Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonunda Pratik Noktalar

Türker ÇETİN

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Kom. Hematoloji Bilim Dalı

Kan transfüzyonu 20. yüzyılın başında kan grubu antijenlerinin, tipleme yöntemlerinin ve verici-alıcı karşılaştırmasının keşfi ile tıpdaki uygulama alanına girmiştir (1). Daha sonra zenginleştirilmiş antikoagülanların, kanın fraksinasyonuna olanak sağlayan biyolojik olarak uygun plastik torba sisteminin ve hastalık geçişini önlemek için birçok testin keşfiyle kan komponent tedavisinin modern kavramları dereceli olarak gelişmiştir. Günümüzde transfüzyon, eğitimli bir klinisyenin tüm yeteneklerini ortaya koymasını gerektiren karmaşık bir terapötik disiplindir. Bir kan komponentinin transfüzyonu asla hafife alınamaz; bu nedenle klinik durumun dikkatle değerlendirilmesinden sonra yalnızca iyi bir neden varsa verilmelidir. Yani, elde edilecek faydanın potansiyel risklerden daha fazla olduğu durumlarda uygulanmalıdır (2). Transfüzyon tam kanın veya ondan elde edilen komponentlerin gereksinimi olan hastaya verilmesiyle yapılır. Kan komponentleri uygulaması, hastanın gereksinimi olan kanın özel kısmının transfüzyonu anlamına gelir. Bağışlanan her bir kan ünitesinden birden fazla hasta yararlanabildiğinden bu yöntem sadece kan kaynağının boşa harcanmasını önlemekle kalmaz, aynı zamanda, büyük miktarda özel bir kan komponentine gereksinimi olan hastalara yapılan transfüzyonun optimal yöntem olmasına da neden olur. Bir tam kan ünitesi bir seri santrifüjleme işlemlerinden geçirilerek eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma veya kriyopresipitat elde edilebilir. Plazma da birtakım kan ürünlerinin (örneğin koagülasyon faktör konsantreleri, immunglobulin ve plazma volüm genişleticileri) elde edilmesinde kullanılabilir. Bu ürünler virüs bulaştırma riskini azaltmak veya ortadan kaldırmak için çeşitli işlemlerden geçirilir. Böylece kan komponentleri ve ürünlerinin var olması ile hastalar, tam kan kullanımından daha etkili ve genellikle daha güvenli olan spesifik ürün alma şansına sahip olurlar.

Bazı aferez sistemlerini de içeren kan toplama setleri kapalı bir sistem olarak kabul edilir. Setler donör flebotomisi için sadece iğnenin ucundan açılır. Kan torbasının girişleri açıldığında, o ünite artık açık bir sistem olarak düşünülür ve olası bakteri kontaminasyonunu önlemek için kan 4 saat içinde transfüze edilmelidir (3). Bakteri kontaminasyonu riskinden dolayı, herhangi bir kan komponenti açık bir sistemde hazırlanmışsa ve 4 °C'de saklanıyorsa raf ömrü maksimum 24 saat; oda ısısında ise 4 saattir.

TAM KAN

Raf ömrü infüze edildikten 24 saat sonra donör eritrositlerinin canlı kalma oranları ile belirlenir; bu oran ortalama %75 veya üzerinde olmalıdır. Bu nedenle tam kanın raf ömrü kan torbasındaki kullanılan koruyucu maddenin çeşidine bağlıdır. Sitrat Fosfat-Dektroz (CPD) içeren kanın raf ömrü 21 gün CPD-Adenin (CPDA-1) içeren kanınki ise 35 gündür.

Hemoglobinden oksijen salınımını kolaylaştıran bir molekül olan 2,3-bifosfogliserat (2,3-BPG)'ın düzeyi saklama sırasında düşer ve kanın infüze edilmesinden sonra rejenere olur. 24 saatten fazla

saklanan tam kan çok az miktarda canlı trombosit ve lökosit içerir. Ayrıca, saklama ile Faktör VIII düzleri de düşer. Stabil pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi ise saklama süresince iyi muhafaza edilir.

Tam kan hem oksijen taşıma kapasitesine sahiptir, hem de kan hacmini genişletme amacıyla kullanılır (4). Başlıca endike olduğu durum, aktif olarak kanayan ve total kan hacimlerinin %25'ten fazlasını kaybetmiş travmalı veya cerrahi hastaların tedavisidir. Bu tür hastalarda hemorajik şok gelişebilir. Sınırlı sayıda olguda "taze" tam kan (24-48 saat önce alınmış kan) kullanımı endikedir. Yenidoğanlara uygulanan kalp cerrahisi operasyonlarında bu ürünü kullanmak daha avantajlıdır. Fakat genellikle zor bulunur. Kanın ABO ve Rh tipini belirlemek, atipik antikor varlığını taramak ve gerekli enfeksiyon hastalığı tarama testleri yaptırmak zaman alacağından 24 saatten önce alınmış kanın temini zordur. Normovolemik ve sadece eritrosit kitlesinde artışa gereksinim olan kronik anemili hastalarda volüm yüklenmesi riskini azaltmak için eritrosit süspansiyonları kullanılmalıdır.

Erişkin bir kişide bir ünite tam kan hemoglobin düzeyini 1gr/dl veya hematokrit düzeyini %3-4 arttırır (1). Pediatrik bir hastada 8 ml/kg verilen tam kan hemoglobin düzeyinde yaklaşık 1gr/dl artışa yol açar. Tam kan kan filtresiyle uygulanmalıdır. Infüzyonun hızı hastanın klinik durumuna bağlıdır., fakat her ünite maksimum 4 saat içinde infüze edilmelidir. Dört saat içinde infüzyonu mümkün görülmüyorsa kan bankasınca komponent daha küçük hacimlerde uygulanacak şekilde bölünmeli ve bölünmüş diğer torbalar buzdolabında muhafaza edilmelidir (3).

ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARI

Tam kandan 200-250 ml plazmanın çıkarılmasıyla hazırlanır. Farklı antikoagülan/koruyucu solüsyonlarla karıştırılarak 1-6 °C'de saklanır. Raf ömrünü uzatan ek solüsyonlar içeren eritrosit süspansiyonlarının hematokriti %52-60, raf ömrü ise 42 gündür. CPDA-1'de muhafaza edilenlerin ise hematokritleri %70-80 olup 35 gün saklanabilir. CPD'de saklananların hematokritleri CPDA-1'de saklananlara benzer ama raf ömürleri 21 gündür.

Eritrosit süspansiyonları sadece oksijen taşıma kapasitesinde ve eritrosit kitlesinde artışa gereksinimi olan normovolemik hastalarda anemi tedavisi için endikedir. Böbrek yetmezliği veya malignite nedeniyle oluşan kronik anemili hastalar bu hastalardır. Her hastanın transfüzyon gereksinimi daha önce belirlenmiş hemoglobin ve hematokrit değerine göre değil, hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. Eritrosit süspansiyonları, kalp yetmezliği olan anemili hastaların aşırı volüm artışını tolere edememeleri nedeni ile tam kandan daha avantajlıdır. Acil durumlarda ABO grubu henüz tespit edilmemiş hastalara O grubu eritrosit süspansiyonları verilir. İzohemaglutininleri içeren plazmanın ayrıştırılmasından sonra sadece eritrositlerin verilmesiyle alıcı eritrositlerinin muhtemel hemolizi de önlenmiş olur.

CPD VE CPDA-1 eritrosit süspansiyonlarının hematokritlerinin daha yüksek olması viskoziteyi artırarak transfüzyon hızını yavaşlatabilir. Viskoziteyi azaltmak için CPD VE CPDA-1 eritrosit süspansiyonları 50-100 ml. %0.9'luk NaCl ile dilüe edilebilir fakat hipervolemi riskine karşı uyanık olmak gerekir. Ek solüsyonlu eritrosit süspansiyonlarının hematokritleri daha düşük olduğundan infüzyon hızları daha yüksektir. Dolaşım yüklenmesi riski olan hastalarda ve pediatrik hastalarda ürün santrifüje edilerek konsantre edilerek içinde 100 ml.lik ek solüsyon çıkarılabilir. Eritrosit süspansiyonlarına izotonik serum fizyolojikten başka hiçbir solüsyon ve ilaç ilave edilmemelidir (3).

Lökositi Azaltılmış Eritrosit Süspansiyonları

Tam kan veya eritrosit süspansiyonlarının bir ünitesi 1-3x10^9 lökosit içerir. Bu ürünlerden biri nonhemolitik febril reaksiyonları önlemek amacıyla kullanılmak istenirse, kullanılan yöntemle orijinal eritrositlerin %85'i ünite içinde kalırken kalan lökosit sayısı ünitede 5x10^8'in altında olacak şekilde sayı azaltılmalıdır. Standart 170 µ olan kan filtreleri lökositleri azaltmaz, fakat ikinci ve üçüncü jenerasyon lökosit filtreleri, uygun kullanıldığında, bu azalmayı sağlar. Bu yöntemlerle lökosit sayısı azaltıldığında antilökosit antikorları nedeniyle oluşan febril reaksiyonlar azaltılır veya önlenir. Lökositten fakir eritrosit süspansiyonları lökosit antijenlerine karşı alloimmunizasyonu önlemek gibi başka bir amaçla kullanıldığında orijinal eritrosit sayısının yine %85'i korunacak şekilde kalan lökosit sayısı ünite başına 5x10^6'nın altına düşürülmelidir (3). Lökosit sayısını azaltma, genelde transfüzyon sırasında, piyasada mevcut 3. jenerasyon kan

filtrelerinin kullanılması ile mümkün olur. Transfüzyon yapılan kanda lökosit sayısını $5x10^6$'nın altına düşürür. Bu yöntem ünitenin saklandığı süreye, ünitenin başlangıçtaki lökosit içeriğine ve filtrenin uygun kullanılmasına bağlı olarak etkili olur.

Lökositten fakir ürünler kanın toplanmasından hemen sonra ünitenin kan merkezinde filtre edilmesiyle de elde edilebilir (prestorage filtrasyon). Bu yöntem transfüzyon sırasında yapılan filtrasyondan daha fazla avantaj sağlar. Transfüzyon sırasındaki filtrasyona göre daha etkilidir. Lökosit sayısını genellikle ünite başına 106'nın altına indirir. Raf ömrü değişmez ve devamlı el altında lökositten fakir ürün bulunmasını sağlar. Transfüzyon sırasında lökosit filtreleri kullanımı kanın filtrelerden yavaş akımı nedeniyle cerrahi olgularda uygun olmayabilir. Önceden filtre edilmiş (prestorage filtrasyon) kan ürünleri torbalarında sitokin oluşumu daha düşük düzeylerdedir (5).

Ciddi ve tekrarlayan febril nonhemolitik reaksiyonu olan hastalar lökositten fakir kan ürünleri almalıdırlar. Transfüzyon sırasında kullanılan üçüncü jenerasyon filtreler çoğu hastada alloimmünizasyon nedeniyle oluşan febril nonhemolitik reaksiyonları önlemede etkilidir. Buna rağmen reaksiyonlar devam ediyorsa önceden filtre edilmiş (prestorage) ürünlerin kullanılması yararlı olabilir.

Çalışmalara göre rutin filtre edilmiş ürünlerin kullanımı lökosit antijenlerine karşı primer alloimmünizasyon gelişimi olasılığını azaltır. Alloimmünize olma olasılığı yüksek olan hastalar (örneğin uzun süreli ve sık transfüzyon gereksinimi olanlar), profilaktik olarak lökositten fakir kan ürünü kullanımına aday olarak düşünülebilirler. Alloimmünizasyonu önlemek amacıyla profilaktik olarak lökositten fakir kan ürünü kullanma kararı ilk kan transfüzyonu yapılmadan önce verilmelidir. Hamile kalmış bayanlarda lökositten fakir kan ürünlerinin profilaktik amaçla kullanımı daha az etkili olabilir (2). İmmün sistemi baskılanmış (örneğin transplantasyonlu hastalar ve premature yenidoğanlar) CMV seronegatif hastalar transfüzyona sekonder ciddi CMV hastalığına hassastırlar. Son zamanlarda yapılan klinik araştırmalarda üçüncü jenerasyon filtreler kullanılarak hazırlanan lökositten fakir kan ürünlerinin CMV enfeksiyonunun bulaşmasını önlemede CMV seronegatif donörlerden elde edilen ürünler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Farklı lökosit filtrelerinin ve filtrasyon protokollerinin etkinliği farklı olduğundan CMV enfeksiyonunda etkisi kanıtlanmış filtre ve metodlar kullanılmalıdır.)

Hücresel kan ürünlerinin transfüzyonu alıcının immün fonksiyonlarında değişikliğe yol açar. 1970'lerden sonra bu özellik renal allograft sürvisini uzatmak amacıyla bir süre kullanılmış fakat etkili immünsupresiflerin piyasaya çıkmasıyla transfüzyon yapılmayanlardaki red olayı da çok azaldığından transfüzyon uygulamanın cazibesi kalmamıştır. Az sayıda olguda lökositten fakir kan kullanımının cerrahi enfeksiyon insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bununla beraber bunun etki mekanizması henüz aydınlatılamamıştır ve bu nedenle lökosit filtrelerinin kullanımı tartışmalıdır.

Seçilen lökosit azaltma yönteminin seçilen amaca ulaşabilmesi önemlidir. Genelde, febril reaksiyonlar transfüzyon sırasında kullanılan filtrelerle önlenebilir, fakat amaç CMV bulaşmasını veya alloimmunizasyonu önlemekse önceden filtre edilmiş (prestorage) ürünler kullanmak daha etkilidir (6). Lökositten fakirleştirilen eritrositlerin %10-15 kadarı filtreler yüzünden kaybedilir. Lökositten fakir eritrositler transfüzyona bağlı graft versus host hastalığında endike değildir, çünkü filtre kullanımını takiben de graft versus host hastalığı (GVHD) gözlenmiştir. Transfüzyona bağlı GVHD'nı önlemede ışınlanmış kan kullanılmalıdır.

Üçüncü jenerasyon lökosit filtreleri kullanılmakta olan kan setlerinde standart kan filtrelerine gereksinim yoktur. Bununla beraber, önceden filtre edilen ürünlerin transfüzyonu esnasında standart (170 m) kan filtreleri kullanılmalıdır.

Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonları

Eritrositler steril serum fizyolojikle yıkanabilir. Yıkanmış eritrositlerin hematokritleri %70-80 olacak şekilde yaklaşık 180 ml'lik serum fizyolojikle süspansiyonları hazırlanır. Serumla yıkama plazmanın hemen tamama yakınını (%98'ini), lökositlerin %85'ini, trombositleri ve hücresel artıkları ortadan kaldırır. Serumla yıkama kan ünitesinin raf ömrü boyunca herhangi bir zamanda yapılabilir, fakat yıkama açık bir sistemde yapıldığından, bakteriyel kontaminasyon riskinden dolayı, oluşan ürün 1-6 °C'de sadece 24 saat muhafaza edilebilir. Yıkama ile eritrositlerin %10-20'si kaybedilir (3). Transfüzyon reaksiyonları diğer eritrosit süspansi-

yonlarından farklı değildir. Transfüzyona bağlı enfeksiyöz ajanların bulaşması riski bu tip ürünlerde de mevcuttur. Lökosit içermeleri nedeniyle transfüzyona bağlı GVHD ve sitomegalovirus enfeksiyonunu önleyemezler. Normal ünitelerden daha az eritrosit içerdiklerinden istenen hematokrite ulaşmak için daha fazla üniteye gereksinim duyulur.

Alıcıda ciddi veya tekrarlayan allerjik reaksiyonlar veya paroksismal noktürnal hemoglobinüri varsa eritrositler yıkanarak verilmelidir.1 Neonatal ve intrauterin transfüzyonlarda da kullanılabilir. Bu durumda alıcıda gelişebilecek hipopotasemi yönünden dikkatli olunmalıdır (2).

Dondurulmuş Eritrosit Süspansiyonları

Dondurulmuş eritrosit süspansiyonları eritrosit süspansiyonlarına kriyoprotektif bir ajan olan gliserolün eklenmesi ile hazırlanır. –65 veya –200 °C'de 10 yıla kadar saklanabilir (3). Bu yöntem nadir eritrosit fenotiplerine sahip hastaların kanlarını uzun süreli saklamak için uygundur. Yine aynı eritrosit fenotipine sahip diğer gereksinimi olan hastalara dondurulmuş üniteler eritilerek kullanılır. Fazla sayıda antikor gelişmiş hastalara uygun kan bulmak oldukça zordur. Böyle uygun bir kanı bulunca gelecekte kullanabilme amacıyla dondurarak saklama günümüzde kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca, elektif operasyonlar için alınmış kanları otolog transfüzyon amacıyla da uzun süreli saklama gereksinimi olabilir. Fazla miktarda eritrosit süspansiyonuna gereksinim duyulan afet durumlarında kullanılmak üzere stoklamak amacıyla da hazırlanır. Plazmadan da arındırılmış olduğu için yıkanmış eritrosit süspansiyonları yerine kullanılabilir. Geçmişte lökositten fakir eritrositler kaynağı olarak kullanılmışlardır çünkü, normal eritrosit süspansiyonlarında bulunan lökosit sayısının %10'undan daha az sayıda lökosit içerirler. Benzer şekilde, CMV negatif ürün kaynağı olarak da kullanılmışlardır.

ÇEŞİTLİ KLİNİK DURUMLARDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU

Tam kan ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna cevap hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Eritrosit yıkımında artış veya sekestrasyon yoksa 1ünite eritrosit süspansiyonunun hemoglobini 1 gr/dl veya hematokriti yaklaşık %3 artırması beklenir. Bu yükselme plazma hacminin normale dönme zamanı olan transfüzyon sonrası 24 saate kadar genelde ölçülebilir değildir. Donör eritrositlerinin yarı ömrünün yaklaşık 57 gün olduğu gerçeğine dayanarak Mollison ve arkadaşları ortalama büyüklükte bir erişkinin hiç eritrosit üretmediğini farz ederek belli bir hematokrit düzeyini idame etmek için 24 ml eritrosite gereksinimi olduğunu hesaplamışlardır. Petz ve Tomasulo da bu ihtiyacın her 2 haftada bir 2 ünite olacağını tahmin etmişlerdir.

Bazı faktörler transfüze edilen eritrositlerin sürvisini kötü etkiler. İmmun eritrosit hasarı veya mekanik travma sonucu oluşan hemoliz nakil eritrositlerin yaşamını hastanın kendi eritrositlerinde olduğu gibi kısaltır. Hipersplenizm eritrositlerin yıkımını artırdığı gibi başlangıçta sekestrasyonuna da yol açarlar. Transfüzyonlara tam yanıt alınamamasının bir başka görünen nedeni de devam eden kanamalardır. Aynı zamanda transfüzyonun eritropoezi baskıladığı vurgulanmalıdır bu nedenle transfüzyonun net sonucu beklendiğinden daha az olabilir (7).

- **KRONİK ANEMİ**

Kural olarak hemoglobin düzeyi 7-8 g/dl'nin üzerindeyse anemiye bağlı semptom ve bulguların gelişmesi olağan değildir. Yavaş yavaş gelişen anemilerde, dokulara oksijen taşınmasında görevli vücudun kompansatuar mekanizmaları devreye girer. Kardiyak output ve hücre içi 2,3-BPG düzeyleri artar. Hemoglobin daha düşük oksijen satürasyonunda oksijen verir. Kronik anemi eritrosit yıkımına bağlıysa sağlıklı kemik iliği buna kan yapımını 6 kata kadar artırarak yanıt verir (5).

Eritrosit süspansiyonu verilmesi kesin tedavi olmaktan çok semptomatik ve destekleyicidir. Transfüzyon sadece, altta yatan nedenin kesin tedavisi olmadığı veya aneminin ciddiyeti ve hastadaki klinik belirtiler tedavinin etkilerinin gerçekleşmesini beklemeyi imkansız hale getirdiği zaman yapılmalıdır.

Eritrositlerin verilip verilmemesi, ne zaman verilmesi gerektiği veya kaç tane verilmesinin uygun olacağı ile ilgili genellemeler yapmak zordur ve çoğu zaman da uygun değildir. Aneminin kliniği patogenezine, gelişme hızına, hipovoleminin eşlik edip etmemesine ve en önemlisi, her hastaya göre değişir. Bir kişide aneminin semptom ve bulguları-

nın ortaya çıktığı hemoglobin düzeyi kısmen hastanın sağlık durumuna, kardiyorespiratuar rezervine ve aktivite düzeyine bağlıdır (2).

• PERİOPERATİF DÖNEM

Akut kan kayıplarında uygun transfüzyon tedavileri uygulamak için birçok genellemeler yapılmıştır. En önemli kurallardan biri total kan hacminin %10 veya daha azı düzeyindeki kan kayıplarında replasman tedavisine gerek olmadığıdır. %20'ye kadar olan kayıplarda büyük oranda kristaloid solüsyonlarla replasman yapılır. %25'den daha fazla olan kayıplarda genellikle oksijen taşıma kapasitesini düzeltmek için eritrosit süspansiyonlarını, damar içi volümü düzeltmek ve perfüzyonu idame ettirmek için kristaloidlerle ve bazan kolloidlerle birlikte vermek gerekir.

Perioperatif dönemde eritrosit transfüzyonunda yıllarca altın standart olarak 10 gr hemoglobin değeri transfüzyon eşiği olarak kullanılmıştır. AİDS çağında bu yaklaşım artık kullanılmamaktadır. Her olgu laboratuar değerlerinden çok klinik bulgu ve semptomlarına göre kişisel olarak değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler sistemi sağlıklı ve hipoperfüzyonun derecesi önemsizse çok daha düşük hemoglobin düzeyleri iyi bir doku oksijenizasyonu sağlayabilir. Cerrahi hastalarının çoğunda hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altına düşmedikçe transfüzyon ihtiyacının olmadığı bildirilmiştir. Bu kadar düşük hemoglobin düzeylerinin yara iyileşmesini geciktirdiği ve genel anestezide riski artırdığı ileri sürülmüştür (7).

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU

Granülosit transfüzyonları hastada nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $<0.5 \times 10^9/L$) varsa, 24-48 saattir devam eden ispatlanmış bir enfeksiyon varsa; bu enfeksiyon uygun antibiyoterapiye ve diğer tedavi şekillerine cevap vermiyorsa ve kemik iliğinde myeloid hipoplazi bulunmasına karşın bunun birkaç günden uzun süreceği, ama zamanı gelince tekrar normale döneceğine inanıldığında yapılmalıdır (3,8).

Granülosit transfüzyonunun dozu ve süresi konusunda genel kabul görmüş kriterler yoktur ancak, klinik olarak yararını göstermek için en az 4-7 gün transfüzyon devam etmelidir. Lökosit filtrelerinin kullanımı doğaldır ki kontrendikedir, standart kan filtreleri kullanılabilir. Granülositler 20-24 °C'de muhafaza edilmeli ve mümkün olan en kısa sürede hastaya transfüze edilmelidir, saklama süresi toplandığı süreden itibaren 8 saati geçmemelidir. Granülosit konsantreleri graft-versus-host hastalığını önlemek amacıyla 2500 cGy _ ışınıyla ışınlanmalıdır. Granülosit toplanmasını kolaylaştırmak amacıyla donöre sedimente edici özelliği olan bir ajan olan hidroksietil starch (HES) veya kortikosteroidler uygulanabilir. Granülosit koloni uyarıcı faktörün de etkili olduğu saptanmıştır. Bu ajanların kombine kullanılmasıyla daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

TROMBOSİT TRANSFÜZYONU

Trombosit transfüzyonu trombositopenili veya trombosit disfonksiyonu olan hastalarda hem kanamayı önlemek hem de aktif kanamanın sonlandırılması amacıyla yapılır. Profilaktik olarak invaziv girişim gereken hastalarda trombosit sayısı 50.000/µl'nin; çeşitli nedenlerle kemik iliği hipoplazisi gelişmiş hastalarda 5.000-10.000/µl'nin altında ise trombosit konsantreleri uygulanır (7). Mümkünse kan grubu uygun trombositler kullanılmalıdır. Trombosit konsantreleri ya tam kandan (random donör trombositler) veya sitaferez (aferez trombositleri) tekniği kullanılarak hazırlanır. Üniteler 20-24 °Cde ajite edilerek 5 gün saklanabilir. Oda ısısında saklandığı için bakteriyel kontaminasyon riski yüksektir. 6 ünite random donör trombosit, trombosit sayısını 50.000/µl'ye çıkarabilir.

Multipl transfüzyon uygulanan hastalarda trombosit refrakterliği gelişme olasılığı yüksektir. Refrakterlik transfüzyondan sonra trombosit sayısında artışın beklenenin çok altında veya hiç olmadığı durumlarda söz konusu olur. Bir veya daha fazla faktör nedeni olabilir [otoimmun (ITP), sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, hipersplenizm ve HLA veya trombosit antijenlerine karşı gelişen alloimmunizasyon]. Tekrarlayan transfüzyonlarda alloimmunizasyonu önlemek için trombosit konsantreleri lökosit filtresinden geçirilerek verilmelidir. Lökositten arındırılmış tek ünite aferez trombositinin alloimmunizasyon riskini azaltmada havuzlanmış multi-ünite random donör trombositlere bir üstünlüğü bulunmamıştır (1,4). Eritrosit transfüzyonlarında da lökositler uzaklaştırılmalıdır. Trombosit konsantreleri graft-versus-host has-

talığını önlemek amacıyla 2500 rad _ ışınıyla ışınlanmalıdır (2).

TAZE DONMUŞ PLAZMA

Donörden alınan tam kandan ilk 8 saat içinde ayrıştırılıp dondurulan plazmadır. Aferez tekniği kullanılarak da 2 kat fazla hacimde elde edilebilir. –18 °C ve daha düşük ısılarda saklanır. Böylece, FV ve FVIII gibi diğer koagülasyon faktörlerinin en aza indirilir. Eritildikten sonra 12 saat içinde kullanılmalıdır. Tüm komponentler gibi transfüzyonunda standart kan filtreleri kullanılır. Alıcının eritrositleri ile ABO uygun olmalıdır (1).

Karaciğer hastalığı, masif transfüzyon, DİK, oral antikoagülanlar veya herediter koagülopatiler nedeniyle gelişen kanama veya bu hastalarda invaziv bir girişim öncesi taze donmuş plazma kullanılır. Koagülasyon faktör replasmanı amacıyla kullanıldığında dozu kilogram başına 10-20 mililitredir (erişkinlerde 4-6 ünite). Vitamin K eksikliğinde daha düşük dozlar yeterli olur. Etkinlik PT, aPTT ve gerekirse koagülasyon faktör düzeylerini ölçerek monitorize edilebilir. Trombotik trombositopenik purpurada direkt infüzyonu veya aferezde replasman sıvısı olarak kullanılması en etkin tedavi modaliteleridir.

Viral bulaş riskinin yüksek olması nedeniyle volüm genişletici olarak kullanılması önerilmez (1,9). Allerjik reaksiyonlar eritrosit ve trombosit transfüzyonuna nazaran çok daha sık görülür.

KRİYOPRESİPİTAT

Taze donmuş plazmanın buzdolabında eritilmesi sonucu hazırlanır. Erime sonrası arta kalan çökelti fibrinojen, von Willebrand faktör, faktör VIII ve XIII'ten zengindir. Plazmaya göre bu koagülasyon faktörleri 10 kat daha konsantre bulunur. –20 oC'de bir yıl saklanır. Her ünite plazma fibrinojen düzeyini 5-7 mg/dl yükseltir. Viral bulaş riskinden dolayı von Willebrand hastalığında ve hemofili A'da eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Cerrahide hemostazı sağlamak için topikal uygulanan fibrin yapıştırıcıların hazırlanmasında da kullanılmaktadır. Çok az plazma içerdiğinden ABO uygunluğu aranmaz (1).

TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Donör komponentlerinin alıcıya uygunluğunu saptamada ortaya çıkabilecek hataları önlemek; aynı zamanda transfüzyon reaksiyonlarını tanımak ve kısa sürede en uygun tedaviyi uygulamak hastanın bakımını üstlenen doktor ve hemşirenin sorumluluğudur. Transfüzyona başlamadan önce ve transfüzyon sırasında yapılacak olan bazı basit uygulamalar çok ciddi reaksiyonların gelişmesini önleyebilir. Transfüzyona başlamadan önce mutlaka alıcının doğru kişi olduğundan emin olunmalıdır. Kan ve komponentlerini uygulamadan önce torbanın inspeksiyonu önemlidir. Hemoliz varlığı, renk değişikliği, çamur gibi bir kıvam ve çökeltilerin varlığı söz konusuysa kan bankasına iade edilmelidir. Transfüzyon öncesi ve sonrası vital bulgular kaydedilmelidir. Herhangi bir transfüzyon reaksiyonu gelişirse transfüzyon hemen sonlandırılmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Elektif uygulamalarda her ünite için ilk 25- 50 ml çok yavaş olarak 10-15 dakikada verilmeli ve hastanın vital fonksiyonları çok yakından izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden bazı reaksiyonlar genellikle sadece az miktarda kanın infüzyonu sonrası gelişebilir. Daha sonra ise hız hastanın kardiyovasküler durumuna, verilecek ünitelerin sayısına ve hastanın toleransına göre belirlenir. Aynı setten %0.9'luk NaCl dışında hiçbir ilaç veya solüsyon uygulamamalıdır. Özellikle Ringer laktat veya kalsiyum içeren diğer solüsyonlar kesinlikle kan veya komponentleriyle beraber uygulanmamalıdır (1,2,3). Kan ve komponentlerinin uygulaması sırasında veya sonrasında gelişebilecek reaksiyonlar ve sınıflaması Tablo-1'de gösterilmiştir.

Transfüzyon reaksiyonlarının başlıca semptom ve bulguları şunlardır (2).

- Ateş (titreme eşlik edebilir veya etmeyebilir, sıklıkla ≤1 °C)
- Titreme (rigor, ateş eşlik edebilir veya etmeyebilir)
- Göğüste, batında, belde veya infüzyon bölgesinde ağrı
- Kan basıncında değişiklikler (hipertansiyon veya hipotansiyon şeklinde olabilir, fakat genellikle aniden başlar)
- Solunum sıkıntısı (dispne, taşipne veya hipoksemi)
- Cilt bulguları (flushing, ürtiker, lokal veya yaygın ödem)

Tablo 1. Transfüzyon Reaksiyonları

Reaksiyon	*Akut (Birkaç dakika veya saat içinde başlar)*	*Gecikmiş (Birkaç gün veya yıl içinde başlar)*
İmmun	Hemolitik Febril hemolitik olmayan Ürtiker Anafilaksi Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı	Alloimmun Hemolitik Trombosit refrakterliği GVHD İmmunomodülasyon
İmmun olmayan	Hemolitik Septik Dolaşım yüklenmesi Hipotansiyon Metabolik Sitrat toksisitesi Hiperkalemi Hipokalemi Koagülopati Hipotermi Embolik	Enfeksiyöz Bakteriyel Viral Parazitik Metabolik Demir yüklenmesi

• Kusmayla birlikte olan veya olmayan bulantı
• Ateş, şiddetli titreme, hipotansiyon, yüksek debili kalp yetmezliği ile seyreden akut sepsis tablosu
• Anafilaksi

ŞÜPHELİ AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Transfüzyonun gerçekleşmesinde katkısı olan tüm personelin gelişebilecek her türlü transfüzyon reaksiyonu hakkında bilgi sahibi olması, böylece kısa sürede kendi payına düşen gerekli tedbirleri alması gerekir. Yukarıda sıralanan semptom ve bulgular bir transfüzyon reaksiyonu ile ilişkili olabilir. Transfüzyon reaksiyonundan şüphelenildiğinde araştırma hemen başlamalıdır. Böylece zaman kaybı olmadan tanı konarak hemen tedaviye başlanabilir. Transfüzyon reaksiyonunun araştırılması ilk tespit edildiği yerden başlar (2):

1. Transfüzyon reaksiyonu şüphesi varsa verilen kanın hacmini kısıtlamış olmak için transfüzyon durdurulur. Tüm etiketler, formlar, hastanın kimliği alıcının doğru kişi olduğundan emin olmak için kontrol edilir. En kısa zamanda kan bankası ve hastanın doktoru haberdar edilmelidir.

2. Hastanın değerlendirilmesi tamamlanıncaya kadar damar yolu açık bulundurulmalı ve serum fizyolojik verilmelidir.

3. Sorumlu doktor transfüzyon reaksiyonu oluşup oluşmadığı, oluştuysa tipi ve ne gibi önlemlerin alınabileceği yönünde hastayı değerlendirmelidir. Özellikle akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunun, anafilaksinin, sepsisin ve transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarının klinik bulguları araştırılmalıdır. Çünkü bunlar agresif bir tıbbi yaklaşım gerektirir ve kısa sürede laboratuara da bilgi verilmelidir.

4. Gözlenen reaksiyon ürtikerse veya dolaşım yüklenmesine bağlıysa kan bankasının reaksiyon sonrası kan veya idrar analizi yapmasına gerek yoktur. Kan mekanik hemoliz oluşmaması için çok dikkatli alınmalı ve hastanın kimlik bilgileri mutlaka üzerine kaydedilmelidir. Ayrıca, transfüzyon torbası (içinde ne kadar kan veya hangi kan ürünü olursa olsun), kan seti (iğnesi hariç), varsa beraberinde giden İV solüsyonlar ve ilgili tüm etiketler, kayıt ve ilgili döküman kan bankasına gönderilmelidir. Bazı olgularda reaksiyon sonrası alınan idrarın analizi yararlı olur.

Laboratuar transfüzyon reaksiyonu haberini veya reaksiyon materyalini alır almaz ne tip bir komponent olursa olsun şu basamakları uygulamalıdır:

• teknisyen hatası olup olmadığının,
• hemoliz olup olmadığının ve
• kan grubu uyuşmazlığı olup olmadığının kontrolü.

Kimlik bilgilerinin kontrolü

Alıcı ve donör kimlikleri, muhtemel hataları önlemek için, kontrol edilmelidir. Herhangi bir hata tespit edilir edilmez hastanın doktoru haberdar edilmeli ve karışıklık sonucu ortaya çıkabilecek diğer hastaları riske sokan transfüzyon reaksiyonlarını önleyebilmek için tüm kayıtlar gözden geçirilmelidir. Acil durum ortadan kalktıktan sonra hatanın kaynağını bulabilmek için transfüzyon sürecindeki tüm basamaklar gözden geçirilmelidir.

Hemolizin gözle kontrolü

Reaksiyon sonrası alınan kan örneğinde serum veya plazma hemoliz bulguları açısından incelenmeli ve varsa reaksiyon öncesinde alınmış olan örnekle karşılaştırılmalıdır. Reaksiyon sonrası renkte pembeleşme veya kızarma olması eritrositlerin yıkımını ve serbest hemoglobinin varlığını gösterir. 5-10 ml kadar düşük miktardaki bir eritrositin intravasküler hemolizi gözle görülebilir bir hemoglobinemi oluşumuna neden olur. Fakat kanın hatalı alınması ve tıbbi girişimler de hemolize neden olabilir. İkinci bir numune alınması bu problemi çözebilir. Kas hasarı sonucu serbest hale gelen myoglobin de plazmanın pembe veya kırmızı olmasına neden olur ve hastada travma veya kas hasarı varsa değerlendirmede dikkatli olmak gerekir. Akut hemoliz sonrası 5-7 saat içinde kan örneği alınmamışsa hemoglobin yıkım ürünleri özellikle bilirubin dolaşımda olabilir ve sarı veya kahverengi bir renk değişimine neden olur. Bilirubinin yükselmesi reaksiyon sonrası en erken 1 saatte başlar, 5-7 saatte pik yapar ve karaciğer fonksiyonları normalse 24 saat içinde kaybolur.

Reaksiyon sonrası alınan idrarın incelemesinde hematüri (idrarda sağlam eritrosit), hemoglobinüri (idrarda serbest hemoglobin) ve myoglobinüri (idrarda serbest myoglobin) arasında ayırım yapmak önemlidir. Akut hemolitik reaksiyonlarda hasara uğramış eritrositlerden çıkan serbest hemoglobin renal glomerülleri geçer ve idrarda çıkar, fakat eritrositlerin veya serbest myoglobinin idrarda çıkması için bir neden yoktur. İdrarın analizi taze olarak alınmış örneğin santrifüj edilmesini takiben süpernatanın incelenmesi ile yapılmalıdır. Beklemiş idrarda veya transport sırasında mevcut eritrositler hemolize uğrayabilir.

Grup uyuşmazlığının serolojik olarak kontrolü

Reaksiyon sonrası alınan ve tercihen eritrositlerin kompleman proteinleri ile kaplanmasını önlemek için antikoagülanlı olan kan örneğinde direkt antiglobulin testi (DAT) yapılmalıdır. Reaksiyon sonrası DAT pozitifse reaksiyon öncesi örnekte de DAT yapılmalı ve karşılaştırılmalıdır. Transfüze edilmiş grup uyuşmazlığı olan hücreler antikorla kaplandıysa, fakat hemen yıkılmadıysa reaksiyon sonrası örnekteki DAT pozitif olur ve sıklıkla karışık tip (mixed-field) reaksiyon görülür. Transfüze edilen hücreler hızla yıkılmışsa numune birkaç saat sonra alınırsa DAT negatif olabilir. İmmun olmayan hemolizde, örneğin termal hasar veya mekanik travma sonrası oluşan hemolizde hemoglobinemi vardır, fakat DAT pozitif değildir.

Yukarıda sözü edilen ve başlangıçta yapılan üç test, pozitif veya şüpheli sonuç verirse akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (HTR) daha kuvvetle muhtemeldir. Hiçbir hata veya belirgin uyuşmazlık olmasa da hastanın klinik tablosu uyuyorsa akut HTR olasılığı yüksektir. Aşağıda belirtilen testler HTR'nun niteliğini belirlemede yardımcı olur ve tanının kesin konulamadığı hastalarda immunolojik ve serolojik cevapları gösterir.

1. Hastanın reaksiyon öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinden ve torbada bulunan kandan ABO ve RH tayinleri yapılır. Tutarsızlık varsa hasta veya örneğin kimliğinde bir hata olabilir veya testte bir hata olabilir. Örneğin karışması veya yanlış etiketlenmesi söz konusuysa başka bir hastanın kan örneği de yanlış etiketlenmiş olabilir. Aynı zaman içinde alınmış bütün örneklerin kayıtları kontrol edilmelidir. Torbadaki kan, üzerinde belirtilen ABO grubu ile uyuşmuyorsa o üniteyi etiketlendirmede hata vardır.

2. Reaksiyon öncesi ve sonrası alınan örnekte ve donör kanında antikor tarama testi yapılır. Daha önce belirlenmemiş bir antikor tespit edilmişse tipi belirlenmelidir. Antikorun ne olduğu öğrenildiğinde torbada kalan donör kanında ilgili antijen araştırılır. Reaksiyon sonrasında alınan örnekte önceden bilinmeyen antikor tespit edilip de reaksiyon öncesi örnekte yoksa neden son transfüzyonu takiben oluşan anamnestik antikorlardır veya daha düşük olasılıkla son verilen komponentte bulunan antikorların pasif transferidir. Transfüzyon

öncesi alınan örneği test ederken serum/hücre oranını artırma, LİSS, polibren, polietilen glikol (PEG) ve enzim teknikleri gibi reaksiyonu artırıcı tekniklerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

3. Reaksiyon öncesi ve sonrası örneklerde crossmatch testleri tekrarlanır. Rutin işlemler ne tip olursa olsun (bilgisayarla crossmatch veya immediate spin) antiglobulin testi "crossmatch"lere uygulanmalıdır.

4. Transfüzyon reaksiyonundan sonra belirli aralarla alınan örneklerde de DAT ve antikor taramasını yapılır. Reaksiyon sonrasında alınan ilk örnekte özellikle tüm antikor moleküllerinin grubu uymayan transfüze eritrositlere bağlanmasıyla klinik olarak önemli bir antikor, serolojik olarak ölçülemeyecek düzeylerde olabilir. Bu durumda antikor seviyesi hızla yükselecek ve antikor taraması ve tanımlaması birkaç gün içinde mümkün olabilecektir.

5. Hastanın hemoglobin ve hematokrit değerlerini, nakledilen hücrelerden beklenen terapötik yükselmeye mi yoksa başlangıçtaki artıştan sonra düşüşe mi geçeceğini görmek için sık aralarla kontrol edilir. Orak hücreli anemili hastalarda nakledilen eritrositlerin ömrü hemoglobin A düzeylerini değerlendirerek izlenebilir. Otolog ve nakil hücreler arasında fenotipik farklılıklar olan herhangi bir hastada eritrosit yaşamlarını izlemede, mevcutsa akım sitometresi kullanılabilir.

6. Tespit edilebilir alloantikor yoksa nadir oluşan akut HTR'nu göstermek için gerekirse, in-vivo eritrosit yaşam testleri yapılır. Hastayı bu tür çalışmalara hazırlamada fenotiplendirildiğinde örneğin yalnızca hastanın eritrositlerini içermesi önemlidir. Hastaya birkaç hafta içinde transfüzyon yapılmışsa bu zor olabilir. Bir antijen donör eritrositlerinde olup da hastanınkinde yoksa, reaksiyon sonrası alınan örnekte varlığı ve yokluğu, nakil hücrelerin yaşamını sürdürüp sürdüremediğini ve dolaşımda kalıp kalmadığını gösterir.

7. Tanıya yeterince yardımcı olacaksa haptoglobin düzeyini ölçülür. Reaksiyon öncesi ve sonrası düzeyleri karşılaştırmak ve saklanan donör hücrelerinde hemoglobin sızıntısının transfüzyon sonrası düşük haptoglobin düzeylerine yol açıp açmayacağını düşünmek önemlidir.

8. Özellikle immun olmayan HTR düşünülüyorsa, torbada ve sette kalan kan hemoliz açısından kontrol edilir. Hemoliz torbada ve sette veya sadece sette olabilir. Örneğin kan torbasına hipotonik bir solüsyon eklendiyse hem torbadaki hem de kan setindeki eritrositlerde hemoliz gözlenir. Kan vermede hatalı bir infüzyon cihazı kullanıldıysa sette hemoliz görülmesine karşın torbada gözlenmez.

9. Tablo bir anafilaktik reaksiyonu düşündürüyorsa hasta serumunda IgA düzeyine bakılır. Transfüzyon öncesinde IgA eksikliği varsa anti-IgA bakılması anlamlı olabilir. IgA düzeyleri miktar olarak normalse antikor düzeyine bakmak anlamsızdır.

10. Geri dönen ünite görüntüsü açısından değerlendirilir. Özellikle mat, mor, kahverengimsi renk değişikliği, çamurumsu veya pıhtılı olup olmadığı araştırılır. Klinik tablo bakteriyel sepsisi düşündürüyorsa ünitenin görüntüsü normal olsa bile gram boyama veya diğer bakteriyolojik çalışmalar yapılmalıdır. Donör kanından alınan bir segmentten yayma ve kültür yapılabilir. Şüpheli bakteriyel kontaminasyonun tedavisi klinik duruma bağlıdır, tedavideki gecikme ciddi morbidite ve hatta mortaliteye yol açabilir. Tedavide İV antibiyotikler yanında şok tedavisi de yapılır.

AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

İmmun hemolitik reaksiyonlar (2,3,10)

Eritrosit membranındaki antijen-antikor etkileşimi ile akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunun klinik belirtileri ortaya çıkar. Genellikle ABO grubu uymayan eritrositlerin transfüzyonu ile olur; ABO dışındaki antikorlar da hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir. Bazen hafif olsa da, akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (HTR) semptomları 10-15 ml kadar düşük miktardaki grubu uygun olmayan kanın infüzyonundan sonra başlayabilir. En ağır tablo yüksek titrede anti-A antikorları olan O grubu bir alıcıya A grubu kan transfüzyonu sonucu görülür. Anestezi altındaki hastalarda akut HTR belirtileri cerrahi bölgesinde diffüz kanama, hipotansiyon, veya hemoglobinüri ile sınırlı kalabilir.

ABO-uygunsuz kan transfüzyonunun en sık nedeni kimlik hatalarıdır. Ya kan yanlış kişiye verilir veya alıcıya yanlış kan ünitesi verilir. İlk yapılması gerekenler transfüzyonu hemen durdurarak

hipotansiyonun tedavisi ve yeterli renal kan akımının sağlanmasıdır. En sık neden kimlik tespit hataları olması nedeniyle en iyi korunma yöntemi transfüzyon sürecinin her aşamasında yapılabilecek hataların tespit edilerek bu hatalardan korunmaktır. Her merkezde alıcı veya ünitenin kime ait olduğunu her kademede (flebotomi sırasında, laboratuar testlerinin her aşamasında, kanı kliniğe verme aşamasında ve kanın transfüzyonu aşamasında) kontrol eden bir sistem kurulmalıdır. Korunmada transfüzyonu uygulayanların eğitimi ve kontrolü şarttır. Hastaya zararı minimuma indirmek için de tüm klinik personelinin akut reaksiyonların bulgularını tanıması ve verilen kan volümü hasta için kritik düzeye gelmeden transfüzyonu durdurması şarttır.

İmmun olmayan hemoliz

Kan ünitesi, taşıma veya saklama sırasında uygun olmayan sıcaklıklarda tutulma veya verme aşamasında yapılan hatalar sonucu in vitro hemolize uğrayabilir. Kan ısıtıcılarının bozulması, mikrodalga fırınların veya sıcak banyoların kullanılması, kazara dondurma gibi nedenlerin hepsi ısıya bağlı hasara neden olur (7). By-pass ameliyatlarında kullanılan pompalar, basınçlı infüzyon pompaları, basınçlı manşonlar, ince iğneler mekanik hemolize neden olur. İlaçların veya hipotonik solüsyonların eklenmesi direkt hemolize neden olabilir. Bakteri üreyen ünitelerde de hemoliz olabilir. Transfüzyona sekonder hemoliz gelişen hastalarda immun kökenli veya immun olmayan nedenler ekarte edildiğinde hemoliz nedeni hastanın veya donörün eritrositlerindeki intrinsik bir defekt olabilir.

Korunma:Transfüzyonu uygulama, ürünü işleme, ürünü dağıtma aşamalarının hepsi için kan bankasında protokol hazırlanmalı. Tüm personel malzemenin uygun kullanımı, kan ve kan ürünlerinin uygulanması aşamasında verilebilecek İV solüsyonlar ve ilaçlar konusunda eğitilmelidir. Malzemelerin sık bakımı sağlanmalı ve neyin, neden ve ne zaman kullanıldığı kaydedilmelidir. İV verilebilen ilaçlar asla kan torbalarına enjekte edilmemelidir.

Febril hemolitik olmayan reaksiyonlar

Sıklıkla transfüzyonla bağlantılı olarak ve başka açıklaması olmadan vücut ısısının ≥1 °C artışı olarak tanımlanır. Febril reaksiyonlar transfüzyonların % 1'inde görülür. Sıklıkla titreme ve kasılmalarla birliktedir. Çoğu selim tabiatlıdır, fakat bazıları şiddetli rahatsızlık ve hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Isı yükselmesi erkenden transfüzyon esnasında veya gecikmiş olarak transfüzyonun tamamlanmasından sonra birkaç saat içinde başlayabilir. Öyküde özellikle gebelik ve multipl transfüzyon gibi alloimmunizasyona yol açan durumlar varsa febril hemolitik olmayan reaksiyon sıklığı artar (10).

Febril hemolitik olmayan reaksiyondaki ateş genelde antipiretiklere yanıt verir. Şiddetli titreme olan hastalarda meperidin yararlı olabilir. Febril hemolitik olmayan reaksiyonların çoğunda histamin salınımı olmadığından antihistaminiklerin kullanımı söz konusu değildir (2).

Ürtiker

Bu cilt reaksiyonları donör plazmasında bulunan bazı solubl maddelere karşı gelişen allerji sonucu olabilir. Ürtiker, tespit edilen tek reaksiyonsa transfüzyon geçici bir süre durdurulur ve bir antihistaminik oral yoldan veya parenteral uygulanır. Semptomlar hafifse veya tamamen geçtiyse transfüzyona tekrar başlanabilir. Geniş ürtiker plakları varsa veya transfüzyon süresince tüm vücudu kaplayan ve birleşme eğiliminde olan kızarıklıklar gelişirse semptomlar tedaviye yanıt verse de o ünitenin transfüzyonunun durdurulması gerekir. Transfüzyona bağlı ürtiker öyküsü sık olan alıcılara transfüzyondan 30 dakika önce antihistaminik uygulanmasına iyi yanıt alınabilir (7). Reaksiyonlar tekrarlayıcı özellikte, özellikle de şiddetliyse, yıkanmış eritrosit süspansiyonu transfüzyonu faydalı olur.

Anafilaktik reaksiyonlar

Sadece birkaç mililitre kanın infüzyonundan sonra sıklıkla başlangıçta hafif olan, fakat daha sonra şuur kaybı, şok ve nadir olarak ölüme kadar ilerleyebilen sistemik semptomlarla başlar. Genel reaksiyonlar hemen başlamayabilir, bazıları transfüzyon tamamlandıktan bir saat sonra bile gelişebilir. İyi bir transfüzyon pratiğinde hastalar ilk 15 dakikada yakından izlenmeli, fakat daha sonra da takip transfüzyon süresince ve sonrasında devam etmelidir.

Daha önce yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyon geçiren İgA eksikliği olan hastalar IgA içermeyen kan ürünleri almalıdır. İgA eksikliği olan donörlerden elde edilen ürünler verilir. Acilse, eritrosit gereksinimi birkaç kez yıkanmış standart ünitelerden karşılanabilir. Gerekliyse trombositler de tamamen yıkanmalıdır. Plazma komponentlerine gereksinim söz konusuysa İgA eksikliği olan donörler kullanılmalıdır (11).

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)

Alıcıda kalp yetmezliği bulgusu olmaksızın pulmoner ödeme ait radyolojik bulgularının bulunduğu veya akut solunum yetersizliğine girdiği durumlarda akla gelmelidir (11). Solunum sıkıntısının ciddiyeti verilen kanın volümü ile orantılı değildir; hipervolemi oluşturmak için miktar çok azdır. Herhangi bir akut pulmoner reaksiyon tipinden şüphelenilirse transfüzyona hemen son verilmeli ve semptomlar kaybolsa dahi tekrar başlatılmamalıdır. Oksijen tedavisi ve ventilatör sıklıkla gerekir ve tedavi sıklıkla İV steroidleri içerir (2,5).

Dolaşım yüklenmesi

Transfüzyon volüm yüklenmesine bağlı akut pulmoner ödeme neden olabilir. Kan hacmini hızla artırmak kardiyak ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan veya artmış plazma hacimli kronik anemili hastalar tarafından iyi tolere edilmez. Büyük miktarlarda interstisyel sıvıyı vasküler alana çeken %25'lik albumin infüzyonu da dolaşım yüklenmesine neden olabilir. Transfüzyon sırasında veya hemen sonra nefes darlığı, siyanoz, ortopne, şiddetli baş ağrısı, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği gelişirse hipervolemi düşünülmelidir.

İnfüzyon durdurulduğunda ve hasta oturur pozisyona getirildiğinde semptomlar genellikle düzelir. Diüretikler ve oksijen sıklıkla kullanılır. Semptomlar düzelmezse daha agresif bir tedavi (örn. flebotomi) gerekebilir. Devam eden hızlı kanamalar haricinde anemik hastalara yavaş transfüzyon uygulamak gerekir. Transfüzyondan önce veya transfüzyon sırasında diüretik uygulaması yararlı olabilir. Çok hassas hastalarda transfüzyon komponentleri bölünebilir.

Hipotansif reaksiyonlar (6)

Son yıllarda tanımlanmış bir reaksiyondur. Sistolik veya diastolik kan basıncının transfüzyon öncesi ölçümlere göre 10 mmHg veya daha fazla düşmesi olarak tanımlanır. Hipotansiyon transfüzyon sırasında başlar. ACE inhibitörü kullanan hastalara negatif yüklü lökosit filtreleri ile eritrosit veya trombosit süspansiyonu verilmesiyle açığa çıkan bradikininin hastada metabolize olamaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ACE inhibitörü kullanan hastalarda transfüzyon esnasında lökosit filtreleri kullanırken hipotansif reaksiyon gelişme olasılığı nedeniyle dikkatli olmak gerekmektedir.

Metabolik reaksiyonlar

Masif transfüzyona eşlik eden sayısız komplikasyon arasında koagülopati ve metabolik anormallikler önemlidir. Şu metabolik değişiklikler sol ventrikül fonksiyonunu deprese edebilir: Buzdolabından çıkmış kana bağlı hipotermi, sitrat toksisitesi, sistemik perfüzyon yetersizliğine bağlı laktik asidoz, sıklıkla hiperkaleminin eşlik ettiği doku iskemisi. Hemostatik anormallikler dilüsyonel koagülopati, DİK, şok, karaciğer ve trombosit disfonksiyonunu içerir (2,11).

Sitrat toksisitesi

Fazla miktarda taze donmuş plazma, tam kan veya trombosit süspansiyonu hızlı transfüze edildiğinde plazma sitrat düzeyi artar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalsemi şokta, hipotermik ve karaciğer hastalığı olan hastalarda klinik belirtilere daha fazla yol açar. Aferez işlemi sırasında da görülür. Sadece sitrat yüklenmesine bağlı hipokalsemide transfüzyonun yavaşlatılması veya durdurulması dışında bir tedaviye gerek yoktur. Masif transfüzyon yapılan hastalarda veya karaciğer hastalığı olanlarda replasman tedavisi için iyonize kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi yol gösterici olacaktır. Hipokalsemi ile uyumlu EKG değişiklikleri (uzamış ST ve QT) varsa %10 kalsiyum glukonat İV yoldan dikkatlice verilir. Kalsiyum transfüzyonda kullanılan setten verilmemelidir. Kan torbasına asla enjekte edilmemelidir.

Hipotermi

Çok miktarda soğuk kan hızlı olarak transfüze edildiğinde, özellikle kalp ileti sistemine yakın santral kateterle veriliyorsa, vetriküler aritmilere yol açabilir. Hipotermi, hipokalsemi ve hipokaleminin kardiyak toksisitesini artırır; ciddi ventriküler

aritmilere ve sol ventrikül performansının azalmasına yol açabilir. Aritmiler kateteri atriumdan geriye doğru çekerek, infüzyon hızını azaltarak, ısıtıcılar kullanarak, veya kan torbasına ılık serum fizyolojik ilave ederek önlenebilir. Kanın ısıtılması verilen miktar dakikada 50 mililitrenin üzerine çıktığında, hastada yüksek titrede soğuk agglutinin varsa veya yenidoğana exchange transfüzyon sırasında gerekir bunların dışında gerekli değildir. Isıtma için özel olarak kan ısıtmak amacıyla imal edilmiş cihazlar kullanılmalıdır. Mikrodalga fırınlarda hücresel komponentler ısıtılmamalıdır. Kan hiçbir zaman 42 °C üzerinde ısıtılmamalıdır ve sadece seti ısıtan ısıtıcılar kullanılmalıdır. Kanı aşırı ısıtmak hemolize ve hatta ölümlere neden olabilir.

Hiperkalemi ve hipokalemi

Eritrositler 2-6 °C'de saklandığında süpernatan plazmada potasyum düzeyi artar. Bu durum alıcılarda genellikle sorun yaratmaz, çünkü potasyum hızla dilue olur. Hipokalemi daha tehlikelidir, potasyumdan fakir eritrositler alıcı plazmasından potasyum çeker ve verilen sitratın metabolize olması sonucu oluşan bikarbonat alkaloza, o da serum potasyumunun düşmesine yol açar. Hiperkalemi daha çok hipotansif, laktik asidozu olan, masif transfüzyon yapılan hastalarda görülür. Fazla miktarda kan transfüze edilen veya kalp cerrahisine maruz kalan yenidoğan ve prematürelerde hiperkalemi bir problem olabilir. Yenidoğanlarda exchange transfüzyonda ve genel durumu iyi olmayan bir süt çocuğuna büyük miktarlarda transfüzyon gerekiyorsa potasyum dengesinde bozulmaların olmaması amacıyla 7 günlükten daha taze olan eritrositler tercih edilir.

Hava embolisi

Kan açık bir sistemde basınç altında veriliyorsa veya setler değişirken hava alırsa hava embolisi olabilir. Öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve şok başlıca semptomlarıdır. Hava embolisinden şüphelenildiğinde hasta başı aşağıya gelecek şekilde sol tarafına yatırılır. Böylece hava kabarcığının pulmoner kapağa gitmesi engellenir. Bazen hava aspire edilmeye çalışılır.

GECİKMİŞ TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Eritrosit antijenlerine karşı alloimmunizasyon

Eritrositlerin antijenlerine karşı antikor gelişen %20-35 hastada fazla sayıdaki donör eritrositinin dolaşımda yüksek miktarda antikorla birleşmesiyle hemoliz oluşur. Gecikmiş HTR (GHTR)'nun en sık karşılaşılan bulguları ateş, hemoglobin değerinde düşme ve hafif sarılıktır. GHTR'nun bir kısmı da ya transfüzyondan sonra hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde yükselme görülmemesi ya da nedeni bilinmeyen ateş şeklinde ortaya çıkar. Gecikmiş bir HTR'ndan şüphelenilirse taze elde edilmiş kan örneği, serumda ve DAT vasıtasıyla eritrositlerde, beklenmeyen alloantikor tespiti için test edilir. Sonuçlar pozitifse hastanın daha önceki test sonuçlarıyla karşılaştırılmalıdır. Hemolizi olan bir hastada daha önce belirlenmemiş bir antikorun bulunması GHTR'nu kuvvetle teyit eder (2).

Transfüzyon ihtiyacı devam ediyorsa, yeni bulunan antikorun ilgili antijenini içermeyen donör üniteleri seçilmelidir. Hastalara taşıdığı antikoru bildiren tıbbi uyarı kartları verilir, böylece hastaya başka bir hastanede transfüzyon gerekecekse hasta bu kartı gösterir.

Lökosit antijenlerine karşı alloimmunizasyon

Eritrosit antijenlerine karşı olandan daha sık görülür. Tekrarlayan, lökositten fakir trombosit süspansiyonları verilen hastalarda oran %20-70 arasında değişir. Dört veya daha fazla gebelik geçiren kadınların çoğunda HLA antijenlerine karşı antikor vardır.

Lökosit sayısının her transfüzyon ünitesinde $5x10^6$'nın altında olması HLA immunizasyonu olasılığını azaltır, fakat tamamen ortadan kaldırmaz. Uzun vadeli trombosit desteğine gereksinim duyan veya transplantasyona giden hastalar primer HLA alloimmunizasyonundan korunması gereken adaylardır (11). Hem eritrosit hem de trombosit süspansiyonları lökositten fakir olmalıdır. Sekonder immun yanıt çok daha düşük dozda lökositle oluşur. Dolayısıyla transfüzyon veya gebelik nedeniyle önceden alloimmunize olmuş hastalara lökositten fakir komponentler verilmesi antikorların ortaya çıkmasını önleyemez.

Trombosit süspansiyonlarına refrakterlik

Uygun dozda trombosit süspansiyonu verilmesine karşın düzeltilmiş sayı artışının yetersiz oluşu olarak tanımlanan trombosit refrakterliği; immun olan ve olmayan mekanizmalar sonucu oluşur. Transfüzyon veya gebelik sonucu indüklenen alloantikorlar trombositlerin alloantijenlerine, ABO antijenlerine veya HLA class I antijenlerine yönelebilir. Tekrarlayan ve ABO grubu uymayan trombositlerin transfüzyonu trombosit refrakterliğini artırıyor gibi görünmektedir (10). Trombosit refrakterliğinin immun olmayan nedenleri ise splenomegali, enfeksiyonlar ve ilaçlardır. DİK'te ve trombotik trombositopenik purpurada trombosit refrakterliği hızlanır.

Transfüzyona bağlı graft-versus-host hastalığı

Hücresel kan komponentlerinin içinde mevcut T lenfositleri transfüzyona bağlı graft-versus-host hastalığına (GVHD) neden olabilir. GVHD'nda ateş, çoğunlukla avuçlarda, ayak tabanlarında, kulak memesi ve yüzde başlayan, ödemden bül oluşumuna kadar değişen dermatit veya eritroderma; alkalen fosfatazın ve bilirubinlerin artışı ile karakterize hepatit; günde 3-4 litre sekretuar diyare ile seyreden enterokolit; hiposellüler kemik iliği, tüm ilik elemanlarında azalma ve immun eksiklikle kendini gösteren pansitopeni gibi klinik bulguların bir kısmı veya hepsi görülebilir (8,9,10).

Başlıca risk faktörleri; alıcının bağışıklık sisteminin çökmüş olması, donörle alıcı arasındaki HLA benzerliğinin fazla olması ve fazla sayıda çoğalma yeteneğine sahip donör T lenfositi bulunmasıdır. GVHD immunolojik olarak normal olan bir alıcıda donör, alıcının heterozigot olduğu HLA haplotipine homozigotsa ve komponent fazla sayıda canlı T hücreleri içeriyorsa görülebilir.

Günümüzde transfüzyona bağlı GVHD'nin etkin bir tedavisi yoktur ve hastaların %90'dan fazlası kaybedilir. Hücresel kan komponentlerinin gama ışınlaması transfüzyona bağlı GVHD'yi önler. Minimum doz 2500 cGy'dir. Bu doz eritrositlerin, trombositlerin ve granülositlerin fonksiyonuna zarar vermeden T lenfositlerinin replikasyon yeteneklerini yok eder.

Aşağıdaki durumlarda hücresel komponentler ışınlanmalıdır: 1) donörün alıcının akrabası olması, 2) donör ünitesinin intrauterin transfüzyon için hazırlanmış olması, 3) alıcının bağışıklık sisteminin bozuk olması ve 4) alıcıya allojeneik kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu yapılmış olması. Işınlama endikasyonları her geçen gün artmaktadır. Birçok klinisyen neonatal exchange transfüzyonda, Hodgkin hastalığı olanlarda da ürünlerin ışınlaması tercih eder. Yoğun kemoterapi ve radyoterapi alan, bu nedenle immun sistem supresyonu gelişen hastalarda ve kemik iliği suprese hastada mutlak lenfosit sayısı µl.de 500'den azsa ışınlanmış ürünler kullanılabilir (6). Bazı merkezler prematüre yeni doğanlara ve otolog ilik transplantasyonu yapılmak üzere ablatif terapi alanlara kan ürünlerini ışınlayarak vermeyi tercih ederler.

Posttransfüzyon purpura

Kan transfüzyonundan yaklaşık bir hafta sonra oluşan trombositopeni ve yaygın purpura ile karakterize nadir bir durumdur. Büyük bir çoğunluğunu multipar kadınların oluşturduğu hastalarda spesifik bir antikor, olduğu gösterilmiştir. Mevcut tedavi rejimleri plazma değişimi ve İV immunglobulin tedavisidir (7). Bazı hastalarda spontan iyileşmeler görülmektedir.

Transfüzyonun immunmodülatör etkileri

1970'lerde transfüzyon yapılmış hastalarda renal allogrefin reddinin daha az olduğunun gözlenmesinden bu yana transfüzyonun immun yanıtları modüle ettiği bilinmektedir. Transfüzyonun bir takım başka klinik durumlarda daha farklı etkileri vardır; solid tümör rekürrens oranlarını ve postoperatif bakteriyel enfeksiyon oranlarını artırır (5). Transfüzyonla immun sistem arasındaki ilişkinin çok daha karmaşık olduğu düşünülmektedir.

Demir yüklenmesi

Her bir eritrosit ünitesi yaklaşık 250 mg demir içerir. Sık transfüzyon gereken talasemi, aplastik anemi, refrakter anemi gibi hematolojik hastalarda artan ve devamlı bir demir birikimi vardır ve atım için fizyolojik bir ortam yoktur. Birikme başlangıçta retiküloendotelyal alanlarda olur, fakat bu alanlar dolduğunda parenkimal hücrelerde birikim başlar. Klinik hasar eşiği vücut ağırlığı kg.ı başına 400-1000 mg'dır (2,10). Demir birikimi kalp, karaciğer ve endokrin organların fonksiyonunu

Tablo 2. Transfüzyonla geçebilen enfeksiyöz ajanlar ve bulaş riskleri

Enfeksiyöz ajan	*Ünite başına bulaş riski*
Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)	1 : 676.000
Human T-lymphotropic virus-I/II	1 : 640.000
Hepatit A	1 : 1.000.000
Hepatit B	1 : 63.000-233.000
Hepatit C	1 : 103.000
Hepatit D	
Hepatit G	1 : 25-100
Sitomegalovirus (CMV)	
Ebstein-Barr virus (EBV)	
Human herpes virus 8 (HHV-8)	
Parvovirus B19	1 : 3.000-6.000
Malarya	1 : 4.000.000
Sifiliz	
Chagas hastalığı	(?)
Creutzfeldt-Jakob hastalığı	Bildirilmiş olgu yok
Semptomatik Bakteriyel Sepsis	
Eritrosit süspansiyonu	1 : 500.000 (?)
Trombosit süspansiyonu	1 : 2.000-12.000 (?)

bozar; morbidite ve mortaliteden çoğunlukla karaciğer yetmezliği ve kardiyak toksisite sorumludur.

Tedavi hastanın hemoglobinini azaltmadan demiri azaltmaya yöneliktir. Bir demir bağlayıcı ajan olan desferrioksamin subkutan yoldan infüzyon pompası ile uygulanır.

Enfeksiyöz transfüzyon reaksiyonları

Transfüzyon viral, bakteriyel ve parazitik birçok mikroorganizmanın bulaşı için oldukça uygun bir yoldur. ABD'nde yapılan bir çalışmada ortalama 5 ünite kan veya kan komponenti alan her 1000 hastanın 2.7'sine transfüzyon yoluyla enfeksiyöz bir ajanın bulaştığı bildirilmiştir. 1980'li yılların başlarında transfüzyona bağlı AIDS olgularının fazla sayıda ortaya çıkması transfüzyonun özellikle enfeksiyöz ajan bulaşı yönünden daha titiz incelenmesi gereğini ortaya koymuştur. Bunun üzerine gerek donör seçimi gerekse enfeksiyöz ajan tarama testlerinde kaydedilen ilerlemelerle transfüzyonla enfeksiyöz ajan bulaşı riski azalmıştır (9,12,13). Tablo 2'de transfüzyonla geçebilen enfeksiyöz ajanlar ve ünite başına bulaş riskleri gösterilmektedir.

Riskleri daha da azaltabilmek için nükleik asit amplifikasyon ölçümleri, viral inaktivasyon teknikleri, donör seçiminde daha titiz tarama çabaları günümüzde transfüzyon tıbbı ile uğraşanların en çok zaman harcadıkları alanlardır.

KAYNAKLAR

1. Hillman RS, Kenneth AA: Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice . 3rd ed. 2002, 407-16
2. Vengelen-Tyler V (ed). Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: Technical Manual. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 558-559
3. Lane TA (ed.). Blood Components In: Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook. 5th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 3-33
4. Gottschall JL, Menitove JE: Transfusion: Blood and Blood Components. In Manual of Clinical Hematology 3rd ed. Mazza JJ (ed). Philadelphia,Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 369-388.
5. Transfusion Reactions. In: Principles of Transfusion Medicine. Rossi EC, Simon EL, Moss GS, Gould SA (eds). Baltimor, Williams and Wilkins, 1996 747-812
6. Davenport RD. Management of Transfusion Reactions. In: Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice. Mintz PD (ed) Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999: 359-378
7. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M (eds.). Some unfavourable effects of transfusion. In: Blood Transfusion in Clinical Medicine 10th ed. Oxford, Blackwell Science, 1997: 492-493

8. Snyder EL: Transfusion Reactions. In: Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). Philadelphia, PA, Churchill Livingstone. 2000: 2300-2310.
9. Menitove JE: Transfusion-Transmitted Diseases. In: Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). Philadelphia, PA, Churchill Livingstone. 2000: 2310-2320.
10. Schroeder ML: Principles and Practice of Transfusion Medicine. In: Wintrobe's Clinical Hematology 10th ed. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). Egypt, Mass Publishing Co. 1999: 817-874.
11. Lane TA (ed.). Transfusion Reactions In: Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook. 5th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 103-115
12. Karakoç EA: Transfüzyon Viral Bulaş. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu (III) Kurs Kitabı. Antalya, 1999: 85-97
13. Koçak N: İnfeksiyöz Tarama Testleri. I. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. Kongre/Kurs Kitabı. Kapadokya, Nurol Matbaacılık, 2000: 259-264.