

Kalıtsal Hemoglobinopatilerde Zor Karar: Kan Transfüzyonu; Ne Zaman, Nasıl, Niçin?

Şebnem Atıcı ©
Levent Özdemir ©

Difficult Decision in Hereditary Hemoglobinopathies: Blood transfusion; when, how and why?

öz

Orak hücreli anemi ve talasemi, dünyada en sık görülen kalıtsal hemoglobinopatilerdir. Kronik hemolitik anemi ile seyrederek yaşam kaliteleri için aralıklı kan transfüzyonuna gereksinim duyarlar. Sıklıkla dokuya oksijen sunumunda sorun yaşayan bu hastalarda erken yaşlarda çoklu organ yetmezlikleri gelişir. Kan transfüzyonunun yan etkilerini sık yaşayan ve organ fonksiyonları sınırda olan bu hastaların anestezi yönetimleri oldukça zor ve karmaşıktır. Ne yazık ki bugüne kadar hastalarda perioperatif komplikasyonların azaltılabilmesi açısından gerekli transfüzyon miktarı ve hemoglobin düzeyleri konusunda, kanıta dayalı, ortak bir görüş oluşturulamamıştır. Literatürde varolan veriler, özellikle preoperatif döneme odaklanmış, az sayıda randomize kontrollü çalışmalar ve olgu sunumlarıdır. Bu derlemede orak hücreli anemi ve talasemiler ayrı başlıklar halinde ele alınmış, hemoglobinopatili hastalara uygulanan perioperatif transfüzyonların gereklilikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Anestezi yönetimi, kalıtsal hemoglobinopati, perioperatif kan transfüzyonu, orak hücreli anemi, talasemi

ABSTRACT

Sickle cell anemia and thalassaemia are the most common hereditary hemoglobinopathies in the world. They course with chronic hemolytic anemia. These patients require intermittent blood transfusion for their quality of life. Multiple organ failure develops at an early age in these patients, who frequently experience problems in delivering oxygen to the tissue. The anesthetic management of these patients who have frequent side effects of blood transfusion and whose organ functions are at the limit is quite difficult and complicated. Unfortunately, no evidence-based, commonly shared opinion has been established about the amount of transfusion required and desired hemoglobin levels to reduce perioperative complications in these patients. The data available in the literature are derived from scarce number of randomized controlled trials and case reports, especially focused on the preoperative period. In this review, sickle cell anemia and thalassaemia are treated as separate headings and the indications of perioperative transfusions applied to patients with hemoglobinopathy have been evaluated.

Keywords: Anesthesia management, hereditary hemoglobinopathy, perioperative blood transfusion, sickle cell anemia, thalassaemia

Alındığı tarih: 18.03.2019

Kabul tarihi: 02.04.2019

Yayın tarihi: 30.04.2019

Atif vermek için: Atıcı Ş, Özdemir L. Kalıtsal Hemoglobinopatilerde Zor Karar: Kan Transfüzyonu; Ne Zaman, Nasıl, Niçin?. JARSS 2019;27(2):77-86.

Şebnem Atıcı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı,
Çiftlikköy Kampüsü,
33343 Yenişehir, Mersin - Türkiye
✉ sebnematici@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-7042-6934

L. Özdemir 0000-0002-7780-3202
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye

GİRİŞ

Orak Hücreli Anemi (OHA) ve Talasemi dünya genelinde en sık karşılaşılan kalıtsal hemoglobinopatilerdir ⁽¹⁾. Her ikisi de kronik hemolitik anemi ile seyreden hastalıklardır. Bu nedenle perioperatif transfüzyon yönetimleri de özellik taşır. Anestezistlerin bu hastaları cerrahi süresince iyi yönetebilmek için epidemiyoloji, patofizyoloji ve klinik durumları hakkında bilgi sahibi olmaları önemlidir ⁽²⁾.

Dünya genelinde 163 ülkede yaklaşık 30 milyonun üzerinde OHA'lı hasta yaşadığı düşünülmektedir ^(3,4). Hastalık ile doğan bebek sayısı 2010 yılında 305.800 olarak belirlenmiştir ⁽⁵⁾. Bu sayının 2050 yılı için 404.200'e ulaşması beklenmektedir ⁽⁵⁾. OHA'lı hastaların beklenen yaşam ömrü Afrika ülkeleri gibi gelişmemiş toplumlarda 5 yaştan az iken ⁽⁶⁾, gelişmiş ülkelerde iyi bakım şartları altında 40-50 yaş aralığına (kadın için 48, erkek için 42 yaş) ulaşabilmektedir ⁽⁷⁾. Kısa yaşam süresinin temel nedeni, vazooklüzyonun



neden olduğu iskele ve yineleyen hemolizlere bağı doku hipoksisidir. Hastalarda yaşamlarının erken döneminde akut ağırlı krizler, derin anemi, non-fonksiyonel dalak, inme, renal hasar, kalp yetmezliğı ve pulmoner hipertansiyon gibi morbidite/mortalite-si yüksek multisistemik patolojiler görülebilmektedir ⁽⁸⁾. Bunlara ek olarak, cerrahi altında hipoksi, hipovolemi, hipotermi gibi durumlarda gelişebilecek ani vazo-oklüziv krizler veya hemolitik ataklar, anestezi-si zorlayacak en önemli noktalardır.

Talasemi yaygın görülen diğler bir hemoglobinopatidir. Dünya genelinde yaklaşık 80 milyon insanı etkileyen ve her yıl 60.000 yenidoğanın eklendiğı heterojen bir hastalık grubudur ⁽⁹⁾. Yeni geliştirilen tedavi yöntemleri ile 30 yaşın üzerindeki yaşam beklentisi oranı %60'ın üzerine henüz çıkarılabilmektedir ⁽¹⁰⁾. OHA'dan farklı olarak, Talasemili hastalar erken yaşlardan itibaren düzenli ve sık transfüzyon gereksinimi gösterirler. Düzenli transfüzyon tedavileri beklenen yaşam süresini uzatmakla birlikte, aynı zamanda demir yüklenmesine, ilerleyici iskele bozukluklarına ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. Kronik transfüzyon öyküsü, yüksek perioperatif morbidite-mortalite ile ilişkilidir.

Bakım ve tedavi olanaklarının gelişmesi ile beklenen yaşam süresi artan bu hastaların erken yaşta sıkça geçirdikleri cerrahi sorunlara, dejeneratif süreçlerin neden olduğu operasyonlar da eklenmiştir. Bu hastalarda perioperatif tranfüzyon yönetimi, komplikasyonlara etkisi bakımından kritik önem taşımaktadır. Bu klinik önem bilinmesine karşın, transfüzyon açısından çalışmaların büyük kısmında preoperatif döneme odaklanılmıştır. Bu derlemede, literatürden elde edilen sınırlı veriler ışığında hemoglobinopatili hastaların perioperatif transfüzyon yönetimleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

I. Orak Hücreli Anemi

a. Genetik ve Patogenez

Sağlıklı erişkin hemoglobini (Hb), 11 ve 16 numaralı kromozom tarafından kodlanan ve HbA olarak isimlendirilen 2 adet α ile 2 adet β zincirinden ($\alpha_2\beta_2$) oluşur. OHA'da ise β globin zinciri üzerindeki 6. pozisyonda aminoasit düzeyinde oluşan bir nokta mutasyon ile glutamik asit yerine valin gelmesi sonucu HbS oluşu-

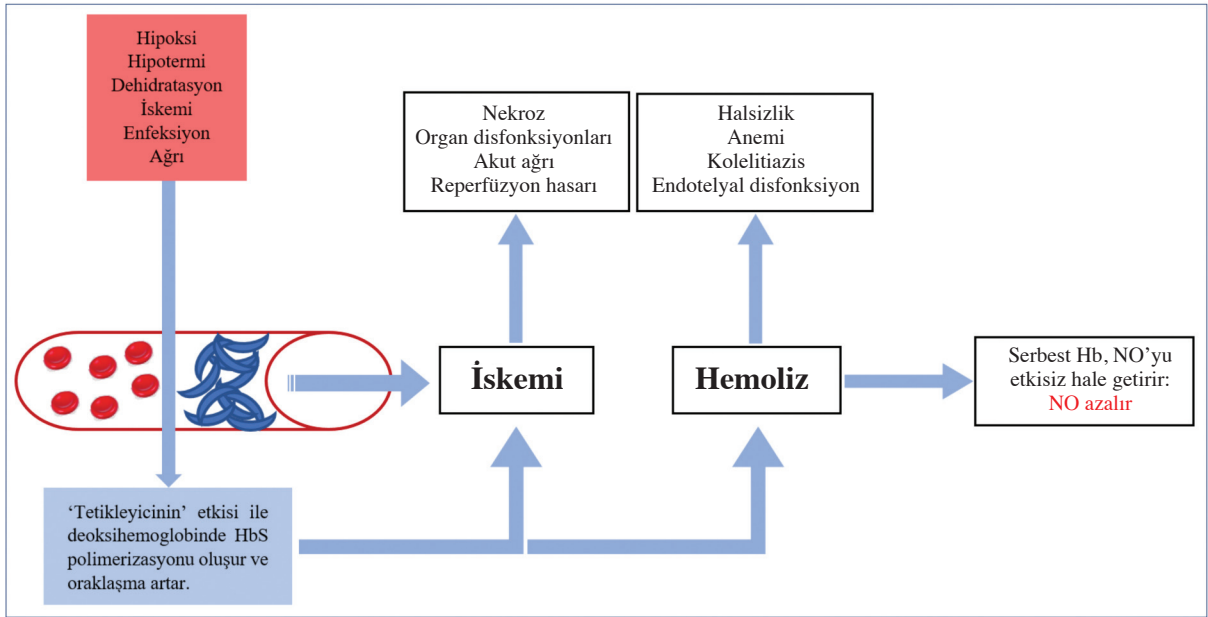
muyla karakterizedir ⁽¹¹⁾. Kalıtsal aktarımı otozomal resesiftir. OHA için birçok farklı patolojik Hb genotipi tanımlanmıştır (Tablo I). Farklı Hb genotipine sahip hastaların bazal Hb seviyeleri değışkenlik gösterir ve klinik durumları bu genotip farklılıklarından etkilenmektedir ⁽¹²⁾. HbF normalde fetal ve neonatal dönemde izlenen bir Hb tipi olup, sağlıklı erişkinlerde oranı %1'in altındadır. Buna karşın, OHA'lı hastalarda HbF oranı O₂ taşıma kapasitesine katkıda bulunduğu için önem kazanır. Hatta hastaların tedavisinde kullanılan hidroksiüre tedavisinin ana hedefi HbF yüzdesini arttırabilmektir. HbS ile sağlıklı HbA kombinasyonuna sahip olanlar, taşıyıcı (Hb AS genotipi) olarak isimlendirilir ve bunlar hasta olarak sınıflandırılmazlar.

Tablo I. Sık görülen OHA genotipleri ve özellikleri ⁽¹²⁾

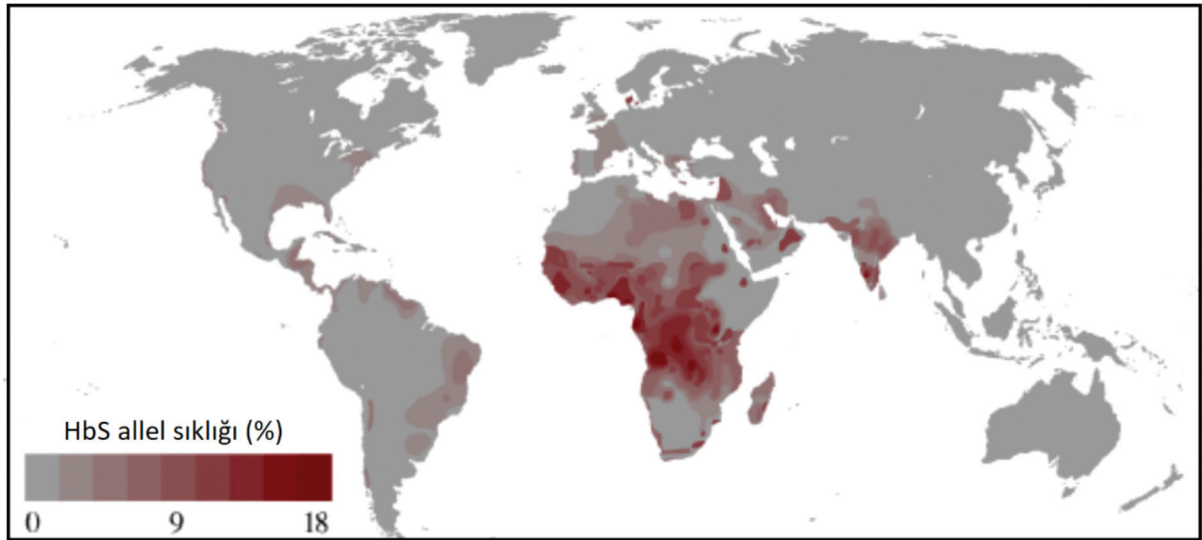
Genotip	Hb S oranı (%)	Diğler Hb oranları (%)	Beklenen Hb düzeyi (gr dL ⁻¹)	
Hb SS	>90	Hb A Hb A ₂ Hb F	0 <3.5 <10	6-9
Hb S β 0 talasemi	>80	Hb A ₂ Hb F	>3.5 <20	7-9
Hb S β + talasemi	>60	Hb A Hb A ₂ Hb F	10-30 >3.5 <20	9-12
Hb SC	50	Hb C Hb A ₂ Hb F	45 <3.5 \leq 1	9-14

OHA'da temel patofizyolojik mekanizma, çeşitli nedenlerin tetikleyebildiğı HbS'in polimerizasyonu ile eritrositlerin birbirine ve endotel yüzeyine adhezyonu sonucu ortaya çıkan vazooklüzyon kliniğı ve doku hipoksisidir ⁽⁸⁾. Endotel yüzeyindeki fibrin depozitlerinin ve ortamdan salınan proinflatuar sitokinlerin varlığı sistemik yanıtı şiddetlendirir. Bu durum hızla multiorgan disfonksiyonu gibi ağır patolojik süreçlere dramatik olarak ilerleyebilir.

HbS, eritrositlerin oksijen taşıma kapasitelerini azaltır ve hastalığa da ismini veren orak şeklinde frajil eritrosit yapılarının oluşmasına neden olur. Normal eritrosit yaşam süresi yaklaşık 120 gün iken, orak hücreli eritrositlerde bu süre 10-20 gündür. Bu kısalmış eritrosit ömrü hiperdinamik sirkülasyon ve hiperproliferatif kemik iliğine yol açan kronik hemolitik anemi tablosuna neden olmaktadır ^(13,14). Hastalarda kronik hemoliz bilirubin seviyeleri yükselmesine ve kolelitiazise neden olur (Şekil 1). Hemolize



Şekil 1. Orak hücreli anemide patogenezi



Şekil 2. Orak hücre anemisinin (HbS alleli) sık görüldüğü bölgeler⁽¹⁸⁾

uğrayan fragil eritrosit yapılarından salınan serbest Hb molekülleri, nitrik oksiti (NO) etkisiz hale getirir⁽¹⁵⁾. Bu durum endotel disfonksiyonun ve vazokonstriksiyon oluşumun diğeri bir nedenidir⁽¹⁶⁾. Ayrıca HbS molekülleri oksidatif hasar oluşturarak eritrosit membran stabilizasyonunu etkiler ve oraklaşmayı kolaylaştırabilmektedir⁽¹⁷⁾. Hastalarda klinik olarak, şiddetli dispne ve anjina ile karakterize akut göğüs sendromu, konjestif kalp yetmezliği, iskemik serebrovasküler olay, akut böbrek yetmezliği ve postoperatif enfeksiyona yatkınlık görülmektedir.

b. Epidemiyoloji

Bazı coğrafik bölgeler OHA için endemik kabul edilmektedir. Özellikle Afrika (Sahra altında kalan bölge), Ortadoğu ve orta Hindistan bölgesi OHA'nın en sık görüldüğü alanlardır⁽¹⁸⁾ (Şekil 2). Bu bölgelerde yaşayan popülasyonun yaklaşık %2-6'sının hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir. Özellikle Afrika kıtasının sahra altı bölgesinde bu oran, popülasyonun %6'sını aşmaktadır^(19,20). Heterozigot OHA (HbAS genotipi) sayısı çok daha yüksek olup, bunlar taşıyıcı olarak

isimlendirilir ve hastalığın klinik özelliklerini göstermezler.

Ülkemizdeki toplam OHA'lı hasta sayısı yaklaşık 10.000 civarında olup, HbS sıklık oranı %0.03'tür ⁽²¹⁾ ancak bu oran bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Mersin'de %13.6, Antakya'da %10.5, Adana'da %10, Antalya'da %2.5, Diyarbakır'da %0.5, Muğla'da %0.5 sıklıktadır ⁽²²⁾. Çukurova bölgesi ülkemizde OHA'nın en sık görüldüğü yöredir ⁽²³⁾.

c. Preoperatif Değerlendirmede Önemli Noktalar

Preoperatif değerlendirme sürecinde anestezi, hematolog, cerrahi ekip ve postoperatif ağrı takımının birlikte ve planlı çalışması perioperatif komplikasyon riskini belirgin olarak azaltmaktadır ⁽⁸⁾. OHA tanılı hastalarda preoperatif dönemde odaklanması gereken temel nokta, hastanın cerrahi ameliyata optimal koşullar altında alınmasıdır. HbS polimerizasyonunun tetiklenmesinin engellenmesinde, preoperatif HbS oranının azaltılması, aneminin düzeltilmesi, enfeksiyon kontrolü, övoleminin sağlanması, hipoksinin tedavi edilmesi ve kullanılan medikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

OHA tanılı hastaların cerrahi ameliyat öncesi, eğer mevcut değilse Hb elektroforezi ve genotipi ortaya konulmalıdır. OHA'da hastaların bazal Hb seviyeleri ve HbS oranlarının bilinmesi, hem transfüzyon kararında hem de tipinin seçiminde etkin rol oynar. HbS oranı dışında, diğer fetal ve patolojik Hb varyantları (Hb C, Hb F vb.) hakkında bilgi sahibi olunması da transfüzyonun yönetilmesini kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler ile koagülasyon testleri organ disfonksiyonlarını göstermesi bakımından gereklidir. Sık kan transfüzyonu gerektirebilen bu hasta grubunda, ayrıca hepatit ve diğer serolojik testler bulaşıcı hastalıklar yönünden kesinlikle değerlendirilmelidir.

Cerrahi ameliyatlar, OHA'lı hastalar için ciddi stres ve oraklaşmayı farklı yönlerden tetikleyebilen bir faktördür. Hem cerrahi insizyon ve doku travmasının neden olduğu inflamatuvar sitokin salınımı hem de sıvı ve kan kayıpları OHA'lı hastalar için ciddi risk oluşturmaktadır. Günümüzde farklı tedavi yöntemleri ile

sağkalım süresi uzayan bu hastalarda erken yaşta geçirilen cerrahi ameliyatların haricinde ileri yaşta izlenen dejeneratif nedenli, yüksek riskli majör ameliyatlar da artık uygulanmaktadır (Tablo II).

Tablo II. OHA hastalarında sık uygulanan cerrahi ameliyatlar ⁽⁸⁾

Kardiyak Kardiyopulmoner <i>bypass</i> Pulmoner trombektomi Kapak replasmanı	Abdominal Kolesistektomi (en sık) Splenektomi Mezenter iskemii-İntestinal rezeksiyon Apendektomi
Ortopedik Kalça protezi Dejeneratif nedenli diz artroplastisi Femur başı avasküler nekroz Osteomyelit ve apse drenajları	Obstetrik ve Jinekolojik Sezaryen Total abdominal histerektomi Tüp ligasyonu Dilatasyon ve küretaj
Kulak-Burun-Boğaz Ventilasyon tüpü takılması Adenotonsillektomi (2. en sık)	Ürolojik Sistoskopi Transüretral rezeksiyon
Nörocerrahi İntraserebral anevrizma ablasyonu	Vasküler Kalıcı katater takılması Periferik tıkaçıcı arter cerrahisi

Birçok merkez düşük postoperatif komplikasyon oranı nedeniyle laparoskopik ve endoskopik yöntemleri tercih etmektedir ⁽²⁴⁾. Yapılan bir çalışmada ise, OHA'lı hastalarda laparoskopik tekniklerin komplikasyon riskini azaltmadığı gösterilmiştir ⁽²⁵⁾.

Sağlıklı erişkinlerde olduğu gibi OHA tanılı hastalar için de cerrahi risk gruplaması dikkate alınmalıdır. Açık torasik cerrahi, vasküler cerrahiler ve açık abdominal cerrahiler gibi yüksek riskli cerrahi grubundaki ameliyatlarda genel anestezinin süresi, büyük miktarda sıvı-kan kayıpları, asidoz ve hipotermi gibi koşullardan herhangi birinin gelişmesi daha kolay olup, oraklaşmanın tetiklenmesine zemin hazırlayabilir. Yapılan çalışmalarda yüksek riskli cerrahilerin, OHA'lı hastalarda daha fazla transfüzyon gereksinimi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır ⁽²⁶⁾. OHA tanılı hastaların daha sık olarak geçirdikleri kalça protezi, laparoskopik kolesistektomi ve splenektomi gibi operasyonlar orta risk grubunda yer almaktadır. Sistoskopi, küretaj ve tüp ligasyonu gibi minör ürolojik ve jinekolojik operasyonlar ile kanamanın beklenmediği, cerrahi sürenin kısa öngörüldüğü ameliyatlarda cerrahinin oluşturduğu risk rölaf olarak daha azdır. Ancak yine de OHA'lı her hastanın genel anestezisi alımı ile hipoksi, hipotansiyon ve oraklaşmanın tetiklenmesi ile ilgili risk altında olduğu akıld tutul-

malıdır. Bu nedenle OHA tanılı her hasta kendi optimal koşulları sağlandıktan sonra elektif cerrahiye alınmalıdır.

d. Perioperatif Kan Transfüzyonu

OHA için kan ürünlerinin transfüzyonu çeşitli koşullar altında yapılmalı ve fayda-zarar oranına göre karar verilmelidir. Kan transfüzyonu gereksinimi preoperatif süreçte planlanmalı ve gerekiyorsa uygulanmalıdır. Öncelikle OHA tanılı hastaların bazal ve genotipik kan tablosu ortaya konulmalıdır ⁽²⁶⁾. Hastaların mevcut genotipik özellikleri ile uyumsuz seviyede derin anemileri mevcut ise bu durum preoperatif süreçte araştırılmalıdır. Dünya genelinde en sık görülen varyant olan HbSS genotipinde beklenen Hb düzeyi 6-9 gr dL⁻¹ civarındadır ⁽¹²⁾. Diğer genotipik varyantlarda bu beklenen Hb düzeyi daha yüksek olup, hastanın anemisi daha derin ise ileri araştırma yapılması uygun görünmektedir. Anemi nedenleri gözden geçirilmeli ve tedavi edilebilir bir neden ortaya konulabilirse elektif cerrahinin ertelenmesi düşünülebilir.

Bu hastaların preoperatif değerlendirmesinde hidrokşiüre tedavisi alıp almadığı perioperatif transfüzyon komplikasyonları açısından önemlidir. Hidrokşiüre, OHA tanılı hastalarda HbF üretimini indüklediği bilinen tek ajandır. Ayrıca NO sentezini arttırarak vazo-oklüziv komplikasyonları azaltabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, hidrokşiüre tedavisi alan OHA'lı hastalarda akut göğüs sendromu riskinin azaldığı gösterilmiştir ^(2,27,28).

OHA tanılı hastaların çeşitli nedenlerle aldıkları anti-koagulan/antiagregan tedaviler kanama ve transfüzyon gereksinimi açısından gözden geçirilmelidir. Ancak OHA'da preoperatif olarak kanamaya eğilim yaratan bu ilaçların kullanımının devamı ya da kesilmesi ile ilgili literatürde çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla, bu ilaçların ameliyatlarda kullanımı ile ilgili oluşturulan kılavuzlar OHA'lı hastalarda da uygulanmaktadır.

OHA'lı hastalar için temelde 3 çeşit perioperatif transfüzyon yöntemi mevcuttur. Bunlar basit kan transfüzyonu, parsiyel kan değişimi ve tam kan değişimi şeklinde yapılmaktadır. Bununla birlikte, preoperatif transfüzyon için hangi yöntemin daha yararlı olduğu henüz çözüme kavuşmamış bir konudur.

Teorik olarak, transfüzyon yapılması HbS oranını azaltıp vazooklüziv komplikasyonları engelleyebilse de yüksek hematokrit konsantrasyonuna sahip eritrosit süspansiyonları viskoziteyi arttırdığı için HbS polimerizasyonuna neden olabilmektedir ⁽²⁹⁾.

Preoperatif transfüzyonda karşıt görüşler olsa da, doku oksijen sunumu açısından genel kabul gören yaklaşım hastanın kliniği de dikkate alınarak, konvansiyonel olarak Hb değerini 10 gr dL⁻¹ civarında tutulması şeklindedir ⁽²⁹⁾. Majör cerrahiler için veya HbS oranının yüksek olduğu bilinen hastalarda daha agresif bir yaklaşım olarak HbS oranını %30'un altında tutulmasını sağlayacak şekilde transfüzyon yapılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur ⁽³⁰⁾. Bu hastalarda preoperatif HbA oranı %70 ve üzerinde hedeflenmektedir. Preoperatif Hb değerini 10 gr dL⁻¹ düzeyine ulaştıracak şekilde transfüzyon yapılması HbA oranı arttırır. Böylece HbS oranı azaltılarak hem oksijen taşıma kapasitesinin arttırılması hem de OHA-ilişkili vazooklüziv komplikasyon oranının azaltılması hedeflenir. OHA'da preoperatif olarak 10 gr dL⁻¹'nin üzerindeki değerlere ulaşmanın herhangi bir yararı gösterilememiştir ⁽⁸⁾. Hatta Hb değerini 10 gr dL⁻¹'nin üzerine çıkarmak için yapılan transfüzyonlar sonrası alloimmünizasyon, demir yükü ve birikiminin artması, hiperviskozite sendromu, postoperatif enfeksiyon riski ve hastanede kalış süresinin arttığına dair sonuçlar mevcuttur ⁽³¹⁾.

Çalışmalarda, preoperatif transfüzyonun optimal olarak 24 saat öncesinde yapılması önerilmekle birlikte, ameliyattan 14 gün öncesine kadar yapılan transfüzyonların etkin olduğu saptanmıştır ⁽³²⁾.

Bu hastalarda diğer kan ürünlerinin kullanımı konusunda yapılmış randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunmamaktadır. Preoperatif trombosit sayısı hakkında da belirlenmiş farklı bir değer yoktur. Cerrahi için belirlenmiş olan sınır trombosit sayısının (50.000/mm³) bu hastalar için de geçerli olduğu belirtilmektedir. Preoperatif hazırlık için bu değer altındaki OHA'lı hastalara trombosit süspansiyonu verilmelidir. Ayrıca OHA hastalarında hepatik disfonksiyon nedeniyle INR değeri yüksek izlenebilir. Hastalarda INR<1.5 olacak şekilde taze donmuş plazma (TDP) ve koagülasyon faktör replasmanı düşünülebilir. Rutin olarak TDP, trombosit süspansiyonu, kriyopresipitatın profilaktik kullanımı önerilmemektedir. Kuşku durumlarında periferik yayma, kanama zamanı ve tromboe-

Tablo III. OHA tanılı hastalarda preoperatif transfüzyon ile ilgili RKÇ'lerin özeti

Yıl	Yazarlar	Hasta sayısı (n)	Araştırma	Karşılaştırma	Genotip	Ana Bulgu
2013	Howard ve ark. ⁽³⁴⁾	70	Basit kan transfüzyonu	Transfüzyon yok	SS, Sβ° talasemi	Transfüzyon yapılmayan grupta daha yüksek OHA-ilişkili komplikasyon
2002	Al-Jauni ve ark. ⁽³⁵⁾	369	Basit veya parsiyel exchange	Transfüzyon yok	SS	Transfüzyon yapılan grupta artmış komplikasyon
1995	Vichinsky ve ark. ⁽³⁰⁾	604	Exchange transfüzyon	Konservatif transfüzyon	SS	Postoperatif OHA-ilişkili komplikasyon bakımından fark yok

lastogram ile değerlendirme sonucuna göre kan ürünü transfüzyonu yapılmalıdır.

OHA'lı hastalarda yapılan geniş bir kohort çalışmasında, HbSC genotipindeki OHA'larda tüm cerrahi prosedürler için preoperatif transfüzyonun yararlı olduğu saptanmıştır ⁽³³⁾. Ancak aynı çalışmada, preoperatif transfüzyonun HbSS genotipi için, düşük riskli cerrahi prosedürlerde postoperatif OHA-ilişkili komplikasyonları azalttığı, orta riskli cerrahiler için ise fark görülmediği belirtilmiştir.

Çok merkezli bir RKÇ'de Hb 10 gr dL⁻¹ olduğunda, basit transfüzyon ile tam kan değişimi arasında perioperatif komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır ⁽³⁰⁾. Bununla birlikte bu çalışmada, transfüzyon yapılmayan grup bulunmadığı için alloimmünizasyona bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından yorumlar yetersiz kalmıştır.

Howard ve ark. ⁽³⁴⁾ yaptıkları çok merkezli randomize bir klinik çalışma ile basit transfüzyon ile transfüzyon yapılmayan gruplar, komplikasyonlar açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya orta riskli cerrahiye alınan 67 OHA hastası (genotipleri Hb SS ve Hb Sβ0 talasemi) dahil edilmiştir. Preoperatif transfüzyon yapılan grupta komplikasyon oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tablo III'te OHA tanılı hastalarda preoperatif kan transfüzyonu ile ilgili yapılmış RKÇ'ler özetlenmiştir.

Bir sistematik derleme ve meta-analiz yapılan çalışma sonucunda, preoperatif transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında perioperatif mortalite, vasküler ve non-vasküler OHA-ilişkili komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır ⁽³⁵⁾. Ancak grupların heterojenitesi, cerrahi risk sınıflaması ve farklı genotipik var-

yantlar düşünüldüğünde, yetersiz veriler ile yorum yapılmak durumunda kalındığı düşüncesindeyiz.

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde, preoperatif transfüzyon kararında OHA hastasının genotipi, bazal Hb değeri, kardiyopulmoner rezervi ve cerrahi prosedürün riski göz önünde bulundurulmalıdır. Transfüzyon uygulanacak ise tam uyumlu kan verilmesi alloimmünizasyona engel olabilmek için gereklidir. Hb değeri <9 gr dL⁻¹ olan hastalarda preoperatif olarak basit transfüzyon ile exchange transfüzyonun (veya parsiyel exchange transfüzyon) benzer etkinlikte olabileceğine dikkat edilmelidir. Ayrıca OHA'da yüksek bazal Hb seviyeleri için (Hb>9 gr dL⁻¹) preoperatif olarak exchange transfüzyonun basit transfüzyondan daha güvenli olabileceği düşünülmektedir ⁽⁸⁾.

İntraoperatif kanama ve transfüzyon yönetiminde hastaların presipite edici faktörlerden korunması ve kanamanın minimize edilmesi önceliklidir. Hipotermi, OHA'lı hastalarda iyi bilinen bir vazoklüziv atak tetikleyicisidir. Hipotermi, hastalarda periferik vazokonstriksiyona, kapiller geçiş süresinin uzamasına ve koagülopatiyeye neden olmaktadır. Bu nedenle, OHA'lı hastalarda intraoperatif aktif ısıtma tekniklerinin kullanılması, mayilerin ısıtılarak infüze edilmesi gereklidir. Bazı merkezler OHA tanılı hastaların açık kalp cerrahisini hipotermiden olabildiğince kaçınarak ameliyatı tamamlama eğilimindedir. Bunun yanı sıra bir merkezde hipotermi altında açık kalp cerrahisi uygulanan 33 OHA'lı hastada ise herhangi bir komplikasyon izlenmediği bildirilmiştir ⁽³⁶⁾.

İntraoperatif dönemde hastalarda kanamayı azaltabilmek amacıyla venöz basıncın düşürülmesi, kontrollü hipotansiyon ve arteriyel turnike uygulamaları kullanılan yöntemler arasındadır. Ancak, OHA hasta-

larında iskemi veya organ disfonksiyonu bulguları varsa kontrollü hipotansiyon uygulamasından kaçınılması gerekmektedir. Kan kaybını azaltmak amacıyla arteriyel turnike, OHA hastalarında staz ve turnike distalinde asidoz oluşturarak oraklaşma prosesine neden olabileceğinden uzun yıllardır kullanılmamıştır⁽³⁷⁾. Turnike kullanımı ile ilgili RKÇ bulunmamaktadır. Ancak sınırlı birkaç çalışmada, dikkatli ve titiz kullanımın güvenli olduğuna dair raporlar mevcuttur⁽³⁸⁾. Burada söz edilen dikkatli kullanım, aralıklı olarak turnikenin açılması, toplamda kısa turnike süresi ve turnike ağrısının engellenmesi yönünde müdahaleleri içermektedir.

Bu hastalarda intraoperatif veya postoperatif dönemde kullanmak üzere akut normovolemik hemodilüzyon (ANH) ve "cell-saver" transfüzyon yöntemleri de denenmektedir. Bu yöntemlerin temel mekanizması hastanın kendi kanı toplanarak hastaya geri verilmesi işlemidir. Ancak bu işlemlerin kısıtlılıkları arasında eğitimli personel gereksinimi, transfüzyonu sağlayacak ekipman gereksinimi ve teorik olarak özellikle ANH için normovolemik dahi olsalar kritik seviyede düşük Hb seviyesinin tolere edilmesindeki güçlükler sayılabilir.

OHA'lı hastalarda intraoperatif transfüzyon için veriler son derece sınırlıdır. İntraoperatif olarak hastanın kardiyopulmoner rezervi normal sınırlarda ve oksijen sunumu sorunsuz ise Hb değeri 8 gr dL⁻¹'ye kadar transfüzyona gereksinimi olmadığı şeklinde yaklaşım uygun görünmektedir⁽²⁹⁾. Hb değeri 7 gr dL⁻¹ ve altına düştüğünde intraoperatif kan transfüzyonu önerilmektedir, ayrıca transfüzyonun tek ünite şeklinde yapılarak hastanın yine değerlendirilmesi ve gerekir ise sonraki transfüzyonun uygulanması önerilmektedir. İntraoperatif transfüzyon hedefi, komorbid sistem patolojisi olmayan hastalarda Hb değerini 8-10 gr dL⁻¹ civarında tutmaktır. Ancak kardiyak, pulmoner, serebral veya oksijen sunumunu etkileyen patolojilerin varlığında ise konvansiyonel olarak Hb değerini 10 gr dL⁻¹ civarında (Hb değeri 10 gr dL⁻¹ geçemeyecek şekilde) tutacak şekilde transfüzyon gerekebilir.

Postoperatif OHA-ilişkili komplikasyonların engellenmesi için transfüzyon ile ilgili olarak RKÇ bulunmamakla birlikte, uzman görüşü, hedef Hb değerinin 10 gr dL⁻¹ civarında tutulmasını ve bu değer üzerinde çıkacak bir transfüzyonun yapılmaması şeklindedir. Ağrı kontrolü, hipotermiye izin verilmemesi, hidrasyonun sağlanması

ile hastayı hipoksi ve asidozdan korumanın, OHA-ilişkili postoperatif komplikasyon riskini azaltmada transfüzyon kadar önemli olduğu bilinmelidir.

II. Talasemi

a. Genetik ve Patogenez

Talasemi, otozomal resesif karakterde geçiş gösteren, heterojen kalıtsal bir hemoglobinopati grubudur ve 200'den farklı mutasyon şekli tanımlanmıştır⁽³⁹⁾. β -talasemiler; taşıyıcılık (talasemi minör), β -talasemi intermedia ve β -talasemi majör olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalık açısından taşıyıcı olanlarda önemli klinik bulgular görülmez iken, β -talaseminin ağır formlarında yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonları gelişmektedir. Özellikle β -talasemi majör tanılı hastalarda derin anemi, kronik hemoliz, ilerleyici kemik deformiteleri ve multiple organ yetmezlikleri ortaya çıkmaktadır.

β -talasemi majör tanılı hastalarda, derin anemi ve organlarda demir birikimi (hemoliz ve kronik transfüzyon kaynaklı) nedeniyle karaciğer sirozu, restriktif tip pulmoner hastalık, kardiyomyopati, pulmoner hipertansiyon, renal tübüler patoloji ve hiperkoagülopati durumları gelişebilmektedir. Talasemi-ilişkili ölümler sıklıkla kardiyak komplikasyonlara bağlı gelişir ve konjestif kalp yetmezliği ile ölümcül olabilen aritmiler mortaliteden sorumlu tutulmaktadır⁽⁴⁰⁾.

b. Epidemiyoloji

Uluslararası Talasemi Federasyonu verilerine göre dünya genelinde 80 milyon insanı etkileyen ve en az 200.000 kişinin hastalıkla ilgili olarak aktif tedavi gördüğü heterojen bir hemoglobinopati çeşididir⁽⁹⁾. Dünya genelinde her yıl ortalama 60.000 bebek β -talaseminin farklı formları ile doğmaktadır⁽⁹⁾. Kayıt ve istatistiksel bilginin elde edilemediği ülkeler düşünüldüğünde, gerçek rakamların tahminlerin üzerinde olacağı açıktır.

Talasemi sözcüğü etimolojik kökü bakımından Yunanca "thalassa" ve haema" sözcüklerinden köken alan "deniz" ve "kan" anlamına gelmektedir⁽⁴¹⁾. Hastalığın yoğun olarak izlendiği coğrafik bölgeler, özellikle Güney ve Batı Türkiye, Yunanistan, Kuzey Afrika ve İtalya'nın güneyi olup, Akdenize komşuluğu

olan ülkelerdir ⁽⁴²⁾.

Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da yeterince araştırma merkezi olmadığından bu yörelerde kesin rakam bilinmemektedir. Türk popülasyonunda β -talasemi taşıyıcı sıklığı %2.1'dir ⁽⁴³⁾. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 taşıyıcı ve 4000 civarında hasta vardır.

Şelasyon, düzenli transfüzyon programları ve cerrahi prosedürlerin uygulanması ile talasemili hastalardaki yaşam süresi beklentisi önemli oranda artmıştır. Yapılan çalışmalarda, 1960'lı yıllarda doğan hastaların 20'li yaşlara ulaşabilme oranı %52,6 iken, bu oran 1975-1980'li yıllarda doğanlar için %95'in üzerinde çıkarılabilmektedir ⁽⁴⁴⁾.

c. Cerrahi Ameliyatlar

İnefektif eritropoez, β -talaseminin klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olan temel patolojidir. Bu hiperdinamik kan hücreleri yapımı ve hemoliz süreci, talasemili hastalarda cerrahi gerektiren patolojilere neden olmaktadır. Bu hastalar sıklıkla bilirubin taşları oluşması nedeniyle kolesistektomi, terapötik splenektomi, fasiyal kemik deformitelerinin düzeltilmesi, bacak ülserleri, patolojik kırıklar ve ekstramedüller psödötümör gibi nedenler ile opere edilmektedir ⁽⁴⁵⁾. Uygulanan cerrahi prosedürler ve anestezi yönetimi ile ilgili veriler olgu sunumları ve birkaç retrospektif çalışma ile sınırlıdır. Özellikle bu sınırlı sayıdaki çalışmaların odaklandığı kısımlar ise, hava yolu ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ ve hemodinami yönetimi ^(49,50) ile ilgilidir. Perioperatif transfüzyon ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır.

d. Perioperatif Kan Transfüzyonu

Talasemili hastalar için perioperatif optimal Hb düzeyi ile ilgili olarak bir rehber veya RKÇ bulunmamakla birlikte, 10 gr dL⁻¹ civarında tutulması konusunda görüş birliği mevcuttur ⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Özellikle ciddi anemisi olan talasemili hastalarda perioperatif kardiyopulmoner komplikasyon riskinin fazla olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda, derin anemiye intraoperatif dönemde de izin verilmemesi ve olabirse peroperatif dönemde de Hb düzeyinin 10 gr dL⁻¹ civarında tutularak cerrahi ameliyatın sürdürülmesi önerilmektedir ⁽⁴⁹⁾.

Kronik transfüzyon programı (genellikle 1-4 kez transfüzyon/ay) uygulanan β -talasemi majör tanılı hastalarda demir şelasyonu sağlanmasının komplikasyonları azalttığı gösterilmiş olsa da perioperatif transfüzyon ile ilişkili olarak yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca şelasyon tedavisinin düzenli kan transfüzyonunun neden olduğu alloimmünizasyon durumuna da olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

Talasemili hastalarda intraoperatif kan toplama (*blood salvage*) tekniklerinin muhtemelen kullanışlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, sezaryen ameliyatı uygulanan talasemi intermedialı hastalarda kan toplama yönteminin başarı ile uygulandığı ve perioperatif komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir ^(54,55). Kan toplama işlemi ile ilgili en büyük endişe, yüksek aspirasyon basıncına maruz kaldıklarında membran instabilitesi olan talasemik eritrositlerde görülen hemolizdir ⁽⁵⁴⁾. Bu nedenle aspirasyon basıncı olabildiğince düşük tutulmalı ve hemolizden kuşkulandığında yıkama solüsyonları hat tamamen temizleninceye kadar kullanılmalıdır.

Talasemili hastalarda preoperatif otolog kan transfüzyonu, rekombinant eritropoetin ve intraoperatif traneksamik asitin kombine uygulamaları başarı ile kullanılmıştır ⁽⁵⁴⁾. Ayrıca cerrahi prosedür boyunca remifentanil ve propofol gibi anestezik ajanların titre edilerek infüze edilmesi talasemili hastalarda kontrollü bir hipotansiyon sağlayarak cerrahi alan kanamalarını azalttığı gösterilmiştir ⁽⁵⁴⁾. Talasemili hastalarda kan transfüzyonu yapılırken lökositlenmiş eritrosit ürünlerinin kullanımı, alloimmünizasyonu engellemek açısından gereklidir ⁽⁴⁵⁾. Ayrıca Rhesus ve Kell gibi minör kan grubu eşleştirmelerinin uygun olması önerilmektedir ⁽⁴⁵⁾. Bu hastaların kronik transfüzyon programında oldukları ve kan yolu ile bulaşıcı hastalıklar açısından riskli bir grup olduğu bilinmelidir.

Bu hasta grubunda özellikle de laparoskopik cerrahi sırasında hipertansif atakların görülmesi nadir değildir. Hipertansiyon, cerrahi alan kanamalarını ve dolaşımıyla perioperatif transfüzyon gereksinimini arttırabilen önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir RKÇ'de, splenektomi ameliyatı yapılan talasemili hastaların hipertansiyon kontrolünde kaptopril/furosemid kombinasyonu tedavisinin bu ilaçların tek başına uygulamalarına göre daha etkin intraoperatif tansiyon kontrolü sağladığı saptanmıştır ⁽⁵⁶⁾. Ayrıca nitroglise-

rin infüzyonu da bu hastalarda tansiyon kontrolü açısından güvenle uygulanabilen başka bir ajandır.

SONUÇ

Hemoglobinopatili hastalar yalnızca cerrahi operasyonlar için değil aynı zamanda yaşamlarını sürdürmek için de kan transfüzyonlarına gereksinim duymaktadırlar. Bu gereksinim hastalığın genotipi, hastanın bazal Hb seviyesi ve organ fonksiyonlarının durumu ile değişkenlik göstermektedir. Literatürdeki çalışmalar, cerrahi gereklilik durumunda perioperatif kan transfüzyonu için, Hb düzeyinin 10 gr dL⁻¹ civarında tutulmasını öngörse de bireysel değerlendirme çok daha önemlidir. Bu nedenle, her kurumun bu hastaları değerlendirmek için anestezi uzmanı, hematolog, cerrah, yoğun bakım ve postoperatif ağrı uzmanlarından oluşan bir ekip oluşturması ve perioperatif kan transfüzyonunu bu ekibin düşüncesi doğrultusunda uygulaması en doğru karar olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Malik P. Gene Therapy for hemoglobinopathies: Tremendous successes and remaining caveats. *Mol Ther.* 2016;24:668-70. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.57>
2. Khurmi N, Gorlin A, Misra L. Perioperative considerations for patients with sickle cell disease: a narrative review. *Can J Anaesth.* 2017; 64:860-9. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-0883-3>
3. Modell B, Darlison MW, Moorchie S, Blencowe H, Petrou M, Lawn J. Epidemiologic methods in community genetics and model global database of congenital disorders, 2016.
4. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med.* 2009;122:507-12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.020>
5. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med.* 2013;10:e1001484. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001484>
6. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med.* 2011;41:398-405. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.09.013>
7. Lovaglio PG. Patient safety analysis linking claims and administrative data. *Int J Health Care Qual Assur.* 2012;25:698-711. <https://doi.org/10.1108/09526861211270640>
8. Adjepong KO, Otegbeye F, Adjepong YA. Perioperative management of sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10:e2018032. <https://doi.org/10.4084/mjh.2018.032>
9. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet.* 2012;379:373-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60283-3)
10. Piga A, Serra M, Longo F, et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol.* 2011;86:808-10. <https://doi.org/10.1002/ajh.22102>
11. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000;151:839-45. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010288>
12. National Heart, Lung, and Blood Institute. Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report. Washington, DC: National Institutes of Health, 2014.
13. McCurdy PR, Sherman AS. Irreversibly sickled cells and red cell survival in sickle cell anemia: a study with both DF32P and 51CR. *Am J Med.* 1978;64:253-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90053-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90053-0)
14. Eadie GS, Brown IW. Analytical review: red blood cell survival studies. *Blood.* 1953;8:1110-36.
15. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002;8:1383-9. <https://doi.org/10.1038/nm1202-799>
16. Lancaster JR. Reaping of nitric oxide by sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:552-3. <https://doi.org/10.1073/pnas.032633399>
17. Robinson JM, Lancaster JR Jr. Hemoglobin-mediated, hypoxia-induced vasodilation via nitric oxide: mechanism(s) and physiologic versus pathophysiologic relevance. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;32:257-61. <https://doi.org/10.1165/rcmb.F292>
18. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun.* 2010;2:104. <https://doi.org/10.1038/ncomms1104>
19. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med.* 2004;62:364-74.
20. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86:480-7. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.036673>
21. Arcasoy A. Dünya'da ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi Ulusal Hemoglobinopati Konseyi Sağlık Bakanlığı.* 2003;2:11-9, Antalya.
22. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler. *Tanı ve Tedavi; Retma Matbaacılık Antalya,* 2007; 11-19.
23. Kılınç Y, Akmanlar N, Kümi M, Köker I. The incidences of hemoglobinopathies and thalassemias in cord blood of newborns from Çukurova Province. *Med Bull.* 1992;25:9-14.
24. Al-Mulhim AS, Alshehri MH. Laparoscopic cholecystectomy in adult patients with sickle cell disease. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22:454-8. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3182619408>
25. Delatte SJ, Hebra A, Tagge EP, et al. Acute chest syndrome in the postoperative sickle cell patient. *J Pediatr Surg.* 1999;34:188-92. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90254-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90254-3)
26. Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Am Soc Hematol Educ Prog.* 2016;2:625-31. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.625>

27. Kanter J, Kruse-Jarres R. Management of sickle cell disease from childhood through adulthood. *Blood Rev.* 2013;27:279-87.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.09.001>
28. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332:1317-22.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322001>
29. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312:1033-48.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517>
30. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:206-13.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199507273330402>
31. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Am Soc Hematol Educ Prog.* 2013;2013:439-46.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.439>
32. Alotaibi GS, Alsaleh K, Bolster L, Sean McMurtry M, Wu C. Preoperative transfusion in patients with sickle cell disease to prevent perioperative complications: A systematic review and meta-analysis. *Hematology.* 2014;19:463-71.
<https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000158>
33. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, et al. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood.* 1995;86:3676-84.
34. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *The Lancet.* 2013;381:930-8.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61726-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61726-7)
35. Al-Jaouni S, Al-Muhayawi S, Qari M, Nawas MA, Abdel-Razeq H. The safety of avoiding transfusion preoperatively in patients with sickle cell hemoglobinopathies. *Blood.* 2002;100:1-9.
36. Edwin F, Aniteye E, Tetley M, et al. Hypothermic cardiopulmonary bypass without exchange transfusion in sickle-cell patients: a matched-pair analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:771-6.
<https://doi.org/10.1093/icvts/ivu249>
37. Roizen MF. Anesthesia implications of concurrent diseases. In: Miller RD, ed. *Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
38. Fisher B, Roberts CS. Tourniquet use and sickle cell hemoglobinopathy: how should we proceed?. *South Med J.* 2010;103:1156-60.
<https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181efaf3b>
39. Giardine B, Borg J, Higgs DR, et al. Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the microattribution approach. *Nat Genet.* 2011;43:295-301.
<https://doi.org/10.1038/ng.785>
40. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood.* 2001;97:3411-6.
<https://doi.org/10.1182/blood.V97.11.3411>
41. C. Staikou, E. Stavroulakis, Karmanioulou I. A narrative review of peri-operative management of patients with thalassaemia. *Anaesthesia.* 2014;69:494-510.
<https://doi.org/10.1111/anae.12591>
42. Firth PG. Anesthesia and hemoglobinopathies. *Anesthesiol Clin.* 2009;27:321-36.
<https://doi.org/10.1016/j.anclin.2009.05.001>
43. Akar N, Cavdar AO, Dessi E, Loi A, Pirastu M, Cao A. β -thalassemia mutations in the Turkish population. *J Med Genet.* 1987;24:378-9.
<https://doi.org/10.1136/jmg.24.6.378>
44. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-7.
<https://doi.org/10.1196/annals.1345.006>
45. Abi Saad GS, Musallam KM, Taher AT. The surgeon and the patient with β -thalassaemia intermedia. *Br J Surg.* 2011;98:751-60.
<https://doi.org/10.1002/bjs.7533>
46. Orr D. Difficult intubation: a hazard in thalassaemia. A case report. *Br J Anaesth.* 1967;39:585-6.
<https://doi.org/10.1093/bja/39.7.585>
47. Ali S, Khan FA. Anaesthetic management of two patients with beta-thalassaemia intermedia. *J Pak Med Assoc.* 2010;60:582-4.
48. Voyagis GS, Kyriakis KP. Homozygous thalassemia and difficult endotracheal intubation. *Am J Hematol.* 1996;52:125-6.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199606\)52:2<125::AID-AJH15>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199606)52:2<125::AID-AJH15>3.0.CO;2-G)
49. Perez JA, Padilla J, Rodriguez MA, Cura S, et al. Splenectomy in a patient with beta thalassemia intermedia and severe hemolytic anemia. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2001;48:288-91.
50. Suwanchinda V, Tengapiruk Y, Udomphuntharak S. Hypertension perioperative splenectomy in thalassaemic children. *J Med Assoc Thai.* 1994;77:66-70.
51. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006;96:488-91.
<https://doi.org/10.1160/TH06-05-0267>
52. Butwick A, Findley I, Wonke B. Management of pregnancy in a patient with β thalassaemia major. *Int J Obstet Anesth.* 2005;14:351-4.
<https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2005.02.002>
53. Katz R, Goldfarb A, Muggia M, Gimmon Z. Unique features of laparoscopic cholecystectomy in beta thalassaemia patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13:318-21.
<https://doi.org/10.1097/00129689-200310000-00006>
54. Perez Ferrer A, Ferrazza V, Gredilla E, Buendia JV, Rua A, Larrea A. Bloodless surgery in a patient with thalassaemia minor. Usefulness of erythropoietin, preoperative blood donation and intraoperative blood salvage. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73:323-6.
55. Waters JH, Lukauskiene E, Anderson ME. Intraoperative blood salvage during cesarean delivery in a patient with β thalassaemia intermedia. *Anesth Analg.* 2003;97:1808-09.
<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000087046.91072.E8>
56. Suwanchinda V, Tanphaichitr V, Pirayavaraporn S, Somprakit P, Laohapensang M. Hemodynamic responses to captopril during splenectomy in thalassaemic children. *J Med Assoc Thai.* 1999;82:666-71.