

KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA TRANSFÜZYON

Dr. Fevzi Altuntaş

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakli Ünitesi**

**Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, Ulusal kongresi
28 Ekim- 1 Kasım 2006, Antalya**

KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTA=TANIM

❖ Kİ yetersizliği veya Kİ baskılanması=

- **Tanım=** Çevresel kan hücrelerini normal sınırlarda tutmak için gereken yapımın sağlanamaması
- **Sebepler=** İlaçlar, kimyasal ajanlar, zehirlenmeler, infeksiyonlar ve maligniteler;
 - Kemoterapi, radyoterapi ve kök hücre nakli kemik iliğini baskılar.
- **Klinik=** Pansitopeni - anemi, trombositopeni ve nötropeni- ile ilişkili bulguları ortaya çıkar.
- **Destek tedavi=** Kemik iliği toparlanana veya altta yatan hastalık tedavi edilene kadar **eritrosit ve trombosit transfüzyon desteği gerekir.**
 - İyi organize olmuş ve etkin olarak çalışan kan bankası, aferez ünitesi ve **transfüzyon tıbbi desteği şarttır**

KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA TRANSFÜZYON PRENSİPLERİ

❖ Genel transfüzyon ilkeleri geçerlidir

❖ Ancak:

- KHN adaylarında ve hastalarında;
 - Özellikle **alloimmünizasyon, CMV bulaşının önlenmesi, TA-GVHH ve ABO uyumsuzluğu** gibi konular daha ön plana çıkmakta

KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA TRANSFÜZYON PRENSİPLERİ

- ❖ **Önceki transfüzyonların tipleri, sayıları, sonuçları ve reaksiyonları bilinmeli:**
 - **Aplastik anemili hastalarda**
 - Yakın aile üyelerinden transfüzyon yapılmış olması **graft yetersizliği olasılığını artırabilir**
 - Çok sayıda transfüzyon yapılmış olması KHN sonuçlarını ve hazırlama rejimi tipini seçerken etkili olabilir
 - **Akut lösemili hastalarda**
 - Sık transfüzyon trombosit süspansiyonlarına karşı **alloimmünizasyona** ve **direnç** gelişmesine neden olabilir
 - Çok sayıda transfüzyon **demir yüklenmesi** açısından risk oluşturur:
 - Allo-KHN sonrası **venookluzif hastalık (VOD)** riski artabilir.
 - **Şelasyon tedavisi** açısından değerlendirilmeli

KEMİK İLİĞİ

BASKILANMIŞ HASTALARDA

ANEMİYE YAKLAŞIM

Eritrosit süspansiyonu

- ❖ Derin ve semptomatik anemisi olan hastaların tedavisinde
 - Eritrosit süspansiyonu tercih edilmeli
 - Tam kan kullanılmamalı
 - Hb seviyeleri temel alınarak transfüzyon yapılmamalı
 - Hb değeri 10 gr/dL üzerinde olan olguların çoğunda transfüzyon ihtiyacı olmazken, 7 gr/dL ve altında olan olguların ise büyük kısmı transfüzyona gereksinim duyarlar
 - Kan yapımı için temel yapı taşları olan demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği varsa mutlaka yerine konmalı

Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu

❖ Tanım=

- Lökosit filtresi kullanılarak hazırlanan bir ünite de <5x10⁶ lökosit bulunduran kan ürünü

❖ Endikasyon=

- **Kronik transfüzyon gereksinimi olan hastalar**
 - Aplastik anemi, hematolojik malignite vb
- **En az iki ve üzerinde belgelenmiş FNHTR tespit edilen hastalar**
- **Solid organ nakli adaylar 1**
- **CMV (-) hastalar**

Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu

- ❖ Lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımına KHN'den çok önce başlanmalı ve KHN sonrası dönemde de devam edilmeli:
 - Sebep=
 - **HLA-alloimmünizasyon riski=**
 - Nakil sonrası **graft yetmezliği riski**
 - Tekrarlayan **FNHTR riski**
 - Trombosit **refrakterliği riski**

Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu

❖ **Filtrasyon**= Lökosit azaltılmış ürün hazırlamak için tercih edilmekte

- Lökositler **%99,9 (4-log) oranında** arındırılabilmekte
 - **$<5 \times 10^6/U$ lökosit** içeren üniteler elde edilebilmekte
- **Depolama öncesi** uygulanan filtrasyon işlemi;
 - Lökositlerden salınan sitokinlerin birikimi de önlenmekte
 - **Yatak başı uygulanan filtrasyon işlemine göre daha etkin**=
 - ✓ Alloimmünizasyon
 - ✓ Tekrarlayan FNHTR
 - ✓ Trombosit refrakterliği riskini azaltmada

KEMİK İLİĞİ

BASKILANMIŞ HASTALARDA

TROMBOSİTOPENİYE YAKLAŞIM

Trombosit kullanımını için bazı eşik değerler

Durum	Önerilen eşik değer
Beyin veya göz cerrahisi	$100 \times 10^9/L$
Majör cerrahi	$>50 \times 10^9/L$
Renal Biyopsi	$> 50 \times 10^9/L$
Sirozda invaziv işlem	$50 \times 10^9/L$
Kardiyopulmoner bypass	$50-60 \times 10^9/L$
Santral venöz kateter takılması	$40-50 \times 10^9/L$
Parasentez/torasentez,	$40-50 \times 10^9/L$
Solunum yolları biopsi	$40-50 \times 10^9/L$
Gastrointestinal biyopsi, karaciğer biyopsisi	$40-50 \times 10^9/L$
Sinus aspirasyonu & dış çekimi	$40-50 \times 10^9/L$
Lomber ponksiyon	$>20 \times 10^9/L$
Gastrointestinal endoskopi	$>20 (20-40) \times 10^9/L$
Fiberoptik bronkoskopi	$>20 (20-50) \times 10^9/L$
Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi	$20 \times 10^9/L$

TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI

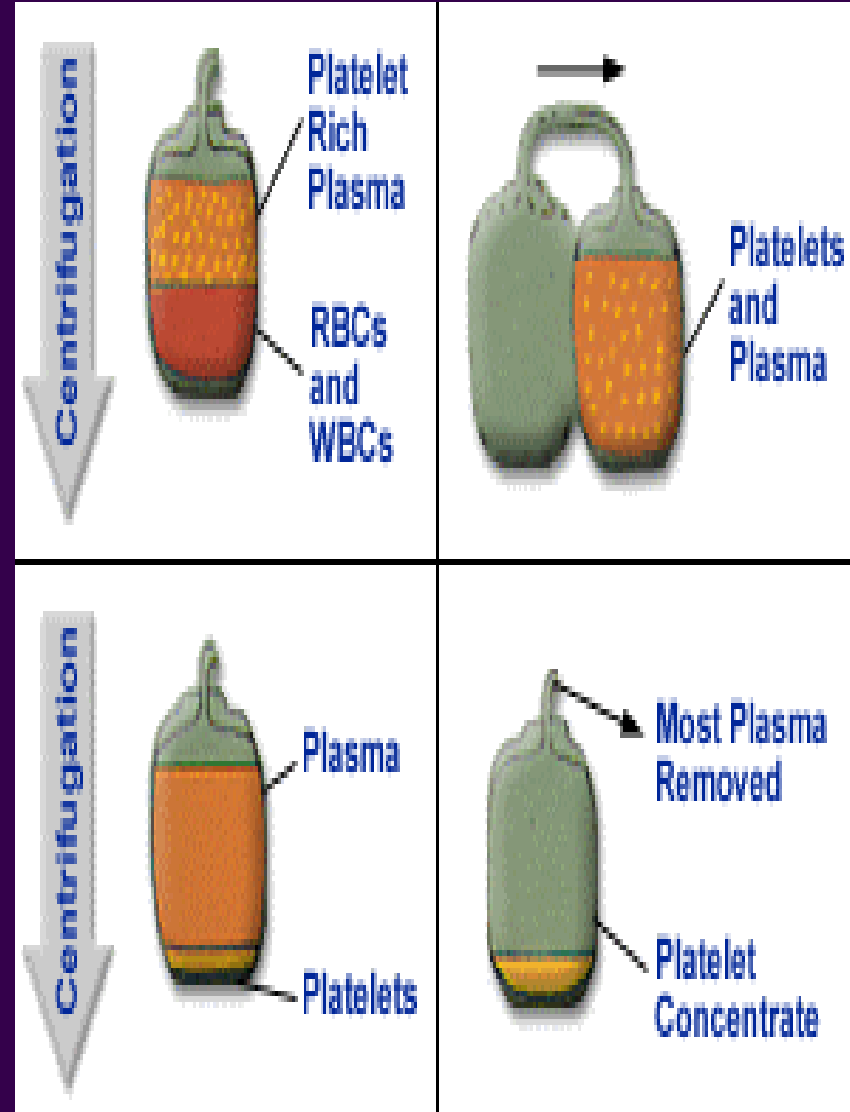
❖ Trombosit süspansiyonları;

- **Random donör trombosit süspansiyonu=**

- Bir ünite tam kandan santrifüjleme yöntemi ile hazırlanırlar.

- **Aferez trombosit süspansiyonu=**

- Bir donörden aferez işlemi 3×10^{11} ve üzerinde trombosit içeren ürün toplanmasıdır.



TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI

• Tanım:

- 50–60 mL plazma hacmi içindeki tek donör ünitesinin içeriği:
 - Trombosit: $\geq 5-6 \times 10^{10}$
 - Eritrosit: $< 1.2 \times 10^9$ (<2 ml)
 - Lökosit: ($< 12 \times 10^7$)
 - Plazma (80 mg fibrinojen) (50-60 ml)

❖ Ünite:

- Tek donör ünitesi: bir donasyondan elde edilen trombositler
 - **En az $5-6 \times 10^{10}$ trombosit içerir**
- Havuzlanmış ünite: 4–6 donörden hazırlanmış üniteler
 - En az 24×10^{10} trombosit içerir

❖ Enfeksiyon riski:

- Eritrosit süspansiyonu gibi, fakat bir normal erişkin dozu 4–6 donöre maruz kalınmayabilir gerektirir.
- **Bakteriyel kontaminasyon havuzlanmış ürünlerin %1'ini etkiler.**

❖ Saklama:

- **+20–24°C'de** ajitasyonda/ yatay sallanarak **5 güne** kadar;
- Daha uzun süreli saklama bakteriyel proliferasyon ve sepsis riskini artırır.

TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI

❖ Dozaj:

- Terapötik doz 1 ünite/10 kg (~ 4–6 ünite).
- Bir ünite trombosit sayısını $5-10 \times 10^9/L$ arttırmalı
- Havuzlanmış bir ünite trombosit sayısını $20-40 \times 10^9/L$ arttırmalıdır.

❖ Uygulama:

- Havuzlanmışlarsa Bakteriyel proliferasyon riski nedeniyle **4 saat içerisinde kullanılmalıdırlar.**
- Trombosit fonksiyonları bozacağından trombositler asla buzdolabına konmamalıdır.
- 30 dakikalık bir zaman içinde infüze edilmelidir.
- ABO ve Rh uygun trombosit süspansiyonu verilmelidir.
- Transfüzyon öncesi çapraz karşılaştırma testi gerekmez
 - 2 ml'den fazla eritrosit içeriyorsa uygunluk testleri yapılmalıdır

Aferez trombosit süspansiyonları

- ❖ **1) HLA immünizasyonu nedeniyle random donör trombosit süspansiyonlarına yanıtız olan hastalarda**
 - HLA veya cross-match uygun aferez trombosit süspansiyonları önerilmektedir.
- ❖ **2) Yoğun trombosit transfüzyonuna gereksinim duyulan hasta gruplarında**
 - Fazla sayıda donöre maruziyeti önlemek için
 - Transfüzyon ile bulaşan hastalıklardan korumak için yaygın olarak HLA uygun olmayan aferez trombosit süspansiyonları kullanılmaktadır.

Aferez vs. Random trombosit süspansiyonları

❖ Alloimmünizasyon sıklığı

❖ Uzun dönem trombosit desteği gereken hastalarda transfüzyon sıklığı

❖ Etkinlik

Bakımından anlamlı farklılık göstermemektedir.

Trombosit refrakterliği

- ❖ Trombosit transfüzyonuna yetersiz yanıt;
 - A) **İmmün nedenler;**
 - Trombositlerde eksprese olan HLA veya trombosit antijenlerine karşı yönelmiş olan alloantikorlar
 - B) **İmmün olmayan nedenler;**
 - DIK
 - Splenomegali
 - Yüksek Ateş
 - Amfoterisin B

Trombosit refrakterliği

❖ A) Alloimmünizasyon olasılığı yüksek=

- Transfüzyondan sonra ilk 1 saat CCI değeri=
➤ $<7.5-10 \times 10^9/L$ ise

❖ B) Non-immün refrakterlik=

- Transfüzyondan sonra ilk 1 saat CCI değeri=
➤ $>7.5-10 \times 10^9/L$ fakat
- Transfüzyondan 24 saat sonra CCI değeri=
➤ $<4.5 \times 10^9/L$
- Bu hastalar daha yüksek doz veya daha sık aralıklarla trombosit transfüzyonu yapılmasından fayda görebilir

Trombosit refrakterliği

- ❖ Ülkemizde refrakter olguların tedavisi zorluk oluşturmaktadır:
 - Çünkü:
 - Düzenli donasyonda bulunan kişi sayısı az
 - Verici kayıtları düzenli değil
 - Verici HLA kayıtlarınının yok
 - Cross-match çalışmaları uzun zaman almakta (veya yapılmamakta!)
- ❖ Bu nedenle **ÖNLEYİCİ GİRİŐİMLER** çok daha önemlidir=
 - KHN adaylarında ve hastalarında lökosit filtreleri ile **lökosit azaltılmış trombosit süspansiyonları kullanılmalı**

GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU

Granülosit süspansiyonu

❖ Tanım:

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

❖ İçerik:

- Değişik miktarda lenfosit, trombosit ve eritrosit de içerir

❖ Saklama:

- 20-24°C'de 24 saat saklanabilirler

❖ Endikasyon:

- Gram negatif sepsisi (mantar infeksiyonu) olduğu gösterilmiş +
- Mutlak nütropenik (nütrofil sayısı $<500/\mu\text{l}$) +
- Antibiyotik ve diğer tedavilere yanıt alınamamış +
- Kemik iliğinde hipoplazi ve Kİ fonksiyonlarının geri dönüş şansı olan hastalar

Granülosit: Uygulama prensipleri

❖ Dozaj ve tedavi süresi:

- En az 4 gün, $>1-4 \times 10^{10}$ granülosit transfüzyonu

❖ Uygulama prensipleri:

- ABO ve Rh uygun ürün kullanılmalı
- Transfüzyon öncesi eritrosit uygunluk testleri yapılmalı
- Işınlanarak verilmeli
- Standart 170 μ 'luk kan filtresi kullanılmalı
- Mümkün olduğu kadar çabuk transfüze edilmeli (<6 saat)
- Transfüzyon 3-4 saatte bitirilmeli

**KEMİK İLİĞİ
BASKILANMIŞ
HASTALARDA
ÖZELLİKLİ KAN KOMPONENTİ
KULLANIMI**

Transfüzyonla ilişkili sitomegalovirus enfeksiyonunun önlenmesi

❖ CMV antikor (-) olan kök hücre alıcılarına:

- **CMV (-) vericilerden hazırlanan kan ürünleri verilmeli**
- **Alternatif= Lökosit azaltılmış ürünlerin kullanımı**
 - Antikor (-) vericilerden yapılan transfüzyonlar kadar etkin
 - ✓ CMV geçişini önlemek için lökosit sayısı=
 - **$<5 \times 10^6$ mı?**
 - **$<1 \times 10^6$ mı?**
 - Eşik değer kontrollü randomize çalışmalarla kanıtlanamamış

Transfüzyonla ilişkili Graft versus Host Hastalığı

- ❖ Hücresel içerikli kan ürünlerinin kullanımı sonucu TA-GVHH gelişme riski artmıştır
- ❖ **Sebepe**= Verici kökenli T lenfositler
- ❖ **Klinik**= 4–30 gün sonra, ateş, makülopapüler cilt döküntüleri, ishal, sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme ve ağır bir sitopeni
- ❖ **Sıklık**= 1/750.000
- ❖ **Mortalite**= ~%90
- ❖ **Önlem**= Kan ürünü ışınlanması



Işınlanmış kan ürününü kullanımı

- Allogeneik kök hücre alıcıları
 - Hazırlama rejiminden–nakil sonrası 6 ay veya kronik GVHH yokluğunda lenfosit sayısı $>1 \times 10^9/L$ olana kadar
- Allogeneik 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 herhangi bir aşamasında
- Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar
 - Fludarabin vb tedavinin herhangi bir aşamasında
- Konjenital immün yetmezlik hastaları

Transfüzyonla ilişkili Graft versus Host Hastalığı

❖ **Zorunlu haller dışında aile bireylerinden transfüzyon yapılmamalı**

- **KHN adaylarının aile bireyelerine karşı alloimmünizasyonu da engellenmiş olacak**
 - **Aksi takdirde aile bireyelerinden yapılan allojeneik KHN sonrası graft rejeksiyon olasılığı artacak**

ABO UYUMSUZ

ALLOJENİK

KÖK HÜCRE NAKLİ :

KAN ÜRÜNLERİ KULLANIMI

MAJOR ABO UYUMSUZLUĞU: Olası durumların önlemi

❖ Eritrosit deplesyonu=

- Kİ kaynaklı kök hücre ürününde

❖ Plazma değişimi veya immünoadsorbsiyon=

- Alıcıda
- Yüksek titrede ($\geq 1/256$) izohemaglutinin
- Kİ-KHN öncesi uzaklaştırılmalı:
 - Kİ kök hücre infüzyonundan 3–5 gün önce
 - Günlük yapılarak
 - İzohemaglütinin düzeyinin $< 1/16$ olması amaçlanmalı

MAJOR ABO UYUMSUZLUĞU-Nakil sonrası takip

❖ Nakil sonrası, izohemaglütinin düzey takibi yapılmalı:

- Nakil öncesi yüksek düzeyde izohemaglütinin varlığında **haftalık takip** edilmeli
- Titre artışının tespit edilmesi eritrosit engraftmanının gecikeceğinin ve/veya hemolizin habercisi olabilir
 - Eğer antikor düzeyi **>1/16 ise** plazma değişimi veya immünadsorpsiyon yöntemleri ile antikorlar uzaklaştırılmalı

MİNÖR ABO UYUMSUZLUĞU

❖ Plazma deplesyonu=

- Erken dönem hemolizi önler
 - Nakil öncesi tüm vericilerin IgM ve IgG izohemaglütinin düzeylerine bakılmalı:
 - ✓ >1/128 ise Kİ kök hücre ürününden antikor uzaklaştırılma işlemi yapılmalı

❖ Eritrosit değişimi=

- Geç hemolizi önler
 - Hastada nakil öncesi eritrosit değişimi
 - O grubu veya verici kan grubu ile yapılmalı
 - Alıcının eritrositlerinin %80'i O grubu ile değişene kadar devam edilmeli
 - Eritrosit değişimi vericinin izohemaglütinin düzeylerinden bağımsız olarak yapılmalı
- ❖ Nakil öncesi dönemde yapılan transfüzyonlar da O grubundan olmalıdır.

MİNÖR ABO UYUMSUZLUĞU

- ❖ Nakil sonrası hastalar **DAT ve antikor tarama testleri** ile immün hemoliz açısından yakın takip edilmelidirler.
- ❖ Bu testler nakilden sonraki **ilk 3 hafta her iki-üç günde bir** yapılmalıdır.

MAJOR VE MİNÖR ABO UYUMSUZLUĞU

- ❖ 1) Hem hasta hem de vericide izohemaglütinin düzeyleri elde edilmeli
- ❖ 2) Kİ kaynaklı **kök hücre ürünü**nde hem eritrosit **depleasyonu** hem de plazma uzaklaştırılması işlemi yapılmalı
- ❖ 3) Kİ-KHN öncesi **hastada eritrosit değişimi** yapılmalı
- ❖ 4) Hastanın izohemaglütinin düzeyi $\geq 1/256$ ise **nakil öncesi plazma değişimi** yapılmalı

ABO UYUMSUZLUĞU: Transfüzyon

			Evre I	Evre II				Evre III
Alıcı	Verici	Uyumsuzluk tipi	Tüm kan ürünleri	Eritrosit	İlk seçenek trombosit	Alternatif trombosit	TDP	Tüm kan ürünleri
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