



Kirsi-Maija Kaukonen

LT, erikoislääkäri, EDIC
Monash University, Department of Epidemiology and
Preventive Medicine, Australian and New Zealand
Intensive Care Research Centre (ANZIC RC)
Hyks, ATEK, Teho-osasto
maiya.kaukonen[a]hus.fi



Tom Krusius

Professori, lääketieteellinen johtaja
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu
tom.krusius[a]veripalvelu.fi

Punasolujen iän vaikutus potilaan ennusteeseen

Punasoluvalmisteissa tapahtuu varastoinnin aikana biokemiallisia muutoksia, joiden on epäilty aiheuttavan haittoja verensiirtoja saavilla potilailla.





Anemia on yleistä kriittisesti sairail- la potilailla. Tehohoitoon tullessa kahdella kolmesta potilaista hemo- globiini (Hb) alittaa rajan 120 g/L ja viikon kuluessa 97% potilaista täyttää anemian kriteerit (1). Punasolujen siirrot ovat myös hyvin yleisiä tehohoitoisilla potilailla, 20-44% kriittisesti sairaista potilaista saa punaso- lujen siirron jossakin vaiheessa tehohoitajaksoan- sa (2-4). Suomessa vastaava luku on 36% (FINNAKI, julkaisematon tieto). Poti- laat saavat keskimäärin 2-5 yksikköä punasoluja teho- hoitajakson aikana, mutta kaksi viikkoa tehohoidossa olleilla potilailla siirrettyjen punasolujen määrä kasvaa 8 yksikköön (2, 3). Punasolujen siirto saattaa yksittäisellä potilaalla olla hengenpelastava toimenpide, mutta lisääntyvässä määrin punasolujen siirtojen on osoitettu liittyvän lisääntyneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen useissa potilasryhmissä, kuten kriittisesti sairail- la, kirurgisilla ja traumapotilailla (5, 6). Punasolujen siirtoihin liittyviä haittoja tutkittaessa lisääntyvää huomiota on alettu kiinnittää punasolujen varastointiaikaan ja varastoinnin aikana punasoluyksikössä tapah- tuneisiin muutoksiin, varastointivaurioon ”storage lesion” (7). Varastointiajan ohella varastointivaurion kehittymiseen ja punasolujen laatuun vaikuttavat monet tekijät, mm. punasoluvalmisteiden >>

Lisääntyvässä määrin punasolujen siirtojen on osoitettu liittyvän lisääntyneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen useissa potilasryhmissä.

Säilytyksen aikana punasoluvalmisteessa tapahtuu metabolisia, biokemiallisia ja molekyyli-tason muutoksia, joita kuvataan ”storage lesion” -termillä.

tuotantoprosessi, valkosolujen poisto, mahdollinen valmisteiden gammasädetys sekä varastointi- ja kuljetusolosuhteet.

Varastointivaurio ”storage lesion”

Punasolujen käyttöikä valmistuspäivästä lukien Suomessa on 35 päivää. Maailmalla on myös pidempiäkin käyttöaikoja (42 päivää) punasoluyksikön valmistustavasta riippuen. Säilytyksen aikana punasoluvalmisteessa tapahtuu metabolisia, biokemiallisia ja molekyyli-tason muutoksia, joita kuvataan ”storage lesion” -termillä (7), vapaasti suomennettuna varastointivaurio. Varastointivaurio aiheuttaa adenosini trifosfaatin (ATP) ja 2,3-difosfoglyseraatin (2,3-DPG) vähenemistä, punasolun solukalvon eksosytoosia mikrovesikkeleinä, proteiinimolekyylien hapettumista ja rasvahappojen peroksidaatiota (7). Bioreaktiiviset lipidit ja sytokiinit kertyvät säilytysliuokseen varastoinnin aikana (8). Ajan myötä punasolujen nuoto ja muovautumiskyky muuttuvat lisäten niiden herkkyyttä mekaaniselle rasitukselle ja osmoottisille muutoksille (8). Heikentynyt muovautumiskyky voi vaikeuttaa mikroverenkiertoa ja johtaa lisääntyneeseen punasolu-endoteeli hankaukseen, mikä puolestaan aktivoi tulehdusreaktiota. Muita varastointivaurion seurauksia ovat muutokset hapenkuljetuskyvyssä (johtuen alentuneesta pH:sta ja 2,3-DPG pitoisuuksista) ja lisääntynyt punasolujen hajoaminen (7). Punasolujen hajotessa vapautuu liuokseen vapaita rautaioneja, jotka myös ovat bioreaktiivisia, sekä vapaata hemoglobiinia, joka sitoo typpioksidin edistäen verisuonen sisäistä tromboosia, verisuoniston supistumista ja

valkosolujen tarttumista endoteeliin (9). Terveillä vapaaehtoisilla tuoreiden punasolujen siirto (varastointiaika 3-7 päivää) aiheutti vähemmän verisuoniston ulkoista hemolyysiä kuin vanhempien punasolujen (varastointiaika 40-42 päivää). Punasoluyksiköiden sisältämät valkosolut saattavat osaltaan vaikuttaa varastointivaurion syntyyn, mutta eivät riitä yksinään selittämään sitä (8).

Punasoluja saavan potilaan sairauden vaikeusaste saattaa muuttaa varastointivaurion aiheuttamia vaikutuksia. Kriittisesti sairailta potilailla on usein käynnissä tautiprosessi, joka on heikentänyt elimistön mikroverenkiertoa. Lisäksi potilaan neutrofiilit saattavat olla valmiiksi aktivoituja esim. trauman tai sepsiksen vuoksi ja altistuminen ikääntyneiden punasoluyksiköiden sisältämille bioreaktiivisille aineille saattaa lisätä valkosolujen aktivoitumista. Tällainen kahden altisteen mallin olemassaolo on osoitettu rottamallissa, jossa lipopolysakkaridi-altistetuille rottille annettiin tuoreita ja ikääntyneitä punasoluja ja kontrollirottille ainoastaan ikääntyneitä punasoluja. Keuhkovaurio oli vaikeampi rotilla, jotka saivat lipopolysakkaridi -altisteen ja ikääntyneitä punasoluja verrattuna altistettuihin, jotka saivat tuoreita punasoluja tai altistamattomiin, jotka saivat ikääntyneitä punasoluja (10).

Havainnoivat tutkimukset - kuolleisuus

Ruotsissa ja Tanskassa tehty SCANDAT-tutkimus, jossa oli mukana >300 000 potilasta (pääosin trauma- tai kirurgisia potilaita), 30-42 päivää vanhojen punasolujen saaminen lisäsi kuoleman riskiä n. 5% kahden vuoden seurannassa (HR 1,05 95% CI 1,02-1,08) (11). Toisaalta, Yhdysvalloissa yli 6 000 kirurgisen potilaan aineistossa (sydänkirurgiset potilaat poissuljettuna), ei voitu osoittaa lisääntynyttä kuolleisuutta vanhempia punasoluja saaneilla potilailla kahden vuoden kuluessa (12).

Sydänkirurgisilla potilailla tulokset kuolleisuuden suhteen ovat ristiriitaisia. Laajin julkaisu tutkimus osoitti >6 000 potilaan aineistossa, että sekä sairaalakuolleisuus (2,8% vs. 1,7%) että yhden vuoden kuolleisuus (11,0% vs. 7,4%) olivat korkeammat potilailla, jotka saivat vanhempia punasoluja (13). Toisaalta, muut tukijat eivät ole pystyneet osoittamaan yhteyttä vanhempien punasolujen ja kuolleisuuden välillä laajoissaakaan 1 153-3 597 potilasta käsittävissä

retrospektiivisissä havainnoivissa tutkimuksissa (14).

Kriittisesti sairailta potilailla tutkimuksia on vähemmän ja tulokset myös ristiriitaisia. Eurooppalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa 534 tehohoitoisella potilaalla ei punasolujen iän ja kuolleisuuden välillä todettu yhteyttä (15). Prospektiivinen tutkimus Australiassa ja Uudessa Seelannissa 757 potilaalla puolestaan osoitti, että tuoreempia punasoluja saaneilla potilailla kuolleisuus oli 13,2% verrattuna vanhempia punasoluja saaneisiin, joilla se oli 21,3% (4).

Havainnoivat tutkimukset – sairastavuus

Infektiokomplikaatioiden ilmaantuvuus sydänkirurgisilla potilailla vaikuttaisi olevan lisääntynyt vanhempia punasoluja saaneilla potilailla. Vanhempien punasoluyksiköiden saaminen näyttää assosioituvan sepsiksen ilmaantumiseen, mutta ei keuhkokuumeeseen tai haavainfektioihin (13). Tanskalaisessa tutkimuksessa puolestaan sekä sepsiksen että haavainfektioiden ilmaantuvuus oli suurempi, jos potilaan saamien punasolujen ikä oli >14 päivää (16). Vastakkaisia tuloksia kuitenkin on, joissa postoperatiivisten komplikaatioiden (varhainen kuolleisuus, ventilaattorihoito >72 tuntia, munuaisten vajaatoiminta, keuhko- ja infektiokomplikaatiot, tehohoitoaika ja ventilaattori-aika) ilmaantuvuus/vaikeusaste ei assosioitunut potilaiden saamien punasolujen ikään (17).

Traumapotilailla tulokset vaikuttavat olevan yhdenmukaisempia infektiokomplikaatioiden suhteen. Mikäli siirretty veri on >14 päivää vanhaa, lisääntyy sekä keuhkokuumeen että sepsiksen riski (14).

Tehohoitoisilla potilailla infektiokomplikaatioita on tutkittu kahdessa laajassa havainnoivassa tutkimuksessa. Näistä kummassakaan ei pystytty osoittamaan siirrettyjen punasolujen iän ja sairaalainfektioiden esiintyvyyden yhteyttä (15, 18).

Muiden komplikaatioiden suhteen sydänkirurgisilla potilailla on osoitettu pidentynyttä ventilaattorihoitoaika, monielinvauriota ja munuaisten vajaatoimintaa (13, 19). Jälleen kerran, kaikki tutkimukset eivät vahvista näitä löydöksiä (20). Traumapotilailla puolestaan akuutin munuaisvaurion riski oli kasvanut, jos potilaat saivat >14 päivää vanhoja punasoluja (21). >>

Punasoluja saavan potilaan sairauden vaikeusaste saattaa muuttaa varastointivaurion aiheuttamia vaikutuksia.



Infektiokomplikaatioiden ilmaantuvuus sydänkirurgisilla potilailla vaikuttaisi olevan lisääntynyt vanhempia punasoluja saaneilla potilailla.

Satunnaistetut tutkimukset

Havainnoivissa tutkimuksissa pystytään osoittamaan ainoastaan ilmiöiden välisiä yhteyksiä, mutta huolelliseen vakioinnin jälkeen ei ilmiöiden välisiä syy-seuraussuhteita voida varmentaa. Jotta punasolujen varastointivaurion mahdollisesti aiheuttamat haitat pystytään todentamaan tai sulkemaan pois, tulee asia tutkia satunnaistetussa tutkimusasetelmassa.

Punasolujen iän vaikutusta on tutkittu vähäisessä määrin myös satunnaistetussa tutkimusasetelmassa. Satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimusasetelmassa terveille vapaaehtoisille (9 koehenkilöä) aiheutettiin äkillinen anemia (Hb 74 g/L) ja sen jälkeen annettiin joko tuoreita tai 3 viikkoa vanhoja autologisia punasoluja. Koehenkilöt tekivät kognitiivisiin toimintoihin perustuvia testejä sekä anemian aikana että punasolujen siirron jälkeen. Mitään eroa muistitoiminnoissa ei pystytty osoittamaan tuoreiden ja 3 viikkoa vanhojen punasolujen välillä. Tutkijat päättelivät, että hapenkuljetuskyvyn turvaamiseksi tuoreiden punasolujen käyttö ei ole tarpeen (22). Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 35:llä terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä todettiin, että punasolujen siirto itsessään aiheutti keuhkojen kaasujenvaihdon heikkenemisen, mutta mitään eroa tuoreempien (1,7 tuntia) ja standardi-ikäisten (24,5 päivää) punasolujen välillä ei pystytty osoittamaan (23).

Kriittisesti sairailta potilailla näyttö on edelleen vähäistä. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimusasetelmassa (11+11 potilasta) annettiin aneemisille, elinikäisistä kärsiville potilaille 2 yksikköä joko ≤ 5 päivää vanhoja tai ≥ 20 päivää vanhoja punasoluja. Mitään eroa tutkimuksen

päätemuuttujissa (muutos mahalaukun – valtimoveren CO_2 -pitoisuudessa, mahalaukun limakalvon pH:ssa, valtimoveren pH:ssa, BE:ssä tai laktaattipitoisuuksissa) ei pystytty osoittamaan ryhmien välillä (24). Tehohoitoisilla, mekaanisesti ventiloiduilla potilailla (satunnaistettu tutkimus, 50+50 potilasta), ei tuoreempien (4 päivää) tai standardi-ikäisten (26,5 päivää) punasolujen antaminen eronnut toisistaan, kun tulosta arvioitiin muutoksilla keuhkojen kaasujenvaihdossa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -suhde), tulehdusvälittäjäaineissa (TNF- α , IL-8, CRP) tai veren hyytymisessä (fibrinogeeni, antitrombiinin kulutus) (25).

Laajin satunnaistettu tutkimus punasolujen iän vaikutuksesta potilaiden ennusteeseen on ARIPI-tutkimus, jossa tutkittiin 377 ennenaikaista, hyvin pienipainoista keskosta. Tuoreempia punasoluja saanut ryhmä sai < 7 päivän ikäisiä punasoluja, kun taas standardiryhmässä punasolujen ikä vaihteli olleen keskimäärin 14,6 päivää. Tutkimuksessa mitattiin merkittävää neonataalisairastavuutta. Mitään eroa ryhmien välillä ei pystytty osoittamaan ensisijaisessa päätemuuttujassa (neonataalisairastavuus: nekrotisoiva enterokoliitti, retinopatia, bronkopulmonaarinen dysplasia, intraventrikulaarinen verenvuoto ja kuolema) 52,7% vs. 52,9%, kliinisissä infektiotapauksissa 77,7% vs. 77,2% tai positiivisten veriviljelyiden esiintyvyydessä 57,5% vs. 64% (26).

Puutteet nykyisessä tietämyksessä

Punasolujen iän vaikutuksesta potilaiden ennusteeseen on nykyiseen tutkimusnäyttöön perustuen julkaistu lukuisia katsausartikkeleita (6, 7, 14) sekä yksi meta-analyysi (27). Tutkimukset, joita näissä yhteenvedoissa on arvioitu, ovat heterogeenisiä ja tuloksiltaan ristiriitaisia. Viimeisin katsaus tältä vuodelta esittääkin yhteenvetona, että punasolujen iän vaikutuksesta potilaiden sairastavuuteen tai kuolleisuuteen ei voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä (14).

Jotta tulevaisuudessa punasoluja käytettäisiin mahdollisimman turvallisesti, tarvitaan satunnaistettuja tutkimuksia selvittämään tärkeimmät puutteet tietämyksessä: Lisääkö nykyisen käytännön mukainen punasolujen käyttö riskiä sairastavuuteen tai kuolleisuuteen verrattuna tuoreempiin punasoluihin? Onko vaikutus samanlainen kaikilla potilasryhmillä: sisätautiset, kirurgiset,

tehohoitoiset, trauma, sydänkirurgiset, syöpäpotilaat, neurokirurgiset ym. eli ovatko jotkin potilasryhmät herkempiä vanhempien punasolujen mahdollisesti epäedullisille vaikutuksille? Mikäli vanhemmat punasolut ovat potilaille haitallisempia, missä vaiheessa 35 päivän (tai 42 päivän) säilytysajan haitta muuttuu suuremmaksi kuin hyöty?

Käynnissä olevat satunnaistetut tutkimukset

USA:ssa, Kanadassa ja Australiassa ja Uudessa Seelannissa on käynnissä neljä laajaa satunnaistettua tutkimusta, jotka tulevat antamaan vastauksia näihin kysymyksiin.

Australialais-uusiseelantilainen TRANSFUSE-tutkimus (NCT01638416) rekrytoi 5 000 tehohoitopotilasta, joille on päätetty antaa punasolujen siirto. Potilaat satunnaistetaan saamaan joko tuoreimpia ryhmän mukaisia punasoluja tai sairaalan normaalikäytännön mukaisia punasoluja. Ensisijainen päätemuuttuja on 90 päivän kuolleisuus.

Yhdysvaltalainen RECESS-tutkimus (NCT00991341) rekrytoi 1 696 sydänkirurgista potilasta (komplisoitu sydänkirurgia). Potilaat satunnaistetaan saamaan ≤ 10 päivän tai ≥ 21 päivän ikäisiä punasoluja. Ensisijainen päätemuuttuja on muutos elinikäissä.

Kanadasta on tulossa kaksi tutkimusta: ABLE (ISRCTN44878718) ja INFORM (ISRCTN08118744). ABLE rekrytoi 2 510 potilasta, joilla verrataan < 7 päivän ikäisten punasolujen vaikutusta normaalikäytännön mukaisiin punasoluihin. Ensisijainen päätemuuttuja on 90 päivän kuolleisuus. INFORM puolestaan rekrytoi 24 400 sairaalahoitoista potilasta saamaan tuoreimpia mahdollisia punasoluja tai normaalikäytännön mukaisia punasoluja. Päätemuuttujana on sairaalakuolleisuus.

Kun näiden neljän laajan satunnaistetun tutkimuksen tulokset valmistuvat lähivuosina, on meillä oleellisesti parempi käsitys siitä, onko vanhempien punasolujen antaminen vahingollista.

Tässä katsausartikkelissa on systemaattisesti jätetty pois alle 100 potilaan tutkimukset, elleivät ne ole olleet prospektiivisiä, satunnaistettuja tutkimuksia. Lisäksi emme ole lainkaan käsitelleet punasolujen tuotantoprosessin, pusimateriaalien, säilytysliuosten, valkosolujen

Jotta tulevaisuudessa punasoluja käytettäisiin mahdollisimman turvallisesti, tarvitaan satunnaistettuja tutkimuksia selvittämään tärkeimmät puutteet tietämyksessä.

poiston, valmisteiden gammasädetyksen sekä varastoinnin ja jakelun vaihtelevien olosuhteiden vaikutuksia punasolujen laatuun ja mahdollisiin haittavaikutuksiin potilaissa. Edellä kuvatuissa kliinisisä tutkimuksissa punasolujen tuotantoprosessit, säilytysliuokset ja varastointiolosuhteet ovat vaihdelleet ja siten todennäköisesti vaikuttaneet valmisteiden punasolujen varastointivaurion kehittymiseen ja laatuun.

Yhteenveto

Punasolujen käyttöikä on Suomessa 35 päivää. Varastoinnin aikana punasoluvalmisteissa tapahtuu muutoksia, jotka vaikuttavat sekä punasolujen ominaisuuksiin että säilytysliuoksen koostumukseen. Nämä muutokset ovat havaittavissa jo viikon kuluessa ja ne jatkavat lisääntymistään säilytyksen aikana. *In vitro* ja eläinmalleissa tällä varastointivauriolla on osoitettu olevan haitallisia vaikutuksia. Ihmisillä havainnoivissa tutkimuksissa vanhempien punasolujen käytön on osoitettu assosioituvan lisääntyneeseen kuolleisuuteen, infektiokomplikaatioihin, elinikäriöihin ja heikentyneeseen hapen kuljetuskykyyn. Havainnoivia tutkimuksia on tehty sydänkirurgisilla potilailla, traumapotilailla, kriittisesti sairailta potilailla sekä kirurgisilla potilailla. Tulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia, eikä niiden perusteella voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä syy-seuraussuhteista. Laajat satunnaistetut tutkimukset: TRANSFUSE, ABLE, RECESS ja INFORM tulevat tuomaan lisätietoa ja vastauksia punasolujen turvallisesta käytöstä. ■ >>

Viitteet

1. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 185: 1049-57.
2. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, ym. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-507.
3. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, ym. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52.
4. Pettila V, Westbrook AJ, Nichol AD, ym. Age of red blood cells and mortality in the critically ill. *Crit Care* 2011; 15: R116.
5. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, ym. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
6. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36: 2667-74.
7. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46: 2014-27.
8. Chin-Yee I, Arya N, d'Almeida MS. The red cell storage lesion and its implication for transfusion. *Transfus Sci* 1997; 18: 447-58.
9. Lee JS, Gladwin MT. Bad blood: the risks of red cell storage. *Nat Med* 2010; 16: 381-2.
10. Vlaar AP, Hofstra JJ, Levi M, ym. Supernatant of aged erythrocytes causes lung inflammation and coagulopathy in a "two-hit" in vivo syngeneic transfusion model. *Anesthesiology* 2010; 113: 92-103.
11. Edgren G, Kamper-Jorgensen M, Eloranta S, ym. Duration of red blood cell storage and survival of transfused patients (CME). *Transfusion* 2010; 50: 1185-95.
12. Saager L, Turan A, Dalton JE, ym. Erythrocyte storage duration is not associated with increased mortality in noncardiac surgical patients: a retrospective analysis of 6,994 patients. *Anesthesiology* 2013; 118: 51-8.
13. Koch CG, Li L, Sessler DI, ym. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229-39.
14. Lelubre C, Vincent JL. Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions: a systematic review. *Crit Care* 2013; 17: R66.
15. Dessertaine G, Hammer L, Chenais F, ym. [Does red blood cell storage time still influence ICU survival?]. *Transfus Clin Biol* 2008; 15: 154-9.
16. Andreasen JJ, Dethlefsen C, Modrau IS, ym. Storage time of allogeneic red blood cells is associated with risk of severe postoperative infection after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 329-34.
17. McKenny M, Ryan T, Tate H, ym. Age of transfused blood is not associated with increased postoperative adverse outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2011; 106: 643-9.
18. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, ym. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 2302-8; quiz 9.
19. Sanders J, Patel S, Cooper J, ym. Red blood cell storage is associated with length of stay and renal complications after cardiac surgery. *Transfusion* 2011; 51: 2286-94.
20. Vandromme MJ, McGwin G, Jr., Marques MB, ym. Transfusion and pneumonia in the trauma intensive care unit: an examination of the temporal relationship. *J Trauma* 2009; 67: 97-101.
21. Weinberg JA, McGwin G, Jr., Marques MB, ym. Transfusions in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes? *J Trauma* 2008; 65: 794-8.
22. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, ym. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006; 104: 911-20.
23. Weiskopf RB, Feiner J, Toy P, ym. Fresh and stored red blood cell transfusion equivalently induce subclinical pulmonary gas exchange deficit in normal humans. *Anesth Analg* 2012; 114: 511-9.
24. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, ym. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 2004; 32: 364-71.
25. Kor DJ, Kashyap R, Weiskopf RB, ym. Fresh red blood cell transfusion and short-term pulmonary, immunologic, and coagulation status: a randomized clinical trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 185: 842-50.
26. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, ym. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 1443-51.
27. Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of "old" (versus "fresh") red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion* 2010; 50: 600-10.