devam edilmesini önermektedir.^{503,656} Potansiyel trombojenik risk endişesine rağmen, traneksamik asitin birlikte kullanımı giderek artmaktadır.⁶⁵⁷ RekombinantFVIIa'nın inhibitörü bulunan hastalarda perioperatif kullanımının güncellenmiş değerlendirmesinde %84 etkili olduğu ve

trombotik olayların insidansının analize dahil edilen girişimlerde %0.025 olduğu bildirilmiştir.⁶⁵⁸ Pazarlama sonrası sürveyansta⁶⁵⁹ veri tabanları analizinde^{653,660,661} ve literatür derlemeleri⁶⁶² cerrahiye alınan hastalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Lisans alınan dozdan daha yüksek dozda rFVIIa başka çalışmalarla da desteklenmiştir.⁶⁶³ Çocuklarda rFVIIa'nın klirensi daha hızlıdır ve yüksek dozlar önerilmektedir.⁵²⁹ Hemofilili ve inhibitörü olan hastalarda⁶⁶⁴ traneksamik asitin birlikte kullanımının güvenli, iyi tolere edilebilir, etkili olduğu bulunmuş ve şiddetle tavsiye edilmektedir, kontrendikasyon bulunmamaktadır.⁶⁵⁹ rFVIIa ve PKK'nin inhibitör bulunan hemofilili hastalarında akut kanamaların tedavisinde görece etkinliği Cochrane derlemeleri ile araştırılmıştır.^{650,655} RekombinantFVIIa ve PKK için tromboembolik riski artırmadan benzer hemostatik etkiler bildirilmiştir. Aksine Bayesian meta-regresyonu, inhibitörü olan hastaların eklem kanamalarının tedavisinde rFVIIa'yı daha etkili olduğunu göstermiştir.⁶⁶⁶ Ayrıca Birleşik Krallık kılavuzlarında hem bypass ajanları önerilen lisans dozlarında ve eğer tedavi başarısız olursa alternatif ajanların kullanımını önermektedir.⁶⁶⁷ İleri çalışmalar rFVIIa ve PKK'lerinin perioperatif başarıyla kullanılabileceğini bildirmektedir.^{525,668,669} Cerrahi durumlarda karşılaştırmalı çalışmaların olmaması, kişisel deneyim, ulaşılabilirlik ve maliyet bypass ajanlarının seçimini yönlendirebilir.⁶⁷⁰ Yüksek titrede inhibitörü olan hastalarda ürün seçimi hastanın yaşına, plazma ürünlerine maruziyet öyküsü, kanama tipi, hacime, maliyet, etkinlik ve güvenliğe dayanarak kişiselleştirilmelidir.⁵⁰³ Plazmayla karşılaşmamış veya inhibitör geliştiren hemofilili B hastasında rFVIIa hızlı hemostaz sağlamak için kullanılır. Ayrıca, daha önce plazma ürünü almış hemofilili A hastaları için de PKK veya rFVIIa kullanılabilir. Bypass ajanlarının kullanımının önemli ekonomik etkileri vardır.⁶⁷¹ Bu hasta popülasyonunda hafif/orta kanamalarda rFVIIa'nın, PKK benzer şekilde nötr-maliyet⁶⁷² veya uygun maliyetli⁶⁷³ olduğu görülmektedir. Bypass ajanlara hemostatik cevabın trombin jenerasyon testleri veya viskoelastik testler kullanılarak değerlendirilmesi, cerrahi için inhibitörü olan hastaların hemostatik yönetimini optimizasyonu amaçlıdır.⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁶ rFVIIa ve PKK ilişkili tromboembolik riskler araştırılmıştır.^{677,678} Halihazırda hem rFVIIa⁶⁷⁹ hem de PKK^{680,681} uygulamasının inhibitör geliştirmiş hemofilili hastalarda iyi tolere edildiği düşünülmektedir. DDAVP VWF ve faktör VIII'in plazma seviyelerini artırmaktadır. Bu nedenle faktör VIII uygun terapötik düzeylere çıkarılabilirse hafif hemofilili A'lı hastaların tedavisinde bir seçenek olabilir.⁵⁵⁹ Kişiler arası belirgin farklılıklar olduğu için her hasta cerrahi öncesi test edilmelidir.⁶⁸² DDAVP'ye cevap yaşla (cevap verenlerde daha yüksek)^{683,684}, endojen faktör VIII:C seviyeleri⁶⁸³ ve mutasyonun tipiyle⁶⁸³⁻⁶⁸⁶ koreledir. Faktör ürünlerinin avantajı, düşük maliyet, viral enfeksiyon transmisyon riskinin olmaması ve pıhtılaşma faktörlerinin diğer zararlı etkilerinden kaçınılmasını içerir. DDAVP kullanım kararı faktör

VIII'in bazal konsantrasyonu, elde edilen artış ve gerekli tedavi süresine dayanmalıdır.⁵⁵⁹ Yakın bir derleme hemofili A'lı hastaların minör ve majör irişimler için cerrahi süreçte DDAVP kullanımı birkaç prospektif ve retrospektif çalışmanın ayrıntılarını vermektedir.⁵⁷⁰ Ciddi olmayan hemofili A'lı 48 hastanın başka bir analiz; DDAVP'ye tam ya da parsiyel cevabın %77 hastada olduğu (faktör VIII:C> 0.3 IU/ml) ve %50 hastada uygulandıktan 3 saat sonra devam ettiğini göstermiştir.⁶⁸⁷ DDAVP'ye cevap alınan hemofili A'lı hastaların kanama olaylarında DDAVP hemostatik olarak %96 etkili bulunmuştur.⁶⁸⁴ Hemofiliyi de içeren hafif kanama bozukluklu 114 adenotonsillektomi hastasının derlemesinde DDAVP başarılı şekilde kullanılmıştır.⁵³⁶ Buna rağmen çocukların küçük yaşlarda daha az yanıt verdikleri görülmüştür.⁶⁸³ Bu sonuçlar DDAVP'nin hemofili A hastalarında kısa, minör cerrahi girişimlerde kullanımını desteklemektedir. Normal gebeliğin aksine, hemofili taşıyıcılarında DDAVP peripartum dönemde ve doğum sırasında güvenle kullanılabilir.⁵⁵⁹ DDAVP faktör IX seviyelerini etkilememektedir ve hemofili B'de değeri yoktur.⁵⁵⁹ Hemofilide pıhtı instabilitesi hemostatik disfonksiyonda anahtar rolü olduğu bilinse de⁶⁸⁸, perioperatif yardımcı tedavi olarak antifibrinolitiklerin kullanımı Avrupa'da yaygındır.⁵⁰⁸ Faktör VIII ve rFVIIa'ya traneksamik asit eklenmesinin, en düşük doz faktör konsantrasyonu ile kombinasyonunda bile pıhtı stabilitesini normalleştirdiği gösterilmiştir, hemofilili hastaların etkili, güvenilir ve uygun maliyetli tedavisini desteklemektedir.⁶⁸⁹ Büyük dozlarda PKK almış faktör IX eksiklikli hastaların tedavisinde antifibrinolitik ilaçlar önerilmemektedir.⁵⁵⁹ Kanamalarda ve inhibitör geliştiren hastaların cerrahileri sırasında traneksamik asit ve PKK kombinasyonun klinik deneyimler üzerine yeni yayınlanan bir raporda, neredeyse tüm hastalarda hemostazın başarıldığı ve hiç tromboz veya DİK görülmediği belirtilmiştir.⁶⁵⁷ Bypass tedaviye eklendiğinde (aPKK veya rFVIIa) inhibitör geliştiren hemofilili hastalarda traneksamik asit pıhtı stabilitesini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla klinik ve laboratuvar yan etkiler olmadan normalleştirmiştir.⁶⁶⁸ aPKK'yla indüklenen trombin jenerasyonunda traneksamik asitin etkisi olmaması gibi burada da etkinin fibrin pıhtının fibrinolize rezistansı ile kısıtlı olduğu görülmektedir.⁶⁹⁰ yeni bir literatür derlemesinde inhibitör geliştiren hemofili hastalarında anti-inhibitör koagülan kompleks ve traneksamik asitin birlikte kullanımının güvenli, iyi tolere edilen ve etkili olduğu bulunmuştur.⁶⁶⁴ Ayrıca adjuvan EACA da inhibitör geliştiren hemofili hastalarında kanama kontrolünde yardımcı olabilir.⁶⁹¹ İlginç olarak aPKK'nin ulaşamadığı veya etkisiz olduğu durumlarda da EACA etkilidir.⁶⁹¹ Antifibrinolitikler tek başlarına diş bakımında endikedirler, tükürüğün yüksek fibrinolitik aktivitesi nispeten zayıf pıhtıyı daha kolay bozabilir.⁶⁹¹ WFH, EACA veya traneksamik asiti replasman tedavisinden önce başlanmasını önermektedir.⁵⁵⁹ EACA, girişimin öncesindeki gece veya girişim sabahında başlanmalıdır, dozu 50-100 mg/kg

her 4-6 saatte, 5-10 gün (maksimum 24 g/gün). Traneksamik asitin dozu 25-50 mg/kg oral her 6-8 saatte bir, 10 gündür. Likit preparatları gargara olarak kullanılabilir.⁵⁵⁹

Hafif ve ciddi hemofiliyi içeren kalıtsal kanama bozukluğu olan hastalarda profilaktik faktör replasmanı olmaksızın traneksamik asit veya girişim öncesi DDAVP standart endoskopik girişimlerde (biyopsisiz) kanamayı önlemede etkili bulunmuştur.⁶⁹²

DDAVP'ye yanıt veren hastalarda sünnet öncesi 7 gün antifibrinolitik ve sünnet öncesi ve bir gün sonrası DDAVP verilmesi ve iyi bir yaklaşımdır.⁵²⁹ Sünnet yapılan birçok merkez için fibrin yapıştırıcısı ve/veya antifibrinolitikler rutin pratik bir yaklaşım olarak görünmektedir.⁵²⁹

Perioperatif faktör takviyesi yeterli olduğunda venöz tromboz riski gözden geçirilmelidir.⁶⁹³

Artroplasti yapılan hemofili hasta serilerinden yapılan bir analiz, tahmini semptomatik VTE insidansının %0.5 olduğunu göstermiştir.⁶⁹⁴

Majör ortopedik cerrahi geçiren hemofili hastalarında rutin farmakolojik tromboproflaksinin tartışmalı olmasına karşın ABD'de anket sonucu saptanan %37'lik⁶⁹⁵, ABD'de bir merkezin retrospektif analizinde bulunan %4 oranının⁶⁹⁶ tersine Avrupanın kapsamlı hemofili merkezlerinin yarısı, majör ortopedik cerrahiden sonra farmakolojik antitrombotik proflaksi kullanımını bildirmiştir.⁵⁰⁸ Ancak bir merkez, artmış kanama komplikasyonları olmaksızın 2000 yılından sonra hemofiliaklarda %82 oranında perioperatif VTE proflaksisi bildirmiştir.⁵¹⁷ Lokal klinik deneyime dayalı, hemofili hastaları ve hastanın klinik özellikleri için bireyselleştirilmiş antitrombotik tedavi kılavuzları önerilmektedir.⁶⁹⁷

11.2.6. Nadir Kanama Hastalıkları (NKH)

Öneriler

NKH'na sahip hastalarda rutin perioperatif eksik faktör desteği önerisine dair yetersiz veri mevcuttur.

Kalıtsal FVII eksikliğine bağlı perioperatif kanamada rFVIIa kullanımını öneririz. 2C

Kalıtsal FVII eksikliğinde perioperatif kanama kontrolü için rFVIIa verilirse inhibitör kullanımına bağlı gelişmiş hemofili hastaların dozundan daha düşük doz (20-25 mcg.kg⁻¹, her 4-6 saatte bir) öneririz. 2C

Diğer NKH'lı hastaların perioperatif kanamalarında rFVIIa önerisi için yeterli veri mevcut değildir.

İlımlı NKH'lı hastalarda işlem-sırası DDAVP veya antifibrinolitik ajan önerisi için yeterli veri mevcut değildir.

NKH'ları, FVIII ve IX dışındaki diğer pıhtılaşma faktörlerinin, örneğin fibrinojen, protrombin, FV-VII-X-XI-XIII, çeşitli kombine faktör bozuklukları, ayrıca FII-VII-IX ve X gibi K-vitaminine bağlı faktör eksiklikleri gibi genetik eksikliğini içerir.^{556,698} NKH'nın prevalansı,

1/500.000-2.000.000 arası düşük bir değerdir; kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının %3-5'idir.⁷⁰¹ Faktör VII ve XI eksikliği, en sık olanlarıdır.⁶⁹⁸

Farklı NKH'nın klinik yansımaları heterojendir ve mukokütanöz, eklem ve organ kanamalarını içerir. Standart koagülasyon tarama testlerinin kullanımı, çok düşük rezidüel faktör düzeylerinde test duyarlılığı nedeniyle kısıtlıdır.⁶⁹⁸ Global hemostatik kapasiteyi değerlendiren testler, toplam trombin oluşumu, tam kan pıhtı oluşumu ve/veya fibrin polimerizasyonunu veya hızını daha etkin bir şekilde belirleyebilir. Trombin oluşum testleri^{702,703} ve tromboelastografi,⁷⁰⁴ *in vivo* hemostazı ve tedaviye cevabı daha doğru değerlendirmeye olanak sağlayabilir; kanama riskiyle paralel olarak standart saptamanın yetersiz olduğu yerlerde özellikle FXI eksikliği gibi klinik fenotipi belirlemede daha uygun olabilirler.⁶⁹⁸

NKH olan hastaların, en iyi tedavi alternatifleri, dozları ve yönetimleri, düşük kanıt düzeyine sahip tanımlayıcı çalışmalar ve uzman görüşlerine dayanan farklı rehberlerde ve analizlerde yayınlanmıştır.^{556,698,699,704-6} NKH'nın tedavi şekli, eksik faktörün yerine konması ve uygun hastalarda kombine tedavi (antifibrinolitik, östrojen/progesteron) kullanımıdır. Ne yazık ki, hemofiliye kıyasla NKH için çok az olan mevcut ürünlerle ilgili güvenlik ve etkinlik verileri sınırlıdır ve ideal kullanımları deneyimlere dayanmaktadır.

Koagülasyon faktör desteği, fibrinojen⁶⁹⁹ için 0.5-1.0 g.L⁻¹ ve diğer faktörler⁶⁹⁸ için %20-30'dan düşük düzeylerde önerilir. Spesifik faktör eksikliklerinde, fibrinojen, FVII, XI ve XIII için plazmadan elde edilmiş konsantreler mevcuttur. Ayrıca FVII ve XIII için rekombinan faktörler de mevcuttur. rFVIIa, FVII eksikliği için tercih edilen bir tedavidir. Eğer rFVIIa yok ise PCC'nin potansiyel trombojen etkisi nedeniyle plazmadan elde edilen FVII, PCC'ye göre daha iyidir.⁵⁵⁶ PCC, FII veya FX eksikliklerinde önerilir. Ancak FII^{707,708} veya FX^{709,710} eksikliklerinde proflaktik PCC kullanımını destekleyen kanıtlar oldukça azdır. Küçük girişimlerde Traneksamik asit tek başına yeterli olabilmesine karşın, FXI eksiklikleri için hem FXI konsantreleri ve hem viral inaktivasyon yapılmış TDP makul bir çözümdür.⁵⁵⁶

NKH'nda kanama riski, olgu sunumu ve uzman görüşlerine dayalı olarak geniş çapta değerlendirilmiştir.⁶⁹⁹⁻⁷⁰¹ Eksik faktörün kalan plazma düzeyleri kanama eğilimini daima tahmin ettirmez. 489 hastadan elde edilen bir Avrupa kaydında, her hastalık için klinik semptom oluşturma düzeyinin farklı olduğu belirtilmiştir. Fibrinojen, FX, FXII ve FV+FVIII kombinasyonu için rezidüel faktör aktivitesi ile klinik kanamanın şiddeti arasında güçlü bir ilişki vardır.⁷¹² İzole FV ve FVII eksikliklerinde ise ilişki zayıftır.⁷¹² Rezidüel FXI aktivitesi, klinik kanamanın şiddetini öngörmez.⁷¹² Örneğin FXI düzeyi ile PPH riski arasında ilişki olmadığını destekler şekilde, FXI eksikliğine sahip doğum yapan kadınların %70'inde PPH yaşanmamıştır.⁷¹³ Benzer şekilde FVII eksikliğine sahip kadınlarda profilaksi yapılan ya da

yapılmayanlarda doğumda PPH görülmesi farklı değildi.⁷¹⁴ NKH olan hastalarda perioperatif kanama, eksik faktör desteği ile tedavi edilir.⁷⁰⁶ Ancak gerekli minimum faktör düzeyi belli değildir. Cerrahi öncesi hemostatik yönetimin seçimi ve yönetim tipi, ürünlerin mevcudiyetine, eksik faktörün düzeyine, cerrahi ve anestezinin tipine, içeren doku/organa ve kişisel ya da ailesel kanama öyküsünün şiddetine göre yapılır.^{715,716} Örneğin fibrinolitik aktivitesi yüksek anatomik bölgeyi içeriyor ise FXI eksikliği olan hastada cerrahi sonrası kanama riski özellikle yüksektir.^{713,716} FXI eksikliği Hemorajik fenotiple paralellik göstermiyor olsa da doğru bir tanı ve uygun yönetim, cerrahi ya da peripartum boyunca kanama hızını dramatik bir şekilde düşürür.⁷¹⁶

Spesifik NKH olan hastalarda cerrahi ve işlem sırası deneyimler çok sınırlıdır ve kanama komplikasyon hızı değişkendir.⁷¹⁶⁻⁷²⁸ Bazı olgularda eksik faktör desteği olmadan da cerrahi olaysız gerçekleşebilmektedir.^{715,721}

rFVIIa, FVII eksikliğinde tercih edilen tedavidir.⁷⁰⁶ FVII eksikliği için rFVIIa'nın önerilen dozu, kanama fenotipine göre kişiselleştirilmiş⁶⁹⁸ ve yara iyileşmesi olana kadar⁷⁰⁶ desteklenmek kaydıyla, her 4 saatte bir 20-25 mcg.kg⁻¹'dir. Ancak FVII eksikliğinde geniş bir doz aralığı, enjeksiyon aralıkları ve tedavi süresi bildirilmiştir.^{729,730} FVII eksikliğinde rFVIIa'nın devamlı infüzyonunun, iyi tolere edildiği, etkili olduğu ve yüksek oranda fiyat-etkin olduğu bildirilmiştir.^{731,732}

Konjenital FVII eksikliği belgelenmiş 34 kişide yapılan 41 cerrahi işlemin dahil edildiği prospektif uluslararası web tabanlı bir kayıt (STER, Seven Treatment Evaluating Registry) sisteminde, rFVIIa kullanımı ile majör cerrahi işlemlerin %88'inde hemostatik etkinlik yeterli görülmüştür.⁷²² rFVIIa'nın düşük dozda verildiği 3 hastada kanama görülmüştür. Etkin tedavi rejimi, günde en az 3 kez, her tek dozda en az 13 mcg.kg⁻¹ ve ilk doz cerrahi işlem gününde olacak şekliyle hesaplanmıştır. rFVIIa ile 29 minör cerrahi işlemde hemostatik etkinlik %100'dür.⁷²³ Ortalama günlük doz, 4.8-300 mcg.kg⁻¹ arasında değişir. Çoklu diş çekimi yapılan bir hastada FVII antikorları tespit edilmiştir. Tromboz bildirilmemiştir. Aynı grup, FVII eksikliği olan hastalarda, spontan veya travmatik kanamada rFVIIa'nın etkinliğini tastik eden 2 çalışma daha yayınladılar.^{724,726} Ciddi FVII eksikliğinde uzun dönem kanama profilaksisinde, 3 doza bölünmüş olarak rFVIIa (90-100 mcg.kg⁻¹) rejiminin hem etkili hem de iyi tolere edildiği gösterilmiştir.⁷²⁶ Kayıt (registry) verisi, kabul edilebilir güvenlik profili ile, rFVIIa'nın diğer NKH'nda kanamayı kontrol altına alabileceği ya da önleyebileceğini belirtmiştir.⁷³³ Düşük doz rFVIIa bile (33-47 mcg.kg⁻¹) şiddetli FXI eksikliği olan ve inhibitör alan hastalarda cerrahi için etkili ve iyi tolere ediliyor görünmektedir.⁷³⁴ Trombotik riski artırabilmesine karşın, Traneksamik asitin birlikte verilmesinin etkinliği gösterilmiştir.^{735,736} Başka yerlerde de dental

ve minör işlem öncesinde profilaktik rFVIIa verilen FXI eksikliği olan hastalarda etkin hemostazın %100 olduğu bildirilmiştir.⁶⁷⁸ Traneksamik asit dışında alternatif hemostatik ajan veya transfüzyon yapılmamıştır. Kardiyovasküler hastalık hikayesi olan bir hastada akut serebrovasküler olay bildirilmiştir. Yazarlar, rFVIIa'nın plazmadan elde edilen FXI'ya etkin bir alternatif olacağı; ancak önceden trombotik risk faktörlerine sahip hastalar için rFVIIa'nın uygun olmayabileceği sonucuna varmıştır.

Ancak bu veriler, FVII eksikliğinden ayrı olarak diğer NKH'ında rFVIIa kullanımı için bir öneride bulunmaya yetersizdir.

Özellikle ılımlı vakalarda NKH'ında DDAVP de kullanılmıştır. Sınırlı sayıda veri, ılımlı FXI defektlerinde postoperatif kanamayı önlemede veya kanama ataklarının tedavisinde DDAVP'nin potansiyel rolünü belirtir.^{716,737}

Antifibrinolitik ajanlar, özellikle mukozal kanama ya da diş çekimini takip eden kanamaları önlemek için NKH'na sahip hastalara verilebilir.^{556,706,723,732}

Koagülasyon faktör replasmanının ana kaygısı trombozistir. Afibrinojenemi, FVII veya FXI eksiklikleri, spontan ya da faktör replasmanı sonrası görülen, venöz veya arteriyel trombozisle ilişkili olabilir.^{609-701,711,717,720,733,738-740} Kalıtsal ya da edinsel trombotik risk faktörleri, altta yatan defekte eşlik edebilir. Ancak özellikle ortopedik cerrahi sonrası, postoperatif VTE'yi önlemek için profilaksi yapılmasıyla ilgili, NKH'na sahip hasta verisi yoktur. Bu nedenle replasman tedavisi kişiselleştirilmeli ve ılımlı faktör eksikliğinde antitrombotik profilaksi akla getirilmelidir.⁷⁴¹