

Donör Trombosit Aferezi: Nasıl, hangi cihazla yapmalıyım?

Dr. Fevzi Altuntaş

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı ve Aferez Ünitesi**

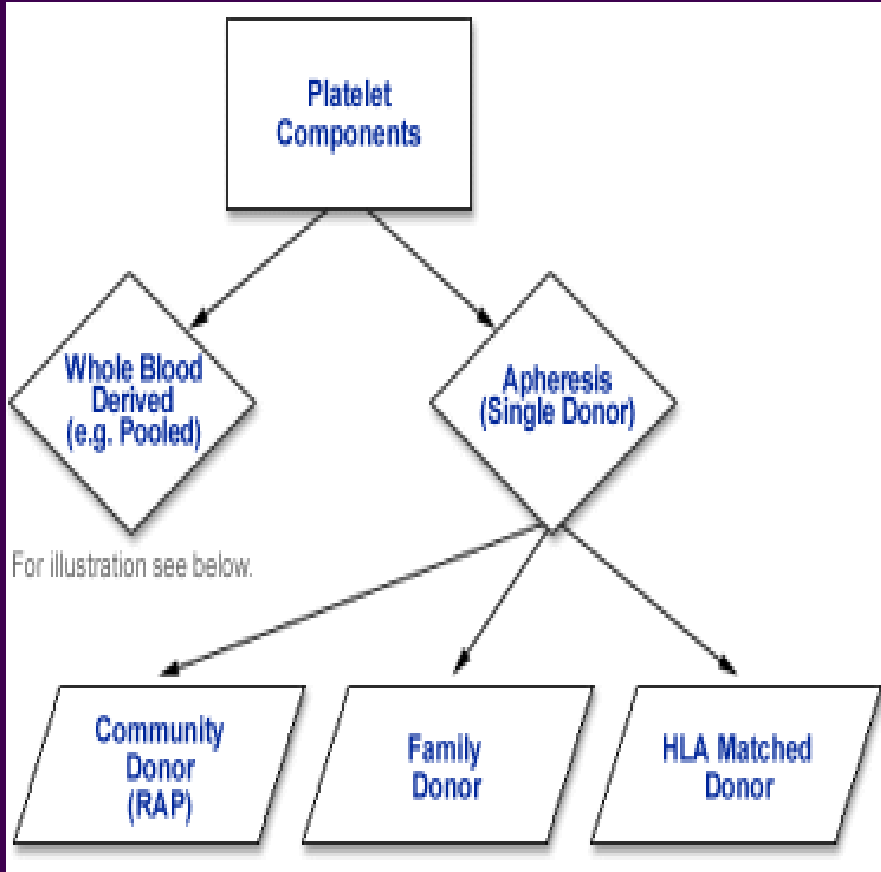
**III. Ulusal Hemaferaz Kongresi
1-4 Kasım 2007
Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti**

Trombositler ne iş yapar?

Trombositler nasıl elde edilir?

- ❖ Trombositlerin asıl fonksiyonu :
 - Kanamayı durdurmak ve/veya önlemek
- ❖ Trombosit toplarken iki farklı metot kullanılır:
 - **Tek verici trombositleri** (SDP= single donor PLT)
 - Otomatik toplama (aferez) yöntemiyle elde edilir
 - **Rastgele vericiden alınan trombositler** (RDP= random donor PLT)
 - Gönüllü tam kan bağışlarından elde edilir

AFEREZ TROMBOSİTİ : Kimlerden Hazırlanır ?



- ❖ **Rastgele trombosit aferezi=**
 - Toplumdaki vericilerden hazırlanır
- ❖ **Aile üyesinden trombosit aferezi=**
 - Hastaların biyolojik aile üyelerinden hazırlanır
 - RDP' ne yetersiz yanıt veren hastalar için kullanılır
- ❖ **HLA uyumlu trombosit aferezi=**
 - HLA uyumlu vericilerden hazırlanır
 - 4/4 yada $\frac{3}{4}$ antijen uyumu tercih edilir
 - Sadece trombosit refrakterliğinde kullanılır

Aferez Trombosit: Niçin tercih edilir?

- ❖ **Alloimmunizasyonu önlemek için=**
 - Örnek: kök hücre nakli alıcıları
- ❖ **Trombosit refrakter hastaların tedavisi için=**
 - HLA/Trombosit spesifik antikörleri bulunan hastalar
 - HLA/Trombosit antijen uygun PLT
- ❖ **Yönlendirilmiş bağış için:**
 - Örnek: neonatal trombositopeni
 - Anneden bebeğe PLT

Donör Trombositaferezi: Cihazlar

❖ Devamlı akım santrifuj

- **Baxter/Fenwal** (CS-3000 Plus, Amicus...)
- **Gambro/Cobe** (Spectra, Trima ...)
- **Fresenius** (AS104, AS204, Com.Tec...)

❖ Aralıklı akım santrifuj

- **Haemonetics** (LN-8150 MCS, LN-9000
MCS, MCS Plus, PCS-2...)

Donor Trombositaferezi: Avantajları

- ❖ **Kanın ekonomik kullanımı**
 - İstenilen bileşenin daha fazla toplanabilmesi
 - Daha sık başışa olanak vermesi
- ❖ **Lab'da bileşenlerin ayrıştırılmasına gerek olmaması**
- ❖ **Fazla donör antijenlerine maruziyet azalması =**
 - Hastalık bulaşma risk ↓
 - HLA alloimmunizasyon risk ↓
- ❖ **Alloimmunize olmuş hastanın etkili tedavisi**
- ❖ **Lökosit azaltılması**
 - Lökosit azaltımı için ilave filtrasyona gerek olmaması

Price TH. Provision of single-donor Trombosit transfusions: Patient and producer perspectives.2003, p: 185-197

Slichter SJ.Leukemia 1998; 12 (1): 51-53

Ness P, et al. Transfusion 2001; 41(7): 857-861

Scheiber GB, et al. N Engl J Med 1996; 334:1685-1690

Altuntas F et al. AABB annual meeting Transfusion 2007

Aferez trombosit: Özellikler

Hacim (mL)	Trombosit sayısı ($\times 10^{11}$)	WBC sayısı ($\times 10^6$)	pH	ISI (°C)	Rafta Saklama (gün)
200- 500	3×10^{11}	$<5 \times 10^6$ $<1 \times 10^6$	6.8-7.4	20-24°C saklanmalı	5 gün

Saklama süresi, 1.-3. günlerde kültür negatif ise 7. güne uzatılabilir

Donor trombositaferezi ürünü: pH

- ❖ Ürün pH depolama süresince 6.8 - 7.4 arasında olmalıdır
- ❖ Trombositlerin yeterli miktarda plazma ile süspansiyon edildiğini ve uygun ısıda saklandığını gösterir
 - pH değeri ≥ 6 (FDA)
 - pH değeri ≥ 6.2 (AABB)
 - pH değeri ≥ 6.8 (Avrupa)
- ❖ pH' ı etkileyen en önemli faktör : ürün hacmi ve trombosit sayısıdır
 - PLT fazla ve plazma az ise pH ↓
 - pH ↓ = PLT şekil değişikliği ve canlılığı ↓

Trombosit ürününü etkileyen faktörler nelerdir?

- ❖ İşlem için kullanılan makine
- ❖ İşlem öncesi trombosit sayısı
- ❖ İşlem öncesi Hb seviyesi
- ❖ Toplam kan hacmi
- ❖ Donör vücut ağırlığı
- ❖ Donör cinsiyeti
- ❖ İşlem süresi

Altuntas F et al. Transfusion 2007

Strasser EF et al. Transfusion 2005;45:788-797

Kalish RI et al. J Clin Apheresis 1997;3:230-234

Perseghin P et al. Transfusion 2000;40:789-793

Rivera SG et al. Arc Med Research 2003;34:120-123

Donor trombositaferez ürünü belirleyicileri: Oniki Aferez Sistemi

Cihazlar	Trombosit (x10¹¹)
Haemonetics MCS	3.0-4.4
Haemonetics MCS Plus	3.3-5.1
Haemonetics MCS Plus LN9000	3.6-7.1
Baxter CS3000 Plus - A35 Chamber	3.2-4.5
Baxter CS3000 Plus- Trombosit-30 Chamber	3.7-6.1
Baxter Amicus	3.7-6.0
Cobe Spectra	2.7-5.6
Cobe Spectra LRS, V5	2.9-5.6
Cobe Spectra LRS, V7	5.0-5.5
Fresenius AS104	2.6-5.8
Cobe Trima	2.4-4.3
Cobe Trima Accel	3.7-5.3

Trombosit ürünü: Yedi makinanın karşılaştırılması

	MCS Plus	CS3000 Plus		Amicus		Spectra	
		IO=6	IO=10	DN	SN	Version 4.0	Version 5.1 LRS
İşlem sayısı	25	25	25	25	13	25	25
Damar yolu	Tek	Tek	Çift	Çift	Çift	Çift	Çift
Pre-Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\text{ul}$)	241	250	249	240	227	245	240
Volum - işlenen (mL)	3522	3961	3853	3528	3689	5296	4816
Processing time (min)	91	86	86	63	71	89	82
Trombosit ürünü ($\times 10^{11}$)	3.6	4.6	4.6	4.4	4.7	5.6	4.7
Collection rate (Trombosit/min $\times 10^{11}$)	0.045	0.054	0.054	0.073	0.068	0.063	0.057
% Trombosit							
$>3 \times 10^{11}$	80	100	100	88	100	96	96
$>6 \times 10^{11}$	0	16	24	8	15	56	20

Trombosit ürünü: Beş cihazın kıyaslanması

İşlem ve makina	Trombosit (x10¹¹)
Amicus-DN, 90 min	5.5
Cobe Spectra V7-DN, 90 min	6.3
Cobe Spectra V7-DN, 90 min	4.6
Cobe Spectra V4-DN, 90 min	4.7
Fenwal CS3000+-DN, 90 min	4.9

Benjamin RJ et al. Transfusion 1999;39:895-9.

Perseghin P et al. Transfusion 2004;44:125-30.

Aferez trombosit ürünü belirleyicileri: Hb seviyesi

- ❖ Donor Hb'i trombosit ürününün önceden belirlenmesinde önemlidir
 - Ters ilişki vardır
 - Düşük hb düzeyinde daha yüksek trombosit ürünü alınır
 - Düşük hb düzeyi yüksek plazma volümüyle ilişkilidir

Goodnough TL et al. Vox sang 1999;76:43-49.

Rivera SG et al. Arc Med Research 2003;34:120-123

Aferez trombosit ürünü belirleyicileri:

Cinsiyet

- ❖ Trombosit ürününde anlamlı bir fark yoktur
- ❖ Kadınlarda daha yüksek trombosit ürününe eğilim olduğu görülmüştür
- ❖ Yüksek trombosit sayısı temelde ;
 - 1) Uzun işlem süresi
 - 2) İleri derece demir yetersizliği
 - 3) Hormonal etkileşim

Strasser EF et al. Transfusion 2005;45:788-797

Rivera SG et al. Arc Med Research 2003;34:120-123

Lazarus EF et al. Transfusion 2001;41:756-61

Kalis et al. J Clin Apheresis 1987;3:320-234

Lasky LC et al. Transfusion 1981;21:719-22

Aferez trombosit ürünü belirleyicileri: İşlem öncesi Trombosit sayısı

- ❖ Elde edilen yüksek ürünün %'si ve trombosit ürününün temel belirleyicisidir
- ❖ Trombosit sayısının işlem öncesi daha fazla olması fazla trombosit ürünü eldesine sebep olur
 - Yüksek seviyede trombosit ürünü düşük trombosit sayılarında da elde edilebilir

Burgstaler et al. J Clin Apheresis 1997;12:170-178

Kalish RI et al. J Clin Apheresis 1997;3:230-234.

Goodnough LT et al. Vox Sang 1999;76:43-49.

Perseghin P et al. Transfusion 2000;40:789-793

Rivera SG et al. Arc Med Research 2003;34:120-123

Aferez trombosit ürünü belirleyicileri: İşlem öncesi Trombosit sayısı:

İşleme öncesi trombosit sayısı

	Tek ünite		Çift ünite	
	Low (n=8)	High (n=8)	Low (n=8)	High (n=8)
Pre-Trombosit ($\times 10^3$)	185	308	261	348
Toplam kan hacmi (L)	4.56	4.54	4.94	4.49
Ayırma zamanı (min)	71	49	<u>95.6</u>	<u>84.5</u>
Trombosit ürün ($\times 10^{11}$)	2.8	3.6	7.0	7.4
Trombosit CE (%)	49	59	63	67
Trombosit kaybı (%)	15	17	28	33

Pre- Trombosit sayısı ile
Trombosit ürünü
bağlantılıdır

Normal/düşük Trombosit
değerli donörlerde
işlem süresi uzatılarak
güvenli kan bağıışı
sağlanabilir

Trombosit sayısındaki
azalma bağıış sıklığı ile
daha çok ilişkilidir

Aferez trombosit: Çift veya daha fazla ünite

- ❖ Trombosit sayısı yüksek olan donörlerde (>250.000/uL)
 - İki yada üç üniteye karşılık gelen trombosit ürünü elde edilebilir
- ❖ Ürün torbasında $\geq 6.0 \times 10^{11}$ trombosit olmalı (çift unite)
 - Her bir ünite en az $> 3 \times 10^{11}$ trombosit içermeli
- ❖ İşlem süresinde hafif uzama
- ❖ Trombosit kaybında hafif artış
- ❖ Ciddi olmayan donör komplikasyonlarında hafif artış

Jacobson JL et al. Transfusion 2003;43:15

Peck K et al. Transfusion 2003;43:16

Bell Sa et al. Transfusion 2003;43:44

Altuntas F et al. Transfusion 2007

Hangi cihaz ? : İki ve daha fazla doz

Karşılaştırmalı çalışmalar	Split Rate (%)
Amicus vs. Spectra LRS	33 vs. 5 %
Amicus vs. Spectra LRS	33 vs.10 %
Amicus v2.37 vs. Spectra v7.0	30 vs. 10 %
Amicus (SN) vs. Trima Accel	65 vs. 65 %
Trima Accel vs. Trima v4	48 vs. 32 %
Spectra LRS v7.0 vs. Spectra V5.1	29 vs. 9 %
Amicus vs. AS104/AS.TEC204 vs. MCS+	85 vs. 5 vs. 23 %
Amicus vs. Spectra LRS V7 vs. Spectra V5 LRS vs. AS104	40 vs. 35 vs. 30 vs.10 %

Jacobson JL et al. Transfusion 2003;43:15
Burgstaler EA et al. Transfusion 2004;44:1612
Benjamin RJ et al. Transfusion 1999;39:895

Peck K et al. Transfusion 2003;43:16
Bell SA et al. Transfusion 2003;43:44
Perseghin P et al. Transfusion 2000;40:789
Moog R et al. Transfusion Science 1999;21:141

Hangi cihaz ? : İki ve daha fazla doz

Instrument	Procedure	PLT yield ($\times 10^{11}$)	Processing time (min)	Collection rates ($\times 10^{11}$ PLTs/min)	Double product frequency (%)
COBE Spectra	Double-needle	4.0-5.6	70-100	0.049-0.063	21-56
	Single-needle	4.1	90	0.046	8
Fenwal CS3000+	Double-needle	4.6-5.0	70-100	0.054	22-29
Fenwal Amicus	Double-needle	4.4-5.0	63-77	0.065-0.073	8-40
	Single-needle	4.7	71	0.068	15
Fresenius AS104	Double-needle	3.6	92	0.039	10
Haemonetics MCS+	Single-needle	3.6	91	0.045	0
Gambro Trima Accel	Single-needle	6.7	73	0.090	65
Baxter Amicus	Single-needle	6.5	78	0.084	65

Burgstaler EA et al. Transfusion 2004;44:1612

Moog R et al. Transfusion Science 1999;21:141

Jacobson JL et al. Transfusion 2003;43:15

Benjamin RJ et al. Transfusion 1999;39:895

Hangi cihaz ? : İşlem süresi

- ❖ İşlem süresinin kısa yada uzun olması ürün kadar önemlidir
- ❖ Yeni nesil aletlerde işlem süresi daha kısadır
- ❖ DN de işlem süresi daha kısadır
- ❖ İki/üç ürün eldesinde işlem süresi daha uzun

Alett/ metod	Zaman (dk)
Trima Accel (SU, SN)	39±6
Trima v4 (SU, SN)	46 ±5
Spectra LRS-T (SU, DN)	54 ±7
Spectra LRS-T (SU, DN)	57 ±15
Spectra LRS (SU, DN)	65 ±17

Peck K et al. Transfusion 2003;43:16

Zingsem J et al. Transfusion 2002;42:81

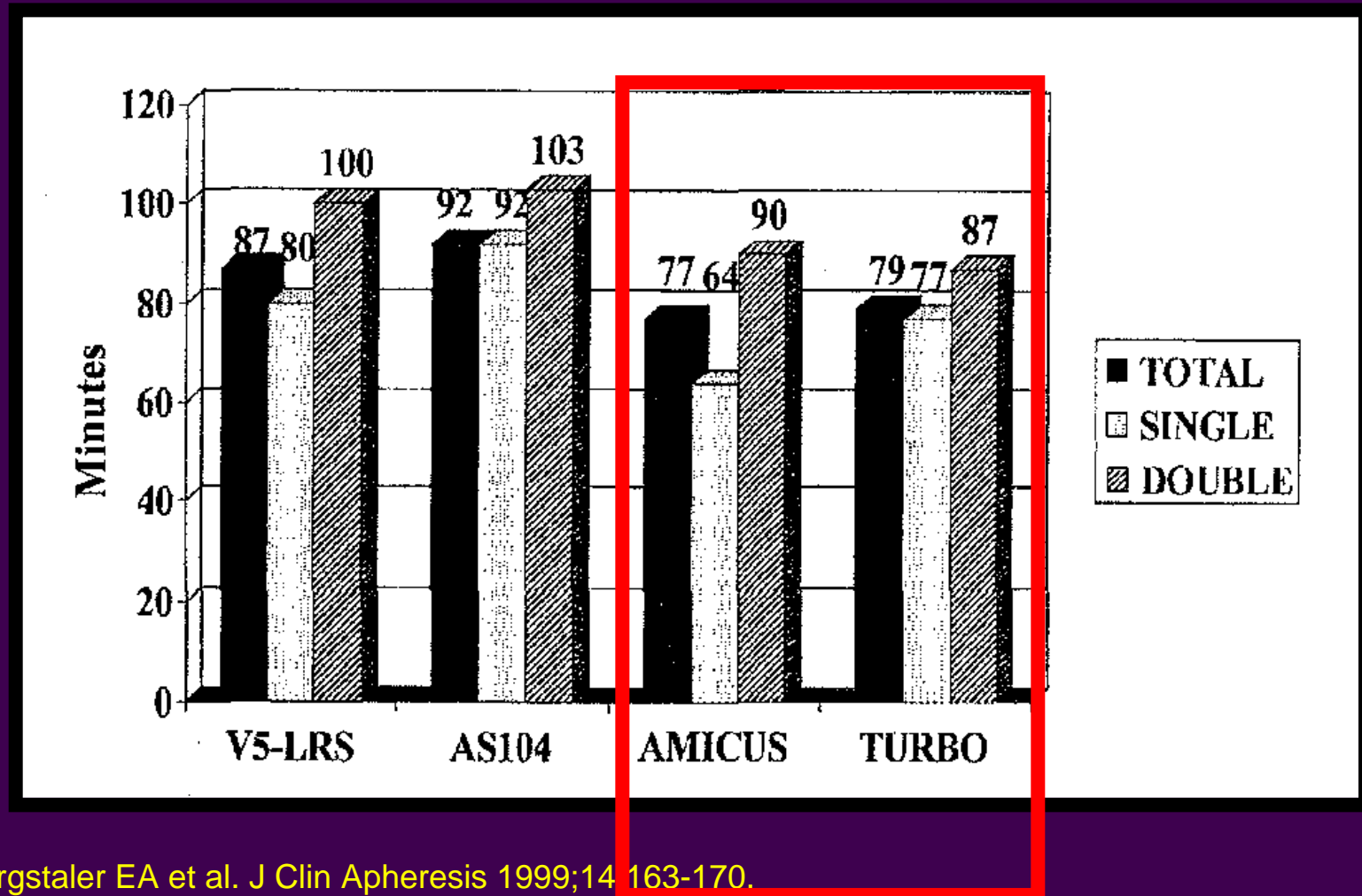
Strasser EF et al. Transfusion 2005;45:788

Burgstaler EA et al. J Clin Apheresis 1999;14:163

Ringwald J et al. Vox sanguinis 2003;85:267

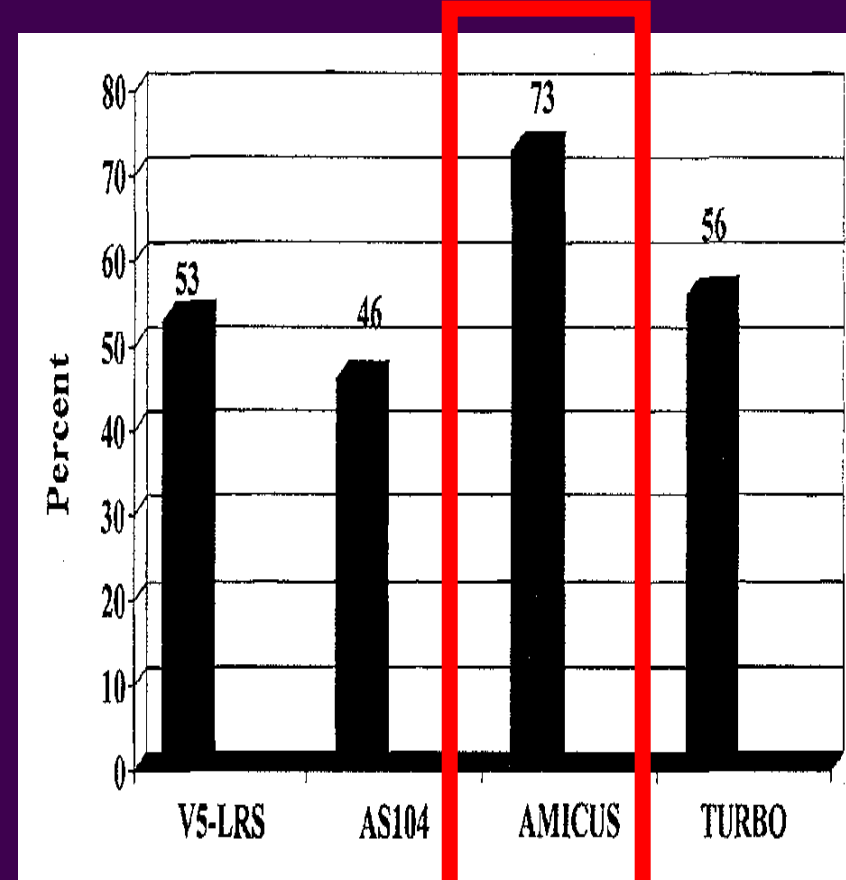
Hangi cihaz ? : İşlem süresi

Aferez Sistemlerinin kıyaslanması



Hangi cihaz ? : **Toplama yeterliliği (CE)**

- ❖ **Daha az hacim işleyerek daha fazla ürün elde edilmesini ifade eder**
- ❖ Toplanan trombosit ile hesaplanan trombosit karşılaştırır:
 - $\text{Trombosit ürün} \times 100 / \{(\text{pre} + \text{post Trombosit}) / 2 \times (\text{işlenen hacim} - \text{antikoag hacmi})\}$
- ❖ İşlenen kan volümü CE belirlenmesinde önemli rol oynar
 - Fakat ters ilişkilidir
- ❖ CE'nin belirlenmesine katkıda bulunan bir diğer faktörde üründeki PLT sayısı
- ❖ **Yeni cihazlar daha yüksek CE'ne sahiptir**



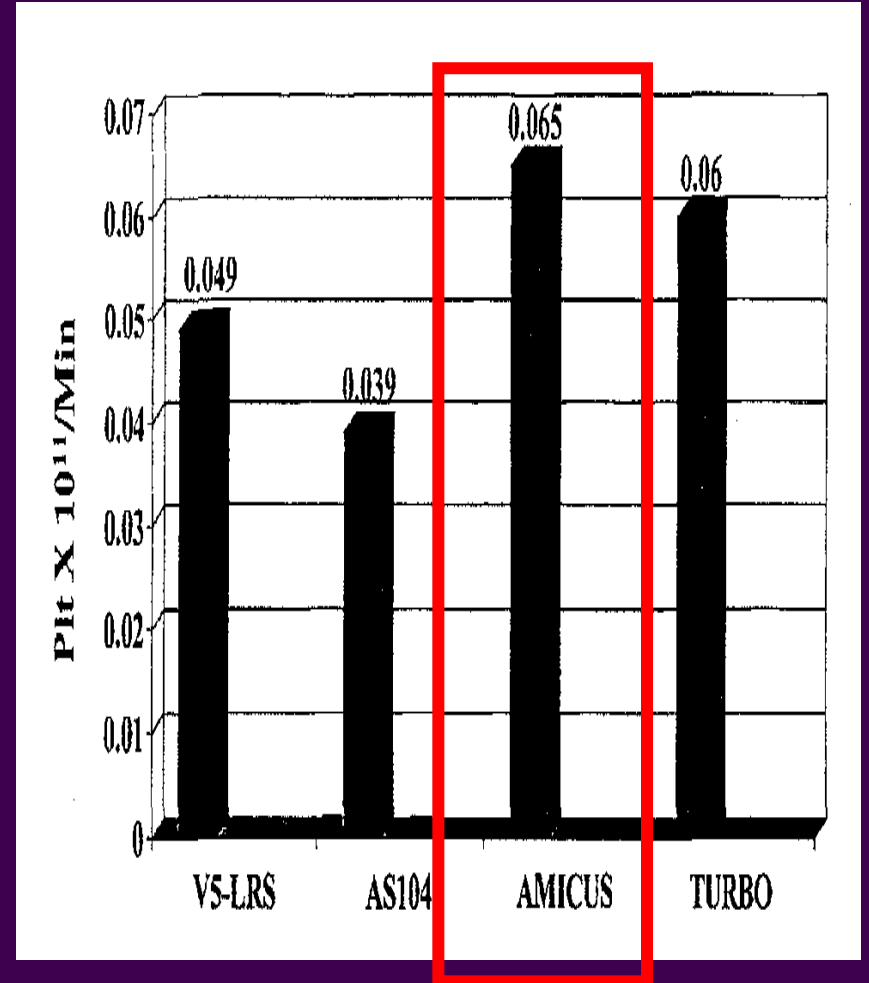
Hangi cihaz ? : Toplama yeterliliği (CE) Tek vs. çift giriř ile toplanması

Tek Giriř	CE (%)
Trima Accel	70-75
Baxter Amicus	63-85
Spectra LRS Turbo	63-67
Spectra LRS	55-58
Fresenius AS.TEC204	51-54
Fresenius AS104	47-66
Haemonetics MCS+	49-63

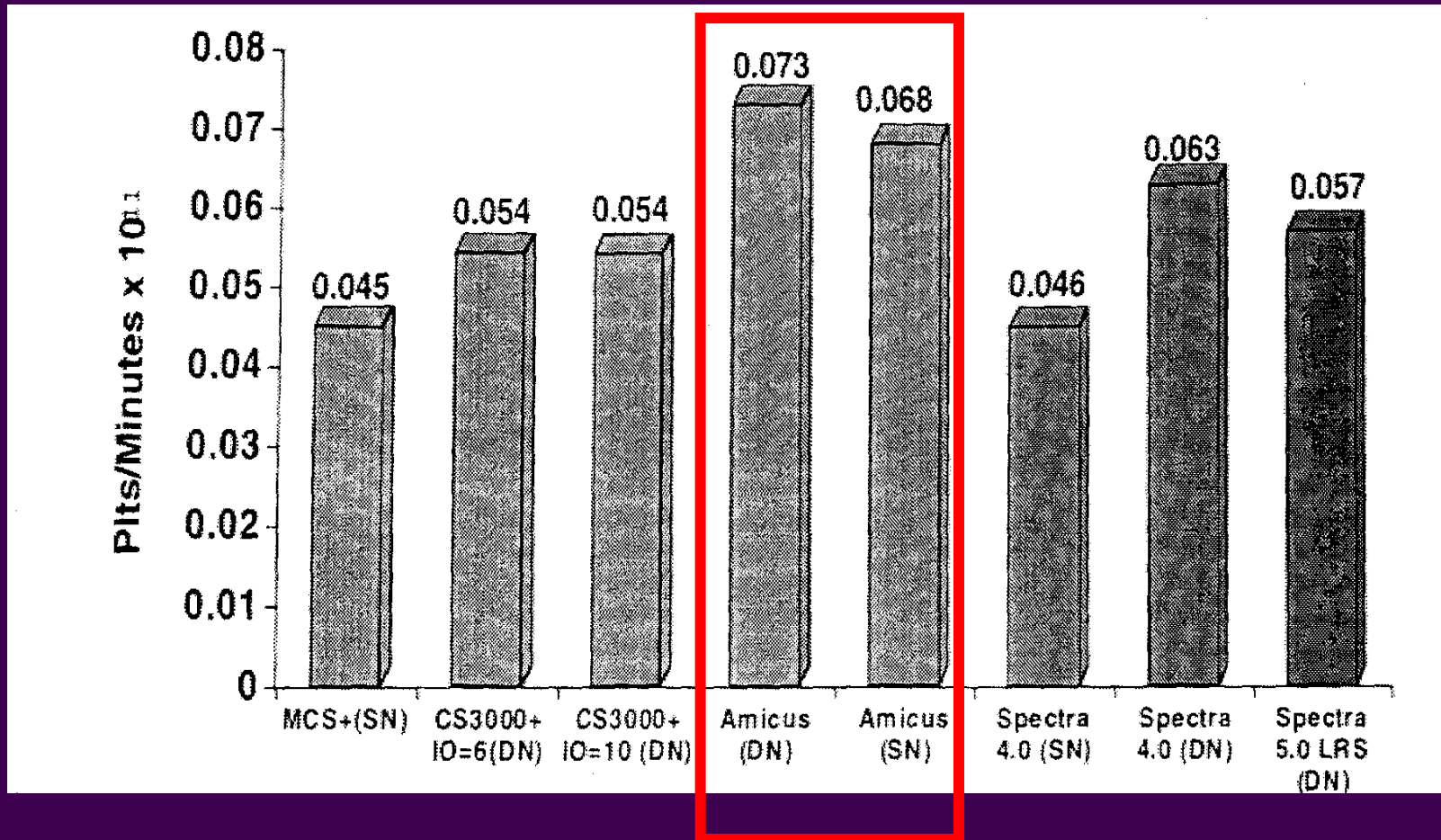
Çift Giriř	CE (%)
Baxter Amicus	66-86
Trima v4	55-63
Spectra LRS	40-66
Spectra LRS Turbo	45-58
Fresenius COM.TEC	54-58
Fresenius AS104	45-49
Fresenius AS.TEC204	42-54

Hangi cihaz ? : Toplama Oranı (CR)

- ❖ Sistemleri kıyaslamada daha pratik bir yöntemdir
- ❖ Eş zamanlı Trombosit ürünü ve işlem süresi ile elde edilir
 - $CR = \text{Trombosit ürünü} / \text{işlem süresi}$
- ❖ CR' da işlem süresi önemli rol oynar



Hangi cihaz ? : Toplama Oranı (CR) Sekiz sistemin kıyaslanması



Hangi cihaz?: Lokosit azaltılması

	V5-LRS	AS104	Amicus	Turbo
PrePlt count ($\times 10^3 \mu\text{l}$), median, (range)	229 (150–300)	212 (150–401)	226 (161–336)	200 (150–364)
Volume processed (ml), median, (range)	5,074 (3,433–6,766)	4,830 (3,390–6,160)	3,784 (2,888–6,111)	4,874 (4,116–8,373)
Processing rate (ml/min), median (range)	60 (46–76)	58 (37–60)	59 (36–67)	67 (51–91)
Platelet yield ($\times 10^{11}$), median, (range)	3.98 (2.56–7.41)	3.63 (2.06–6.71)	5.03 (2.82–7.14)	4.99 (2.80–7.54)
Procedures with $\geq 3 \times 10^{11}$ plt (%)	80	80	95	85
Predicted yields $\geq 6 \times 10^{11}$ (%)	40	10	60	30
Procedures with $\geq 6 \times 10^{11}$ plt (%)	35	10	40	30
Procedures with $< 5 \times 10^6$ WBC (%)	100	65	100	95
Procedures with $< 1 \times 10^6$ WBC (%)	100	50	100	95

Aferez ile Lökoredüksiyon

- ❖ Yeni kuşak makinalar ile Avrupa / US standartlarında lokosit azaltılması yapılabilmektedir:
 - Laboratuvar iş yükü azalabilir
 - Ürün kalite ve güvenliği artırabilir
 - Depolama öncesi lökosit sayısı azaltılabilir
 - HLA-alloimmunizasyon riski azalabilir
 - Hastalık bulaşma riski azalabilir
 - FNHTR önlenabilir
 - Filtre yetersizliği önlenabilir
 - Filtre ile oluşabilecek hücre kaybı önlenebilir
 - Toplamda maliyet avantajı sağlayabilir

Hangi cihaz?:

İşlem sonrası trombosit sayısı

- ❖ **Trombosit sayısı %10-35 oranında azalmakta**
- ❖ **Yeni nesil sistemler arasında anlamlı fark yoktur**
- ❖ **İşlem sonrası trombosit sayısı nadiren 90,000 altı**
- ❖ **Birkaç günde eski düzeyine ulaşmakta**
 - **Dört günde işlem öncesi değere geri yükselmekte**
 - **Kanama komplikasyonu çok nadir**

Hangi cihaz? Amicus vs Com.Tec

	Amicus	COM.TEC	P
İşlenen kan hacmi (mL)	2850 (2500-3500)	3481 (2742-4139)	<0.001
Akım oranı (mL/min)	65 (55-75)	58 (50-65)	<0.001
ACD-A hacmi (mL)	300 (210-341)	373 (294-407)	<0.001
Ayırma zamanı (dk)	44 (37-58)	61 (48-72)	<0.001
Ürün hacmi (mL)	285 (260-340)	300 (300-304)	<0.001

Hangi cihaz? Amicus vs Com.Tec

	Amicus	COM.TEC	P
Swirling yüzde (%)	100	100	
pH	7.3 (7.0-7.5)	7.3 (7.1-7.5)	0.213
Trombosit ürünü/torba ($\times 10^{11}$)	3.39 (2.84-4.03)	3.33 (2.87-3.94)	0.185
Trombosit ürün sayısı < 3.3×10^{11} /torba (%)	3/32	4/32	0.325
WBC sayısı/torba ($\times 10^6$)	0.30 (0.30-1.20)	0.57 (0.26-1.43)	0.805
WBC $1 < \times 10^6$ olan ürün sayısı	30 (94%)	28 (87%)	0.399
Toplama yeterliliği (%)	55 \pm 15	57 \pm 15	0.477
Toplama oranı (Trombosit 10^{11} /dk)	0.077 \pm 0.012	0.057 \pm 0.008	<0.001

Hangi cihaz? **Amicus vs Com.Tec**

- ❖ Her iki cihaz ile **toplanan hedef trombosit yeterli** idi
- ❖ Her iki cihaz ile **rehberlere uygun lökoreduksiyon** yapılabildi
- ❖ Amicus'un avantajı, **daha hızlı** hedef trombosit ürünü sağlanması idi

Donör Aferezi: Komplikasyonlar

❖ Nisbeten sık

- **Sitrat toksitesi**
 - Akım hızının ayarlanması yada kalsiyum uygulaması ile kontrol edilebilir
 - İşlem öncesi rutin kalsiyum uygulaması önerilmez
- **Hematom yada damar yolu komplikasyonları**

❖ Nadir

- **Allerji (Sitrat, set vs)**
- **Sellülit**
- **Tromboz**
- **Volüm durumunda değişiklik**

Strauss RG. J Clin Apher 2003;18:135

Popovsky MA. Transfusion 2002;42:1534

Wiltbank T. Transfusion 2002;42:67

Huestis DW. Arch pathol Lab Med 1989;113:273

Donöre uzun dönem etkileri

- ❖ Hb, Trombosit ve WBC sayısında anlamlı değişiklik izlenmemekte
- ❖ Mutlak lenfosit sayısı azalabilir
 - İmmundisfonksiyona yol açtığı gösterilememiş
- ❖ Demir eksikliği da az sıklıkla görülebilir
- ❖ Trombositaferez tekrarlamak güvenlidir

Uzun dönemde önemli olmayan minimal değişiklik olabilir

Trombositaferez: Ekonomik Uygulanabilirliđi

❖ RDP' ile maliyet olarak karşılaştırılabilir:

- Gerekçesi;

- Yüksek tekrarlama oranı

- Donör maruziyetinin azaltılması= Enfeksiyon riskinin azaltılması

- Lökoreduksiyon için ilave manuplasyonlara gerek olmaması

sayılabilir

Moog R, et al. Transfus Sci 1999; 21(2):141-145

Scheiber GB, et al. N Engl J Med 1996; 334:1685-1690

Lackritz EM, et al. N Engl J Med 1995; 333:1721-1725

Sonuç

- ❖ Yeni nesil cihazlar yüksek performansa sahip:
 - Trombosit ürünü, toplama kabiliyeti, toplama hızı, ayırma hızı, işlem süresi ve donör rahatlığı
- ❖ Avrupa/US kılavuzlarına uygun lökosit azaltılması
- ❖ Yüksek ayırma hızı, enfeksiyon riskinin azaltılması, lökoredüksiyon, maliyeti önemli ölçüde azaltabilir
- ❖ Trombositferez işlemi güvenli

Uzun dönem etkilerde minimal değişiklik mevcuttur