

## KAN KOMPONENTLERİ VE TRANSFÜZYON İLKELERİ

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, 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 42 gün saklanmaktadır [1].

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   |
| Hücre sel tedavi ürünleri | Derin dondurucu/Sıvı azot tankı | <-80°C   | >10 yıl |

### 1. TAM KAN

Tam kan, tüm kan elemanlarını ve yaklaşık 70 mL antikoagülasyon solüsyon içeren kan ürünüdür. Vericiden alındıktan sonra herhangi bir ayırım işleminden geçirilmeden depolanır. Tam kan (Sitat-Fosfat-Dekstroz-Adenin; CPDA-1) solüsyonu içinde 35 günlük raf ömrüne sahiptir ve yaklaşık 500 ± 50 mL hacme sahiptir. Tam kan içinde en önemli hücre sel 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 kullanımı vücutta oksijen taşıma kapasitesinin, koagülasyon faktörlerinin ve kan hacminin birlikte azaldığı durumlarda düşünülmelidir. Endikasyonlar arasında; travmaya bağlı akut ve masif kan kaybı olan hastalar ve masif kan kaybı gelişebilecek cerrahi operasyonlar yer alır (karaciğer ve kalp nakilleri gibi). Kronik hastalıklara bağlı aneminin düzeltilmesinde rutin önerilmez [2, 3].

- Anemi tedavisi için günlük transfüzyon pratiğinde tam kan kullanılmamalıdır.

## 2. ERİTROSİT SÜPANSİYONLARI

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).

- Eritrosit süspansiyonu hemoglobin miktarını **yaklaşık 1 g/dL** ve Htk miktarını ise **yaklaşık % 3** oranında artırır.

**Tablo 2. Eritrosit süspansiyonu özellikleri**

- Hacim:  $300 \pm 50$  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.

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 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. 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 [4]. 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 $\leq$ 7 g/dL  |
| Trombosit      | • $\leq$ 20.000/dL veya $<$ 50.000/dL + kanama veya invazif işlem |
| Kryopresipitat | • Fibrinojen $\leq$ 115 mg/dL                                     |

TDP

- PT >16 saniye, INR >1.5, aPTT >35 saniye

#### 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, 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 yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, aneminin süresi, peroperatif 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, vd.) düzelebiliyorsa transfüzyon yapılmaz. 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 match eritrosit süspansiyonu (Rh ve Kell) verilebilir. Ancak bu elde edilemiyorsa “cross-match” uygun eritrosit süspansiyonu verilebilir (11).

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

- Orak hücreli anemide lökosit azaltılmış, taze ve kısmi fenotip match 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, TPN 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 [4,5]. Tablo 4’de kliniklerde nispeten daha sık kullanılan eritrosit süspansiyonu çeşitleri gösterilmiştir.

#### **Tablo 4. Eritrosit süspansiyonu çeşitleri**

- **Yıkanmış eritrosit süspansiyonu**
  - IgA eksikliği, anafilaksi, ciddi alerjik reaksiyon, T hücre aktivasyonu durumlarında kullanılır.
- **Lökositten fakir eritrosit süspansiyonu**
  - Alloimmünizasyonu önlemek, sitomegalovirüs geçişini önlemek, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR)’nu önlemek için uygulanır.
- **Işınlanmış eritrosit süspansiyonu (2500 cGy)**
  - Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığını (GVHH) önlemek için

yapılır.

- **Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu**
  - Nadir bulunan kan grupları için bu özel işlem yapılır.

### c. Taze eritrosit süspansiyonları

Başlıca endikasyonu orak hücreli anemi ve talasemi gibi hastalıklarda eritrosit değişimi uygulamasıdır. Yeterli O<sub>2</sub> taşıma kapasitesini sağlamak ve iki eritrosit değişimi arasındaki süreyi mümkün olduğunca açmak için taze eritrosit süspansiyonu (< 7 gün) kullanılmalıdır.

### 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 oranında 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. Kapalı sistem açıldığı için kan ürününün raf ömrü azalmaktadır (1-6 °C'de 24 saat) [6].

- Yıkanmış eritrosit süspansiyonu IgA eksikliği, anafilaksi ve ciddi alerjik reaksiyon durumlarında tercih edilmelidir.

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

### e. Lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu

Transfüze edilen lökositler HLA sınıf-I antijen alloimmünizasyona neden olabilir. Alloimmünizasyon klinik olarak febril non-hemolitik 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 belirlenir [7]. Kan ürünleri ile birlikte transfüze edilen lökositlerin neden olduğu bazı istenmeyen durumlar Tablo 5’de özetlenmiştir.

- HLA sınıf-I antijen alloimmünizasyona neden olabilir.

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 non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu tespit edilenler, solid organ nakli adayları olanlar ve CMV (-) kan ürünü ihtiyacı olanlardır.

- Kronik kan ürünü transfüzyonu gereksinimi olan her hastada lökosit azaltılmış kan ürünü kullanılmalıdır.

Kök hücre nakil (KHN) adaylarında ve hastalarında lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımı özel önem kazanmaktadır. 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.

- Aplastik anemili olgularda graft yetmezliği riskini azaltmak için lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımına tanı anından itibaren başlanmalıdır.

Tekrarlayan FNHTR, transfüzyon sonucu gelişen alloimmünizasyonu önlemek ve trombosit refrakterliğini en aza indirmek için nakil öncesi ve sonrası dönemde lökosit azaltılmış ürünler kullanılmalıdır. Transfüze edilen lökositlerin  $<5 \times 10^6/U$  olması ile

hematolojik maligniteli hastaların %97'sinden fazlasında HLA alloimmünizasyonu önlenebilir iken, %50 olguda ise önlenememektedir. Bunun nedeni ateş, splenomegali, DIK ve amfoterisin tedavisi gibi non-immün nedenlerle de trombosit yıkımının olmasıdır.

- Lökositlerin  $<5 \times 10^6$ /Ünite olması ile hematolojik maligniteli hastaların %97'sinden fazlasında HLA alloimmünizasyonu önlenebilir.

**Tablo 5. Transfüze edilen lökositlerin olası etkileri**

Alloimmünizasyon

Febril non-hemolitik 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 immüsupresyon

Artmış malignite nüksü

İnfeksiyöz hastalık

Sitomegalovirus (CMV)

İnsan T lenfotropik virus (HTLV-I/II)



Epstein-Barr virus (EBV)

Toxoplazma Gondii

Yersina Enterokolitika

**Tablo 6. Lökosit azaltılması yapılmasının önerildiği durumlar**

1. Kök hücre alıcıları: Kemik iliği, periferik kan ve kordon 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 malignitesi olanlar
7. Kök hücre nakli ile tedavi edilme potansiyeli olan solid tümörü olanlar
8. İntrauterin transfüzyon
9. Yenidoğan hemolitik hastalığı nedeniyle kan değişimi
10. Hemoglobinopati veya talasemi gibi kronik tranfüzyon ihtiyacı olan hemoglobinopatiler

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 [8,9].

Lökositi azaltılmış eritrosit hazırlamak için geçmişte bazı yöntemler kullanılmıştır. Günümüzde filtrasyon yöntemi tercih edilmektedir. Ticari mevcut filtrelerle, lökositleri %99,9 (4 log) oranında arındırabilmek ve  $<5 \times 10^6/U$  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, birçok kan merkezi, kan organizasyon dernekleri ve ülkeler depolama öncesi filtrasyonu tercih etmektedir. Yatak başı uygulanan filtrasyon alloimmünizasyon, tekrarlayan FNHTR ve refrakterliğin önlenmesi ve azaltılmasında etkili olmayabilir [10-12].

## f. Işınlanmış Kan Ürünü

Transfüzyon ile verilen yabancı doku antijenlerini taşıyan lenfositler immün kompetan bir kişide HLA Class 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) önlenebilir bir tablo olarak kabul edilmektedir.

- Işınlanmış kan ürünü kullanımı ile Transfüzyon ilişkili GVHH önlenebilir.

Işınlama için sıklıkla Cesium (Cs-137) veya kobalt (Co-60) kullanılır. En çok tercih edilen Cesium-137’dir. 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 miktardadır. Hücrenin üreme fonksiyonu bozulmuşken diğer fonksiyonları etkilenmeden devam eder. TA-GVHH patogenezinde donör lenfositlerinin proliferasyonu olduğu için bu şekilde TA-GVHH önlenebilir. İmmün yetmezlik, akut ve kronik lösemi, Hodgkin hastalığı, yeni doğan hastalara yapılacak hücresel içerikli tüm kan ürünleri ışınlanmalıdır. Tablo 4’de ışınlama endikasyonları gösterilmiştir (9).

- Işınlama için sıklıkla Cesium (Cs-137) veya kobalt (Co-60) kullanılır.

- 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 nedeniyle tercih edilir.

Kemik iliği baskılanmış hastalarda hücresel eleman içeren tüm kan ürünlerine, başta eritrosit süspansiyonu olmak üzere transfüzyon öncesi ışınlama yapılmalıdır. Özel cihazlarla 2500 cGy dozunda, transfüzyonla ilişkili GVHH önlemek için ışınlama yapılır [8, 13]. Işınlama endikasyonları Tablo 7’de özetlenmiştir.

- Hücresel kan ürünleri ışınlanmalıdır (Tam kan, Eritrosit, Trombosit ve Granülosit süspansiyonu).

**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

### **3. TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI**

Tam kandan santrifüjleme yöntemiyle veya donörlerden aferez cihazları kullanılarak elde edilir. Aferez trombosit süspansiyonu kan bankasındaki aferez cihazları ile özel setleri sayesinde donörlerden 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 [14]. 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 [15]. 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 [16]. Tablo 8'de bazı klinik durumlarda trombosit transfüzyonu için eşik önerilen değerler özetlenmiştir [17].

- Profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik değer 10,000/ $\mu$ L kabul edilebilir.

- Havuzlanmış herhangi bir kan ürünü 4 saat içerisinde transfüze edilmelidirler.

**Tablo 8. Trombosit konsantrasi kullanımı için önerilen eşik değerler [17]**

| Durum  | Önerilen eşik değer  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Majör cerrahi</li><li>• Beyin veya göz cerrahi</li><li>• Sirozda invaziv işlem</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>&gt;80 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>100 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>50 \times 10^9/L</math></li></ul> |

|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyopulmoner bypass</li><li>• Santral venöz kateter takılması</li><li>• Lumber ponksiyon</li><li>• Parasentez/torasentez,</li><li>• Solunum yolları biyopsi</li><li>• GIS biyopsi, karaciğer biyopsi</li><li>• Renal Biyopsi</li><li>• Sinüs aspirasyonu &amp; diş çekimi</li><li>• Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi</li><li>• Gastrointestinal endoskopi</li><li>• Fiberoptik bronkoskopi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>50-60 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>40-50 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>&gt;20 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>40-50 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>40-50 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>40-50 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>&gt; 50 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>40-50 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>20 \times 10^9/L</math></li><li>• <math>&gt;20 (20-40) \times 10^9/L</math></li><li>• <math>&gt;20 (20-50) \times 10^9/L</math></li></ul> |
|--|--|

## **b. Trombosit süspansiyonları**

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

Random verici trombosit süspansiyonları bir ünite tam kandan santrifüjleme yöntemi ile hazırlanırlar. Tek random donör 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  $5-6 \times 10^{10}$  trombosit bulunur. Bunlar tek olarak kullanılabildiği gibi, kan bankasında 6 ünitesi havuzlanarakda 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  $5.000-10.000/\mu L$  kadar arttırır [18].

- Bir ünite random verici trombosit süspansiyonu trombosit sayısını  $5.000-10.000/\mu L$  kadar arttırır.

**Tablo 9. Random 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 ve yatay olarak çalkalanmalıdır.
- Depolama süresi: Optimal şartlarda 5 güne kadar saklanabilir.
- ABO ve Rh uyumu gerekir.

## 2. Aferez verici 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 random verici trombosit süspansiyonunun içerdiği trombosit sayısı kadardır. Ürün içinde 200 mL kadar plazma bulunur. Aferez trombosit süspansiyonunda bulunan lökosit ve trombosit miktarı kullanılan aferez tekniğine bağlıdır. Yeni tekniklerle toplanan bazı tek verici 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.

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

Lökositi azaltılmış tek verici trombosit süspansiyonları ile görülen alloimmünizasyon sıklığı ve uzun dönem trombosit desteği gereken hastalarda transfüzyon sıklığı, havuzlanmış random verici trombosit süspansiyonları ile görülen sıklıklara benzerlik göstermektedir. Ancak HLA immünizasyonu nedeniyle random verici trombosit süspansiyonlarına yanıtız olan hastalarda HLA veya cross-match uygun tek verici trombosit süspansiyonları kullanılmalıdır. Bunun yanısıra HLA uygun olmayan tek verici trombosit süspansiyonları, immünizasyon sorunu olmayan hastalarda fazla sayıda vericiye maruz kalmayı önlemek ve

hastaları transfüzyon ile bulaşan hastalıklardan korumak amacıyla yoğun trombosit transfüzyonuna gereksinim duyulan hasta gruplarında yaygın olarak kullanılmaktadır [18].

**Tablo 10. Aferez (tek verici) trombosit özellikleri**

| Hacim (mL) | Trombosit sayısı   | Lökosit sayısı                       | pH      | Isı (°C)  | Raf ömrü |
|------------|--------------------|--------------------------------------|---------|---|----------|
| 200–250    | $3 \times 10^{11}$ | $<5 \times 10^6$<br>$<1 \times 10^6$ | 6.8–7.4 | 20-24°C<br>sürekli, hafifçe<br>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 izohemaglutininlerin hastada hemolize neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle verici plazması ile alıcı eritrositleri tercihen ABO uygun olmalıdır [17].

- Trombosit süspansiyonu ABO ve Rh uyumlu olmalıdır.

**Tablo 11. Tek verici 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. Lökodeplesyon
  - a. Filtrasyon gibi lökodeplesyon için başka işlemlere gerek olmaması
  - b. Depolama öncesi lökodeplesyon yapılması
  - c. Tekrarlayan FNHTR'nin önlenmesi
  - d. Filtrasyon başarısızlığını önlemesi
  - e. Filtrasyonla olabilen hücre kaybını önlemesi

#### **d. Trombosit refrakterliği ve alloimmünizasyon**

Transfüzyondan sonra ilk 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 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 hastalar daha yüksek doz veya daha sık aralıklarla trombosit transfüzyonu yapılmasından fayda görürler [19, 20].

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

#### **Tablo 12. Tek verici trombosit endikasyonları**

- ❖ Alloimmunizasyonu önlemesi
  - Kök hücre nakli hastaları
- ❖ Trombosit refrakterliği tedavisi ve önlenmesi
- ❖ HLA/trombosit spesifik antikor
  - ❖ HLA/trombosit antijen match trombosit



#### 4. TAZE DONMUŞ PLAZMA

Taze Donmuş Plazma (TDP), tam kanın alındıktan sonra 6 saat içinde +2-6 °C'de santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -18 °C ya da daha düşük sıcaklıkta depolanan plazmadır. Bir ünite TDP, 200 - 250 mL hacme sahiptir ve taze kanda bulunan tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

##### a. TDP transfüzyon ilkeleri

TDP'nin eritrosit içeriği dikkate alınmaz ve genellikle Rh tipi dikkate alınmadan uygulanır. Ancak, nadir de olsa TDP'nin eritrositlerin immunizasyonuna sebep olabilen, az miktarda eritrosit stroması içerdiği bildirilmiştir. Plazma ABO antikorları içerdiği için, plazma alıcının eritrosit hücreleri ile uyumlu olmalıdır. Tablo 13 ve 14'de TDP'nin genel özellikleri ve kullanım endikasyonları özetlenmiştir.

**Tablo 13. Taze donmuş plazma özellikleri**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Tanım: Tam kanın alındıktan sonra 6 saat içinde +2-6°C'de santrifüj edilmesi ile elde edilen plazma</li><li>• Saklama: -18 °C ve üzerinde 1 yıl</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hacim: 200-250 mL</li><li>• Transfüzyon öncesi süreç: 37°C'de plazma çözücülerde çözündürülür ve çözüldükten sonra 1-6°C'de 24 saat saklanabilir (oda ısısında ise 4 saat içinde kullanılmalıdır).</li><li>• ABO uyumu aranır.</li><li>• Rh uyumu aranmaz (Eritrosit içermediğinden).</li><li>• Uyumluluk testleri (çapraz karşılaştırma testi) gerekmez.</li><li>• Işınlama ve filtrasyon rutin olarak önerilmez.</li><li>• İçerik:<ul style="list-style-type: none"><li>• Koagülasyon faktörleri: tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir; 400 mg fibrinojen, diğer tüm faktörler 1 IU/mL bulunur.</li><li>• Proteinler: Globulin, albümin, vd.</li><li>• Doğal Antikoagülanlar (protein C, protein S, antitrombin)</li><li>• Canlı hücreler, eritrosit içermez.</li></ul></li></ul> |

#### b. TDP transfüzyon endikasyonları

TDP uygulamasında hedef laboratuvar bulgularının düzeltilmesi olmamalıdır. TDP 10-20 cc/kg dozunda uygulanır [21].

- TDP 10-20 cc/kg dozunda uygulanır.

- TDP; 1 IU/mL koagülasyon faktörleri içerir.

**Tablo 14. TDP'nin genel kabul gören kullanım endikasyonları**

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

## 5. KRİYOPRESİPİTAT

TDP'nin 1-6°C'de 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'de genel özellikleri ve kullanım endikasyonları özetlenmiştir.

Kriyopresipitat faktör VIII, fibrinojen ve von Willebrand faktörü içerir. Her bir kriyopresipitat paketi yaklaşık olarak 150-250 mg fibrinojen içerir. Asıl olarak fibrinojen kaynağı olarak kullanılır. Klinik kullanım alanına bağlı olarak 1-2 torba/10 kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmalıdır [21].

- Kriyopresipitat 1-2 torba/10 kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmalıdır.

- Her bir kriyopresipitat ünitesinin fibrinojeni kabaca 10 mg artırması beklenir.

#### **Tablo 15. Kriyopresipitat özellikleri**

- Tanım: TDP'nın 1-6°C'de eritilip santrifüj edilmesi sonrası süpernatant kısmın atılması sonrası kalan peltemsi kısım
- Saklama: -18°C'de 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
  - Fibrinojen: 150-250 mg
  - FXIII: 40-60 IU
  - vWF: 80-120 IU

- Üremik kanamalarda kriyopresipitat tercih edilmelidir.

#### **Tablo 15. Kriyopresipitat endikasyonları**

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

#### **KAN ÜRÜNLERİNİN ISITILMASI**

##### **Tablo 16. 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
- Kc nakli operasyonu
- Soğuk aglütinin hastalığı
- Kriyoglobulinemi

##### **Tablo 17. Kan ürünü ısıtılması gereken durumlar**

- Amaç:
  - Hızlı verilen çok sayıda soğuk kanın kardiyak arrest riskini önlemek
- Uygun kan ısıtıcıları kullanılmalı
- Isının moniterize edildiği su banyosuna monte edilmiş sarmal plastik tüpler

- Düz plastik kan torbası temasta olan elektrikle ısıtılmış tablalar
- **DİKKAT !!!**
  - Musluk suyu altında, hasta yatağında, hasta yakınının vücudunda veya kalorifer üzerinde ısıtılmamalı
  - Sıcak suda immersiyon ile ısıtılmamalı
  - Mikrodalgada ısıtılmamalı

## 6. GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU

### a. Granülosit transfüzyon endikasyonları [23].

Tablo 18. Granülosit transfüzyonu minimum kriterleri

Granülosit transfüzyonu için minimum 3 kriter:

1. Nötrofil sayısı  $<500/\mu\text{L}$  (kronik granülomatoz hastalık hariç)
2. Kanıtlanmış bakteriyel ve fungal enfeksiyon (enfeksiyonun klinik semptomları, pozitif kültür, biyopsi ile enfeksiyonun patolojik tanısı, pnomoninin radyolojik kanıtı)
3. En az 48 saat uygulanan antimikrobiyal tedaviye cevapsızlık (yaşamı tehdit eden ekstrem enfeksiyon durumları hariç)

### b. Granülosit süspansiyonları

- **Granülosit süspansiyonu tanımı:**
  - Tek bir donörden aferez ile hazırlanan  $>1 \times 10^{10}$  granülosit süspansiyonudur.

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

### c. Granülosit transfüzyon ilkeleri

Granülosit süspansiyonları 22°C ve ajitasyon uygulanmadan saklanmalıdır. Ürün transfüzyon ilişkili graft-versus-host hastalığını engellemek için mutlaka iradiye edilmelidir. 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.

Uygulanması gereken dozla ilgili belirlenmiş bir miktar olmamakla birlikte, alloimmünizasyon olmadığı hallerde, ne kadar yüksek dozda kullanılır ise hastanın granülosit sayısında bu miktara paralel artış sağlanır. Bazı araştırmacılar tarafından endikasyonunda en az 3-4 gün süreyle  $1-4 \times 10^{10}$  dozunda kullanılması önerilmektedir.

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 düzelene 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 TRALİ gelişmiş ise HLA uygun granülosit transfüzyonu uygulanmalıdır.

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 [24].