

# Transfüzyon Tıbbı

## Temel Klinik Prensipleri



Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

**ISBN: 978-605-191-081-9**

**Transfüzyon Tıbbı Temel Klinik Prensipleri**

© Copyright

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin  
almadan çoğaltılamaz.

Citation can not be shown without the source, reproduced without permission.

İmtiyaz Sahibi / Publisher  
Alter International Publishing House

Yayıncı Sertifika / Publisher Certificate No:  
11483

Yazar / Autor  
**Prof. Dr. Fevzi Altuntaş**

Birinci Basım / First Edition •  
© Ocak 2019

Alter Yayıncılık Ltd Şti / Alter Publishing House  
Hollanda Adres / Holland Address:  
Alter uitgeverij  
Selman Simsek Gorsstraat 7  
1069 VX Amsterdam Nederland  
Contact Mobiel nr. 0031619931510

Türkiye Adres / Turkey Address:  
Büyük San. 1. Cad. Elif Sok. 7/165 İskitler  
Altındağ -Ankara- Türkiye  
Telefon / Phone:  
+90 312 3418996

alteryayincilik@gmail.com  
www.alteryayinlari.com

Baskı & Cilt / Printing  
ANKARA OFSET BASIM MATBAACILIK LTD ŞTİ  
Sebze Bahçeleri Sok 93/43-44 İskitler-Ankara  
Sertifika / Certificate No:  
17937

Bu kitapta yer alan Transfüzyon Tıbbı ile ilgili bilgiler, güncel veriler ışığında bilimsel literatür derlenerek özetlenmiştir. Bu nedenle, ülkemiz sağlık otorite ve kurumlarının belirlediği sınırlar çerçevesinde yapılan günlük hasta takibini yansıtmayabilir. Bunun dışında, öneri olarak verilen son sözler her olgu için uygun olmayabilir. Klinik pratikte uygulanacak olan her türlü işlem ve tedavi yöntemleri, olgunun bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazar, kitapta yazılan önerilerinden doğacak maddi zararlardan ve tıbbi komplikasyonlardan yasal olarak sorumlu tutulamaz.



## Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ



- İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
- Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
- Dünya Aferez Birliği “World Apheresis Association” Başkanı (2016-)
- Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi (2016-)
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi Müdürü (2016-)
- “Transfusion & Apheresis Science” Dergisi Editörü (2016-)
- Başbakanlık TİKA Özbekistan Hematoloji Enstitüsü Proje Koordinatörü (2012-)
- Başbakanlık TİKA Kırgızistan Dostluk Hastanesi Proje Koordinatörü (2013-)
- XIV. Dünya Aferez Kongresi Genel Sekreteri (2012)
- I-V. Uluslararası Özbekistan-Türkiye Hematoloji Kongreleri Başkanı (2012-)
- I-II. Türkçe Konuşan Ülkeler “Ortak Dil Akademi” Programları Başkanı (2013-)
- Yılın Hekimi Ödülü Sahibi (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010)
- Takdirname (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010)
- Yaşam Boyu Onur Ödülü Sahibi (2015)
- Üstün Hizmet Ödülü Sahibi (2016)
- Yılın Bilim İnsanı Ödülü Sahibi (2018)
- JACIE Uluslararası Müfettişi (2008-)
- “American Society For Apheresis” Uluslararası Komite Üyesi (2012-)
- 100’ün üzerinde uluslararası, 40’ın üzerinde ulusal indeksli dergilerde makale ve ulusal/uluslararası 500 üzerinde bilimsel tebliğ yayımlandı.
- 40 civarı kitap veya kitap bölümü yazdı.
- Makalelerine 1400’ün üzerinde atıf yapıldı. H indeksi Google Scholar:21, Scopus: 18, WOS :15.



## ÖNSÖZ

Kan ve kan ürünleri acil bir ihtiyaç değildir. Sürekli bir ihtiyaç ve hayatidir. Bu nedenle Transfüzyon Tıbbı, sağlığın tüm alanları için son derece hayati bir bilim dalıdır.

Nitelikli ve sağlıklı hizmet uygulamaları için Transfüzyon Tıbbı alanında tüm sağlık ekibinin geniş kapsamlı ve güncel bilgiye sahip olmaları çok önemlidir. Bu kitapta günlük pratikte transfüzyonla ilgili temel noktalar mümkün olduğunca kanıta dayalı ve basit bir şekilde özetlenmeye çalışılmıştır.

Transfüzyon Tıbbı ve kan bankalarında çalışmakta olan bireyler için olduğu kadar, kan ürünleri ya da uygulamalarına gereksinim duyan hastalara bakım veren doktor ve diğer sağlık çalışanları için de yararlı olacaktır. Bu şekli ile içerik yönünden kapsamlı ve herhangi bir dalda sağlık profesyoneli için yeterli bir başvuru kitabı olmuştur. Okuyuculara faydalı olması dileğiyle.

**Saygılarımla,  
Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ**





# İÇİNDEKİLER

## I. BÖLÜM: KAN ÜRÜNLERİ VE TRANSFÜZYON İLKELERİ

1. TAM KAN .....	2
2. ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARI.....	2
a. Eritrosit transfüzyon endikasyonları .....	4
b. Transfüzyon ilkeleri .....	5
c. Taze eritrosit süspansiyonları.....	5
d. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu .....	5
e. Lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu.....	6
f. Işınlanmış kan ürünü .....	9
g. Dondurulmuş eritrosit süspansiyonları .....	10
h. Eritrosit süspansiyonunun geçimli olduğu sıvılar.....	11
3. TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI .....	11
a. Transfüzyon endikasyonları .....	11
b. Trombosit transfüzyon endikasyonları .....	12
c. Trombosit transfüzyon ilkeleri .....	14
d. Trombosit direnci ve alloimmünizasyon .....	14
e. Dondurulmuş trombosit .....	17
f. Rh negatif hastaya Rh pozitif trombosit verilmesi .....	17
4. TAZE DONMUŞ PLAZMA (TDP).....	18
a. TDP transfüzyon ilkeleri .....	18
b. TDP transfüzyon endikasyonları.....	19
5. KRİYOPRESİPİTAT .....	20
a. Pıhtılaşma faktör replasmanı için kullanılan ürünlerin kan grubu uyumluluğu .....	21
b. Kan ürünlerinin ısıtılması .....	22

6. GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU .....	22
a. Granülosit transfüzyon endikasyonları .....	22
b. Granülosit süspansiyonları.....	24
c. Granülosit transfüzyon ilkeleri.....	24

## **II. BÖLÜM: TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI**

A. TRANSFÜZYONUN İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLARI .....	29
1. HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI .....	30
a. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR) .....	30
b. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR).....	33
2. FEBRİL HEMOLİTİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONU .	34
3. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI..	37
4. TRANSFÜZYONLA İLİŞKİLİ AKCİĞER HASARI (TRALI).....	42
5. ALLERJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI .....	48
6. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNMODULASYON (TRIM).....	51
7. POSTTRANSFÜZYON PURPURA.....	54
8. ALLOİMMÜNİZASYON .....	56
a. Eritrosit alloimmünizasyonu .....	56
b. HLA alloimmünizasyonu.....	56
c. HPA alloimmünizasyonu.....	57
d. Trombosit direnci olan hastaların takibinde uygulanması önerilen strateji .....	57
e. Trombosit direnci ve kanaması olan hastaların takibi.....	58
9. MİKROKİMERİZM.....	59
B. İMMÜNOLOJİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI .	59
1. VOLÜM YÜKLENMESİ.....	59
2. SEPSİS VE SEPTİK ŞOK.....	59
3. MASİF TRANSFÜZYON YAN ETKİLERİ.....	61
4. SİTRAT TOKSİSİTESİ VE METABOLİK YAN ETKİLER .....	61
5. HİPOTERMİ.....	62
6. DİLÜSYON.....	62
7. HİPOTANSİF REAKSİYONLAR .....	62
8. PULMONER MİKROEMBOLİZASYON .....	63
9. HAVA EMBOLİSİ .....	63
10. HEMOSİDEROZİS .....	64

### **III. BÖLÜM: KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA ÖZELLİKLİ KAN ÜRÜNLERİ KULLANIMI**

A. TRANSFÜZYONLA İLİŞKİLİ SİTOMEGALOVİRUS İNFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİ .....	66
B. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ABO UYUMSUZLUĞU .....	66
1. Majör ABO Uyumsuzluğu .....	69
2. Minör ABO Uyumsuzluğu .....	71
3. Mikst Tip (Majör ve Minör) ABO Uyumsuzluğu .....	74
C. KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI TRANSFÜZYON DESTEĞİ .	76
Eritrosit Transfüzyonu .....	76

### **IV. BÖLÜM: TRANSFÜZYON ÖNCESİ KARŞILAŞTIRMA TESTLERİ**

A. KAN GRUPLARI .....	78
B. ABO TİPLENDİRME .....	80
1. İleri (Forward) tiplendirme .....	80
2. Ters (Reverse) tiplendirme .....	81
3. A subgrupları ve ayrımı .....	82
4. Bombay Fenotipi ( $O_b$ ) .....	82
C. Rh SİSTEMİ .....	83
1. Zayıf D .....	84
2. Kısmi D .....	84

### **V. KAYNAKLAR**



# I. BÖLÜM: KAN ÜRÜNLERİ VE TRANSFÜZYON İLKELERİ

Transfüzyon uygulamalarının başarılı olması ancak multidisipliner ortak yaklaşım ile mümkündür. Devamlılığın sağlanması için de kan bankası ve afe-rez ünitelerinin iyi organize olmuş olması ve etkin olarak çalışması gereklidir. Kan ürünlerinin klinik uygulamasında en önemli konu transfüzyonun gerekli olup olmadığına karar verilmesidir. Bir hastaya kan veya kan ürünü verilmesi transfüzyonun yan etkileri düşünüldüğünde yarar-zarar oranı göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Sağlıklı bir vericiden alınan bir ünite tam kandan, kan bankası koşullarında eritrosit, trombosit, buffy-coat süspansiyonları, donmuş plazma ve kriyopresipitat elde edilmektedir.

Kan torbasına alınan kanın pıhtılaşmaması ve hücrelerin canlılığını sürdürebilmesi için antikoagülan ve koruyucu solüsyonlar kullanılır. Bu solüsyonlarla bir ünite tam kan veya eritrosit süspansiyonu 1-6 °C'de 21-42 gün saklanmaktadır. Bu maddeler arasında dekstroz, adenin, sitrat ve sodyum bifosfat bulunmaktadır. Dekstroz ve adenin; ATP sentezlenmesini sağlayarak eritrositlerin enerji gereksinimini karşılar. Sitrat ise kan içinde bulunan kalsiyum iyonu ile etkileşerek pıhtılaşmayı engellemektedir. Kan ACD (Adenin-sitrat-dekstroz) ve CPD (Sitrat-fosfat-dekstroz) ile 21 gün, CPDA-1 (Sitrat- fosfat-dekstroz-adenin) ile 35 gün saklanmaktadır. Saklama süresini uzatan denemeler sonucunda bazı additif koruyucu solüsyonlarla saklanma süresi 42 güne kadar çıkmıştır. SAG-M (saline, adenin, glikoz, mannitol) bu amaçla kullanılan ve Türkiye'de de bulunan solüsyonlardan biridir. Bu solüsyon dışında SAG-M'den 2 kat fazla dekstroz içeren ADSOL (adenin, dekstroz, sorbitol, sodyum klorid, mannitol), fosfat içeriği daha fazla olan NUTRİCEL (AS-3) ve adenin içeriği daha fazla olan OPTİSOL (AS- 5) ile de saklanma süresi 42 gündür. Kan ürünleri saklama koşulları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**SON SÖZ:** Sitrat kan bankacılığında kullanılan bir antikoagülandır. Kan içinde bulunan kalsiyum iyonunu bağlayarak pıhtılaşmayı engellemektedir.

Tablo 1. Kan ürünleri saklanma koşulları

	Yer	Derece	Süre
Tam kan	Buzdolabı	1-6°C	42 gün
Eritrosit	Buzdolabı	1-6 °C	42 gün
Trombosit	Oda	20-24 °C	5 gün
Granülosit	Oda	20-24 °C	24 saat
TDP	Derin dondurucu	<-18°C	1 yıl
Kriyopresipitat	Derin dondurucu	<-18°C	1 yıl
Hücrel tedavi ürünleri	Derin dondurucu/Sıvı azot tankı	<-80°C	>10 yıl

## 1. TAM KAN

Tam kan, tüm kan elemanlarını ve yaklaşık 70 mL antikoagülan (Sitat-Fosfat-Dekstroz-Adenin; CPDA-1) solüsyon içeren kan ürünüdür. Vericiden alındıktan sonra herhangi bir ayırım işleminden geçirilmeden depolanır. Tam kan CPDA-1 solüsyonu içinde 35 günlük raf ömrüne sahiptir ve yaklaşık  $500 \pm 50$  mL hacime sahiptir. Tam kan içinde en önemli hücresel ürün eritrositlerdir. Lökositler ve trombositler canlılıklarını ilk 24 saat içinde kaybederler. Tam kan içinde Faktör V ve Faktör VIII hariç kanın plazmasında yer alan diğer tüm koagülasyon faktörleri bulunur. Tam kan kullanılması vücutta oksijen taşıma kapasitesinin, koagülasyon faktörlerinin ve kan hacminin birlikte azaldığı durumlarda düşünülmelidir. Endikasyonlar arasında; travmaya bağlı akut ve masif kan kaybı (total kan hacminin %30'unun üstünde kan kaybı) olan hastalar ve masif kan kaybı gelişebilecek cerrahi operasyonlar yer alır (karaciğer ve kalp nakilleri, açık kalp cerrahi operasyonları gibi). Kronik hastalıklara bağlı aneminin düzeltilmesinde rutin önerilmez.

**SON SÖZ:** Anemi tedavisi için günlük transfüzyon pratiğinde tam kan kullanılmamalıdır.

Travmaya bağlı akut ve masif kan kaybı olan hastalarda ve masif kan kaybı gelişebilecek cerrahi operasyonlarda kullanılabilir.

## 2. ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARI

Eritrosit süspansiyonu, tam kandan plazmanın ayrıştırılması ile elde edilen kan ürünüdür. Bir ünite eritrosit süspansiyonun hacmi yaklaşık  $300 \pm 50$  mL'dir. Bu hacmin %60-80'i hematokrit (Htk) olup **200-250 mL eritrosit** içermektedir. Eritrosit süspansiyonunun sıvı kısmının büyük çoğunluğunu çeşitli koruyucu solüsyonlar oluşturmaktadır. Ayrıca her bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık olarak 20-90 mL plazma içermektedir. Eritrosit süspansiyonunun bir ünitesi 70 kg ağırlığında ortalama bir yetişkinde hemoglobin (Hb) miktarını **yaklaşık 1 g/dL** ve Htk miktarını ise **yaklaşık % 3** oranında artırır (Tablo 2).

**SON SÖZ:** Eritrosit süspansiyonu hemoglobin miktarını **yaklaşık 1 g/dL** ve hematokrit miktarını ise **yaklaşık %3** oranında artırır.

Tablo 2. Eritrosit süspansiyonu özellikleri

- Hacim: 300 ± 50 mL (Additif koruyucu solüsyonla birlikte)
- İçerik:
  - Plazma: 20–90 mL
  - Eritrosit: 200–250 mL
  - Hematokrit: %60–80 (SAG-M ve ADSOL %55)
  - Demir: 200 mg/Ünite
- Saklama: 1- 6 °C'de 21- 42 gündür (additif koruyucu solüsyona göre süre değişir).
  - CPD: 21 gün
  - CPDA-1: 35 gün
  - SAG-M ve ADSOL (AS-1, 3, 5): 42 gün
- Antijen uyumu: ABO ve Rh uyumu gerekir.

SAG-M: saline, adenin, glikoz, mannitol. CPD: sitrat, fosfat, dekstroz. CPDA-1: Sitrat, fosfatdekstroz, adenin  
ADSOL: adenin, dekstroz, sorbitol, sodyum klorid, mannitol.

Eritrosit yerine koyma amacıyla verilen tüm kan transfüzyonları eritrosit süspansiyonu olmalıdır. Bu amaçla tam kan çok nadiren kullanılmalıdır. Eritrosit süspansiyonu derin anemisi olan hastaların tedavisinde tercih edilmesi gereken kan ürünüdür. Eritrosit transfüzyonu için sabit bir hemoglobin eşik değeri yoktur. Hemoglobin değeri 10 gr/dL üzerinde olan olguların çoğunda transfüzyon ihtiyacı olmazken, 7 gr/dL ve altında olan olguların ise büyük kısmı transfüzyondan fayda görürler. Normal koşullarda yaklaşık 1000 mL kan kaybı kolloid ya da kristaloid solüsyonlarla karşılanabilir. Ancak bazı hastalarda çeşitli düzeyde kardiyopulmoner yetmezlikler olabilir, bu durumda küçük miktarda kan kaybindan sonra bile eritrosit replasmanı gerektirirler. Kan kaybında transfüzyon gereksinimi için solgunluk, terleme, taşikardi ya da hipotansiyon gibi belirtileri beklemek gereksizdir. Ayrıca, bu grup hastaların heterojen olması ve farklı klinik koşullara sahip olmaları nedeniyle standart tek bir eritrosit transfüzyonu prensibi de yoktur.

**SON SÖZ:** Normal koşullarda yaklaşık 1000 mL kan kaybı kolloid ya da kristaloid solüsyonlarla karşılanabilir.

Eritrosit transfüzyonuna karar verirken bireyin mevcut klinik ve laboratuvar verilerinin ve diğer klinik durumlarının bilinmesi son derecede önemlidir. Hastaların hemoglobin seviyeleri temel alınarak transfüzyon yapılmamalıdır. Hastaneler ve transfüzyon merkezleri hastaya yönelik değerlendirme ölçekleri ile transfüzyon ilkelerini açık olarak belirtmelidir. Kan ürünleri için genel kabul gören transfüzyon eşiği Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Kan ürünleri transfüzyonu için eşik değerler

Kan ürünü	Transfüzyon eşiği
Eritrosit	Hb ≤7 g/dL
Trombosit	≤20.000/μL veya <50.000/μL + kanama veya invazif işlem
Kryopresipitat	Fibrinojen ≤115 mg/dL
TDP	PT >16 saniye, INR >1.5, aPTT >35 saniye

Hb: hemoglobin, TDP: taze donmuş plazma, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: uluslararası standardize oran.

## a. Eritrosit transfüzyon endikasyonları

Ana koşul; eritrosit kitlesindeki azalmaya bağlı olarak oksijen taşıma kapasitesinde düşme ve bununla ilgili belirtilerin oluşmasıdır. Bu belirtiler arasında; taşikardi, yorgunluk, takipne, serebral hipoksiye bağlı belirtiler, angina pectoris ve kalp yetmezliği sayılabilir.

**Cerrahi öncesi aneminin düzeltilmesi:** Genel olarak Hb değeri 10 g/dL veya üzeri olan hastalardan çok az bir kısmı transfüzyon ihtiyacı gösterir. Hb değeri 7 g/dL veya altında olan hastaların çoğunda ise transfüzyon gereksinimi olur. Kan transfüzyonuna karar verirken Hb değerinin yanında; hastanın mevcut tanısı, yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, aneminin süresi, preoperatif kan kaybı olasılığı, operasyonun türü ve süresi göz önünde bulundurulmalıdır.

**Kronik anemiler:** Eğer hastada oksijen taşıma kapasitesinde düşmeye bağlı belirtiler yoksa ve Hb düzeyi hematik ilaçlarla (demir, folik asit, vitamin B12, vb.) düzelebiliyorsa transfüzyon yapılmamalıdır. Aplastik ve hipoplastik anemi, lösemi, myelodisplastik sendrom (MDS), konjenital hemolitik anemiler, talasemi, orak hücreli anemi, eritropoetin (EPO) tedavisine cevap vermeyen kronik böbrek yetmezliği (KBY) anemisi, kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) bağlı anemilerde kan transfüzyonu yapılabilir.

**Orak hücreli anemi:** Kan transfüzyonu ve/veya eritrosit değişimi tedavisi uygulanır. Her iki yöntem akut ve kronik olarak uygulanabilir. Hedef; HbS %30-50 arası ve Htk %30 civarı tutulmasıdır. Bu olgularda uygulanacak transfüzyon politikası önceden belirlenmelidir. Lökosit azaltılmış ve taze (<7 gün) eritrosit süspansiyonu tercih edilir. Kısmi fenotip uygun eritrosit süspansiyonu (Rh ve Kell) verilebilir. Ancak bu elde edilemiyorsa “cross-match” uygun eritrosit süspansiyonu verilebilir.

**SON SÖZ:** Orak hücreli anemide HbS %30-50 arası ve Htk %30 civarı tutacak şekilde transfüzyon yapılmalıdır.

**SON SÖZ:** Orak hücreli anemide lökosit azaltılmış, taze ve kısmi fenotip uygun eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilir.

**Talasemi:** Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından önerilen güncel tedavi; tanı konulur konulmaz transfüzyona başlanmasıdır. Hb düzeyini ortalama 10-12 gr/dL civarında tutmaya yönelik hipertransfüzyon tedavisi uygulanabilir. Her 3-5 haftada bir 1-3 ünite eritrosit süspansiyonu gerekli Hb düzeyini idame ettirmek için yeterlidir. Mümkün olduğu kadar genç eritrositler verilmeli ve kan ürünü lökositten fakir olmalıdır. Febril ve alerjik reaksiyonları en aza indirmek için transfüzyon öncesi asetaminofen ve difenhidramin uygulanabilir. Dokümanite edilmiş transfüzyon reaksiyonları olan hastalarda yıkanmış eritrosit süspansiyonu veya degliserolize eritrosit süspansiyonu kullanılabilir.



## b. Transfüzyon ilkeleri

Serum fizyolojik (% 0.9 NaCl), %5 albümin, ABO uygun plazma dışında başka bir sıvı veya ilaç (Ringer laktat, %0.45 saline, antibiyotik, total parantezal nütrasyon, vs), eritrosit süspansiyonu veya diğer kan ürünleri torbası içerisine konulmamalı, kan seti ile aynı setten verilmemeli veya puşe edilmemelidir. Transfüzyon hızı 1-2 mL/kg/saat (75-150 mL/saat) şeklinde ayarlanmalı, 1 ünite verilme süresi özel durumlar hariç yaklaşık 1–2 saat olmalı, hızlı verilmesi gerektiği durumlarda (>1mL/kg/10 dk, 75 mL/10 dk) pediatrik torbalara bölünerek verilmelidir. Tablo-4’de kliniklerde nispeten daha sık kullanılan eritrosit süspansiyonu çeşitleri gösterilmiştir.

**SON SÖZ:** Eritrosit transfüzyonu serum fizyolojik, albümin, plazma dışında başka bir sıvı veya ilaçlarla birlikte verilmemelidir.

Tablo 4. Eritrosit süspansiyonu çeşitleri

- **Yıkanmış eritrosit süspansiyonu**
  - IgA eksikliği, anafilaksi, ciddi alerjik reaksiyon, T hücre aktivasyon sendromu durumlarında kullanılır.
- **Lökositten fakir eritrosit süspansiyonu**
  - Alloimmünizasyonu önlemek, sitomegalovirüs (CMV) geçişini önlemek, febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu (FNHTR)’nu önlemek için uygulanır.
- **İşinlanmış eritrosit süspansiyonu (2500 cGy)**
  - Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığını (GVHH) önlemek için yapılır.
- **Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu**
  - Nadir bulunan kan grupları için saklanır.

## c. Taze eritrosit süspansiyonları

Başlıca endikasyonu orak hücreli anemi ve talasemi gibi hastalıklarda eritrosit değişimi uygulamasıdır. Yeterli oksijen taşıma kapasitesini sağlamak ve iki eritrosit değişimi arasındaki süreyi mümkün olduğunca açmak için taze eritrosit süspansiyonu (< 7 gün) kullanılmalıdır.

**SON SÖZ:** Taze eritrosit süspansiyonu kullanım yeri başlıca orak hücreli anemi ve talasemi hastalarıdır.

## d. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu

Eritrosit süspansiyonun steril serum fizyolojik ile yıkanarak plazma, trombosit ve lökositlerin önemli oranda uzaklaştırılması ile elde edilir. Lökosit uzaklaştırılması tam olmamaktadır. Yıkama işlemi sonrası lökositlerin %70-95 oranın-

da uzaklaştırılması mümkündür bununla birlikte %3-30 oranında eritrosit kaybı da olmaktadır. Daha önceleri kan ürünündeki lökositlerin azaltılması amacıyla kullanılabilen iken günümüzde yeni kuşak filtreler ile %99.99 (4 log) lökosit azaltımı sağlanabilmekte ve %10'ların altında eritrosit kaybı mümkün olmaktadır. Bu nedenle, yıkanmış eritrosit süspansiyonu sadece IgA eksikliği, anafilaksi ve ciddi alerjik reaksiyon durumlarında tercih edilmelidir. İşlem sırasında kapalı olan sistem açıldığı için yıkanmış kan ürününün raf ömrü azalmaktadır (1-6 °C'de 24 saat).

**SON SÖZ:** Yıkanmış eritrosit süspansiyonu IgA eksikliği, anafilaksi ve ciddi alerjik reaksiyon durumlarında tercih edilmelidir.

**SON SÖZ:** Yıkanmış eritrosit süspansiyonunun raf ömrü azalmaktadır (1-6 °C'de 24 saat).

### e. Lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu

Transfüze edilen eritrosit süspansiyonları içerisinde bulunan lökositler HLA sınıf-I antijen alloimmünizasyona neden olabilir. Alloimmünizasyon klinik olarak febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu (FNHTR) ile kendini gösterebilir. Ancak, FNHTR nötrofil, trombosit antikorları, plazma proteinleri ve depolanmış kanda (özellikle trombosit) biriken interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa gibi sitokinler aracılığıyla da oluşur. Yine HLA alloimmünizasyonu transfüze edilen HLA uyumsuz olan trombositlerin yıkımını hızlandırır. Bu klinik olarak trombosit transfüzyonundan sonra istenen periferik kan trombosit sayı artışının sağlanamaması ile kendini gösterir. Kan ürünleri ile birlikte transfüze edilen lökositlerin neden olduğu bazı istenmeyen durumlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

**SON SÖZ:** Kan ürünleri ile birlikte transfüze edilen lökositler HLA sınıf-I antijen alloimmünizasyona neden olabilir.

**SON SÖZ:** Alloimmünizasyon riskini azaltmanın en önemli yolu lökosit azaltılmış kan ürünü kullanmaktır.

Tablo 5. Transfüze edilen lökositlerin olası etkileri

Alloimmünizasyon
Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu (FNHTR)
Trombosit transfüzyonuna direnç
Graft reddi
Eritrosit yaşam süresinde kısalma
Graft-vs-host hastalığı (GVHH)
Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)
İmmünmodülasyon
GVHH
Virus aktivasyonu (örnek: HIV-1)
Artmış bakteriyel enfeksiyon
T ve NK hücre fonksiyonlarında immünsupresyon
Artmış malignite nüksü
İnfeksiyöz hastalık
Sitomegalovirus (CMV)
İnsan T lenfotropik virus (HTLV-I/II)
Epstein-Barr virus (EBV)
Toxoplazma Gondii
Yersina Enterokolitika

Lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımının önerildiği klinik durumlar Tablo 6'da özetlenmiştir. Bunlar kısaca kronik kan ürünü transfüzyonu gereksinimi olanlar, en az iki ve üzerinde belgelenmiş febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu tespit edilenler, solid organ nakli adayları olanlar ve CMV (-) kan ürünü ihtiyacı olanlardır.

**SON SÖZ:** Kronik kan ürünü transfüzyonu gereksinimi olan her hastada lökosit azaltılmış kan ürünü kullanılmalıdır.

Tablo 6. Lökosit azaltılması yapılmasının önerildiği durumlar

1. Kök hücre alıcıları: Kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı nakli hastaları
2. Akut lösemiler
3. Kronik lösemiler
4. Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları
5. Konjenital immün yetmezlik sendromları
6. Kök hücre nakli ile tedavi edilme potansiyeli olan hematolojik kanseri olanlar
7. Kök hücre nakli ile tedavi edilme potansiyeli olan solid tümörü olanlar
8. İntrauterin transfüzyon
9. Yenidoğan hemolitik hastalığı nedeniyle kan değişimi
10. Hemoglobino-pati veya talasemi gibi kronik tranfüzyon ihtiyacı olan hemoglobino-patiler

Kök hücre nakil (KHN) adaylarında ve hastalarında lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımı özel önem kazanmaktadır. Bu hasta grubunda önemli olan nokta, kök hücre nakline yönelik transfüzyon uygulamalarının nakilden çok önce başlaması gerektiğidir. Ciddi aplastik anemili olgularda graft yetmezliği riskini azaltmak için lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımına nakil öncesi dönemde başlanmalıdır. Çünkü HLA-alloimmünizasyonu ciddi aplastik anemili olgularda yüksek oranda graft yetmezliğine yol açabilmektedir.

**SON SÖZ:** Aplastik anemili olgularda graft yetmezliği riskini azaltmak için lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımına tanı anından itibaren başlanmalıdır.

İleride KHN yapılmasının söz konusu olabileceği her hastaya, lökosit azaltılmış eritrosit ve trombosit süspansiyonları verilmelidir. Kök hücre naklinin başarısını, graft yetmezliği ve gelişebilecek bazı olumsuzlukları önlemede çok önemlidir.

**SON SÖZ:** İleride KHN yapılabilecek her hastada lökosit azaltılmış kan ürünü kullanılmalıdır.

Tekrarlayan FNHTR ve transfüzyon sonucu gelişen alloimmünizasyonu önlemek , trombosit direncini en aza indirmek için nakil öncesi ve sonrası dönemde lökosit azaltılmış ürünler kullanılmalıdır. Transfüze edilen lökositlerin  $<5 \times 10^6/\bar{U}$  olması ile hematolojik maligniteli hastaların %97'sinden fazlasında HLA alloimmünizasyonu önlenebilir iken, %50 olguda ise direnç önlenememektedir. Bunun nedeni ateş, splenomegali, DIK ve amfoterisin tedavisi gibi immün olmayan nedenlerle de trombosit yıkımının olmasıdır.

**SON SÖZ:** Lökositlerin  $<5 \times 10^6/\bar{U}$ nite olması ile hematolojik maligniteli hastaların %97'sinden fazlasında HLA alloimmünizasyonu önlenabilir.

Lökosit azaltılmış eritrosit hazırlamak için geçmişte bazı yöntemler kullanılmıştır. Günümüzde filtrasyon yöntemi tercih edilmektedir. Ticari mevcut filtrelerle, lökositleri %99,9 (4 log) oranında arındırabilmek ve  $<5 \times 10^6/\bar{U}$  lökosit içeren üniteler elde etmek mümkündür. Filtrasyon genellikle yatak başı veya depolama öncesi yapılmaktadır. Depolama öncesi filtrasyonun avantajı lökositlerden salınan sitokinlerin birikimini de önlemesidir. Bu nedenle, çoğu kan merkezi, kan organizasyon kuruluşları ve ülkeler depolama öncesi filtrasyonu tercih etmektedir. Yatak başı uygulanan filtrasyon alloimmünizasyon, tekrarlayan FNHTR ve refrakterliğin önlenmesi ve azaltılmasında etkili olmayabilir.

**SON SÖZ:** Depolama öncesi filtrasyonun avantajı lökositlerden salınan sitokinlerin birikimini de önlemesidir.

## f. Işınlanmış kan ürünü

Transfüzyon ile verilen yabancı doku antijenlerini taşıyan lenfositler immün kompetan bir kişide HLA sınıf I-II antijenleri tarafından lenfositlere tanıtılır ve yok edilir. Eğer tanıtım işlemi yapılamaz ise, yabancı doku antijenlerini taşıyan lenfositler çoğalarak dokuları infiltre eder ve çoklu organ yetmezliklerine yol açarlar. Bu olaya “Graft Versus Host Hastalığı” denir. Ancak, uygun şekilde ışınlanmış kan ürünü kullanımı ile transfüzyon ilişkili GVHH (TA-GVHH) önlenabilir bir tablo olarak kabul edilmektedir.

**SON SÖZ:** Işınlanmış kan ürünü kullanımı ile Transfüzyon İlişkili GVHH önlenabilir.

Işınlama için sıklıkla cesium (Cs-137) veya kobalt (Co-60) kullanılır. En çok tercih edilen cesium-137’dir. Çünkü, yarılanma ömrü daha uzun olduğu için doz ayarlaması daha az sıklıkla gerekir. Ayrıca enerjisi daha yüksek olması nedeniyle sabit bir ışın dozuna ulaşılabilmesi için daha kısa süre gerekir. Işınlama ile lökositler inaktive edilmektedir. İrradyasyon hücrelerin DNA’larında kimyasal çapraz bağların oluşmasına neden olur. Işınlama kan ürünü torbasının ortasından geçecek hatta 2500 cGy dozunda olmalıdır. Bu doz DNA’nın hasar görmesine yetecek kadar ancak hücrenin daha az hassas olan bölümlerinin normal çalışmasını engellemeyecek düzeydir. Hücrenin üreme fonksiyonu bozulmuşken diğer fonksiyonları etkilenmeden devam eder. TA-GVHH patogenezinde verici lenfositlerinin proliferasyonu olduğu için bu şekilde TA-GVHH önlenir.

**SON SÖZ:** Işınlama için sıklıkla cesium (Cs-137) veya kobalt (Co-60) kullanılır.

**SON SÖZ:** Cesium-137 yarılanma ömrünün daha uzun olması ve doz ayarlaması daha az sıklıkla gerektirmesi, enerjisi daha yüksek olması nedeniyle sabit bir ışın dozuna ulaşılabilmesi için daha kısa süre gerekmesi nedenleriyle tercih edilir.

İmmün yetmezlik, akut ve kronik lösemi, Hodgkin hastalığı, yeni doğan hastalara yapılacak hücresel içerikli tüm kan ürünleri ışınlanmalıdır. Tablo 7’de ışınlama endikasyonları gösterilmiştir.

**SON SÖZ:** Işınlama kan torbasının ortasından geçecek hatta ve 2500 cGy dozunda olmalıdır.

Kemik iliği baskılanmış hastalarda hücresel eleman içeren tüm kan ürünlerine, başta eritrosit süspansiyonu olmak üzere transfüzyon öncesi ışınlama yapılmalıdır. Transfüzyonla ilişkili GVHH önlemek için özel cihazlarla 2500 cGy dozunda ışınlama yapılır. Işınlama endikasyonları Tablo 7’de özetlenmiştir.

**SON SÖZ:** Hücresel kan ürünleri ışınlanmalıdır (Tam kan, Eritrosit, Trombosit ve Granülosit süspansiyonu). Hücresel olmayan kan ürünlerinin ışınlanmasına gerek yoktur.

Tablo 7. Işınlama endikasyonları

- Allojenik kök hücre alıcıları
  - Hazırlama rejiminden-nakil sonrası 6 ay veya kronik GVHH yokluğunda lenfosit sayısı  $>1 \times 10^9/L$  olana kadar
- Allojenik kök hücre vericileri
- Otolog kök hücre nakli hastaları
  - Kök hücre toplanmasından 7 gün önce-nakil sonrası 3 aya kadar
- HLA uygun vericilerden alınan kan ürünü
- 1. veya 2. derece akrabalarından alınan kan ürünü
- Hematolojik malignite (akut lösemiler, kronik lösemiler, MDS)
- Hodgkin hastalığı
  - Tedavinin her hangi bir aşamasında
- Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar
  - Fludarabin, kladribin, pentostatin vb tedavinin herhangi bir aşamasında
- Alemtuzumab ve ATG ile tedavi edilen hastalar
- Konjenital immün yetmezlik hastaları
- Yenidoğanlar

### **g. Dondurulmuş eritrosit süspansiyonları**

Eritrosit süspansiyonuna dondurulma sırasında kristalleşmeyi engelleyen gliserol eklenmesi ile elde edilir. Kan ürününün 6 günden daha fazla beklemiş olması gerekmektedir. Amaç nadir bulunan kan gruplarını transfüzyon gerektirdiği zaman kullanabilmektir. Ayrıca, elektif operasyonlar için alınmış kanları otolog transfüzyon amacıyla da uzun süreli saklama gereksinimi olabilir. Fazla miktarda eritrosit süspansiyonuna gereksinim duyulan afet durumlarında kullanılmak üzere stoklamak amacıyla da hazırlanabilir. Plazmadan da arındırılmış olduğu için yıkanmış eritrosit süspansiyonları yerine kullanılabilir.

Geçmişte lökositten fakir eritrosit kaynağı olarak da kullanılmışlardır. Çünkü, normal eritrosit süspansiyonlarında bulunan lökosit sayısının %10'undan daha az sayıda lökosit içerirler. Benzer şekilde, CMV negatif ürün kaynağı olarak da kullanılmışlardır.

**SON SÖZ:** Dondurulmuş kan ürününün amacı nadir bulunan kan gruplarını gerektirdiği zaman kullanabilmektir.

## **h. Eritrosit süspansiyonunun geçimli olduğu sıvılar**

Eritrosit süspansiyonunun geçimli olduğu sıvılar serum fizyolojik (%0.9 NaCl), ABO uyumlu plazma ve %5 albümindir. Bunlar dışında hiç bir sıvı veya ilaç kan torbası içerisine konulmamalı, kan seti ile aynı setten verilmemeli veya puşe edilmemelidir. Transfüzyonla birlikte uygunsuz sıvıların verilmesi ile (5% dekstroz, ringer laktat, intravenöz ilaçlar) akut hemolitik reaksiyon gelişen olgu sunumları literatürde bildirilmiştir.

**SON SÖZ:** Kan ürünleri Serum fizyolojik (%0.9 NaCl), ABO uyumlu plazma ve %5 albümin dışında hiç bir ilaç veya sıvı ile birlikte verilmemelidir.

## **3. TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI**

Tam kandan santrifüleme yöntemiyle veya vericilerden aferez cihazları kullanılarak elde edilir. Aferez trombosit süspansiyonu kan bankasındaki aferez cihazları ile özel setleri sayesinde vericilerden sadece trombosit ayrıştırılarak elde edilmektedir.

### **a. Transfüzyon endikasyonları**

Trombosit süspansiyonlarının transfüzyonunda belirleyici özellikler; hastanın trombosit sayısı, klinik tablosu, kanama varlığı ve hastanın kendi trombositlerinin fonksiyonel durumudur. Transfüzyon; kanama varlığında tedavi veya kanama olmadan profilaksi amacı ile yapılabilir. Trombosit sayısının 20.000/ $\mu$ L'nin üstünde olduğu durumlarda ciddi derecede spontan kanama riski düşüktür. Ciddi düzeyde kanamalar genellikle trombosit sayısı 10.000/ $\mu$ L'nin altında, fatal kanamalar ise trombositler 5.000/ $\mu$ L'nin altında ise görülmektedir. Yüksek ateş, enfeksiyon, sepsis, amfoterisin B veya diğer antibiotiklerin kullanımı, ek hemostatik problem, ciddi mukozit gibi risk faktörleri bulunmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik değer 10.000/ $\mu$ L olarak kabul edilebilir. Ancak KHN yapılan ve yoğun kemoterapi alan çoğu hastada ciddi mukozit ve yüksek ateş gibi risk faktörlerinin sıklıkla bulunması nedeni ile çoğu KHN ve kemoterapi protokolünde bu değer 20.000/ $\mu$ L düzeyine çıkarılmıştır. Bununla birlikte risk faktörü olmayan hastalarda 10.000/ $\mu$ L düzeyini uygulayan merkezler de mevcuttur. Aktif kanama varlığında ise trombosit sayısı 50.000/ $\mu$ L'nin üzerine; eğer intrakraniyal girişim veya göz gibi hassas bölgelere müdahale düşünülüyorsa küçük miktarda kanama bile organ fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği için trombosit sayısı 100.000/ $\mu$ L'nin üzerine çıkarılmalıdır. Tablo 8'de bazı klinik durumlarda trombosit transfüzyonu için önerilen eşik değerler özetlenmiştir.

**SON SÖZ:** Profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik değer 20.000/ $\mu$ L kabul edilebilir.

**Tablo 8. Trombosit konsantrasyonu kullanımı için önerilen eşik değerler**

Durum	Önerilen eşik değeri
Majör cerrahi	>80 x 10 <sup>9</sup> /L
Beyin veya göz cerrahi	100 x 10 <sup>9</sup> /L
Sirozda invaziv işlem	50 x 10 <sup>9</sup> /L
Kardiyopulmoner bypass	50-60 x 10 <sup>9</sup> /L
Santral venöz kateter takılması	40-50 x 10 <sup>9</sup> /L
Lomber ponksiyon	>20 x 10 <sup>9</sup> /L
Parasentez/torasentez,	40-50 x 10 <sup>9</sup> /L
Solunum yolları biyopsi	40-50 x 10 <sup>9</sup> /L
GIS biyopsi, karaciğer biyopsi	40-50 x 10 <sup>9</sup> /L
Renal Biyopsi	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Sinüs aspirasyonu & dış çekimi	40-50 x 10 <sup>9</sup> /L
Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi	20 x 10 <sup>9</sup> /L
Gastrointestinal endoskopi	>20 (20-40) x 10 <sup>9</sup> /L
Fiberoptik bronkoskopi	>20 (20-50) x 10 <sup>9</sup> /L

## **b. Trombosit transfüzyon endikasyonları**

### **1. "Random" verici trombosit süspansiyonları**

"Random" verici trombosit süspansiyonları kan merkezlerinde bir ünite tam kandan santrifüjleme yöntemi ile hazırlanırlar. Tek random verici trombosit süspansiyonu tam kandan 6 saat içinde 2000 g hızında ve 3 dakika santrifüj edilerek elde edilmektedir. Bir ünitenin hacmi 50-70 mL olup içerisinde en az 5-6 x10<sup>10</sup> trombosit bulunur (Tablo 9). Bunlar tek olarak kullanılabilir gibi, kan bankasında 6 ünitesi havuzlanarak da kullanılabilir. Eğer havuzlanmışlarsa 4 saat içerisinde transfüze edilmelidirler. Random verici trombosit süspansiyonu transfüzyonunda terapötik doz genel olarak her 10 kg için bir ünite random verici trombosit süspansiyonu olarak belirlenir (normal bir erişkinde ortalama 4-8 ünite). 70 kg ağırlığında bir erişkinde bir ünite random verici trombosit süspansiyonu trombosit sayısını 5.000-10.000/μL kadar artırır .

**SON SÖZ:** Havuzlanmış herhangi bir kan ürünü 4 saat içerisinde transfüze edilmelidir.

**SON SÖZ:** Bir ünite random verici trombosit süspansiyonu trombosit sayısını 5.000-10.000/μL kadar artırır.



Tablo 9. Ransom verici trombosit özellikleri

- Hacim: 50-70 mL
- İçerik:
  - Trombosit:  $5-6 \times 10^{10}$
  - Plazma
  - Lökosit ( $<5 \times 10^7$ )
- Depolama: 20-24°C saklanmalı (oda ısısı) ve yatay olarak çalkalanmalıdır.
- Depolama süresi: Optimal şartlarda 5 güne kadar saklanabilir.
- ABO ve Rh uyumu gerekir.

## 2. Aferez vericisi trombosit süspansiyonları

Aferez trombosit süspansiyonlarına "tek verici" trombosit süspansiyonları da denir. Bir vericiden aferez işlemi ile toplanan bu kan ürünü en az  $3 \times 10^{11}$  trombosit içerir. Bu sayı 5-6 ünite ransom verici trombosit süspansiyonunun içerdiği trombosit sayısı kadardır. Ürün içinde 200 mL kadar plazma bulunur (Tablo 10). Aferez trombosit süspansiyonunda bulunan lökosit ve trombosit miktarı kullanılan aferez tekniğine bağlıdır. Yeni tekniklerle toplanan bazı aferez trombosit süspansiyonları lökositten son derece fakirdirler. Bir ünite tek verici trombosit süspansiyonu 70 kg erişkin bir hastada trombosit sayısını ortalama olarak 30.000-50.000/ $\mu$ L arttırır.

**SON SÖZ:** Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu trombosit sayısını 30.000-50.000/ $\mu$ L kadar arttırır.

Lökositi azaltılmış tek verici trombosit süspansiyonları ile görülen alloimmunizasyon sıklığı ve uzun dönem trombosit desteği gereken hastalarda transfüzyon sıklığı, havuzlanmış ransom verici trombosit süspansiyonları ile görülen sıklıklara benzerlik göstermektedir. Ancak HLA immünizasyonu nedeniyle ransom verici trombosit süspansiyonlarına yanıtız olan hastalarda HLA veya çapraz karşılaştırma uygun tek verici trombosit süspansiyonları kullanılmalıdır. Bunun yanısıra immünizasyon sorunu olmayan, yoğun trombosit transfüzyonuna gereksinim duyulan hasta gruplarında, fazla sayıda vericiye maruz kalmayı önlemek ve hastaları transfüzyon ile bulaşan hastalıklardan korumak amacıyla HLA uygun olmayan tek verici trombosit süspansiyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Aferez trombosit avantajları Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10. Aferez trombosit özellikleri

Hacim (mL)	Trombosit sayısı	Lökosit sayısı	pH	Isı (°C)	Raf ömrü
200-250	$3 \times 10^{11}$	$<5 \times 10^6$ $<1 \times 10^6$	6.8-7.4	20-24°C sürekli, hafifçe ajitatörde sallama	5 gün

### c. Trombosit transfüzyon ilkeleri

Transfüze edilecek olan trombosit süspansiyonları mutlaka hasta ile aynı Rh grubundan olmalı, transfüzyondan en iyi yararı elde etmek için ABO uygun trombosit süspansiyonları kullanılmalıdır. Acil durumlarda eğer aynı ABO grubundan trombosit süspansiyonu bulunamazsa farklı ABO grubundan trombosit süspansiyonları kullanılabilir. Ancak grup uygunsuz transfüzyonlarda trombosit süspansiyonu ile birlikte verilen plazmada bulunan izohemaglütininlerin hasta-da hemolize neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle verici plazması ile alıcı eritrositleri tercihen ABO uygun olmalıdır.

**SON SÖZ:** Trombosit süspansiyonlarının hacim olarak çoğunluğunu plazma oluşturur. Bu nedenle transfüzyon pratiğinde plazma gibi düşünülmelidir.

**SON SÖZ:** Trombosit süspansiyonu ABO ve Rh uyumlu olmalıdır.

Tablo 11. Aferez trombosit avantajları

1. Ekonomik kan ürünü kullanımı
  - a. Nispeten geniş hacimde selektif ürün toplama
  - b. Daha sık donasyon
2. Laboratuvarda ayrıca ürün ayırım gereksinimi olmaması
3. Çok sayıda verici trombosit maruziyetinin azalması
  - a. Hastalık bulaşma riskinde azalma
  - b. HLA alloimmünizasyon riskinde azalma
4. Daha önce alloimmünize olmuş hastalarda etkili tedavi
5. Lökosit azaltma
  - a. Lökosit azaltma için filtrasyon gibi başka işlemlere gerek olmaması
  - b. Depolama öncesi lökopleksiyon yapılması
  - c. Tekrarlayan FNHTR'nin önlenmesi
  - d. Filtrasyon başarısızlığını önlemesi
  - e. Filtrasyonla olabilen hücre kaybını önlemesi

### d. Trombosit direnci ve alloimmünizasyon

Hematoloji/Onkoloji klinik pratiğinde trombosit direnci sıklığı %7-38 arasında bildirilmektedir. Alloimmün direnç kemoterapi alan hematoloji hastalarında %15 düzeylerinde iken, lökofiltre kan ürünü kullanan hastalarda bu oran %5'e kadar düşebilmektedir. Lökofiltre edilmiş kan ürünlerinin kullanılması ile direncin 2/3'ü immün olmayan sebeplere, %20'si ise kombine alloimmün ve immün olmayan sebeplerle ilişkilendirilmiştir. Bu problem yaklaşık 60 ünite transfüzyonun yapıldığı bir tabloda yaklaşık 9 transfüzyondan sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak birkaç transfüzyon sonrası da direnç gelişen hastalar bildirilmiştir. Günümüzde daha az görülmesinin nedeni alloimmunizasyondan korunma yollarının daha iyi uygulanması ya da daha yoğun kemoterapi kullanımı olabilir.

Alloimmünizasyon trombosit süspansiyonu transfüzyonları sonrası istenen düzeyde trombosit artışının sağlanamamasıyla farkedilir. Trombosit süspansiyonu transfüzyonuna yetersiz yanıt, immün veya immün olmayan nedenler sonucu olabilir. Bir çalışmada dirençli hastaların sadece %67'sinde immün olmayan faktörler, %21'inde ise immün faktörlerin katkısı görülmüştür. Bazı çalışmalarda direnç için 1 ya da daha fazla faktörün varlığı görülmüştür. Bu nedenle, bir hastanın immün olmayan nedenlerle mi yoksa immün nedenlerle mi dirençli olup olmadığını belirlemek bazen zor olabilmektedir.

İmmün olmayan nedenler içerisinde; yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DİK), splenomegali, ateşle birlikte enfeksiyon varlığı, amfoterisin B gibi ilaç uygulamaları yer alır. İmmün nedenlerin başında ise, trombosit antijenleri veya HLA'ya karşı yönelmiş olan alloantikörler gelir. Alloimmünizasyondan şüphelenilmeden önce, hastanın 72 saatten daha kısa süre saklanmış ABO uyumlu trombosit süspansiyonu transfüzyonuna yetersiz cevap verdiği iki kez ortaya konulmalıdır. Burada bakılan parametreye “düzeltilmiş sayı artımı” (Corrected Count Increment, CCI) denilir ve şu şekilde hesaplanır.

CCI=	$(\text{Post-transfüzyon trombosit sayısı}) - (\text{Pre-transfüzyon trombosit sayısı}) \times \text{VYA}(\text{m}^2)$
	$(\text{Transfüze edilen trombosit sayısı} \times 10^{11})$

VYA: Vücut yüzey alanı (m<sup>2</sup>)

**SON SÖZ:** Raf ömrü 72 saatten daha kısa ve ABO uyumlu trombosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası yetersiz cevap alınması alloimmünizasyonu düşündürmelidir.

Transfüzyondan sonra ilk 10 dakika ile 1 saat içerisinde alınan periferik kan örneğinden ölçülen CCI değeri  $>7.5-10 \times 10^9/L$  ise veya transfüzyondan 24 saat sonra alınan örneklerde CCI  $>4.5 \times 10^9/L$  ise alloimmünizasyon yoktur denir. Beklenenden düşük ilk 1 saatlik CCI değeri olan hastalarda alloimmünizasyon olasılığı yüksektir. Birinci saat CCI değerleri yeterli, fakat 24 saatlik CCI değerleri beklenenden düşük ise immün olmayan olaylara bağlı trombosit refrakterliği gelişmiş olma olasılığı vardır. Bu immün olmayan yıkımı olan hastalar daha yüksek doz veya daha sık aralıklarla trombosit transfüzyonu yapılmasından fayda görebilirler.

**SON SÖZ:** Transfüzyondan sonra ilk 1 saat içerisinde alınan periferik kan örneğinden ölçülen CCI değeri  $<7.5 \times 10^9/L$  ise alloimmünizasyon olasılığı yüksektir.

Alloimmünize hastalarda trombositlerin istenilen düzeye çıkarılması için kullanılabilecek HLA uyumlu verici trombositlerinin bulunması veya trombosit çapraz karşılaştırma çalışması sonrası uygun vericilerden trombosit eldesi, düzenli donasyonda bulunan kişilerin azlığı, verici kayıtların düzenli olmaması ve verici HLA kayıtlarının olmaması nedeni ile gelişmekte olan ülkelerde ve ülke-

mizde zorluk oluşturmaktadır. Bu sebeple alloimmünizasyon gelişimini önleyici uygulamalar ülkemiz için daha da önem kazanmaktadır. Alloimmünizasyon sıklıkla kan ürünlerindeki lökositlerin yüzeyinde bulunan ve hastanın immün sistemi tarafından yabancı bir antijen olarak algılanan HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlar nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle lökosit filtreleri ile veya aferez yoluyla lökosit azaltımı, eritrosit ve trombosit transfüzyonları esnasında nakil hastalarında veya nakil adayı olan hastalarda mutlaka uygulanmalıdır (Tablo 12). Lökosit filtrelerinin ve aferez yoluyla lökosit azaltımı yapılmış kan ürünü kullanımının alloimmünizasyon riskini azalttığı gösterilmiştir.

Trombosit refrakterliği ile ilişkili ilaçlar

<p><b>Antiinfektifler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampisilin</li> <li>• Amoksisilin</li> <li>• Sefalosporinler</li> <li>• Siprofloksasin</li> <li>• Levofloksasin</li> <li>• Linezolid</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Nafsilin</li> <li>• Penisilin</li> <li>• Piperasilin/tazobaktam</li> <li>• Rifampin</li> <li>• Sulfonamidler</li> <li>• Vankomisin</li> <li>• Amfoterisin</li> </ul> <p><b>Histamin-reseptör antagonistleri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Famotidin</li> <li>• Ranitidin</li> </ul>	<p><b>Analjezikler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asetaminofen</li> <li>• Diklofenak</li> <li>• Fentanil</li> <li>• Ibuprofen</li> <li>• Naproksen</li> <li>• Salisilatlar</li> </ul> <p><b>Kemoterapötik ve immunosupresanlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bleomisin</li> <li>• Siklosporin</li> <li>• Oksaliplatin</li> <li>• Fludarabin</li> <li>• Rituximab</li> </ul> <p><b>Antitrombotikler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klopidoğrel/tiklopidin</li> <li>• GPIIb/IIIa antagonistler</li> <li>• Heparin</li> </ul>
--	--

Tablo 12. Tek verici trombosit endikasyonları

<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Alloimmunizasyonu önlemesi           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kök hücre nakli hastaları</li> </ul> </li> <li>❖ Trombosit refrakterliği tedavisi ve önlenmesi</li> <li>❖ HLA/trombosit spesifik antikor           <ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA/trombosit antijen uyumlu trombosit</li> </ul> </li> </ul>
--

### e. Dondurulmuş trombosit

Aferez yöntemi ile elde edilen trombosit süspansiyonu dimetil sülfoksit DMSO veya çok düşük gliserol tekniği uygulanarak -80°C ile -150°C ısılarda saklanabilir. Eritme işlemini takiben hemen transfüzyon yapılmalıdır. Bu teknikte ürün verimi oldukça düşüktür. Acil durumlarda kan bağışçısı bulunamayan HLA uygunluğunun sağlanması gereken hastalar için hazırlanıp saklanabilir.

### f. Rh negatif hastaya Rh pozitif trombosit verilmesi

Transfüze edilecek olan trombosit süspansiyonları mutlaka hasta ile aynı Rh grubundan olmalıdır. Ancak Rh negatif kişilere acil durumlarda Rh (+) hücrel kan ürünü transfüzyonu yapılmak zorunda kalabiliriz. Bu durumda anti-D antikoru gelişebilir. Antikor gelişiminde en önemli belirleyici transfüze edilen ürün içerisindeki Rh pozitif eritrosit miktarıdır. Aferез trombositler içerisindeki eritrosit miktarı genellikle 1 mL den daha azdır (aferez plateletlerinde eritrosit miktarı <0.2 cc ve havuzlanmış plateletlerde ise <0.5 cc). Hematolojik malignitesi olan veya KHN yapılmış hastalar genelde yoğun immün süpresif tedavi altında olduğu ve aldığı ürün eğer aferez trombosit ise ürün içerisindeki eritrosit miktarı az olduğu için anti-D oluşturma şansı çok düşüktür. Atoyebi ve ark çalışmasında Rh negatif hastaya Rh pozitif platelet verildiğinde anti-D gelişme insidansı hematoloji dışı grupta %13.5 tespit edilirken hematoloji grubunda %0 tespit edilmiştir. Ancak yine de önlem alınması gereklidir. Bu nedenle hematoloji dışı hasta grubuna immuno-kompetan olmaları nedeniyle eğer sık transfüzyon ihtiyacı olursa anti-D (<sup>TM</sup>WinRho) verilmelidir. Ancak hematoloji hasta grubu ise sıklıkla immunkompromize hastalar olması nedeniyle seçilmiş olgularda (örneğin genç bayan) Anti-D (<sup>TM</sup>WinRho) verilmelidir.

Rh immünglobülini, insan anti-D immünglobulini olup öncelikle gebelerin D antijenine karşı hassaslaşmasını önlemek için kullanılır. Diğer bir kullanım alanı ise çocuk sahibi olma olasılığı olan Rh-negatif kişilerde, Rh(+) eritrositler ile karşılaştığında anti-D gelişimini engellemek için kullanılmasıdır. Rh immünglobülini, intravasküler (<sup>TM</sup>WinRho) veya intramüsküler (<sup>TM</sup>Rhogam) olarak kullanılabilir. Hasta trombositopenik olduğu için immünglobülin intravasküler (IV) olarak uygulanmalıdır. Ülkemizde bu amaçla <sup>TM</sup>WinRho ticari isimli flakon vardır.

**SON SÖZ:** Bir doz immünglobülin 15 mL'ye kadar Rh(+) eritrositin D antijenini nötralize eder.

**Vaka= Rh (-) bir kişiye 3 ünite aferez Rh (+) aferez trombosit süspansiyonu verilmiştir. Bu hastaya bundan sonra alloimmunizasyonu önlemek için ne yapılmalıdır?**

- Rh negatif doğurganlık çağını geçirmiş kadınlar ile yaşlılarda ve erkeklerde acil durumlarda Rh pozitif ürün kullanılabilir. Ancak mutlaka hastaya Rh Ig yapılmalıdır.
- Trombosit süspansiyonunda normalde her bir ünite 2 mL altında eritrosit süspansiyonu olmalıdır (aferez trombositlerinde eritrosit < 0.2 cc). Her 1 mL Rh (+) eritrosite karşılık 18 µg RhIg yeterlidir. 300 µg RhIg= 15 mL Rh(+) eritrosite bağlı alloimmünizasyonu önlemek için yeterlidir. 30 ünite Rh(+) random trombosit için = 1 flk (300 µg) RhIg yeterlidir. Bu nedenle 3 Rh(+) aferez ünite için= 1 flk (300 µg) RhIg yeterlidir.

#### **4. TAZE DONMUŞ PLAZMA (TDP)**

Taze Donmuş Plazma (TDP), tam kanın alındıktan sonra 6 saat içinde +1 ila +6 °C arasında santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -18 °C ya da daha düşük sıcaklıkta yaklaşık 1 yıl depolanan plazmadır. Bir ünite TDP, 200 - 250 mL hacme sahiptir ve taze kanda bulunan tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir. Ayrıca, ürün içerisinde labil koagülasyon faktörlerinin (FV ve FVIII) aktiviteleri korunmuştur. Derin dondurucudan çıkarılan plazmanın özel ısıtıcılarda ısıtılması (37 °C) ve sonrasında hemen kullanılması gerekir. Eritilen plazma oda sıcaklığında 4 saat, +1 ila +6°C arasında 24 saat bekletilebilir. Plazmalar kullanılmadan hemen önce kan bankasından istenmelidir.

**SON SÖZ:** Tam kan alındıktan sonra ilk 6 saat içinde dondurulan plazmaya “taze plazma” denir ve tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

##### **a. TDP transfüzyon ilkeleri**

TDP'nın eritrosit içeriği dikkate alınmaz ve genellikle Rh tipi dikkate alınmadan uygulanır. Ancak, nadir de olsa TDP'nın eritrosit immunizasyonuna sebep olabilen, az miktarda eritrosit stroması içerdiği bildirilmiştir. Plazma ABO antikorları içerdiği için, plazma alıcının eritrosit hücreleri ile uyumlu olmalıdır. TDP için ABO uyumu aranmalıdır.

Tablo 13 ve 14'de TDP'nın genel özellikleri ve kullanım endikasyonları özetlenmiştir.

**SON SÖZ:** TDP için ABO uyumu aranmalı; Rh uyumu aranmamalıdır.

**SON SÖZ:** TDP için transfüzyon öncesi çapraz karşılaştırma testi gerekmez.

**SON SÖZ:** TDP için ışınlama ve lökosit filtrasyonu yapılmaz.

Tablo 13. Taze donmuş plazma özellikleri

- Tanım: Tam kanın alındıktan sonra 6 saat içinde +1 ila +6°C arasında santrifüj edilmesi ile elde edilen plazmadır.
- Saklama: -18°C ve üzerinde 1 yıl
- Hacim: 200-250 mL
- Transfüzyon öncesi süreç: 37°C’de plazma çözücülerde çözdürülür ve çözüldükten sonra +1 ila +6°C arasında 24 saat saklanabilir (oda ısısında ise 4 saat içinde kullanılmalıdır).
- ABO uyumu aranır.
- Rh uyumu aranmaz (Eritrosit içermediğinden).
- Uyumluluk testleri (çapraz karşılaştırma testi) gerekmez.
- Işınlama ve filtrasyon rutin olarak önerilmez.
- İçerik:
  - Koagülasyon faktörleri: tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir; 400 mg fibrinojen, diğer tüm faktörler 1 IU/mL bulunur.
  - Proteinler: Globulin, albümin, immünglobinler, vb.
  - Doğal Antikoagülanlar (protein C, protein S, antitrombin)
  - Canlı hücreler, eritrosit içermez.

### **b. TDP transfüzyon endikasyonları**

TDP uygulamasında hedef laboratuvar bulgularının düzeltilmesi olmamalıdır. Çoklu pıhtılaşma faktör eksikliğine bağlı kanamalar, trombotik trombositopenik purpura (TTP), masif kanamalar temel endikasyonlarıdır (Tablo 14). TDP 10-20 cc/kg dozunda uygulanır.

**SON SÖZ:** TDP: 10-20 cc/kg dozunda uygulanır.

**SON SÖZ:** TDP: 1 IU/mL koagülasyon faktörleri içerir.

Tablo 14. TDP’nin genel kabul gören kullanım endikasyonları

1. Çoklu pıhtılaşma faktör eksikliğine bağlı kanamalar
  - a. Kumadin aşırı dozu
  - b. K vitamin eksikliği
  - c. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DİK)
  - d. Ağır karaciğer yetmezliği
2. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
  - a. Von Willebrand faktör cleaving proteaz replasmanı
  - b. Plazma değişimi solüsyonu
3. Masif transfüzyon (10-15 ünite eritrosit/24 saat)

### Taze donmuş plazmanın Kullanılmaması gereken durumlar

- Volüm genişletmek amacıyla
- Yalnızca uzamış PT/aPTT değerlerini düzeltmek amacıyla
- Heparin etkisini tersine çevirmek amacıyla
- Spesifik faktör konsantrelerinin varlığında (ör: FVIII ve FIX) yerine koyma amacıyla
- Nütrisyonel destek amacıyla
- Kardiyopulmoner bypass sonrası profilaktik amaçla
- Protein kaybını yerine koymak amacıyla
- AT-3 eksikliği durumunda (spesifik konsantresi var) yerine koyma amacıyla

**KULLANILMAMALIDIR!**

## 5. KRİYOPRESİPİTAT

TDP'nın +1 ila +6°C arasında çözündürülüp santrifüj edilerek süpernatant kısmının ayrıştırılarak atılması ile elde edilen peltemsi kısımdır. Kriyopresipitat -18 °C ya da daha düşük derecede 1 yıla kadar saklanabilir. Tablo 15 ve 16'da genel özellikleri ve kullanım endikasyonları özetlenmiştir.

Kriyopresipitat başlıca fibrinojen, FVIII, FXIII ve von Willebrand faktörü içerir. Her bir kriyopresipitat paketi yaklaşık olarak 150-250 mg fibrinojen içerir. Asıl olarak fibrinojen kaynağı olarak kullanılır. İçerik olarak TDP'dan farkı yoktur, TDP'ya tek üstünlüğü hacim azlığıdır. Klinik kullanım alanına bağlı olarak 1-2 torba/10 kg (vücut ağırlığı) dozunda uygulanmalıdır.

**SON SÖZ:** Kriyopresipitat 1-2 torba/10 kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmalıdır.

**SON SÖZ:** Her bir kriyopresipitat ünitesinin fibrinojeni kabaca 10 mg artırması beklenir.



Tablo 15. Kriyopresipitat özellikleri

- Tanım: TDP'nın +1 ila +6°C arasında eritilip santrifüj edilmesi sonrası süpernatant kısmın atılması sonrası kalan peltemsi kısımdır.
- Saklama: -18°C ve üzerinde 1 yıl.
- Hacim: 10-15 mL.
- Transfüzyon öncesi süreç: 37°C'de plazma çözücülerde çözdürülür ve 6 saat içinde kullanılır (20-24°C'de). Kriyopresipitat üniteleri havuzlanmış ise 4 saat içinde kullanılmalıdır.
- ABO uyumu gereklidir.
- Rh uyumu aranmaz.
- Uyumluluk testleri gerekmez.
- Işınlama ve filtrasyon rutin olarak önerilmez.
- İçerik:
  - FVIII: 80-120 Ü/torba
  - Fibrinojen: 150-250 mg/torba
  - FXIII: 40-60 IU/torba
  - vWF: 80-120 IU /torba

**SON SÖZ:** Üremik kanamalarda kriyopresipitat tercih edilmelidir.

Tablo 16. Kriyopresipitat endikasyonları

- |                      |                             |
|----------------------|-----------------------------|
| 1. Hipofibrinojenemi | 4. FXIII eksikliği          |
| 2. Disfibrinojenemi  | 5. Von Willebrand hastalığı |
| 3. FVIII eksikliği   | 6. Üremik trombositopati    |

### **a. Pıhtılaşma faktör replasmanı için kullanılan ürünlerin kan grubu uyumluluğu**

TDP'nın alıcının eritrosit hücreleri ile ABO uyumlu olması gereklidir. Rh tipi dikkate alınmayabilir. Uygunluk testleri yapmak gerekli değildir. Kriyopresipitat için de ABO uygunluğu aranır. Kriyopresipitat Rh tipi dikkate alınmaksızın uygulanabilir. Uygunluk testleri yapmak gerekli değildir. Her bir ünitenin hacmi küçük olmasına rağmen, tedavide çoğu kez çok fazla ünite kullanmak gerekebilir. ABO uyumsuz kriyopresipitat ve ticari Faktör VIII konsantreleri anti-A ve anti-B içerir. Eğer fazla miktarda uygulanırlarsa direkt antiglobulin testi pozitifliğine veya hemolitik anemi veya ikisine birlikte neden sebep olabilirler.

**SON SÖZ:** TDP ve kriyopresipitat için ABO uyumu aranır. Ancak Rh uyumu şart değildir.

## b. Kan ürünlerinin ısıtılması

Kan ürünlerinin ısıtılmasının temel amacı hızlı verilen çok sayıda kan ürününün neden olabileceği kardiyak arrestin önüne geçilmesidir. Kan ürünlerinin ısıtılması için uygun kan ısıtıcılarının kullanılması gereklidir. Isının monitörize edildiği su banyosuna monte edilmiş sarmal plastik tüpler, düz plastik kan torbası temasta olan elektrikle ısıtılmış tablolar bu amaçla kullanılabilir. Musluk suyu altında, hasta yatağında, hasta yakınının vücudunda veya kalorifer üzerinde, sıcak suda immersiyon ile ya da mikrodalgada hiç bir kan ürünü ısıtılmamalıdır. Kan ürünü ısıtılması gereken durumlar Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Kan ürünü ısıtılması gereken durumlar

- Bebeklerde exchange transfüzyon
- 15 mL/kg/saat üzerinde transfüzyon yapılan çocuklar
- >50 mL/kg/saatten hızlı ve fazla sayıda transfüzyon gereksini olan erişkinler
- Masif transfüzyon
- Karaciğer nakli operasyonu
- Soğuk aglütininin hastalığı
- Kriyoglobulinemi

## 6. GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU

### a. Granülosit transfüzyon endikasyonları

Destek tedavilerindeki ve antimikrobiyal tedavideki tüm gelişmelere rağmen nötropenik hastalarda enfeksiyonlar mortalitenin en sık sebebidir. Akut myeloid lösemili erişkin hastaların %7-10'u ilk remisyon sırasında fırsatçı mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlar ile kaybedilmektedir. Enfeksiyonun kontrol altına alınması için geçici de olsa granülosit transfüzyonu ile nötropenin geri döndürülmesi önemlidir. Ancak genel olarak granülosit transfüzyonu ile yapılan çalışmaların olgu sayısının az olması, çoğunun kontrol grubu olmadan yapılmış olması, ayrıca altta yatan hastalık, enfeksiyon tipi, kullanılan antimikrobiyal tedavi, kullanılan granülosit transfüzyonunun dozu ve kalitesi açısından farklılıklar göstermesi nedeniyle etkinliği açısından net bir kanı bulunmamaktadır.

#### Granülosit süspansiyonu tanımı:

Tek bir vericiden aferez ile hazırlanan  $>1 \times 10^{10}$  granülosit süspansiyonudur.

Granülosit transfüzyonu profilaktik veya tedavi amaçlı kullanılabilir.

Kullanım endikasyonları:

- Kemik iliği yetmezlikleri nedeni ile ağır nötropeni ( $0.5 \times 10^9/L$ ) olup aktif bir tedavi ile altta yatan hastalığı remisyona girebilecek ve yakın bir gelecekte nötrofil sayısı  $0.5 \times 10^9/L$ 'in üzerine çıkacak hastalarda kanıtlanmış veya yüksek olasılıkla mantar veya bakteriyel enfeksiyonu ve bu enfeksiyonu uygun antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen ve cilt, mukoza veya radyolojik yöntemler ile lezyonların ilerlediği gösterilen hastalarda kullanılabilir. Aynı zamanda nötrofil sayısı normal olduğu halde fonksiyonu bozuk olan ve bu nedenle ciddi mantar ve bakteriyel enfeksiyon geçiren ve bu enfeksiyonları uygun antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda granülosit transfüzyonuna adaydırlar (Tablo 18).
- Kemik iliği yetmezliği olduğu halde nötropenin düzelmesi beklenmeyen ve aktif tedavi planlanmayan hastalara, sebebi bilinmeyen ateşi olan hastalara ve nötropeni olmayan sepsis hastalarına uygulanması tavsiye edilmez.

Tablo 18. Granülosit transfüzyonu minimum kriterleri

Granülosit transfüzyonu için minimum 3 kriter:

1. Nötrofil sayısı  $<500/\mu L$  (kronik granülo-matoz hastalık hariç)
2. Kanıtlanmış bakteriyel ve mantar enfeksiyonu (enfeksiyonun klinik semptomları, pozitif kültür, biyopsi ile enfeksiyonun patolojik tanısı, pnömoninin radyolojik kanıtı)
3. En az 48 saat uygulanan antimikrobiyal tedaviye cevapsızlık (yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyon durumları hariç)

Kontrollü 7 çalışmanın üçünde genel yararlılık bildirilmiştir. İki çalışmada ise genel olarak başarı sayılabilecek bir sonuç elde edilememiş olmakla birlikte belirli hasta alt gruplarında önemli ölçüde yarar bildirilmiştir. Böylece, enfeksiyonlarda granülosit transfüzyonunun en azından belli düzeyde faydaları olduğu 7 çalışmanın 5'inde tespit edilmiştir. Ancak bu başarı, bazı yönleriyle olumsuz sonuç bildiren dört farklı çalışma tarafından dengelenmiştir. Bunlardan ikisinde tamamen başarısızlık bildirilmiş olmakla birlikte, geri kalan ikisinde ise sadece bazı hasta alt grupları içinde başarısızlık olduğu saptanmıştır (Tablo 19).

**Meta analiz:** 7 kontrollü çalışmanın üçünde bariz, ikisinde granülosit transfüzyonu ile kısmi yarar gösterilmiştir (5/7).

Tablo 19. Nötropenik hastalarda granülosit transfüzyonu yapılmış kontrolü çalışmalar

Çalışma	Granülosit transfüzyonu			Kontrol grubu		Başarı
	n	Sağkalım	Doz x 10 <sup>10</sup>	n	Sağkalım	
Alavi	12	82	5,9	19	62	Kısmi
Fortuny	17	78	0,4	22	80	Hayır
Graw	39	46	2	37	30	Kısmi
Herzig	13	75	1,7	14	36	Evet
Higby	17	76	2,2	19	26	Evet
Vogler	17	59	2,7	13	15	Evet
Winston	48	63	0,5	47	72	Hayır

### b. Granülosit süspansiyonları

Uyarılmış verici grubundan aferez yöntemi ile elde edilen granülositler daha yüksek sayıda granülosit içerir ( $1 \times 10^{10}$ ). Donasyon eğer gerekiyor ise haftada 2-3 olacak şekilde gerçekleşir. Bazı araştırmacılar tarafından uygun 2-3 verici ile yeterli sayıda ve dozda bu işlemin başarıyla yapılabileceği ifade edilmektedir. Uyarılmış verici kullanılarak elde edilen granülosit süspansiyonu sadece yukarıda belirtilmiş olan klinik kullanım ilkeleri doğrultusunda ve bilgilendirilmiş onam formu alındıktan, vericinin güvenliği için gerekenler azami düzeyde sağlandıktan sonra elde edilmelidir.

**SON SÖZ:** Bir ünite granülosit transfüzyonu ( $> 1 \times 10^{10}$ ) alıcıda ortalama  $>1.000/\mu\text{L}$  granülosit artışına neden olur.

#### Granülosit süspansiyonu içeriği:

Değişik miktarda lenfosit, trombosit ve eritrosit içerir.

### c. Granülosit transfüzyon ilkeleri

Granülosit süspansiyonları  $22^\circ\text{C}$  ve ajitasyon uygulanmadan saklanmalıdır. Ürün transfüzyon ilişkili graft-versus-host hastalığını engellemek için mutlaka  $2500 \text{ cGy}$  Celcium/Cobalt ile ışınlanmalıdır. Ürünün zorunlu mikrobiyolojik tarama testleri transfüzyon öncesi tamamlanmalıdır. Yüksek eritrosit içeriği nedeni ile ABO ve Rh uygun olmalı ve transfüzyon öncesi çapraz karşılaştırma testi yapılmalıdır. 24 saatlik bir raf ömrüne sahip olmasına rağmen, mümkün olan en kısa sürede transfüzyon gerçekleştirilmelidir.

**SON SÖZ:** Granülositlere transfüzyon pratiğinde eritrosit süspansiyonu gibi yaklaşılmalıdır.

**SON SÖZ:** Granülosit süspansiyonları 22°C'de ve ajitasyon uygulanmadan saklanmalıdır.

**SON SÖZ:** Granülosit süspansiyonları TA-GVHH engellemek için mutlaka 2500 cGy ışınlanmalıdır.

Uygulanması gereken dozla ilgili belirlenmiş bir miktar olmamakla birlikte, alloimmünizasyon olmadığı hallerde, ne kadar yüksek dozda kullanılır ise hastanın granülosit sayısında bu miktara paralel bir artış sağlar. Bazı araştırmacılar tarafından endikasyonunda en az 3-4 gün süreyle 1-4x10<sup>10</sup> dozunda kullanılması önerilmektedir.

**SON SÖZ:** Granülosit süspansiyonları transfüzyon öncesi çapraz karşılaştırma testlerine tabi tutulmalıdır.

#### **En uygun granülosit uyarıcı rejimi nedir?**

Deksametazon (8 mg, oral) + G-CSF (300 µg, subkutan)

Granülosit transfüzyonu standart eritrosit verme seti ile gerçekleştirilir. Doz 1-2 saat içerisinde uygulanmalı ve lökosit filtresi kullanılmamalıdır. Transfüzyon nötrofil sayısı artana ve/veya enfeksiyon düzeline kadar tekrarlanır. Eğer granülosit transfüzyonuna karşı ciddi reaksiyon oluşur veya minimum 3 günlük transfüzyona rağmen düzelme elde edilemez ise tedavi kesilir. Transfüzyon sırasında, CMV negatif olan kişilere mutlaka CMV negatif ürün kullanılmalıdır. Eğer yeterli dozda ürün kullanılmasına rağmen yükselme gerçekleşmez ise, hastanın HLA allo-immünizasyonuna sahip olduğunu düşündüren trombosit refrakterliği varsa veya TRALI gelişmiş ise HLA uygun granülosit transfüzyonu uygulanmalıdır.

#### **Ne sıklıkta granülosit vericisi olunabilir?**

Haftada 2 günü ve yılda 24 seferi geçmemelidir.

Granülosit transfüzyonu sırasında hafif ateş ve titreme görülebilir. Hipotansiyon ve solunum yetmezliği gibi daha ciddi yan etki oranı %1 civarındadır. Ciddi yan etkilerin amfoterisin B kullanımı ile ilişkili olabilmesi nedeniyle eş zamanlı amfoterisin B uygulamasından kaçınılmalıdır. Diğer potansiyel yan etkiler arasında ise alloimmünizasyon veya GVHH gelişimi sayılabilir.

#### **Granülosit aferezi ne kadar sürer?**

Granülosit toplama işlemi 3-4 saat sürer.

### **HLA uygun granülosit transfüzyonu ne zaman uygulanmalıdır?**

HLA allo-immünizasyonunu düşündüren bulguların varlığı

- Çevresel kan nötrofil sayısı yükselmemesi
- Tekrarlayan ateş reaksiyonu gelişmesi
- Trombosit refrakterliği
- Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı gelişmesi

### **SON SÖZ: Saklama:**

Granülositler 20-24°C oda sıcaklığında 24 saat (tercihan <6 saat) saklanabilirler.

### **Granülosit transfüzyonu öncesi premedikasyonu nasıl yapalım?**

25 mg Difenhidramin ve 500 mg asetaminofen verilebilir.

### **SON SÖZ: Dozaj ve tedavi süresi:**

Granülosit transfüzyonu en az  $\geq 1-4 \times 10^{10}$  dozunda ve en az 3-4 gün kullanılmalıdır.

## II. BÖLÜM: TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

Verici kan komponentlerinin alıcıya uygunluğunu saptamada ortaya çıkabilecek hataları önlemek; aynı zamanda transfüzyon reaksiyonlarını tanımak ve kısa sürede en uygun tedaviyi uygulamak hastanın bakımını üstlenen doktor ve hemşirenin sorumluluğudur. Transfüzyona başlamadan önce ve transfüzyon sırasında yapılacak olan bazı basit uygulamalar çok ciddi reaksiyonların gelişmesini önleyebilir. Transfüzyona başlamadan önce mutlaka alıcının doğru kişi olduğundan emin olunmalıdır. Kan ve komponentlerini uygulamadan önce torbanın inspeksiyonu önemlidir. Hemoliz varlığı, renk değişikliği, yoğun bir kıvam ve çökeltilerin varlığı söz konusuysa kan bankasına iade edilmelidir.

**SON SÖZ:** Transfüzyona başlamadan önce mutlaka alıcının doğru kişi olduğundan emin olunmalıdır. İsim, dosya numarası, kimlik numarası, vb. en az iki farklı kişi tarafından kontrol edilmelidir.

Transfüzyon öncesi kan torbası mutlaka gözle kontrol edilmelidir.

- Kaçak, pıhtı, hemoliz varlığı yönünden kontrol edilmelidir.
- Sızıntı olan, hemoliz gözlenen, içinde büyük partiküller veya pıhtı olan ürünler kullanılmamalıdır.
- Renk değişimi olan ürünler kullanılmamalıdır.
- Eritrosit süspansiyonu koyu-kırmızı, trombosit sarı-açık çilek, granülosit koyu-pembe renginde olmalıdır.

Transfüzyon öncesi ve sonrası vital bulgular kaydedilmelidir. Herhangi bir transfüzyon reaksiyonu gelişirse transfüzyon hemen sonlandırılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Elektif uygulamalarda her ünite için ilk 25-50 mL çok yavaş olarak 10-15 dakikada verilmeli ve hastanın vital fonksiyonları çok yakından izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden bazı reaksiyonlar genellikle sadece az miktarda kanın infüzyonu sonrası gelişebilir. Daha sonra ise hız hastanın kardiyovasküler durumuna, verilecek ünitelerin sayısına ve hastanın toleransına göre belirlenir.

**SON SÖZ:** Transfüzyonun ilk 25- 50 mL'si çok yavaş olarak 10-15 dakikada verilmeli ve hastanın vital fonksiyonları çok yakından izlenmelidir.

### **Kan Komponentlerinin Verilme Hızı ve Şekli**

- Bakteriyel kontaminasyon riski nedeniyle;
  - **Eritrosit ve Granülosit = 1 - 2 saat içinde**
  - **Trombosit = 0.5 - 1 saat içinde**
  - **Plazma = 4 saat içinde infüze edilmelidir.**
- Yavaş verilmesi gereken durumlarda;
  - Pediatrik torbalara bölünerek en geç 4 saat içinde verilmelidir.
- Kan pıhtıları ve diğer birikmiş parçaların uzaklaştırılması için 170 µ'luk standart kan filtreleri kullanılmalıdır.
- Vital bulgular transfüzyondan **önce, 15. dakika ve 60 dakikada bir** ölçülmelidir.

Aynı setten %0.9'luk NaCl dışında hiçbir ilaç veya solüsyon uygulanmamalıdır. Özellikle Ringer laktat veya kalsiyum içeren diğer solüsyonlar kesinlikle kan veya componentleriyle beraber uygulanmamalıdır.

Kan ve kan ürünleri uygun ısı ve koşullarda saklanmadığı zaman gerek istenilen etkiye gerekse istenmeyen yan etkilere sebep olabilir. Bu nedenle transfüzyon tıbbi pratiğinde ürünlerin saklanma özelliklerine dikkat edilmelidir.

Kan bankacılığı ve hücresele tedavilerde kullanılan ısı dereceleri

- +37 °C: Vücut ısısı
  - Tüm kan ürünleri +37 °C çözdürülür.
- +20-24 °C: Oda ısısı
  - Trombosit ve granülositler saklanır.
- +1-6 °C: Buzdolabı ısısı
  - Eritrositler saklanır.
- -18/40: Derin dondurucu
  - Plazma ve kriyopresipitat saklanır.
- -80 ve <: metabolik saati durdurucu ısı
  - Kök hücre ve hücresele ürünler saklanır.
- -196 ve <: sıvı azot/azot tankı
  - Kök hücre dahil hücresele ürünler saklanır.

Kan ve componentlerinin uygulaması sırasında veya sonrasında gelişebilecek erken reaksiyonlar ve sınıflaması Tablo 20'de gösterilmiştir.

Transfüzyon sırasında veya ilk 24 saat içinde izlenen yan etkiler erken komplikasyonlar olarak tanımlanır (Tablo 20). Gecikmiş reaksiyonlar ise genellikle



transfüzyondan 24 saatten sonra ortaya çıkarlar. Akut transfüzyon komplikasyonları immünolojik ve immünolojik olmayan olarak sınıflandırılabilir. İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları, transfüze edilen eritrosit, lökosit, trombosit ve plazma proteinlerinin alıcıda antikor yapımını uyarmasıyla ortaya çıkarlar. İmmünolojik olmayan reaksiyonlar ise transfüze edilen kan ürününün fiziksel ve kimyasal özelliğinden dolayı oluşurlar.

**Erken komplikasyon:** Transfüzyon sırasında veya ilk 24 saat içinde izlenen yan etkilerdir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre akut transfüzyon reaksiyonları sınıflaması

Hafif	Orta	Ciddi
Ürtiker	FNHTR	Akut hemoliz Bakteriyel kontaminasyon Sıvı yüklenmesi Anafilaksi TRALI

FNHTR: Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu, TRALI: transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı

Tablo 20. Erken transfüzyon reaksiyonları

İmmün	İmmün olmayan
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoliz</li> <li>• Ateş</li> <li>• Alerji</li> <li>• Anafilaksi</li> <li>• Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı</li> <li>• Hemoliz</li> <li>• Sepsis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolaşım yüklenmesi</li> <li>• Hipotansiyon</li> <li>• Metabolik komplikasyonlar</li> <li>• Dilüsyon</li> <li>• Hipotermi</li> <li>• Emboli</li> </ul>

## A. TRANSFÜZYONUN İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLARI

Herhangi bir kan ürünü transfüzyonunun, uygulama sırasında ya da çoğunlukla sonrasında kimyasal, fiziksel ve immünolojik istenmeyen olumsuz etkileri olabilir. Transfüzyon reaksiyonları olarak adlandırılan bu olumsuz etkiler, yoğun transfüzyon yapılan kliniklerde nispeten sık karşılaşılan ve genelde iyi seyirli olan tablolardır. Bununla birlikte bazı reaksiyonlar ciddi morbidite ve hatta ölüme yol açabilir.

Günümüzde transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlara yönelik, tarama ve önleme stratejilerindeki gelişmeler, enfeksiyöz olmayan komplikasyonların trans-

füzyonla ilişkili mortalite ve morbiditenin başlıca nedeni olmasını sağlamıştır. Örneğin transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesi ve hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR) sırasıyla transfüzyonla ilişkili ölümlerde ilk üç sırayı almaktadır.

**SON SÖZ:** Transfüzyonla ilişkili ölümlerde ilk üç neden; Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilişkili volüm yüklenmesi ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarıdır (HTR).

Transfüzyon pratiğinde; özellikle immünolojik transfüzyon reaksiyonlarında, başlangıç semptomlarının benzer olması nedeniyle nispeten iyi seyirli bir reaksiyonla ölümlerle sonlanabilecek bir reaksiyonun ayırt edilebilmesi ve belki de en önemlisi bu reaksiyonları önlemeye yönelik girişimler halen önemini koruyan konulardandır.

İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları, nakledilen kan veya kan ürününün hücresel ve humoral bileşenleri ile ilişkili yabancı antijenler ile doğuştan ya da kazanılmış antikorların etkileşimleri sonucu gelişir. Kan transfüzyonu sonrası gelişebilen başlıca immünolojik reaksiyonlar şunlardır:

1. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (HTR): Akut ve Gecikmiş
2. Febril Hemolitik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)
3. Transfüzyon İlişkili Graft-Versus-Host Hastalığı (TA-GVHH)
4. Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı (TRALI)
5. Alerjik Transfüzyon Reaksiyonları: Ürtiker ve Anafilaksi
6. Transfüzyonla İlişkili İmmün Modülasyon (TRİM)
7. Post Transfüzyon Purpura (PTP)
8. Alloimmünizasyon
9. Mikrokimerizm

## 1. HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre akut ve gecikmiş transfüzyon reaksiyonu olarak iki alt gruba ayrılır. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunda (AHTR) semptomlar ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkarırken, gecikmiş tipte bulgular tipik olarak 24 saatten daha geç ortaya çıkmaktadır.

**SON SÖZ:** Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu bulguları ilk 24 saat içinde çıkar.

## **a. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR)**

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, alıcıda önceden oluşmuş antikorların aracılık ettiği, nakledilen eritrositlerin kısa sürede tahrip edilmesi sonucu gelişen acil bir durumdur. Sıklıkla kan ürünündeki etiket hatalarının sonucu olarak ABO uyumsuz eritrosit süspansiyonu verilmesi ile gerçekleşir. Transfüzyonun en ciddi, ancak önlenilebilir bir reaksiyonudur. Bazı kazanılmış tipte anti-Rh, anti-Jk<sup>a</sup> gibi antikorlar ile nadiren gelişebilse de, tipik olarak O grubu bir alıcıya O grubundan olmayan eritrosit süspansiyonu verilmesiyle gerçekleşir. Bu reaksiyon doğal olarak var olan IgM tipi anti-A ve anti-B antikorlarının kompleman aracılığıyla gerçekleştirdiği hızlı bir hemoliz ile karakterizedir. Klinik olarak şok, akut tübüler nekroz ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına yol açabilir. Nadiren kan grubu A, B ya da AB grubu olan bir kişiye, yüksek titrede ABO antikoruna sahip verici plazması içeren ürünlerin verilmesi ile de alıcı eritrositleri hemolize olabilir. İnsidansı transfüze edilen kan ürünü başına 1:10.000-1:50.000 arasında değişmektedir. Amerika’da transfüzyonla ilişkili ölümün ikinci en sık sebebidir. Mortalite oranı transfüze edilen kanın miktarına göre %10-60 arasında değişmektedir.

### **SON SÖZ: Akut HTR;**

Nakledilen eritrositlerin immün aracılıklı yıkımıdır.

### **SON SÖZ: Akut HTR SEBEBİ;**

En sık neden ABO uygunsuz kan transfüzyonudur (anti-A, anti-B). Bunu anti-kell gibi ABO dışı diğer güçlü antikorlar takip eder.

Semptomlar genelde spesifik değildir. Akut HTR’nin klasik triadı olan; hemoglobinüri, sırt ağrısı ve ateş nadiren gelişir. Ateşe ek olarak titreme, sırt-göğüs ve karın ağrısı, infüzyon yerinde ağrı, bulantı, kusma ve yaygın kanama görülebilir. Komadaki hastalarda ise bazen yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu yegane bulgu olabilir. Akut HTR geçiren hastaların plazmaları genellikle pembe renkli ve direkt coombs testi (DAT) pozitifdir.

### **SON SÖZ: Akut HTR KLİNİĞİ;**

Transfüzyonun başlanmasından hemen sonra ani gelişen anksiyete, ateş, titreme, sırt ağrısı, bulantı, kusma, başta dolgunluk hissi, yüzde kızarma, ekstremitelerde karıncalanma hissi, yan ağrısı, bronkospazm, nefes darlığı, siyanoz, taşikardi ve hipotansiyon ile karakterizedir.

### **Operasyon sırasında akut HTR geliştiğini nasıl anlayabilirim?**

Operasyon sırasında aşırı kanama, yaygın sızıntı şeklinde kanama, açıklanamayan hipotansiyon ve taşikardi ile kendi gösterebilir.

Akut HTR geliştiğinde transfüzyon hemen durdurulmalı ve damar yolu açık tutulmalıdır. Reaksiyona sebep olan ürün atılmamalı, tekrar çapraz karşılaştırma ve tiplendirme için kan bankasına geri gönderilmelidir. Hastanın bu arada hava yolu açıklığı ve hemodinamik açıdan stabilitesi sağlanmalıdır. İntravenöz %0,9'luk NaCl infüzyonu (SF) vakit geçirilmeden başlanmalıdır. Hastanın diğer kolundan alınan kan örneği ise plazma hemoglobini, direkt coombs testi, kan grubu ve çapraz karşılaştırma için tetkik edilmelidir.

Akut HTR'nin tedavisi hastaya idrar çıkışı saatte 100-200 mL/saat olacak şekilde sıvı verilmesi ve yoğun destek tedavisi sağlanması şeklinde özetlenebilir. Dopamin gibi vazopresör tedavi bazen gerekebilir. Ciddi böbrek yetmezliğinde hemodiyaliz gereksinimi olabilir.

### **Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu şüphesinde NE YAPMALIYIM ?**

- 1) Transfüzyona hemen son verilmeli
- 2) Doğru hastaya doğru ünitenin verildiği kontrol edilmeli (kayıt/ünite kontrol)
- 3) Hastadan idrar örneği ile, hem hasta hem de verilen kandan yeterli miktarda kan örneği alınmalı
- 4) Kan kültürü örneği gönderilmeli
- 5) Hemoliz varlığını belirlemek için testler yapılmalı: Hemoglobin/trombosit sayımı, kan LDH, bilirubin ve haptoglobin düzeyi, Coombs testi, plazma ve idrarda Hb tayini
- 6) Koagülasyon testleri çalışılmalı (erken dönemde normal):aPTT/PT, fibrinojen düzeyi, Fibrin yıkım ürünleri (D-dimer)
- 7) Kan merkezine kan örneği gönderilmeli: nakledilen üniteden ABO tip tayini, verici ünitesi örneğinden antikor tarama, verilen ünite ile alıcı serumunda (transfüzyon sonrası serum) çapraz karşılaştırma ve DAT çalışılmalıdır.

### **Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişti: NASIL TEDAVİ EDEBİLİRİM?**

- 1) Transfüzyona hemen son verilmeli (Reaksiyonun şiddeti; doz bağımlıdır)
- 2) Bol sıvı ve diüretik verilerek akut böbrek yetmezliği (ABY) önlenmeye çalışılmalı: Furosemid veya mannitol verilmeli.
- 3) Bikarbonat verilerek idrarın alkali yapılması (idrar pH >7.0), hemoglobinin asit hematin şeklinde böbrek distal tübüne çökmesini önleyebilir.
- 4) Koagülopati gelişmiş ise tedavi edilmelidir: Trombosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat verilebilir.
- 5) Ağır olgularda yüksek doz kortikosteroid, oksijen, dopamin gerekebilir.
- 6) ABY durumunda: hemofiltrasyon ve hemodiyaliz gerekebilir.
- 7) Terapötik eritrosit aferezi ile uyumsuz eritrositlerin sayısı azaltılabilir.

### **Akut HTR'yi nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?**

- 1) Kan grubu tayini ve antikor tarama testlerinin doğru ve eksiksiz yapılması
- 2) Çapraz karşılaştırma ve transfüzyon öncesi uygunluk testlerinin eksiksiz yapılması
- 3) Operasyona gidecek hastalara hasta bilgileri ve kan grubunu içeren bileklik takılması
- 4) Transfüzyon öncesi hasta bilgileri ile kan ürünü üzerindeki bilgilerin karşılaştırılması, kan grubu uyumuna bakılması
- 5) Kan verilen setten %0,9'luk NaCl dışında mayi verilmemesi

### **b. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR)**

Gecikmiş HTR: Kişinin daha önceki gebelik, transfüzyon ya da nakil gibi nedenlerle karşılaştığı yabancı eritrosit antijenleriyle yeniden karşılaşması sonucu gelişen anamnestik antikor yanıtını ifade eden, genellikle transfüzyon sonrası 2-10 gün içerisinde görülen ve hemolizin genellikle ekstrasvasküler olduğu bir transfüzyon reaksiyondur.

#### **SON SÖZ: Gecikmiş HTR;**

Transfüzyon sonrası 2-10 gün içerisinde gözlenen ekstrasvasküler hemolizdir.

Gecikmiş hemolitik reaksiyon 1:1900-6700 transfüzyonda bir görülür ve akut reaksiyondan çok daha hafif seyirli bir klinik gidişi vardır. Gelişen allo-antikorlar tipik olarak Rh (D, c, E, C ve e), Kidd (anti-Jk), Kell (anti-K), Duffy (anti-Fy) antijenlerine karşı gelişir ve transfüzyon öncesi taramalarda düşük titrelerde oldukları için tespit edilemezler.

#### **SON SÖZ: Gecikmiş HTR SEBEBİ;**

Sebepler sıklıkla Anti-Rh, anti-Kell, anti-Kidd, anti-Duffy antikorlardır. Bu olgularda ABO uyumsuzluğu söz konusu değildir.

Klinik olarak hafif ateş ile birlikte anemi, indirekt bilirübinde hafif artış ve periferik yaymada şistositler saptanabilir. Tanı sıklıkla yeni gelişen direkt coombs pozitifliği ve antikor tarama testlerinde yeni tespit edilen pozitiflik, hemoglobinin transfüzyon sonrası beklenenden daha az olması ve hemoliz bulgularının saptanması ile konmaktadır.

#### **SON SÖZ: Gecikmiş HTR KLİNİĞİ;**

Genellikle hafif seyirlidir. Ateş, anemi, sarılık ve şistositlerle karakterizedir.

Ciddi hemolizin yokluğunda tedavi gerekmez. Semptomatik olgularda intravenöz sıvı verilmesi genellikle yeterlidir.

**SON SÖZ: Gecikmiş HTR TEDAVİSİ;**

Genellikle intravenöz sıvı verilmesi yeterlidir.

Daha önce gecikmiş transfüzyon reaksiyonu gelişen hastalara yeni transfüzyon gerektiğinde mutlaka antikor tanımlama testleri yapılmalı ve bu antijeni içermeyen ürünler ile transfüzyon yapılmalıdır.

**SON SÖZ: Gecikmiş HTR ÖNLENMESİ;**

Transfüzyon öncesi uygunluk testleri eksiksiz bir şekilde yapılmalıdır. Antikor tarama testi pozitif ise mutlaka antikor tanımlama yapılmalıdır. Klinik önemi olan antikor tespit edildiğinde antijen uygun ürün verilmelidir.

## **2. FEBRİL HEMOLİTİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONU**

En sık görülen transfüzyon reaksiyonu olup tüm transfüzyonların yaklaşık olarak %1'inde görülür. Eritrosit transfüzyonlarında yaklaşık 1:330, trombosit transfüzyonlarında ise 1:20 oranındadır.

Eritrosit ya da trombosit transfüzyonunu izleyen 1-6 saat içerisinde ortaya çıkan genellikle titremenin eşlik ettiği, vücut ısısında başka türlü açıklanamayan en azından 1° C derece artışla karakterize bir reaksiyondur. Bazen de hafif dispne bu tabloya eşlik edebilir.

**SON SÖZ: FNHTR;**

Transfüzyon sırasında veya sonrası ilk 6 saat içinde titremeyi takiben ortaya çıkan yüksek ateş reaksiyonudur.

FNHTR iyi seyirli, sekel bırakmayan fakat hasta için rahatsız edici bazen de korkutucu olabilen bir reaksiyondur . Üstelik titreme eşlik etsin ya da etmesin ateş ciddi bir akut hemolitik reaksiyonunun ya da enfeksiyonun ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle transfüzyon sırasında ateş geliştiğinde transfüzyon durdurulmalı ve yaşamı tehdit edebilecek durumlar açısından araştırmalar başlatılmalıdır. Bazen ateş, altta yatan hastalığın veya başka enfeksiyonların belirtisi olabilir.

**SON SÖZ: FNHTR'da TANI nasıl konur?**

FNHR tanısı ateş yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konur.

### **Transfüzyon sırasında ateş geliştiğinde NE YAPMALIYIM ?**

- 1) Aksi ispat edilene kadar transfüzyon reaksiyonu olarak kabul edilmeli
- 2) Transfüzyona ara verilmeli
- 3) Öncelikle ateş nedeni sorgulanmalı: FNHTR, akut hemoliz, bakteriyel kontaminasyon, akut akciğer hasarı?
- 4) Transfüzyona devam etmeden önce hemolitik reaksiyon ve bakteriyel kontaminasyon olasılığından mutlaka uzaklaşmak gerekli
- 5) Başka bir neden düşünülüyorsa ileri tetkik yapılmalı ve transfüzyona devam edilmemelidir.

FNHTR'ye hem verici kaynaklı lökositler, hem de kan ürünlerinin depolanması sırasında ya da transfüzyonu sonrasında gelişen sitokin birikimi sebep oluyor gibi görünmektedir. Verici lökositleri ve alıcı antikoru arasında gelişen etkileşim verici lökositlerinden ya da alıcı monositlerinden IL-1 salgılanmasına neden olmakta bu da hipotalamustan prostaglandin E2 (PGE2) üretimi yoluyla ateşe sebep olmaktadır. Dolayısıyla transfüze edilen lökositlerin sayısı azaltılarak bu reaksiyonun sıklığı azaltılabilir.

### **SON SÖZ: FNHTR SEBEBİ;**

Verici trombosit, lökosit antijenleri ve plazma proteinlerine karşı gelişen immün reaksiyonlar ve TNF, IL-1, IL-6, PGE2 gibi sitokin artışıdır.

Her ünite tam kan ya da modifiye edilmemiş eritrosit ürünleri kabaca  $2-5 \times 10^9$  lökosit içerir. Total lökosit sayısı şayet  $5 \times 10^8$ 'in altına indirilebilirse FNHTR büyük ölçüde önlenir. Bu SF ile yıkama, dondurma ve degliserolizasyon, buffy-coatın çıkarılması ve filtreleme gibi değişik yöntemler kullanılarak çeşitli derecelerde başarılabılır. Evrensel lökosit azaltma kabaca eritrosit ya da trombosit ürünlerinden lökositlerin standardize edilmiş belirli bir saflık derecesine kadar uzaklaştırılması işlemi olarak tanımlanabilir. Genel olarak lökosit azaltma FNHTR, trombosit refrakterliği (HLA antijen alloimmünizasyonuna sekonder) ve de transfüzyonla ilişkili sitomegalovirus (CMV) geçişi riskini önlemeye yardımcı olur. Bu üç risk altındaki hastalarda lökoredüksiyon hem klinik olarak etkili hem de maliyet etkin bir yaklaşım gibi durmaktadır. Günümüzde en etkili lökoredüksiyon yöntemlerinden biri olan yeni kuşak filtrelerle lökosit sayısı  $5 \times 10^6$ , hatta genellikle  $1 \times 10^6$ 'nın altına indirilebilir. FNHTR'nin küçük bir bölümü yeni kuşak filtre (depolama sonrası) kullanılmasına rağmen yine de oluşabilir ki bundan depolama sırasında oluşan sitokin birikimi esas olarak sorumludur.

Lökosit azaltma işlemi kan ürünlerinin hazırlanmasından hemen sonra depolanma öncesi ya da yatak başında uygulama öncesi yapılabilir. Yatak başı uygulamanın yegane avantajı lökosit azaltılmış ürünün yalnızca gerektiğinde

kullanılması ve böylece gereksiz filtrasyon nedeniyle oluşan ek maliyeti azaltmasıdır. Buna karşın depolama öncesi lökosit azaltmanın avantajları ise hemen kullanılabilir olması, azalmış sitokin ve histamin içeriği (dolayısıyla daha az transfüzyon reaksiyonu), potansiyel olarak azalmış alloimmünizasyon, immün-süpresyon ve septik transfüzyon reaksiyonlarıdır. Söz konusu avantajları depolama öncesi lökosit azaltmayı tercih nedeni yapmaktadır. Aslında maliyet konusu hesaba katılmaz ise depolama öncesi lökosit azaltma tartışılmaz bir şekilde yatak başı uygulamadan üstündür. Kronik transfüzyon gerektiren hastalar, potansiyel kök hücre nakil alıcıları, önceden FNHTR geçiren hastalar, seronegatif ürün mevcut olmadığında CMV seronegatif hastalar ve kardiyak cerrahi geçiren (kardiyak reperfüzyon hasarını azalttığından) hastalar için kan ürünleri lökosit azaltma yapılarak verilmelidir.

### **LÖKOSİT AZALTMA İŞLEMİ nasıl yapılmalıdır?**

Filtrasyon yöntemi tercih edilir: Lökositler %99,9 (4-log) oranında arındırılabilir ( $<1 \times 10^6$  lökosit).

Depolama öncesi uygulanan filtrasyon işlemi; lökositlerden salınan sitokinlerin birikimi de önlenebilir. Yatak başı uygulanan filtrasyon işlemine göre daha etkindir.

Asetaminofen ve antihistaminik profilaksisinin transfüzyondan belli bir süre önce verilmesinin FNHTR ve alerjik transfüzyon reaksiyonlarını önlemede etkisiz olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

### **FNHTR gelişmesini nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?**

- Kan ürünündeki lökosit azaltılması
- İki kideden fazla FNHTR gözlenen kişilere sonraki transfüzyonda lökositten fakir kan ürünleri verilmeli
- Depolama öncesi filtrasyon (in-line): Lökositlerin sitokin üretmeden önce üründen uzaklaştırılmasını sağlar.
- Aferez yöntemi ile elde edilen lökosit azaltılmış ürün kullanımı
- Buffy-coat yöntemi ile hazırlanan kan ürünü kullanımı (Lökosit sayısının ve dolayısıyla sitokin üretiminin de az olması nedeniyle)

FNHTR'nin tedavisinde transfüzyon durdurulmalı ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu olup olmadığı dışlanmalıdır. FNHTR olduğu düşünülüyorsa antipiretik verilmeli, ancak trombositopenili hastalarda aspirinden kaçınılmalıdır. Ciddi üşüme titreme varsa düşük doz meperidin verilebilir. Şiddetli reaksiyonlarda transfüzyon durdurulmalıdır. Antihistaminikler kullanılmamalıdır.



### **SON SÖZ: FNHTR TEDAVİSİ;**

Antipiretikler: Asetaminofen, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) vb verilebilir. Aspirin kullanılabilir ancak trombositopenik hastalarda kullanılmamalıdır.

### **3. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI**

Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GVHH) kan transfüzyonunun nadir (1:750.000) görülen ancak %90'dan fazla ölümlü sonuçlanabilen bir komplikasyondur. Aslında GVHH allojenik hematopoetik kök hücre nakillerinin (AKHN) çok sık rastlanan bir komplikasyonu olsa da, kan transfüzyonuna ikincil gelişen GVHH ile karşılaştırıldığında çok daha az morbitide ve mortalite ile ilişkili bir durumdur.

TA-GVHH canlı immünkompetan verici lenfositlerinin alıcının antijen sunan dokularıyla etkileşimi sonucu oluşan ve esas olarak cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem (GİS) ve kemik iliğini etkileyen immünolojik bir transfüzyon reaksiyonudur. TA-GVHH'nın allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası görülen GVHH'den esas farkı (mortalitesinin daha yüksek olmasının yanı sıra) kemik iliği hücrelerinin de immün ataktan etkilenmesi nedeniyle semptomların daha erken çıkabilmesi ve kemik iliği aplazisine bağlı sitopenilerin gelişmesidir. AKHN sonrası gelişen GVHH'de kemik iliği verici kökenlidir ve bu nedenle verici lenfositlerinin saldırısından etkilenmez ve immünolojik bir saldırıya ilişkin bulgular gözlenmez. Ancak TA-GVHH'de kemik iliği en çok etkilenen lenfoid dokudur. TA-GVHH de kemik iliği aplazisi ve bununla ilintili durumlar ölümün asıl sebebidir.

### **SON SÖZ: TA-GVHH nasıl TANIMLANIR?**

TA-GVHH, verici kaynaklı canlı lenfositlerin alıcının lenfoid dokularına saldırısı sonucu meydana gelen immünolojik bir transfüzyon reaksiyonudur.

GVHH gelişebilmesi için transfüzyon sonrası alıcıya immün cevap oluşturma potansiyeli taşıyan canlı lenfositlerin geçmesi ve alıcının immün sisteminde kalıcı ya da altta yatan hastalık veya tedavilerle ilişkili geçici immün yetmezlik durumunun gelişmesi gerekir. Böylece bu lenfositler tarafından konakçıya ait dokuların yabancı olarak algılanması, gelişen immün yanıtla inflammatuar sitokinlerin artışı ve sonuç olarak NK hücrelerinin, makrofajların ve diğer T hücrelerinin yardımıyla konağa ait hedef dokuların hasara uğratılması bu süreçte birbirini izleyen basamaklardır.

## **SON SÖZ: TA-GVHH SEBEBİ;**

Verici kökenli T lenfositlerdir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, alıcının ağırlığının kg' ı başına yaklaşık  $10^7$  lenfosit sayısının TA-GVHH oluşturmak için gerekli olduğunu göstermektedir. Eriřkinlerde ise kan ürünlerinin TA-GVHH oluşturabilmesi için ürün başına lenfosit sayısı en az řu şekilde olmalıdır: tam kan ve eritrosit süspan-siyonu  $1-2 \times 10^9$ , aferez granülosit  $5-10 \times 10^9$ , aferez trombosit  $3 \times 10^8$ , yıkanmış eritrosit  $2.5 \times 10^8$ , dondurulmuş/ degliserolize eritrosit  $5 \times 10^7$  ve trombosit konsantreleri  $4 \times 10^7$ .

İlk kez 1965 yılında bir immün yetmezlikli hastada tanımlanmış olmasına rağmen immün yetmezliği olmayan ve özellikle haploidentik akraba dışı ya da akraba vericilerden yapılan transfüzyonlarla da görülebilir. GVHH, transfüze edilen verici lenfositlerinin konağa karşı bir immün yanıt oluşturmasından önce, alıcının immün sistemi tarafından yok edilmesi sayesinde çok nadir görülen bir reaksiyondur. Eğer HLA açısından aile üyelerinde olduğu gibi alıcı ve verici bir HLA haplotipini paylaşıyorsa (özellikle verici bu HLA haplotipi için homozigot ve alıcıda heterozigot ise) ya da kapalı toplumlarda olduğu gibi sınırlı bir haplotip çeşitliliği varsa (Japonya popülasyonunda olduğu gibi) sıklığı artmaktadır. Son dönemlerde kan ürünlerinin ışınlanmaya başlanması ve gönüllü vericilerin yaygınlaşmasıyla sıklığı azalmıştır.

## **TA-GVHH Nadirdir. ÇÜNKÜ;**

Transfüzyonların çoğunda verici lenfositleri, alıcının immün sistemi tarafından, konağa zarar vermeden önce ortadan kaldırılır ve TA-GVHH gelişemez. Bu koruyucu yanıt, verici ile alıcı arasında HLA paylaşımı var ise veya alıcıda immün yetmezlik var ise oluşamaz.

İlginç bir şekilde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) taşıyıcılarında ve hatta AIDS hastalarında bile immünsüprese bir durum olmasına rağmen TA-GVHH gösterilememiştir. Bundan dolayı bu hastalar için rutin ışınlanmış kan kullanımını önerilmez. Ülkemizde gönüllü verici azlığı ve akraba vericilerin yaygınlığı düşünöldüğünde TA-GVHH açısından artmış bir risk olduğu öngörülebilir.

TA-GVHH klinik bir tanıdır ve transfüzyon sonrası 4-30 gün içerisinde ateş, ciltte sıklıkla yaygın olma eğiliminde olan makülopapüler döküntü, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğu ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar ile kendini gösterir. Temel laboratuvar bulguları pansitopeni, bozulmuş KCFT ve diyarenin indüklediği elektrolit anormallikleridir.

### **SON SÖZ: TA-GVHH KLİNİĞİ;**

Transfüzyondan 4-30 gün sonra, ateş, makülopapüler cilt döküntüleri, ishal, sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme ve ağır bir sitopeni ile karakterizedir

Tanı başlangıçtaki semptomların görece hafif olması ya da bu semptomların altta yatan hastalığa atfedilmesi nedeniyle sıklıkla gecikir. Etkilenen bölgelerden alınan biyopsiler ile (çoğunlukla cilt biyopsisi) tanı doğrulanabilir. Tanıyı destekleyen histopatolojik cilt bulguları; epidermal mononükleer infiltrasyon, bazal membran dejenerasyonu ve eozinofilinin olmadığı bül formasyonudur. Eozinofilinin varlığı çoğunlukla ilaç erüpsiyonları ile ilişkilidir. Kesin tanı için alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin gösterilmesi gerekmektedir. Verici kaynaklı hücrelerin varlığı periferik kanda polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterilebilir.

### **SON SÖZ: TA-GVHH TANISI;**

Kesin tanı için etkilenen bölgelerden biyopsi yapılmalıdır. Alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin gösterilmesi gerekmektedir. Verici kaynaklı hücrelerin varlığı periferik kanda polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterilebilir.

TA-GVHH mevcut tedavi seçeneklerinin hemen hepsine oldukça kötü yanıt verir. Genellikle ölümcül seyredir. Kortikosteroidler, ATG, siklofosamid, metotreksat ve siklosporin gibi ajanlar denenmiştir ancak belirgin başarı sağlayamamışlardır. Ultraviyole ışınlaması, pentoksifilin, IL-1 antagonistleri, süksinilaseton gibi bir takım deneysel yaklaşımlar denenmiş olsalar da etkili bir tedavi seçeneğinin yokluğunda önleme stratejileri en önemli tedavi yaklaşımı olarak görünmektedir.

### **SON SÖZ: TA-GVHH TEDAVİSİ;**

Kortikosteroidler, ATG, siklofosamid, metotreksat ve siklosporin gibi immünesupresif ajanlar verilmelidir. Ancak asıl önemlisi, gelişiminin önlenmesidir.

TA-GVHH risk altındaki hastalarda ışınlanmamış tam kan, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, granülosit süspansiyonu ve dondurulmamış taze plazma verilmesi sonrası gelişebileceği için bu ürünlerin ışınlanması gerekir. Buna karşın dondurulmuş/degiserolize eritrositler, TDP ve kriyopresipitat verilmesi ile bu reaksiyon gelişmez.

### **Hangi kan ürünleri transfüzyonu sonrası TA-GVHH gelişmektedir?**

Hücresele içerikli kan ürünlerinin kullanımını sonucu gelişir.

- Tam kan
- Eritrosit süspansiyonu
- Trombosit süspansiyonu
- Granülosit süspansiyonu

Lökoreduksiyonun transfüzyonla ilgili alloimmünizasyonu bazı hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonlarını ve lökosit aracılığı ile geçen bazı enfeksiyonları azalttığı bilirse de TA-GVHH gelişimini tam olarak engelleyememektedir.

Risk taşıyan hastalarda kan ürünlerinin en az 25 Gy dozunda ışınlanması (cesium veya cobalt) önerilmektedir. Bu dozla lenfositlerin proliferasyon yetenekleri kaybolmakta ancak 50 Gy'in üzerindeki dozlar ise kan ürünlerinde bulunan hücrelerde hasar yaratabileceği için önerilmemektedir.

### **SON SÖZ: TA-GVHH ÖNLENMESİ;**

Işınlanmış kan ürünü kullanımı ile önlenemez. 25 Gy dozunda cesium veya cobalt ışınlanması önerilmektedir.

Tüm alıcılar için 1.derece ve 2. derece yakınlarından alınan hücresele kan ürünleri alıcı immünkompetan olsa bile ışınlanmalıdır. Taşıdığı yüksek lenfosit sayısı ve dolayısıyla yüksek risk taşıması nedeniyle her alıcı için granülosit süspansiyonları mutlaka ışınlanmalıdır ve vakit geçirilmeden verilmelidir. Tüm HLA uyumlu trombositler alıcı immünkompetan olsa da ışınlanmalıdır. Yine intrauterin dönemdeki transfüzyonlarda ve de T lenfositleri ilgilendiren immün yetmezliği olan tüm hastalara kan ürünleri ışınlanarak verilmelidir. Bunun dışında allojeneik ve otolog kök hücre nakli yapılanlara, Hodgkin hastalığı olanlara da hücresele kan ürünleri ışınlanarak verilmelidir. Uzamış immünsüpresif etkileri nedeniyle pürin analogu ilaçlarla (fludarabin, kladribin vb) tedavi edilen hastalara kan ürünleri ışınlanarak verilmelidir. Her ne kadar açık kanıt yoksa da benzer immünsüpresif etkiler gösteren bendamustin, klofarabin gibi ilaçları kullananlar ve de alemtuzumab kullananlara kan ürünleri ışınlanarak verilmelidir. Ancak rituxumab kullanımı için ışınlama önerilmez. Son zamanlarda at kaynaklı ATG'ye göre daha immünoşüpresif olan tavşan kaynaklı ATG kullanımının yaygınlaşması ile ATG kullanan aplastik anemili hastalarda ışınlanmış kan ürünü kullanılması önerilmektedir.

### **TA-GVHH önlemek için hangi durumlarda kan ürünü ışınlanmalıdır?**

- Allojeneik kök hücre alıcıları
  - Hazırlama rejiminden–nakil sonrası 6 aya kadar veya kronik GVHH yokluğunda lenfosit sayısı  $>1 \times 10^9/L$  olana kadar
- Allojeneik kök hücre vericileri
- Otolog kök hücre nakli hastaları
  - Kök hücre toplanmasında 7 gün önce-nakil sonrası 3 aya kadar
- HLA uygun vericilerden alınan kan ürünü
- 1. veya 2. derece akrabalarından alınan kan ürünü
- Hematolojik malignite (akut lösemiler, kronik lösemiler, MDS)
- Hodgkin hastalığı
  - Tedavinin her hangi bir aşamasında
- Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar
  - Fludarabin, kladrabin, klorafabin vb tedavinin herhangi bir aşamasında
- ATG, Alemtuzumab vb ilaçlarla tedavi edilen hastalar
- Konjenital immün yetmezlik hastaları
- İntrauterin transfüzyonlar

Işınlanmış kan ürünü raf ömrü 28 gün ile kısıtlıdır. Örneğin eritrosit ürünleri toplama sonrası 14 gün içerisinde ışınlanmış ise ışınlama yapıldıktan sonra 14 gün daha depolanabilirler. Bu nedenle kan ürünlerinin kullanılmadan hemen önce ışınlanması önerilir. Ayrıca beklemiş kanın hiperkalemi riski nedeniyle yenidoğan dönemdeki hastalar ve böbrek yetmezliği gibi hastalara 24 saat içinde verilmelidir ya da eritrositlerin yıkanması önerilmektedir. Raf ömrü 5 gün olan trombositler ise depolanma sonrası raf ömrü süresince herhangi bir zamanda ışınlanabilirler.

Yaygın olarak kullanılan gamma ışınlamasının yerini geliştirmekte olan ülkelerde son zamanlarda en az onun kadar etkili X ışınlaması almaya başlamıştır. Hatta gamma ışınlamasının daha pahalı olması, radyoaktivite nedeniyle güvenlik riski yaratması, daha çok düzenleyici ekipman gerektirmesi X ışınlamasını giderek tercih nedeni haline getirmiştir.

**SON SÖZ:** Işınlanmış kan ürünü raf ömrü 28 gün ile kısıtlıdır.

Her ne kadar TA-GVHH reaksiyonunu önlemede temel yöntem kan ürünlerinin ışınlanması olsa da bu yöntemin birkaç sakıncası bulunmaktadır. Örneğin ışınlanmış eritrositlerde hemolize neden olabilen permabilite artışı ve potasyum sızıntısı nedeniyle raf ömrü kısalmış (28 gün). Diğer bir sakınca da ışınlamanın TA-GVHH'yi engelleyebilmesine rağmen diğer immün aracılı reaksiyonlarda (örneğin alloantikör oluşumu gibi) etkisiz oluşudur.

Radyoaktivite ve yukarıda sıralanan sakıncaları nedeniyle, patojen azaltma protokolleri gibi alternatif arayışlar gündeme gelmeye başlamıştır. Patojen inaktivasyonu psörolen bazlı bileşikler ya da riboflavin gibi fotoaktif kimyasalların infüzyonundan sonra kan ürünlerinin ultraviyole ışınla muamelesini içerir. Başlangıçta patojen azaltma yöntemleri transfüzyonla geçen enfeksiyonları azaltma stratejileri olarak geliştirilmiştir. Bu yöntemin genel prensibi nükleik asitlerin modifikasyonu yoluyla hem patojenlerin hem de lökositlerin replikasyonunun engellenmesidir. Bu yöntem hem invitro hem de invivo çalışmalarda ışınlama kadar etkili bulunmuştur. Hatta TA-GVHH'yi engellemesinin yanı sıra allo-antikör oluşumunu azaltması ve sitokin aracılı etkileri engellemesi gibi ek yararları da olabilir .

Tablo 21. Transfüzyon ilişkili GVHH

- Kanda bulunan “T lenfositler” bu reaksiyona neden olabilir.
- Yaklaşık 1/750.000 transfüzyonda görülebilir.
- Genelde 4-30 gün içinde gelişir: Ateş, ciltte eritem, karaciğer ve böbrek yetmezliği, pansitopeni gözlelenebilir. Çoğunlukla ölümcül seyredir.
- HLA uygun akrabalarından yapılan transfüzyonlarda daha siktir.
- **Korunma:** Böyle bir risk taşıyan alıcılara (immün yetmezlikler, lösemiler, Hodgkin lenfoma, yenidoğan, 1. derece ve 2. derece akrabalar) verilen kan ürünleri ışınlanmalıdır.

#### 4. TRANSFÜZYONLA İLİŞKİLİ AKCİĞER HASARI (TRALI)

1980’lerden önce ciddi pulmoner hipersensitivite reaksiyonu olarak adlandırılan TRALI, transfüzyonun nadir ancak ölümlü sonuçlanabilen son derece ciddi bir komplikasyonudur. **Günümüzde transfüzyonla ilgili mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir.**

Tarihsel süreç içerisinde bu komplikasyonla ilgili değişik tanımlamalar yapıldıysa da en iyi anlaşılabilir ve en çok kabul gören tanımlama Amerikan Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Heart, Lung and Blood Institute; NHLBI) tarafından oluşturulan temelin üzerine 2004’de Kanada’da yapılan uzlaşma panelinde son şeklini almıştır. Bu son tanımlamaya göre TRALI kan ürünü verilmesi sırasında ya da izleyen 6 saat içerisinde yeni gelişen akut akciğer hasarı (ALI)/ akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmesi olarak tanımlanabilir. Eğer ALI ya da ARDS gelişimini açıklayabilecek ciddi sepsis, pnömoni, aspirasyon, çoklu organ travması, akciğer kontüzyonu gibi ek alternatif sebepler varsa o zaman “muhtemel TRALI” tanımı kullanılmalıdır. Tablo 22’de “TRALI” ve “Muhtemel TRALI” tanıları için önerilen kriterler özetlenmiştir.

## **SON SÖZ: TRALI nedir?**

Kan ürünü verilmesi sırasında ya da sonrası ilk 6 saat içerisinde akut akciğer hasarı veya akut solunum sıkıntısı sendromu gelişmesi durumudur.

TRALI sıklığı yaklaşık olarak transfüze edilen ürün başına 1/5000 ya da transfüzyon alan hasta başına yaklaşık % 0,04-0,1 olarak tahmin edilmektedir.

TRALI gelişimiyle ilgili risk faktörleri başlıca alıcıya ait ve kan ürünüyle ilişkili olmak üzere ikiye ayrılabilir. Alıcıyla ilişkili olarak, TRALI tüm yaş gruplarında görülebilir ve her iki cinste de eşit sıklıkta rastlanılır. Bununla birlikte TRALI açısından en yüksek risk yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hasta grubunda bulunuyor gibi gözükmektedir. Çok merkezli bir çalışmada TRALI için transfüzyon öncesi risk faktörleri olarak; yüksek IL-8 düzeyi, karaciğer cerrahisi, kronik alkol kullanımı, şok, zirveli pozitif hava basınçlı mekanik ventilatör kullanımı, sigara içimi ve pozitif sıvı dengesi saptanmıştır. Tablo 23’de ALI için risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 22. TRALI ve “Muhtemel TRALI” Tanı Kriterleri

### **1-TRALI Kriterleri**

A: Akut akciğer hasarı (ALI)

Akut başlangıç

Hipoksemi:  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg veya oda havasında  $SpO_2$  %90

PA Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon

Sol atrial hipertansiyona ait kanıtının olmaması (örnek dolaşım yüklenmesi)

B: Transfüzyon öncesi ALI olmaması

C: Transfüzyon sırasında ya da 6 saat içerisinde gelişmesi

D: ALI gelişimi için geçici alternatif risk faktörlerinin olmaması

### **2-Muhtemel TRALI Kriterleri**

A: ALI

B: Transfüzyon öncesi ALI olmaması

C: Transfüzyon sırasında ya da 6 saat içerisinde gerçekleşmesi

D: ALI gelişimi için geçici, belirgin alternatif risk faktörlerinin olması

Tablo 23. Akut akciğer hasarı (ALI) için risk faktörleri

Direk akciğer hasarı	İndirekt akciğer hasarı
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aspirasyon</li><li>• Toksik inhalasyon</li><li>• Pnömoni</li><li>• Akciğer kontüzyonu</li><li>• Boğulma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciddi sepsis</li><li>• Şok</li><li>• Multiple travma</li><li>• Yanık</li><li>• Akut pankreatit</li><li>• Kardiyopulmoner bypass</li><li>• İlaç aşırı dozu</li></ul>

TRALI ile kan ürünleri arasındaki ilişkiye bakacak olursak; plazma içeren kan ürünleri özellikle tam kan kaynaklı trombosit süspansiyonu ve hatta çok nadir olarak intravenöz immünglobülin preparatları da dahil olmak üzere, hemen hemen tüm kan ürünleri TRALI gelişimine sebep olabilir. Bunun dışında kadın verici ve çok doğum yapmış olma, üründe yüksek düzeyde anti-HLA sınıf 2 antikor varlığı ve yine üründe yüksek düzeyde insan nötrofil antikor (anti-HNA; anti-NA2, anti-NB1, anti-NB2) varlığı TRALI için risk faktörleridir.

### **SON SÖZ: TRALI SEBEBİ;**

Vericinin plazmasında bulunan HLA veya granülosit spesifik antijenlere karşı gelişmiş antikorlardır. Daha önce transfüzyon uygulanmış veya hamilelik öyküsü olan verici kaynaklı ürünlerde daha sıktır.

TRALI verici kaynaklı lökositlere karşı gelişmiş antikorların ve bazı solübl faktörlerin infüzyonu sonucu kompleman kaskadının aktivasyonu, pulmoner lökostat ve nötrofil aracılı akciğer hasarıyla ilişkili klinik bir durumdur. Klinik olarak ARDS'ye eş olan bu reaksiyonla ilgili bazı hayvan modellerinde bu iki klinik tablonun polimorfonükleer lökosit (PMNL) aracılığı ile gerçekleşen birbirinden bağımsız iki durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk durum pulmoner endotel hücrelerinin aktivasyonudur ki bu endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin artışına, PMNL'lerin endotel yüzeyinde toplanmalarına ve aktivasyona hazır hale gelmelerine neden olur. Genelde endotel hasarı aktif enfeksiyon ya da sepsis, kısa zaman önce geçirilmiş cerrahi, travma gibi altta yatan klinik durumla ilişkilidir. Bu ilk olayı daha sonra kan ürünü içerisinde bulunan bazı faktörlerin alıcı nötrofillerini aktive etmesi izler. Sonuçta bazı sitokinlerin, reaktif oksijen metabolitlerinin ve proteazların salınımı endotelial hasar, kapiller sızıntı ve akciğer hasarı ile sonuçlanır. Alıcıda nötrofil aktivasyonuna sebep olan faktörler alıcı nötrofillerine karşı gelişmiş antikorlar veya bazı biyoaktif lipidlerdir. Verici



kaynaklı lökosit antikorları alıcı nötrofilleri üzerindeki antijenlerle veya diğer bazı hücrelerdeki antijenlerle etkileştiğinde bu “immün TRALI” olarak bilinir. TRALI vakalarının %15’inde sorumlu bir antikor bulunamamıştır. Transfüze edilen ürün içerisindeki biyoaktif lipidler veya diğer solubl faktörler biyolojik cevap düzenleyicileri olarak etki gösterebilir ki bu antikor aracılığı olmayan mekanizma ile TRALI gelişimine neden olur ve “immün olmayan TRALI” olarak adlandırılır.

TRALI klinik bir tanıdır. Laboratuvar bulguları her ne kadar bu tanıyı desteklemeye yardım etse de şart değildir. TRALI kendini transfüzyonu izleyen ilk 6 saat içerisinde ve genellikle de ilk iki saati içerisinde sinsi başlangıçlı takipne, dispne, siyanoz ve kardiyak fonksiyonların normal olduğu pulmoner yetmezlik tablosu şeklinde gösterir. Radyolojik olarak PA akciğer grafisinde pulmoner ödemle uyumlu yaygın bilateral infiltrasyon izlenir. Tüm kan ürünleri ile TRALI izlenebilirse de TDP ve tam kan kaynaklı trombosit konsantreleri en sık bildirilen ürünlerdir.

### **SON SÖZ: TRALI KLİNİĞİ;**

Transfüzyon sonrası veya sonraki ilk 6 saat içinde ani gelişen dispne, takipne, ateş, siyanoz, hipotansiyon ve akciğerlerde yaygın infiltratif görünüm ile karakterizedir

Ayırıcı tanıda transfüzyon sonrası solunum sıkıntısı yaratabilecek hemolitik transfüzyon reaksiyonları, sepsis, anafilaksi gibi diğer sebepler ve özellikle de transfüzyonla ilişkili volüm yüklenmesi akılda tutulmalıdır. Genel bir kural olarak ateş, hipotansiyon, geçici lökopeni ve diürece cevapsızlık TRALI’yı düşündürürken volüm fazlalığını düşündüren juguler venöz dolgunluk, konjestif kalp yetmezliği öyküsü ve hipertansiyon transfüzyonla ilişkili volüm yüklenmesini akla getirir. Beyin natriüretik peptid (BNP) kardiyojenik pulmoner ödemle, kardiyak kökenli olmayı ayırt etmede faydalı bir belirteçtir. Ayırıcı tanı için yapılabilir.

### **SON SÖZ: TRALI AYIRICI TANISI;**

- Transfüzyonu takiben hızla başlayan ve solunum yetmezliği yapabilecek tüm nedenler; dolaşım yüklenmesi, anafilaktik reaksiyonlar, bakteriyel kontaminasyon ve hemolitik transfüzyon reaksiyonları dışlanmalıdır.
- Dolaşım yüklenmesi: Dakikalar-saatler içinde bulgu verir. Takipne, siyanoz, takikardi ve hipertansiyon ile karşımıza çıkar. Hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı arasında dengesizliğin görülmesi tanı koydurucudur. TRALI'dan farklı olarak diüretik ve ventilatör desteğine hızla yanıt verir.
- Anafilaktik reaksiyonlar: Bronkospazma bağlı solunum güçlüğü bulguları, kendini whezing, siyanoz ve ciddi hipertansiyon ile gösterir. Yüzde ve gövdede eritem ve ödem, baş-boyun-gövdede ürtiker plakları görülür. Transfüzyon başlar başlamaz oluşabilir. Çok az bir hacim bile yeterlidir. Kan ürününün içerisindeki proteine karşı gelişen reaksiyonlar neden olur.
- Bakteriyel kontaminasyon: Özellikle trombosit konsantreleri ateş, hipotansiyon, solunum güçlüğü, vasküler kollaps bulguları ile giden bakteriyel sepsise neden olabilir. Ürünün bakteriyel kültür sonucu ayırıcı tanıda gereklidir.
- Hemolitik reaksiyonlar: Bazı hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında solunum güçlüğü görülebilir. TRALI'den kan ve idrarda hemoliz bulgularının görülmesi ile ayırt edilir.

TRALI'nın spesifik tedavisi yoktur. TRALI'dan şüphe edildiğinde transfüzyon hemen durdurulmalı ve kan bankasına durum bildirilmelidir. Hemodinamik stabilitenin sağlanması ve erken mekanik ventilasyon ihtiyacının değerlendirilmesi, tedavinin ana unsurlarıdır. Hafif vakalarda nazal oksijen yeterli olabilir ancak vakaların %70'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekmektedir. Hipotansif vakalarda vazopressör ajanlar gerekebilir. Diüretik kullanımının belirgin faydası gösterilemediği gibi başlangıçta hemodinamik stabil hastalarda hipotansiyon sebebi olabilir. Kortikosteroid kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar olsa da prospektif çalışmaların olmayışı nedeniyle steroid tedavisi bugün için rutin önerilmemektedir.

### **SON SÖZ: TRALI TEDAVİSİ;**

Pulmoner ödem ve hipoksiye yönelik destekleyici tedaviler yapılmalı: Solunum desteği ve oksijen, kan gazlarının yakın takibi ve ağır olgularda mekanik ventilasyon (%70 olguda ihtiyaç var) gerekebilir. Bazı hastalar yüksek doz steroidden yarar görebilirler.

Çoğu hastada TRALI 48 saat içerisinde iyileşirken normal radyolojik bulguların gözlenmesi 4 günü alabilir. Bazı hastalarda da hipoksemi ve pulmoner infiltrasyon 7 güne kadar sürebilir.

TRALI mortalitesi %5-10 arasındadır. Buna karşılık kritik hasta grubunda mortalite belirgin olarak daha yüksektir. Birçok ALI vakasının aksine geri dönüşümsüz akciğer hasarı TRALI de beklenmez ve pulmoner fonksiyonlar genellikle düzelir .

Her ne kadar kan ürünlerinin yıkanması TRALI ile ilişkili mediatörleri kan ürününden uzaklaştırabilse de hem zaman alıcı hem de pahalı bir yöntemdir. Depolama öncesi lökoredüksiyon bazı lökosit ve trombosit aracılı mediatörleri azaltabilse de biyolojik cevap düzenleyicileri aracılığıyla gerçekleşen immün olmayan TRALI'yı önlemede etkili değildir. Gebelikle oluşan alloimmünizasyonun sonucu olarak kadınlar TRALI açısından daha yüksek riskli verici grubunu oluşturmaktadırlar. Bu epidemiyolojik veri sonrası cinsiyete göre verici kısıtlaması TRALI insidansını azaltmak için uygulanabilecek önemli bir stratejidir. TDP ve trombosit süspansiyonu gibi verici kaynaklı antikorları yüksek oranda içeren yüksek plazma içerikli ürünler 6 kat daha fazla TRALI gelişimi riski taşır. Klinik olarak kanıtı TRALI yaklaşık olarak her 5000 transfüzyonda bir olarak görülür. Her ne kadar erkek kaynaklı verici kullanımını destekleyen veriler gözlemsel tabiiatta çalışmalara dayansa da yine de ikna edicidir ve cinsiyete dayalı verici tercihi kullanımı muhtemelen artacaktır. Buna karşın bu yaklaşım birkaç sakıncayı içinde barındırır. Birincisi kan verici sayısı zaten azdır ve bu yaklaşım kan vericileri için negatif bir etki oluşturabilir. İkincisi bu yaklaşım kan ürünündeki TRALI'ye neden olan immün olmayan faktörleri etkileyemez ve alıcıya ait duyarlaştırıcı faktörlere de etkisi olmadığından sınırlı yarar sağlar. Havuzlanmış solvent deterjan plazma kullanımının da TRALI gelişimini azalttığı bilinmektedir ve bazı Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **SON SÖZ: TRALI ÖNLENMESİ;**

- Gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmalı.
- HLA antikor taraması: anti-HLA-3a, HLA-A2 ve HLA-B12 testleri tamamlanmadan kişiler verici havuzuna kabul edilmemeli.
- Multipar kadınların verici kullanımının engellenmesi: multipar kadınları yüksek TRALI oluşturma riskleri nedeniyle plazma vericisi olarak kabul edilmemeli.
- Yıkama: Majör cerrahi geçirecek hastalara verilecek kan ürünlerinin antikor, lipidler ve CD40L'den arındırılması için yıkanmalı.
- Kan ürünlerindeki plazma miktarının azaltılmalı.

## 5. ALLERJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Transfüzyonla ilişkili alerjik reaksiyonlar çok daha sık olan hafif ürtiker benzeri reaksiyonlardan çok daha nadir olan hipotansiyon, bronkospazm, stridor ve gastrointestinal semptomlarla karakterize hayati tehdit edici anafilaktik reaksiyonlara kadar geniş yelpazede görülebilir. Anafilaksi nadir, hayati tehdit eden akut bir komplikasyondur.

Ürtikeryal reaksiyonlar önceden duyarlanmış kişide verici solubl antijenleri nedeniyle gerçekleşir ve tipik olarak doz bağımlıdır. Mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına neden olarak ürtiker benzeri lezyonları oluşturur. Daha ciddi anafilaktik reaksiyonlar ise IgA eksikliği yanı sıra kompleman karşıtı antikolar ve insan lökosit antijenleri (HLA) gibi diğer plazma proteinleri ile daha da sık ilişkilidir.

### **SON SÖZ: Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu SEBEBİ;**

Plazma proteinlerine karşı reaksiyon sonucu gelişir. Plazma ve trombosit süspansiyonları ile daha sıktır.

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları plazma, eritrosit, trombosit, granülosit, kriyopresipitat ve gamaglobülin içeren ürünlerin transfüzyonu ile gerçekleşebilir ve transfüzyonun başlangıcını takiben birkaç saniye ile birkaç dakika gibi kısa sürede oluşabilir. Hızlı başlangıç karakteristiktir. Görülme sıklığı %1-3'dür. Literatürde değişik sıklık oranları bildirilmesine karşın alerjik transfüzyon reaksiyonları insidansı trombosit transfüzyonları için %3.7, eritrosit süspansiyonları için %0.15'dir. Trombosit transfüzyonlarının diğer kan ürünlerinden daha yüksek risk taşımasının nedeni bilinmemektedir.

### **SON SÖZ: Anafilaktik transfüzyon reaksiyonu SEBEBİ;**

Çoğunlukla IgA eksikliği olan kişilere IgA içeren kan ürünü verilmesidir.

Alerjik transfüzyon reaksiyonlarına sebep olan allerjenler IgA ve haptoglobulin (Hp) gibi plazma proteinleridir. Her ne kadar bu proteinler aracılı reaksiyonların bir kısmı çok ciddi reaksiyonlara yol açabilse de, gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çoğu IgA ilişkili reaksiyon IgA eksikliği (serum IgA <0,5 mg/L) olan kişilerde görülür ve bunların serumunda IgA ya/ya da subgruplarına karşı spesifik antikolar tespit edilebilir. IgA eksikliğine bağlı reaksiyonlar daha çok Avrupa ülkelerinde görülürken haptoglobulin eksikliği ile ilişkili olanlar ise daha sık Doğu Asya da görülmektedir. Bunların dışında nadir de olsa komplemanın C4 bileşeninin eksikliğine bağlı, Von Willebrand faktör eksikliğine bağlı, Faktör IX inhibitörü olan hemofili B hastasında FIX transfüzyonu sonrası ve verici aracılığı ile transfüze edilen bazı besin allerjenlerine karşı (örneğin yer fıstığı)

anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Yine TDP için viral inaktivasyon amacıyla kullanılan metilen mavisi kaynaklı anaflaktik reaksiyonlar görülmüştür. Son zamanlarda elde edilen kanıtlar, alerjik reaksiyonla ilişkisini öngörmede alıcıya ait faktörlerin ürüne ait faktörlerden daha belirleyici olduğu ve önleme stratejilerinin ciddi reaksiyon eğilimine sahip bu hastalara yönelik olması gerektiği yönündedir.

### **SON SÖZ: Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu KLİNİĞİ;**

Döküntü ve kaşıntı ile karakterizedir. ATEŞ yoktur.

IgE, mast hücreleri ve histamin anaflaktik reaksiyonlarda primer rol oynayan faktörler olmasına rağmen IgG aracılı sistemik anafilaksi reaksiyonları da hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu reaksiyonlarda histaminden ziyade platelet aktive edici faktör (PAF) ana kimyasal mediyatördür ve ayrıca bazofil nötrofil ve monositler reaksiyonun başlangıcında önemli rol oynarlar. Alerjik reaksiyon gelişiminde kabul edilen bir alternatif mekanizma da, kan ürünlerinin depolanmaları sırasında üründe biriken inflamatuvar sitokinler, kemokinler gibi biyolojik cevap düzenleyicilerinin transfüzyonu ile alerjik reaksiyonların gelişmesidir .

Transfüzyon sonrası ciddi bir anaflaktik reaksiyon gelişirse IgA ve haptoglobine karşı plazma protein antikor seviyeleri ve bu proteinlerin plazma seviyeleri ölçülmelidir. Eğer allerjen ve de antikorlar tespit edilemiyorsa yine de reaksiyonun alerjik tabiatta olup olmadığı bazı testler kullanılarak saptanabilir. Bunlardan biri triptaz ölçümüdür ki bu enzim mast hücrelerinin sekretuar granüllerinde bol miktarda bulunmaktadır. Her ne kadar alerjik reaksiyonun faydalı bir belirteci olsa da triptaz ölçümü ile ilgili birkaç sakınca bulunmaktadır. Birincisi triptazın yarı ömrü dolaşıma salındıktan sonra 2 saattir ve bu süre hastanın serum örneğini test etmek için çok kısadır. İkincisi az miktarda triptaz alerjik reaksiyonun diğer aracısı olan bazofiller tarafından da üretilmektedir. Alerjik reaksiyonu saptayan diğer bir test de bazofil aktivasyon testidir (BAT) ki bu test hastanın kan örneğinin çalışılması açısından zamansal kısıtlama içermez. Bu testte hastanın tam kan örneği bir allerjenle inkübe edilir ardından bazofil aktivasyonu akım sitometri yöntemi kullanılarak aktivasyon belirleyicileri ve hücre degranülasyonunun göstergeleri olan CD63 veya CD 203c düzeyleri ölçülerek belirlenmeye çalışılır.

### **SON SÖZ: Anaflaktik transfüzyon reaksiyonu KLİNİĞİ;**

Anafilaksi transfüzyon başladıktan çok kısa bir süre sonra başlar. Birkaç mililitre plazma verilince dahi görülebilir. Ateş genellikle yoktur.

Her ne kadar trombosit transfüzyonu sonrası gelişen alerjik reaksiyonun sebebinin ürün içerisindeki plazma proteinleri ve onlarla ilişkili antikorlar ya da biyolojik yanıt düzenleyicileri ile ilişkili olup olmadığı bilinmiyorsa da ürün içerisindeki plazmanın azaltılması alerjik reaksiyon gelişim riskini azaltmaktadır. Bu da buffy-coat yöntemi ile hazırlanmış trombosit kullanımı ya da aferez trombosit kullanımı gibi çeşitli yöntemlerle sağlanabilir. Bunun dışında diğer bir önleyici yöntemde yıkanmış trombosit kullanımıdır. Yıkanmış trombosit kullanımı plazma içeriğini diğer yöntemlere göre daha belirgin bir oranda azaltabilir ve alerjik reaksiyon gelişim riskini belirgin olarak düşürür. Ancak bu yöntemin bazı sakıncaları bulunmaktadır: 1) her ülkede onay almış bir yöntem değildir, 2) zaman alıcı bir yöntemdir, 3) yıkama plazmanın antimikrobiyal aktivitesini azaltabilir, 4) yıkama sonrası önleyici etkisinin süresi bilinmemektedir, 5) yıkama sonrası trombosit miktarı yıkanmamış ürünün %80-85'idir. Dolayısıyla ürün kaybına yol açabilen bir yöntemdir.

Eğer hasta ürtiker benzeri hafif bir reaksiyon gösterdiyse transfüzyon sürdürülebilir. Ancak ürtikerin daha ciddi bir reaksiyonun ilk belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda eğer ürtiker geriliyorsa dispne, hipotansiyon yoksa transfüzyona kaldığı yerden devam edilebilir. Tekrarlayan hafif alerjik reaksiyonlarda antihistaminik profilaksinin faydası gösterilemediğinden hastada transfüzyon öncesinde kullanımı önerilmemektedir. Eğer reaksiyon tekrarlırsa sistemik antihistaminik verilir ve transfüzyon hızı azaltılır.

### **SON SÖZ: Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu TEDAVİSİ;**

Antihistaminik verilir. Transfüzyonun durdurulmasına gerek yoktur

### **SON SÖZ: Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonunu ÖNLEME;**

Tekrarlayan vakalarda transfüzyon öncesi sistemik antihistaminik verilmelidir.

Ciddi alerjik transfüzyon reaksiyonlarında transfüzyon hemen durdurulmalı, anjiödem ve hava yolu obstrüksiyonu varlığında hastanın hava yolu açıklığı sağlanmalı ve epinefrin intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Ayrıca parenteral sıvı desteği steroid uygulanması ve bronkodilatör tedavi de göz önünde bulundurulması gereken destek tedavi uygulamalarıdır.

IgA eksikliği dışındaki orta şiddette ya da ciddi alerjik reaksiyonların varlığı söz konusu ise ve hastaya tekrar transfüzyon yapılması gerekli ise hasta monitörize edilmeli ve resüsitasyon olasılığı göz önünde bulundurulacak şekilde hazırlık yapılmalıdır. Her ne kadar kanıt düzeyi düşük olsa da antihistaminik profilaksi bu gruba önerilmektedir. Yine bu grupta transfüzyon yıkanmış eritrositler ve trombositlerle yapılmalıdır.

IgA eksikliği olan ve daha önce alerjik reaksiyon geçiren kişilere IgA yetmezliği olduğu bilinen vericilerden alınan ürünler ya da yıkanmış eritrosit süspansiyonları (ikinci tercih) verilebilir.

**SON SÖZ: Anafilaktik transfüzyon reaksiyonu TEDAVİSİ;**

- İnfüzyona son verilmeli
- ACİL anafilaksi tedavisi yapılmalı: adrenalin, antihistaminik, steroid verilmeli

Trombosit, granülosit ve plazma gibi ürünler gerektiğinde ise bu ürünler tam IgA eksikliği olduğu bilinen vericilerden hazırlanarak verilebilir.

**SON SÖZ: Anafilaktik transfüzyon reaksiyonunu ÖNLEME;**

- IgA eksikliği olan kişiden hazırlanan kan ürünü kullanılmalı
- Yıkanmış kan ürünü kullanılmalı

IgA eksikliği olan ve daha önce alerjik reaksiyon öyküsü olmayan hastalar için transfüzyon bireysel temelde değerlendirilmelidir. Eğer acil transfüzyon gerekiyorsa standart kan ürünleri bu koşullarda sıkı bir gözlem altında verilebilir.

## **6. TRANFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNMODULASYON (TRIM)**

Allojenik kan transfüzyonu sırasında alıcıya hem solubl, hem de hücre ilişkili formlarda olmak üzere çok sayıda yabancı antijen nakledilir. Bu antijenlerin alıcının dolaşımında bulunması kişinin immün sisteminde değişikliklere sebep olur ve bu durum transfüzyon ilişkili immünmodulasyon (TRIM) olarak tanımlanır. TRIM ilişkili ilk bulgular, 1973 yılında kan nakli yapılan renal nakil hastalarında renal allograft ömründe iyileşmeye dair kanıtlar elde edilmesi üzerine ortaya çıkmıştır.

Allojenik kan transfüzyonunun hem immünmodülatör, hem de proinflamatuar etkilerinden neyin sorumlu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, günümüze kadar yapılan çalışmalarda öne sürülen hipotezlerde 1) allojenik mononükleer hücreler, 2) lökosit granülleri veya membranlarından, depo halinde bekleyen eritrosit veya trombosit süspansiyonlarına salgılanan solubl biyolojik cevap düzenleyicileri, 3) allojenik plazmada bulunan HLA sınıf I peptidler sorumlu tutulmuştur.

TRIM etkisi için lökositlere ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Kao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelere verilen verici kökenli lökositler ile farelerde immünsüpresyon oluşturulmuştur. Blajchman ve Bordin'in yaptığı hayvan çalışmalarında da, allojenik kan transfüzyonu sonrası allojenik lökositlere bağlı tümörde büyüme etkisi yarattığı gözlenmiştir. Alıcı ve verici arasındaki HLA

uyumu, dendritik antijen sunan hücreler dahil olmak üzere allojenik verici lökositlerinin devamlılığını sağlar. Bu kadar uzun süre az sayıda da olsa verici hücrelerinin engraftmant ve sağkalımı (mikrokimerizm) TRIM'den sorumlu olabilir. Lee ve arkadaşları verici lökositlerinin allojenik kan transfüzyonundan 1.5 yıl sonra bile halen alıcıda bulunabildiğini göstermişlerdir. Transfüzyona bağlı mikrokimerizm, travma hastalarında gözlenmiştir. Ciddi travma nedeniyle hospitalize edilmiş olan hastaların yarısında taburculuk sırasında transfüzyon ilişkili mikrokimerizm saptanmıştır. TRIM etkisi hücrel kan ürünlerinin depolanma öncesi filtrasyonu ile azaltılabilir.

### **SON SÖZ: TRIM SEBEBİ;**

- İmmünsüpresif etki daha çok verici lökositleri ve plazmasından kaynaklanır.
- Kandaki lökositlerin, özellikle depolanma öncesinde uzaklaştırılması ile bu etkilerin kaybolduğu bildirilmektedir.

Depolanma sırasında hasarlanan lökositlerin içindeki granüller zamanla ortama salınır. Nielsen ve arkadaşları, histamin, eozinofilik katyonik protein, eozinofil protein X, myeloperoksidaz ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in depolanmanın 0-35.günleri arasında, 3-25 kat artabildiğini göstermişlerdir. Histamin, eozinofilik katyonik protein, eozinofil protein X, nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederken, histamin immünregülasyonda görev alır ve eozinofilik katyonik protein ile eozinofil protein X immüsupresyon ve doku hasarına da sebep olabilmektedir. Bu etkinin de önlenmesi için depolanma öncesi veya sonrası lökosit azaltma işlemi yapılması gerekir.

Solubl HLA proteinleri ve immünreaktif HLA peptidleri TRIM etkisinden sorumlu tutulmuştur. Solubl HLA antijenlerini içeren allojenik plazma alıcının timik dolaşımına girer ve bu durum allojenik verici antijenlerine karşı yönelmiş olan alıcı T hücrelerinin klonal delesyonu ile sonuçlanabilir. Allojenik plazmada dolaşan solubl HLA peptidlerinin TRIM etkisi ancak otolog transfüzyon yapılarak engellenebilir.



### **Muhtemel TRIM mekanizmaları nelerdir?**

- Klonal delesyon
- SÜpresör T hücrelerin uyarılması (düşük CD4/CD8 oranı)
- Anti-idiotipik antikor gelişimi
- Doğal öldürücü (NK) hücrelerinin baskılanması
- Miks mikrokimerizm
- Soluble plazma faktörleri (sHLA veya sFas ve FasL)
- İnflamatuvar cevapta değişiklikler oluşması
- CD-200 reseptör sinyali
- Antijen sunumunda defekt
- Diğer nedenler

Transfüzyonun tümör gelişimi üzerine etkisi ile ilgili yaklaşık 90 çalışma incelenmiş olup, bunlar; 1) Kolorektal kanser (n=30), 2) Baş-boyun kanseri (n=14), 3) Meme kanseri (n=10), 4) Mide kanseri (n=8), 5) Akciğer kanseri (n=8), 6) ve diğer kanserler (n=20) şeklinde özetlenebilir. Bu çalışmaların 55'inde tümör gelişimini olumsuz etkilediği, 35'inde herhangi bir etkisinin bulunmadığı ifade edilmiştir. TRIM'un kanser nüksü üzerine etkisi ile ilgili üç randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. İki çalışmada, buffy coat azaltılmış allojeneik eritrosit transfüzyonu, preoperatif otolog eritrosit transfüzyonu ile karşılaştırılmıştır ve kanser nüksünün artmadığı gözlenmiştir. Üçüncü çalışmada ise, depolanma öncesi lökofiltrasyon yapılan eritrositlerin transfüzyonu ile buffy coat azaltılmış eritrosit transfüzyonu karşılaştırılmıştır. Kanser nüksü ve postoperatif enfeksiyon açısından fark saptanmamıştır.

Kardiyak cerrahi yapılan hastalarda yapılan çalışmalarda da depolanma öncesi lökosit depleasyonu yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında postoperatif enfeksiyon riski açısından değişiklik gözlenmemiştir. Ancak bu çalışmaların sonucunda lökosit depleasyonu yapılmış eritrosit transfüzyonu alan hastaların transfüzyon sonrası 3 aylık mortalitelerinin daha az olduğu saptanmıştır

Opelz ve arkadaşlarının renal nakil ile ilgili bulgularından sonra, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yer alan 14 nakil merkezinden, kadavra vericisi olan 423 renal nakil hastasının alındığı benzer bir çalışma rapor edilmiştir. Hastalar eritrosit süspansiyonu verilenler ve verilmeyenler olarak ikiye ayrılmıştır. Birinci yılın sonunda renal allograft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda %90, yapılmayanlarda %82 (p=0,02), beş yılın sonunda renal allograft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda %79, yapılmayanlarda %70 (p=0,025) olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, TRIM insanlarda renal allograft sağkalımı uzatmak gibi pozitif etkilerinin yanında, çok sayıda negatif etkilerinin de olduğu bir biyolojik fenomendir. Şu ana kadarki bilgilerimiz TRIM etkisini azaltabilmek için üniver-

sal lökosit deplesyon yapılmasının sadece kardiyak cerrahi hastalarında faydalı olduğunu desteklemektedir.

### **Lökosit azaltılmasının faydaları nelerdir?**

Kanıtlanmış etkinlik:

1. Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu (FNHTR))
2. Trombosit refrakterliği
3. CMV enfeksiyonu

Muhtemel etkinlik:

1. "Post-op" bakteriyel enfeksiyon
2. "Post-op" mortalite

Aşağıdaki riskleri azaltabilir:

1. HTLV ve diğer viral geçişler
2. Bakteriyel sepsis
3. Tümör gelişimi

## **7. POSTTRANSFÜZYON PURPURA**

Post-transfüzyon purpura (PTP) ilk kez Shulman ve arkadaşları tarafından kan transfüzyonu sonrası 1 hafta içinde gelişen ciddi megakaryositik trombositopenik purpura olarak tanımlanan nadir (1/200.000-1/700.000) bir durumdur.

### **SON SÖZ: PTP;**

Transfüzyon sonrası gelişen immün trombositopenidir.

Genellikle daha önceden gebelik ile sensitize olmuş olan kadınlarda görülür. Eritrosit, granülosit ve trombosit transfüzyonu sonrası görülebilir. Mekanizma tam olarak anlaşılammakla birlikte, transfüze edilen trombositler ile hasta serumunda bulunan trombosit antikorlarının (anti-HPA-1a, 1b, 3a, 3b, 4a, 5a, 5b, 15) reaksiyona girmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu antikorlar hem verici trombositlerinin hem de kişinin kendi trombositlerinin yıkımına neden olur. Bu nedenle trombositopeniyi düzeltmek için trombosit süspansiyonu verilmesi önerilmemektedir.

### **SON SÖZ: PTP SEBEBİ;**

Trombositlere karşı gelişmiş antikorlardır (anti- HPA).

Sıklıkla HPA-1a negatif kişilere transfüzyon yapıldıktan sonra 5 ila 12 gün sonra anti-HPA1 antikorlarına bağlı immün kökenli trombositopeni (<100.000/

$\mu$ L) gelişir. Mukoz membran kanaması, epistaksis, GIS kanama ve üriner sistem kanaması ile kendini gösterir. Hayatı tehdit edici kanama çok nadirdir. En önemli mortalite nedeni intrakranial kanamadır. Mortalite oranı %0-13 arasında değişir.

### **SON SÖZ: PTP KLİNİĞİ;**

Trombositopeniye bağlı mukoz membran kanamaları ve purpuralarla kendini gösterir.

Kesin tanı için hastada trombosit alloantikörlerinin ve hastanın trombositlerinde antikörlerin reaksiyona girdiği antijenlerin olmadığı gösterilmesi gerekir. Tüm trombosit antijenleri PTP oluşumunda etkili olabilese de en sık görülen eksiklik HPA-1a'dır. Ayırıcı tanıda ITP, sepsis, DIK, kemik iliği yetmezliği, ilaç ile ilişkili trombositopeni, heparin ile ilişkili trombositopeni (HIT) düşünülmelidir.

**SON SÖZ:** PTP şüphesinde hayatı tehdit eden kanama olmadıkça trombosit verilmemelidir. Kesin tanı için ilgili HPA yokluğu ve alloantikörü gösterilmelidir.

Genellikle 10 gün ile 2 ay (ortalama 2-4 hafta) içerisinde kendiliğinden düzelir. Tedavi gerektiğinde yüksek doz intravenöz immunglobulin (IVIG) ve plazmaferez kullanılabilir. İntravenöz immunglobulin (IVIG) ilk basamak tedavi olarak 2 gr/kg 1 gün veya 0.4 gr/kg/ 5 gün süreyle verilebilir. Plazmaferez tedavisi ile etken olan antikörler kandan uzaklaştırılabilir. Plazma değişimi oldukça faydalı bir yöntem olup ortalama 12 günde yanıt alınmaktadır. Replasman sıvısı olarak TDP kullanımı ile düzelme daha çabuk olmaktadır. Prednizolon 2 mg/kg/gün uygulaması ile klinik tablo 1 hafta içerisinde normale döner. Hayatı tehdit eden kanamalarda splenektomi yapılabilir. Trombosit transfüzyonu genelde etkisizdir. Ancak yaşamı tehdit eden kanama durumunda; HPA1a (-) platelet verilebilir.

### **SON SÖZ: PTP TEDAVİSİ;**

- 1) İntravenöz immunglobulin
- 2) Terapötik plazmaferez
- 3) Prednizolon
- 4) Splenektomi

### **SON SÖZ: PTP ÖNLENMESİ;**

- HPA-1a negatif eritrosit veya trombosit verilmelidir.
- Lökositin fakir ürünler transfüze edilmelidir.

## 8. ALLOİMMÜNİZASYON

### a. Eritrosit alloimmünizasyonu

Her bir eritrosit ünitesinde alıcı ve verici arasında yüzlerce antijen uyumsuzluğu olmasına rağmen, kronik transfüzyon alıcılarının %2-8'inde eritrosit alloantikörleri gelişir. Diğer minör eritrosit antijenlerinin aksine, Rh (D) maruz kalan hastaların %30-80'inde anti-D antikoru gelişir. Eritrosit alloantikörleri uyumlu, antijen-negatif eritrositlerin bulunmasını zorlaştırabilir. İlave olarak, geçmiş HTR veya geçmiş serolojik transfüzyon reaksiyonu riskini arttırabilir. Antijenik farklılıklar, doz ve transfüzyon sıklığı ve alıcının bağışıklık durumu alloimmünizasyon oranlarını etkilediği düşünülen faktörlerdir.

**SON SÖZ:** Kronik transfüzyon alıcılarının %2-8'inde eritrosit alloantikörleri gelişir.

Majör histokompatibilite kompleksini (MHC) kodlayan HLA belirli bir peptidin T-hücresine sunulması için uygun olmalıdır. Bir çalışmada Fy<sup>a</sup> ile immünize olmuş hastalarda HLA DRB1\*04 sıklığının %100 olduğu ve bu nedenle Fy<sup>a</sup> kan grubu antijeni için belli bir HLA kısıtlaması olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, HLA DRB1\*01 ve DQB1\*05 sıklığı Jk<sup>a</sup> yanıt veren hastalarda vermeyen hastalara göre belirgin şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Buna karşılık, Rh(D)'ye yanıt HLA ile sınırlı değildir. Sonuç olarak bazı eritrosit antijenlerine karşı alloantikör oluşturmak için özel HLA tipine sahip olmak gerekse de bu durum çoğu zaman tek başına yeterli değildir.

Alıcılar Rh(D) eritrositlerine çoklu maruziyet sonrası anti-D oluşturma ve oluşturmama durumuna göre “yanıt veren” veya “yanıt vermeyen” olarak ikiye ayrılırlar. Bu bulgular hayvan çalışmalarında gözlenmiştir. Yanıt vermeyen hayvanların artmış regülatuar T hücre fonksiyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular aynı genetik kökenden ve aynı tür transfüzyonu alan farelerde ekzojen alıcı faktörlerinin eritrosit alloimmünizasyon oranını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Alloimmünizasyon oranları hastalık durumu ile değişkenlik göstermektedir. Örneğin orak hücreli anemili hastalarda alloimmünizasyon oranı %40'lara yaklaşmaktadır. Bu oranlar fenotip uygun ürünlerin artan sıklıkta kullanımı nedeniyle giderek azalmaktadır. Orak hücreli anemi inme-önleme çalışmasında kronik transfüzyon alan orak hücreli anemili hastaların ünite başına %3 olan alloimmünizasyon oranı C, E ve Kell uygun ünitelerin kullanımı ile ünite başına %0.5'lere düşmüştür. Orak hücreli anemi hastalarında ki bu yüksek alloimmünizasyon oranının hastalığın kendisi ile ilişkili kronik inflamasyonun bir parçası olup olmadığı tartışmalıdır.

## **b. HLA alloimmünizasyonu**

Trombosit direncinin en yaygın immün nedeni HLA sınıf I antikorlardır. Bu antikorlar transfüze edilen kan ürünlerindeki lökosit ya da trombositlerin yüzeyindeki HLA sınıf-I antijenlerine maruz kalımdan sonra oluşur.

TRAP çalışması HLA sınıf-I alloimmünizasyonu azaltmada lökosit azaltılmış ürünlerin faydalı olduğunu göstermiştir. Lökosit azaltılmış ürün kullanımı sonrası HLA-sınıf-I alloimmünizasyonunda %17'lik bir azalma gözlenmiştir. Ancak lökosit depleasyonu yapılmayan grupta ise alloimmünizasyon oranı %45 olarak bildirilmiştir.

TRAP çalışma grubu analizi:

- Trombositlerin UVB ile ışınlanması trombosit alloimmünizasyonunu önlemede lökosit filtrasyonu kadar etkilidir.
- Tek verici lökosit azaltılmış trombositler, havuzlanmış random lökosit azaltılmış verici trombositlerine göre daha avantajlı değildir.
- Lökosit azaltma veya ultraviyole daha önce gebelik veya transfüzyonla antijene maruz kalanlarda da faydalıdır.
- Alloimmünize hastalarda HLA-uyumlu veya çapraz karşılaştırma uygun trombosit transfüzyonu potansiyel bir seçenektir. Ancak, bu ürünler verici ve alıcı arasında HLA benzerliği nedeniyle TA-GVHH önlemek için ışınlanmalıdır.

## **c. HPA alloimmünizasyonu**

Daha az yaygın olarak, trombosit direnci trombosit antijenlerine (HPA antikorlar) karşı meydana gelen antikorların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çalışmaların çoğunda HPA alloimmünizasyon sıklığı çok sayıda transfüzyon almış hastalarda %2-10 arasında bildirilmektedir. HPA alloimmünizasyonu öncelikle HPA-1b ve HPA-5b antijenlere karşı oluşur. Bernard-Soulier sendromu ve Glanzmann trombastenili hastalar trombosit GPIb/IX/V ve GPIIb/IIIa'ya immünize olabilir. TRAP çalışmasında HPA alloimmünizasyonu sıklığı (% 8) lökosit azaltması ile değişmemiştir.

## **d. Trombosit direnci olan hastaların takibinde uygulanması önerilen strateji**

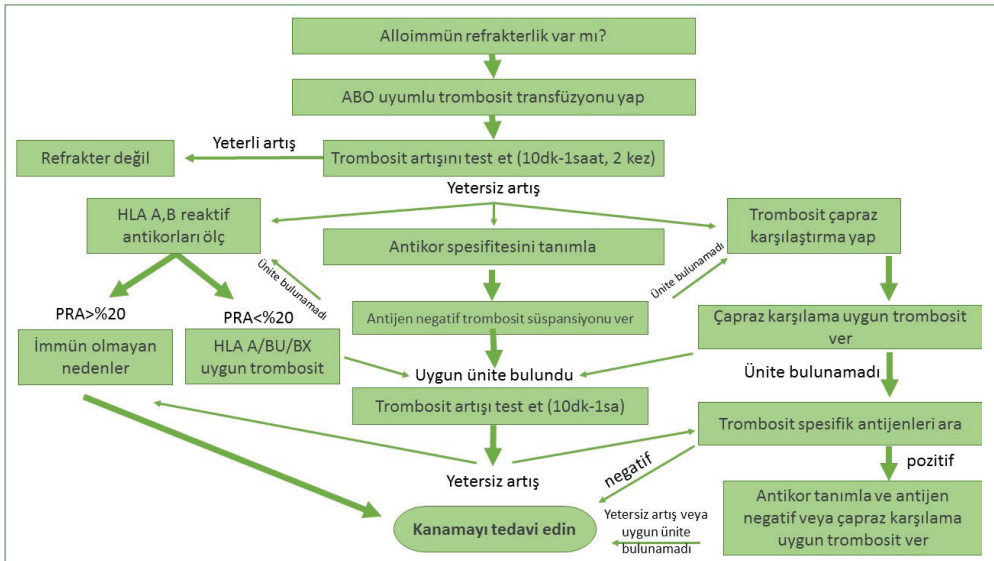
- ABO uygun trombosit transfüzyonu yapın.
- Doğru dozda trombosit süspansiyonu verin.
- 48 saatten yaşlı olmayan trombosit süspansiyonu verin.
- Çapraz karşılaştırma ya da HLA-uyumlu trombositlerden hangisinin verileceğine karar verin.
- HLA-uyumlu ya da çapraz karşılaştırma uygun trombositlerden birine istenilen artış elde edilene kadar devam edin.

- Hastanın çapraz karşılaştırma ya da HLA-uyumlu trombositlerden biri ya da ikisine karşı spesifik antikor olup olmadığını test edin.
- Eğer hasta HLA-uyumlu ya da çapraz karşılaştırma uygun trombosit transfüzyonuna cevap vermez ise bu önlem trombosit transfüzyonu hakkında geleceğe dair kararlar almak için değerli olabilir.
- Hastanın vankomisin vb. gibi, ilaca bağlı antitrombosit antikoruna neden olan ilaçlar kullanıp kullanmadığını öğrenin. Eğer kullanıyorsa, trombosit antikor testi yapın.
- Bazı hastalar HLA-uyumlu ya da çapraz karşılaştırma uygun trombositlerin ikisine de cevap vermezler. Bu hastalar sıklıkla KHN sonrası engraftmanı yetmezliği olan, GVHH olan septik ya da şiddetli sitopeni komplikasyonları olan hastalardır. Bu hastalarda trombosit düzeyini artırmak için sık uygulanan diğer bir yaklaşımda uygulanacak trombosit dozunu iki ya da 3 tek-verici veya her gün 20-30 random verici oranında artırmaktır.

Trombosit direnci olan hastaların tedavi ve takibinde önerilen strateji Şekil 1'de özetlenmiştir.

### e. Trombosit direnci ve kanaması olan hastaların takibi

- Daha sık trombosit transfüzyonları verin (örneğin her 4-8 saatte bir 3-4 trombosit konsantresi).
- İntravenöz IgG geçici olarak post-transfüzyon trombosit sayılarını artırabilir.
- Fibrinoliz inhibitörleri oluşan pıhtıların stabilitesini artırabilir.
- Rekombinant FVII bazı hastalarda kanamayı kontrol edebilir.



Şekil 1. Trombosit direnci olan hastaların tedavisinde önerilen strateji

## 9. MİKROKİMERİZM

Alicıda küçük bir verici lenfosit yüzdesi (genellikle <math>< 5\%</math>) kalırsa mikrokimerizm oluşur. Transfüzyon, mikrokimerizmin olası bir sebebidir (transfüzyon ilişkili mikrokimerizm, TA-MC). Diğerleri gebelik, organ nakli ve kök hücre naklidir. İlk olarak 1970'li yıllarda tanımlanmıştır. TA-MC en yaygın olarak travma hastalarında rapor edilmiştir. TA-MC uzun dönem sonuçları belirsizdir; devam eden çalışmalar TA-MC ile travma hastalarının sağlık durumunu takip etmektedir.

## B. İMMÜNOLOJİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

### 1. VOLÜM YÜKLENMESİ

Transfüzyon volüm yüklenmesine bağlı akut pulmoner ödeme neden olabilir. Kan hacmini hızla artırmak kardiyak ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan veya artmış plazma hacimli kronik anemili hastalar tarafından iyi tolere edilemez. Büyük miktarlarda interstisyel sıvıyı vasküler alana çeken %25'lik albümin infüzyonu da dolaşım yüklenmesine neden olabilir. Transfüzyon sırasında veya hemen sonra nefes darlığı, siyanoz, ortopne, şiddetli baş ağrısı, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği gelişirse hipervolemi düşünülmelidir. Bu hastalara transfüzyona başlarken 40 mg furosemid vermek ve transfüzyon hızını 1- 3 mL/kg/saat tutmakta fayda vardır. Hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı arasındaki dengesizliğin görülmesi tanı koydurucudur. İnfüzyon durdurulduğunda ve hasta oturur pozisyona getirildiğinde semptomlar genellikle düzelir. Diüretikler ve oksijen sıklıkla kullanılır. Semptomlar düzelmez ise daha agresif bir tedavi (flebotomi) gerekebilir. Devam eden hızlı kanamalar haricinde anemik hastalara yavaş transfüzyon uygulamak gerekir. Çok hassas hastalarda transfüzyon komponentleri bölünebilir.

**SON SÖZ:** Transfüzyon sırası veya hemen sonra nefes darlığı, ortopne, siyanoz, baş ağrısı, hipertansiyon volüm yüklenmesini düşündürmelidir.

### 2. SEPSİS VE SEPTİK ŞOK

Günümüzde nadir karşılaşılan bir komplikasyondur. Transfüzyon yapılan üründe bakteri bulunmasına bağlıdır. Enfekte kanın küçük volümde transfüzyonundan hemen sonra yüksek ateş, bulantı, kusma ve hipotansiyon ile kendini gösterir. Bunu DIC, renal yetmezlik ve şok izler. Septik şoktan şüphe edildiğinde transfüzyon hemen durdurulur. Kan torbasının dış görünüşü kontrol edilmelidir. Hastadan alınan kan ve transfüze edilen kan ürününden gram boyama, kültür gibi mikrobiyolojik testler ve pH/glukoz tayini yapılmalıdır. Geniş spektrumlu IV antibiyotik tedavisi başlanır. Septik şok komplikasyonu gelişimini önlemek için donasyon öncesi vericinin sorgulaması çok iyi yapılmalı, uygun asepsi koşullarında kan alınmalı, transfüzyon filtre ile yapılmalı ve kan ürünü buzdolabından çıkarıldıktan sonra 30 dakikadan fazla bekletilmemelidir.

## Transfüzyonla ilişkili bakteriyel sepsis tanısı nasıl konur?

Transfüzyonu takiben 4 saat içinde aşağıdaki bulgu ve belirtilerin varlığı:

- Ateş=  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  ( $\geq 2^{\circ}\text{C}$  artması)
- Taşikardi (120/dk. ya da 40/dk. artış)
- Kramp/katılık
- Bulantı-kusma
- Takipne (28/dk)
- Bel ağrısı
- Sistolik kan basıncı azalması ya da artması (30 mmHg ↓ yada ↑)

Bakteriyel kontaminasyonu ve proliferasyonu önleme stratejileri:

- Donasyon kurallarına sıkı sıkıya uyulmalıdır.
- Saklama ısısı ve zamanına uyulmalıdır.
- Kan ürünü kan bankasında ve kan saklama dolaplarında muhafaza edilmelidir.
- Eritrosit süspansiyonu oda ısısında ( $20-24^{\circ}\text{C}$ ) 4 saat içinde kullanılmalıdır.
  - Transfüzyonun bitimine kadar geçen süre maksimum 4 saat olmalıdır.
  - Daha yavaş verilmesi gereken durumlarda daha küçük pediatrik torbalara ürünler konmalı ve maksimum 4 saatte transfüzyon bitirilmelidir.
- Eritrosit veya tam kan herhangi bir nedenle kan bankası saklama dolabının dışına çıkarıldıysa:
  - Oda ısısında ise 4 saatte, buzdolabında ise ( $+1$  ila  $+6^{\circ}\text{C}$  arasında) 24 saat içinde tüketilmelidir. Aksi takdirde ürün imha edilmelidir.
- Trombositler 5 günlük raf ömründen sonra kullanılmamalıdır ve transfüzyon 30 dakikada bitirilmelidir.
- TDP ve kriyopresipitat eritildikten sonra oda ısısında 4 saat veya buzdolabında 24 saatten fazla bekletilmemelidir ve transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir.
- İdeal kan bankacılığında kan merkezini terk eden kan tekrar kan merkezine dönmemelidir.
- Soğutucu ve yalıtılmış saklama kaplarıyla ( $<10^{\circ}\text{C}$ ) taşıma yapılmayan kan ürünleri 30 dakika içinde kan merkezine iade edilmelidir (özel taşıyıcı kaplarda 24 saat kalabilir).
- Kan merkezi dışında servislerde kesinlikle kan ve kan ürünü saklanmamalıdır.
- Endikasyonunda kan ve kan ürünleri kullanılmalıdır.
- Bakteri tespit sistemleri kullanılabilir.
- Patojen inaktivasyon yöntemleri kullanılabilir.



**SON SÖZ:** Hiçbir kan ürünü kan bankasından çıkarıldıktan sonra buzdolabında 24 saatten fazla kalmamalıdır.

**SON SÖZ:** Hiçbir transfüzyon 4 saati geçmemelidir.

**SON SÖZ:** Herhangi bir kan ürünü torbasına iğne sokulduktan sonra 4 saatten daha fazla oda ısısında kalmamalıdır.

Kan ürününü kan merkezinden aldım. Ne kadar süre içinde kullanmalıyım?

- RBC/ Tam kan/Eritrosit süspansiyonu:
  - Oda ısısında = 4 saat
  - Buzdolabında = 24 saat
- Trombosit süspansiyonu:
  - Oda ısısında = 5 gün
- Granülosit süspansiyonu:
  - Oda ısısında = 24 saat
- TDP/Kriyopresipitat:
  - Oda ısısında = 4 saat
  - Buzdolabında = 24 saat

### 3. MASIF TRANSFÜZYON YAN ETKİLERİ

Hastaya 24 saat içinde total kan volümüne eşit miktarda transfüzyon yapılması, 10 üniteden fazla tam kan veya 20 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu verilmesi masif kan transfüzyonu olarak adlandırılır. Masif transfüzyon çoğu kez hayat kurtarırcı bazen de ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bunların başlıcaları metabolik yan etkiler (metabolik asidoz, hiperpotasemi ve hipokalsemi), hipotermi, dilüsyon ve pulmoner mikroembolizasyondur.

**SON SÖZ:** Masif kan transfüzyonu: 24 saat içinde total kan volümüne eşit miktarda transfüzyon yapılması; 10 üniteden fazla tam kan veya 20 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu verilmesidir.

### 4. SİTRAT TOKSİSİTESİ VE METABOLİK YAN ETKİLER

Kan bankasında saklanmakta olan kanda potasyum düzeyi, saklama zamanına bağlı olarak yükselmektedir. Fazla miktarda kanı hızlı olarak transfüze etmek hastada hiperpotasemiye yol açabilmektedir. Özellikle renal yetmezlik, şokla birlikte asidoz ve hemolizi olan hastalarda bu durumla daha sık karşılaşılır.

Kan ürünlerinde antikoagülan olarak kullanılan sitrat, karaciğerde metabolize olur. Masif transfüzyonda, karaciğer yetmezliğinde ve şokta sitrat miktarı artar. Sitrat hızla bikarbonata metabolize olduğundan, potasyumun hücre içine girmesine ve dolayısıyla hipokalsemiye yol açabilir. Bu durumda intravenöz kalsiyum verilmesi gerekmektedir.

## 5. HİPOTERMİ

Fazla miktarda soğuk kanın transfüzyonu hastada hipotermiye yol açabilmektedir. Hipotermi hemoglobinin oksijene ilgisini artırır, alkalozu yol açar, eritrositlerdeki 2,3 DPG düzeyini azaltır, trombosit fonksiyonlarını bozar ve karaciğerin sitratı metabolize etme etkisini azaltır. Soğuk kan, santral venöz kateterle atriuma yakın bir noktaya veriliyorsa ciddi aritmiye yol açabilmektedir. Hastaya verilen IV solüsyonların ısıtılması, solunum yaptırılan gazın ısıtılması etkili olabilmektedir. Dakikada 50 ml'nin üzerinde yapılan transfüzyonlarda, hastada yüksek titrede soğuk aglütinin varlığında ve exchange transfüzyonlarda kanı ısıtmak gerekebilir. Bu durumlarda özel cihazlar yardımıyla kan ısıtılmalıdır. Ancak 42° C'nin üzerinde kanı ısıtmak ise hemolize neden olabilmektedir.

**SON SÖZ:** Kan ürünlerini ısıtmanın amacı hızlı verilen çok sayıda soğuk kanın kardiyak arrest riskini önlemektir.

## 6. DİLÜSYON

Yüksek volümlerde uygulanan transfüzyon trombosit ve labil koagülasyon faktörlerinin dilüsyonuna yol açabilmektedir. Bu etki şok, sepsis ve DIC varlığında daha belirgin olmaktadır. Masif transfüzyon yapılan olgularda hipotermi yoksa dilüsyonel trombositopeni genellikle mikrovasküler kanamalara yol açmaz. Mikrovasküler kanama varlığında trombosit süspansiyonu vermek, trombositopeniyi düzeltmek yanında koagülasyon faktörlerini de karşılayacağından kanamayı kısa sürede kontrol altına alacaktır.

Dilüsyonun yol açtığı trombositopenide trombosit sayısı 50.000/μL'nin altında veya 100.000/μL'nin altında ve hızla düşmeye devam ediyorsa trombosit süspansiyonu verilmesi düşünülmelidir.

**SON SÖZ:** Masif transfüzyon trombosit ve labil koagülasyon faktörlerinin dilüsyonuna yol açabilmektedir.

## 7. HİPOTANSİYF REAKSİYONLAR

Son yıllarda tanımlanmış bir reaksiyondur. Sistolik veya diastolik kan basıncının transfüzyon öncesi ölçümlere göre 10 mmHg veya daha fazla düşmesi olarak tanımlanır. Hipotansiyon transfüzyon sırasında başlar.

**SON SÖZ:** Hipotansiyon: sistolik kan basıncının transfüzyon öncesi ölçümlere göre 10 mmHg veya daha fazla düşmesidir.

ACE inhibitörü kullanan hastalara negatif yüklü lökosit filtreleri ile eritrosit veya trombosit süspansiyonu verilmesiyle açığa çıkan bradikininin hastada

metabolize olamaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ACE inhibitörü kullanan hastalarda transfüzyon esnasında lökosit filtreleri kullanırken hipotansif reaksiyon gelişme olasılığı nedeniyle dikkatli olmak gerekmektedir.

**SON SÖZ:** ACE inhibitörü kullanan hastalarda lökosit filtreleri ile kan ürünü verirken hipotansif reaksiyon gelişme olasılığı daha yüksektir.

## 8. PULMONER MİKROEMBOLİZASYON

Bekleyen banka kanında granülosit, trombosit ve fibrin liflerinin oluşturduğu mikroagregatlar pulmoner embolilere neden olabilmektedir. ARDS'ye katkısı olduğu düşünülmüştür. Buna karşılık transfüzyonu takiben meydana gelen ARDS daha çok hipovolemik şok nedeniyle oluşan doku hasarından kaynaklanmaktadır.

**SON SÖZ:** Granülosit, trombosit ve fibrin liflerinin oluşturduğu mikroagregatlar pulmoner embolilere ve ARDS gelişimine neden olabilir.

Rutinde kullanılan transfüzyon filtrelerindeki por çapı 170 µ olup bu genişlik mikroagregatların geçişini engelleyememektedir. Pulmoner disfonksiyonu olan, kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda mikroagregatların gelişimini engelleyen filtreler kullanılması tablonun gelişimini engellemektedir. Buffy-coat azaltılmış eritrositlerin kullanımı ARDS olasılığını azaltacaktır.

**SON SÖZ:** Kan pıhtıları, fibrin lifleri ve diğer birikmiş parçaların uzaklaştırılması için 170 µ'luk standart kan filtreleri kullanılmalıdır.

**SON SÖZ:** Buffy-coat azaltılmış eritrositlerin kullanımı ARDS olasılığını azaltacaktır.

## 9. HAVA EMBOLİSİ

Kan açık bir sistemde basınç altında veriliyorsa veya setler değişirken hava alırsa hava embolisi olabilir. Öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve şok başlıca semptomlarıdır. Hava embolisinden şüphelenildiğinde hasta başı aşağıya gelecek şekilde sol tarafına yatırılır. Böylece hava kabarcığının pulmoner kapağa gitmesi engellenir. Bazen hava aspire edilmeye çalışılır.

**SON SÖZ:** Öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve şok gibi hava embolisinden şüphe edilen semptom ve bulguların varlığında hasta başı aşağıya gelecek şekilde sol tarafına yatırılmalıdır.

## 10. HEMOSİDEROZİS

Transfüze edilen her ünite eritrosit 150-250 mg kadar demir içerir (1 mL eritrosit 1 mg demir içerir). Hemosiderozis kronik transfüzyon gerektiren talasemi ve orak hücreli anemi gibi hastalarda ortaya çıkar. Genelde 20 ünite eritrosit (yaklaşık 100 mL/kg) transfüzyon sonrası oluşmaya başlar. Demir parankimal dokularda (karaciğer, böbrek, kalp gibi) birikerek organ fonksiyon eksikliğine neden olur.

**SON SÖZ:** Hemosiderozis genelde 20 ünite eritrosit (yaklaşık 100 mL/kg) transfüzyon sonrası oluşmaya başlar.

Bu hastalarda hemosiderozis başlamadan önce demiri bağlayacak şelatör ilaçlar (deferasiroks, desferoksamin, deferipron) kullanılmalıdır. Kronik demir yüklenmesinin varlığını işaret eden klinik izleme kanıtları ortaya çıktığında (serum ferritin düzeyi  $>1000$   $\mu\text{g/L}$  olduğunda) başlanması önerilir. Deferasiroks başlangıç dozu olarak günde 10 mg/kg kullanılması düşünülebilir. Önerilen dozu 10-30 mg/kg'dır. 30 mg/kg'dan daha yüksek dozlar önerilmemektedir. Serum ferritin düzeyleri sürekli olarak 500  $\mu\text{g/L}$ 'nin altında bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Deferasiroks (Exjade™), günde 1 defa, aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır. Tabletler, bir bardak (100-200 mL) su veya portakal ya da elma suyu içerisinde, ince bir süspansiyon meydana gelinceye kadar karıştırılarak eritilir.

**SON SÖZ:** Deferasiroks 10-30 mg/kg/gün dozunda, günde 1 defa, aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır.

### III. BÖLÜM: KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA ÖZELLİKLİ KAN ÜRÜNLERİ KULLANIMI

Kemik iliği baskılanmış hastalarda başarılı bir transfüzyon programı uygulaması için iyi organize olmuş ve etkin olarak çalışan bir kan bankası, aferez ünitesi ve transfüzyon tıbbi desteği şarttır. Genel transfüzyon ilkeleri kemik iliği baskılanmış ve nakil hastaları için de geçerlidir. Ancak, bu grup hastalarda özellikle alloimmünizasyon ve CMV bulaşının önlenmesi, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GVHH) gibi konular daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca uzun süreli ve ağır immünsüpresyon, alıcının kan grubunun hematopoietik kök hücre nakli (KHN) sonrasında değişebilmesi ve hatta alıcının farklı kan gruplarını aynı anda bulundurabilmesi, transfüzyon ihtiyacının KHN için uygulanan hazırlayıcı rejim ve nakil tipine (allojenik, otolog) göre farklılıklar göstermesi KHN hastalarına özgü niteliklerdir. Ayrıca bu hasta grubunda transfüzyon uygulamaları bazı özellikler arz eder.

Daha önceden çok sayıda transfüzyon yapılmış olan hastalarda transfüzyonların tipi, sonuçları ve transfüzyon reaksiyonları hakkında bilgi edinilmelidir. Örneğin; aplastik anemide çok sayıda transfüzyon yapılmış olması KHN sonuçlarını etkilemekte ve hazırlama rejimi tipini seçerken dikkatli olmayı gerektirmektedir. Yine aplastik anemili hastalarda yakın aile üyelerinden transfüzyon yapılmış olması graft yetersizliği olasılığını arttırabilir.

Akut lösemili hastalarda da sık transfüzyon öyküsü alışıldık bir durumdur ve bu hastalarda sıkça karşılaşılabilecek bir sorun trombosit süspansiyonlarına karşı alloimmünizasyon sonucu direnç gelişmiş olmasıdır.

Önceki eritrosit süspansiyonlarının sayısının bilinmesi özellikle demir yüklenmesi açısından önem taşımaktadır; demir birikimi olan hastalarda venooklüzif hastalık (VOD) olasılığı artabilir. Demir birikiminin şelasyon tedavisi açısından özellikle değerlendirilmesi gerekir. Bu bölümde, kan ürünlerinin daha çok KHN programı sürecinde kullanımı ile ilgili genel prensipler belirtilmeye çalışılacaktır.

## A. TRANSFÜZYONLA İLİŞKİLİ SİTOMEGALOVİRUS İNFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİ

Allojenik KHN yapılan hastaların yaklaşık %40-50'sinde CMV enfeksiyonu görülür. Hematopoietik kök hücre nakli yapılan çoğu hasta CMV enfeksiyonunu daha önce geçirmiştir ve CMV-IgG antikor pozitifdir. Bu hastalarda CMV enfeksiyonları genellikle, hazırlayıcı rejimler esnasında kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve nakil sonrası devam eden immünsüpresyon nedeni ile ortaya çıkan CMV reaktivasyonuna bağlıdır. Bununla birlikte daha önce CMV enfeksiyonu geçirmemiş ve antikor negatif olan bir hastada tarama yapılmadan ya da lökosit filtresi kullanmadan kan ürünü transfüzyonu yapılırsa yaklaşık %40 olasılıkla CMV enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu sebeple CMV antikor negatif olan kök hücre alıcılarına CMV negatif vericilerden hazırlanan kan ürünleri verilmelidir. Ancak kan vericilerinin büyük çoğunluğunun CMV pozitif ve CMV için kan ürünlerindeki rezervuarın lökositler olması göz önüne alındığında, lökosit depleksiyonu yapılmış ürünlerin kullanımı alternatif bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Transfüzyona bağlı CMV enfeksiyonunun önlenmesinde lökosit filtreleri kullanılarak lökosit depleksiyonu yapılmasının, antikor negatif vericilerden yapılan transfüzyonlar kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple CMV negatif ve nakil adayı olan hastalarda kan ürünleri CMV negatif vericilerden hazırlanmalı veya lökosit filtresi kullanımına çok sıkı şekilde uyulmalıdır.

**SON SÖZ:** CMV negatif hastaya CMV negatif kan ürünü veya lökositten fakir kan ürünü verilmelidir.

## B. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ABO UYUMSUZLUĞU

Allojenik kök hücre nakli esnasında, alıcı ve verici arasındaki ABO uyumsuzluğu majör, minör veya mikst tipte olabilir (Tablo 24). Majör ABO uyumsuzluğunda, alıcı plazmasında vericinin kırmızı küre antijenlerine karşı izohemaglutininler bulunmasıdır (örnek; alıcı A kan grubu, verici AB kan grubu). Minör tipte ise verici plazmasında alıcının kırmızı küre antijenlerine karşı izohemaglutininler bulunmasıdır (örnek; alıcı A kan grubu, verici O kan grubu). Mikst tipte her iki tablo bir arada bulunmaktadır (örnek; alıcı A kan grubu, verici B kan grubu).

Tablo 24. ABO ve Rh uyumsuzluğu nedeniyle karşılaşılabilecek potansiyel problemler

Uyumsuzluk	Örnek		Potansiyel Problemler
	Verici	Hasta	
ABO (majör)	A	O	<ul style="list-style-type: none"> <li>İnfüze edilen verici eritrositlerinin hemolizi</li> <li>Gecikmiş eritroid engraftmanı</li> <li>Engraftmandan sonra eritrositlerin geç hemolizi</li> </ul>
ABO (minör)	O	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>İnfüze edilen verici plazması ile hasta eritrositlerinin hemolizi (özellikle pediatrik hastalarda)</li> <li>İnfüze edilen ilik lenfositleri (passenger lenfosit) tarafından üretilen izohemaglutininlere bağlı nakilden 7-10 gün sonra hasta eritrositlerinin hemolizi</li> </ul>
Rh	Negatif	Pozitif	<ul style="list-style-type: none"> <li>Engraftmandan sonra verici anti D üretimine bağlı olarak hasta eritrositlerinin hemolizi</li> </ul>
Rh	Pozitif	Negatif (anti D ile)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verici eritrositlerinin erken hemolizi (nadir) veya</li> <li>Gecikmiş eritrosit sayısı düzelmesi</li> </ul>
Diğer eritrosit antijenleri	Negatif	Pozitif	<ul style="list-style-type: none"> <li>Engraftmandan sonra üretilen plazmadaki verici antikorları tarafından hasta eritrositlerinin hemolizi</li> </ul>
Diğer eritrosit antijenleri	Pozitif	Negatif (antikor ile)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verici eritrositlerinin erken hemolizi (nadir) veya</li> <li>Gecikmiş eritrosit sayısı düzelmesi</li> </ul>

Alıcı ve verici arasındaki kan grubu uyumsuzluğu başarılı bir allojenik KHN için kontrendikasyon değildir. Majör ve minör uyumsuzluğun greft rejeksiyonu, GVHH insidansı ve yaşam süresi üzerine olumsuz etki yaptığı gösterilememiştir. Ancak bazı komplikasyonların gelişme riski mevcuttur (Tablo 25). Majör ABO uyumsuzluğunda infüze edilen kemik iliği hücreleri ile birlikte eritrositlerin fazla olması hemolitik reaksiyonların oluşma riskini artırır. Nakil sonrası alıcıda izohemaglutininlerin yapımının devam etmesi eritropoezin gecikmesine, hemolizin devam etmesine veya her ikisine birden sebep olabilir. Minör ABO uyumsuz nakillerde ise; izohemaglutininlerin kemik iliği infüzyonu sırasında pasif transferi ile akut immün hemoliz veya vericinin kemik iliği lenfositleri tarafından üretilen izohemaglutininler ile geçici gecikmiş immün hemoliz oluşma riski mevcuttur.

Tablo 25. ABO Uygunuz KHN’de görülen immünohematolojik komplikasyonlar

<b>Majör ABO uygunuzluğu</b>
1. Verici iliği ile birlikte verilen eritrositlerin hemen hemolize uğraması
2. Engraftmandan sonra eritrositlerin geç hemolizi
3. Eritropoezin gecikmesi
<b>Minör ABO uygunuzluğu</b>
1. Kemik iliği ile birlikte infüze edilen izohemaglutininlerle alıcı eritrositlerinin hemen hemolize uğraması
2. İlik lenfositlerinin devam eden izohemaglutinin üretimine bağlı alıcının eritrositlerinin gecikmiş hemolizi
<b>Majör ve minör uygunuzluğu</b>
1. Alıcı veya verici izohemaglutininleri ile hemen hemoliz oluşması
2. Alıcı veya verici izohemaglutininleri ile gecikmiş hemoliz oluşması

Engraftmanı takiben hastanın kan dolaşımında verici kaynaklı eritrositler bulunmaya başlar. Ancak engraftmanın ilk günlerinde hastaya ait eritrositler hala yaşadıkları için periferik kanda hem verici kaynaklı hem de hasta kaynaklı eritrositler bir arada bulunur. Zaman içerisinde hastaya ait eritrositler dolaşımdan temizlenir. Ancak günümüzde sıklığı artarak uygulanmaya başlayan yoğunluğu azaltılmış hazırlayıcı rejimlerle yapılan nakiller sonucu oluşan kimerizm tablosunda, hem verici hem de alıcı hematopoietik sistemi bir arada bulunacağı için periferik kanda verici ve hasta kaynaklı eritrositler daha uzun süre bir arada bulunabilir. Benzer şekilde hasta kaynaklı izohemaglutininlerin kandan kaybolması değişik sürelerde olmaktadır. Tam bir myeloablasyon yapıldığı durumda dahi kandan temizlenmeleri yaklaşık 3 haftayı bulmaktadır.

<b>ABO uyumsuz kök hücre naklinde terapötik plazma değişimi (TPE)</b>				
<b>İnsidans:</b>	<b>Durum</b>	<b>İşlem</b>	<b>Kategori</b>	<b>Öneri</b>
ABO uyumsuzluğu HLA uyumlu allojenik periferik kök hücre ve kemik iliği nakillerinde %20-40 civarında görülür.	Kemik İliği	TPE	II	Grade 1B [Kİ]
	Aferez	TPE	II	Grade 2B [PK]



## 1. Majör ABO Uyumsuzluğu

Kemik iliği kaynaklı kök hücre nakli için iliak kemiklerden genel anestezi altında elde edilen kemik iliği aspiratı yaklaşık bir ünite tam kana eşit oranda eritrosit konsantrasyonuna sahiptir. Kemik iliği kök hücresi infüzyonu sırasında alıcıda bulunan izohemaglutininlerin verici tipindeki kırmızı küreler ile karşılaşması ciddi hemolitik transfüzyon reaksiyonuna neden olabilir. Erken dönemde bu ciddi komplikasyonların önlenmesi amacı ile bugün yapılan uygulama, alıcıya verilecek olan kök hücre süspansiyonundaki eritrositlerin depleksiyonudur. Bu yöntem hem kolay olması, hem de alıcı için herhangi bir risk oluşturmaması nedeni ile tercih edilmektedir.

**SON SÖZ:** Majör ABO uyumsuzluğunda kemik iliği kaynaklı kök hücre ürününden eritrosit depleksiyonu yapılmalıdır.

İzohemaglutinin yüksek titrede ( $\geq 1/256$ ) bulunduğu Majör ABO uyumsuzluğunda kök hücre nakli esnasında hemolitik reaksiyon veya eritrosit engraftmanında gecikme olabilir. Bu durumda nakil öncesi dönemde fazla volüm plazma exchange veya immünoadsorpsiyon ile alıcıdaki izohemaglutininlerin uzaklaştırılması alternatif bir yol olabilir. Kemik iliği kök hücre infüzyonundan önceki 3-4 gün, günlük olarak plazma değişimi, plazma immünoadsorpsiyonu veya tam kan immünoadsorpsiyonu yapılarak izohemaglutinin titresinin 1/16 veya daha aşağısına düşürülmesi amaçlanır. Fakat eritrositlerin tamamen uzaklaştırılması mümkün olmadığı için akut hemoliz riski hiçbir zaman tam olarak ortadan kalkmamaktadır.

**SON SÖZ:** Majör ABO uyumsuzluğunda hastada immünoadsorpsiyon yapılarak izohemaglutininin titresini 1/16 veya daha aşağısına düşürülmelidir.

Tüm bu işlemlerin bir takım dezavantajları da göz önünde bulundurulmalıdır. Kök hücre kaybı ve az miktarda da olsa uygunsuz eritrosit varlığı söz konusu olabilir. Kök hücre kaybı HLA uyumlu kardeş nakiller için göz ardı edilebilir, çünkü engraftmanın gecikmesi şimdiye kadar bildirilmemiştir. Fakat kök hücre kaybının HLA uyumlu akraba dışı nakillerde ve aplastik anemili hastalarda greft yetmezliğine neden olabileceği bilinmektedir. Rezidü ABO uyumsuz eritrosit mevcudiyetine bağlı ciddi hemolitik reaksiyon riski belirsizdir. İzohemaglutinin depleksiyon teknikleri de bazı dezavantajlara sahiptir. Sitrat toksisitesi, trombotikopeni ve hastalık geçişi bunlar arasında sayılabilir. Bunun ötesinde plazma değişimi ve immünoadsorpsiyon sonrası antikor rebounduna bağlı ciddi geç hemoliz bazı hastalarda bildirilmiştir.

Majör ABO uyumsuz nakillerde her iki yöntem de oluşacak erken hemolizi engellese de geç hemolizi engellemede %100 başarılı değildir. Geç dönemde hemoliz riski yaklaşık %10'dur ve nakil öncesi izohemaglutinin titreleri  $\geq 1/256$

olan hastalarda ve GVHH profilaksisi için siklosporin A ve kortikosteroid kullananlarda daha fazladır. Gecikmiş hemoliz genellikle nakilden birkaç hafta sonra verici eritrositlerinin engraftman ile birlikte dolaşıma karışmaya başlaması ile ortaya çıkar. Hemolizin nedeni rezidü alıcı lenfositleri ve plazma hücreleri tarafından izohemaglutininin sentezinin devam etmesidir. Sık görülen laboratuvar bulguları direkt antiglobulin testinin pozitif olması ve alıcı plazmasında verici tipi eritrositlere karşı izohemaglutininlerin bulunmasıdır. Fonksiyonel alıcı lenfositlerinin ve plazma hücrelerinin bulunması aynı zamanda eritrosit engraftmanını geciktirir ve eritrosit transfüzyon ihtiyacının artmasına neden olur. Buradaki mekanizma alıcıda verici kaynaklı eritrosit öncüllerinde bulunan ABO antijenlerine karşı izohemaglutininlerin bulunmasıdır.

**SON SÖZ:** Majör ABO uyumsuzluğunda geç dönemde hemoliz riski yaklaşık %10'dur ve izohemaglutininin titreleri  $\geq 1/256$  olan hastalarda daha fazladır.

**SON SÖZ:** Majör ABO uyumsuzluğunda geç hemoliz nakilden birkaç hafta sonra verici eritrositlerinin engraftman ile birlikte dolaşıma karışmaya başlaması ile ortaya çıkar.

Majör ABO uygunsuzluğu olan tüm nakillerde IgM ve IgG izohemaglutininin titreleri bakılmalıdır. IgG izohemaglutininin titreleri  $\leq 1/256$  olanlarda mutlak eritrosit depleyonu yapılmalıdır. Elde edilen ürünlerde mononükleer hücre  $0,5 \times 10^8/\text{kg}$  olmalı ve rezidü eritrosit miktarı 10 ml'yi geçmemelidir. İzohemaglutininin titreleri  $> 1/256$  olanlarda eritrosit depleyonuna ek olarak plazma değişimi veya immünadsorpsiyon düşünülmelidir. Uzaklaştırılmamış izohemaglutininin mevcudiyetinde ABO uyumsuz eritrosit transfüzyonu ile in vivo absorpsiyon düşünülmelidir. Nakil sonrası dönemde antikor artışına bağlı olarak gecikmiş hemoliz riski söz konusu olabilir.

**SON SÖZ:** Majör ABO uyumsuzluğunda eritrosit depleyonu sonrası rezidü eritrosit miktarı 10 mL'yi geçmemelidir.

Nakli takip eden dönemde Majör ABO uyumsuzluğu olan tüm hastalar hem verici kaynaklı eritrositlerin ortaya çıkması açısından, hem de alıcı izohemaglutininlerinin titresini ile takip edilmelidirler. Majör ABO uyumsuzluğu halinde, DAT negatifleşene kadar (hastada izohemaglutininler kaybolana kadar) hasta ile aynı kan grubundan eritrosit süspansiyonları verilmelidir. Ayrıca, kemik iliği naklini takiben plazma verilmesi gerekirse, verilecek olan plazma verici ile aynı kan grubundan hazırlanmalıdır. Eğer verici tipi trombosit elde edilemiyor ise transfüzyon öncesinde trombosit süspansiyonunun plazma hacmi en aza indirilmelidir. Transfüzyona bağlı GVHH'nı engellemek amacı ile tüm kan ürünleri infüze edilmeden önce 2500 cGy ile ışınlanmalıdır.

**SON SÖZ:** Majör ABO uyumsuzluğunda alıcı izohemaglutininlerinin titresi yakın takip edilmelidir.

**SON SÖZ:** Majör ABO uyumsuzluğunda DAT negatifleşene kadar (hastada izohemaglutininler kaybolana kadar) hasta ile aynı kan grubundan eritrosit süspansiyonları verilmelidir.

### **Majör ABO uyumsuzluğu:**

- Hastada vericinin A ve/veya B kan grubu antijenlerine karşı doğal antikorların bulunması demektir.
- Bu izoaglutininler nakledilen üründe bulunan eritrositlerin hemolizine neden olabilir.
- Aferezle toplanan periferik hematopoetik kök hücrelerde azaltılmış eritrosit kontaminasyonuna (%2-8) bağlı olarak, şekilli eleman volümünün %25-35'ini eritrositlerin oluşturduğu kemik iliğinden toplanan kök hücrelerle karşılaştırıldığında hemoliz riski daha düşük olmaktadır.
- Akut bir hemolitik reaksiyonu önlemek için ya üründeki eritrositlerin azaltılması ya da hastanın antikor titresinin düşürülmesi (<1/32) gerekmektedir.
- Majör ABO uyumsuz nakil sonrası gecikmiş eritroid engraftmanı meydana gelebilir. Verici eritroid öncüllerini parçalayan anti-A'ya bağlı saf eritroid dizi aplazisi meydana gelebilir.

## **2. Minör ABO Uyumsuzluğu**

Minör ABO uyumsuzluğu tüm HLA uygun nakillerin %15-20'sinde mevcuttur. Minör ABO uyumsuzluğunda, kök hücrelerin nakli esnasında verici plazmasındaki izohemaglutininlerin transfüzyonuna bağlı erken hemoliz veya verici kemik iliğinden gelişen lenfositlerce üretilen anti-eritrosit antikorları nedeni ile gecikmiş hemoliz izlenebilir.

**SON SÖZ:** Minör ABO uyumsuzluğunda erken ve geç hemoliz gelişebilir.

Erken hemoliz hayatı tehdit edici düzeyde değildir. Minör ABO uyumsuz nakillerde geç hemolitik reaksiyon daha ciddi bir komplikasyondur. HKHN sonrası genellikle +7 ila +16. günlerde ortaya çıkar. Direk antiglobin (Coombs) testi bu dönemde genellikle pozitifdir. Klinik olarak belirgin hemoliz %15–20 oranında gözlelenebilir. Erken hemoliz kendini sınırlayıcı olsa da %10–15 oranında akut böbrek yetmezliği ve engraftman gecikmesi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

**SON SÖZ:** Minör ABO uyumsuzluğunda geç hemoliz daha ciddi komplikasyondur. Genellikle +7 ila +16. günler arasında ortaya çıkar. DAT bu dönemde pozitifdir. Klinik olarak belirgin hemoliz %15-20 oranda gözlenebilir.

Majör ABO uyumsuz nakillerin aksine minör ABO uyumsuz nakillerde nakil öncesi izohemaglutininin titresinin hemoliz insidansı ve şiddetini belirlemede rolü yoktur. Minör ABO uyumsuzluğunun bu istenmeyen etkilerinden, nakil hastasına verilecek kök hücre içerisindeki plazmanın uzaklaştırılması ile kaçınılabılır. Eğer vericideki izohemaglutininin titresini  $\geq 1/128$  ise erken hemolizi önlemek için harvest materyalinden plazma uzaklaştırılma işlemi yapılır. Bu işlem kemik iliği materyali santrifüj edilerek veya kemik iliği konsantrisi üzerindeki supernatant plazma kısmı uzaklaştırılarak yapılabilir. Bu işlem sırasında önemli oranda kök hücre kaybı gözlenmemektedir. Minör ABO uyumsuzluğunda nakil öncesi yapılacak bir diğer işlem nakil öncesi alıcının eritrositlerinin O grubu eritrositler ile dilüe edilmesidir.

**SON SÖZ:** Minör ABO uyumsuzluğunda kök hücre ürününden plazma uzaklaştırılma işlemi yapılmalıdır.

Nakil sonrası verici kemik iliğinden gelişen lenfositlerce yapılan anti-A ve anti-B antikolar geç dönemdeki hemolizden sorumludur. Böyle bir tablo varlığında O grubundan eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Az sayıdaki hastada, verici lenfositlerinin hızlı engraftmanı ve anti-eritrosit antikor yapımı sonucu oluşan ciddi hemoliz varlığında, verici kan grubundan eritrosit ile hastaya exchange transfüzyon yapılması gerekebilir. Bu yaklaşım nakil sonrası oluşabilecek gecikmiş hemolizi önlemede daha etkili bulunmuştur. Minör uyumsuzlukta plazma verilmesi gerekirse, hastanın kendi eritrositleri dolaşımdan uzaklaşana kadar, alıcı ile aynı gruptan plazma verilmelidir.

Minör ABO uyumsuz nakillerde nakil öncesi tüm vericilerin IgM ve IgG izohemaglutininin titrelerine bakılmalıdır. İzohemaglutininin titreleri  $\geq 1/128$  ise nakil öncesi plazma ayrımı gereklidir. Nakil sonrası GVHH profilaksisi için siklosporin A ile birlikte metotreksat almayacak olan hastalarda geç hemolizi önlemek amacı ile alıcıda eritrosit değişimi yapılmalıdır. Eritrosit değişimi vericinin izohemaglutininin titrelerinden bağımsız olarak yapılmalıdır ve alıcının eritrositlerinin %80'i O grubu ile değişene kadar devam edilmelidir. Ayrıca nakil öncesi dönemde yapılan transfüzyonlar O grubundan olmalıdır.

**SON SÖZ:** Minör ABO uyumsuzluğunda verici izohemaglutininin titreleri  $\geq 1/128$  ise nakil öncesi plazma değişimi işlemi gereklidir.

KHN’i takiben alıcılar direk coombs testi ve antikor tarama testleri ile immün hemoliz açısından takip edilmelidirler. Bu testler nakilden sonraki ilk 3 haftada her iki günde bir yapılmalıdır. Transfüzyon için O grubu yıkanmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. ABO uyumsuz plazma verilmesini önlemek amacı ile trombositler alıcının kan grubundan olmalı eğer verici kan grubundan olacak ise transfüzyon öncesi trombosit süspansiyonunun plazma hacmi azaltılmalıdır. Transfüzyona bağlı GVHH’yi önlemek amacı ile tüm kan ürünleri 2500 cGy ile ışınlanarak verilmelidir.

**SON SÖZ:** Minör ABO uyumsuzluğunda nakilden sonraki ilk 3 haftada her iki günde bir DAT ve antikor tarama testleri ile immün hemoliz açısından yakın takip edilmelidirler.

#### **Minör ABO uyumsuzluğu:**

- Minör uyumsuzlukta: Vericinin kök hücre ürünü, alıcının A ve/veya B antijenine karşı antikor bulundurmaktadır.
- Akut bir hemolitik transfüzyon reaksiyonunu önlemek için eğer plazma ürünü >200 mL ve antikor titresi >1/256 ise ürünün plazma miktarı azaltılmalıdır.
- Verici lenfositleri (yolcu B lenfositler) alıcının A veya B antijenlerine bir antikor cevabı oluşturabilecek kapasitede olduklarından ciddi ve nadiren ölümcül hemoliz (genellikle nakil sonrası 7-16. günlerde görülür) ortaya çıkabilir.
- Kemik iliğinden toplanan kök hücrelerin kullanılmasına kıyasla aferez ile toplanan kök hücrelerin kullanılması, 16 kat daha fazla CD3+ T lenfosit ve 11 kat daha fazla CD19+ B lenfosit içerdiğinden, bu komplikasyon için daha çok risk taşımaktadır.
- T hücre azaltılması ve siklosporin-A geç hemolitik reaksiyon risk faktörleridir. Metotreksat ise verici lenfositlerinin proliferasyonunu baskıladığı için bu riski azaltmaktadır.

### 3. Mikst Tip (Majör ve Minör) ABO Uyumsuzluğu

Bu hastalar hem majör hem de minör uygunsuz nakillerde görülen komplikasyonlarla karşı karşıyadırlar. Mikst tip ABO uyumsuzluğu takibinde yapılması önerilen işlemler şöyle sıralanabilir:

- 1- Hem alıcı hem de vericide uygun izohemaglutininin titreleri elde edilmelidir.
- 2- Kemik iliği verilmeden önce hem eritrosit deplesyonu yapılmalı hem de plazmanın (izohemaglutininlerin) uzaklaştırılması için kök hücreler yıkanıldıktan sonra hastaya infüze edilmelidir (plazma deplesyonu).
- 3- Nakil öncesi alıcıda eritrosit değişimi yapılmalıdır.
- 4- Alıcının izohemaglutininin titresi  $\geq 1:256$  ise nakil öncesi plazma değişimi yapılmalıdır.

Bu gruptaki hastalarda transfüzyon biraz daha karmaşık olup; hastadaki verici eritrositlerine karşı izohemaglutininin bulunması nedeni ile DAT negatifleşinceye kadar O kan grubu eritrosit süspansiyonları verilmeli ancak verilecek olan eritrosit süspansiyonundaki plazmada bulunan (hastanın kendi eritrositlerine karşı yönelmiş) izohemaglutinininden de korunmak için eritrosit süspansiyonları yıkanarak verilmelidir. DAT negatifleştikten sonra verici kan grubundan eritrosit süspansiyonları verilir. Ancak hasta eritrositleri kaybolmamışsa verici izohemaglutinininden korunmak için bu eritrosit süspansiyonları da yıkanmalıdır. Hasta eritrositleri kaybolana kadar geçen sürede plazma verilmesi gerektiğinde AB grubu kişilerden hazırlanan ürünler kullanılmalıdır. Hasta eritrositleri kaybolduktan sonra ise verici ile aynı kan grubu kişilerden hazırlanan plazma verilebilir.

#### **ABO uyumsuzluğunda güncel uygulama/tedavi:**

- Majör uyumsuzlukta, üründeki eritrositlerin azaltılması akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunu önlemek için kullanılabilir.
- Minör uyumsuzlukta, akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunu önlemek için üründeki plazma azaltılabilir.
- Gecikmiş eritroid engraftmanı veya saf eritroid aplazi için yüksek doz eritropoetin, plazma değişimi, immünadsorpsiyon, rituximab, verici lenfosit infüzyonları, siklosporin'in kesilmesi ve ATG gibi çeşitli nakil sonrası uygulamalar bildirilmiştir. Optimal tedavi tam olarak belirlenmemiştir.

**ABO uyumsuzluğunda aferez ünitesi teknik notlar:**

- Terapötik plazma değişimi (TPE), majör ABO uyumsuz kök hücre ürününün infüzyonundan önce yapılmalıdır.
- Replasman sıvısı olarak albümin veya verici ve alıcı ile uyumlu albümin-plazma kombinasyonu kullanılabilir.
- Kullanılan Volüm: 1-2 total plazma hacmi (TPV)
- Sıklığı: Günlük
- Replasman Sıvısı: Albümin; plazma
- Süre ve Sonlanım/Prosedür Sayısı:
  - Amaç AKHN öncesi IgM ve IgG antikor titrelerinin hızlı bir şekilde 1:16'nın altına düşürmek olmalıdır. Genellikle 2-4 TPE yeterlidir.
  - Eritrositlerin engraftman gecikmesi ya da saf eritroid aplazisi vakalarında eğer antikor titresi yüksek ise nakil sonrası dönemde TPE yapılabilir.

Tablo 26. ABO uyumsuz allojenik KHN hastalarında transfüzyon desteği

			Evre I	Evre II			Evre III	
Alıcı	Verici	Uyumsuzluk tipi	Tüm komponentler	Eritrosit	İlk seçenek platelet	Sonraki seçenek platelet	TDP	Tüm komponentler
A	O	Minör	Alıcı	O	A,AB	AB;B;O	A,AB	Verici
B	O	Minör	Alıcı	O	B, AB	AB;A;O	B, AB	Verici
AB	O	Minör	Alıcı	O	AB	A;B;O	AB	Verici
AB	A	Minör	Alıcı	A,O	AB	A;B;O	AB	Verici
AB	B	Minör	Alıcı	B,O	AB	B;A;O	AB	Verici
O	A	Majör	Alıcı	O	A	AB;B;O	A, AB	Verici
O	B	Majör	Alıcı	O	B	AB;A;O	B, AB	Verici
O	AB	Majör	Alıcı	O	AB	A;B;O	AB	Verici
A	AB	Majör	Alıcı	A,O	AB	A;B;O	AB	Verici
B	AB	Majör	Alıcı	B,O	AB	B;A;O	AB	Verici
A	B	Majör&minör	Alıcı	O	AB	A;B;O	AB	Verici
B	A	Majör&minör	Alıcı	O	AB	B;A;O	AB	Verici

Evre I: HKHN için hasta/verici hazırlanma dönemi

Evre II: miyeloablative tedavi başlamasından;

- Eritrosit için: DAT (-) ve anti-verici izohemaglutininleri kaybolana kadar (ters/ reverse gruplama verici tipidir)
- TDP için: alıcıya ait eritrositler kaybolana kadar (ileri/forward gruplama vericinin ABO grubu ile tutarlıdır)

Evre III: hastanın ileri/forward ve ters/reverse gruplaması verici ABO grubu ile tutarlıdır.

Her aşamada tüm hücre komponentleri ışınlanmalı ve lökosit filtresinden geçirilmelidir.

## C. KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI TRANSFÜZYON DESTEĞİ

### Eritrosit Transfüzyonu

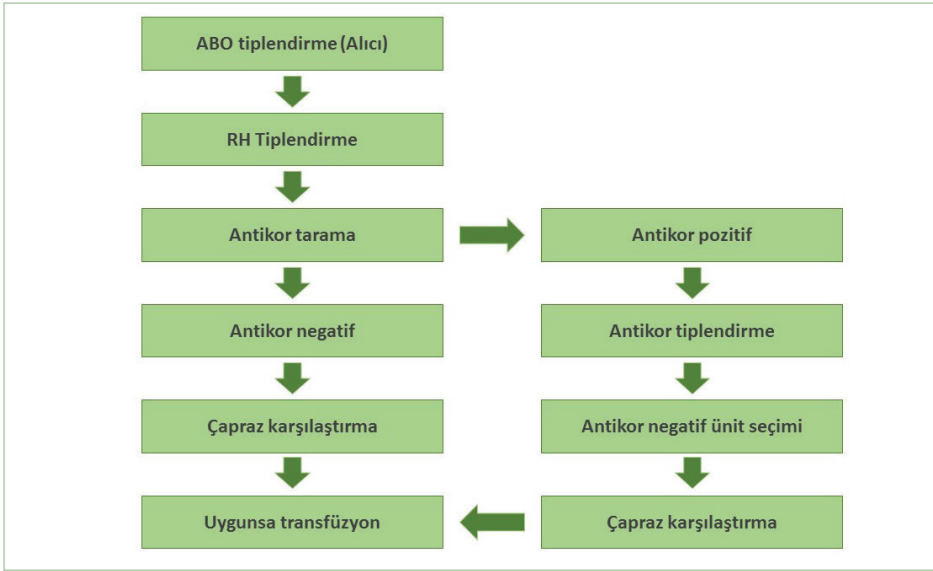
ABO uygun alıcılarda majör uygunsuzluğu olan alıcılara göre transfüzyon ihtiyacı daha azdır. Majör ABO uyumsuzluğu olan nakillerde plazmadaki verici antijenlerine karşı olan antikorlar kaybolana ve direk coombs testi negatif olana kadar alıcı tipi eritrositler verilmelidir. A veya B antikorlarının pasif transferini önlemek için plazma içeren ürünler verici tipinde olmalıdır. Minör ABO uygunsuz nakillerde alıcı tipi eritrositler kaybolana kadar eritrositler vericinin kan grubundan, plazma ürünleri ise alıcı tipinde olmalıdır. Hem majör hem de minör uygunsuzluğu olanlarda tüm eritrosit transfüzyonları O grubundan, plazma ürünleri ise AB grubundan olmalıdır (Tablo 26).

ABO uygunsuz nakillerde verici veya alıcı eritrositlerine karşı anti-A ve anti-B antikorlarından başka eritrosit alloantikorları da oluşabilir. Ting ve arkadaşları 150 AKHN hastasında yaptıkları çalışmada 13 hastada (%9) 12 gün ile 11 ay arasında N, Jk, Kell, M, Le, Hl ve A1 antijenlerine karşı yeni alloantikorların oluştuğunu tespit etmişlerdir. Bu oran transfüzyon alan diğer hastalardaki oranla (%3) karşılaştırıldığında daha yüksektir. Erken ortaya çıkan alloantikorlar daha çok kemik iliği ile transfüze edilen olgun lenfositlerden salgılanırken, geç ortaya çıkan alloantikorlar yeni engraftman olan verici hücrelerinden veya alıcı kemik iliğinde halen mevcut olan kendisine ait antikor oluşturan hücrelerden kaynaklanmaktadır.



## IV. BÖLÜM: TRANSFÜZYON ÖNCESİ KARŞILAŞTIRMA TESTLERİ

Kan grubu serolojisi, vericiden antijenik olarak tam uyumlu olmayan alıcıya transfüze edildiğinde yabancı olarak tanınabilen, eritrosit yüzeyindeki antijenik maddelerin varlığının test edilmesidir. Eritrositlerinde belirli antijenik yapılar eksik olan bir birey, allojenik eritrosit antijenleri ile karşılaştığında bunlara karşı alloantikor üretme potansiyellerine sahiptir. Bazı eritrosit antikorları ise belirgin bir duyarlaştırıcı maruziyet olmaksızın oluşabilir. Bunlar “doğal antikorlar” olarak isimlendirilen ABO grup antijenlerini hedef alan anti-A ve anti-B antikorlardır.



Şekil 2. Transfüzyon uygunluk testleri

Transfüzyon öncesi bazı karşılaştırma testleri yapılır. Bu testler kan grubu tip tayini ve antikor tarama test işlemleri ile başlar. Tiplendirme testleri ile alıcının ABO ve Rh tipi belirlenir. ABO ve Rh grubu dışındaki antikorları araştırmak için ise antikor tarama testleri yapılır. Antikor tespit edilmezse çapraz karşılaştırma yapıp uygunsa transfüzyon yapılır.

Antikor tespit edilirse antikorun özelliğini belirlemek için antikor tanımlama testleri yapılmalıdır. Antikor tanımlanırsa bu antikora neden olan antijen için negatif olan eritrosit üniteleri taranır. Daha sonra bu seçilen ünitelerin uygunluğu çapraz karşılaştırma testi ile değerlendirilir. Tüm bu işlemler bittikten sonra transfüzyon yapılır.

Karşılaştırma testleri için serum veya plazma kullanılabilir. Plazma; tam kanın antikoagülan içeren bir tüpe alınıp santrifüj edilmesi ile elde edilir. Kan

sayımı, trombosit sayımı ve koagülasyon çalışmalarında kullanılır. Serum; tam kanın antikoagülan içermeyen bir tüpe alınması ile çöken fibrin pıhtısının üzerinde kalan berrak sıvıya denir. Biyokimyasal çalışmalarda kullanılır. Plazma, serumdan farklı olarak fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini içerir. Serum ise pıhtılaşma faktörlerini içermez.

**SON SÖZ:** Plazma: Tam kanın antikoagülan içeren bir tüpe alınıp santrifüj edilmesi ile elde edilir. Pıhtılaşma faktörleri içerir.

**SON SÖZ:** Serum: Tam kanın antikoagülan içermeyen bir tüpe alınması ile çöken fibrin pıhtısının üzerinde kalan berrak sıvıya denir. Serum pıhtılaşma faktörlerini içermez.

**SON SÖZ:** Plazma: Kan sayımı, trombosit sayımı ve koagülasyon çalışmalarında kullanılır.

**SON SÖZ:** Serum: Biyokimyasal çalışmalarda kullanılır.

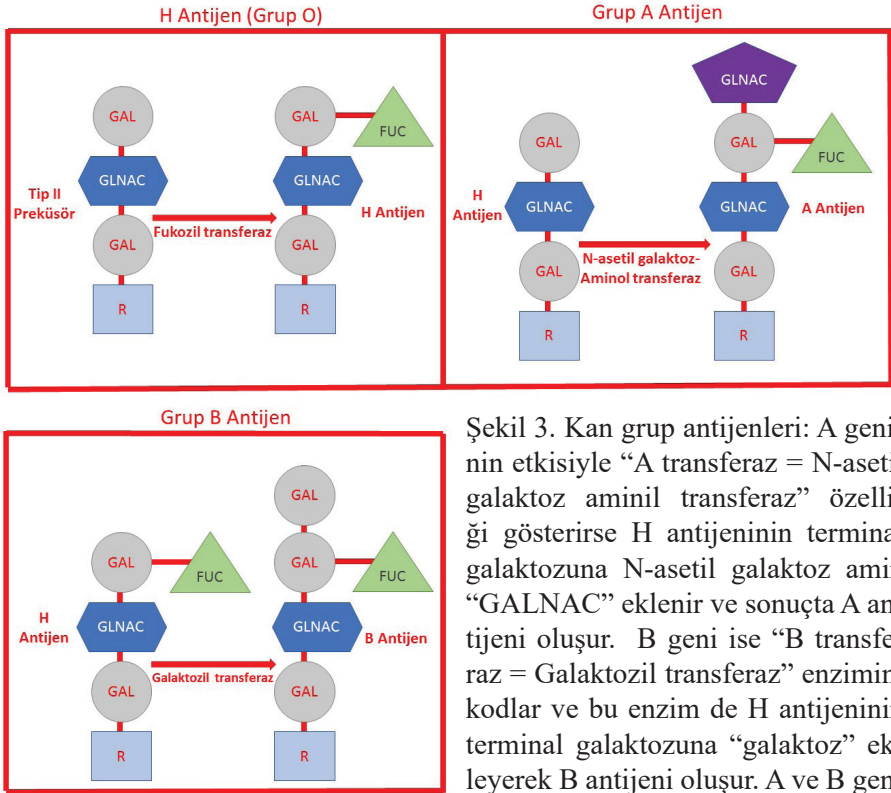
Karşılaştırma testleri için serum kullanıldığında test sistemindeki eritrosit hücreleri yıkanmalı ve EDTA içeren salin ile süspanse edilmelidir. Plazma kullanıldığında ise EDTA içeren salinin kullanılması gerekli değildir.

## A. KAN GRUPLARI

Eritrosit yüzeyinde eritrositleri A, B, O ve AB olarak sınıflamamıza yarayan bazı antijenler mevcuttur. Bu antijenler aslında A, B, O ve AB'yi kodlayan genlerin enzim üreten fenotipleri olarak da düşünülebilir. Bombay fenotipi hariç bütün insanların eritrositlerinde "H antijeni" olarak adlandırılan bir antijen mevcuttur. Bu enzim eğer A geninin etkisiyle "A transferaz = N-asetil galaktoz aminil transferaz" özelliği gösterirse H antijeninin terminal galaktozuna N-asetil galaktoz amin "GALNAC" eklenir ve sonuçta A antijeni oluşur. B geni ise "B transferaz = Galaktozil transferaz" enzimini kodlar ve bu enzim de H antijeninin terminal galaktozuna "galaktoz" ekleyerek B antijeni oluşur. H antijeni oluşuktan sonra A veya B transferaz enzim aktivitesi olmazsa hiç antijen oluşmaz. Bu tür eritrositler de O grubu (almanca "ohne (...sız)) olarak adlandırılır. Bu eritrositlerin yüzeylerinde sadece fazla miktarda H maddesi bulunmaktadır. A ve B genlerinin ikisi tarafından A ve B transferaz enzimleri kodlanırsa H antijeninin terminal galaktozuna hem "N-asetil galaktoz amin" hem de "galaktoz" eklenerek AB grubu eritrositler oluşmuş olur. Sadece Bombay fenotipinde bu H antijeni bulunmamaktadır (Tablo 27).

Tablo 27. ABH sistemi ile ilişkili enzimler

Gen	Enzim	Substrat	Ürün
H	$\alpha$ 2-L-fukozil transferaz (H transferaz)	Preküsör madde (PS)	H maddesi
A	$\alpha$ 3-N-asetil galaktozaminil transferaz (B transferaz)	H maddesi	A maddesi
B	$\alpha$ 3-D-galaktozil transferaz (B transferaz)	H maddesi	B maddesi



Şekil 3. Kan grup antijenleri: A geninin etkisiyle “A transferaz = N-asetil galaktoz aminil transferaz” özelliği gösterirse H antijeninin terminal galaktozuna N-asetil galaktoz amin “GALNAC” eklenir ve sonuçta A antijeni oluşur. B geni ise “B transferaz = Galaktozil transferaz” enzimini kodlar ve bu enzim de H antijeninin terminal galaktozuna “galaktoz” ekleyerek B antijeni oluşur. A ve B genlerinin ikisi tarafından A ve B transferaz enzimleri kodlanırsa H antijeninin terminal galaktozuna hem “N-asetil galaktoz amin” hem de “galaktoz” eklenerek AB grubu eritrositler oluşmuş olur.

A grubu kişilerde fenotip A, genotip AA veya AO’dır. Sıklığı dünyada %41 olarak bilinmektedir. B’ye karşı oluşmuş Anti-B antikorları mevcuttur. Kendi içinde bazı subgrupları vardır. B grubu kişilerde ise B fenotipi görülür. Genotip olarak BB veya BO’dır. Sıklığı %10 olarak bilinmektedir. A’ya karşı oluşmuş Anti-A antikorlarına sahiptir. AB grubunda ise AB fenotipi hakimdir. Genotip ile fenotip ile aynıdır. Sıklığı %4 iken doğal olarak üretilen ABO antikorları ise yoktur. O kan grubunda ise O (veya H) fenotipi görülür. Sıklığı %45 olarak

A grubu kişilerde fenotip A, genotip AA veya AO’dır. Sıklığı dünyada %41 olarak bilinmektedir. B’ye karşı oluşmuş Anti-B antikorları mevcuttur. Kendi içinde bazı subgrupları vardır. B grubu kişilerde ise B fenotipi görülür. Genotip olarak BB veya BO’dır. Sıklığı %10 olarak bilinmektedir. A’ya karşı oluşmuş Anti-A antikorlarına sahiptir. AB grubunda ise AB fenotipi hakimdir. Genotip ile fenotip ile aynıdır. Sıklığı %4 iken doğal olarak üretilen ABO antikorları ise yoktur. O kan grubunda ise O (veya H) fenotipi görülür. Sıklığı %45 olarak

bildirilmektedir. Genotip olarak OO veya HH ya da Hh genotipi görülür. Hem A, hem de B'ye karşı doğal antikorlar mevcuttur. Bombay fenotipinde ise H, A ve B'ye karşı antikorlar vardır (Tablo 28).

Tablo 28. ABO sistemine ait antikorlar

Antikor	Grup	Serum		Diğer Kaynaklar
		İnsidans	Özellik	
Anti-B	A	%100	Sıklıkla IgM Titre 1:8-512	Colostrum IgA Tükürük IgA
Anti-A,B	O,Oh	%100	Sıklıkla IgG Ax, A3 ile reaksiyon	
Anti-A	B	%100	Sıklıkla IgM Titre 1:32-2048	
Anti-A1	A2B A2 Ax	%22-35 %1-8 Çoğunlukla	Az sayıda transfüzyon reaksiyonu	A2 ile absorbe O ve B serumu Dolichos biflorus
Anti-H	Oh A1,A1B,B	%100 Bazen	H maddesi ile inhibe olur	Ulex europaeus

### ABO ve D grup tayini metotları

ABO ve D (Rh) grup tayini için tüp, lam, mikroplyet kolonu ve diğer birçok metot mevcuttur. Kan gruplaması için başka teknikler de tariflenmiştir (örnek: akım sitometri) fakat rutinde kullanılmamaktadır. Eritrosit antijenlerinin saptanmasında kullanılan başlıca serolojik yöntemler arasında lam, tüp veya jel santrifügasyon yöntemiyle hemaglutinasyon; radio immünassay (RIA); enzim immünassay (EIA) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bulunmaktadır.

### B. ABO TIPLENDİRME

ABO gruplama, transfüzyon öncesi karşılaştırma testlerinin bir parçası olarak gerçekleştirilen en önemli serolojik testtir. Bundan dolayı, kullanılan test sisteminin duyarlılık ve güvenilirliği çok önemlidir. Anti-A ve anti-B'nin doğal antikorlar olması, hasta plazmasının (ya da serumunun) ters (reverse) grupta A ve B hücrelerine karşı test edilmesini sağlar. ABO tiplendirmesi ile bireyin sahip olduğu ABO antijenleri (ileri tiplendirme) ve eksik olan ABO antijenlerine karşı antikorların (ters tiplendirme) varlığı belirlenir.

**SON SÖZ:** Bir kan bankasının en önemli görevi doğru ABO kan grubu ve Rh tayini yapmaktır.

#### 1. İleri (Forward) tiplendirme

Bilinen reaktif antikorları kullanarak eritrositlerin yüzey antijenlerini belirleme işlemidir. Eritrositlerin sahip olduğu ABO antijen tipini belirlemek için

yapılır. Bu tip reaksiyon için anti-A ve anti-B reaktifleri ile alıcının eritrosit hücreleri karşılaştırılır. Günümüzde monoklonal anti-A ve anti-B reaktifleri poliklonal reaktiflerin yerini almıştır. Anti-A,B reaktif; anti-A ve/veya anti-B tarafından aglutine edilen hücrelerin kontrolü olarak çalışmasının yanı sıra zayıf A antijenini (örnek: A<sub>x</sub>) tespit etmede de yardımcı olabilir (Tablo 29) .

**SON SÖZ:** İleri (Forward) tiplendirme eritrositlerin yüzey antijenlerini belirleme işlemidir.

## 2. Ters (Reverse) tiplendirme

Kan grubu bilinen reaktif eritrositleri kullanarak hastanın serumunda bulunan ABO antikorlarını saptama işlemidir. Yani hasta serumundaki mevcut antikorların hangi tip antikor olduklarını belirlemek için yapılır. Alıcı serumu ile reaktif eritrosit hücreleri ters (reverse) tiplendirme işlemine tabi tutulur. Ters tiplendirme için A<sub>1</sub> (A antijenini çok güçlü şekilde eksprese ettiği için seçilir) ve B hücreleri kullanılır.

**SON SÖZ:** Ters (Reverse) tiplendirme serumunda bulunan ABO antikorlarını saptama işlemidir.

Otokontrol (Grup O hücreler), anti-A ve anti-B ile oluşan (+) reaksiyonların (O grubu) soğuk otoantikorların varlığından kaynaklanmadığını kesinleştirmek için yapılmalıdır. Soğuk antikor varlığında O grubu kontrol RBC reaktifleri ile de reaksiyon gözlenirken, O grubu varlığında ise O grubu kontrol RBC reaktifleri ile reaksiyon gözlenmez.

Grup A olan bireylerin serumunda anti-B olmalı fakat anti-A olmamalı ve ters tiplendirmede B hücresi ile güçlü reaksiyon vermelidir. Grup B olan bireyde ise anti-A olmalı fakat anti-B olmamalıdır. Ters tiplendirmede A hücresi ile güçlü reaksiyon vermelidir. Grup O olan bireylerde hem anti-A hem de anti-B olmalı, ters tiplendirmede hem A hem de B hücresi ile güçlü reaksiyon vermelidir. Son olarak Grup AB olan bireyde ise ne anti-A ne de anti-B olmalı ters tiplendirmede ise hem A hem de B hücresi ile reaksiyon vermemelidir (Tablo 28).

Tablo 29. ABO ileri ve ters tiplendirme

İleri (forward) Tipleme			Ters (reverse) Tipleme		ABO Tip
Anti-A	Anti-B	Anti-A,B	A hücre	B hücre	
4+	0	4+	0	4+	A
0	4+	4+	4+	0	B
0	0	0	4+	4+	O
4+	4+	4+	0	0	AB

Ters tiplendirme ileri tiplendirme için iyi bir kontroldür. Daima ABO gruplandırmanın ayrılmaz bir parçasıdır. Bazı laboratuvarlar, test örneklerinin eski gruplama sonuçları olduğunda ters tiplendirme işlemini yapmamaktadırlar. Ters tiplendirme 4 aydan daha küçük çocuklarda antikor yanıtı uygun olmadığı yani doğal antikorlar oluşmadığı için yapılmamalıdır. İleri ve ters tiplendirmeler arasında her hangi bir uyumsuzluk ileri araştırmayı gerekli kılar. Herhangi bir testin tekrarı, hazırlanmış hücre süspansiyonlarından ziyade asıl örnekten alınan hücrelerle yapılmalıdır.

### 3. A subgrupları ve ayrımı

A kan grubu kendi içerisinde çeşitli subgruplara ayrılır. Bunlar A1, A2, A3, Ax ve Aend olarak adlandırılır. Bu A subgruplarını birbirlerinden ayırt edebilecek çeşitli yöntemler bulunmaktadır.

A transferaz enzim aktiviteleri A1 ve A2'de güçlü iken A3'de zayıf, Ax'de çok zayıf, Aend'de ise yoktur. A1'de A antijeni ekspresyonu 1 milyon/RBC iken, A2'de 200 bin/RBC, A3'de 30 bin/RBC, Ax'de 4 bin/RBC ve Aend'de yoktur. A1'de beklenmeyen antikor yok iken A2'de anti-A1 %1-8, A3'de anti-A1 bazen, Ax'de hemen daima anti-A1 görülürken Aend'de bazen anti-A1 olabilir. A1'de anti-H ile reaksiyon olmaz iken antijen ekspresyonu azaldıkça anti-H ile reaksiyon artmaktadır; A2 ve A3'de anti-H ile +3, Ax ve Aend'de anti-H ile +4 reaksiyon alınır. Ayrıca antijen ekspresyonu azaldıkça anti-A ile reaksiyon azalır. A1'de anti-A ile +4 reaksiyon, A2'de +3, A3'de +2 reaksiyon alınırken, Ax ve Aend'de anti-A ile reaksiyon gözlenmez (Tablo 30).

### 4. Bombay Fenotipi (O<sub>h</sub>)

H, A ve B antijenlerinin yokluğu ile karakterizedir. Genotip olarak hh tipi genotipe sahiptir. H, A ve B antijenlerinin yokluğu ile karakterizedir. Güçlü anti-H, anti-A ve anti-B antikorları vardır. Bu nedenle antikor taraması sonucu tüm hücreler ile 4+ reaksiyon görülür. *Ulex europaeus* lektin ile negatif reaksiyon verir. Sıklığı < 1:1,000,000. Diğer Bombay tipi vericilerden kan almaları gerekir.

**SON SÖZ:** Bombay: H, A ve B antijenlerinin yokluğu ile karakterizedir.

Bombay fenotipinin O grubundan ayrılması için ileri ve ters gruplama yapılır. Ters gruplamada O grubu; A, B eritrosit hücreleri ile reaksiyon verirken O (H) eritrosit hücreleri reaksiyon vermez. Ancak Bombay tipi; A ve B'ye ilave olarak O (H) eritrosit hücreleri ile de reaksiyon verir. İleri gruplama yapılırsa O grubu; anti-A, anti-B ile reaksiyon vermezken anti-H ile reaksiyon verir. Ancak Bombay tipi; anti-A, anti-B ve H-antijeni de olmadığı için anti-H ile bile reaksiyon vermez.

Tablo 30. A fenotipi özellikleri

Fenotip	Eritrosit hücre testi				Serumda doğal olarak görülen antikor		A trans-feraz (Serum)	Antijen sayısı/ RBC x 10 <sup>3</sup>
	Anti-A	Anti-B	Anti-A,B	Anti-H	Yaygın	Beklenmeyen		
A <sub>1</sub>	++++	0	++++	0	Anti-B	yok	pozitif	810 - 1170
A <sub>2</sub>	+++	0	+++	+++	Anti-B	anti- A1 (1-8%)	pozitif	240 - 229
A <sub>3</sub>	++ miks alan	0	++ miks alan	+++	Anti-B	anti- A1 (bazen)	zayıf pozitif	30
A <sub>x</sub>	zayıf/0	0	++	++++	Anti-B	anti- A1 (≈daima)	Çok zayıf pozitif	4
A <sub>end</sub>	zayıf miks alan	0	zayıf miks alan	++++	Anti-B	anti- A1 (bazen)	negatif	

### C. Rh SİSTEMİ

D gruplama transfüzyon öncesi uyumluluk testlerinin bir parçası olarak ABO gruplama ile birlikte yapılır. D, C, E, c, ve e antijenleri toplumda sık olarak görülür ve klinik öneme sahiptirler. Serumda C, c, E, e, ve D antijenlerine karşı gelişmiş antikor gösterilebilirken yalnızca d antijenine karşı antikor gösterilememiştir. Ancak D antijeninin gösterilemediği durumda 'd' antijeninin var olduğu kabul edilmektedir. Rh sisteminde en güçlü antijen D (Rh1) olduğu için, anti-D ile aglutine olan eritrositlere "Rh pozitif", aglutine olmayanlara ise "Rh negatif" denir. Bu belirlemeyi yapmak için bir damla alıcı eritrositi ile bir damla anti-D reaktifi ile karıştırılır, santrifüj edilir ve yeniden süspansiyon edilip aglutinasyon açısından incelenir. Sonuç olarak Anti-D tarafından aglutine edilen eritrositler D antijeni taşıyor ve Rh pozitif olarak isimlendirilir.

**SON SÖZ:** Bir transfüzyon merkezinin en önemli görevi ABO, Rh başta olmak üzere eritrosit antijenleri uyumlu kan transfüzyonu yapmaktır.

C, c, E ve e antijenleri daha az immünojeniktir ancak bu antijenlere karşı antikor geliştiği zaman veya Rh haplotipi bulmak gerektiği zaman önemleri artmaktadır. Rh için azalan immünojenik sıra D, c, E, C, ve e olarak sıralanmaktadır.

**SON SÖZ:** Ters tiplendirme Rh için yapılmaz, çünkü anti-D doğal bir antikor olmayıp sadece D antijeniyle karşılaşmış bireylerde bulunur.

Rutin ABO ve Rh tiplendirme testleri; "immediate spin (IS)'de" gerçekleştirilir. İnkübasyon basamağı yoktur veya antiglobulin (AHG) reaktif ilavesi yapılmaz. D'yi zayıf ekspresyen eden ve bu nedenle IS testinde yanlışlıkla Rh negatif görünen bireyler vardır. Yanlışlıkla Rh (-) tespit edilen bu Rh (+) bireyler, Rh (-) kan alacakları için bir problem oluşturmaz. Ancak, Rh (-) görünen bu bireyler

Rh negatif bir alıcı için verici olduklarında, potansiyel olarak Anti-D üretimine neden olabilir.

## 1. Zayıf D

Zayıf D'de D antijenleri normal, fakat D geninin zayıflatılmış ekspresyonu nedeniyle çok az sayıdadır. **Tam D antijeni mevcuttur**, fakat her hücrede daha az D antijeni vardır. Zayıf D'si olan bu hastalar D antijenine maruz kalır kalmaz anti-D yapamayabilirler ve bunlar D pozitif olarak muamele edilebilirler. Önemli olan nokta gerçek zayıf D olup olmadığını doğru tespit etmektir. Bu nedenle tek bir anti-D reaktif ile zayıf reaksiyon durumunda, D pozitif sonucun verilmesinden önce, ikinci bir anti-D ile araştırma yapılmalıdır. Ayrıca, zayıf reaksiyon ile karışık alan reaksiyonları ayırımı da mutlaka yapılmalıdır. Çünkü karışık alan reaksiyonları, D negatif hastaya D pozitif kan ürünü transfüzyonu sonucu oluşabilir. Eğer herhangi bir şüphe varsa, referans bir merkezde testler yapılanaya kadar, bu hastayı D negatif olarak kabul etmek daha güvenilir bir yaklaşımdır. Gerçekte zayıf D pozitif olan fakat Rh negatif gibi görünen örneği ilave testler ile doğrulamak özellikle vericiler ve Rh immünglobulin adayları olan Rh negatif anneden doğmuş bebekler için çok önemlidir. Zayıf D testi 37°C'de 15-30 dk inkübasyon, yıkama ve antiglobulin reaktif ilavesi basamaklarından oluşur. Günümüzde ticari olarak mevcut yüksek aviditeli monoklonal anti-D reaktifleri kullanılarak zayıf D tipleri kolayca tespit edilebilmekte ve D pozitif olarak kayıtlı edilebilmektedir.

**SON SÖZ:** Zayıf D tespit edilen kişi ister verici ister alıcı olsun Rh(+) olarak sınıflandırılır.

## 2. Kısmi D

D antijeninin bir veya daha fazla epitopunun olmaması parsiyel (kısmi) D olarak adlandırılmaktadır. Kategori D<sup>VI</sup> en sık epitoplara eksik olan gruptur. Bu bireylerin eksik epitopla karşılaşmayı takiben **anti-D oluşturmaları çok muhtemeldir**. İki reaktif ile farklı reaksiyonlar izlendiğinde hasta kısmi D de olabilir. Rutin Rh gruplamasında D<sup>VI</sup>'yi tespit etmeyen anti-D reaktifler kullanılmaktadır. Bundan dolayı bireyin gerçekten D negatif olup olmadığını kontrol etmek için monoklonal anti-D kullanılmalıdır. D<sup>VI</sup> vericinin, D negatif alıcıda immün cevabı oluşturacağına işaret eden çok az delil mevcuttur; bununla birlikte D<sup>VI</sup> vericileri içeren kısmi D pozitif vericiler, D pozitif olarak sınıflandırılmalıdır.

**SON SÖZ:**

**Kısmi D:** D antijeninin bir veya daha fazla epitopunun olmaması durumudur.

**SON SÖZ:** Kısmi D tespit edilen biri verici olacaksa Rh(+), alıcı olacaksa Rh(-) olarak sınıflandırılmalıdır.





## KAYNAKLAR

- [01]. Atoyebi W, Mundy N, Croxton T, Littlewood TJ, Murphy MF. Is it necessary to administer anti-D to prevent RhD immunization after the transfusion of RhD-positive platelet concentrates? *Br J Haematol* 2000;111(3):980-3.
- [02]. Allain JP, Williamson LM. How can we best achieve optimal transfusion practice? *Medical Journal of Australia* 1997;167:462-463.
- [03]. Altuntas F, Aydogdu I, Unal A, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci* 2007;36(1):57-67.
- [04]. Altuntas F, Paranjape G, Rawal A, Burner J, Sarode R. Transfusion practice In T-Activation Syndrome: To Wash or Not To Wash? AABB- 2005-Seattle, USA.
- [05]. Altuntas F. Donor plateletapheresis. 15th Congress of the Interdisciplinary European Society For Haemapheresis and Haemotherapy (ESFH), October 05–09, 2005, Antalya/Turkey.
- [06]. Altuntas F, Kaynar L. Transfüzyon Öncesi Karşılaştırma Testleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(36):33-43.
- [07]. Altuntaş F ve ark. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi, Ankara, 2011.
- [08]. Altuntaş F, Arslan Ö. Kemik iliği baskılanmış hastalarda transfüzyon prensipleri. Editörler; Murat Akova, Hamdi Akan, Febril Nötropeni. 619-634, 2009, Ankara.
- [09]. Altuntaş F, İlhan O, Ünal A, Göker H. Aferez İlkeler ve Uygulamalar, Türkiye klinikleri, Ankara 2011.
- [10]. Altuntaş F, Ünal A, Çetin M, Sarı I, Eser B. Hematolojide Pratik Yaklaşımlar. Başkent Klişe Matbaası, 2004, Ankara.
- [11]. Altuntaş F. Gönüllü kan, kök hücre ve kordon kanı vericiliği. Koruyucu Sağlık Rehberi. Ed: Cengiz Yakıncı, Yalçın Özkan. Elma Yayınları, Ankara 2012.
- [12]. Altuntaş F. İmmün Kompromize Hastada Kan Ürünü Kullanımı. Hemaferez Kongresi Eğitim Kitapçığı, sayfa 112-122, (2009).
- [13]. Altuntaş F. Kan Ürünü Transfüzyon İlkeleri. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011;4(2):91-99.
- [14]. Anak S, Tuğrul Sarıbeyoğlu E. Granülosit Transfüzyonu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1: 40-44.
- [15]. Anonymous. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *The*

- Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *New Engl J Med* 1997;337:1861-69.
- [16]. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002;42:37-43.
- [17]. Benjamin RJ, Dzik WH, Garritsen HSP, Anderson KC. *Transfusion Medicine in Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Nakilation. "Hematology: Basic Principles and Practice"* (Ed. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P) da, III. Baskı, Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2000, s. 2326–2343.
- [18]. Beytler E. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: *Hematology*. Eds .Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. Sixth ed. McGraw-Hill, 2001:1879-1892.
- [19]. Bishton M. The role of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2004;127:501
- [20]. Blajchman MA, Bordin JO. Mechanism of transfusion-associated immunosuppression. *Curr Opin Hematol* 1994;1:457-61.
- [21]. Boulton, F. on behalf of the British Society for Haematology (BSH) (2005) Amendments and Corrections to the “Guidelines for the Use of Fresh Frozen Plasma, Cryoprecipitate and Cryosupernatant” URL [http://www.bs-h.org.uk/media/5128/ffp-amendments\\_\\_09122005.pdf](http://www.bs-h.org.uk/media/5128/ffp-amendments__09122005.pdf)
- [22]. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007;136 (6):788-99.
- [23]. Chapman JF, Elliott C, Knowles SM, Milkins CE, Poole GD. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Medicine* 2004;14:59–73.
- [24]. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S: Natural autoantibodies. *Curr Opin Immunol* 1995;7:812-818.
- [25]. Daniels G. Human Blood Group Systems. *Practical Transfusion Medicine*. 3rd edition, 12-29
- [26]. Davenport RD. Management of Transfusion Reactions. In: *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. Mintz PD (ed) Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999: 359-78.
- [27]. Davey RJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. *Immunol Invest* 1995;24: 431–434.

- [28]. Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000;14(2):180-196.
- [29]. Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sanguinis* 2008;95 (2): 85-93.
- [30]. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176: 365-394.
- [31]. Fabron JA, Lopes LB, Bordin JO. Transfusion-related acute lung injury. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):206-12.
- [32]. Fast LD. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158:563-68.
- [33]. Frohn C, Dumbgen L, Brand JM, Gorg S, Luhm J, Kirchner H. Probability of anti-D development in D- patients receiving D-RBCs. *Transfusion* 2003;43:893-98.
- [34]. Fumiya Hirayama. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2013;160(4):434–444.
- [35]. Fung YL, Silliman CC. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). *Transfus Med Rev* 2009; 23(4): 266-83.
- [36]. Galel SA, Malone JM, Viele MK. Transfusion Medicine. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eds. Greer JP, Foerester J, Lukens JN et al. Eleventh Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004;831-82.
- [37]. Gillis BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing Non-Infectious Risks of Blood Transfusion. *Anesthesiology* 2011;115(3):635-49.
- [38]. Gokahmetoglu S, Kaynar L, Altuntaş F, Yildiz O, Cetin M, Kocyigit I. Detection and quantification of cytomegalovirus in bone marrow transplant recipients by real time PCR and pp65 antigenemia. *Saudi Med J* 2008;29(11):1673-75.
- [39]. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Blood transfusion (First of two parts). *N Engl J Med* 1999;340(6):438-447.
- [40]. Gottschall JL, Menitove JE: Transfusion: Blood and Blood Components. In *Manual of Clinical Hematology* 3rd ed. Mazza JJ (ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 369-88.
- [41]. Goodnough LT. Indications for red cell transfusion. *Vox Sang* 2002;83(Suppl 1):7–10.

- [42]. Green C. The ABO, Lewis and related blood group antigens; a review of structure and biosynthesis. *FEMS Microbiol Immunol* 1989; 1 (6-7):321-330.
- [43]. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol* 2018; 181:54-67.
- [44]. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook, 6th Edition. 2012 Revised Edition.
- [45]. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. *Anesth Analg* 2009;108(3):759-69.
- [46]. Hillman RS, Kenneth AA: Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice. 3<sup>rd</sup> ed. 2002, 407-416.
- [47]. Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. Hematology Basic Principles and Practice. Edition 6, 2013
- [48]. Kayıkcı O, Altuntas F. Transfüzyonun immünolojik komplikasyonları. *Kanın Uygun Klinik Kullanımı Rehberi* 2014;174-198.
- [49]. Kennedy LD, L. Case D, Hurd DD, Cruz JM, Pomper GJ. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion* 2008;48:2285-91.
- [50]. King KE, ed. Blood transfusion therapy a physician's handbook, 11th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2014
- [51]. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007;370:415-26.
- [52]. Kleinman S, Caulfield T. Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44(12):1774-89.
- [53]. Kurtođlu E. Granülosit Süspansiyonu Ve Transfüzyon Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:58-61.
- [54]. Lane TA (ed.). Blood Components In: Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook. 5th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks 1996: 3-33.
- [55]. Lane TA. Leukocyte depletion of cellular blood components. *Curr Opin Hematol* 1994;1(6):443-451.

- [56]. Lee TH, Paglieroni T, Utter GH, et al. High-level long-term white blood cell microchimerism after transfusion of leukoreduced blood components to patients resuscitated after severe traumatic injury. *Transfusion* 2005;45:1280-90.
- [57]. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury. *Chest* 2004;126(1):249-258.
- [58]. Marcus DM. The ABO and Lewis blood-group system. *Immunochemistry, genetics and relation to human disease*. *N Engl J Med* 1969;280:994-1006.
- [59]. Marwaha N, Sharma RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Sci* 2009;41(2):127-133.
- [60]. Meryman HT, Hornblower M. The preparation of red cells depleted of leukocytes. Review and evaluation. *Transfusion* 1986;26(1):101-106.
- [61]. Noizat-Pirenne F, Tournamille C, Bierling P, et al. Relative immunogenicity of Fya and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion* 2006;46:1328-33.
- [62]. Oztürkmen S, Altuntaş F, Olcay L. Granulocyte transfusion therapy in paediatric patients with severe neutropenic infection. *Transfus Apher Science* 2013;48 (3):381-5.
- [63]. Petrides M. Pretransfusion Compability Testing. In: Petrides M, Stack G. *Practical Guide to transfusion Medicine*. 13th ed. Maryland: AABB press 2001:19-42.
- [64]. Price TH. Granulocyte transfusion: current status. *Semin Hematol* 2007;44: 15-23.
- [65]. Reid ME. *Immunohematology. Milestones in laboratory procedures and techniques* 2009;25(2):39-43.
- [66]. Reviron D, Dettori I, Ferrera V, et al. HLA-DRB1 alleles and Jk(a) immunization. *Transfusion* 2005;45:956-59.
- [67]. Roback JD, Grossman BJ, Harris T and Hillyer CD, eds. *Technical manual* 17th edition AABB. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks (AABB), 2011.
- [68]. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50(6):1227-1239.
- [69]. Robinsson S, Harris A, Atkinson S, et al. The administration of blood components: a British Society for Haematology Guideline. *Transfusion Med* 2018 28;3-21.

- [70]. Rossi EC, Simon EL, Moss GS, Gould SA (eds). Transfusion Reactions. In: Principles of Transfusion Medicine. Baltimor, Williams and Wilkins, 1996: 747-812.
- [71]. Rowley M, Milkins C. Laboratory aspects of blood transfusion. In: Dacie and Lewis Practical Haematology. 10th. Phidellpia: Elsevier;2005:523-554.
- [72]. Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor recipient pairs. Bone Marrow Transplant 2001;28(4):315–21
- [73]. Sandler SG, Eckrich R, Malamut D et al. Hemagglutination assay for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. Blood 1994;84(6):2031-2035.
- [74]. Sarode R, Altuntas F. Blood bank issues associated with red cell exchanges in sickle cell disease. J Clin Apher 2006;21(4):271-73.
- [75]. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, Wood RA, King KE, Ness PM. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. Transfusion 2011;51(8): 1716-22.
- [76]. Schiffer CA. Diagnosis and management of refractoriness to platelet transfusion. Blood Rev 2001;15(4):175–180.
- [77]. Shapiro MJ. To filter blood or universal leukoreduction: what is the answer? Crit Care 2004;8 Suppl 2:S27-30.
- [78]. Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. Blood 2011;117(5):1463-71.
- [79]. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. Blood 2005;105(6):2266-2273.
- [80]. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z et al. Transfusion- related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003;101(2):454-62.
- [81]. Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current Concepts and Misconceptions. Blood Rev 2009;23(6): 245-55.
- [82]. Silvergleid AJ (Ed) UpToDate.<https://www.uptodate.com/contents/transfusion-related-acute-lung-injury-trali/print?csi=16db55c8-d541-461e-ab86-5cbfb391a59c&source=contentShare>
- [83]. Silvergleid AJ. (2018) Immunologic Blood Transfusion Reactions.Kleinman S (Ed) UpToDate.<https://www.uptodate.com/contents/immunologic->

transfusionreactions?search=Immunologic%20Blood%20Transfusion%20Reactions&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1.

- [84]. Silvergleid AJ. (2018) Leukoreduction to prevent complications of blood transfusion. Eds: Kleinman S UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/leukoreduction-to-prevent-complications-of-blood-transfusion?search=Leukoreduction%20to%20prevent%20complications%20of%20blood%20transfusion&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/leukoreduction-to-prevent-complications-of-blood-transfusion?search=Leukoreduction%20to%20prevent%20complications%20of%20blood%20transfusion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [85]. Silvergleid AJ (2018) Transfusion-associated graft-versus-host disease. Eds:KleinmanS, UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-graft-versus-host-disease?search=Transfusion-associated%20graft-versus-host%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~52&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-graft-versus-host-disease?search=Transfusion-associated%20graft-versus-host%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1).
- [86]. Silvergleid AJ (2018) Transfusion-Associated immune and Non-Immune Mediated Hemolysis.Eds:KleinmanSUpToDate.[https://www.uptodate.com/contents/hemolytic-transfusioreactions?search=Hemolytic%20transfusion%20reactions&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/hemolytic-transfusioreactions?search=Hemolytic%20transfusion%20reactions&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
- [87]. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol* 2007;14(6):682-87.
- [88]. Snyder EL: Transfusion Reactions. In: Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). Philadelphia, PA, Churchill Livingstone. 2000: 2300-2310.
- [89]. Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF. Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol* 2005;131:588–95.
- [90]. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and UV-B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. *N Engl J Med* 1997;337:1861–1869.
- [91]. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, Pinchon D, Swell C, Wells A, Allard S. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159:143-53.



- [92]. Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, Thoman S, King KE, Ness PM. Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. *Transfusion* 2011;51(8):1676-83.
- [93]. Tobian AAR, King KE, Ness PM. Transfusion premedication: a growing practice not based on evidence. *Transfusion* 2007; 47: 1089-96.
- [94]. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al; TRALI Study Group. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119(7):1757-67.
- [95]. Toy P; Popovsky MA, Abraham E, et al. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33(4):721-26.
- [96]. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2010;152:35-51.
- [97]. Triulzi DJ. *Blood Transfusion Therapy: A physician's handbook*. 6th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999.
- [98]. Triulzi DJ. Transfusion-Related Acute Lung Injury: An Update. *American Society of Hematology* 2006:497-501.
- [99]. Tynngard N. Preparation, storage and quality control of platelet concentrates. *Transfus Apher Sci* 2009;41(2):97-104.
- [100]. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001;97(5):1180-95.
- [101]. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev* 2007; 21(6):327-48.
- [102]. Vengelen-Tyler V (ed). *Noninfectious Complications of Blood Transfusion*. In: *Technical Manual*. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 558-559.
- [103]. Vlaar AP, Schultz MJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a change of perspective. *Neth J Med* 2009;67(10):320-26
- [104]. Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al. Safety and cost effectiveness of a 10x10<sup>9</sup>/l trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20x10<sup>9</sup>/l trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukaemia. *Blood* 1998; 91: 3601-3606.
- [105]. Yamamoto F. Review: ABO blood group system--ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes. *Immunohematology* 2004;20(1):3-22.

ISBN 978-605-191-081-9



9 786051 910819

Hematoloji Üniversitesi yayınıdır.  
Para ile satılmaz.