



Seppo Hiippala

LT, erikoislääkäri
Hyks, ATEK, Meilahden sairaalan leikkausosasto
seppo.hiippala[a]hus.fi

Komponenttiterapia

Vuodon hoidon jakaminen kolmeen osa-alueeseen selkeyttää hoidon toteutusta ja porrastusta: veritilavuus, hapenkuljetuskyky ja hyytyminen.

Verituotteiden komponenttiterapia on ollut käytössä jo kolme vuosikymmentä. Erityisenä taitekohtana voidaan pitää 80-luvun alkupuolta, jolloin kokoveren käytöstä muutamassa vuodessa luovuttiin ja vuodon korvauksena siirryttiin käyttämään punasoluja ja jääplasmaa. Muutoksen määrävänä tekijänä oli jatkuvasti lisääntyvä veren ja plasmaraaka-aineen tarve hyytymistekijä- ja albumiinituotantoon. Kokoveren ja erityisesti tuoreveren käyttöön katsottiin myös liittyvän lisääntynyt virusinfektion riski tuohon aikaan käytössä olleiden virustestien pitkän katveajan takia. Suomessa ajoittain voimallinenkin kampanjointi kokoveren puolesta hiipui vähitellen, kun kokemus komponenttien käytöstä lisääntyi.

Nykyisin verenoton mitoituksen määrää punasolujen tarve, joka on viime vuosina Suomessa edelleen vähentynyt jääplasman ja trombosyyttien kulutuksen pysyessä lähes samalla tasolla vuodesta toiseen. Vuonna 2012 Suomessa välitettiin noin 230 000 punasoluyksikköä, noin 50 000 yksikköä jääplasmaa sekä noin 40 000 trombosyyttivalmistetta sisältäen 4 luovuttajan trombosyytit. Kulutuslukuista ei ole johdettavissa niiden potilaiden määrää, jotka ovat saaneet kaikkia verivalmisteita. Massiivin vuodon yhteydessä jääplasman ja trombosyyttien annon varhentaminen yhdessä punasolujen kanssa on ollut lisääntyvä käytäntö, jolla on pyritty ehkäisemään hyytymishäiriön syntymä.

Käytännössä tämä on johtanut koosteveren varhaiseen käyttöön massiivin vuodon hoidossa. Lisäksi plasmasta valmistettujen hyytymistekijävalmisteiden käyttö, kuten fibrinogeenin ja protrombiinikompleksivalmisteiden, on lisääntynyt vuodon korvauksen yhteydessä, usein jääplasmakorvauksen kustannuksella. Tämän käytännön vaikutuksia verenhukan korvaushoidon kokonaiskustannuksiin on vielä vaikea arvioida.

Yksilöityä hoitoa

Verensiirtoja edellyttävät vuodot vaihtelevat hitaasti anemisoivasta tihkuvuodosta ilman suoria verenkiertovaikutuksia äkillisiin massiivisiin vuotoihin, joissa riittävän verenkierron ylläpito vaatii mittavia hoitotoimia. Myös potilaiden kyky sopeutua äärimmäisiin veritilavuuden ja hapenkuljetuskyvyn muutoksiin vaihtelee yksilöstä toiseen. Itse vuototilanteessa potilaiden yksilölliset eroavaisuudet harvoin korostuvat, mutta vuotovaiheen jälkeen potilaiden toipuminen usein vaihtelee yksilöllisten riskitekijöiden mukaisesti. Tyypillisimpiä esimerkkejä ovat muutama päivä massiivin verensiirron jälkeen ilmaantuva äkillinen munuaisten vajaatoiminta, verenkierron ylikuormittuminen tai sydänlihasiskemia.

Suunnitellussa kirurgiassa, jossa merkittävä verenhukka on mahdollista tai jopa todennäköistä, tulisi tehdä yksilöllinen hoitosuunnitelma

Nykyisin verenoton mitoituksen määrää punasolujen tarve, joka on viime vuosina Suomessa edelleen vähentynyt jääplasman ja trombosyyttien kulutuksen pysyessä lähes samalla tasolla vuodesta toiseen.

verituotteiden käytöstä arvioidun veritilavuuden, hapenkuljetuskyvyn, hyytymisen, hyytymiseen vaikuttavan lääkityksen ja perusterveydentilan mukaan. Suunnitelmaan tulisi sisältyä kynnsarvot punasolu-, jääplasma ja trombosyyttisiirroille joko laboratorioarvoihin tai vuodon määrään perustuen.

Vuodon hoidon jakaminen kolmeen osa-alueeseen selkeyttää hoidon toteutusta ja porrastusta: veritilavuus, hapenkuljetuskyky ja hyytyminen. Yleensä vuodon aiheuttamat hoitoa vaativat muutokset ilmaantuvat tässä järjestyksessä.

Veritilavuuden ylläpito

Verenvuodon korvaushoidon keskeisenä tavoitteena on riittävän verivolyymien ylläpito ja suurten heilahdusten välttäminen molempiin suuntiin. Sekä hypo- että hypervolemialla on haittavaikutuksia. Hypervolemia lisää vuotoa laskimo- ja kapillaaripaineen nousun takia ja huomattava hypervolemia saattaa vaurioittaa glykokalyksia aiheuttaen kapillaaripermeabiliteetin lisääntymisen.

Volyymikorvaus aloitetaan pääsääntöisesti Ringerin liuoksella, jonka annostelu yleensä painottuu korvaushoidon alkupuolelle. Aikaisessa vaiheessa Ringerin liuoksen lisäksi volyymikorvaukseen on liitetty myös kolloidi, jolla on tavoiteltu parempaa tilavuusvaikutusta ja vähäisempää nesteylikuormaa leikkauksen lopussa. Myöhemmässä vuodon vaiheessa hoitoon liitetään usein myös verituotteet, mikä yleensä parantaa volyymikorvauksen tehoa. Huolimatta verituotteiden valmistukseen liittyvään lievään laimenemiseen, punasolujen ja jääplasman tilavuusvaikutus on merkittävästi parempi kuin yhdenkään keinotekoisien kolloidien.

Volyymikorvauksen keskeinen ja ajankohtainen kysymys on, millä nesteellä vuotoa korvataan ja veritilavuutta ylläpidetään, kun >>



Punainen Risti
Veripalvelu

Röda Korset Blodtjänst

Espoon veripalvelutoimisto, 2. krs
ma, ke 12–19,
ti, to, pe 11–18

Esbo blodtjänstbyrå, 2. vån.
må, ons 12–19,
ti, to, fre 11–18

Tervetuloa! Välkommen!

www.veripalvelu.fi www.blodtjanst.fi

KUVA RAIMO KUITUNEN

On hyvin todennäköistä, että albumiiniliuosten käyttö tulee ainakin lähitulevaisuudessa lisääntymään huomattavasti.

hydroksietyylitärkkelyspohjaisia (HES) kolloideja ei enää suositella käytettäväksi (1, 2). Vaikka käyttökielto perustuu tehohoitopotilailla tehtyihin tutkimuksiin, suositusten kohdentuminen myös leikkauspotilaisiin lienee odotettua. HES-liuokset joudutaan korvaamaan gelatiiniliuoksilla, albumiinilla tai lisäämällä Ringerin liuoksen käyttöä.

Vuoto voidaan korvata pelkällä Ringerin liuoksella, mutta tarvittava nestemäärä ainakin suuremmissa vuotoissa on moninkertainen vuodon määrään nähden ja vakaan verenkierron ylläpito edellyttää, että myös soluvälitilaan siirtynyttä osuutta korvataan keskeytyksettä. Suuremmissa vuotoissa tämä johtaa huomattavaan nestekertymään ja tästä huolimatta potilas saattaa olla hypovoleeminen.

Kolloideihin verrattuna Ringerin liuoksen tilavuusvaikutus on huomattavasti lyhytkestoisempi. Tutkimusasetelmasta ja tarkasteluvälistä riippuen Ringerin liuosta tarvitaan kolme-viisinkertainen määrä kolloideihin verrattuna samojen hemodynaamisten tavoitteiden saavuttamiseksi. Ero nykyisiin HES-liuoksiin on todennäköisesti vähäisempi, koska nämä edustavat uudempaa HES-valmisteiden sukupolvea, jossa keskimolekyyl kokoa on pienennetty ja molekyyliden pilkkoutumisominaisuuksia on muutettu sivuvaikutusten vähentämiseksi. Tämä HES-valmisteiden tuotekehitys on tapahtunut tilavuusvaikutuksen kustannuksella.

Gelatiiniliuoksia voidaan käyttää samoilla indikaatioilla kuin poistuneita HES-liuoksia, mutta gelatiiniliuokset ovat myös lyhytkestoisia tilavuusvaikutuksiltaan ja niidenkin käyttöön liittyy haittoja. On kuitenkin todennäköistä, että gelatiiniliuosten käyttö tulee lisääntymään HES-liuosten kustannuksella.

Albumiinia on pidetty kalliina ja 90-luvun meta-analyysin perusteella jopa haitallisena plasmankorvikkeena (3). SAFE tutkimuksessa vaikeasti septisten tehohoito-potilaiden ennuste oli kuitenkin viitteellisesti parempi albumiinia kuin suolaliuosta saaneilla (4). Traumoissa, joihin liittyy

kallovarma, tulos oli päinvastainen. Todennäköisesti tämä liittyi albumiinin tehokkaampaan tilavuusvaikutukseen ja veriaivoesteeseen vaurioon, joka on johtanut lisääntyneeseen turvotukseen. Muissa alaryhmissä ei todettu sen enempää haittoja kuin hyötyjäkään.

Albumiini on tilavuusominaisuuksiltaan kiistatta omaa luokkaansa kaikkiin keinotekoisiiin kolloideihin verrattuna. Tunti albumiini-infusion jälkeen tilavuusvaikutus on vielä noin 10 ml annettua albumiinigrammaa kohden. Yleisesti käytetty 4 % albumiiniliuos on hypo-onkoottista ja 20 % albumiiniliuos vahvasti hyperonkoottista. Mittauskalvon porositeetista riippuen 4 % albumiiniliuoksen kolloidiosmoottinen paine on 14–15 mmHg, 20 % albumiiniliuoksen noin 200 mmHg ja laimentamattoman plasman 26–29 mmHg. Ideaalinen iso-onkoottinen albumiini-liuos olisi 6–7 %, mutta tällaista valmistetta ei ole saatavilla.

Albumiiniliuoksen etu on yhtenäinen ja varsin suuri molekyyl kokoko (66 470 kD) sekä suhteellisen hidas kulkeutuminen verisuoniston ulkopuolelle. Albumiinin siirtymisnopeus (TER=Transcapillary Escape Rate) on normaaliolosuhteissa noin 5 %/h eli 5 % kiertävästä albumiinipoolista siirtyä tunnissa suoniston ulkopuolelle ja yleensä saman verran palaa rintaontelon imuteitä myöten takaisin verenkiertoon. Tulehdusreaktiossa, kuten sepsiksen ja traumojen yhteydessä, TER lisääntyy huomattavasti kapillaaripermeabiliteetin lisääntymisen myötä ja paluu takaisin kiertoön yleensä hidastuu. Vaikka TER lisääntyisi moninkertaiseksi, säilyy albumiiniliuosten tilavuusvaikutuksen kesto merkittävänä kaikkiin keinokolloideihin tai elektrolyyttiliuoksiin verrattuna.

Albumiiniliuosten haittavaikutuksina voidaan pitää niiden aiheuttamaa lievää hypokalsemiaa, hypernatremiaa ja asidoosia. Hypokalsemia johtuu kalsiumin sitoutumisesta albumiiniin ja asidoosi albumiinin varauksellisten ryhmien vaikutuksesta happo-emäs-taseeseen. Plasman diluutiota lukuun ottamatta albumiinilla ei ole

Akuutin leikkausvuodon yhteydessä punasolujen siirtoa on syytä harkita, kun hemoglobiinipitoisuus alenee tasolle 60–70 g/l.

vaikutuksia hyytymiseen. Albumiiniliuokset voivat aiheuttaa nopean infuusion yhteydessä lievää ja nopeasti ohimenevää verenpaineen laskua. Tämä johtuu valmisteiden sisältämistä pienistä jäämistä prekallikreiiniaktivaattoria.

Albumiinia on pidetty kalliina vaihtoehtona vuodon ja volyymin korvauksessa. Keinotekoisiin kolloideihin verrattuna hinta on nelin- tai viisinkertainen, mutta hintaero kapenee, jos tilavuusvaikutuksen kesto otetaan huomioon. Toisaalta kaksikymmentä grammaa albumiinia maksaa neljäsosan yhden punasoluyksikön hinnasta.

On hyvin todennäköistä, että albumiini-liuosten käyttö tulee ainakin lähitulevaisuudessa lisääntymään huomattavasti. Tämä johtanee myös uusien albumiinitutkimusten käynnistymiseen. Voimakas kysyntä voi myös johtaa hinnan nousuun ja jopa albumiinipulaan.

Hapenkuljetuskyky

Valtaosa verituoitteita edellyttävistä vuodoista voidaan hoitaa pelkästään punasoluilla. Punasolujen siirtokynnys on edelleen kiistanalainen aihe ja tutkimukset ovat pääsääntöisesti kohdistuneet leikkauksen tai vuodon jälkeiseen siirtokynnykseen (5). Kirjallisuudesta ei löydy vahvaa tutkimusnäyttöä siitä, mikä on alhaisin hemoglobiinipitoisuus, joka voidaan akuutissa vuototilanteessa sallia tai mikä on tavoitehemoglobiinipitoisuus korvaushoidon aikana tai kun vuoto on saatu hallintaan ja tilanne on vakaa.

On julkaistu lukuisia yksittäisiä tapausselektuksia potilaiden kyvystä sietää äkisti syntyvää äärimmäistä anemiamia. Elimistö kykenee sopeutumaan hämmästyttävän hyvin hitaasti kehittyvään anemiaan, mutta äkillisten vuotojen yhteydessä sopeutumista ei ehdi tapahtua. Nuketetuilla koeläimillä hapenkulutus tulee riippuvaiseksi hapentarjonnasta, kun hemoglobiinipitoisuus laskee tasolle 30 g/l. Hereillä olevilla terveillä koehenkilöillä akuutti anemia aiheutti sydänlihaskemian takykardian yhteydessä jo 46–70 g/l pitoisuuksilla.

Akuutin leikkausvuodon yhteydessä punasolujen siirtoa on syytä harkita, kun hemoglobiinipitoisuus alenee tasolle 60–70 g/l. Punasolujen siirtokynnys leikkaustilanteessa riippuu kuitenkin täysin vuodon nopeudesta. Hidas vuoto antaa aikaa harkintaan, nopeissa vuodoissa punasolukorvaus joudutaan aloittamaan etupainotteisesti tilanteen mukaan. Massiivien vuotojen yhteydessä siirtokynnystä ei tarvitse pohtia, punasolusiirrot aloitetaan volyymikorvauksen ohella mahdollisimman pian ja tästäkin huolimatta tavoitteeksi asetetun hemoglobiinipitoisuuden ylläpito voi olla haasteellista.

Suosituksukset akuutin vuodon jälkeisestä hemoglobiinipitoisuudesta perustuvat asiantuntijapäätelmiin. Leikkausten jälkeen punasolujen siirtokynnykseksi suositellaan 70–90 g/l potilaskohtaisesti yksilöiden. Pitkään hoidossa olleilla tehohoitopotilailla suositetaan haarukan alarajaa. Arvioitaessa akuutin vuodon jälkeen hapenkuljetuskyvyn riittävyttä, tulisi huomioida myös siirretty punasolumassa. Siirretyistä punasoluista osa, varastoajasta riippuen jopa 20 %, on elinkelvottomia ja poistuu kierrosta ensimmäisen vuorokauden aikana. Siirrettyjen punasolujen hapenkuljetuskyky on myös alentunut 2,3-difosfoglyseraatin matalan pitoisuuden takia (6). Tämä korjautuu suurelta osin vuorokaudessa, lopullisesti noin viikon kuluessa. Mikäli suuri osa punasolumassasta on vaihtunut, on perusteltua asettaa tavoitepitoisuus tai siirtokynnys haarukan yläpäähän ainakin ensimmäisen vuodon jälkeisen vuorokauden ajaksi.

Hytyminen

Potilaiden lähtötilanne hyytymistekijöiden ja trombosyyttien sekä hyytymiseen vaikuttavien lääkitysten suhteen vaihtelee ja tämä tulisi huomioida arvioitaessa hyytymistekijöiden ja trombosyyttien korvaamisen tarvetta akuutin vuodon yhteydessä. Esimerkiksi edeltävä tulehdusreaktio saa aikaan voimakkaan fibrinogeenipitoisuuden nousun muiden akuutin vaiheen proteiinien ohella >>

Edeltävä tulehdusreaktio saa aikaan voimakkaan fibrinogeenipitoisuuden nousun muiden akuutin vaiheen proteiinien ohella ja hyytymisen tehostumisen.

ja hyytymisen tehostumisen. Toisaalta potilailla voi olla käytössä useita hyytymistä tai trombosyyttien toimintaa huonontavia lääkkeitä, jotka tulee huomioida korvausta suunniteltaessa.

Jääplasma (OctaplasLG®) on ensisijainen korvausvalmiste vuodon aiheuttamaan hyytymistekijöiden puutteeseen. Jääplasmavalmiste OctaplasLG sisältää kaikkia hyytymistekijöitä lähes yhtä paljon kuin normaali plasma ja valmistusprosessi takaa vakioidut hyytymistekijäpitoisuudet yksiköstä toiseen. Luonnollisen anti-koagulantin proteiinin S ja alfa-2-antiplasmiinin pitoisuudet ovat viitealueen alarajan tuntumassa. Alfa-2-antiplasmiinin suhteellinen puutteen takia fibrinolyysiä estävän traneksaamihapon käyttö on perusteltua jääplasman annon yhteydessä.

Hyytymistekijäpuutoksen rajana pidetään noin 30 % normaalista keskipitoisuudesta. Fibrinogeenin osalta tämä määritelmä asettaa kriittiseksi rajaksi noin 1 g/l pitoisuuden. On myös esitetty näkemyksiä, joissa fibrinogeenipitoisuuden kriittinen raja on asetettu 1,5 g/l. Kummankaan raja-arvon tueksi ei ole kovaa tutkimusnäyttöä ja kriittinen fibrinogeenipitoisuus riippunee yksilökohtaisesti siitä, millaisesta vuodosta on kyse ja millaisia ovat muut hyytymisjärjestelmän häiriöt kuten trombosyyttien lukumäärä ja toiminta.

Fibrinogeenin puutos ilmaantuu hyytymistekijävajeista ensimmäisenä vuodon määrän vastatessa 0,5–1,0 arvioidusta veritilavuudesta ja se on keskeisin syy hyytymishäiriön syntyyn. Fibrinogeenin ja muiden hyytymistekijöiden vajeen ilmaantuminen riippuu vuodon luonteesta ja volyymikorvaushoidon onnistumisesta. Rajuissa vuotoissa puutokset ilmaantuvat aikaisemmin kuin hitaissa vuotoissa johtuen verivolyymin heilahteluista. Jääplasmakorvauksen tavoitteena on estää kliinisesti todettavan hyytymishäiriön synty. Näin ollen rajuissa vuotoissa etupainotteinen korvaushoito on perusteltua, hitaammissa voidaan käyttää harkintaa ja jopa mitata hyytymistekijöitä hoitopäätösten tueksi.

Jääplasman annon tulee olla riittävän vaikuttavaa. Aikuisella kahden OctaplasLG-yksikön siirto ei juurikaan nosta hyytymistekijäpitoisuuksia. Yleensä tarvitaan vähintään 5–6 yksikön siirto ja vuodon jatkuessa jääplasmaa tulee antaa yhtä monta yksikköä kuin punasolujakin. Korvaushoidon alettua potilaalle annetaan verivolyymin ylläpitoon pääasiassa jääplasmaa ja punasoluja sekä tarvittaessa trombosyyttejä. Jääplasma sisältää ylimäärin sitraattia, joka aiheuttaa plasman ionisoidun kalsiumin merkittävän laskun nopeiden jääplasmasiirtojen yhteydessä. Tämä edellyttää riittävän kalsiumkorvauksen antamista jääplasmasiirtojen yhteydessä.

Leikkauksissa ja akuutin vuodon yhteydessä kriittisenä trombosyyttipitoisuutena on pidetty lukua $50 \cdot 10^9/l$. Silmä-, neuro-, ja sydänkirurgian yhteydessä raja on asetettu jopa lukuun $100 \cdot 10^9/l$. Vuodon yhteydessä trombosytopenian ilmenee yksilöllisesti ja vuodon luonteen mukaan. Trombosyyttien puute ilmaantuu yleensä myöhemmin kuin liukoisten hyytymistekijöiden vaje, mutta usein trombosyyttejä tilataan samassa yhteydessä jääplasman kanssa. Luonnollisena syynä tähän käytäntöön ovat alueelliset erot trombosyyttien saatavuudessa ja etupainotteisen toiminnan suosiminen. Trombosyyttien anto voi olla hyvinkin perusteltua jo varhaisessa vaiheessa vuotoa, jos potilas on saanut trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavia lääkkeitä.

Vuodon korvauksen yhteydessä trombosyyttejä annetaan yleensä 8–12 yksikköä. Yksi neljän yksikön säilytyspussi sisältää noin $300 \cdot 10^9$ trombosyyttiä ja 8 yksikön siirto nostaa aikuisella trombosyyttilukua noin $40\text{--}50 \cdot 10^9/l$. Viiden vuorokauden säilytysajan jälkeen vielä noin puolet siirretyistä trombosyyteistä on elinkelpoisia.

Joillekin potilasryhmille on laadittu etupainotteisia hyytymistekijöiden ja trombosyyttien korvausmalleja, jotka näyttävät toimivan hyvin ja ehkäisevän hyytymishäiriön syntyä, vaikkakin perustuvat mutta enemmän kliiniseen kokemukseen kuin kovaan tutkimusnäyttöön (7, 8).

Fibrinogeenin puutos ilmaantuu hyytymistekijävajeista ensimmäisenä vuodon määrän vastatessa 0,5–1,0 arvioidusta veritilavuudesta ja se on keskeisin syy hyytymishäiriön syntyyn.

Komponenttiterapian uutena ulottuvuutena voidaan pitää fibrinogeeni- ja protrombiinikompleksivalmisteiden lisääntynyttä käyttöä vuodon korvaushoidossa (9, 10). Protrombiinikompleksivalmisteiden (PCC) käyttö yhdessä jääplasman kanssa on perusteltua, jos potilas on käyttänyt varfariinia ja selvä vaikutus on vielä todettavissa. Annettaessa 1 000–1 500 yksikköä PCC-valmistetta palautetaan K-vitamiinista riippuvat tekijät nopeasti lähemmäs normaalia tasoa ja tämän jälkeen korvausta voidaan jatkaa jääplasmalla. PCC-valmisteiden käyttöä on suositeltu myös vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, mutta tällöin puutosta on myös hyytymistekijästä V ja fibrinogeenistä.

Fibrinogeenilla ja PCC-valmisteilla on selkeä käyttöindikaatio tilanteissa, joissa on syntynyt kliininen hyytymishäiriö riittämättömän jääplasma- ja trombosyyttikorvauksen seurauksena. Tällöin riittävän suuri annos fibrinogeeniä yhdessä tai ilman PCC-valmistetta korjaa usein tilanteen. Annetun fibrinogeenin aiheuttama pitoisuuden nousu vakaissa olosuhteissa on noin puolet annetusta annoksesta plasmatilavuuteen suhteutettuna. Jotta riittävä pitoisuus saavutetaan aikuisella, fibrinogeeniannoksen tulee olla vähintään 6–8 g. Hyytymishäiriön hoito fibrinogeenilla on kallista. Yksi gramma maksaa yhtä paljon kuin 5 yksikköä jääplasmaa. Taloudellisempaa on huolehtia ajoissa riittävästä jääplasma- ja trombosyyttikorvauksesta hyytymishäiriöiden välttämiseksi. ■

Viitteet

1. Perner A, Haase N, Guttormsen A, ym. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124-3.
2. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, ym. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11.
3. Delaney A, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39: 386-91.
4. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
5. ASA Task Force. Practice guidelines for perioperative blood transfusion. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208.
6. Zubair AC. Clinical impact of blood storage lesions. *Am J Hematol* 2010; 85: 117-22.
7. Johansson P, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets - a review of the current literature. *Transfusion* 2010; 50: 701-10.
8. Inaba K, Lustenberger T, Rhee P, ym. The impact of platelet transfusion in massively transfused trauma patients. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 573-9.
9. Thorarinsdottir HR, Sigurbjornsson F, Hreinsson K, ym. Effects of fibrinogen concentrate administration during severe hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 1077-82.
10. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, ym. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 694-702.

Kirjoittajan sidonnaisuudet:

Luentopalkkioita (Octapharma ja Sanquin).