

Riika Koskela

LL, erikoistuva lääkäri
KYS, Anestesiologian ja tehohoidon osaamiskeskus
Anestesiologian palvelulinja
riika.koskela@kuh.fi

**Marjatta Okkonen**

LT, erikoislääkäri
SPR Veripalvelu
marjatta.okkonen@veripalvelu.fi

**Antti Mykkänen**

LL, erikoislääkäri
KYS, Anestesiologian ja tehohoidon osaamiskeskus
Anestesiologian palvelulinja
antti.mykkanen@kuh.fi



Punasolusiirot

Anestesia­lääkä­rin lyhyt oppimäärä

Suomessa siirretään vuosittain noin 180 000 punasoluvalmistetta 40 000 potilaalle, määrä on viime vuosina pysynyt melko vakaana.

Allogenisessa punasolusiirossa on aina kyse vieraan biologisen kudoksen siirrosta, mikä altistaa potilaan tunnettujen haittavai­kutusten lisäksi erilaisille immu­nologisille haitoille (1). Tämän vuoksi punasolusiirojen tulisi olla aina harkittuja ja kliinisesti perusteltuja, mahdolliset hyödyt ja riskit huomioiden. Preoperatiivinen anemia on yleistä ja se lisää kuolleisuutta sekä muita kompli­kaatioita (2,3). Toisaalta myös punasolusiiroi­hin liittyy lisääntynyttä sairastavuutta ja kuolleisuut­ta (4). Turvallisen punasolusiiro­n toteutus vaatii perehtyneisyyttä. Kirjoittajien kokemus on, että lääketieteen opintojen aikana saatu verensiirto­koulutus on ollut varsin vähäistä ja aiheen ker­taukselle klinisen työn tueksi on kysyntänsä.

Lait, asetukset ja määräykset sekä kansalli­sellä että EU-tasolla ohjaavat verihuoltoketjun toimintaa (5). Kliinisiä verensiirtoja suorittavia yksiköitä velvoitetaan pitämään huolta verituot­teiden jäljitettävyydestä ja ilmoittamaan vaka-

vista haittavaikutuksista. Toimintaa valvovana viranomaisena toimii Fimea.

Punasolujen tehtävät

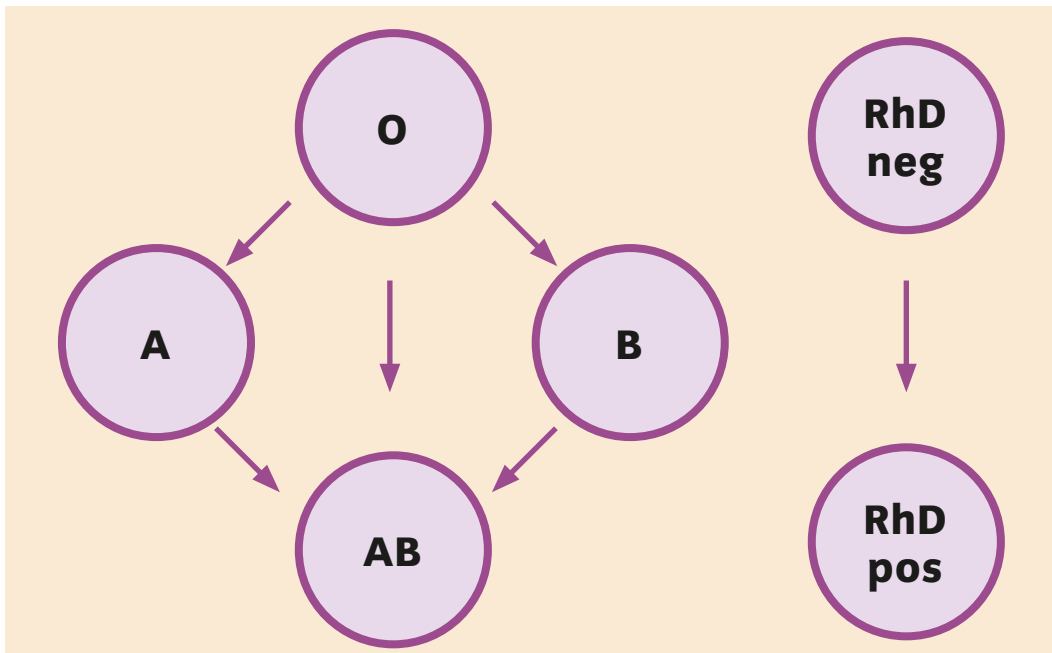
Punasolut elävät verenkierrossa noin 120 vuoro­kautta ja uusia punasoluja muodostuu jatkuvasti punaisessa luuytimessä. Punasolujen tärkein tehtävä elimistössä on kuljettaa happea kudosten aerobisen aineenvaihdunnan käyttöön ja osallis­tua myös hiilidioksidin kuljetukseen keuhkoihin pois tuuletettavaksi. Elimistön hapentarjonta (DO_2) on riippuvainen sydämen minuuttivir­tauksista (CO) ja valtimoveren happisisällöstä (CaO_2). Valtimoveren happisisältöön vaikuttaa hemoglobiini (Hb), valtimoveren hemoglobiinin happikylläisyys (SaO_2), ja valtimoveren happi­osapaine (PaO_2) kaavan $1,34 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2$ mukaisesti, mikä osoittaa hemoglobiinin merkityksen hapentarjonnan säätelyssä.

$DO_2 = CO \times 1,34 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2$

>>



Punasolujen tiputus. Lähde:
Veripalvelu



Veriryhmävaihtoehdot punasolusiirroissa veriryhmästä poikettaessa. Lähde: Veripalvelu

*Kaavassa 1,34 kuvaa hemoglobiinin hapensitomiskykyä ja 0,003 plasmassa liuenneen hapen korjauskerroin.

Terveellä aikuisella noin puolet verivolyyminista muodostuu punasoluista. Veren punasolujen suhteellinen osuus eli hematokriitti (Hkr) vaikuttaa veren viskositeettiin ja virtausominaisuuksiin sekä hyytymiseen. Hematokriitin ollessa korkea punasolut kulkevat lähellä toisiaan erittäin proaggregoivia aineita, jotka edistävät trombosyyttitulpan muodostusta vuodon yhteydessä. Punasolut tarttuvat myös aktiivisesti fibriiniin lujittaen muodostunutta hyytymää (6).

Veriryhmät

Veriryhmät määräytyvät punasolun pinnan anti-geenirakenteista. Ne säilyvät läpi elämän, ellei potilas saa allogeenista kantasolusiirtoa. Toisiinsa geneettisesti liittyvät veriryhmät muodostavat veriryhmäjärjestelmiä. Näistä verensiirtojen kannalta tärkein on A- ja B-antigeenien muodostama ABO-järjestelmä. Yhdessä Rh-järjestelmän D-antigeenin kanssa muodostuu kahdeksan perusveriryhmää, joiden yleisyydet suomalaisessa väestössä (%) on esitetty taulukossa 1.

Valtaosa (87%) suomalaisista on RhD-positiivisia. D-antigeeni on erittäin immunogeeninen ja

RhD-negatiiviset henkilöt muodostavat helposti anti-D-vasta-aineen. Immunoitumista voidaan kuitenkin ehkäistä tietyissä tilanteissa anti-D-immunoglobuliinilla, joka hajottaa D-positiiviset punasolut. Tätä hyödynnetään RhD-negatiivisillä äideillä, joiden sikiö on RhD-positiivinen, sillä kehittyessään anti-D-vasta-aine voi aiheuttaa seuraavissa raskauksissa sikiölle hemolyyttisen taudin. Mikäli D-positiivisia punasoluja on tietoisesti siirretty esimerkiksi massiivisessa verensiirrosta, anti-D-immunoglobuliinia ei anneta, sillä se voisi johtaa merkittävään hemolyyysiin.

Punasoluvasta-aineet

Osa vasta-aineista on luonnollisia, kuten anti-A- ja anti-B-vasta-aineet eli isoagglutiniinit. Allovasta-aineita voi syntyä kohdattaessa vieraita antigeneja raskauden tai verensiirron myötä. Kliinisesti merkitykselliset vasta-aineet voivat aiheuttaa hemolyyttisen verensiirtoreaktion tai sikiön ja vastasyntyneen hemolyyttisen taudin. Punasolusiirroissa on sen vuoksi huomioitava aina kaikki aikaisemmin todetut kliinisesti merkitykselliset vasta-aineet. Kliinisesti merkityksettömät vasta-aineet sen sijaan lähinnä häiritsevät verensiirtotutkimuksia. Potilaalle saatetaan kehittyä myös omia punasoluja kohtaan >>

autovasta-aineita, jotka pahimmillaan aiheuttavat autoimmuunihemolyyttistä anemiaa.

Punasoluvalmisteet

Jokainen punasoluvalmiste on tehty yhden luovuttajan punasoluista. Punasoluvalmiste sisältää noin 50 g hemoglobiinia, hematokriitti on noin 0,6 ja valmisteen tilavuus noin 260 ml, sisältäen punasolujen lisäksi 20 ml plasmata ja 100 ml säilytysliuosta (SAG-M-liuos). Säilytysliuos sisältää muun muassa punasolujen aineenvaihdunnalle välttämätöntä glukoosia. Immunologisten haittojen vähentämiseksi punasoluvalmisteista on suodatettu valkosolut pois ja jäljellä on ainoastaan pieni määrä jäännösvalkosoluja. Suomessa käytettävät valmisteet ovat infektioiden aiheuttajien suhteen hyvin testattuja (7).

Peruspunasoluvalmisteen säilyvyys +2-(+6) asteessa on 35 vuorokautta ja huoneenlämpöön otettu valmiste on siirrettävä kuuden tunnin kuluessa. Varastoinnin aikana punasoluisissa tapahtuu monenlaisia muutoksia (8). Nämä vanhenemisvauriot aiheuttavat muun muassa valmisteiden laktaatti- ja kaliumpitoisuuksien nousua, mutta siitä ei yleensä aiheudu aikuisen punasolusiiirroissa havaittavia ongelmia. Säilytysajan pidentyminen myös heikentää siirrettyjen punasolujen kykyä luovuttaa happea kudosten käyttöön (9). Säilytysajan pituudella ei kuitenkaan ole todettu merkitystä potilaiden ennusteeseen, eikä sitä tarvitse huomioida valmisteen valinnassa (10, 11).

Erikoisvalmisteet

Osa potilaista tarvitsee peruspunasoluvalmisteiden sijaan erikoisvalmisteita. Joidenkin erikoisvalmisteiden käsittely, kuten sulatus ja sädetys, lyhentää valmisteiden käyttöikää. Erikoisvalmisteiden tai harvinaista veriryhmää olevien valmisteiden toimitus saattaa myös kestää useita päiviä, joten verensiirtoon on valmistauduttava ajoissa.

Sädetys estää jäännöslymfosyyttien aktivoitumista estäen käännteishyljintää. Sädetettyjä punasoluja käytetään esimerkiksi kantasolusiiirteen saaneilla, vaikeasti immuunipuutteisilla, pikukakeskosilla ja osalla hematologisista potilaista. Pestyistä punasoluista on poistettu plasma ja sen myötä plasmaproteiinit, kuten IgA. Niitä

käytetään potilailla, jotka ovat saaneet toistuvia vaikeita allergisia reaktioita perusvalmisteista tai jos potilaalla on todettu IgA-puutokseen liittyen anti-IgA-vasta-aineita. Tällöin potilaalla on yleensä erikoisverikortti ja tieto verensiirto-suosituksesta on myös sairaalan verikeskuksessa. Epäselvissä tilanteissa kannattaa olla yhteydessä Veripalveluun. Pestyjen punasolujen toimitus kestää tunteja, joten kiiretilanteessa tulee käyttää perusvalmisteita ja varautua anafylaktisen reaktion hoitoon. Fenotyyppitettyjen punasoluvalmisteiden veriryhmätietoja on tutkittu laajemmin kuin perusvalmisteissa. Näitä käytetään potilailla, joilla on todettu kliinisesti merkittäviä punasoluvasta-aineita tai halutaan vähentää punasoluummunisaation riskiä, kuten verensiirroista riippuvaisilla talassemia- ja sirppisolutautipotilailla. Pienille lapsille valmistetaan pienikokoisemmat punasoluvalmisteet (7).

Punasolujen siirron aiheet

Punasolusiirotojen aiheita ovat oireinen normovoleminen anemia, jolle ei ole muuta spesifistä hoitoa tai muun hoidon vaste tulee liian hitaasti, sekä akuutin vuodon korvaus. Pyrkimyksenä punasolusiiirroissa on turvata riittävä veren hapenkuljetus- ja hyytymiskyky. Nykysuositukset puoltavat pidättyvää suhtautumista punasolusiirotoihin suurimmalla osalla potilaita (12,13). Kriittisesti sairailta on jo pitkään totuttu matalampiin hemoglobiiniarvoihin, kun uraaurtavassa tutkimuksessa todettiin jo parikymmentä vuotta sitten, että Hb-siirtoraja 70 g/l ei ainakaan huononna ennustetta verrattuna siirtorajaan 90 g/l (14). Hebertin ja kumppanien tutkimuksen jälkeen useissa potilasryhmissä on saatu saman suuntainen tulos; pidättyvämpi siirtoraja on yhtä hyvä kuin liberaalimpi (15–20). Eri tutkimuksissa siirtorajat ovat kuitenkin vaihdelleet jonkin verran, mikä näkyy eri potilasryhmien hieman erilaisina suosituksina. Yleisimmin restriktiivinen raja on kuitenkin ollut 70–80 g/l ja liberaali 90–100 g/l. Akuutissa koronaarisyndroomassa on pitkään suosittu liberaalimpaa suhtautumista punasolusiirotoihin. Tuoreen RCT:n perusteella akuutissa sydäninfarktissa pidättyvämpi (70 g/l) punasolujen antaminen ei kuitenkaan näytä vaikuttavan epäedul-

Suurimmalla osalla sairaalapotilaista punasolujen siirtorajaksi riittää hemoglobiini 70–80 g/l.

lisesti ennusteeseen (21). Tässä potilasryhmässä tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimuksia, kuten myös neurologisilla, neurokirurgisilla, hematologisilla ja verisuonikirurgisilla potilailla.

Myös ei-massiiivisesti vuotavilla potilailla ehdotetaan akuutissa vuototilanteessakin aiempaa pidättyvämpää verensiirtostrategiaa (22). Erityisesti GI-vuodoissa sekä uusintavuodot että kuolleisuus ovat tuoreessa meta-analyysissä jopa matalampia pidättyvän siirtostrategian ryhmässä (23).

Punasolujen määrääminen

Punasolujen siirto tapahtuu potilaan hoidosta vastaavan lääkärin määräyksellä. Lääkäri antaa ohjeet siirrettävien valmisteiden määrästä, mahdollisten erikoisvalmisteiden tarpeesta ja siirtonopeudesta sekä tarvittaessa esilääkityksestä. Siirtonopeudessa huomioidaan tilanteen kiireellisyyden lisäksi potilaan perussairaudet ja kliininen tilanne. Mikäli mahdollista, punasoluyksikkö siirretään 2–3 tunnin aikana. Punasolusiirroissa tulee huomioida aina ABO- ja RhD-veriryhmät, mutta tarvittaessa näistä voidaan poiketa yleisten veriryhmävaihtoehtojen mukaisesti (kuva 1).

Verensiirtotutkimukset

Verensiirtotutkimukset tehdään ennen punasolusiirtoa kahdesta eriaikaisesti ja eri henkilön ottamasta verinäytteestä. Kiiretilanteessa näytteet voidaan ottaa yhtä aikaa, jos kaksi henkilöä tunnistaa potilaan. Tutkimuksiin kuuluvat veriryhmä, punasoluvasta-aineiden seulonta ja tarvittaessa tunnistus sekä sopivuuskoe siirrettäville valmisteille. Tutkimukset tulee aloittaa hyvissä ajoin ennen suunniteltua punasolusiirtoa etenkin, jos potilas tarvitsee muita kuin perusvalmisteita. Nykyisin on laajasti käytössä Type and Screen eli veriryhmä ja seulonta -käytäntö, joka soveltuu useimmille potilaille. Siinä tehdään veriryhmätutkimus ja punasoluvasta-aineiden seulonta. Seulonnan ollessa negatiivinen suoritetaan elektroninen sopivuuskoe eli verikeskus valitsee punasolut ilman serologista sopivuuskoetta. Sopivuuskoe on voimassa viisi vuorokautta ja ehdottomana etuna on, että kaikki sairaalan potilaalle sopivat

Veriryhmien osuudet (%) suomalaisessa väestössä		
	RhD pos	RhD neg
A	35	6
O	28	5
B	16	2
AB	7	1

Taulukko 1.

punasolut ovat heti käytössä. Potilas ei ole Type and Screen -kelpoinen eli serologinen sopivuuskoe vaaditaan, mikäli potilaalla on punasoluvasta-aineita tai on tehty maksan- tai luuydinsiirto.

Hätäverensiirto

Hätäverensiirroissa verensiirto aloitetaan ennen kuin verensiirtotutkimukset ovat valmistuneet. Näytteet tutkimuksia varten olisi kuitenkin pyrittävä ottamaan ennen hätäverensiirron aloitusta. Näytteeksi kelpaa myös potilaasta vuotanut veri. Hätäverenä käytetään yleensä O RhD-negatiivisia punasoluja. Myös O RhD-positiivisia punasoluja voidaan käyttää miehillä ja fertiili-ikäen ylittäneillä naisilla, varsinkin jos muuta ei ole saatavilla tai on tiedossa potilaan RhD-positiivisuus. Hätäverensiirroissakin pyritään mahdollisimman nopeasti tekemään verensiirtotutkimukset ja siirtymään veriryhmän mukaisiin punasoluihin (7). Hätäverensiirroissa on riskinä hemolyysi, jos potilaalla on punasoluvasta-aineita.

Punasolusiirtojen tulisi olla aina harkittuja ja kliinisesti perusteltuja.

Tarkistukset ja kirjaukset

Ennen punasolusiirron aloitusta tarkastetaan huolellisesti siirtomääräykset ja siirrettävän valmisteen sopivuus potilaalle sekä siirrettäväksi aiotun valmisteen kunto silmämääräisesti. Potilaan tunnistus on ensiarvoisen tärkeää, ensisijaisesti potilaan tulee itse kertoa henkilöllisyytensä. Mikäli potilas ei pysty kommunikoimaan, noudatetaan tunnistamisessa sairaalan ohjeistusta, yleensä kaksi henkilöä tunnistaa potilaan.

Ennen jokaisen punasoluvallisteen siirron aloitusta tulisi mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi mitata pulssi, verenpaine, lämpö ja tarvittaessa myös happisaturaatio sekä >>

hengitysfrekvenssi. Mittaukset toistetaan, mikäli siirron aikana ilmenee oireita ja viimeistään siirron päätyttyä. Punasolusiirto tulee aina dokumentoida sähköiseen verensiirtojärjestelmään tai verensiirtolomakkeelle, koska siirto tulee lain mukaan olla jäljitettävissä. Siirron jälkeen tyhjä pussia letkustoiheen säilytetään jääkaapissa mahdollisen haittavaikutuksen varalta (7).

Käytännön toteutus

Punasolut annostellaan ensisijaisesti perifeeriseen laskimoon, tarvittaessa voidaan käyttää myös keskuslaskimoa tai intraossealireittiä. Siirrosta käytetään 150–200 µm:n suodattimellista letkustoa, joka tulisi uusia 4 yksikön jälkeen, kiireellisissä siirroissa tästä voidaan poiketa. Samaan letkustoon punasoluvalmisteiden kanssa saa annostella vain isotonisia elektrolyyttiliuoksia, jotka eivät sisällä kalsiumia tai glukoosia. Kiireettömässä tilanteissa punasolut voidaan siirtää huoneenlämpöisenä. Nopeissa siirroissa on syytä käyttää lämmitintä, mutta valmisteita ei saa lämmittää yli 37 asteiseksi.

Jokaisen punasoluvalmisteen siirto aloitetaan biologisella esikokeella, mikäli se on suinkin mahdollista. Siirto aloitetaan hitaasti, 10–15 tippaa minuutissa ensimmäisten 10 minuutin ajan, potilasta tarkasti seuraten. Polikliinisessä punasolusiirrosta suositellaan kahden tunnin seuranta siirron jälkeen. Yhden punasoluvalmisteen siirto nostaa veren hemoglobiinia noin 10 g/l, joskin lopulliseen siirtovasteeseen vaikuttaa mahdollinen vuoto, veren laimentuma ja hemolyysi.

Haittavaikutukset

Aina punasoluja siirrettäessä on pidettävä mielessä haittavaikutusten mahdollisuus. Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia, noin 1:10000 siirrettyä valmistetta. Ne ilmenevät usein nopeasti siirron aloituksen jälkeen, mikä korostaa biologisen esikokeen tärkeyttä. Sen sijaan lievät haittavaikutukset, kuten lievä kuumereaktio, ovat paljon yleisempiä ja osa niistä jäänee myös huomaamatta. Osa haitoista myös tunnetaan huonosti, kuten erityisesti punasolusiirtoihin liittyvä verenkierron ylikuormitus (Transfusion associated circulatory overload, TACO) (24). Suurin osa haittavaikutusreaktioista ilmenee siirron aikana tai muutaman tunnin kuluessa sen päättymisestä, mutta jotkut voivat ilmetä

vasta päivien tai viikkojen kuluttua siirrosta. Kun syntyy epäily haittavaikutuksesta, tulee punasolusiirto keskeyttää välittömästi ja pyrkiä selvittämään, mistä potilaan oireet tai elintoiminnoissa havaitut muutokset johtuvat. Erityisen tärkeää on tarkistaa, että valmiste oli todella tarkoitettu kyseiselle potilaalle. Haittavaikutuksesta ja siitä, onko potilaalla vielä verentarvetta, tulee ilmoittaa viipymättä verikeskukseen, tarvittaessa voi myös konsultoida Veripalvelun lääkärä. Ohjeet haittavaikutustilanteeseen ja tietoa eri reaktioista löytyy Veripalvelun nettisivuilta (<https://www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset/verensiirrot/haittavaikutusten-ja-vaaratilanteiden-ilmoittaminen>).

Lopuksi

Suurimmalla osalla sairaalapotilaista punasolujen siirtorajaksi riittää hemoglobiini 70–80 g/l. Päätös punasolujen siirrosta tulee kuitenkin tehdä aina kokonaisvaltaisesti potilaan kliininen status ja mahdolliset korkeampaa hemoglobiinitoisuutta puoltavat tekijät sekä myös potilaan mielipide huomioiden. ■

Viitteet

1. Remy K, Hall M, Cholette J, ym. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion* 2018; 58(3): 804–15.
2. Musallam K, Tamim H, Richards, ym. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378(9800):1396–407.
3. Klein K, Collier T, Brar M, ym. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK—the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia* 2016; 71: 611–3.
4. Goodnough L, Maggio P, Hadhazy E, ym. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion* 2014; 54: 2753–59.
5. www.fimea.fi/valvonta/kudos_ ja_verivalvonta/verivalmisteiden_turvallisuus
6. Weisel J, Litvinov R. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2019; 17(2): 271–82.
7. www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset/verivalmisteet/verivalmisteiden-kaetn-opas
8. Flegel WA, Natanson C, Klein HG. Does prolonged storage of red blood cells cause harm? *Br J Haematol* 2014; 165: 3–16.
9. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, ym. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46: 2014–27.
10. Carson J, Guyatt G, Heddle N, ym. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016; 316(19):2025–35.
11. Cooper J, McQuilten Z, Nichol A, ym. Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2017; 377:1858–67.
12. Mueller M, Remoortel H, Meybohm P. Patient Blood Management. Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; 321 (10): 983–97.
13. Vlaar A, Oczkowski S, de Bruin S, ym. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical

- practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2020; 46: 673–96.
14. Hébert P, Wells G, Blajchman M. A multicenter randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 409–17.
 15. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, ym. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1181–247.
 16. Mitchell M, Betesh J, Ahn J, ym. Transfusion Thresholds for Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroplasty* 2017; 32(12): 3815–21.
 17. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, ym. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion for cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45: 355–67.
 18. Myles P, Bellomo R, Corcoran T, ym. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Eng J Med* 2018; 378: 2263–74.
 19. Munoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors A. Patient blood management in obstetrics: preventions and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus* 2019; 17: 112–36.
 20. Jairath V, Kahan B, Gray A, ym. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015; 386(9989): 137–44.
 21. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatay J, Puymirat E, ym. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325 (6): 552–60.
 22. Vlaar A, Dionne J, Wijnberge M, ym. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1368–92.
 23. Carson J, Stanworth S, Dennis J, ym. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12. Art. No.: CD002042.
 24. Semple J, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2019; 133(17): 1840–53.
-