



Att motverka luftemboli vid transfusion av blodprodukter

En pilotstudie av produkten AirVault

Amanda Nordgren och Marie-Louise Sund

Självständigt arbete i djuromvårdnad • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Djursjukskötarprogrammet
Uppsala 2023



Att motverka luftemboli vid transfusion av blodprodukter. En pilotstudie av produkten AirVault

Counteracting air embolism during transfusion of blood products. A pilot study of the product AirVault

Amanda Nordgren och Marie-Louise Sund

Handledare: Sara Oltegen, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Bitr. handledare: Bitr. Todd Alsing Johansson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Odd Höglund, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i djuromvårdnad

Kurskod: EX0994

Program: Djursjukskötprogrammet

Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2023

Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd

Nyckelord: AirVault, blodtransfusion, FFP, hund, luftbildning, luftemboli, pRBC

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

Djuromvårdnad

Sammanfattning

En blodtransfusion kan vara en livsnödvändig behandling vid akut blodförlust, anemi och vid vissa blödarsjukdomar. Att ge blodtransfusioner är dock inte helt riskfritt, en potentiell fara är att det kan bildas luftbubblor i blodet inom aggregatslangarna enligt Henrys lag. Det sker när blodprodukten värms upp inför eller under transfusionen. Luften kan sedan följa med blodprodukten in i patientens kardiovaskulära system där det kan störa kroppens homeostas vilket kan vara direkt livshotande. Således kan en luftfiltrerande produkt potentiellt bidra till en mer patientsäker blodtransfusion.

Syftet med detta kandidatarbete var att utvärdera en sådan produkt. Hypotesen var att produkten kunde avskilja luft från blodprodukter vid simulerade transfusioner. Studien undersökte AirVaultens förmåga att fånga upp luft som frigörs vid uppvärmning av blodprodukter och vidare diskuterades produktens eventuella kliniska relevans inom djurens hälso- och sjukvård.

Insamling av data gjordes genom simulerade blodtransfusioner i form av bänktester. Blodprodukterna som användes i testerna var packade röda blodkroppar (pRBC) och tinad färskfryst plasma (FFP) som passerat utgångsdatumet och inte längre kunde användas till patienter. Bänktesterna utfördes som simulerade blodtransfusioner givna över totalt 180 minuter och akuttransfusioner med fritt flöde. En typpatient valdes ut som en hund med en vikt på 15 kg vilken dropphastigheterna beräknades efter. Efter transfusionsstart observerades blodprodukten var 30:e minut visuellt där mängden luft i aggregatet och i den luftuppfångande produkten dokumenterades i protokollet. I ett annat protokoll noterades även övriga faktorer så som ålder på blodprodukten, rumstemperatur och transfusionstid.

Analys av insamlade data utfördes med hjälp av Microsoft Excel där låddiagram, kombinationsdiagram och tabeller användes. Under normaltransfusioner av pRBC uppfångades i genomsnitt 0,137ml luft/100 ml blodprodukt och vid transfusioner av FFP var genomsnittet 0,126 ml luft/100 ml blodprodukt. Vid akuttransfusioner av pRBC var motsvarande värde 0,061 ml luft/100 ml blodprodukt.

I diskussionsavsnittet avhandlas påverkande faktorer som eventuellt haft inverkan på resultatet, produktens användningsområde och dess potentiella kliniska relevans inom djursjukvård.

Sammanfattningsvis kunde studien visa att produkten fångade upp luft vid simulerad transfusion. Säkra slutsatser av resultatet kring mängden uppfångad luft kunde inte dras på grund av att antalet bänktester som utfördes var för få och att resultatet varierade. För att tydligare kunna se eventuella trender och korrelationer bör en mer omfattande studie göras med fler utförda tester. Det kan även tänkas att produkten kan ha andra användningsområden inom djurens hälso- och sjukvård. Så som att minska risken för spill vid hantering av toxiska vätskor och minska risken för exponering av toxiska substanser som är flyktiga hos personal som hanterar substanserna. För att undersöka och fastställa detta bör ytterligare studier utföras.

Nyckelord: AirVault, blodtransfusion, FFP, hund, luftbildning, luftemboli, pRBC

Abstract

A blood transfusion can be a life-saving treatment in case of acute blood loss, anemia and for certain bleeding disorders. A blood transfusion cannot be considered completely risk-free, a potential risk is that air can form in the transfusion line because of outgassing according to Henry's law, which happens when blood products are heated. The air can then flow with the blood product into the patient's cardiovascular system and disrupt the body's homeostasis which could be fatal. Thus, an air-filtering product may be relevant for a more patient-safe blood transfusion.

The purpose of this study was to evaluate such a product. The hypothesis was that the product could separate air from blood products during simulated transfusions. The study investigated AirVault's ability to capture the air that is released when blood products are heated. Furthermore, the aim was to investigate if the product had any possible clinical relevance in animal healthcare.

The data collection was done through simulated blood transfusions in the form of bench tests. The used blood products were packed red blood cells (pRBC) and thawed fresh frozen plasma (FFP) that had passed their expiration date and could not be used in patients. The bench tests were performed as simulated blood transfusions given over a total of 180 minutes as well as emergency transfusions with free flow. The hypothetical patient was selected as a dog with a weight of 15 kg, according to which infusion rates were calculated. The blood products were visually observed every 30 minutes after the start of the transfusion where the amount of air in the transfusion line and the air trapping product was documented in a protocol. Other influencing parameters such as age of the blood product, room temperature and transfusion time were also noted in another protocol.

Analysis of the collected data took place with the help of Microsoft Excel where box plots, combination charts and tables were used. During normal transfusions of pRBC the average amount of air that was trapped was 0,14 air/100 ml of blood product and for FFP it was 0,13 ml air/100 ml of blood product. The corresponding value for the emergency transfusions were 0,06 ml air/100 ml of blood product.

Discussion followed on how influencing factors may have impacted the result, the usability of the product and its potential relevance in a clinical setting in animal health care.

To summarize; the study shows that the product can capture air during simulated blood transfusions. Definite conclusions could not be drawn from the result regarding the amount of air that was captured, as the number of tests performed were too few and the results varied. A more extensive study with a bigger number of tests performed should be conducted to be able to see trends and correlations more clearly. The product may be beneficial for some patients who either have certain underlying medical afflictions or that are of a particular size or species that could make them vulnerable to air embolism. This product could also predictably have other uses within animal health care, one example is to minimize spillage when handling toxic fluids and therefore minimize the risk of exposure to the personnel handling the substances. To determine this, further studies are needed.

Keywords: Air emboli, AirVault, blood transfusion, FFP, outgassing, pRBC

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	8
Figurförteckning.....	9
Förkortningar	10
1. Inledning	11
2. Syfte och frågeställningar	12
2.1 Syfte	12
2.2 Frågeställningar	12
3. Bakgrund	13
3.1 Blodtappning och blodtransfusion	13
3.2 Färskt helblod.....	14
3.2.1 Centrifugering och separation av blodkomponenter.....	14
3.3 Plasma	15
3.3.1 Antikoagulerande plasmaproteiner	16
3.3.2 Koagulerande plasmaproteiner.....	17
3.3.3 Förvaring och hållbarhet.....	18
3.4 Packade röda blodkroppar	19
3.4.1 Erythrocyter.....	19
3.4.2 Förvaring och hållbarhet.....	20
3.5 Luftemboli.....	22
3.5.1 Bolusdos av luft	22
3.5.2 Infusion av luft.....	24
3.5.3 Gasutbyte.....	25
3.6 Bildning av luftbubblor.....	26
3.7 Incidens luftemboli	27
3.8 Produkt för prevention av luftemboli	27
4. Material och metod	28
4.1 Genomförande	28
4.2 Beräkningar.....	31
4.3 Mätningar	32
4.3.1 Temperatur	32
4.3.2 Vikt.....	32

4.4	Litteraturgenomgång.....	32
4.5	AirVault.....	33
4.6	Statistik och databearbetning.....	34
5.	Resultat	35
5.1	Volym uppfångad luft	37
	5.1.1 Packade röda blodkroppar.....	37
	5.1.2 Plasma	37
5.2	Ålder.....	38
	5.2.1 Packade röda blodkroppar.....	38
	38	
	5.2.2 Plasma	38
5.3	Temperatur.....	40
5.4	Tid från kylskåp till transfusionsstart	40
	5.4.1 Packade röda blodkroppar.....	40
	5.4.2 Plasma	41
5.5	Volym blodprodukt som passerade AirVault.....	42
	5.5.1 Packade röda blodkroppar.....	42
	5.5.2 Plasma	42
5.6	Dropphastighet.....	42
	5.6.1 Packade röda blodkroppar.....	42
	5.6.2 Plasma	42
5.7	Luft i aggregat	42
5.8	Akuttransfusioner	43
6.	Diskussion	44
6.1	Resultatdiskussion	44
6.2	Metoddiskussion	47
	6.2.1 Litteraturgenomgång.....	47
	6.2.2 Praktiska studien	47
7.	Konklusion.....	49
	Referenser.....	50

Tack 54

Tabellförteckning

Tabell 1 Flödesschema för bänktester.....	30
Tabell 2 Visar parametrar från testerna.	36

Figurförteckning

Figur 1 Schematisk bild på bänkttest med pRBC. 1. Blodpåse, 2. Specialaggregat, 3. AirVault, 4. Förlängningsslang & 5. Flaska för uppsamling ("patient").	29
Figur 2 Schematisk bild på bänkttest med FFP. 1. Blodpåse, 2. Specialaggregat, 3. Droppump, 4. AirVault, 5. Förlängningsslang & 6. Flaska för uppsamling ("patient").	30
Figur 3 Formelblad för bänktester	31
Figur 4 Foto av AirVault (foto: Amanda Nordgren, 2023)	33
Figur 5 Foto av AirVault. Öppet ventilationslock ses (foto: Amanda Nordgren, 2023)	33
Figur 6 Låddiagram som visar mängd uppfångad luft för pRBC, FFP och akuttransfusioner, redovisad i ml luft/100 ml blodprodukt.	37
Figur 7 Diagram för relation mellan ml ml/100 ml blodprodukt och ålder på blodprodukten för pRBC	38
Figur 8 A: AV i R1. 18 dagar gammal blodprodukt. B: AV i R4. 62 dagar gammal blodprodukt. (Foto: Amanda Nordgren, 2023)	38
Figur 9 Diagram för relation mellan ml luft/100 ml blodprodukt och ålder på blodprodukt för plasma	39
Figur 10 A: AV i P2. 10 dagar gammal blodprodukt. B: AV i P6. 86 dagar gammal blodprodukt. C: AV i P3. 108 dagar gammal blodprodukt. (Foto: Amanda Nordgren, 2023)	39
Figur 11 Foto på P4. Vita mikroaggregat ses (foto: Amanda Nordgren, 2023)	40
Figur 12 Relation mellan uppfångad luft och tid från uttag från kylskåp till transfusionsstart	41
Figur 13 Foto på P7. Luftbubblor i påsen ses (foto: Marie-Louise Sund 2023)	41
Figur 14 Luftbildning i aggregatslang efter 60 minuter i test R6 (foto: Marie-Louise Sund, 2023)	43
Figur 15 Luftbildning i aggregatslang efter 164 minuter i test R6 (foto: Marie-Louise Sund, 2023)	43

Förkortningar

AV	AirVault
CPDA-1	Citrat-fosfat-dextros-adenin
CPP	Kryoprecipitatfattig plasma
Cryo	Kryoprecipitat
FFP	Färskfrusen Plasma
g	Gravitationskraft
PaP	Blodtryck i lungartär
PC	Trombocytkoncentrat
pRBC	Packade röda blodkroppar
PRP	Trombocytrik plasma
UDS	Universitetsdjursjukhuset
α2-M	Alfa 2-Makroglobuliner

1. Inledning

Att genomföra en blodtransfusion kan vara en livräddande åtgärd vid akut blodförlust och anemi (Tocci 2010). Vid en akut blödning kan en allvarlig hypovolemi uppstå och patienten kan uppvisa symptom på hemorragisk chock, ett potentiellt livshotande tillstånd (Gutierrez et al. 2004). Den hastiga förlusten av intravaskulär volym kan leda till allt från försämrad syresättning och hemodynamisk instabilitet till permanenta skador på vävnader och organ, eller i värsta fall plötslig död (Gutierrez et al. 2004). Vissa immunmedierade sjukdomar samt läkemedel- och förgiftningsrelaterad hemolys kan även leda till en så allvarlig anemi att en transfusion blir direkt livsnödvändig (Tocci 2010). Utöver akuta blödningar och anemi kan transfusioner även utföras profylaktiskt för att till exempel förhindra blödningar orsakade av brist på koagulationsfaktorer (Beer & Silverstein 2015).

De vanligaste blodkomponenterna som används vid transfusioner är helblod, packade röda blodkroppar (pRBC) och färskfryst plasma (FFP) (Kuo & McMichael 2020). När blodprodukterna värms upp inför transfusion bildas luftbubblor, enligt en fysisk lag som kallas Henrys lag (Mashimo 1980). Det finns en risk att luftbubblor som bildats inom aggregatslangarna följer med in i patienten och hamnar direkt i den venösa delen av det cirkulatoriska systemet (Mashimo 1980). När luft kommer in i blodomloppet kan det i värsta fall orsaka kollaps i det kardiovaskulära systemet vilket kan ha fatal utkomst (Mirski et al. 2007).

Ämnet valdes för att undersöka användningsområdet av AirVault (AV), en inom djursjukvården tidigare otestad produkt som bland annat ämnar förhindra oavsiktlig administration av luft vid transfusion av blodprodukter. Målet med detta kandidatarbete inom djuromvårdnad är att utvärdera huruvida användning av produkten skulle kunna vara kliniskt relevant. Studien ämnar också öka kunskap kring blodtransfusioner och hur mycket luft som frigörs vid uppvärmning av valda blodprodukter.

2. Syfte och frågeställningar

2.1 Syfte

Syftet med detta kandidatarbete inom djuromvårdnad är att utvärdera produkten AirVaults förmåga att fånga upp den luft som frigörs från uppvärmda blodprodukter och att undersöka produktens eventuella kliniska relevans. Detta görs i form av en litteraturgenomgång samt genom att utföra bänktester i form av simulerade transfusioner av blodprodukterna pRBC och tinad FFP.

2.2 Frågeställningar

- Hur stor volym luft fångas upp av produkten AirVault vid simulerade blodtransfusioner av pRBC och tinad FFP?
- Vilken klinisk relevans kan produkten AirVault ha för att öka patientsäkerheten?

3. Bakgrund

3.1 Blodtappning och blodtransfusion

Blodtransfusioner har använts i många årtionden som livsnödvändig behandling vid många olika sjukdomstillstånd (Davidow 2013). Enligt Cotter (1991) utfördes den första dokumenterade blodtappningen och blodtransfusionen på hund redan 1665 av engelsmannen Richard Lower. Davidow (2013) beskriver att det dock inte var förrän på 1950-talet som blodtransfusioner etablerades inom veterinärmedicin och började användas mer rutinmässigt. Vidare beskriver Davidow (2013) att blodtransfusioner blivit mer avancerade i takt med att forskning och kunskap inom ämnet har vuxit och så även möjligheten att utvinna olika blodkomponenter från helblod.

Donatorhundar måste uppfylla en del krav för att kunna donera blod (Stefani et al. 2021). En potentiell bloddonator ska väga minst 23 kg, vara mellan 1–8 år gammal, vara testad för vissa sjukdomar och ska aldrig själv ha fått en blodtransfusion (Stefani et al. 2021). Under en blodtappning ligger donatorhunden i lateralt läge och blod samlas från jugularvenen i halsen (Davidow 2013). En hund kan donera cirka 15-20 ml blod/kg kroppsvikt (Webb 2019). Under donationstillfället samlas cirka 450 ml blod per individ i en speciell blodtappningspåse med antikoagulerande konserveringsmedel som citrat-fosfat-dextros-adenin (CPDA-1) (Webb 2019).

Hur en blodtransfusion ska gå till beskrivs i en del studier. Enligt Kuo och McMichael (2020) bör samtliga blodprodukter administreras genom ett specialaggregat med ett 170–270 µm filter i droppkammaren. Filtret ska filtrera bort koagel och debris som eventuellt har bildats under lagringstiden (Kyo & McMichael 2020). I översiktsartikeln av Chiaramonte (2004) beskrivs att flödet i många fall är tillräckligt med gravitationen som enda påverkan vid administrering av komponenterna. En infusionspump kan användas i de fall där tillverkaren uppger att den är säker att använda för transfusioner av blodprodukter och inte skadar de röda blodkropparna (Chiaramonte 2004).

En vanlig administrationsväg som används vid blodtransfusioner är via intravenösa katetrar (Helm & Knottenbelt 2010). Dessa placeras i vena cephalica eller vena jugularis (Helm & Knottenbelt 2010) och blodkomponenterna hamnar på det sättet direkt i blodomloppet (Chiaramonte 2004). I ett väldigt akut skede kan blodprodukten administreras intraosseöst i femur på mediala ytan av trochanter major i fossa trochanterica, med en nål på 18–20 gauge (Helm & Knottenbelt 2010).

Enligt Helm och Knottenburg (2010) kan blodprodukter som förvarats i kylskåp tas fram och värmas i rumstemperatur. Om aktiv uppvärmning till 37 °C krävs, kan detta till exempel göras försiktigt i ett vattenbad (Helm & Knottenburg 2010). Blodprodukter som förvarats frysta kan också värmas i ett vattenbad eller i en maskin specifikt ämnad för uppvärmning av plasma (Helm & Knottenburg 2010).

Transfusionen ska initialt ges långsamt med en dropphastighet på 0,5–1 ml/kg/h de första 15 minuterna och patienten ska under denna tid monitoreras för akuta reaktioner (Kuo & McMichael 2020). Sedan ökas dropphastigheten för den resterande transfusionstiden (Kuo & McMichael 2020). En blodtransfusion ska helst inte överskrida fyra timmar då en bakteriell tillväxt kan ske i blodprodukten när den förvaras i rumstemperatur (Gibson & Abrams-Ogg 2012).

3.2 Färskt helblod

Färskt helblod består av erythrocyter, leukocyter, trombocyter, koagulationsfaktorer och plasmaproteiner (Chiaromonte 2004). Samtliga komponenter i blodet har olika essentiella uppgifter som bland annat transport av syre till vävnader och organ, bibehållande av det vaskulära trycket och inverkan vid infektion och inflammation (Chiaromonte 2004).

Indikationer för transfusion av färskt helblod är främst anemi orsakat av akut massiv blödning, när en koagulationsdefekt uppstår eller när en patient har en så allvarlig trombocytopeni att det leder till blodförlust på grund av hemostasrubbingar (Chiaromonte 2004). Davidow (2013) betonar värdet av transfusion av färskt helblod då det innehåller trombocyter. Vidare skriver Davidow (2013) att det färska helblodet dock bör ges inom fyra till sex timmar efter blodtappningstillfället då trombocyterna snabbt inaktiveras vid nedkylning och lagring (Davidow 2013). Enligt en studie av Hoffmeister et al. (2003) gjord på möss halverades antalet trombocyter när färskt helblod kylades ner, jämfört med antalet trombocyter i samma tidsspänn förvarad i rumstemperatur.

3.2.1 Centrifugering och separation av blodkomponenter

Genom att separera helblod till olika blodprodukter går det att anpassa transfusionen efter mottagarens behov och en donerad enhet kan därmed gynna mer än en patient (Kuo & McMichael 2020; Stefani et al 2021). Ytterligare en fördel med att enbart använda den blodkomponent som är av brist hos patienten är att det kan minska risken för transfusionsrelaterade biverkningar och reaktioner (Branquinho et al. 2011; Kuo & McMichael 2020).

Blodkomponenter framställs genom en enkel fysisk separationsmetod; centrifugering. Vanligtvis görs detta inom åtta timmar från tappningstillfället (Branquinho et al 2011). Helblod kan separeras till packade röda blodceller (pRBC) och plasma (Gibson & Abrams-Ogg 2012). Plasman kan därefter separeras till trombocytrik plasma (PRP), kryoprecipitattfattig plasma (CPP), kryoprecipitat (Cryo) och trombocytkoncentrat (PC) (Gibson & Abrams-Ogg 2012).

Moroff et al. (2011) studerade hållbarheten på blodkomponenter efter att de separerats från helblod. Blodet förvarades i rumstemperatur och centrifugerades 8 respektive 24 timmar efter tappning, varvid separering av komponenterna gjordes (Moroff et al. 2011). Studien visade att det var fördelaktigt att separera blodkomponenter tidigt för att bibehålla kvaliteten på så många komponenter som möjligt men att helblod dock kan förvaras i 24 timmar innan centrifugering utan en signifikant förändring av blodkomponenternas kvalitet. Studien av Van der Meer et al. (2011) kom fram till liknande resultat.

Enligt Lucas et al (2004) centrifugeras färskt helblod på 4000 x g i 10 °C under 15 minuter för att separera det till pRBC och plasma. Plasman förs sedan över via ett aggregat till en egen plasmapåse (Lucas et al. 2004). Färskt helblod som förvarats i rumstemperatur (20–24 °C) i upp till 8 timmar kan separeras till PRP genom centrifugering på 1000 x g i 4,5 minuter eller 2000 x g i 2,5 minuter (Gibson & Abrams-Ogg 2012; Hux och Martin 2012). Sedan avlägsnas supernatanten och lagras som PRP (Gibson & Abrams-Ogg 2012; Hux och Martin 2012). Trombocytkoncentrat utvinns genom att centrifugera nyligen centrifugerad PRP igen på 2 000 x g i 10 minuter eller 5000 x g i 5 minuter (Gibson & Abrams-Ogg 2012; Hux och Martin 2012). Kryoprecipitat kan utvinnas från FFP inom tolv månader från tappningstillfället (Gibson & Abrams-Ogg 2012). En förpackning FFP tinas långsamt tills endast cirka 10 % av plasman är frusen och centrifugeras sedan på 5000 g i 4 °C i 5 minuter (Gibson & Abrams-Ogg 2012).

3.3 Plasma

Plasma består av en komplex blandning av oorganiska salter, vatten, organiska föreningar och flera olika plasmaproteiner (Benjamin & McLaughlin 2012). Vid separation och lagring av plasmakomponenter återfinns i huvudsak koagulationsfaktorer så som; VII, VIII, IX, X och von Willebrand faktor (vWf), samt antikoagulerande faktorer så som; antitrombin, fibrinogen, albumin och alfa-makroglobuliner (Beer & Silverstein 2015; Kuo & McMichael 2020).

De olika plasmakomponenterna har olika indikationer för transfusion. En plasmatransfusion är dock generellt indikerad vid låga nivåer av koagulationsfaktorer till följd av till exempel disseminerad intravasal koagulation (DIC), brist på vitamin K eller kongenitala och ärftliga sjukdomar så som hemofili A (brist på faktor XIII), hemofili B (brist på faktor XI) och von Willebrands sjukdom (Benjamin & McLaughlin 2012). Det kan också vara indikerat vid låg plasmavolym eller vid större mängd blodförlust inom relativt kort tid (Beer & Silverstein 2015). Plasma kan även ges profylaktiskt till patienter med kända koagulopatier för att förhindra klinisk blödning; antingen preoperativt eller terapeutiskt för att stoppa aktiv blödning (Gibson & Abrams-Ogg 2012; Beer & Silverstein 2015).

Plasma innehåller flera olika plasmaproteiner och kan därför användas på djur med hypoproteinemi varvid stora volymer och upprepade transfusioner är nödvändiga för att åstadkomma en kliniskt signifikant och varaktig förbättring (Gibson & Abrams-Ogg 2012).

3.3.1 Antikoagulerande plasmaproteiner

Albumin

Albumin är bland de viktigaste proteinerna i kroppen och har en betydande roll i att upprätthålla kolloidosmotiskt tryck, bidra vid sårhäkning och koagulering, buffrande kapacitet, minska oxidativ skada, transportera läkemedel och endogena substanser samt rensning av fria radikaler (Mazzaferro et al. 2002; Mazzaferro & Edwards 2020). Hypoalbuminemi är vanligt vid en mängd olika akuta och kroniska sjukdomar (Mazzaferro et al. 2002; Mazzaferro & Edwards 2020).

Antitrombin

Antitrombin är ett glykoprotein även känd som antitrombin III eller heparinkofaktor och är den viktigaste serinproteinashämmaren bland de aktiverade koagulationsfaktorerna (Hibbetts 1999; Reinhard 2012).

Antitrombin produceras i levern och i endotelcellerna och är ansvarigt för 70% av den antikoagulerande aktiviteten i normal plasma (Hibbetts et al. 1999). Antitrombin fungerar genom bindningen av trombin till trombomodulin på ytan av intakta endotelceller i området kring den vaskulära defekten, vilket begränsar koagelbildningen (Reinhard 2012). Vidare förklarar Reinhard (2012) att genom att binda till trombomodulin hämmas trombins pro-koagulerande potential direkt. Trombin bundet till trombomodulin inaktiveras av plasmaproteashämmare snabbare än fritt trombin, och det dissocierar sedan snabbt från trombomodulin,

vilket resulterar i förbättrad clearance från cirkulationen (Wiedermann 2006; Reinhard 2012).

Hos människa kan antitrombinbrist vara antingen medfödd eller förvärvad men hos djur verkar det endast vara den förvärvade som erkänts inom veterinärmedicin (Hibbetts et al. 1999).

Fibrinogen

Fibrinogen, den lösliga prekursor till fibrin, är en nyckelkoagulationsfaktor involverad i både primär och sekundär hemostas, vilket främjar trombocyttaggregation och koagelbildning (Gibson & Abrams-Ogg 2012). Fibrinogen är den vanligaste koagulationsfaktorn, med vanliga blodkoncentrationer från 1,3 g/l till 4,8 g/l hos vuxna hundar (Jolivet et al. 2017).

Alfa-makroglobuliner

Alfa-makroglobulinerna är proteiner som primärt produceras i levern (Hibbetts et al. 1999). De är unika genom att de har förmågan att hämma proteinaser (enzymmer som bryter ner proteiner) från var och en av de fyra huvudklasserna av proteinaser (asparagin-, cystein-, serin- och metalloproteinaser) (Hibbetts et al. 1999).

Vidare förklarar Hibbetts et al. (1999) att två typer av alfa-makroglobiner har identifierats hos hund; alfa 1-makroglobiner ($\alpha 1$ -M) och alfa 2-makroglobiner ($\alpha 2$ -M). Båda alfa-makroglobulinerna är strukturellt och funktionellt lika med $\alpha 2$ -M hos människor (Hibbetts et al. 1999). $\alpha 2$ -M hos människa är glykoprotein som förutom ovannämnda egenskaper också har en påverkan på koagulationen och fibrinolytiska systemet (Hibbetts et al. 1999). Hibbetts et al. (1999) förklarar att $\alpha 2$ -M också utnyttjas under många inflammatoriska tillstånd; pankreatit, sepsis, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) och dyspnesymptom.

Alfa-makroglobuliner kan vara involverade i antigenpresentationsfasen av immunsvaret men spelar också en viktig roll i transporten av många cytokiner, såsom tumörnekrosfaktor och trombocyt-härledd tillväxtfaktor (Hibbetts et al. 1999).

3.3.2 Koagulerande plasmaproteiner

Faktor II, VII, VIII IX, X von Willebrand faktor (vWf)

De flesta koagulerande faktorerna produceras av levern i en inaktiv form och kräver vitamin K, joniserat kalcium och fosfolipid för aktivering (Reinhard 2012). vWf produceras av endotelceller och megakaryocyter (Stokol 2012).

Samtliga koagulationsfaktorer spelar en viktig roll i koaguleringsprocessen genom att skapa en komplex kedjereaktion med varandra enligt den så kallade kaskadprincipen (Smith 2009). Vid brist på vissa utav koagulationsfaktorerna resulterar det i sjukdomar som bland annat Homofili A, Homofili B och von Willebrands sjukdom (Reinhard 2012).

3.3.3 Förvaring och hållbarhet

Plasma kan användas direkt efter separation från färskt helblod och kallas då flytande plasma (Benjamin & McLaughlin 2012). Det är dock mer vanligt att plasman fryses till färskfrusen plasma (FFP) eller fryst plasma (FP) för förvaring (Benjamin & McLaughlin 2012). Kvaliteten på komponenterna i FFP är nästintill oförändrade efter frysning och tining (Benjamin & McLaughlin 2012; Gibson & Abrams-Ogg 2012). Den ska sedan användas inom 24 timmar efter upptining såvida den inte kyls och förvaras i 1–6 °C, i vilket fall den kan förvaras i totalt fem dagar från första tining (Benjamin & McLaughlin 2012). Vissa koagulationsfaktorer kommer dock att degenereras över tid varav VIII är den faktorn som degenererar mest (Benjamin & McLaughlin 2012). Värdena för faktorerna II, VII, IX, X och fibrinogen verkar enligt Benjamin och McLaughlin (2012) vara densamma som vid FFP.

Plasma måste separeras och vara fryst inom åtta timmar efter tappningstillfället för att det ska klassas som FFP (Webb 2019). Nedfrysningen bör därför påbörjas redan sex timmar efter tappningstillfället (Benjamin & McLaughlin 2012). Skulle separation och nedfrysning ske senare klassas det i stället som FP (Gibson & Abrams-Ogg 2012; Webb 2019). FP är dock inte så vanligt inom veterinärmedicin (Beer & Silverstein 2015). Gibson och Abrams-Ogg (2012); Webb (2019) beskriver att FFP ska förvaras i -18 °C eller lägre temperatur och kan förvaras i frys i upp till 12 månader. Efter 12 månader kan FFP märkas om till FP och förvaras i ytterligare 4 år (Gibson & Abrams-Ogg 2012; Webb 2019). FFP måste hanteras försiktigt då påsarna kan spricka vid ovarsam hantering och måste då kasseras, varför FFP bäst förvaras i speciallådor i frysen (Hohenhaus 2012).

I en studie av Edwards et al. (2020) studerades 6 påsar tinad FFP från hund förvarade i kylskåp (4 °C) i 35 dagar. Det som undersöktes var protrombintid, aktiverad partiell tromboplastintid, fibrinogen, antitrombin och aktivitet av koagulationsfaktorer II, V, VII, VIII, IX, X, XI och XII. Resultatet av studien visade att FFP hade minskade värden men var fortfarande inom referensvärden på dag 35. Det som minskade mest i värde var fibrinogen, antitrombin och faktor V, VII och IX. Faktor VIII förändrades marginellt (Edwards et al. 2020). Edwards et al. (2020)

hävdar därför att tinad FFP förvarad i kylskåp (4 °C) kan användas i upp till 35 dagar.

Grochowsky et al. (2014) stödjer studien ovan, där 15 påsar tinad FFP förvarad i kylskåp över 14 dagar studerades. De parametrar som utvärderades var även där: koagulationsfaktorer V, VII, VIII, IX, X och fibrinogen, koaguleringstider, protrombintid och aktiverad partiell tromboplastintid. Grochowsky et al (2014) hävdar att plasma kan användas dag 14 utan några avvikande värden från referensvärdena.

Yaxley et al. (2010) studerade hållbarheten av komponenter i FFP donerad från nio hundar efter omfrysning. Plasman frystes inom 2 timmar efter tappningstillfället och förvarades fryst (-41°C) i 24 dagar. Plasman i studien tinades till 37°C och förvarades sedan i kylskåp (4°C) i 1 timme för att simulera en tining av FFP som ej transfunderats. Sedan frystes plasman igen (-71°C) i 10 dagar för att sedan tinas till 37 °C och analyseras. Resultaten av studien visade att värdena fortfarande var inom referensvärdena dag 24, trots omfrysning (Yaxley et al. 2010).

Iazbik et al. (2001) gjorde en liknande studie där värdena i FFP, donerat av 9 hundar jämfördes på dag 30 efter att en del av FFPn förvarats i kylskåp (2 °C) och en annan i frysk (-30 °C). Den frysta FFPn tinades efter en vecka och frystes ner igen till dag 30. Båda partierna hade liknande värden dag 30 och därför stödjer även denna studie att kvaliteten på FFP förvarad i kylskåp en vecka för senare nedfrysning är inom referensvärdena och kan således användas och transfunderas även dag 30.

3.4 Packade röda blodkroppar

3.4.1 Erythrocyter

När plasma separeras från centrifugerat helblod kvarstår erythrocyter (Lanevski & Wardrop 2001). Erythrocyterna tillsätts sedan i ett tillsatsmedel och klassas därefter som pRBC (Lanevski & Wardrop 2001). Olika näringstillsetser såsom glukos, adenin, mannitol och natriumklorid bör finnas med i påsarna för att förlänga livslängden på pRBC genom att upprätthålla erythrocyternas funktion och metabolism samt minska risken för lys (Ferreira et al. 2018).

Erythrocyternas huvudsakliga uppgift är att transportera syre från lungorna till kroppens alla celler och transportera koldioxid från cellerna till lungorna (Sjaastad et al. 2016). Erythrocyterna är runda och bikonkava celler (Sjaastad et al. 2016). Formen av cellerna främjar att ett gasutbyte med plasman kan ske (Sjaastad et al. 2016). Erythrocyterna kan transportera syre eftersom de innehåller hemoglobin vilka består av fyra peptidkedjor och fyra hemgrupper (Sjaastad et al. 2016). Varje

hemgrupp är kemiskt bunden till en järnjon (Fe^{2+}) och järnjonerna kan binda till en syrgasmolekyl (O_2) (Sjaastad et al. 2016). Varje hemoglobin kan därmed bära maximalt fyra syrgasmolekyler (Sjaastad et al 2016). Det är även hemoglobinet som ger blodet dess röda färg (Sjaastad et al 2016).

Användning av olika specifika blodkomponenter i stället för helblod är att föredra, som tidigare beskrivet för plasma. Om färskt helblod ges när en patient har behov av erythrocyter men inte uppvätskning kan det lätt leda till att patienten blir hypervolemisk (Lanevski & Wardrop 2001). Transfusion av pRBC är indikerat för att öka vävnadsoxygenering och är idealt till en patient som är anemisk men normovolemisk (Lanevski & Wardrop 2001). Exempel på sådana åkommor är akut blödning med mindre än 50% förlust av den totala blodvolymen, kronisk blödning, hemolytisk anemi och icke-regenerativ anemi (Tocci 2010).

3.4.2 Förvaring och hållbarhet

Erythrocyternas ålder påverkar hur tåliga de är. Unga erythrocyter har ett flexibelt cellmembran vilket gör att de kan tryckas ihop och ändra form, vilket möjliggör transport genom små kapillärer, för att sedan återgå till dess originalform utan att erythrocyten skadas (Sjaastad et al 2016). Med stigande ålder medföljer biokemiska förändringar av erythrocyternas cellmembran som leder till nedsatt flexibilitet och ökad ömtålighet (Aumann & Reems 2022). Detta gör att risken för sönderfall av erythrocyterna (hemolys) ökar i relation till hur gamla de är (Aumann & Reems 2022).

Det finns flera studier som visar att kvaliteten på pRBC blir sämre genom hemolys desto längre tid blodprodukten förvaras (Wardrop et al. 1997; Brownlee et al. 2000; Rodrigues et al. 2020; Weeks et al. 2021; Aumann & Reems 2022). Hemolys används som en indikator på hur förvaringen har påverkat blodprodukten ("storage lesions") och kvaliteten av blodprodukten samt huruvida den kan ges till en patient (Aumann & Reems 2022). "Storage lesions" definieras som förändringar av de röda blodkropparnas biomekanik och biokemi vilket påverkar blodkropparnas överlevnad, funktion och mottagarens reaktion vid eventuell transfusion (Aumann & Reems 2022).

I en human studie av Makroo et al. (2010) beskrivs att hemolys kan ske vid uppdelning av blod till blodkomponenter, under förvaring och vid transfusion till patienten. Aumann och Reems (2022) observerade att risken för hemolys ökade ytterligare om blodpåsen inte hanterades varsamt då erythrocyterna kunde gå sönder på grund av mekanisk skada.

Risken för biverkningar blir större om hemolysgraden är över en viss gräns (Ferreira et al. 2012). Det finns en relation mellan graden av hemolys och nedsatt syrebärande förmåga samt icke-immunmedierade transfusionsbiverkningar (Aumann & Reems 2022, Ferreira et al. 2018; Weeks et al. 2021). I humana studier av Makroo et al. (2011) och Gkoumassi et al. (2012) beskrivs det att när erythrocyter går sönder släpps fritt hemoglobin ut och kan ses i tillsatsvätskan genom att den färglösa vätskan blir rödfärgad. Detta beskrivs även i en studie med hundblod (Aumann & Reems 2022). För människor kan fritt hemoglobin vara toxiskt i för höga doser och kan bland annat leda till njurskador (Gkoumassi et al. 2012). Hos hundar kan fritt hemoglobin och mikropartiklar från hemolyserade erythrocyter resultera i trombocytkonsumtion, aktivering av koagulationskaskaden och trombos (Weeks et al. 2021).

Det finns olika lagstiftning för hur mycket hemolys som är accepterat. Enligt Amerikas livsmedels- och läkemedelsverk (United States Food and Drug Administration) får det vara max 1 % hemolys när utgångsdatumet av blodprodukten passerat (Aumann & Reems 2022). Europarådet kräver ett maximum på 0,8 % hemolys av pRBC om det ska ges till en patient inom humanvården (EDQM 2020). Det finns dessutom skrivet i svenska Socialstyrelsens författning angående blodverksamhet till människor att blodkomponenter vilka innehåller erythrocyter får ha en maximal hemolysgrad av 0,8 % när hållbarhetstiden gått ut (SOSFS 2009:28). Inom djursjukvården saknas en lagstiftad gräns men gränsen på 0,8–1 % hemolys brukar ofta användas vid utvärdering av blodprodukter (Aumann & Reems 2022).

I en studie av Ferreira et al. (2018) undersöktes hållbarheten av blodpåsar med pRBC under sex veckor. Under studiens gång studerades 180 blodpåsar varav 80 var kvar vid slutet av försöket. Blodpåsar förvarades i kylskåp (4 °C). När blodkvaliteten testades vecka 5 var det enbart 6 % (3 påsar) av alla blodpåsar som hade mer än 1 % hemolys medan det vid vecka 6 var 51 % (41 påsar) som hade hemolys på över 1 %. Ferreira et al. (2018) diskuterade att resultatet tyder på att pRBC från hund kan förvaras i fem veckor utan att gränsen för hemolys uppnås i större utsträckning. Fortsättningsvis diskuterade Ferreira et al. (2018) även att det också tyder på att blod som förvarats en längre tid bör testas för hemolys innan det används till patienter.

Aumann och Reems (2022) studerade skillnaden i grad av hemolys och fritt hemoglobin i plasman efter 28 dagar när blodpåsar förvarades ståendes med mellanrum mellan påsarna jämfört med om påsarna förvarades liggandes. De olika påsarna delades även in i hur de blandades, hälften blandades en gång i veckan medan andra halvan blandades dagligen. Studiens resultat pekade på att upprätt förvaring av blodpåsar och att de blandas en gång i veckan kan vara fördelaktigt för

pRBC:s livslängd. Blodpåsarna måste blandas varsamt för att näring och andra tillsatser ska fördelas jämnt i hela påsen (Aumann & Reems 2022). När påsarna blandas leder det också till att fler erythrocyter får kontakt med kanten av påsen vilket bidrar till ett ökat gasutbyte genom plasten som är permeabel för små gasmolekyler (Aumann & Reems 2022). Aumann och Reems (2022) spekulerade i att gasutbytet förbättrades då påsarna hölls upprätt och med mellanrum. Att blodpåsen blandas samt i vilken grad gasutbytet kan ske påverkar miljön som pRBC befinner sig i och därmed också i vilken grad det blir hemolys (Aumann & Reems 2022). Om pRBC blandas för ofta kan det istället resultera i ökad hemolys på grund av cellmembranens skörhet (Aumann & Reems 2022).

3.5 Luftemboli

Luftbubblor, synliga och osynliga, kommer sporadiskt och oavsiktligt tillföras patienter via deras intravenösa dropp oavsett hur noga iordningställandet av droppet utförs (Wilkins & Unverdorben 2012). Luftbubblor kan orsaka skada i kroppen på ett flertal olika sätt (Varga et al. 2016). Biologiska och kliniskt märkbara effekter av luftbubblor inom cirkulationssystemet är till exempel inflammation, vävnadsischemi på grund av obstruktion av blodflödet, samt aktivering av koagulationskaskaden (Wilkins & Unverdorben 2012; Varga et al. 2016). Luftbubblorna kan orsaka obstruktion av blodflödet antingen primärt genom att luftbubblorna bildar en emboli (Gordy & Rowell 2013) eller sekundärt via trombosbildning (Palmon et al. 1997).

Hur allvarliga konsekvenserna av en venös luftemboli blir beror bland annat på injicerad luftvolym och injektionshastighet. I värsta fall kan luftemboli ha dödlig utfall medan det i andra fall förekommer subkliniskt (Verstappen et al. 1977a; Varga et al. 2016). Om dosen är dödlig vid långsam infusion ses kardiovaskulära förändringar av en sympatolytisk reflex från receptorer i den pulmonella cirkulationen vilket leder till chock på grund av en sänkt perifer kärlresistens (Adornato et al. 1978). Vid bolusdos av luft orsakas istället en högersidig hjärtsvikt genom ett "air-lock" i kammaren som obstruerar blodflödet (Adornato et al. 1978).

3.5.1 Bolusdos av luft

Enligt Adornato et al. (1978) är luft som hamnar i hjärtat den främsta orsaken till att luftemboli kan vara dödligt efter en injicerad bolusdos av luft. Adornato et al. (1978) gjorde experimentella försök på 52 blandrashundar som vägde mellan 10–21 kg där luft injicerades intravenöst. Parametrar som undersöktes i studien var hjärt- och andningsfrekvens, arteriellt blodtryck, centralvenöst blodtryck, hjärtljud

och blodgasvärden. Två veckor innan försöket implanterades en ”transducer” i nio hundars aorta som mätte hjärtminutvolymen. Perifer kärlresistens beräknades genom det genomsnittliga artärtrycket dividerat med hjärtminutvolymen. Adornato et al. (1978) observerade ett minskat blodtryck i lungartären efter en bolusdos av luft vilket enligt författarna troligen berodde på att luften samlats vid lungartärens mynning i hjärtat och skapat ett “air-lock” som verkat obstruktivt för blodflödet till lungartären. Detta styrks av att hundarna som avled i försöken påträffades med luft i hjärtats högra kammare vid obduktion (Adornato et al. 1978). Den högra kammarens förmåga att kontrahera ordentligt påverkas negativt på grund av att luften ger ett ökat tryck mot kammarväggen (Mirski et al. 2007). Den hastiga tryckförändringen i den högra kammaren kan resultera i nedsatt hjärtminutvolym, högersidig vaskulär ischemi och arytmi (Gordy & Rowell 2013). Det nedsatta blodflödet och den försämrade kontraheringsförmågan kan snabbt resultera i en högersidig hjärtsvikt, kollaps av det kardiovaskulära systemet och död (Verstappen et al. 1977a; Mirski et al. 2007). I studien av Adornato et al. (1978) observerades en ökad hjärtfrekvens vid en bolusdos av 75 ml luft, paroxymal supraventrikulär takykardi vid 100 ml och vid en bolusdos av 200 ml fick majoriteten av hundarna en fatal kammartakykardi.

I en studie av Alvaran et al. (1978) var en bolusdos på 15 ml luft/kg fatal. I studien utvärderades olika sätt att behandla luftemboli. Hundarna som användes i studien var blandraser och vägde mellan 7–18 kg. Kontrollgruppen som bestod av 15 hundar fick ingen behandling, alla injicerades med 15 ml/kg luft och samtliga avled (Alvaran et al. 1978). Med det ökade trycket i den högra kammaren finns en risk att luftemboli övergår från den venösa cirkulationen till den arteriella cirkulationen, en så kallat paradoxal emboli (Palmon et al. 1997; Varga et al. 2016). Risken för att en paradoxal emboli ska uppstå är högre hos patienter där en defekt i hjärtats skiljevägg (persisterande foramen ovale) eller pulmonell arteriovenös fistel föreligger (Palmon et al. 1997; Varga et al. 2016). I de fall där luften ansamlas i hjärtats vänstra kammare förorsakas en momentant nedsatt diastolisk kammarfyllnad (Gordy & Rowell 2013). Vid systole pumpas luften antingen ut till kranskärlen vilket påverkar perfusionen i området (Gordy & Rowell 2013), eller så pumpas den ut till den arteriella cirkulationen varvid luften kan hamna i diverse organ där den kan ge olika symtom beroende på var den hamnar (Varga et al. 2016). Obstruktioner av kranskärl eller artärer i hjärnan är speciellt allvarliga och kan lätt bli dödliga eftersom hjärtat och hjärnan är oerhört känsliga för hypoxi (Muth & Shank 2000). I en studie av Stegmann (1984) var en dos på 0,02 ml luft/kg i kranskärl associerat med 28 % mortalitet hos hund. I studien användes 148 blandrashundar som vägde mellan 28–38 kg och samtliga blev injicerad med 0,02 ml luft/kg direkt i ett kranskärl.

3.5.2 Infusion av luft

I den tidigare beskrivna studien av Adornato et al. (1978) urskildes tre stadier av dosberoende fysiologiska händelser vid infusion av luft. Först sänktes den perifera kärlresistensen genom vasodilatation vid doser av 0,4–0,6 ml/kg/min och hjärtminutvolymen ökade för att kompensera blodtrycksförlusten. Det komparerades inte fullständigt och en sänkning av blodtrycket noterades. Vasodilatationen fortskred progressivt med ökad dos luft (Adornato et al. 1978). Vid doser av 1,2–1,8 ml/kg/min kunde inte hjärtat längre kompensera eftersom hjärtminutvolymen var maximal och blodtrycket sjönk markant (Adornato et al. 1978). Luftinfusionerna pågick i tre minuter och efter infusionsslut vid dessa doser överlevde de flesta hundar i försöket. Om infusionshastigheten översteg 1,8 ml/kg/min var det en dödlig dos (Adornato et al. 1978). Under infusionen med den högre dosen observerades ett abrupt fall av blodtrycket, djuren gick in i chock och överlevde inte. Adornato et al. (1978) diskuterade att den systemiska vasodilatationen och den lokala vasokonstriktionen i lungan kan bero på en pulmonär reflex. Att luften främst påverkade lungorna efter infusion bekräftades via obduktion av hundarna som avlidit där luft påträffades i det pulmonella kärlsystemet (Adornato et al. 1978).

Vilken minsta volym injicerad luft som potentiellt är skadlig för patienten är ännu inte klarlagd (Wilkins & Unverdorben 2012). I en studie av Wycoff & Cann (1966) användes 8 hundar som injicerades med luft i en timme i olika hastigheter. Dropphastigheterna varierade mellan 0,13–0,69 ml/kg/min. En hastighet på 0,69 ml/kg/min förorsakade hjärtsvikt genom ökat centralvenöst blodtryck och irreversibel systemisk arteriell hypotension (Wycoff & Cann 1966).

Verstappen et al. (1977a) studerade också blandrashundar vid infusion och bolusdos av luft. Hundarna vägde mellan 15–25 kg och studerades i 75 försök med infunderad luft. I studien var den fysiologiska parametern som påverkades mest av intravenöst administrerad luft pulmonärt arteriellt blodtryck (PaP). Det ökade till ett toppvärde under infusionen och efter infusionsslut gick den tillbaka till kontrollnivå, hur snabbt trycket ökade samt hur stort toppvärdet var berodde på infusionshastigheten (Verstappen et al. 1977a). När infusionen stoppades efter hastigheter på 2 ml/min, 3,75 ml/min och 5 ml/min (17 kg hund) återgick PaP till normala värden (Verstappen et al. 1977a). Verstappen et al. (1977a) beskriver det ökade PaP-värdet som en direkt reflektion av ökad resistens i den pulmonella vaskulaturen. Vidare skriver Verstappen et al. (1977a) att resistensen ökar av luftbubblor som mekaniskt blockerar delar av den pulmonella cirkulationen tillsammans med en vasokonstriktiv effekt. Infunderad luft som hamnar i hjärtat pumpas vidare till blodkärl i lungorna, det bildar inte ett "air-lock" som vid en bolusdos då volymen är för liten (Verstappen et al. 1977a). Luft som pumpats från

hjärtat fastnar i lungans arterioler och ju mer luft som infunderas desto fler bubblor fastnar vilket gör att PaP ökar under de första minuterna (Verstappen et al. 1977a).

Efter 15 minuter observerades en plåtå i PaP vilket betyder att resistensen inte ökade mer trots fortsatt infusion av luft (Verstappen et al. 1977a). Detta tillsammans med att den cirkulatoriska påverkan observerades vara reversibel efter infusionslut indikerade att alla luftbubblor försvann från lungorna till slut (Verstappen et al. 1977a). Enligt Verstappen et al. (1977a) är det mest rimliga sättet bubblorna försvinner på att de främst diffunderar ut till alveoler och till viss del även till omkringliggande vävnader. Den ökade mängden av luftbubblor i lungcirkulationen ökar arean av kontakt mellan de intravaskulära bubblorna och det alveolära utrymmet vilket främjar diffusion över kärlväggen (Verstappen et al. 1977a). Detta på grund av att det totala gastrycket av bubblorna är högre än gastrycket i alveolerna (Verstappen et al. 1977a). När PaP nått plåtån är diffusionen av luftbubblorna till alveolerna och tillförseln av luft till cirkulationen lika (Verstappen et al. 1977a). Efter infusionsstopp kommer gasbubblor fortsätta att diffundera till alveolerna men hastigheten minskar i relation till att PaP minskar samtidigt som arean mellan bubblorna och alveolerna minskar (Verstappen et al. 1977a).

3.5.3 Gasutbyte

Vid emboli i det pulmonella kärlsystemet blir gasutbytet i lungorna nedsatt, detta reflekteras i gastrycket av syrgas och koldioxid i alveolartärerna (Verstappen et al. 1977b). Trots hyperventilering minskade gastrycket av syrgas och gastrycket av koldioxid ökade (Verstappen et al. 1977b). Det nedsatta gasutbytet kan bero på en försämrad ”ventilation-perfusion mismatch” (Verstappen et al. 1977b). ”Ventilation-perfusion mismatch” inträffar när ventilerade delar av lungan inte har tillräckligt med blodtillförsel för att täcka kroppens behov av gasutbyte samtidigt som delar av lungan som har blodflöde inte blir tillräckligt ventilerad för att ett gasutbyte ska kunna ske (Slobod et al. 2023). Verstappen et al. (1977b) beskriver att gasutbytet vid luftemboli försämras avsevärt på grund av att den uppkomna ”ventilation-perfusion mismatch” är svår att kompensera. För att kompensera en ”ventilation-perfusion mismatch” omdistribueras inandad luft till de alveoler som har perfusion (Verstappen et al. 1977b). Det förklaras att luftbubblorna konstant fastnar i blodkärl och sedan diffunderar bort vilket gör att emboli konstant byter plats (Verstappen et al. 1977b). Detta gör att olika alveoler har perfusion vid olika tillfällen och distributionen av luft alltid måste ändras (Verstappen et al. 1977b). Luften kan då hamna i alveoler utan perfusion och gasutbytet hämmas (Verstappen et al. 1977b).

3.6 Bildning av luftbubblor

Jämviktsskoncentrationen av gaser lösta i vätskor vid en given temperatur och vid ett givet tryck beskrivs enligt Henrys lag (Mashimo 1980; Varga et al. 2016). Vid ett visst tryck kommer mängden lösta gaser i en vätska minska med ökad temperatur (Mashimo 1980; Varga et al. 2016). Därmed kommer jämvikten att förskjutas vid uppvärmning av blodprodukter, gaser kommer finnas lösta i överskott och gasmättnaden kommer leda till formation av luftbubblor (Mashimo 1980; Varga et al. 2016). Denna temperaturdrivna bildning av luftbubblor resulterar i bubblor inom infusionsystemet eller inom patienten beroende på om vätskan värms upp till kroppstemperatur innan den infunderas i patienten eller om vätskan värms i kroppen (Varga et al. 2016).

I studien av Varga et al. (2016) studerades mängden luft som bildades vid simulerade transfusioner av utgången humant pRBC och FFP. Blodprodukterna togs från kylskåp (4 °C) och värmdes till 37 °C med hjälp av ett vattenbad. För att mäta mängden luft som bildades användes en mätcylinder med en volym på 10 ml, med en känslighet på 0,1 ml. Aggregatslangen mynnade i cylindern och eventuella luftbubblor som fanns kvar i slangen spolades ut vid slutet av experimentet för att säkerhetsställa att all luft som bildats kunde mätas. Sex försök per blodprodukt utfördes och i samtliga försök användes en infusionshastighet på 300 ml/h. Beräkningar för volymen luft som borde ha bildats gjordes med hjälp av Henrys lag. Mängden luft räknades om till ml/liter blodprodukt. I försöken med pRBC frigjordes 3,4 ml luft/liter blodprodukt vilket var 41 % mindre än den uträknade mängden. I försöken med FFP noterades liknande volymer; 4,8 ml luft/liter blodprodukt vilket var 44 % mindre än beräknad mängd. Varga et al. (2016) spekulerade i att en del av gasen som borde ha bildats fortfarande fanns löst i vätskan. För att bubblor ska bildas krävs kärnbildningsställen och i de släta aggregatslangarna finns det inte många sådana (Varga et al. 2016). Detta kan göra att gasen förblir löst och följer med blodet in i patienten (Varga et al. 2016).

I samma studie av Varga et al. (2016) undersöktes om luftbildning kunde ske i påsen innan infusion till patient. Genom att förvärma påsar med natriumklorid (0,9 %) till 37 °C resulterade det i 0,3 ml luft/liter natriumklorid istället för 1,4 ml luft/liter natriumklorid vilket blev resultatet av att infundera rumstempererad vätska (Varga et al. 2016). Studien innehöll också ett försök där natriumklorid 0,9 % värmdes till 37 °C och tilläts återgå till rumstemperatur innan försöksstart. Där uppmättes 1 ml/liter natriumklorid vilket tydde på att effekten av luftbildningen vid uppvärmning försvann om vätskan hann svalna innan infusion (Varga et al. 2016).

3.7 Incidens luftemboli

Incidensen av luftemboli kunde inte hittas i någon litteratur. Detta kan bero på att luftemboli är svårt att diagnosticera då symtom har en stor variation beroende på var emboli fastnar och hur stort emboli är (Palmon et al. 1997). Om misstanke på luftemboli inte finns försvårar det diagnostiken ytterligare (Palmon et al. 1997).

3.8 Produkt för prevention av luftemboli

I en pilotstudie av (Ibrahim et al. 2018) utvärderades en produkt vars syfte är att avlägsna luftbubblor från infusionsvätskor. Ultraljudssensorer känner av när luftbubblor finns inom slangarna varvid vätskan omdirigeras till en behållare där luften kan samlas upp (Ibrahim et al. 2018). När sensorerna märker att luftbubblorna är borta fortsätter vätskan att ges till patienten (Ibrahim et al. 2018). I försöket utfördes fyra efterföljande bolusdoser med 10–20 ml varm kolloidvätska och 3–7 ml luft avlägsnades (Ibrahim et al. 2018).

4. Material och metod

Frågeställningarna i detta arbete besvarades genom en praktisk studie och en genomgång av litteratur. Resultatet från den praktiska studien och litteraturgenomgången jämfördes sedan mot varandra.

Studien genomfördes via experimentella bänktester i form av simulerade blodtransfusioner med pRBC och tinad FFP vars utgångsdatum passerat och inte längre kunde användas till patienter. Hur gamla blodprodukterna var definierades i arbetet som antalet dagar efter passerat utgångsdatum. Blodprodukterna kom från hälsotestade bloddonatorer av djurslaget hund och samtliga hundar lämnade blod vid Uppsalas Universitetsdjursjukhus (UDS). På UDS utfördes blodtappningarna under cirka 15 minuter. Blodet kylades sedan ned, antingen hängandes i 30 minuter i ett kylskåp eller liggandes i 1–4 timmar på en kylplatta innan det centrifugerades i 40 minuter.

Separering av blodet utfördes med ett slutet system. Den första uppsamlingspåsen som blod tappades i innehöll CPDA-1 och efter separering samlades erytrocyterna i en påse med SAGM (salt, adenin, glukos och mannitol). Påsarna med pRBC hade en hållbarhet på 42 dagar. Plasman placerades i en frys och hade en hållbarhet på ett år. Vid passering av utgångsdatum placerades både FFP och pRBC i en avskild låda i ett kylskåp, där de förvarades liggandes tills användandet i bänktesterna. Typen av blodprodukt valdes utifrån vad som fanns tillgängligt vid UDS. Som typpatient för samtliga bänktester valdes en hund med en vikt på 15 kg.

4.1 Genomförande

Bänktesterna döptes till R-*n* för pRBC, A-*n* för akuttransfusionerna eller P-*n* för FFP, där *n* är siffran för ordningen som testerna utfördes i. Alla blodprodukter inspekterades visuellt innan bänktesterna påbörjades och eventuella avvikelser noterades. Därefter värmdes blodprodukterna på olika sätt och vid olika tidsperioder; tinad FFP värmdes aktivt till 37 °C i en plasmatinare (Zahara III Basic model, Sarstedt, Tyskland) innan transfusionsstart medan pRBC värmdes passivt från kylskåpstemperatur till rumstemperatur under transfusionernas gång.

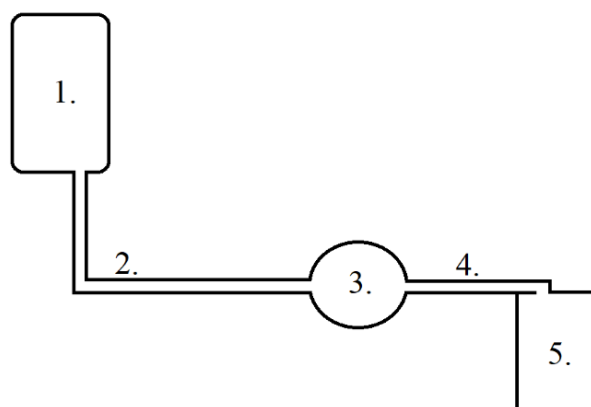
Efter att blodprodukterna plockats fram, och FFP värmts, kopplades de olika delarna fram till AV:n ihop och fylldes med blodprodukt. När AV:n var fylld med blodprodukt kopplades den loss, vägdes och kopplades sedan tillbaka på aggregatslangen. En förlängningsslang (Extension set, CODAN, Tyskland)

kopplades på och änden av den slangen placerades i en flaska som under testet var en ”patient”, där blodet samlades upp för senare vägning och avfallshantering.

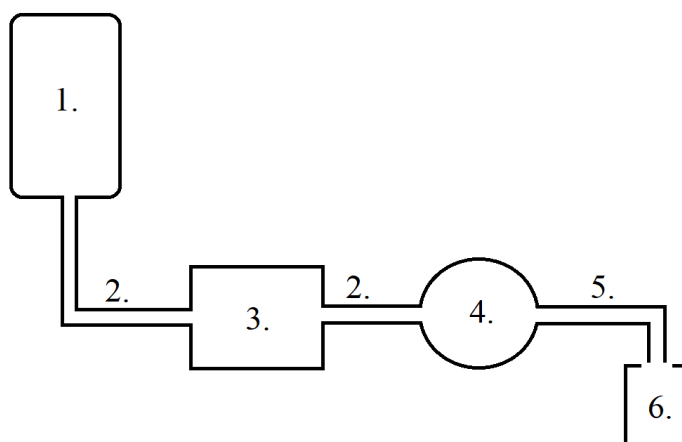
Transfusionerna påbörjades med en långsam dropphastighet initialt och gavs under totalt 180 minuter enligt förutbestämt tidsschema. Under de första 15 minuterna användes en hastighet på 0,5 ml/kg/h vilket motsvarade 7,5 ml/h för typpatienten på 15 kg.

Vid samtliga transfusioner användes ett specialaggregat med inbyggt filter som ger 20 droppar/ml (Volumat transfusion line, Fresenius Kabi, Sverige). Infusionspump (Volumat Agilia, Fresenius Kabi, Sverige) användes vid transfusioner av tinad FFP men inte av pRBC. Vid testerna av pRBC tilläts blodprodukterna flöda med hjälp av gravitationen. Schematiska bilder på testerna ses i figurerna 1 och 2.

Under tiden som transfusionerna pågick inspekterades blodpåsar, aggregat, förlängningsslangar och AV var 30:e minut för eventuella förändringar i utseende eller om synlig luft befann sig i systemet. Försöken avslutades när blodpåsen till synes var tom men innan blodprodukten tagit slut i kammaren på specialaggregatet.



Figur 1 Schematisk bild på bänktest med pRBC. 1. Blodpåse, 2. Specialaggregat, 3. AirVault, 4. Förlängningsslang & 5. Flaska för uppsamling (”patient”).



Figur 2 Schematisk bild på bänktest med FFP. 1. Blodpåse, 2. Specialaggregat, 3. Droppump, 4. AirVault, 5. Förlängningsslang & 6. Flaska för uppsamling ("patient").

Utöver de transfusioner som pågick under 180 minuter utfördes även två akuttransfusioner med pRBC. Dessa hade samma initiala dropphastighet (0,5 ml/kg/h) i 15 minuter som övriga transfusioner men därefter öppnades rullklämman på aggregatslangen fullt för att få maximal dropphastighet. Försöket avslutades på samma sätt som övriga transfusioner. Flödesschema som visar hur testerna utfördes finns att se i tabell 1.

Tabell 1 Flödesschema för bänktester. Nr 9 och 18 utfördes enbart vid transfusion av FFP. Nr 21 och 22 utfördes inte under akuttransfusionerna.

1. Mät temperatur i försöksrummet
2. Mät temperatur i kylskåpet
3. Ta fram påse med blodprodukt
4. Väg påsen/påsar
5. Räkna ut mängd blodprodukt i påsen
6. Notera vikt, batchnr och hur blodet ser ut samt beräkna mängd blodprodukt i ml
7. Räkna ut dropphastighet
8. Väg flaskan
9. Värm FFP i Sahara (OBS gäller endast FFP)
10. Koppla ihop aggregat till blodpåse och AV
11. Fyll aggregat och AV med blodprodukt
12. Markera AV med tillhörande blodpåses batchnummer
13. Koppla loss AV från aggregat och fäst korkar
14. Väg AV
15. Notera startvikt
16. Koppla ihop AV till aggregat och förlängning, placera slutet av förlängningen i flaskan
17. Fylld förlängningsslang med blodprodukt

18. Koppla upp FFP till infusionspump och ställ in dropphastighet (OBS gäller endast FFP)
19. Starta infusion (långsamt föra 15 minuterna)
20. Ändra till högre hastighet resterande 2h 45 min (OBS Mindre tid för akuttransfusioner)
21. Notera eventuella förändringar med transfusionen och kontrollera dropphastighet var 30:e minut (OBS gäller ej akuttransfusion)
22. Mät temperaturen i försöksrummet ännu en gång 2h efter start (OBS gäller ej akuttransfusioner)
23. När infusionen är klar → Koppla loss AV
24. Väg AV
25. Notera slutvikt
26. Koppla loss aggregat från blodproduktspåsarna och väg påsarna
27. Koppla loss flaskan och väg den
28. Notera slutvikt på påsar och flaskor

4.2 Beräkningar

Nedan finns de olika beräkningarna som gjordes i studien (figur 3). Vikten för de olika blodprodukterna antogs vara 1,06 g/ml för pRBC och 1,03 g/ml för FFP.

Formelblad bänktester AirVault

Mängd blodprodukt i blodpåse

pRBC: $(\text{Total vikt av påse} - \text{Vikt av tom påse}) / 10,6 = \text{ml i påse}$

FFP: $(\text{Total vikt av påse} - \text{Vikt av tom påse}) / 1,03 = \text{ml i påse}$

Dropphastighet

För dropphastighet resterande 165 min efter den initiala kvarten

pRBC: $(\text{Kvarvarande volym i blodpåsen i milliliter} \times 20 \text{ droppar}) / 165 \text{ min} = (x \text{ drp/min}) / 4$
 $= x \text{ drp}/15 \text{ sek}$

FFP: $\text{Kvarvarande volym i blodpåsen} / 165 \text{ min} = x \text{ ml/min} \times 60 = x \text{ ml/h}$

Luftvolym i AirVault

För mängden luft som fångats upp i AirVaulten:

pRBC: $(\text{Vikten av fylld AirVault innan transfusion} - \text{Vikten av AirVault efter transfusion}) / 1,06 = \text{ml luft}$

FFP: $(\text{Vikten av fylld AirVault innan transfusion} - \text{Vikten av AirVault efter transfusion}) / 1,03 = \text{ml luft}$

Omvandling av uppfångad luft i ml till ml/100 ml

$x \text{ ml uppfångad luft} / (\text{mängd i blodpåsen}/100)$

Figur 3 Formelblad för bänktester

4.3 Mätningar

4.3.1 Temperatur

Vid teststillfället mättes rumstemperaturen med en termometer (Fluke 971 Temperature Humidity Meter, FLUKE, USA) innan start av bänktesterna och två timmar efter startad transfusion. Kylskåpstemperaturen mättes också med en termometer (Indoor/outdoor thermometer, Biltema, Sverige) innan kylskåpsdörren öppnades och blodprodukter plockades ut.

4.3.2 Vikt

För att kunna utföra beräkningar av resultatet vägdes en tom AV och beräkningar under resultatdelen utgick från den vikten. Vid varje försök vägdes AV:n när den var fylld med blodprodukt innan transfusionsstart och vid transfusionslut med en våg (Atilon ATL-224-I series Analytical Balances, Acculab, UK) med känslighet på 0,1 mg. Blodpåsarna vägdes med en våg (Capere köksvåg, Clas Ohlson, Sverige) direkt efter uttag från kylskåp och efter isärkoppling av aggregatslang vid transfusionsgivans slut. För att kunna räkna ut hur mycket blod som passerat AV:n vägdes flaskan som samlade upp blod både innan och efter försöken med en köksvåg (Köksvåg med glasplatta, Clas Ohlson, Sverige).

4.4 Litteraturgenomgång

Sökningar gjordes i databaserna Web of Science, Primo, PubMed och MAG online library. Granskade vetenskapliga originalartiklar och översiktsartiklar användes. Studier innehållande djurslaget hund och möss samt människor inkluderades på grund av brist på relevanta studier inom veterinärmedicin. Publiceringsår mellan 1961–2023 inkluderades. Veterinärmedicinska läroböcker användes vid tillfällen där kunskap om grundläggande fysiologi behövdes. Studier som inte fanns tillgängliga i fulltext och fallrapporter samt studier på andra arter än hund, möss och människa exkluderades. Ytterligare litteratur hittades via genomgång av referenslistor i den funna litteraturen. Sökord som användes i olika kombinationer var bland annat:

Blood, FFP, fresh frozen plasma, plasma, pRBC, erythrocytes packed red blood cells, transfusion, infusion, air embolism, air bubble, micro bubble, embolism, air in line, fluid, air purging, ventilation/perfusion-mismatch, deficiency, dog, canine, blood composition, venous, emergency, degassing, outgassing, heating, CPDA-1, blood component, plasma protein, trombocyte, Von Willebrand's, vWf, coagulation, coagulations factors, anticoagulation, platelet rich plasma, PRP, cryoprecipitate-poor plasma, CPP, cryoprecipitate, CRYO, platelet concentrate,

PC, centrifugation, components, component extraction, II, VI, VII, VIII, IX, X, DIC, disseminated intravascular coagulation, albumin, antithrombin, fibrinogen, alpha-macroglobulin's, globulins, supernatant.

4.5 AirVault

AV:n består av polykarbonat-, polypropen- och ABSplast. Den är klotformad med två luer-lockanslutningar och ett semipermeabelt ventilationsmembran som kan stängas med ett fastmonterat lock (figur 4 och figur 5). Produkten kopplas ihop med aggregat- eller infusions slang och ska verka genom att vätskan passerar genom den. Teorin är att luftbubblor som hamnar i AV:n ska flyta upp till kanten av klotet och fastna där medan vätska ska passera vidare.

För att fylla AV:n måste produkten hållas på rätt sätt. Ventilationslocket ska vara öppet och AV:n måste hållas så att membranet är i upprätt position för att vätskan som fylls i klotet ska pressa ut befintlig luft genom membranet. Vätska kan inte passera membranet. När AV:n är fylld på ett korrekt sätt kan det finnas ett fåtal små luftbubblor kvar vilka inte stör funktionen. Efter fyllning stängs ventilationslocket och produkten är redo att användas genom tillkoppling av förlängningsslang som sedan kopplas till patienten. Enligt rekommendation från tillverkarna är maximal mängd luft som kan ansamlas 3 ml varvid AV:n bör bytas ut.



Figur 4 Foto av AirVault (foto: Amanda Nordgren, 2023)



Figur 5 Foto av AirVault. Öppet ventilationslock ses (foto: Amanda Nordgren, 2023)

4.6 Statistik och databearbetning

All data protokollfördes i Excel (Microsoft Office 365). Beräkning av data, såsom differentialtemperatur, medelvärden och tidsåtgång för försöken gjordes i programmet. Data redovisades med deskriptiv statistik i form av tabeller och diagram som även dessa utformades i Excel.

5. Resultat

Syftet med denna studie var att utvärdera produkten AirVaults förmåga att fånga upp den luft som frigörs från uppvärmda blodprodukter och att undersöka produktens eventuella kliniska relevans. Detta gjordes genom att det i studien genomfördes totalt 15 simulerade transfusioner varav 6 med pRBC, 7 med tinad FFP och 2 akutgivor med pRBC. De simulerade transfusionerna gjordes under fyra icke sammanhängande dagar. Testernas duration varierade mellan 156–193 minuter. Akuttransfusionerna hade fritt flöde och var klara efter 19 minuter respektive 20 minuter (tabell 2).

Transfusionerna döptes till R1-6, P1-7 och A1-2 för respektive försök med pRBC, FFP och akutgivor. För att kunna jämföra resultatet från transfusionerna beräknades volymen uppfångad luft per 100 ml blodprodukt.

Tabell 2 Visar parametrar från testerna. Lml = Total volym uppsamlad luft (ml). UL = Uppsamlad luft (ml/100ml). PÅ = Produktålder (dagar). PP = Mängd produkt som passerat AV (ml). RT = Rumstemperatur (C). KT = Kylskåpstemperatur (C). DT = Differentialtemperatur

Försök	Lml	UL	PÅ	PP	RT	KT	DT	TT	DH	UK	ÖK
R1	0,1719	0,0801	18	215	22,15	2,8	19,35	156	81	Klarröd	
R2	0,3089	0,1673	18	185	22,15	2,8	19,35	165	72	Klarröd	
R3	0,3322	0,1977	65	168	22,15	3,5	18,65	193	63	Mörk nyans	
R4	0,2546	0,1372	62	186	22,15	3,5	18,65	165	69	Mörk nyans	
R5	0,1313	0,0585	12	225	21,2	0,7	20,5	177	81	Klarröd	Skummig i AV vid slut
R6	0,3648	0,1732	26	211	21,2	0,7	20,5	187	75	Något mörkare nyans	
A1	0,1222	0,0756	61	162	21,1	2,2	18,9	19	Maxflöde	Mörk nyans	
A2	0,0810	0,0410	9	198	21,1	2,2	18,9	20	Maxflöde	Klarröd	
P1	-0,0425	-0,0210	40	203	21,1	5,6	15,5	156	79	Något grumlig	
P2	0,6257	0,3014	10	208	22,15	2,8	19,35	176	78	Genomskinlig, gul, skummade vid fyllning	Skummade i AV:n vid fyllning
P3	-0,0306	-0,0134	108	228	22,15	2,8	19,35	175	80	Grumlig, vit	Luft i AV:n vid start
P4	0,0280	0,0126	65	222	20,7	3,6	17,1	168	82	Grumlig, flockig	
P5	-0,0442	-0,0192	73	231	20,7	3,6	17,1	165	80	Grumlig	
P6	0,0568	0,0234	86	243	20,7	3,6	17,1	170	89	Grumlig,	
P7	0,3244	0,1470	32	221	21,2	5,6	15,5	169	80	Genomskinlig, gul, skum i påse vid start	Ute efter Saharan ca 1h innan start. Luft i AV: n och påsen vid start

5.1 Volym uppfångad luft

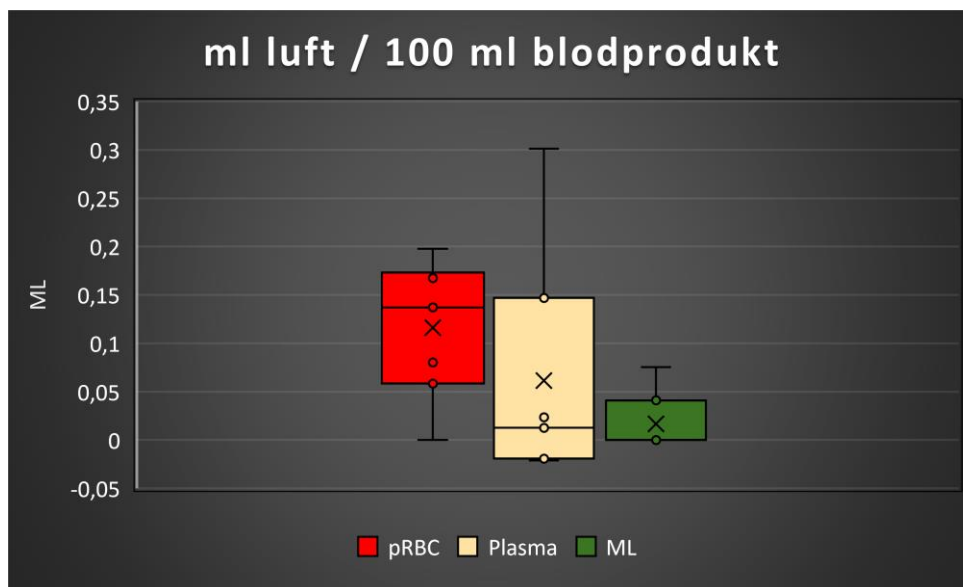
5.1.1 Packade röda blodkroppar

Som mest fångade AV:n upp 0,20 ml luft/100 ml pRBC (R3) (figur 6). Medelvärdet för uppfångad luft var 0,14 ml luft/100 ml. Den största totala luftvolymen som ansamlades vid test med pRBC var 0,37 ml (R3) och minsta luftvolym var 0,13 ml (tabell 2)

5.1.2 Plasma

Vid tester med FFP fångade AV:n upp 0,30 ml luft/100 ml FFP (P2) som mest (figur 6). Medelvärdet av uppfångad luft var 0,13 ml/100 ml. Den största totala luftvolymen som fångades upp vid test med FFP var 0,63 ml (P2) och den minsta totala uppfångade luftvolymen var 0,03 ml (P4) (tabell 2).

Vid testen P1, P3 och P5 vägde AV:n mer efter försöket jämfört med innan och uppsamlad luftmängd blev negativ (tabell 2).

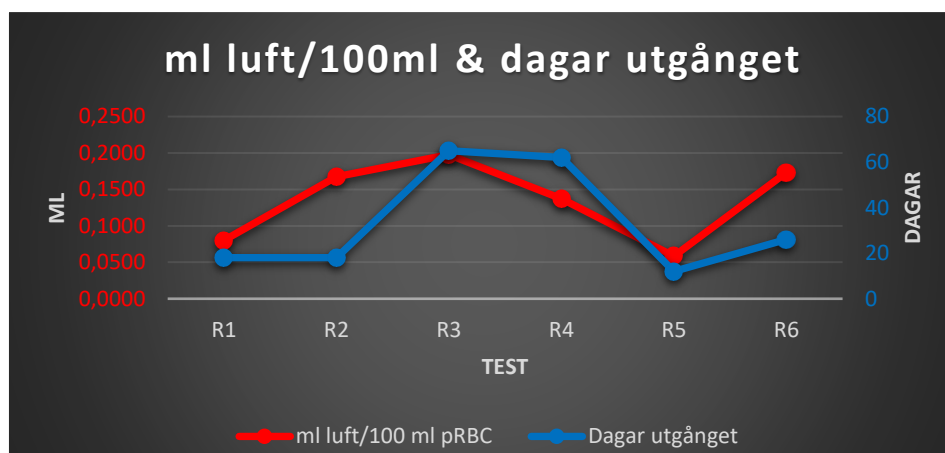


Figur 6 Låddiagram som visar mängd uppfångad luft för pRBC, Plasma och akuttransfusioner, redovisad i ml luft/100 ml blodprodukt.

5.2 Ålder

5.2.1 Packade röda blodkroppar

Åldern på pRBC-påsarna varierande. Den äldsta var 65 dagar och den yngsta var 12 dagar (tabell 2). Medelvärdet av ålder var 33,5 dagar och medianvärdet var 22 dagar. Innan transfusionerna kontrollerades blodprodukterna individuellt för att urskilja eventuella avvikelser. Ju äldre pRBC:n var desto mörkare upplevdes blodets nyans, exempel ses i figur 8. I testet med den äldsta påsen uppmättes mest luft. I testet med den yngsta påsen uppmättes minst volym uppfångad luft (figur 7).



Figur 7 Diagram för relation mellan ml ml/100 ml blodprodukt och ålder på blodprodukten för pRBC

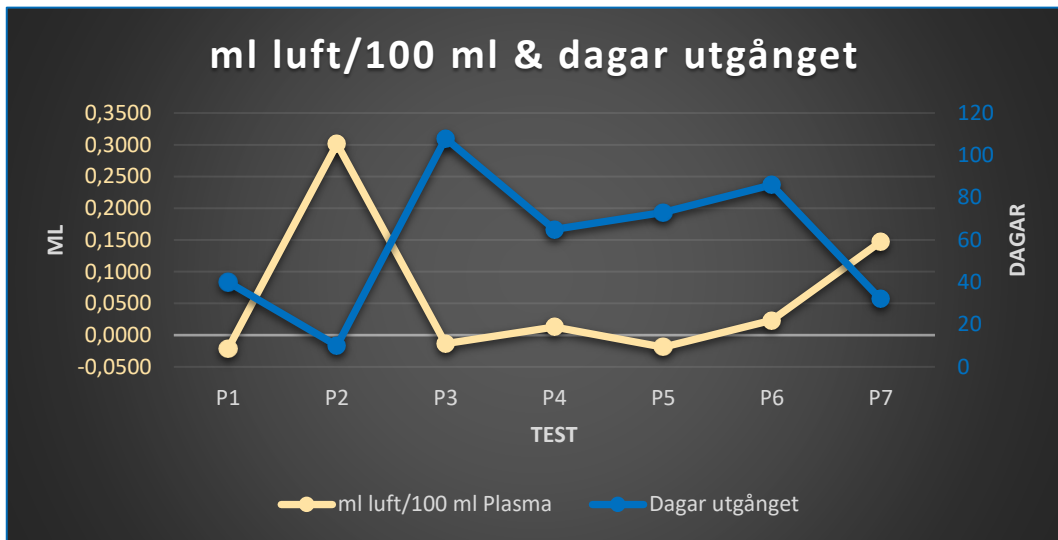


Figur 8 A: AV i R1. 18 dagar gammal blodprodukt. B: AV i R4. 62 dagar gammal blodprodukt. (Foto: Amanda Nordgren, 2023)

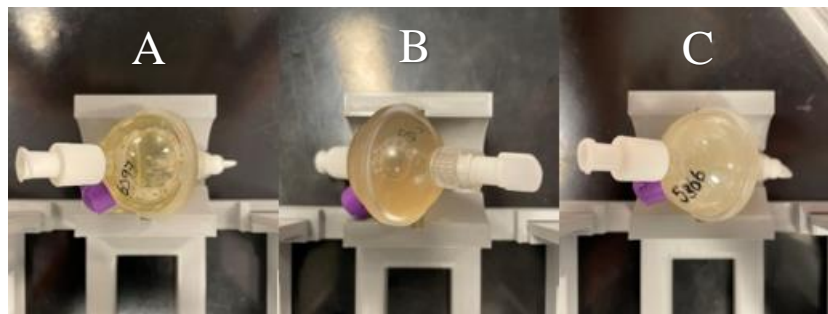
5.2.2 Plasma

Den äldsta FFP-påsen var 108 dagar och den yngsta var 10 dagar (tabell 2). Medelvärdet av ålder var 59 dagar och medianen var 65 dagar. Vid den visuella

kontrollen innan försöket observerades varierande utseende på FFP:n där den främsta skillnaden i utseendet var grad av grumlighet. Påsar vars utgångsdatum nyligen passerat upplevdes mer genomskinliga medan de äldre påsarna upplevdes mer grumliga (tabell 2). I P4 observerades flertalet vita mikroaggregat som kan ses i figur 11. Foton på AV fylld med plasma av olika ålder finns i figur 10. I testet med den yngsta påsen mättes störst mängd uppsamlad luft (figur 9).



Figur 9 Diagram för relation mellan ml luft/100 ml blodprodukt och ålder på blodprodukt för plasma



Figur 10 A: AV i P2. 10 dagar gammal blodprodukt. B: AV i P6. 86 dagar gammal blodprodukt. C: AV i P3. 108 dagar gammal blodprodukt. (Foto: Amanda Nordgren, 2023)



Figur 11 Foto på P4. Vita mikroaggregat ses (foto: Amanda Nordgren, 2023)

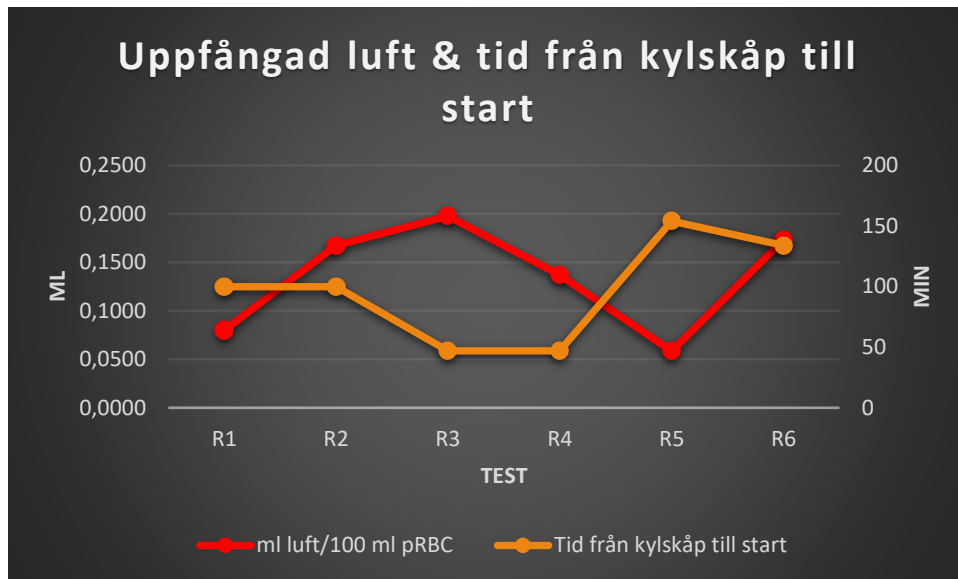
5.3 Temperatur

Temperatur i rummet vid samtliga tester var mellan 21,2–22,1 °C (tabell 2). Vid uttagning av pRBC varierade temperaturen i kylskåpet mellan 0,7–3,8 °C (tabell 2). Medelvärde av differentialtemperaturen (rumstemperatur-kylskåpstemperatur) var 18,4 °C. Den största differentialskillnaden mättes vid test R5 och R6 (tabell 2) och den minsta differentialskillnaden mättes vid test P1 och P7 (tabell 2).

5.4 Tid från kylskåp till transfusionsstart

5.4.1 Packade röda blodkroppar

I test R5 tog det 154 minuter från att påsen plockades ut ur kylskåpet till att transfusionen startades. I det försöket samlades 0,06 ml luft/100 ml blodprodukt i AV:n (figur 12). Vid test R3 tog det 47 minuter från kylskåp till transfusionsstart och i det försöket samlades 0,20 ml/100 ml blodprodukt i AV:n (figur 12).



Figur 12 Relation mellan uppfångad luft och tid från uttag från kylskåp till transfusionsstart

5.4.2 Plasma

Samtliga tester med plasma utfördes i direkt anslutning till att blodprodukten värmts i plasmatinaren förutom vid test P7. Plasman blev liggandes i rumstemperatur en stund (ingen tidtagning utfördes men uppskattningsvis en timme) innan transfusionsstart. Luftbubblor kunde ses i påsen genom hela testet (figur 13).



Figur 13 Foto på P7. Luftbubblor i påsen ses (foto: Marie-Louise Sund 2023)

5.5 Volym blodprodukt som passerade AirVault

5.5.1 Packade röda blodkroppar

Medelvärde för den totala volymen i blodpåsarna av alla R-tester var 236 ml och medianvärdet var 235 ml. Medelvärdet av den totala volymen som passerade AV:n var 198 ml, medianvärdet för samma värden var 199 ml. Under test R5 passerade 225 ml pRBC genom AV:n och i det testet samlades 0,059 ml luft/100 ml blodprodukt (tabell 2). I test R3 passerade 168 ml pRBC genom AV:n och där samlades 0,20 ml luft/100 ml blodprodukt (tabell 2).

5.5.2 Plasma

Av plasman var medelvärdet av volymen i blodpåsarna 259 ml och medianvärdet var 257 ml. Medelvärdet och medianvärdet för mängden blodprodukt som passerade genom AV:n var samma: 222 ml.

5.6 Dropphastighet

5.6.1 Packade röda blodkroppar

Vid testerna av pRBC användes mer varierade dropphastigheter än vid FFP. Dropphastigheter som användes var mellan 63–81 ml/h (tabell 2). Medel- och medianhastigheten var 73,5 ml/h.

5.6.2 Plasma

Dropphastigheten för tester av FFP varierade mellan 79–89 ml/h (tabell 2). Medelhastigheten var 81,1 ml/h och medianhastigheten var 80 ml/h.

5.7 Luft i aggregat

I samtliga tester observerades flertalet mikrobubblor i hela aggregatslangen (figur 14 och figur 15). Ju längre in i testet desto fler och större mikrobubblor observerades. På vissa ställen slogs mikrobubblorna ihop till större bubblor. Luftbubblorna nådde i de flesta test inte AV:n, utan fastnade där de var.



Figur 14 Luftbildning i aggregatslang efter 60 minuter i test R6 (foto: Marie-Louise Sund, 2023)



Figur 15 Luftbildning i aggregatslang efter 164 minuter i test R6 (foto: Marie-Louise Sund, 2023)

5.8 Akuttransfusioner

Luft som fångades upp vid A1 var totalt 0,12 ml eller 0,08 ml/100 ml pRBC. Vid A2 uppfångades totalt 0,08 ml eller 0,04 ml/100 ml pRBC. För A1 tog transfusionen totalt 19 minuter. Vid test av A2 tog transfusionen 20 minuter. A1 och A2 utfördes samtidigt vilket medför att båda tester har samma värden för tid från kylskåp till transfusionsstart (54 minuter) samt rums-, kylskåps- och differentialtemperatur (21,1 °C, 2,2 °C och 18,9 °C för respektive faktor).

6. Diskussion

6.1 Resultatdiskussion

Skillnader i blodets utseende i relation till dess ålder kunde ses. Produkterna kontrollerades inte av författarna när de var inom utgångsdatum och blodprodukterna kan således antingen haft samma utseende sedan separering eller förändrats under tiden de förvarats. Att den äldsta påsen pRBC resulterade i den största uppfångade mängden luft och den yngsta påsen pRBC resulterade i den minsta uppfångade luftvolymen kan tyda på att pRBC som är äldre bildar mer luftbubblor. Huruvida relevant denna observation kan tänkas vara är tvetydig då utgången pRBC inte används i klinisk verksamhet på grund av överstigen hemolysgrad och ökad risk för biverkningar.

I studien av Varga et al. (2016) uppmättes 3–5 ml luft/liter vätska (pRBC och FFP) när blodprodukterna värmdes till kroppstemperatur (37 °C). I den studien värmdes alla blodprodukter genom att värma aggregatslangen och större delen av luftbildningen bör därför ha skett där. Mängden bildad luft i deras studie kan tänkas likna den mängd som skulle ha bildats i patienten då kroppstemperatur uppnåddes. Skillnaden mellan resultaten i den studien och den egna praktiska studien kan bero på att olika temperaturer uppnåddes samt att olika mängder luft bildats i slangarna. Vid testerna av pRBC värmdes produkten enbart av rumstemperaturen vilket medför att luftbildning inte bör ha skett i lika hög grad enligt Henrys lag. Enligt samma lag bör mindre luft ha bildats ur FFP:n då den till skillnad från i studien av Varga et al. (2016) enbart värmdes innan transfusionen och har därför kylts ned av rumstemperaturen under transfusionens gång. Att påsen värmdes innan transfusionen kan ha lett till att en del av luftbildningen skett i påsen. Detta styrks i ett av försöken av Varga et al. (2016) där förvärmning av natriumklorid markant minskade mängden uppsamlad luft. Att förvärma blodprodukterna till 37 °C och att hålla dem vid den temperaturen under transfusioner kan därför potentiellt vara ett sätt att förhindra intravenös administration av luft vilket gör att användningsbarheten av AV minskar. Resultatskillnaden kan även bero på att AV:n enbart fångade upp luften som kom till den medan Varga et al. (2016) även mätte luften som fanns i aggregatslangarna.

Eftersom flertal mikrobubblor observerades i slangarna under de egna testerna är den redovisade mängden luft potentiellt mindre än den verkliga mängden luft som bildats. Om luften mestadels stannar i transfusionssystemet kan behovet av en luftfälla diskuteras. Om samtliga luftbubblor däremot hamnat i AV:n är det tänkbart att resultatet varit högre. Den mängden luft hade kunnat vara av högre klinisk relevans då en större luftvolym hade kunnat gå vidare in i en potentiell patient om luftfälla inte används.

En levande patient skulle potentiellt kunna förändra resultatet. Levande djur kan röra på sig och rörelsen skulle då kunna ge rörelse i transfusionssystemet. Eftersom de simulerade transfusionerna inte utsätts för rörelse går det inte att dra en slutsats kring hur eventuell rörelse av aggregatsystemet hade påverkat huruvida luften stannat i aggregatslangen i samma utsträckning. Det går därför inte att dra en säker slutsats kring hur mycket luft som hamnat i en patient och i det avseendet även hur användbar AV:n är.

Liknande mängd luft som observerades av Varga et al. (2016) mättes även i pilotstudien av Ibrahim et al. (2018) som utvärderade en luftfälla med hjälp av natriumklorid. Produkten i den studien använder mer avancerad teknik genom att aktivt separera luft från blodet och det kan därför tänkas att mer luft fångats upp. För att se vilken av produkterna som är att föredra hade en jämförelse av dem i avseende på funktion, kostnad, miljöpåverkan och användarvänlighet varit intressant att se.

Under litteraturgenomgången kunde inte incidens för luftemboli hittas. I avsaknad av incidens går det inte att veta i vilken omfattning luftemboli orsakar skada eller död hos patienter. Det finns en möjlighet att luftemboli generellt inte är en patientfara och att det därför inte finns statistik på det. En annan orsak kan vara att dess spridda fysiologiska påverkan gör det svårt att härleda akuta symtom till luftemboli om det inte finns en grundmisstanke för det (Palmon et al. 1997). Detta gör att antalet rapporterade fall kan vara underskattad och den verkliga problematiken med luftemboli är därför potentiellt okänd.

Hur stor betydelse AV skulle ha i en klinisk verksamhet är svårt att säga. Mängden uppfångad luft under testerna kan anses liten i jämförelse med fatala doser enligt den funna litteraturen; 0,69 ml/kg/min enligt Wycoff Cann (1966), 1,8 ml/kg/min enligt Adornato et al. (1978) och 15 ml/kg vid bolusdos enligt Alvaran et al. (1978). Användningsområdet för AV ses därför som begränsat till friska hundar som väger mellan 7–25 kg vid jämförelse med fatala doser.

Hur, eller om, hundar av annan storlek är känsliga för luftemboli kan diskuteras. Små hundars kardiovaskulära system är rimligtvis mindre än större hundars och de kan därför tänkas vara känsligare för luftemboli då det sannolikt krävs en mindre

luftvolym för att till exempel orsaka ett "air-lock". Huruvida användbar AV är till dessa är dock inte klart. Eftersom de är mindre i storlek behöver de troligen inte lika stor mängd blodprodukt som större hundar vilket teoretiskt sett borde leda till att mängden bildad luft är mindre.

Litteraturgenomgången i detta arbete tyder på att användning av AV kan vara av betydelse till patienter med befintlig sjukdom. Faran av luftemboli är större för patienter med till exempel persisterande foramen ovale på grund av risken för paradoxal emboli. Det finns i nuläget lite forskning på luftbildning inom en patient med hjärtfel och i vilken utsträckning det kan vara farligt. I studien av Stegmann (1984) observerades att en dos på 0,02 ml/kg i kranskärl kunde vara fatalt hos hund. Försiktighetsprincipen bör därför användas i dessa fall då en paradoxal emboli kan hamna i kranskärl och genom att använda AV kan en viss del av den bildade luften fångas upp. Att minska mängden infunderad luft i den mån det går för att minska risken för komplikationer kan tänkas vara ett bra tillvägagångssätt för att öka patientsäkerheten.

Produkten kan potentiellt även kunna vara användbar till patienter av annan art än hund. Enligt Munson och Merrick (1966) var en dos på 0,55 ml/kg fatalt hos kaniner. Djurens känslighet mot luft kan vara grund till att försiktighetsprincipen även tillämpas dessa djur.

Resultatet från testerna A1 och A2 tyder på att användbarheten för AV inte är stor vid akuttransfusioner. Den uppsamlade mängden luft kan anses vara för liten i jämförelse med fatala doser enligt den funna litteraturen. Dock kan det inte uteslutas att den mängden uppfångad luft ändå kan vara skadlig och AV:n kan anses behövas enligt försiktighetsprincipen för att undvika potentiella risker och komplikationer av luftemboli. Om en blodpåse tas direkt från kylskåp och snabbt ges till en patient utan att värmas innan transfusionen kommer uppvärmningen och medföljande bildningen av luftbubblor troligen ske inuti patienten, som visat i en ex vivo studie med humant blod av Varga et al. (2016). Detta gör att en produkt med syfte att fånga upp luftbubblor som bildats troligen inte är användbar, oavsett produktens utformning. Det blir varken miljömässigt eller ekonomiskt hållbart att tillverka, köpa och använda en produkt när den inte uppfyller dess tilltänkta funktion.

Hur stor luftvolym som kan ge icke-fatala kliniska symtom eller skada har inte hittats i den funna litteraturen och det går därför inte att utesluta att AV kan ha en viss klinisk relevans för att minimera risken för dessa.

Produkten AV skulle kunna vara användbar inom andra områden i ett kliniskt sammanhang. Eftersom AV:n fungerar som ett slutet system kan det tänkas att den med fördel skulle kunna användas i syfte att minska spillrisk och kontamination av

toxiska vätskor. Vid användning av till exempel avlivningsvätska eller cytostatika där spillrisken ska minimeras (AFS 2005:5) kan därför AV potentiellt vara användbar för att minska hälsorisker för personer som hanterar vätskorna. Studier som undersöker detta vidare hade behövts.

6.2 Metoddiskussion

6.2.1 Litteraturgenomgång

Grundtanken var att enbart använda vetenskapligt granskade originalstudier och översiktsartiklar som var gjorda inom djursjukvård. Veterinärmedicinska böcker samt vetenskapligt granskade studier och översiktsartiklar från humanforskning inkluderades också vid litteraturgenomgången då forskningen inom veterinärmedicin visade sig vara bristfällig eller delvis oåtkomlig. Det är således svårt att veta huruvida applicerbar informationen från de humana studierna är för arbetets diskussion och ändamål eftersom artskillnader kan förekomma. Originalstudier från så tidigt som 1960-talet användes för att få information om vilken fysiologisk påverkan luftemboli kan ha på hundar. Nyare originalstudier hittades inte, troligen på grund av att luftembolis påverkan på kroppen inte förändrats och att det av etiska skäl inte är rimligt att utföra nya studier.

6.2.2 Praktiska studien

Relationer och trender som kunde ses mellan de olika variablerna och mängden uppsamlad luft var svåra att tyda på grund av att antalet försök som utfördes var få. Den stora variationen av faktorer som kan ha påverkat resultatet, såsom skillnad mellan differentialtemperatur, mängd blodprodukt i påse, ålder på blodprodukt och dropphastighet, gjorde det svårt att dra konkreta slutsatser från resultatet.

Innan bänktesternas start fanns en teori om att rumstemperaturen och starttemperaturen skulle påverka mängden frigjord luft. Med högre rumstemperatur skulle pRBC värmas till en högre temperatur och därmed skulle mer luftbubblor bildas, samtidigt som den tinade FFP:n skulle kylas mer desto kallare rummet var och därmed skulle mindre luftbubblor bildas. Starttemperaturen för pRBC tänktes vara till grund för hur mycket luft som fanns löst i vätskan, ju lägre temperatur desto mer luftbubblor skulle bildas. Sådana relationer kunde inte ses i denna studie. Det fanns även en teori att desto längre pRBC var i rumstemperatur desto mer skulle den hinna värmas upp och därmed skulle mer luftbubblor bildas. I denna studie hade den pRBC-påse som varit i rummet längst minst uppfångad luftmängd och den som varit i rummet kortast tid hade störst uppfångad luftmängd. Detta skulle kunna bero på att pRBC som var i rummet längst innan teststart, bildade luftbubblor

i påsen medan den med kortast tid bildades luftbubblor i aggregatslangen. På grund av den mångfald av faktorer som kan ha påverkat resultatet går det inte att dra en slutsats kring detta. Det fanns en tanke om att ju större mängd blodprodukt som passerade AV:n desto mer luft skulle fångas upp. En större mängd vätska skulle teoretiskt kunna betyda en större mängd luftbubblor. I studien noterades en svag motsatt effekt. Det går dock inte att dra en slutsats om detta på grund av det spridda resultatet i avseende på denna faktor. Vi hade även en hypotes om att dropphastigheten skulle kunna påverka resultatet. Om pRBC skulle finnas i aggregatslangen längre skulle det värmas längre och därmed bildas mer luftbubblor. Hypotes om motsatt effekt fanns för den tinade FFP:n då dess initiala temperatur var högre än rumstemperatur och tinade FFP:n skulle därför kylas under längre tid. Ingen relation mellan dropphastighet och uppfångad mängd luft kunde ses i de fåtal tester som utfördes.

I bänktesterna med P1, P3 och P5 vägde AV:n mer efter transfusionslut än innan transfusionsstart, alltså att mängden luft i produkten under testet blivit mindre. Vid bänktest P7 upptäcktes att luftbubblor fördes tillbaka till aggregatslangen vid isärkopplingen. Detta kan bero på att plasman observerades vara mer flyktig än pRBC och luft rördes snabbare och lättare genom plasman i jämförelse med pRBC. Denna observation kan tänkas vara anledningen varför volymen uppfångad luft för P1, P3 och P5 blev negativ och att volymen uppfångad luft vid plasmatransfusionerna generellt var liten. För att kontrollera detta hade ytterligare bänktester behövt göras där slangarna förslagsvis kläms av med hjälp av en peang och att AV:n hålls i en position så att luften stannar kvar vid klotkanten när isärkoppling inför vägning sker.

Det som saknades i studiens metod var mätning av tid från plasmatinaren till transfusionsstart av FFP. Detta för att kunna se om det fanns en korrelation mellan det och hur mycket luft som fångades upp av AV:n. De flesta P-test kopplades upp och startades kort efter att de tagits ut ur plasmatinaren förutom P7 som låg i rumstemperatur i uppskattningsvis en timme innan start och därför hunnit kylas ner mer från 37 °C än de andra, just P7 hade mer mängd fångad luft. På grund av tidigare förklarad felkälla vid FFP-testet är det svårt att dra en slutsats om detta var en påverkande faktor eller inte.

7. Konklusion

Denna studie där simulerade transfusioner av pRBC och FFP utfördes tyder på att relativt små mängder luft fångas upp med hjälp av produkten. På grund av studiens utformning och ett antal felkällor kan användbarheten av AV inom djurens hälso- och sjukvård inte fastslås. Baserat på resultatet av denna studie kan användning av AV vid transfusioner med plasma varken rekommenderas eller avvisas då flertalet testresultat inte är trovärdiga, då utförd studie var mycket begränsad i omfattning. Studiens resultat tyder också på att användningen av AV vid akuttransfusioner inte kan rekommenderas då tiden för transfusionen är för kort för att bildning av luftbubblor skall hinna ske och därav förlorar AV sitt syfte. Det kan tänkas att produkten kan vara användbar vid transfusion av pRBC vid specifika tillfällen och till vissa patienter. Exempel på sådana patienter är de med persisterande foramen ovale samt väldigt små patienter som skulle kunna vara känsligare för luftemboli.

Vi hävdar att fler studier av produkten bör utföras med fler antal tester med fler parametrar inkluderade, så som till exempel exakt temperatur av blodprodukt över tid för att se trender och samband. För andra tänkbara användningsområden så som blodtransfusioner till andra arter och säkerhet för personal som hanterar toxiska vätskor bör ytterligare studier utföras.

Referenser

- Adornato, D.C., Gildenberg, P.L., Ferrario, C.M., Smart, J. & Frost, E.A.M. (1978). Pathophysiology of Intravenous Air Embolism in Dogs. *Anesthesiology*, 49 (2), 120–127. <https://doi.org/10.1097/00000542-197808000-00013>
- Alvaran, S.B., Toung, J.K., Graff, T.E. & Benson, D.W. (1978). Venous Air Embolism: Comparative Merits of External Cardiac Massage, Intracardiac Aspiration, and Left Lateral Decubitus Position. *Anesthesia & Analgesia*, 57 (2), 166
- Aumann, S.M. & Reems, M.M. (2022). The effect of position and frequency of mixing on canine packed red blood cell units during storage. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 32 (2), 181–188. <https://doi.org/10.1111/vec.13164>
- Beer, K.S. & Silverstein, D.C. (2015). Controversies in the use of fresh frozen plasma in critically ill small animal patients. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25 (1), 101–106. <https://doi.org/10.1111/vec.12280>
- Benjamin, R.J. & McLaughlin, L.S. (2012). Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion*, 52 (s1), 9S–19S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03622.x>
- Branquinho, T., Ortiz, V., Vala, H., Ferreira, R., Santos, C. & Oliveira, A. (2011). Transfusion medicine in dogs and cats: products, collection and administration. *The Veterinary Nurse*, 2 (9), 530–538. <https://doi.org/10.12968/vetn.2011.2.9.530>
- Brownlee, L., Wardrop, K.J., Sellon, R.K. & Meyers, K.M. (2000). Use of a prestorage leukoreduction filter effectively removes leukocytes from canine whole blood while preserving red blood cell viability. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14 (4), 412–417. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0412:uoaplf>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0412:uoaplf>2.3.co;2)
- Chiaromonte, D. (2004). Blood-component therapy: selection, administration and monitoring. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 19 (2), 63–67. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.01.003>
- Cotter, S.M. (1991). History of Transfusion Medicine. I: Cotter, S.M. (red.) *Advances in Veterinary Medicine*. Academic Press. 1–8. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-039236-0.50006-0>
- Davidow, B. (2013). Transfusion Medicine in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43 (4), 735–756. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.03.007>
- Edwards, T.H., Meledeo, M.A., Peltier, G.C., Ruiz, D.D., Henderson, A.F., Travieso, S. & Pusateri, A.E. (2020). Effects of refrigerated storage on hemostatic stability of four canine plasma products. *American Journal of Veterinary Research*, 81 (12), 964–972. <https://doi.org/10.2460/ajvr.81.12.964>
- Gibson, G. & Abrams-Ogg, A. (2012). BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine, 2nd edition. I: *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine, 2nd edition*. 2nd edition. Woodrow House, 1 Telford Way, WaterwellsBusiness Park,

- Quedgeley, Gloucester GL2 2AB: British Small Animal Veterinary Association. 289–307. <https://ereader.perlego.com/1/book/2699643/308> [2023-04-03]
- Gkoumassi, E., Dijkstra-Tiekstra, M.J., Hoentjen, D. & de Wildt-Eggen, J. (2012). Hemolysis of red blood cells during processing and storage: HEMOLYSIS DURING PROCESSING AND STORAGE. *Transfusion*, 52 (3), 489–492. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03298.x>
- Gordy, S. & Rowell, S. (2013). Vascular air embolism. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 3 (1), 73–76. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.109428>
- Grochowsky, A.R., Rozanski, E.A., de Laforcade, A.M., Sharp, C.R., Meola, D.M., Schavone, J.J. & Brooks, M.B. (2014). An ex vivo evaluation of efficacy of refrigerated canine plasma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24 (4), 388–397. <https://doi.org/10.1111/vec.12202>
- Gutierrez, G., Reines, H.D. & Wulf-Gutierrez, M.E. (2004). Clinical review: hemorrhagic shock. *Critical Care (London, England)*, 8 (5), 373–381. <https://doi.org/10.1186/cc2851>
- Hibbetts, K., Hines, B. & Williams, D. (1999). An Overview of Proteinase Inhibitors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13 (4), 302–308. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02185.x>
- Hoffmeister, K.M., Felbinger, T.W., Falet, H., Denis, C.V., Bergmeier, W., Mayadas, T.N., von Andrian, U.H., Wagner, D.D., Stossel, T.P. & Hartwig, J.H. (2003). The Clearance Mechanism of Chilled Blood Platelets. *Cell*, 112 (1), 87–97. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01253-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01253-9)
- Hohenhaus, A.E. (2012). Chapter 24 - Blood Transfusion and Blood Substitutes. I: DiBartola, S.P. (red.) *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice (Fourth Edition)*. Saint Louis: W.B. Saunders. 585–604. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0654-3.00031-7>
- Iazbik, C., Couto, C.G., Gray, T.L. & Kociba, G. (2001). Effect of storage conditions on hemostatic parameters of canine plasma obtained for transfusion. *American Journal of Veterinary Research*, 62 (5), 734–735. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.734>
- Ibrahim, Y.M., Marques, N.R., Garcia, C.R., Salter, M., McQuitty, C., Kinsky, M., Juan, M. & Ludomirsky, A. (2018). A prospective case series evaluating use of an in-line air detection and purging system to reduce air burden during major surgery. *Perioperative Medicine*, 7, 23. <https://doi.org/10.1186/s13741-018-0104-9>
- Jolivet, F., Diquélou, A., Trumel, C., Privat, S. & Dossin, O. (2017). Fibrinogen deficiency in a dog - a case report. *BMC Veterinary Research*, 13, 183. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1110-8>
- Kuo, K.W. & McMichael, M. (2020). Small Animal Transfusion Medicine. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 50 (6), 1203–1214. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.001>
- Lanevski, A. & Wardrop, K.J. (2001). Principles of transfusion medicine in small animals. *The Canadian Veterinary Journal*, 42 (6), 447–454
- Lucas, R.L., Lentz, K.D. & Hale, A.S. (2004). Collection and preparation of blood products. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 19 (2), 55–62. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.01.007>
- Makroo, R.N., Raina, V., Bhatia, A., Gupta, R., Majid, A., Thakur, U.K. & Rosamma, N.L. (2011). Evaluation of the red cell hemolysis in packed red cells during processing and storage. *Asian Journal of Transfusion Science*, 5 (1), 15–17. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.75970>
- Mashimo, T. (1980). Rapid warming of stored blood causes formation of bubbles in the intravenous tubing. *Anesthesia and Analgesia*, 59 (7), 512–513

- Mazzaferro, E.M. & Edwards, T. (2020). Update on Albumin Therapy in Critical Illness. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50 (6), 1289–1305. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.005>
- Mazzaferro, E.M., Rudloff, E. & Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 12 (2), 113–124. <https://doi.org/10.1046/j.1435-6935.2002.00025.x>
- van der Meer, P.F., Cancelas, J.A., Vassallo, R.R., Rugg, N., Einarson, M. & Hess, J.R. (2011). Evaluation of the overnight hold of whole blood at room temperature, before component processing: platelets (PLTs) from PLT-rich plasma. *Transfusion*, 51 (s1), 45S–49S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02962.x>
- Mirski, M.A., Lele, A.V., Fitzsimmons, L. & Toung, T.J.K. (2007). Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology*, 106 (1), 164–177. <https://doi.org/10.1097/00000542-200701000-00026>
- Moroff, G., AuBuchon, J.P., Pickard, C., Whitley, P.H., Heaton, W.A. & Holme, S. (2011). Evaluation of the properties of components prepared and stored after holding of whole blood units for 8 and 24 hours at ambient temperature. *Transfusion*, 51 (s1), 7S–14S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02958.x>
- Muth, C.M. & Shank, E.S. (2000). Gas embolism. *The New England Journal of Medicine*, 342 (7), 476–482. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002173420706>
- Palmon, S.C., Moore, L.E., Lundberg, J. & Toung, T. (1997). Venous air embolism: a review. *Journal of Clinical Anesthesia*, 9 (3), 251–257. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(97\)00024-x](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(97)00024-x)
- Reinhard, M. (2012). BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine, 2nd edition. I: *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine, 2nd edition*. 2nd edition. Woodrow House, 1 Telford Way, Waterwells Business Park, Quedgeley, Gloucester GL2 2AB: British Small Animal Veterinary Association. 182–188. <https://ereader.perlego.com/1/book/2699643/1> [2023-04-03]
- Rodrigues, R.R., Kayano, C.Y., dos Santos, V.P., Moroz, L.R., Fantoni, D.T. & Ambrósio, A.M. (2020). Evaluation of hematologic, biochemical, and blood gas variables in stored canine packed red blood cells, and the impact of storage time on blood recipients. *Veterinary Clinical Pathology*, 49 (2), 198–206. <https://doi.org/10.1111/vcp.12865>
- Sjaastad, Oystein.V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3. uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Slobod, D., Damia, A., Leali, M., Spinelli, E. & Mauri, T. (2023). Pathophysiology and Clinical Meaning of Ventilation-Perfusion Mismatch in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biology*, 12 (1), 67. <https://doi.org/10.3390/biology12010067>
- Smith, S.A. (2009). The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19 (1), 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x>
- Stefani, A., Capello, K., Carminato, A., Wurzbürger, W., Furlanello, T., Bertazzo, V., Marsilio, E., Albertin, E., La Pietra, G., Bozzato, E., Mutinelli, F. & Vascellari, M. (2021). Effects of leukoreduction on storage lesions in whole blood and blood components of dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 35 (2), 936–945. <https://doi.org/10.1111/jvim.16039>
- Stegmann, T. (1984). [Coronary and cerebral air embolism. Experimental studies on effective therapy]. *Fortschritte Der Medizin*, 102 (21), 594–598
- Stokol, T. (2012). BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine, 2nd edition. I: *BSAVA Manual of Canine and Feline*

- Haematology and Transfusion Medicine, 2nd edition.* 2nd edition. Woodrow House, 1 Telford Way, WaterwellsBusiness Park, Quedgeley, Gloucester GL2 2AB: British Small Animal Veterinary Association. 246–251. <https://ereader.perlego.com/1/book/2699643/302> [2023-04-03]
- Tocci, L.J. (2010). Transfusion Medicine in Small Animal Practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40 (3), 485–494. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.02.005>
- Varga, C., Luria, I. & Gravenstein, N. (2016). Intravenous Air: The Partially Invisible Phenomenon. *Anesthesia and Analgesia*, 123 (5), 1149–1155. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001604>
- Verstappen, F.T., Bernardis, J.A. & Kreuzer, F. (1977a). Effects of pulmonary gas embolism on circulation and respiration in the dog. I. Effects on circulation. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 368 (1–2), 89–96. <https://doi.org/10.1007/BF01063459>
- Verstappen, F.T., Bernardis, J.A. & Kreuzer, F. (1977b). Effects of pulmonary gas embolism on circulation and respiration in the dog. II. Effects on respiration. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 368 (1–2), 97–104. <https://doi.org/10.1007/BF01063460>
- Wardrop, K.J., Tucker, R.L. & Mugnai, K. (1997). Evaluation of Canine Red Blood Cells Stored in a Saline, Adenine, and Glucose Solution for 35 Days. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11 (1), 5–8. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00065.x>
- Webb, G. (2019). Canine and feline blood transfusions. *The Veterinary Nurse*, 10 (3), 139–145. <https://doi.org/10.12968/vetn.2019.10.3.139>
- Weeks, J.M., Motsinger-Reif, A.A. & Reems, M.M. (2021). In vitro iatrogenic hemolysis of canine packed red blood cells during various rapid transfusion techniques. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31 (1), 25–31. <https://doi.org/10.1111/vec.13020>
- Wiedermann, C.J. (2006). Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Critical Care*, 10 (1), 209. <https://doi.org/10.1186/cc4822>
- Wilkins, R.G. & Unverdorben, M. (2012). Accidental intravenous infusion of air: a concise review. *Journal of Infusion Nursing: The Official Publication of the Infusion Nurses Society*, 35 (6), 404–408. <https://doi.org/10.1097/NAN.0b013e31827079fe>
- Wycoff, C.C. & Cann, J.E. (1966). Experimental Pulmonary Air Embolism in Dogs. *California Medicine*, 105 (5), 361–367
- Yaxley, P.E., Beal, M.W., Jutkowitz, L.A., Hauptman, J.G., Brooks, M.B., Hale, A.S. & Parr, A. (2010). Comparative stability of canine and feline hemostatic proteins in freeze-thaw-cycled fresh frozen plasma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20 (5), 472–478. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00563.x>

Tack

Tack till produktutvecklarna av AirVaulten, Vincent och Pauric, för deras engagemang vid uppstarten, kunskap om produkten och vilja att hjälpa oss framåt i arbetet. Tack till skrivgruppen som opponerat, varit tålmodiga, engagerade och stöttande hela vägen. Tack till handledarna Sara och Todd som guidat oss genom arbetet och funnits där när vi behövt stöttning och hjälp. Tack till våra partners som varit tålmodiga och stöttande under arbetets gång.

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Du hittar en länk till SLU:s publiceringsavtal på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Föreliggande arbete ska publiceras med 12 månaders fördröjning av fulltexten (tillfälligt läsningsembargo). Därefter ger jag/vi härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.