

**Dr. Bülent Eser**  
**Dr. Muzaffer Keklik**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
M.K. Dedeman  
Hematoloji-Onkoloji Hastanesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Kayseri

**E-posta:**  
beser68@gmail.com

**Anahtar Sözcükler**  
Hematolojik malignite,  
Transfüzyon,  
Trombosit süspansiyonu,  
Eritrosit süspansiyonu

## HEMATOLOJİK MALİGNİTELER VE TEDAVİLERİNDE TRANSFÜZYON

### ÖZET

ABO ve Rh kan gruplarının keşfi ve sonrasında kan ürünlerinin saklanması için geliştirilen solüsyonlar hastalarda insan kanının hayat kurtarıcı bir tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmasına olanak sağlamıştır. Hematolojik malignitelerde uygulanan kemoterapötik ajanlar yanında kanser hücrelerinin neden olduğu kemik iliği baskılanması, bu grup hastalarda kan komponentleri transfüzyonunu gerektirmektedir. Diğer yandan bu hastalarda gözlenen transfüzyonla ilişkili komplikasyonlar beklenenden daha sık gözlenmektedir. Ayrıca alloimmünizasyon nedeniyle kan komponentlerinden beklenen etkinlik her zaman sağlanmayabilir. Bu yazıda hematolojik maligniteli hastalarda transfüzyon gereksiniminin ortaya çıktığı koşullar, tedavi endikasyonları, yan etkiler ve transfüzyonun genel yönetimi hakkında bilgiler sunulacaktır.

### GİRİŞ

Hematolojik malignitelerin tedavisinde son 40 yıl içerisinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Bu süreç hastalığın kendi özel tedavisi ile destek tedavisindeki yenilikleri de içerir. Destek tedavilerinden olan kan ve kan komponentleri transfüzyonu, bu tür hastalıkların prognozunda önemli bir role sahiptir (1). Son 10 yılda transfüzyon tıbbında dramatik gelişmeler yaşanmıştır. Transfüzyon sırasında oluşabilecek komplikasyonlarla ilgili farkındalık artmıştır. Bu nedenle hematolojik malignitelerde transfüzyon endikasyonları iyi belirlenmelidir (2). Genel olarak transfüzyonda hedefler; oksijen taşıma kapasitesini artırmak, kanama/pıhtılaşma bozukluğunu düzeltmek ve eksilen volümü yerine koymaktır. Transfüzyon her zaman klinik probleme yönelik olmalıdır (kan kaybı, anemi, trombositopeni, koagülopati). Hastalara en uygun kan bileşenleri transfüze edilmelidir (3). Transfüzyondan önce verici ve alıcı uyumluluk bakımından test edilmelidir. Bu bağlamda; ABO ve Rh uyumu ile birlikte kan grubu antikorlarının varlığı önem arz eder. Günümüze değin 30 kan grubu sistemine ait 600'den fazla antijen tanımlanmıştır. Transfüzyon uygulamalarında ABO ve Rh sistemi alt grupları ile az sayıda minör kan grubu antijeni (Kell, Duffy, Kidd vb.) birincil öneme sahiptir. Hastalara rutin olarak yalnızca ABO ve RhD tipine özgül kan verilmelidir. Taze dondurulmuş plazma (TDP) ve trombosit konsantresi de mümkün olduğunca ABO uyumlu olmalıdır (4).

## ERİTROSİT TRANSFÜZYONU

Hematolojik malignitelerde anemi sık görülür (5). Kemoterapi bu hastalarda aneminin en önemli sebeplerinden biri olup kullanılan ilacın dozu ve uygulama süresine bağlı olarak aneminin şiddeti değişir. Bir çalışmada lenfoma hastalarında kemoterapi öncesi saptanan anemi oranı %34 iken, kemoterapi sonrası bu oranın %49'a yükseldiği saptanmıştır (6). Bu hasta grubunda anemi gelişiminde yaş da önemli bir etmandır. Altmış yaş üzeri hematolojik malignitelerde anemi gelişiminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (7,8). Hastalık evresi ve progresyon durumu da anemi sıklığında önemli etmenlerdir (9). Diğer bir anemi sebebi de kanser hücrelerinin yol açtığı inflamatuvar sitokin üretimidir. Söz konusu sitokinler, eritropoezi ve eritropoietin üretimini baskılayarak anemiye sebep olur (10). Benzer şekilde hematolojik malignitelerde fonksiyonel demir eksikliği de anemiye neden olabilir (11). Bu hastalarda anemi kısa yaşam süresi ile ilişkilidir. Örneğin anemik lenfoma hastalarında toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım oranları anemik olmayan lenfomalı hastalara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (12).

Eritrosit transfüzyonu, aktif kanamalı hastalarda oksijen dağıtımını artırmak için, konservatif tedavilere yanıtızsı semptomatik anemiler için veya alternatif tedavi uygulamaya zaman izin vermiyorsa yapılmalıdır. Bu endikasyonlara ilave olarak, trombosit fonksiyon bozukluğu veya ciddi trombositopenisi olan derin anemili hastalarda kanama eğilimini düzeltmede de faydalı olabilir. Eritrosit transfüzyonu, hastanın genel durumunu daha iyi hissetmesini sağlamak için veya hipovolemiyi düzeltmek için kullanılmamalıdır. Transfüzyon gerekliliğini belirleyecek uluslararası kabul gören tek bir hemoglobin eşiği yoktur. Genel kural olarak erişkinler önemli bir problem olmadan Hb 7-8 gr/dL değerlerini tolere edebilmektedir (13). Hastanın klinik durumu en önemli belirleyicidir.

Hematolojik malignitelerde gerek uygulanan kemoteraplere bağlı gerekse lösemiden kaynaklanan kemik iliği yetersizliği nedeniyle eritrosit transfüzyonu ihtiyacı doğmaktadır. Bu durumda eritrosit transfüzyonu alloimmünizasyon, infeksiyon ve demir yüklenmesi gibi uzun dönem tedavi komplikasyonlarını geciktirmek için aşırıya kaçmayacak şekilde uygulanmalıdır. Her ünite eritrosit sonrası hasta yeniden değerlendirilmeli ve yeni transfüzyon kararı buna göre verilmelidir.

## TROMBOSİT TRANSFÜZYONU

Hematolojik malignitelerde trombositopeni hastalığa bağlı olabileceği gibi, uygulanan kemoterapiye bağlı da gelişebilir (14). Bu hasta grubunda trombosit transfüzyonu kanamanın tedavisi ya da profilaksisi için kullanılır (15-17). Profilaktik trombosit süspansiyonu ağır trombositopenili ( $<10 \times 10^9/L$  trombosit) yoğun kemoterapi uygulanacak akut lösemi hastalarında endikedir; ateş, infeksiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma veya trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan ilaç varlığında transfüzyon sınırı daha yüksek olabilir ( $20-50 \times 10^9/L$  trombosit). Trombosit transfüzyonunun etkinliği, kanaması durmuş hastada trombosit sayısında kalıcı bir artış gözlenmesi ile değerlendirilebilir.

Uygulanan trombosit dozu genelde  $3 \times 10^{11}$  ile  $5 \times 10^{11}$  arası değişmektedir. Toplam 1272 hasta ile yapılan profilaktik trombosit doz belirleme çalışmasında milimetreküpde 10,000 ve düşük değerlere sahip hastalara uygulanan profilaktik trombosit transfüzyon dozları karşılaştırılmıştır (hasta metrekaresi başına  $1,1 \times 10^{11}$ ,  $2,2 \times 10^{11}$  ve  $4,4 \times 10^{11}$  trombosit dozları). Sonuçta doz arttıkça başlangıca göre trombosit sayısı da anlamlı ölçüde artmaktadır. Fakat bu artışın 4. saat sonunda gruplar arasında eşitlendiği ve kanama sıklığının da değişmediği görülmüştür (18).

Trombosit transfüzyonunun profilaktik mi yoksa terapötik (kanama mevcudiyetinde) olarak mı uygulanması gerektiği konusu da tartışmalıdır. İki yaklaşımın karşılaştırıldığı bir çalışmada otolog kök hücre nakli sonrası profilaktik transfüzyon, kanama riskini azaltma açısından hastalara ek bir katkı sağlamazken akut myeloid lösemi hastalarında profilaktik trombosit transfüzyonunun ciddi kanama riskini belirgin olarak azalttığı görülmüştür (17).

Trombositler bağışlanan kanlardan (rastgele verici trombosit süspansiyonu) veya tek vericiden (aferez trombosit süspansiyonu) elde edilebilir. Bir ünite trombosit süspansiyonu elde etmek için 4-6 ünite rastgele verici trombosit havuzlanmalıdır. Her bir süspansiyon içinde  $5,5 \times 10^{10}$  trombosit bulunmalıdır. Sitaferaz yöntemiyle tek vericiden 6-10 ünite havuzlanmış trombosit eşdeğer miktarda trombosit elde edilir ve yaklaşık  $3 \times 10^{11}$  trombosit içerir.

Hematolojik malignitelerde çok sayıda trombosit veya diğer kan ürünleri transfüze edilmesi nedeniyle hastalar tedaviye refrakter hale gelebilir. Bu durum, trombosit transfüzyonu sonrası beklenen trombosit artışı sağlanamaması ile belli olur (19). Hemato-onkolojik hastalarda trombosit transfüzyonuna karşı refrakterlik gelişme sıklığı kan ürünlerinde lökosit azaltılmasından önceki dönemlerde %70'e varmaktaydı. Yeni çalışmalarda bu oran düşmekle birlikte halen her 3 veya 4 hastadan birinde trombosit refrakterliği gözlenebilmektedir (20,21). Sebebi altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir. Refrakterlikte alloimmunizasyon önemli bir etkidir. Bu hastalarda uzun dönem transfüzyon ihtiyacı olabileceğinden, trombosit ve lökosit HLA antijenlerine karşı alloimmunizasyon gelişme riskinden dolayı trombosit süspansiyonlarında lökositlerin azaltılması önem arz eder. Bu tip olgularda trombosit kazanımını artırmak için HLA uygun trombositlerin saptanmasına yönelik trombosit çapraz karşılaştırması yapılabilir (22). Verilen trombositin etkinliği, transfüzyondan 1, 4 ve 24 saat sonra trombosit sayısı ölçülerek kontrol edilir.

## PIHTILAŞMA FAKTÖRÜ BİLEŞENLERİ

Hematolojik malignitelerde bu amaçla TDP ve kriyopresipitat kullanılır.

**Taze Dondurulmuş Plazma:** Eritrositten plazmanın ayrılmasıyla hazırlanır (tam kanın toplanmasından sonra veya plazmaferez sırasında) ve toplandıktan sonra 6 saat içinde  $-18 \text{ } ^\circ\text{C}$  veya daha soğukta dondurulur. Tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir. ABO grubu uygun olması tercih edilir, Rh gruplaması gerekmemektedir, ışınlama gereksinimi yoktur. Hematolojik malignitelerde TDP ihtiyacı, masif kan transfüzyonu yapıldığında, yaygın damar içi pıhtılaşma durumu geliştiğinde veya karaciğer biyopsisi gerektiren fonksiyon bozukluklarında belirir. Bu endikasyonlarda TDP, koagülasyon testleri ile kontrollü olarak verilmelidir. Bir ünite TDP genelde pıhtılaşma faktörlerinin düzeyini %1-2 artırır. Dozu hastanın vücut ağırlığına bağlı olmakla birlikte, bazal faktör düzeyinin %25-30 arasında tutulması için 10-15 mL/kg doz yeterlidir. Eritrosit ve trombositler gibi plazma da her tip transfüzyon reaksiyonuna neden olabilir. Bu nedenle klinik endikasyon varlığı iyi belirlenmelidir.

**Kriyopresipitat:** TDP'nin  $+4 \text{ } ^\circ\text{C}$  ısıda buzu çözülerek hazırlanır. Üstte kalan kısım (supernatant) uzaklaştırıldıktan sonra, fibrinojen, fibronektin, vWF, faktör VIII ve faktör XIII içeren ürün tekrar dondurulur ve kriyopresipitat oluşur. Avantajı, küçük hacimli olmasıdır ve TDP'den 10 kat daha konsantredir. Hematolojik malignitelerde masif transfüzyonda gelişen pıhtılaşma problemine destek sağlamak için, karaciğer fonksiyon bozukluğu geliyorsa buna bağlı kanamayı önlemek ve tedavi etmek için, akut promyelositik lösemi (APL) gibi DİK gelişme riski olan durumlarda ve L-asparaginaza bağlı düşük fibrinojen düzeyinin düzeltilmesi için kriyopresipitat kullanılabilir. Bir ünite kriyopresipitat fibrinojen düzeyini 5-10 mg/dL artırır (2). Hipofibrinojenemi olgularında

erişkinlere her 5-10 kg ağırlık için 1 ünite kriyopresipitat verilebilir. Transfüzyondan sonra fibrinojen düzeyi ölçülmeli ve 100 mg/dL'nin üzerinde tutulacak şekilde tekrar infüzyon yapılmalıdır. APL için fibrinojen eşik değeri 150 mg/dL'dir.

## GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU

Granülosit konsantreleri ABO uyumlu donörden tek başına kortikosteroid kullanılarak, tek başına G-CSF ile veya G-CSF ve deksametazon birlikte kullanılarak elde edilebilir. Günümüzde en sık tercih edilen protokol toplama işleminden 12 saat öncesinde oral 8 mg deksametazon ile 300-480 µg dozunda deri altı G-CSF kombinasyonudur (23). Granülosit dondurulur veya sallanırsa fonksiyonu azalır, bunun için bu konsantrere toplama sonrası mümkün olduğu kadar erken verilmelidir (tercihen 6 saat içinde; 24 saati geçmeden). Granülositler uzun süre saklandığında yaşamazlar ve bundan dolayı her transfüzyondan önce hazırlanmalıdır.

Granülosit transfüzyon endikasyonları tartışmalıdır. Otoritelerin çoğu kemik iliği düzelmesinin 7-10 günden uzun sürmesi beklenen, uzun süre şiddetli nötropeniyle birlikte antibiyotik tedavisine cevapsız kanıtlanmış enfeksiyona sahip hastalarda veya hayatı tehdit edici fungal enfeksiyonla giden konjenital şiddetli granülosit disfonksiyonlu hastalarda granülosit transfüzyonunun faydalı olma ihtimalinin yüksek olduğunda hemfikirlerdir (23,24). Önerilen doz her transfüzyonda  $2-3 \times 10^{10}$  granülosit olup  $1 \times 10^{10}$ 'dan düşük olmamalıdır. Yavaş bir şekilde sürekli gözetim altında infüze edilir. Günlük transfüzyonlar periferik kanda polimorf nüveli lökosit sayısı  $1 \times 10^9/L$  üzerine çıkana kadar ve muhtemelen de enfeksiyon kontrol altına alınana kadar daha uzun süre uygulanmalıdır. Granülosit transfüzyonu, febril reaksiyonlar (%25-50), alloantikörler (HLA ve nötrofil spesifik), seropozitif donörden seronegatif hastaya verilmişse CMV enfeksiyonu, akciğer reaksiyonları ve graft-versus host hastalığını içine alan çok sayıda yan etkilerle birlikte dir. Bu komplikasyonlar son yıllarda granülosit transfüzyonu kullanılan durumları azaltmıştır. G-CSF, GM-CSF gibi rekombinant insan sitokinleri, nötropenin şiddetini ve süresini kısaltmak için kemoterapi alan hastalarda kullanılabilirler.

## İŞLEM GÖRMÜŞ KAN ÜRÜNLERİ KULLANIMI

Bu amaçla ışınlama, lökosit azaltma, yıkama işlemlerinden bir veya ikisi bir arada uygulanabilir.

**Lökositleri azaltılmış kan ürünleri:** Eritrosit ve trombosit üniteleri mikrofiber bir filtreden geçirilir ve böylece lökositlerin %99,9'undan fazlası azaltılabilir. Bu işlem sırasında eritrositlerin de %15-20'si kaybedilir. Bu yöntemle kemoterapi görecektir hastalarda alloimmunizasyon, CMV bulaşı ve febril reaksiyon gelişme riski azaltılmış olur. İkinden fazla febril reaksiyon öyküsü olanlarda ve hematolojik maligniteler gibi uzun süreli transfüzyon gereksinimi olanlarda bu ürün tercih edilmelidir. Lökosit azaltma yöntemi kan ürünlerinin hazırlama aşamasında (toplama işleminden sonra 6-8 saat içinde) laboratuvar koşullarında yapılabildiği gibi hasta başı filtrasyon da yapılabilir, ancak hasta başında yapılan filtrasyonda beklenen etkinliğin sınırlı olduğu bilinmeli ve mümkünse kan merkezinde filtre edilmiş kan ürünleri tercih edilmelidir (25).

**Yıkanmış eritrosit süspansiyonu:** Eritrositlerin izotonik sodyum klorürle yıkanması ile elde edilir. Böylece plazmanın %99'u uzaklaştırılmış olur. Başlıca endikasyonu ciddi allerjik transfüzyon reaksiyonlarının tekrarının önlenmesidir (anti-IgA antikoruna sahip IgA eksikliği olguları, eritrosit transfüzyonu ile tekrarlayan anafilaksi öyküsü olanlar).

**İşinlanmış kan ürünleri:** Kan ürünleri bu yöntemle en az 2,500 cGy dozla işinlanırlar (doz 5000 cGy'yi geçmemelidir). Kullanım alanı transfüzyonla ilişkili graft versus

host hastalığı riski bulunan hastalardır. Eritrosit süspansiyonu için 14 günden az süre saklanmış ürün ışınlanabilir. Işınlanan eritrosit süspansiyonu 14 gün daha saklanabilir. Trombosit süspansiyonları için ışınlama sonrası saklama süresi değişmez (5 gün). Plazma ve kriyopresipitat için ışınlamaya gerek yoktur (26).

Işınlanmış kan ürünü kullanım endikasyonları:

- 1) HLA uygun vericilerden alınan kan ürünü
- 2) Birinci veya ikinci derece akrabalardan transfüzyon
- 3) Allogeneik kök hücre alıcıları: Hazırlama rejiminden itibaren nakil sonrası 6 ay veya kronik GVHH yokluğunda lenfosit sayısı  $>1 \times 10^9/L$  olana kadar (GVHH varsa devam)
- 4) Allogeneik kök hücre vericileri
- 5) Otolog kök hücre nakli hastaları: Kök hücre toplanmasından 7 gün önce-nakil sonrası 3 ay
- 6) Granülosit konsantreleri
- 7) Hodgkin hastalığı: Tedavinin herhangi bir aşamasında
- 8) Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar (Fludarabin vb. tedavinin herhangi bir aşamasında)
- 9) Antitimosit globülin (ATG) alan aplastik anemi hastalarında
- 10) Konjenital immün yetmezlik hastaları (T hücre) (AIDS'de ışınlamaya gerek yoktur.)
- 12) Akut lösemilerde yukarıdaki diğer endikasyonlar mevcut değilse ışınlamaya gerek yoktur.

**CMV-negatif kan ürünleri kullanımı:** Kök hücre nakli yapılan hastalar başta olmak üzere, CMV-negatif hastalarda tercih edilir. Vericinin kanında CMV'ye karşı IgM ve IgG antikorunun bulunmamasıdır. Pratikte lökosit filtrasyonu sonrası kan ürününün CMV negatif ürün olarak kullanılabilmesi kabul edilmektedir. Ülkemiz gibi CMV antikor pozitifliğinin çok yüksek olduğu bölgelerde bu yöntem daha mantıklı ve akılcı görünmektedir. CMV negatif ürün eritrosit ve trombosit süspansiyonları için geçerlidir.

Sonuç olarak, Hematolojik maligniteye sahip hastalarda sıklıkla kan ürünleri kullanım gerekliliği oluşur. Transfüzyon çoğunlukla tedavinin bir parçası gibidir. Kan ürününün yerinde kullanımı, istenmeyen etkilerin iyi bilinmesi ve transfüzyonun iyi yönetilmesi bu hastalarda daha kaliteli yaşam ve daha uzun sağkalım elde edilmesini sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Prentice AG, Donnelly JP. Supportive care in the management of leukaemia. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD (eds). Postgraduate Hematology, 5th ed. Blackwell Publishing, Oxford: 2005:586-602.
2. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Dokal I (eds). Blood transfusion. In: Oxford Handbook of Clinical Haematology, 3rd ed. Oxford Medical Publications, 2009:762-785.
3. Shander A, Goodnough LT. Update on transfusion medicine. Pharmacotherapy 2007;27:57-68.
4. Blumberg N, Heal JM, Phillips GL. Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. F1000 Med Rep 2010;27:2-5.
5. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: Findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol 2006;77:378-386.
6. Truong PT, Parhar T, Hart J, Alexander C, Wai ES. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. Am J Clin Oncol 2010;33:465-468.
7. Cacic DL, Hergiv T, Seghatchian J. Anemia treatment of lymphoproliferative malignancies with erythropoiesis: an overview of state of the art. Transfus Apher Sci 2013;48:277-281.



8. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:825-831.
9. Kripp M, Willer A, Schmidt C, Pilz LR, Gencer D, Buchheidt D, Hochhaus A, Hofmann WK, Hofheinz RD. Patients with malignant hematological disorders treated on a palliative care unit: prognostic impact of clinical factors. *Ann Hematol* 2014;93:317-325.
10. Spivak JL, Gascon P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist* 2009;14:43-56.
11. Spivak JL. The anaemia of cancer. Death by a thousand cuts. *Nat Rev Cancer* 2005;5:543-555.
12. Moullet I, Salles G, Ketterer N, Dumontet C, Bouafia F, Neidhart-Berard EM, Thieblemont C, Felman P, Coiffier B. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998;9:1109-1115.
13. Cushing MM and Ness PM. Principles of red blood cell transfusion. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J (eds). *Hematology basic principles and practice*, 6th ed. Elsevier saunders.2013:1642-1652.
14. Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Coppelstone A, Llewelyn C, Wood EM, Murphy MF; TOPPS Study Group. TOPPS Study Group. Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions? Background, rationale, and design of a clinical trial (trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2010;24:163-171.
15. Qureshi H, Lowe D, Dobson P, Grant-Casey J, Parris E, Dalton D, Hickling K, Waller F, Howell C, Murphy MF; National Blood Service/Royal College of Physicians National Comparative Audit of Blood Transfusion programme.[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=National Blood Service%2FRoyal College of Physicians National Comparative Audit of Blood Transfusion programme%5BCorporate Author%5D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=National+Blood+Service%2FRoyal+College+of+Physicians+National+Comparative+Audit+of+Blood+Transfusion+programme%5BCorporate+Author%5D) National comparative audit of the use of platelet transfusions in the UK. *Transfus Clin Biol* 2007;14:509-513.
16. Eikenboom JC, van Wordragen R, Brand A. Compliance with prophylactic platelet transfusion trigger in hematological patients. *Transfus Med* 2005;15:45-48.
17. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, Mahlknecht U, Ho A, Schaich M, Kramer M, Kaufmann M, Leimer L, Schwerdtfeger R, Conradi R, Dölken G, Klenner A, Hänel M, Herbst R, Junghans C, Ehninger G; Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 2012;380:1309-1316.
18. Slichter SC, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, Gernsheimer TB, Ness PM, Brecher ME, Josephson CD, Konkole BA, Woodson RD, Ortel TL, Hillyer CD, Skerrett DL, McCrae KR, Sloan SR, Uhl L, George JN, Aquino VM, Manno CS, McFarland JG, Hess JR, Leissing C, Granger S. Dose of Prophylactic Platelet Transfusions and Prevention of Hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362:600-613.
19. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008;142:348-360.
20. Agarwal N, Chatterjee K, Sen A, Kumar P. Prevalence of platelet reactive antibodies in patient's refractory to platelet transfusions. *Asian J Transfus Sci* 2014;8:126-127.
21. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, Kickler T, Lee E, McFarland J, McCullough J, Rodey G, Schiffer CA, Woodson R. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:4106-4114.
22. Marks PW. Thrombocytopenia and platelet transfusion. In: Simon TL, Snyder EL, Solheim BG, Powell CP, Strauss RG, Petrides M (eds). *Rossi's principles of transfusion medicine*. Wiley Blackwell, 2009;199-210.
23. Strauss RG. Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era. *Br J Haematol* 2012;158:299-306.
24. Massey E, Paulus U, Doree C, Stanworth S. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD005341
25. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. *Transfus Med* 1998;8:59-71.
26. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011;152:35-51.