

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**BENEFICIILE ȘI RISCURILE
TERAPIEI TRANSFUZIONALE
ALLOGENICE LA PACIENȚII CU
BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI
REZUMAT**

Conducător de doctorat

Prof. Univ. Dr. LILIANA-ANA TUȚĂ

Student doctorand:

IBRAM (ALI) SEVIGEAN

CONSTANȚA 2024

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ.....	4
INTRODUCERE	4
1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	5
1.1 Boala cronică de rinichi.....	5
1.2. Complicațiile hematologice ale bolii cronice de rinichi.....	5
1.3. Utilizarea transfuziei de componente sanguine la pacienții cu BCR.....	6
1.4. Transfuzia de concentrat eritrocitar.....	7
1.5. Transfuzia de trombocite.....	7
1.6. Transfuzia de plasmă și crioprecipitat.....	8
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	8
2. Metodologie generală.....	8
2.1. Obiectivele și scopul lucrării.....	8
2.2. Material și metodă.....	9
3. Studiul I.....	10
3.1. Obiective	10
3.2. Material și metodă.....	10
3.3. Analiza statistică.....	10
3.4. Rezultate pentru Studiul I.....	10
3.5. Discuții și concluzii pentru Studiul I.....	12
4. Studiul II.....	14

4.1. Obiective.....	14
4.2. Material și metodă.....	14
4.3. Analiza statistică.....	14
4.4. Rezultate pentru Studiul II.....	14
4.5. Discuții și concluzii pentru Studiul II.....	18
5. Studiul III	19
5.1. Obiective.....	19
5.2. Material și metodă.....	19
5.3. Analiza statistică.....	20
5.4. Rezultate pentru Studiul III.....	20
5.5. Discuții și concluzii pentru Studiul III.....	23
6 . Concluzii generale.....	24
7. Elemente de originalitate a tezei.....	25
8. Bibliografie selectivă.....	26

Cuvinte cheie: boală cronică de rinichi, anemie, trombocitopnie, transfuzie.

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE

Boala cronică de rinichi (BCR) a devenit în ultimul deceniu o problemă majoră de sănătate publică cu o creștere continuă, demonstrată, atât a incidenței, cât și a prevalenței, fiind considerată și una dintre cele mai costisitoare patologii, cu o creștere a costurilor ridicate ale asistenței medicale, în special cea legată de terapia de substituție renală prin dializă sau transplant renal. Evoluția BCR este variabilă, funcție de boala renală primară. Gestionarea BCR este o provocare și necesită adesea colaborarea inter- și pluridisciplinară, între nefrolog și medici de alte specialități (cardiologi, hematologi, endocrinologi, diabetologi, medici de familie, medici de laborator și microbiologie medicală), datorită complicațiilor multiple și severe.

Transfuzia sanguină este o parte importantă a serviciilor clinice moderne. Utilizarea corectă a transfuziei poate salva pacientul aflat în fața unui pericol iminent, ameliorând rapid starea de sănătate a acestuia și riscul de complicații cardiovasculare majore prin decompensarea insuficienței cardiace, de exemplu, în condiții de anemie severă sau de accident vascular hemoragic în contextul trombocitopeniei. Din cauza resurselor limitate de produse sanguine, în special a celor care nu pot fi stocate o perioadă îndelungată, (trombocitele) este dificil uneori ca acestea să ajungă la pacient în timp util și în cantitatea necesară. În același timp, de o importanță majoră este ca sângele să fie “sigur și de calitate”.

1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1.1. Definiția bolii cronice de rinichi

Boala cronică de rinichi este definită prin prezența leziunilor renale sau scăderea funcției renale timp de cel puțin trei luni, indiferent de cauză. Afectarea rinichilor se referă, în general, la anomalii patologice în rinichiul nativ sau transplantat, stabilite prin imagistică, biopsie sau deduse din markeri clinici, cum ar fi albuminuria crescută - adică raportul albumină-creatinină urinară >30 mg/g creatinină (3,4 mg / mmol) - sau modificări ale sedimentului urinar. Scăderea funcției renale se referă la o reducere a filtrelor glomerulare Conform National Kidney Foundation (NKF), denumirea și definiția Bolii Cronice de Rinichi (BCR) care reprezintă o afecțiune a rinichilor cu o durată de minim 3 luni și care poate prezenta anomalii funcționale și structurale ale rinichiului cu leziuni morfopatologice și investigații modificate ale analizelor de sânge, imagistice și a urinei, rata filtrării glomerulare fiind sub 60 ml/min/1.73 m² pe o perioadă de 3 luni.

La adulți, ecuația MDRD și CKD-EPI (2021) sunt cele mai utilizate formule pentru estimarea creatininei serice și a ratei filtrării glomerulare, CKD-EPI fiind în prezent cea mai folosită pentru evoluția funcției renale.

„Variabilele sunt introduse în formulele CKD EPI sau MDRD cu patru variabile fără a lua în calcul greutatea pacientului, deoarece rezultatul este raportat la o medie a suprafeței corporale de 1,73mp (unanim acceptată): $eGFR = 141 \times \min(Cr / \kappa, 1)^\alpha \times \max(Cr / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{vârsta}} \times 1.018 [\text{pt femeie}] \times 1.159 [\text{pt rasa neagră}]$, unde: Cr = creatinină serică (mg/dL), $\kappa = 0.7$ pt femei și 0.9 pt bărbați, $\alpha = -0.329$ pt femei și -0.411 pt bărbați”.

1.2. Complicațiile hematologice ale bolii cronice de rinichi

Anemia reprezintă cea mai importantă complicație hematologică la pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR), în special în stadiile avansate ale bolii. Deși poate fi absentă în stadiile incipiente, influențată de numeroși factori precum boala renală de bază, regimul alimentar, bolile asociate sau microhemoragiile, în stadiul uremic predializă anemia devine aproape constantă.

Anemia asociată bolii cronice de rinichi este, de obicei, hipocromă sau normocromă, normocitară și hiporegenerativă, având o etiologie multifactorială. Înțelegerea mecanismelor eritropoezei și relației acesteia cu eritropoietina (EPO) și fierul contribuie la o mai bună

înțelegere a proceselor fiziopatologice implicate în dezvoltarea anemiei în BCR. Scăderea funcției renale afectează capacitatea rinichilor de a produce eritropoietină, ceea ce duce la instalarea anemiei. Alți factori care pot contribui la agravarea acesteia includ: reducerea duratei de viață a globulelor roșii; pierderi de sânge (în special la pacienții aflați în dializă); afectarea absorbției fierului alimentar; acumularea de toxine uremice, care inhibă sinteza eritropoietinei la nivel renal și interferează cu creșterea și diferențierea celulelor eritrocitare din măduva osoasă. Astfel, reducerea producției de eritrocite contribuie la apariția anemiei asociate BCR.

Anomaliile trombocitare în BCR sunt consecința unor mecanisme complexe, determinate de factori precum toxinele uremice, semnalizarea plachetară alterată, disfuncția endotelială și inflamația cronică. Acești factori contribuie la riscul dual de sângerare și tromboză la pacienții cu BCR, impunând o abordare nuanțată a intervențiilor terapeutice și a strategiilor de management pentru optimizarea echilibrului hemostatic.

1.3. Utilizarea transfuziei de componente sanguine la pacienții cu BCR

Componentele sanguine pentru utilizare terapeutică în România

Conform legislației din România, lista oficială a produselor de sânge destinate utilizării terapeutice este clar definită. „Nomenclatorul național al componentelor sanguine” include toate componentele sanguine care sunt recoltate, preparate, conservate și validate conform bunelor practici transfuzionale reglementate. Aceste componente sanguine sunt de origine umană și pot proveni din donarea alogenică (homologă) sau autologă. Donarea homologă presupune colectarea de sânge de la o persoană (donator) pentru utilizarea la altă persoană (primitor), în timp ce donarea autologă implică recoltarea propriului sânge, în cadrul unui program de transfuzie programată, pentru utilizare exclusiv personală.

Fenotiparea eritrocitelor

Termenul „fenotipat” se referă la o unitate de sânge ce conține eritrocite la care au fost determinate antigenele minore ale sistemului Rh: C, c, E, e, și antigenul K (Kell 1). În funcție de necesități, se poate extinde fenotiparea și la alte sisteme antigenice eritrocitare. Toate antigenele determinate și rezultatele acestora sunt menționate pe eticheta unității de concentrat eritrocitar.

1.4. Transfuzia de concentrat eritrocitar

Decizia de transfuzie la pacienții cu anemie cronică și boală cronică de rinichi (BCR) nu trebuie să fie ghidată de atingerea unui prag fix de hemoglobină (Hb), ci ar trebui să fie influențată de manifestările clinice și de simptomele anemiei. Simptomele precum dispneea și oboseala sunt nespecifice și pot apărea la diferite niveluri de Hb în funcție de pacient.

Un prag transfuzional mai scăzut, prezent când transfuzia este rezervată pentru cazurile cu simptome severe sau Hb foarte scăzută, poate reduce riscurile asociate cu transfuzia. Deși nu există un consens clar privind momentul optim pentru transfuzie, practica clinică sugerează că ar putea fi necesară atunci când Hb scade sub 10 g/dl, chiar și atunci când necesitatea nu este certă.

În ceea ce privește riscul de sensibilizare la transfuzia de sânge sărăcit în leucocite, deși eliminarea leucocitelor reduce unele reacții adverse imune, rămâne un risc semnificativ de allosensibilizare. Această sensibilizare poate complica atât viitoarele transfuzii, prin dificultatea găsirii unui sânge compatibil, cât și reduce șansele de succes ale unui eventual transplant renal, prin scăderea disponibilității organelor compatibile și scurtarea supraviețuirii grefei.

1.5. Transfuzia de trombocite

Mai multe studii au documentat scăderea numărului de trombocite la pacienții cu insuficiență renală cronică, deși acest aspect nu este la fel de bine cercetat ca anemia, reducerea numărului de eritrocite sau a volumului eritrocitar mediu (MCV). Pentru a preveni riscul de sângerare, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite la acești pacienți.

Trombocitopenia asociată insuficienței renale a fost confirmată în multiple studii, iar aceasta joacă un rol important în coagularea și sângerarea excesivă întâlnită frecvent în BCR. Mecanismele coagulării și sângerării sunt în strânsă legătură cu funcționarea plachetară. În stadiile avansate ale BCR, funcția plachetară suferă modificări importante. Hiporeactivitatea plachetară, cauzată de acumularea de toxine uremice și de anemia asociată BCR, contribuie la creșterea riscului de sângerare. În același timp, activarea plachetară, formarea crescută a conjugatelor trombocite-leucocite și microparticulele derivate din trombocite joacă un rol central în patogeneza trombozei la pacienții cu BCR.

1.6. Transfuzia de plasmă și crioprecipitat

De obicei, transfuziile de plasmă sunt utilizate pentru a opri sau preveni sângerarea din cauza tulburărilor de coagulare a sângelui, intervenții chirurgicale majore, arsuri și boli hepatice severe. O transfuzie de plasmă poate ajuta, de asemenea, la creșterea volumului de sânge și la prevenirea șocului. Unitățile de plasmă au în general de 200 până la 250 ml, iar doza recomandată este de 15 până la 20 ml/kg. În general, transfuziile de plasmă sunt sigure, existând un risc scăzut de complicații. Reacțiile adverse pot fi: infecții, reacții alergice, supraîncărare circulatorie asociată transfuziei, leziuni pulmonare acute legate de transfuzie. Alte afecțiuni medicale, ca boala cardiopulmonară și inflamația sistemică, cresc riscul de reacții adverse.

Utilizarea PPC și a crioprecipitatului este esențială în gestionarea sângerărilor și a coagulopatiilor complexe, cum ar fi coagularea intravasculară diseminată (CID), bolile hepatice sau boala cronică de rinichi, în care sunt afectate multiple proteine plasmatică, iar opțiunile terapeutice sunt limitate.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

2. Metodologie generală

2.1. Obiectivele și scopul lucrării

Obiectivul general al acestei lucrări a fost evaluarea eficienței terapiei transfuzionale allogenice la pacienții cu boală cronică de rinichi nedializați și dializați, precum și posibilitățile de reducere a imunizării, prin determinarea fenotipului Rh și a fenotipului extins, cercetarea apariției anticorpilor iregulari, ce poate fi redusă prin administrare unor unități izofenotip, sărăcite în leucocite sau deleucocitate.

Determinarea fenotipului Rh și administrarea de concentrat eritrocitar izogrup ABO și izofenotip Rh au fost menite să reducă gradul de imunizare și să crească eficiența transfuziilor. Alloimunizarea a fost demonstrată prin depistarea și identificarea anticorpilor iregulari.

În ceea ce privește modul în care BCR acționează asupra trombocitelor, în principal cauza fiind efectul toxinelor uremice, este raportată atât scăderea numărului de trombocite dar, mai ales, a funcțiilor acestora la bolnavii uremici, desi nu este la fel de bine documentată ca anemia

de cauză renală, atât ca abordare diagnostică, dar și terapeutică. O problemă importantă a fost determinarea pragului pentru administrarea profilactică de trombocite la pacienții cu BCR moderat-severă și trombocitopenie asociată, legat de riscul mai mare de sângerare al acestora.

2.2. Material și metodă

Studiul a fost efectuat la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Constanța, în cadrul secției clinice de Nefrologie și al Unității de Transfuzii Sanguine (UTS 1), unde am monitorizat și introdus în baza de date pacienții cu boală cronică de rinichi în diferite stadii evolutive, care au fost transfuzați.

Cercetarea a fost realizată în trei loturi de studiu. Studiul 1 un lot de 1.127 de pacienți cu boală cronică de rinichi cu anemie secundară, care au fost spitalizați în secția clinică de nefrologie din cadrul și care au primit transfuzie de concentrat eritrocitar. Perioada de monitorizare a fost de 4 ani (Ianuarie 2019-Decembrie 2022).

Studiul 2: un lot de 104 pacienți, diagnosticați cu boală cronică de rinichi și trombocitopenie, care au fost internați în secția de nefrologie a Spitalului Județean de Urgență Constanța "Sf. Apostol Andrei" și care au primit concentrat trombocitar. Perioada studiului a fost din ianuarie 2015 până în decembrie 2021.

Studiul 3: Am efectuat un studiu observațional retrospectiv pe o populație de pacienți cu grade variabile de boală cronică de rinichi care au avut nevoie de transfuzii de sânge și derivați, în timpul spitalizării lor în spitalul nostru clinic județean de urgență. În anii pandemici 2019-2022, la Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța au fost transfuzați 1.590 de pacienți cu boală cronică de rinichi.

Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți cu BCR spitalizați la nefrologie cu indicație de transfuzie de produse de sânge: concentrat eritrocitar, concentrat trombocitar, produse din plasmă; consimțământ informat semnat; capacitate de deplasare la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" pentru monitorizare periodică.

Criteriile de excludere au constat în: date incomplete în foile de observație ale pacienților, anemie de altă cauză decât cea renală precum: sângerări active gastro-intestinale (hematemeză, melenă, rectoragii), hemoptizie, hematurie macroscopică/microscopică.

3. Studiul 1- Transfuzia de concentrat eritrocitar în terapia anemiei renale

3.1. Obiective

În primul studiu al cercetării am obiectat evaluarea beneficiilor terapiei transfuzionale allogenice la pacienții nedializați și dializați, precum și posibilitățile de reducere a imunizării, prin determinarea fenotipului Rh și a fenotipului extins, cercetarea apariției anticorpilor iregulari și administrarea unor unități de CER izofenotip, sărăcite în leucocite sau deleucocitate.

3.2. Material și metodă

Studiul a inclus un număr de 1.127 de pacienți cu boală cronică de rinichi cu anemie secundară, care au fost spitalizați în secția clinică de nefrologie din cadrul Spitalului Județean de Urgență Constanța "Sf. Apostol Andrei", și care au primit transfuzie de concentrat eritrocitar. Pacienții incluși în studiu au fost investigați clinico-biologic, în vederea stabilirii diagnosticului. Hemograma completă a fost efectuată pe analizorul Hycount 5 XL (citometrie de flux cu focusare hidrodinamică). Testele de biochimie au fost lucrate pe analizorul automat Beckmann AU480. Testele pre-transfuzionale au fost făcute prin metoda aglutinării în coloană de gel, utilizând linia DiaMed. Alloimunizarea a fost testată prin depistarea anticorpilor iregulari (DAI), folosind cardurile LISS/Coombs and Enzyme, ce pot detecta anticorpi de clasă IgG anti Rh, Kell, Kidd. Datele au fost obținute folosind sistemul informatic medical "Hipocrate" deținut de SCJU Constanța și foile de observație ale pacienților cu BCR.

3.3. Analiza statistică

Prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programul de prelucrare a datelor și numerelor, într-o bază de date tip Microsoft Excel Microsoft. Pentru variabilele numerice, diferențele statistice au fost procesate prin utilizarea testul t- Student și ANOVA. Pentru compararea variabilelor nominale s-a utilizat testul CHI-pătrat. S-a considerat o diferență statistică atunci când valoarea p a fost mai mică de 0.05%.

3.4. Rezultatele Studiului I: în perioada de studiu, un număr de 733 pacienți au prezentat valori ale hemoglobinei sub pragul de 8 g/dl, fiind încadrați în grad sever de anemie, impunând transfuzia de urgență (tabelul 1).

Anemie/ valorile Hb (g/dl)	Frecvențe absolute	Frecvențe relative
Hb ≥ 11	34	3%
Anemie ușoară (Hb 10-11)	101	9%
Anemie moderată (Hb 8-10)	259	24%
Anemie severă (Hb ≤ 8)	733	64%

Tabelul 1. Analiza hemoglobinei pretransfuzionale, în intervalul 2019-2022.

Restul pacienților au avut anemie moderată - 259 de pacineți sau chiar anemie ușoară un număr de 101 pacienți, transfuzia fiind liberală, dar impusă de simptomatologia anemiei sau alte simptome, la aprecierea medicului curant, precum și de prezența unor co-morbidități. S-a observat că majoritatea pacienților au fost cu anemie severă un număr de 733 de pacienți, la care transfuzia a fost necesară și urgentă, chiar utilizând criteriul restrictive, strict, de administrare a sângelui.

Strategia liberală de transfuzie, peste un prag al hemoglobinei de 11 g /dl a fost folosită doar la un număr de 34 de pacienți, care conform noii clasificări OMS a anemiilor sunt cazuri de anemie ușoară, în timp ce ghidurile de transfuzii descurajează administrarea de CER la valori ale Hb de peste 10g/dl. Lotul a cuprins 1127 de pacienți cu BCR, dintre care 665 dializați (59%) și 462 predializă (41%) (tabelul 2).

Categorii	Frecvente absolute	Frecvente relative
Pacienți dializați	665	59%
Pacienți nedializați	462	41%

Tabelul 2. Frecvența pacienților dializați transfuzați cu CER în lotul studiat (2019-2022)

După cum era de așteptat, nevoia de transfuzie cu CER a fost mai mare la pacienții dializați.

Categorii	Valori medii ale Hb (g/dl)
Media Pacienți dializați înainte de transfuzie	7.412
Media Pacienți dializați după transfuzie	9.027
Media Pacienți nedializați înainte de transfuzie	8.107
Media Pacienți nedializați după transfuzie	9.585

Tabelul 3. Valorile medii ale Hb pre- și posttransfuzie la pacienții BCR dializați și nedializați

Concluziile practicilor medicale susțin în continuare ca anemia reprezintă una din principalele complicații ale bolii cronice de rinichi. Acest lucru este ilustrat și în Tabelul 3, unde sunt expuse valorile medii ale Hb exprimate în g/dl la pacienții aflați în diferite stadii ale bolii cronice de rinichi. Astfel încât un pacient aflat într-un stadiu mai avansat de BCR, cu necesar de dializă, prezintă o valoare a Hb mult mai mică față de un pacient fără necesar de dializă. Media Hb la pacienții dializați fiind de 7,412 g/dl, cu 0,695 g/dl mai mică față de media Hb la pacienții nedializați (8,107g/dl). De remarcat totuși ca ambele valori medii prezentate se încadrează în clasa de anemie moderat-severă. Prin procesul de administrare de CER, se crește Hb la pacienții cu anemie. Observăm din datele prezente în tabelul de mai sus o creștere cu 1,6g/dl a mediei de Hb la pacienții dializați respectiv cu 1,4g/dl la pacienții nedializați, valori relativ similare post-transfuzionale.

Valoarea medie ale hemoglobinei la pacienții BCR dializați pre transfuzie a fost de 7.412 g/dl, iar după administrarea transfuziei cu concentrat eritrocitar s-a ajuns la o valoare de 9.027 g/dl. În cazul pacienților nedializați valoarea medie ale hemoglobinei pretransfuzie a fost 8.107 g/dl iar posttransfuzie cu concentrat eritrocitar s-a obținut o valoare de 9.585 g/dl.

3.5. Discuții

Deși în perioada studiată (2019-2022) numărul de pacienți transfuzați cu BCR a fost semnificativ crescut, reacțiile adverse post-transfuzionale au fost extrem de rare și nu am

înregistrat nici un caz de reacție severă sau de transmitere a virusului hepatitic B (HBV), respectiv virus hepatitic C (HCV).

În perioada studiată, majoritatea pacienților (73%) au fost politransfuzăți, prezența anticorpilor iregulari semnalând alloimunizarea a fost identificată în 1.45% din cazuri, un procent inferior celui raportat în ultimele decenii. Acest lucru s-a datorat în mare măsură testării pacienților pentru determinarea fenotipului Rh și Kell și administrarea de sânge izofenotip Rh și Kell, nu doar izogrup ABO și Rh D. Administrarea de sânge deleucocitat izofenotip Rh și Kell nu a fost limitată la pacienții de pe lista de așteptare pentru transplant renal, ci a fost practică la majoritatea bolnavilor cu BCR.

4. Studiul II- Transfuzia de concentrat trombocitar la pacienții cu boală cronică de rinichi moderat-severă

4.1. Obiective

Cercetările au fost efectuate pe un al doilea lot de studiu, care a urmărit determinarea pragului pentru administrarea profilactică de trombocite la pacienții cu boală cronică de rinichi moderată până la severă și trombocitopenie, legat de riscul mai mare de sângerare al acestora. Am realizat un studiu descriptiv al pacienților cu boală cronică de rinichi și trombocitopenie care necesită transfuzii de trombocite. Scopul acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea administrării concentratului de trombocite și modul în care prognosticul pacientului a fost influențat de terapia cu transfuzie de trombocite.

4.2. Material și metodă

Numărul total de pacienți incluși în studiu, diagnosticați cu boală cronică de rinichi și trombocitopenie, a fost 104 care au fost internați în secția de nefrologie a Spitalului Județean de Urgență Constanța "Sf. Apostol Andrei" și care au primit concentrat trombocitar. Perioada studiului a fost din ianuarie 2015 până în decembrie 2021. Pacienții au fost evaluați clinic și paraclinic. Numărul de unități de trombocite transfuzate și rezultatele numărului de trombocite după transfuzie au fost notate pentru fiecare pacient.

4.3. Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată folosind software-ul de statistică IBM SPSS, versiunea 25. Pentru testarea ipotezelor, s-au folosit următoarele teste parametrice și neparametrice: teste t pentru eșantioane independente, teste ANOVA unidirecționale, teste Wilcoxon cu semne semnate, probe independente teste Kruskal-Wallis H, teste mediane pentru probe independente și Chi-pătrat teste pentru asociere. Nivelul de semnificație (α) a fost stabilit la 0,05.

4.4. Rezultatele Studiului II

Numărul total de pacienți incluși în studiu, diagnosticați cu boală cronică de rinichi și trombocitopenie, a fost 104, 55 bărbați și 49 femei. Vârsta medie a pacienților cu BCR și

trombocitopenie a fost de 63,96 ani. Diagnosticile asociate, care au fost văzute ca posibili factori de risc pentru trombocitopenie la pacienții cu BCR studiați au fost: ciroza hepatică după hepatită cu virusul hepatitei C, pacienți cu urosepsis și infecții recurente de tract urinar și abcese renale.

Dintre cei 104 pacienți cu boală cronică de rinichi și trombocitopenie, 21 erau în stadiu terminal, pe hemodializă - factor de risc cunoscut pentru trombocitopenie.

Numărul CTA transfuzate	Nr. pacienți	Procent
O unitate	56	53,85
Două unități	40	38,46
Trei unități	8	7,69
Total	104	100,00

Tabelul 4. Numărul de unități trombocite transfuzate. CTA= concentrat trombocitar de afereză

Deoarece s-au administrat atât unități de concentrat trombocitar standard (CTS) cât și unități de concentrat trombocitar de afereză (CTA), am echivalat o unitate de CTA cu trei unități de CTS. pentru a avea o abordare unitară a cantității transfuzate. Numărul de unități de trombocite transfuzate la pacienții din studiu a fost: 56 pacienți au primit o unitate de CTA, care este considerată o doză mică; 40 pacienți au primit două unități CTA, considerate o doză medie, iar 8 pacienți au primit trei unități CTA, o doză mare. Un subiect important a fost dacă administrarea de trombocite ar trebui să fie profilactică sau terapeutică, precum și pragul de trombocite pentru indicația de transfuzie (Tabelul 4).

Fă ră TP	Categorii de diagnostic asociat		N	Val med	SD	Min	Max			
								P25	Median	P75
O Un itat e	BCR+ CH	Pre-transfuzie	10	53,70	23.86	13.00	83.00	37.25	53,50	80,50
		Post-transfuzie	10	72.20	26.97	24.00	99.00	49,25	78,50	96,50
	BCR +S	Pre-transfuzie	12	56,25	34,60	11.00	98.00	17.75	63.00	86,50
		Post-transfuzie	12	97,83	47.13	20.00	151.00	47,50	102.00	139,25
	BCR	Pre-transfuzie	34	64,26	28.35	12.00	99.00	35,75	73,50	91.00
		Post-transfuzie	34	97,56	31.93	15.00	154.00	79.00	99.00	121.00

Do uă uni tăți	BCR +CH	Pre-transfuzie	13	55,77	30.88	20.00	99.00	24.50	56.00	93.00
		Post-transfuzie	13	87,46	34.23	43.00	143.00	61,50	74.00	126,50
	BCR +S	Pre-transfuzie	7	23.00	7.46	9.00	31.00	20.00	25.00	29.00
		Post-transfuzie	7	60,86	22.42	29.00	91.00	50.00	54.00	90.00
	BCR	Pre-transfuzie	20	42,75	21.79	6.00	77.00	27.50	45.00	60,25
		Post-transfuzie	20	93,30	24.73	29,00	125.00	79.00	100.00	111.50

Tabelul 5. Numărul de trombocite ($\times 10^3/\mu\text{l}$) înainte și după transfuzie.

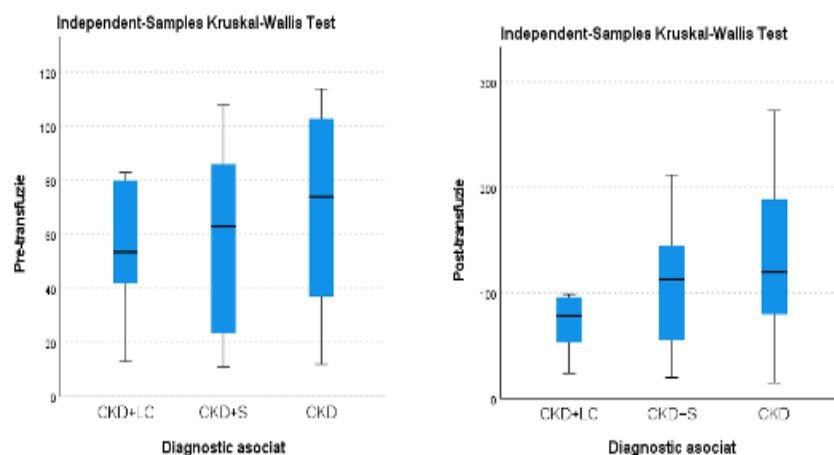


Figura 1. Pre și Post-transfuzie – Număr de transfuzii 1 unitate

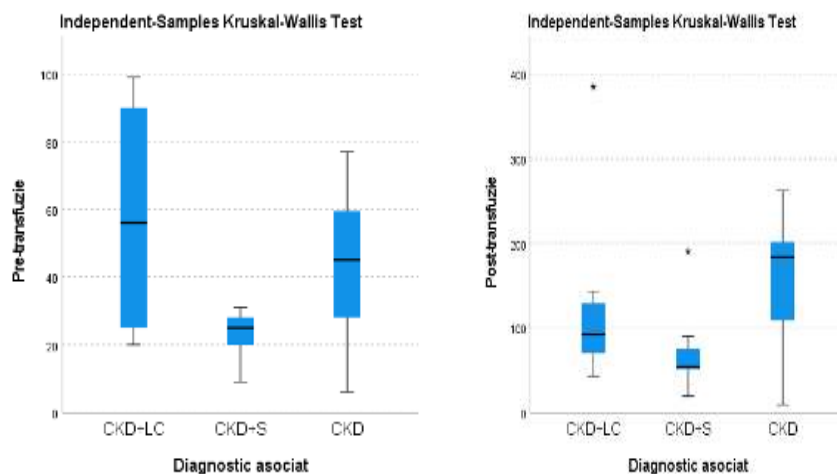


Figura 2. Pre și Post-transfuzie – Număr de transfuzii 2 unități

Testul Kruskal-Wallis H a arătat că pentru 1 unitate de trombocite transfuzată, distribuția numărului de trombocite ($\times 10^3/\mu\text{l}$) este aceeași în toate categoriile de diagnostic asociat, atât pentru punctele de timp pre-transfuzie, cât și pentru punctele de timp post-transfuzie. Pentru 2 unități de trombocite transfuzate, distribuția numărului de trombocite ($\times 10^3/\mu\text{l}$) nu este aceeași în toate categoriile de diagnostic asociat, atât pentru punctele de timp pre-transfuzie ($H = 6.836$, $df = 2$, $p = 0.032 < \alpha = 0.05$, cu un scor mediu al rangului numărului de trombocite de 24.65 pentru BCR+CH, 10.50 pentru BCR+S și 21.30 pentru BCR), cât și pentru punctele de timp post-transfuzie ($H = 6.819$, $df = 2$, $p = 0.033 < \alpha = 0.05$, cu un scor mediu al rangului numărului de trombocite de 20.50 pentru BCR+CH, 10.57 pentru BCR+S și 23.98 pentru BCR). (Tabelul 5, Figura 1 și 2).

Nr. de trombocite al pacienților	$\leq 20 \times 10^3/\mu\text{l}$	$20-50 \times 10^3/\mu\text{l}$	$50-100 \times 10^3/\mu\text{l}$	$\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$
Numărul de pacienți înainte de transfuzie	14	41	49	0
Nr. Pacienți După Transfuzie	1	13	51	39
Total n=104				

Tabelul 6. Rezultatele numărului de trombocite înainte și după transfuzie

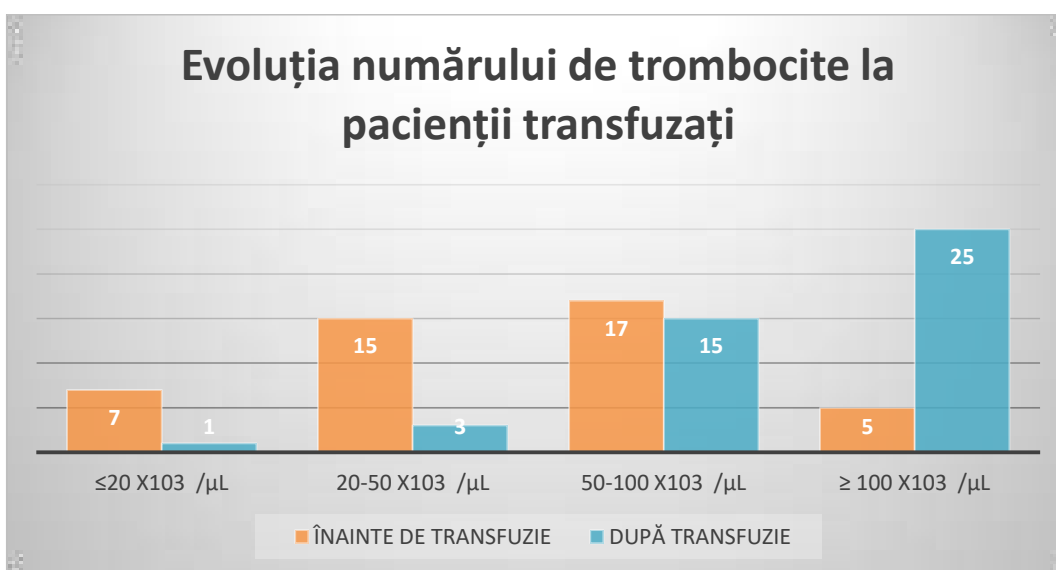


Figura 3. Rezultatele transfuziei de trombocite. Numărul de pacienți și numărul de trombocite al acestora înainte și după transfuzie.

Rezultatele transfuziei de trombocite au fost că toți pacienții , cu o singură excepție, au depășit pragul critic de 20×10^3 trombocite/ μ l. La majoritatea pacienților numărul de trombocite a crescut peste 50×10^3 trombocite/ μ l; au fost 51 de cazuri cu valori între $50-100 \times 10^3$ trombocite/ μ l și 39 de cazuri peste 100×10^3 trombocite/ μ l după administrarea tratamentului transfuzional. Doar 13 pacienți au rămas sub 50×10^3 trombocite/ μ l.(Tabelul 6).

4.5. Discuții -Studiul II

După o transfuzie (o unitate trombocitară de afereză), numărul de trombocite a crescut în medie cu $18,5 \times 10^3/\mu$ l pentru BCR +CH, cu $41,58 \times 10^3/\mu$ l în BCR +S și cu $33,3 \times 10^3/\mu$ l în BCR. Trombocitele au crescut cu un nr mediu de $31,69 \times 10^3/\mu$ l la pacienții cu BCR +CH, $37,86 \times 10^3/\mu$ l la pacienții cu BCR+S, și $50,55 \times 10^3/\mu$ l la pacienții cu BCR fără diagnostice asociate care au primit două unități de trombocite de afereză. După transfuzia a trei unități trombocite de afereză, numărul mediu de trombocite a crescut cu $42,75 \times 10^3/\mu$ l în BCR+S și cu $105,5 \times 10^3/\mu$ l în BCR. Nu au fost declarate reacții adverse post-transfuzie. Acesta reprezintă un rezultat important al măsurilor aplicate pentru a evita orice transfuzie cu risc. Am folosit produse din sânge deleucocitate pentru a evita alloimunizarea și am testat prezența de anticorpi iregulari pe toți pacienții politransfuzati.

Mortalitatea în timpul spitalizării în grupul nostru de studiu a fost de 8,65%, iar în 4,83% (5/104) cauza a fost hemoragia severă. La această categorie specială de pacienți cu multiple comorbidități sunt raportate hemoragii severe, necontrolate, chiar dacă au primit transfuzii de trombocite. Pacienții cu BCR dezvoltă trombocitopenie severă, precum și disfuncție trombocitară, care determină sângerarea. Majoritatea beneficiază de transfuzii, dar unele cazuri sunt refractare la transfuzii. Unii pacienți dezvoltă alloimunizare la antigenele plachetare. Studiile epidemiologice și rapoartele de caz privind tulburările hematologice cauzate de boala renală ajută la dezvoltarea strategiilor de tratament.

5. Studiul III - Impactul pandemiei COVID-19 asupra transfuziei de sânge în rândul pacienților internați și asupra secției de nefrologie: analiză la Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța (2019-2022)

5.1. Obiective

Scopul cel de al 3 lot de studiu a fost analizarea impactului pandemiei COVID-19 asupra transfuziei de sânge, pentru pacienții spitalizați cu BCR, precum și măsurile adoptate pentru asigurarea alimentării neîntrerupte cu sânge în această perioadă.

5.2. Material și metodă

Am efectuat un studiu observațional retrospectiv pe o populație de pacienți cu grade variabile de boală cronică de rinichi care au avut nevoie de transfuzii de sânge și derivați, în timpul spitalizării lor în spitalul nostru clinic județean de urgență. În anii pandemici 2019-2022, la Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța au fost transfuzați 1.590 de pacienți cu BCR.

Grupul nostru de studiu a inclus pacienți adulți (≥ 18 ani) deja diagnosticați cu IRC, în anul pre-pandemic 2019, dar și în perioada februarie 2020 (când a început epidemia de COVID-19 în România) și decembrie 2022. După ce OMS a declarat COVID-19 o urgență de sănătate publică de importanță internațională (PHEIC), apoi pandemie la 11 martie 2020, pacienții au fost testați pentru infecție virală. Pacienții internați în studiu au fost monitorizați la finalizarea spitalizării (externați sau decedați). Fișele clinice și înregistrările electronice ale spitalelor au fost utilizate ca surse de date. Am folosit evidența serviciului de transfuzie de sânge și cererea și eliberarea de sânge la unitatea noastră de transfuzie de sânge din Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța. Studiul a fost aprobat de comitetele locale de etică și a fost în conformitate cu Declarația de la Helsinki din 1976 și modificările sale ulterioare.

Indicațiile pentru transfuzia concentratului de globule roșii (CER) au fost la pacienții cu sângerare activă sau acută și la pacienții cu simptome legate de anemie, cum ar fi tahicardie, dispnee la efort, durere precordială) și hemoglobină mai mică de 8 g/dl.

Concentratele de trombocite au fost utilizate în principal pentru tratamentul trombocitopeniei severe, care poate apărea la pacienții cu IRC cu insuficiență măduvă osoasă

indusă de medicamente și alte cauze imune și neimune ale distrugerii trombocitelor, cum ar fi sepsisul și coagularea intra-vasculară diseminată.

Transfuzia de plasmă proaspătă congelată a fost utilizată pentru pacienții cu IRC cu o intervenție chirurgicală urgentă sau o procedură invazivă în prezența testelor de coagulare anormale, inversarea acenocumarinei în prezența sângerării active, cazuri de microangiopatie trombotică și deficit de factor congenital sau dobândit fără terapie alternativă.

5.3. Analiza statistică

Datele categorice au fost atribuite pentru a împărți populația înrolată în grupuri în funcție de necesitatea unităților de sânge – concentrat eritrocitar (CER), concentrat de trombocite (CTS) sau plasmă proaspătă congelată (PPC). Variabilele au inclus vârsta, sexul, BCR, DZ, HTA, hiperlipidemia, bolile cardiace, nivelurile de uree și creatinină și numărul de trombocite.

Datele categorice au fost colectate și organizate într-o bază de date folosind Microsoft Excel. Analiza statistică descriptivă și inferențială a fost efectuată folosind GraphPad Prism versiunea 8.4.3. Variabilele categorice au fost ilustrate în grafice și tabele ca valori absolute sau procente și au fost analizate folosind testul exact al lui Fisher. Datele continue au fost descrise prin medie și abatere standard. Testul U Mann-Whitney a fost utilizat pentru a compara diferențele privind numărul total de transfuzii între anul non-pandemic 2019 și anii 2020, 2021 și 2022. De asemenea, am comparat numărul de transfuzii la pacienții cu BCR folosind testul U Mann-Whitney. O valoare P de $< 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

5.4. Rezultatele Studiului III

Lotul de studiu a fost caracterizat în funcție de stadiile bolii cronice de rinichi folosind rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) CKD-EPI 2021. Am inclus pacienți în stadiile G3, G4 și G5- pre-dializă și cu transplant de rinichi G3-5 stadiu terminal sau în dializă (HD sau DP). Trebuie menționat că valorile p nu au fost calculate pentru vârstă, creatinina și eGFR, deoarece aceste variabile au fost deja luate în considerare în timpul măsurării eGFR (Tabelul 7).

Caracteristici demografice	
Vârsta (medie $\pm$ abatere standard) Sex, n (%)	62.8 $\pm$ 18.7
Feminin	62.2
Masculin	37.8
Zona urbană n (%)	52.3
<i>Caracteristici clinice</i>	Numărul de pacienți (%)
Stadiul BCR (eRFG BCR-EPI)	
G3 (30-59 ml/min/1.73 m ²)	711 (44.7)
G4 (15-29 ml/min/1.73 m ²)	455 (28.6)
G5 (< 15 ml/min/1.73 m ²) - predializă	249 (15.7)
G5-Hemodializă	296 (18.6)
G5-Dializă peritoneală	15 (0.7)
Diabet zaharat	762 (47.9)
Fumători	368 (23.1)
Hipertensiune arterială	1012 (63.6)
<i>Anomalii hematologice (n)</i>	
Anemie	1068
Trombocitopenie	72
Tulburări de coagulare	509
<i>Medicamente utilizate</i>	
Antiagregante plachetare	821 (51.6)
Anticoagulante	216 (13.5)

Antiinflamatoare nesteroidine	402 (25.2)
<i>Pacienți testați pozitivi pentru infecția SARS-CoV-2</i>	588 (36.9)
<i>Pacienți internați în secții/departamente</i>	
Nefrologie	889 (55.9)
Urologie	191 (12)
Chirurgie generală	121 (7.6)
Chirurgie cardiovasculară	119 (7.4)
Ginecologie	107 (6.7)
Cardiologie	91 (6.2)
Reumatologie	72 (4.5)

Tabelul 7. Caracteristici demografice și clinice.

AN	NUMĂRUL TOTAL DE PACIENȚI (MEDIA $\pm$ DS)	PACIENȚI TRANSFUZAȚI CU CER	PACIENȚI TRANSFUZAȚI PPC	PACIENȚI TRANSFUZAȚI CU TROMBOCITE
2019	414 (35 $\pm$ 10)	283	107	24
2020	300 (25 $\pm$ 7)	211	74	15
2021	355 (30 $\pm$ 7,9)	254	84	17
2022	580 (48 $\pm$ 4,8)	320	244	16

Tabelul 8. Numărul total de pacienți transfuzați în secția de nefrologie și în funcție de numărul de unități de sânge.

În ceea ce privește tipul de produse sanguine administrate, în anul pre-pandemic, 2019, 283 de pacienți cu boală cronică de rinichi au primit concentrat de eritrocite, 107 pacienți au primit plasmă proaspătă congelată și 24 de pacienți au fost transfuzați cu concentrate trombocitare. În 2020 au fost mai puțini pacienți cu boală cronică de rinichi transfuzați cu concentrat eritrocitar, respectiv 211 pacienți, comparativ cu 283 în 2019. Am înregistrat și o scădere a pacienților care au primit plasmă proaspătă congelată (74 de pacienți), iar numărul pacienților care au primit trombocite a fost de doar 15. În 2021 am observat o creștere a numărului de pacienți transfuzați, respectiv 254 de pacienți care au primit concentrat de eritrocite, 84 de pacienți transfuzați cu plasma congelată și un număr de 17 pacienți care au primit concentrate trombocitare. În 2022 am observat o creștere peste nivelurile pre-pandemice ale numărului pacienților transfuzați cu CER și plasmă respectiv 320 de pacienți cu concentrat eritrocitar, 244 de pacienți care au primit plasmă proaspăt congelată în timp ce doar 16 pacienți au primit concentrate trombocitare.

5.5. Discuții -Studiul III

În anii de pandemie, așa cum era de așteptat, în condițiile stricte și restrictive impuse după declararea pandemiei, la pacienții cu boală cronică de rinichi, numărul pacienților transfuzați și al unităților de sânge transfuzate a scăzut cu 5% și, respectiv, 7%. Cererea totală de produse din sânge, în principal concentratul eritrocitar, plasmă congelată și concentrat trombocitar, a scăzut în 2020 din cauza reducerii internărilor în spital pentru pacienții care nu prezentau infecția cu COVID și a intervențiilor chirurgicale electivă.

Cu toate acestea, în 2021 și 2022, au fost înființate secții COVID în mai multe departamente din spital pentru pacienții cu comorbidități multiple. Impactul pandemiei COVID-19 asupra programului de transfuzie sanguină din cadrul unității noastre de transfuzii sanguine județene de urgență a fost deosebit de semnificativ, după cum reiese din evaluarea numărului total de produse din sânge administrate între 2019 și 2022, precum și din evaluarea numărului de pacienți transfuzionați în această perioadă.

Pacienții cu boală cronică de rinichi s-au dovedit a fi mai susceptibili la forme severe de COVID-19 în toate studiile efectuate în timpul pandemiei și după ce aceasta s-a încheiat oficial.

Pacienții cu dializă și pacienții care sunt în stadiul terminal al bolii cronice de rinichi au fost afectați direct și indirect de pandemia cu virusul COVID-19.

6. Concluzii generale

Concluziile **studiului nr 1** sunt:

1. Pragul de Hb utilizat pentru transfuzia restrictivă la bolnavii cu BCR stadiile G4-5 a fost de 8g/dl. Majoritatea pacienților (64%) au fost cu anemie severă, la care transfuzia a fost necesară și urgentă, chiar utilizând criteriul restrictiv strict de administrare a sângelui.
2. Valorile medii ale Hb pacienților transfuzați cu CER au crescut de la 7.69 g/dl la 9.25 g/dl această creștere medie cu 2.35 g/dl demonstrând clar eficiența strategiei transfuzionale utilizate, în condițiile particulare ale bolnavilor cu BCR.
3. Deși 73% dintre bolnavi au fost politransfuzati, prezența anticorpilor iregulari semnalând alloimunizarea a fost identificată în doar 1.45% din cazuri. Acest lucru s-a datorat în mare măsură administrării de sânge izofenotip Rh și Kell, nu doar izogrup ABO și Rh D, nu numai la posibili candidați pentru transplant, ci la majoritatea bolnavilor cu BCR.
4. Cele două riscuri principale ale transfuziei de CER (imunizarea și reacțiile adverse majore de tip imun și infecțios) au fost mult reduse, sub nivelul raportat în ultimii ani.

Concluziile **studiului 2** au fost:

1. S-a luat în considerare indicația transfuziei profilactice, iar pragul critic a fost 20×10^3 trombocite/ml, fiind de preferat unui prag de 10×10^3 trombocite/ μ l.
2. Transfuzia de trombocite a îmbunătățit clar prognosticul la acești pacienți, care au depășit pragul critic și majoritatea au depășit 50×10^3 trombocite/ μ l.
3. Hemoragiile severe au fost prevenite în 95,17% din cazuri, chiar dacă numărul de trombocite disponibile pentru administrare a fost sub necesar în multe situații.

În urma **studiului nr 3**, concluziile au arătat:

Pandemia de COVID-19 a accelerat patologia renală și a înrăutățit rezultatele pentru pacienții cu afecțiuni renale. Pacienții cu dializă și pacienții care sunt în stadiul terminal al bolii cronice de rinichi au fost afectați direct și indirect de pandemia cu virusul COVID-19, inclusiv la nivel transfuzional. Strategiile de adaptare implementate pentru a asigura continuitatea și siguranța transfuziilor de sânge în timpul pandemiei COVID-19 au inclus în principal transfuziile restrictive și limitarea procedurilor chirurgicale electiv.

Aceste studii au oferit informații valoroase pentru gestionarea viitoarelor situații similare, consolidând astfel reziliența sistemului de transfuzie de sânge în fața provocărilor pe care personalul medical din domeniul sănătății le vor întâmpina în viitoarele pandemii.

7. Elemente de originalitate a tezei

Corecția anemiei severe la pacienții cu BCR este obligatorie pentru controlul evenimentelor acute cardiovasculare, de asemenea menținerea unui grad cât mai redus de imunizare este foarte important, în special pentru pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplantul renal.

La bolnavii cu BCR, trombocitopenia nu este suficient documentată, comparativ cu anemia de cauză renală. Originalitatea lucrării de față a constat în analiza detaliată a eficienței terapiei transfuzionale la pacienții cu BCR, analiza strategiei restrictive *versus* strategia liberală de transfuzie la acești pacienți, cu scopul colaborării optime între medicii nefrologi și unitățile de transfuzie și utilizarea cu beneficii maxime pentru pacient resursei neprețuite reprezentată de sângele uman.

În primul studiu intitulat “**Transfuzia de concentrat eritrocitar în terapia anemiei renale**”, originalitatea este dată de transfuzia allogenică de sânge deleucocitat izofenotip Rh și Kell practică la majoritatea bolnavilor cu BCR, cu demonstrarea reducerii imunizării și a reacțiilor adverse, precum și reevaluarea pragurilor de transfuzie restrictivă și liberală. Este singurul studiu de acest fel efectuat în regiunea noastră. Prin rezultatele acestui studiu se contribuie la stabilirea unei strategii transfuzionale eficiente, în condițiile acestor bolnavi cu BCR stadiile predializă și dializă, în special a celor aflați pe lista de așteptare pentru transplant renal.

În cel de al doilea studiu intitulat „**Transfuzia de concentrat trombocitar la pacienții cu boală cronică de rinichi moderat-severă**” originalitatea este conferită de analiza necesarului de trombocite la pacienții cu BCR și principalele boli asociate, de utilizarea testul Kruskal-Wallis H pentru analiza distribuția numărului de trombocite ($\times 10^3/\mu\text{l}$) în toate categoriile de diagnostic asociat pentru fiecare unitate de trombocite transfuzată, precum și stabilirea pragului de 20×10^3 trombocite/ μl pentru transfuzia profilactică. Există puține studii similare publicate în literatura de specialitate legate de managementul trombocitopeniei la pacienții renali cronici. Utilitatea acestui studiu în practica clinică permite evitarea oricărei transfuzii riscante, cu un beneficiu maxim pentru pacienți și realizează premisele unei cercetări mai aprofundate ale

relațiile dinamice dintre tromboză, sângerare, precum și inflamația cronică, asociate cu progresia bolii cronice de rinichi.

În cel de-al treilea studiu, intitulat „ Impactul pandemiei COVID-19 asupra transfuziei de sânge în rândul pacienților internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța (2019-2022)”, originalitatea este dată de analiza comparativă a necesarului transfuzional la pacienții dintr-un spital județean de urgență ce deservește practic populația Dobrogei de circa 850,000 de locuitori. Studiul a fost centrat în particular pe pacienții cu BCR, atât în perioada pandemiei Covid -19, comparativ cu perioada anterioară, dar și cu perioada post-pandemică. Acest studiu oferă informații valoroase pentru gestionarea viitoarelor situații similare, în special pentru categorii vulnerabile de pacienți din acet punct de vedere, cum sunt cei cu BCR în predializă sau dializă, totodată consolidând astfel, prin medicina bazată pe dovezi, reziliența sistemului de transfuzie de sânge în fața unei potențiale viitoare pandemii.

8. Bibliografie selectivă

1. Covic A, Nefrologie. Principii teoretice si practice , Casa Editoriala Demiurg, Iasi, 2011
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2024; 3: 1-150
3. Macdougall IC, Eckardt KU, Locatelli F. Latest US KDOQI Anaemia Guidelines update-what are the implications for Europe Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2738-2742
4. Dorgalaleh AM, Mohammad T, et al. Anemia and Thrombocytopenia in Acute and Chronic Renal Failure. International journal of hematology-oncology and stem cell research. 2013; 7: 34-9.
5. Karminder S. Gill, Paul Muntner, Richard A. Lafayette, Jeffrey Petersen, Jeffrey C. Fink, David T. Gilbertson, Brian D. Bradbury, Red blood cell transfusion use in patients with chronic kidney disease, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 28, Issue 6, June 2013, Pages 1504–1515.
6. Rahman MA, Shanjana Y, Ahmed MS, et al. Hematological abnormalities and comorbidities are associated with the severity of kidney disease: a hospital-based cross-sectional study in Bangladesh. Clinical Pathology. 2022, 5: 1-10.

7. Arya RC, Wander GS, Gupta P. Blood component therapy: which, when and how much. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27:278–284. [PMC free article]
8. Lise J Estcourt. Platelet transfusion guideline (BCHS platelets), 2017. https://b-s-h.org.uk/media/2641/bcsh_platelet_guideline_08_08_16_v2.pdf
9. Sorensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol.* 2010;149(6):934-943.
10. Arun, Funda. Cryoprecipitate. *Transfusion Practice in Clinical Neurosciences.* Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. 293-300.
11. Budnick, Isadore M., et al. Transfusion with cryoprecipitate for very low fibrinogen levels does not affect bleeding or survival in critically ill cirrhosis patients. *Thrombosis and Haemostasis.* 2021; 121(10): 1317-1325.
12. Thomson, Candice, et al. "Extending the post-thaw viability of cryoprecipitate." *Transfusion.* 2021; 61 (5): 1578-1585.
13. Callum J.L., Karkouti K., Lin Y. Cryoprecipitate - the current state of knowledge. *Transfus. Med. Rev.* 2009;23(3):177-188.
14. Hippala ST, Myllyala GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 2006; 102:347-51.
15. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, Mumford AD, Stanworth SJ, Tinegate H; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2017 Feb;176(3):365-394. doi: 10.1111/bjh.14423. Epub 2016 Dec 23. Erratum in: *Br J Haematol.* 2017 Apr;177(1):157. PMID: 28009056.