

Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonunda Transfüzyon Desteği

Osman ÖZCEBE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Başarılı bir hematopoitik kök hücre programı için iyi organize olmuş ve etkin olarak çalışan bir kan bankası desteği şarttır. Günümüzde onkoloji hastaları için kabul edilen genel transfüzyon ilkeleri nakil hastaları içinde geçerli olmakla birlikte, bu grup hastalarda özellikle alloimmünizasyon ve CMV bulaşının önlenmesi, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (GVHD) gibi konular ön plana çıkmaktadır. Uzun süreli immünsüpresyon, alıcının kan grubunun nakil sonrasında değişebilmesi ve hatta alıcının faklı kan gruplarını aynı anda bulundurabilmesi, transfüzyon ihtiyacının nakil için uygulanan hazırlayıcı rejim ve nakil tipine göre farklılıklar göstermesi bu grup hastalara özgü niteliklerdir. Bu yazıda, kan ürünlerinin hematopoitik kök hücre programı sürecinde kullanımı ile ilgili stratejiler belirtilmeye çalışılacaktır.

Eritrosit Süspansiyonları

Eritrosit süspansiyonları anemi tablosunda tercih edilen kan komponenti olup, transfüzyon yapılması için geçerli sabit bir hemoglobin değeri yoktur. Hemoglobin değeri 10 gr/dl üzerinde olan ço-

ğu hastanın transfüzyon ihtiyacı mevcut değilken, bu değer 7 gr/dl'nin altında olduğu hastaların büyük kısmı transfüzyondan fayda görür. Hastalardaki ve klinik tablolardaki heterojenite nedeni ile aradaki değerlerde transfüzyon hastanın durumu değerlendirilerek yapılır. Genellikle farklı transplant rejimlerinde, merkeze ve hastaya yönelik değerlendirme ölçekleri ile transfüzyon ilkeleri açık olarak belirtilmiştir.

Önemli olan nokta, nakile yönelik transfüzyon uygulamalarının nakilden çok önce başlaması gerektiğidir. İleride hematopoitik kök hücre yapımının sözkonusu olabileceği her hastaya (Tablo 1), eritrosit ve trombosit süspansiyonları lökosit filtresi ile transfüze edilmelidir. Günümüzde kullanılan filtreler, lökositleri %99.9 oranında arındırmaktadır. Lökosit filtreleri; alloimmünizasyon gelişmesinin, CMV bulaşının ve febril transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesine olanak sağlamaktadır.

Allojenik Kök Hücre Naklinde ABO Uyumsuzluğu

Allojenik kök hücre nakli esnasında, alıcı ve verici arasındaki ABO uyumsuzluğu major, minör veya mikst tipte olabilir. Major ABO uyumsuzluğunda, alıcıdaki izohemaglutininin vericinin eritrosit antijenlerine karşıdır (Ör. alıcı A kan grubu, donör AB kan grubu). Minör tipte ise donördeki izohemaglutininin alıcının eritrosit antijenlerine karşıdır (Ör. alıcı A kan grubu, donör O kan grubu). Mikst tipte her iki tablo bir arada bulunmaktadır (Ör. alıcı A kan grubu, verici B kan grubu).

Engrafmanı takiben hastanın kan dolaşımında donör kaynaklı eritrositler bulunmaya başlar. An-

Tablo 1. Kritik transfüzyonu esnasında likodeplezyon uygulanması gereken durumlar

Kemik iliği veya periferik kök hücre alıcıları
Akut lösemi
Kronik lösemi
Kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilme potansiyeli olan hematolojik hastalığı olanlar
Hemoglobinozali ve talasemi
Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları
Konjenital immün yetmezlik
Intrauterin transfüzyonlar
Yeni doğanın hemolitik hastalığında exchange transfüzyon

çak engraftmanın ilk günlerinde hastaya ait eritrositler hala yaşadıkları için periferik kanda hem donör kaynaklı hem de hasta kaynaklı eritrositler bir arada bulunur. Zaman içerisinde hastaya ait eritrositler dolaşımdan temizlenir (allojenik transplantasyon örneğinde olduğu gibi). Ancak günümüzde sıklığı artarak uygulanmaya başlayan dozu azaltılmış hazırlayıcı rejimlerle yapılan transplantasyonlar (Slavin protokolü gibi) sonucu oluşan kimerizm tablosunda, hem donör hem de alıcı hematopoietik sistemi bir arada bulunacağı için periferik kanda donör ve hasta kaynaklı eritrositler daha uzun süreler bir arada bulunur.

Benzer şekilde hasta kaynaklı izohemaglutininlerin kandan kaybolması değişik sürelerde olmaktadır. Tam bir miyeloablasyon yapıldığı durumda dahi kandan temizlenmeleri yaklaşık 3 haftayı bulmaktadır. Major kan grubu uygunsuzluğu halinde engraft olan donör kaynaklı kök hücreler donör ABO antijenleri taşıyan eritrositler üretir. Bu durumda dolaşımdan henüz temizlenmemiş hasta kaynaklı izohemaglutininler yeni üretilen eritrositlere yapışır ve DAT (Direkt Antiglobulin Testi = Direkt Coombs Testi) pozitifleşir. Az sıklıkta rastlanmakla birlikte, üzerine izohemaglutinin yapışmış donör eritrositlerinde hemoliz olabilir.

İzohemaglutininin yüksek titrede bulunduğu major ABO uyumsuzluğunda; kök hücre nakli esnasında hemolitik reaksiyon veya eritrosit engraftmanında gecikme olası sonuçlardır. Bu komplikasyonların önlenmesi amacı ile bugün yapılan uygulama, alıcıya verilecek olan kök hücre süspansiyonundaki eritrositlerin depleksiyonudur. Yüksek volüm plazma exchange ve immünoadsorbsiyon ile alıcıdaki izohemaglutininlerin uzaklaştırılması alternatif bir yol olabilir. Bu alternatif yola, izohemaglutininin titresi yüksekse ve nakil sonrası gecikmiş eritropoez ve hemoliz olasılığı varsa başvurulabilir. Kimerizm tablosunda kemik iliğinde bir yandan donör eritrositlerinin üretilmesi ve bir yandan da hasta kaynaklı lenfositlerce üretilen izohemaglutininler sonucunda, uzun süreli bir hemoliz olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Major ABO uyumsuzluğu halinde DAT negatifleşene kadar (hastada izohemaglutininler kaybolana kadar) hasta ile aynı kan grubundan eritrosit süspansiyonları verilmelidir. Ayrıca, kemik iliği transplantasyonunu takiben plazma verilmesi gerekirse, verilecek olan plazma donör ile aynı kan grubundan hazırlanmalıdır.

Minör ABO uyumsuzluğunda, kök hücrelerin nakli esnasında verici plazmasındaki izohemaglutininlerin transfüzyonuna bağlı veya donör kemik

iliğinden gelişen lenfositlerce üretilen anti-eritrosit antikorları nedeni ile hemoliz izlenebilir. Minör ABO uyumsuzluğunun istenmeyen etkilerinden, nakil hastasına verilecek kök hücre içerisindeki plazmanın uzaklaştırılması ile kaçınılabilmektedir. Transplantasyon sonrası donör kemik iliğinden gelişen lenfositlerce yapılan anti-A/anti-B antikorlar geç dönemdeki hemolizden sorumludur. Böyle bir tablo varlığında O grubu veya donör grubundan eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Az sayıdaki hastada, donör lenfositlerinin hızlı engraftmanı ve anti-eritrosit antikor yapımı sonucu oluşan ciddi hemoliz varlığında, hastaya exchange transfüzyon (donör kan grubu ile) yapılması gerekebilir. Minör uyumsuzlukta plazma verilmesi gerekirse, hastanın kendi eritrositleri dolaşımdan uzaklaşana kadar, alıcı ile aynı gruptan plazma verilmelidir.

Mikst tabloda, kök hücreler verilirken hem eritrosit depleksiyonu yapılmalı hem de plazmanın (izohemaglutininlerin) uzaklaştırılması için kök hücreler yıkandıktan sonra hastaya infüze edilmelidir. Bu gruptaki hastalarda transfüzyon biraz daha karmaşık olup; hastadaki donör 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 donör kan grubundan eritrosit süspansiyonları verilir. Ancak hasta eritrositleri kaybolmamışsa donör 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 donör ile aynı kan grubu kişilerden hazırlanan plazma verilebilir.

Trombosit Süspansiyonları

Trombosit süspansiyonlarının transfüzyonunda belirleyici özellikler; hastanın trombosit sayısı, klinik tablosu, kanama varlığı ve hastanın kendi trombositlerinin fonksiyonel durumudur. Transfüzyon; kanama varlığında terapötik amaçla veya profilaksi amacı ile yapılabilir.

Trombosit sayısının 20,000/ μ l'nin üstünde olduğu durumlarda ciddi derecede spontan kanama riski düşüktür. Ciddi düzeyde kanamalar genellikle trombosit sayısı 10,000/ μ l'nin altında, fatal kanamalar ise trombositler 5,000/ μ l'nin altında ise görülmektedir. Risk faktörleri (ateş, infeksiyon,

sepsis, amfoterisin B veya diğer antibiyotik kullanımı, hemostatik başka bir problem, mukozit) bulunmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik değeri 10,000/ μ l olarak kabul edilebilir. Ancak hematopoietik kök hücre nakli yapılan çoğu hastada mukozit ve ateş gibi risk faktörlerinin sıklıkla bulunması nedeni ile çoğu transplantasyon protokolünde bu değeri 20,000/ μ l düzeyine çıkarılmıştır. Bununla birlikte 10,000/ μ l düzeyini savunan gruplar da mevcuttur. Aktif kanama varlığında ise trombosit sayısı 50,000/ μ l'nin üzerine, eğer intrakraniyal girişim veya göz gibi hassas bölgelere müdahale düşünülüyorsa 100,000/ μ l'nin üzerine çıkarılmalıdır.

Trombosit süspansiyonları hazırlanma şekillerine göre random donör trombosit süspansiyonu ve aferez trombosit süspansiyonu olarak adlandırılmaktadırlar. Random donör trombosit süspansiyonları bir ünite tam kandan santrifüjleme yöntemi ile hazırlanırlar. Bir ünitenin hacmi 50-70 ml olup içerisinde en az 5.5×10^{10} trombosit bulunur. Random donör trombosit süspansiyonları KİT hastalarında kullanılmadan önce sıklıkla lökositten arındırılır ve havuzlanırlar. Eğer havuzlanmışlarsa 4 saat içerisinde transfüze edilmelidirler. Random donör trombosit süspansiyonu transfüzyonunda terapötik doz genel olarak her 10 kg için bir ünite random donör trombosit süspansiyonu olarak belirlenir (normal bir erişkinde ortalama 5-7 ünite). 70 kilogram ağırlığında bir erişkinde bir ünite random donör trombosit süspansiyonu trombosit sayısını 5.000/ μ l kadar artırır.

Aferez trombosit süspansiyonlarına tek donör trombosit süspansiyonları da denilir ve bir donörden sítaferez prosedürü ile toplanan bu kan ürünü en az 3×10^{11} trombosit içerir. Bu sayı 6 ünite random donör trombosit süspansiyonunun içerdiği trombosit sayısı kadardır. Komponent içinde 200 ml kadar plazma bulunur. Aferez trombosit süspansiyonunda bulunan lökosit ve trombosit miktarı kullanılan aferez tekniğine bağlıdır. Yeni tekniklerle toplanan bazı tek donör trombosit süspansiyonları lökositten son derece fakirdirler. Bir ünite tek donör trombosit süspansiyonu 70 kg erişkin bir hastada trombosit sayısını ortalama olarak 30.000/ μ l artırır.

Lökositi azaltılmış tek donör trombosit süspansiyonları ile görülen alloimmünizasyon sıklığı ve uzun dönem trombosit desteği gereken hastalarda transfüzyon sıklığı, havuzlanmış random donör trombosit süspansiyonları ile görülen sıklıklara benzerlik göstermektedir. Ancak HLA immünizasyonu nedeniyle random donör trombosit süspansi-

yonlarına cevapsız olan hastalarda HLA veya cross-match uygun tek donör trombosit süspansiyonları kullanılmalıdır.

Bunun yanısıra HLA uygun olmayan tek donör trombosit süspansiyonları, immünizasyon sorunu olmayan hastalarda fazla sayıda donöre maruz kalmayı önlemek ve hastaları transfüzyon ile bulaşan hastalıklardan korumak amacıyla yoğun trombosit transfüzyonuna gereksinim duyulan hasta gruplarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Transfüze edilecek olan trombosit süspansiyonları mutlaka hasta ile aynı Rh grubundan olmalı, transfüzyondan optimum yarar 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 donör plazması ile alıcı eritrositleri tercihan ABO uygun olmalıdır.

Alloimmünizasyon

Trombosit süspansiyonu transfüzyonları sonrası istenen düzeyde trombosit artışının sağlanamaması, hastaların tedavisinde ciddi zorluklara neden olmaktadır. Trombosit süspansiyonu transfüzyonuna yetersiz yanıt, immün veya immün olmayan nedenler sonucu olabilir. İmmün olmayan nedenler içerisinde; dissemine intravasküler koagülasyon, splenomegali, ateşle birlikte infeksiyon varlığı, amfoterisin B gibi ilaç uygulamaları yer alır. İmmün nedenlerin başında ise, trombositlerde eksprese olan HLA veya trombosit antijenlerine karşı yönelmiş olan alloantikorlar gelir. Alloimmünizasyondan şüphelenilmeden önce, hastanın 72 saatten daha kısa süre saklanmış ABO uyumlu trombosit süspansiyonu transfüzyonuna yetersiz cevap verdiği ortaya konulmalıdır.

Alloimmünizasyon genellikle transfüzyondan sonra trombosit sayısındaki artışın yeterli olması ile gösterilir. Burada bakılan parametreye "düzeltilmiş sayı artımı" (CCI) denilir ve aşağıdaki gösterilen şekilde hesaplanır.

$$CCI = \frac{(Post\ tx\ trom.\ sayısı) - (Pre\ tx\ trom.\ sayısı) \times BSA}{(Transfüze\ edilen\ trombositler \times 10^{11})}$$

Post tx trom. sayısı: Transfüzyon sonrası trombosit sayısı

Pre tx trom. sayısı: Transfüzyon öncesi trombosit sayısı

BSA: Vücut yüzey alanı (m^2)

Transfüzyondan sonra 10 dk. ile 1 saat arasında alınan örnekten ölçülen CCI değeri $>7.5-10 \times 10^9 / L$ ise veya transfüzyondan sonra 18-24. saatler arasında alınan örneklerde CCI $>4.5 \times 10^9 / L$ ise alloimmünizasyon yoktur. Beklenenden düşük 1 saatlik CCI değeri olan hastalarda alloimmünizasyon olasılığı yüksektir. 1 saatlik CCI değerleri yeterli, fakat 24 saatlik CCI değerleri beklenenden düşük olan hastaların ise immün olmayan olaylara bağlı refrakterlik geliştirmiş olma olasılıkları vardır. Bu hastalarda daha yüksek doz veya daha sık aralıklarla trombosit transfüzyonu yapılmalıdır.

Alloimmünize hastalarda trombositlerin istenilen düzeye çıkarılması için kullanılabilecek HLA uyumlu donör trombositlerinin bulunması veya trombosit cross-match çalışması sonrası uygun donörlerden trombosit eldesi, düzenli donasyonda bulunan kişilerin azlığı ve kayıtların düzenli olmaması nedeni ile ülkemizde zorluk oluşturmaktadır. Bu sebeple alloimmünizasyon gelişimini önleyici uygulamalar daha da önem kazanmaktadır. Alloimmünizasyonun sıklıkla kan komponentlerindeki lökositlerin yüzeyinde bulunan ve hastanın immün sistemi tarafından yabancı bir antijen olarak algılanan HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlar nedeni ile ortaya çıkması nedeni ile lökosit filtreleri ile lökodeplezyon, eritrosit ve trombosit transfüzyonları esnasında nakil hastalarında veya nakil adayı olan hastalarda mutlaka uygulanmalıdır. Bu şekilde lökosit filtrelerinin kullanımının alloimmünizasyon riskini azalttığı gösterilmiştir.

Transfüzyonla İlişkili Sitomegalovirus İnfeksiyonunun Önlenmesi

Allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların yaklaşık %40-50'sinde CMV enfeksiyonu görülür. Kök hücre nakli yapılan çoğu hasta CMV enfeksiyonunu daha önce geçirmiştir ve antikor pozitifdir. Bu hastalarda CMV enfeksiyonları genellikle, hazırlayıcı rejimler esnasında kullanılan kemoterapiler ve transplant sonrası devam eden immünsüpresyon nedeni ile ortaya çıkan CMV reaktivasyonuna bağlıdır. Bununla birlikte daha önce CMV enfeksiyonunu geçirmemiş ve antikor negatif olan bir hastada tarama yapılmadan ya da lökosit filtresi kullanmadan kan ürünü transfüzyonu yapılırsa yaklaşık %40 olasılıkla CMV enfeksiyonu gelişir. Bu sebeple CMV antikor negatif olan kök hücre alıcılarına CMV negatif donörlerden hazırlanan kan ürünleri verilmelidir. Ancak kan donörlerinin büyük çoğunluğunun CMV pozitif ve CMV için kan ürünlerindeki rezervuarın lökositler olması göz önüne alındığında, lökosit deplezyonu yapılmış ürünlerin kulla-

nımı alternatif bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Transfüzyona bağlı CMV enfeksiyonunun önlenmesinde lökosit filtreleri kullanılarak lökodeplezyon yapılmasının, antikor negatif donörlerden yapılan transfüzyonlar kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple CMV negatif ve nakil adayı olan hastalarda kan ürünleri CMV negatif donörlerden hazırlanmalı veya lökosit filtresi kullanımına çok sıkı şekilde uyulmalıdır.

Transfüzyonla İlişkili Graft versus Host Hastalığı

Hematopoietik kök hücre nakli programındaki her hastanın, sellüler kan komponentlerinin kullanımı ile oluşabilecek transfüzyona-bağlı GVHD riski vardır. Bu tablo, nakil hastası gibi immünsüprese bir hastaya verilen kan ürünüdeki donör kökenli lenfositler nedeni ile oluşur. Klinik tabloya, makülopapüler deri döküntüleri, karaciğer enzimlerinde yükselme ve ağır bir sitopeni tablosu hakim olmaktadır. Mortalitesi %84 gibi yüksek bir düzeydedir. Bu komplikasyon, hastalara verilecek olan sellüler kan komponentlerinin ışınlanması ile önlenbilir. Bu amaçla hücrenel kan komponentleri, torbanın ortasından geçecek hatta 2500 cGy dozunda olacak şekilde ışınlanır edilir. Uygun şekilde ışınlanmış ürün kullanımı ile transfüzyonla-ilişkili GVHD önlenabilir bir tablo olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca belirtilmesi gereken bir konu, kök hücre hastalarına aile bireylerinden transfüzyon yapılmaması gerektiridir. Bu şekilde nakil hastasının, diğer aile bireylerine karşı alloimmünizasyonu engellenmiş olacaktır. Aksi takdirde aile bireylerinden yapılacak olan allojenik kök hücre nakillerinde graft rejeksiyon olasılığı artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Benjamin RJ, Dzik WH, Garritsen HSP, Anderson KC. Transfusion Medicine in Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplantation. "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.
2. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. British Journal of Haematology 2003;122:10-23.
3. Davey RJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. Immunol Invest 1995;24:431-434.
4. George JN, El-Hareke M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms. "Williams' hematology" (Ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TL) da, V. Baskı,

- McGraw-Hill, New York, NY, 1995, s. 1290-1315.
5. Goldman M, Delage G. The role of leukodepletion in the control of transfusion-transmitted disease. *Transfus Med Rev* 1995;9:9-19.
 6. Hillyer CD, Emmens RK, Zago-Novaretti M, Berkman EM. Methods for the reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: Filtration versus the use of seronegative donor units. *Transfusion* 1994;34:929-934.
 7. Lee EJ, Schiffer CA, ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. *Transfusion* 1989;29:384-389.
 8. McCullough J. Principles of Transfusion Support Before and After Hematopoietic Cell Transplantation. "Hematopoietic Cell Transplantation" (Ed. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ) da, II. Baskı, Blackwell Science, Massachusetts, 1999, s. 685-704.
 9. Schiffer CA. Diagnosis and management of refractoriness to platelet transfusion. *Blood Rev.* 2001;15(4):175-180.
 10. 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. *NEJM* 1997;337:1861-1869.
 11. Triulzi DJ. *Blood Transfusion Therapy: A physician's handbook*. 6th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999.
 12. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gackle R, Geer T, Harms P, Loffler B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/l$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/l$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukaemia. *Blood* 1998; 91:3601-3606.