

ULUSAL KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON TIBBİ KURSU IX



28 Ekim - 1 Kasım 2006 - Antalya

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON DERNEĞİ
TÜRK KAN VAKFI

KURS KİTABI



Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği

Bağdat Cad. Kumbaracılar Çıkması
Birlik Apt. B Blk. No:16/24
Feneryolu 34724 Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 414 44 17 (pbx)
Faks: (0216) 414 44 19
Web: www.kmtd.org.tr
e-mail: kmtd@kmtd.org.tr

Türk Kan Vakfı

Bağdat Cad. Kumbaracılar Çıkması
Birlik Apt. B Blk. No:16/26
Feneryolu 34724 Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 330 72 72 (pbx)
Faks: (0216) 336 41 43
Web: www.kan.org.tr
e-mail: kan@kan.org.tr

Hazırlık

Mavi Kare Reklamcılık (0212) 266 55 31

Baskı

Şan Ofset (0212) 289 24 24

Bu kitapta yayımlanan yazılı dokümanların bir kısmının ya da tamamının herhangi bir ortamda yeniden yayımlanması için Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Yönetim Kurulu ile Türk Kan Vakfı Yönetim Kurulu'nun yazılı izinlerinin bulunması şarttır.

DÜZENLEYENLER

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKÇE KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON DERNEĞİ
TÜRK KAN VAKFI**

ONURSAL BAŞKAN

Sağlık Bakanı Prof. Dr. Recep AKDAĞ

ONUR KURULU

Prof. Dr. Necdet ÜNÜVAR
Uzm. Dr. İsmail DEMİRTAŞ
Doç. Dr. Osman GÜLER
Prof. Dr. Tekin KANRA
Prof. Dr. Kaya KILIÇTURGAY
Prof. Dr. Şükrü CİN
Prof. Dr. Türkiz GÜRSEL

DÜZENLEME KURULU

BAŞKAN

Prof. Dr. Mahmut BAYIK

GENEL SEKRETER

Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN

ÜYELER

Uzm. Dr. Hüsnü ALTUNAY
Uzm. Dr. Rukiye BERKEM
Prof. Dr. Duran CANATAN
Yrd. Doç. Dr. Yasemin HEPER
Prof. Dr. İhsan KARADOĞAN
Uzm. Dr. Esra KARAKOÇ
Uzm. Dr. Nil Banu KILIÇ
Uzm. Dr. Reha MASATLI
Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK
Dr. N. Nuri SOLAZ
Uzm. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU

Editörler

Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN

Uzm. Dr. Nil Banu KILIÇ

Uzm. Dr. Hüsnü ALTUNAY

Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ

Uzm. Dr. Reha MASATLI

Değerli Katılımcılar

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği (TKMTD) ile Türk Kan Vakfı'nın (TKV) birlikte düzenledikleri **IX. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu**'nun ürünü olan bu kitap, kanın klinik kullanımı konusunda ülkemizin değerli bilim adamları tarafından yazılmış geniş kapsamlı bir başvuru kaynağı olacaktır.

Kursun ana konusu kanın klinik kullanımıdır. TKMTD ve TKV Sağlık Bakanlığı ile birlikte şimdiye kadar 41 ilde 55 sempozyum düzenleyerek kan ve kan komponentlerinin tanı, kullanım endikasyonları, transfüzyonun komplikasyonları, transfüzyon pratiği konularında bilgiler verdiler. Bu kursta kanın klinik kullanımı daha detaylı ve sistematik olarak iflenecektir. Konular bizzat uygulayıcılar tarafından anlatılacaktır. Kan transfüzyonunu azaltıcı yöntemler, transfüzyonun alternatifi tedaviler, transfüzyonla ilişkili form ve flemalar, geri bildirim ve transfüzyonun izlenebilirliği, hastane transfüzyon komiteleri, transfüzyon ekibi, görev ve sorumlulukları, transfüzyon ve hukuk, transfüzyon ve otomasyon, transfüzyonun ekonomisi gibi konular da iflenecektir. Ayrıca kurs içinde katılımcıların aktif olarak yer alacağı, uygulamadaki sorunlar ve özel durumlar içeren olgu sunumları yapılacaktır. Bu kitap kanın klinik kullanımı konusunda rehber niteliğinde olacaktır. Konuların çoğu TKMTD'nin yayınlarında ve kurslarında iflenmiş olmakla beraber detaylı ve toplu halde iflenmesi ayrıca önem kazanmaktadır. Türkçeye kazandırılmış Dünya Sağlık Örgütü'nün "kanın klinik kullanımı" Rehberi gibi rehberler de çok kıymetli ve önemlidir. Bu kitabın onlardan farklı diğer rehberlerde bulunmayan bazı konular da içermesi ve derinlemesine iflenmesidir.

Kitap rehberliğinde, kan bankaları Standart İşletim Sistemlerini (SİS) (Standart Operational Procedures = SOP) oluşturmaları, kalite yönetim sistemi ve akreditasyon için çalışmalıdır. Ayrıca konuyu sahiplenecek, her türlü bilgi ve tecrübeyle donatılmış uzmanlar gerekmektedir. Bunun yolu uzmanları yetiştirecek bir **Anabilim Dalı** kurulmasıdır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından ilan edilmiş bir **Ulusal Kan Politikası** yoktur. TKMTD konunun detaylı biçimde iflendiği bir kursu 2004 yılında düzenlemiş ve bu kursta değerlik konularda istatistiklerle gösterilen ülke profili çıkarılmıştır. Kursun sonunda "Ulusal Kan Politikası"nın nasıl olması konusunda bir model de ortaya koymuştur. Aradan geçen zaman içinde yaşanan gelişmeler ışığında konuyu yeniden yapılan değerlendirmelerle tekrar gündeme getirmiştir. Aslında Türkiye'de, kanın klinik kullanımı, rehberler, hemovigilance gibi konuların önceden belirlenmiş bir plan çerçevesinde etkili olarak yapılandırılması şarttır. Öncelikle "Ulusal Kan Politika"nın olması gerekir. Sonra da bu politika-ya uygun yeni "**Kan Kanunu**" çıkarılmalıdır.

Elinizdeki kitap çok büyük bir emeğin ürünüdür. Kitabın oluşturulmasında ve kursun organizasyonunda emeği geçen "**Editör Grubu**" ve teknik yönden büyük özveriyle çalışılan "**Düzenleme Kurulu**"na teşekkür ederim.

Prof. Dr. Mahmut Bayk

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Başkanı

Türk Kan Vakfı Başkanı

Editör'den

Editör'den

IX. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu'nun Değerli Katılımcıları

Dünya Sağlık Örgütü, 2000 yılında "Güvenli Kan Benimle Baflar" sloganıyla tüm dünyaya seslenmiş; kanın güvenli olabilmesi için temel şartın "güvenli baflçılar" olduğunu vurgulamıştır. İkinci temel şart, kanın güvenli hazırlanabileceği "gelişmiş kan merkezleri"dir. Alınan güvenli kan, güvenli hazırlayabilecek kan merkezleri de varsa üzerinde durulacak üçüncü temel nokta "güvenli kullanım"dır.

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, 2004 yılındaki kursunu ulusal kan politikası konusuna ayırarak kan merkezlerinin gelişimi için ilk adım tanımamaya çalışmıştır. 2005 yılındaki kursta baflç seçimi her yönüyle tartışılmış ve sıra üçgeni tamamlayacak konuya yani "kanın klinik kullanım"na gelmiştir.

Bu kursun konu baflıkları, kan güvenli için küresel stratejileri destekleyen Dünya Sağlık Örgütü'nün diziler halindeki eğitimci materyallerinden yararlanılarak oluşturulmuştur. Bir yandan doğru endikasyonlar ve özel uygulamalar aktarmak istenmiş bir yandan da gereksiz transfüzyonlar ortadan kaldırma stratejilerini içeren konular belirlenmiştir.

Konular, bu iflin yetkin uygulayıcılar tarafından hazırlanmış ve kurs kitabının transfüzyon uygulamalarının yapıldığı her klinik için kullanılacak bir kaynak olması düşünülmüştür. Hastane ve klinikler kurs kitabından yararlanarak kendi deneyimlerini de ekleyip transfüzyon rehberlerini hazırlayabilecekler, daha da ilerisi bu kitap belki de ulusal kılavuzların oluflumuna katkıda bulunabilecektir.

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, kan merkezlerinin kitaplarına kendi uzmanlarımızın hazırladığı, kendi deneyimlerimizden olufları ve de kendi dilimizde yazılmış yeni bir kurs kitabını eklemiş olmaktan gurur duymaktadır. Yararlı olmasını dileriz.

Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu IX

Editör Grubu

BÖLGESEL DANIŐAMA KURULU**YAZIŐAMA ADRESİ**

Uzm. Dr. İlkey AKDİK	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Dr. Armağan AKSOY	Türkiye Kızılay Derneği Genel Müdürlüğü, ANKARA
Prof. Dr. Fikri Feyyaz AKYILDIZ	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ANTALYA
Yrd. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları AD, ISPARTA
Prof. Dr. Davut ALBAYRAK	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kan Merkezi, SAMSUN
Doç. Dr. Mustafa ALTINDİŐ	Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kan Merkezi, AFYON
Uzm. Dr.Hüsnü ALTUNAY	Türk Kan Vakfı, İSTANBUL
Yrd. Doç. Dr Fevzi ALTUNTAŞ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Hematoloji BD, KAYSERİ
Prof. Dr. Sema ANAK	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatri Hematoloji BD, İSTANBUL
Prof. Dr. Önder ARSLAN	Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İbni Sina Hastanesi Kan Merkezi ANKARA
Prof. Dr. Tanju ATAMER	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi, Hematoloji BD Çapa / İSTANBUL
Doç. Dr. Faruk AYDIN	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, TRABZON
Prof. Dr. Yeşim AYDINOK	Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Kan Merkezi, İZMİR
Prof. Dr. Selim BADUR	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Viroloji ve Temel İmmünoloji BD, İSTANBUL
Prof. Dr. Mahmut BAYIK	Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, İSTANBUL
Prof. Dr. Mahmut BAYKAN	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi , Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji BD KONYA
Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kan Merkezi, GAZİANTEP
Uzm. Dr. Nur Arditi BENZONANA	Dr. Lütfi Kırdar, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Rukiye BERKEM	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, ANKARA

Dr. Hülya BİLGEN	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Filiz BÜYÜKKEÇECİ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, İZMİR
Prof. Dr. Duran CANATAN	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatri Hematoloji BD, Kan Merkezi, ISPARTA
Uzm. Dr. Melike CENGİZ	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon BD Öğretim Üyesi ANTALYA
Prof. Dr. Şükrü CİN	Özel Mesa Hastanesi, ANKARA
Uzm. Dr. Fuat ÇETİNKAYA	S.B.Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Doç. Dr. Taner ÇOLAK	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Öğretim Üyesi Antalya
Doç. Dr. Fatih DEMİRKAN	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji – Onkoloji BD, İZMİR
Yrd. Doç. Dr. Ufuk DİZER	MSB Sağlık Dairesi, ANKARA
Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, MERSİN
Doç. Dr. Oktay ERAY	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp BD, ANTALYA
Uzm. Dr. Nigar ERTUĞRUL	SSK Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, ANKARA
Doç. Dr. İlhan GÖLBAŞ	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, ANTALYA
Prof. Dr. Türkiz GÜRSEL	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatri Hematoloji BD, ANKARA
Doç. Dr. Recep HAS	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji BD, Çapa -İSTANBUL
Yrd. Doç. Dr. Yasemin HEPER	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, BURSA
Uzm. Dr. Mine IŞIK	S.B. Etlik Araştırma Hastanesi, ANKARA
Uzm. Dr. Abdurrahman KARA	S.B.Doktor Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kan Merkezi, ANKARA
Prof. Dr. İhsan KARADOĞAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Kan Merkezi, ANTALYA
Uzm. Dr. Esra ALP KARAKOÇ	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, ANKARA

Prof. Dr. Sabri KEMAHLI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Serpil Akdağ Kan Merkez, ANKARA
Uzm. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ	T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, ANKARA
Uzm. Dr. Nil Banu KILIÇ	Acıbadem Sağlık Grubu Hastaneleri, Kan Merkezi, İSTANBUL
Doç. Dr. Kaan KIRALI	Türkiye Kızılay Derneği Yönetim Kurulu Üyesi, ANKARA
Uzm. Dr. Nafiz KOÇAK	Isparta Askeri Hastanesi, Kan Merkezi, ISPARTA
Uzm. Dr. Erdoğan KOŞAN	Türkiye Kızılay Derneği, Çapa Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Duru MALYALI	S.B. Ümraniye Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Reha MASATLI	S.B. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, İSTANBUL
Dr. Erhun MERDANOĞULLARI	S.B.Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Doç. Dr. Birsen MUTLU	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, KOCAELİ
Yrd. Doç. Dr. Feza OTAÇ	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, MERSİN
Prof. Dr. Ercüment OVALI	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, TRABZON
Dr. Şaban ÖZBAYBURLU	Türkiye Kızılay Derneği, Zeynep Kamil Kızılay Kan Merkezi, İSTANBUL
Dr. Gökhan ÖZBOZ	Türkiye Kızılay Derneği, Gaziantep Kan Merkezi, GAZİANTEP
Prof. Dr. Osman ÖZCEBE	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Kan Merkezi, ANKARA
Uzm. Dr. Serdar ÖZER	Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Doç. Dr. Gülsüm ÖZET	S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, ANKARA
Uzm. Dr. Ahmet ÖZSANCAK	Antalya Devlet Hastanesi, Kan Merkezi, ANTALYA
Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatri Hematoloji BD, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Fatma SIRMATEL	Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi, ŞANLIURFA
Uzm. Dr. Kadriye SOVUKSU	Antakya Devlet Hastanesi, Kan Merkezi, HATAY
Av. Meltem SOLAZ	Özcan & Solaz Hukuk Bürosu, ANKARA

Dr. Nuri SOLAZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Serpil Akdağ Kan Merkezi, ANKARA
Uzm. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Rana İÇEL SUCU	S.B. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Yrd. Doç. Dr. Naci TİFTİK	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Kan Merkezi, MERSİN
Prof. Dr. Okan TÖRE	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, BURSA
Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN	S.B. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Zümrüt UYSAL	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatri Hematoloji BD, ANKARA
Prof. Dr. Birsen ÜLKÜ	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, İSTANBUL
Prof. Dr. Ali ÜNAL	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Kan Merkezi, KAYSERİ
Uzm. Dr. Emine Filiz ÜNLÜ	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, ANTALYA
Prof. Dr. Levent ÜNDAR	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, ANTALYA
Prof. Dr. Atilla YALÇIN	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, MERSİN
Prof. Dr. Güler YAYLI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, ISPARTA
Prof. Dr. Şadi YENEN	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İSTANBUL
Doç. Dr. İdil YENİCESU	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, ANKARA
Uzm. Dr. Sevinç YILMAZ	S.B. Yüksek İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kan Merkezi, ANKARA
Prof. Dr. Bülent ZÜLFİKAR	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatri Hematoloji BD, İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

	Yazar	Sayfa
Kanın Klinik Kullanımıyla İlgili Politika, Rehber ve Komiteler	Prof. Dr. Mahmut Bayık	16
Kan ve Transfüzyon Fizyolojisi	Pof. Dr. Levent Ündar	22
Aneminin Sınıflandırılması	Prof. Dr. Tanju Atamer	28
Kanamalı Hastalıklar ve Fizyopatolojisi	Prof. Dr. Bülent Zülfikar	34
Eritrosit Bileşenleri	Uzm. Dr. Abdurrahman Kara	48
Trombosit ve Plazma Bileşenleri	Dr. Armağan Aksoy	52
Plazma Fraksinasyon Ürünleri	Dr. N. Nuri Solaz	65
Transfüzyonun İmmünolojik Yan Etkileri-1	Doç. Dr. Fatih Demirkan	72
Transfüzyonun İmmünolojik Yan Etkileri-2	Uzm. Dr. İdil Yenicesu	76
Transfüzyonun İmmünolojik Olmayan Yan Etkileri	Uzm. Dr. Nur Arditi Benzonana	86
Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar-1	Doç. Dr. Faruk Aydın	92
Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar-2	Uzm. Dr. Rukiye Berkem	99
Özel Transfüzyon Uygulamaları-1	Prof. Dr. Mahmut Baykan	110
Elektif Cerrahide Transfüzyon	Doç. Dr. Taner Çolak	113
Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Transfüzyonu	Uzm. Dr. Melike Cengiz	119
Ortopedide Kan Transfüzyonu	Prof. Dr. Fikri Feyyaz Akyıldız	130
Kardiak Cerrahide Transfüzyon ve Kan Koruma Teknikleri	Doç. Dr. İlhan Gölbaşı	138
Gebelik, Doğum ve Transfüzyon	Doç. Dr. Recep Has	144
Kronik Anemilerde Transfüzyon	Prof. Dr. Duran Canatan	154

Yenidoğan ve Pediatrik Hastalarda Transfüzyon	Prof. Dr. Gülyüz Öztürk161
Kemik İliği Baskılanmış Hastalarda Transfüzyon	Yrd. Doç. Dr. Fevzi Altuntaş167
Transfüzyonu Azaltıcı Yaklaşımlar -1	Dr. Sevinç Yılmaz186
Otolog Transfüzyon-1	Prof. Dr. Yeşim Aydınok191
Otolog Transfüzyon-2	Yrd. Doç. Dr. Yasemin Heper196
Cerrahide Transfüzyonu Azaltıcı Yaklaşımlar	Doç. Dr. Taner Çolak206
Replasman Sıvıları, Yapay Kan ve Universal Kan	Doç. Dr. Gülsüm Özet210
Hastane Transfüzyon Komiteleri	Uzm. Dr. Nafiz Koçak222
Transfüzyonla İlişkili Form ve Şemalar	Uzm. Dr. Emine Filiz Ünlü226
Transfüzyon Ekibi	Dr. Hülya Bilgen234
Bildirim, İzleme ve Değerlendirme	Uzm. Dr. Meral Sönmezoglu237
Transfüzyon ve Otomasyon	Prof. Dr. Önder Arslan242
Transfüzyon Uygulamalarında Hekimin Sorumlulukları	Av. Meltem Solaz244
Transfüzyonun Ekonomik Açısından İncelenmesi	Prof. Dr. Şadi Yenen252

**KANIN KLİNİK KULLANIMIYLA İLGİLİ
POLİTİKA,
REHBER VE KOMİTELER**

- Açılış Konferansı -

Konuşmacı:

Prof. Dr. Mahmut Bayk

KANIN KLİNİK KULLANIMIYLA İLGİLİ POLİTİKA, REHBER VE KOMİTELER

Prof. Dr. Mahmut Bayrak

Kan pek çok branş tarafından hasta tedavisinde kullanılan biyolojik bir ilaçtır. Biyolojik ürünler insandan insana hastalık geçişi riski taşırlar. Ayrıca bir başka insana ait çeşitli yapılara karşı antikorlar oluşmasına (alloimmünizasyon) yol açarlar. Transfüzyon sırasında ve sonrasında bazıları ölümcül, çeşitli şiddet ve önemde reaksiyonlar görülebilir. Bu nedenle çoğu zaman hayat kurtarıcı olan kan transfüzyonları aynı zamanda bir hayatı karartıcı tedaviler haline de dönebilir.

Kan ve kan komponentleri ile kandan elde edilen biyolojik ürünlerin kullanılması çok iyi düşünülerek, ancak gerektiğinde, sadece ihtiyaç duyulan komponent kullanılarak ve sorunu giderecek minimum dozda yapılmalıdır.

Kan, bir damar sistemi içinde bütün hücrelerin arasında dolaşan sıvı bir dokudur. Hatta kemik iliği ve immün sistemin diğer organları ile beraber hematopoetik organın bir parçasıdır. Buna göre kan ve komponentleri ile kandan elde edilen ürünlerin başka bir insana nakli aslında bir organ naklidir ve organ nakillerine gösterilen özen ve dikkat kan nakillerine de gösterilmelidir.

Acaba kanı kullanan hekimlerimiz kan nakillerinde özenli ve dikkatli davranıyorlar mı? Son yıllardaki önemli gelişmelere rağmen bu konuda hala büyük açıklar olduğu bir gerçektir. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği'nin (TKMTD) kurulduğu 1996 yılında Türkiye'de tam kan kullanma oranının %95 dan çok olduğu dikkate alınırsa daha yakın geçmişte kan nakli denilince hangi hücreye ihtiyaç olursa olsun herkese tam kan kullanıldığı görülmektedir. Kullanılan kanların da doğru endikasyonlarla kullanıldığı şüphe götürmemektedir. Çünkü bu konuda eğitim de son derece yetersizdi.

TKMTD bu konudaki bilgi eksikliği ve eğitim konusundaki büyük yetersizliği gidermek için Sağlık Bakanlığımızın da desteği ile çeşitli kurslar, kongreler ve değişik illerde yaptığı sempozyumlarla kan ve kan komponentlerini tanıtmış, kan bankalarında kanı komponentlerine ayırma yöntemlerini öğretmiş, kan ve kan komponentleri transfüzyonu endikasyonları, komplikasyonları, transfüzyon pratiği, kan bankası - klinik ilişkileri konularında bilgilendirmeler yapmıştır. Bu sayede ülkemizde tam kan kullanma oranı %95'lerden %20'lere bazı yerlerde ise %0'a inmiştir. Bu başarı Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı'na ilgiyi artırmış, pek çok insan derneğinin yayınları sayesinde konu ile ilgili Türkçe kaynaklara ulaşmıştır. 2005 yılında kurulan Türk Kan Vakfı (TKV) de eğitim konusunda TKMTD'ne destek vermiştir. Sağlık Bakanlığımız kan bankalarında çalışan hekim dışı sağlık personelinin konu ile ilgili eğitimleri için 2 aylık sertifikasyon programları düzenlemiştir. TKMTD ve TKV'de senelik kurslarında hemşire ve teknisyenlere yönelik eğitim programları içeren ek kurslarla bu eğitimi desteklemiş kitap ve eğitim malzemelerinin basımını gerçekleştirmiştir. Bu sene ki kursumuzda da hemşire ve teknisyenlere yönelik temel eğitim kursu eş zamanlı olarak yürütülmektedir.

Bu çabalar kan bankalarının teknolojik olarak yenilenmesine de neden olmuş gerek kayıt sistemleri ve gerekse tetkiklerde otomasyon dönemi başlamış ve gelişmiş ülkelerde kullanılan pek çok teknoloji ve ürün ülkemizde de kullanılmaya başlamıştır.

Bütün bu çabalar önemli gelişmeler sağlasa da bu konudaki gayretlerin koordine olmadığı ve bir kaos içinde yürüdüğü de bir gerçektir. Bir ülkede kan gibi önemli bir tedavi aracının sağlanması ve düzenli kullanılması için ulusal kan politikasının olması şarttır.

Ulusal Kan Politikası

Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı alanında birbirleri ile bağlantısı olan konularda ilerleme ve düzenlemeleri belirleyen bir organizasyon yapılması zorunludur. Bu organizasyon ulusal kan politikasıdır. Bu politikanın uygulanması birbirleri ile ilişkisi olan ve tüm iyileştirmelerin birlikte yaşanmak zorunda olduğu donör organizasyonu, kan bankala-

rının yeni bir düzen içinde yeniden yapılandırılmaları, kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbi alanında uzman hekimlerin yetiştirilmesi, tıp fakültelerinde eğitimden başlayarak mezuniyet sonrasında ve hekim dışı personelin sürekli eğitimi gibi ana konularda düzenlemelerin nasıl işleyeceğini belirleyen rehber kitapların yazılması ve uygulanması ile sağlanacaktır.

Böyle bir düzenin kurulmasına karar verilmişse yani "ulusal kan politikası" konusunda kararlılık ortaya konuluyorsa, bu politikanın uygulanmasından ve ödünsüz takibi gereklidir. Ulusal kan politikası her iktidar tarafından kesintisiz uygulanmalı ve belirlenen hedeflere ulaşmak için programlı biçimde çalışılmalıdır. Ulusal kan politikasında belirlenen çizgide hazırlanacak bir kanun ile konu yasal bir zemine oturtulmalı ve bu kanunun uygulanmasını sağlayacak yönetmelikler hazırlanmalıdır. Ulusal kan politikasının uygulama ve takibi bir üst kuruluş tarafından yapılmalıdır.

Mesele bu konuda niyet ve kararlılıktır. Bu uygulama kararlılıkla sürdürülürse bir süre sonra hem daha düzgün, insan sağlığını tehdit etmeyen uygulamaların yapıldığı, hem de israfın önlendiği, maliyetin düştüğü ve verimliliğin arttığı görülecektir. Böyle bir düzen ileride sanayide kullanılacak hammaddelerin elde edilmesini kolaylaştıracak, dışa bağılı olduğumuz pek çok ürünün Türkiye'de üretilmesini sağlayacaktır.

Rehberler

Kanın klinik kullanımı ile ilgili eğitim, uygulama ve hedefler ulusal kan politikası içinde belirlenmelidir. Bu konunun uygulamaya geçirilmesi için organizasyon ve planlamalar yapılmalıdır. Öncelikle kanın klinik kullanımı ile ilgili rehberler hazırlanmalıdır. TKMTD ve TKV'nın Sağlık Bakanlığı ile beraber çeşitli illerde düzenledikleri sempozyumlarda dağıtılan kitapçıklar pek çok yerde rehber olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yine TKMTD tarafından Türkçe'ye çevrilerek basılan Avrupa Birliği "Kan Komponentlerinin Hazırlanma, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi" (9. baskı) ve Cerrahpaşa Tıp Fak. Hastane Transfüzyon Komitesi tarafından Türkçeye çevrilen ve Kızılay tarafından basılan Dünya Sağlık Örgütü'nün "Kanın Klinik Kullanımı" rehberleri bu amaçla kullanılabilir. TKMTD nin bu IX. Kursunun kitabı da okuyucular için bir rehber kitap niteliğinde olacaktır. Kanın Klinik Kullanımı konusunun detaylı biçimde ele alındığı bu kursun kitabının kan bankası personeli ve doktorlar için başucu kitabı olacağı kuşkusuzdur.

Bir rehber kitap kısa ve öz fakat temel konuları içerecek şekilde yazılmalıdır. Konu başlıkları bir ihtiyacı ve özel durumu tanımlamalıdır (örneğin Kan ve Kan komponentlerinin tanımı, her komponent için transfüzyon indikasyonları, transfüzyonun komplikasyonları, transfüzyon pratiği, pediatriye transfüzyon, yeni doğanda transfüzyon, antikor varlığında transfüzyon, acil durumlarda transfüzyon, elektif cerrahide transfüzyon, kalp cerrahisinde transfüzyon, yoğun bakım ünitelerinde transfüzyon, obstetri ve jinekolojide transfüzyon, kemik iliği yetmezliklerinde transfüzyon, travma hastalarında transfüzyon, masif transfüzyon, olog transfüzyon, replasman sıvıları, transfüzyon gereksinimini azaltıcı önlemler, yapay kan, hastane transfüzyon komiteleri, hemovigilance, izlenebilirlik, kalite ve akreditasyon, kayıt sistemleri ve otomasyon gibi), her konu önce ana temaları ile madde madde tanıtılmalı sonra tablolar, şemalar ve algoritmalarla basit ve pratik hale getirilmelidir. Belki bu anlamda bu kursun kitabının da pratik bir rehber olarak yeniden düzenlenmesi yararlı olacaktır.

Kan Kullanımının Azaltıcı Yöntemler

Kanın klinik kullanımı ile ilgili en önemli tema kan naklinin çok iyi düşünülerek ve ancak gerektiği zaman, doğru seçilmiş komponentlerle ve ihtiyacı giderecek minimum miktarda yapılmasıdır. Amaç, kan komponenti ve/veya ürününe ihtiyacı olan hastalara, onlara en az zararı vererek yardımcı olmaktır. Yani doktor, terazinin bir yanına naklettiği kan komponenti ile hastaya sağlayacağı faydayı, diğer yanına da bu nakil işlemi ile verebileceği muhtemel zararları koymalı ve faydanın zarardan fazla olduğu durumlarda transfüzyonu yapmalıdır. Transfüzyonun muhtemel yan etkileri dikkate alındığında en iyisi hasta tedavilerinde kan kullanımını azaltmaya yönelik tedbirleri iyi bilmek ve uygulamaktır. Medikal olarak hematolitik ilaçlar (demir, folik asit, vitamin B12 gibi) ve/veya eritropoietin kullanılarak tedavi edilebilecek hastalıklarda uygun hematolitik ilaçların kullanılması ve anemi gelişmesine yol açabilecek hallerin önlenmesi kan kullanımını azaltır. Cerrahide de teknoloji ve anesteziye gelişmelerin ışığında kanamayı azaltacak yöntemler ve hastalara homolog kan naklini azaltacak normovolemik hemodilüsyon, ameliyat sırasında vücut boşluklarına toplanan

kanın tekrar dolaşıma verilmesi yöntemleri ve pre-operatif olog kan toplanması gibi yöntemler kan kullanılmasını azaltır. Öte yandan herhangi bir kanama sonucu kaybolan kan hacmini yerine koymak için kullanılacak replasman sıvıları (kristalloidler, protein dışı kolloidler, hipertonic sıvılar) kanamalarda kan kullanma oranını azaltır. Ancak replasman sıvıları da yan etkileri olabilen ve ancak belli oranlarda kullanılacak sıvılardır. Ülkemizde de bulunan bu replasman sıvıları özellikle cerrahi ve travmatolojide çok kullanılmaktadır. Hastaları başka bir insana ait biyolojik ürünlerle karşılaştırmamak ve kan teminindeki zorlukları aşmak için yapay kan kullanılması da eskiden beri gündemde olan bir konudur. Dokulara oksijen taşımaya hedefleyen başlıca üç grup yapı üzerinde çalışılmıştır. Bunlar: modifiye hemoglobin solüsyonları, lipozom kaplı hemoglobin ve perflorokarbonlar'dır. Bunlardan perflorokarbonlar ve modifiye hemoglobin solüsyonları klinik çalışmalarda denenmişlerdir.

İstenen kan grubundan kanı bulamamak ve/veya hastalara yanlış kan verme riskini azaltmak için universal kan uygulamaları da önem kazanmıştır. Öncelikle B kan grubu eritrositlerin yüzeyinden galaktozu alfa galaktozidaz enzimi ile kopararak kan grubunu O kan grubuna değiştirme başarılı ve bu kanlar hem verildiği hastalarda işlevlerini yerine getirmiş hem de hasta ile aynı gruptan kan bulma sıkıntısı aşılmıştır. Henüz ülkemizde universal kan temin edilemeye de yakın gelecekte bu uygulamanın pratik yöntemlerle desteklenerek ticari olarak kullanıma gireceği beklenmektedir.

Kan Bankalarının Yeniden Organizasyonu

Ulusal kan politikası, kan toplama ve hazırlama hizmetlerinin kendine bağlı bölgelere kan ve komponentlerini kolayca ulaştırma potansiyelindeki, büyük bölgesel kan merkezlerinde yapılmasını öngörmelidir. Donasyon merkezleri bölgesel kan merkezlerinin yönetiminde donörlerden kan toplama işlevini yerine getirmelidir. Hastane kan bankaları ise kanı transfüzyon için hazırlamalı, uygunluk testlerini yapmalı, transfüzyonu takip etmeli, hastane içinde geri bildirim mekanizmalarını çalıştırarak hemovigilance sistemini kurmalı, gerekirse transfüzyonu uygulayacak ekipleri kurmalı ve hastane transfüzyon komitelerinin çalışmasına katkı sağlamalıdır. Kan bankaları bu düzene uygun kayıt sistemleri ve cihazla donatılmalı, personelin ise sıkı bir eğitimden geçirilerek bu sistemleri en verimli şekilde kullanmaları sağlanmalıdır.

Eğitim

Bütün bu yapılanmalar ve eğitim için kendisini bu yolda çalışmaya adanmış uzmanlar gereklidir. Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı alanındaki bilimsel ilerlemelere ayak uydurmak ve kendileri de bilimsel çalışmalar yapan, araştırma geliştirme faaliyetlerinde bulunan insanlar yetiştirmek için "Kan bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" ayrı bir anabilim dalı altında uzmanlık alanı haline getirilmelidir. Nitekim bilimsel açıdan bakıldığında kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı alanında ulusal ve özellikle uluslararası yayınların çok az olduğu görülmektedir. Bu konuda büyük emeklerle bazı yayınlar yapılsa bile bunlar örneğin doçentlik sınavına girecek bir adayın listesinden -sınava gireceği branşla ilgili değil- gerekçesi ile çıkarılmakta, aday adeta bu konuda çalıştığı için cezalandırılmaktadır. Bu durumda kimse bu alanda bilimsel bir çalışma yapmak için uğraşmamaktadır. Bilimin üretilmediği, bilginin hep dışarıdan alındığı yerde gelişme olmaz. Unutmayalım ki bilgi ithalatı en pahalı olanıdır. Gelişmek için bilgiyi dışarıdan alan değil, üreten ve dışarıya satan bir ülke olmalıyız. "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" ayrı bir bilim dalı olarak muamele görürse bu alanda çalışan akademisyenler de bilimsel çalışmalar yapmak için motive olacaklar ve bilgi üreteceklerdir. Bu anabilim dalına bağlı akademisyenler aynı zamanda tıp fakültelerinde mezuniyet öncesi ve sonrası transfüzyon tıbbı eğitiminden sorumlu olacaklardır.

Bu uzmanlık alanında yetişmiş uzmanlar kan bankalarının işletimi dışında donör organizasyonları yapacaklar, kanın donörün damarından alınmasından hastaya verilmesine kadar her kademedeki izlenmesi, hastaların transfüzyon sonrası yıllara yayılan takibi, hemovigilance sistemleri ve standart işletim sistemlerinin oluşturulması ve uygulanması konularında çalışacaklar, hastane transfüzyon komitelerinin çalışmalarında aktif görev alacaklardır.

Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı uzmanları isterlerse hem kan bankalarında hem de kan bankacılığı ile ilgili diğer alanlarda (örneğin plazma fraksiyasyon tesisleri, donör organizasyon grupları, hemovigilance sistemleri, standart-

lar ve akreditasyon işlemleri gibi) özelleşmek için yüksek lisans ve doktora programlarına gireceklerdir.

Standartlar ve Kalite

Gerek kan bankalarında, gerekse transfüzyon yapılan kliniklerde yapılan her türlü uygulama ile ilgili standart işletim prosedürleri (Standart Operational Procedures = S.O.P) hazırlanmalı ve mutlaka uygulanması sağlanmalıdır. Özellikle kan ve komponent istemleri ile ilgili istek formları standart olmalıdır. Cerrahi klinikleri olan her hastane kan istem şeması hazırlamalıdır. Kan bankasından çıkan her ünite kan için standart olarak hazırlanmış bilgilendirme ve geri bildirim formu gönderilmelidir. Kan bankalarındaki her uygulama iç ve dış kalite kontrol programları çerçevesinde denetlenmeli sonunda kan bankaları uygun kurumlar tarafından valide edilmelidir. Kan bankalarında kullanılan test re ajanleri, sarf malzemeleri belli kalite koşullarını sağlamalıdır. Kan bankaları ve transfüzyon servislerinin yönetiminde toplam kalite yönetimi kuralları çerçevesinde hizmet verilmelidir. Bölgesel kan merkezleri mutlaka, hastane kan merkezleri tercihen akredite edilmelidir.

Kalite ve standartlara verilen önem ve işletim sistemlerinin standart olması ve kalite onaylarının alınması güvenli kana ulaşma hedefine varılmasını sağlar

Hemovigilance

Haemovigilance kan transfüzyonunun beklenmeyen, yan etkilerinin saptanması, toplanması ve bu konudaki bilgilerin analizi konularını içerir. Haemovigilance sayesinde elde edilen bilgiler kan transfüzyonunun emniyetli şekilde yapılabilmesini hedef alır. Her ne kadar pek çok Haemovigilance organizasyonu kendilerini sadece transfüzyon yapılan hastalarda istenmeyen etkileri saptamakla yükümlü sapsalar bile aslında haemovigilance donör seçiminden transfüzyon yapılan hastanın takibine kadar her kademe ile ilgilidir. Çünkü transfüzyonla ilgili tehlikeler herhangi bir kademe-deki hatadan kaynaklanabilir. Hastaya verilen kanın her kademe-de geriye dönük olarak izlenebilmesi sağlanmalıdır.

Ulusal kan politikası çerçevesinde Hemovigilance önemli bir yer almalı ve Transfüzyon geri bildirim formlarının doldurulması önemle ve etkin biçimde yürütülmelidir. Bilhassa hastane kan bankalarının transfüzyonun akıbeti konusunda ve özellikle de her türlü transfüzyon reaksiyonu bakımından bilgilendirilmesi sağlanmalıdır. Post-transfüzyon viral enfeksiyonlar araştırılmalı ve bildirilmelidir. Donör reaksiyonları düzenli olarak kayıt altında tutulmalıdır. Hastane Transfüzyon Komitelerinde yapılan lokal değerlendirmeler önce bölgesel sonra da ulusal değerlendirme merkezine gönderilmelidir. Hem hastane transfüzyon komiteleri, hem de ulusal hemovigilance merkezi tarafından istatistiki değerlendirmeler yapılmalı, güvenli kan ve transfüzyon uygulamaları konusunda direktifler yayınlanmalıdır.

Hastane Transfüzyon Komiteleri (HTK)

Hastanelerde transfüzyon uygulamalarını takip edecek organizasyon Hastane Transfüzyon Komiteleridir (HTK).

HTK'lerinin işlevleri şöyle sıralanabilir: Transfüzyon uygulamaları konusunda politikalar oluşturmak, transfüzyon uygulamasının denetlenmesi için ölçütler geliştirmek, kan ve kan komponenti tedavisinin nesnel değerlendirmesini yaparak hasta bakımının niteliğini yükseltmek, kan merkezinin istatistik raporlarını gözden geçirip incelemek, tam kan, komponentler, reaksiyonlar, transfüzyon sonrası enfeksiyonlar ve diğer yan etkilere özel önem vererek kan kullanımını izleyip denetlemek, önceden saptanmış sorunlu alanlarda yeniden izlemler yaparak gelişmeyi değerlendirmek, transfüzyon ilkeleri konusunda hastane personelinin eğitimi, kan sağlanması çabalarında hastane ya da kan merkezine yardımcı olmak, sağlanan kanın yeterli ve güvenli olup olmadığını değerlendirmek, transfüzyon için yazılı politikalar, ilkeler ve işlemlerin ulusal ve uluslararası standartlara uygunluğunu denetlemek, hastanede kalite denetimiyle görevli organlara komitenin etkinlikleri ve önerileri hakkında bilgi vermek.

HTK tarafından denetlenmesi gereken pek çok transfüzyon uygulaması vardır: Kan ve kan komponentlerinin kullanım sayısı ve oranları, ışınlama endikasyonları, filtre, kan ısıtıcı, plazma çözücü, kan pompası ve intraoperatif otolog transfüzyon cihazları gibi çeşitli malzeme ve cihazların kullanımı. Ayrıca hemaferaz uygulamaları da HTK denetiminde olmalıdır. Albümin, intravenöz immün globülin gibi kan ürünlerinin kan merkezleri tarafından dağıtımının yapıldığı ülkeler ve hastanelerde bu ürünlerin kullanımları da HTK tarafından izlenmektedir.

Transfüzyon reaksiyonlarının değerlendirilmesi için ilkeler konularak izlemlerinin yapılması da HTK görevleri arasındadır. Reaksiyon olan hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası kan örnekleri, verilen kan komponenti örneği ile birlikte incelenmek üzere kan merkezine gönderilmesinin sağlanması ve sonuçların tartışılması gerekir. Kan komponentlerinin hangi koşullarda nasıl istendiği ve hastaya uygulandığı konusunda da araştırmalar yapılabilir.

Son Söz

Yukarıda anlatılanların ışığında kanın klinikte iyi kullanımı sadece hekimlerin konu hakkında eğitilmeleri ile değil, "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" alanında her konuda toptan iyileştirmelerin yapılması ile mümkündür. Bu sorun kan konusunda bir Ulusal Politika çerçevesinde konu ile ilgili akademisyenlerin "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" bilim dalı altında uzmanlar yetiştirmeleri, araştırmalar yapmaları, özellik isteyen alt dallarda yetiştirmeleri ile çözülecektir. Bu uzmanlar ulusal kan politikasının çizdiği çerçevede yeniden organize olan kan bankalarında rehberler, standartlar, kalite, hemovigilance gibi konuların yerleşmesi ve uygulanmasından sorumlu olacaklar ve hastane transfüzyon komitelerinin denetimi altında çalışacaklardır.

Görüldüğü gibi yapılanlar, yapılacak olanların sadece ufak bir parçasıdır. Bu durum bizleri yılgınlığa düşürmemeli, aksine daha da bilinçlenmiş olarak Çetin Altan'ın deyimi ile enseyi karartmadan daha çok çalışmaya sevk etmelidir. Unutmayalım ki Türkiye'de hiç yoktan bu günlere gelmiş olan "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" daha ileri hedeflere de varacaktır.

KANIN FIZYOLOJİSİ

- Panel -

Oturum Başkanı : Prof. Dr. Filiz Büyükkeçeci

Panelistler :
Prof. Dr. Levent Ünder
Prof. Dr. Tanju Atamer
Prof. Dr. Bülent Zülfikar

KAN VE TRANSFÜZYON FİZYOLOJİSİ

Prof. Dr. Levent Ünder, Prof. Dr. İhsan Karadoğan

İnsan vücudundaki kan, başlıca kan hücreleri ve plazma olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Fizyolojik görevleri yaşamsal öneme sahip olduğundan eksiklik ve/veya fonksiyon bozuklukları durumunda ciddi bozukluklar hatta ölümle sonuçlanan hastalıklarla karşılaşıldığı iyi bilinmektedir. Kan ve komponentlerinin görevlerini yerine getirebilecek yeterince bileşen henüz üretilemediği için kan transfüzyonları halen günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır.

KAN FİZYOLOJİSİ

KAN HÜCRELERİ

Üç genel grup altında toplanabilir:

- Eritrositler (kırmızı kan hücreleri)
- Trombositler (kan pulcukları)
- Lökositler (beyaz kan hücreleri)

Eritrositler

Toplam kan hacminin yarısına yakını oluştururlar. Ana görevleri: içlerindeki hemoglobin sayesinde akciğerlerden aldıkları oksijeni dokulara taşımaktır. Kanda en fazla bulunan hücre tipidir. Kadınlarda milimetre küp başına 4.8 milyon, erkeklerde ise 5.6 milyon eritrosit bulunur. Bu değerler sağlık durumu ve deniz seviyesinden yükseklik gibi faktörlerle değişiklik gösterir. Sayıları azaldığında anemiden söz edilir. Kırmızı kan hücreleri, kemik iliğinde üretilip dolaşıma saldıktan sonra bölünemezler ve yaklaşık 120 gün kadar yaşarlar. Daha sonra yaşlanan eritrositler, karaciğer ve dalakta fagositik hücreler tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Kırmızı kan hücreleri başlıca oksijen ve karbondioksit transportundan sorumludur.

Trombositler

Trombositler megakaryositlerden üretilen hücre parçacıklarıdır. Trombositlerin kanın pıhtılaşmasında önemli bir rolü vardır. Damar bütünlüğünün bozulduğu durumlarda hızlı bir şekilde devreye girerek hasarlı alanın kapatılması ve kanın hasarlı bölgeden akıp gitmesi önlenir. Koagülasyon sisteminin de devreye girmesi ile sağlam pıhtı oluşturulur. Tüm bu fizyolojik mekanizmaların çalışmasında trombositlerin diğer kan hücreleri, plazma komponentleri ve damarlarla ilişkisi büyük önem taşımaktadır.

Lökositler

Beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücrelerine göre daha az sayıdadır. Vücudu enfeksiyonlara karşı koruma başlıca görevlerini oluşturur. Granülositler ve mononükleer hücreler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Granülositler: Nötrofil, eozinofil ve bazofil'dir.

Mononükleer hücreler: Lenfosit ve monosit olmak üzere iki çeşittir.

PLAZMA

Kanın sıvı olan bölümüdür, su ve suda erimiş haldeki çeşitli kimyasal maddelerden (proteinler, yağlar, şekerler, vitaminler, hormonlar, mineraller, antikorlar, vd) oluşur. Çeşitli maddelerin dokulara taşınması dışında içerdiği proteinler vasıtasıyla kanın pıhtılaşması, savunma mekanizmaları ve vücut homeostazının korunmasında önemli rol oynar.

TRANSFÜZYON FİZYOLOJİSİ

TRANSFÜZE EDİLEN ERİTROSİTLERİN YAŞAM SÜRESİ

Kemik iliğinde üretildikten sonra dolaşıma salınan yeni bir eritrositin ömrü yaklaşık 120 gündür. Benzer şekilde transfüze edilen eritrositler de alıcılarda uzun bir yaşam süresi gösterebilmektedir. Ancak transfüze edilen torba içerisinde ömürlerinin değişik dönemlerindeki eritrositler bulunacağından "**eritrosit ömrü**" ile transfüze edilen "**eritrositlerin yaşam süresi**" aynı anlama gelmemektedir. Normal koşullar altında transfüze edilen eritrositlerin her gün yaklaşık % 1'i alıcıda yıkılmaktadır. Bu yıkım başlıca ömürlerinin sonuna gelmiş olan yaşlı eritrositlerin yıkılması şeklindedir. Ancak hasta/hastalığa bağlı faktörler, şekil değişiklikleri, alloantikorların varlığı gibi çeşitli faktörlerin etkisi ile transfüze edilen eritrositlerin yaşam süreleri beklenenden daha kısa olabilmektedir.

Rutin klinik kullanımda transfüze edilen eritrositlerin yaşam süresinin hesaplanması ve takibi genellikle gerekmemektedir. Bu hesaplamalar daha çok eritrositlerin saklanması veya modifikasyonu gibi çeşitli konularda yeni yöntemler deneneceği zaman deneysel amaçla yapılmaktadır. Ek olarak antikor uyumsuzluklarının bulunduğu bazı hemolitik durumlar gibi klinikte de kullanılabilir.

Eritrosit yaşam süresinin ölçülmesinde genellikle hücrelerin bir "belirteç" ile işaretlenmesine dayanan yöntemler kullanılmaktadır. Bu amaçla eritrosit prekürsörleri tarafından tutulan izotoplar kullanılabileceği gibi daha çok belirli bir miktar alikot alınması ve değişik ömür dönemlerinde olan tüm eritrositlerin işaretlenmesi yöntemi tercih edilmektedir. İdeal bir "belirteç" sadece eritrositler tarafından tutulmalı, tüm çalışma döneminde stabil kalmalı, hücrelere ve alıcılara toksik olmamalı, tekrarlayan kullanımlar için immünojenik olmamalı, eğer izotop ise yeterli ölçüm dozunda toksite oluşturmamalı, kullanımı kolay ve ucuz olmalıdır. Beklendiği gibi böyle bir "belirteç" henüz bulunabilmiş değildir. Bu amaçla izotop olarak ⁵¹Cr düşük emisyon enerjisi ve kısmen uzun yarılanma ömrü nedeni ile kullanılmaktadır. Ayrıca direkt veya indirekt "ayırıcı aglütinasyon (differential agglutination)" yöntemleri, rozet testi ve akış sitometresi de klinik uygulamalarda bu amaçla sık kullanılan yöntemler arasındadır.

Normal Kişilere Transfüze Edilen Eritrositlerin Yaşam Süresi

Yapılan çalışmalarda normal kişilere, terapötik dozda, grup uygun eritrosit transfüze edildiği zaman alıcıda eritrositlerin yaklaşık 110-120 günlük bir sürede yavaş ve düzenli olarak yıkıldığı görülmektedir. Bu durum transfüze edilen eritrositlerin alıcıda normal bir yaşam süresi geçirdiğini göstermektedir. Transfüze edilen eritrositlerin tüm yaş dönemlerinde olan eritrositleri kapsadıkları düşünülürse ömürlerinin sonuna gelen en yaşlı eritrositler yıkılmaktadır (günde yaklaşık % 1). Süreç, bu şekilde devam etmekte ve 100-120 gün sonra tüm eritrositler dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır.

Normal kişilere transfüze edilen eritrositlerin yaşam süreleri arasında cinsiyetler arasında farklılık olduğu gözlenmektedir. Erkek alıcılara transfüze edilen eritrositlerin yıkımı lineer bir azalma gösterirken kadınlara transfüze edilen eritrositlerde bu eğri lineer olmayıp arada bazı yıkım artışlarına rastlanmaktadır. Bu durum genelde menstruasyon dönemlerinde olan kayıplar ile açıklanmakta ise de yapılan değerlendirmeler başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Transfüze edilen eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırılması fizyolojik mekanizmalar aracılığı ile gerçekleşmektedir. Eritrositlerde ilerleyen yaş ile birlikte hücre morfolojisi ve içeriğinde çeşitli değişiklikler oluşmaktadır. Genç ve yaşlı

eritrositler arasındaki farklılıkları göstermeye yönelik birçok araştırma günümüzde de halen yapılmaya devam etmektedir. Transfüzyon amacı ile genç eritrositlerin (neosit) ayrılması ve bu eritrositlerin kullanımı ile özellikle sık transfüzyon gereksinimi olan hastalarda iki transfüzyon dönemi arasındaki sürenin uzatılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Rutin klinik kullanıma yansıyan tam anlamıyla başarılı denemeler henüz gerçekleşmemiş olmakla birlikte çeşitli yöntemlerle yaşlı ve genç eritrositler birbirinden ayrılabilir. Bu amaçla dansite ve volüm farklılıklarını kullanan yöntemler dışında eritropoezin baskılanması ile yaşlı eritrositlerin toplanabilmesini sağlayan çeşitli yöntemler laboratuvarlarda kullanılabilir.

Genç ve Yaşlı Eritrositler Arasındaki Farklılıklar

Yapılan çalışmalarda ortalama eritrosit hacminin (MCV) artan yaş ile birlikte azaldığı gösterilmiştir.

Eritrosit içi bazı enzim aktivitelerinde de ilerleyen yaş ile ilgili çeşitli değişiklikler oluşmaktadır. Örneğin hexokinaze; retikülositlerde yoğun olarak bulunurken hücrenin olgun eritrosit aşamasına geçmesi ile birlikte aktivitesi hızla azalmaktadır. Pyruvate kinase aktivitesinde azalma ise ilerleyen yaşla birlikte yavaş olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle hücre yaşlanmasının izleminde pyruvate kinase aktivitesi, iyi bir belirteç olarak çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır.

Yoğunluğu fazla olan (özgül ağırlığı 1.110'un üzeri) eritrosit yüzeyinin otolog IgG molekülleri ile kaplı olduğu çeşitli elüsyon testleri ile gösterilmiştir. IgG yapısındaki otoantikor, eritrositlerde bulunan terminal galactosyl yapılarına karşı gelişmiş bir antikordur. Normalde bu yapılar "membrane sialic acid" ile örtülü durumdadır. Bu yapılara, dansitesi yüksek olan eritrositlerde direkt olarak rastlanırken dansitesi düşük eritrositlerde ancak uygun proteolitik enzimlerle müdahaleden sonra rastlanmaktadır. Normalde dolaşımdaki eritrositlerin sadece % 4'ünün dansitesi 1110'dan büyüktür ve bu hücrelerde direkt antiglobulin testi (DAT) pozitif olarak saptanmaktadır. Bu gözlemlere dayanarak eritrositlerde yaşlanma ile hücre zarının progressif olarak kayba uğradığı ve normalde saklı olan bazı yapıların (cryptantigens) eritrosit yüzeyinde açığa çıktığı, bu şekilde serumda oluşan doğal antikorların bir otoantikor gibi davranarak bu eritrositlere yapıştığı ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek dolaşımdan uzaklaştırıldığı söylenmektedir.

Ek olarak eritrositlerde artan hücre yoğunluğu ile DAF ve C8-bağlayan protein kaybı arasında da bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Paroksizmal noktürnal hemoglobinürili hastalarda izlenen bu hücre yüzey proteinlerinin kaybının eritrositleri kompleman ile parçalanmaya karşı daha duyarlı hale getirdiği bilinmektedir. Bu nedenle yaşlı eritrositlerin komplemanın etkilerine daha duyarlı olduğu söylenebilir.

Transfüze Edilen Eritrositlerin Yaşam Sürelerini Etkileyen Faktörler

Splenektomi

İnsanlarda splenektomi sonrası eritrosit yaşam süresinin normal olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Splenektomi eritrosit membran defekti olan hastalarda eritrosit yaşam süresini uzatmaktadır. Ancak, defektin tipine göre yaşam süreleri arasında farklılıklar izlenebilmektedir.

Plethora

Her ne kadar transfüzyon ile plethorik olan kişilerde eritrosit yıkımının arttığı iddia edilse de bu kanıtlanmış bir bulgu değildir. Transfüzyon sonrası hematokrit oranı 0.64 gibi yüksek olan yeni doğanlarda yapılan çalışmalarda eritrosit yaşam süresinin normal olduğu gösterilmiştir.

Hemolitik Anemiler

Hemolizin ekstrensek nedenlere bağlı olduğu durumlarda transfüze edilen eritrositlerin yaşam sürelerinin kıaldığı

bilinmektedir. Eğer ekstrinsek neden bir otoantikör ise ve transfüze edilen eritrositler bu antikör açısından uygun ise transfüze edilen eritrositlerin normale yakın bir yaşam süresi gösterdiği saptanmıştır.

Hemolizin intrinsek nedenlere bağlı olduğu herediter sferositoz, hemoglobinopati ve enzim defektleri gibi durumlarda transfüze edilen eritrositlerin normal yaşam süresine sahip olmaları beklenmektedir. Herediter sferositoz ve orak hücreli anemisi olan hastalarda allojenik eritrositlerin yaşam sürelerinin normal olduğu gösterilmiştir. Talasemi major-lü birçok hastada da transfüze edilen eritrositlerin yaşam süreleri normal bulunurken daha önceden yoğun transfüzyon alan hastalarda bu sürenin kısaldığı saptanmıştır. Bu hastalarda splenektomi sonrası 1/3-5 olguda yaşam sürelerinin arttığı bilinmektedir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri olan hastalarda transfüze edilen eritrositlerin yaşam süreleri normal bulunmuştur.

Aplastik Anemi

Aplastik anemili hastalarda hastanın kendi eritrositlerinin yaşam sürelerinin kanama gibi nedenlere bağlı olmaksızın orta derecede kısaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde bu hastalara yapılan allojenik transfüzyonlarda da verici kaynaklı eritrositlerin yaşam sürelerinin kısaldığı izlenmektedir. Hastanın kendi eritrositlerinde izlenen bu durum diseritropoez ile açıklanabilirken verici kaynaklı eritrositlerde izlenen kısalmış yaşam süresinin nedeni henüz anlaşılabilmiş değildir.

Atefl

Değişik çalışmalarda ateş yapan faktörlerin eritrosit yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir. Ateş daha çok yaşlı eritrositler üzerine etki göstermekte genç hücrelerin yaşam süresini önemli ölçüde etkilememektedir.

Kanama

Eritrosit yaşam sürelerinin saptanmasında kanama varlığının bir faktör olarak değerlendirilmesi ve ölçümlerde gerekli düzeltmelerin yapılması önem taşımaktadır. Örneğin; gaita ile normalde günlük kan kaybının 0,5-2 mL arasında olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca ölçüm sırasında alınan günlük kan örneklerinin de değerlendirmeye alınması gerekmektedir.

Hipersplenizm

Çeşitli nedenlere bağlı dalağı büyüten hastalıkların varlığında transfüze edilen eritrositlerin yaşam sürelerinin kısaldığı bilinmektedir. Kronik lenfositik lösemi veya kriptojenik nedenlere bağlı dalak büyüklüğü olan hastalarda splenektomi sonrası transfüze edilen eritrositlerin yaşam sürelerinin uzadığı veya normale döndüğü gösterilmiştir.

ANEMİLERDE TRANSFÜZYON

Akut kan kayıpları sırasında azalan eritrosit kütlesi nedeni ile dokulara oksijen sunumun ani azalması yanında damar içi dolaşan kan miktarının azalması klinik tablonun şekillenmesinde büyük önem taşımaktadır. Akut kan kayıpları ve masif transfüzyon başka bölümde inceleneceği için burada bu konuya yer verilmemiştir. Aşağıda daha çok kan hacminin normal veya normale yakın olduğu durumlarda izlenen anemi ve transfüzyonun etkileri üzerinde durulacaktır.

Aneminin Fizyolojik Kompensasyonu

Dokular oksijeni depolayamadıkları için oksijenin dokulara kan aracılığı ile sürekli olarak sunulması gerekmektedir. Normal kişilerde istirahat halinde dokulara sunulan oksijen miktarı dokuların gereksiniminin birkaç kat üzerindedir. Kronik anemilerde kanın oksijen taşıma kapasitesinde oluşan azalma kardiak output artışı, kan dağılımının yeniden düzenlenmesi ve dokulara oksijen geçişini kolaylaştıran oksijen ayrılma eğrisinin sağa kaymasına yol açan 2,3-DPG düzeyinin eritrosit içinde artması gibi çeşitli faktörlerle kompanse edilmektedir.

Transfüzyonun Dolaşım Üzerine Etkisi

Normovolemik Kişiler

Kan volümünün stabil olduğu kişilere hızlı transfüzyon yapılması venöz basınçta geçici bir artışa yol açmaktadır. Transfüzyonun sonlanması ile venöz basınç hızla normale dönmekte, artan kan volümünün normale dönmesi ise birkaç saat sürmektedir.

Eritrosit süspansiyonu veya tam kan transfüzyonundan sonra kan volümünün yeniden düzenlenmesinin incelendiği çalışmaların sayısı azdır. Yaklaşık 20-40 dakikalık bir sürede 500 mL konsantre eritrosit transfüze edilen hastalarda hemoglobin, hematokrit ve bağışçı eritrosit konsantrasyonlarının transfüzyondan 24 ve 48 saat sonra yapılan ölçümlerin transfüzyondan 5 dakika sonra ölçülen değerler ile karşılaştırıldığı zaman % 10 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular kan volümünün geçici olarak yaklaşık transfüze edilen miktar kadar arttığını göstermektedir. Bazı kişilerde kan volümünde izlenen bu artışın yeniden düzenlenmesi 24 saat gibi bir süre alabildiğinden özellikle transfüzyon öncesi venöz basıncı yüksek olan kişilerde transfüzyonun yaratacağı bu etkinin yakın takip edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Böbrek Fonksiyonu Bozuk Olanlar

Böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilere transfüzyon yapıldığı zaman kan volümünde izlenen artışın yeniden düzenlenmesi daha uzun süreler alabilmektedir. Kan volümündeki artış kompanse edilemediği için transfüzyon sonrası hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış transfüzyon sonu 1-2 gün süreyle izlenemeyebilmekte ve durum transfüzyonu etkisiz olduğu (transfüze edilen eritrositlerin yıkıldığı) gibi yanlış bir yoruma yol açabilmektedir.

Dalak Büyüklüğü Olanlar

Masif dalak büyüklüğü olan hastalarda transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyinde izlenen artış beklenenden daha düşük olabilmektedir. Örneğin; dalağı normal olan veya hafif büyük olan kişilerde 1 ünite transfüzyon sonrası Hb düzeyinde 0.9 g/dL'lik bir artış izlenirken dalağı belirgin büyük olan hastalarda bu artış 0.6 g/dL düzeylerinde gerçekleşmektedir. Dalak büyüklüğü 750 gramdan fazla olan kişilerde total eritrosit kütlelerinin % 13-66'lık bir bölümünün dalakta havuzlandığı gösterilmiştir.

Transfüzyon Hızı

Dolaşım bozukluğu olmayan kişilerde transfüzyon ile oluşan kan volümü artışının ciddi bir probleme yol açması beklenmemektedir. Bir ünite transfüzyonun 1 saatlik bir sürede gerçekleşmesi yeterince güvenli bir durumdur. Bu nedenle transfüzyon hızının yakın takibi bu kişilerde gerekmemektedir. Ancak yenidoğanlar ile kan volümünün çeşitli nedenlere bağlı yüksek olduğu hastalarda transfüzyon ile oluşabilecek volüm artışının yakından izlenmesi ve gerektiğinde müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır. Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesinin gerçek sıklığı tam

bilinmemektedir. Yaklaşık 1/700 oranında gözlemlendiğini belirten yayınlara rağmen değerlendirme ve raporlama eksikliklerine bağlı oranın beklenenden düşük olduğu söylenebilir. Ortopedik cerrahi uygulanan yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada 1-2 ünite eritrosit transfüzyonlarından sonra bile % 1 oranında izlenebildiği raporlanmıştır.

Transfüzyonun Eritrosit Üretimi Üzerine Etkisi

Hayvan çalışmalarında transfüzyonun eritrosit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde insanlarda yapılan çalışmalarda da transfüzyon ile eritrosit üretiminin azaldığını gösteren bulgular elde edilmiştir. Transfüzyon sonrası eritropoetin düzeylerinin azalması, retikülosit sayılarının düşmesi ve ağır talasemili hastalarda anormal kemik ekspansiyonunun baskılanması kemik iliğinde üretimin azaldığı yönünde kuvvetli kanıtlar olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine 2005. Blackwell Publishing.
- 2- Williams Hematology 2003. Mc-Graw Hill Medical Publishing.

ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Prof. Dr. Tanju Atamer

Anemi ve Anemik Hasta Hakkında Genel Bilgi:

Anemi dolaşımda bulunan eritrosit kitlesinin veya kanın hemoglobin konsantrasyonunun azalmasıdır. Laboratuvar uygulamasında anemi tanısı için kan hemoglobin miktarının belirlenmesi gerekmektedir. Eritrosit sayımı ve kapiller hematokrit tayinleri anemi tanısı için yeterli değildir. Anemi, kandaki hemoglobin konsantrasyonunun bireyin yaş ve cinsiyetine göre olması gereken normal düzeyinin altında olmasıdır. Bu normalin alt sınırının gebelik süresince azalmış olacağı unutulmamalıdır. Anemi tanısında sık yapılan bir yanlış, hemoglobinin yaşa ve cinsiyete uygun değişikliklerinin göz önüne alınmamasıdır. Eritrosit sayısında azalma anemiye işaret edebilir ancak mikrositik anemili bazı hastalarda anemi olduğu halde eritrosit sayısı normal sınırlar içinde bulunabilir. Kandaki hemoglobin konsantrasyonunda azalma plazma hacmindeki artmaya (gebelik, makroglobulinemi, splenomegali) da bağlı olabilir. Bu durumda görece bir aneminin varlığını düşünmek gerekir. Tablo 1'de erişkinlerde anemi tanısının ölçütleri, eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonları ve hematokrit değerleri üzerinden gösterilmiştir.

Tablo 1. Erişkinde Aneminin Laboratuvar Tanısında Ölçütler		
	Kadın	Erkek
Eritrosit sayısı (x10 ⁶ /µL)	< 4.0	< 4.5
Hemoglobin (g/dl)	< 12	< 14
Hematokrit (%)	< 37	< 40

Anemili hastalarda görülebilen bazı belirti ve bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Bazı hafif veya kronik anemili hastalarda şikayet olmayabilir ve anemi rastlantı sonucu ortaya konabilir.

Tablo 2. Aneminin Belirtileri ve Bulguları	
Kalbe ait	Çarpıntı, nefes darlığı, angina pectoris, klodikasyon intermittens, kalp yetersizliği, kalpte üfürüm
Deri ve mukozaya ait	Solukluk (özellikle ağız mukozası, konjunktiva, dudak ve tırnak yatakları)
Nöromusküler	Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak uğultusu veya çınlaması, zihinsel yorgunluk, kaslarda güçsüzlük

Anemisi olan bir hastanın semptomları bazen anemiye bağlı, bazen anemiyle birlikte altta yatan temel hastalığa bağlı olabilir. Bazen anemiye bağlı önemli hiçbir semptom bulunmayabilir. Böyle hastalarda anemi, başka amaçlı bir klinik muayene sırasında, ya da laboratuvar incelemesi sonunda bir rastlantı sonucu ortaya konabilir. Aneminin semptomsuz oluşu ya uzun bir zaman içinde gelişmiş olması, veya hafif derecede olması ile açıklanabilir. Hastalarda aneminin belirti ve bulgularını sistemlere göre ayrı ayrı ele almak daha yararlı olacaktır. Buna göre şu sistemlerle ilgili belirti ve bulgular görülebilir.

ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Anemi bir kez saptandıktan sonra hangi tipte olduğunun belirlenmesi gerekir. Bu belirleme esas tanının doğru ve kolay konmasına yardımcı olur. Anemiler morfolojik ve fizyopatolojik olarak sınıflandırılırlar.

1. Fizyopatolojik Sınıflama

Anemilerin fizyopatolojik olarak sınıflanması, oluşum mekanizmalarına dayanır. Bu sınıflamada öncelikle aneminin görel ya da mutlak olup olmadığının ayırımı gerekir. Görel anemilerde total plazma hacminin artmasına bağlı olarak hemodilüsyon söz konusudur. Gebelik, makroglobulinemi, belirgin splenomegali gibi durumlarda toplam eritrosit kitlesi azalmamış olup hematolojik bir bozukluk söz konusu değildir. Ancak yine de ayırıcı tanıda dikkat çekici bir bulgu olarak karşılaşırlar. Mutlak anemilerde ise başlıca şu iki mekanizmadan biri vardır: (1) eritrositlerin yapımında azalma ve (2) eritrositlerin yıkımında artma veya kayıp. Tablo 3'de anemilerin fizyopatolojik sınıflandırılmasına ilişkin bir örnek verilmiştir.

Eritrositlerin yıkımında artmanın ön planda olduğu bütün anemilerde eritrositlerin yaşam süresinde kısalma vardır (hemolitik anemiler). Bu hastalıkların bir kısmında kemik iliğinin kırmızı dizi hücrelerinin hiperplazisi sonucunda anemi hafif olabilir (kompanse hemolitik anemi). Bir kısmında ise eritrositteki kusur hafif derecededir ve bir ilaç ya da enfeksiyon sonucunda hemoliz belirgin hale gelir (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, vd). Bu gruptaki anemilerde anormallik ya eritrositin içindedir (intrensek), ya da dışındadır (ekstrensek). Eritrositin içinde anormallik olduğu durumların paroksizmal noktürnal hemoglobüri dışında hepsi kalıtsal bozukluğa bağlıdırlar. Eritrosit dışı anormalliklere bağlı durumlarda ise mekanik kuvvetler, kimyasal etkenler ya da mikroorganizmalar, antikorlar ve eritrositlerin monosit - makrofaj sisteminde sekestre edilmeleri söz konusudur.

Tablo 3. Anemilerin Fizyopatolojik Sınıflandırılması

GÖREL ANEMİLER

Gebelik
Splenomegali
Makroglobulinemi
İntravenöz sıvılarla aşırı tedavi

MUTLAK ANEMİLER

Eritrosit Yapımında Azalmanın Ön Planda Olduğu Anemiler

Kök hücresi ya da progenitor hücrelerin bozukluğu
Aplastik anemi
Lösemi ve miyelodisplastik sendromda anemi
Saf eritrosit aplazisi
Kronik böbrek yetersizliği anemisi
Endokrin bozukluklara bağlı anemi
Konjenital diseritropoyetik anemi
DNA sentez bozukluğu
B12 vitamini eksikliği
Folik asid eksikliği
Purin veya pirimidin metabolizmasında bozukluk
Hemoglobin sentez bozukluğu
Demir eksikliği
Talassemiler

Multipl ve iyi bilinmeyen mekanizmalar

Kronik hastalık anemisi

Miyelofizik anemi

Besinsel eksikliklerle birlikte olan anemi

Sideroblastik anemi

Eritrosit Yıkımının ya da Kaybının Ön Planda Olduğu Anemiler

a) Eritrosit içi anormalliğe bağlı anemiler

- Membran kusuru: herediter sferositoz, herediter eliptositoz
- Enzim eksikliği: glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, piruvat kinaz eksikliği, porfiria

Globin anormalliği (hemoglobinopati): orak hücreli, durağan olmayan hemoglobinler

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

b) Eritrosit dışı anormalliğe bağlı anemiler

- Mekanik: - travmatik kardiyak hemolitik anemi,
- mikroanjyopatik hemolitik anemi,
- spor anemisi (hemoglobinüri)

Kimyasal veya fiziksel etkenler

İnfeksiyonlar

Antikorlara bağlı

Monosit - makrofaj sisteminin hiperaktivitesi

Akut kan kaybına bağlı anemi

2. Morfolojik Sınıflandırma

Anemilerin morfolojik olarak sınıflandırılması uygulamada kolaylıklar sağlar. Bu amaçla elektronik olarak tam kan sayımında yer alan eritrosit indekslerinden ortalama eritrosit hacmi esas alınır. Elektronik aygıtlar ile kan hücrelerinin sayısal ölçümlerinin yapılmasından başka, çeşitli eritrosit indeksleri (ortalama eritrosit hacmi = OEH, ortalama hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit dağılım genişliği gibi) de ölçülmektedir. Bu indekslerin bilinmesi anemik hastaların tanısında çok yararlı bilgiler verir.

Normal OEH 90 ± 9 fl (veya mm^3) arasındadır. Buna göre anemiler normositik, mikrositik ya da makrositik olarak sınıflandırılırlar (Tablo 4). Bununla beraber ortalama eritrosit hacminin (OEH) belirlenmesinin sınırlı olduğu durumlar vardır. Bazı hastalarda kandaki eritrosit topluluğu homojen değil de heterojen olabilir. Bu eritrosit topluluğunda boyut farklılıkları yani anizositoz olduğunda OEH tek başına yetersiz kalır. Elektronik sayıcı aygıtlar ile anizositoz eritrosit histogramından, eritrosit dağılımının genişliği (RDW: red cell distribution width) olarak belirlenir ve % olarak ifade edilir (normal değeri $\% 13 \pm 1$). Buna göre OEH'ne dayanılarak yapılan morfolojik sınıflamalarda bu eritrositlerin homojen bir topluluk (= normal RDW) ya da heterojen bir topluluk oluşturdukları (=artmış RDW) göz önünde bulundurmak bazı yararlar sağlar. RDW demir eksikliği anemisinde sıklıkla artmış bulunurken heterozigot talassemi ve kronik hastalık anemilerinde genellikle normal sınırlardadır. Bundan başka retikülositozun bulunduğu birçok durumda da RDW artışı gözlenir. Mikrositik anemilerde eritrositlerin boyutlarının küçük olmasına ek olarak sıklıkla eritrositlerin içindeki hemoglobin miktarı da azalmış olabilir. Bu durumda ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunda düşüklük saptanır ve anemi hipokrom mikrositik olarak tanımlanır. Yine eritrosit indekslerinden OEH'ne bakarak makrositoz olduğu anlaşılabilir.

Çevre kanından hazırlanan ve May Grünwald - Giemsa yöntemleriyle boyanmış preparatların deneyimli kişilerce mikroskopik olarak incelenmesi ile de aneminin eritrosit boyutuna dayalı olarak tanımlanmasını sağlar. Buna ek olarak, eritrositlere ait şekil anormalliklerinin (poikilositoz), boyanma anormalliklerinin (hipokromi, polikromazi, bazofil noktalanma), çekirdekli eritrositlerin, eritrosit içi inklüzyon cisimcikleri ya da parazitlerin varlığı ortaya konabilir. Mor-

folojik incelemede makrositler normalden büyük eritrosit (çapı >8,5 mm) olarak görülürler. İnce makrositlerde eritrosit büyük, hipokrom, OEH normal olup karaciğer hastalığında ve splenektomi sonrasında görülürler. Mikrositler normalden küçük eritrositlerdir (çap < 7,0 mm). Hipokromi eritrositlerin ortasındaki normal solukluğun artmasıdır. Bu hemoglobinin sentezindeki kusuru yansıtır.

Ayrıca çevre kanı yaymalarının mikroskopik olarak incelenmesinin, bazı özel morfolojiye sahip eritrosit hastalıklarının tanısında büyük önemi vardır. Bunlar sırasıyla ele alınacak olursa, sferositler eritrositlerin orta solukluğu kaybolmuş koyu renkte ve normalden daha küçük olarak görülürler. Sferositlerin artmış görüldüğü hastalıklar başlıca herediter sferositoz ve otoimmün hemolitik anemidir ve bunlarda sıklıkla polikromazi de vardır. Sferositler bazen az miktarda eritrosit transfüzyonundan sonra da görülebilirler. Eritrositlerin damar yatağı ya da kalb içinde travmaya uğraması sonucu parçalanarak bir kısmını kaybettiği, veya üçgen ya da miğfer biçiminde olduğu durumlarda, parçalanmış eritrositlerin ve şistositlerin varlığından söz edilir. Böyle eritrositler mikroanjiyopatik hemolitik anemilerde, talasemia majorda, trombotik trombositopenik purpurada daima görülürler. Bunların dışında fiziksel etkenlere bağlı hemolizlerde, üremide, habis hipertansiyonda da rastlanabilirler.

Eritrositlerin oval ya da elips biçiminde olduğu eliptositler, herediter eliptositozda, az sayıda da demir eksikliği anemisinde saptanırlar. Stomatositler, herediter stomatositozda; hedef hücreleri, talassemiler, hemoglobin C, E ve S, karaciğer hastalığı ve splenektomi sonrasında; damla biçiminde eritrositler idyopatik miyelofibrozu, polisitemia vera ve kronik miyeloid lösemisinin ileri dönemlerinde, talassemide; bazofil noktalanma, hemolitik anemiler, talassemiler, kurşun zehirlenmesinde; Howell-Jolly cisimcikleri splenektomiden sonra veya dalağın hipofonksiyonunda ve megaloblastik anemilerde görülen diğer önemli eritrosit şekil anormallikleridir. Orak hücresi eritrositin orak biçiminde görülmesidir ve orak hücreli anemide (Hb S hastalığı) görülür. Akantositler yüzeyinde 5-10 tane, değişik boylarda çıkıntılarının olduğu, koyu renkte boyanan hücrelerdir. Bu hücreler abetalipoproteinemi, hemolitik aneminin eşlik ettiği karaciğer hastalığı, piruvat kinaz eksikliği ve splenektomiden sonra görülebilirler.

Morfolojik sınıflamanın üstünlüğü eritrositlerin mikroskopik olarak direkt gözlemine dayanması ve demir eksikliği, B 12 eksikliği ve folik asit eksikliği gibi tedavi edilebilir türdeki anemilerin tanısına kolayca yaklaşımlarını sağlayabilmesidir. Eritrositlerin direkt olarak görülmesi OEH'ne göre sınıflamada rastlanabilen psödomakrositoz durumlarının da ortaya konmasını sağlar. Karışık yani birden fazla morfolojik değişikliklerin bir arada olduğu (örneğin, mikrositoz, makrositoz, eritrosit fragmentasyonu, vd) durumların tanınabilmesini sağlar. Bundan başka özel bir morfolojinin baskın olduğu yukarıda sayılan bazı konjenital veya edinsel anemi türlerinde ya da hastalıklarda tanı sadece morfolojik olarak konabilir.

Bütün bu ayrıntılara rağmen anemik hastanın tanısına ulaşmak sadece morfolojik sınıflama ile de olası değildir. Ayrıca mikroskopik morfolojik incelemeler zaman alıcı ve uzmanlık gerektirdiğinden bütün anemili hastalara rutin olarak uygulanamaz. Aneminin oluşum mekanizmalarına yönelik bir sınıflamayı bilmek bize bu konuda yardımcı olur. Bu nedenle anemilerin sınıflandırılmasında her iki sınıflamayı da bilmek gereklidir.

Tablo 4. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması

MİKROSİTİK ANEMİLER (OEH < 80 fl)

Sıklıkla mikrositik

- Demir eksikliği anemisi
- Talassemiler
- Herediter sideroblastik anemi

Bazen mikrositik

- Kronik hastalık anemisi
- Hemoglobinopatiler

MAKROSİTİK ANEMİLER (OEH > 100 fl)

Sıklıkla makrositik

- Folik asid eksikliği
- B₁₂ vitamini eksikliği
- DNA sentezinin kalıtsal bozukluğu
- İlaçlara bağlı DNA sentez bozukluğu

Bazan makrositik

- Hipoproliferatif anemi
- Refrakter anemi
- Miksödem
- Karaciğer hastalığı
- Hemolitik anemiler
- Akut kan kaybına bağlı anemi

NORMOSİTİK ANEMİLER (OEH 80 - 100 fl)

Sıklıkla normositik

- Hipoproliferatif anemi
- Miyelofitizik anemi
- Hemolitik anemi
- Refrakter anemi
- Hemoglobinopatiler
- Kan kaybına bağlı anemi
- Kronik hastalık anemisi
- Edinsel sideroblastik anemi

Bazan normositik

- Erken demir eksikliği anemisi
- Refrakter anemi

RETİKÜLOSİT SAYIMI VE ÖNEMİ

Yukarıdaki sınıflandırmalarda belirtilen anemilerde bilinmesi gereken önemli bir özellik de kemik iliğinin bu anemiye verdiği yanıtıdır. Normal koşullarda her gün, vücuttaki eritrositlerin % 1 kadarı retikülosit olarak adlandırılan genç eritrositlerle yer değiştirir. Retikülositler yeni doğmuş eritrositlerdir, taşıdıkları RNA artıkları, brian krezil mavisi veya yeni metilen mavisi ile supravital boyama olarak boyanırlar ve bu şekilde sayılabilirler. Retikülosit sayısı genellikle eritrositlerin yüzdesi olarak oranla ifade edilir. Normalde % 0,5-2 olarak sayılırlar ve artmış değerler kemik iliğinin eritropoyetinle uyarılmış olduğunu gösterir. Retikülosit yüzdesi, retikülosit sayısındaki artmadan olduğu kadar eritrosit sayısındaki azalmadan da etkilenir. Bu nedenle retikülosit oranını anemiye göre düzeltmek gerekir:

$$\text{Düzeltilmiş retikülosit oranı} = \frac{\text{Retikülosit yüzdesi} \times \text{Hastanın hematokriti}}{\text{Normal hematokrit}}$$

Eritrosit yapımını hesaplamada kullanılan diğer bir yöntem mutlak retikülosit sayısının hesaplanmasıdır. Bunun için retikülosit yüzdesi eritrosit sayısı ile çarpılır. Normal değerler 50,000 – 60,000 / mm³ arasındadır. Anemili bir hastada retikülosit sayısı azalmış ise, ilikte proliferasyon yetersizliği ve/veya prekürsör hücrelerin olgunlaşmasında duraklama olduğu düşünülmelidir. Retikülosit sayısı bazı elektronik kan sayımı yöntemleri ile doğrudan sayılabilmektedir.

Aneminin Fizyolojik Kompansasyonu

Aneminin bazı genel belirtileri vardır ve bunlar kanın dokulara oksijen taşıma kapasitesindeki azalma ile ilgilidir. Kan, oksijenden başka, dokulardan akciğerlere karbondioksidi taşımakta ve nitrik oksidin tüm bedende dağılımına yardım etmektedir. Anemik hastalarda bu iki gazın taşınması eritrosit sayısından etkilenmemekte ve normal kalmaktadır. Kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma ise doku hipoksisine yol açmakta ve bazı uyum mekanizmalarını harekete geçirmektedir. Bunlar hemoglobinin oksijene olan afinitesinde azalma, kalb debisinde artma, akciğer işlevinde artma, eritrosit yapımında artma ve doku perfüzyonunda artmadır. Doku perfüzyonunun artırılması, anemili hastalarda yaşamsal olmayan verici alanlardan oksijene duyarlı alıcı organlara kanın kaydırılması ile sağlanır. Bunun için bütün potansiyel kılcal damarlar kullanılır. Sonuç olarak, miyokard, beyin ve kaslar gibi oksijene daha çok gereksinim duyulan organların anemiden, ve dolayısıyla kanın oksijen taşıma kapasitesindeki düşüşten, daha az etkilenmesi sağlanır. İn-sanda kronik anemi oluştuğunda ise bu verici alanlar deri ve böbreklerdir. Deride vazokonstriksiyon ile sağlanan oksijen kısıtlamasına genellikle iyi tahammül edilir, ancak solukluk ortaya çıkar. Böbreklerde az da olsa oluşan hipoksi eritropoetin salınımını arttırır, daha fazla eritrosit yapımı uyarılır.

Anemisi olan hastalarda klinik belirti ve bulguların gelişmesinde başlıca şu beş etkenin önemi vardır: (1) aneminin derecesi, (2), aneminin gelişme hızı, (3) hastanın kalb ve akciğer işlevlerinin durumu, (4) hastanın yaşı, (5) anemiye neden olan altta yatan hastalık. Bunlar tek tek ele alınırsa, aneminin derecesi hemoglobin konsantrasyonunun düşüklük derecesidir. Ancak her zaman derin anemi daha semptomatiktir denemez, bunun aksi olduğu birçok durumlar vardır. Bundan daha önemlisi aneminin gelişme hızıdır. Yani anemi akut olduğunda belirtiler daha belirgin görülür. Kronik, sinsi gelişen anemilerde ise hemoglobin değerleri 6 g/dl 'ye indiğinde bile hasta fazla semptomlu olmayabilir. Bunun nedenleri dakikadaki nabız sayısında artma sonucu kalb debisinde artma, solunum sayısında artma ve eritrositte 2,3-difosfogliserik asid düzeyinde artma ile etkin bir uyumun sağlanmasıdır. Kalb ya da akciğer hastalığı olanlarda bu uyum sağlanamayacağı için anemi belirtileri daha erken ortaya çıkacaktır. Ayrıca koroner arter hastalığı olan bir hastada anemiye bağlı angina pectoris daha sık ortaya çıkacaktır. Çocuklarda ve gençlerde, kalb ve akciğer hastalığı yoksa, anemi semptomları daha hafiftir ya da geç ortaya çıkar. Son olarak anemiye neden olan altta yatan hastalıkla ilgili bazı belirti ve bulgular da anemi belirtilerine eklenir. Bunlar örneğin barsak ya da mideye, uterusu, böbreklere ve diğer organlara ait olabilirler.

KAYNAKLAR

1. Lux SE. Introduction to anemias. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP (Eds). Blood Principles & Practice of Hematology. Philadelphia: Lippincott Co. 1995,1383-1398.
2. Rose MG, Berliner N. Red blood cells. In: Schiffman FJ (Ed) Hematologic Pathophysiology. Philadelphia:,Lippincott – Raven Publishers, 1998, 49-96.
3. Waters HM and Seal LH: A systematic approach to the assesment of erythropoiesis. Clin Lab Haematol, 2001,23: 271-287.
4. Glader B. Anemia: General considerations. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 948-978.

KANAMALI HASTALIKLAR ve FIZYOPATOLOJİK

Prof. Dr. Bülent Zülfiyar

Hemorajik diyatezli hastalarda kanama-pıhtılaşma sistemi doğuştan veya daha sonra gelişen bazı özel durumlar sonucunda bozulmuştur. Kanamaya eğilim; damarlara, hücrelere veya enzimlere bağlı sorunlar nedeniyle gelişebilmektedir, doğumla beraber veya akiz olarak başlayıp ömür boyu devam etmektedir (1). Bu hastalarda görülen spontan kanamalar oldukça anlamlıdır. Birçok organın aynı anda etkilenmesi multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Hemorajik diyatezli hastalarda spontan kanamaların yanı sıra travmaları ve cerrahi girişimleri izleyen kanamaların durdurulamaması, hastaların kaybına veya sakat kalmasına neden olan önemli bir sorundur.

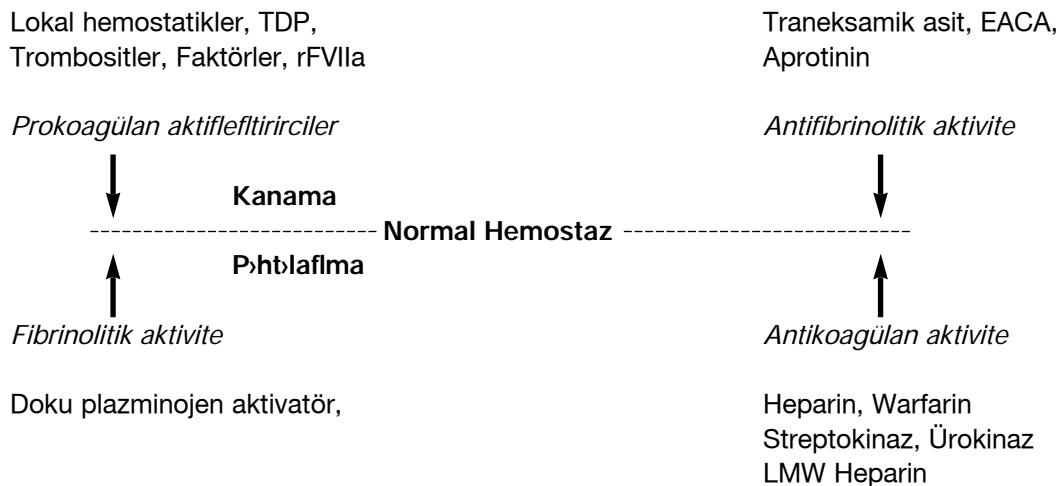
NORMAL HEMOSTAZ

Hemostaz vücudun her türlü kanamayı kendiliğinden durdurabilmesi ve kanın damarlar içinde akışkanlığının sürdürülebilmesi işlevidir. Hemostaz, kanama ve pıhtılaşmanın denge içinde işlemesiyle sağlanır. Burada 4 ana sistem (damarlar, trombositler, pıhtılaşma sistemi, fibrinolitik sistem) ve 3 tali sistem (kinin sistemi, serin proteaz inhibitörleri, komplemanlar) görev yapar (2).

Hemostaz herhangi bir damarın hasara uğraması ve yırtılması halinde onun hızla onarılması ve kanın damarlar içinde akması esasına göre planlanmıştır. Damarlarda gelişen herhangi bir hasar, subendotelyal dokunun ve kollajenlerin açığa çıkmasına, trombositlerin hasarlı bölgeye toplanmalarına neden olur. Buradan salınan tromboksan A₂ maddesi ise vazokonstriksiyonu artırarak bölgede daha fazla trombositin toplanmasını sağlar. Bunu, trombositlerdeki granüllerden adenosin difosfat (ADP) başta olmak üzere fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) gibi pek çok maddenin salınması izler. Bu ara geçirici maddeler bölgeye daha fazla trombositin birikmesiyle, bu birikim de, faktör V gibi yüzeysel pıhtılaşma faktörlerini, dolayısıyla prokoagülan aktiviteyi harekete geçirerek enzimatik reaksiyonlar sonucunda hasarlı bölgede kalıcı fibrin oluşmasıyla sonuçlanır (3). Ancak hızla sağlanan bu lokal hemostaz vücut için belirli riskler taşır. Dolayısıyla dengenin korunamaması halinde aşırı kanama ve/veya trombozla karşılaşılır.

Hemostaz, damar hasarının derecesine göre trombositler ve pıhtılaşma faktörleri aracılığıyla kontrol edilir. Ancak damar hasarı (veya yırtığı) trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin tüm çalışmalarına rağmen kapatılamazsa komplikasyonlar eklenir. Bu durumda hemostatik denge tedavisiz kurulamaz. Öte yandan damar içinde kanın akışkan özelliğini koruması için aynı anda harekete geçen etkin bir fibrinolitik sisteme de ihtiyaç vardır.

Şekil 1. Hemostaz Üzerine Etkili Faktörler ve Kullanılacak Ürünler



Trombosit hastalıkları; trombosit tıkcacının oluşamaması sonucu primer hemostaz bozukluğuna yol açarak peteşi ve mukoza kanamalarıyla seyrederek. **Pıhtılaşma bozuklukları** ise; fibrinin yeterince güçlenememesinden kaynaklanan sekonder hemostaz bozukluğuna neden olarak derin hematoma, eklem içi kanamalar ve hematüri ile seyrederek.

HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI

Primer Hemostaz Bozuklukları

- 1) Trombositlerin sayısal ve konjenital veya akkiz gelişen kalitatif bozukluklarını,
- 2) Hereditör ve akkiz damar bozukluklarını,
- 3) Pıhtılaşma faktörlerine ait bozuklukları kapsar.

Ciltteki morarmalar, peteşiler, küçük kesiklere bağlı uzayan kanamalar, burun kanamaları, diş eti kanamaları, menoraji ve mide-barsak kanamaları trombosit fonksiyon bozukluklarının en önemli belirtileridir. Tipik bulgu peteşiyel kanamalardır. Peteşiler gruplar halinde görülür ve simetrik bir dağılım gösterebilir. Tanıda en önemli test trombosit sayısının yanı sıra, periferik kan yaymasında trombositlerin sayılarının ve birbirleriyle birleşmelerinin değerlendirilmesidir. Kanama zamanı ise; hem trombosit hem de damar endotel fonksiyonlarını belirlemede kullanılır. Trombositlerin agregasyonu, salınımı ve trombosit otoantikörlerinin varlığı yeni kullanıma giren bazı testlerle tanınabilmektedir. Deri ve mukoza kanamaları olan bir hastada trombosit sayısının belirgin şekilde düşük olması trombositopenik kanamayı gösterir. Trombosit sayısının normal olması veya trombosit sayısı ile uygunsuz şiddette kanamalar görülmesi ise trombosit fonksiyon kusurunu düşündürür.

TROMBOSİTOPENİLER

Hemostazın güvenilir bir şekilde işlenmesi trombositlerin 150 – 400.000/µl arasında olmasını gerektirir. Bu sayı kemik iliğinde trombositlerin üretimini ilgilendiren bozukluklar veya diğer hastalıkların kemik iliğini etkilemesi sonucunda değişiklikler gösterir. Başlıca nedenleri şunlardır:

1. Trombosit Yapım Kusurları

Kemik iliğinin primer hastalıkları olan lösemi, lenfoma, myelodisplastik sendrom ve aplastik anemilerde; TAR sendromu, Fankoni anemisi, Bernard-Soulier sendromu gibi konjenital bozukluklarda; kemik iliğini dolaylı olarak etkileyen tümör metastazları, osteoporoz, myelofibroz, değişik virüs enfeksiyonları ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak trombositopeni görülür.

2. Trombopoezin Yetersiz Olması

Kemik iliğinde megakaryositler normal hatta artmış olmasına rağmen olgunlaşmalarında ve dolaşıma geçişlerinde yetersizliğin söz konusu olduğu B 12 veya folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde, myelodisplastik sendromda, paroksizmal nokturnal hemoglobinüride, alkol ve bazı ilaçların alınması hallerinde yetersiz trombopoeze bağlı trombositopeni görülür.

3. Trombosit Dağılım Bozuklukları

Kanda bulunan trombositlerin 1/3' ünden fazlası dalakta bekler. Dalağı büyüten tüm fizyolojik ve patolojik durumlar, dalaktaki kan miktarının artışına ve periferik kanda trombositopeniye neden olur. Splenomegali aynı zamanda trombositlerin yıkımını da hızlandırır.

4. Trombosit Yıkımında Artışlar

Değişik immünolojik nedenlerle trombositler dalak ve karaciğer gibi organlarda tutularak yıkımları hızlanır ve yaşam süreleri kısalır. Bu durumların başında idyopatik trombositopenik purpura, yenidoğanın izoimmün trombositope-

nisi gelir. Bunun yanı sıra pek çok virüs, bakteri ve parazit enfeksiyonu, bağ doku hastalıkları, ilaçlar ve transfüzyonlar trombositopeniye neden olur. Bunların yanı sıra trombotik trombositopenik purpura, hemolitik-üremik sendrom, enfeksiyonlar, DIC, gebelik, heparin kullanımı immünolojik olmayan trombositopenilere neden olmaktadır.

İdiyopatik Trombositopenik Purpura (ITP)

Henüz kesin nedenin bilinmediği bu immünolojik tablo akut ve kronik form gösterir. Akut tipler; çoğunlukla 2-5 yaş arasındaki çocuklarda, çoğunlukla 1-3 hafta kadar önce geçirilen viral enfeksiyonlardan sonra trombosit sayısının aniden düşmesi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan yaygın cilt ve mukoza kanamalarıyla başlar. Çoğu kendiliğinden remisyona girmesine rağmen %1-2 kadar olgu hayati kanamalar nedeniyle kaybedilebilir (4). Kemik iliği incelenmesinde megakaryositlerin arttığı, trombosit ebatlarının büyüdüğü dikkati çeker. Hastalığın enfeksiyonlar esnasında trombositlere bağlanan immün komplekslerin ve antijenlerin periferik kandaki trombositleri yıkması sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu olgularda trombosit antikorları artmaktadır (5).

Çoğu vaka tedavisiz düzelerken, ağır seyreden riskli olgular; intravenöz immüno globulin (IVIG), kortikosteroidler, immüno süpresiv ilaçlar kullanılarak, plazma değişimi, stafilokokkal protein A ile plazmanın ekstrakorpüsküler immüno adsorpsiyonu sağlanarak veya splenektomi yapılarak tedavi edilir (6). Kronik olgular; çoğunlukla ileri yaşlarda, kadınlarda görülür ve zaman zaman kanama şikayetlerine neden olur. Bu olgularda sebat eden trombositopeni kortikosteroidlere iyi cevap vermektedir. Dirençli olgulara ise splenektomi yapılır.

Yenidoğanın İmmün Trombositopenisi

Fetusun trombosit antijenlerinin anneleri immünize etmesi ve annelerde gelişen antikorların plasenta yoluyla bebeğe geçmesiyle, genellikle ilk doğan bebeklerde görülen trombositopenilerdir (7). Doğumda normal olan bebekte birkaç saat içinde peteşi, purpura gibi cilt kanamaları başlar, trombosit sayısı 30.000/ μ l'nin altına düşer. Çoğu hasta kafa içi kanama sonucu kaybedilir (8). Tedavide amaç kafa içi kanamaların önlenmesidir. Antenatal dönemde kortikosteroidler, IVIG verilebilir. Postnatal dönemde trombosit sayısı 30.000/ μ l'nin üzerinde seyreden ve semptom vermeyenlerin tedavi edilmesi gerekmemektedir. Ancak kanama bulgusu veren ve değerlerin daha da düştüğü olgulara uygun trombosit süspanسیونu verilmelidir.

Hemolitik Üremik Sendrom

Klinik olarak mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliğiyle tanınan hemolitik üremik sendrom (HUS), çoğunlukla enfeksiyonları takiben gelişir. Böbrek damarlarındaki zedelenmeler, intravasküler hemolizi başlatarak damarlarda endotel hasarlarına ve fibrin birikimlerine neden olurlar. Pek çok yönüyle trombotik trombositopenik purpuraya benzer.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

Trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik bozukluklar, ateş ve böbrek bozuklukları ile 1924 yılında Moschowitz tarafından tarif edilmiştir (9). Trombosit ve fibrinlerden oluşan mikrotrombüsler pek çok organın arteriollerini ve kapiller kan damarlarını tıkar. Bu özellik DIC'de de görülmesine rağmen en önemli fark, bu tıkaçların fibrinden çok trombositlerden oluşmasıdır. Damar endoteli; ilaçlar, virüs ve bakteriler tarafından hasara uğratılabilir. Hastalığın patogeneğinde; bazı predispozan faktörlerle oluşan immün kompleksler (I), endotel tarafından kana salınan F.VI-II-vWF bileşimlerinin damarların içinde tromboz oluşturması (II), hasara uğramış damar endotelinin trombosit ve pıhtılaşma faktörleriyle olan ilişkisindeki değişikliklerin sonucunda fibrinolizisin duraksayıp, trombozun devam etmesi (III), endotel hasarlarının neden olduğu prostoglandin I.2 sentez eksikliği (IV), etkin olmaktadır. Hastalık daha çok orta yaşlarda, gebelik, viral enfeksiyonlar, ilaç kullanımları ve otoimmün bozukluk esnasında ortaya çıkmaktadır. Hemostaz testleri normal olup, sadece fibrin yıkım ürünleri hafif artmıştır. Kortikosteroidler, antiagregan ilaçlar ve immüno süpresiflerle tedavi edilir (10).

TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI

1. Konjenital Trombosit Fonksiyon Bozuklukları (Trombositopatiler)

Nadir görülen bu bozukluklar trombosit adezyonuna (vWH, Bernard-Soulier sendromu), agregasyonuna (Glanzmann tromboastenisi), sekresyonuna (Storage Pool Eksikliği) ve diğer nedenlere (May-Hegglin anomalisi, Hermansky-Pudlak sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Chediak-Higashi sendromu) bağlı olarak gelişebilmektedir.

Von Willebrand Hastalığı

Faktör VIII'in büyük molekülü kısmı olan von Willebrand faktörün (vWF) sayısal ve kalitatif bozukluğu ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren, hafif kanamalarla seyreden hemostaz bozukluğudur. Dr.Erich von Willebrand tarafından 1926 yılında 5 yaşındaki bir kızda görülen ağır kanamanın müşahedesıyla tarif edilmiştir (11). Hastalık deri-mukoza kanamalarının daha fazla olduğu klinik bulgularla ve kanama zamanında uzama, vWF ve ristosetin kofaktör düzeyinin azalmasıyla teşhis edilir. Yaralanmalarda vWF; trombositlerde bulunan GpIb reseptörüyle ilişkiye girerek trombositlerin aktifleşmelerini ve subendotele yapışmalarını sağlar. vWH'da ise; trombositler hasarlı damar endoteline yapışamadıkları için sık sık burun kanamaları, menoraji, mide-barsak kanamaları, travma ve cerrahi girişimleri takiben uzun süren kanamalar görülür (12,13). Hastalarda F.VIII:vWF düzeyinin yanı sıra kompleksin diğer bölümü olan F.VI-IIc düzeyinde de azalma olabilir. ABO kan gurubu vWF üretimi üzerine doğrudan etkilidir. A, B, AB kan gurubu olanlarda O gurubundan olanlara göre daha yüksek oranda vWF bulunur. vWF plazma düzeyi; aynı zamanda bir akut faz reaktanı olmasından ötürü stres hallerinde, gebelikte, cerrahi işlemleri takiben yükselebilmektedir. Bu da hastalığın tanısını geciktirmektedir. Laboratuvar olarak; kanama zamanı, PT, aPTT, F.VIIIc, vWF:Ag, vWFR:Co, trombosit fonksiyon testleri, multimerik vWF analizleri yapılmalıdır. Hastalığın tip I, tip IIa, tip IIb, tip III ve psödoplatelet tipi bulunmaktadır. Tedavide vasopressin (DDAVP), kriyopresipitat, vWF konsantreleri veya vWF kapsayan faktör VIII konsantreleri kullanılmaktadır (14).

Bernard-Soulier Hastalığı

İlk kez 1948 yılında tanınmıştır. Trombositlerin GpIb/IX reseptör proteininin bozukluğu sonucunda trombositlerin normal membran yapısı değişime uğramış, trombositler irileşmiştir (15). Erken yaşlardan itibaren başlayan değişik şiddetli deri, mukoza kanamaları (diş eti, burun kanaması, purpura, menoraji ve mide barsak kanamaları) yaş ilerledikçe azalmalar gösterir. Kanama zamanında uzama, trombosit sayısında hafif azalma, periferik kan yaymasında düzensiz ve iri trombositlerin görülmesiyle tanınır. Kemik iliğinde megakaryositler sayıca normaldir. Heterozigot geçiş gösteren tiplerinde; iri trombositler ve hafif kanamalar görülürken, homozigot tipler; kanamalarla seyrederek ve trombositopeni, trombositlerin morfolojileri ve fonksiyonlarında anormallik bulunur. Tedavisi supportiftir. Demir tedavisi, ağır kanamalarda ise eritrosit transfüzyonları yapılır. Trombosit süspansiyonlarının yararı yoktur. Son yıllarda rF.VII kullanılarak kanamalar durdurulabilmektedir (16).

Glanzmann Tromboastenisi

İlk kez 1918 yılında Glanzmann tarafından tanımlanan ve herediter hemorajik tromboastenisi olarak adlandırılan hastalık, trombositlerin membranındaki IIb/IIIa glikoproteininin doğuştan itibaren eksik olduğu, otozomal ressesif geçiş gösteren trombosit fonksiyon bozukluğudur (17). Bu glikoprotein; fibrinojen, vWF ve fibronektin köprüsü ile trombositlerin agregasyonunu sağlar. Hastalık hafif morarmalardan ağır kanamalara kadar değişik seyir gösterir. Burun ve diş eti kanamaları, menoraji, küçük kesiklerin dahi aşırı kanaması gibi klinik bulgular verir (18). Ancak derin kas ve eklem içi kanamalar görülmez.

Tanı kriterleri; kanamaların farklı ölçülerde olması (I), otozomal ressesif geçiş göstermesi ve belirgin klinik bulguların sadece homozigot olgularda görülmesi (II), kanama zamanında uzama (III), trombositlerin sayı ve morfolojilerinin normal olması (IV), trombositlerin ADP, trombin, kollajen ve adrenaline karşı agregasyon ve pıhtı retraksiyonu vermemesi, aksine ristosetine ve bovin vWF'ya karşı normal agregasyon vermesi (V) ile tanı konur.

Hastalara ağır kanama hallerinde trombosit süspansiyonları verilir. Verilecek olan normal trombositlerin GpIIb ve GpIIIa proteinlerine ve HLA gruplarına karşı kolaylıkla otoantikör gelişebileceği göz önüne alınarak iyi, ancak dikkatli bir supportif tedavi yapılmalıdır. Son yıllarda rF.VII kullanılarak bu hastalarda görülen kanamalar durdurulabilmektedir (19).

Storage Pool Eksikliği

Trombositlerde bulunan farklı granüller değişik uyarılarla değişik maddeler salgılayarak bir takım olayların başlamasını sağlarlar. Uyarılan trombositler depolanmış ADP ve ATP salgılayarak agregasyona zemin hazırlarlar (20). Herediter Storage Pool Eksikliklerinde trombosit fonksiyonları bozularak morarma, menoraji, burun kanaması ve operasyon sonrası kanamalar görülür. Bu hastalıkta da; kanama zamanı uzar, ADP ve adrenaline karşı agregasyon cevabı hiç verilmeyen, kollajene karşı azalma saptamır. Trombositlerin sayı ve morfolojileri çoğunlukla normaldir. Tanı; elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarla konulabilir. Trombositlerin alfa granüllerindeki bozukluk periferik kan yaymasında trombositlerin gri renkli görünmesine neden olur. Bu nedenle hastalık **herediter gri** trombosit sendromu olarak adlandırılır. Burun kanaması, menoraji, kolay morarmalar gibi hafif kanama bulguları vardır. Burada da trombositopeni, kanama zamanında uzama, trombosit faktör 4 (PF4) salınışında ve trombosit agregasyonunda bozulma gözlenir. Herediter araziidonik asit ve prostoglandin sentez bozuklukları da storage pool eksiklikleri arasında kabul edilir. Burada siklooksijenaz ve tromboksan sentezleri bozulmuştur. Trombositlerin ADP, adrenalin, kollajen ve araziidonik asite karşı agregasyon cevapları ve pıhtı retraksiyonları bozulmuştur.

2. Akkiz Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Üremi başta olmak üzere böbrek hastalıkları, disproteinemi ve karaciğer hastalıkları, lösemi ve myeloproliferatif hastalıklar, bypass ameliyatları, değişik ilaçlar (heparin, aspirin, nonsteroid antiinflamatuarlar, bazı antibiyotikler, dekstren ve kardiyovasküler ilaçlar), DIC, trombosit antikörleri ve akkiz vWH hallerinde trombosit fonksiyonları bozulabilir. Bunların hepsinde de mekanizmalar değişik olmasına rağmen ağır kanamaların yanı sıra tromboz dahi görülebilmektedir. Öte yandan ağır travmalar sonrası yapılan masif transfüzyonların da trombosit fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir. Bunda uzun süre 4-6 °C' de bekletilen ve transfüze edilen kanlarda yaşam yeteneklerini yitirmiş trombositlerin bulunması veya aşırı kan verilmesi (masif transfüzyon) sonucu mevcut trombositlerin dilüe olması rol oynar.

DAMAR BOZUKLUKLARI

Değişik derecede seyreden damar bozukluklarının en önemli belirtisi peteşi ve purpuralardır. Daha az olmakla beraber mide-barsak ve burun kanamaları da görülür. Herediter ve akkiz olabilirler. Herediter olanlar arasında; herediter hemorajik telenjiektazi (değişik bölgelerde bulunan telenjiektazilerin kanamalarıyla karakterizedir), Ehlers-Danlos sendromu (damarlar ve deri aşırı incelmıştır, kolaylıkla kanar, eklemlerde hareket açıklığı artmıştır), Marfan sendromu, Osteogenesis imperfekta, dev hemanjiom ve hamartomlar yer alır.

Akkiz damar bozuklukları daha sık görülür. Peteşi, purpura gibi kanamalara ve trombozlara eğilim vardır. Paraproteinemilerde (hiperviskozite ve damar geçirgenliği artışına bağlı cilt ve organ kanamaları görülür), amiloidozda (damar cidarındaki birikim sonucu spontan kanamalar ve tromboza eğilim görülür), otoimmün hastalıklarda, enfeksiyonlarda, bir çok ilacın kullanımına bağlı olarak veya değişik psikolojik durumlar sonucunda damarlar bozulabilir. Bunun yanında hipertansiyon, diyabet, Cushing hastalığı, eklampsi, senil purpuralarda damar geçirgenliğinin artışı ve fibrin depolanması sonucu damarlar bozulabilir. Peteşi ve ekimozun yanı sıra tromboz ile kendini belli eder.

Sekonder Hemostaz Bozuklukları

Akan kanın jel şekline gelmesi ve kan akımının durarak hemostazın sağlanması oldukça kompleks bir sistemin işlemesi sonucunda gerçekleşir. Bu sistemde rol alan pıhtılaşma faktörlerinin defeklerinde hemostaz bozulur. Hemostaz;

- 1) Faktörlerin sentezinin azalması,
- 2) Pıhtılaşma şemasının aksi yönünde işlev yapan anormal moleküllerin yapılması,
- 3) Pıhtılaşma faktörlerinin kaybı veya aşırı tüketimi,
- 4) Faktörlerin, inhibitörler veya antikorlarla inaktive edilmeleri sonucunda bozulur.

Pıhtılaşma bozukluklarının çoğu herediter geçiş gösterir. Ancak, K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı, kanamalar, DIC, antikoagülan veya değişik ilaçların kullanımı sonucu akkiz olarak da gelişebilir.

FAKTÖR EKSKLİKLERİ

Faktör I (Fibrinojen)

Karaciğerde yapılan, pıhtılaşmada anahtar rolü olan büyük moleüllü bir glikoproteindir. Suda eriyebilen bu madde trombin yardımı ile fibrine dönüşerek pıhtılaşmanın gerçekleşmesini sağlar. Dolaşımda 200-400 mg/dl oranında bulunur. Bunun hiç bulunmaması (afibrinojenemi), eksik olması (hipofibrinojenemi) ve fonksiyon bozuklukları (disfibrinojenemi) değişik derecelerde kanama bozukluklarına neden olur.

Afibrinojenemi; otozomal ressesif geçiş sonucu gelişen bu herediter hastalıkta (21) hafif travmalar bile ağır kanamalarla seyreder, yara iyileşmeleri gecikir. İlk belirti göbük kordonu kanamasıdır. Ayrıca, spontan dalak rüptürü, kafaiçi kanaması, epistaksis, mide-barsak kanamaları, menorajiler görülebilir (22). PT, aPTT, rezonans trombografi (RT), TT testleri bozuktur.

Hipofibrinojenemi; otozomal ressesif yolla geçer. Kan düzeyi 20-100mg/dl civarındadır. Travmalara bağlı kanamalar sık görülmez. En önemli özelliği göbük kordonu kanamasıdır. Akkiz formu ise DIC, karaciğer hastalıkları ve trombolitik tedaviler esnasında gelişir.

Disfibrinojenemi; fibrinojenin yapısal değişikliği sonucunda fibrin kusurlu olarak şekillenmiş olur. Konjenital (otozomal dominant geçiş) veya akkiz tipleri (karaciğer hastalıkları gibi bazı nedenlere bağlı olarak) bulunur. Trombin zamanı uzar. Fibrinojen eksikliği veya bozukluklarında plazma kaynaklı fibrinojen preparatlarının yanı sıra kriyopresipitat kullanılabilir.

Faktör II (Protrombin)

Karaciğerde K vitamini varlığında yapılan bu madde aktifleşip trombine dönüştüğü zaman pıhtılaşma şemasının değişik dönemlerinde görev yapar. Nadir görülen konjenital protrombin eksikliklerinde (*Hipoprotrombinemi*) plazma düzeyi %2-%50 arasında değişiklik gösterir. Faktör VII, IX, X, protein C ve S birlikte eksik olabilir (23). Mukoza ve derin doku kanamaları görülür (24). PT ve aPTT testleri uzamış olarak bulunur. *Disprotrombinemi;* K vitamini eksikliklerinde, karaciğer hastalıklarında, varfarin kullananlarda, antikor varlığı hallerinde gelişir. Kanamalarla seyreder. Tedavide taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantreler (PCC) kullanılır.

Faktör V (Proakselerin)

Protrombinin trombine dönüşümünde kofaktör olarak rol oynar. Yarı ömrü kısadır. Karaciğerde ve megakaryositlerde yapılır. Toplam miktarın %20 kadarı trombositlerde bulunur. Konjenital F.V eksikliği milyonda bir görülür. Aktivitenin %10'un altına indiği olgularda mukoza kanamaları (burun kanaması, mide-barsak kanaması, menoraji), göbük kordonu kanaması, merkezi sinir sistemi ve derin doku kanamaları görülebilir. Faktör VIII eksikliği ile birlikte bulunabilir. Faktör V Leiden gibi tek başına eksiklikleri tromboz açısından risklidir. Eksiklik hallerinde taze donmuş plazma, kriyopresipitat, PCC kullanıldığı gibi trombosit süspansiyonları da verilebilir. Aktivitesinin %20-25'lere yükseltilmesi kanamaları durdurmada ve cerrahi girişimlerde yeterli olmaktadır.

Faktör VII (Proconvertin)

Pıhtılaşmanın ekstrensek yolunda rol alan faktör VII karaciğerde üretilir, yarı ömrü 5 saat kadardır. Makrofajlarda ve damar endotel hücrelerinde üretilen doku faktörü (DF) ile temas ettiğinde aktifleşir. Bu kompleks (DF:VIIa) pıhtılaş-

mayı başlatır. Herediter ve otozomal ressesif yolla geçen faktör VII eksiklikleri 1/500.000 sıklıkta görülür. Aktivitenin %1' in altında olduğu olgularda derin hematoma, hemartroz gibi ağır kanamalar, %5' in üstünde olan olgularda ise mucoza kanamaları görülür. Tedavide taze donmuş plazma, aPCC, plazma ve rekombinant kaynaklı faktör VII preparatları kullanılır. Konjenital faktör VII eksikliklerinde, inhibitörlü hemofililerden oldukça düşük dozlarda rFVIIa (20-25ug/kg) kullanımı yeterli olmaktadır (25).

Faktör VIII

Pıhtılaşmanın önemli bir ögesi olan faktör VIII, kanda vWF ile birleşik olarak bulunur. Bunun %1-2 kadarını pıhtılaşmayla ilgili kısım olan ve karaciğerde yapılan F.VIIIc, geri kalan kısmını da megakaryositlerde ve endotel hücrelerinde yapılan FVIII:vWF oluşturur (26). Travmanın neden olduğu doku hasarını takiben vWF, FVIIIc'nin hızla hasarlı alana taşınmasını sağlar. F.VIIIc; hasarlı bölgede F.IXa, iyonize Ca ve fosfolipitlerle birlikte F.Xa'nın oluşumunu sağlar. Plazmada 50-150 U/L oranında bulunan F.VIII hızla yıkılabilen, yarı ömrü 8-14 saat olan prokoagülan bir glikoproteindir. Her 10.000 kişiden birinde görülen faktör VIII eksikliğine **Hemofili A** hastalığı denir (27,28). Başta kas-eklem kanamaları olmak üzere, kafaiçi, mide-barsak, boyun bölgesinde olan hayati kanamalara da neden olabilir. Kanamalara zamanında müdahale edilmemesi kronik dejeneratif artropatlere, sakatlıklara hatta ölümlere neden olabilmektedir. Tedavide plazma ve rekombinant kaynaklı F.VIII preparatları, vasopressin, antifibrinolitik ilaçlar kullanılmaktadır. Hala TDP kullanılan yerler bulunmaktadır. Virüs ve prion kontaminasyonları, İnhibitör gelişme riski tedavide duyarlı olunan konulardır.

Faktör IX

Pıhtılaşmanın intrinsek yolunda görev yapan F.IX karaciğerde K vitaminine bağlı olarak yapılır. Faktör VIII ve XI tarafından aktifleşerek FXa'nın oluşumunu sağlar. Yarı ömrü 24 saat olan F.IX eksikliğine **Hemofili B** hastalığı denir, 1/100.000 sıklıkta görülür. Klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi ilkeleri hemofili A ile aynıdır. Kanamaların nispeten daha hafif seyrettiği hemofili B olgularında kullanılan ürünlere karşı inhibitör gelişme riski çok daha düşük, ancak inhibitöre bağlı klinik tablolar daha çok immün kompleks hastalıkları şeklindedir.

Faktör X

Pıhtılaşma şemasının her 2 yolunda da protrombinin trombine dönüştürülmesi işlemde faktör X'un yanısıra faktör V, iyonize Ca ve fosfolipitler rol almaktadır. Faktör X vitamin K varlığında karaciğerde yapılır. Yarı ömrü 40-45 saattir. Konjenital eksikliği otozomal ressesif geçiş gösterir. Her yaşta değişik şiddette kanamalar görülürken, operasyon sonrası kanamalar oldukça ciddi seyreder (29). Akkiz faktör X eksikliği; amiloidoz, akut solunum yolu enfeksiyonları ve lösemilerde görülebilir (30). Tanı PT, aPTT uzunluğu ve spesifik faktör düzeyi tayini ile konulur. Tedavide taze donmuş plazma, aPCC kullanılır. Aktivitenin %15-20' ye yükseltilmesi yeterlidir. Rekombinant F.X yapım çalışmaları sürmektedir.

Faktör XI

Karaciğerde yapılan bu protein bir kontak faktördür. F.XII ve HMWK tarafından aktifleşerek pıhtılaşmanın başlangıç aşamalarında yer alan faktör IX' un aktifleşmesinde rol alır. Herediter otozomal ressesif geçiş gösteren F.XI eksikliğine **Hemofili C** veya **Rosendal sendromu** da denilir. Yüz binde bir görülür (31). Aktivitesinin %15'in altına indiği olgularda özellikle cerrahi girişimlerden ve travmalardan sonra ağır kanamalar görülür. Hemostaz için %20-30 düzey yeterli olmaktadır. Hastaların PT testleri normal, aPTT testleri ise uzamış olarak bulunur. Kanama ve trombin zamanları normaldir. Faktör XI'in yarı ömrü 60-80 saat olup, eksiklik hallerinde TDP veya plazma kaynaklı faktör XI konsantreleri kullanılır (32). Küçük cerrahi girişimler için F.XI düzeyinin %30'un, major cerrahi işlemlerde ise %45'in üzerinde tutulması gerekmektedir (33).

Faktör XII

Karaciğerde yapılan ve kontakt faktör olan bu protein, kallikrein tarafından aktifleşerek F.XI'i aktifleştirir. Yarı ömrü 40-60 saat arasında değişmektedir. Eksikliklerinde kanamadan ziyade miyokart enfarktüsü, tromboemboliler gibi tromboz artışı görülmektedir. Çoğunlukla cerrahi girişimlerden önce yapılan rutin analizlerde normal PT ve uzamış aPTT testleriyle kendini belli eder.

Faktör XIII

Bir bölümü karaciğerde, diğer bölümü trombositler, plasenta, prostat gibi değişik dokularda üretilen F.XIII pıhtılaşmanın son basamağı olan fibrinin stabilize olmasını sağlar. Yarı ömrü 120 saat civarındadır. Konjenital eksikliği; 5 milyonda bir görülen, otozomal resesif, herediter bir bozukluktur (34). Homozigot tipler göbek veya sünnet yeri kanamaları, kafa içi kanamaları, hemartroz, menoraji ve travmalardan 36 saat sonrasında bile başlayabilen ağır kanamalarla seyrederken, heterozigot tiplerde kanama sık görülmez. F.XIII yara iyileşmesinde ve düşüklerin önlenmesinde de rol alır (35). Faktör XIII lösemi, karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları ve skleroderma da akkiz olarak eksik olabilir. Hemostaz testlerinin tümü normal bulunmasına rağmen trombin zamanının uzaması ve spesifik F.XIII düzeyinin düşük bulunmasıyla tanı konur. Tedavisinde taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve plazma ve son yıllarda üretilen rekombinant kaynaklı faktör XIII konsantreleri kullanılmaktadır. Bunlar kanamalarda 50-75 U/kg, koruyucu amaçlı olarak 4-6 hafta arayla 10-20 U/kg dozlarında kullanılırlar.

Prekallikrein

Karaciğerde yapılır. Aktif şekli olan kallikrein; F.XII'yi, kinin ve kompleman sistemini, F.VII'yi aktifleştirmede rol alır. Çok azı serbest halde dolaşırken, %75'i HMWK'e bağlı olarak bulunur. Otozomal dominant ve resesif geçiş gösterir. Eksikliklerinde ağır kanama bulgusu görülmez, ancak trombotik olaylar ve damar geçirgenliğinde bozukluklar görülür, aPTT belirgin olarak uzamıştır.

Kininojenler (High Moleküler Weight Kininojen-HMWK)

Kallikrein tarafından kininlerin salınmasını takiben faktör XI ve XII'nin aktifleşmesinde kofaktör olarak rol oynar. Eksikliklerinde derin ven trombozları, akciğer embolileri saptanır. Uzamış olan aPTT'nin normal plazma ilave edildiğinde normalleşmesi ile tanınır. Eksikliğinde; cerrahi girişimlerde veya travma sonrası ürün kullanımına gerek bulunmamaktadır

«NH«B«TÖRLER (Dolaflan Antikoagülanlar)

Genellikle endojen olarak yapılan, immünoglobulin yapısındaki bu maddeler pıhtılaşma sistemini ve pıhtılaşma testlerini değişik derecelerde bozarak klinik belirtilere neden olurlar.

Spesifik Faktör «nhibitörleri

Kan transfüzyonu sonrası veya destek amaçlı pıhtılaşma faktörü verilmesini takiben oluşan bu maddeler, karşı oldukları pıhtılaşma faktörünün aktivitesini bozarlar. Daha önceden faktör eksikliği bulunmayan kişilerde romatizma veya malign hastalıklar esnasında ve ilaç reaksiyonları sonrası inhibitörler gelişebilir. Kendiliğinden düzelme ihtimali bulunan bu durumların mortalitesi %20'lere kadar yükselebilmektedir. Başta faktör VIII olmak üzere, F.IX, X, vWF, XI, VII ve II'ye karşı inhibitör gelişebilir (36). Klinik olarak spesifik faktör verilmesine rağmen kanamaların durdurulamaması ve verilen destek amaçlı ürünün yarı ömrünün kısalması ile tanı konulur. PT, aPTT testlerinde anormallikler bulunur. Normal faktör VIII aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör miktarına **1 Bethesda ünitesi (BU)** denir. İnhibitör bulunan hastalara verilen pıhtılaşma faktörleri, inhibitör titrajının artışına neden olmaktadır. Bu olgularda tedavi; kanamaların durdurulmasına yönelik (I), inhibitörlerin tamamen yok edilmesine yönelik (II), veya kanamadan korumaya yöne-

lik (III), olmak üzere 3 şekilde yapılır. Bu hastalarda görülen kanamaların tedavisinde immünosüpresif ilaçlar, plazmaferez ve pıhtılaşma sistemini bypass yolla etkileyen ilaçlar (aPCC ve rekombinant FVIIa) kullanılmaktadır.

Nonspesifik İnhibitörler (Lupus Antikoagülanlar)

Bunlar özel olarak faktörlere karşı çalışmazlar. Ancak bunlar tromboz, fetal düşükler, trombositopeni ve otoimmün hastalıklara eşlik ederler. Bunlar arasında poliklonal bir madde olan lupus antikoagülanlar (lupus like antikoagülanlar –LLA- olarak kabul edilen) ilk kez sistemik lupus hastasında gösterilmesine rağmen AIDS, değişik enfeksiyonlar, ilaç reaksiyonları, düşükler ve lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte bulunabilmekte veya kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda aPTT uzamış, PT (bazen uzar) normal bulunur. Normal plazma eklenerek yapılan karıştırma (mixing) çalışmalarında uzamış aPTT normalleşmez. Hastaların bazılarında protrombinin baskılanmasına bağlı olarak kanama görülmesine rağmen, çoğunlukla trombozla karşılaşmaktadır. LLA; protrombinaz kompleksi inhibe ederek pıhtılaşma üzerinde etkili olur (37). Öte yandan pıhtılaşmayla ilgili olmayan antikardiyolipin antikorlardaki artışlar da trombotik olaylara neden olmaktadır (38).

Tablo 1. Anamnezde Hemostaz Bozukluğunu Düşündürecek Belirtiler

1. Her biri önemli olan semptomlar
 - Peteşiler
 - Vücutta yaygın hematom
 - Ameliyatlarda aşırı kanama
 - Hemartroz
 - Göbek kanaması
2. En az ikisi varsa veya beraber bulunuyorsa önemli olan semptomlar
 - Epistaksis
 - Metroraji
 - Lokal hematom
 - Gastrointestinal kanama
 - Hematüri
 - Beyin kanaması
 - İğne yerlerinden kanama
 - Subkonjunktival kanama
3. İlaç kullanımı
4. Geçirilen tromboembolik komplikasyonlar
5. Ailede kanama veya tromboembolik komplikasyonların bulunması

Tablo 2. Hemostaz Bozukluklarında Kullanılan Testler

- | | |
|---|-------------------------|
| 1. Protrombin zamanı (PT) | 9. D-dimer |
| 2. Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) | 10. Fibrin monomerleri |
| 3. Trombin zamanı (TT) | 11. Antitrombin |
| 4. Fibrinojen | 12. Plazminojen |
| 5. Reptilaz veya trombinkoagülaz zamanı | 13. Protein C ve S |
| 6. Ekstremsel faktörler | 14. APC-direnci |
| 7. İntrensek faktörler | 15. Hiperhomosisteinemi |
| 8. Faktör XIII | 16. Protrombin varyantı |

Tablo 3. İkinci Basamak Hemostaz Testleri

1. Ayarlanmış kanama zamanı (in vivo)
2. Tromboelastografi
3. Rezonans trombografi
4. Trombosit agregasyon testleri
5. İn vitro kanama zamanı (trombosit fonksiyon analizörü)

Tablo 4. Replasman İçin Kullanılacak Plazma ve Rekombinant Kaynaklı Ürünler

1. Trombosit süspansiyonları	8.F.IX konsantreleri
2. Taze donmuş plazma-TDP	9.F.VII konsantresi
3. Viral arındırılma yapılmış plazma-VAP	10. Antitrombin
4. Fibrinojen	11. F.XIII konsantresi
5. Protrombin kompleks konsantreleri-PCC	12.Rekombinant Protein C
6. F.VIII/vWF konsantreleri	13. FEIBA (aPCC)
7. F.VIII konsantreleri (plazma/rekombinant)	14. Rekombinant F.VIIa

KAYNAKLAR

1. Zülfikar B. Kanamaya eğilimi olan hastalar. Yeni Faktör Dergisi 2003; 6:25-27.
2. Harmening DM, Lemery LD. Introduction to hemostasis. In: Harmening DM, ed. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Philadelphia: FA Davis Co; 1997:481-508.
3. Ratnoff OD. Hemostatic mechanisms: why hemophiliacs bleed. In:Forbes CD, Aledort LM, Madhok R, eds. Hemophilia. London: Chapman Hall Med; 1997: 7-20.
4. Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L. Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood: definition, management, and prognosis. Semin Thromb Hemost 2003; 29:595-603.
5. Chu XX, Hou M, Peng J, Zhu YY, Ji XB, Wang L, Zhang F, Ma DX. Effects of IgG and its F(ab')₂ fragments of some patients with idiopathic thrombocytopenic purpura on platelet aggregation. Eur J Haematol 2006; 76:153-9.
6. Imbach P, Kuhne T, Muller D, Berthold W, Zimmerman S, Elalfy M, Buchanan GR. Childhood ITP:12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). Pediatr Blood Cancer 2005; Aug 5 (Epub)
7. Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. Curr Hematol Rep 2006; 5:55-63.
8. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. Clin Perinatol 2004; 31:1-14.
9. Aksay E, Kiyani S, Ersel M, Hudaverdi O. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute ischemic stroke. Emerg Med J 2006; 23:e51.
10. Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Mansouri Taleghani B. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Vox Sang 2006; 90:245-54.
11. Ruggeri Zm. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. Thromb Haemost 2003; 1:1335-42
12. Owens S, Baglin T. Recurrent haematomas of the thigh: a case of von Willebrand's disease presenting to a sports clinic. Br J Sports Med. 2000; 34:122-123.

13. Krebs M, Meyer B, Quehenberger P, et al. Massive postoperative intramuscular bleeding in acquired von Willebrand's disease. *Ann Hematol.* 2002; 81:394-396.
14. Zülfikar B. Desmopressin asetat (DDAVP) hakkında bilgiler. *Yeni Faktör Bülteni.* 2000, 3:5.
15. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Khargan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91:4397-4418
16. Peters M, Heijboer H. Treatment of patient with Bernard-Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost.* 1998; 80:352.
17. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: The spectrum of clinical disease. *Blood* 1990; 75:1388-95
18. Kara A, Yarali N, Fisgin T, Duru F. Spontaneous haemothorax: an uncommon presentation of Glanzmann thrombasthenia. *Acta Paediatr.* 2002; 91:1139-1140.
19. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzman thrombasthenia. *Blood.* 1999; 94:3951-3953.
20. White GCII. Platelet physiology and function. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (Suppl 1):53
21. Al-Mondhiry H, Ehmann WC. Congenital afibrinogenemia. *Am J Hematol* 1994; 46:343-347.
22. Shima M, Tanaka I, Sawamoto Y, et al. Successful treatment of two brothers with congenital afibrinogenemia for splenic rupture using heat- and solvent detergent- treated fibrinogen concentrate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 19:462-465.
23. Brenner B, Tavori S, Zivelin A, et al. Hereditary deficiency of all vitamin K dependent procoagulants and anticoagulants. *Br J Haematol.* 1990; 75:537-542.
24. Strijks E, Poort SR, Renier WO, et al. Hereditary prothrombin deficiency presenting as intracranial haematoma in infancy. *Neuropediatrics.* 1999; 30:320-324.
25. Roberts H, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of haemostasis. In: Beutler E, et al, eds. *Williams Haematology.* New York: Mc Graw Hill Med Pub; 2001:1409-1434.
26. Higuchi M, Antonarakis SE, Kasch L, et al. : Molecular characterization of mild - to - moderate hemophilia A : detection of the mutation in 25 of 29 patients by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, 88 : 8307 - 8311.
27. Memorandum. Prevention and control of haemophilia. *Bull WHO.* 1991; 69: 17 – 26.
28. Levine PH. Clinical manifestations and hemophilias A and B. In: Colman RW, Hirst J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* Philadelphia: J.B. Lippincott; 1987: 97 - 111.
29. Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M et al. Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Br J Haematol.* 1998; 102:626-628.
30. Carter C, Winfeld DA. Factor X deficiency during treatment of relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Lab Hematol.* 1998; 10:225-228.
31. Bolton Maggs P. Factor XI deficiency. *Balliere's Clin Hematol.* 1996; 9:355-368.
32. Richards EM, Makris MM, Cooper P, Preston FE. In vivo coagulation activation following infusion of highly purified factor XI concentrate. *Br J Hematol.* 1997; 96:293-297.
33. Manucci PM, Bauer K, Santagostino E, et al. Activation of the coagulation cascade after infusion of factor XI concentrate in congenital deficient patients. *Blood.* 1994; 84:1314-1319.
34. Berliner S, Lusky A, Zivelin A, Modan M. Hereditary factor XIII deficiency. *Br J Haematol.* 1984; 56:495-505.
35. Rodeghiero R, Castaman GC, DiBona E, et al. Successful pregnancy in a woman with congenital factor XIII deficiency treated with substitute therapy. *Blut.* 1987; 55:45-48.
36. Feinstein DI: Immun coagulation disorders. In: Colman RW, et al (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994:881-893.
37. Shapiro SS, Thiagarajan P, DeMarco L. Mechanism of action of the lupus anticoagulant. *Ann NY Acad Sci.*

1981; 370:359.

38. Harris EN, Boey ML, Macworth-Young CG, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983; 2:1211-1217

KAN ÜRÜNLERİ

- Panel -

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Gürol Emekdağ

*Panelistler: Uzm. Dr. Abdurrahman Kara
Dr. Armağan Aksoy
Dr. Nuri Solaz*

ERİTROSİT BİLEŞENLERİ

Uzm. Dr. Abdurrahman Kara

Tam kandan plazmanın ayrılarak kalan eritrositleri ihtiva eden değişik işlemlerden geçen veya geçmeyen kan komponentidir.

- Bunlar
- Eritrosit süspansiyonu (ES)
 - Ek solüsyonlu eritrosit süspansiyonu (SAGM, ADSOL, NUTRİCEL)
 - Buffy-coat' u ayrılmış Eritrosit süspansiyonu
 - Yıkanmış eritrosit süspansiyonu
 - Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu
 - Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu

Bu ürünlerin ayrıca kullanım amacına bağlı olarak ışınlanmış veya sitomegalovirüs (CMV) yönünden negatif olanları da vardır.

1- ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Tam kandan plazmanın ayrıldığı ve herhangi bir işlem yapılmaksızın hazırlanan kan ürünüdür.

Bu ürünün hematokriti 0.65-0.75 arasındadır. Her bir ünite de, en az 45 gram hemoglobini içermelidir. Bir ünite kandaki eritrositlerin tümünü içerir. Özel bir işlem uygulanmadıysa, lökositlerin büyük bir kısmı (yaklaşık $2.5-3.0 \times 10^9$) ve kullanılan santrifügasyon metoduna bağlı olarak değişen miktarda trombosit üründe kalır. Hemoglobini yükseltmek için kullanılan temel kan ürünüdür.

2- EK SOLÜSYONLU ERİTROSİTLER (SAGM, ADSOL, OPTİSOL, NUTRİCEL)

Tam kanın, santrifügasyon yöntemiyle plazmasının ayrılması ve kalan eritrositlere uygun besleyici bir solüsyonun ilave edilmesiyle hazırlanır. Bu kan ürününün hematokriti, ek solüsyonun özelliğine, santrifügasyon yöntemine ve kalan plazmanın miktarına bağlıdır. Ancak 0.70' ı geçmemelidir. Her bir ünite, en az 45 gram hemoglobini içermelidir. Lökositlerin büyük bir kısmı (yaklaşık $2.5-3.0 \times 10^9$) ve değişen miktarda trombosit üründe kalır.

Hazırlama temel antikoagulan solüsyonu CPD'dir. Ek solüsyonlar genellikle suda çözülmüş sodyum klorür, adenin, glukoz ve mannitol içerir ayrıca sitrat, mannitol, fosfat ve guanozin içerenleri de vardır. Ek sıvının hacmi 80-110 ml arasında olabilir. İşlem, donasyondan sonraki maksimum üç gün içinde ve tek bir basamakta tamamlanmalıdır. Tam kanın santrifüj edilmesinden sonra eritrositler ve plazma ayrılır. Eritrositlerin üzerine ek solüsyonun dikkatlice karıştırılarak eklenmesiyle elde edilir.

3a- BUFFY COAT UZAKLAŞTIRILMIŞ ERİTROSİTLER

Tam kandan plazma ve buffy coat ayrılması ile hazırlanan üründür.

Bir ünitesinin hematokriti 0.65-0.75'dir. Her bir ünite, minimum 43 gram hemoglobini içerir. Lökosit içeriği 1.2×10^9 ünitenin, ortalama trombosit içeriği 20×10^9 ünitenin altındadır.

Hazırlama tam kandan santrifügasyondan sonra; plazma ve 20-60 ml buffy coat ayrılmasından sonra geri kalan eritrositlerden oluşur. Hematokrit 0.65-0.75 arasında olacak şekilde yeterli miktarda plazma eritrositlere geri verilir.

3b- EK SOLÜSYONLU BUFFY COAT UZAKLAŞTIRILMIŞ ERİTROSİTLER

Tam kanın santrifügasyonundan sonra; plazma ve buffy coat kısmının ayrılması ve geri kalan eritrositlerin uygun besleyici bir solüsyonla karıştırılmasıyla hazırlanır.

Bu komponentin hematokriti, ek solüsyonun özelliğine, santrifügasyon yöntemine ve kalan plazmanın miktarına bağlıdır. Ancak 0,70' ı geçmemelidir. Her bir ünite, işlem sonunda 43 gram hemoglobini içerir.

4- YIKANMIFİ ERİTROSİTLER

Tam kandan santrifüjle plazmanın ayrılması geri kalan eritrositlerin izotonik bir solüsyonla yıkanmasıyla hazırlanır. Bu ürün de plazma, lökosit ve trombositlerin büyük çoğunluğunun uzaklaştırıldığı bir eritrosit süspansiyonudur. Kalan plazma miktarı yıkama protokolüne göre değişecektir. Kanın hematokriti klinik gereksinimlere göre ayarlanabilir. Her bir ünite de işlem sonunda en az 40 gram hemoglobin içerir.

İşlem, eritrositlere soğuk (+4°C) serum fizyolojisinin ardından eklenmesi-santrifüjden sonra supernatantın uzaklaştırılmasıyla gerçekleştirilir. Kapalı sistem değilse işlem tercihen soğutmalı santrifüjlerde yapılır. Ürün 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Kan ve kan ürünlerine karşı alerjisi olanlarda; komplemana bağlı immün hemolizi olanlara; PNH'lı hastalara kan takılacaksa uygulanır.

5- LÖKOSİT AZALTIMIFİ ERİTROSİTLER

Eritrosit süspansiyonundan lökositlerin büyük bir kısmının uzaklaştırılması ile elde edilen üründür. Lökositlerin %99,9'u tutularak, sayının 1×10^6 /üniteden altına indirilmesi hedeftir. Bir ünite de ortalama lökosit sayısı $0,05 \times 10^6$ kadar olabilir. Her bir ünite de en az 40 gram hemoglobin bulunmalıdır.

İşlem adhezyonu prensibiyle veya filtrasyon teknikleri ile çalışan filtreler kullanılarak yapılır. Hasta başı filtrasyon yerine depolama öncesi filtrasyon tavsiye edilmekte olup, kan bağışını takiben 48 saat içinde yapılmalıdır.

Kana karşı ikiden fazla non-hemolitik ateş reaksiyonu olanlara kan takılırken, bu komponent, lökosit antikorlarına sahip olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda ya da lökosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon gelişmesini önlemek amacıyla kullanılır. CMV bulaşının önlenmesinde; CMV negatif kanın alternatifi (Lökosit sayısının 5×10^6 altı) olarak kullanılabilir.

6- DONDURULMUŞ ERİTROSİTLER

Tam kandan ayrılan eritrositlerin, tercihen donasyondan sonraki 7 gün içerisinde, soğuktan koruyucu bir solüsyon (gliserol) kullanılarak dondurulması ile hazırlanan komponenttir. Kullanılmadan önce dondurulmuş hücreler eritilir, yıkanır ve izotonik NaCl solüsyonu yada eritrositler için uygun bir solüsyonla süspansiyon edilerek kullanılır. Dondurulduktan sonra yeniden hazırlanan eritrositler, protein, lökosit ve trombositten fakirdir. Hazırlanmış her bir ünite minimum 36 gram hemoglobin içermelidir.

Dondurulmuş eritrositlerin hazırlanması için genelde iki temel teknik kullanılır. Biri yüksek gliserol (%40 w/v) tekniği ile hazırlanmış komponent -60 °C ile -80 °C arasında saklanır, diğeri düşük gliserol (%17 w/v) tekniği ile hazırlanmış olan komponent ise, buhar fazlı sıvı nitrojen içinde -140 °C ile -150 °C arasında saklanır. Bu koşullarda 10 yıl muhafaza edilebilir.

7- IŞINLANMIFİ ERİTROSİTLER

İmmünoşüpresif tedavi alanlar, ağır immün-yetmezlik sendromlu çocuklar ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar gibi immün sistemi yetersiz hastalarda kana bağlı fatal graft versus host reaksiyonunu önlemek için yapılır. Ayrıca intrauterin transfüzyonda kullanılan kanlar, aile üyeleri arası transfüzyon ve HLA-uyumlu komponent transfüzyonu durumlarında kanlar ışınlanmalıdır.

Lenfositler iyonize radyasyona maruz bırakılarak proliferasyon yeteneklerini kaybeder. Bu işlem, diğer kan komponentlerine ciddi bir zarar vermez ve bu nedenle ışınlanmış komponent tüm hastalarda güvenle kullanılabilir.

Işınlama dozu 25 Gray'den az ve 50 Gray'den fazla doz almamalıdır. Her bir radyasyon kaynağı için uygulama zamanı standardize edilmeli ve izotopun kaybı dikkate alınarak belli aralarla yeniden ayar edilmelidir.

Eritrositler alındıktan sonraki 14 gün içerisinde ışınlanabilir ve ışınlandıktan sonra kan torba tipine göre en fazla 28'inci gününe kadar saklanabilir. Işınlama sonrası eritrositlerden potasyum çıkışının artması nedeniyle, bu hücreler rahim içi ya da masif neonatal transfüzyon için kullanılacaksa ışınlamadan sonraki 48 saat içinde kullanılmalıdır.

8- SİTOMEGALOVİRUS(CMV) ÇERMEYEN KAN KOMPONENTLERİ

Sitomegalovirus (CMV), kan komponentlerinin transfüzyonu ile sık olarak bulaşabilen enfeksiyöz etkenlerdendir. Hastalık bulaş riski, mono- ve polinükleer lökosit içeren taze kan ürünleriyle en yüksektir. CMV enfeksiyonu sağlıklı kişilerde genellikle asemptomatiktir. Antikor standart tarama testleriyle enfeksiyondan genellikle 4-8 hafta sonra gösterilebilirler. Enfeksiyon yaygın olduğundan tarama testi daha önce seronegatif olan donör kanlarında bile her seferinde tekrarlanmalıdır.

İmmün durumu sağlam kişilerde bu virüs, genellikle klinik olarak anlamlı bir enfeksiyona yol açmazken bazı hastalarda özellikle daha önce virüse maruz kalmamış olanlarda ağır, hatta öldürücü olabilir:

- Transplant alıcıları;
- Ağır immün yetmezliği olan hastalar;
- Fetüs (rahim içi) transfüzyon;
- Anti-CMV negatif gebe kadınlar;
- Düşük doğum ağırlıklı prematürel ve yenidoğanlar.

Bu hastalar, CMV enfeksiyon riskini en aza indirmek üzere işlem görmüş veya seçilmiş komponentler almalıdır. Anti-CMV negatif donörlerden hazırlanan komponentlerin ya da lökosit azaltılmış ürünlerin kullanımı, CMV bulaşını ve immün yetmezliklerinde CMV hastalığı gelişme riskini anlamlı ölçüde azaltır. Bununla beraber akut enfeksiyonun erken döneminde CMV viremili nadir olgulardan bulaşın hiçbir yöntem ya da işleme tamamıyla önlenmesi mümkün değildir.

ERİTROSİT BİLEŞENLERİNİN KULLANIM SÜRESİ

Torbadaki antikoagülasyon sıvısına ve yapılan işleme göre değişir göre değişir.

CPDA-1 : Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenin olanlarda 35 gün.

CPD : Citrate-Phosphate-Dextrose olanlarda 21 gün.

ACD : Acid-Citrate-Dextrose olanlarda 21 gün.

SAGM, ADSOL, OPTİSOL, NUTRİCEL : Saline(NaCl)- Adenin-Glucose-Mannitol değişik oranlarda olan ek solüsyonlar da kanlar 42 gün saklanır.

TAHİMA

Kullanılan taşıma sistemleri maksimum 24 saatlik ulaşım süresinin sonunda ısının

+10 °C'yi aşmayacağını garanti etmelidir. Soğutucusu olmayan araçlar ile yapılan taşıma için soğutulmuş ve yalıtılmış taşıma kapları kullanılmalıdır.

1- ERİTROSİT SÜSPANSİYONUNDAKİ KALİTE KONTROL

Kontrol Edilecek Parametreler	Kalitenin Gerektirdiği Sonuç	Kontrol Sıklığı	Kontrol Yetkisi
Hacim	280 + 50 ml	Tüm ürünlerin %1'i	İşlem lab. (Kan Merk.)
Hct	0,65 - 0,75	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.
Hb	En az 45 g / ünite	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.
Saklama sonundaki hemoliz	RBC kitlesinin < %0,8'i	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.

2- ERKTROSCT SÜSPANSYONU (ek solüsyonlu) KALCTE KONTROL

Kontrol Edilecek Parametreler	Kalitenin Gerektirdiği Sonuç	Kontrol Sıklığı	Kontrol Yetkisi
Hacim	Kullanılan sisteme göre tanımlanmıştır	Tüm ürünlerin %1'inde	İşlem lab. (Kan Merk.)
Hct	0,50 - 0,70	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.
Hb	en az 45 g / ünite	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.
Saklama sonundaki hemoliz	RBC kitlesinin < %0,8'i	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.

3- ERKTROSCT SÜSPANSYONU (Buffy coat uzaklafltırılmış) KALCTE KONTROL

Kontrol Edilecek Parametreler	Kalitenin Gerektirdiği Sonuç	Kontrol Sıklığı	Kontrol Yetkisi
Hacim	250 + 50 ml	Tüm ürünlerin %1'i	İşlem lab. (Kan Merk.)
Hct	0,50 - 0,70	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.
Hb	En az 43 g / ünite	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.
Lökosit sayısı / ünite (Filtre kullanılmış ise)	< 1,2 x 10 ⁹ < 1 x 10 ¹⁰ / ünite	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.
Saklama sonundaki hemoliz	RBC kitlesinin < %0,8'i	Her ay 4 ünite	Kalite kontrol lab.

4- ERKTROSCT SÜSPANSYONU (Yıkandı) KALCTE KONTROL

Kontrol Edilecek Parametreler	Kalitenin Gerektirdiği Sonuç	Kontrol Sıklığı	Kontrol Yetkisi
Hacim	250 ml	Her ünite	İşlem lab. (Kan Merk.)
Hct	0,65 - 0,75	Her ünite	Kalite kontrol lab.
Hb	en az 40 g / ünite	Her ünite	Kalite kontrol lab.
Saklama sonundaki hemoliz	RBC kitlesinin < %0,8'i	Her ünite	Kalite kontrol lab.
Final supernatantdaki protein içeriği	< 5 g / ünite	Her ünite	Kalite kontrol lab.

TROMBOSİT VE PLAZMA BİLEŞENLERİ

Dr. Arman Aksoy

TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI

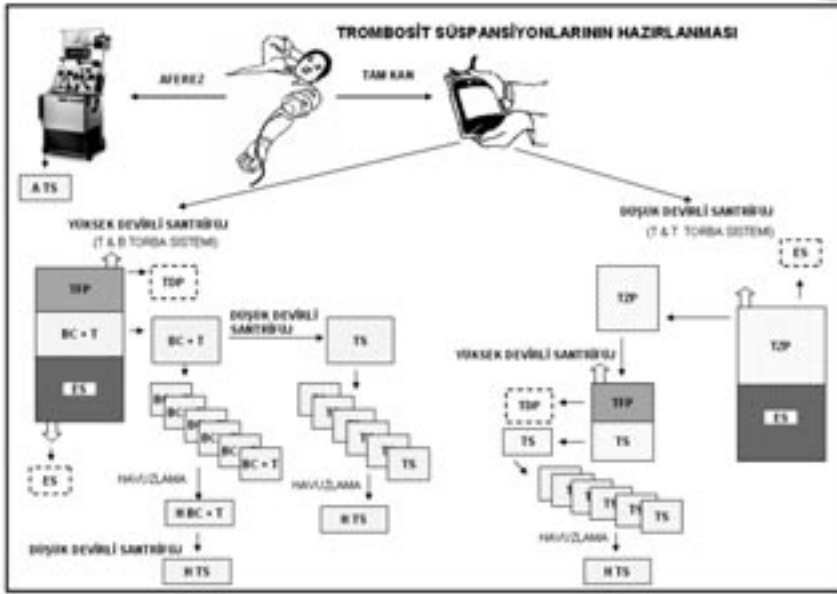
Trombositlerin fizyolojik özelliklerine ilişkin araştırmaların tarihçesi 1850'li yıllara kadar uzanmaktadır (1). Transfüzyon tıbbındaki gelişmelere paralel olarak 1950'li yıllardan itibaren tam kandan trombosit bileşenlerinin hazırlanmasına yönelik çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (2, 3). 1960'lı yıllarda trombosit süspansiyonlarının kanamalı kanser hastalarında yaşamı uzattığı gösterilmiştir (4). Transfüzyon tıbbı tarihinde 1969 yılı, trombosit transfüzyonu açısından önemli bir kilometre taşı olmuştur; Murphy ve Gardner trombositlerin oda ısısında daha uzun süre saklandığını göstermişlerdir (5). Bunu izleyen yıllarda trombosit aferezinin de klinik uygulamalara girmesi ile trombosit süspansiyonları, transfüzyon pratiğinin vazgeçilmez unsurlarından biri haline gelmiştir.

Trombosit Süspansiyonlarının Hazırlanması

Trombosit süspansiyonu hazırlanması amacıyla kan bağıışı alınıyorsa kan bağıışçısı seçimi yapılırken genel unsurların yanı sıra bu ürüne özgü olarak dikkat edilmesi gereken bazı özellikler vardır. Kan bağıışçısı trombosit fonksiyonlarını olumsuz etkileyen ilaçları kullanmamış olmalıdır (aspirin, piroksikam vb) (6). Ayrıca aferez yolu ile trombosit süspansiyonu hazırlanacak donörlerin kan trombosit değerleri en az $150 \times 10^9 / L$ olmalıdır (7). Aferez işlemine özgü olarak kan bağıışçısının enfeksiyon tarama testleri, bağıış öncesinde yapılarak test sonucu uygun olan donörler afereze alınmaktadır. FDA kurallarına göre her aferez uygulaması öncesinde tarama testlerinin yapılması esastır, ancak istisnai bir durum olarak tek bir hastaya yönlendirilmiş ve sadece bu hasta için sık aferez bağıışı yapması gereken kan bağıışçılarının enfeksiyon tarama testlerinin 30 gün süre ile geçerli olduğu belirlenmiştir (8). Tromboferez işlemi ile tam kan bağıışı veya tek bir eritrosit aferezi (beraberinde plazma ve/veya trombosit toplanmış veya toplanmamış olsun) arasındaki sıklık en az 48 saat olmalıdır. Tam kan bağıışı, aferezle eritrosit toplanması ya da aferez sırasında eritrositlerin geri verilmemesi durumları ile sonraki tromboferez arasındaki süre en az 1 ay olmalıdır (6).

Trombosit süspansiyonu esasen tam kandan veya aferezden olmak üzere iki farklı yöntemle elde edilebilir. Tam kandan trombosit hücrelerinin santrifügasyon yöntemiyle ayrıştırılması sonucu elde edilen bileşen; *Random Donör Trombosit Süspansiyonu* veya *Tam Kan Türevi Trombosit Süspansiyonu* olarak adlandırılır. Aferez işlemi ile elde edilen bileşen ise *Aferez Trombosit Süspansiyonu* veya *Tek Donör Trombosit Süspansiyonu* olarak adlandırılır (9). Tam kanın santrifügasyonu aracılığıyla iki farklı yöntemle trombosit süspansiyonu elde etmek mümkündür. Top&Top torba sistemine alınmış olan tam kanın düşük devirli santrifügasyonu ile eritrositler çöktürülür, üstte yer alan ve trombosit hücrelerini içeren plazma ayrılır. Bu şekilde elde edilen süpernatant plazma *Trombositten Zengin Plazma (TZP)* olarak adlandırılır. TZP yüksek devirli santrifügasyona tabi tutulunca içindeki trombositler çöker ve trombositten fakir plazma ayrılarak trombosit süspansiyonu elde edilmiş olur. *Top & Bottom torba sistemi* kullanılarak alınmış olan tam kanın yüksek devirli santrifügasyonu ile eritrositler ile plazma arasında yer alan *Buffy Coat* (trombosit ve lökosit hücrelerini içeren) hücre katmanı ayrılır. Buffy Coat tek başına veya aynı kan grubundan 4-6 adet buffy coat havuzlanarak hızlı devirle tekrar santrifüj edilirse trombositler ayrılır (10).

Şekil 1.'de trombosit süspansiyonu eldesinde kullanılan yöntemler şematize edilmiştir.



fiakil-1. Trombosit süspansiyonu eldeinde kullanılan yöntemler

Kısaltmalar: ATS: Aferez Trombosit Süspansiyonu; TDP: Taze Donmuş Plazma; TFP: Trombositten Fakir Plazma; BC+T: Buffy Coat+Trombosit; TS: Trombosit Süspansiyonu; ES: Eritrosit Süspansiyonu; HTS: Havuzlanmış Trombosit Süspansiyonu; HBC+T: Havuzlanmış Buffy Coat+Trombosit; TZP: Trombositten Zengin Plazma.

Trombositten zengin plazma +20 °C ve +24 °C arasındaki ısıda en fazla 24 saat beklemiş bir ünite tam kan santrifüj edilerek; plazmada yeterli sayıda trombosit ve tanımlanmış düzeye indirilmiş eritrosit ve lökosit sayısı içerecek şekilde hazırlanır (6). Trombositten zengin plazmadan hazırlanan trombosit süspansiyonu 50-70 ml plazma içerir (6). *Buffy Coat*'dan hazırlanan trombosit süspansiyonları trombositten zengin plazmadan hazırlanan trombosit süspansiyonlarına göre daha az lökosit içerirler, bunların da içeriğinde düşük miktarda plazma veya torba sisteminin özelliğine göre uygun bir besleyici solüsyon vardır (6).

Trombosit süspansiyonu hazırlanmasına olanak veren ve bu amaçla lisans almış çeşitli aferez cihazları vardır. Bu cihazların çalışma teknikleri ve elde edilen ürünün plazma hacmi, trombosit ve lökosit içeriği birbirlerine göre farklılıklar göstermekle birlikte klinisyenlerin taleplerini yeterli düzeyde karşılayacak kalitede trombosit süspansiyonlarının hazırlanmasına olanak verirler (9). Aferez ile elde edilen ürünün verimi kan bağışçısının değerleri ve cihazın özelliklerine bağlı olarak değişir (11).

Trombosit Süspansiyonlarının Özellikleri ve Saklama Koşulları

Trombosit süspansiyonları özel saklama koşullarına gereksinim duyan ürünlerdir. Trombositlerin canlılıkları ve hemostatik etkinliklerinin sürekliliği ortamdaki oksijen ve pH ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle trombositlerin saklandığı kan torbaları özel gaz geçirgen torbalardır. Saklama esnasında yeterli oksijen alabilmeleri için sürekli ajite edilmeleri gereklidir. Süspansiyon hareketsiz olarak tutulduğu takdirde trombosit hücrelerinin laktat yapımı artar ve bu durum ortamın pH'ının düşmesine neden olur. pH düşmesi trombositlerin morfolojilerini olumsuz etkiler (12). Trombositlerin canlılığını sürdürmesi için ortamın optimal pH seviyesi 6,4-7,4 arasında olmalıdır (9). Ortamın pH seviyesi düştüğü zaman trombositler şişip küreselleşirler, diskoid morfolojilerini kaybederler ve parçalanırlar (13).

Eritrositlerden farklı olarak, trombositler soğuğa maruz kaldıkları takdirde morfolojileri, fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri olumsuz etkilenir (12). Bu nedenle trombosit süspansiyonları en ideal 22 ± 2 °C ısı koşullarında saklanırlar (6).

Optimal ısı ve ajitasyon ortamını sağlayan ajitörlü inkübatör cihazları, trombosit süspansiyonlarının stoklanması

için en uygun koşulları sağlamaktadır.

Trombosit transfüzyonu sonrasında özellikle 5 günden eski ürünlerde sepsis olgularının sık görüldüğünün anlaşılması üzerine FDA, 1983 yılında aldığı karar gereğince 5 günden 7 güne çıkarttığı trombosit süspansiyonu kullanım süresini, 1985 yılında güncelleyerek yeniden 5 güne indirmiştir (14). Günümüzde Avrupa Konseyi rehberinde trombosit süspansiyonlarının raf ömrü 5 gün olarak tanımlanmıştır⁶. Bununla birlikte, trombosit süspansiyonlarının bakteriyel kontaminasyon açısından bakteriyel kültür sistemleri (BacT/ALERT) ile izlendiği ülkelerde raf ömrü 7 gün olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemde; üründen 3-5 ml örnek alınarak kültür şişesine ekim yapılmakta ve kültür makinesinde 7 gün inkübasyona bırakılarak, bilgisayarlı otomasyon sistemi ile üreme izlenmektedir⁽¹⁵⁾. Plazma ile resüspanse edilmiş 5 ve 7 gün tazelikteki trombosit süspansiyonlarında hücre viabiliteleri arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir (16). Özel inhibitörler içeren ek solüsyonlarla torbadaki trombositlerin yaşam sürelerinin 14 güne kadar uzatılabildiğini gösteren çalışmalar da vardır (17).

Trombosit süspansiyonları depolama işleminden sonra havuzlandıysa en geç 6 saat içinde transfüze edilmelidir. Depolama işleminden önce havuzlama yapıldıysa bu şekilde elde edilen ürün 5 gün süreyle saklanabilir (9).

Gerekli durumlarda trombosit süspansiyonlarında lökosit azaltma işlemi yapılabilir. Bu amaçla özel filtreler kullanılır. Lökosit filtrasyonu yapılacaksa tercihen ürün elde edildikten sonra ilk 6 saat içinde işlem gerçekleştirilmelidir (6). Trombosit transfüzyonlarından sonra tekrarlayan transfüzyon reaksiyonu olan hastalar için yıkanmış trombosit süspansiyonları hazırlanabilir. Aynı şekilde anti-IgA antikoru hastalara IgA taşımayan bir donör bulunamadığı takdirde yıkanmış trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu gerekebilir. Yıkama işlemi ile ürünün trombosit hücre içeriği %10-20 oranında fire vermektedir (6).

Trombosit süspansiyonlarının taşınması mümkün olduğunca saklama koşullarında olmalıdır (6).

Trombosit Süspansiyonlarının Kalite Gereklilikleri

Trombosit transfüzyonu sonrasında istenilen tedavi etkinliğinin sağlanması trombosit süspansiyonun içerdiği hücrelerin viabilitesi ve fonksiyon durumuna bağlıdır (12). Trombosit süspansiyonlarındaki hücreleri fonksiyonlarını ve viabilitelerini değerlendirmek amacıyla kullanılan çeşitli in-vitro ve in-vivo testler mevcuttur (Tablo-1) (12).

Tablo 1. Trombosit Kalitesinin Değerlendirilmesi İçin Kullanılan Testler

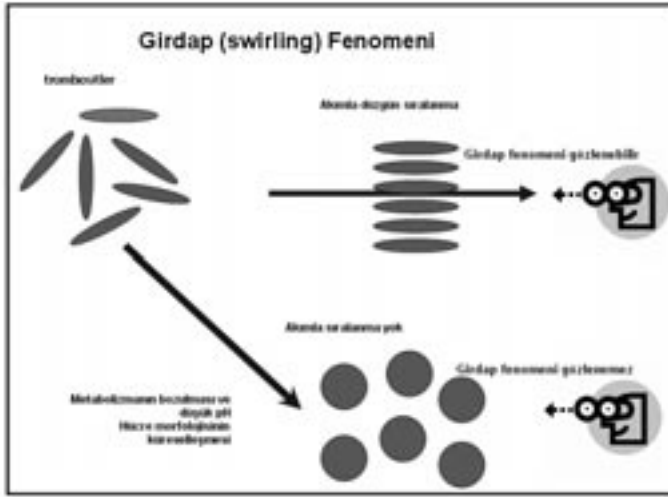
1. in-vitro Testler

- Trombosit sayımı
- Agregasyon
- Hipotonik şokdan kurtarma
- pH
- Mikroskop ile morfolojik inceleme
- Damar duvarı subendotelinin trombosit reaktivitesi
- Trombosit membran glikoproteinlerinin ölçülmesi
- Trombosit aktivasyon markerları (beta-tromboglobulin, p-selectin)
- Girdap fenomeni

2. in-vivo Testler

- Trombosit sayısındaki artış
- Radyasyonla işaretlenmiş trombositlerin kinetiği
- Kanama zamanında düzelme
- Kanamanın azalması veya eritrosit transfüzyon gereksiniminde azalma

İn-vitro testlerden mikroskop ile trombosit morfolojisinin değerlendirilmesi ve girdap fenomeni kalite değerlendirmesi açısından uygulanması kolay olan ancak deneyim gerektiren yöntemlerdir (12). Girdap (swirling), hücresel metabolizmanın değişimine bağlı olarak ortaya çıkan trombositlere özgü görsel bir test olarak tanımlanmıştır (18). Canlı ve normal trombosit hücrelerine ışık kaynağı tutulduğunda ışınları yansıtmalarına bağlı olarak yanar döner bir görüntü oluştururlar. Bu görünümün oluşması trombositlerin diskoid morfolojisine bağlıdır (19). Ortamda oluşan pH düşüklüğü nedeniyle trombositler diskoid morfolojilerini kaybederek küreselleşirler (Şekil 2). Bu hücreler ışık kaynağına tutulduklarında ışınları yansıtmalarındaki değişiklik nedeniyle görsel olarak girdap fenomeni izlenemez (19).



Şekil-2. Girdap Fenomeni (20)

Avrupa Konseyi Rehberine göre tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonlarının kalite kontrolünde kullanılan ölçümler ve gerekli değer aralıkları tablo 2’de ve aferezden elde edilen trombosit süspansiyonlarının kalite kontrolünde kullanılan ölçümler ve değer aralıkları ise tablo-3’de verilmiştir (6).

Tablo 2. Tam Kandan Elde Edilen Trombosit Süspansiyonlarının Kalite Kontrolü	
Kontrol Edilecek Parametre	Kalite Koflulu
Hacim	>40 ml (her 60×10^9 adet trombosit için)
Trombosit Sayısı	> 60×10^9 /tek donör ünitesi
Rezidüel Eritrosit (9)	<1ml
Lökosit azaltmadan önceki rezidüel lökosit*	
1. TzP’dan hazırlanan	< $0,2 \times 10^9$ / tek donör ünitesi
2. Buffy-coat’dan hazırlanan	< $0,05 \times 10^9$ / tek donör ünitesi
Lökosit azaltıldıktan sonraki rezidüel lökosit**	< $0,2 \times 10^6$ / tek donör ünitesi
Önerilen raf ömrünün sonunda ölçülen pH***	6,4 – 7,4
*Test edilen ünitelerin %75’i bu kriterleri karşılamalıdır	
** Test edilen ünitelerin %90’ı bu kriterleri karşılamalıdır	
*** + 22°C’deki pH	

Tablo 3. Aferezden Elde Edilen Trombosit Süspansiyonlarının Kalite Kontrolü

Kontrol Edilecek Parametre	Kalite Koflulu
Hacim	>40 ml (her 60×10^9 adet trombosit için)
Trombosit sayısı*	> 200×10^9 /ünite
Lökosit azaldıktan sonraki rezidüel lökosit*	< $1,0 \times 10^6$ /ünite
Önerilen raf ömrünün sonunda ölçülen pH**	6,4 – 7,4

* Test edilen ünitelerin %90'ı bu kriterleri karşılamalıdır. Bazı aferez makineleri ile bu değerlerin çok daha altında rezidüel lökosit değerleri elde edilebilir.
** + 22 °C'deki pH

Trombosit Süspansiyonlarının Karşılaştırılması

Farklı yöntemlerle elde edilen trombosit süspansiyonlarının birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajları vardır (Tablo-4). Aferez yoluyla elde edilen trombosit süspansiyonları ile tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonlarının transfüzyonları sonrasında düzeltilmiş sayı artışları (CCI) incelendiğinde bir araştırmada etkinliğin iki ürün için eşit olduğu bildirilmiştir (21). Saklanma sırasında oluşan hücre lezyonları göz önüne alınarak yapılan incelemelerde iki ürün arasında farklılık gözlenmemiştir (21).

Aferez yoluyla hazırlanan trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu hastaya daha az sayıda kan bağışçısından elde edilen bir ürün sağladığı için transfüzyonun enfeksiyon risklerini düşürmektedir (9). Aferez yöntemiyle tek bir donörden 5-6 ünite tam kandan sağlanacak miktarda trombosit elde edilebilmesi ve aynı kan bağışçısının gerekli durumlarda sık sık (48 saat ara ile) afereze alınabilmesi, bu yöntemin önemli avantajlarıdır (22). Tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonları hastanın gereksinimine göre 6-10 ünitenin tek torbaya aktarılması ile havuzlanarak kullanılmaktadır. Havuzlanan ünitelerden birinde yüksek seviyede bakteri varsa hastada transfüzyon sonrasında sepsis oluşabilmektedir (22). Bir araştırmada tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu sonrasında görülen bakteriyel sepsislerin aferezden elde edilen trombosit süspansiyonlarının transfüzyonuna göre 12 kat fazla olduğu gösterilmiştir (23). Ness ve arkadaşları 15 yıllık süre içinde hastanelerinde aferezden elde edilen trombosit süspansiyonlarının kullanımını %51,7'den %99,4'e çıkartmış ve transfüzyon sonrasında sepsis görülme sıklığının 5,39 kat düşerek 1/.4.188'den 1/.15.098'e indiğini bildirmişlerdir (24).

Tablo 4. Trombosit Süspansiyonlarının Karşılaştırılması (9)

	Tromboferez	Tam Kan Trombosit Süspansiyonları
Avantajlar	Tek Donörden elde edilmesi Karşılaştırma imkanı Rezidüel kırmızı ve beyaz hücre içeriğinin düşük olması	Doz ayarlama olanağı Kolay elde etme olanağı Tam Kanın yan ürünü olması
Dezavantajlar	Trombosit doz sınırlaması Sınırlı elde edilebilirlik Donörler için zahmetli bir işlem olması	Çok sayıda donöre maruz kalma Karşılaştırma elverişsizliği Yüksek kırmızı ve beyaz hücre içeriği

Trombosit süspansiyonlarının bekleme süresi uzadıkça bakteriyel kontaminasyona bağlı sepsis riski artmaktadır. Genellikle uygulamada ortalama depolama süreleri aferezden elde edilen trombosit süspansiyonları için tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonlarına göre daha kısa olmaktadır. Bir çalışmada transfüzyon öncesinde ortalama depolama süresi aferezden elde edilen trombosit süspansiyonları için 1,48 gün, tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonları için 3,76 gün olduğu saptanmıştır (22).

Trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu sonrasında hastalarda oluşan HLA alloimmünizasyonu riskinin aferez kaynaklı trombosit süspansiyonlarının kullanımı ile azaltılabileceği yönündeki genel kanının doğru olmadığı ileri sürülmüştür (9). Bu görüşe göre HLA alloimmünizasyonu ile havuzlanmış trombosit ünitelerinin kullanımı arasında bir doz-cevap ilişkisi bulunmamaktadır. Alloimmünizasyonun oluşumu alıcının hiperimmünizasyonuna bağlı olarak gelişmektedir (9). Primer alloimmünizasyonun Klas II HLA antijeni taşıyan donör lökositleri ile ilintili olduğu gösterilmiştir. Trombositler Klas I antijenleri taşırlar ve bunlar zayıf immünojenlerdir (9). Yapılan çok merkezli bir çalışmada lökositleri azaltılmış aferez trombosit süspansiyonları ile lökositleri azaltılmış-havuzlanmış trombosit süspansiyonlarının transfüzyonları sonrasında primer alloimmünizasyonun önlenmesi açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (25).

Aferezden elde edilen trombosit süspansiyonlarının maliyetleri tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonlarına göre yüksektir (22). Yapılan karşılařtırılmalđ çalışmalarda, bu ürünlerin bazı hastalıklarda kullanılması durumunda, tam kandan hazırlanan trombosit süspansiyonlarının kullanımına göre daha fiyat yararlı oldukları gösterilmiştir (26). Bununla birlikte sık trombosit transfüzyonu alması gerekmeyen hastalar için bu yöntemin fiyat yararlılığı tartışılması gereken bir konudur.

Aferez trombosit süspansiyonlarının bir diğer dezavantajı donör sağlanmasındaki güçlüklerdir. Tromboferez işlemi çoğunlukla yönlendirilmiş kan bağışçıları ile gerçekleştirilmektedir; işlemin tam kan bağışına göre uzun sürmesi, bağış öncesi işlemler, cihazın özelliğine göre çoklu flebotomi yapılması zorunluluğu gibi nedenlerle kan bağışçılarının temininde güçlükler çekilebilmektedir. Özellikle sık transfüzyon alması gereken hastalara yönlendirilmiş aferez bağışçılarının daha sık aralarla çağırılması zorunluluğu aferez işlemine bir kere razı olan kişilerin sürekliliğinin sağlanmasında ciddi sıkıntılar yaratabilmektedir.

Tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonlarının elde edilebilirliği aferez donasyonuna göre daha kolaydır. Bu yolla elde edilen trombosit süspansiyonu bir yan ürün olduğu için kan merkezleri rutin kan toplama işlemlerini bu amaçla uygun torba sistemleri kullanarak trombosit süspansiyonu stokları oluşturabilmektedir.

Transfüzyon tıbbındaki gelişmelere paralel olarak dünyada trombosit süspansiyonu kaynağı olarak tromboferez işlemleri giderek daha çok yaygınlaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987 yılında trombosit transfüzyonlarının sadece %24'ünü aferez trombosit süspansiyonları oluştururken bu oran 1999 yılında %66'ya yükselmiştir; bunda artan ihtiyaca tam kandan hazırlanan trombosit stoklarının yanıt verememesi de önemli rol oynamıştır (21).

Tam kandan farklı iki yöntemle elde edilen trombosit süspansiyonları da çeşitli özellikleri yönünden karşılaştırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde trombositten zengin plazmadan trombosit süspansiyonları hazırlanırken Avrupa'da ağırlıklı olarak Buffy-Coat'dan trombosit süspansiyonu elde edilmektedir (9). Ürün verimi açısından iki tekniğin birbirinden farklı olmadığı gösterilmiştir (27).

Trombosit Transfüzyonunda Komponent Seçenekleri

Trombosit hücrelerinin yüzeyinde ABO antijenleri çok zayıf bir varlık gösterdiği için trombosit transfüzyonu ABO kan grubu uyumluluğu araştırılmaksızın gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte düşük beden ağırlıklı hastalarda veya sık transfüzyon gereksinimi olanlarda hemoliz riskini en aza indirmek için ABO uygun plazma içeren trombosit süspansiyonları tercih edilmelidir (9). Bazı kan bağışçılarının trombosit yüzeyindeki ABO antijenleri kuvvetli bir şekilde yer alabilir. Bu gibi durumlarda ABO uyumsuz transfüzyon yapılmışsa trombositler lizise uğrar ve transfüzyonun etkinliği düşer ancak genellikle klinik bir belirti gözlenmez (28).

Trombositlerin üzerinde D antijeni yer almamaktadır. Bu nedenle D pozitif kan bağışçılarından elde edilen trombositler anti-D taşıyan bağışçılara transfüze edildikleri zaman normal yaşam süreleri etkilenmemektedir. Ancak süspansiyonun içeriğindeki rezidüel eritrositler D negatif alıcılarda duyarlılığa yol açarak anti-D gelişimine yol açabilir. Bu

nedenle üretkenlik dönemindeki D negatif kadın hastalara D pozitif trombosit transfüzyonu yapmaktan kaçınmak gereklidir (22).

Trombosit transfüzyonunda komponent seçimi ve seçeneklerin değerlendirilme önceliği Tablo-5'de özetlenmiştir (8).

Tablo 5. Trombosit Süspansiyonlarının Transfüzyonunda Seçenekler

1. ABO uygun trombositlerin tercih edildiği durumlar

- Düşük beden ağırlıklı hastalar
- Sık transfüzyon alan hastalar
- ABO uygunsuz trombositlerin kullanımı sonrasında görülen CCI düşüklüğü (bu değişiklik genellikle klinik belirti vermez)
- ABO uygunsuz plazma kullanımı sonrasında (nadiren hemolize yol açar)

2. Rh negatif hastalara Rh negatif transfüzyon yapılan durumlar

- Doğurma çağındaki Rh negatif kadınlara Rh negatif transfüzyon yapılmalı veya Rh pozitif transfüzyon yapılmışsa transfüzyonu takiben Rhlg verilmelidir
- Doğurma çağına olmayan Rh negatif kadınlar ve Rh negatif erkeklere Rh negatif stokların elvermediği durumlarda Rh pozitif trombosit transfüzyonu yapılabilir.

3. Trombositlerin ışınlandığı durumlar

- Transfüzyonla ilintili graft versus host hastalığı riski altındaki hastalar

4. CMV negatif trombosit transfüzyonu gereken durumlar

- Transfüzyonla ilişkili CMV enfeksiyonu riski altındaki hastalar
- Lökositi azaltılmış trombosit süspansiyonları bu hastaların tedavisinde CMV negatif trombosit süspansiyonlarının alternatifidir.

5. Plazma hacminin düşürülmesi gereken durumlar

- Volüm yüklenmesi riski altındaki hastalar

Trombosit Transfüzyon Endikasyonları

Trombosit transfüzyon kararı sadece düşük trombosit sayısına bakılarak verilmemelidir (6). Dolaşımdaki trombositlerin sayısının düşük olması dışında onların fonksiyonel durumu, trombositopeninin etyolojisi ve çeşitli klinik faktörlerin birlikteliği (koagülasyon bozuklukları, ağır sepsis, trombosit fonksiyonlarını bozan ilaçların kullanımı, üremi, ağır anemi vb) gibi etkenler de transfüzyon kararının alınmasında göz önüne getirilmesi gereken kriterlerdir (22).

Trombosit transfüzyon endikasyonları başlıca iki duruma yönelik olarak odaklanmıştır (9);

1. Trombositopenik ve kanamalı hastaların tedavisi

2. Derin trombositopenik ve spontan hemoraji riski olan hastalara profilaksi için.

Trombosit transfüzyonun tavsiye edildiği koşullar tablo-6'da özetlenmiştir (9).

Tablo-6. Trombosit Transfüzyonu Önerilen Koflullar

Aflaındaki koflullarda trombosit transfüzyonu yapılması göz önüne alınmalıdır:

1. Profilaktik transfüzyonlar

- Ciddi trombositopeni (trombosit sayısı <5.000 – 10.000/ mL)

2. Terapötik transfüzyonlar

- Trombositopeniye bağı kanama (trombosit sayısı <40.000 – 50.000/ mL, merkezi sinir sistemi veya retinal prosedürler için <100.000/ mL)
- Trombositopatiye bağı kanama (trombosit sayısı ne olursa olsun)
- Trombositopeni varlığında invaziv işlemler uygulanmadan önce (trombosit sayısı <50.000/mL, merkezi sinir sistemi veya retinal prosedürler için <100.000/ mL)

Hızlı trombosit yıkımı olan hastalarda (İdiopatik otoimmün trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura vb) trombosit transfüzyonu genellikle etkili değildir; transfüzyon bazen bu hastalıkların gidişini alevlendirmektedir. Bu durumlarda trombosit transfüzyonu sadece aktif kanamalarda ve dikkatli klinik izlem ile yapılmalıdır (29). Trombosit transfüzyonunun kontrendike olduğu durumlar tablo-7’de özetlenmiştir (9).

Tablo 7. Trombosit Transfüzyonun Kontrendike Olduğu Durumlar

- İdiopatik otoimmün trombositopenik purpura (ITP)*
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)*
- Heparinle uyarılmış trombositopeni*
- Sadece koagülopatiye bağı olan kanamalar
- Sadece anatomik defektlere bağı olan kanamalar
- Direkt baskı ile kontrol altına alınabilen lokal kanamalar

(*):Trombosit transfüzyonu sadece aktif kanamalarda ve dikkatli klinik izlem ile yapılmalıdır.

Trombosit Transfüzyonlarında Doz ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Trombositopenik olup kanayan bir hasta için genel olarak doz beden ağırlığının her 10 kg için bir trombosit süspansiyonu olarak belirlenir (29). Beden ağırlığı 70 kg olan bir erişkinde bir ünite trombosit transfüzyonu trombosit sayısını 5.000/mL artırır (29). Hastalara göre standart doz dağılımı tablo-8’de verilmiştir (9).

Tablo 8. Standart Trombosit Dozu

Hasta	Doz
Yenidoğanlar	Beden ağırlığının kg başına 10 ml trombosit süspansiyonu*
Çocuklar	Beden ağırlığının her 10-15 kg için 1 ünite trombosit süspansiyonu*
Yetişkinler	Havuzlanmış trombosit süspansiyonu (5-8 ünite trombositten havuzlanmış)* veya 1 ünite aferezden hazırlanmış trombosit süspansiyonu

* Tam kandan hazırlanmış trombosit süspansiyonu

Trombosit transfüzyonu sonrasında transfüzyonun etkinliği iyi izlenmesi gereken bir konudur. Hemostaza veya beklenen trombosit sayısına ulaşmaktaki başarısızlıklar refrakterliğin göstergesidir. Trombositlere karşı refrakterlik immün veya klinik olabilir. İmmün refrakterlik HLA antijenlerine karşı gelişen antikörler veya daha nadir olarak trombositte spesifik antijenlere karşı antikör gelişimi ile ilgilidir. Klinik refrakterlik ise kanama, amfoterasin kullanımı, splenomegali, DIC, enfeksiyonlar, sepsis veya kemik iliği transplantasyonu gibi durumlarda görülebilir (29).

Transfüzyon sonrasında trombosit sayısında beklenen artış düzeyi başlıca iki parametreye bağlıdır (22):

1. Trombositlerin transfüzyondan sonra dağılacağı volüm genişliği (hastanın kan volümü)
2. Transfüze edilen trombosit sayısı

Bu iki parametreden yararlanarak Düzeltilmiş Sayı Artışı (Corrected Count Increment; CCI) olarak isimlendirilen bir hesaplama yöntemi geliştirilmiştir. CCI formülü şekil-3'de verilmiştir.

$$CCI = \frac{\left[\frac{\text{TRANSFÜZYON SONRASI TROMBOSİT SAYISI}}{\mu\text{L}} - \frac{\text{TRANSFÜZYON ÖNCESİ TROMBOSİT SAYISI}}{\mu\text{L}} \right] \times \text{VÜCUT YÜZEYİ (m}^2\text{)}}{\text{TRANSFÜZE EDİLEN TROMBOSİT SAYISI (x10}^{11}\text{)}}$$

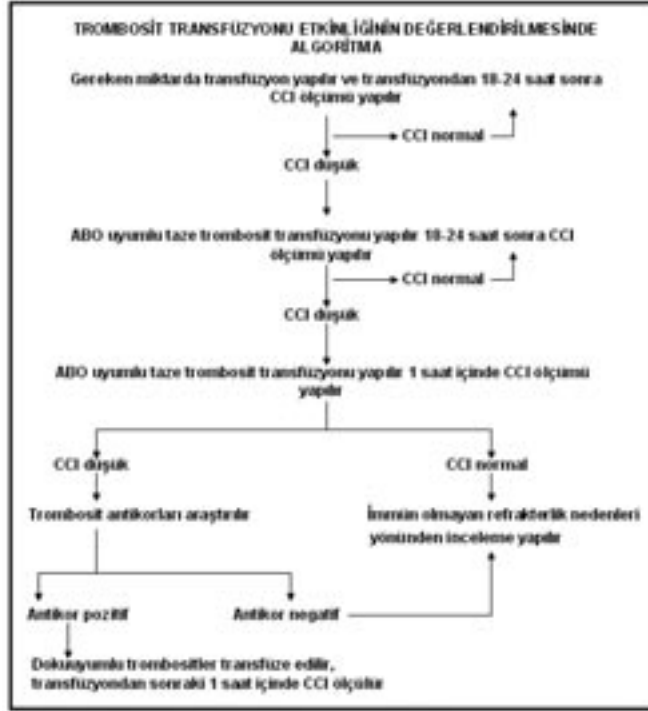
Örnek:

Vücut yüzeyi 2 m² olan bir hastaya 4.0 (X10¹¹) trombosit transfüzyonu yapıldıktan sonra transfüzyon öncesi 6.000 /μL olan trombosit sayısı transfüzyon sonrası ölçümde 46.000 /μL olarak bulunmuşsa:

$$CCI = \frac{(46.000 - 6.000) \times 2}{4.0} = 20.000$$

Şekil-3. Düzeltilmiş Sayı Artışının (Corrected Count Increment; CCI) Hesaplanması

Tam kandan hazırlanan trombosit süspansiyonlarının bir ünitesi 6x10¹⁰ trombosit içerirken, aferezden elde edilen trombosit süspansiyonlarının bir ünitesi 2x10¹¹ trombosit içermektedir (6). CCI transfüzyondan sonraki 1. ve 24. saatlerde ölçülerek transfüzyonun etkinliği değerlendirilir (22). Transfüzyondan sonraki 1. saatteki ölçümde CCI düşük çıkması immün refrakterliğin bir göstergesi olabilir; ilk saatteki ölçümle normal ancak geç ölçümlerde (18-24. saat) CCI düşük çıkıyorsa bu immün olmayan nedenlere bağlı refrakterliğin bir göstergesi olarak değerlendirilir (29). Transfüzyonu izleyen 10 dk-1 saat içindeki CCI değeri >7.5x10⁹-10x10⁹/L ve transfüzyonu izleyen 18-24 saat sonraki ölçümdeki CCI değeri >4.5x10⁹/L ise bu sonuçlar normal olarak yorumlanır (29). Trombosit transfüzyonunda refrakterliğin takibinde önerilen değerlendirme algoritması şekil-4'de verilmiştir (28).



fiakil-4. Trombosit Transfüzyonunda Refrakterliğin Takibinde Önerilen Değerlendirme Algoritması

Trombosit Transfüzyonu için Geliştirilmekte Olan Uygulamalar

Trombosit süspansiyonlarının raf ömrünün kısıtlılığı, kan bağışçısı sağlanmasındaki güçlükler, ürünlerin oda ısısında saklanmasına bağlı bakteriyel riskler transfüzyon tıbbını alternatif arayışlara itmiştir.

Trombositlerin raf ömrünü uzatmak amacıyla dondurularak saklanmaları ile ilgili standartlar Avrupa Konseyi rehberinde belirlenmiştir (6). Buna göre aferez yöntemi ile elde edilen trombosit süspansiyonu DMSO veya çok düşük gliserol tekniği uygulanarak -80 °C – 150 °C ısılarda saklanırlar. Eritme işlemini takiben hemen transfüzyon yapılmalıdır. Bu teknikte ürün verimi oldukça düşüktür ve uygulama-depolama koşulları nedeniyle pratik değildir. Dondurulmuş trombosit süspansiyonları acil durumlarda kan bağışçısı bulunamayan HLA uygunluğunun sağlanması gereken hastalar için hazırlanıp saklanmalıdır (6).

Trombosit süspansiyonlarında bakteriyel kontaminasyon riski oldukça yüksektir (14). Bu sorunun çözümü için torbada patojen azaltma yöntemleri geliştirilmiştir; riboflavinin (vitamin B2) ve ultraviyole A yöntemi (Mirasol) ve psorolen türevleri (S-59; amatosalen, ticari ismi; Intercept) bu konuda gelecek için umut vermektedir.

Trombosit transfüzyonunun önemli yan etkilerinden biri olan alloimmünizasyona yönelik olarak, trombosit ürünlerinin Ultraviyole B ışınlarına tabi tutulması ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (30).

PLAZMA BİLEŞENLERİ

Kanın hücre içermeyen komponenti olan plazma, günümüzde plazma fraksiyasyon endüstrisinin vazgeçilmez ana hammaddesidir. Bununla birlikte plazma, bir kan bileşeni olarak (endikasyonları geçmişe göre daha daralmış olmakla birlikte) transfüzyonda kullanılmaktadır.

Taze Donmuş Plazma

Taze donmuş plazma (TDP) tam kandan santrifüj yöntemiyle veya aferez yöntemiyle elde edilebilir (6). Tam kandan elde edilen tercihen 6 saat (en geç 18 saat) içinde dondurulmalıdır. Dondurma işlemi tercihen şoklama cihazı ile 1 saat içinde plazma "core" ısısını -30 °C'ye indirecek şekilde dondurulur (6).

TDP'nin depolanması ile ilgili standartlar değişkenlik göstermektedir. Avrupa Konseyi Rehberine (12. baskı) göre, TDP; -25 °C altındaki ısıda 36 ay, -18 °C ile -25 °C arasındaki ısıda 3 ay saklanabilir (6).

Bir ünite TDP yaklaşık 200 IU koagülasyon faktör aktivitesi içerir (ortalama ml başına 1 IU); hasta transfüzyon ile bunun ancak %40'ından yararlanabilir, dolayısıyla 1 ünite TDP transfüzyonu ile 80 IU koagülasyon faktör aktivitesi sağlanabilir (10). TDP için kalite gereklilikleri tablo-9'da verilmiştir (6).

Tablo 9. Taze Donmuş Plazmanın Kalite Kontrolü	
Kontrol Edilecek Parametre	Kalite Koşulu
Hacim	200-250 ml
Faktör VIIIc	Ortalama normal değer (dondurulup çözüldükten sonra) \geq %70'i
Rezidüel Hücreler	Kırmızı hücreler $<6.0 \times 10^9/L$ Beyaz hücreler $<0.1 \times 10^9/L$ Trombositler $< 50 \times 10^9/L$

TDP Kullanım Endikasyonları

1. Koagülasyon faktör eksikliği olup kanayan, ya da invaziv bir işleme maruz kalacak olan hastalar (karaciğer yetmezliğine sekonder koagülopati, DIC vb) (29)
2. Preoperatif hastalarda spesifik koagülasyon faktörleri bulunmadığında kanamanın önlenmesi için profilaktik replasman tedavisinin sağlanması (10)
3. Masif transfüzyon yapılan hastalarda koagülasyon faktörlerinin yetersizliği (10)
4. Kumadin alan hastalarda kanama olduğunda (10)
5. Trombotik trombositopenik purpurada ve hemolitik üremik sendromda hastaların terapötik aferezle tedavisinde replasman solüsyonu olarak (29)
6. Warfarin etkisini geri döndürmek (10)

Kriyopresipitat

Yüksek devirde santrifüj edilerek hazırlanan hücresiz taze donmuş plazmanın 30-40 ml.ye konsantre edilmesi ile hazırlanan ve plazmanın kriyoglobulin fraksiyonunu içeren bir komponenttir⁶. Kriyopresipitat, TDP'nin +2 ile +6 °C'de eritilmesi ile hazırlanır. Eritildikten sonra plazma aynı ısıda yüksek devirle santrifüje edilir, üst kısımdaki kriyodan fakir plazma ayrı torbaya alınır. Geriye 30-40 ml hacimli kriyopresipitat içeren plazma kalır⁶. Bu materyal -18 °C ve daha düşük ısılarda tekrar dondurularak saklanır (29).

Kriyopresipitat, -25 °C altındaki ısıda 36 ay, -18 °C ile -25 °C arasındaki ısılarda 3 ay saklanabilir (6).

Kriyopresipitat konsantre halde faktör VIII:C (prokoagülan aktivite), faktör VIII:vWF (von Willebrand faktör), fibrinojen ve faktör XIII içerir (29). Kriyopresipitat için kalite gereklilikleri tablo-10'da verilmiştir (6).

Tablo 10. Kriyopresipitatın Kalite Kontrolü	
Kontrol Edilecek Parametre	Kalite Koşulu
Hacim	30 – 40 ml
Faktör VIIIc	Ünite başına \geq 70 IU
Fibrinojen	Ünite başına \geq 140 mg
Von Willebrand Factor	Ünite başına 100 IU

Kriyopresipitat kullanım endikasyonları şunlardır (6):

1. Faktör VIII eksikliği durumları (viral İnaktivasyon yapılmış, spesifik koagülasyon faktör konsantrasyonlarının olmadığı yerlerde Hemofili A, von Willebrand Hastalığı durumlarında),
2. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gibi diğer kompleks eksiklik durumlarında,
3. Fibronejen defektleri (kantitatif ve kalitatif)

Kriyopresipitat +37 °C'de uygun koşullarda kontrollü olarak eritilerek transfüze edilir. Presipitatın çözünmesi eritme işlemi sırasında dikkatle manüple edilerek desteklenmelidir (6). Bazı durumlarda 10 donörün kriyopresipitat ünitesinin havuzlanması gerekebilir. Açık teknik uygulanırsa havuz 1 saat içinde kullanılmalıdır (6).

Kriyopresipitat Alınmış Plazma

Kriyopresipitatın plazmadan uzaklaştırılması ile hazırlanan bir komponenttir (6). İçerdiği Labil Faktör V ve VIII düzeyleri belirgin bir şekilde düşüktür, bununla birlikte albümin, immünoglobulinler ve koagülasyon faktörleri TDP ile aynıdır. Fibrinojen içeriği TDP'ya göre düşüktür.

Kriyopresipitatu Alınmış Plazma, -25 °C altındaki ısıda 36 ay, -18 °C ile -25 °C arasındaki ısılarda 3 ay saklanabilir (6).

Kriyopresipitatu Alınmış Plazmanın endikasyonu TTP'dir (6).

KAYNAKLAR

1. Reynolds LA, Tansey EM. The Recent History Of Platelets In Thrombosis And Other Disorders. The transcript of a Witness Seminar held by the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, on 25 November 2003.
2. Klein E, Arnold P, Earl RT, Wake E. A practical method for the aseptic preparation of human platelet concentrates without loss of other blood elements. N Engl J Med. 1956;254 (24):1132-3.
3. Matthes M, Sickinger K. Preparation of thrombocyte concentrates for transfusion purposes by use of various dextran fractions. Acta Haematol. 1956;15(5):278-95.
4. AABB, Highlights of Transfusion Medicine Erişim: [http://www.aabb.org/Content/About_Blood/Highlights_of_Transfusion_Medicine_History/highlights.htm]. Erişim Tarihi: 10.08.2006.
5. Murphy S, Gardner FH. Platelet storage at 22 °C; metabolic, morphologic, and functional studies. The Journal of Clinical Investigation. 1971; 50:370-377.
6. Council Of Europe Publishing. Guide To Preparation, Use and Quality assurance of Blood Components 12. ed., 2006.
7. Commission Directive 2004/33/EC (2004) Implementing Directive 2002/98/EC of European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components Annex III, L 91/31.
8. FDA Requirements for Testing Human Blood Donors for Evidence of Infection Due to Communicable Disease Agents and Requirements for blood, Blood Components, and Blood Derivatives Federal Register: June 11, 2001 Volume 66, Number 112.
9. Herman JH, Benson K. Platelet Transfusion Therapy. Chapter 13. In: MINTZ PD ed. Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practise 2. Ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2005
10. Ergen E, Dalkılıç M, Akaoğlu S, Acar N, Koçak N. Kan Komponentleri ve Transfüzyon Pratiği. Kan. 2002; 1:17-20.
11. Bertholf MF, Mintz PD. Comparison of platelet-pheresis using two cell separators and identical donors. Transfusion. 1989; 29:521-523.
12. Kickler TS, Herman JH. Issues in Platelet Storage. Chapter 3. In: Current Issues in Platelet Transfusion Therapy and Platelet Alloimmunity 63-76 Bethesda, MD: AABB Press. 1999.
13. Murphy S. Platelet Function, Kinetics and Metabolism: Impact on quality, assesment, storage and clinical use. In: McLeod BCC, Price TH, Drew MJ, eds. 2. ed. Apheresis: Principles and practice. 161-183. Bethesda,

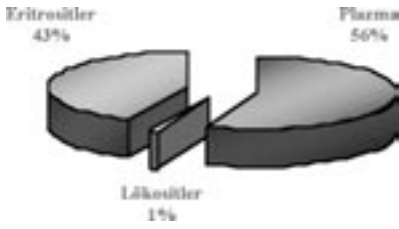
MD: AABB Press. 1997.

14. Wagner SJ, Friedman LI, Dodd RY. Transfusion-associated bacterial sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 1994; 7(3):290-302.
15. Brecher ME, Hay SN, Rothenberg SJ. Monitoring of apheresis platelet bacterial contamination with an liquid culture system: A university experience. *Transfusion.* 2003; 42:974-978.
16. Simon TL, Nelson EJ, Murphy S. Extension of platelet concentrate storage to 7 days in second generation bags. *Transfusion* 1987; 27:6-9.
17. Holme S, Bode A, Heaton WAL, Sawyer S. Improved maintenance of platelet in vivo viability during storage when using a synthetic medium with inhibitors. *J Lab Clin Med* 1992;119:144-150.
18. Brumit MC, Hay S, Brecher ME. Bacteria Detection. Chapter 3. In: Brecher ME, ed *Bacterial and Parasitic Contamination of Blood Components*. Bethesda, MD:AABB Press. 2003.
19. Bertolini F, Murphy S. A multicenter evaluation of reproducibility of swirling in platelet concentrates. *Transfusion* 1994; 34:796-801.
20. Dodd R, Lipton KS. Guidance on implementation of new bacteria reduction and detection Standard. *AABB Association Bulletin # 03-7.* 2003.
21. Price TH. Provision of single donor platelet Transfusions: Patient and producer perspectives Chapter 9 In: MCLEOD BC ed. *Apheresis principles and practise* 2nd ed. Bethesda, MD:AABB Press. 2003.
22. Karadoğan İ. Trombosit konsantrelerinin kullanımı. *Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu I Kurs Kitabı* 1997;103–107.
23. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS, Ness PM, Dick JD, Fuller AK. Septic reactions to platelet transfusions. A persistent problem. *JAMA.*1991; 266(4):555–558.
24. Ness P, Braine H, King K, Barrasso C, Kickler T, Fuller A, Blades N. Single-donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. *Transfusion* 2001; 41(4):857-861.
25. Trap Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunizations and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997;337:1861 – 1869.
26. Lopez-Plaza I, Weissfeld J, Trulzı DJ. The cost-effectiveness of reducing donor exposures with single-donor versus pooled random-donor platelets. *Transfusion.* 1999; 39(9):925-932.
27. Murphy S, Heaton WA, Rebullı P. Platelet production in the old world and the new. *Transfusion.* 1996; 36:751-754.
28. Benson K. Criteria for diagnosing refractoriness to platelet transfusions. In: KICKLER TS, HERMAN JH eds. *Current Issues in Platelet Transfusion Therapy and Platelet Alloimmunity* 33 -61. Bethesda, MD: AABB Press. 1999.
29. Trulzı DJ. *Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook*, 6 edition Bethesda, MD:AABB Press . 1999 (Türkçe çeviri: Arslan Ö, 2002, Ankara).
30. Schiffer CA. Platelet Transfusion Therapy: Future Considerations. In: KICKLER TS, HERMAN JH eds. *Current Issues in Platelet Transfusion Therapy and Platelet Alloimmunity* 287 -298. Bethesda, MD: AABB Press. 1999.

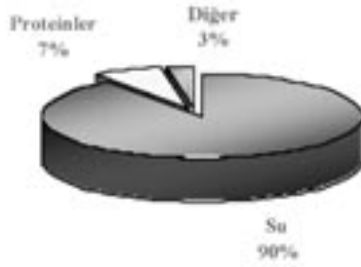
PLAZMA FRAKSİYASYON ÜRÜNLERİ

Dr. N. Nuri Solaz

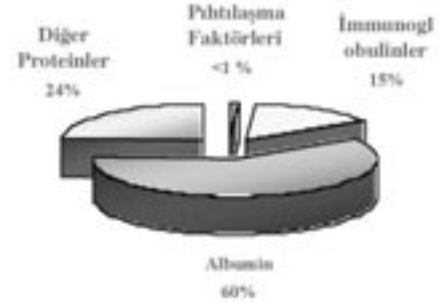
Kan, kalp damar sistemi içinde dolaşan akışkan bir sıvı olup, plazma (%56) ve hücresel elemanlardan (%44) oluşmaktadır (şekil 1). Kanın hücresel elemanlarını başlıca eritrosit, lökosit, trombosit ve granülositler oluştururken plazma bölümünü su, elektrolitler ve 100' den fazla farklı protein oluşturmaktadır (şekil 2, 3). Bu proteinlerden başlıca albümin, globulin, FVIII, ve FIX endüstriyel fraksiyasyon ile birer ilaç olarak "Plazma Ürünü" adı altında üretilmektedir.



Şekil 1



Şekil 2



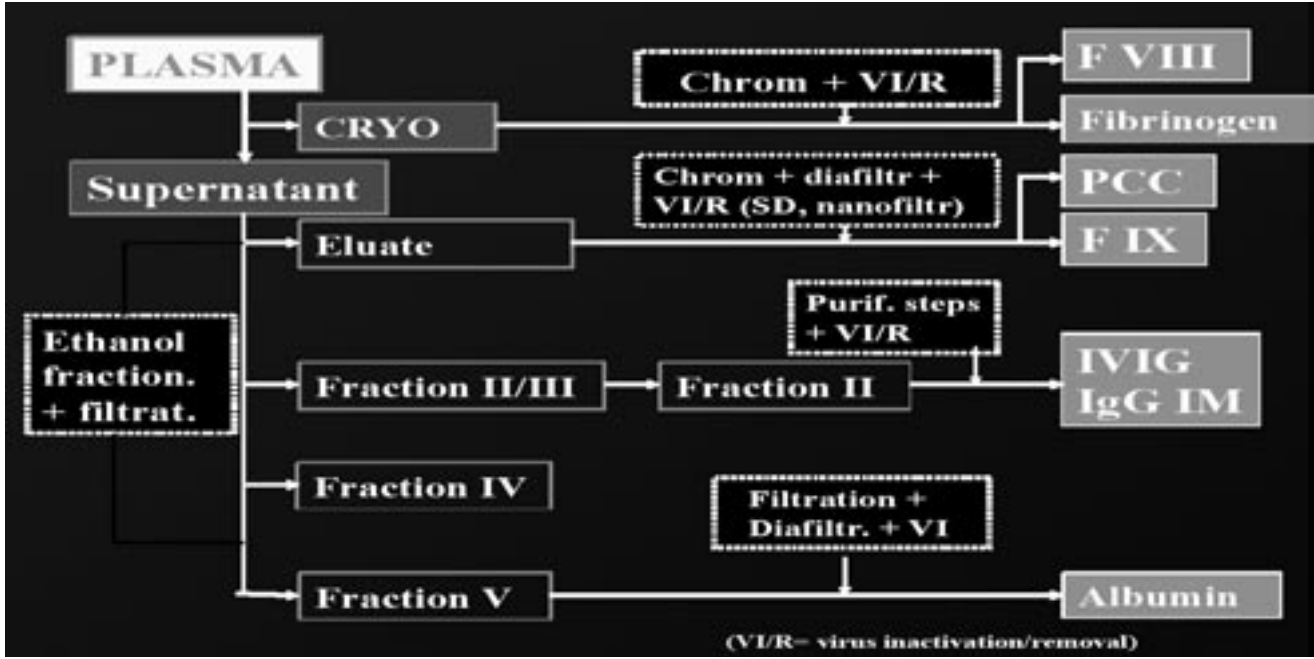
Şekil 3

Plazma proteinlerinin kimyasal yöntemler ile ayrıştırılıp cephe hattında kan yerine kullanılması fikri I. Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkmış ve özellikle Amerikalı bilim adamları arasında önemli taraftar bulmuştur. Bu çalışmaların önde gelen isimlerinden olan **Edwin Joseph Cohn** (resim 1) önce sığır albümini daha sonra da insan albümini üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalar sonucunda plazma proteinlerinin değişik alkol konsantrasyonları ve farklı eksi derecelerde çöktürülüp değişik santrifüjasyon hızlarında ayrılabilirliğini bulmuş ve kendi adı ile anılacak bir ayrıştırma yöntemi olan "**Cohn Fraksiyasyonu**"nu tanımlamıştır. İnsan albümininin "volum genişletici" olarak kullanılabileceği ilk kez 1941 yılında Edwin Joseph Cohn tarafından yayınlanmıştır (Cohn et al. J Clin Invest 1944;23:417). Pearl Harbour baskınına takip eden dönemde albümin transfüzyonunun ağır yanıklı hastalarda yüz güldürücü sonuçlar sağlaması üzerine Amerikan Kızılhaçı tarafından temin edilen plazmalar ile seri albümin üretimine başlanılmış ve 1942-1945 yılları arasında 500.000 albümin transfüzyonu gerçekleştirilmiştir



Resim 1 Edwin Joseph Cohn (1892-1953)

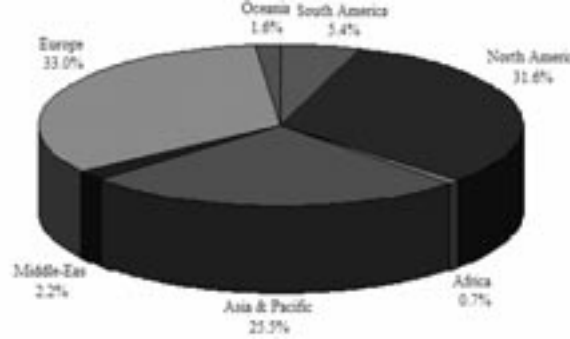
Daha sonraki yıllarda Cohn Fraksiyasyonu temel alınarak filtrasyon, absorpsiyon, inaktivasyon, purifikasyon vb yöntemler eklenilerek "modifiye Cohn Fraksiyasyonu" yöntemleri kullanılarak (tablo 1) başta FVIII, FIX, IMIG ve IVIG gibi plazma ürünleri üretilmiştir. Plazma ürünleri (tablo 2) güç elde edilen, pahalı, ancak yaşamsal öneme sahip tedavi araçlarıdır. Plazma ürünlerin günümüz tıbbında her geçen gün önemi artmakta ve "stratejik" ürünler olarak değerlendirilmektedirler. Bu nedenle başta Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Birliği ve konuyla ilgili diğer kurum ve kuruluşlar her ülkenin kendi kan ürünü gereksinimini, yine kendi halkından elde edeceği kandan sağlanması prensibini kabul etmiştir.



Tablo. 1 Plazmafraksionasyon Akış Şeması (Modifiye Cohn Fraksionasyonu)

Tablo. 2 Plazma Ürünleri			
	Plazma Ürünleri	Kullanım Endikasyonları	Ortalama Verimlilik
Pıhtılaşma Faktörleri	Faktör VIII	Hemophilia A	140-270 İÜ
	Faktör IX	Hemophilia B	
	Faktör XIII	Faktör XIII yetmezliği, yara iyileşmesi	250-350 İÜ
	Von Willebrand Faktörü	Von Willebrand disease	
	Protrombin Konsantresi (PCC,PPSB) FII, VII, IX, X	Yenidoğanların edinsel ve kalıtsal kanamalarında, FVIII'e karşı inhibitor geliştiğinde ve Hemofili B	300-500 İÜ
	Fibrin Yapıştırıcı	Çeşitli cerrahi girişimlerde	
İmmünglobulinler (IG)	Intramuscular IG (IMIG)	Enfeksiyon profilaksisinde	3-5 gr
	Intravenous Ig (IVIG)	Antikor yetmezliğinde, enfeksiyon profilaksi, sepsisemide, transplantasyonda, ITPgibi otoimmün hastalıklarda	3-4 gr
	Özel Ig' ler	Anti-tetanus, anti-rubella, anti-pertussis, anti-cytomegalovirus, anti-tick-borne encephalitis, anti-hepatitis B, anti-varicella, anti-respiratory syncytial virus	
	Albümin	Acil volüm desteğinde, şok ve yanıklarda	22-28 gr
	Alfa1-antitripsin	Amfizem	0,2 gr

Dünya pazarı yıllık yaklaşık 5,1 milyar USD olan plazma ürünlerinin %33'ü AB ülkelerinde, %32'si Kuzey Amerika'da, %27'si Asya - Pasifik'te (Avustralya, Japonya, Yeni Zelanda) ve % 8'lik bir miktar da dünyanın diğer bölgelerinde tüketilmektedir (şekil 4). Günümüzde kullanımı en yaygın olan plazma ürünleri FVIII, FIX, albümin ve IVIG olup bu alandaki üretim ve parasal girdinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır.



Şekil 4 Dünya'da Plazma Ürünü Kullanımı

Ülkemizde plazma ürünü kullanımı 1970'li yılların başında Türkiye Kızılay Derneği Ankara Kan Merkezi'nde Alman Kızıllaçı tarafından bağışlanan cihazlarla kurulan "Plazmafraksinyon Laboratuvarı"nın Kimya Yüksek Mühendisi Tansel Ergin başkanlığında kurulması ile başlamıştır (resim 2, 3, 4).



Resim. 2, 3, 4 Türkiye Kızılay Derneği Ankara Kan Merkezi Plazmafraksinyon Laboratuvarı



O dönemdeki diğer örneklerinde olduğu gibi bu laboratuvarda da etkin pürifikasyon, viral inaktivasyon, filtrasyon vb işlemler yapılmadığından üretilen ürünler günümüzdeki plazma ürünlerine göre çok ilkel ürünler idi. 1980'lerin

ortasından başlayarak plazmafraksinyasyon endüstrisi ciddi ilerlemeler kaydetmiş ve günümüzdeki düzeyine ulaşmıştır. Günümüz teknolojisi ile üretilen plazma ürünlerinden son 15 yıldır bildirilen her hangi bir bulaş olmamıştır. Oysa 1980'li yılların ortasında özellikle FVIII kullanan hemofiliaklar arasında önemli sayıda hasta HIV bulaşı ile yaşamını kaybetmiştir. Bu olayları takip eden yıllarda özellikle Almanya ve Fransa'da dönemin sorumluları ağır cezalara çarptırılmıştır.

Elde edilen deneyimlerin ışığında büyük kan merkezlerindeki laboratuvarlar ilkel yöntemler ile yaptıkları plazma ürünü üretimlerini 1990'lı yılların başında tamamen durdurmuştur. Türkiye Kızılay Derneği Plazmafraksinyasyon Laboratuvarı ise 2002 yılında üretimini resmen sonlandırmıştır.

Ülkelerin yıllık plazma ürünü ihtiyacının hesaplanmasında değişik yöntemler kullanılmaktadır. Ülkemizin nihai hedefinin Avrupa Birliği (AB) üyeliği olması gerçeğinden yola çıkılarak ülkemiz için yıllık plazma ürünü ihtiyaç hesaplaması tablo 3'de belirtilmektedir.

Tablo. 3 Ülkemizin Yıllık İdeal Plazma Ürünü İhtiyacı	
Ürün Tipi	Yıllık İdeal İhtiyaç
Albümin	200 kg./1 milyon kişi/yıl x 72 = 4.400 kg
IVIG	12,5 kg./1 milyon kişi/yıl x 72 = 900 kg
FVIII	60 hasta x 72 x 20.000 iü./hasta/yıl = 86.400.000 İÜ

Ülkemiz plazma ürünleri açısından **"tamamen dışla bağımlıdır"**. Ülkemize ithalatı yapılan belli başlı plazma ürünleri ve ithalat miktarları tablo 4'de belirtilmektedir. Ülkemizin her yıl yaklaşık 40 - 45 milyon Euro tutarında bir bedelli bu ithalat için harcadığı tahmin edilmektedir.

Tablo. 4 Yıllara Göre Plazma Ürünü İthalatımız			
Yıl / Ürün	Albumin/kg	IVlg / kg	FVIII / İÜ
1994	656	73	8.527.500
1997	2.497	296	21.753.000
1998	2.894	353	52.000.000
1999	5.575	535	74.354.500 ?
2000	4.774	610	33.616.750
2001	2.160	348	21.795.000
2004	4.670	650	38.039.500

Plazma ürünleri için tek ham madde kaynağı **taze donmuş insan plazması**'dır (TDP). TDP 2 farklı yöntemle elde edilir;

- 1) **Tam Kandan TDP Elde Edilmesi:** Kanın donörden alındıktan sonra 8 - 24 saat içinde santrifüj edilerek kanın hücresel kısmından ayrıştırılması ve plazmanın - 30 C° de dondurulması ile elde edilir. Bu yöntemle her bir bağış-

ta yaklaşık 200 ml plazma elde edilir. Dolayısı ile 1 litre plazma 5 ünite TDP'den oluşmaktadır. Bu yöntemde klasik kan bağışi yapan donörlerden alınan kanlar kullanılır ve bu donörler çoğu kez düzenli ve sık kan veren kişiler değildir. Ayrıca bu yöntemle 1 kişiden yılda en fazla 6 kez kan alınarak plazma elde edilebilir (~ 1,2 litre/yıl).

- 2) **Plazmaferez Yöntemi:** Aferez yöntemi ile tek donörden yılda 23 – 26 kez her seferinde yaklaşık 600 ml plazma elde edilir. Toplanabilen miktarın çokluğu, plazmanın kalitesi ve donörün güvenilirliği yönleri ile günümüz plazma fraksinyasyon endüstrisinin temel ham madde kaynağını oluşturur. Donörler genellikle paralı donörlerdir. AB kriterlerine göre bir plazmaferez donörü **yılda 40 litre plazma** verebilmektedir. Bu miktarı 48 litreye kadar güvenle çıkardığını belirten yeni çalışmalar 2006 yılı içinde yayınlanmıştır.

Dünyada plazma ürünü üretiminde yılda yaklaşık 20 – 25 milyon litre TDP işlenmektedir. Bu miktarın yaklaşık % 80'i kaynak plazma (aferez plazması), % 20'si random TDP'dir. Kaynak plazmanın % 80'i ABD tarafından paralı donörlerden karşılanmakta ve tüm dünyadaki üreticilere satılmaktadır. TDP'nin paralı – gönüllü olarak temin edilme durumu dünya genelinde farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'da % 87 olan paralı temin oranı Avrupa'da % 20, Asya'da % 50'dir.

Plazmafraksinyasyon tesisleri (resim 5, 6, 7, 8) yüksek teknolojinin kullanıldığı önemli üretim yerleridir. Bu tesisler ulusal ve uluslararası kalite kontrol kuralları, iyi üretim kuralları vb başta olmak üzere ciddi izlem ve kontrol mekanizmaları altında üretim yapmak zorundadırlar. Bu gerekliliği karşılayamayan tesisler üretimlerini geçici veya kalıcı olarak durdurmak zorunda kalmaktadır.



Resim 5, 6, 7, 8. Plazmafraksinyasyon Tesisinden Görüntüler

TRANSFÜZYONUN YAN ETKELER - 1

- Panel -

Oturum Baflkan: Prof. Dr. Osman Özcebe

Panelistler: Doç. Dr. Fatih Demirkan
Doç. Dr. Edil Yenicesu
Uzm. Dr. Nur Arditi Benzonana

TRANSFÜZYONUN İMMÜNOLOJİK YAN ETKİLERİ-1

Doç. Dr. Fatih Demirkan

HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Hemolitik transfüzyon reaksiyonu (HTR), immünolojik uyumsuzlığa bağlı olarak transfüze edilen eritrositlerin hızlanmış yıkımı ile karakterizedir. Antijen pozitif eritrositler daha önceden alloantikoru olan alıcıya verildiğinde veya yakın zaman önce transfüzyon yapılan hasta yeni bir allo-antikor oluşturduğunda HTR oluşabilir. Hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının çoğu eritrosit transfüzyonlarına bağlıdır. Taze donmuş plazma ve trombosit konsantreleri gibi eritrosit antikorları içeren fakat hiç eritrosit içermeyen veya çok az eritrosit içeren kan komponentleri de nadiren sebep olur.

HTR transfüzyondan sonra 24 saat içinde veya sonra olmasına göre akut veya gecikmiş olarak sınıflandırılır. Daha önemli bir ayırım hemolizin intravasküler veya ekstravasküler olmasına göre yapılır. Intravasküler hemoliz hemoglobinemi ve hemoglobinüri ile karakterizedir. Buna karşılık ekstra vasküler hemolizde bu dramatik bulgular yoktur; transfüze edilen eritrositlerin ömrü kısalmış ve hemoglobin yıkım ürünleri artar. Genel olarak akut HTR'da intravasküler hemoliz, gecikmiş reaksiyonlarda ekstravasküler hemoliz olur. Fakat bu ayırım kesin değildir. Bazı akut reaksiyonlar ekstravasküler hemolizle sonuçlanabildiği gibi, bazı intravasküler hemolitik reaksiyonlar gecikmiş olabilir (1).

AKUT HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU

Antikoru eritrosit membranı üzerindeki antijenle reaksiyona girmesi kompleman aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon sadece transfüze edilen eritrositler üzerinde değil otolog eritrositler üzerinde de olur. Bunu sitokin ve koagülasyon aktivasyonu ve sistemik enflamatuvar yanıt takip eder. Çoğu hastada ateş ve titreme görülür. Bulantı veya kusma, ağrı, dispne, hipotansiyon veya taşikardi yine ilk görülen semptomlardır. Ağrı infüzyon yerine, sırta, bele veya göğüse lokalize olabilir. Ağrı kompleman aktivasyonu sonrası ortaya çıkan bradikininin perivasküler dokularda nöroaktif sinirleri direkt olarak uyararak açıklanmaktadır. 10-15 ml kadar az miktarda ABO-uyumsuz kan transfüzyonunu takiben şiddetli semptomlar oluşabilir. Anestezi altındaki hastalarda ilk bulgular hemoglobinüri, hipotansiyon veya cerrahi bölgede yaygın kanama olabilir.

Şiddetli akut HTR genellikle ABO uyumsuzluğu ile olur ancak ABO izohemaglutininleri dışında diğer potent antikorlarda (ör: Kell antikorları) yol açabilir. Tam aksine bütün bir kan ünitesinin hemolizi semptomsuz olarak gerçekleşebilir; sistemik enflamatuvar yanıt olmaksızın eritrositlerin opsonizasyonu sonrası eritrositler hücre aracılığıyla yıkıma uğrayabilir.

Akut HTR patofizyolojisi şu basamakları takip eder:

i) kompleman aktivasyonu: ABO kan grubu antikorlarıyla olan kompleman aktivasyonu C3 aşamasını geçerek membrana atak kompleksini oluşturur ve intravasküler hemoliz ile sonuçlanır. Bu aktivasyon sırasında C3a'dan daha potent anafilotoksinler (C5a gibi) salgılanır ve bunlarda değişik hücre ve dokulardan histamin, vazodilatör aminler, bradikinin, oksijen radikalleri ve sitokinlerin ortaya çıkmasını sağlar.

ii) sitokinler: IL-1 ve TNF hipotansiyon, ateş reaksiyonları dışında endotelial hücrelerin yüzeyinde adhezyon moleküllerinin ve prokoagülan aktivitenin artmasına ve muhtemelen IL-8 ve MCP (macrophage chemoattractant protein) aracılığıyla nötrofil ve trombosit aktivasyonuna yol açar.

iii) koagülasyon aktivasyonu: Antijen-antikor reaksiyonu Hageman faktör aracılığıyla (FXIIa) intrinsik sistemi aktive eder. Aktive kompleman komponentleri, TNF, IL-1, ve IL-8 lökositler ve endotelial hücreler tarafından doku faktörü-

nün salgılanmasına yol açar. Ekstrinsik koagülasyonun etkin bir şekilde aktivasyonu ise kliniğe dissemine intravasküler koagülasyonun bulguları ile yansır; mikrodamarlarda mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi ve fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile gelişen hemorajik diatez meydana gelir.

iv) flok ve renal yetmezlik: hemoglobüri dışında hipotansiyon, renal vazokonstriksiyon, renal damarlarda trombüs oluşumu gibi kortikal kan akımını bozan sebepler renal yetmezlikten sorumlu tutulmaktadır (1,2).

Sıklık ve Mortalite

Pek çok transfüzyon hatası fark edilmediğinden veya bildirilmediğinden bildirilen oranların tam olarak doğruyu yansıtmadığı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre akut HTR riski 1/25.000, mortalite riski ise 1/ 600.000- 1/100.000'dir (2). ABO uygunsuz transfüzyon alan hastalarda mortalite %10 civarında bildirilirken (3,4), morbidite oranları (oligüri %34, %13 anüri, %8 koagülopati) daha yüksektir (3). Mortalite transfüzyon yapılan uygunsuz eritrositlerin miktarıyla yakından ilişkilidir. Akut böbrek yetmezliğine yol açan 41 HTR'nu inceleyen bir yayında, 500 ml'den az uygunsuz transfüzyon alan hastalarda hiç ölüm görülmez iken 500-1000 ml arasında transfüzyon alanlarda mortalite %25, 1000 ml'den fazla alanlarda ise %44 bulunmuştur (5). Bununla birlikte 30 ml kadar düşük hacimde bir uygunsuz kan transfüzyonunda da ölüm bildirilmiştir (6). Numune alınırken veya transfüzyon sırasında insan hataları neticesinde hasta kimliklerinin karıştırılması başta gelen ABO uygunsuz transfüzyon nedenidir.

GECİKMİŞ TİP HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU

Bir prospektif çalışmada transfüzyon alan hastaların %2.6'sında alloimmünizasyon geliştiği gösterilmiştir. Bu durumda hemoliz genellikle gözlenmez çünkü primer immün yanıtta antikor düzeyi genelde immün uyarı devam etmediğinden yüksek bir düzeye çıkmaz. Alloimmünizasyon oluşuktan sonra oluşan antikorlar tesbit edilemeyecek düzeyde (ör: Kidd sistemi antikorları) olabilir. Antijen ekspresyonu olan eritrositler hastaya tekrar verilirse saatler ve günler içinde anamnestic yanıtla transfüze edilen eritrositlerle reaksiyona girecek IgG antikorlarının düzeyi artar. Eğer serumdaki antikor donör hücrelerine bağlanırsa antikor serumda tesbit edilmeden de hastanın direkt coombs testi pozitif çıkabilir. Bu durumda elüsyon yöntemi ile antikor tanımlaması yapılması, sorumlu antikorun erken tesbiti ve buna göre çaprazlanacak ünitelerin seçilmesi yönünden önem taşır.

Çoğu vakada anamnestic antikor yanıtı sadece serolojik bir reaksiyon olarak kalır. Klinik olarak saptanabilen bir hemoliz insidansı ise transfüzyonlarda 1/11.000 -1/5000, hastalarda %0.05-0.07'dir. Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonunda (GHTR) ana bulgular ateş, hemoglobin düzeyinde düşme ve hafif bir sarılıktır. GHTR'dan şüphelenilirse serumda ve eritrositler üzerinde antikor tanımlanmaya çalışılmalı eğer pozitif bulunursa hastanın transfüzyon öncesi kayıtları incelenmelidir. Hemoliz bulguları olan bir hastada daha önceden olmayan bir alloantikör saptanması tanıyı koydurur. GHTR'da antikorla sensitize olan eritrositler retiküloendotelial sistem tarafından ortadan kaldırılırlar. Hemoglobinemi, hemoglobüri şok ve renal yetmezlik gibi hayatı tehdit edici bulgular nadiren görülür. Spesifik bir tedavi gerekmez ancak hastaya transfüzyon gerekir ise bulunan alloantikora karşı gelen antijenin negatif olduğu ünite seçilmelidir (2).

Tablo 1. Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonlarında Rol Alan Antikorlar (7)

Sık	Nadir
Anti-Jk ^a	Anti-A ₁
Anti-E	Anti-P ₁
Anti-D	
Anti-C	
Anti-K	
Anti-Fy ^a	
Anti-M	

ALLERJİK (ÜRTİKERYAL) TRANSFÜZYON REAKSİYONU

Tipik ürtiker reaksiyonu, plazmada alıcının hassas olduğu bir maddeye karşı gelişen kutanöz bir hipersensitivite reaksiyonudur. Döküntü ve kaşıntı ile karakterizedir, ateş çoğunlukla olmaz. Transfüzyonların %1-3'ünde görülür. Klasik olarak plazmanın transfüzyonla pasif transferi üzerine dayalı 2 mekanizma etyolojide ileri sürülür (7);

1- Donör plazması hasta plazmasındaki IgE veya IgG yapısındaki reagen ile reaksiyona girecek yabancı protein (alerjen) içerir.

2- Donör plazması hasta serumundaki allerjen ile birleşecek reagenler (IgE,IgG) içerir.

Histamin alerjik yanıtın primer aracıdır. İmmün kompleks doku mast hücrelerinin duvarına bağlanır ve histamin salınımına neden olur.

Ayrıca saklanan kan komponentlerinde lökositler tarafından salınan histaminin de bir rol oynayabileceği ileri sürülmüş, trombosit ve eritrosit süspansiyonlarının plazma kısmında depolama süresiyle orantılı olarak histamin artışı olduğu gösterilmiştir (8,9). Yine depolama sırasında plazmada biriken IL-8, RANTES, MIP-1a gibi kemokinler bazofilleri aktive ederek histamin salınımına neden olabilirler. Bu hipotez ile uyumlu olarak allerjik reaksiyonlara neden trombosit konsantrasyonlarında trombosit kökenli bir sitokin olan RANTES yüksek düzeylerde tesbit edilmiştir (10).

Ürtiker reaksiyonu, transfüzyonun iptal edilmesine gerek olmayan, antihistaminik tedavi ile semptomlar baskıldıktan sonra transfüzyona devam edilebilecek bir yan etkidir.

ANAFİLAKTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU

Bu çok ciddi transfüzyon reaksiyonunun insidansı düşüktür; 1/170.000-1/18.000 transfüzyonda görülür. Solunum (öksürük, bronkospazm, dispne), gastrointestinal (kramp, bulantı, kusma, daire), dolaşım (aritmiler, hipotansiyon ve senkop) ve cilt (genel kızarıklık ve ürtiker) semptomları IgE antikorlarının yaygın aktivasyonuna işaret eder. IgA immün yetmezliğine bağlı anafilaktik reaksiyonlarda, anti-IgA IgE gösterilmiştir (1).

IgA eksikliği: Bu immüoglobulin sınıfının konjenital eksikliğini gösteren kişilerde IgA'ya karşı oluşan sınıf spesifik antikorlar anafilaktik reaksiyondan sorumlu tutulur. IgA eksikliği en sık rastlanan konjenital immün yetmezlik olup Avrupa kökenlilerde 1/700-800 kişide saptanır ve bunların da %30'unun kanında IgA antikorları vardır. Ancak bu hastaların ancak bir kısmında (%17.5) IgA antikorlarına bağlı jeneralize bir reaksiyon görülür (2).

Transfüzyona bağlı anafilaktik reaksiyonun ayırıcı tanısında diğer serum proteinlerine karşı gelişmiş antikorlar, transfüzyon yapılan komponentin içinde mevcut olabilecek kompleman kökenli anafilatoksinler, ilaçlar veya diğer allerjenler de düşünülmelidir. Son olarak saklanmış trombosit süspansiyonlarının içinde bulunan histamin, serotonin ve trombosit aktive edici faktörün de bronkospazm ve hipotansiyona yol açarak anafilaktik bir reaksiyonu taklit edebileceği unutulmamalıdır (2).

KAYNAKLAR

- 1) Rossi's Principles of Transfusion Medicine 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
- 2) Technical Manual 14th ed. AABB, Bethesda, 2002.
- 3) Pineda AA, Bzica SM, Taswell SW. Hemolytic transfusion reaction : recent experience in a large blood bank. Mayo Clin Proc 53:378,1978.
- 4) Mollison PL. Blood Transfusion in Clinical Medicine, 7th ed. Oxford: Blackwell,1983.
- 5) Bluemle LW. Hemolytic transfusion reactions causing acute renal failure. Serologic and clinical considerations. Postgrad Med 38: 484,1965.
- 6) Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. transfusion 30:583,1990.
- 7) Harmening DM. Modern Blood Banking and Transfusion Practices 5th ed. F.A. Davis, Philadelphia, 2005.
- 8) Frewin DB, Jonsson JR, Frewin CF et al. Influence of blood storage time and plasma histamine levels on the pattern of transfusion reactions. Vox Sang 56: 243,1989.
- 9) Muylle L et al. Histamine synthesis by white cells during storage of platelet concentrates. Vox Sang 74:193, 1998.
- 10) Kluter H et al. Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. Transfusion 39: 1179,1999.

TRANSFÜZYONUN İMMÜNOLOJİK YAN ETKİLERİ-2

Doç. Dr. Adil Yenicesu

Sellüler kan komponentlerinin ışınlanması risk altındaki alıcılarda transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığını (TA-GVHD) önler. Nadir bir komplikasyon olmasına rağmen TA-GVHD transfüzyonu takip eden 3 hafta içinde ölümle sonuçlanır. Geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısından itibaren biliniyor olmasına rağmen TA-GVHD'in tamamıyla anlaşılması son yıllarda olmuştur. Bunun en önemli nedeni ise diğer transfüzyon komplikasyonlarına oranla daha nadir görülmesidir. 1970'lerden itibaren hematopoetik kök hücre transplantasyonunun ve bunun getirdiği derin immünsüpresyonun oluşturduğu edinsel riskler TA-GVHD için riskin de artmasına neden olmuştur. İlk kez 1955 yılında Shimoda 'postoperatif eritrodermi' adı altında bu gün anladığımız anlamda ilk TA-GVHD'yi tariflemiştir (1). 1962 yılında Simosen GVHD için gereken şartları belirlemiştir (2). Bu şartlar; verilen hücrelerin immünolojik açıdan görev yapabilir olması, verici ile alıcı arasında antijenik farklılık bulunması ve alıcının verilen dokuyu etkin olarak red etme yeteneğinin olmamasıdır. 1965 yılında Simosen taze kan transfüzyonu yapılan iki immün yetmezliği olan çocukta eritrodermi, hepatomegali ve fatal aplastik anemi ile giden TA-GVHD tanımlamış ve klinik bulguları ayrıntılı olarak tariflemiştir (3).

Klinik Bulgular

TA-GVHD transfüzyonu takiben 2-50. günlerde başlar. Döküntü, ishal, ateş, bilirubin değerlerinin ve karaciğer fonksiyonlarının yükselmesi karakteristik belirti ve bulgulardır. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası oluşan GVHD'de hematopoetik yetmezliğe bağlı ağır pansitopeni olmaz. TA-GVHD'de ciddi pansitopeni ve ağır kemik iliği yetmezliği vardır. Eritrodermi ilk tanımlanan bulgudur. Santral makulopapüler erüpsiyon şeklindedir. Hızla ekstremitelere yayılır ve büll formasyonu alır. TA-GVHD'de mortalite %90'ların üzerindedir. En sık mortalite nedeni pansitopeni ve bunun neden olduğu ağır enfeksiyonlardır. TA-GVHD'de en çok etkilenen organlar HLA antijenlerinin çok miktarda bulunduğu dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem, kemik iliği, lenf bezleri ve cilttir. Tanı doku biopsisi ile konulur. Kadın hastalarda erkek donörlere ait Y kromozomunun PCR ile gösterilmesi de yararlıdır (4).

İnsidans

Son zamanlarda yayınlanmış olan geniş Japon serilerine kadar literatürdeki toplam vaka sayısı 2002'den azdı. TA-GVHD'in güncel insidansı bilinmemektedir. Retrospektif olarak yapılan değerlendirmeler ile bu sayının tahmin edilmesine çalışılmaktadır. İrradiye edilmemiş ve 48 saatten daha taze tam kan alan 847 vakalık bir seride 4 vakada TA-GVHD tesbit edilmiştir. Ancak gerçek insidansın bu değerden yüksek olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu hastalar eşlik eden ve mortaliteyi arttıran birçok sebebe sahiptirler. Ayrıca tanı güçlüğü de yaşanmaktadır. Küçük merkezlerde ve gelişmekte olan ülkelerin hastanelerinde tanının atlanması olasılığı daha yüksektir. İngiltere'de son dönemlerde TA-GVHD sıklığının artışı verilen kanların taze olması ile açıklanmıştır (5-6).

Tedavi

Çok çeşitli immünsüpresif tedaviler (steroid, sitoksan, ATG..) uygulanmıştır. Hiçbir uygulama kesin tedavi edici etkiye sahip değildir. Tedavinin başarısızlığında hastalara tanı konulduğunda çoğunlukla multi-organ yetmezliğinin gelişmiş olması da etkindir. Koruyucu önlemler esastır (7).

İrradiasyon

Nasıl Çalışır?

İrradiasyon sahip olduğu yüksek enerji ile ionizasyona ve iradiye edilen hücrelerin DNA'larda kimyasal çapraz bağların oluşmasına neden olur. Bu doz DNA'nın hasar görmesine yetecek ancak hücrenin daha az hassas olan bölümlerinin normal çalışmasını engellemeyecek miktardadır. Hücrenin üreme fonksiyonu bozulmuşken diğer fonksiyonları etkilenmeden devam eder. TA-GVHD patogeneğinde donör lenfositlerinin proliferasyonu olduğu için TA-GVHD önlenbilir. İrradiasyon malign transformasyona neden olabilir. Ancak iradiye edilmiş kan ürünleri ile oluşabilecek malign transformasyon ile ilgili bir kanıt sunulamamıştır. Elde edilen bilgiler ışığında bu riskin çok düşük olduğu kabul edilir. Teorik olarak irradiasyonun latent virüsleri aktive edebileceği bilirse de iradiye kan ürünleri ile virüs aktivasyonu arasında ilişki kurulamamıştır. Virüs aktivasyonunun gerçekleşmemesi kullanılan radyasyon dozu ile ilgili olabilir.

İrradiasyon için sıklıkla Cesium (Cs-137) veya cobalt (Co-60) kullanılır. Bu radyoaktif kaynaklardan salınan radyoaktif partiküller aracılığı ile işlem gerçekleştirilir. En çok tercih edilen Cs-137'dir. Yarılanma ömrü daha uzun olduğu için (30 yıla karşı 5.2 yıl) doz ayarlaması daha az sıklıkla gerekir. Ayrıca enerjisi daha yüksek olduğu için de sabit bir ışın dozuna ulaşabilmesi için daha kısa süre gerekir.

Dozaj

Doz FDA ve AABB standartlarına göre orta hatta en az 26 Gy, ürünün herhangi bir yerinde ise en az 15 Gy olmalıdır. Bu dozda iradiye edilerek hazırlanmış olan kan komponentlerinin hiçbiri ile TA-GVHD görülmemiştir. Rosen bu dozda yapılan irradiasyon ile mixed lenfosit kültürlerinde lenfosit proliferasyonunun durduğunu kanıtlamıştır.

Yan Etkileri ve Saklama

Eritrositler alındıktan sonraki 24 saat içerisinde iradiye edilir ise irradiasyon tarihi itibarı ile 28 gün saklanabilir. Trombositlerde irradiasyona bağlı hücre fonksiyonlarında değişiklik olmaz. Bu nedenle saklama süresinde değişiklik yapılması gerekmez. İradiye edilmiş olan ürünler aynı yaştaki iradiye edilmemiş ürünler ile karşılaştırılır ise iki kat daha fazla ekstrasellüler potasyum ve serbest hemoglobin içerirler. Bu durumların önemli olduğu hastalar düşünülecek olur ise özellikle yenidoğan ve küçük çocuklarda iradiye edilen ürünlerin 48 saatten fazla saklanmaması önerilir. Hatta verilmeden hemen önce irradiasyon işlemi yapılması tavsiye edilir.

Hangi Kan Ürünleri TA-GVHD'e Yol Açabilir?

Transfüzyon ilişkili GVHD sitotoksik T lenfositler aracılığı ile oluşur. Bu nedenle yeterli miktarda, canlı, sitotoksik T hücre içeren kan ürünleri TA-GVHD'e yol açabilir. Ancak sellüler kan ürünleri bu şartı yerine getirebilir. Bununla birlikte taze plazma infüzyonunu takiben TA-GVHD bildirilmiştir. Taze donmuş plazma infüzyonu sonrası ise TA-GVHD görülmez. Tam kan, eritrosit, granülosit, trombosit süspansiyonlarının infüzyonu sonrası TA-GVHD görülebilir.

Sellüler Kan Komponentlerinin İrradiasyon Endikasyonları

Kesin Endikasyonlar

Konjenital Sellüler İmmünyetmezlikler

TA-GVHD'in ilk tarif edildiği vakalar immün yetmezliği olan çocuk hastalardır. Bu hastaların ağır immün yetmezliklerinin tanısı ve tedavisi erken dönemde yapılamadığı için çok sayıda fırsatçı enfeksiyona maruz kalmış ve bu enfeksiyonlara bağlı transfüzyon ihtiyacı gelişmiştir. Bazı durumlarda konjenital immün yetmezliklerin tanısının konulması zor olabilir. Eşlik eden anomaliler ön plana geçebilir. Örneğin Di-George sendromundaki kalp anomalileri gibi. Bu nedenle bazı merkezler tüm yenidoğanlara yapılacak olan kan transfüzyonlarının bazı merkezler ise konjenital kalp hastalığı olan ancak Di-George sendromu ekarte edilemeyen tüm kardiyak cerrahi vakalarının kanlarının iradiye edilmesini önermektedirler.

Hematopoetik Kök Hücre Transplantı Yapılanlar

Allojenik veya otolog kök hücre transplantı yapılan kişilerde TA-GVHD gelişebilir. Ağır immünsüpresyona neden olan tüm vücut ışınlanması bu riski daha da artırır. Birçok merkez transplant sonuçlandıktan sonra da iradiye edilmiş ürün verilmesi gerektiğini belirtmektedirler. Çünkü immünolojik onarım hemen gerçekleşmemektedir.

Hodgkin Hastaları

Hodgkin hastalığında altta yatan immünolojik regülasyon bozukluğuna bağlı olarak TA-GVHD bildirilmiştir. Bu nedenle bu kişilere verilecek ürünler mutlaka ışınlanmalıdır.

Granülosit Süspansiyonları

Granülosit süspansiyonları fazla miktarda taze lökosit içerdikleri için TA-GVHD açısından risklidir. Mutlaka iradiye edilerek verilmelidir.

Intrauterin Transfüzyon ve intrauterin transfüzyon yapılmıfl yenidoğanlara uygulanan tüm transfüzyonlar Biyolojik akrabalardan yapılan transfüzyonlar

Bu durum ilk kez Thaler ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Alıcı HLA-A, B, DR açısından heterozigot ike verici homozigottur. Bu nedenle alıcının immün sistemi vericinin lenfositlerini yabancı bir hücre olarak göremez ve tanıyamadığı için uzaklaştırılmaz. Vericinin lenfositleri Truva atı gibi davranırlar. Post-operatif eritrodermi olarak rapor edilen ilk vaka Japonya'da akrabasından alınan taze kanın transfüze edildiği kişidir. Bu vakadan 33 yıl sonra Thaler tarafından yayınlanan seride HLA benzerliklerine dikkat çekilmiştir. Yasuura ve arkadaşları ise 2000 yılında yayınlanan makalelerinde TA-GVHD gelişen vakaların %62'sinde donasyondan sonra 72 saat geçmemiş olan kanların kullanılmasının olaya yol açtığını ancak %29'luk bölümünde donör ile alıcı arasında akrabalık bulunduğunu göstermişlerdir. Ancak alıcı ile verici arasında %93'lük bir ortak HLA paylaşımı olduğu bulunmuştur. Petz ve arkadaşları ise TA-GVHD vakalarının %87'sinde etkenin taze kan kullanımı (donasyonun üzerinden geçen süre 96 saatten daha kısa) olduğunu göstermişlerdir. Donörün homozigot HLA'sının haplotipinin alıcıda olması ise bu seride %87 oranında görülmüştür. Vakaların %44'ünde ise alıcı ile verici arasında akrabalık bulunmaktadır. Kanter ve arkadaşları TA-GVHD açısından en yüksek risk taşıyan akrabalık ilişkisinin anne-baba ile çocukları arasında olduğunu göstermişlerdir (21 kat). Bunu teyze-dayı veya amca-hala arasındaki transfüzyonlar (18 kat) ve kardeşler arasındaki transfüzyonlar (11 kat) izlemektedir. Tüm bu nedenler ile pratikte akrabalardan alınan tüm kanlar iradiye edilmelidir. Gelişmekte olan ülkelerde akrabalardan alınan kanın geniş kullanım alanı bulması ve bu ülkelerde irradiasyon yapan cihazların her sağlık kuruluşunda bulunmaması ciddi sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle WHO geliştirmekte olan ülkelerde merkezi transfüzyon merkezlerinin kuruluşunu teşvik etmektedir. Bu merkezler sayesinde az görülen ancak ciddi sorun yaratan bu transfüzyon komplikasyonu önlenabilir.

Olası endikasyonlar

Vücut ağırlığı 1200 gramdan düflük olan prematürelere yapılan transfüzyonlar

Bu grup hastalara verilen kan ürünlerinin irradiasyonunun gerekliliği oldukça tartışmalıdır. Literatür incelendiğinde düşük doğum ağırlığı olan prematürelere TA-GVHD açısından risk olan bazı faktörlerin de vaka sunumlarına eşlik ettiği görülmüştür. Örneğin altta yatan immün yetmezlik, akraba donör, intrauterin transfüzyon gibi. Çok az sayıda 1200 gr'dan düşük olup diğer risk faktörleri olmadığı halde TA-GVHD gelişen vaka sunumu mevcuttur. Bununla birlikte prematürler TA-GVHD'un en sık rapor edildiği gruplardan biridir. Ayrıca 1200 gr'dan küçük prematürelerin hücresel immüniteleri az gelişmiştir. Ampirik olarak eşlik eden risk faktörü olmadan TA-GVHD geliştiren prematürelerin doğum ağırlıkları 1200 gr'ın altında görülmektedir. Tüm bu dayanaklar karşısında doğum ağırlığı 1200 gr'ın altında olan prematürelere verilen sellüler kan ürünleri ışınlanmalıdır.

Hodgkin hastalığında hematolojik malign hastalar olan ve sitotoksik tedavi gören hastalara yapılan transfüzyonlar

Bu grup hastaların riski Hodgkin hastalığında görülen riskten az olmakla birlikte vardır. Bu nedenle bu gruba verilen sellüler kan ürünleri ışınlanmalıdır.

Yüksek doz kemoterapi, radyasyon tedavisi, immünsüpresif tedavi alan malign hastalar

Tüm malign hastalara kullanılan sellüler kan ürünlerinin iradiye edilmesi gerekmez. Ancak bu gruba hasta eğer yüksek doz kemoterapi, radyasyon tedavisi, immünsüpresif tedavi alıyorsa kullanılan kan ürünleri iradiye edilmelidir. Çünkü bu durumlarda bildirilmiş TA-GVHD olgu sunumları mevcuttur. Özellikle yoğun immünsüpresif tedaviler ile TA-GVHD olasılığının arttığı yayınlar bulunmaktadır.

HLA uygunluğu veya cross-match uygunluğuna dayanılarak seçilmiş olan donörlerden elde edilen trombositlerin ışınlanması

HLA uygunluğu veya cross-match uygunluğuna dayanılarak seçilmiş olan donörlerden elde edilen trombositlerin ışınlanması önerilmektedir. Grishaber ve arkadaşları class I HLA antijenleri tutmuş olan kişilerden transfüzyonda alıcının donorün lenfositlerinde kendinden farklı bir antijen gösteremediğini ancak donör lenfositlerinin alıcı lenfositlerinde kendinden farklı antijenler olduğunu fark edebildiğini göstermişlerdir. Bu duruma tek yönlü HLA uygunluğu adı verilmiş olup bu durumun akraba olmayan donörlerde görülme olasılığının Amerika'da yaşayan beyaz ırkta 1/797 , Japonya'da ise 1/312 olasılıkla gerçekleşebileceğini hesaplamıştır. Bu olasılıklar dahilinde HLA-uygun veya cross-match uygun donörlerde teorik olarak TA-GVHD riski mevcuttur. Literatürde de rapor edilen vakalar görülmüştür. Ancak görülmesi beklenen sıklıktan daha azdır. Bunun nedeni minör doku uyumsuzluğu nedeni ile vericinin lenfositlerinin do-laşımdan uzaklaştırılması veya çok sayıda transfüzyon alan hastalarda görülen T-hücre reseptörlerine karşı gelişen antikorlar ile bu hücrelerin etkisiz hale getirilmesidir.

Tarıfmalı endikasyonlar

Solid organ transplantasyonunda irradiasyon rutin olarak gerekli değildir. Ancak transplantasyon tıbbındaki gelişmeler ile birlikte HLA uyumsuzluğu olan vakalara yapılan transplantların sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu tarz vakalarda kullanılan immünsüpresif rejimler daha potenttir ve artan GVHD riskini beraberinde getirir. Bu riskte irradiasyon endikasyonu doğurur.

Agresif immünsüpresif tedavi almayan aplastik anemi vakalarına kullanılan kan ürünlerinin irradiasyon endikasyonu yoktur.

İrradiasyon endikasyonu olmayan durumlar

HIV enfeksiyonu olan kişiler, daha önce intrauterin transfüzyon yapılmamış olan ve zamanında doğan yenidoğanlara yapılan küçük hacimdeki transfüzyonlar, ek risk faktörü olmayan yaşlılara yapılan transfüzyonlar, otoimmün hastalık nedeni ile immünsüpresif tedavi alan (pürin analogu dışında) kişilere yapılan transfüzyonlarda irradiasyon endikasyonu yoktur (8-9).

FEBRİL NONHEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

FNHTR transfüzyon basal vücut ısısının 1°C yükselmesi ile karakterizedir. Bu bulguya üşüme hissi ve titremeye eşlik edebilir. İkincil semptomlar olan baş ağrısı, kusma ve bulantı da görülebilir. Ancak tek başına bu şikayetlerin olması ateş yok ise FNHTR demek için yeterli değildir. Semptomlar genellikle transfüzyon sırasında olur. Nadiren transfüzyon tamamlandıktan sonra 1 saate kadar uzayabilir. Yenidoğanlarda ve hipotalemik lezyonu olanlarda tablo çok atipik olabilir. Transfüzyon öncesi hipotermik olan kişilerin transfüzyon sırasında veya sonrasında normal vücut sıcaklığına ulaşmaları eşlik eden başka semptom yok ise FNHTR sayılmaz.

Ayrırtıcı tanıda hemolitik reaksiyonlar, bakteriyel kontaminasyon, transfüzyon-ilişkili akut akciğer zedelenmesi (TRA-

LI), hastalık veya tedavi kökenli ateş mutlaka düşünülmelidir. Bazen hastalık kökenli ateş ile FNHTR ayırt etmek zor olabilir. Genel olarak transfüzyon sırasında oluşan ateş aksi ispat edilene kadar transfüzyon reaksiyonu olarak kabul edilmelidir (10).

FNHTR ayırıcı tanısında hemolitik reaksiyonlar, bakteriyel kontaminasyon, TRALI ve hastalık ve/veya tedavi ilişkili ateş mutlaka düşünülmelidir. Bazı hastalarda hastalık ilişkili ateş ile FNHTR ayırımını yapmak mümkün olmayabilir.

Bu tarz bir reaksiyon ile karşılaşıldığında transfüzyona ara verilmelidir. Transfüze edilen kan hemolitik transfüzyon reaksiyonu veya bakteriyel kontaminasyon olasılığının araştırılması için kan merkezine geri gönderilmelidir. FNHTR'larının ateşi genellikle kendiliğinden 2-3 saat içinde kontrol altına alınır. Ancak parasetamol türevi antipiretiklerde verilebilir. Aspirin türevi ilaçlar trombosit fonksiyonları üzerine olan etkileri nedeni ile kullanılmamalıdır. Genellikle difenhidramin benzeri antihistaminiklerde tedaviye eklenmektedir. Ancak ateş üzerine bir etkileri yoktur (11, 12).

Tedavi sonrası transfüzyonun tekrar başlatılmasında sakınca yoktur. Ancak transfüzyonun yeniden başlatılmasından önce bazı noktalar açıklığa kavuşturulmalıdır. Bu noktalardan ilki transfüze edilen ünite ile ilgili hemolitik reaksiyonların ve bakteriyel kontaminasyon olasılığının mutlaka uzaklaştırılması gereklidir. İkinci önemli nokta ise bu reaksiyonu gösteren kişiler olasılık dahilinde az donör ile temas etmelidir. Örneğin havuzlanmış trombosit süspansiyonu kullanımını tartışılmalıdır (12-13).

Önlemler

Febril transfüzyon reaksiyonu gösteren kişilerde etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda tam olarak gösterilmemiş olmasına rağmen transfüzyon öncesi difenhidramin ve asetaminofen kullanılmaktadır. Asetaminofen kullanımına bağlı yan etkiler son derece az ve sınırlı olmasına rağmen bakteriyel kontaminasyon ve immüne hemoliz reaksiyonlarının belirtilerini maskeleyebileceği unutulmamalıdır. FNHTR daha önce gebelik geçiren veya çok sayıda transfüzyon yapılan kişilerde transfüze edilen kan ürünlerindeki lökositlere karşı oluşan edinsel antikorlar ile oluşur. Bu nedenle transfüze edilen kan ürününün içerisinde bulunan lökosit miktarının 5×10^6 'nın altında olması FNHTR'nunu belli bir ölçüde engeller. FNHTR'larının bir bölümü de depolama esnasında kan ürünlerinin içerisinde bulunan lökositler tarafından oluşturulan pirojenik sitokinlerden kaynaklanır. Eğer depolama öncesi filtrasyon yapılır ise lökositlerin sitokin üretmeden önce kan ürününden uzaklaştırılması mümkün olur. Kan ürününün hazırlama yöntemi de lökosit sayısı ve sitokin üretimi üzerine etkilidir. Buffy coat yöntemi ile hazırlanan kan ürünlerinde lökosit sayısı az olduğu için sitokin üretimi de azdır. FNHTR'larına daha az rastlanır. Son olarak plazmanın uzaklaştırılması veya sellüler kan ürününün yıkanması da önerilen ancak az etkili bir yöntemdir (14, 15, 16).

POSTTRANSFÜZYON PURPURASI

Mekanizma gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına benzer. Transfüze edilen kan ürünündeki trombositlerin yüzeyinde hastanın kendisinde olmayan antijenler mevcuttur. Kişi bu antijenlere karşı zaman içerisinde alloantikorlar meydana getirir. Bu antikorlar kişinin kendi antijen negatif trombositlerinin yıkımına neden olur. Hastalarda transfüzyonu takiben 5-10 gün içerisinde başlayan trombositopeni görülür. Bazen trombositopeninin görülmesi 3 haftaya kadar uzayabilir. Otolog trombosit yıkımının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Üç farklı immünolojik mekanizmaları sürülmektedir; (1) oluşan immün komplekslerin otolog trombositlere yapıştığı ve immün kompleks taşıyan bu trombositlerin dalaktaki Fc reseptörleri aracılığı ile dolaşımdan uzaklaştırıldığı düşünülmektedir (2) bilinmeyen bir nedenle geçici trombosit otoantikorlar oluşmaktadır. (3) Donör plazmasında bulunan soluble trombosit antijenleri kişinin kendi trombositleri tarafından adsorbe edilmektedir.

Hastalar derin trombositopeni, purpura ve kanama bulguları gösterirler. Hikayelerinde febril transfüzyon reaksiyonları sık görülür. Trombositopeni 7-48 gün içerisinde kendiliğinden düzelir (17).

Ayrıca tanıda ITP, sepsis, DIC, kemik iliği yetmezliği, ilaç ilişkili veya heparin aracılığı ile oluşan trombositopeniler düşünülmelidir. Hastada trombosit alloantikorlarının gösterilmesi ve hastanın trombositlerinde bu antikorların reaksiyona girdiği trombositlerin olmaması tanı koydurucudur. Tüm trombosit antijenleri PTP oluşumunda etkili olabilse de en sık görülen HPA-1 a'dır. Hastanın trombositopeniye neden olan bir hastalığı mevcut ise trombosit alloimmünizasyon

yonu ile PTP ayırımı zor olabilir. Böyle bir durumda trombosit yaşam süresinin ölçümü yararlı olsa da pratik uygulama güçlüğü vardır. Bu tarz vakalarda kendiliğinden düzelme veya tedaviye yanıt yol gösterici olur (17).

Tedavi

Tedavilerin karşılaştırılması ve etkinliklerinin ölçülmesi oldukça güçtür. Bunun iki önemli nedeni vardır. Birincisi bu hastalar çoğunlukla kendiliğinden düzelirler. Spesifik tedavi alanların sayısı azdır. İkinci neden ise az sayıda tedavi etkinliklerinin değerlendirildiği çalışma vardır. Dolaşımdaki trombosit antikor miktarını azaltmak için plazmaferez kullanılabilir. Plazmafereze yanıt çok değişken olmakla birlikte ortalama 12 gün almaktadır. Replasman sıvısının seçimi de tartışmalıdır. Taze donmuş plazma ile düzelme daha çabuk olmaktadır. Ancak enfeksiyon hastalıkları açısından risk taşımaktadır. Son dönemlerde yüksek doz IVIG kullanımının etkin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. IVIG 300-400 mg/kg /gün dozunda 10 güne kadar uzayan sürelerde kullanılabilir. Tek doz IVIG ile bile cevap veren vakalar bulunmaktadır. Kortikosteroidlerin kullanımı ile 1 haftalık süre içerisinde normal trombosit sayımı elde edilebilir. Tercih edilen form prednizolon 2 mg/kg/gün'dür. Splenektomi ancak hayatı tehdit eden kanama olasılıklarında örneğin intrakranial kanama gibi kullanılmak üzere saklanmalıdır. Trombosit transfüzyonu ancak aktif kanamalarda kullanılmalıdır. Otolog trombosit yıkımı nedeni ile etkili değildir. Hatta PTP süresini uzattığı ile ilgili de tartışmalar bulunmaktadır (18,19).

TRANSFÜZYON İLE İLGİLİ AKUT AKCİĞER HASARI (TRALI)

TRALI ilk kez 1957 yılında rapor edilmiş ve vaka serilerinin sunumu ise 1966 yılında başlamıştır. Etyolojide HLA ilişkili olan veya olmayan lökoagülininlerin rol oynadığının gösterilmesi ise 1970'lerde gerçekleşmiştir. 1985 yılında TRALI ismi ilk kez telafuz edilmiş ve sunulan 36 vakalık seri ile farklı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Gittikçe artan transfüzyonlara bağlı olarak zaman içinde daha fazla TRALI vakası görülmeye başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde giderek artan sayıda TRALI vakası görülmesi ile birlikte vakaların tanımlanmasında çeşitli sorunlar ortaya çıkmıştır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için 2003 yılında bir konsensus kararı oluşturulmuştur. Bu konsensus kararında TRALI, transfüzyonun hayatı tehdit eden bir yan etkisi olarak tanımlanmış olup ALI veya ARDS'den fizyolojik olarak farklı olmadığı, bu tabloların transfüzyon ile ilişkili şekli olduğu belirtilmiştir (tablo 1) (20).

Tablo 1: TRALI TANIMLAMASI

1. ALI için risk faktörü olmayan hastalarda TRALI
 - a. Transfüzyon ile ilişkili yeni gelişmiş ALI (transfüzyon sırasında veya en geç tamamlandıktan 6 saat sonra bulgular gelişir ise transfüzyon ilişkili kabul edilir)
 - b. Hastada daha önce var olan solunum yetmezliği tablosu transfüzyon ile ilişkili olarak daha kötüleşir ise
2. ALI için risk faktörü olan hastalarda TRALI
 - a. Transfüzyon ile ilişkili yeni gelişmiş ALI (transfüzyon sırasında veya en geç tamamlandıktan 6 saat sonra bulgular gelişir ise transfüzyon ilişkili kabul edilir)
 - b. Hastada gelişen ALI tablosunun transfüzyon ile ilişkili olarak geliştiği düşünülüyor ise (klinisyen görüşü)
 - c. Hastada daha önce var olan solunum yetmezliği tablosu transfüzyon ile ilişkili olarak daha kötüleşir ise

İçlerinde İngiltere ve Kanada'nın olduğu bazı ülkelerde TRALI tanımlaması daha kesin sınırlar ile çizilmiştir. Bu ülkelerde ALI için risk faktörü taşıyan hastalarda TRALI tanısı konulmaz.

Klinik Bulgular ve Tedavi

TRALI genellikle transfüzyon başladıktan sonraki ilk 6 saat içerisinde gelişir. Vakaların büyük kısmı ilk 1-2 saat içe-

risinde görülür. Klinik bulgular ani başlayan takipne, dispne, ateş ve siyanozdur. Oskültasyon bulgusu yaygın raller ve özellikle etkilenen bölgelerde azalmış solunum sesleri şeklinde özetlenebilir. Akciğer grafisinde bilateral tüy şeklinde, pulmoner ödem ile uyumlu görünüm mevcuttur.

Tedavide uygulananlar ALI veya ARDS'dan farklı değildir. Hafif formdaki tablolar sadece oksijen desteği ile düzelebilir. Kortikosteroid ve diüretiklerin tedavide rolü olmadığı gibi intravasküler volümü azalttıkları için zararlı yan etkileri de olabilir. Mekanik ventilasyon veya ECMO desteği gerekebilir.

Mortalite oranı % 5-25 arasında değişmekle birlikte daha düşük mortalite oranına sahip seriler ön plandadır. Otopsi yapılan vakalarda patolojik bulgular ALI veya ARDS ile uyumlu olup, yaygın lökosit infiltrasyonu, interstiyel ve intra-alveolar pulmoner ödem, hyalin membran oluşumu ve normal akciğer parankiminin harabiyeti izlenir (20).

Ayrııcı Tanı

Transfüzyonu takiben hızla başlayan ve solunumun yetmezliği yapabilecek tüm nedenler; dolaşım yüklenmesi, anafilaktik reaksiyonlar ve kan ürününün bakteriyel kontaminasyonu ayrııcı tanıda yer almalıdır.

Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi dakikalar ile saatler arasında bulgu verir. Takipne, siyanoz, taşikardi ve hipertansiyon ile karşımıza çıkar. Hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı arasındaki dengenin bozulduğunun gözlenmesi tanı koydurucudur. TRALI'den farklı olarak diüretik ve ventilatör desteğine hızla yanıt verir.

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonlarında, bronkospazma bağlı solunum güçlüğü bulguları kendini takipne, wheezing, siyanoz ve ciddi hipertansiyon ile gösterir. Yüzde ve gövdede eritem ve ödem, baş, boyun ve gövdede ürtiker plakları görülür. Bu tip reaksiyonlar transfüzyon başlar başlamaz oluşabilir. Çok az hacim bile yeterlidir. Kan ürününün içerisindeki proteine karşı gelişen reaksiyonlar neden olur.

Özellikle trombosit konsantreleri ateş, hipotansiyon, solunum güçlüğü, vasküler kollaps bulguları ile giden bakteriyel sepsise neden olabilir. Transfüzyon yapılan ürünün bakteriyel kültür sonucu ayrııcı tanıda gereklidir.

Son olarak bazı hemolitik reaksiyonlarda solunum güçlüğü bulguları ile ilk olarak karşımıza çıkabilir. Ancak TRALI'den kan ve idrarda hemoliz bulgularının görülmesi ile ayrılır (20).

İnsidans

Kanada'da yapılan araştırmalarda TRALI insidansının 1/10000-100000 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu farklılık transfüzyon yapılan ürünün cinsine bağlı olarak değişir. Amerika Birleşik Devletlerinde TRALI daha sık rastlanan bir komplikasyon olarak karşımıza çıkarken (1/1323-5000) Avrupa Ülkelerinde rapor edilme oranı oldukça düşüktür (1.3/1000000-1/7900). Ülkeler arasında görülen farklılığın en önemli nedeni kullanılan TRALI tanımlamasının farklı olmasıdır (20).

Predispozan Faktörler

Retrospektif klinik araştırmalar, hastaların bazı özelliklerinin TRALI oluşumunda önemli rol oynadığını göstermiştir (Tablo 2). Bu klinik durumların pulmoner endotelde aktivasyona ve nötrofil sekestrasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Transfüzyon nötrofil sekestrasyonunu arttıran ikinci olaydır. Nötrofil sekestrasyonu, endotel hasarına, kapiler kaçağa ve TRALI'ye neden olur.

Tablo 2. TRALİ Oluşumuna Predispozisyon Yaratan Klinik Durumlar

1	Son 72 saat içerisinde geçirilmiş major cerrahi girişim
2	Masif transfüzyon
3	Sitokin kullanımı
4	Aktif bakteriyel veya viral enfeksiyon
5	Hematolojik malinitesi olan ve kemoterapilerinin indüksiyon fazındaki hastalar
6	Hematopoetik kök hücre veya solid organ transplantasyonu yapılan hastalar

Transfüzyon yapılan kan ürününün cinsinin de TRALİ oluşumunda önemli olduğu gösterilmiştir. Plazma içeren kan ürünleri en yüksek risk grubundaki ürünlerdir. TRALİ oluşumu en sık tam kandan elde edilen trombosit konsantreleri ile görülür. Bunu taze donmuş plazma takip eder. İntravenöz immünglobülinde TRALİ oluşturabilmektedir (hastanın lökositlerindeki antijenlere karşı oluşmuş anti-lökosit antikorları yeterli miktarda bulunur ise) (20).

Patogenez

TRALİ patofizyolojisinin anlaşılabilmesi için akciğer vasküler endotelinin ve nötrofil fizyolojisinin kısaca gözden geçirilmesi gereklidir.

Vasküler Endotel

Endotel kan akımının sağlanması, vazo-motor tonusun devamı, yeni kan damarı oluşumu, besin maddelerinin adsorpsiyonu, immün cevabın köşe taşı olan lökositlerin yönlendirilmesi gibi birçok fizyolojik fonksiyondan sorumludur. Endotelial aktivasyon 'ya hep ya hiç' kanununa göre gerçekleşmez. Sadece özel mediatörler aracılığı ile oluşmaz. Bu cevap agonistlerin konsantrasyonu ve ait olduğu organın doku özellikleri ile ilişkilidir. Dahası aktive edici uyarana karşı cevap, agonistin tabiatından, konağın genetik özelliklerinden, eşlik eden hastalıklardan, yaş, cinsiyet ve vasküler yatağın doku yerleşiminden etkilenir. Bütün bu nedenlerden ötürü endotelial aktivasyon 'aç-kapa' şeklinde bir sistemle açıklanamaz. İçerisinde birçok bileşenler barındırır.

Akciğer endotelinin enfeksiyona cevabı; Nötrofillerin göçü ve sekestrasyonu

Akciğerlerin vasküler endoteli doğal immün sistemin önemli bir parçasıdır ve PMNL'ler ile ilişkisi hemostazisin sağlanması ve enfeksiyon nedeni olan patojenlerin uzaklaştırılması için kritik önem taşır. Nötrofillerin vasküler yatağa akümüasyonu akciğer için son derece tabii olup, post kapiller venüllerdeki PMNL göçü en fazla akciğerlerde görülür. Akciğer sirkülasyonu birçok kapillerin çapı nötrofillerden küçük olduğu için de özellik içerir. Bu bölgelerdeki nötrofiller hızla şekil değiştirerek geçişin sürmesini sağlarlar. Göç PMNL'ler ile vasküler endotel arasındaki adeziv olayların dönüşüne bağlı olup; lökositler, parankim hücreleri veya ekstrasellüler matriks tarafından yönetilir. Akciğerin enfeksiyon alanlarında kan akımı yavaşlar. Bu yavaşlama çapları buradaki kapillerlerden büyük olan PMNL'lerin vasküler endotel ile ilişkiye girmesine neden olur. Bu ilişkide selektinler önemli rol oynar. Selektinlerin ligandları sayesinde PMNL'lerin b2-integrinlerinde yapısal değişiklikler meydana gelir. PMNL'ler daha adeziv ve hiperaktif hale gelirler. b2-integrinler ve ICAM-1 aracılığı ile vasküler endotele yapışırlar. Daha sonra endoteldeki spesifik porlardan PECAM, LTB4, VEGF aracılığı ve diapedez yetenekleri ile geçerler. Ulaştıkları enfeksiyon bölgesinde inflamatuvar mediatörler aracılığı ile patojenleri fagosite ederler. Fagosite etmiş oldukları patojenleri ise oksidatif olan veya olmayan ürünler aracılığı ile öldürürler.

PMNL'ler akciğerlerden geçerken mekanik olarak ta sekestrasyona uğrayabilirler. Eğer akciğerlerden geçiş zamanı

uzar ise kompleman (C5a) veya PAF aracılığı ile PMNL'ler rijid ve akciğerlerden geçemeyecek hale gelirler. Akciğerlerde tutulan bu PMNL'ler vasküler endoteldeki ICAM-1 ile b2 integrinleri aracılığı ile ilişki kurarlar ve adezyon gerçekleşir. Adezyon mekanizması ne olursa olsun, adezyona uğramış olan bu PMNL'ler hiperreaktifler ve bir uyarı ile harekete geçirecekleri sitotoksik, mikrobisidal silah deposuna sahiptirler. Bununla birlikte primer adezyon veya mekanik sekestrasyon arasında bazı farklılıklar da bulunmaktadır. Sekestrasyonun süresi görev alan adezyon moleküllerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Mekanik sekestrasyon geçicidir. Dakikalar sürer. Sabit adezyon ise başlatan uyarana bağlı olarak saatlerce sürer. Sekestrasyon ile oluşan PMNL adezyonu ancak dakikalar içinde gelen, sabit adezyon ise daha uzun dönem içerisinde gelebilecek olan bir ikinci bir uyarana duyarlı olup aktivasyon gösterebilir (20, 21).

TRAL'ın Olumsuz Mekanizmaları

Birinci hipotezde; TRAL'in donörden , alıcının lökositlerindeki antijenlerle reaksiyon verebilecek pasif antikorların geçişi veya alıcıda, donör lökositlerindeki antijenler ile reaksiyon verebilecek antikorların varlığında gerçekleşebilecek, antijen-antikor etkileşimi ile oluşan bir durum olduğu düşünülür.

İkinci hipotezde ise TRAL birbirinden bağımsız en az iki olay sonucunda meydana gelir. Birinci olay kişinin altta yatan klinik durumu ile ilişkilidir. Bu olay sonucunda nötrofillerin akciğerde sekestrasyonunu sağlayan pulmoner endotelial aktivasyon oluşur. Transfüzyon ikinci olaydır. Transfüzyon ile akciğerdeki nötrofillere veya biyolojik içerikli maddelere (özellikle lipofilik içerikli olanlara) karşı spesifik antikorların pasif geçişi gerçekleşir. Antijen-antikor etkileşimi sonucunda PMNL'lerin mikrobisidal silah depolarında aktivasyon oluşur . Bu aktivasyon pulmoner endotelial hasara, endotelial hasar kapiller kaçışa bu durumda TRAL klinik tablosunun oluşumuna yol açar.

TRAL nadiren nötropenik kişilerde de meydana gelir. Bu durumda kan ürünü ile infüze olan HLA antikorları pulmoner endotelde bulunan az sayıdaki HLA antijenleri ile etkileşime girer. Endotel şekil değiştirir ve fenestrasyon oluşur. Fenestrasyon sonucunda kapiller kaçak meydana gelir (20, 21).

TRAL'yi Önlemek için Alınabilecek Önlemler

Tüm transfüzyon reaksiyonları gibi TRAL'de de en iyi önlem gereksiz kan transfüzyonlarını önlemektir. Bazı merkezler plazma ve trombosit verecek donörlerde en sık rastlanan lökosit antijenleri olan HLA-3a, HLA-A2 ve HLA-B12'ye karşı antikorların olup olmadığını araştırmaktadırlar. Testler tamamlanmadan kişiler donör havuzuna kabul edilmemektedir. Bu çalışmalar iki önemli sorunu beraberinde getirmektedir. Bunlardan en önemlisi maliyet ve bunun kim tarafından ödeneceği iken diğeri her hastanın böyle bir önleme gerçekten ihtiyaç duyup duymadığıdır.

İngiltere multipar kadınları TRAL oluşturma riski yüksek olduğu için plazma donörü olarak kabul etmemektedir. Ancak son dönemlerdeki çalışmalarda multipar kadınların ret edilmesini haklı gösterecek sonuçlar elde edilememiştir. Kaldı ki bu yöntem ile sadece İngiltere'de donör havuzunda %20-30 azalma tesbit edilmiştir.

Bir diğer önlem ise özellikle major cerrahi işlem geçirecek olan hastalara verilecek kan ürünlerinin antikorlar, lipidler ve CD40L'den arındırılabilmesi için yıkanmasıdır. Ancak yeterli veri henüz toplanamamıştır. Son olarak plazmanın azaltılması ve TRAL riski arasındaki ilişki incelenmektedir. Henüz 15 ayı dolmuş olan bu çalışmada, kan ürünlerindeki plazma miktarını azaltmanın TRAL gelişme olasılığını azalttığı gösterilmiştir (20, 21).

KAYNAKLAR

1. Shimoda T.The case report of post-operative erythoderma.Geka 1955;17:487
2. Simonsen M.Graft versus host reactions: Their natural history and applicability as tools of research. Prog Allergy 1962;6:349-467.
3. Hathaway W, Githens J, Blackburn W.Aplastic anemia, histiocytosis and erythoderma in immunologically deficient children. N Engl J Med 1965;273:953-8.
4. Vogelsang G, Hess A. Graft-versus-host disease: New directions for a persistent problem. Blood 1994;84:2061-7.
5. Aoun E, Shamseddine A, Chehal A, et al.Transfusion-associated GVHD:10 years of Beirut-Medical center.

- Transfusion 2003;43:1672-6.
6. Williamson LM, Lowe S, Love EM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: Analysis of the first two annual reports. *Br Med J* 1999;319:16-19.
 7. Yasukawa M. Treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Nippon Rinsho* 1997;55:2290-5.
 8. Anderson K. Broadening the spectrum of patient groups at risk for transfusion-associated GVHD: Implications for universal irradiation of cellular blood components. *Transfusion* 2003;43:1652-4.
 9. Butch S. Principles of irradiation. In: Butch S, Tiehen A, eds. *Blood irradiation: A user's guide*. Bethesda, MD: AABB Press, 1996:41-64.
 10. Heddle NM, Kelton JG. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. In: Popovsky MA, ed. *Transfusion reactions*. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2001:45-82.
 11. Wang SE, Lara PN Jr, Lee-Ow A, et al. Acetaminophen and diphenhydramine as premedication for platelet transfusions: A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Hematol* 2002;70:191-4.
 12. Oberman HA. Controversies in transfusion medicine: Should a febrile transfusion response occasion the return of the blood component to the blood bank? *Con. Transfusion* 1994;34:353-5.
 13. Widmann FK. Controversies in transfusion medicine: Should a febrile transfusion response occasion the return of the blood bank? *Pro. Transfusion* 1994;34:356-8.
 14. Kelley DL, Mangini J, Lopez-Plaza I, Triulzi DJ. The utility of <3 -day-old whole blood platelets in reducing the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 2000;40:439-42.
 15. Snyder EL, Mechanic S, Baril E, Davenport RD. Removal of soluble biologic response modifiers (complement and chemokines) by a bedside leukoreduction filter. *Transfusion* 1996;36:707-13.
 16. Federowicz I, Barrett B, Andersen J, et al. Characterization of reactions after transfusion of prestorage leukoreduced cellular blood components (abstract). *Blood* 1995;86(Suppl):608a.
 17. McFarland JG. Posttransfusion purpura. In: Popovsky MA, ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2001:187-212.
 18. Weisberg LJ, Linker CA. Prednisone therapy of post-transfusion purpura. *Ann Intern Med* 1984;100:76-7.
 19. Budd JL, Wiewers SE, O'Hara JM. Relapsing posttransfusion purpura: A preventable disease. *Am J Med* 1985;78:361-2.
 20. Barrett NA, Kam PCA. Transfusion-related acute lung injury: a literature review. *Anaesthesia* 2006;61:777-785.
 21. Silliman CC, McLauhhlin NJD. Transfusion-related acute lung injury. *Blood Reviews* 2006;20:139-159.

TRANSFÜZYONUN İMMÜNOLOJİK OLMAYAN KOMPLİKASYONLARI

Uzm. Dr. Nur Arditi Benzonana

Transfüzyonun immünolojik olmayan yan etkileri immünolojik olmayan hemoliz, hiperkalemi, sitrat toksisitesi, dolaşım yüklenmesi, hemosiderozis ve hipotermi alt başlıkları altında incelenebilir. Masif transfüzyon gereksinimi olan, durumu kritik olan hastalarda, asidoz, hipoksemi, hipotermi, hipokalsemi ve hipo veya hiperpotasemi genellikle birlikte bulunabilir ve bu durum kardiyak aritmilerin indüklenmesine neden olabilir. Exchange transfüzyon yapılan yeni doğanlar bu tür fizik ve metabolik etkilere özellikle hassastır.

İmmünolojik Olmayan Hemoliz

İmmünolojik olmayan hemoliz kanın saklanması, muamele edilmesi veya transfüzyonu sırasında eritrositlerin fiziksel veya kimyasal etkenler aracılığıyla imhası sonucunda nadiren ortaya çıkar. Kanın uygun olmayan sıcaklıklara maruz kalması sonucunda ortaya çıkan hemoliz, bozuk kan ısıtıcılarında veya sıcak su banyolarında yüksek derecelere maruz kalması veya dondurulması gibi durumlarda ortaya çıkar. Osmotik hemoliz transfüzyon sırasında ilaçların veya %5 Dekstroz veya deiyonize su gibi maddelerin kana eklenmesi ile olur. Mekanik hemoliz ise kardiyak bypass cerrahisinde kullanılan pompalar, basınçlı infüzyon pompaları, basınç kafaları veya küçük lümenli iğnelerle yapılan transfüzyonla ortaya çıkar (1). Kanın bakteriyel kontaminasyonu sonucunda da bakteri toksinleri hemolize neden olurlar. Reaksiyona yol açan torba kanında hücreler veya plazma, kahverengi veya mor renkteyse, kanda anormal kitleler veya pıhtı mevcutsa, plazma opak ve bulanık görünüyorsa, gaz veya özel bir koku yayılıyorsa kanın bakteriyel kontaminasyonu düşünülmelidir (1). Hem torba kanındaki plazma örneği, hem de aynı infüzyon setindeki kan hemoliz varlığı açısından kontrol edilmelidir. Bunların dışında hasta veya donörde bir eritrosit defektinin olması da söz konusu olabilir. Glikoz -6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, orak hücre anemisi veya paroksizmal noktürmal hemoglobinüri transfüzyonla ilgisi olmayan hemolize yol açabilir. İmmünolojik olmayan hemoliz hemodinamik değişikliklere, akciğer ve böbrek problemlerine, hemoglobinemi ve hemoglobinüriye, böbrek yetmezliği nedeniyle hiperkalemiye ve ateşe neden olur (2).

Hiperkalemi

Normalde plazma 4-5 mmol/l potasyum içerirken eritrositler 100-105 mmol/l potasyum içerir. Kanın kan bankasında depolanması süreci sırasında sodyum/potasyum ATPase pompasının yetersizliği nedeniyle hücrelerden dışarıya yavaş fakat sürekli bir potasyum sızıntısı olur (3). Takılan kandaki ekstraselüler potasyum miktarı, alıcının kanındaki transfüzyon öncesi potasyum miktarı, transfüzyonun hızı, potasyumun renal ekskresyonu ve asidoz varlığı transfüzyon alıcılarındaki potasyum düzeyini belirler (3). Depolanmış kanlardaki K⁺ artışı nadiren klinik önem taşır (4,5). Ancak masif transfüzyonda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, şok ve asidoz varlığında, hemoliz varlığında, karaciğer transplanstasyonunda, pediyatrik kalp cerrahisinde, yenidoğanda özellikle kan değişiminde önem taşır (1,5). Hiperkalemi elektrokardiyak değişikliklere ve kardiyak arreste neden olabilir (6).

Sitrat Toksisitesi

Donörlerden alınan kanda antikoagulan olarak kullanılan sitrat iyonize kalsiyumu bağlar (6). Normal kan dolaşımı olan hastalar sitrati hızla karaciğerde metabolize ederler (5). Plazma exchange yapılan hastalarda, masif transfüzyon-

larda şok, ağır karaciğer yetmezliği gibi durumlarda sitrat fazlası hipokalsemiye yol açabilir (5). Hipokalsemi, özellikle hipotermi ve asidozla birlikte olduğunda kardiyak atım hacmini azaltabilir ve bradikardi ve diğer ritim bozukluklarına neden olabilir (4). Hastalarda kas tremoru ve ağız çevresinde uyuşmalar başlar (6). Sitrata bağlı olarak ortaya çıkan hipokalsemi dikkatli bir şekilde yapılan intravenöz kalsiyum uygulaması ile tedavi edilebilir (5).

Dolaşım Yüklenmesi

Dolaşım yüklenmesi hastanın kardiyopulmoner dolaşım kapasitesinin üzerine çıkması sonucunda ortaya çıkar. Kronik anemisi olan hastalarda plasma hacmi artar ve bu nedenle plasma hacmi normaldir. Transfüze edilen kan ürününün tamamı dolaşımında kalır ve düşük kardiyak rezervi olan yaşlı hastalarda veya konjestif kalp yetmezliği olan ağır anemik hastalarda ve küçük bebeklerde dolaşım yüklenmesi yani yetmezlik bulguları gelişebilir (1,5). Transfüzyonun kesilmesi, hastanın oturur duruma getirilmesi, O₂, diüretik tedavisi ve kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanılacak tedaviler yarar getirebilir. Ağır durumlarda flebotomi yapılarak aşırı volüm çıkartılır (7). Önemli olan bu reaksiyonların ortaya çıkmadan önce önlenmesidir. Dolaşım yüklenmesinin ortaya çıkması olası hastalarda tam kan kullanımı kontrendikedir (8). Transfüzyonlar yavaş bir şekilde 1-2 ml kan / kg/saat hızında yapılmalı ve hastalar venöz basınç artışı ve pulmoner konjesyon belirtileri açısından dikkatli gözetim altında tutulmalıdır (5,8). Hastada öksürük, dispne, siyanoz, ciddi baş ağrısı, sistolik kan basıncında artış ve periferik ödem görülür (2). Transfüzyon süresinin uzamasının söz konusu olduğu durumlarda, diürez için yeterli zaman sağlayacak şekilde aralar verilerek düşük hacimli transfüzyonlar yapılabilir. Alıcının fazla sayıda donöre kanına maruz kalmaması için, mevcut ünite bölünerek, 1-6°C'de saklanarak birden fazla seferde verilebilir. Bölme işlemi sadece üniteyi steril bir şekilde bölme olanağına sahip kan merkezlerinde (steril birleştirme cihazına sahip merkezler) yapılmalıdır (7,9). Tam kan transfüzyonunun yanı sıra yüksek oranlı albümin transfüzyonu da interstisyel sıvıyı damar içine çekerek bu komplikasyona yol açabilir (1).

Hemosiderozis

Kronik anemileri nedeniyle uzun süreli kan transfüzyonu alan hastalarda demir birikmesi önemli bir sorundur. Her bir eritrosit süspansyonu ünitesi yaklaşık 0.25 g demir içerir (5). Talasemi major gibi multipl transfüzyon tedavisi alan hastalarda yaklaşık yıllık 100-200ml/kg eritrosit süspansyonu ile 116-232 mg/kg demir birikimi olur. Düzenli transfüzyon alan bir hastada şelazyon tedavisine başlanmazsa demir birikimi katlanarak artar. Serbest demir şelazyon ile bağlanmadıkça bir çok dokunun harap olmasına ve transfüzyona bağlı demir birikimi talasemi gibi hastalarda yaşamın ikinci on yılında ölümcül komplikasyonlara yol açabilir. Başta kardiyak komplikasyonlara neden olur. İkinci planda karaciğerde fibrozisten siroza kadar ağır bozukluğa, ayrıca diyabet, hipotiroidi, hipoparatiroidi gibi birçok endokrin komplikasyonlara, nörolojik komplikasyonlara ve dermatolojik komplikasyonlara yol açabilir (6). Vücuttaki demir yükü iki yöntemle ölçülür:

- İndirekt yöntemler: Total transfüzyon sayısı, desferroksiamin ile 24 saatlik idrarda demir atılım testi, serum ferritin düzeyi, transferrine bağlanmayan demir ölçümü ve görüntüleme yöntemleri
- Direkt yöntemler: Karaciğer biyopsisi, SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) yöntemi (6,10)

Hemosiderozis tedavisinde hedef vücutta birikmiş olan fazla miktardaki demirin uzaklaştırılmasıdır. Standart şelazyon tedavisi desferoxaminin subkutan uygulanmasıdır (11). Haftanın yedi günü 8-12 saatlik infüzyonlar şeklinde derin subkutan uygulanmalıdır. Bununla beraber haftanın mutlaka en az beş günü uygulanması yaşamsaldır. C vitamini, demir depolarını mobilize ederek tedavi sırasında demir atılımına katkıda bulunur (12). Ancak desferoxamin uygulaması dışında kullanılmasından kesinlikle kaçınılmalıdır (6). Oral bir seçenek olan deferasirox güvenli ve etkili bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır (13,14).

Hipotermi

Eritrosit süspansyonları eritrositlerin fonksiyonel kapasitelerini koruyabilmeleri için 1°-6°C'da saklanırlar. Hastalara soğukta saklanmış kanın transfüze edilmesi sonucunda intravasküler alanda bir soğuma meydana gelir ve normotermi- nin sağlanabilmesi ve korunabilmesi için hastanın enerji sarf etmesi gerekir. Elektif şartlarda iki ila dört saatte transfü- ze edilen bir ila iki ünite eritrosit süspansyonu için gerekli olan enerji miktarı çok azdır (15-20 kcal) ve hasta tarafın- dan kolaylıkla karşılanabilir (15). Hipotermi büyük miktarlarda kanın hızlı infüzyonu sonucunda vücut kor ısısının düş- mesi ile ortaya çıkar ve aritmilere veya kardiyak arreste neden olabilir (8). Hipotermi masif transfüzyonun en sık kar- şılaşılan komplikasyonlarından biridir ve var olan koagülopatiyeye katkıda bulunur (16). Trombosit fonksiyonlarını ve pıh- tılaşmayı etkiler (5). Özellikle yeni doğanlar ve yaşlılar hipotermiye daha duyarlıdırlar. Hipotermi karaciğerin sitrati metabolize etmesini etkiler ve bunun sonucunda hipokalsemi riski artar. Büyük miktarlarda eritrosit süspansyonu ve plazma transfüze edilecek olan tüm hastalarda bu ürünler özel monitörize kan ısıtıcıları kullanılarak verilmelidir. Bu cihazların uygun doğru derecelerde çalıştıklarından emin olmak açısından düzenli olarak kontrol edilmeleri gereklidir (5). Kanın başka yöntemlerle ısıtılması kontrendikedir. Kanın aşırı ısıtılması hemolize ve hemolizli kanın transfüzyonu- na bağlı komplikasyonlara yol açar. Hızlı transfüzyon alan hastalara, masif transfüzyon yapılan hastalara, exchange transfüzyon yapılan yeni doğanlara, soğuk aglütinini olan hastalar ve santral venöz kateter aracılığıyla infüzyon yapı- lan hastalara yapılan transfüzyonlar sırasında kan ısıtılmalıdır (17).

KAYNAKLAR

- 1) Öztürk G, Transfüzyon Komplikasyonları. in Acar N, Canatan D, Heper Y, Kılıç NB, Koçak N, Masatlı R, Ulu- han R, eds. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (VI) 17-22 Ekim 2002 Antalya Kurs Kitabı 2002;117-131
- 2) <http://www.uchsc.edu/pathology/didactic/presentations/ComplicationsBloodTransfusion-Fong.ppt#51>
- 3) Murthy BVS, Waiker HD, Neelakanthan K, Mohan Das K. Hyperkalemia following blood transfusion. Postgrad Med J 1999;75:501-503
- 4) Öz H. Transfüzyonun ters etkileri. in Ar C M, Bilgen H, Utku T çeviri editörleri. Kanın Klinik Kullanımı El Ki- tabı baskı Türk Kızılayı İstanbul 2005;60-77
- 5) Galel SA, Malone JMIII, Viele MK. Transfusion Medicine. in Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Pa- raskevas F, Glader B eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia; Lippincott Williams&Wil- kins;2004;831-882
- 6) Canatan D, Karadoğan D. İmmünolojik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları. Klinik Gelişim. 2001;14: 62-66
- 7) İmmünolojik olmayan transfüzyon reaksiyonları. Bayık M, Uluhan R, Kılıç NB, Karadoğan İ, Masatlı R eds. Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği ve Türk Kan Vakfı Eğitim Seminerleri 2005-2006 Eğitim Dizisi 2;33-37
- 8) Transfusion Medicine. in Beers HM, Berkow R eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.17th ed. Whi- tehouse Station N.J; Merck Research Laboratories;1999;885-893
- 9) Davenport RD. Management of Transfusion Reactions. In Mintz PD ed. Tranfusion Therapy: Clinical Princip- les and Practice. 2nd Ed. Bethesda, Maryland;AABB press;2005;515-539
- 10) Canatan D; Transfusion Complications in Patients with Thalassemia in VIII European Congress of the Interna- tional Society of Blood Transfusion Plenary & State of the Art Book, July 5-9 2003 İstanbul Türkiye pp:121-123
- 11) Beutler E, Hoffbrand A.V, Cook JD. Iron Deficiency and Overload. Hematology 2003;40-61
- 12) Bridges KR, Hoffman KE. The Effects of Ascorbic Acid on the Intracellular Metabolism of Iron and Ferritin. The Journal of Biological Chemistry 1986;261:14273-14277
- 13) Van Orden HE, Hagemann TM. Deferasirox-An Oral Agent for Chronic Iron Overload. The Annals of Pharma- cotherapy 2006;40:1110-1117 Abstract
- 14) <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01258.html>
- 15) Crosby ET. Perioperative haemotherapy: II.Risks and complications of blood transfusion Can J Anaesth

1992;39:8 822-37

- 16) Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and component transfusion in trauma. British Journal of Anaesthesia 2005;95(2):130-9
- 17) Irving G A Continuing Medical Education Perioperative blood and blood component therapy Can J Anaesth 1992;39:1105-1115

TRANSFÜZYONUN YAN ETKELERİ - 2

- Panel -

Oturum Başkanları: Prof. Dr. Fatma Şırmatel

*Panelistler: Doç. Dr. Faruk Aydın
Uzm. Dr. Rukiye Berkem*

TRANSFÜZYONLA BULAŞAN ENFEKSİYONLAR-1

Doç. Dr. Faruk Aydın, Yrd. Doç. Dr. Nefiye Kalkıkkaya

Son yıllarda transfüzyonla bulaşan Human Immundeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu ve hepatitler gibi viral enfeksiyonların azaltılması yönünde önemli gelişmeler kaydedilmiş, ancak virus dışı mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonların önlenmesi için henüz önemli bir başarı sağlanamamıştır. Literatürde kan komponentlerinin bakteri, parazit ve prionlar gibi virus dışı mikroorganizmalar için bir vektör olduğu konusunda birçok yazılı metin bulunmakta ancak bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar transfüzyonun yan etkileri olarak nadiren göz önünde bulundurulmaktadır. Rölatif olarak az görülmelerinden dolayı kan komponentlerinin bu etkenler yönünden mikrobiyolojik ve serolojik olarak değerlendirilmesi yerine donorün anamnezinin ayrıntılı olarak alınması ve ayrıntılı fizik muayenesinin yapılması enfeksiyonların önlenmesinde bugün için uygulanan yöntemlerdir. En sık rastlanan transfüzyonla ilişkili olan virus dışı etkenler Tablo1’de verilmiştir (1, 2).

Transfüzyonla Bulaşan Bakteriyel Enfeksiyonlar

Kan komponentlerinin özellikle de trombositlerin bakteriyel kontaminasyonu alıcılarda ciddi morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Enfekte donörün belirlenmesi amacıyla *Treponema pallidum* haricindekilerin tanımlanması için herhangi bir test yapılmamaktadır. Ancak alıcıda kan ürünlerinin verilmesinden sonra ciddi reaksiyonlar görüldüğünde tanımlanabilmektedir. Gerçekte, bakteriyel sepsis transfüzyonla ilişkili ölüm nedenleri arasında akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (3, 4). Kan ve kan ürünlerinin bakteriyel kontaminasyonu;

1. Kanın alınması,
2. Kanın işlenmesi,
3. Kanın komponentlerine ayrılması
4. Transfüzyon,
- esnasında olmaktadır (5).

Tablo 1. Transfüzyonla Bulaşan Virus Dışı Etkenler

Etken	
Bakteriler	Koagülaz negatif stafilokoklar (En sık; <i>S. epidermidis</i>) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Ehrlichia chaffeensis</i> <i>E. cytophagophila</i> <i>Brucella türleri</i> <i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Mycobacterium leprae</i>

Parazitler	<i>Plazmodium türleri</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Babesia microti</i> <i>Microfilaria</i> <i>Leishmania türleri</i>
Prionlar	Creutzfeld-Jacob disease (CJD) Variant CJD

Günümüzde kullanılan plastik kan torbaları içine kan alınırken potansiyel bakteriyel kontaminasyon yolları tablo 2'de verilmiştir (1).

Tablo 2. Kan ve Kan Ürünlerinin Bakteriyel Kontaminasyonuna Neden Olabilecek Muhtemel Yollar	
1	Toplama sistemi ya da antikoagülan solüsyonun canlı bir mikroorganizma ya da endotoksin gibi pirojenik bir ürün ile kontamine olması
2	Uygulamadan önce iğne ucunun havadaki mikroorganizmalar ile kontamine olması
3	Yetersiz deri dezenfeksiyonundan dolayı vericinin derisinden kontaminasyon
4	Vericide bakteriyeminin bulunması
5	Kan işleme cihazlarındaki kontaminasyon

En sık bulaşma yolu verici derisinden kontaminasyondur ve uygulamayı yapan sağlık personelinin iyi eğitimiyle önlenabilir.

Kan Komponentleriyle Bulaş

1. Eritrosit süspansiyonu ile bulaş:

Kan birçok bakteri için mükemmel bir besiyeridir ancak eritrosit süspansiyonlarının saklama ısısı olan 1-6 °C'de *Yersinia*, *Serratia* ve *Pseudomonas* türleri üreme gösterebilmektedir. Bunun yanında eritrosit süspansiyonları en sık *Stafylokoklar* olmak üzere diğer birçok gram negatif ve gram pozitif mikroorganizma ile kontamine olabilmekte, ancak bu mikroorganizmalar genellikle transfüzyon reaksiyonu oluşturmamaktadır (5).

2. Trombosit süspansiyonu ile bulaş:

Trombosit süspansiyonlarının saklama ısısı olan 20-24 °C'de birçok mikroorganizma üreyebildiğinden trombosit süspansiyonları bakteriyel kontaminasyon açısından daha yüksek risk taşır. Food and Drug Administration (FDA) transfüzyonla ilişkili bakteriyel kontaminasyon sonucu ölümlerin 3/4'ünü trombosit süspansiyonlarından bulaş ile, 1/4'ünü ise eritrosit süspansiyonlarından bulaş ile ilişkilendirmiştir (6). Trombosit süspansiyonlarındaki bakteriyel kontaminasyonun yaklaşık %50'sini normal deri florasındaki koagülaz negatif stafylokoklar (en sık *S. epidermidis*) oluşturur. Ancak rapor edilen kontamine trombosit infüzyonu ile ilişkili fatal sepsisler en sıklıkla metisilin-resistant *S. aureus*, *Clostridium perfringens*, *S. epidermidis*, *Salmonella enteritidis* ve *S. marcescens* ile oluşanlardır (5). Nadir olarak vericide var olan *Treponema pallidum*, *Brucella abortus*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium leprae* ve *Rickettsia rickettsii* gibi mik-

roorganizmalar da alıcıya aktarılabilmektedir (7).

3. Taze donmuş plazma - kriyopresipitat ile bulaş:

Taze donmuş plazma ve kriyopresipitat da kontamine olabilmektedir. Ancak çok daha nadir görülen durumlardır (5).

Bakteriyel Kontaminasyonun Görülme Sıklığı

Literatürde kan ve kan ürünlerinin bakteriyel kontaminasyonu sonucu oluşan ve ölümlü sonuçlanan sepsis olguları bildirilmiş ve bakteriyel kontaminasyonun prevalansının belirlenebilmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak çalışmalar arasında reaksiyonun rapor edilmesi, kültür zamanı, kullanılan metodlar yönünden farklılıklar olduğundan insidans oranının belirlenmesi zordur. Bacterial Contamination Associated with Transfusion Reaction (BaCon) projesi; [American Association of Blood Banks (AABB), Amerikan Kızıl Haç, the Armed Services Blood Program ve Centers for Diseases Control and Prevention desteği ile yapılan bir prospektif çalışmadır (8)]. BaCon verilerine göre klinik olarak belirlenen bakteriyel kontaminasyon 9-16/ milyon ünite trombosit, olgu ölüm oranı 0.25-1/milyon ünitedir (9).

Kurumlar arasında büyük farklılıklar olsa da kan ürünlerinden kültür yapılarak uygulanan çeşitli prospektif çalışmaların sonuçları, rastgele seçilen verici trombosit süspansiyonlarından yaklaşık olarak 1:3000 ünite, aferez yapılan trombositlerden 1:800 ünite, eritrosit süspansiyonlarından 1:50 000 ünite bakteriler ile kontamine olmaktadır. Bir ünite başına hesaplanan bakteriyel kontaminasyon riski bir ünite başına hesaplanan viral kontaminasyon riskinden 50-250 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde transfüzyon sonucu ölümlerin ikinci sıklıktaki nedeninin bakteriyel kontaminasyon olduğu belirlenmiştir. Trombosit ile ilişkili sepsis oranı 1:20 000 ile 1:85 000 arasında değişmektedir. Bu ülkede her yıl transfüzyon uygulanan 100-150 kişide ciddi morbidite ve mortalite olduğu tahmin edilmektedir (2).

Bakteriyel Kontaminasyonda Klinik

Bakteriyel kontaminasyonun belirti ve bulguları genellikle; ateş, hipotermi (gecikmiş olabilir), rigor (kramp), taşikardi, hipertansiyon ya da hipotansiyon, mental durum değişiklikleri, şok ya da multipl organ disfonksiyonu bulgularıdır. BaCon çalışmasında transfüzyonu takip eden dört saat içinde aşağıdaki bulgu ve belirtilerden herhangi birinin olması tanı koydurucu olarak belirtilmiştir (9);

1. Ateş: 39 °C'yi geçen ateş ya da transfüzyon öncesi ateşin 2 °C'den fazla artması
2. Taşikardi: Kalp hızının 120/dakika'dan fazla olması ya da transfüzyon öncesine göre 40/dakika'dan daha fazla artması
3. Rigor (kramp/katılık)
4. Bulantı-kusma
5. Solunumun hızlanması (solunumun 28/dakikadan daha fazla olması)
6. Bel ağrısı
7. Sistolik kan basıncının azalması ya da artması (transfüzyon öncesine göre 30mmHg'dan daha fazla artma ya da azalma)

Bakteriyel kontaminasyonun belirlenmesi ve azaltılması amacıyla çeşitli stratejiler uygulanabilir, bunlar Tablo 3'de belirtilmiştir (2).

Tablo 3. Transfüzyonla İlişkili Septik Riskin Azaltılması Amacıyla Önerilen Yöntemler

A. Kan ürünlerinin kontaminasyon riskini azaltmak	
1.	Vericinin hastalık yönünden taranması
2.	Verici derisinin kan alınacak bölgesinin etkin dezenfeksiyonu
3.	Verici kanının ilk 15-30 mL'sinin kullanılmaması
B. Kan komponentlerinin işlenmesi ve saklanma koşullarının optimize edilmesi	
1.	Saklama ısısının optimizasyonu
2.	Saklama zamanının sınırlandırılması
3.	Üniversal lökosit redüksiyonu
C. Kan alıcılarının ve vericiler ile temasını azaltmak	
1.	Transfüzyon endikasyonlarını optimize etmek
2.	Eritrosit ve trombosit süspansiyonu için transfüzyon hedeflerini azaltmak
3.	Aferez-derive ürünler kullanmak
D. Transfüzyon öncesi bakteriyel kontaminasyonun belirlenmesi	
1.	Uygulamadan önce ürünün gözle değerlendirilmesi
2.	Bakteri aranması amacıyla boyama yöntemleri kullanılması
3.	Bakteriyel ribozomal deneyler
4.	Bakteri endotoksinlerinin belirlenmesi
5.	Bakteriyel DNA'nın tespiti için nükleik asit testlerinin kullanılması
6.	Bakteri tarafından üretilen CO ₂ miktarının tespiti
7.	Bakteri tarafından kullanılan O ₂ miktarının tespiti
8.	Direkt bakteriyel kültür (manuel ya da otomatize sistemler ile)

Transfüzyonla Bulanan Paraziter Enfeksiyonlar

Sıtma

Enfekte olmuş eritrosit içeren, başta eritrosit süspansiyonu olmak üzere tüm kan komponentleri ile bulaşabilmektedir. 10 adetten daha az parazit içeren inokulumun *Plazmodium vivax* sıtmasına neden olduğu bildirilmiştir (Bruce-Chwatt, 1972) (7).

Tüm plazmodium türleri saklanan kanda en az bir hafta canlı kalabilmektedir. 14 gün ve 19 gün saklanan kanlardan *P. palciparium*'a bağlı sıtma olguları bildirilmiştir (Grant et al, 1960, Silva et al. 1972) (7). Adenin içeren solüsyonlar içerisinde saklanan kanlarda parazit daha uzun süre canlı kalabilmektedir (WHO,1986) (7).

Transfüzyon sonrası sıtma görülme oranının endemik olmayan bölgelerde 0.2 olgu/milyon ünite, bazı endemik bölgelerde ise ≥ 50 olgu/milyon ünite olarak tahmin edilmektedir (Bruce-Chwatt,1985) (7). Günümüzde 3000'den fazla

transfüzyonla ilişkili sıtma olgusu bildirmiştir. Türkiye'den bildirilen iki olgu vardır (11).

Çeşitli plazmodium türlerinin transfüzyonla bulaşabildiği bildirilmiştir. 1950-1972 yılları arasında olguların %50'sini *P. malariae*, %20'sini *P. vivax*, oluşturmakta idi (Bruce-Chwatt,1974) (7). 1973-1980 yılları arasında çok az sayıda *P. ovale* ile birlikte *P. vivax* olguları %42, *P. malariae* %38 oranında görülürken, *P. falciparum* olguları dört kat artış göstermiştir (Bruce-Chwatt,1982) (7). Tespit edilen olguların çoğunda tür düzeyinde identifikasyon yapılmamıştır.

P. falciparum enfeksiyonu genellikle bir yıl içinde elimine edilebilmektedir, ancak onüç yıl süren olgular vardır. *P. vivax* ve *ovale* için bu süre 6-8 yıldır, *P. malariae* kanda asemptomatik olarak 40 yıl kadar kalabilmektedir. Transfüzyon ile bulaşan sıtmanın inkübasyon periyodu plazmodium türüne, sayısına, konağın direncine ve anti-malaryal profilaksi uygulanıp uygulanmamasına göre değişse de genellikle *P. falciparum* *P. vivax* için bir hafta ile bir ay arasındadır, *P. malariae* için ayları bulmaktadır (Bruce-Chwatt,1974) (7). Alıcılarda nonspesifik bulguları takiben iki hafta içinde ateş türe özgü periyodik hal alır.

Amerika'da sıtma açısından endemik olan bölgelere seyahat eden bireyler non-endemik alanlara döndükten 6 ay sonra herhangi bir semptom göstermiyorsa yada antimalaryal bir ilaç kullanmamışsa verici olarak kabul edilmektedir. Sıtma geçiren bir kişi ise tedavi gördükten ya da endemik alandan ayrıldıktan sonra herhangi bir semptomu yoksa 3 yıl sonra verici olarak kabul edilmektedir.

Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde ise endemik ülkelerde doğan ya da yaşayan bireyler bu ülkeden non-endemik bir ülkeye geldikten 3 yıl sonra ve immünolojik testlerin sonucu negatif olduğunda ancak verici olarak kabul edilirler. Endemik bölgelere seyahat edenler ise döndüklerinden 6 ay sonra antimalaryal profilaksi almamışlar ise ve ateşli bir hastalıkları yoksa verici olabilirler. Altı ay içinde ateşli bir hastalık geçirmişlerse kanlarında antikor tespit edilmemiş olmalıdır. Ancak tüm bu uygulamalar *P. malariae* ve *P. vivax* sıtmasının aktarılmasını önleyemeyebilir. Bu nedenle İngiltere'de endemik alanlardan dönenler 1 yıl süre ile verici olarak kabul edilmemektedir.

Sıtma taşıyıcılarının belirlenmesi için kalın damla ve ince yayma preparatları giemsa ya da acridin oranj ile boyanarak incelenebilir. Raidoimmunoassay, ELISA, IFA ile antijen aramak, PCR ile parazitin DNA ya da RNA'sını tespit etmek, IFA, IHA ya da ELISA ile antikor varlığını belirlemek mümkündür. Antikorlar *P. falciparum* enfeksiyonu başladıktan bir hafta sonra, diğerlerinde daha uzun süre sonra oluşur, başarılı bir tedavinin bitiminden sonra altı ay içinde kaybolur. (11).

Ülkemizde sıtma yönünden risk taşımayan vericilere sıtma ile ilgili herhangi bir test yapılmamakta, riskli olduğu düşünülen vericilerde sıtma paraziti araştırılmaktadır (Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan ürünleri Yönetmeliği, www.kmtd.org.tr/mevzuat.html)

Chagas Hastalığı

Chagas Hastalığı *Trypanosoma cruzi* tarafından oluşturulan, Latin Amerika'da endemik olan ve buradan göçler ile Güney Amerika'da da sık görülmeye başlanan bir hastalıktır. Hastalığın ikinci sıklıktaki bulaş yolu kan transfüzyonudur. Akut enfeksiyonun tedavisi ile %50-90 hasta iyileşir, ancak bir çok olgu belirtisizdir (subkliniktir) ve tedavi edilmeyen bireyler ömür boyu enfekte olarak kalırlar. Ülkeler arasında değişmekle birlikte tedavi edilmeyen bireylerin %5-40'ında enfekte olduktan 10 ya da daha fazla yıl sonra kardiomyopati, megaözofagus, magakolon gibi ciddi komplikasyonlar gelişir (Marsden, 1984; Schmunis, 1991) (7).

Kronik enfeksiyonda antikorlar komplemant fiksasyon, direkt ya da indirekt hemaglutinasyon ya da ELISA ile belirlenebilir. ELISA diğer yöntemlere göre daha hassastır (Mangaval et al, 1985) (7). Kronik olguların %95'inde, akut olguların %50'sinde antikorlar belirlenebilir, ancak hastalığın ilk bir ayında genellikle kanda antikor gözlenemez. Olguların en az %50'sinde parazitemi vardır. Birçok Latin Amerika ülkesinde donörler arasında *T. cruzi* antikor pozitiflik oranı %0.3-28'dir, Bolivya'da bu oran %62'lere çıkmaktadır (Schmunis,1991) (7).

T. cruzi depolanmış kanda 10 günden fazla canlı ve enfeksiyöz olarak kalabilmektedir (Cerisola, et al, 1972) (7). Etken plazma ile de aktarılabilmekte, -20 °C'de dondurulduğunda 24 saat canlı kalabilmekte, ancak liyofilizasyon ile canlılığını yitirmektedir (Schmunis,1991) (7).

Bir ünite depolanmış kana 125 mg kristal (gentian) viyole eklenmesi 4 °C'de depolanmadan 24 saat içinde eritro-

sitlere zarar vermeden paraziti öldürebilmektedir. Sunni ışık ve sodyum askorbat eklenmesi gentian viyolenin etkisini güçlendirebilir. Gentian viyole'nin ciddi toksik etkisi olmamasına rağmen minör yan etkiler ve eritrosilerin rulo formasyonu gibi yan etkileri görülebilmektedir. İn vitro olarak da mutajenik etkisi olduğu gösterilmiştir (Schmunis,1991, Wendel ve Gonzaga, 1992). Bazı antibiyotikler (amfoterisim B ve tetrasiklin deriveleri) eklenmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır (Hammond et al, 1984) (7).

Toksoplazmozis

Çeşitli coğrafik bölgelerdeki kan vericileri arasında toksoplazma antikorları belirlenme sıklığı oldukça büyük farklılıklar göstermektedir. Bu oran ABD'de %20-80 olarak belirtilmiştir ve bunların %18'inde aktif enfeksiyonun bir göstergesi olan anti-toksoplazma IgM türü antikorlar da pozitiftir. *T. gondii* enfeksiyonun başlangıcından 4 yıl sonra verici kanlarında izole edilebilmiştir. Parazit birkaç hafta içinde kanda görülebilir, zorunlu intrasellüler parazit olduğundan beyaz küreler içerisinde uzun süre canlı kalabilir, 4 °C'de saklama esnasında 4-7 hafta canlılığını koruyabilir (Tabor,1982) (7).

Toksoplazma antikorları, özellikle de IgM türü antikorları pozitif olan vericilerden lökosit transfüzyonu sonucu immünitesi baskılanmış bireylerde ciddi akut toksoplazmozis oluşturabilmektedir (Siegel et al. 1971, Tabor, 1982) (7). Sık transfüzyon yapılan talasemik hastalarda risk aynı yaştaki kontrol grubuna göre altı kat daha fazla olarak hesaplanmıştır (Tabor, 1982) (7). Bu nedenle immünitesi baskılanmış hastalara mutlaka *T. gondii* antikorları negatif olan bireylerden alınan lökositler verilmelidir.

Babesiozis

Babesia microti primer olarak kene ısırığı ile bulaşan ve ABD'nin kuzey-doğusunda görülen bir parazittir. Saklanan kanda 14 günden fazla canlı kalabilmektedir. Kan yaymalarında görüntüsü sıtmaya benzer. Tanısı *Babesia* antikorlarının kanda gösterilmesi ve hasta kanının hamster'lara inokülasyonu ile doğrulanır. Hastalık genellikle hafif semptomlarla ya da semptomsuz geçirilir, ancak splenektomi yapılmış ya da immünitesi baskılanmış bireylerde fatal olabilir (Jacoby et al. 1980, Cahill et al. 1981) (7). Exchange transfüzyon her zaman efektif değildir, klindamisin ve kinin kombinasyonu immünitesi baskılanmış hastaların çoğunda paraziti eradike edebilmektedir (Smith et al. 1986) (7). Endemik bölgelerde yaşayan, daha önce geçirilmiş ateşli bir hastalığı bulunan ve kanında yüksek düzeyde Babesia antikorları bulunan bireyler verici olarak kabul edilmemelidir.

Filariasis

Filariasis, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. Timori*, *Oncocerca volvulus*, *Loa loa*, *Mansonella ozzardi*, *Acanthocheilonema persiant*, *Dipetaloma streptocerca* gibi etkenlerin meydana getirdiği bir hastalıktır. Ülkemizde *W. bancrofti* ile oluşan filariasis görülmektedir. *W. Bancrofti* depolanan kanda 3 hafta kadar canlılığını koruyabilmektedir. Endemik olmayan bölgelerde transfüzyon sonucu enfekte olan alıcılarda ara konak olan insektler olmadığından mikroflaryalar erişkin forma dönüşmezler. Bu nedenle dalağın, lenf nodlarının ya da akciğerlerin akut inflamasyonu, tropikal pulmoner eozinofili gelişse de genellikle semptom görülmez. Bazen ateş, baş ağrısı ölü mikroflaryalar nedeniyle oluşan hipersensitivite reaksiyonları oluşabilir (Tabor, 1982, Westphal, 1991) (7).

Leishmaniazis

Visseral leishmaniazis ya da kala-azar *Leishmania donovani* tarafından oluşturulan Çin, Hindistan ve doğu-Akdeniz ülkelerinde görülen bir hastalıktır. Leishmania mononükleer fagositik sistem içinde çoğalır. Transfüzyonla bulaş transplant alıcılarında ve yenidoğanlarda bildirilmiştir.

Afrika Trypanosomiasis

Uyku hastalığı (sleeping sickness) adı verilen bu hastalığın transfüzyon sonucu bulaştığı nadir olgular bildirilmiştir (Wolfe 1975, Tabor 1982) (7).

Creutzfeld-Jacob Hastalığı (CJD)

CJD sonucu ölen bir hastadan alınan ve ezilerek fareye intraserebral olarak inoküle edilen kan pıhtısı ile hastalığın fareye geçişi gösterilmiştir (Tateishi, 1985) (7). Benzer şekilde hasta bir kişiden alınan buffy coat'un guinea pig'lere intraserebral inokülasyonu ile hastalık oluşturulabilmektedir (Manuelidis et al 1985) (7). Ancak hastalığın kan transfüzyonu ile bulaştığını günümüze kadar rapor edilmemiştir. (GEÇEN ISBT-ATİNA)'de rapor ettiler. CJD'de viremi oluşabilse de günümüzde kabul edilen pituitary extract'lardan derivate edilen büyüme hormonu kullanan bireylerin verici olarak kabul edilmemesi görüşüdür (WHO, 1989; Contreras and Barbara, 1991) (7).

KAYNAKLAR

1. Ness P.M. Bacterial and protozoal transmission by transfusion. İn: Rossi EC, Simon TL, Moss GS, eds. Principles of Transfusion Medicine. Williams&Wilkins,. Baltimore, 1991:611-618.
2. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: Risk, strategies, and regulation. American Society of Hematology 2003; 575-589.
3. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths:1976 through 1985. Transfusion 1990;30:583-90.
4. Workshop on bacterial contamination of platelets. Bethesda: FDA Center for Biologies Evaluation and Research; September 24, 1999. Available from <http://www.fda.gov/cber/minutes/workshop-min.htm>
5. Smith, Linda A. Bacterial contamination of blood components. Clinical Laboratory Science.2003;1-12
6. Lee JH. Workshop on bacterial Contamination of Platelets. CBER, FDA September 24, 1999. <http://www.fda.gov/cber/minutes/workshop-min.htm> (June 1,2000).
7. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M,. Infectious agents transmitted by transfusion. Blood transfusion in Clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London. 1993; 711-785.
8. Centers for Disease Control and Prevention (1999). BaCon Study Protocol. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/bacon/bacon.htm> (June 1, 2000)
9. BaCon Study Short Topic, Conry-Cantilena C, director, American Association of Blood Banks 1999 Annual Meeting, San Francisco.
10. Blood news. Bacterial contamination of blood components. American's Blood Centers, Blood Bulletin, 3(2), August 2000.
11. Gökırmak F. Kan bankacılığı ve sıtma. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kursu, II Kurs Kitabı, Bursa, 1998 s:69-75.

TRANSFÜZYONLA BULAŞAN ENFEKSİYONLAR-2

Uzm. Dr. Rukiye Berkem

Transfüzyonla Bulaşan Virüs Enfeksiyonları

Transfüzyonla virüs enfeksiyonlarının bulaşabildiğine ilişkin ilk veriler 1940'lı yıllara kadar uzanmaktadır. Bu yolla bulaşabilen viral ajanların sayısı her geçen gün artmaktadır. Transfüzyon tıbbında başta HIV, HBV, HCV olmak üzere HTLV, Parvovirüs B19 gibi bazı virüsler transfüzyon güvenliği açısından önem kazanmıştır. Kan ve kan ürünlerinin güvenliği, donör eğitimi, seçimi, sorgulaması ve reddi gibi önlemlerle birlikte, virüslerin gösterilmesine yardımcı tarama testleri ve virüslerin inaktivasyonlarını sağlayan yöntemlerin uygulamaya konulmasıyla arttırılmaya çalışılmaktadır. Bütün bu önlemlere karşın, transfüzyon yoluyla alıcıya virüs bulaşma olasılığı, azalmış olsa da, önemini korumaktadır.

HEPATİT VİRÜSLERİ

Posttransfüzyon hepatiti (PTH), kan transfüzyonu ile en sık bulaşan hastalıktır. Posttransfüzyon hepatiti; hepatit A virüsü, hepatit B virüsü, hepatit C virüsü, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virüsü veya non-A, non-B, non-C olarak tanımlanabilen ajanlarca (yukarıda belirtilen ajanlardan hiçbirisine bağlı olmayan hepatit) meydana gelebilir. Hepatit virüsleri içerisinde kan bankacılığı açısından önemli olanlar B ve C virüsleridir.

Hepatit B Virüsü (HBV)

PTH'nin %5-10'undan HBV'u sorumludur. HBV'nun bulaşması için cilde penetre olması ve alıcının dokularına girmesi gerekir. Bu nedenle başlıca bulaş yolu parenteral yoldur. HBV ile meydana gelen PTH'nde inkübasyon periyodu genellikle 30-150 gündür. HBV enfeksiyonu akut ya da kronik, belirtili ya da belirtisiz farklı klinik şekillerde meydana gelebilir. Tipik bir akut HBV enfeksiyonunda ortaya çıkan ilk gösterge HBV yüzey antijeni (HBsAg)'dir (1-12. haftalar, ortalama 4-8 hafta). Hemen sonrasında e antijeni (HBeAg), core antijeni (HBcAg)'ne karşı gelişmiş olan antikolar (anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG) meydana gelir. Enfeksiyon ilerledikçe HBeAg (genellikle 12-14 hafta) kaybolur ve anti-HBe gelişir. Son olarak, HBsAg azalarak kaybolur ve anti-HBs gelişir. Kısaca anti-HBc, anti-HBs ve anti-HBe yakın geçmişteki HBV enfeksiyonunun göstergeleridir. Ancak hastaların % 5-10'unda enfeksiyon kronikleşir. Bu durumda HBsAg, IgG sınıfından anti-HBc ile birlikte bulunur ve bunlara HBeAg veya anti-HBe eşlik eder. HBV serolojik göstergelerinin yorumlanması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: HBV Göstergelerinin Yorumlanması	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc	Anti-HBe	Anti-HBs
Erken akut HBV enfeksiyonu ya da ilk 4 gün içinde HB aşısı	+	-	-	-	-	-
Erken akut HBV enfeksiyonu	+	+	-	-	-	-
Akut HBV enfeksiyonu	+	+	+	+	-	-
Akut HBV enfeksiyonu	+	-	+	+	+	-
Yüksek enfeksiyözite riskli kronik HBV taşıyıcısı	+	+	-	+	-	-
Düşük enfeksiyözite riskli kronik HBV taşıyıcısı	+	-	-	+	+	-
Akut HBV enfeksiyonu pencere dönemi	-	-	+	-	-	-
Yakında geçirilmiş HBV enfeksiyonu, (Bağışık)	-	-	+	+	+	+
Geçirilmiş HBV enfeksiyonu	-	-	-	+	+	+
Geçirilmiş HBV enfeksiyonu	-	-	-	+	-	+
Geçirilmiş HBV enfeksiyonu	-	-	-	+	-	-
Geçmişte HBV teması (Aşı)	-	-	-	-	-	+

HBV, transfüzyon yolu ile bulaşan viral ajanlar arasında yeterli miktarda antijenik materyal oluşturarak, transfüzyon öncesi tarama testlerinde tespit edilebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, hızlı, ekonomik ve basit testlerin kullanılabilirliği tek viral ajandır.

Kan bankalarında 1970'lerden beri HBsAg taraması yapılmakta ve günümüzde duyarlı ELISA yöntemleriyle ml'de 0.1-0.25 ng HBsAg tespit edilebilmektedir. Ancak bundan daha düşük düzeylerdeki taşıyıcıların HBV bulaştırabilirdiği gösterilmiştir. Düşük düzey HBsAg'nin saptanamaması, "**birinci (pre-HBsAg) pencere dönemi**" kan bankacılığı açısından bir sorun oluşturmaktadır. Bu dönemde HBsAg ve anti-HBc negatiftir. Bir de iyileşmekte olan enfeksiyonunun son dönemindeki "**ikinci (post-HBsAg) pencere dönemi**" vardır. Bu dönemde HBsAg tespit edilemezken, anti-HBs de tespit edilecek düzeylere ulaşmaz. Bu dönemde anti-HBc veya anti-HBe tespit edilebilir. Bu dönem çok kısa süreli ve genellikle viremisiz olduğundan asıl sorun "birinci pencere dönemi"dir. Her iki pencere dönemindeki bulaştırıcıları, nükleik asit (HBV-DNA) testleriyle gösterebilmek olasıdır. Öte yandan, HBsAg negatif olduğu halde HBV enfeksiyonunun bulaşabileceği "İmmünolojik sessiz" (HBsAg, HBeAg ve antikorlar yönünden negatif) bağışıklar da vardır. Bu ve benzeri beklenmedik durumlardan mutant suşlar sorumlu tutulmaktadır.

Kan bankacılığında HBV açısından bir başka sorun da tek başına anti-HBc pozitifliğidir. Bunun nedenleri:

- Yalancı pozitiflik,
- Gösterilebilir düzeyin altında HBsAg üretimiyle giden hepatosit içi enfeksiyon,
- Birinci pencere dönemi,
- HBsAg'nin kaybından sonraki dönemde anti-HBs'nin gösterilebilir düzeyin altına düşmesi ya da hiç gelişmemesi,
- Mutant HBV varlığıdır.

Tek başına anti-HBc pozitifliğinin bulaştırıcılığın bir göstergesi olabilme olasılığı tartışmalıdır.

HBsAg testlerinde %0.2-0.3 oranında yalancı pozitifliklere rastlanılabildiğinden üçüncü kuşak testlerle elde edilen tekrarlayan reaktif sonuçlar, özgül nötralizasyon ELISA testleriyle doğrulanmalıdır.

Hepatit C Virüsü (HCV)

HCV 1989 yılında tanımlanmış bir RNA virüsüdür. HCV enfeksiyonu da akut ya da kronik, belirtili ya da belirtisiz olabilir; ancak belirtisiz gidiş (olguların ~ %70'i) ve kronikleşme oranları (%70-85) belirgin şekilde yüksektir. Tanıda özgül IgG yapısındaki antikorların saptanması ilk adımdır; fakat antikorların ortaya çıkışı gecikebilmektedir. Belirtili enfeksiyonda, belirtilerin başladığı dönemde %50-70 hastada anti-HCV antikorları gösterilebilir ve 3 ay sonra oran %90'a ulaşır. Kronik enfeksiyonlu hastaların hemen tümünde anti-HCV antikorları saptanabilir. IgM yapısındaki antikorlar intermitan gidişli olduğundan tanıdaki yardımları sınırlıdır.

Kan bankalarında anti-HCV 1990'ların başından beri taranmaktadır. Günümüzde 2.-3. kuşak ELISA ve rekombinan immünoblot (RIBA) testleri kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak anti-HCV ELISA testlerinde HCV'nin kor, NS3, NS4 ve NS5 bölgelerine ait rekombinan veya peptid antijenler vardır. Üçüncü kuşak anti-HCV testlerinin, ikinci kuşak testlere göre özgüllük ve duyarlılığının daha yüksek olduğu, HCV enfeksiyonunu ortalama 10 gün kadar önce belirlediği ve taramalarda ek pozitiflikleri saptayabildikleri gösterilmiştir. Üçüncü kuşak anti-HCV ELISA testlerinin HCV bulaşını ve HCV'ye bağlı PTH'ni önlemedeki duyarlılığı pratik olarak %100'dür. Anti-HCV ELISA testleri, özellikle prevalansın düşük olduğu toplumlarda, yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle analitik antikor testleri ile destekleyici "doğrulama"ya gereksinim vardır. Bu testler, pozitif ELISA test sonuçlarının değerlendirilmesinde ve reaksiyon veren antikorların hangi özgül antijene karşı gelişmiş olduğunu belirlemede kullanılırlar. Sonuçlar pozitif (iki ya da daha çok antijen), kuşkulu ("indeterminate"-bir antijen) veya negatif olabilir. Destekleyici doğrulama testleri arasında en sık kullanılanı, aynı kuşaktan ELISA testlerinde kullanılan aynı antijenlere sahip RIBA (Rekombinan İmmünoblot Assay) testleridir. RIBA sistemine bir başka seçenek sentetik peptid assay Innolia testidir.

Diğer Hepatit Virüsleri

Hepatit A Virüsü (HAV)

Küçük, zarf içermeyen bir RNA virüsüdür. Esas olarak fekal-oral yolla bulaşan hepatit A virüsü (HAV) nadir olarak transfüzyonla bulaşmaktadır. HAV'ın lipid zarfı bulunmadığından solvent/deterjan yöntemleri ile tahrip olmamaktadır; bu nedenle solvent/deterjanla muamele edilmiş insan kaynaklı faktör VIII konsantreleri ile bulaştığı bildirilmiştir. HAV serokonversiyonu klinik semptomlardan geç meydana geldiğinden, esas olarak fekal-oral yolla bulaştığından ve kronik karaciğer hastalığına yol açmadığından kan bağışçılarında taranamamaktadır. Onbir yaşından önceki hepatit öyküsü HBV ve HCV'den çok HAV ile enfeksiyondan kaynaklanması nedeniyle bu yaştan önce hepatit öyküsü bulunan kişilerin kan bağışında bulunmasına izin verilmektedir. Kan transfüzyonu ile HAV bulaş riskinin 1:10 milyon ünite olduğu hesaplanmıştır. HAV enfeksiyonunda viremili dönem kısa sürdüğünden, tek bağış örneklerinin anti-HAV ile taramaları uygun değildir. Ancak plazma ürünlerinin elde edilmelerindeki süreçlere dayanıklı bir virüs olduğundan, hem plazma havuzlarının hem de elde edilen son ürünlerinin HAV RNA bakımından NAT testleriyle taranması da gündeme gelmiştir.

Hepatit D Virüsü (HDV)

Defektif bir RNA virüsü olan hepatit delta virüsü (HDV) parenteral yol ile bulaşır. Kan bağışçılarının HBsAg yönünden taranması, HBsAg pozitif alıcılarda delta PTH riskini azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz. HBsAg taşıyan hastalara tek kan bağışçısı veya küçük havuzlardan hazırlanmış ürünlerin verilmesi önerilmektedir.

Hepatit G Virüsü (HGV)

Hepatit G virüsü (HGV), Flaviviridae ailesinin bir üyesidir. GBV-A GBV-B ve HCV ile yapısal benzerlik gösterir. Transfüzyonla bulaşır; ancak klinik anlam ve önemi netlik kazanmamıştır. Akut veya kronik hepatite neden olan önemli bir hepatotrop ajan olup olmadığı ispatlanmış değildir. HCV veya HBV enfeksiyonlu kişilerin serumunda HGV-RNA gösterilmiştir. HGV ile koenfeksiyon görülen HBV ve HCV enfeksiyonlarında klinik seyir HGV varlığından etkilenme-

mektedir. HGV'nin tespiti viral RNA'nın nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) ile gösterilmesine dayanır. HGV ve enfeksiyonları ile ilgili sorulara yanıt bulabilmek için çok sayıda moleküler ve epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hepatit E Virüsü (HEV)

HEV dünyanın bazı bölgelerinde endemik olarak bulunur. Transfüzyon yolu ile bulaşabilir.

TT virüs (TTV)

1997 yılında Japonya'da etyolojisi tespit edilmemiş, bir posttransfüzyon hepatitli hastanın serumunda PCR ile yeni bir viral klon izole edilmiştir. Bilinen nükleik asit dizileri ile zayıf homoloji gösteren virüse, nükleik asitin klonlandığı hastanın isminin baş harflerinden esinlenerek, "transfusion-transmitted" olarak da kullanılan TT virüs adı verilmiştir. Tüm dünyada prevalansı %1-60 arasında değişmektedir. Afrika ve Brezilya'da prevalansı yüksektir. Sağlıklı bağışçılarda yüksek oranlardaki viremi bulaşın sadece parenteral olmadığını düşündürmektedir.

TTV'nin başlangıçta non-A-E hepatitine neden olduğu düşünülse de, günümüzde bu virüsün hepatit ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

Sen Virüs

Geriye kalan non-A-E transfüzyonla geçen hepatitin nedeni olduğu düşünülen en son virüsdür. Tek iplikli, zarfsız bir DNA virüsü olan SEN virüs (SEN-V), 1999'da, İtalya'da, A'dan E'ye hepatitler dışında posttransfüzyon hepatit etkenleri ile ilgili bir araştırmada saptandıysa da, henüz hepatite yol açtığı veya karaciğer hastalığı seyrini etkilediği yönünde bir bulgu yoktur. Hepatit B virüs, hepatit C virüs ve HIV-1 ile birlikte tespit edilmiştir. Postoperatif transfüzyon yapılan hastalarda % 30, transfüzyon yapılmayanlarda % 3 oranında tespit edilmiştir. Transfüzyon miktarı SEN-V enfeksiyonunun meydana gelmesini belirlemektedir. Verici ve alıcı serumlarındaki SEN-V'de % 99 homoloji ortaya konarak transfüzyonla bulaş kanıtlanmıştır. Sağlıklı bireylerdeki prevalansı, coğrafi bölgeye göre değişir; Amerika'da % 1.8, Japonya'da % 10-22, Taiwan'da % 15, Taylanda'da % 5, Almanya'da % 8-17, Yunanistan'da % 24, İtalya'da % 13 ve Türkiye'de % 25-31 olarak bildirilmiştir. Virüsün biyolojik rolünü saptamak için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.

RETROVİRAL ENFEKSİYONLAR

Transfüzyonla bulaşan retroviral enfeksiyon etkenleri; insan immünyetmezlik virüsü (HIV-1 ve HIV-2) ve insan T-hücre lenfotropik virüsü (HTLV-1 ve HTLV-2)'dür. HIV, hücre dışı virionları ile de bulaş gösterdiğinden hem plazma, hem de hücrel komponentlerle bulaşırken; HTLV'nin transfüzyonla bulaş için lenfositlere ihtiyacı vardır.

HIV

Temastan, genellikle, 2-6 hafta sonra nonspesifik akut bir sendroma neden olan HIV enfeksiyonu, uzun süre belirti vermeyen, kronik dönemiyle özel bir enfeksiyondur. Akut enfeksiyon döneminde antikorlar oluşmamıştır ve bu nedenle de standart antikor testleriyle tanı koymak mümkün değildir. HIV enfeksiyonundan sonraki haftalar veya aylar içerisinde anti-HIV antikorları ELISA testleri ile tespit edilebilir düzeylere ulaşır. Antikor negatiften antikor pozitif dönüşün olduğu bu döneme diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi **serokonversiyon** denir.

Günümüzde kullanılan üçüncü kuşak ELISA kitlerinde HIV-1 ve HIV-2 birlikte taranmaktadır. HIV tanısında kullanılan ELISA kitleri, rekombinan ve peptid antijenlerin kullanıldığı yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip kitlerdir. Çift antijen sandviç yöntemine dayalı bu testlerle, sadece IgG sınıfından antikorları saptayan ikinci kuşak testlerin aksine hem IgM hem de IgG sınıfından antikorlar tespit edilmektedir. Taramalara p24 antijeninin saptanmasını sağlayan testlerin ilave edilmesinin güvenliği arttıracığına ilişkin kanıtlar üzerine HIV antijen ve antikorunun birlikte gösterilmelerini sağlayan dördüncü kuşak tarama testleri geliştirilmiştir. Ayrıca p24 antijeniyle birlikte p17'ye karşı oluşan IgM ve IgG antikorları saptayan immün kompleks transfer ELISA'larla pencere döneminin kısaltılabileceği de daha erken tanı için gösterilmiştir.

Bağışçı taramalarında elde edilen tekrarlayan reaktif örnekler, Western blot testleriyle doğrulanmalıdır. Doğrulama da belirleyici en az ölçüt olarak p24, gp120, gp160 ve bir başka HIV'e özgül bantla tepkime gözlenmesi gereklidir. Gerek ELISA gerekse blot yöntemleriyle yalancı negatiflikler ve yalancı pozitiflikler az sayıda da olsa bildirilmektedir.

HIV için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Stratejileri

WHO tarafından, HIV için kullanılan test sistemleri yıllık olarak değerlendirilmektedir. Bu değerlendirilmelerde aranan, duyarlılığın ELISA sistemlerinde %100 olması, hızlı-basit test sistemlerinde ise %99'un üzerinde olması ve özgüllüğün ise tüm test sistemlerinde Afrika serum örnekleri için en az %95 olmasıdır.

Transfüzyon güvenliği açısından WHO tarafından önerilen HIV-1 ve HIV-2'nin birlikte bakıldığı, yüksek duyarlılığa sahip (>%95'ten) bir test sisteminin kullanılmasıdır.

WHO HIV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında üç stratejiden oluşan bir plan önermektedir.

Strateji 1: Transfüzyon ve transplantasyonun güvenliğini hedefler. Kan ve doku bağışçısından alınan kan ve kan ürünleri, doku, organ, sperm ve ovumların taranmasını içerir.

Strateji 2: Toplumdaki sürveyansı hedefler. HIV enfeksiyonunun bir toplumda zaman içindeki durumunun belirlenmesi için prevalansın takip edilmesini içerir.

Strateji 3: HIV enfeksiyonunun tanısını hedefler.

Strateji 1'e göre tüm serum ve plazma örnekleri bir ELISA veya basit-hızlı test sistemi ile test edilir. Test sonucu pozitif veya belirsiz (intederminate) ise HIV antikorunun pozitif olduğu, negatif ise HIV antikorunun negatif olduğu kabul edilir ve nihai sonuç ne olursa olsun pozitif ve belirsiz test sonucu bulunan bağışçı üniteleri imha edilir. Strateji 1, bağışçı ünitelerinin test edilmesi için kullanılır. Bağışçının pozitif test sonucu konusunda bilgilendirilmesi için kullanılmaz.

HBV ve HCV içinde benzer stratejilerin oluşturulmasına çalışılmaktadır.

Sonuç olarak; HIV'in bulaşma yolları konusunda bağışçıların eğitilmesi, HIV enfeksiyonu kapma riski taşıyanların, kendi kendilerini kan bağışından elemelerini ve men etmelerini cesaretlendirmek, sadece HIV enfeksiyonu için değil transfüzyonla bulaşan diğer etkenlere bağlı enfeksiyonların da engellenmesine yönelik olarak çok önemlidir. Bağışçı taranmasına eklenecek her test bu açıdan değerlendirilmelidir.

HTLV-I/II

HTLV-I erişkin T-hücre leukaemia ve kronik progresif nörolojik bir hastalık olan tropikal spastik paraparesis etkenidir. HTLV-II de yine nörolojik bir hastalık meydana getirir.

Dolaşımda lenfosit DNA'sına entegre provirüs olarak bulunan HTLV hücre içermeyen kan ürünleri ile bulaşmaz; sadece intrasellüler bulduklarından plazma ve plazma ürünleri ile bulaş meydana gelmez. Hücrel kan ürünleri yolu ile bulaşır. Hücrel kan ürünlerinin lökositten arındırılması ile HTLV bulaşını önlemek mümkündür. Uzun süreli depolama HTLV bulaşını önler, 10-14 günün üzerinde saklanmış ürünlerle HTLV bulaş meydana gelmez. HTLV I/II ile kontamine kan ürünlerinin transfüzyonu, alıcıda % 20-63 oranında enfeksiyona yol açmaktadır. Herhangi bir belirtiyeye neden olmadan ömür boyu süren bir enfeksiyon meydana gelir, bu kişiler de farkında olmadan kan bağışında bulunabilir. Amerikan yerlileri, Güney Amerika, Japonya, Karaibler ve Orta Afrika ülkelerinde endemik olan virüs ülkemizdeki kan bağışlarında taranmamaktadır.

DIĞER VİRÜSLER

Sitomegalovirüs (CMV)

Toplumda yaygın biçimde görülen bir Herpesvirüs olan CMV, immün sistemi sağlam alıcıda hafif veya belirtisiz enfeksiyona neden olur. Virüs, immün sistemi baskılanmış alıcıda ciddi enfeksiyonlara neden olur. Sağlıklı kan bağışçılarındaki CMV antikorlarının insidansı farklı ülkelerde %30-100 arasında değişir. CMV transfüzyonla kolaylıkla bulaşır ve özel alıcı gruplarında; düşük doğum ağırlıklı bebekler, allojenik kemik iliği transplant alıcıları ve bazı solid organ

transplantlı hastalarda ciddi ya da öldürücü hastalık tablolarına yol açar. CMV bulaşmasındaki başlıca kaynağın lökositler olduğu düşünülmekte ve bunların uzaklaştırılması, bulaşmayı önlemede bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Yine bu amaçla, CMV seronegatif bağışçılar da kullanılmaktadır. Ancak, hiperendemik bölgelerde, lökosit filtrelerinin bu bulaşmayı engellemede yetersiz kaldığı ve bulaşmanın transfüzyon dışı yollarla da olabildiğine ilişkin kanıtlar elde edilmektedir.

CMV viral riskinin hesaplanması güçtür ancak lökositten arındırılmış eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonundan daha yüksek risk taşır. Saklama öncesi lökositten arındırmanın tüm kan bağışlarında uygulandığı ülkelerde, yüksek riskli hastalar için bile viral riskin çok düşük olduğu hatta bulunmadığı söylenebilir.

Donmuş, degliserolize eritrositlerle CMV bulaşı olmadığı, ancak yıkanmış eritrositlerin CMV'yi bulaştırdığı gösterilmiştir.

Epstein-Barr Virüs (EBV)

Heterofil antikor pozitif mononükleoz etkeni olan EBV bir Herpes virüsüdür. Yaşam boyu taşıyıcılık olması nedeniyle transfüzyonla bulaşabilir. Açık kalp cerrahisi sırasında taze kan transfüzyonu ile oluşan viral döküntülü bir hastalık tablosu olan "post perfüzyon sendromu" etkenlerinden birisidir. Organ alıcılarında bulaş görülebilmesine rağmen ciddi klinik problem meydana gelmez. EBV için kan bağışçısı tarama testleri yapılmamaktadır.

Kan ürünlerinden lökositlerin uzaklaştırılmasının en önemli amaçlarından birisi de viral bulaşın önlenmesidir. Kan ürünlerinden lökositler, yatak başında transfüzyon öncesi kullanılan lökosit filtreleri ile veya ürün hazırlanırken saklanma koşullarına geçilmeden hemen önce uzaklaştırılabilir. Lökositler depolanan kanda hızla tahrip olurlar, günümüzde eritrosit ve trombosit süspansiyonlarının depolanma öncesi filtrasyonu daha etkin biçimde kullanılmaktadır.

Human Herpes Virüs 6 ve 8 (HHV-6 ve 8)

HHV-6 çocuklarda döküntülü ateşli hastalık, mononükleoz benzeri sendrom, bazı otoimmün hastalıklar, lenfatik maligniteler ve immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olur.

Lipid zarflı bir DNA virüsü olan HHV-8 Epstein-Barr virüsü ile yakın ilişkilidir. B lenfositlerinin, monosit, fibroblast ve endotelial hücrelerin latent enfeksiyonuna ve transformasyonuna neden olur. Çok sayıda transfüzyon planlanan immün sistemi baskılanmış hastalarda lökositleri uzaklaştırılmış kan ürünlerinin kullanılması önerilmektedir.

HHV-6 ve HHV-8'in günümüzde transfüzyonla bulaştığı düşünülmemektedir.

Parvovirüs

Küçük, zarfsız bir DNA virüsü olan insan B19 parvovirüsü, hemoglobinopatiler ya da hemolitik anemiler, immün yetmezlikliler ve fetuslar için ciddi hastalık tablolarına neden olursa da az sayıda transfüzyonla bulaşma bildirilmektedir. Bağış kanlarında hemaglutinasyon ya da PCR yöntemleriyle taramalar kimi merkezlerde yapılmaktadır. Plazma ürünlerinin elde edilmesi sırasındaki dayanıklılığı yüzünden, plazma havuzlarının PV-B19 DNA bakımından taramaları gündeme gelmiştir.

Batı Nil Virüsü (WNV)

Batı Nil Virüsü, Flaviviridae ailesinden tek iplikli bir RNA virüsüdür. Artropod kaynaklı, kuşlara ve insanlara sivrisinek ısırması ile bulaşır. İnsanda ensefalit, menenjit, çok nadiren poliomyelitte benzeyen akut asimetrik flask paralizi yapar. Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile Batı Nil Virüsü'nün bulaştığı 2002'de bildirilmiştir.

Yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış hastalar ciddi enfeksiyon riski altındadır. Sivrisinek ısırığından sonra klinik belirtilerin ortaya çıkmasına kadar geçen süre 2-14 gündür. Viremi 1-3 günde ortaya çıkar; 1-11 gün sürer. ELISA ile saptanan spesifik IgM tipi antikorlar viremiden sonra ortaya çıktığından kan bağışçılarının serolojik taraması anlamlı değildir. Tarama testlerinde hatalı pozitif ve hatalı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Batı Nil Virüsü'nün epidemik olduğu bölgelerde viremik bağışların oranı

1:1000 olarak tahmin edilmektedir. Riskin azaltılması için FDA'nın enfeksiyonun semptomları ile ilgili kan bağışçısı

sorgulamasına eklediği sorular ve mini havuzlarda NAT uygulaması yapılmaktadır. Ağustos 2003'den bu yana, ABD'de ulusal bir test protokolü ile tam kan ve aferez ürünleri NAT ile taranmaktadır.

DOLAYLI BELİRLİYİCİ (SURROGATE) TESTLER

Dolaylı belirleyici testler, kan ya da kan ürünleriyle bulaşabilecek enfeksiyöz etkenlerin bulaşma risklerini azaltmada kullanılan ve **etkene özgül olmayan, enfeksiyona ifaret eden, enfeksiyonun varlığı konusunda ipuçları veren testlerdir**. Kan bankacılığında bu amaçla en çok ALT ve anti-HBc testleri kullanılmıştır. ALT, başlıca ne A, ne B hepatitler (NANBH) açısından dolaylı belirleyici bir test olarak kullanılmış, Almanya ve bazı Avrupa ülkelerinde taramalara devam edilirken ABD'de son verilmiştir. Ancak, testin kullanımıyla ilgili tartışmalar halen sürmektedir. Yakında geçirilmiş ya da sürmekte olan HBV enfeksiyonunun özgül bir göstergesi olan anti-HBc ise HBV ile benzer bulaşma yollarına sahip olan HCV ve HIV enfeksiyonları açısından dolaylı bir göstergedir ve başlıca ABD'de kullanılmaktadır. Anti-HBc testi, düşük düzeyde viremili ve HBsAg negatif mutant HBV virüs enfeksiyonlarının önlenmesine de katkıda bulunmaktadır. Bunlar dışında Avusturya'da serum neopterin düzeyi HIV enfeksiyonu açısından dolaylı bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde, kan bankalarında bu testlerin kullanımı konusunda yasal bir zorunluluk yoktur.

GÜNÜMÜZDE RİSK

Günümüzde gelişmiş teknolojik uygulamalarla kan ve kan ürünleriyle viral enfeksiyonların bulaşma riskleri ileri derecede azaltılmıştır. Transfüzyonla virüs bulaşma riskinin tanımlanmasından bugüne dek kullanılan rutin yöntemlerle risk, HBV için 1:63000, HCV için 1:103000 ve HIV için 1:676000 düzeylerine düşürülmüştür. Benzer şekilde riskler İngiltere'de ve Almanya'da sırasıyla HBV için

1:50000-170000 ve 1:134000-630000, HCV için <1:200000 ve 1:113000, HIV için sadece İngiltere'de < 1: 2 milyon ünite şeklindedir.

Küçük de olsa var olan riskin başlıca dört nedeni vardır: preserokonversiyon (pencere dönemi) bağış, varyant virüsler, atipik (immünolojik sessiz) serokonversiyon ve laboratuvar hataları. En önemli risk pencere dönemi yapılan bağışlardır. Pencere dönemi, HBV için 50-60 gün (posttransfüzyon HBV enfeksiyonlu olgularda); HCV için 2. kuşak tarama testleriyle 82 (54-192) gün, 3. kuşak testlerle 70 gün ve HIV için antikor testleriyle 20-25 gün, antijen testlerinin (p24) eklenmesiyle de 16-17 gün olarak hesaplanmıştır. ABD'nde, HCV dışında atipik serokonversiyon ve varyant virüslerin hesaba katılmayacak kadar az bir risk oluşturduğu, laboratuvar hatalarının ise %0.1 kadar olduğu tahmin edilmektedir. Riskin azaltılmasında bağışçı sorgulamasının da önemli bir katkısı olduğu saptanmış ve yine ABD için "ilk kez" bağış yapanlarda HCV ve HIV-1 prevalanslarının yıllar içerisinde düzenli bağışla düştüğü gösterilmiştir.

NÜKLEİK ASİT TEKNOLOJİSİ (NAT) TESTLERİ

Serolojik testlerle yapılan taramalarda bulaşma riski tümüyle ortadan kaldırılamadığından virüslerin varlığını doğrudan nükleik asitlerini göstererek belirleyen yöntemlerin kullanılması gündeme gelmiştir. Serolojik pencere dönemini kısaltmayı amaçlayan bu yöntemlere PCR yöntemine dayalı testler, transkripsiyona dayalı testler, dallanmış problara dayalı sinyal çoğaltma testleri ve nükleik asitlere dayalı sinyal çoğaltma testleri örnek verilebilir. Ayrıca birden çok virüsü belirleyen otomatik yöntemler de denenmektedir. Temas sonrası viral nükleik asitlerin gösterilebilmeleri, viremik dönemden önce virüslerin lenf bezleri ya da karaciğerde replike olmaları nedeniyle belli bir zaman almaktadır. Ayrıca bu dönem virüse göre değişmektedir. HIV enfeksiyonu açısından, sadece RNA'nın gösterildiği dönem 3-5 gün, RNA ile birlikte p24 antijeninin gösterildiği dönem ise 5 gün olarak hesaplanmaktadır. HCV enfeksiyonunda, HCV RNA pozitif/antikor negatif dönem ise yaklaşık 41 (bazen 60) gün olabilmektedir. HBV enfeksiyonunda yalnız HBV DNA'sının gösterilebildiği dönem ise 6-15 gün kadardır (Tablo 2). NAT yönteminin duyarlılığı ve testte kullanılan örnekte bulunan virüs miktarları bu süreleri etkilemektedir. HCV ve HIV için virüs miktarı katlanma süreleri (doubling time) kısa iken HBV için uzundur. Bu nedenle de kan bankacılığında HIV ve HCV NAT üzerinde daha çok çalışılmaktadır. NAT ile ilgili standardizasyon çalışmaları yoğun olarak sürmektedir. HCV RNA için ilk uluslararası standart 1997'de geliştirilmiştir ve yoğunluğu 105 IU/ml'dir. HIV-1 standardının yoğunluğu 105 IU/ml ve HBV'ninki de 106 IU/ml olarak ka-

bul edilmiştir. Avrupa'da 1 Temmuz 1999'dan bu yana plazma havuzlarından üretilen tüm ürünlerin HCV RNA açısından negatif olmaları ve kullanılan test yönteminin duyarlılığının 100 IU/ml HCV RNA'yı saptayacak düzeyde olması istenmektedir.

Tablo 2: Pencere Döneminde NAT ile Virüsün Gösterilmesi			
Pencere Dönemi	HIV*	HCV	HBV
Temasdan antikör oluşumuna (gün)	22	70	56
NAT ile azalan süre (gün)	10-15	41-60	6-15
Katlanma zamanı (doubling time) (gün)	1	<1	4
Virüs yükü (genom eşdeğeri/ml)	10^2-10^7	10^5-10^7	10^2-10^4
*HIV NAT, HIV p24 antijen testine göre pencere dönemini 3-8 gün kısaltır.			

NAT testleriyle havuzlanmış örneklerde tarama yapılmaktadır. Bunun başlıca nedeni, tek bağışçı örnekleriyle çalışmanın maliyetinin yüksek olmasıdır. Ayrıca, otomasyonun yaygın olmaması ve yöntemlerin uygulanmasındaki teknik güçlükler de diğer nedenler arasında yer almaktadır. Havuzlama genel olarak, 16 ya da 24 örnekle yapılmakta, ancak 512 örnekle havuzlar da kullanılabilir. İşlem, pozitif havuzdan tek örneğe gidilerek sürdürülmektedir. Bu uygulamanın önemli bir sorunu, yalancı pozitiflik oranının yüksek olmasıdır. Bazı ülkelerde (Almanya) yalnız plazma fraksiyonu ürünlerinde değil tüm kan bağışlarında da NAT testleriyle taramalara başlanmıştır. Bu tür uygulamaların ekonomik bedeli üzerine tartışmalar sürmektedir. Fransa'da kan bağışçı insidanslarına göre yapılan bir hesaplamada NAT testleriyle, serolojik testlerle saptananlara ek olarak, yaklaşık 11 HCV, 1 HBV ve 1 ya da 2 HIV pozitif bağışçının saptanabileceği tahmin edilmiştir. ABD'de küçük havuzlu NAT programlarının her bir ünite eritrosit konsantrasyonu için 6-10 USD'lik bir maliyete yol açacağı belirtilmiştir. ABD'de kan bağışçılarının NAT ile taranmasının ilk üç yılın özetinde; HIV için pozitif test milyonda 0.27 bağışçıda ve HCV için milyonda 4.3 bağışçıda pozitif bulunmuştur. Bu verilerle yapılan risk hesaplamasında şimdiki transfüzyonla geçen enfeksiyon riski 2 milyon ünite kanda yaklaşık 1 olacaktır. Bu yılda 12-13 milyon kan bağışı olduğu düşünüldüğünde hala 6 enfeksiyöz ünitenin kan stokuna katılabileceği anlaşılmaktadır. Araştırmacılar NAT'ın başlamasıyla transfüzyonla bulaşan 5 HIV vakasının ve 56 HCV vakasının önlemlendiğini ve bunun önlenen her enfeksiyon başına 2 milyon USD'a mal olduğunu tahmin etmektedirler.

Tek bağışların taranmasında kitler için istenen duyarlılık düzeyi ise 5 000 IU/ml'dir.

Kan Bankalarında Yapılmakta Olan Zorunlu Tarama Testlerinde Dikkat Edilmesi Gereken Kritik Akşam Basamakları

Viral belirleyicilerin tarandığı test sistemlerinde, iç ve dış kalite kontrolleri yapılmalıdır. Her mikropak veya çalışmada negatif ve pozitif kontroller çalışmaya dahil edilmelidir. Kontrollerin istenen sınırlarda olması minimum gerekliliktir. Aynı zamanda iç zayıf pozitif bir kontrolün çalışması da önerilmektedir.

HIV ve HCV testlerinde düşük pozitif kontrol çalışma sıklığı, aynı teknisyen grubunun maksimum 24 saat içerisinde çalıştığı örnekler için bir çalışmadır. HBsAg testinde tespit edilmesi gereken antijen miktarı 0.5 ng/ml ya da 0.5 IU/ml HBs Ag'dir.

CDC'nin önerisi; test kitlerinin içeriğinde yer alan negatif ve pozitif kontrollerin cut off hesaplanmasında kullanıldığı sistemlerde çalışmaya mutlaka başka kontrollerin de eklenmesidir. Çünkü kit içeriğinde yer alan kontroller kalibrasyon için kullanılan malzemelerdir.

Tüm tarama politikalarına karşın halen transfüzyon yolu ile bulaşan enfeksiyonların meydana gelebilmesi şu neden-

lere bağlanmıştır.

- 1) Tarama testi duyarlılığının yetersiz oluşu
 - a) Birinci jenerasyon testler,
 - b) Viral ajanın tespit edilmesinde sınırlamalar (HBV mutantları, HIV1 subtip O, HCV subtipleri),
 - c) Pencere dönemi (preserokonversiyon, HBV'da tanısız pencere dönemi, tek başına anti-HBc taşıyan prekor mutantlar),
 - d) Yalnız viral RNA'nın gösterildiği HCV enfeksiyonları.
- 2) İmmünsüpresyon
- 3) Teknik hatalar
 - a) Örneği tanımlamada,
 - b) Test işleminde,
 - c) Bilgi (sonuç) transferinde,
 - d) Lojistik (testin yapılmaması),
- 4) Transfüzyon yolu ile bulaşan enfeksiyon görüntüsündeki enfeksiyon
 - a) Önceden varolan enfeksiyon,
 - b) Hastane veya personelden kaynaklanan enfeksiyon.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, tüm dünya ülkelerine güvenli kanın elde edilmesi ve kullanım için yapılan tavsiyeler şunlardır:

- Güvenli devlet taahhüdü ve ulusal kan programının desteklenmesi,
- Kan transfüzyon servislerinin, sorumluluk, yetki, yeterli bütçe, yönetim ekibi ve eğitilmiş personel ile ayrı bir ünite olarak kurulması,
- Eğitim, motivasyon, düşük risk popülasyonundan gönüllü-karşılıksız kan bağışçısı kaydı,
- İyi laboratuvar uygulamalarını garanti etmek; transfüzyonla geçen enfeksiyonların taranması, kan gruplama ve uygunluk testleri, kan ürünlerinin üretilmesi, depolanması ve taşınması,
- Transfüzyon alternatiflerini içeren, kanın etkili klinik kullanımı ile gereksiz transfüzyonların azaltılması,
- Kan transfüzyon servisleri için kalite yönetim sisteminin kurulması,
- Güvenli kan sağlanması ve kanın etkili klinik kullanımı için kan transfüzyon servisleri ve klinik personelinin eğitimi.

Sonuç olarak; günümüzde kan transfüzyonunun enfeksiyöz komplikasyonları halen önemini korumaktadır. Güvenli kan teminindeki basamaklar;

- Kan bağışçısının seçimi ve eğitimi,
- Enfeksiyöz etkenlere yönelik taramalar,
- Plazma ürünlerinde viral inaktivasyon/uzaklaştırma,
- Kanın uygun kullanımı şeklinde sıralanabilir.

Kan ve kan ürünlerinin kalite ve güvenliği kanın toplanması, işlenmesi ve saklanması aşamalarının her birinde iyi üretim işlemlerine (Good Manufacturing Practise) uyulmasına bağlıdır. GMP kurallarına uyulması güvenli kanın temininde esas olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McCullough M. Transfusion-Transmitted Diseases. Transfusion Medicine, 2005, 407-439.
2. Safe Blood and Blood Products; Screening for HIV and Other Infectious Agents, Module 2. World Health Organization Global Programme on AIDS, Ceneva.

3. Department of Blood Safety and Clinical Technology World Health Organization, bloodsafety@who.int, www.who.int/bct
4. Mollison PL, Engelfret CP, Contreras M. Infectious agents transmitted by transfusion. Blood Transfusion in Clinical Medicine. Blackwell Science Ltd. UK, 1997, 509-57.
5. Yenen OŞ. Transfüzyon öncesi yapılması gereken enfeksiyöz tarama testleri. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (1). 17-21 Mart 1997 Adana-Mersin, Kurs kitabı.191-206.
6. Yenen OŞ. Transfüzyonla bulaşan virüs enfeksiyonları. Klinik Gelişim. Cilt:14- Sayı 2 (Nisan-Eylül Özel Sayı), 2001, 73-83.
7. Karakoç EA. Transfüzyon viral bulaş. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (III). 31 Ekim- 5 Kasım 1999 Antalya, Kurs kitabı, 85-97.
8. Yenen OŞ. Yeni testler gerekli mi?. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (III). 31 Ekim- 5 Kasım 1999 Antalya, Kurs kitabı, 79-83.
9. Acar ve ark. Transfüzyonla bulaşan hastalıklar. Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Kursu Kitabı. Ankara 2001, 157-199.
10. Heper Y, Kılıç NB, Uluhan R. Kan ürünlerinde viral inaktivasyon. 2. Ulusal Viroloji Kongresi. 13-17 Eylül 2005, Kemer-Antalya, Kongre kitabı, 208-213.
11. Töre O ve ark. Türkiye’de transfüzyonla bulaşan enfeksiyon sorunu. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 16-20 Kasım 2005, Belek-Antalya, Kongre kitabı, 109-120.

ÖZEL TRANSFÜZYON UYGULAMALARI-1

Prof. Dr. Mahmut Baykan

Tıpta "Hastalık yok, hasta var" prensibinin belki de en hassas bir şekilde uygulanmasının gerekli olduğu alan kan transfüzyonu uygulamalarıdır. Aynı branş hastası olan her hastaya farklı transfüzyon uygulaması gerekebilmektedir. Bu nedenle her hasta için transfüzyon öncesi yapılan tüm tarama ve tanı testleri özenle değerlendirilip hastaya özel transfüzyon uygulanmalıdır.

Günümüzde ülkemiz hastanelerinde yapılan kan ve kan komponentlerinin transfüzyon uygulamaları geçmiş on yıla göre kıyaslanmayacak ölçüde gözle görülür bir iyileşme ve modernleşme trendindedir. Hekimlerimiz artık transfüzyondan beklentilerini bilimsel verilerle değerlendirmekte, karşılaşılan sorunlarda çözümü transfüzyon öncesi, transfüzyon esnasında ve transfüzyon sonrasında meydana gelmiş olası bilimsel yaklaşım ve uygulama hatalarında arayabilmektedir. Transfüzyon uygulamalarında geline bu düzeyde şüphesiz en büyük pay Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği (KMTD)'nindir. Ülkemiz genelinde KMTD öncülüğünde Üniversiteler, Sağlık Bakanlığı, Türk Kan Vakfı ve Türk Tabipler Birliği (TTB) işbirliği ile başlatılan ve devam ettirilen eğitim programları ile kan transfüzyonları klasik anlamda kan nakli olmaktan çıkmış daha spesifik tedavi yöntemleri haline gelmiştir.

Özel transfüzyon uygulamalarına her geçen gün bir yenisi eklenmekte, tedavide daha etkin, daha pratik, riski daha da azaltılmış yöntemler uygulanmaktadır. "En iyi ve en güvenilir transfüzyon yapılmayan transfüzyondur" gerçeğini unutmadan yerinde ve rasyonel olarak kullanıldığında bir ünite kanın, ölüme yakın durum ile yavaş iyileşme ve hayatta kalma arasındaki farkı yaratabileceği bilinerek uygulanacak transfüzyon yönteminden kaçınılmamalıdır.

Bu ve bundan sonraki oturumlarda işlenecek olan özel transfüzyon uygulamalarına yönelik 2006 yılı literatür taramasından seçmiş olduğumuz diğer ülke çalışmalarından bazı örnekleri de bu oturumda özet başlık halinde gözden geçirdiğimizde; hedeften çok uzak olmadığımız ancak ona ulaşmanın en etkin yolunun da eğitim ve çalışmadan geçtiği daha iyi anlaşılacaktır. Genel olarak transfüzyon uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmalarda kişiye ve hastaya özel uygulamalara ağırlık verildiği gözlenmektedir.

- Gelecekte Avrupa Birliği'nde kan transfüzyonu sistemi; tıbbi, bilimsel ve sosyal kriterlere göre sağlam bir etik ve ticari olmayan bir çatı altında toplanmak zorunda olacaktır. İhtiyacı olan hastalar ve kan donörlerine aynı özen gösterilmeye çalışılacaktır. Günümüzde ulusal transfüzyon sistemleri, kamuya ait servislerden çıkar amacı güden organizasyonlara kadar oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Transfüzyon uygulamalarının ülkeler ve hastaneler arasında büyük farklılıklar gösterdiği, bu çerçevede sistematik literatür taraması ile 2438 literatür özet içinde 79'u değerlendirmeye alınmıştır.

- Bir araştırmada; Albumin'in volüm genişletici olarak suni kolloid veya kristaloidlerden üstünlüğü olmadığı, suni kolloid veya kristaloidler arasında fark bulunmadığı saptanmıştır.

- Bir başka çalışmada; kanı CPDA antikoagülan torbalarda toplamanın trombosit fonksiyonlarında belirgin bir bozulmaya neden olduğu tespit edilmiş olup; bu durumun, invivo heparinizasyon ve mikroagregasyondaki depresyondan daha kötü olduğu anlaşılmıştır.

- Kan kaybını azaltan stratejiler ve allojenik kan ürünlerinin transfüzyonu son zamanlarda önem kazanmıştır. En önemli ve iyi bilinen otolog teknikler; preoperatif otolog predonasyon, hemodilüsyon, perioperatif kırmızı hücre kazanımı, postoperatif kan transfüzyonu ve farmakolojik modülasyonlardır. Preoperatif otolog kan komponent terapisinde Trombositten Zengin Plasma (PRP) ve Trombositten Fakir Plasma (PPP) uygulamaya girmiştir. Bu tekniğin açık kalp operasyonu ve ortopedik cerrahilerde allojenik kan transfüzyonunu azalttığı ispatlanmıştır. Otolog transfüzyon hakkında en son yapılan derleme; klinik sonuç ve deneysel detay içermekte ve otolog trombosit jeli gibi konulara ışık tutmaktadır.

- Yazarlar genç bir adamda kan ürünü transfüzyonuna bağlı akut pulmoner hasar reaksiyonu tanımlamışlardır. Fototerapi veya exchange transfüzyonda görülebilecek nörolojik yan etkiler, transfüzyona bağlı akut akciğer yaralanma-

sı (TRALI), transfüzyona bağlı bir akut myokard hasarı, kardiyopulmoner bypass için otolog kan transfüzyonu, akut myokard infarktüsü yaşlı hastalarda reperfüzyon tedavisi, yanlış transfüzyondan korunma, kord kanının yetişkin kan transfüzyonuna gerçek ve güvenli bir alternatif olması, tüberküloz ve aşırı zayıflığı olanlardaki anemi ile mücadele etmek için plasental umbilikal kord, tam kan transfüzyonunun immuno-adjüvant terapideki potansiyel rolü gibi konularda birçok yeni araştırma ve çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte bazı yayınlarda exchange transfüzyonun (ET) çok sayıda prokoagülasyon değişiklikleri ile birlikte invivo trombin formasyonunu arttırdığı iddia edilmektedir.

- Üst gastrointestinal damarsal ektazisi olan transfüzyona bağımlı hastalarda lazer tedavisinin güvenli ve etkili olduğunu ifade eden araştırmacılar 6 lazer uygulamasına rağmen düzelme olmayanlarda ve yılda 10 üniteden fazla kan verilen hastalarda cerrahi tedavinin gerekliliğini vurgulamaktadırlar.

- Rekombinant aktive edilmiş Faktör VII'nin masif kanama tedavisinde yardımcı bir tedavi olarak kullanılmasına yönelik önerilerde: rf7a'nın masif kanamanın tedavisinde kullanımının mantıklı olduğu, ancak klasik tedavilerde cerrahide kan kaybını azaltmak için kullanımının başarısız olduğu bildirilmiştir.

- Kan komponenti verilmeden cerrahiye alınan Faktör XI eksikliği olan hastaların bir kısmında ciddi kanamalar görülebilir. Ciddi Faktör XI eksikliğinde transfüzyona bağlı akut akciğer hasarını, infeksiyon hastalıklarının geçişini, tromboz, alerjik reaksiyon ve Faktör XI'e inhibitör gelişimini azaltmak için replasman tedavisi uygulanabilir.

- Exchange transfüzyon, yenidoğan infantlarda pıhtılaşmayı aktive eder ve pıhtılaşma profilini değiştirir. Exchange transfüzyonun (ET) çok sayıda prokoagülasyon değişiklikleri ile birlikte invivo trombin formasyonunu arttırdığı sonucuna varılmıştır. ET'un sebep olduğu bu prokoagülasyon değişiklikleri, hasta yenidoğanlarda zaten görülen kanama ve trombotik komplikasyonların klinik olarak belirginleşmesine sebep olabilir. Kord kanı, zengin fetal ve yetişkin hemoglobini, yüksek trombosit ve lökosit sayısı, sitokin ve büyüme faktörleriyle dolu plazması, hipoantijenik yapısı ve metabolik profilinden dolayı yetişkin kan transfüzyonuna gerçek ve güvenli bir alternatiftir.

- Masif fetomaternal kanama hamileliğin ilk döneminde teşhis edildiğinde, seri fetal intravasküler transfüzyonun acil doğuma bir alternatif olabileceği savunulmaktadır.

- Kan transfüzyonuna alternatif oksijen taşıma solüsyonları yüz yıldır araştırılmaktadır. Mevcut birinci jenerasyon Hb ürünleri (ör:gluteraldehit) subünit çözülmesine ve renal toksisiteye neden olmaktadır. Bu solüsyonlarla oluşan klinik deneyime göre bu ürünler vazoaaktif olarak kan basıncını yükseltirken bazen doku perfüzyonunu azaltmakta, bazen de her ikisini yükseltmektedir. Klinik deneyimler beklenmeyen toksisite nedeniyle hayal kırıklığı oluşturmuştur. 2. jenerasyon ürünler vazokonstriksiyon mekanizması dikkate alınarak geliştirilmiştir. Daha az toksik ve tedavi edici olması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bueter M, Thalheimer A, Schuster F, Bock M, Von Erffa C, Meyer D, Fein M. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-an important, severe transfusion-related complication. Langenbecks Arch Surg. 2006; 391(5):489-94.
- 2- Pagliaro P, Rebulli P. Transfusion recipient identification. Vox Sang. 2006; 91(2):97-101.
- 3- Bhattacharya N. A preliminary report of 123 units of placental umbilical cord whole blood transfusion in HIV-positive patients with anemia and emaciation. Clin Exp Obstet Gynecol. 2006; 33(2):117-21.
- 4- Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of tuberculosis and emaciation and its potential role as an immuno-adjüvant therapy for the under-resourced people of the world. Clin Exp Obstet Gynecol. 2006; 33(2):99-104.
- 5- Polese L, Angriman I, Pagano D, Tenderini ML, Polese F, Frego M, D'Amico DF, Norberto L. Laser therapy and surgical treatment in transfusion-dependent patients with upper-gastrointestinal vascular ectasia. Lasers Med Sci. 2006; 21(3):140-6.
- 6- Langstrom S, Wartiovaara-Kautto U, Andersson S, Heikinheimo M, Petaja J. Exchange transfusion activates coagulation and alters the coagulation profile in newborn infants. Thromb Haemost. 2006; 96(2):142-8.
- 7- Ramana RK, Helm R, Moran JF, McKiernan T. A transfusion-related acute myocardial injury. Congest Heart Fa-

- il. 2006; 12(4):227-30.
- 8- Ramnarine IR, Higgins MJ, McGarrity A, Mahmood Z, Wheatley DJ, Belcher PR. Autologous blood transfusion for cardiopulmonary bypass: effects of storage conditions on platelet function. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20(4):541-7.
 - 9- Nama V, Karoshi M, Kakumani V. The single unit transfusion in postpartum hemorrhage: A new perspective. *Int J Fertil Womens Med.* 2006; 51(2):58-63.
 - 10- Rouger P. Blood transfusion in the European Union: current status and future challenges. *Bull Acad Natl Med.* 2006;190(1):189-203.
 - 11- Cazenave JP. Pathogen inactivation in labile blood products: transfusion safety and economic impact. *Bull Acad Natl Med.* 2006;190(1):169-85.
 - 12- Watanabe I, Nagao K, Tani S, Masuda N, Yahata T, Ohguchi S, Kanmatsuse K, Kushiro T. Reperfusion strategy for acute myocardial infarction in elderly patients aged 75 to 80 years. *Heart Vessels.* 2006; 21(4):236-41.
 - 13- Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Soreide E, Sorlie D, Haheim LL. Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50(8):920-31.
 - 14- Singbartl G, Schleinzler W. Autologous Transfusion - From Enthusiasm to Reason: Clinical Practice Based on Scientific knowledge. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2006; 41(7-8):448-53.
 - 15- Winslow RM. Current status of oxygen carriers ('blood substitutes'):2006. *Vox Sang.* 2006; 91(2):102-10.
 - 16- Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Crit Care.* 2006; 10(4):R120.
 - 17- Banning M, Bormanis J, Lander N, Neurath D, Rock G. Current perceptions of Canadian autologous blood donors. *Vox Sang.* 2006; 91(2):157-61.
 - 18- Arnaud F, Handrigan M, Hammett M, Philbin N, Rice J, Dong F, Pearce LB, McCarron R, Freilich D. Coagulation patterns following haemoglobin-based oxygen carrier resuscitation in severe uncontrolled haemorrhagic shock in swine. *Transfus Med.* 2006; 16(4):290-302.
 - 19- Rubod C, Houfflin V, Belot F, Ardiet E, Dufour P, Subtil D, Deruelle P. Successful in utero Treatment of Chronic and Massive Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Hydrops. *Fetal Diagn Ther.* 2006; 21(5):410-3.
 - 20- Ostrowsky J, Henderson M, Hennein H. Autologous priming technique to reduce blood transfusion in pediatric cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2006; 38(2):154-6.
 - 21- Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia.* 2006; 12(5):490-3.
 - 22- Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schonberger JP, Hoffmann J, Overdeest EP, Box HA, Van Zundert A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol.* 2006; 38(2):174-87.
 - 23- Reading R. Outcomes among newborns with total serum Bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *Child Care Health Dev.* 2006; 32(5):605-6.

ELEKTİF CERRAHİDE TRANSFÜZYON

Doç. Dr. Taner Çolak

Kan transfüzyonu, kan ve kan içeriklerinin (otolog kan, tam kan, eritrosit, taze donmuş plazma, trombosit vb) perioperatif devrede verilmesini tanımlamaktadır.

AMELİYAT ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Kan transfüzyonu için ameliyat öncesi değerlendirmesi; (1) Hastanın önceki tıbbi kayıtlarının değerlendirilmesini, (2) hasta veya ailesi ile görüşme ve fizik muayene yapılmasını, (3) Hemogloblin (Hb), hematokrit ve diğer laboratuvar test sonuçlarının değerlendirmesini içerir.

Hikaye ve tıbbi kayıtların değerlendirmesinde; (1) Dil veya dudaklarını ısırınca uzamış kanama veya şişme (2) Travma olmaksızın morarma (3) Diş çekimi sonrası uzamış kanama (4) Aşırı menstruel kanama (5) Küçük veya büyük ameliyat sonrası kanama sorunları (6) Son beş yıl içinde medikal nedenlerle doktora gitme (7) Son 10 gün içinde aspirin veya hemostazı etkileyecek ilaç alma hikayesi sorulur. (8) Diğer kanama sorunlarının değerlendirmesi yapılır.

Değerlendirme sonucu ve planlanan ameliyat şekline göre hastalar dört seviyeye ayrılır. Seviye I'de hemostaz için tetkike gerek yoktur. Seviye II ve III'de laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Seviye IV'de ise hematoloji konsültasyonu gereklidir (Tablo I).

Seviye	Hemostaz bozukluğu	Ameliyat flekli	Laboratuvar tetkikleri
Seviye I	Yok	Minör ameliyat (meme biyopsisi, fitik onarımı gibi)	Tetkike gerek yok
Seviye II	Yok	Kanama riski az olan majör ameliyat (Karın içi ameliyatlar gibi)	Trombosit sayımı, periferik yayma, aPTT
Seviye III	Şüpheli	Hemostazı etkileyen ameliyat (bypass, kardiak cerrahi, geniş doku disseksiyonu gibi); minimal kanamanın bile ciddi sonuç yaratabileceği ameliyatlar (intrakranial ameliyatlar gibi)	Trombosit sayımı, kanama zamanı (trombosit fonksiyonu için) aPTT ve INR (koagülasyon için)
Seviye IV	Kesin		Hematoloji konsültasyonu

Karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, tıkanma sarılığı, yaygın malign hastalık şüphesinde trombosit sayımı, aPTT, INR ameliyat öncesi yapılmalıdır.

Farklı türdeki 10 000'den fazla ameliyatta kan transfüzyonu için dokuz risk faktörü belirlenmiştir: (1) ameliyat öncesi hemoglobin/hematokritin düşük olması (2) düşük vücut ağırlığı (3) kısa boy (4) kadın (5) 65 yaş üzeri (6) otolog kanın bulunamaması (7) tahmin edilen cerrahi kan kaybı (8) cerrahi tipi (9) revizyon cerrahisi. Beşin üzerinde risk faktö-

rü varlığında yüksek riskli kabul edilmektedir. Yüksek riskli hastaların %22'den fazlasına kan transfüzyonu yapıldığı gözlenmiştir.

AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK

Ameliyat öncesi hasta hazırlığı; (1) antikoagülan ilaçların kesilmesi veya modifikasyonunu, (2) koagülasyonun sağlanması ve kan kaybını azaltmak için profilaktik ilaç verilmesini (3) allojenik transfüzyon gereksinimini önlemeyi ve/veya azaltmayı içerir.

1. Antikoagülasyon ilaçların kesilmesi veya modifikasyonu: Elektif cerrahiden yeterli bir süre önce, eğer mümkün ise, antikoagülan tedavi kesilmelidir. Eğer yeterli süre geçmemiş ise etkileri geçene kadar elektif operasyon ertelenmelidir. Tromboz riskine karşı artmış kanama riski değerlendirilerek, Clopidogrel (Plavix ®) ve aspirin için 1 hafta, warfarin (Coumadin ®) için hastanın cevabına göre ve etkisini önleyen ajanların (vitamin K, taze donmuş plazma) kullanımına göre birkaç gün beklenmelidir.

2. Koagülasyonun sağlanması ve kan kaybını azaltmak için profilaktik ilaç verilmesi: Antifibrinolitik tedavi rutin olarak verilmemelidir. Yüksek kanama riski olan hastalarda (kardiak cerrahi gibi) kullanılabilir. Aprotinin (Trasylol ®) veya tranexamic asit (Transamin ®) kullanımının kardiak ve ortopedik cerrahi olgularında transfüzyon ihtiyacını azalttığı için bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği, kronik hastalık anemisi gibi durumlarda eritropoietin kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak için kullanılabilir. Vitamin K, warfarin kullanan hastalarda taze donmuş plazma transfüzyonu yerine kullanılabilir. Otolog kan transfüzyonu da allojenik kan transfüzyon gereksinimini azaltabilir.

3. Allojenik transfüzyon gereksinimini önlemek veya azaltmak: Ameliyat öncesi kan transfüzyon gereksinimi kararı birçok faktöre bağlıdır. Stabil hastalar için ameliyat öncesi transfüzyon için spesifik bir hematokrit değeri yoktur. Kan kaybına yol açacak ameliyat planlanan, semptomatik anemili hastalar için transfüzyon gereksinimi vardır. Kronik anemili stabil hastalarda %30 hematokrit değeri sınır kabul edilmemeli ve buna dayanarak transfüzyon yapılmamalıdır.

DOĞRU TRANSFÜZYON KARARI İÇİN GEREKLİ HESAPLAMALAR

1. Ameliyat Öncesi Kan İstemi Hesabı

Ameliyattaki Hb kaybı = ilk Hb – son Hb + verilen Hb

İlk Hb: ameliyat öncesi Hb(gr/dl),

son Hb: ameliyattan 24 saat sonrasındaki Hb (gr/dl),

verilen Hb: kan transfüzyonu ile verilen Hb (1 ünite = 1gr/dl Hb)

Spesifik ameliyatlara için ortalama elde edildikten sonra, örneğin total gastrektomilerde $4.3 \pm 1,2$ ise ve ameliyat öncesi Hb 10.8 gr/dl minimum kabul edilebilir Hb 9 gr/dl ise:

“stenecek ünite = ameliyata spesifik Hb kaybı – (önceki Hb – Minimum Hb)”

stenecek ünite = $4.3 - (10.8 - 9) = 2.5$ ünite.

Pratikte hazırlanacak kan miktarının belirlenmesinde en iyi gösterge olduğu bildirilmiştir.

2. Kabul Edilebilir Kan Kaybı Hesabı

Mercuriali algoritması:

Ameliyat öncesi eritrosit hacmi – ameliyat sonrası eritrosit hacmi = ameliyattaki kan kaybı – transfüzyon dışı destek (otolog kan transfüzyonu).

$$“Kabul edilebilir kan kaybı = hesaplanan kan hacmi \times (Htc_{ilk} - Htc_{son}) / Htc_{ilk}”$$

Hesaplanan kan hacmi = kg X 75ml (erkek) - kg X 65ml (kadın).

Örnek: 90 kg erkek hastanın ameliyat öncesi Htc: %35 ise ve minimum kabul edilebilir Htc değeri %27 ise ameliyatta kabul edilebilir kan kaybı = 90 X 75 (35-27)/35 =1542 ml'dir.

Htc_{son} değeri ameliyat sonrası o hasta için kabul edilebilir en düşük Htc değeridir. Ameliyatta kabul edilebilir kan kaybının üzerine çıkılmadıkça kan transfüzyonu yapılmaz.

AMELİYAT SIRASINDA VE SONRASINDA KAN KAYBI VE TRANSFÜZYONUN YÖNETİMİ

A. Eritrosit Transfüzyonu: Ameliyat sırasında ve sonrasında kan kaybının yönetimi (1) kan kaybı miktarının monitörizasyonunu, (2) hemoglobin ve hematokrit monitörizasyonunu, (3) vital organların yetersiz perfüzyon ve oksijenasyon için monitörizasyonu (kan basıncı, kalp hızı, ısı, oksijen saturasyonu gibi) ve (4) kan transfüzyonunu içerir.

1. Kan Kaybının Monitorizasyonu: Cerrahi alanın periyodik olarak gözle değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede kanama miktarı ve aşırı mikrovasküler kanama (koagülopati) izlenir. Kan kaybının ölçülmesinde standart; kantitatif metottur ve aspiratör ve spançlardaki kan miktarının değerlendirilmesi şeklinde yapılır. Aspiratördeki kanın miktarı, kanlı spanç ve kompreslerin ağırlıklarının ölçülmesi ile kanama miktarı belirlenir. Kuru spanç ve kompreslerin ağırlığı ölçülür. Islak spanç ve kompreslerin ağırlığı ölçülür ve kuru ağırlık çıkarılır (1 ml kan yaklaşık =1 gr). Dolu aspiratör torbalarının ağırlığından boş ağırlık çıkarılır. Ameliyat örtüleri, hastanın altındaki ve yerdeki kan miktarı tahmin edilir. Toplam hesaplanan miktardan kullanılan irrigasyon sıvı miktarı çıkarılarak kan kaybı hesaplanır.

Hematokrit ölçümüne bağlı, kan kaybının hesaplanması **Gross formülü** ile yapılabilir:

$$“Kan Kaybı = Kan Hacmi \times (ilk Htc - son Htc) / ortalama Htc”$$

Ameliyattaki kan kaybının hesaplanması kantitatif metot ile yapıldığında Gross formülüne göre daha az kan kaybı göstermektedir.

2. Vital Organların Yetersiz Perfüzyon ve Oksijenasyon için Monitörizasyonu: Geleneksel metotların (kan basıncı, kalp hızı, ısı, oksijen saturasyonu gibi) yanında, ekokardiografi, miks venöz oksijen saturasyonu, kan gazları gibi yöntemler de kullanılabilir. Hipovoleminin otonom ve santral sinir sistemi belirtilerinin çoğu genel anestezi ile maskeleyilir. Yine de hipotansiyon olduğunda kan kaybından şüphelenilmelidir.

3. Transfüzyon Endikasyonu için Monitörizasyon: Ameliyat sırasında kan kaybı oluyor veya organ iskemi bulguları mevcut ise Hb ve hematokrit ölçümü yapılır. Hb düşük ise (genç sağlıklı bireyler için 6 g/dl altı) ve özellikle bu düşüş akut gelişmiş ise eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Hb 10g/dl üzerinde ise transfüzyon gereksinimi yoktur. Beklenen kan kaybı var ise bu karar değişebilir. Aradaki Hb konsantrasyonlarında (6-10g/dl) karar: devam eden organ iskemisine, potansiyel veya devam eden kanamaya (kanamanın hızı ve miktarı), hastanın damar içi hacmine, yetersiz ok-

sijenasyon komplikasyonları için hastanın risk faktörlerine (kardiopulmoner rezervin düşük olması, artmış oksijen harcaması) göre verilir. Eritrosit transfüzyonu için kabul edilebilir sınır değerler Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: Eritrosit Transfüzyonu İçin Kabul Edilebilir Sınır Değerler			
Değerler	Karıta dayalı	Perop veya yoğun bakımda	Postop serviste
Fizyolojik transfüzyon sınırı			
Rölatif hipotansiyon ^a	Evet	Evet	Evet
Rölatif taşikardi ^a	Evet	Evet	Evet
Yeni ST segment depresyonu >0.1 mV	Evet	Evet	Evet
Yeni ST segment elevasyonu >0.2 mV	Evet	Evet	Evet
Yeni duvar hareket anomalisi (TEE,TTE)	Evet	Evet	Evet
Pvo ₂ , mmHg	<%25	<%32	Uygulanamaz
Oksijen atılım hızı %	>%50	>%40	Uygulanamaz
Svo ₂ , %	<%50	<%60	Uygulanamaz
Vo ₂ de azalma, %	>%10-50	>%10	Uygulanamaz
Hb'e bağlı transfüzyon sınırı, g/dl			
Tüm hastalar ^b	6	7	7-8
> 80 yaş		7-8	8-9
Şiddetli KAH veya KKY		8	8-9
SaO ₂ < % 90 olanlar		8-9	9
Ateş, hipermetabolizma		7-8	8-9

TEE: transözefageal ekokardiografi, TTE: transtorasik ekokardiografi, Pvo₂:miks venöz oksijen parsiyel basıncı, Svo₂: miks venöz oksijen saturasyonu, Vo₂: Oksijen harcaması, KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, Sao₂: arteriyel oksijen saturasyonu. Tüm transfüzyon sınırları hastanın normovolemik durumda olmasını gerektirmektedir ve sınırlardan birine ulaşılması transfüzyon endikasyonunu doğurmaktadır.

^a **Rölatif Taşikardi:** kalp hızının baz değerinin %120-130 üzerinde olması (110-130 atım/dk),

Rölatif Hipotansiyon: ortalama arteriyel kan basıncının baz değerinin %70- 80 altında olması veya 60 mm Hg altında olması(<55 mmHg: genç sağlıklı kişiler, <70-80: koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalığı, hipertansiyonu olanlar)

^b Belirtilen değerlerin altındaki Hb seviyesi yetersiz oksijenasyon belirtisi olmaksızın transfüzyon gereksinimini gösterir. Buna rağmen her hasta için zorunlu değildir.

B. Koagülopatinin Yönetimi: Potansiyel veya mevcut koagülopatinin ameliyat sırasında ve sonrasında yönetimi (1) ameliyat sahasının gözle değerlendirilmesi ve koagülopatinin laboratuvar monitörizasyonunu (2) trombosit transfüzyonunu (3) taze donmuş plazma transfüzyonunu (4) cryoprecipitate transfüzyonunu (5) aşırı kanamanın tedavisi için ilaçların verilmesini içerir.

1. Ameliyat Sahasının Gözle Değerlendirilmesi ve Koagülopatinin Laboratuvar Monitörizasyonunu: Ameliyat sahasının aşırı mikrovasküler kanama yönünden değerlendirilmesi, koagülopatinin varlığı konusunda cerrah ve anestezi fikir verir. Bu değerlendirme aspiratörün, cerrahi spançların ve drenlerin değerlendirmesini de içermelidir. Laboratuvar değerlendirme ise trombosit sayımı, PT veya INR ve PTT'yi içerir. Diğer testler arasında, fibrinojen, trombosit fonksiyonları, d-dimer, tyromboelastogram sayılabilir.

2. Trombosit Transfüzyonu: Kanayan hastada trombosit transfüzyonu öncesi trombosit sayımı yapılmalıdır, trombosit disfonksiyonu düşünülmeğe ise fonksiyon testleri de yapılmalıdır. Genellikle 100 000/dl üzerinde nadiren transfüzyon gerekirken 50 000/dl altında sıklıkla transfüzyon gereklidir. Yeterli trombosit sayısına rağmen mikrovasküler kanama ile bilinen ya da şüphelenilen disfonksiyon (antiplatelet ajanlar, kardiopulmoner bypass) varsa trombosit transfüzyonu yapılmalıdır.

3. Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu: Kanayan hastada mümkünse transfüzyon öncesi koagülasyon testleri yapılmalıdır. PT, INR, aPTT normal ise transfüzyon endikasyonu yoktur. Taze donmuş plazma transfüzyon endikasyonları (1) PT:1.5 kat, aPTT :2 kat yüksek veya INR 2.0'dan büyük ise ve aşırı mikrovasküler kanamanın kontrolü için, (2) bir üniteden fazla kan transfüzyonu yapılan hastada, koagülasyon faktör eksikliğine bağlı mikrovasküler kanamada eğer koagülasyon testleri anında yapılamıyor ise, (3) warfarin tedavisinde acil cerrahi gerekiyorsa (4) spesifik konsantrelerin yokluğunda bilinen koagülasyon defektinin düzeltilmesi. Plazma volümü veya albüminin yükseltilmesinde taze donmuş plazma transfüzyon endikasyonu yoktur.

Taze donmuş plazma, %30 plazma faktör konsantrasyonu sağlayacak dozda verilir. Bu konsantrasyon, genellikle 10-15 ml/kg taze donmuş plazma transfüzyonu ile sağlanır. 4-5 ünite random trombosit konsantrasi veya 1 ünite afez trombosit, 1 ünite taze donmuş plazmaya eşit koagülasyon faktörü sağlar.

4. Cryoprecipitate Transfüzyonu: Mümkünse fibrinojen konsantrasyonu ölçülmelidir. Fibrinojen konsantrasyonu 150 mg/dl üzerinde ise nadiren transfüzyon gerekir. Cryoprecipitate transfüzyonu; (1) aşırı mikrovasküler kanama ile beraber fibrinojenin 80-100 mg/dl olması (2) masif kan transfüzyonu ile beraber aşırı mikrovasküler kanama varlığında fibrinojen ölçümünün yapılamıyor olması (3) konjenital fibrinojen eksikliği durumlarında yapılır. Bir ünite taze donmuş plazma 2-4 mg/ml fibrinojen, cryoprecipitate 150-250 mg fibrinojen içerir. Bir ünite taze donmuş plazma, 2 ünite cryoprecipitate kadar fibrinojen içerir.

5. Aşırı Kanamanın Tedavisi için İlaçlar: Desmopressin ve fibrin yapıştırıcı veya trombin jel gibi topikal hemostatik ajanların kullanımı aşırı kanamada düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. An updated report by the american society of anesthesiologists task force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Anesthesiology 2006;105:198-208
2. Eipe N, Poniah M. Perioperative blood loss assessment-How accurate? Indian J. Anaesth. 2006; 50: 35-38
3. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative blood cell transfusion: A matter of tolerance. Crit care med. 2006;34:102-108
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery. A National

Clinical Guideline. 2004 www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/54/index.html

5. NATA Textbook. Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion 2000 Edition www.nataonline.com

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KAN TRANSFÜZYONU

Uzm. Dr. Melike Cengiz

Kan transfüzyonu yıllar boyunca hayat kurtarıcı bir strateji olarak görülmüş ve yoğun bakım hastalarında transfüzyon sınırı 10 g/dl kabul edilmiştir. Ancak, kan transfüzyonunun nazokomiyal infeksiyon riskini, kanser gelişmesini ve hayatın ileri dönemlerinde immün hastalıkların oluşma ihtimalini arttırıcı immün modülatör etkileri gösterilmiştir (1). Transfüzyon ile bulaşan hastalıklar listesine de her gün yenileri eklenmektedir. Sonuç olarak kan transfüzyonunun güvenilirliği sorgulanmaya başlamış ve yoğun bakım hastaları için en fazla yarar - en az risk taşıyan transfüzyon stratejileri hedeflenmiştir.

Yoğun bakımda kullanılan kan ve kan ürünleri ve kullanım endikasyonları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Yoğun Bakımda Sık Kullanılan Kan ve Kan Ürünlerinin İçerik ve Kullanım Endikasyonları			
	İçerik	Hematokrit	Endikasyonlar
Tam Kan	450 ml venöz kan 63 ml sitratlı antikoagülan	%40	Exchange transfüzyon Akut masif kanama
Eritrosit Süspansiyonu	250-300 ml plazma içermeyen eritrosit süspansiyonu	%75	Akut masif kanama Anemi
Yüksek Eritrosit Süspansiyonu	200-250ml lökosit ve plazmadan arınmış eritrosit süspansiyonu	%70-80	Ig A eksikliği Plazma hipersensitivitesi Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri Transfüzyon reaksiyonu anamnezi
Lökosit Azalmış Eritrosit Süspansiyonu	Lökosit filtresinden geçirilmiş eritrosit süspansiyonu	-	Febril transfüzyon reaksiyonu Organ yetersizliği Multipl transfüzyon Anemi
Trombosit Süspansiyonları	1Ü random: 30-65 ml plazma içerisinde 5.5×10^{10} trombosit 1U single: 200-400 ml plazma içerisinde 3×10^{11} trombosit	-	Fonksiyonel trombosit anomaliileri Trombositopeni (<5 bin) (*Kanamalı hasta < 50 bin) Kemik iliği yetmezliği
Granülosit Süspansiyonu	200-300 ml plazma içerisinde 1×10^{10} granülosit	-	Kemik iliği hipoplazisi Sepsis (kan granülosit < 500 mm^3)
Taze Donmuş Plazma	220-250 ml plazma içerisinde Faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, fibrinojen	-	Spesifik koagülasyon faktör eksikliği Multipl koagülasyon faktör eksikliği Dilüsyonel koagülopatiler
Kriyopresipitat	1Ü (10-15ml) kriyopresipitat içerisinde FVIIIc, fibrinojen, vWF, FXIII	-	Faktör VIII eksikliği von Willebrand hastalığı Hipofibrinojenemi Faktör XIII eksikliği

Kritik hastalık anemisi yoğun bakımlarda sık görülen genel bir sorundur. Hastaların yoğun bakıma alınmalarının 3 üncü gününde anormal hemoglobin değerine sahip olma sıklığı %90'dır (2). Yoğun bakımda kalma süresi uzadıkça (>1 hafta) hastaların %85' ine transfüzyon yapılmaktadır. Bu hastalara yoğun bakımdaki tedavileri süresince ortalama 9.5 ünite transfüzyon uygulanmaktadır. Transfüzyonlar yalnızca yatışın ilk günlerinde değil yatış boyunca haftada ortalama 2-3 ünite olacak şekilde gerçekleştirilmektedir (3). Kritik hastalık anemisinin etyolojisi multifaktöriyeldir:

1. Yoğun bakımda yatan hastalar tanı ve tedavi amaçlı kan örneği alınması nedeniyle günlük ortalama 25-40 ml kan kaybederler. Arteriyel kateteri olan hastalarda bu miktar yoğun bakımda yatışları boyunca 900 ml'yi aşar (4).
2. Kritik hastalarda eritrosit üretimi genellikle anormaldir. Bu nedenle yatışın ilk günlerinde anemi bulguları gelişir ve hastalık süresince devam eder. Eritrosit üretimindeki yetersizliğe bağlı gelişen aneminin fizyopatolojisi kompleksdir. Başlıca etkenler eritropoetin (EPO) üretimindeki azalma, kemik iliğinin EPO'ye verdiği yanıtta bozulma olması ve eritrosit yaşam süresinin kısalmasıdır. İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) EPO üretimini baskılar. Ayrıca, IL-1, IL-6 ve TNF-a kemik iliğinde gerçekleşen eritropoezi direkt olarak baskılar (5).
3. Sepsis sendromunda eritrosit sentezinde azalma olmasına bağlı anemi sık görülür. Yoğun bakım hastalarının çoğunda serum demir düzeylerinin ve total demir bağlama kapasitesinin azalması ile serum ferritin konsantrasyonunun artması bu hastalarda 'inflamasyon anemisi' olduğunu düşündürür. Bakterilerin çoğalması için demir gereklidir. Bir çok çalışmada demir ve infeksiyon arasındaki ilişki gösterilmiştir (6). Bu nedenle kritik hastalık ve sepsis durumlarında insan organizması non-spesifik immünolojik yanıt vererek demir metabolizmasını ve EPO sentezini baskılar. Demir metabolizmasının baskılanmasının bir nedeni de demirin katalizlediği oksidan hücre hasarına engel olmaktır. Eritrositlerin de büyüme ve olgunlaşma için demire ihtiyaçları olduğundan sepsis sırasında gözlenen anemi aslında bir adaptasyon mekanizması olarak düşünülebilir.
4. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %13'ünde demir, folat veya B₁₂ eksiklikleri bulunduğundan transfüzyon kararı verilmeden önce bu parametrelerin kontrol edilmesi gereklidir.

Kan volümünün korunduğu, anemik bir yoğun bakım hastasında (izovolemik hemodilüsyon) vücuda oksijen sunumunun korunması için 4 kompensasyon mekanizması mevcuttur.

1. Kardiyak debi artışı
2. Kan akımının oksijen ihtiyacı yüksek olan organlara yönlendirilmesi
3. Bazı vasküler yataklarda oksijen ekstraksiyon oranında artış olması
4. Oksijen-hemoglobin arasındaki bağlantının zayıflaması sonucu oksijenin dokulara kolay bırakılması

Stres altında olmayan bireylerde oksijen sunumu ve ekstraksiyonunu sağlayıcı, bahsedilen kompensasyon mekanizmaları nedeniyle şiddetli anemi (Hb<5 gr/dl) çok iyi tolere edilebilir. Ancak, kritik hastalarda kompensasyon mekanizmaları daha az etkilidir ve fizyolojik rezerv azalmıştır. Bu nedenle yoğun bakım hastaları normal bireylerden daha yüksek hemoglobin değerlerine ihtiyaç duyarlar. Son yirmi yıla kadar kritik hastalarda kan transfüzyonu için eşik hemoglobin/hematokrit değerleri 10/30 kuralı ile belirlenmekteydi. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda kritik hastaların çoğunun 7 g/dl gibi düşük bir hemoglobin değerini tolere edebildiği ve liberal eritrosit transfüzyon stratejisi uygulanmasının klinik iyileşme üzerine kötü etkilerinin olduğu gösterildi. 1999 yılında yayınlanan çok merkezli, prospektif bir çalışmada (TRICC) kritik hastalarda hemoglobin düzeyinin 7-9 g/dl arasında olmasının 10 g/dl olmasından daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (7). Yirmibeş merkezin dahil olduğu bu çalışmada kronik anemisi ve aktif kanaması olmayan, normovolemik ve anemik (Hb<9g/dl) 838 hasta yer almıştır. Kalp cerrahisi uygulamaları çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalara kısıtlı (transfüzyon eşik hemoglobin konsantrasyonu 7g/dl, idame hemoglobin konsantrasyonu 7-9 g/dl) veya liberal (transfüzyon eşik hemoglobin konsantrasyonu 10g/dl, idame hemoglobin konsantrasyonu 10-12 g/dl) kan transfüzyonu uygulanmıştır. Kısıtlı transfüzyon grubunda ortalama 2.6 ünite/hasta, liberal transfüzyon grubunda ise ortalama 5.6/hasta kan kullanılmıştır. Sonuçta kısıtlı transfüzyon uygulanan grupta 30 ve 60 günlük mortalite ve multi-organ yetersizliği skorlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı grupta akut myokard infarktüsü ve pulmoner ödem gibi kardiyak komplikasyonların da anlamlı şekilde az görüldüğü gösterilmiştir. Rutin kan transfüzyonu yapılmasının morbidi-

te ve mortaliteyi arttırdığı, hastanede kalışı uzattığı ve ateş, sıvı yüklenmesi, hipotansiyon, sepsis, tromboemboli ve ARDS gibi komplikasyonların sıklığını arttırdığı bulunmuştur. Araştırmacılar kardiyovasküler hastalıkları olan kritik hastalar da dahil tüm yoğun bakım hastalarında kısıtlı transfüzyon uygulamasının daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Ancak tedavi sırasında koroner iskemisi olan hasta grubunda kısıtlı transfüzyon uygulanması 30 günlük mortaliteyi arttırdığından koroner iskemi riski taşıyan ciddi kardiyak hastalıkta kısıtlı transfüzyon stratejisi uygulanması önerilmemiştir.

2000-2001 yılları arasında yapılmış çok merkezli, prospektif, kohort bir çalışmada (CRIT çalışması) 213 hastanede yer alan 284 medikal ve cerrahi yoğun bakımda tedavi edilen toplam 4892 hasta transfüzyon uygulamaları açısından değerlendirilmiştir (8). Bu çalışmaya alınan hastaların yaklaşık %70'inin bazal hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dl'nin altında bulunmuş ve hastaların %44'üne kan transfüzyonu yapılmıştır. Bu çalışmada transfüzyon için tesbit edilen hemoglobin eşik değeri yaklaşık 8.6 g/dl'dir. Transfüzyon uygulanmayan hastalardaki mortalite %10, 6 ve daha fazla transfüzyon yapılan hastalardaki mortalite ise % 25 bulunmuştur.

Yoğun bakımda transfüzyon uygulamaları genellikle spesifik fizyolojik endikasyonların değerlendirilmesi sonucu değil klinisyenin tercihinin göre değişen eşik hemoglobin konsantrasyonuna göre yapılmaktadır. Yoğun bakım hastalarına kan transfüzyonu yapılmasına karar verilmesinde etkili olan faktörler tablo 2'de gösterilmiştir (9). Kısıtlı kan transfüzyonu stratejisi uygulanmasının bir başka faydası da yoğun bakımda masif transfüzyona bağlı gelişen komplikasyonların sayı ve şiddetini azaltılmasıdır. Masif transfüzyonun yan etkileri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Yoğun Bakım Hastalarına Kan transfüzyonu Yapılmasına Karar Verilmesinde Etkili Faktörler

1. Düşük hemoglobin değeri (%90)
2. Aktif kanama
3. Hemodinamik instabilite, hipotansiyon
4. Hipoksi, iskemi
5. Kardiyak debi artışı
6. Eşlik eden kalp hastalığı
7. Kritik hastalık şiddeti
8. Travma
9. Yaş
10. Sepsis

Tablo 3. Masif Transfüzyonun Yan Etkileri

1. Hipotermi
2. Volüm yüklenmesi
3. Dilüsyonel koagülopati
4. Oksijen taşıma kapasitesinde azalma
5. Metabolik asidoz
6. Hiperkalemi
7. Sitrat intoksikasyonu
8. Mikroagregat oluşması

Kan transfüzyonunun bahsedilen yan etkilerinin transfüzyonun kendisine mi, hemoglobin konsantrasyonunun yükselmesine mi bağlı olduğu halen bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar bu yan etkilerden eski (>14 gün) kanların sorumlu olabileceğini göstermektedir. Kritik hastalara yapılan kan transfüzyonlarında kullanılan kanların ortalama yaşı 21 gün ve bu kanların %40'ının bekleme süresi 28 günden uzun olduğundan şüpheler beklemiş kanlar üzerinde yoğunlaşmıştır (9).

Eritrositler daha sonra kullanım amacıyla depolandıkları süreçte morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere uğrarlar (10):

1. 15 günden uzun süre depolanmış kanların deformabilitesi ve mikrodolaşımda oksijeni salıverme yeteneği azalmıştır. Depolanmanın 2 nci haftasının sonunda kandaki 2,3 difosfogliserat tükendiğinden eritrositlerin oksijeni dokulara bırakma yeteneği %50 azalır.
2. Depolanma sırasında eritrosit adenozin trifosfat düzeylerinin azalması eritrositlerin sferosit şekillerini kaybederek diskoid hale geçmelerine, membran lipitlerinin kaybına ve hücrel deformabilitenin azalmasına neden olur. Eritrositlerde meydana gelen bu değişiklikler kapillerlerin tıkanmasına ve böylece oksijen sunumunda azalma ve doku hipoksisine neden olur.
3. Depolanmış kanda eritrositlerin endotel hücrelerine adhezyonu gösterilmiştir. Sonuç olarak dokulara kan akımında azalma, perfüzyonun bozulması ve organ disfonksiyonu meydana gelir.
4. Kanın depolanma sürecinde endojen eritrosit antioksidanlarının kaybı gözlenmiştir. Bu nedenle sitoskeleton proteinlerin ve membran fosfolipitlerinin oksidatif hasarı artar ve hemoglobin oksijen bağlama yeteneği olmayan methemoglobine döner.
5. Standard teknikler kullanılarak hazırlanmış bütün hücrel kan komponentlerinde az ya da çok lökosit bulunur. Eritrosit veya trombosit preparatlarının lökositlerle kontaminasyonu alıcılarda bir çok fizyolojik ve immüno- lojik bozukluğa neden olur.
6. Depolanmış eritrosit preparatlarında yüksek konsantrasyonlarda IL-1, IL-6, IL-8, bakterisit permeabilite arttırıcı protein ve TNF bulunur. Depolanmış kanların hastalara verilmesi sonrası nötrofil aktivasyonu, IL-8 ve sekretuar fosfolipaz A₂ salınımı tetiklenir ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu oluşur.
7. Depolanmış eritrositlerden salınan arjinaz transfüzyona bağlı immünosupresyon gelişmesine neden olur.

Bu bilgilerin ışığında depolanmış kan ile taze kan transfüzyonunun kıyaslandığı çalışmalarda depolanmış kan verilen hastalarda yoğun bakımda kalış süresinin uzadığı, septik hastalarda mortalitenin arttığı ve transfüzyon sayısı arttıkça multiorgan yetersizliği gelişime riskinin de fazlaştığı gösterilmiştir. Transfüzyon yapılan kanın yaşının artması major enfeksiyon gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (10).

Sonuç olarak, bahsedilen nedenlerden dolayı yoğun bakım ünitelerinde transfüzyon ilişkili yan etki riskini azaltmak için konservatif kan transfüzyonu stratejileri kullanılmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı ve ciddi hipoksemisi olmayan hastalar 7 g/dl'ye kadar düşen hemoglobin değerlerini tolere edebilirler. Ancak özellikle koroner arter hastalığı ve düşük kardiyak debisi olan ve hemodinamik olarak instabil seyreden hastalarda hematokrit değerinin %30'un altında olması uygun değildir. Bu nedenle mutlaka her hasta ihtiyacı doğrultusunda değerlendirilmeli ve hedef hematokrit değeri belirlenmelidir. Mevcut çalışmalar taze kan kullanılmasının daha güvenli olduğuna işaret etse de asıl hedef taze ya da depolanmış kan kullanımı değil mümkün olduğunca transfüzyondan kaçınılmasıdır. Hastalardan düşük volümde ve daha nadir kan alınması kritik hastalık anemisinin önlenmesinde en basit, güvenilir ve ucuz yöntemdir.

YANIK ÜNİTESİNDE KAN TRANSFÜZYONU

Ağır yanık, hastalarda anatomik, fizyolojik, endokrinolojik ve immüno- lojik bir çok değişikliğe neden olduğundan özelleşmiş yoğun bakım tedavisi gerektiren bir durumdur. Deri hasarı ciddi sıvı kayıplarına ve birçok inflamatuvar mediyatörün salınmasına neden olur. Bakteriler ve inflamatuvar mediyatörler dolaşımla tüm organlara dağılarak kardiyovasküler problemlere, gastrointestinal mukozal bütünlüğün bozulmasına ve multi-organ yetersizliğine neden olurlar.

Yoğun bakımdaki gelişmeler sonrasında yanık hastalarının majör ölüm nedeni 1970'li yıllardan itibaren yanığa bağlı şoktan yara sepsisine değişim göstermiştir (11).

Yanığa bağlı gelişen şok, hemodinamik ve lokal doku değişikliklerinin kombinasyonu sonucu oluşur. Ağır yanık nedeniyle kardiyak debi azalması ve ekstraselüler ve dolaşım volümünün azalması nedeniyle hipovolemik şok gelişir. İnflamatuar mediyatörlerin (sitokinler, prostoglandinler, nitrik oksit, süperoksit) oluşturduğu doku hasarı hipovolemik şok ile birlikte distribütif şok da gelişmesini sağlar.

Yanık hastaların tedavilerinin retrospektif olarak analiz edilmesi ile yanık büyüklüğüne dayalı olan ve tüm dünyada kabul gören sıvı tedavisi protokolleri oluşturulmuştur. Bu protokollerin uygulanabilmesi için yanık alanının doğru hesaplanması ve yanık derinliğinin doğru tahmin edilmesi gereklidir.

Yanık alanının hesaplanmasında sıklıkla hatalar yapılmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş 3 genel metod bulunmaktadır. Bu metodların her birisi farklı yanık yüzeylerinin hesaplanmasında daha avantajlı olabilir. Dikkat edilecek nokta yanık yüzeylerini hesaplarken eritemlerin bu hesaba katılmamasıdır (12).

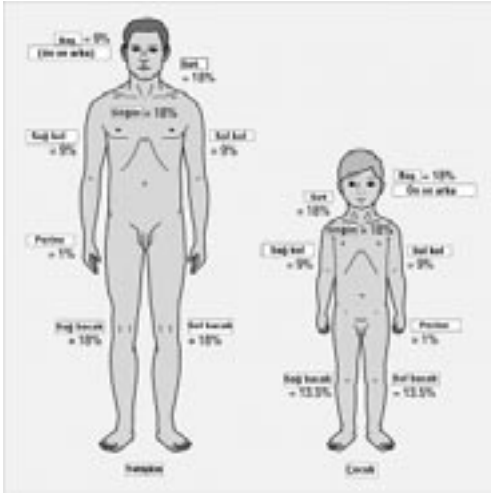
Palmar alan metodu: Hastanın avuç içi tüm vücut yüzeyinin %0.8'i kabul edilir. Buna göre yanık yüzeyi tahmin edilir. Bu metod küçük (<%15) veya çok büyük (>%85) yanıkların hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Wallace'n dokuzlar kuralı: İnsan vücudu %9'luk birçok parçaya bölünmüştür. Orta ve geniş yanıkların hesaplanmasında oldukça etkili bir yöntemdir ancak çocuk yanıklarının yüzeylerinin hesaplanmasında yanıltıcı olabilir (Figür 1).

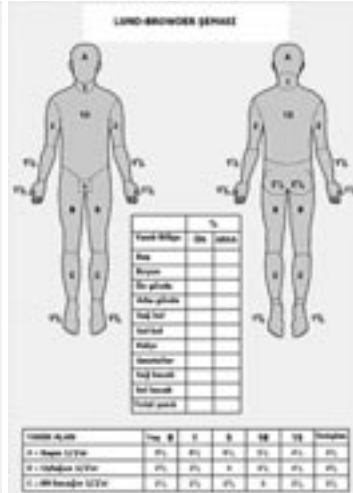
Lund ve Browder fleması: Bu şema doğru kullanılırsa en doğru hesaplama yapılabilir. Vücut şekil değişikliklerinden etkilenmez ve çocuklarda da kullanılabilir (Figür 2).

Yanıklar deri kaybının derinliğine göre 2 grupta sınıflandırılır. Parsiyel kat yanıklar tüm deri tabakalarını kapsamaz ve süperfisiyal, süperfisiyal dermal ve derin dermal yanıklar olmak üzere kendi arasında 3 sınıfa daha ayrılır. Tam kat yanıklarda ise subkutan tabakaya kadar tüm deri tabakaları yanmıştır. Yanık derinliğinin tahmin edilmesinde derinin kanaması, ağrı duyusu, görüntüsü ve basınçla renk değiştirmesi önemlidir (Tablo.3)

Tablo 3. Yanık Derinliğinin Tahmin Edilmesi				
YANIK TİPİ				
	Yüzeyel	Yüzeyel Dermal	Derin Dermal	Tam Kat
Kanama	Aktif	Aktif	Gecikmiş	Yok
Ağrı duyusu	Ağrılı	Ağrılı	Körelmiş	Yok
Görünüm	Kırmızı,parlak	Kuru, beyaz	Kiraz kırmızısı	Kuru, beyaz, köselemsi
Basınçla renk değişikliği	Var,aktif geri dönüş	Var, yavaş geri dönüş	Yok	Yok



Figür 1. Wallace'ın Dokuzlar Kuralı



Figür 2. Lund ve Browder Şeması

Baxter ve Shires'in 1968 yılında tanıttığı Parkland formülü yanıklarda sıvı resusitasyonuna başlanmasında halen altın standart kabul edilmektedir (Tablo 4). Ancak her hastanın sıvı ihtiyacını doğru tahmin edecek bir formül olamaz. Tedavi, hastanın bulgularının her saat izlenmesi sonucu resusitasyon hedeflerine ulaşılabilecek sıvı miktarının verilmesi şeklinde uygulanmalıdır (Tablo 5). Yapılan bir çalışmada hastaların %58'inde sıvı resusitasyonunun Parkland formülünde önerilmiş olan 4 ml.kg⁻¹.yanık alanı-1'ndan daha fazla sıvı ile yapıldığı ortaya çıkmıştır. Yetersiz resusitasyon böbrek yetersizliğine aşırı-resusitasyon ise abdominal, ekstremiteler, orbital kompartman sendromlarına neden olur. Mekanik ventilasyon ve hastalara aşırı sedatif ve analjezik uygulanması sıvı yüklenmesi bulgularının geç tanınmasına neden olabilir (13).

Tablo 4. Yanık Resusitasyonunda Parkland Formülü

Parkland Formülü

24 saatte toplam sıvı ihtiyacı: 4mlxtotal vücut yanık yüzey alanı (%)x vücut ağırlığı (kg)
(Yetişkin)
%50'si ilk 8 saatte
%50'si sonraki 16 saatte

24 saatte toplam sıvı ihtiyacı: 4mlxtotal vücut yanık yüzey alanı (%)x vücut ağırlığı (kg)
(Çocuk)
Ek olarak idame sıvısı:

İlk 10 kilo için 4 ml/kg/saat
İkinci 10 kg için 2 ml/kg/saat
>20 kilodan itibaren 1 ml/kg/saat

Hedefler:

Yetişkinlerde: İdrar debisi 0.5-1.0 ml/kg/saat olmalı

Çocuklarda: İdrar debisi 1.0-1.5 ml/kg/saat olmalı

Tablo 5. Yanıkta Resusitasyon Hedefleri

<p>Bilinç: Uyandırılabilir ve sakin</p> <p>Vücut ısısı: El-ayakları soğuk olmamalı</p> <p>Sistolik kan basıncı: Bebeklerde sistolik kan basıncı >60 mmHg, daha büyük çocuklarda sistolik kan basıncı 70-90 +(2xyaş) mmHg, yetişkinlerde orta arter basıncı >60 mmHg</p> <p>Nabız: 80-180 /dk (Yaşa göre değişken)</p> <p>Drar debisi: 0.5-1.5 ml/kg/saat (glukoz negatif)</p> <p>Baz farkı: <2</p>

Ağır yanıktan sonra yanık büyüklüğü, resusitasyona başlama süresi ve inhalasyon hasarı arttıkça fazlaşan sistemik kapiller kaçış görülür. Ancak eğer resusitasyon başarı ile yapılabilirse 18-24 saat içerisinde kaçış durur. Patofizyoloji, hasarlı dokudan ilk olarak vazoaaktif maddelerin ve ardından daha önce iskemik olan veya sınırda perfüze olan dokulardan perfüzyonun başlaması ile reaktif oksijen türlerinin salınması ile açıklanmaktadır. Genel kural olarak vücut yüzeyinin %15'inden küçük alanlı yanıklarda aşırı kapiller kaçış gözlenmez ve bu nedenle formülize edilmiş bir resusitasyon şemasına ihtiyaç duyulmaz (14).

Yanık resusitasyonunda kullanılan bir çok formül ilk 24 saatte kullanılan sıvıların izotonik, genellikle laktatlı ringer solüsyonu, olmasını önermektedir (Tablo 6). Çok geniş yanığı olan çocuklarda Ringer solüsyonuna bikarbonat eklenmesi ile hafifce hipertonic hale getirilmiş sıvı uygulanması önerilmektedir. Büyük çocukların ve yetişkinlerin glukoneogenetik kapasitelerinin yeterli olması nedeniyle resusitasyon sırasında bu hasta grubuna glukoz içeren sıvı verilmesine ihtiyaç duyulmaz. Yirmi kilogramdan daha hafif çocuklarda ise hipoglisemi tehdit oluşturduğundan ringer laktat solüsyonuna %5 dextroz eklenmiş olarak idame sıvı tamamlanmalıdır. Kapiller kaçış sona erdiğinde kolloidin damar içerisinde kalma ihtimali daha yüksek olduğundan, resusitasyon formüllerinin büyük çoğunluğunda kolloid içeren solüsyonların yanık hasarından 24 saat sonra verilmeye başlanması önerilmektedir. Kapiller kaçış sırasında albümin ve diğer plazma proteinleri de dolaşım dışına çıkarlar. Bu sorun akut faz yanıtının doğal bir sonucu olan hepatik albümin sentezinde azalma ile kompanse edilmeye çalışılır. Akut resusitasyon sonrasında human albümin veya plazma protein deriveleri verilmesi onkotik basıncın korunmasında etkili olabilir ancak hastalarda klinik iyileşmeye neden oldukları gösterilememiştir. Hastanın beslenmesine de bu dönemde başlanmalıdır. Ancak yanık yüzdesi çok yüksek olan hastalarda splanknik hipoperfüzyona bağlı gelişen ileus enteral beslenmeyi engelleyebilir.

Bazen resusitasyon başarı ile uygulanamaz. Eğer resusitasyonun ilk 24 saatinde hastaya verilen sıvı 6 ml.kg^{-1} .yanık yüzdesi-1 aşarsa intravasküler volüm durumunu tespit etmek için fizik muayene yapılması ve santral venöz kateter yada pulmoner arter kateteri takılması gerekebilir. Bu girişimler sonucu intravasküler volümün yeterli olduğuna karar verilirse dopamin infüzyonu uygulanarak, daha fazla sıvı vermeden renal perfüzyon sağlanabilir.

Resusitasyonun 18-24 saatlerinde kapiller kaçış azalır ve bu dönemde verilen saatlik infüzyon hızının azaltılması gereklidir. Kapiller kaçış dönemi bitip infüzyon hızları azaltıldıktan sonra uygulanacak sıvının miktarı ve tipinin belirlenmesinde yara bakımında kullanılan ilaçlar önem taşır. Non-akuöz topikallerin (gümüş sulfodiazin) kullanıldığı yaralarda %5 dekstroz veya enteral beslenme içerisine eklenen saf su resusitasyon için uygundur. Akuöz topikallerin kullanıldığı yaralarda (%5 gümüş nitrat solüsyonu) ise elektrolit kaybı ve sekonder hiponatremi sık görüldüğünden izotonik kristaloidler ve enteral beslenme içerisine tuz eklenmesi önerilmektedir. Yanık tedavisi boyunca sodyum dışında serum iyonize kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonları da monitörize edilmelidir.

Tablo 6. Resusitasyon Konsensus Formülü**İlk 24 saat***Yetifkin ve >20kg çocuklar*Ringer laktat: 2-4 ml.kg⁻¹.yanık yüzdesi⁻¹. 24 saat⁻¹ (yarısı ilk 8 saatte)

Kolloid: Önerilmiyor

*<20 kg çocuklar*Ringer laktat: 2-3 ml.kg⁻¹.yanık yüzdesi⁻¹. 24 saat⁻¹ (yarısı ilk 8 saatte)Ringer laktat+%5 dekstroz: idame hızı (İlk 10 kilo için 4 ml/kg/saat, ikinci 10 kg için 2ml/kg/saat
>20 kilodan itibaren 1 ml/kg/saat)

Kolloid: Önerilmiyor

İkinci 24 saat*Tüm hastalar*

Kristaloid: İdrar debisini koruyacak miktarda

Kolloid: Ringer laktat içerisinde %5 albümin

0-%30 yanık: -

%30-50 yanık: 0.3ml.kg⁻¹.yanık yüzdesi⁻¹.24 saat⁻¹%50-70 yanık: 0.4ml.kg⁻¹.yanık yüzdesi⁻¹.24 saat⁻¹%70-100 yanık: 0.3ml.kg⁻¹.yanık yüzdesi⁻¹.24 saat⁻¹

Tüm yoğun bakım hastalarında olduğu gibi yanık hastalarında da kısıtlı kan transfüzyonunu yapılması önerilmektedir. TRICC ve CRIT çalışmalarının sonuçları hasta popülasyonları ve hastaların çalışmadan çıkartılma kriterleri incelendiğinde aslında yanık hastalarına uyarlanamaz. Bunun nedenleri arasında her iki çalışmaya da yanık hastalarının alınmaması, TRICC çalışmasında hemoglobin konsantrasyonunda 3 g/dl 'lik ani düşme olması veya aynı gün içerisinde 3 ve daha fazla kan transfüzyonu yapılan hastaların çalışmadan çıkartılması sayılabilir. Oysa yanık hastalarında kan kaybı, hemodilüsyon veya hemoliz nedeniyle ani hemoglobin düşüşleri sıklıkla gözlenmektedir (15).

Yanık hastalarında kan transfüzyonunun iyileşme üzerine etkilerini araştıran retrospektif bir çalışmada uygulanan transfüzyon sayısının mortalite ve enfeksiyöz komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Yanık ünitelerinde kan transfüzyonu için eşik hemoglobin konsantrasyonunun yaklaşık 8 g/dl olduğu bildirilmiştir. Kan transfüzyonu kararı verilmesinde kritik hastalardaki faktörlere ek olarak yanık yüzey alanının genişliği ve greftleme planlanması da etkilidir. Yanık hastaları en fazla intraoperatif dönemde (eskarotomi, yara debridmanı, greftleme, amputasyon) kan kaybeder. Bu nedenle turnike, albümin, cell saver, hemostatik ajanlar, eritropoetin kullanımlarının ve erken dönemde ekzizyon ve greftleme uygulamalarının kan kaybının azaltılması ve aneminin engellenmesi üzerine etkileri araştırılmaktadır (16).

Yanık hastalarının operasyon sırası ve sonrasında ne kadar kan kaybedecekleri 20 yılı aşkın süredir kullanılan bir formül ile kabaca tahmin edilebilir:

$$\text{Kan kaybı(ml): } \frac{\left[\text{Preoperatif * eritrosit volümü} \right] + \left[\text{Trasfüzyon** eritrosit volümü} \right] - \left[\text{Postoperatif* eritrosit volümü} \right]}{\text{Postoperatif hemotokrit (\%) x 0.01}}$$

*Eritrosit volümü (ml): Ağırlık (kg) x 80 (ml/kg) x hemotokrit (%) x 0.01

**Transfüzyon eritrosit volümü (ml): Operasyonda verilen kanlar (ml) x 0.3

Yanık hastalarında yara ekzizyonu yapılan alan büyüdükçe kanama miktarı ve transfüzyon gereksinimi artar. Eksiz-

yon alanını küçültmek mümkün olmasa da, girişim öncesi ve esnasında kanamaya karşı önlem alınarak ve bakteriyel kolonizasyon gelişmeden önce eksizyon yapılarak kan kaybı azaltılabilir. Yanık sonrası ilk 48 saat intraoperatif kanama açısından en güvenli dönemdir. En tehlikeli dönem ise yanık sonrası 5 ila 12 günler arasıdır.

Sonuç olarak, geniş yanık hasarı olan hastalar erken dönemde yetersiz resusitasyon, ileri dönemde ise sepsise bağlı organ yetersizlikleri nedeniyle kaybedilmektedir. Hastaların sıvı resusitasyonu açısından bilimsel çalışmalara dayanan bir uzlaşma resusitasyon şeması mevcut olmakla birlikte, kan transfüzyonları ile ilgili herhangi bir prospektif rando-mize çalışma veya tedavi şeması bulunmamaktadır. Bu nedenle, yanık hastalarında da yoğun bakım hastalarına uygulanacak transfüzyon tedavi prensipleri kullanılmaktadır. Temel hedef, hastaların yoğun bakımda günlük kan örneği alınması ve yara eksizyonları sırasında kaybettikleri kan miktarını minimuma indirerek kısıtlı transfüzyon uygulamasıdır.

KAYNAKLAR

1. Hebert PC, Fergusson DA. Red blood cell transfusions in critically ill patients. JAMA 2002; 288: 1525-26.
2. Corwin HL, Rodriguez RM, Pearl RG, et al. Erythropoietin response in critically ill patients. Crit Care Med 1997; 25:A82.
3. Corwin HL. Blood transfusion in the critically ill patient. Dis Mon 1999; 45:409-26.
4. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: pattern of use and effect on transfusion requirements. N Engl J Med 1986; 314:1233-35.
5. Van Iperen CE, Guillard CA, Kraajenhagen RJ, et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. Crit Care Med 2000; 28: 2773-78.
6. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. Clin Infect Dis 1997; 25:888-95.
7. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999; 340:409-17.
8. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill; current clinical practice in the United States. Crit Care Med 2004; 32:39-50.
9. Vincent JL, Baron JF, Reinhard K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002; 288:1499-1507.
10. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allojenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. Chest 2005; 127: 295-302.
11. Nguyen TT, Gilpin DA, Meyer NA, et al. Current treatment of severely burned patients. Ann Surg 1996; 223:14-25.
12. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II-assessment and resuscitation. BMJ 2004; 329:101-3.
13. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. Crit Care Med 2006; 34:239-44.
14. Sheridan RL. Burns. Crit Care Med 2002; 30:500-14.
15. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: A multicenter study. Crit Care Med 2006; 34:1602-7.
16. Palmieri TL, Greenhalgh DG. Blood Transfusion in Burns: What do we do? J Burn Care Rehabil 2004; 25:71-5.
17. Hart DW, Wolf SE, Beauford RB. Determinants of blood loss during burn excision. Surg 2001; 130:396-403.

ORTOPEDİDE KAN TRANSFÜZYONU

Prof. Dr. Fikri Feyyaz Akyıldız

Pratikte transfüzyon genellikle hastadaki fizyolojik değişiklikler yerine hemogloblin ve hematokrit değerlerine göre yapılıyor. Uzun yıllar ortopedide yapılan çalışmalar allojenik transfüzyonsuz protez cerrahisi, tümör ve travmaların çok riskli olabileceğini göstermektedir. Ancak transfüzyon kararı her hasta için özel verilmelidir. Hastanın öyküsü, fizik bakışı, beklenen kanama miktarı ve risk faktörleri önemli noktalar (67).

Önemli bir faktör de ortopedist olabilmektedir. Çünkü birçok cerrah kan transfüzyonunun faydalı olduğuna inanır. Bu inanış büyük ölçüde savaş dönemi deneyimlerine dayanmaktadır. Ancak hızlı kan kaybı olan travmalı hastalarda kan transfüzyonunun resüsitasyon amaçlı birinci seçenek olarak kullanılması doğru değildir. Kesinlikle kan transfüzyonu gereklidir ancak volüm etkisi ve oksijen taşıma kapasitesinin artırılması etkileri dikkate alınmalı ve ikinci etki için kullanılmalıdır. Volüm artımı resüsitasyonda temel konudur ve bu amaçla hipertonic tuzlu solüsyonlar seçilmelidir. Bunun takiben de oksijen taşıma kapasitesini arttırmak için kan transfüzyonu yapılmalıdır (82).

Acil ortopedik cerrahide bu protokollere dikkat edilerek ve allojenik kan hazırlığı yapılarak ameliyatın süratle yapılma gerekliliği vardır. Bu olgularda çoğu kez ameliyat öncesi bazı tespit ve hazırlıkları yaparak allojenik transfüzyondan kaçınma şansımız olmamaktadır.

Elektif olgularda ise allojenik kan transfüzyonunu aza indirmek için kullanabileceğimiz birçok bilgi ve yöntem vardır. Bunlar preoperatif ölçüm yöntemleri, ameliyatta izin verilebilecek kanama miktarı tayini, otolog kan hazırlanımı, izovolemik hemodilüsyon, kanamayı azaltan anestezi teknikleri, ameliyat içi ve sonrası kanama koruması, kırmızı kan hücre volümünü arttırmak için tedaviler gibidir.

Bu bilgileri iki ana grupta toplamak uygun olacaktır: 1. Ameliyat öncesi 2. Ameliyat ve sonrası.

1. AMELİYAT ÖNCESİ

Kan Volümü Tayini: Ameliyatta sorun yaratmayacak kanama miktarını bulabilmek için başlangıç kan volümünü bilmemiz gerekmektedir. Bu hesaplama için Gravestein' in pratik bir formülü bulunmaktadır. $Vol = AxH \cdot 0.725 \times W$.425-B (33). Basit ve çabuk bir hesaplama yöntemi ise erkeklerde 65-75 ml/kgxkilo/1.3, bayanlarda 55-65 ml/kgxkg/1.3 tür. Hastalarda 68 kg ağırlığa kadar bu formül Gravestein ile uyumludur. 68 kg üzerinde değerler %10 fazla çıkmaktadır (35, cit 82).

İzin Verilebilecek Emniyetli Kanama Miktarı: Birincil artroplasti vakalarında kanama miktarı 500-2.000 ml arasındadır. Kalça ve diz artroplastilerinde Keating ve ark. 1998-2002 yılları arasında yaptığı dört çalışmada ortalama hemoglobin seviyesi düşüşü 4.0+-1.5 g/dl bulunmuştur (49, 51, 52, 53). Lotke ve ark. (1999) total kalça protezi (TKP) ameliyatlarında tahmin edilen ve gerçekleşen kanamayı karşılaştırmış ve gerçek rakamın %33'ünün tahmin edildiğini bulmuştur (60). Avrupa Çalışma Grubu tarafından 225 merkezli 3.996 hastayla yapılan çalışmada tahmin edilen kan kaybı ortalama 750 ml ve gerçek kayıp 1994 ml bulunmuştur (74). Bierbaum ve ark. (1999) tarafından 9482 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada en fazla kan kaybının TKP revizyonları ve çift taraflı total diz protezi (TDP) ameliyatları olduğu bildirilmiştir (9). Bottner ve ark. (2003) 461 hastaya çift taraflı TDP uygulamış ve ameliyat içi kanama 368 ml, ameliyat sonrası ise 1.393 ml bulunmuştur (10). Kanamanın %79'u (1006ml) ameliyat sonrası ilk 4 saatte olmuştur. %47 hasta kan transfüzyonu gerektirmiştir. Keating ve ark.'nın (2002) bir çalışmasına göre TKP ve TDP revizyonlarında hemogloblin azalması 5-6 g/dl olmaktadır (53).

Emniyetle tolere edilebilecek kan kaybı sadece başlangıç kan volümüne değil aynı zamanda hematokrit değerinin hasta için düşebileceği en düşük değere bağlıdır. Uzun yıllar 1942'de Adams ve Lundy tarafından bulunan 10/30 kuralı uygulanmıştır (cit 67). Bu kurala göre hemogloblin 10 g/dl ve hematokrit %30'un altında ise transfüzyon yapılmalıdır. Güncel literatürde ise bu değerlerin çok altında değerlerin sağlıklı hastalarda tolere edildiğini izliyoruz. Bu emni-

yetli rakamlar 5-7 g/dl hemoglobin ve %15-21 hematokrit değerleridir (14,15,16,80). Carmel ve Shulman' ın (1989) pernisiyöz anemili 121 hastalık serisinde %55 hastada 5.5 g/dl hemoglobin değerinde transfüzyon gereksinimi bulunmuştur (cit 67). Muller ve ark. (1992) 171 hastalık seride 6 g/dl değerini bulmuşlardır (63). Anemiye bağlı olarak semptomları ortaya çıkan hastaların %54' ünde taşikardi, %32'sinde hipotansiyon ve %27'sinde dispne gözlenmiştir. 1970-1990 yılları arasında Yehova Şahitlerinde yapılan retrospektif birçok çalışma 8 g/dl seviyesinin emniyetli olduğunu göstermektedir (80,cit 67). Eğer hastalarda kardiyopulmoner rahatsızlık gibi ek morbiditeler varsa düşük kan değerlerine tolerans azalmaktadır. Carson ve ark. (1996-2002) sonuçlarına göre; Yehova Şahitleri arteriosklerotik kalp hastalığına sahipse, ameliyat sonu hemoglobin 10 g/dl altında artan mortaliteye sahiptirler (14,16,cit 82). Bu nedenle emniyetli düşük hemoglobin değeri tespit edilirken hastanın ek morbiditeleri göz önünde tutulmalıdır. Eğer ameliyattaki kan kaybı genç sağlıklı hastada hemoglobini 7 g/dl hematokriti %21'in altına indirirse, arteriosklerotik kalp hastalığı olanlarda hemoglobini 10 g/dl hematokriti %30'un altına indirirse hastanın genel durumu çok iyi gözlenmelidir. Saptanan bu değerler genel değerlerdir ve her zaman emniyetli kabul edilmemelidir (16). Ameliyatta kaybedilecek kan miktarı kadar ameliyat öncesi hematokrit değeri de önemlidir. Örneğin 4.000 ml kan volümü olan hasta ameliyat öncesi %50 hematokrite sahipse 2.000 ml kan kaybında hematokrit %25 olurken, aynı hasta ameliyat öncesi %30 hematokrite sahipse aynı kanamayla hematokriti %15'e iner.

Ameliyat sırasındaki kan kaybı görsel tayin edilmekte, ameliyat sonrası ise drenlerden izlenebilmektedir. Ancak dokular içine gizli kanamalar olmaktadır. Sehat ve ark. (2000) TDP' de gizli kan kaybının total kaybın %50'sine yaklaştığını bildirmiştir (76). Birçok araştırmacı aynı görüşlerde. Rosencher ve ark. (2003) 225 merkezli prospektif bir çalışmada TKP ve TDP ameliyatlarında gerçek kanamanın tahmin edilenden çok fazla olduğunu bulmuşlardır (74). TKP'de tahmin edilen 750 ml, total 1994 ml. TDP'de tahmin 800 ml, total 1934 ml bulunmuştur. Hastanın total kan volümü, ameliyat öncesi hematokrit değeri, operasyondaki kan kaybı ve yeni hematokrit değeri bilinirse emniyetli izin verilecek kan kaybı bulunabilir. Bu bilgi birçok çalışmada hematokrit, yaş, kilo ve sağlık gibi parametrelere bağlı olarak desteklenmektedir. Basit hesaplamalar ile elektif ortopedik cerrahide transfüzyon azaltılabilir.

Ameliyat Öncesi Otolog Kan Hazırlanması: Allojenik kan transfüzyonundan korunmak için günümüzde ortopedik cerrahi pratiğinde ameliyat öncesi hazırlanan otolog kan transfüzyonları tercih edilmektedir. Allojenik kan transfüzyonunda HIV riski 1/1.000.000, Hepatit B ve C riski 1/100.000 ile 1/60.000 arasındadır (50, 54, 55). Bu ciddi hastalıklardan korunmak çok önemlidir. Ancak otolog transfüzyonlarda da bazı problemler görülmektedir. Yanlış kan transfüzyon sıklığı fazladır. Bazı hastalar ameliyata anemik girebilmektedir. Otolog da olsa saklanan kanın oksijen taşıması azalmakta, hücre membran zayıflığı, serbest hemoglobin ve lökotrien akümülyasyonuna izin vermesi gibi sakıncaları bulunmaktadır (13). Bir artı olarak Bae ve ark. (2001)'nin çalışmasında derin ven trombozu görülme sıklığı otolog kan hazırlanan TKP hastalarında hazırlanmayanlara göre %13.5' e %9 gibi azalmıştır (5).

Eritropoietin Tedavisi: Eritropoezin ana regülatörüdür. Bu amaçla yaklaşık 10 yıldır Epoetin alfa kullanılmaktadır. Esas kullanım sahası kronik renal yetmezlik, nonmyeloid malignansi ve HIV enfeksiyonlarına bağlı anemilerdir. Ortopedik ameliyatı planlanan hastaların anemi tedavisinde de başarıyla kullanılabilir (28). 300 İÜ/kg/gün dozuyla 15 günlük tedavi önerilmektedir (21). Bu tedavi ameliyat öncesi hemoglobin düzeyi 10-13 g/dl olan anemilerin tedavisinde anlamlıdır (Goldberg 1996, 27). Tedaviyle allojenik transfüzyon gereksinimi %16-20 azalmaktadır. Stowell'in (1999) 490 hastalık çalışmasında epoetin alfa tedavisi alan grupta allojenik transfüzyon %12.9, otolog kan hazırlığı yapılan grupta ise allojenik transfüzyon %19.2 bulunmuştur (84).

AMELİYAT DÖNEMİ ve SONRASI

Akut Normovolemik Hemodilüsyon: Hemen ameliyat öncesi dönemde 2-3 Ünite otolog kan alınır. Volüm kaybı kristoloid veya kolloid sıvıyla yerine konur (30, 31).

Avantajları (12, 61): Kanamayla kaybedilen kırmızı hücre sayısı volüm başına azalır. Ameliyat sonrası taze kan verilmiş olur. Grup uyumsuzluğu ve bakteriyel kontaminasyon riski yoktur. Maliyet düşüktür.

Dezavantajları (12, 61): Sirkülasyonun hızlı olduğu artroplastik merkezlerinde pratik zorluk yaratır. Dikkatli monitörizasyon ve özel anestezi timi gerektirir.

Kontrendike Durumlar (82): Koroner arter hastalığı, belirgin anemi, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, pulmoner amfizem ve ağır hipertansiyondur.

Anestezi Tipi: Flordal (1991) ve Sharrock' un (1993) çalışmalarına göre rejional anestezi ortopedik cerrahide kanamayı genel anesteziye göre belirgin oranda azaltıyor (25,78). Özellikle epidural anesteziye hipotansif uygulama eklenirse kanama azalması belirgin artıyor. Bu uygulamanın kanamayı 200-700 ml dolayında azalttığı bildirilmektedir. Liberman 1994 (58). Juelsgard ve ark. (2001) 250 hastalık TKP serisinde vaka başına 575 ml ortalama kanama bildirmektedirler (47). Ayrıca TDP hastalarında rejional anestezi tipi ve turnike karşılaştırması yapmışlar; epidural anestezi ve turnikesiz olgularda transfüzyon % 43, spinal anestezi ve turnike ile transfüzyon gereksinimi % 81 bulunmuştur. Ameliyat sırasında olabilecek hipotermiye de dikkat edilmelidir.

Ameliyat: Hastanın yatış pozisyonu özellikle lateral ise kanama azalmaktadır. İnsizyonun tipi, büyüklüğü, operasyon süresi kanamayı etkileyen önemli faktörlerdir. Bu amaçla replasman cerrahisinde minimal invaziv girişim son zamanlarda popüler olmaktadır, Sculco 2004, (cit 75). Ameliyat sırasında kanamayı azaltmak için özellikle bazı noktalarda dikkat edilmelidir. Örneğin kalça protez ameliyatlarında kanamanın arttığı dönemler proksimal femurun kesildiği ve asetabulumun traşlandığı dönemlerdir. Bu dönemlerde faysal planlar ve ekartör araları spongostan ile doldurularak ölü boşluk bırakmadan iyi bir hemostaz sağlanmalıdır. Ayrıca bu dönemlerde hipotansif anestezi uygulaması da eklenirse kanama ciddi oranda azalır. Ameliyatın iyi planlanmış olması da süreye etki ederek kanamayı azaltır (65, 66).

Turnike: Turnike kullanımının TDP ameliyatlarındaki kan kaybını azaltması tartışmalıdır. Jarolem ve ark. (1995) TDP yapılan 106 hastanın 56'sını turnikeli, 50'sini ise turnikesiz yapmışlardır. Turnikeli vakalarda ortalama kanama 445 ml, turnikesizlerde ise 300 ml olarak bildirilmiştir (44). Aglietti ve ark. (2000) benzer bir çalışmada kanamayı eşit bulmuşlardır (2). Benzer farklı bulgular 1994 ve 1999 arası Page (cit 75), Lotke (59) ve Norveç kökenli (46, 86) yazılarda izlenmektedir.

Negatif Basıncılı Dren Kullanımı: Kanamayı azaltması açısından negatif basıncılı dren kullanılmamasını savunan bir grup vardır. Kapalı alandaki kanamanın tamponat yaparak fazla kanamayı engelleyeceği görüşü savunulur. Ancak 1998 ve 2001 yılları arasında yapılan dört farklı prospektif çalışmada TKP ve TDP hastalarında dren uygulanan ve uygulanmayanlar arasında hemoglobin düşüşü ve transfüzyon gerekliliği incelenmiş ve fark bulunmamıştır (1, 45, 68, 73). Esler ve ark.'nın (2003) çalışması da bu sonuçları desteklemektedir (22).

Hemostatik Ajanlar: Fibrin yapıştırıcı, kollajen kristaller ve trombin spreyi kanamayı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Levy ve ark. (1999) TDP hastalarında fibrin yapıştırıcı ile kanamayı 878 ml'den 360 ml' ye düşürmüştür (57). Ancak bu ürünler allojenik kan ürünleri ve hayvan trombininden yapıldığından sensitizasyona yol açabilirler (67, 81). Antifibrinolitik ilaçlar birçok cerrahi branşta yaygın kullanılmaktadır. Ortopedide kullanımı tromboembolik komplikasyonlar ve yüksek maliyet nedenleriyle halen araştırılmaktadır (79).

Aprotininle ilgili farklı yayınlara rastlanmaktadır. Janssens ve ark. 1994 yılı yayınlarında aprotinin kullanımının transfüzyon gereksinimini yarıya indirdiğini savunmuşlardır (42). Hayes (1996) ve Langdown (2000) TKP hastalarında yaptıkları çalışmada kanamanın değişmediğini göstermişlerdir (36, 56).

Desmopressin içinde farklı sonuçlar gözlenmiştir. Flordal ve ark. (1992) desmopressinin TKP'de kan kaybını 310 ml azalttığını bildirmişlerdir (26). Karnezis ve ark. (1994) ise desmopressinin TKP' de kan kaybını değiştirmedeğini savunmuştur (48).

Tranexamic asit ile 1996-2001 yılları arasında yapılan yedi farklı prospektif çalışmanın sonucunda; ameliyat içi kullanımının TDP hastalarında kan kaybını belirgin olarak azaltmakta ve tromboemboli riskini arttırmamaktadır (8, 37, 38, 40, 43, 85, 87).

Ameliyat içi Kan Tasarrufu: Bu amaçla hastadan oluşan kanamayı toplayıp bazı işlemlerden geçirerek tekrar hastaya geri veren Cell Saver adlı sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemlerin kullanımı düşünülen kanama 1.000 ml'yi aşarsa önerilmektedir. Primer protez uygulamalarında ameliyat içi kanama bu miktarları bulmadığından, sistemin yüksek maliyet ve gereksizliği nedeniyle kullanılmaması savunulmaktadır (32, 34, 39, 75). Tümör ve enfeksiyonlarda da kontrendikedir (29, 64).

Ameliyat Sonrası Kan Tasarrufu: Ortopedide ameliyat sonrası reinfüzyon sistemleri 1988'den beri bulunmaktadır

(62). Clements (1992), Arnestod (1994), Ayers (1995), Bengston (1990), Blaylock (1994), Bottner (2003) yıllarındaki yayınlarında yıkanmış kan reinfüzyonunun yan etki göstermediğini bildirmektedirler (3, 4, 6, 7, 11, 17). Filtre edilmiş, yıkanmamış kan reinfüzyonlarında ise reaksiyonlar saptanmıştır. Maliyet ve yan etkiler gibi nedenlerle ameliyat sonrası fazla kanama beklenen örneğin çift taraflı protez ameliyatlarında bu sistemlerin kullanılması önerilmektedir.

Ameliyat Sonrası Önlem: Lotke ve ark. (1991) ve Pope ve ark.'nın (1997) çalışmalarında TDP sonrası erken kontinü pasif hareketin (CPM) total kan kaybını arttırdığı gösterilmiştir (59, 72). Lotke CPM'e üçüncü gün başlamakla kan transfüzyon oranının %50 azaldığını bildirmektedir. Cushner ve Freidman (1991) ise serilerinde erken hareketle kanama ve transfüzyon gerekliliğinin değişmediğini bildirmektedir (20).

Tromboproflaksi: Imperiale ve Petrusis' in (1991) meta analiz çalışmasında TKP'den sonraki kanama oranı profilaksi yapılmadığında % 0.3, aspirin ile % 0.4, warfarin ile % 1.3, düşük moleküllü heparin ile % 1.8 ve anfraksiyone heparin ile % 2.6 bildirilmiştir (41). Colwell ve ark. (1995) 400'den fazla TDP hastasında enoxaparin ve anfraksiyone heparini karşılaştırmış ve fark bulmamıştır (18). Düşük moleküllü heparinde kanama direk olarak doza ve zamanlamaya bağlıdır. Shaieb ve ark. (1999) TKP ve TDP hastalarında ameliyattan 10 saat sonra düşük moleküllü heparine başlamanın, erken başlamaya göre kanamayı belirgin azalttığını bulmuştur (77). Birçok karşılaştırmalı çalışmada, düşük moleküllü heparine göre warfarin daha az ameliyat sonu kanamaya neden olmaktadır. Colwell ve ark.'nın (1999) 156 merkezli, 3.011 hastalı TKP serisinde aşırı kanama, düşük moleküllü heparin ile 18 hastada, warfarin ile 8 hastada görülmüştür (19). Stern ve ark.'nın (2000) 263 hastada benzer sonuçları vardır (83). Fitzgerald ve ark. (2001) 349 hastalı prospektif randomize çalışmalarında düşük moleküllü heparinde 10 hasta, warfarin grubunda 4 hasta bildirmektedirler (24).

Strateji: Tüm bilgilere, çalışmalara ve hesaplamalara karşın otolog kan hazırlığında gerekli miktar saptanması hala ciddi bir sorun olarak devam etmektedir. Bierbaum ve ark. (1999) ABD'de 330 merkezli 9.482 hastalık çalışmasında TKP ve TDP olgularını incelemişlerdir (9). % 61 ameliyat öncesi otolog kan hazırlanmıştır. Transfüzyon oranı % 69'dur. Bunun %66'sı otolog, %34'ü allojeniktir. Otolog kanın %45'i atılmıştır ve otolog kan hazırlanan hastaların %9'una ek olarak allojenik kan verilmiştir. Rosencher ve ark.'nın (2003) Avrupa'da 225 merkezli 3.996 hastalık serilerinde % 50 ameliyat öncesi otolog kan hazırlanmıştır (74). Bu çalışmada transfüzyon oranı %46'dır. Bunların % 63' ü otolog; %37'si ise allojeneiktir. Burada %13 otolog kan atılıyor ve otolog kan hazırlanan hastaların %17'si allojenik kan almıştır. Feagen ve ark.'nın (2000) Kanada'da 4.422 hastalık serilerinde ameliyat öncesi otolog hazırlık oranı %18.6'dır (23). Transfüzyon oranı %40 iken, bunların %39'u otolog ve %61' i de allojeneiktir. Otolog kanın %30'u kullanılmamış ve otolog hazırlıklı hastaların %14'ü allojeneik kan almıştır. Yetersiz otolog kan hazırlanması her türlü hazırlığa karşın hastanın allojeneik kan almasına neden olmaktadır. Fazla otolog kan hazırlığı ise kan israfına yol açmaktadır. Bu sakıncaların aza indirgenmesi için Mayo Klinikten Nuttall ve ark.'nın (1996) geliştirdikleri bir formül bulunmaktadır (69):

Ameliyatta kaybedilen hemoglobin-(ameliyat öncesi hemoglobin düzeyi – en düşük izin verilecek hemoglobin düzeyi)= Cerrahide gerekecek kan miktarı.

Aynı grup 1998' deki yayınlarında ameliyat öncesi hemoglobin düzeyi 14.7 g/dl üzerinde olan hastalarda transfüzyon gerekmediğini bildirmişlerdir (70). Aynı grubun 2000 yılı çalışmasında bayanlarda 13.2 g/dl altında hemoglobin değerinde eritropoetik tedavi ve ameliyat öncesi otolog kan hazırlanması önerilmektedir (71). Keating ve Ritter de (2002) benzer görüşleri savunmaktadır (53).

ÖZET

Ameliyat öncesi otolog kan hazırlanması ve ameliyat içinde kanamanın reinfüzyonu; ameliyat öncesi epoetin alfa tedavisi; kanamayı azaltan cerrahi ve epidural hipotansif anestezi tekniklerinin kullanılması; ameliyat sonrası yara drenajından reinfüzyon uygulaması, özellikle yıkamalı sistem kullanımı; iki taraflı ve revizyon protez olgularında 2-3 ünite otolog kan hazırlığı ve bu olgularda ameliyat içi ve sonrası drenajın reinfüzyonu günümüzde genel kabul gören doğrulardır.

KAYNAKLAR

1. Adalberth G, Bystrom S, et al: Postoperative drainage of knee arthroplasty is not necessary .A randomized study of 90 patients. Acta Ortop Scand 1998;69:475-478.
2. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, Abbate R, Fedi S, Falciani M: Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. Clin Orthop 2000;371:169-177.
3. Arnestad JP, Bengtsson A, Bengtson JP, Tylman M, Redl H, Schlag G:Formation of cytokines by retransfusion of shed whole blood. Br J Anaesh 1994;72:422-425.
4. Ayers DC, Murray DG, Duerr DM:Blood salvage after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1995;77:1347-1351.
5. Bae H, Westrich GH, Sculco TP, Salvati EA, Reich LM:The effect of preoperative donation of autologous blood on deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty J Bone Joint Surg Br 2001;83:676-679.
6. Blaylock RC, Carlson KS, Morgan JM, et al:In vitro analysis of shed blood from patients undergoing total knee replacement surgery. Am J Clin Pathol 1994;101:365-369.
7. Bengtson JP, Backman L, Stenqvist O,et al:Complement activation and reinfusion of wound drainage blood. Anesthesiology 1990;73:376-380.
8. Benoni G, Fredin H:Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty:A double-blind study of 86 patients. J Bone Joint Surg Br 1996;78:434-440.
9. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO,et al:An analysis of blood management in having a total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1999;81:2-10.
10. Bottner F,Pavone V, Johnson T,et al:Blood management after bilateral total knee arthroplasty. Clin Orthop 2003;410:254-261.
11. Bottner F, Sheth N, Chimento GF, Sculco TP:Cytokine levels after transfusion of washed wound drainage in total knee arthroplasty:A randomized trial comparing autologous blood and washed wound drainage. J Knee Surg 2003;16:93-97.
12. Breandann Moore S, Santrach PJ: Transfusion medicine and orthopedic surgery:Blood and blood products,in Morrey B (ed):Total Joint Arthroplasty.Philadelphia,PA,Lippincott, 2003,pp 58-67.
13. Brecher ME, Goodnough LT:The rise and fall of preoperative autologous blood donation. Transfusion 2001;41:1459-1462. (Corrected and republished in Transfusion 2002;42:1618 -1622).
14. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al:Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 1996;348:1055-1060.
15. Carson JL, Duff A, Berlin JA,et al:Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. JAMA 1998;279:199-205.
16. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA:Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who receive blood transfusion. Transfusion 2002;42:812-818.
17. Clements DH, Sculco TP,Burke SW,et al:Salvage and reinfusion of postoperative sanguineous wound drainage:A preliminary report. J Bone Joint Surg Am 1992;74:646-651.
18. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA,et al:Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical Trial Group. Clin Orthop 1995;321:19-27.
19. Colwell CW Jr, Collis DK, Paulson R,et al:Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty:Evaluation during hospitalization and fthree months after discharge. J Bone Joint Surg Am 1999; 81: 932-940.
20. Cushner FD, Freidman RJ:Blood loss in total knee arthroplasty. Clin Orthop 1991;269: 98-101.
21. De Andrade JR, Jove M, Landon G,et al:Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to epoetin alfa in orthopaedic surgery patients. Am J Orthop 1996;25:533-542.
22. Esler CN, Blakeway C, Fiddian NJ:The use of a closed suction drain in total knee arthroplasty:A prospective,ran-

- domized study. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:215-217.
23. Feagen BG, Wong CJ, Kirkley A, et al: Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:845-854.
 24. Fitzgerald RH Jr, Spiro TH, Trowbridge AA, et al: Enoxaparin Clinical Trial Group: Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty: A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:900-906.
 25. Flordal PA, Neander G: Blood loss in total hip replacement: A retrospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991;111:34-38.
 26. Flordal PA, Ljungstrom KG, Ekman B, Neander G: Effects of desmopressin on blood loss in hip arthroplasty: Controlled study in 50 patients. *Acta Orthop Scand* 1992;63:381-385.
 27. Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, et al: A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Am J Orthop* 1996;25:544-552.
 28. Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, Soegiarso RW: Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. *Transfusion* 1992;32:441-445.
 29. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP: Transfusion medicine: Second of two parts-blood conservation. *N Engl Med* 1999;340:525-533.
 30. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, Monk TG: A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. *Transfusion* 2000;40:1054-1057.
 31. Goodnough LT: Acute normovolemic hemodilution. *Vox Sang* 2002;83(supp 1):211-215.
 32. Goulet JA, Bray TJ, et al: Intraoperative autologous transfusion in orthopaedic patients. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:3-8.
 33. Gravestien N(ed): Manual of complications During Anesthesia. Philadelphia, PA, Lippincott, 1991, p 517.
 34. Guerra JJ, Cuckler JM: Cost effectiveness of intraoperative autotransfusion in total hip arthroplasty surgery. *Clin Orthop* 1995;315:212-222.
 35. Hahn RG: A haemoglobin dilution method (HDM) for estimation of blood volume variations during transurethral prostatic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:572-578.
 36. Hayes A, Murphy DB, McCarroll M: The efficacy of single-dose aprotinin 2 million KIU in reducing blood loss and its impact on the incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing total hip replacement surgery. *J Clin Anesth* 1996;8:357-360.
 37. Hippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al: Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997;84:839-844.
 38. Howes JP, Sharma V, Cohen AT: Tranexamic acid reduces blood loss after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:995-996.
 39. Huo MH, Paly WL, Keggi KJ: Effect of preoperative autologous blood donation and intraoperative and postoperative blood recovery on homologous blood transfusion requirements in cementless total hip replacement operation. *J Am Coll Surg* 1995;180: 561-567.
 40. Ido K, Neo M, Asada Y, et al: Reduction of blood loss using tranexamic acid in total knee and hip arthroplasties. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:518-520.
 41. Imperiale TF, Petrusis AS: A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991;266:260-264.
 42. Janssens M, Joris J, David JL, et al: High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing hip replacement surgery. *Anesthesiology* 1994;80:23-29.
 43. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, D'Haese J, et al: Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999;83:596-601.
 44. Jarolem KL, Scott DF, Jaffe WL, Stein KS, Jaffe FF, Atik T: A comparison of blood loss and transfusion requirements in total knee arthroplasty with and without arterial tourniquet. *Am J Orthop* 1995;24:906-909.

45. Jenny JY,Boeri C,Lafare S:No drainage does not increase complication risk after total knee prosthesis implantation:A prospective randomized study.Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2001;9:299-301.
46. Jorn LP,Linstrand A,Toksvig-Larsen S:Turniquet release for hemostasis increases bleeding:A randomized study of 77 knee replacements. Acta Orthop Scand 1999;70: 265-267.
47. Juelsgaard P,Larse UT,Sorensen JV,Madsen F,Soballe K:Hypotensive epidural anesthesia in total knee replacement without tourniquet:Reduced blood loss and transfusion.Reg Anesth Pain Med 2001;26:105-110.
48. Karnezis TA,Stulberg SD,Wixson RL,Reilly P:The hemostatic effects of desmopressin on patients who had total joint arthroplasty:A double-blind randomized trial.J Bone Joint Surg Am 1994;76:1545-1550.
49. Keating EM,Meding JB,Faris FM,Ritter MA:Predictors of transfusion risk in elective knee surgery.Clin Orthop 1998;357:50-59.
50. Keating EM:Current options and approaches for blood management in orthopaedic surgery. Instr Course Lect 1999;48:655-665.
51. Keating EM, Faris FM, Meding JB,Ritter MA:Comparison of the midvastus muscle-splitting approach with the median parapatellar approach in total knee arthroplasty. J Arthroplasty 1999;14:29-32.
52. Keating EM,Meding JB:Perioperative blood management practices in elective orthopaedic surgery. J Am Acad Orthop Surg 2002;10:393-400.
53. Keating EM, Ritter MA:Transfusion options in total joint arthroplasty. J Arthroplasty 2002;17(suppl 1):125-8.
54. Klein HG:Allogenic transfusion risks in the surgical patients. Am J Surg 1995;170(suppl 6A):21S-26S.
55. Lackritz EM,Saten GA,Aberle-Grasse J,et al:Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. N Engl J Med 1995;333: 1721-1725.
56. Langdown AJ,Field J,Grote J,Himayat H:Aprotinin does not reduce bleeding in primary total hip arthroplasty. J Arthroplasty 2000;15:1009-1012.
57. Levy O,Martinowitz U,Oran A,et al:The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty:A prospective,randomized,multicenter study. J Bone Joint Surg Am 1999;81:1580-1588.
58. Lieberman JR,Greets WH:Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1994;76:1239-1250.
59. Lotke PA,Faralli VJ,Orenstein EM,Ecker ML:Blood loss after total knee replacement: Effects of tourniquet release and continuous passive motion. J Bone Joint Surg Am 1991; 73:1037-1040.
60. Lotke PA,Barth P,Garino JP,Cook EF:Predonated autologous blood transfusion after total knee arthroplasty:Immediate versus delayed administration. J Arthroplasty. 1999;14: 647-650.
61. Monk TG,Goodnough LT,Birkmeyer JD,et al:Acute normovolemic hemodilution is a cost-effective alternative to preoperative autologous blood donation by patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Transfusion 1995;35:559-565.
62. Mont MA,Low K,LaPorte DM,Hostin E,et al:Reinfusion drains after primary total hip and knee arthroplasty. J South Orthop Assoc 2000;9:193-201.
63. Muller O,N'tita I,Nyst M,et al:Application of blood transfusion guidelines in a major hospital of Kinshasa,Zaire,AIDS 1992;6:431-432.
64. Napier JA,Bruce M,Chapman J,et al:Guidelines for autologous transfusion: II. Perioperative hemodilution and cell salvage: British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force.Autologous Transfusion Working Party. Br J Anaesth 1997;78:768-771.
65. Nelson CL,Fontenot JH:Ten strategies to reduce blood loss in orthopaedic surgery.Am J Surg 1995;170(suppl):64S-68S.
66. Nelson CL,Stewart JG:Primary and revision total hip replacement in patients who are Jehova's Witness. Clin Orthop 1999;369:251-261.
67. Nelson CL:A guide to reduce allogenic transfusion in elective orthopaedic surgery, in Pellegrini VD(ed):AAOS

- Instructional Course Lectures. 2005;54:35-41.
68. Niskanen RO, Korkala OL, Haapala J, et al: Drainage is of no use in a primary uncomplicated cemented hip and knee arthroplasty for osteoarthritis: A prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2000;15:567-569.
 69. Nuttall GA, Santrach PJ, Oliver WC Jr, et al: The predictors of red cell transfusions of total hip arthroplasties. *Transfusion* 1996;36:144-149.
 70. Nuttall GA, Santrach PJ, Oliver WC Jr, et al: A prospective randomized trial of the surgical blood order equation for ordering red cells for total hip arthroplasty patients. *Transfusion* 1998;38:828-833.
 71. Nuttall GA, Santrach PJ, Oliver WC Jr, et al: Possible guidelines for autologous red blood cell donations before total hip arthroplasty based on the surgical blood order equation. *Mayo Clin Proc* 2000;75:10-17.
 72. Pope RO, Corcoran S, McCaul K, Howie DW: Continuous passive motion after primary total knee arthroplasty: Does it offer any benefits? *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:914-917.
 73. Ritter MA, Keating EM, Faris PM: Closed wound drainage in total hip or total knee replacement: A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:35-38.
 74. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, et al: Orthopaedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: Blood management of elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003;43:459-469.
 75. Sculco TP, Baldini A, Keating ME: Blood management in total joint arthroplasty, in Pellegrini VD (ed): *AAOS Instructional Course Lectures* 2005;54:51-66.
 76. Sehat KR, Evans R, Newman JH: How much blood is really in total knee arthroplasty? Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee* 2000;7: 151-155.
 77. Shaiet MD, Watson BN, Atkinson RE: Bleeding complications with enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis. *J Arthroplasty* 1999;14:432-438.
 78. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B, Salvati EA: The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1993;76:580-584.
 79. Slaughter TF, Greenberg CS: Antifibrinolytic drugs and perioperative hemostasis. *Am J Hematol* 1997;56:32-36.
 80. Spence RK, Carson JA, Poses R, et al: Elective surgery without transfusion: Influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 1990;159:320-324.
 81. Spence RK: Surgical red blood cell transfusion practice policies: Blood Management Practice Guidelines Conference. *Am J Surg* 1995;170(suppl):3S-15S.
 82. Spence RK: Blood management in orthopaedic surgery, in Pellegrini VD (ed): *AAOS Instructional Course Lectures*, 2005;54:43-49.
 83. Stern SH, Wixson RL, O'Connor D: Evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin and warfarin for prevention of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2000;15:153-158.
 84. Stowell CP, Chandler H, et al: An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1999;22(suppl 1):S105-S112.
 85. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al: Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83:702-705.
 86. Widman J, Isacson J: Surgical hemostasis after tourniquet release does not reduce blood loss in knee replacement: A prospective randomized study of 81 patients. *Acta Orthop Scand* 1999;70:268-270.
 87. Zohar E, Fredman B, et al: A comparative study of the postoperative allogenic blood-sparing effect of tranexamic acid versus acute normovolemic hemodilution after total knee replacement. *Anesth Analg* 1999;89:1382-1387.

KARDYAK CERRAHİDE TRANSFÜZYON VE KAN KORUMA TEKNİKLERİ

Doç. Dr. İhan Gölbaşı

İlk başarılı açık kalp ameliyatı, John Gibbon tarafından 1953 yılında kalp akciğer pompası kullanılarak gerçekleştirilmiştir (1). Bu tarihten günümüze açık kalp esnasında kullanılan araçlarda, cerrahi ve anestezi tekniklerinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Halen açık kalp cerrahisinde ekstrakorporeal dolaşım esnasında gelişen; koagülopati, trombotik disfonksiyonu ve hemoliz gibi nedenlere bağlı hastaların tamamına yakın kısmında yüksek miktarlarda kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, tüm kan transfüzyonlarının %10'unun koroner bypass cerrahisi esnasında yapıldığı gösterilmiştir (2-4).

Kan vericisi teminindeki zorluklar, yüksek maliyet, alerjik reaksiyonlar ve enfeksiyon gibi nedenlerden dolayı transfüzyon ihtiyacını azaltmaya yönelik çeşitli yöntemler uygulanmaktadır (4-6).

KARDYOPULMONER BYPASS'A BAĞLI KANAMA NEDENLERİ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) esnasında intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. İntrinsek koagülasyon yolunda kanın sentetik yüzeyler ile temasına bağlı kontakt proteinleri olarak bilinen faktör XII, prekallikrein, kininojen ve faktör XI aktive olur. Cerrahi yara yüzeyinden salınan doku faktörleri ise kalsiyum ile birlikte faktör VII'yi aktive ederek ekstrinsek koagülasyonu başlatır. Bu güçlü trombotik aktivasyon yüksek doz sistemik heparin ile kontrol edilir. Heparin KPB başlamadan bolus dozda uygulanmasına rağmen trombin devamlı olarak üretilir (6-9). KPB esnasında ve sonrasında koagülasyon faktörlerinde önemli azalmalar görülebilir. Bu azalma özellikle faktör V ve VII seviyesinde olmaktadır. KPB boyunca Von Willebrand seviyesinde azalma olmasına rağmen KPB sonrası tekrar artmaktadır (14-16).

KPB esnasında koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte fibrinolitik sistem, kinin ve kompleman sistemi de aktive olmaktadır (10,11). KPB'ya bağlı trombosit sayısında ve fonksiyonlarında azalma olmaktadır. Bundan yalnızca hemodilüsyon sorumlu değildir. Fibrinojen ekstrakorporeal dolaşımın sentetik yüzeylerine bağlanır ve trombositlerdeki GPIIb/IIIa reseptörlerine gösterdiği affinite ile trombositlerin dolaşımda azalmasına katkıda bulunur. Hipotermi ise tromboksan sentezini bozarak, trombosit aktivasyonu ve trombine olan agregasyon cevabını bozar (8-11). KPB esnasında dolaşımda artan katekolaminler de trombositlerin alfa reseptörlerine bağlanarak trombosit aktivasyonuna neden olur (10-12). Heparin yüksek konsantrasyonlarda Von Willebrand (VWF) faktöre bağlanarak VWF- trombosit ilişkisini bozar (13).

Fibrinojen, trombosit agregasyonu ve trombosit fibrin pıhtısı için önemli bir kofaktördür. Düşük fibrinojen düzeyleri tüketim koagülopatisi, major hemoraji, disfibrinojenemi, fibrinolitik tedavi, nadir herediter hastalıklar ile birlikte görülebilirler. Fibrinojen seviyesindeki artışlar genellikle sistemik inflamatuvar cevap ile birlikte görülür. KPB esnasındaki değişiklikler genellikle normal sınırlar içindedir ve klinik olarak anlamsız kabul edilir. Bu değişiklikler genellikle hemodilüsyona veya artmış fibrinolitik aktiviteye sekonder olarak gelişir (3,9,10).

Yeterli cerrahi hemostaz yapılmasına rağmen, trombosit sayı ve fonksiyon bozukluğu, koagülasyon faktörlerindeki azalma, fibrinolitik aktivitede artış ve uygunsuz heparin nötralizasyonu gibi farklı hemostatik defektlere bağlı kanama ile transfüzyon miktarı artmaktadır.

KPB'DA HEPARİN VE PROTAMİN

KPB esnasında heparin kullanımı mutlak gereklidir. Heparin, antitrombin III'ün (AT III) konfigürasyonunu değiştirerek AT III'ün trombine olan affinitesini ileri derecede artırır. Aktive olan AT III, faktör IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein ve plazmini inhibe ederek pıhtılaşmayı önler (17). Heparin, trombositler üzerine de etkili olup yüksek affinite ile bağlanır

(13,17).

KPB esnasında ekstrakorporeal dolaşım için prime solüsyona 3U/ml heparin eklenir. Heparinin ilk dozu bolus 300-400U/kg iv, İdame dozu ise 50-100U/kg olarak uygulanır. İlk dozu takiben aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 400 sn üzerinde olmalıdır. Heparin ve ACT arasında lineer bir doz- cevap ilişkisi bulunmaktadır. Heparin uygulanmadan önceki ACT değeri A noktasını ve ilk bolus uygulamasını takiben 5. dakikada ölçülen ACT değeri B noktasını oluşturur. Heparin- ACT doz grafiğinde iki nokta bir çizgi ile birleştirilerek daha sonraki ACT değerlerinin bu çizginin heparin dozu aksisindeki izdüşümüne göre hesaplanması tavsiye edilir (18,19).

Heparin rezistansı; operasyon sırasında maksimum doz heparin uygulamasına rağmen ACT'nin 300 sn'nin altında ölçülmesidir. Heparin rezistansının en sık sebebi preoperatif dönemde uzun süreli heparin uygulamalarıdır. Heparin uygulaması esnasında heparin-AT III kompleksi retiküloendotelial sistemde temizlenir ve antitrombin III depoları boşalır. AT III eksikliği nadir olarak konjenital de olabilmektedir. Bu hastalarda AT III seviyesi normalin % 50'sinin altında olup genellikle venöz tromboz ve pulmoner emboli atakları görülür. KPB esnasında heparin rezistansı saptanan hastalara normal AT III konsantrasyonları içeren taze donmuş plazma verilmesi yeterlidir (20-22).

Heparinin antikoagülan etkisini nötralize etmek için protamin uygulanır. Protamin heparine bağlanınca, heparin AT III kompleksi oluşmaz ve koagülasyon oluşur. Protamin dozu, heparin dozuna göre ayarlanır. Her 1 mg heparini nötralize etmek için 1.3 mg protamin uygulanır. Protamin yapıldıktan sonra dolaşımdaki heparinin önemli kısmı bağlanır. Ancak postoperatif dönemde yumuşak dokularda biriken heparin serbest hale gelerek dolaşıma katılır. Eğer bu dönemde hastalara taze donmuş plazma infüzyonu yapılırsa plazmada bulunan AT III aktive olarak antikoagülasyona neden olur. ACT düzeyi ölçüldükten sonra yüksek çıkan hastalara protamin uygulanmalıdır (23,24).

PREOPERATİF KAN KORUMA TEKNİKLERİ

Dokümanite edilmiş preoperatif ailevi veya bireysel koagülasyon bozukluğu veya anamnezinde önceki cerrahi girişimlerde ciddi kanamanın olması postoperatif kanama açısından oldukça önemlidir. Operasyon öncesi koagülasyon testleri rutin olarak mutlaka değerlendirilmelidir. Postoperatif kanamalar açısından diğer önemli problem ise hastaların preoperatif dönemde aspirin, oral antikoagülan ve benzeri hemostaz defekti yaratan ilaçları kullanmalarındır (Tablo 1). Elektif cerrahi uygulanmayan hasta popülasyonunda yaklaşık %50 oranında bu grup ilaçların kullanımı söz konusudur. Elektif vakalarda aspirin, clopidogrel gibi ilaçlar operasyondan 1 hafta önce kesilmelidir. Bu ilaçları kullanan hastalara, kullanılan ajana uygun olarak, KPB sonrası protamini takiben taze donmuş plazma veya trombosit süspansiyonu verilebilir (5,25,26).

Tablo 1. Kanama Riskini Artıran İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	
İLAÇLAR	HEMOSTAZ'A ETKİLERİ
ASİRİN	Sikloksijenaz enzim bloke edilerek irreversible platelet inhibisyonu
HEPARİN	Faktör II ve X inhibisyonu, hem direk hemde indirekt trombostopeni
COUMADİN	Vit K'ya bağlı faktörlerin karboksilasyon blokajı ile faktörlerde defisit
ANTİBİYOTİKLER	Vit K absorpsiyonunu bozarak etkili olurlar
MULTİPL DRUGLAR	Trombosit üretiminin kemik iliği depresyonu yapılarak bloke edilmesi

Postoperatif kan transfüzyonu gereksinimi açısından preoperatif hematokrit değerinin düşük olması da bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

PREOPERATİF OTOLOG KAN TEMİNİ

Elektif operasyonlar için preoperatif otolog kan temini 1960'lardan itibaren nadir olarak uygulanmaktadır. Ancak, HIV gibi kan ürünleri ile bulaşan hastalıkların yaygınlaşmasıyla birlikte 1980'li yıllarda cerrahide otolog kan transfüzyonunda artış sağlanmıştır. Otolog kan transfüzyonunun uygulanabilmesi için kanın temini ve yeniden yapımı için yeterli süre olmalıdır. Bu süre genellikle her ünite kan için ortalama 2 haftadır. Burada en önemli hadise hastanın genel durumunun buna müsaade etmesidir. Kalp cerrahisindeki akut hadiseler, yaşlı ve genel durumu bozuk hastalar oldukça fazladır. Bu hastalarda mevcut durumun kan hazırlanması için gerekli süreye müsaade etmemesi nedeniyle otolog kan transfüzyonu çok fazla kullanılamamaktadır (27). Genel olarak, ciddi sol ana koroner arter hastalığı, kritik aort stenozu, konjestif kalp yetmezliği, idiyopatik subaortik stenoz, ciddi koroner arter hastalığı ve endokardit bulunan kişilerde bu teknik uygulanmamalıdır. Ototransfüzyon tekniğinin uygulanabilmesi için diğer önemli husus da preoperatif hematokrit değerinin %33'ün altında olmaması gerekliliğidir (27-29). Klinikte oldukça nadir kullandığımız bir teknik olup subgrup uyumsuzluğu nedeniyle yalnızca 2 hastada uygulanmıştır.

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KANAMA VE TRANSFÜZYONU AZALTMA YÖNTEMLERİ

Kardiyak cerrahide kan kaybını azaltmaya yönelik çok çeşitli farmakolojik ajanlar, kan ve kan ürünleri kullanılmaktadır.

ANTİFİBRİNOLİTİK AJANLAR: Amino kaproik asit ve traneksamik asit sentetik antifibrinolitik ajanlar olup plazminojen veya plazmin ile geri dönüşümlü kompleksler oluştururlar. Plazminojenin lizin bağlanma alanı antifibrinolitik ajanlar ile birleşirse, plazminojenin yeri değişir ve aktif formu olan plazmin de yer değiştirerek fibrin yüzeyinden uzaklaşır. Plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanmasının bloke olması ile plazminojenin aktivasyonu önlenir ve fibrinolitik bloke edilmiş olur. Her iki ajan da normal pıhtının yıkımını önlerler, fakat pıhtılaşma oluşuncaya kadar etkisizdirler. Traneksamik asit, epsilon amino kaproik asitten 10 kat daha kuvvetli antifibrinolitik etki göstermektedir (30-34). Klinik uygulamamızda uzun süren operasyonlarda sıklıkla traneksamik asit'i kullanmaktayız.

APROTİNİN: Aprotinin nonspesifik serin proteaz inhibitörü olup koagülasyon kaskadının bir çok basamağına etki eder. KPB esnasında kanın sentetik yabancı yüzeylerle etkileşimiyle koagülasyon sistemi aktivasyonuna bağlı Faktör XII ve kallikrein düzeyleri artar. Bunlar plazminojenin plazmine dönmesini sağlar. Böylece artmış fibrinolitik aktivite kanamaya eğilimi artırır. Aprotinin ise açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda kanamayı antiplazmin ve antikallikrein etkileri ile azaltmaktadır (35-36). Bu ajan kliniğimizde uzun süre kullanılmış, kanamayı azaltıcı etkisi görülmesine rağmen maliyeti arttırması nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir.

DEZMOPRESİN: Dezmpresin, vazopresin hormonunun sentetik analogudur. Bu ajan endojen depolardan Von Willebrand faktör ve faktör VIII salınımına neden olur (34). Salınan bu maddeler ise trombosit agregasyonunu artırır. Protamin uygulamasından hemen sonra intravenöz olarak uygulanır. Salzman ve ark. tarafından yapılan çalışmada postoperatif 24 saatlik kan kaybında %40, transfüzyon ihtiyacında ise %34'lük bir azalma sağlandığı gösterilmiştir (35).

TOPİKAL HEMOSTATİK AJANLARIN KULLANIMI: Kalp cerrahisinde sütür yerlerinden olan kanamalara yönelik; fibrin glue, kollajen, absorbe edilebilen jelatin süngerler, oksitlenmiş selüloz gibi ürünler kullanılmaktadır. Fibrin glue, pıhtı oluşturmak için fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize eden trombin gibi etki eder. Fibrinojen ve trombin so-

lüsyonları iki ayrı enjektöre çekilerek Y konektör ile eş zamanlı olarak cerrahi yüzeye sıkılarak fibrin oluşumu sağlanır. Fibrin glue yavaş kanamalarda, sütür atmanın riskli olduğu dokuların yapıştırılmasında, koroner arter anastomoz kanamalarında, koroner ven kanamalarında, arteriyel konduitletlerin iğne deliği kanamalarında yaygın olarak kullanılır. Reoperasyonlarda, epikardiyal ve mediastinal yüzeylerdeki multiple kanama alanlarına sprey şeklinde uygulanması ile postoperatif kanama miktarında önemli azalmalar sağlanmaktadır (37-40).

Bizim kendi klinik uygulamamızda, doku yapıştırıcı ajanlar rutin olarak aort diseksiyonu ameliyatlarında kullanılmaktadır. Çok nadiren koroner bypass ameliyatlarında anastomoz kaçaklarında kullanılmaktadır.

İNTRAOPERATİF OTOLOG KAN TEMİNİ

Açık kalp cerrahisinde KPB'ya bağlı, hemoliz, trombosit sayısında ve fonksiyonlarında azalma ve koagülasyon faktörlerinde bozulma izlenir. Bu nedenle, KPB öncesi hastanın kendisinden tam kan alınır ve KPB'dan çıkıldıktan sonraki dönemde transfüzyon yapılır. Bu elde edilen kan genellikle 2-3 saat içerisinde kullanılacağı için yeterince trombosit ve koagülasyon faktörlerini içermektedir. Bu yöntem ile homolog kan transfüzyonu kullanımında önemli azalmalar sağlanabilmektedir (41,42).

KAN VE KAN ÜRÜNLERİNİN KULLANIMI

Kanamayı azaltıcı girişimlere rağmen devam eden kanamalarda hastanın ihtiyacına göre eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve kriyopresipitat kullanılmaktadır. Kan ürünleri kullanılırken Hct, trombosit sayısı, PT, PTT, ACT değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. KPB sonrası, hematokrit düşüklüğü kan viskozitesinin artmasına ve kanama zamanının uzamasına neden olur. Hematokrit seviyesi çok düşük olgularda eritrosit transfüzyonu uygulanması koagülasyona katkıda bulunur. Hematokrit değerinin %30 ve üzerinde olmasının kanama zamanını düzeltmek için yeterli olduğu gösterilmiştir. Trombosit süspansiyonu, trombosit sayısı 50-80 binden düşük olgularda kullanılmalıdır. Preoperatif oral antikoagülan kullanan hastalarda INR değeri yüksek ise taze donmuş plazma verilmelidir (43-44).

Bizim klinik uygulamamızda elektif operasyon öncesi 6 adet eritrosit süspansiyonu ve 6 adet TDP hazırlanmaktadır. Eğer hasta akut bir problemle opere ediliyor ve antiplatelet ajan kullanıyor ise operasyon öncesi ayrıca trombosit süspansiyonu hazırlanır. KPB esnasında pompada prime volüm olarak kristaloid solüsyon kullanılmaktadır. Operasyon sonrası oksijenatör ve tubing setteki kalan kanın tamamının hastaya verilmesine çalışılır. Genel olarak elektif operasyonlarımızda hastalarımıza toplam 2-3 ünite eritrosit, 2-3 ünite TDP kullanılmaktadır. Postoperatif hematokriti düşük hastalarda hemodinamik ve klinik problem yok ise mümkün olduğunca kan transfüzyonu yapmamaya çalışılmaktadır.

Sonuç olarak, kan kullanımını azaltmak için preoperatif kanamayı artıracak risk faktörlerini düzeltmek, perioperatif eritrosit kayıplarını azaltacak önlemler almak gereklidir. Yeterli cerrahi hemostaz yapılmasına rağmen, trombosit sayısı ve fonksiyon bozukluğu, koagülasyon faktörlerinde azalma, fibrinolitik aktivitedeki artış ve uygunsuz heparin nötralizasyonu gibi farklı hemostastik defektlere bağlı kanama miktarı artmaktadır. Kanamayı provoke eden etyolojik faktöre uygun yaklaşım veya kan ürünü kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gibbon JH, Application of mechanical heart-lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 1954;37:52-9
2. Signori EE, Penner JA, Kahn DR. Coagulation defects and bleeding in open-heart surgery. Ann Thorac Surg 1969; 8: 521
3. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH, et al: Red cell transfusion in coronary artery bypass surgery. Transfusion 1992; 32:458.
4. Butler J., Rocker G.M., Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993; 55: 552-559

5. Utley JR. Early development of cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1986; 1: 14
6. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76:1680.
7. Breyer RH, Engelman RM, Rousou JA, Lemeshow S: Blood conservation for myocardial revascularization: is it cost effective? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:512.
8. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, et al: Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:712.
9. Kucuk O, Kwaan HC, Frederickson J. Increased fibrinolytic activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Am J Hematol* 1986; 23: 223-229
10. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503
11. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988; 59: 62-67
12. Zill P, Fasol R, Groscurth P, Klepetko W, Reichenspurner H, Wolner E. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379-388
13. Philips DE, Payne DK, Mills GM. Heparin induced thrombotic thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 1994;28:42-46
14. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L. Cardiopulmonary bypass. Associated hemostatic abnormalities. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1979;77:427-435
15. Mammen EF, Koets MH, Washington BC. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:281-92
16. Gelb AB, Roth RI, Levin V, Filos KS. Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass: Lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 1996;106:87-99
17. Hirsh J: Heparin. *N Engl. J Med.* 1991;324:1565-74
18. Hunt BJ, Segal HC, Yacoub M: Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:211-212
19. Activated Clotting Time During Cardiopulmonary Bypass: Is Repetition Necessary During Open Heart Surgery?...Neema et al. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*2004; 12: 47-52
20. Anderson JAM, Saenko EL. Heparin resistance. *Br J Anaesth* 2002; 88: 467-9.
21. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 346-53.
22. Anderson EF. Heparin resistance prior to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1986; 64: 504-7.
23. Cloyd GM, D'Ambra MN, Akins CW. Diminished anticoagulant response to heparin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 535-8.
24. Jobes DR. Safety issues in heparin and protamine administration for extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 17-20
25. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, et al: Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med* 1991; 151:89.
26. Ferraris VA, Gildengorin VJ: Predictors of excessive blood use after coronary artery bypass grafting: a multivariate analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:492.
27. Owings DV, Kruskall MS, Thurer RL, et al: Autologous blood donations prior to elective cardiac surgery: safety and effect on subsequent blood use. *JAMA* 1989; 262:1963.
28. Love TR, Hendren WG, O'Keefe DD, Daggett WM: Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:508.
29. Cove H, Matloff J, Sacks HJ, et al: Autologous blood transfusion in coronary artery bypass surgery. *Transfusion*

- 1976; 16:245.
30. Lambert CJ, Marengo-Rowe AJ, Leveson JE, et al: The treatment of postperfusion bleeding using epsilon-aminocaproic acid, cryoprecipitate, fresh-frozen plasma, and protamine sulfate. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:440.
 31. Karski JM, Teasdale SJ, Norman PH, et al: Prevention of postbypass bleeding with tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:431.
 32. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, et al: Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:70.
 33. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, et al: Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2252.
 34. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al: Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84:2063.
 35. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *E Engl J Med* 1986;314:1402-1406
 36. Marx G, Pokar H, Reuter H, Doering V, Tilsner V. The effects of aprotinin on hemostatic function during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 467-474
 37. Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640-645
 38. Gibbe J, Ness P, Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 1990;30:741-47
 39. Raanani E, Latter DA, Errett LE, et al: Use of "BioGlue" in aortic surgical repair. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:638.
 40. McCarthy P. Fibrin glue in cardiothoracic surgery. *Transf Med Rev* 1993;8:173-79
 41. Helm RE, Klemperer JD, Rosengart TK, et al: Intraoperative autologous blood donation preserves red cell mass but does not decrease postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1431.
 42. Helm RE, Klemperer JD, Rosengart TK, et al: Intraoperative autologous blood donation preserves red cell mass but does not decrease postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1431.
 43. Blajchman M, Bordin J, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J. Haematol* 1994;86:347-50
 44. Anand A, Feffer S. Hematocrit and bleeding time: an update. *South Med J* 1994;87:299-301

GEBELİK, DOĞUM VE TRANSFÜZYON

Doç. Dr. Recep Has

Gebeliğin fizyolojisi gereği maternal kan volümü 6. haftadan itibaren artmaya başlar ve terme kadar %40-50 oranında artış gösterir (1). Bu artışın majör kısmı plazma volümündedir, birinci trimester en hızlıdır, üçüncü trimester sonlarında yavaşlar ve son haftalarda plato yapar. Eritrosit miktarı 10. haftadan itibaren artmaya başlar ve artış hızı plazmadaki artışa oranla daha yavaştır. Plazma miktarındaki artış 1200 ml iken, eritrosit miktarındaki artış tüm gebelikte 250-450 ml'dir; yani plazma önceki değerlerine göre %50, eritrosit miktarı ise %33 artmıştır (2). Bu nedenle maternal hematokritte göreceli bir düşme gözlenir ve oluşan anemiye gebeliğin fizyolojik anemisi denir. Doğumdan hemen sonra kan kaybına bağlı olarak plazma volümünde 1000 ml azalma görülür. Postpartum üçüncü günde ise ekstraselüler sıvının damar yatağına çekilmesi ile plazma volümünde tekrar 900-1200 ml artış izlenir. Eritrosit volümü ise ortalama 8 hafta içinde gebelik öncesindeki seviyelerine döner (1).

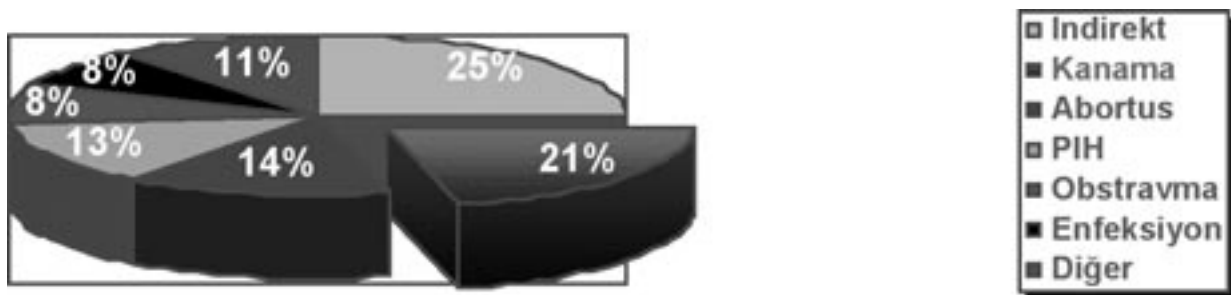
Antenatal kontrollerde her gebe anemi açısından taranmalıdır. Anemi saptanan gebelerde hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri, serum demir düzeyi, ferritin ve periferik yayma gözden geçirilerek aneminin etiyojisi açısından değerlendirilmelidir. Gebelikte görülen anemilerin %95'e yakını demir eksikliğine bağlıdır (3). Demir eksikliğinin en önemli nedeni besinlerle alınan demir miktarının yeterli olmamasıdır. Gebelikte primer önlem için gebelerin yeterli miktarda demir alımının sağlanmasını ve demir takviyesi önerilmektedir. Oral 30 mg elementer demir/gün profilaksisi genellikle yeterlidir. Ancak hemoglobin değeri 9gr/dl hematokrit değeri %27'den az ise anemi konusunda uzman bir hekimin tavsiyesi alınmalıdır. Demir eksikliği anemisinin tedavisi için 60-120 mg/gün elementer demir önerilmektedir (4). Sadece anemiyi düzeltmek için kan transfüzyonuna başvurulmamalıdır. Ağır, semptomatik ve acil durumlarda ise eritrosit süspansiyonu ile hematokrit yükseltilebilir.

Gebelikte trombosit sayılarında da fizyolojik değişiklikler olur. Trombosit sayıları hemodilüsyona bağlı olarak hafif düşer. Trombositlerin boyutları ve hacmi daha büyük olur, daha çabuk tüketilirler ve sayı daha da azalır. Boehlen ve arkadaşları gebelikte trombositopeniyi 2.5 persantil = 116 bin/ml olarak hesaplamışlardır (5). Trombositopeni varlığında da trombosit sayıları 20 binin altına düşmedikçe genellikle spontan kanama riski oluşturmaz. Yine de doğum veya operasyon öncesinde trombosit sayıları 50 binin üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır.

Gebelikte faktör XI ve XIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörlerinde de artış olur. Örneğin fibrinojen düzeyleri normalde 200-400 mg/dl arasındayken, gebelikte terme doğru 300-600 mg/dl' ulaşır (ortalama 450 mg/dl) (6). Bu durum 'hyperkoagulable' bir durum yaratır ve aslında doğumda beklenen kanama için koruyucu bir doğal önlem sayılır. Ancak gebelik ve özellikle lohusalık döneminde tromboz riskinin artmasına da yol açar.

Doğum en kanlı fizyolojik olaydır. Hastane doğumlarının ve kan transfüzyonu olanaklarının yaygınlaşmasına karşın obstetrik kanama anne ölümlerinin en önde gelen nedenidir. Maternal mortalitenin %10-25'inden sorumlu tutulur (Şekil 1). Dünya genelinde yılda 500 binden fazla anne ölümü tahmin edilmektedir ve bu sayının beşte biri kanamaya

Şekil 1: Maternal Mortalite Sebepleri (7)



fiakil 2: 2000 Yılında Maternal Mortalite (8)

Bölge	n/100 bin	Total ölüm	Yaflam boyu risk: 1/
Gelişmiş (AB,ABD,Kanada)	20	2500	2800
Gelişmekte olan	440	527,000	61
Afrika	830	251,000	20
Asya	330	253,000	94
Latin amerika	190	22,000	160
Türkiye	70	1000	480
Tüm dünya	400	529,000	74

bağlanmaktadır (Şekil 2). Kanamadan ölen kadınların 20 katı kadarı da ağır morbiditeye maruz kalmaktadır (9). Ülkemizde de durum farklı değildir; 53 şehir ve 615 hastaneyi kapsayan bir araştırmada maternal mortalite hızı: 49.2 / 100,000 bulunmuş ve en sık iki sebep kanama ve preeklampitik hastalıklar olarak saptanmıştır (10). Bu nedenle doğum hekimleri, kan kaybını çabuk tanımak, miktarını doğru tahmin etmek ve replasman tedavisini iyi bilmek zorundadırlar.

Obstetrik kanamalar antepartum veya postpartum olabilir, sebepleri aşağıda kısaca sıralanmıştır.

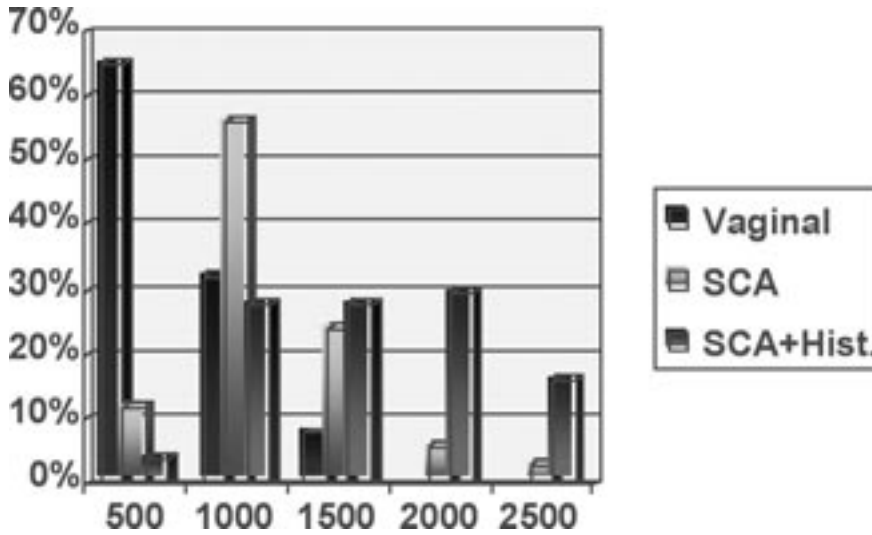
- Gebelikte
 - Erken
 - Abortus
 - Ektopik
 - Mol
 - Geç
 - Ablasyo plasenta
 - Plasenta Previa
 - Uterus rüptürü
- Postpartum
 - Erken dönem
 - Atoni
 - Plasentanın ayrılmaması
 - Epizyotomi ve laserasyonlar
 - Koagulopati
 - İnversiyon
 - Geç dönem
 - Plasenta retansiyonu
 - Subinvolyasyon

Gebelikte meydana gelen kanamaların hiç biri fizyolojik değildir. Aktif travay öncesinde görülen kanlı mukuslu akıntı dışında, serviksten daha yukarıdan kaynaklanan kanamalar çok iyi araştırılmalıdır, çünkü bunların altından genellikle plasenta previa veya ablasyo plasenta çıkar ve hem anne hem de fetusun hayatını tehlikeye sokar. Nedeni açıklanamayan kanamalarda bile gebelik yüksek risk altındadır. Ablasyo plasenta normal yerleşimli plasentanın fetusun doğumundan önce yerinden ayrılmasıdır. Plasenta previadan farklı olarak eksternal hemoraji görülmeyebilir ve içerde toplanan gizli hematoma tüketim koagulopatisini tetikleyerek anne ve fetus için daha büyük riskler yaratabilir.

Terme yakın uterus kan akımı 600 ml/dk civarındadır. Plasentanın ayrılmasıyla birlikte myometriumun kontraksiyo-

nu intervillöz damarları komprese ederek fizyolojik ligasyon etkisi yapar ve kan kaybını azaltır. Plasentanın yerinden tam ayrılamaması veya uterusun yeterince kontrakte olamaması postpartum tehlikeli kanamalara neden olur. Doğum yapan kadınların %5'inde 1000 ml'den fazla kanama meydana gelmektedir (11). Postpartum kanamanın evrensel olarak kabul edilen bir tanımı olmamakla birlikte hematokritte %10'dan fazla düşüşe neden olan kanama, transfüzyon gerektiren kanama veya hemodinamik instabiliteye yol açan kanama olarak değişik şekillerde tanımlanabilir. Belirgin postpartum kanama vaginal doğumların %2-4'ünde, sekiyoların ise %6'sında görülür (12,13). Geleneksel olarak postpartum kanama "doğumun üçüncü devresi tamalandıktan sonra 500 ml kan kaybının olması" şeklinde tanımlanır. Ancak bu tanım çok da mantıklı değildir çünkü normal doğum yapan kadınların yarısı zaten bu miktarlarda kan kaybeder. Pritchard ve arkadaşları normal doğumda yaklaşık 500, sezaryende ise 1000 ml kadar kan kaybı olduğunu göstermişlerdir (Şekil 3). Ancak aynı araştırmacılar, "tahmin edilen" kan kaybı miktarlarının "gerçek kan kaybı"nın yarısı kadar belirtildiğini de saptamışlardır Bu nedenle doğumdan sonra kanayan kadınlar özel dikkatle izlenmelidir. Obstetrik kanamaya neden olan faktörlerin rölatif riskleri şekil 4'te görülmektedir.

Şekil 3. Doğumda Kan Kaybı (14)



Şekil 4. Obstetrik Kanama İçin Risk Faktörleri (>1000ml) (15)

Risk Faktörü	Rölatif Risk
Plasenta Previa	13,1
Ablasyo plasenta	12,6
Plasenta retansiyonu	5,2
Çoğul gebelik	4,5
İndüksiyon	2,2
Epizyotomi	2,1
Makrosomi (>4kg)	1,9
Obezite	1,6

Normal gebe kadınlarda kan volumü genellikle %30-60 (1500-2000 ml) artar (1). Gebeler normal doğum sonrasında 500-1000ml miktarındaki kan kayıplarını genellikle tolere ederler. Gebeliğin fizyolojisi nedeniyle artmış olan kan miktarları kaybedilene kadar hematokrit değerleri doğumdan sonra düşmez, hatta bazen yüksek bile bulunabilir. Eğer postpartum hematokrit, doğumhaneye girişte saptanan hematokrit düzeyinden düşük bulunuyorsa kan kaybı her %3 hematokrit düşüşü için fizyolojik hipervolemi +500 ml. olarak hesaplanmalıdır. Ortalama postpartum hematokrit dü-

şüşü normal doğumdan sonra %2.6, sezaryenden sonra ise %4.3 civarında bulunmuştur (12,13). Doğum şeklinin kan transfüzyonu gereksinimi ile ilişkisi: şekil 5'de görülmektedir. Ağır preeklampitik veya eklampitik kadınlarda gebeliğin fiyolojik hipervolemisi olmayabilir. Bu nedenle bu gruptaki kadınlar kanamaya karşı daha az toleranslıdır. Ağır pre-eklampsili kadınlarda volüm ve kan replasmanı çok daha hayati önem taşır.

Şekil 5: Doğum Şeklinin Kan Transfüzyonu Gereksinimi ile İlişkisi (15)

Doğum şekli	Transfüzyon gereksinimi (%)
Spontan vaginal	0.9
Asiste makat	1.7
Vakum	3.1
Elektif sezaryen	3.9
Makat ekstraksiyonu	4.6
Forseps	4.9
Rotasyonel forseps	6.2
Acil sezaryen	6.3

Kanamalı Hastaya Yaklaşım

İlk yapılması gereken yardım istemek, duruma müdahale edebilecek uygun ekip ve ekipmanı toplamaktır. Hastanın vital bulguları değerlendirilmeli, hızla nabız, kan basıncı, vücut ısısı ve solunum sayısı değerlendirilmelidir. Akut kan kaybındaki klinik bulgular şekil 6'da görülmektedir. Damar yolu açılmalı, hastadan kan alınarak hemoglobin, hematokrit, trombosit, PT, aPTT, INR, kan grubu ve Rh tayini için laboratuara gönderilmelidir. Bunu takiben pıhtılaşma testleri yapılmalıdır. İdrar çıkışını takip amacıyla foley sonda takılır. Bu arada kan kaybı miktarı belirlenir ve etyoloji bulunmaya çalışılır. Volüm replasmanı için kristalloidler tercih edilir ve uygun kan ürünü replasmanı yapılır. Etolojiyi araştırırken antepartum kanamalarda önce spekulumla vaginal muayene yapılır ve kanamanın kaynağı, miktarı ve rengi değerlendirilir, sonra ultrason ile plasentanın lokalizasyonu ve görünümü incelenir ve previa veya ablasyo plasenta olup olmadığına bakılır. Bu arada fetal kardiyak aktivite mutlaka değerlendirilmelidir.

Şekil 6: Akut Kan Kaybında Klinik Bulgular

Kayıp (ml)	%	Klinik bulgular
500	10	Yok.
		Seyrek olarak vasovagal senkop
1000	20	Hafif postural hipotansiyon, egzersizle taşikardi
1500	30	Postural hipotansiyon, taşikardi, düşük nabız basıncı
2000	40	Kardiak output ve kan basıncı normalden az, yatarken bile hava açlığı var, nabız hızlı ve zayıf, cilt soğuk ve nemli
2500	50	Laktik asidoz ve ölüm

Postpartum kanamalarda ise önce uterus tonusu değerlendirilir, bimanuel masaj ve kompresyon uygulanır, koagulum varsa boşaltılır. Bimanuel uterus kompresyonunda vaginadan sokulan el ile uterusun ön yüzüne, yukarıdaki elle de arka yüzüne masaj uygulanır. Bu arada oksitosin veya misoprostol uygulanır. Ardından vagina ve kolum laserasyonlar açısından incelenir. Plasenta ve eklerinin bütünlüğü değerlendirilir, gerekirse küretle kavite kontrol edilir. Aşağıda kanamalı hastaya yaklaşım kısaca özetlenmiştir:

Kanamalı Hastaya Yaklaşım

- Yardım iste!
- Kadının durumunu hızlıca değerlendir
 - Vital bulguları monitorize et (TA, nabız, solunum, ısı)
- Şok bulguları?
- Oral sıvı verme
- Damar yolu aç
- Kristalloid ver
- Kan kaybı miktarını hesapla
- Foley sonda tak
- 6–8 L /dk oksijen ver
- Uterusu kontrol et, masaj ve kompresyon uygula, pıhtıları boşalt
- Vagina ve serviksi kontrol et
- Plasenta ve eklerini kontrol et
- Şüphe varsa kavum kontrolü yap

- Oksitosin, misoprostol ver
- Operasyona hazırlık yap

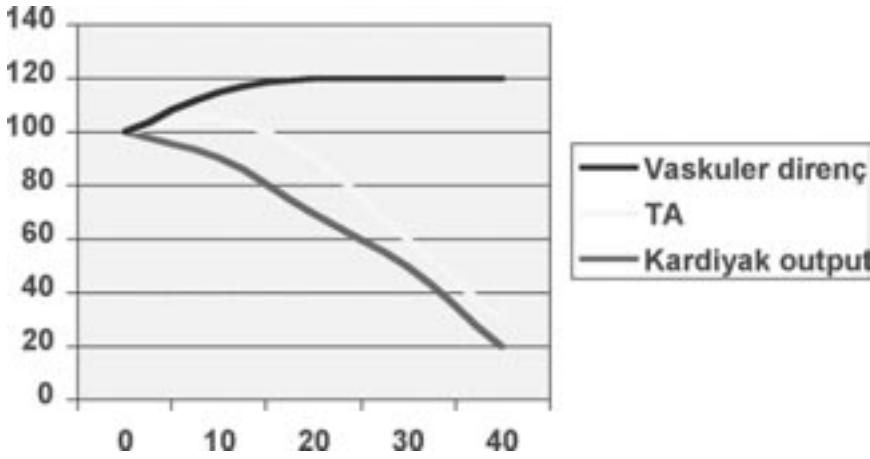
- Laboratuvar tetkikleri iste
 - Hb,Htc, trombosit sayımı
 - Kan gurubu, Rh tayini
 - Koagulopati ve pıhtılaşma testleri yap
 - Serum elektrolitleri, kreatinin ve kan pH'sını değerlendir
- Sıvı replasmanı yap
 - Kristalloid
 - NaCl 0.9%
 - Ringer laktat
 - Kolloid
 - Albumin, dextran, jelatin, hidroksietil starch solusyonları, plazma

Akut kanamalarda kanamanın masif olduğu başlangıçta anlaşılabilir. Hastanın sistemik vasküler direnci artarken kan basıncı ve kardiyak output azalacak ve sonunda dekompanse olacaktır (Şekil 7). Hastanın nabız ve sistolik kan basıncı değerine göre şok indeksi hesaplanarak kan kaybının miktarı tahmin edilebilir. (Şok indeksi= Nabız/Sistolik kan basıncı). Şok indeksi=1 olduğunda nabız sayısı sistolik basınca eşitlenmiş demektir ve kan kaybı yaklaşık %20-30 civarındadır. Bunun ötesinde hayati tehlike başlar ve %30-40 kan kaybı olduğunda şok bulguları görülür.

Yukarıda sıralanan önlemler alındıktan sonra durumu stabilize edilemeyen hastalarda kan transfüzyonu endikasyonu doğabilir. Hayati tehlikeye sokan akut kan kayıpları dışında replasman gerektiğinde hastaya sadece gereksinim duyulan eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma gibi kan komponentleri verilmelidir. Kan transfüzyonunda amaç:

- Volüm kaybını

fiakil 7: Kan Kaybı İle Sistemik Vasküler Direnç, Kan Basıncı ve Kardiyak Output Arasındaki İlişki



- Oksijen taşıma kapasitesini
- Koagülasyon bozukluklarını
- Metabolik bozuklukları
- Plazma onkotik basıncını düzeltmek

Yani "eksilene yerine koymak"tır. Bu nedenle transfüzyon kararı verirken şunlar iyi düşünülmelidir:

- Gerçekten transfüzyon endikasyonu var mı?
- İhtiyaç duyulan komponent hangisi?
- Kaç ünite transfüzyon yapılmalı?
- Kan komponentinin hastaya yararları ve zararları ne olacak?

Komponent kullanmanın yararları:

- Sadece ihtiyaç duyulan yerine konur
- Yan etki azalır
- Bir ünite kandan birkaç hastaya yetecek komponent elde edilir

Eritrosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonu

- Hb <8 g/dl, Htc < %24 ve
 - Hasta semptomatik
 - Taşikardi, kısa ve sık soluma, senkop, angina pectoris
 - Akut kan kaybı
 - Akut hipoksi bulguları
 - Acil operasyon planlanıyor

Trombosit süspansiyonu kullanma endikasyonları

- Yaşamı tehdit eden kanamalar
- Trombositopeni (<20 bin)
- Aspirin kullanımı (<50 bin)
- Operasyon (<50 bin)
- Herediter trombosit fonksiyon bozuklukları

TDP endikasyonları

- DIK
- Tüketim/dilüsyonel koagulopati
 - Fibrinojen < 100 mg/dl
 - PT ve PTT normalin 1.5 katı
- Pıhtılaşma faktörleri eksikliği

- Diğer
 - Warfarine bağlı kanama
 - Trombotik trombositopenik purpura
 - Plazma protein C, S ve antitrombin III eksikliği

Obstetrikte tam kan kullanımı gerektiren durumlar hayati tehlikeye sokan masif kanamalardır.

Masif Kanama

- 150 ml/dk ve üzerindeki kanama
- 3 saat içinde kan hacminin %50'sinin kaybı
- 24 saat içinde total kan hacmine eşit miktarda kanama
 - 10 ünite tam kan
 - 20 ünite eritrosit süspansiyonu

Masif kanamalarda kullanılması gereken kan "taze tam kan" dır. Yani en az 4 günlük kan olmalıdır. Hatta hiç buzdolabına girmemiş taze kan transfüzyonunun daha etkili olduğunu savunan yakın tarihli çalışmalar vardır. (16)

Masif kanamalarda tam kan ne zaman kullanılmalıdır?

- 3-4 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ve sıvı replasmanına rağmen hastanın hemodinamik dengesi stabil hale gelmiyorsa
- Kan kaybı, total kan hacminin %25-30'u ise
- 1500-2000 cc akut kan kaybı olmuşsa
- Kanama 150 ml/dk'dan fazlaysa

Kan transfüzyonu yapılırken transfüzyon pratiğindeki temel ilkelere uyulmalıdır:

- Geniş çaplı iğneler kullanılmalı
- Verilmeden önce 2 dakika çalkalanmalı
- Uygun filtre seçilmeli
- Hasta bilgilendirilmeli
- Yatak başında hasta ve komponent tanımlamaları tekrar gözden geçirilmelidir
 - Hasta adı, komponent, kan grubu, pretransfüzyon testler, son kullanma tarihi, order
- İçine herhangi bir ilaç veya sıvı katılmamalı
- Akışını hızlandırmak için dilüsyonu isteniyorsa sadece % 0.9 NaCl veya %5 lik albümin kullanılmalıdır
- Diğer sıvılara "saplama" şeklinde verilmemelidir
- Isıtmaya gerek yok
- Transfüzyonun ilk 5-10 dakikası yavaş yapılmalıdır
- Transfüzyon boyunca hastanın vital bulguları takip edilmelidir

Kanamalı Hastaya Sonraki Yaklaşım

- Kanama durduktan sonra:
 - IV sıvıya devam (1 L / 6 st)
 - Oksijen (6-8 L/dk)
 - Hb, Htc, trombosit sayımı
 - Gerekirse fibrinojen, FDP, pıhtılaşma testleri
 - Serum elektrolitleri, kreatinin ve kan pH'sı
- 24 saat sonra:
 - Hb, Htc:
 - Hb 7 g/dL veya Htc 20% altındaysa:
 - Demir 120 mg oral
 - Folik asit 400 mcg en az 3 ay verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1) Whittaker PG, MacPhail S, Lind T: Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 88:33, 1996
- 2) Pritchard JA, Adams RH: Erythrocyte production and destruction during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 79:750, 1960
- 3) Zuspan FP, Long WN, Russell JK, et al: Anemia in pregnancy. *J Reprod Med* 6:13, 1971.
- 4) Centers for Disease Control: CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR* 38:400, 1989
- 5) Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, De Moerloose P: Platelet count at term pregnancy: A reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 95:29, 2000
- 6) Lockitch G: Clinical biochemistry of pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 34:67, 1997.
- 7) Understanding the Causes of Maternal Deaths. UNFPA, 2001
- 8) World Health Organization, 2004
- 9) Drife J 1997 Management of primary postpartum haemorrhage. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 104:275–277
- 10) Maternal mortality rate and causes of maternal deaths; from the hospital records in Turkey. B. G. Dogan. 131st Annual Meeting of APHA, 2003
- 11) Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, Wiggins KM: Blood volume changes in pregnancy and the puerperium, 2. Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section, and cesarean section plus total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 84:1271, 1962
- 12) Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 69
- 13) Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 77.
- 14) Williams Obstetrics 22. Baskı, s; 824
- 15) Stones RW. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1993
- 16) Repine TB. The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J. Trauma* 2006; 60; 59-60

ÖZEL TRANSFÜZYON UYGULAMALARI - 3

- Panel -

Oturum Baflkan: *Prof. Dr. Zümrüt Uysal*

Panelistler: *Prof. Dr. Duran Canatan*
Prof. Dr. Gülyüz Öztürk
Yrd. Doç. Dr. Fevzi Altuntafl

KRONİK ANEMİLERDE TRANSFÜZYON

Prof. Dr. Duran Canatan

Anemileri etiyolojik olarak sınıflandırdığımız da sürekli transfüzyon gereksinimi olan kronik anemileri daha net olarak tanımlayabiliriz.

I- Kırmızı Küre Yapımında Bozulma

A. Demir, folik asit ve B12 vitamin eksikliklerine bağlı oluşan anemiler

- Diyetle eksik alınma; Demir (Fe), B12
- Artmış gereksinim; Büyüme (Fe), Hemoliz (Folik asit)
- Azalmış absorpsiyon; B12-Fe eksikliği, malabsorpsiyon; Folik asit, Fe
- Artmış kayıp; Akut Hemoraji (Fe), Kronik (Fe)

B. Kemik iliği Yetmezliği

1) Tek hücre dizisinde eksiklik

- I- Konjenital red cell aplazi: Diamond-Blackfan Anemisi
- II- Edinsel red cell aplazi

2) Tüm hücre dizisinde eksiklik

a- Yapısal

- Fanconi Aplastik Anemisi: Multipl konjenital anomali, kromozom kırıkları
- Ailesel anomalisiz: Aile öyküsü (+), konjenital anomali yok
- Diskeratozis Konjenita: Belirgin mukozal ve cilt anomalileri

b- Edinsel

1. İdiopatik: PNH,

2. Sekonder: İlaç, enfeksiyon, toksin ve diğerleri

C. Dishemopoetik Anemi (Azalmış Eritropoez, Azalmış Fe Tüketimi)

- 1- Enfeksiyon: Sistemik hastalık belirtisi
- 2- Renal yetmezlik,
- 3- Hepatik hastalık,
- 4- Yaygın malignansi,
- 5- Konnektif doku hastalıkları,

II. Kan Kayıplar: Gizli veya Aflikar

III. Hemolitik Anemiler

a. Korpüsküler

- 1) Membran defektleri: Sferositoz, Eliptositoz

- 2) Enzimatik defektler: Pirüvatkinaz, G6PD
- 3) Hemoglobin defektleri: Talasemiler, hemoglobinopatiler
- 4) Konjenital Diseritropoetik Anemiler

b. Ekstrakorpüsküler

1. İmmün

a) İzimmün

b) Otoimmün

2. Non immün (idiyopatik, sekonder)

Kronik Anemilerde Transfüzyon

I-A: Demir, folik asit ve B12 vitamin eksikliği sonucu gelişen anemilerde klinik yakınmalar derin anemi oluşmadıkça gelişmez, derin anemi olmadıkça hastaya transfüzyon endikasyonu yoktur. Eksik olan madde yerine konarak tedavi yöntemine gidilir. Ancak Hb: 7-5 gr/dl arasında ve hastada kardiyak yetmezlik var ise eritrosit süspansiyon (ES) transfüzyonu yapılır, Hb 4 gr/dl altında ise yine transfüzyon yapılarak hastanın klinik yakınmaları düzeltilir.

I-B: Kemik iliğinin tek seriyi tutan Diamond Blackfan anemisi veya tüm serileri tutan Fanconi Aplastik Anemisi gibi yapısal eksikliklerinde primer tedavi hemopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), sekonder olarak Steroid ve androjen tedavileri yanında büyüme faktörleri ile tedavi edilir. Bu tedaviler yanında destek tedavisi olarak Hb 7 gr/dl altına düştüğünde ES transfüzyonu yapılır. Edinsel aplastik anemilerde ise yine durum aynıdır.

Kemik iliğini tutan başta lösemi ve nöroblastoma gibi hastalıklar yanında diğer infiltratif hastalıklarda da, primer hastalığın tedavisi yanında destek tedavisi olarak Hb 7gr/dl altına düştüğü zaman ES transfüzyonu yapılır.

I-C: Altta yatan sistemik hastalıklara bağlı hem eritropoezin bozulduğu hem de demir alımının yetersiz olduğu dis-hemopoetik anemilerde ise, altta yatan hastalığın tedavisi yanında hastanın anemiye bağlı oluşan klinik yakınmalarını düzeltmek amacı ile Hb 7-8 gr/dl altına düştüğü zaman ES transfüzyonu verilmesi uygundur.

II. Kan kayıpları gizli olduğu zaman demir eksikliğine yol açar, demir tedavisi ile düzeltilir, ancak yoğun kanamalarda ise yoğun transfüzyon tedavisi uygulanır. Öncelikle kristalloidler, sonra ES ve Taze donmuş plazma (TDP) ve 4 üniteye rağmen klinik tablo düzelmezse tam kan transfüzyonuna başlanır.

III. Korpüsküler nedenlere bağlı gelişen hemolitik anemiler esas kronik anemileri oluşturur.

Hemolitik Anemi Klinik Bulguları

1. Etnik faktörler :Orak hücre anemisi; siyah ırkta, Talassemia; Akdenizlilerde, G6PD;Yahudilerde
2. Yaş faktörleri :Yenidoğanda sarılık; anemi, Rh uygunsuzluğu
3. Ailede anemi; sarılık, safra kesesi taşı öyküsü
4. Retikülositozisle beraber yineleyen anemi veya ısrar eden anemi
5. Hematiniklere yanıt vermeyen anemi
6. Yineleyen veya ısrar eden indirekt hiperbilirubinemi
7. Splenomegali
8. Hemoglobinüri
9. Safra taşları
10. Kronik bacak ülserleri
11. İlaçlara bağlı anemi ve hemoglobinüri oluşması
12. Kardiorespiratuar distres siyanozu

1. Eritrosit membran defektlerinden en sık karşılaşılan Herediter sferositoz ve eliptositozdur. Her ikisinde de ağır aplastik ve hemolitik krizler oluşmadıkça transfüzyon endikasyonu yoktur, düzenli folik asit desteği sağlanır. Ağır ve orta klinik tiplerinde splenektomi yapılır. Aplastik ve ağır hemolitik krizlerde Hb:7gr/dl altına düştüğü zaman ES transfüzyonu uygulanır.

2. Eritrosit enzim defektlerinden en sık Piruvat kinaz (PK) ve Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G-6PD) eksikliği gö-

rılmektedir.

PK, Embden-Meyerhof yolunun en önemli enzimidir, nonsferositik hemolitik anemi tablosu ile seyrederek, folik asit desteği sağlanır, ağır hemoliz olduğunda ES transfüzyon yapılır, gerekir ise splenektomi uygulanır. Bazı tipleri düzenli transfüzyona bağımlılık gösterir.

G6PD, Pentoz – fosfat yolunun ilk ve önemli enzimidir. G6PD varyantları, Dünya Sağlık Örgütü tarafından varyant tipi, enzim düzeyi ve hemoliz durumuna göre Uzakdoğu, Akdeniz, A- ve B tipi olarak sınıflandırılmıştır. Klinik olarak olarak, Yenidoğan sarılığı, ilaçlara bağlı hemoliz favizm ve nonsferositik hemolitik anemi tablosu şeklinde seyrederek. İlaçlardan kaçınmak gerekir. Akut hemolitik ataklarda Hb 7 gr/dl altında ise veya Hb 7-9 gr/dl fakat hemoglobüri devam ediyorsa, ES transfüzyonu uygulanır. Kronik non sferositik anemilerde Hb 8-10 gr/dl sağlanacak şekilde transfüzyon yapılır, gerekirse splenektomiye gidilir.

3. Hemoglobin defektleri talasemi sendromları ve anormal hemoglobinler olarak ayrılır.

Talasemi Sendromları; Talasemi sendromları a-talasemiler, b-talasemiler, db-talasemiler, g-talasemiler, d-talasemiler, egdb- talasemiler ve Herediter Persistent Fötal Hemoglobin (HPFH) olarak tanımlanır

Alfa Talasemiler:

1. **Sessiz Talasemi** (alfa-talasemi-2): Tek gen delesyonu olan bu kişilerde tüm hematolojik parametreler normaldir,

2. **Talasemi Talasemi** (alfa-talasemi-1): Çift gen delesyonu olan bu kişilerde hafif düzeyde anemi görülebilir.

3. **Talasemi intermedia (Hb H Hastalığı):** Üç gen delesyonu bu kişiler geniş bir spektrum gösterir. Hb H hastalığının farklı genetik formlarından dolayı bazı hastalık tiplerinde, Hb H/Hb Constant spring formu gibi, zaman zaman transfüzyon gereksinimi olur.

4. **Talasemi Major: (Hb Barts Hidrops Fötalis veya Hb H Hidrops Fötalis):** Hb Barts Hidrops Fötalis'te intrauterin transfüzyon yapılır. Bebek canlı doğarsa düzenli transfüzyon ile yaşam devam eder. Hb H Hidrops Fötaliste bebekler anemik doğar, transfüzyona bağlı olarak yaşamlarını sürdürebilirler.

Beta Talasemiler

1. **Sessiz Talasemi:** Tüm hematolojik parametreleri normal.

2. **Talasemi Talasemi:** Zaman zaman anemi tablosu görülebilir. Dominant tipte belirgin bazofilik stipling yanında zaman zaman transfüzyon gereksinimi olabilir.

3. **Talasemi intermedia:** Moleküler ve klinik olarak çok geniş bir yelpaze içindedir. Thalassaemia majora yakın olanlar tip 1 veya ağır form olarak tanımlanır, Hb düzeyleri 7-10 gr/dl arasında değişir, splenomegali, kemik değişiklikleri, gelişme geriliği ve extramedüller hematopoez belirgin olduğu için sık transfüzyon gereksinimi duyarlar. Tip 2 veya hafif seyirli tiplerinde Hb 8-10 gr/dl civarında, gelişme normal, hafif düzeyde splenomegali ve kemik değişiklikleri olduğu için transfüzyon gereksinimi yoktur.

4. **Talasemi Major:** Talasemi Majorda hastanın genotipine, Hb F düzeyine, tedaviye başlangıç yaşına, başlangıç Hb düzeyine, dalak büyüklüğüne ve gelişme geriliğine göre Tip 1 veya ağır form ve tip 2 veya hafif form olarak iki gruba ayrılır

Talasemide Tanı Yöntemleri

1. Eritrosit indeksleri
2. Hemoglobin elektroforezi
3. Hemoglobin varyant analizi
4. İzoelektrik fokus
5. Globin zincir analizi
6. DNA analizi

Talasemide Tedavi Prensipleri

1. Düzenli kan transfüzyonları: Yaşamı uzatır, anemi komplikasyonlarını ortadan kaldırır, kemik iliği hiperaktivitesini önler, normal büyüme ve gelişmeyi sağlar.
2. Splenektomi: Hipersplenizmi gelişmiş olgularda uygulanır. Düzenli ve yeterli transfüzyonlarla endikasyon ileri yaşlara ertelenebilmektedir.

3. Şelasyon tedavisi: Demir birikimini azaltarak yaşam kalitesini ve süresini artırır.
4. Komplikasyonlarının izlemi ve tedavisi: Kardiyak, endokrin ve hepatik sorunlar morbidite ve mortalite nedenidir. Komplikasyonların izlemi, erken tanı ve tedavi olanağı sağlar.
5. Psikolojik destek: Tüm kronik hastalarda olduğu gibi çok önemlidir. Ayrıca şelasyon tedavisine uyumu arttırarak prognozu etkiler
6. Kemik iliği nakli: Günümüzde hastalısız yaşam için tek şanstır. Doku grubu uygun kardeş donör gereği vardır. Doku grubu tam uygun akraba olmayan donörlerden nakiller de bildirilmektedir.
7. Gen nakli: Gelecekte umut edilen bir tedavidir.

Talasemide Transfüzyonun Amacı: Anemiye önlemek ve yeterli Hb düzeyi ile inefektif eritropoez baskılamaktır. İnefektif eritropoez baskılanarak buna bağlı oluşan anemi, ekstramedüller hematopoez, kemik hastalıkları (kozmetik deformiteler ve patolojik fraktürler), artmış gastrointestinal demir Emilimi, hepatosplenomegali, katabolik durum (artmış oksijen ve enerji gereksinimi) ve gelişme geriliği gibi komplikasyonlar önlenir. Talasemi majorda transfüzyon yapılmaz ise ölüm yaşı ortalama 7 yıl, yalnız transfüzyon ile ortalama 20 yıl, düzenli transfüzyon ve şelasyon ile normal yaşam sürer.

Talasemide Transfüzyon Zamanı: Tanı konduğu zaman Hb: 7gr/dl altında ise hemen transfüzyon başlanmalıdır. Hb:7 gr/dl üzerinde fakat büyümede duraklama, kemik değişiklikleri ve dalakta hızlı büyüme olursa yine transfüzyon başlanır. Hb 7.5-11.5 gr/dl arasında iken beklenebilir. Hb:8 gr/dl civarında korunuyor, hastanın durumu iyi ise talasemi intermediya yakın mutasyon olabilir, izlemek uygundur.

Önerilen Transfüzyon Hedefleri: Talasemide düzenli transfüzyonlarla Hb:10.5, Hct:%34 üzerinde tutarak, inefektif eritropoez baskılanır. Post transfüzyon Hb:14 gr/dl aşmamalıdır. Eğer bu değer üzerine çıkılırsa kan viskozitesi artar, doku oksijenizasyonu azalır, tromboz riski artar ve kan tüketimi artar.

Transfüzyon Miktarı: Transfüze edilecek olan eritrosit süspansiyonunun hematokriti %75 civarında ise, Hb düzeyini 1 gr/dl artırmak için 3 ml/kg eritrosit süspansiyonu gerekir. Genelde 10-15 ml/kg Eritrosit süspansiyonu önerilmektedir. Kardiyomyopatiye yada Hb:5 gr/dl altında olan hastalarda eritrosit süspansiyonu 5 ml/kg verilmeli ayrıca transfüzyon sırasında 1-2 mg / kg Furosemid uygulanmalıdır.

Transfüzyon Yeterliliğinin Takibi:Transfüzyon öncesi periferik yaymada her 100 beyaz küre sayısına karşılık çekirdekli eritrosit sayısı 5 altında ve normal gelişme sağlanmış ise, yıllık kemik grafileri takibinde kemik iliği alanı genişlememiş ise transfüzyon uygulaması başarılıdır.

Yıllık Transfüzyon İzlemi: Her defasında verilen kırmızı küre (KK) miktarı, her transfüzyon öncesi ve sonrası Hb düzeyi, yıllık ortalama Hb düzeyi kayıt edilir, KK miktarı ml/kg hesaplanır, eğer 200 ml/kg/yıl aşmış ise nedeni araştırılmalıdır.

Artmış Kan Tüketimi: Büyük dalak,hipersplenizm, otoimmün hemolitik anemi ve multipl antikorların varlığı düşünülmelidir.

Anormal Hemoglobinler

Dünyada bugüne kadar 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup, yaklaşık 2/3 si klinik olarak önemlidir. Anormal hemoglobinlerin %90'ı alfa, beta, delta veya gama zincirindeki tek aminoasit değişikliğinden kaynaklanır. Dünyada hemoglobinopatilerin sıklığı %5.1, yaklaşık 266 milyon taşıyıcı bulunmaktadır. Halk sağlığı sorunu olan anormal hemoglobinlerin başlıcaları HbS, HbE, HbD, HbC ve HbO-Arab dır.

Orak hücre sendromları HbS ile beraber olan bir grub hastalığı tanımlamaktadır. Orak hücre anemisi (OHA) ise HbS in homozigot şeklini tanımlar. HbS, beta zincirinin NH₂ ucunda 6.amino asidi olan Glutamin yerine Valin geçmesi ile yani baz düzeyinde GAG yerine GTG gelmesi ile oluşur

OHA nin temel bulguları kronik hemolitik anemi ve iskemik doku hasarına yol açan ağrılı (vazookluziv) krizdir. Tüm dokular ve organlar risk altında iseler de, venöz sinüslerde yavaş kan akımından, azalmış pH ve oksijen basıncından dolayı dalak, böbrek, kemik iliği daha risklidir. OHA de aplastik, hemolitik ve vazookluziv krizler olmak üzere üç tip kriz vardır.

Hematolojik olmayan bulgular:

1. Gelişme geriliği
2. Kemik ve eklem anormallikleri:Ağrı, Salmonella enfeksiyonu, El-ayak daktilitis, aseptik nekroz, Osteoporoz, Artropatiler
3. Genitoüriner: Renal papiller nekroz, Priapizm
4. Karaciğer-dalak:Otosplenektomi, Splenik sekestrasyon, Hepatomegali, Kolelithiazis
5. Kardiopulmoner:Kardiomegali, Kalpte üfürümler, Akut Göğüs Sendromu
6. Santral Sinir Sistemi: İnme, Konvulsionlar, Koma
7. Göz:Retinal hemoraji, Skleralarda ikter
8. Cilt: Bacak ülserleri

OHA Tanı

1. Öyküde; ırkı, geldiği yöre, aile öyküsü,yakınmalarının başlangıcı tetikleyen etkenler değerlendirilir.
2. Fizik incelemede solukluk, ikter, splenomegali, enfeksiyon bulgular, organlarda ve iskelet deformite bulguları değerlendirilir.
3. Tam kan sayımında normokrom normositer tipte anemi yanında lökositoz ve trombositoz olabilir, retikülosit sayımı %5-20, periferik yaymada orak hücreler dikkati çeker.
4. Oraklaşma veya solubilitate testi yapılabilir.
5. Hemoglobin S miktarı; sellüloz asetat elektroforezi (pH 8.4) veya agaroz jel elektroforezi (pH 6.0-6.5), izoelektrik fokus (IEF) veya yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) ile ölçülür.

OHA'nin Tedavisinde Temel Prensipler; HbF yapımını artırmak, HbS solubilitatesini veya oksijen affinitesini değiştirmek, orak hücrelerin mikrovasküler bölgede tutulmasını azaltmak, ve anormal orak hücre genini değiştirmektir. **Hb F yapım:** Oraklaşmada en önemli Hb S polimerizasyonudur, HbF yükselmesi hücre içi Hb S polimerizasyonun azalmasına yol açar. Hb F yapımını artıran ilaçların başında Hidroksiüre (HU) gelmektedir.

Eritrosit Solubilitatesini Etkileyen İlaçlar: Clotrimazol, Gardos kanal inhibisyonu ile Mg pidolate K:Cl transport inhibisyonu ile hücre dehidratasyonunu engelleyen ilaçlardır **Orak hücrelerin mikrovasküler bölgede tutulmasını azaltmak:** Anti von Willebrand faktör, Anti adhezyon antikorları, anti-integrin reseptörleri gibi bir çok anti adhezyon molekülleri, sulfalazin,floroc gibi endotel aktivasyon inhibitörleri araştırılmaktadır.

Transfüzyon: OHA li hastalarda transfüzyon iki farklı amaçla yapılmaktadır.

1. KK lerin oksijen taşımalarını sağlamak amacı ile basit transfüzyon:
 - a. Dispne, postural hipotansiyon, kalb yetmezliği, anjina veya serebral disfonksiyonu olan ağır anemili hastalar
 - b. Splenik veya hepatik sekestrasyon krizi nedeni ile Hb ve Hct de ani düşme
 - c. Eritroid hipoplazisi veya aplazisi nedeni ile Hb 5 gr/dl veya Hkt %15 altına düşmüş hastalar
2. Hb S içeren eritrositleri azaltarak mikrovasküler çevreyi düzeltmek için yapılan eritrosit exchange transfüzyonu;
 - a. İnme veya geçici iskemik ataklar gibi hayatı tehdit eden serebrovasküler olaylar
 - b. Arterial hipoksi sendromu (yağ embolizasyonu)
 - c. Akut ilerleyici akciğer hastalığı
 - d. Tedaviye yanıt vermeyen priapizm
 - e. Genel anestezi için hazırlık

Konjenital Diseritropoetik Anemiler (CDA)

İnefektif eritropoezis (intrameduller KK ölümü) ve kemik iliğinde artmış sayıda metinükleotid KK'lerle karakterize bir grup hastalıktır. Klinik olarak, Kronik anemi; kronik veya intermitant hiperbilirubinemi, kırmızı küre yaşamı kısaltmıştır,aşırı demir birikimi olur ,hemosideroz ve hepatik siroza yol açar.Granülopoez ve trombopoez normaldir. Tedavide; Splenektomi , çok ağır olgularda; gerektiği durumlarda ES transfüzyonu yapılır.

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH)

Kronik intravasküler hemoliz, Hemoglobinüri, Abdominal ağrı, Tromboz, Pansitopeni, Kemik iliği hiposelüler, Şe-

ker – su testi ve Ham's asidifiye testi pozitifdir. Tedavide; HKHT, İmmün supresyon, hemopoetik büyüme faktörleri ve antikoagülan, demir, folat desteği ve gerektiğinde ES transfüzyonu yapılır.

Otoimmün Hemolitik Anemiler: Soğuk, sıcak ve soğuk-sıcak olmak üzere üç tip antikorlar sonucu oluşur.

Otoimmün hemolitik anemiye neden olan hastalıklar :İnfeksiyonlar, Otoantikör yapan sistemik hastalıklar, İmmün yetmezlik sendromları ve malignitelerdir.

Klinik olarak; ciddi, hayatı tehdit eden durum vardır. Ani başlayan solukluk,sarıklık ve koyu idrar yapma, splenomegali vardır.

Laboratuvar bulguları; Hemogloblin çok düşük olabilir, Periferik yaymada sferositler, polikromazi, makrosit, otoaglutinasyon, Nötropeni ve trombositopeni, artmış OFT ve otohemoliz testi, Direk coombs (+), Hiperbilirubinemi, Hemogloblinüri, artmış idrar ürobilinojen durumu vardır.

Tedavi: Kortikosteroidler, İmmünglobulin, İmmüsupresif ajanlar, alkile edici ajanlar,pürinler, Splenektomi, Plazmaferez veya ET ve gerektiğinde ES transfüzyonu uygulanır.

Kronik Anemi Transfüzyonda Prensipler

1. Transfüzyon öncesi hasta kan grubu ve subgrupları mutlaka bakılmalıdır.
2. Çok sayıda transfüzyon almış hastalarda antikör taraması ve tanımlaması yapılmalıdır.
3. Pre ve post transfüzyon Hb, Hematokrit mutlaka bakılmalı, ortalaması 12.5 gr/dl olacak şekilde transfüzyon düzenlenmelidir.
4. Hastanın durumuna göre 2-6 hafta ara ile verilmelidir.
5. Taze eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. Beklemiş kanlarda 2-3 DPG düzeyi ve oksijen taşıma kapasitesi azalır.
6. Transfüzyon hızı 2 saatte gidecek şekilde verilmelidir. Bakteriyel kontaminasyon açısından transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir, bu ılıman iklimler de daha önemlidir. Kardiomyopati ya da Hb:5 gr/dl altında olan hastalarda eritrosit süspansiyonu , transfüzyon hızı 2 saati geçmemelidir.
7. Transfüzyon lökosit filtresi ile yapılmalıdır. Lökosit filtrelerinden BK yi 5×10^6 /dl uzaklaştıracak, Log4 filtreler tercih edilmelidir. Son yıllarda yatak başı filtreler yerine depo öncesi filtreler tercih edilmelidir, pahalı olmasına rağmen en ideal yöntemdir.

Dekompanse Anemi

Anemide Kompensatuar Mekanizmalar: Kanda Hb azaldığı zaman kanın oksijen taşıma kapasitesi azalır, dokulara giden oksijen miktarı azalır ve dokularda hipoksi oluşur. Bu aşamada organizma mevcut Hb ni en ideal kullanmak için bazı kompensatuar mekanizmaları harekete geçirerek dokuların hipoksik kalmasını önlemeye çalışır.

- a. Eritrositler tarafından dokulara verilen Oksijen miktarı artırılır, bunu 2,3- difosfogiserat düzeyini artırarak oksijen disosiasyon eğrisi sağa kayar.
- b. Kanın dolaşım hızı ve kalb debisi artar, kalbin atım hacmi ve kalb hızı artarak, periferik vasküler direnç azalarak sağlanır.
- c. Total kan hacmi, plazma hacminin artırılmasıyla veya normale yakın düzeyde tutularak sağlanır. Akut kan kayıplarında dokulardan çıkan sıvı hızla dolaşıma geçerek kan hacmi artırılır.
- d. Kan akımı düzenlenir, kan akımı oksijen gereksinimi az olan yerlerden oksijen gereksinimi fazla dokulara yöneltilir. Beyinde kan akımı artırılırken deride azaltılır.

Dekompanse Anemi Tanımı: Kompensatuar yanıtları sınırlayan kalb ve akciğer hastalıklarında, artmış oksijen gereksiniminde ve azalmış oksijen temininde karşımıza çıkan ağır anemi durumudur.

Nedenleri

1. Kalb ve akciğer hastalıkları

2. Artmış oksijen gereksinimi
 - a. Ateş
 - b. Ağrı
 - c. Egzersiz
 - d. İnfeksiyonlar
3. Oksijen temininde azalma
 - a. Akut kan kayıpları
 - b. Akut hemolitik anemiler

Klinik Bulgular

Ağır dekompanse olan hastada aneminin altta yatan nedenleri düzeltilmesine ve destek önlemlerinin alınmasına rağmen dokulara yeteri kadar oksijen sağlanamaması sonucu oluşan önemli klinik bulgular şunlardır.

1. Bilinç durumu değişikliği
2. Azalmış periferik nabızlar
3. Konjestif kalb yetmezliği
4. Hepatomegali
5. Zayıf periferik perfüzyon; kapiller dolum 2 saniyeden uzun

Tedavi

1. Akciğer enfeksiyonu varsa yoğun tedavi edilmeli
2. Oksijen desteği,
3. Sıvı tedavisi dikkatli yapılmalı, kardiyak yük artırılmamalı,
4. İnfüzyonun hacim ve onkotik etkilerini azaltmak için eritrosit süspansiyonu kullanılmalı,
5. Eritrosit süspansiyonun da gerekli olup olmadığına karar verilmeli,

Transfüzyon

1. Gerekli olandan fazla transfüzyon yapmayınız
2. Kalb yetmezliği yönünden dikkat etmeli, ES 5-10 ml/kg 2-4 saatte gidecek şekilde olmalı, transfüzyon sonrası 1 mg/kg Furosemid verilmelidir
3. Hasta tekrar değerlendirilir, gerekir ise transfüzyon tekrarlanır
4. Hemoglobün düzeyini normal düzeye çıkarmak gerekli değildir, klinik durumu rahatlatarak kadar transfüzyon yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ and Clegg JB: The thalassemia syndromes.(4th edition). Blackwell Scientific Publications. Oxford.2001.
2. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U: Williams Hematology 6.Edith. Mc Graw Hill Companies. 2001.
3. Arcasoy A, Canatan D, Köse MR, Üstündağ M: Hemoglobünopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. 2. Baskı, Antalya, 2003.
4. Bayık M, Canatan D, Politis C Rossi U: Transfusion treatment of thalassaemia and other chronic anaemias. Antalya, 2004.
5. Canatan D, Aydınok Y: 3rd International Thalassaemia Summerschool& European School of Transfusion Medicine, Antalya, 2004.
6. Lanzkowsky P: Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4.Edition.Elsevier Academic Press.2005.
7. Mintz PD: Transfusion therapy. Clinical Principles and Practice. 2nd Edition, AABB Press. 2005.
8. Ar MC, Bilgen H,Utku T (Çeviri Editörleri) : Kanın klinik kullanımı el kitabı.İstanbul 2005.
9. Canatan D, Aydınok Y (Çeviri Editörleri) : Talasemi Hakkında Herşey. Antalya. 2005.
10. Canatan D, Aydınok Y: 4. Uluslar arası Talasemi Yazokulu kitabı Antalya. 2006

PEDİATRİDE TRANSFÜZYONDA YENİDOĞAN REHBERİ

Prof. Dr. Gülyüz Öztürk

PEDİATRİDE TRANSFÜZYONDA YENİDOĞAN

Günümüz transfüzyon tıbbında temel prensip transfüzyon risklerinin ve komplikasyonlarının en aza indirilebilmesidir. Donör tarama testlerinde gelişmeler, transfüzyon öncesi uygunluk testlerinde yeni bilgiler, kan bileşenleri hazırlama tekniklerinde gelişmeler, bileşenlere ışınlama ve lökosit filtrasyonu gibi uygulamalar transfüzyon yaklaşımına yeni ufuklar açmıştır. Özellikle yenidoğan döneminde daha önce kabul edilmiş transfüzyon prensiplerinde önemli değişikliklere neden olmuştur. Ayrıca kordon kanı transfüzyonu, olog transfüzyon ve aferez teknolojisindeki gelişmeler pediatrik transfüzyon yaklaşımında önemli aşamaları oluşturmuştur

Yenidoğan olgularında uygulanan kan transfüzyonlarında donör karşılaşma riskini en aza indirmek, transfüzyona bağlı komplikasyonları en aza indirmek ve transfüzyon sayısını en aza indirmek hedeflenmelidir. Ayrıca transfüzyon kararının temel mantığı hastaya vereceği mutlak yarar / önlenemez zarar olmalıdır.

KAN VE BİLEŞEN ÖZELLİKLERİNDE YENİDOĞAN

Eritrosit Süspansiyonu

Eritrosit süspansiyonu yenidoğanda en sık kullanılan kan bileşenidir. Eritrosit süspansiyonu yoğun bakım döneminde doku oksijenizasyonu için ve yoğun bakım sonrası klinik olarak önemli semptomatik aneminin tedavisi amacıyla uygulanır.

Doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesi için iki yöntem bulunmaktadır:

1. Periferik Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu (FOE)
2. Kapiller kan laktat düzeyi: Yoğun bakımda; transfüzyon endikasyonu belirlemede uygun olmadığını ve stabil yenidoğanda ve izlemde daha yararlı olduğu ancak kesin endikasyon belirleyicisi olmadığı belirtilmektedir. (*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: 22-7*)

Yenidoğanda transfüze edilecek kan bileşeninde depolama süresi ve hazırlama tekniği ile ilgili olarak önemli başlıklar

- Potasyum düzeyinde artış
- 2,3 DPG düzeyinde azalma
- Kan hazırlamada kullanılan solüsyon içeriklerinin etkisi (mannitol ve dektroz, sitrat), olarak tanımlanmıştır.

Yenidoğanlarda; depolama süresi 7 gün ve 42 gün olan ES ile yapılan klinik çalışmalarda; kullanımı engelleyen önemli değişiklik bulunmamış, bölünerek kullanıldığı için küçük hacimli transfüzyon endikasyonlarında donör karşılaşma riskini azalttığı gösterilmiş, antikoagulan çeşitlerinin (CPDA, AS-3, AS-1) depolama süresine bağlı kimyasal değişiklikler üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (*Transfusion 2000 ; 40 : 1528*).

Yenidoğana uygulanacak eritrosit süspansiyonlarının dozu 10-20 mL/kg arasında değişmektedir. Ayrıca yenidoğanın laboratuvar incelemeleri için küçük hacimli test tüplerinin kullanımı, aile çevresinden birinin donörün taşıdığı artmış enfeksiyon riski nedeniyle tercih edilmemesi, edilse bile rutin incelemelerin mutlaka yapılması, annenin plazması herhangi bir antikor olmadığı gösterilene kadar bebeğe kullanılmaması, multipar kadının donör kanı olarak TRALI riski nedeniyle kullanılmaması ve yenidoğanın babasının (annenin antikorları immünolojik reaksiyona neden olabilir) donör olmaması günümüzde dikkate alınan yeni transfüzyon yaklaşımıdır. Ayrıca taze kanın immünomodülasyon etkisi nedeniyle kullanımı da tartışılmaktadır.

Yenidoğanda iki çeşit eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır:

1. Kan Değişimi (KD)
2. Küçük Hacimli Kan Transfüzyonları

Kan Değişimi Yeni Doğanın Hemolitik Hastalığı (YDHH), sepsis, metabolik hastalık ve Dissemine İntravascular Coagulation (DIC) bozukluklarında yapılır.

Kan değişimi Yeni Doğanın Hemolitik Hastalığı (YDHH), sepsis, metabolik hastalık ve Dissemine İntravascular Coagulation (DIC) bozukluklarında yapılır.

Kan Değişiminde Kullanılan Eritrosit Süspansiyonunun Özellikleri

1. O kan grubundan veya anne ve YD plazması ile uyumlu ABO kan grubundan olmalı
2. RhD(-) veya YD ile uyumlu RhD kan grubundan olmalı
2. Annenin antikorlarına sahip eritrosit antijenleri içermemeli
4. Anne plazması ile Anti Human Globulin (AHG) li ortamda çapraz karşılaştırma testi uyumlu olmalı
5. 5 günden daha eski alınmış olmamalı
6. CPD ile toplanmış olmalı
7. CMV seronegatif olmalı
8. Lökosit arındırılmış olmalı
9. Isıtılmış olmalı (özel cihazda)
10. Işınlanmalı ve ışınlamayı takiben 24 saat içinde transfüze edilmeli
11. Hct %50 - 60 olmalı (plazması uzaklaştırılmış olmalı)
12. Hacim : Miadında için 80 - 160 ml / kg
Prematüre için 100 - 200 ml /kg olmalı.

Gerekirse eritrosit süspansiyonu SF veya %5 albümin ile hazırlanabilir. Tek hacim değişimi ile %75 antikor kaplı eritrosit uzaklaştırılırken iki hacim değişimi ile %90 antikor kaplı eritrosit %50 bilirubin uzaklaştırılır.

YDHH en sık A kan grubu bebek O kan grubu anne arasında olur ve Anti-A ve Anti-B' nin Ig G fraksiyonu nedeni ile oluşur. Yenidoğan Direkt Antiglobulin Testi (DAT) pozitif olabilir. Yenidoğanda A ve B antijen ekspresyonu az-za-yıf olduğu için genellikle hafif seyredebilir.

Küçük Hacim Transfüzyon İlkeleri

10 mL/kg yerine 20 mL/kg transfüzyonu öneren yayınlar bulunmaktadır (*J ped hematol Oncol 2002; 24 : 43 - 60*).

Küçük Hacimli Kan Transfüzyonunda Eritrosit Süspansiyonunun Özellikleri

- Anne ve YD plazması ile uyumlu ABO kan grubundan olmalı.
- YD ile uyumlu RHD kan grubundan veya RhD(-) olmalı.
- Anne plazması ile veya ilk transfüzyonda YD plazması ile AHG' li ortamda çapraz karşılaştırma testi uyumlu olmalı
- 35 günden daha eski alınmış olmamalı (SAG-M ile)
- 28 günden daha eski alınmış olmamalı (CPD ile)
- Işınlanmalı ve ışınlamayı takiben 24 saat içinde transfüze edilmeli
- Hct %50-60 olmalı
- 10-20 mL/kg doz
- Pediatrik poşetlerde alınmış olmalı.

28 Gün Öncesi ve Sonrası (Oksijen fraksiyonuna göre değişken olmak üzere) Transfüzyon Endikasyonları

- Devamlı solunum desteği olanlar 12-11 gr/dL 10 gr/dL
- CPAP uygulananlar 10 gr/dL 8 gr/dL
- Spontan solunumu olanlar 8 gr/dL 7 gr/dL

4 Ayn Altındaki Yaş Grubu için Eritrosit Transfüzyonu Endikasyonları

İlk 24 saat içinde anemi için sınır	Hb 12 gr/dL
Kümülatif kan kaybı	% 10 total kan hacmi
Yoğun bakım gereksinimi olanlar	Hb 12 gr/dL

Akut kan kaybı	% 10 total kan hacmi
Kronik oksijen bağımlılığı olanlar	Hb 11 gr/dL
Stabil hastada geç anemi	Hb 7 gr/dL

Trombosit Süspansiyonu

Lökositten fakir aferez trombosit süspansiyonu hazırlama sırasında ikiye ayrılarak 5 gün içinde kullanılabilir, bu uygulama donör sayısını azaltır. Trombosit etkinliği ve sayısında oluşan farklılık önemsenmeyebilir (yarar/zarar) (*Transfusion 2005; 45: 223*).

4 Ayın Altındaki Yafı Grubu ve Yenidoğanlar için Önerilen Trombosit Transfüzyonu

Miadında veya prematürede kanamalı	50 X 10 ⁹ / L
Hasta miadında veya prematürede kanama yok	30 X 10 ⁹ / L
Stabil miadında veya prematürede kanama yok	0 X 10 ⁹ / L

Trombosit transfüzyonunu tüm çocuk yaş grubu hastaların % 2- 94'ü alır, hastaların % 50'sine 1'den fazla transfüzyon uygulaması yapılır, genellikle 4 kez trombosit transfüzyonu yapıldığı belirlenmiştir. Proflaktik trombosit süspansiyonu uygulamasında trombosit sayısındaki endikasyon sınırı her klinik için farklılık göstermekle birlikte genel yaklaşım proflaktik uygulama için 30.000 /mm³ trombosit sayısı sınır olarak önerilmektedir. Kanamalı hasta ve cerrahi öncesi için bu sınır 50.000 /mm³ olarak tanımlanmıştır (*Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004; 89: 101 – 107*).

Yenidoğan Döneminde Uygulanacak Trombosit Süspansiyonunun Özellikleri

- ABO kan grubu aynı/uyumlu olmalı
- RhD aynı/uyumlu olmalı
- Alloimmün trombositopenili YD da anne antikorları ile uyumlu HPA olmalı
- Tercihan aferezde toplanmış olmalı
- Işınlanmalı
- Dozu 10-20 mL/kg olmalı

Granülosit Süspansiyonu

Yenidoğanlarda nötropeni varlığında ve desteklenmiş veya şüpheli sepsiste lökoferez veya buffy-coat ile elde edilen granülosit süspansiyonu uygulamasının yararlı olduğu gösterilmiştir (*Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD003956*).

Onko-Hematolojik hastalığı olan nötropenik çocukta ağır enfeksiyonun standart tedavisine granülosit süspansiyonu eklenmesinin mutlak yararlı olduğu belirtilen yayınlar bulunmaktadır (*Support Care Cancer 2003; 11: 101*).

Yenidoğan Döneminde Uygulanacak Granülosit Süspansiyonu Özellikleri

- Doz 1-2 X 10⁹ granülosit/kg
- YD ile uyumlu ABO kan grubunda olmalı
- YD ile uyumlu RhD kan grubunda olmalı (RhD (-) kadınlar için RhD olmalı)
- En az 2500 cGy dozunda ışınlanmalı
- CMV seronegatif olmalı
- Çapraz karşılaştırma yapılmalı
- Işınlanmalı
- 8-12 saat içinde kullanılmalı
- NEC için anti T araştırması yapılmalı

Taze Donmuş Plazma

Yenidoğanda taze donmuş plazma DIC, Vit K bağımlı faktör eksikliği kanaması ve kalıtsal koagülasyon ve doğal inhibitör eksiklikleri (*Thromb Res 2002; 107: 29, Br J Haematol 2002; 19: 295-305*) durumlarında kullanılmaktadır.

Yenidoğan Döneminde Uygulanacak Taze Donmuş Plazma Özellikleri

- AB kan grubu veya YD'ın kan grubu ile uyumlu olmalı
- Dozu 10-20 mL/kg olmalı
- Virüs inaktive plazma kullanımı

Çözüldükten sonra 4 °C'de 24 saat saklandığında FVIII düzeyi orijinal düzeyden % 15-20 daha düşük bulunmuştur. Açık sisteme geçilen kan bileşeninin 24 saat kullanım süresi vardır. Donör karşılaşma riskini azaltmak için; çözölen plazma 24 saat içinde 2-3'e bölünerek uygulanabilir.

Yenidoğan Döneminde Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu

- IVH dan koruma için kullanımının yararı gösterilememiş
- Sepsiste ampirik kullanım tartışmalı (bakteriyemide opsonizasyonu azaltabileceği gösterilmiş)
- Tanı almamış olgularda DIC varsayımı ile plazma transfüzyonu yanlış uygulama olarak tanımlanıyor
- Yaşa göre normal koagülasyon indeks değerleri ile karşılaştırılarak uzamış tanımı yapılmalıdır
- PT / aPTT > 1.5 olması yenidoğanın hemorajik hastalığı için koagülopati indeksi olabilir

LÖKOSİT AZALTILMIŞ KAN VE KAN BİLEŞENLERİ

Lökositi Azaltılmış Kan ve Bileşen Kullanım için Mutlak Endikasyonlar

Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonunu (FNHTR), alloimmünizasyonu ve sitomegalovirüs (CMV) bulaşını engellemektir. Ayrıca kolorektal cerrahide, kardiyopulmoner bypass' da, TRALI önlemede (şüpheli), bakteriyel yükün azaltılmasında ve immünmodülasyonu önlemede tüm transfüzyonlarda lökosit azaltılmış kan ve kan bileşeni kullanımı önerilmektedir. Tam kan, eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonuna lökosit filtresi uygulanabilir. (*Transfusion 1997; 37: 126, Trans Med Rev 2000; 14: 34, Trans Med Rev 2000; 14: 24*). Günümüzde Kanada, İngiltere, Fransa, Almanya, İrlanda ve Portekiz'de lökosit azaltılmış kan ve bileşeni kullanımı yasal zorunluluktur.

Depolama öncesi ve yatak başı olmak üzere iki türlü lökosit filtrasyonu bulunmaktadır. Depolama öncesi lökosit filtrasyonu yatak başından daha etkindir. Çünkü 24 saat sonra sitokin salınımı çok fazla ve lökositlerin çoğunluğu parçalanmaktadır. Yatak başı filtrasyonda 48 saat sonra etkinlik tartışılabilir. Avrupa Birliği kriterlerine göre kan merkezinde kan bileşenlerinin lökosit filtrasyonu 48 saat içinde yapılmalıdır.

Lökositi azaltılmış kan ve bileşeni için olması gereken beyaz küre sayısı $\leq 5 \times 10^6$ iken lökosit arındırılmış kan ve bileşeni için $\leq 1 \times 10^6$ 'dır. Lökosit filtresi uygulanmış kan ve bileşeni kalite kontrol çalışmaları için lökosit sayısı $\leq 1 \times 10^6$ olarak belirtilmiştir.

İŞINLANMIŞ KAN VE BİLEŞENLERİ

Yenidoğanda transfüzyon uygulamasında TA- GVHD'na (transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı) neden olabilecek canlı T hücre içeren tam kan, eritrosit, trombosit, granülosit süspansiyonununun **ışınlanması** gerekir. Işınlama için önerilen doz **2500-3200 cGy**'dir. Ayrıca lökosit filtre edilmiş eritrosit ve trombosit ile henüz dondurulmamış TDP da ışınlanabilir. TDP, kriyopresipitat, donmuş plazma ve S/D plazma ise ışınlanması gerekmeyen kan bileşenleridir.

Işınlandıktan sonra eritrosit süspansiyonu 28 gün kullanılabilir, ancak yenidoğanlarda, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliğinde 14 güne kadar kullanılması uygun bulunmaktadır. Işınlama trombosit süspansiyonunun ömründe değişiklik yapmaz.

İNLANMIŞ KAN ENDİKASYONLARI

MUTLAK ENDİKASYONLAR

Fetus / Süt Çocu

İntrauterin transfüzyon
Prematüre
Konjenital immün yetmezlik
Exchange transfüzyon

Çocuk / Erişkin

Hematolojik malignite ve solid tümör
Konjenital immün yetmezlik
KİT
Aileden kan alanlar
HLA uyumlu bileşen alanlar
Fludarabine kullanımı

POTANSİYEL ENDİKASYONLAR

Miyadında yenidoğan
Genetik olarak homojen toplumda alıcı veya donör olan
İmmünosupresif tedavi alan hematolojik veya solid malignite
(*Pediatric Transfusion Therapy 2002*)

PEDİATRİK DE TRANSFÜZYONDA YENİLEMLER

Otolog Transfüzyon

- 5-10 yaş çocuklarda başarıyla uygulanmış
- 2002 yılından itibaren AABB tarafından standardize pediatrik otolog programları uygulanıyor
- 2002 yılında otolog transfüzyonla ilgili bir adet komplikasyon bildirilmiş (Yersinia sepsisi)
(*Jpn J Thorac Cardiovasc 2003; 51*)

KORDON KANINA BAĞLI BİR YAKLAŞIM

Prematüre yenidoğanlarda kordon kanı transfüzyonu ile allojeneik transfüzyon uygulama sıklığının azaldığına ilişkin yeni çalışmalar mevcuttur (2004 yılı ISBT, ASH kongre bildirileri).

UYGUNLUK TESTLERİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

YENİ DOĞANDA

Anne Örneği

1. ABO ve Rh tiplendirme
2. Eritrosit antikorları için antikor tarama ve tanımlama

YD Örneği

1. ABO ve RH sadece antijene yönelik
2. DAT
3. Anne örneği yoksa YD örneğinde antikor tarama ve tanımlama

4 AYLIKTAN ÖNCE

1. Bebek ABO Rh kan grubu
2. Anne ABO Rh Kan grubu
3. Bebek isoagglütinineri gelişene kadar verilecek eritrosit ile anne serumu arasında çapraz karşılaştırma yapılmalıdır

4 AYLIKTAN SONRA

- Kan grubu antijen + antikor çalışması
- Antikor taraması
- Otokontrol
- Çapraz karşılaştırma yapılmalıdır

PLAZMA VE TROMBOSİT SEÇİMİ

Trombosit ABO ve Rh uyumlu olmalı, uyumdan emin olunmadığında grup A ve B alıcılara düşük titrede anti-A ve anti-B içerikli ürünler kullanılmalıdır. AB kan grubu TDP yaşamın ilk yılında verilebilir. Trombosit ve TDP transfüzyonları için mümkünse plazma uyumu olmalı. Her iki ürün de Rh immunizasyonu için yeterli eritrosit stroması içerir. RhD (+) bileşenleri alan RhD (-) kız çocuklara anti-D Ig uygulanmalıdır.

ÇOCUK HASTA İÇİN DONÖR ÖZELLİKLERİ

Son 2 yıl içinde en az 1 kez donasyon yapılmış ve zorunlu tüm mikrobiyolojik testleri negatif bulunmuş olmalıdır. Transfüzyonun tekrarlanması olasılığı için 1 ünite bölünerek (kapalı sistem) sonraki transfüzyonda da kullanılabilmesi sağlanmalıdır. Mümkünse aynı donör kullanılmalı ve ilk bir yaş için CMV seronegatif ürün seçilmeli, yoksa veya transfüzyon acil ise diğer koşullar düşünülebilir.

SON SÖZ

ENDİKASYON = YARAR > ZARAR HESABIDIR

KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA TRANSFÜZYON

Yrd. Doç. Dr. Fevzi Altuntafl

Çevresel kanda bulunan kan hücrelerini normal sınırlarda tutmak için gereken yapımın sağlanamadığı durumlarda kemik iliği (Kİ) yetersizliği veya Kİ baskılanmasından bahsedilir. Genellikle pansitopeni şeklinde ortaya çıkar. İlaç, kimyasal ajan, zehirlenme, enfeksiyon, malignite ve diğer birçok durum kemik iliği yetersizliğine yol açabilir. Kemoterapi, ışın tedavisi ve kök hücre nakli genellikle kemik iliğini baskılar. Bunun sonucu anemi, trombositopeni ve enfeksiyon bulguları ortaya çıkabilir. Bu dönemde kemik iliği toparlanana kadar eritrosit, trombosit transfüzyon desteği gerekir. Kemik iliği baskılanmış hastalarda başarılı bir transfüzyon programı uygulaması için iyi organize olmuş ve etkin olarak çalışan bir kan bankası, aferez ünitesi ve transfüzyon tıbbi desteği şarttır. Genel transfüzyon ilkeleri kemik iliği baskılanmış hastalar için de geçerlidir. Ancak, kemik iliği baskılanmış hasta grubunda transfüzyon prensipleri bazı özellikler arz eder. Bu konu başlığı altında incelenen daha özel bir grup olan **kök hücre nakli (KHN)** (otolog ve allojeneik) adaylarında ve hastalarında transfüzyon prensiplerinden de bahsedilecektir. Bu grup hastalarda özellikle alloimmünizasyon ve sitomegalovirus (CMV) bulaşının önlenmesi, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GVHH) gibi konular daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, allogeneik (allo) KHN hastalarında uzun süreli ve ağır bir immünsüpresyon, alıcının kan grubunun KHN sonrasında değişebilmesi ve hatta alıcının farklı kan gruplarını aynı anda bulundurabilmesi, transfüzyon ihtiyacının KHN için uygulanan hazırlayıcı rejim ve nakil tipine göre farklılıklar göstermesi KHN hastalarına özgü niteliklerdir. Daha önceden çok sayıda transfüzyon yapılmış hasta grubunda transfüzyonların tipleri, sonuçları ve transfüzyon reaksiyonları hakkında bilgi edinilmelidir. Örneğin aplastik anemide çok sayıda transfüzyon yapılmış olması KHN sonuçlarını ve hazırlama rejimi tipini seçerken etkili olabilir. Yine aplastik anemili hastalarda yakın aile üyelerinden transfüzyon yapılmış olması graft yetersizliği olasılığını arttırabilir. Ayrıca, akut lösemili hastalarda da sık transfüzyon öyküsü alışıldık bir durumdur ve bu hastalarda sıkça karşılaşılabilecek bir sorun trombosit süspansiyonlarına karşı alloimmünizasyon sonucu direnç gelişmiş olmasıdır. Ayrıca bu grup hastalar uzun süreli transfüzyona ihtiyacı olabilecek hastalardır. Bu nedenle, önceki uygulanan eritrosit süspansiyonu sayısının bilinmesi özellikle demir yüklenmesi açısından önem taşımaktadır. Demir birikimi olan hastalarda allo-KHN sonrası venoklüzif hastalık riski artabilir. Bu nedenle, demir birikiminin şelasyon tedavisi açısından özellikle değerlendirilmesi gerekir. Bu yazıda, kan ürünlerinin daha çok KHN programı sürecinde kullanımı ile ilgili genel stratejiler belirtilmeye çalışılacaktır. Ancak, konu içerisinde aplastik anemi, konjenital immün yetmezlik sendromları ve hematolojik malignitelerde (akut lösemiler, kronik lösemiler ve Hodgkin hastalığı gibi) transfüzyon prensiplerine de yeri geldikince değinilecektir.

I. KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA ANEMİYE YAKLAŞIM

A. ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARI

Eritrosit süspansiyonu, tam kanın trombositten zengin plazma kısmının ayrıştırılması ile elde edilir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 300mL hacme sahiptir ve yaklaşık 200 mL eritrosit içerir. Eritrosit süspansiyonu ve özellikleri Tablo 1'de detaylandırılmıştır.

Tablo 1. Eritrosit Süspansiyonu

- Tanım: 100 mL normal salin, adenin, glukoz, mannitol (SAG-M) veya eşdeğer ek solüsyonlar eklenmiş minimal plazma içeren yaklaşık 200 mL eritrosit
- Hacim: koruyucu solüsyonlarla yaklaşık 300 mL
- İçerik:
 - RBC: ~200 mL
 - Plazma: ~20 mL
 - WBC: ~10⁸
 - Hemogloblin: ~15 gr/100 mL (1 ünite en az 45 gr)
 - Hematokrit: ~ %50–70
 - Antikoagülan/koruyucu solüsyonlar (CPD, CPDA/SAG-M, ADSOL):63–100 mL
 - Demir: 200 mg/U
- Ünite: Bir donasyon
- Enfeksiyon riski: Sterilize edilmediğinden plazma ya da hücrelerde bulunabilecek HIV 1/ 2, Hepatit B, Hepatit C, diğer hepatit virüsleri, sifiliz, malarya ve Chagas hastalığını tarayan rutin testlerle saptanamayan herhangi bir ajanın bulaşı mümkündür.
 - Saklama: +2 ile +6 °C arasında, alarmlı ve ısı kontrollü, onaylı bir kan merkezi dolabında saklanmalı. Saklama süresi koruyucu solüsyona göre 21–42 gün arasında değişir.
 - CPD: 21 gün
 - CPDA-1: 35 gün
 - SAG-M ve ADSOL (AS-1, 3, 5): 42 gün
- Endikasyon:
 - Anemik hastada eritrosit replasmanı
 - Hipovolemi oluşturan akut kan kaybında eritrosit replasmanı
 - Eritrosit değişimi
- Uygulama:
 - Alıcı ile ABO ve RhD uygun olmalı
 - Transfüzyon öncesi uygunluk/çapraz karşılaştırma testi yapılmalı
 - Buzdolabından çıkarıldıktan sonra 30 dakika içerisinde transfüzyona başlanmalı
 - Kan torbasına asla herhangi bir tıbbi ilaç eklenmemeli
 - Transfüzyon 4 saat içinde bitirilmeli

Derin ve semptomatik anemisi olan hastaların tedavisinde tercih edilmesi gereken kan ürünü eritrosit süspansiyonudur. Bu amaçla tam kan kullanılmamalıdır. Kemik iliği baskılanmış hasta grubunda da Hb seviyeleri temel alınarak transfüzyon yapılmamalıdır. Ancak, Hb değeri 10 gr/dL üzerinde olan olguların çoğunda transfüzyon ihtiyacı olmazken, 7 gr/dL ve altında olan olguların ise büyük kısmı transfüzyona gereksinim duyarlar. Ayrıca, yine bu hasta grubunda kan yapımı için temel yapı taşları olan demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği varsa mutlaka yerine konmalıdır. Önemli olan bir diğer nokta da bu grup hastaların heterojen olması ve farklı klinik koşullara sahip olmaları nedeniyle standart bir eritrosit transfüzyonu prensibinin uygulanamamasıdır. Eritrosit transfüzyonuna ve ürün çeşitlerine (lökosit azaltılmış, filtre edilmiş, ışınlanmış gibi) karar verirken bireyin mevcut klinik/laboratuvar verilerinin, eşlik eden diğer klinik durumlarının ve planlanan tedavilerin (KHN gibi) bilinmesi son derecede önemlidir. Ayrıca kök hücre nakli ünitesinde uygulanan hazırlama rejimlerine, merkeze ve hastaya yönelik değerlendirme ölçekleri ile eritrosit transfüzyon ilkeleri açık olarak belirtilmelidir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi kök hücre nakli ünitesinde uygulanan kan ürünleri transfüzyon eşik değerleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kan Ürünleri Transfüzyonu İçin Önerilen Eşik Değerler

Kan ürünü	Transfüzyon için eşik değer
Eritrosit*	Hb <8 g/dL
Trombosit*	<20x10 ⁹ /L veya <50x10 ⁹ /L + kanama veya cerrahi/invaziv işlem
Kriyopresipitat	Fibrinogen <115 mg/dL
Taze donmuş plazma	PT>16s, INR>1.5, aPTT>35s

*KHN her aşamasında hücresel içerikli kan ürünleri ışınlanmakta ve komponent hazırlama aşamasında lökosit filtresinden (in-line filtrasyon) geçirilmektedir.

I. A. 1. Lökositi Azaltılmış Eritrosit Süspansiyonu

Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu lökosit filtresi kullanılarak filtrelenmiş olarak hazırlanan bir ünite <5x10⁶ lökosit bulunduran kan ürünüdür (Tablo 4).

Tablo 4. Lökositi Azaltılmış Eritrosit Süspansiyonu

<p>Ünite: bir donasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyon riski: Eritrosit süspansiyonu gibi • Saklama: Üretim yöntemine göre değişir. • Endikasyon: <ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayan transfüzyon alan hastalarda lökosit immünizasyon riskini en aza indirir; ancak bunun için hastaya verilen tüm kan bileşenleri lökositten fakir olmalıdır. • Özel durumlarda CMV geçiş riskini azaltır. • Eritrosit transfüzyonu ile daha önce iki ya da üzerinde ateşli reaksiyon geçiren hastalar
--

Kan ürünleri ile birlikte transfüze edilen lökositler bazı istenmeyen durumlara sebep olabilir (Tablo 5). Bunların en önemlilerinden biri **HLA alloimmünizasyonu**'dur. Alloimmünizasyon klinik olarak kendini **febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR)** olarak gösterebilir. Ancak, FNHTR'ları nötrofil ve trombosit antikorları, plazma proteinleri ve depolanmış kanda biriken interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör (TNF)-a gibi sitokinler aracılığıyla da oluşabilir. HLA alloimmünizasyon ayrıca transfüze edilen HLA uyumsuz trombositlerin yıkımını da hızlandırır. Bu immünhematolojik tablo klinik olarak kendini trombosit transfüzyonuna refrakterlik olarak gösterir. Alloimmünizasyonun ayrıca aplastik anemili hastalarda KHN sonrası graft yetmezliği olasılığını artırdığı gösterilmiştir. Kemik iliği baskılanmış hastalar uzun süreli ve çok sayıda kan ürünü almaya adaydırlar. Bu nedenle, bu hasta grubunda alloimmünizasyon gelişme riski daha fazladır. Bu grup hastalarda alloimmünizasyonu önleyici girişimler uygulanmalıdır. Bu amaçla lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ve kan ürünleri kullanılmalıdır.

Tablo 5. Transfüze Edilen Lökositlerin İstenmeyen Olası Etkileri

- Alloimmünizasyon
 - o Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları (FNHTR)
 - o Trombosit transfüzyonuna refrakterlik
 - o Graft rejeksiyonu
 - o Eritrosit yaşam süresinde kısalma
- Graft-vs-host hastalığı (GVHH)
- Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)
- İmmünmodülasyon
 - o GVHH
 - o Virus aktivasyonu (örnek: HIV-1)
 - o Bakteriyel enfeksiyon
 - o T ve NK hücre fonksiyonlarında immünsüpresyon
 - o Malignite nüksü
- Enfeksiyöz hastalık
 - o Sitomegalovirus (CMV)
 - o İnsan T lenfotropik Virüs (HTLV-1/11)
 - o Epstein-Barr Virüs (EBV)
 - o Toxoplazma gondii
 - o Yersina enterokolitika

Lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ve kan ürünü kronik transfüzyon gereksinimi olan hastalarda (aplastik anemi, hematolojik malignite vb), en az iki ve üzerinde belgelenmiş FNHTR tespit edilen hastalarda, solid organ nakli adaylarında ve CMV (-) hastalarda uygulanmalıdır. Tablo 6'de lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ve kan ürünü kullanılması gereken durumlar özetlenmiştir.

Tablo 6. Lökosit Azaltılması İstenen Durumlar

- Kemik iliği veya periferik kan kök hücre alıcıları
- Akut lösemiler
- Kronik lösemiler
- Aplastik anemi
- Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları
- Konjenital immün yetmezlik sendromları
- Hematopoietik kök hücre nakli yapılmasının söz konusu olabileceği hematolojik malignite, solid tümör, ciddi aplastik anemi, hemoglobinopati ve talasemi hastaları

İleride KHN yapılmasının söz konusu olabileceği her hastaya (ciddi aplastik anemi, hematolojik ve solid organ malignitesi, konjenital immün yetmezlik sendromları gibi) ve KHN yapılmış hastalara, lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ve kan ürünleri verilmelidir. Bu grup hastada önemli olan nokta, lökosit azaltılmış kan ürünü kullanımına KHN'den çok önce başlanması gerektiğidir. Örneğin, ciddi aplastik anemili olgularda lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ve diğer kan ürünü kullanımına tanı konar konmaz başlanması HLA-alloimmünizasyon riskini ve dolayısıyla nakil sonrası graft yetmezliği riskini azalttığı gösterilmiştir. Yine bu grup hastalarda tekrarlayan FNHTR'lerini ve trombo-

sit refrakterliği riskini önlemek veya en aza indirmek için de lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu ve diğer kan ürünü kullanıma KHN öncesi başlanmalı ve KHN sonrası dönemde de devam edilmelidir.

Lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu hazırlamak için günümüzde filtrasyon yöntemi tercih edilmektedir. Ticari mevcut, kullanılan filtreler ile lökositleri %99,99 (4-log) oranında arındırabilmek ve $<5 \times 10^6/U$ lökosit içeren üniteler elde etmek mümkündür. Filtrasyon işlemi genellikle depolama öncesi, kan merkezinden salınmadan önce veya yatak başı yapılabilmektedir. Depolama öncesi uygulanan filtrasyon işlemi ile lökositlerden salınan sitokinlerin birikimini de önlemek mümkündür. Ayrıca, depolama öncesi uygulanan filtrasyon işleminin yatak başı uygulanan filtrasyon işlemine göre alloimmünizasyon, tekrarlayan FNHTR ve trombosit refrakterliği riskini önlemede veya azaltmada daha etkin olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, birçok kan merkezi, kan organizasyon dernekleri ve ülkeler depolama öncesi filtrasyonu tercih etmektedir. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde de depolama öncesi filtrasyon işlemi uygulanmaktadır.

I. A. 2. Yıkamış Eritrosit Süspansiyonu

Eritrosit süspansiyonu yıkama işlemi ile plazma, trombosit ve lökositlerin önemli oranda uzaklaştırılması mümkündür. Yıkama işlemi ile lökositlerin %70–95'inin uzaklaştırılması mümkün olmasına rağmen %3–30 oranında eritrosit kaybı da olmaktadır. Eritrosit yıkama işlemi geçmiş yıllarda lökosit azaltılması amacıyla da kullanılmakta idi. Ancak, günümüzde yeni kuşak filtreler ile $<10\%$ eritrosit kaybı ile daha etkin lökosit azaltılması sağlanabilmektedir. Bu nedenlerle, yıkamış eritrosit süspansiyonu sadece IgA eksikliği, anafilaksi ve ciddi allerjik reaksiyon durumlarında tercih edilmelidir. Ayrıca, yıkama işlemi zaman almakta, kan merkezi personelinin iş yükünü artırmakta ve kapalı sistem açıldığı için kan ürününün raf ömrü de azalmaktadır (örneğin yıkamış eritrosit süspansiyonu raf ömrü $+1$ ile $+6^\circ\text{C}$ arasında 24 saattir).

I. A. 3. Işınlanmış Eritrosit Süspansiyonu

Tablo 7'de gösterilen durumlarda eritrosit süspansiyonu ve hücresel eleman içeren tüm kan ürünleri transfüzyon öncesi ışınlanmalıdır. Işınlanmış kan ürünü kullanımı TA-GVHH bölümünde daha ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Tablo 7. Işınlanmış Kan Ürünü Kullanımı

- Allogeneik kök hücre alıcıları
 - o Hazırlama rejiminden–nakil sonrası 6 ay veya kronik GVHH yokluğunda lenfosit sayısı $>1 \times 10^9/L$ olana kadar
- Allogeneik kök hücre vericileri
- Otolog kök hücre nakli hastaları
 - o Kök hücre toplanmasında 7 gün önce-nakil sonrası 3 aya kadar
- HLA uygun vericilerden alınan kan ürünü
- 1. veya 2. derece akrabalarından alınan kan ürünü
- Hematolojik malignite (akut lösemiler, kronik lösemiler, MDS)
- Hodgkin hastalığı
 - o Tedavinin herhangi bir aşamasında
- Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar
 - o Fludarabin vb tedavinin herhangi bir aşamasında
- Konjenital immün yetmezlik hastaları

II. KEMİK İZLEMİ BASKILANMIŞ HASTALARDA TROMBOSİT YAKLAŞIM

TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARI

Trombosit 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 $20 \times 10^9/L$ 'nin üstünde olduğu durumlarda ciddi derecede spontan kanama riski düşüktür. Ciddi düzeyde kanamalar genellikle trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altında, fatal kanamalar ise trombosit sayısı $5 \times 10^9/L$ 'nin altında ise görülmektedir. Yüksek ateş, enfeksiyon, sepsis, amfoterisin B veya diğer antibiyotik kullanımı, başka bir kanama bozukluğu, ağır mukozit gibi risk faktörleri bulunmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik değer $10 \times 10^9/L$ olarak kabul edilebilir. Ancak KHN yapılan veya kemik iliği baskılanmış çoğu hastada ciddi mukozit ve yüksek ateş gibi risk faktörlerinin sıklıkla bulunması nedeni ile çoğu KHN protokolünde bu değer $20 \times 10^9/L$ düzeyine çıkarılmıştır. Bununla birlikte $10 \times 10^9/L$ eşik düzeyini bildiren gruplar da mevcuttur. Erciyes Üniversitesi kök hücre nakli ünitesinde eğer risk faktörleri yoksa profilaktik trombosit transfüzyonu için $10 \times 10^9/L$ eşik değeri uygulanmaktadır. Aktif kanama varlığında ise trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerine, eğer intrakraniyal girişim veya göz gibi hassas bölgelere müdahale düşünülüyorsa küçük miktarda kanama bile organ fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği için trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkarılmalıdır. Tablo 8'de bazı klinik durumlarda trombosit transfüzyonu için eşik önerilen değerler özetlenmiştir.

Tablo 8. Trombosit Süspansiyonu Kullanımı İçin Önerilen Eşik Değerler

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

Trombosit süspansiyonları hazırlanma şekillerine göre “random donör trombosit” ve “aferez trombosit” süspansiyonu olarak gruplandırılmaktadırlar. Random donör trombosit süspansiyonları bir ünite tam kandan santrifüjleme yöntemi ile hazırlanırlar. Bir ünitenin hacmi ortalama 50–60 mL olup içerisinde en az $5-6 \times 10^{10}$ trombosit bulunmalıdır (Tablo 9). Random donör trombosit süspansiyonları KHN hastalarında kullanılmadan önce sıklıkla lökositten arındırılır ve havuzlanırlar. Eğer havuzlanmışlarsa 4 saat içerisinde kullanılmalıdırlar. Random donör trombosit süspansiyonu transfüzyonunda terapötik doz genel olarak her 10 kg için bir ünite olarak belirlenir (normal bir erişkinde ortalama 4–6 ünite). 60–70 kg ağırlığında bir erişkinde bir ünite random donör trombosit süspansiyonunun trombosit sayısını $5-10 \times 10^9/L$ kadar arttırması beklenir.

Tablo 9. Random Donör Trombosit

- Tanım: 50–60 mL plazma hacmi içindeki tek donör ünitesinin içeriği
 - Trombosit: $>5-6 \times 10^{10}$
 - Eritrosit: $<1.2 \times 10^9$
 - Lökosit: $<12 \times 10^7$
- Ünite
 - Tek donör ünitesi: bir donasyondan elde edilen trombositler
 - Havuzlanmış ünite: 4–6 donörden hazırlanmış üniteler en az 24×10^{10} trombosit içerecek erişkin dozu şeklinde bir torba içine “havuzlanır”.
- Enfeksiyon riski
 - Eritrosit süspansiyonu gibi, fakat bir normal erişkin dozu 4–6 donöre maruz kalınmayı gerektirir.
 - Bakteriyel kontaminasyon havuzlanmış ürünlerin %1’ini etkiler.
- Saklama
 - Daha uzun süreli saklamaya uygun ve onaylı torbalarda olmadığı sürece $+20-24 \text{ }^\circ\text{C}$ ’de ajitasyonda/ yatay sallanarak 5 güne kadar; **$+2-6 \text{ }^\circ\text{C}$ ’de saklamayın**
 - Daha uzun süreli saklama alıcıda bakteriyel proliferasyon ve sepsisemi riskini artırır.
- Endikasyon
 - Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalarda
 - Kemik iliği yetersizliğinde görülen trombositopeniye bağlı kanamaların önlenmesinde
- Dozaj
 - Her 10 kg vücut ağırlığı için 1 ünite trombosit konsantresi: 60–70 kg erişkinde, en az 240×10^9 trombosit içeren 4–6 tek donör üniteleri trombosit sayısını $20-40 \times 10^9/L$ arttırmalıdır.
 - Artış eğer hastada: splenomegali, DIC, sepsisemi varsa daha az olacaktır.
- Uygulama
 - Bakteriyel proliferasyon riski nedeniyle havuzlanmış trombositler en kısa sürede, genellikle havuzlandıktan sonraki ilk 4 saat içinde infüze edilmelidirler.
 - Trombosit fonksiyonlarını bozacağından trombositler asla buzdolabına konmamalıdır.
 - Havuzlanmış trombositler yeni standart bir kan verme seti ile takılmalıdır
 - Trombositler için kan verme seti dışında özel bir infüzyon setine ihtiyaç yoktur
 - 30 dakikalık bir zaman içinde infüze edilmelidir.
 - Doğurganlık çağında RhD negatif bir bayana RhD pozitif trombosit konsantresi verilmemelidir.
 - Mümkün olduğunca ABO ve Rh uygun trombosit süspansiyonu verilmelidir.
 - Transfüzyon öncesi uygunluk/çapraz karşılaştırma testi gerekmez

Aferez trombosit süspansiyonları “**tek donör trombosit süspansiyonları**” olarak da adlandırılır. Bir donörden aferez işlemi 3×10^{11} ve üzerinde trombosit içeren ürün toplanır. Bu sayı 5–6 ünite random donör trombosit süspansiyonunun içerdiği trombosit sayısı kadardır. Ürün içinde ~ 200 mL plazma bulunur. Aferez trombosit süspansiyonunda bulunan lökosit ve trombosit miktarı kullanılan aferez alet ve tekniğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Yeni tekniklerle toplanan aferez trombosit süspansiyonları lökositten son derece fakirdirler ($<1 \times 10^6$) (Tablo 10). Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu 60–70 kg ağırlığında bir erişkin hastada trombosit sayısını ortalama olarak $30\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$ artırır. Lökosit azaltılmış aferez 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 süspansiyonlarına yanıtız olan hastalarda HLA veya cross-match uygun aferez trombosit süspansiyonları kullanılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra HLA uygun olmayan aferez trombosit süspansiyonları, immünizasyon sorunu olmayan hastalarda fazla sayıda donöre maruziyeti önlemek ve hastaları transfüzyon ile bulaşan hastalıklardan korumak amacıyla kemik iliği baskılanmış hastalar gibi yoğun trombosit transfüzyonuna gereksinim duyulan hasta gruplarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Aferez trombosit avantajları Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 10. Aferez Trombosit Konsantresi

Hacim (mL)	Trombosit sayısı ($\times 10^{11}$)	Lökosit sayısı ($\times 10^6$)	pH	Isı ($^{\circ}\text{C}$)	Raf ömrü (gün)
150–300	3×10^{11}	$<5 \times 10^6^*$ $<1 \times 10^{6**}$	6.8–7.4 sürekli, hafifçe ajitatorde sallama	20-24 $^{\circ}\text{C}$	5 gün

*= AABB, **=Avrupa birliği

Tablo 11. Aferez Trombosit Avantajları

<ol style="list-style-type: none"> 1. Ekonomik kan ürünü kullanımı <ol style="list-style-type: none"> a. Nispeten daha fazla miktarda seçilmiş ürün toplama b. Daha sık donasyon olasılığı 2. Laboratuvarda diğer kan ürünleri ayırımına gereksinim olmaması 3. Çok fazla sayıda donöre maruziyetinin önlenmesi <ol style="list-style-type: none"> a. Hastalık bulaşma riskinde azalma b. HLA alloimmünizasyon riskinde azalma 4. Daha önce alloimmünize olmuş hastalarda etkili tedavi 5. Lökosit azaltılması <ol style="list-style-type: none"> a. İlave filtrasyon işlemine gerek olmaması b. Depolama öncesi lökosit azaltılması c. Tekrarlayan febril non-hemolitik reaksiyonları (FNHTR) önlemesi d. Filtrasyon başarısızlığını önlemesi e. Filtrasyonla olabilen hücre kaybını önlemesi

Trombosit transfüzyonu için ABO ve Rh uyumu aranır. Ancak, acil durumlarda eğer aynı ABO grubundan trombosit süspansiyonu bulunamazsa farklı ABO grubundan trombosit süspansiyonları kullanılabilir. Ancak ABO uyumsuz transfüzyonlarda trombosit süspansiyonu ile birlikte verilen plazmada bulunan izohemaglutininlerin hastada hemolize neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle verici plazması ile alıcı eritrositleri tercihan ABO uygun olmalıdır. Rh negatif hastaya Rh pozitif trombosit verilmesi durumunda 250 IU poliklonal anti-Rh (D) immüno globulin verilmesi mantıklı bir yaklaşımdır. Bu durumda Rh immünizasyon olasılığı %5'in altındadır. Ancak, eritrosit transfüzyonu öncesi hasta serumu eritrosit antikorları yönünden taranmalıdır.

Alloimmünizasyon trombosit transfüzyonları sonrası istenen düzeyde trombosit artışının sağlanamamasına ve hastaların tedavisinde ciddi zorluklara neden olmaktadır. Trombosit transfüzyonuna yetersiz yanıt, immün veya immün olmayan nedenler sonucu olabilir. İmmün olmayan nedenler içerisinde; dissemine intravasküler koagülasyon, splenomegali, ateşle birlikte enfeksiyon 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 transfüzyonuna yetersiz cevap verdiği ortaya konulmalıdır. Alloimmünizasyon genellikle transfüzyondan sonra trombosit sayısındaki artışının yeterli olmayışı ile gösterilir. Burada bakılan parametreye "**düzeltilmiş sayı artımı**" (CCI) denilir ve şu şekilde hesaplanır. $CCI = [(transfüzyon sonrası trombosit sayısı) - (transfüzyon öncesi trombosit sayısı) \times \text{vücut yüzey alanı (m}^2)] / (Transfüze edilen trombositler \times 10^{11})$. Transfüzyondan sonra ilk 1 saat içerisinde alınan perifer kan örneğinden ölçülen CCI değeri $>7.5-10 \times 10^9/L$ ise veya transfüzyondan 24 saat sonra alınan örneklerde $CCI >4.5 \times 10^9/L$ ise alloimmünizasyon yoktur denir. Beklenenden düşük 1. saat CCI değeri olan hastalarda alloimmünizasyon olasılığı yüksektir. Birinci saatteki CCI değerleri yeterli, fakat 24 saatlik CCI değerleri beklenenden düşük ise immün olmayan olaylara bağlı trombosit refrakterliği gelişmiş olma olasılığı vardır. Bu hastalar daha yüksek doz veya daha sık aralıklarla trombosit transfüzyonu yapılmasından fayda görebilirler.

Alloimmünize hastalarda trombositlerin istenilen düzeye çıkarılması için kullanılacak HLA uyumlu donör trombositlerinin bulunması veya trombosit cross-match çalışması sonrası uygun vericilerden trombosit eldesi, düzenli donasyonda bulunan kişilerin azlığı, verici kayıtların düzenli olmaması ve verici HLA kayıtlarının olmaması nedeni ile ülkemizde zorluk oluşturmaktadır. Bu sebeple alloimmünizasyon gelişimini önleyici uygulamalar ülkemiz için daha da önem kazanmaktadır. Alloimmünizasyonun sıklıkla kan ürünlerindeki lökositlerin yüzeyinde bulunan ve hastanın immün sistemi tarafından yabancı bir antijen olarak algılanan HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlar nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle lökosit filtreleri ile veya aferez yoluyla lökosit azaltılmış trombosit süspansiyonları KHN adaylarında ve hastalarında kullanılmalıdır. Lökosit filtrelerinin ve aferez yoluyla lökosit azaltılmış trombosit kullanımının alloimmünizasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan çalışmalarda trombosit süspansiyonlarındaki lökosit miktarının $<5 \times 10^6/U$ olması >97 oranında HLA alloimmünizasyonu önlediği ancak %50 olguda trombosit refrakterliğini önlediği bildirilmiştir. Bu durumun nedeni yüksek ateş, splenomegali, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ve amfoterisin-B tedavisi gibi immün olmayan nedenlerle trombosit yıkımı olarak bildirilmektedir.

III. KEMİK İLİĞİ BASKILANMIŞ HASTALARDA ÖZEL KAN KOMPONENTLERİ

A. Transfüzyonla İlgili Sitomegalovirus Enfeksiyonunun Önlenmesi

Allogenik KHN yapılan hastaların yaklaşık %40-50'sinde CMV enfeksiyonu görülmektedir. Hematopoietik kök hücre nakli yapılan çoğu hasta CMV enfeksiyonunu daha önce geçirmiştir ve CMV-IgG antikoru pozitifdir. Bu hastalarda CMV enfeksiyonları genellikle, hazırlayıcı rejimler esnasında kullanılan kemoterapik ilaçlar ve KHN sonrası devam eden immünsüpresyon nedeni ile ortaya çıkan CMV reaktivasyonuna bağlıdır. Bununla birlikte daha önce CMV enfeksiyonu geçirmemiş ve antikor negatif olan bir hastada tarama yapılmadan ya da lökosit filtresi kullanmadan kan ürünü transfüzyonu yapılırsa yaklaşık %40 olasılıkla CMV enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu sebeple CMV antikor negatif olan kök hücre alıcılarına ve kemik iliği baskılanmış hastalara CMV negatif vericilerden hazırlanan kan ürünleri verilmelidir. Ancak kan vericilerinin büyük çoğunluğunun CMV pozitif ve CMV için kan ürünlerindeki rezervuarın lökosit-

ler olması göz önüne alındığında, lökosit azaltılmış ürünlerin kullanımı alternatif bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Transfüzyona bağlı CMV enfeksiyonunun önlenmesinde lökosit filtreleri kullanılarak lökosit azaltılmasının, anti-kor negatif vericilerden yapılan transfüzyonlar kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple CMV negatif ve KHN adayları olan veya kemik iliği baskılanmış hastalarda kan ürünleri CMV negatif vericilerden hazırlanmalı veya lökosit filtresi kullanımına çok sıkı şekilde uyulmalıdır. CMV geçişini önlemek için lökosit sayısının $<5 \times 10^6$ yeterli olduğu söylenmekteyken bu değer $<1 \times 10^6$ olmasını öneren araştırmacılar da vardır. Fakat bu eşik değer kontrollü randomize çalışmalarla kanıtlanmamıştır.

B. Transfüzyonla İlişkili Graft Versus Host Hastalığı

Kemik iliği baskılanmış hastalarda hücreli kan ürünlerinin kullanımı sonucu TA-GVHH gelişme riski artmıştır. TA-GVHH kan ürünüdeki verici kökenli T lenfositler nedeni ile oluşmaktadır. Klinik tablo kan transfüzyonundan genellikle 4–30 gün sonra başlayan ateş, makülopapüler cilt döküntüleri, ishal, sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme ve ağır bir sitopeni şeklinde kendini göstermektedir. Yaklaşık 1/750.000 transfüzyonda görülmektedir. Mortalitesi %80–90 gibi yüksek bir düzeydedir. Ancak, uygun şekilde ışınlanmış kan ürünü kullanımı ile TA-GVHH önlenilebilir bir tablo olarak kabul edilmektedir. Işınlama kan ürün torbasının ortasından geçecek hatta 2500 cGy dozunda olmalıdır. Işınlama ile lökositler inaktive edilmektedir. İmmün yetmezlik, akut ve kronik lösemi, Hodgkin hastalığı, yeni doğan hastalara yapılacak hücreli kan ürünleri ışınlanmalıdır. Ayrıca, 1. derece akraba veya HLA uygun akraba veya akraba dışı vericilerden yapılan transfüzyonlarda da TA-GVHH gelişme riski daha fazladır. Bu nedenle bu grup vericilerden yapılan kan ürünleri de mutlaka ışınlanmalıdır. Ayrıca belirtilmesi gereken önemli bir konu, KHN hastalarına zorunlu haller dışında aile bireylerinden transfüzyon yapılmaması gerektiğidir. Bu şekilde, KHN adaylarının (ciddi aplastik anemi, hematolojik maligniteler vb) ve hastasının diğer aile bireylerine karşı alloimmünizasyonu da engellenmiş olacaktır. Aksi takdirde aile bireylerinden yapılan allojeneik KHN sonrası graft rejeksiyon olasılığı artacaktır.

C. Taze Donmuş Plazma

Taze donmuş plazma (TDP), tam kan donasyonunu izleyen ilk 6 saat içinde tam kandan ayrılmış ve hızla $-25 \text{ }^\circ\text{C}$ 'ya da daha alt ısıda soğutulmuş plazmadır (Tablo 12). Bir ünite TDP, yaklaşık 200 – 300 mL hacme sahiptir ve normal plazma düzeylerinde stabil pıhtılaşma faktörleri içerir. TDP'nin eritrosit içeriği dikkate alınmamakla birlikte nadir de olsa eritrositlerin immünizasyonuna sebep olabilen, az miktarda eritrosit hücre stroması içerdiği bildirilmiştir. Alıcıda hemoliz riskinden kaçınmak için ABO uyumu olmalıdır. Ancak Rh uygunluğu aranmaz. TDP ve klinik kullanımına ait özellikler Tablo 12'de detaylandırılmıştır.

Tablo 12. Taze Donmuş Plazma

- Tanım: Tam kan donasyonunu izleyen ilk 6 saat içinde tam kandan ayrılmış ve hızla $-25 \text{ }^\circ\text{C}$ ya da daha alt ısıda soğutulmuş plazmayı içeren torba
- İçerik:
 - Normal plazma düzeylerinde stabil pıhtılaşma faktörleri (400 mg fibrinojen ve 1 IU/mL diğer tüm faktörler), albümin ve immünoglobulin içerir
 - Faktör VIII düzeyi normal plazma düzeyinin %70'i kadardır
 - Doğal antikoagülanlar (Protein C, protein S, antitrombin)
- Ünite: Normal torba 200–300 mL hacindedir
- Enfeksiyon riski:
 - Eğer işleme tabi tutulmuyorsa eritrosit süspansiyonu gibidir.
 - Metilen mavisi/ultraviyole ışık gibi inaktivasyon uygulanıyorsa risk çok düşüktür
- Saklama: $-18/-25 \text{ }^\circ\text{C}$ ' de 1 yıl
 - Kullanılmadan önce kan merkezinde plazma eritici cihazlar ile $30-37 \text{ }^\circ\text{C}$ arasında eritilmelidir. Daha yüksek ısılar pıhtılaşma faktörlerini ve proteinleri bozar.

- Çözündükten sonra buzdolabında +2 ile +6°C arasında 24 saat saklanabilir.
- Endikasyon:
 - Multipl pıhtılaşma faktör eksikliklerinin yerine konması
 - Kronik karaciğer hastalığı
 - Kumadin aşırı dozu
 - Masif transfüzyon alan hastalar
 - Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC)
 - Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
- Dozaj: 10–20 mL/kg
- Uygulama:
 - Alıcıda hemoliz riskinden kaçınmak için ABO uyumu olmalıdır.
 - Rh uyumu aranmaz.
 - Transfüzyon öncesi uygunluk/çapraz karşılaştırma testi gerekmez
 - Eritildikten sonra standart kan verme seti kullanılarak hemen infüze edilmelidir.
 - Labil pıhtılaşma faktörleri hızla parçalanır; bu nedenle eritildikten sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır.
 - Işınlama ve filtrasyon önerilmez

D. Kriyopresipitat

TDP'nın +4 °C'de kontrollü olarak eritilmesi sırasında oluşan presipitatın 10–20 mL plazma içinde süspansiyonu ile hazırlanan kan ürünüdür. Kriyopresipitat –18 °C ya da daha düşük derecede 1 yıla kadar saklanabilir (Tablo 13). Kriyopresipitat başlıca fibrinojen (250 mg/torba), faktör VIII (80–120 Ü/torba) ve von Willebrand faktör (80–120 IU/torba) içerir. Klinikte en sık uygulama alanı fibrinojen kaynağı olarak kullanılmasıdır. Kriyopresipitat ve klinik kullanımına ait özellikler Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Kriyopresipitat

- Tanım: TDP'nın +4°C' de kontrollü olarak eritilmesi sırasında oluşan presipitatın 10–20 mL plazma içinde süspansiyonu ile hazırlanır.
- Bağış tam kanındaki fibrinojen ve faktör VIII' in yaklaşık yarısını içerir:
 - Fibrinojen: 150–300 mg/torba
 - FVIII: 80–120 Ü/torba
 - FXIII: 40–60 IU /torba
 - vWF: 80–120 IU/torba
- Ünite: Genellikle tek donör ya da 6 veya daha fazla donörden havuzlanmış plazma torbaları halinde sağlanır.
- Enfeksiyon riski: Plazmadaki gibidir, fakat bir erişkin dozu en az 6 farklı donöre maruz kalmayı gerektirir.
- Saklama: -18°C ve daha soğukta 1 yıl
- Endikasyon:
 - Hipofibrinojenemi/ Disfibrinojenemi
 - FVIII eksikliği
 - FXIII eksikliği
 - Von Willebrand hastalığı
 - Üremik trombositopati
- Uygulama:
 - Mümkünse ABO uygun ürün kullanılmalıdır. Rh uyumu aranmaz.
 - Transfüzyon öncesi uygunluk/çapraz karşılaştırma testi gerekmez
 - 37°C'de plazma çözücülerde çözündürülür. Eritildikten sonra 6 saat içinde infüze edilmelidir (+20–24°C'de).
 - Kriyopresipitat üniteleri havuzlanmış ise 4 saat içinde kullanılmalıdır.
 - Eritildikten sonra standart kan verme setiyle mümkün olduğu kadar erken transfüze edilmelidir.
 - Işınlama ve filtrasyon önerilmez

IV. ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ABO UYUMSUZLUĞUNDA KAN ÜRÜNLERİ KULLANIMI

Myelosüpresif veya myeloablatif tedavi alan allo-KHN hastalarında başarılı engraftman için HLA uyumu önemli olmakla birlikte ABO uyumu şart değildir. Pluripotent ve çok erken hematopoietik progenitör hücreler ABH antijenlerine sahip değildirler. Verici ile hasta arasında ABO uyumu olmasa da başarılı bir engraftman sağlanabilir. Majör ve minör ABO uyumsuzluğunun nötrofil ve platelet engraftmanı, GVHH insidansı, graft yetmezliği, graft rejeksiyonu ve yaşam süresi üzerine olumsuz etki yaptığı gösterilememiştir. Ancak ABO uyumsuz kök hücre naklinde bazı sorunlarla karşılaşılabilir (Tablo 14). Majör ABO uyumsuzluğu durumunda Kİ kaynaklı kök hücreler ile birlikte fazla miktarda eritrosit infüzyonu hemolitik reaksiyon oluşma riskini artırır. Allo-KHN sonrası hastada izohemaglutininlerin yapımının devam etmesi eritrosit engraftman gecikmesine ve/veya hemolizin devam etmesine sebep olabilir. Minör ABO uyumsuz KHN' de ise; izohemaglutininlerin Kİ kaynaklı kök hücre infüzyonu sırasında pasif transferi ile akut immün hemoliz veya vericinin kemik iliği lenfositleri tarafından üretilen izohemaglutininler ile geçici geç immün hemoliz oluşma riski mevcuttur.

Tablo 14. ABO ve Rh Uyumsuz Kök Hücre Naklinde Olası Karşılaşılabilecek Sorunlar

Uyumsuzluk	Örnek		Potansiyel Problemler
	Verici	Hasta	
ABO (major)	A	O	<ul style="list-style-type: none"> • Verici iliği ile birlikte infüze edilen eritrositlerin erken hemolizi • Engraftmandan sonra eritrositlerin geç hemolizi • Eritrosit engraftamında gecikme
ABO (minör)	O	A	<ul style="list-style-type: none"> • Kemik iliği ile birlikte infüze edilen verici plazmasındaki izohemaglutininlerle alıcı eritrositlerinin hemolizi (özellikle çocuk hastalarda) • Infüze edilen ilik lenfositlerinin (passenger lenfosit) izohemaglutinin üretimine bağlı alıcının eritrositlerinin geç hemolizi (7–10 gün sonra)
ABO (major& minör)	B	A	<ul style="list-style-type: none"> • Alıcı veya verici izohemaglutininleri ile erken hemoliz • Alıcı veya verici izohemaglutininleri ile geç hemoliz
Rh	Negatif	Pozitif	<ul style="list-style-type: none"> • Engraftman sonrası donör anti-D antikor üretimine bağlı hasta eritrositlerinin hemolizi
Rh (anti-D ile)	Pozitif	Negatif	<ul style="list-style-type: none"> • Verici eritrositlerinin erken hemolizi (nadir) • Eritrosit engraftmanında gecikme
Diğer eritrosit antijenleri	Negatif	Pozitif	<ul style="list-style-type: none"> • Engraftmandan sonra üretilen plazmadaki verici antikorları tarafından hasta eritrositlerinin hemolizi
Diğer eritrosit antijenleri	Pozitif	Negatif (antikor ile)	<ul style="list-style-type: none"> • Donör eritrositlerinin erken hemolizi (nadir) • Eritrosit engraftmanında gecikme

Eritrosit engraftmanını takiben hasta kan dolaşımında verici kaynaklı eritrositler bulunmaya başlar. Ancak eritrosit engraftmanının ilk günlerinde hastaya ait eritrositler hala yaşadıkları için periferik kanda hem verici hem de hasta kaynaklı eritrositler bir arada bulunur. Zaman içerisinde hastaya ait eritrositler dolaşımdan temizlenir. Ancak günümüzde sıklığı giderek artan oranda uygulanmaya başlayan yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleriyle yapılan nakiller sonucu oluşan kimerizm tablosunda, hem verici hem de alıcı hematopoietik sistemi bir arada bulunacağı için periferik kanda verici ve hasta kaynaklı eritrositler daha uzun süre bir arada bulunabilir. Benzer şekilde hasta kaynaklı izohemaglutininlerin kandan kaybolması değişik sürelerde olmaktadır. Tam bir myeloablasyon yapıldığı durumda izohemaglutininlerin kandan temizlenmeleri yaklaşık 3 haftayı bulmaktadır.

Allo-KHN esnasında, alıcı ve verici arasındaki ABO uyumsuzluğu majör, minör veya mikst tipte olabilir. Majör ABO uyumsuzluğunda, alıcı plazmasında vericinin eritrosit antijenlerine karşı izohemaglutininler bulunmasıdır (örnek; alıcı A kan grubu, verici AB kan grubu). Minör tipte ise verici plazmasında alıcının eritrosit antijenlerine karşı izohemaglutininler bulunmasıdır (örnek; alıcı A kan grubu, verici O kan grubu). Mikst tipte her iki tablo bir arada bulunmaktadır (örnek; alıcı A kan grubu, verici B kan grubu) (Tablo 15).

A. MAJOR ABO UYUMSUZLUĞU

Kemik iliği kaynaklı kök hücre ürünü yaklaşık bir ünite tam kana eşit oranda eritrosit içerir. Bu kök hücrelerin infüzyonu sırasında hastada bulunan izohemaglutininlerin verici eritrositleri ile karşılaşması ciddi hemolitik reaksiyonlara neden olabilir. Bu hemolitik reaksiyonun önlenmesi için Kİ kaynaklı kök hücre süspansiyonunda **eritrosit depleasyonu** yapılmalıdır. Ancak eritrosit depleasyonu işlemi sonucu kök hücre kaybı olabilir ve eritrositlerin tamamen uzaklaştırılması da mümkün olmayabilir. Kök hücre kaybının HLA uyumlu akraba dışı nakillerde ve aplastik anemili hastalarda greft yetmezliğine neden olabileceği bilinmektedir. Ayrıca, eritrositlerin tamamen uzaklaştırılması da mümkün olmadığı için akut hemoliz riski hiçbir zaman tam olarak ortadan kalkmamaktadır. Yüksek titrede ($\geq 1/256$) izohemaglutinin bulunduğu majör ABO uyumsuzluğu durumunda hemolitik reaksiyon ve eritrosit engraftmanında gecikme (≥ 40 gün) olabilir. Bu durumda Kİ-KHN öncesi **plazma deüfilimi** veya **immünoadsorpsiyon** yöntemleri ile hastadaki izohemaglutininler uzaklaştırılabilir. Kemik iliği kaynaklı kök hücre infüzyonundan 3–5 gün önce, günlük olarak plazma değişimi veya plazma immünoadsorpsiyonu veya tam kan immünoadsorpsiyonu yapılarak izohemaglutinin düzeyinin $< 1/16$ olması amaçlanır. Majör ABO uyumsuz nakillerde her iki yöntem de oluşacak erken hemolizi engellese de geç hemolizi engellemede çok başarılı değildirler.

Majör ABO uyumsuz nakillerde geç hemoliz riski yaklaşık %10'dur ve nakil öncesi izohemaglutinin düzeyleri $\geq 1/256$ olan hastalarda risk daha fazladır. Gecikmiş hemoliz genellikle nakilden birkaç hafta sonra eritrosit engraftmanını takiben ortaya çıkar. Bu durumda dolaşımdan henüz temizlenmemiş hasta kaynaklı izohemaglutininler yeni üretilen eritrositlere yapışır ve Direkt Antiglobulin Testi (DAT) pozitifleşir. Fonksiyonel alıcı lenfositlerinin ve plazma hücrelerinin dolaşımda bulunması eritrosit engraftmanı gecikmesine ve eritrosit transfüzyon ihtiyacının artmasına neden olur. Örneğin A grubu graftı alan O grubu hastada anti-A ve anti-B üretimi 3–4 ay veya daha uzun süre devam edebilir. Anti-A'nın varlığı eritrosit engraftmanını (≥ 40 gün) geciktirebilir.

Nakil sonrası, majör ABO uyumsuzluğu olan tüm hastalarda izohemaglutinin düzey takibi yapılmalıdır. Nakil öncesi yüksek düzeyde izohemaglutinin tespit edilmiş olan hastalarda nakil sonrası izohemaglutinin düzeyleri haftalık olarak takip edilmelidir. Titre artışının tespit edilmesi eritrosit engraftmanının gecikeceğinin ve/veya hemolizin habercisi olabilir. Bu istenmeyen durumların gözlemlendiği hastalarda eğer antikor düzeyi $> 1/16$ ise plazma değişimi veya immünoadsorpsiyon yöntemleri ile antikorlar uzaklaştırılmalıdır.

Majör ABO uyumsuzluğu durumunda hastaya verilecek eritrosit transfüzyonları hem verici hem de hasta ile uyumlu olmalıdır. Hastanın kan grubu verici kan grubuna dönüşene kadar bazı merkezlerde kafa karışıklığından kaçınmak için tüm majör ABO uyumsuzluklarında eritrosit replasmanı olarak O grubu eritrosit tercih edilmektedir. Ayrıca, KHN'ni takiben plazma verilmesi gerekirse, verilecek olan plazma verici ile aynı kan grubundan hazırlanmalıdır. Trombosit verilmesi gerektiğinde verici tipi trombosit süspansiyonu verilmelidir. Eğer verici tipi trombosit elde edilemiyor ise transfüzyon öncesinde trombosit süspansiyonunun plazma hacmi en aza indirilmelidir. KHN öncesi ve sonraki süreç-

te tavsiye edilen en uygun kan ürünü seçimi Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15. ABO Uyumsuz Kök Hücre Naklinde Transfüzyon Desteği								
			Evre I	Evre II				Evre III
Alıcı	Verici	Uyumsuzluk tipi	Tüm kan ürünleri	Eritrosit	İlk seçenek trombosit	Alternatif trombosit	TDP	Tüm kan ürünleri
A	O	Minör	Alıcı	O	A, AB	AB; B;O	A, AB	Verici
B	O	Minör	Alıcı	O	B, AB	AB; A;O	B, AB	Verici
AB	O	Minör	Alıcı	O	AB	A;B;O	AB	Verici
AB	A	Minör	Alıcı	A,O	AB	A;B;O	AB	Verici
AB	B	Minör	Alıcı	B,O	AB	B;A;O	AB	Verici
O	A	Majör	Alıcı	O	A	AB; B;O	A, AB	Verici
O	B	Majör	Alıcı	O	B	AB; A;O	B, AB	Verici
O	AB	Majör	Alıcı	O	AB	A;B;O	AB	Verici
A	AB	Majör	Alıcı	A,O	AB	A;B;O	AB	Verici
B	AB	Majör	Alıcı	B,O	AB	B;A;O	AB	Verici
A	B	Majör & minör	Alıcı	O	AB	A;B;O	AB	Verici
B	A	Majör & minör	Alıcı	O	AB	B;A;O	AB	Verici

Evre I: Kök hücre nakli için hasta/verici hazırlanma dönemi

Evre II: Miyeloablative tedavi başlamasından sonraki dönem;

Eritrosit için: DAT (-) ve antidonör isohemaglutininleri kaybolana kadar (reverse grüplama verici tipidir)

TDP için: alıcıya ait eritrositler kaybolana kadar (forward grüplama donörün ABO grubu ile tutarlıdır)

Evre III: hastanın forward ve reverse grüplaması verici ABO grubu ile uyumludur.

Her aşamada hücresel içerikli tüm kan ürünleri işlenmeli ve lökosit filtresinden geçirilmelidir.

B. MINÖR ABO UYUMSUZLUĞU

Minör ABO uyumsuzluğu vericide alıcı eritrosit antijenlerine karşı antikor varlığında ortaya çıkar. Minör ABO uyumsuzluğu tüm HLA uygun nakillerin %15-20’sinde mevcuttur. Minör ABO uyumsuzluğunda Kİ kaynaklı kök hücrelerin nakli esnasında verici plazmasındaki izohemaglutininlerin transfüzyonuna bağlı veya verici kemik iliğinden gelişen lenfositlerce üretilen anti-eritrosit antikorları nedeniyle (anti-A, anti-B) hemoliz izlenebilir. Erken hemoliz genellikle hayatı tehdit edici düzeyde değildir. Ancak geç hemolitik reaksiyon daha ciddi bir durumdur. Allo-HKN sonrası genellikle ilk 2 hafta içinde ortaya çıkar. Direk antiglobulin testi (DAT) pozitifleşir ve anti-A ve /veya anti-B antikorları tespit edilebilir. Ancak, hastaların yaklaşık %30 kadarında belirgin hemoliz olmaksızın da DAT (+) liği görülebilir. Klinik olarak belirgin hemoliz %15–20 oranında gözlenir ve genellikle geçicidir. Ancak nadirde de olsa iki haftaya kadar uzayabilir. Ciddi hemoliz durumunda hemoglobinemî, hemoglobinüri ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Ayrıca, eritrosit engraftmanında gecikmeye yol açabilir.

Minör ABO uyumsuzluğunun yaratabileceği bu istenmeyen durumlar Kİ kaynaklı kök hücre ürünüde plazmanın uzaklaştırılması ve/veya nakil öncesi hasta eritrositlerinin O grubu (veya verici kan grubu) eritrositler ile değiştirilmesiyle azaltılabilir. Bu amaçla minör ABO uyumsuzluğu durumunda, nakil öncesi tüm vericilerin IgM ve IgG izohemaglutininin düzeylerine bakılmalıdır. İzohemaglutininin düzeyleri >1/128 ise erken dönem hemolizi önlemek için Kİ kaynaklı kök hücre ürünüden plazma (anti-A ve /veya anti-B) uzaklaştırılma işlemi yapılmalıdır. Bu işlem sırasında önemli oranda kök hücre kaybı gözlenmemektedir. Nakil sonrası gelişebilecek geç hemolizi önlemek için de hastada nakil öncesi eritrosit değişimi (exchange) yapılmalıdır. Eritrosit değişimi vericinin izohemaglutininin düzeylerinden bağımsız olarak yapılmalıdır. Eritrosit değişimine alıcının eritrositlerinin %80' i O grubu ile değişene kadar devam edilmelidir. Ayrıca nakil öncesi dönemde yapılan transfüzyonlar da O grubundan olmalıdır.

Nakil sonrası hastalar DAT ve antikör tarama testleri ile immün hemoliz açısından yakın takip edilmelidirler. Bu testler nakilden sonraki ilk 3 hafta her iki-üç günde bir yapılmalıdır. Minör ABO uyumsuzluğunda, transfüzyon için kullanılan plazma hem verici hem de hasta ile uyumlu olmalıdır. Plazma verilmesi gerekirse, hastanın kendi eritrositleri dolaşımdan uzaklaşana kadar, alıcı ile aynı gruptan plazma verilmelidir. Bazı merkezlerde kafa karışıklığından kaçınmak için tüm minör ABO uyumsuzluklarında plazma replasmanı olarak AB grubu tercih edilir (Tablo 15). Eritrosit transfüzyonları başlangıçta verici tipinde olmalıdır. Bazı merkezlerde karışıklığı önlemek için eritrosit transfüzyon için O grubu süspansiyon kullanılmaktadır. Trombositler alıcının kan grubundan (veya AB) olmalı eğer verici kan grubundan olacak ise transfüzyon öncesi trombosit süspansiyonu plazma hacmi azaltılmalıdır.

C. MAJOR VE MINÖR ABO UYUMSUZLUĞU

Bu hastalar hem majör hem de minör ABO uyumsuzluğunda görülen istenmeyen durumlarla karşı karşıya kalabilirler. Bu hastaların takibinde yapılması önerilen işlemler özetle şöyle sıralanabilir:

- 1) Hem hasta hem de vericide izohemaglutininin düzeyleri elde edilmelidir,
- 2) Kİ kaynaklı kök hücre ürünüde hem eritrosit depleasyonu hem de plazma (izohemaglutininin) uzaklaştırılması işlemi yapılmalıdır,
- 3) Kİ-KHN öncesi hastada eritrosit değişimi yapılmalıdır,
- 4) Hastanın izohemaglutininin düzeyi $\geq 1/256$ ise nakil öncesi plazma değişimi yapılmalıdır.

Majör ve minör ABO uyumsuzluğu durumunda transfüzyon biraz daha karmaşık olup; eritrosit süspansiyonları hastada verici eritrositlerine karşı izohemaglutininin bulunması nedeniyle DAT negatifleşinceye kadar O kan grubundan verilmeli ancak verilecek olan eritrosit süspansiyonundaki plazmada bulunan izohemaglutininlerden de korunmak için eritrosit süspansiyonları yıkanarak verilmelidir. DAT negatifleştikten sonra ise verici kan grubundan eritrosit süspansiyonları verilmelidir. Ancak hasta kaynaklı eritrositler dolaşımdan kaybolmamışsa verici izohemaglutinininden korunmak için bu eritrosit süspansiyonları da yıkanmalıdır. Hasta kaynaklı eritrositler kaybolana kadar geçen sürede plazma verilmesi gerektiğinde AB grubu ürünler kullanılmalıdır (Tablo 15). Hasta eritrositleri kaybolduktan sonra ise verici ile aynı kan grubu kişilerden hazırlanan plazma verilebilir.

D. KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ ve SONRASI TRANSFÜZYON

1) Kök Hücre Nakli Öncesi Transfüzyon Prensipleri

- Tüm ciddi aplastik anemili hastalarda lökosit azaltılmış kan ürünleri kullanılmalıdır.
- CMV (-) hastalarda CMV geçiş riskini azaltmak veya önlemek için CMV (-) veya lökosit azaltılmış kan ürünü kullanılmalıdır.
- Periferik kök hücre nakli yapılacak tüm hastalara kök hücre mobilizasyon ve toplama aşamaları sırasında uygulanacak kan ürünleri transfüze edilen lökositlerin kök hücre ürününe karışma ve TA-GVHH sebep olma riski nedeniyle ışınlanmalıdır.
- Allogeneik kemik iliği kaynaklı kök hücre vericilerine işlem öncesi veya işlem anında verilecek kan ürünleri mutlaka ışınlanmalıdır.

2) Kök Hücre Nakli Sonrası Transfüzyon Prensipleri

- ABO uygun alıcılarda majör uygunsuzluğu olan hastalara göre transfüzyon ihtiyacı daha azdır.
- Majör ABO uyumsuzluğu olan nakillerde plazmadaki verici antijenlerine karşı olan antikorlar kaybolana ve DAT negatif olana kadar alıcı tipi eritrositler verilmelidir.
- A veya B antikorlarının pasif transferini önlemek için plazma içeren ürünler verici tipinde olmalıdır.
- Minör ABO uygunsuz nakillerde alıcı tipi eritrositler kaybolana kadar eritrositler vericinin kan grubundan, plazma ürünleri ise alıcı tipinde olmalıdır.
- Hem majör hem de minör uygunsuzluğu olanlarda tüm eritrosit transfüzyonları O grubundan, plazma ürünleri ise AB grubundan olmalıdır.

ABO uygunsuz nakillerde verici veya alıcı eritrositlerine karşı anti-A ve anti-B antikorlarından başka eritrosit alloantikorları da oluşabilir. 150 KHN hastasında yapılan bir çalışmada 13 hastada (%9) 12 gün ile 11 ay arasında N, Jk, Kell, M, Le, Hl ve A1 antijenlerine karşı yeni alloantikorların oluştuğunu tespit edilmiştir. Bu oran transfüzyon alan diğer hastalardaki oranla (%3) karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Erken ortaya çıkan alloantikorlar daha çok kemik iliği ile transfüze edilen olgun lenfositlerden salgılanırken, geç ortaya çıkan alloantikorlar yeni engraft olan verici hücrelerinden veya hasta kemik iliğinde halen mevcut olan kendisine ait antikor oluşturan hücrelerden kaynaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. AIDE-MEMOIRE for National Health Programmes. The clinical use of blood. WHO 2004.
2. Anderson NA, Gray S, Copplestone JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, Johnson SA, Phillips M, van Waeg G, Oakhill A, Abeyasekera S, Pamphilon DH. A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 1997;7(1):33–39.
3. 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), III. Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2000, p. 2326–2343.
4. Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J, et al. Surgery in acute leukemia. A review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1987; 26: 147–155.
5. Bjortuft O, Brosstad F, Boe J. Bronchoscopy with transbronchial biopsies: Measurement of bleeding volume and evaluation of the predictive value of coagulation tests. *Eur Respir J* 1998; 12: 1025–1027.
6. Blood Transfusion Practice. AABB Technical Manual. Editor: Mark E. Brecher. 15.th edition, Bethesda, MD, 2005, Chapter 21, p.483–519.
7. Brand A. Leucocyte contamination of platelet products. *Transfus Sci* 1994;15: 357–60
8. Breuer AC, Tyler R, Marzewski DJ, et al: Radicular vessels are the most probable source of needle induced blood in lumbar puncture. *Cancer* 1982; 49: 2168–2172.
9. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122: 10–23.
10. Cell Therapy and Cellular Product Transplantation. AABB Technical Manual. Editor: Mark E. Brecher. 15.th edition, Bethesda, MD, 2005, Chapter 25, p.581–616.
11. Chan KH, Mann KS, Chan TK. The significance of thrombocytopenia in the development of perioperative intracranial hematoma. *J Neurosurg* 1989; 71: 38–41.
12. Council of Europe Expert Committee in Blood Transfusion Study Group on Pathogen Inactivation of Labile Blood Components. Pathogen inactivation of labile blood components. *Transfus Med Rev* 1999; 13: 132–144
13. Daszynski J, Ciszewski T. Blood component therapy in open heart surgery. *Mat Med Pol* 1989; 3: 207–211.
14. Davey RJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. *Immunol*

- Invest 1995;24: 431–434.
15. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS: Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996; 110: 185–188.
 16. Dzik WH. Predicting hemorrhage using preoperative coagulation screening assays. *Curr Hematol Rep.* 2004; 3(5):324–330.
 17. 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), V. Edition, McGraw-Hill, New York, NY, 1995, p. 1290–1315.
 18. Goldman M, Delage G. The role of leukodepletion in the control of transfusion-transmitted disease. *Transfus Med Rev* 1995;9: 9–19.
 19. 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.
 20. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, et al: Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA* 2000; 284: 2222–2224.
 21. Lee EJ, Schiffer CA. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. *Transfusion* 1989;29: 384–389.
 22. McCullough J. Principles of Transfusion Support Before and After Hematopoietic Cell Transplantation. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation" (Ed. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR), III. edition, Blackwell Science, Massachusetts, 2004, p. 833 – 853.
 23. McDonald CP, Roy A, Lowe P, Robbins S, Hartley S, Barbara JA. Evaluation of the BacT/Alert automated blood culture system for detecting bacteria and measuring their growth kinetics in leukodepleted and non-leukodepleted platelet concentrates. *Vox Sang.* 2001;81(3):154–160.
 24. McVay PA, Toy PT: Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 747–753.
 25. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003;101(10):4195-4200.
 26. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, et al: Consensus conference on platelet transfusion. Royal College of Physicians of Edinburgh, 27–28 November 1997. *Br J Haematol* 1998; 101:609–617.
 27. O'Donnell MR. Blood Group Incompatibilities and Hemolytic Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation" (Ed. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR), III. edition, Blackwell Science, Massachusetts, 2004, p.824–832.
 28. Overholser CD, Peterson DE, Bergman SA, et al: Dental extractions in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 296–298.
 29. Papin TA, Lynch JP III, Weg JG: Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 1985; 88: 549–552.
 30. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 403–414.
 31. Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA, Williamson LM. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfus Med.* 1999;9(2):115–123.
 32. Platelet and Granulocyte Antigens and Antibodies. AABB Technical Manual. Editor: Mark E. Brecher. 15.th edition, Bethesda, MD, 2005, Chapter 16, p.361–383.
 33. Ray CEJ, Shenoy SS: Patients with thrombocytopenia: Outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology* 1997; 204: 97–99.
 34. Reesink HW, Nydegger UE, Brand A, Pietersz RN, Andreu G, Gmur JP, Murphy S, Schiffer CA, Kickler TS. Should all platelet concentrates issued be leukocyte-poor? *Vox Sang* 1992;62: 57–64.
 35. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. for the American Society of

- Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519–1538.
36. Schiffer CA. Diagnosis and management of refractoriness to platelet transfusion. *Blood Rev.* 2001;15(4): 175–180.
 37. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion* 1999;39(7):763-771.
 38. Stellato TA, Gauderer MW, Lazarus HM, et al: Percutaneous isoelastic catheter insertion in patients with thrombocytopenia. *Cancer* 1985; 56: 2691–2693.
 39. 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. *New Engl J Med* 1997;337: 1861–1869.
 40. Transfusion policy. *Haemopoietic Stem Cell Transplantation-EBMT Hand Book*. (Eds. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T), 2004 revised edition, chapter 7. p.107–117.
 41. Triulzi DJ. *Blood Transfusion Therapy: A physician's handbook*. 6th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999.
 42. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gackle R, Geyer T, Harms P, Lofşer B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. Safety and cost effectiveness of a 10x10⁹/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20x10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukaemia. *Blood* 1998; 91: 3601–3606.
 43. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, et al: Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104: 1025–1028.
 44. Williford SK, Salisbury PL III, Peacock JE Jr, et al: The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1989; 7: 798–802.
 45. Worel N, Kalhs P, Keil F, Prinz E, Moser K, Schulenburg A, Mitterbauer M, Mannhalter C, Mayr WR, Schwarzingler I, Hocker P, Lechner K, Greinix HT. ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation. *Transfusion* 2003;43(8):1153–1161.

TRANSFÜZYONU AZALTICI YAKLAfiIMLAR-1

- Panel -

Oturum Baflkan: *Prof. Dr. Davut Albayrak*

Panelistler: *Uzm. Dr. Sevinç Yılmaz*
Prof. Dr. Yeflim Aydınok
Yrd. Doç. Dr. Yasemin Heper

TRANSFÜZYONU AZALTICI YAKLAŞIMLAR -1

Uzm. Dr. Sevinç Yılmaz

Anemi, Hb değerlerinin normal sınırların altında bulunması durumudur. Hb düzeylerinin normal düzeyleri değerlendirilirken yaş,cinsiyet, fizyolojik değişiklikler ile yaşanan yükseklik,sigara kullanımı gibi çevresel faktörler ve de plazma hacmi mutlak göz önüne alınmalıdır (1,3).

NORMAL Hb DÜZEYLERİ

Yaş / Cinsiyet	N Hb	(gr/dl)
Doğum	3.5	---- 18
2-6 ay	9.5	---- 13.5
6ay-6yaş	11	---- 14
6-12 yaş	11.5	---- 15
erişkin erkek	3	---- 17
erişkin kadın	12.5	---- 15
gebe (1. trimester)	11	---- 14
(2. trimester)	0.5	---- 14
(3. trimester)	1	---- 14

Tabloda belirtilen Hb düzeylerinin alt sınırlarda oluşu ile tanımlanan anemi tablolarında diğer kriterler göz önüne alınmadan, nedenler ve klinik tablo değerlendirilmeden **kesinlikle** transfüzyon hemen tedavi yolu olarak seçilmelidir.

Anemi tespit edildiğinde;

1. Plazma hacmi
2. Klinik Bulgular (Hb-Oksijen saturasyon derecesi ve kompensatuar sistemlerin etkinliği) ve
3. Gelişim süresi incelenmelidir.

1. Plazma Hacmi

Akut kayıplarda plazma hacmi ve kan hacmi birlikte azalırken, kronik kayıplarda kan hacmindeki kayıp daha belirgindir. Hemokonsantrasyon durumlarında ise plazma hacmindeki kayıp belirgin olup sadece plazma hacmini normale getirmek,hemogram değerlerinin normale gelmesini sağlayacaktır (1,3,4).

2. Klinik Bulgular

- Kardiyak output düşüşüne
- Dokulara taşınan oksijen miktarının azalmasına bağlı olarak şu şekilde saptanır;

*Taşikardi

* Dispne, takipne

*Efor kapasitesinde azalma, baş ağrısı

*İdrar miktarında azalma

*Solukluk, uç kısımlarda üşüme, uyuşma,ödem

*Hipotansiyon

Bu nedenle Hb düşüklüğünü kompanse etmeye çalışan kardiyovasküler sistem ne derece sağlam ise , yukarıda belirtilen kardiyak yetmezlik bulguları da o derece geç ve tolere edilebilir ağırlıkta oluşur.

3. Gelişim süreci: Aneminin akut veya kronik olarak gelişim sürecinde kliniğin oluşumu ve tedavi planlanmasında çok önemlidir. Özellikle kronik anemilerde **transfüzyondan kaçınılmalı**, anemiye oluşturan nedene yönelik tedavi öncelikli olmalı ve hematitik tedavi esas olmalıdır (1,2,3,4).

Tüm bu faktörler ile anemi tablosu değerlendirilmeli, aneminin tipi ve nedenleri saptanmaya çalışılarak tedaviye yönlendirilmelidir.

Anemi Tipine Göre Tedavi

Anemi sınıflaması önceleri oluşum nedenlerine göre,

1. Artan kan (RBC) kaybı
2. RBC yapımında azalma
3. RBC yıkımında artma
4. Artan RBC ihtiyacı (gebelik, lohusalık, çocukluk dönemi) olarak yapılırken;

bugün gelişmiş tam kan sayımı yapan cihazlar nedeniyle, eritrosit indekslerine göre yapılmaktadır. Bu indeksler göz önüne alınarak , anemi nedenlerine göre daha kolay gruplandırılmaktadır (1,3,4).

- | | |
|--|--|
| 1. Hipokrom Mikrositer anemiler:
(Düşük MVC, MCH) | Doğumsal (Talassemiler, sideroblastik anemiler)
Kazanılmış (Demir eks. Anemisi) |
| 2. Makrositer Anemiler :
(Yüksek MCV) | B 12 ve folik asit eks. Anemi
Hemolitik anemiler |
| 3. Normokrom Normositer Anemiler: | Kr.Hast.Anemileri(Enf.; malinite, Oto immün hast.)
Kr.Böbr.Hast., tiroit hast.
Aplastik Anemi
Lösemiler, MDS |

Tedavi Yaklaşımı

Anemi tespit edildiğinde **Hb düzeyi, kesinlikle tedavi için bir kriter oluşturmamaktadır**.

Anemi varlığında tedavinin aciliyeti öncelikle tespit edilmelidir. Akut gelişim ve ağır vital fonksiyon bozukluğunun söz konusu olmadığı anemilerde (örneğin yaralanmaya veya P.ülsere bağlı ani ve akut kanamalarda) öncelikle anemi tipi, süresi ve nedenleri belirlenmeli ve hastanın anamnezine, klinik bulgularına ve kompensatuvar sistemin sağlamlığına göre tedavi planlanmalıdır (2,3).

Anamnez, fizik bulgular ve bunları destekleyen laboratuvar bulguları ile nedenler ortaya konarak tedavi kadar **önleyici tedbirlerinde** alınması özellikle toplum hekimliği yönünden önemlidir.

Bu nedenle anamneze göre aşağıdaki nedenler düşünülmeli ve önlemler alınmalıdır.

- A- - Beslenme bozukluğu, beslenme alışkanlığı
- Hijyenik şartlar
- Genitoüriner özellikle menstruasyon kanamasını şiddeti ve süresi

- GİS yakınmaları
- Gebelik, Lohusalık durumlarında:
DEA ve B12-Folik asit eksikliği ile gelişen anemiler;

- B-
- Ailede anemi öyküsü
 - Sarılık
 - Safra taşı öyküsü
 - İskelet bozuklukları ve bacaklarda ülserler
 - İlaç Kullanımı olan durumlarda:
Doğumsal/ Kazanılmış hemolitik anemiler;

- C-
- Dişeti ve burun kanaması
 - Ekimozlar
 - Ateş ve lenfadenopati, kçğ ve dalak büyüklüğü durumlarında ise:
Kemik iliği tutulumları veya lösemiler düşünülmeli ve bunların tedavilerine yönelinmelidir.

Böylece tanı lab. bulguları ile doğrulandığında, altta yatan hastalıkların (Kanama odağının durdurulması, lösemi, diğer maliniteler, enf, kr.hastalıklar gibi) tedavisinin yanı sıra,

- Nutrisyonel eksikliklerde; beslenme eğitimi, hijyen şartlarının düzeltilmesi, sosyo ekonomik düzeyi düşük toplumlarda demir ve Folik asit-B12 ile zenginleştirilmiş gıdalar , gebelik ve lohusalık dönemlerinde profilaksi verilmesi (1,3);
- İlaç kullanımının denetimi (hemolite yol açanlar, Kemik iliği süpresyonu yapanlar ve antikoaguanlar, GİS irritasyonu yapan -ASA)
- Yerleşim yerlerine göre önlemler (özellikle sıtma profilaksisi) alınması
- Hemoglobino patiler için evlilik öncesi tarama ve danışma hizmetinin verilmesi planlanmalıdır (2,3).

Fizik Muayeneye Göre Anemi Tedavisine Yaklaşım

Fizik Muayene bulguları da tanı ve tedavi açısından yol gösterici olmaktadır.

Genel olarak anemi tipine bağlı olmaksızın her türlü anemide Hb'nın düşüşü ve oksijen taşıma kapasitesindeki bozulmaya bağlı olarak;

- Ciltte ve mukozalarda solukluk,
- Kulakta çınlama
- Halsizlik ,ektremitelerde uyuşma, ödem
- Taşikardi ve dispne
- Hipotansiyon (özellikle postural) saptanabilir.

Bu bulgular Hb 9-10 gr/dl'nin altına inmedikçe , hastaların kardiyovaskuler sistemlerinin sağlamlığına ve aneminin gelişim süresine göre tolere edilebilir sınırlarda olurlar.

Ancak akut gelişen , kardiyovaskuler sistem bozuklukları olan , yaşlı yada ağır aktif iş hayatı olan hastalarda bu bulgular vital organ bozukluklarına (iş gücü kaybı, hipotansiyon, şiddetli taşikardi , dispne, periferik nabızlarda zayıflama ve senkop) neden olduğu için kısa sürede hematinik tedaviye başlanmalıdır (1,3,4).

Hematinik tedaviler ile hemapoezin hızlanarak ,Hb-Hct 'i düzeltmeye başlaması için ortalama 20 gün gerekmektedir. Hastanın klinik bulguları bu süreyi beklemeye uygun değil ise örneğin yaşlı, konjessif kalp yetmezliği olan bir hastada veya operasyonu gereken bir yaralanma durumunda transfüzyon ile aneminin tedavisine gidilebilir.

Ancak bu gibi durumlarda dahi vital fonksiyonların rahat sürdürülebilmesini sağlayan 9-10gr/dl Hb değerlerine ulaşmayı sağlayacak eritrosit süspansiyonunun verilmesi yeterli olup, yüksek Hb değerleri elde etme çabası ile fazla transfüz-

yon işleminden , transfüzyona bağlı gelişebilecek riskler göz önüne alınarak kaçınılmalıdır (1,2,4).

Bu tür acil durumlar dışında hasta hematitik tedaviye alınmalıdır.

Yukardaki bulgulara ek olarak saptanacak;

- Koilonişi, stomatit , ragatlar bazen de nörolojik bulgular demir veya B12 tedavisine gereksinimi desteklerken;
- Sarılık, iskelet deformiteleri, grade I-II hepatosplenomegali ve ayakta iskemik yaralar hemolizi;
- LAP varlığı, splenomegali, purpura ve ekimozlarda, hematolojik maliniteleri ve bu nedenle kemoterapi gerekliliğini gösterebilir (2,4).

Kronik Anemilerde Tedavi

Akut masif kanamalar ve vital fonksiyonların(beyin, kardiyak ve renal fonksiyonların) belirgin olarak bozulması nedeniyle ağırlaşan klinik bulguların geliştiği anemiler hariç, kronik anemilerde aşağıdaki basamaklar izlenmelidir.

- A- Altta yatan nedenin tedavisine başlanmalıdır. Kanama odaklarının durdurulması veya kemik iliğinde hemapozezin bozulmasına neden olan hastalıkların(malinite /kr. Böbrek hastlığı gibi sistemik hastalıkların) tedavisine başlanmalıdır. Özellikle kr. böbrek hastalıklarında böbrek fonksiyonlarının daha kötüleşmesini önleme açısından, Hb 8-9 gr/dl'lerde tutulmaya çalışılırken,eritropeotin düzeylerinin tespiti ile bu hormonun replasman tedavisi yapılmalıdır. Bazı uzun süreli böbrek yetmezlikli hastalarda bu tedavinin yetersiz kalması durumunda hemilizin değerlendirilmesi ve yaşamsüresi kısalmış olduğu taktirde transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacı ile splenektomi değerlendirilebilir (1,4, 5,6)
- B Hemoglobino patilerin yakın takipleri,ve aile taramaları planlanmalıdır (1,4).
- C- Klinik tabloyu ağırlaştırıran enfeksiyon, oksijen yetersizliği düzeltilmeli ve aktivite sınırlanmalıdır.
- D- Dekompanse anemi durumlarında en az sayıda ve eritrosit süspansiyonları ile destek verilerek hemanitik tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.
- E- GİS taramaları ile ülser ve rektal kanmaların tedavisi planlanırken, parazitozların tedavisi ihmal edilmemelidir. NSAİ ve ASA gibi belirgin GİS irritasyonu yapan ilaç ve antikoagulan regülasyonlarının takibi yapılmalıdır (1,4).
- F- Demir eksikliği tespit edildiğinde tercihan yüksek demir içeriği ve daha güçlü emilim özelliği ile ferrous sulfat Hb'nın düzeyine göre (Hb 10 gr/dl üzerinde iken 1-2x1/gün,altında ise 2-3x1/gün) başlanmalı, tedavi ortalama 6 ay sürmelidir.Çünkü demir tedavisi ile ortalama her ay Hb 1-2 gr/dl artış göstermektedir. Hemogram değerleri ile birlikte ferritin düzeyleri de normale gelince tedavi sonlandırılmalıdır. Kadınlarda ise menapoza kadar normal değerlere ulaşılsa dahi mensturasyon dönemlerinde demir ile profilaksi , gebelik ve lohusalık dönemlerindeki gibi verilmelidir. Ancak gebelik döneminde folik asitte bebeğin nörolojik sistem gelişimi için profilaktik gerekliliğundan demir tedavisine eklenmeli, bu nedenle demir ve folik asiti birlikte içeren preparatlar tercih edilmelidir (1,7,8,9)
- G- Oral demir tedavisi ile genel olarak başarılı olunmakla beraber ağır anemi durumlarında, daha yoğun dozun gerekmesi veya emilim bozukluğu(ağır barsak hastalığı veya ülçus nedeniyle demire bağlı yan etki olarak belirgin GİS irritasyonu) yada gastrektomi olgularında enjektale demir kullanılabilir (1,4,5).
- H- B12 vit.eksikliği saptandığında oral B12 preparatları ile yanıt genellikle zor alınmaktadır.Çünkü etyolojide genellikle emilim bozukluğu ön plandadır. Bu nedenle enjektale tedaviler B12'nin düzeyine bağlı olarak haftalık veya günlük başlanarak, aylık veya iki aylık profilaksi tedavileri ile sürdürülür (1,4).
- I- Hemolitik anemilerde, herediter olanlar ve hemoglobino patilerde folik asit profilaksisi uygun olmaktadır. Gereklilikte ise demir şelasyonu ile birlikte transfüzyon yapılabilir. Ayrıca hemoglobino patili hastaların kemik iliği transplantasyonu için de ilgili merkezlere yönlendirilmeleri uygun olacaktır
- J- Akkiz hemolitik anemilerde ise altta yatan hastalığın(malinite,enfeksiyon,oto immun hastalıklar) ve enfeksiyonların tedavisinin yanı sıra ilaç kullanımları sıkı denetlenerek, şüpheli olanlar dahi kesilmeli, oto immun hemolizlerde immunsupresif tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Hoffman Ronald et al.Hematology:Basic Principles and Practice (2000) 3rd edition.Churchill Livingstone, 383-446
- 2- Hoffbrand A.V.,J.E.Pettit.Essential Haematology,Third Edition (1993).Blackwell Scientific Publications ,24-120.
- 3- World Health Organisation Blood Transfusion Safety, Geneva:The Clinical Use of Blood in Medicine - Obstetrics-Paediatrics-Surgery and Anaesthesia-Trauma and Burns
- 4- Joseph J. Mazza.Manual of Clinical Hematology,second ed.(1995),17-114.
- 5- Harmankaya O.Eran A. Low dose IV iron administration in chronic hemodialysis patients treatment with recombinant erythropoetin.ren Fail.2002 Mar.24(2) :245-247.
- 6- Portoes J et al. Anemia management and treatment response in patients on hemodialysis:The MAR study.J Nephrol.2006 May-Jun 19(3):352-360
- 7- Caruso L J,Gabriella A. Transfusion therapy in critically ill.Curr.Opin.Anaesthesiol 1999 april,12(2).149-53.
- 8- Garcia –Erce JA et al.Perioperative I.V. iron preserves iron stores may hasten the recovery from postoperative anaemia after knee replacement surgery.Transfusion Med. 2006,Oct.:335-341.
- 9- Heiren H E et al.Transfusion alternative treatment modelities in acute bleeding :a systematic review.Acta Anaesthesiol. Scand .2006 Sep. 50 (8) :920-931.

OTOLOG TRANSFÜZYON

Prof. Dr. Yeflim Aydınok

AIDS'in epidemik olduğu 1980'lerin başından beri, özellikle planlı operasyonlar için, allogeneik transfüzyona alternatif olabilecek yaklaşımlara olan ilgi artmıştır (1). HIV öncesinde hepatit B ve C, sonrasında variant Creutzfeldt Jakob ve son zamanlarda Amerika'da transfüzyonla ilişkili olarak ortaya çıkan West Nile virus epidemisi (2), yeni patojenlerin ortaya çıkma olasılığının daima var olduğuna işaret etmektedir. Allogeneik transfüzyonların postoperatif bakteriyel enfeksiyon ve multiorgan yetmezlik gelişim riskini arttırdığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır (3). Yanısıra, gönüllü ve sağlıklı donör popülasyonunda azalma izlenmektedir. Tüm bu gelişmeler ile modern tıp, kan kaybını sınırlayan cerrahi teknikler, farmakolojik yaklaşımlar ve transfüzyon eşliğini düşürüp, iatrojenik kayıpları azaltmak gibi bazı önlemlere yönelmiştir.

Otolog Transfüzyon; Donör ve alıcının aynı kişi olduğu ve önceden alınmış (predepozit) kan veya kan komponentlerinin kullanıldığı transfüzyondur.

Otolog Donasyon; Kan ve kan komponentlerinin, daha sonra otolog transfüzyon amacıyla ve sadece aynı kişiye kullanılmak üzere toplanmasıdır (4).

Otolog transfüzyon için geliştirilen teknikler:

1. Predepozit otolog transfüzyon
2. Akut normovolemik hemodilüsyon
3. Peri / Post-operatif salvage uygulamalarıdır.

Predepozit Otolog Transfüzyon (POD)

Planlı operasyondan, 3-6 hafta öncesinden başlanarak, düzenli flebotomilerle, hastanın intra / post-operatif transfüzyon gereksinimini karşılamak üzere, gereksinimine göre- 2-4 ünite (1-2 litre) kan toplanmasıdır. Böylece, alloimmünizasyon, immünoşüpresyon ve transfüzyonla geçen enfeksiyon (bakteriyel kontaminasyon dışında) olasılıklarından kaçınılır. Bununla beraber, POD tamamen risksiz bir işlem değildir, klinik etkinliği düşüktür ve hastaların büyük çoğunluğunda maliyet-yarar analizi olumsuzdur. Bu nedenle, British Committee for Standards in Hematology (BCSH), sıradışı klinik durumlar dışında POD kullanımı önermemektedir (5). Bu durumlar:

- Allojeneik kan bulmanın zor olduğu nadir kan grupları ve alloimmünizasyon
- Skolyozlu çocuklar
- Allojeneik transfüzyon ile ilgili ciddi psikolojik sorun yaşayanlar olarak tanımlanmaktadır.

Genel Prensipler

1. Toplanan kan, standart olarak, CPDA'de 35 gün ve optimum additiv solüsyon içinde 42 gün saklanabilir. Toplanan ilk kan ünitelerinin, ERT ve TDP olarak komponentlerine ayrılması, ürünün raf ömrünün uzamasına ve böylece daha erken toplama işlemine başlanarak, daha fazla kan ünitesi toplanmasına olanak sağlayacaktır. Ancak raf ömrü ile ilgili bir kaygı yoksa, kanların tek ünite olarak alınması önerilir.
2. Yaklaşık 70 kg ağırlığında bir hastada, $400 \pm \%10$ ml kan donasyonu Hb'i yaklaşık 1 gr/dl ve Hct'i %3 azaltacaktır. Her donasyondan sonra 500 ml %0.9 NaCl solüsyonunun infüzyonu daima önerilir. Böylece izovolemi sağlanmalıdır. Donasyon sonrası izotonik reinfüzyonu, genç, yapılı ve daha önce kan donörü olan hastalarda,

sadece ilk donasyonda uygulanmayabilir.

3. Ototolog donasyon ile Hb değerinin hızla 10 g/dl (belki 9 g/dl) değerine düşürülmesi, iyi çalışan ve *i.v. demir* ve hemoaktif vitaminlerce (*folik asit*) desteklenen kemik iliğinde, eritropoez için maksimum stimulusu oluşturacaktır. Retikülosit yanıtı 10 gün içinde görülür.
4. Hemopoezi desteklemek için *eritropoetin* (EPO) kullanım endikasyonu açık değildir. Genel kullanımı önerilmemektedir. Ortopedik operasyon planlanan romatoid artrit olguları, acil operasyon gereği bulunan, çoklu ve tanımlanamayan ya da uygun miktarın sağlanamadığı alloantikör taşıyan hastalar için dikkate alınabilir.
5. POD, allogeneik kan ile aynı klinik endikasyonlarda uygulanır. Sadece otolog olması nedeniyle, klinik endikasyon dışı reinfüzyonu uygun değildir.
6. POD, allogeneik transfüzyon olasılığını azaltmaktaysa da, bu amaca yönelik diğer unsurlar da (hematiniklerin kullanımı, farmakoterapi ile kan kaybının azaltılması, diğer ototransfüzyon teknikleri) dikkate alınmalıdır.
7. Hastanın hekimi, hasta ve ailesiyle;
 - otolog ve allogeneik transfüzyonun potansiyel risklerini,
 - hasta otolog transfüzyon programına alınsa da, toplanan kanın yeterli olmaması durumunda, allogeneik transfüzyon gereksiniminin olabileceğini
 - sağlık risklerinin saptanması halinde donasyon programına alınmayabileceğini,
 - otolog kan ünitelerinin kendisine kullanılmayabileceğini ve kullanılmayan ünitelerin imha edileceğini tartışmalı, *imzalı bir referans mektubu* ile birlikte hastayı kan merkezine yönlendirmelidir.
8. Hastanın sağlığının, istenilen kan ünitelerinin toplanmasına izin verip vermediğine ait nihai sorumluluk, predepozit kan toplama işlemini başlatacak hekime aittir. Bu hekim hastadan yazılı onam almalıdır.

Hasta Seçimi

1. POD sadece, "maksimum cerrahi kan kullanım cetveline" göre operasyon süresince ve izleyen 5 günde transfüzyon gereksinim beklentisi yüksek hasta grubuna uygulanmalıdır. Bu kararı, hastanın tıbbi geçmişi, planlı cerrahi gününün net olması, damar yolu sorununun olmaması gibi diğer faktörler doğrudan etkiler.
2. "United Kingdom Blood Safety Regulations, 2005" (4), sadece otolog tansfüzyon ve umuma açık olmayan kullanım için toplanan ve test edilen kan ve kan komponentlerinin, Avrupa Komisyonu (Directive 2004/33/EC) yönergelerinde, allojeneik donasyon için tanımlanan gereksinimlere uyacağını, açık olarak bildirmektedir. Bu HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV1/2 testlerini kapsamaktadır. Buna göre, virolojik belirleyicileri, hepatitis B, hepatitis C veya HIV 1/2 ile enfekte olduğuna işaret eden hastalar, POD programına alınmamalıdır. Buna karşın, Food and Drug Administration (FDA), otolog ünitelerin, ancak bir kurumdan bir başka kuruma transportu söz konusu olduğunda, donörün, kanın toplanma tarihinden en fazla 30 gün öncesinde, HBV, HCV, HIV ve sifilis için test edilmiş olmasını gerekli görmektedir. Toplandığı kurumda kullanılması planlanan otolog üniteler için viral serolojik testler isteme bağlıdır (6). Testleri pozitif otolog ünite, otolog transfüzyon amaçlı olarak kullanılabilir ve kullanılmayan otolog üniteler bir başka şahsa yönlendirilmeyeceği için, pahalı serolojik testlerin mantık ve yararı tartışmalıdır ve muhtemelen de gereksiz bulunmaktadır (7). Risk, transfüzyon hatası ile otolog kanın başka bir hastaya nakli ve nakledilen kanın viral enfeksiyon taşıyor olması ile ilişkilidir. Bu durumda kurumun, bu tür hataların minimize edildiği, güvenli transfüzyon zincirini gözden geçirmesi ve buna göre tutum belirlemesi önerilebilir.
3. Aktif bakteriyel enfeksiyonun varlığı, POD için açık bir kontrendikasyondur. Bakteriyemi ve depolanan kanda bakteriyel proliferasyon olasılığı taşımaktadır. Bu anlamda, üriner katater, cilde penetre cihaz varlığında, hastada bakteriyemi riski bulunduğundan POD önerilmez.
4. Hasta hemoglobini (Hb) kadın ve erkekte 11 gram üzerinde olmalı ve asla 10 gramdan daha az olmamalıdır. Gebelerde Hb 10 gram ve üzerinde bulunmalıdır.
5. Yaşlı hastaların çoğu, genel sağlık durumlarının, özellikle serebro vasküler ve kardiyovasküler olaylar açısın-

dan, dikkatlice değerlendirilmesini izleyerek, güvenle POD programına alınabilirler. Yaşlı -ve özellikle hipotansif- hastalara, öğünlerden ve özellikle akşam öğününden sonra dinlenmesi önerilir. Böylece fizyolojik olarak splanchnic alana yönelen sirkülasyonun daha ileri hipotansif etkisinden kaçınılabilir.

6. POD 25 kg altındaki çocuklarda teknik olarak güçtür. Total kan volümünün %12'sinin aşılmaması sağlanarak, 8 -16 yaş arası, anstabil kardiyovasküler ve pulmoner sorunu olmayan çocuklar POD programına alınabilir. Çocuğun uyumu ve kooperasyonu önemlidir. Ebeveynlerin yazılı onamı mutlaka alınmalıdır. Ortopedik (spinal füzyon) ve plastik cerrahi operasyonu uygulanacak hastalar ile pediatrik kemik iliği donörleri POD için adaydır.
7. 50 kg altındaki erişkinlerdeyse, her bir donasyonda, total kan volümünün %12'sinin aşılmamasına özen gösterilmelidir.
8. Gebelikte POD için az sayıda endikasyon bulunmaktadır. Her ne kadar prosedür anneye zararlı görünmemekteyse de, fetus üzerine olası etkileri konusundaki bilgiler halen yetersizdir. Çoklu, tanımlanamayan veya uygun ürünün sağlanamadığı alloantikörlerin varlığında, mümkünse kan gebeliğin ilk trimestrinde toplanıp, dondurularak saklanmalıdır. Diabetes mellitus, hipertansiyon veya preeklampsi gibi plasental kan akımının bozulması ve/veya intrauterin gelişme geriliğiyle birlikte giden ciddi medikal durumun eşlik ettiği gebeliklerde POD kontrendikedir. POD programına alınan gebelerdeyse, uterus ağırlığının venöz dönüşü bozmaması için, kan hasta lateral pozisyonda yatarken toplanmalıdır.
9. POD, kontrol altında olmayan hipertansiyon, anlamlı aort stenozu, uzamış ve/veya sık angina, sol ana koroner arterin anlamlı daraldığı olgular ve siyanotik kalp hastalarında uygulanmamalıdır.
10. Koroner ve serebral iskemisi olan olgularda, 1 ünite kan, bir hafta aralarla ve 3-4 haftada toplanır ve Hb daima 11 g/dl üzerinde tutulur. Son donasyon cerrahiden 10-15 gün önce yapılmalıdır. Sideremi normal olgularda 200 -300 mg elementer demir sulfat p.o. kullanılması yeterlidir.
11. Beta bloker veya anjiyotensin konvertir enzim (ACE) inhibitörü kullanan hastalarda, donasyon ile azalan kan volümünü, kullandıkları ilaçlar ile etkileşebileceğinden, izotonik ile volüm replasmanı mutlaka yapılmalı ve kan basıncı monitorize edilmelidir.
12. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunanlarda, hipoksiye sekonder, bazal Hb düzeyleri 15 gr üzerindedir. Bu olgularda doğal olarak anemiye tolerans daha azdır ve Hb düzeyi bazalin %20'sinden fazla düşürülmemelidir.
13. Epilepsi olguları, kan donasyonu nöbeti tetikleyebileceği için, POD programına alınmamalıdır. Daha önce kan donörü olmuş ve donasyondan bir kaç saat sonra baygınlık, bilinç kaybı tanımlanan hastalar, POD programına alınmamalıdır.

Predepozit Otolog Donasyon, Saklama ve Transfüzyon

1. Kan, en kısa 1 hafta aralarla toplanmalı ve son donasyon ile operasyon arasında en kısa 4 gün (tercihan 1 hafta) bulunmalıdır. Bu durumda cerrahi öncesi 4-5 ünite kan toplanma olanağı bulunmaktadır.
2. Cerrahinin ertelenmesi durumunda, "birdirbir" tekniği uygulanarak, en eski tarihli ünitenin reinfüzyonu ve yeni tarihli bir donasyon sağlanabilir.
3. Her donasyon öncesi Hb ölçülmeli ve Hb>11 g/dl ise yeni bir donasyon yapılmalıdır. Hb ≤10 g/dl olan olgulardan donasyon yapılmamalıdır.
4. Pediatrik hastalar ve <50 kg erişkinlerde, kan 35 ml antikoagulan solüsyon bulunan 250 ml'lik torbalara toplanmalıdır. <30 kg çocuklarda, toplanan kan, total kan volümünün %12'sinden az olmalıdır.
5. Oral demir suplementasyonu (200-300 mg/gün elementer demir sulfat) tüm hastalara ilk donasyon öncesi başlanmalı ve operasyona kadar sürdürülmelidir.
6. Kan torba etiketi şu bilgileri içermelidir:

Sadece Otolog Transfüzyon Amaçlı Kan

Soyadı.....
Adı.....
DT.....
Hastane No.....
Toplandığı tarih.....
Son Kullanım tarihi.....
ABO – Rh(D).....
Ürün No.....
Hastanın imzası*.....
(Çocuksa yasal hamisi veya ebeveyn)

*Hasta imzası, ünite üzerindeki bilgilerin doğruluğunun (kan grubu dışında) onayıdır. Pretransfüzyon kontrol-lerde, ünite üzerindeki imza ile onam formundaki imza karşılaştırılır.

7. Otolog donasyonlar açık bir şekilde etiketlendikten sonra, allojeneik ünitelerden ayrı olarak $+4 \pm 2$ °C dolapta saklanır. Örnek tüpleri de olası bir karışıklıktan kaçınmak için diğer tüplerden ayrı tutulmalıdır.
8. Hastanın kanında ABO-Rh(D) grup bakılır. Sadece ilk donasyonda, cerrahi sırasında olası allojeneik gereksinim göz önüne alınarak antikor tarama da yapılır. Viral serolojik testler "Hasta Seçimi" madde 2'de tartışılmıştır.
9. Pretransfüzyon Testler: Cerrahi için yatırılan hastanın örnek kanları alınır. Pretransfüzyon testler, her bir kan ünitesi için ayrı ayrı yapılmalıdır. Her bir ünite üzerine, hastanede geçerli uygunluk etiketi, otolog ünite için yapıştırılan etiketi kapatmayacak şekilde yapıştırılır.
10. Otolog transfüzyon amacıyla toplanan ancak kullanılmayan kanlar başka bir hastaya kullanılmamalı ve imha edilmelidir. Her bir otolog ünitenin kaderi tam olarak dokümanite edilmelidir.

Sonuç olarak POD, transfüzyonla geçen viral enfeksiyonları ve immünolojik transfüzyon reaksiyonlarını (hemolitik, febril, allerjik) önler. Allojeneik transfüzyonla ilişkisi bildirilen, immünmodülasyonu önleyerek, postoperatif enfeksiyon ve kolorektal kanser rekürrens riskini azaltır. Buna karşın, toplanan kanların %50' ye yakınının kullanılmayıp imha edilmesi, allojeneik transfüzyon olasılığının tam olarak dışlanamaması, otolog programların uygulanmasının, allojeneik kan toplamaya göre maliyetinin daha yüksek olması temel dezavantajlarıdır. Ayrıca, aşırı (gereksiz) transfüzyon ve vö-lüm yüklenmesi, bakteriyel kontaminasyon, kayıt ve uygulama hatalarından kaynaklanan ABO hemolitik reaksiyonlar diğer riskleri olarak kalmaktadır (1,5,6,8,9).

KAYNAKLAR

1. Vanderlinede ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. BMJ 321: 772-775, 2002.
2. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et.al. West Nile virus transmission through blood transfusion in United States in 2002. N Engl. J Med. 349: 1236-45, 2003.
3. Blumberg N, Heal JM. Transfusion immunomodulation. In: Anderson KC, Ness PM, eds. Scientific basis of transfusion medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 427-443, 2000.
4. United Kingdom Blood Safety Regulations SI 50, 2005.
5. Boulton FE, James V. Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion. Predeposit auto-logous blood donation and transfusion. British Committee for Standards in Hematology, 2006. (www.bcsghguidelines.com)
6. Mercuriali F, Inghilleri G. Indication for Erythropoietin Combined with Autologous Blood Donation In: Trans-fusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion (NATA textbook) 331-356, 2000. (www.nataonli-

[ne.com](#)).

7. Dzik WH, Devarajan S. Should autologous blood that tests positive for infectious diseases be used or discarded? A decision analysis approach. *Transfusion* 29(8): 743-745, 1989.
8. Voak D, Finney RD, Forman K, et.al. Guidelines for autologous transfusion. Preoperative autologous donation. British Committee for Standards in Hematology. *Transfusion Medicine* 3: 307-16, 1993. (www.bcshguidelines.com)
9. Borghi B. Preoperative Autologous Donation: Anesthetic Techniques. In: *Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion (NATA textbook)* 327-331, 2000. (www.nataonline.com)

PEROPERATIF SALVAGE VE NORMOVOLEMİK HEMODİLÜSYON

Yrd. Doç. Dr. Yasemin Heper

Her ne kadar dikkatli donör seçimi ve gelişmiş enfeksiyöz tarama testleri -özellikle yeterli teknolojiye sahip ülkelerde- kan ve komponentleri ile bir enfeksiyon bulaşma riskini minimize etmişse de, bu riskin tamamen yok edilemesi hastanın kendi kanını kullanma düşüncesini cazip hale getirmiş, özellikle de AIDS sonrasında giderek olgunlaşmıştır.

Otolog transfüzyon sadece enfeksiyon değil, yabancı antijenlerin ve yabancı lökositlerin neden olduğu çok sayıda transfüzyon komplikasyonları açısından da avantajlıdır. Bazı durumlarda bu uygulamalar kan bankasından kan teminine göre daha hızlı ve daha da ekonomiktir. Bu özellikle preoperatif otolog donasyona (POD) göre önceden bir hazırlık gerektirmeyen normovolemik hemodilüsyon, ya da daha yaygın kullanıldığı adla akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) ve perioperatif salvage (PS) yöntemleri için vurgulanabilir.

Otolog transfüzyonun yaygınlığı, kullanılan yöntemler ve kullanımı yada kabul görmemesini belirleyen faktörler ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir (1-4). Bazı merkezlerde bu yöntemlerin bazıları, belli alanlarda yoğun olarak kullanılıyor olsa da, çok daha yaygın kullanım alanlarının olduğu, belki de yeterince gündeme getirilmediği de bir gerçektir.

PEROPERATIF SALVAGE

Basit olarak, ameliyat sırasında veya sonrasında kanayan hastanın kanının toplanarak hastaya geri verilmesi işlemidir. İlk kez 1886'da bir tren kazasında bacaklarından yaralanan bir hastada Duncan tarafından uygulanmış ve hastanın yaşamı kurtarılmıştır (5). Masif kanayan hastanın kanı steril bir kaptan toplanmış, soda ile fosfat aracılığıyla antikoagüle edilmiş, pıhtı ve artıklardan arındırmak için gazlı bezden süzülerek bir enjektör ile hastaya transfüze edilmiştir. Bu uygulamadan sonra sıkça kullanılmaya başlanan yöntem 1940-1950'lerde modern kan bankacılığının yaygınlaşması ile popülaritesini kaybetmiş, kan bankasından kolayca kan temin edilebilmesi daha zahmetsiz bulunmuştur. Ancak 1960'larda kardiyak cerrahideki gelişmeler ve özellikle de kardiyopulmoner bypass ameliyatları ile tekrar önem kazanmıştır. Ek olarak, yukarıda da belirtildiği gibi transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlardan korunma isteği de önemli bir faktör olmuştur.

Avantajlar

Bugün otolog transfüzyon yöntemleri arasında en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Kanın operasyon sırasında çok kısa sürede hazır olması, herhangi bir test veya hastaya yönelik medikasyon gerektirmemesi, kolay uygulanabilir olması, yan etkilerinin çok nadir görülmesi önemli avantajlarıdır. Cihazlar aracılığı ile yapılan bir işlemdir ve bu nedenle eğitimli personel gerektirir. Yapılan hesaplar, cihaz ve eğitim maliyetine rağmen, allojenik kana göre daha ucuz olduğunu da ortaya koymuştur (6).

PS Yönteminin Prensipleri, Cihazlar

PS'da kan ameliyat sırasında toplanabileceği gibi (intraoperative salvage), ameliyattan sonra drenlerden gelen kanın toplanması (postoperatif salvage) şeklinde de uygulanabilir. Her iki şekilde de toplanan kan işlenmeden doğrudan kullanılabilir gibi, santrifügasyon ve yıkama işlemlerinden geçirildikten sonra da verilebilir. Aşağıda da tartışılacağı gibi, işlenmemiş kanın bazı avantajları olduğu bildirilmişse de yaygın görüş kanın işlenerek verilmesi gerektiği yönündedir (6, 7).

PS için geliştirilmiş çeşitli cihazlar mevcuttur. İşlenmemiş kan için ilk geliştirilen sistem olan Bentley ototransfüzyon ünitesi ciddi hava embolilerine yol açtığı için kullanıma girdikten birkaç yıl sonra piyasadan geri çekilmiştir. Da-

ha sonraki cihazlar bu komplikasyonu minimize etmeye yönelik olarak dizayn edilmiştir. PS cihazlarında kan bir haznede toplanmakta, antikoagüle edilmekte ve filtre edilerek hastaya retransfüze edilmektedir. Bu sistemlerden bazıları Sorenson ATS (Sorenson Research Corporation, Salt Lake City, USA), Atrium Systems (Atrium, Hudson, USA), Pleur-evac Sahara Dry Suction Dry Seal (Genzym Biosurgery, Cambridge, MA, USA) olarak özetlenebilir. Ayrıca Polystan (Copenhagen, Denmark)'ın geliştirdiği gibi bazı ekstrakorporeal dolaşım pompalarının ve kardiyotomi rezervuarlarının da bu amaçla kullanılması mümkündür.

İşlenmiş kan sistemlerinde ise cihazın toplama haznesinde toplanan kan filtre edilmekte, sonra santrifüj haznesine aktararak santrifüj edilmektedir. Burada eritrositler ayrılarak birkaç kez yıkama işlemine tabi tutulmaktadır. Bu sistemlerde genellikle konik yapıda (Latham) veya COBE BRAT (Cobe Cardiovascular, Avrada, CO, USA) ve Medtronic Autolog (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) sistemlerinde olduğu gibi silindirik (Baylor) santrifüj sistemleri kullanılmaktadır. Fresenius CATS (Fresenius, Bad Homburg, Germany) sisteminde ise kan, aferez sistemlerine benzer şekilde zıt yönlü çift spiral yerleşimli bir santrifüj sisteminde sürekli olarak işlenir. Bu sistemin avantajı küçük volümler ile sürekli çalışabilmesidir. Bu sayede pediatrik cerrahide olduğu gibi küçük volümlerdeki kan kayıplarında da kullanılabilir. Diğer sistemlerde kullanıcının tahmini kan kaybına göre uygun büyüklükte bir hazneyi seçmesi ve bunun da tam olarak dolması gerekmektedir. Mevcut sistemler ve çalışma prensipleri ile ilgili daha ayrıntılı bilgi literatürlerden ve internetten edinilebilir (6, 8).

PS ile Toplanan Kanın Özellikleri (6, 7)

PS ile en önemli hedef eritrosit kaybını karşılamaktır. Bu nedenle toplanan eritrositlerin özellikleri çeşitli çalışmalar ile incelenmiştir. Yapılan çalışmalar PS ile toplanan eritrositlerin membran stabiliteilerinin, ATP ve 2, 3 difosfo-gliserat düzeylerinin ve oksijen taşıma kapasitelerinin banka kanına göre daha iyi olduğunu, santrifüj ve yıkama işlemlerinin de eritrositlere olumsuz bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

PS kanında periferik kana göre daha fazla sayıda ve aktif nötrofil bulunmaktadır. Santrifügasyon ve yıkama bu lökositleri uzaklaştırmada yetersiz kalmaktadır. Bu aktif nötrofillerin etkilerinin ne olduğu tam olarak bilinmese de reperfüzyon injürisinde rol oynayabileceklerini düşünen yazarlar vardır. Transfüzyonunda lökosit filtrelerinin gerekip gerekmediği net değildir ve araştırılması gereken konulardan birisidir.

PS kanında trombosit sayıları çok düşüktür. İşlenmiş kanda santrifüj sonrasında daha da azalmaktadır. Sferoid yapıda ve degranüle durumda olmaları, toplama öncesinde, muhtemelen yarada aktive olduklarının bir göstergesidir. Bu aktive olmuş trombositlerin, kanın işlenmesi sırasında nötrofillerin aktivasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir. Aktive trombositlerin başka olumsuz etkilerinin olup olmadığı araştırılacak diğer konulardan biridir. Pratikte PS kanının içerdiği trombositlerden hastaya bir yarar beklenmemektedir.

Yarada gelişen tromboz ve fibrin oluşumu nedeniyle PS kanında fibrinojen düzeyleri periferik kana göre düşük olsa da banka kanından farklı değildir. Faktör VIIIc, antitrombin III, protein C ve antiplazmin aktiviteleri banka kanına göre daha fazladır, ancak bunun önemi iyi bilinmemektedir.

Çalışmalar PS kanında periferik kana göre daha yüksek IL-1, IL-6, IL-8, TNF, histamin, Prostaglandin E2, nötrofil elastaz, C3a, C5a, terminal kompleman kompleksi, LDH, CK ve CK-MB düzeyleri ve kallikrein aktivitesi olduğunu göstermiştir. Bunun yanında trombin –antitrombin ve plazmin-antiplazmin kompleksleri, serbest hemoglobin, hücre artıkları, pıhtılar, lipid partikülleri, kontamine alanlarda bakteriler, kanser ameliyatlarında ise tümör hücreleri de içermektedir.

Tahmin edileceği gibi işlenmiş PS kanında santrifüj, yıkama ve filtrasyon ile bunların tümü olmasa da büyük bir kısmı temizlenmektedir. İşlenmemiş PS kanı oldukça dilue olup, hematokrit değeri %20-25 arasında iken, kanı işleyen sistemlerde en az bunun iki katı, CATS sistemi ile ise %70'ler civarındadır. Ancak tümör hücrelerinin bu işlemler sonucunda tamamen yok edilemediği ve eğer kullanılacak ise hastaya transfüze etmeden önce kalan tümör hücrelerini etkisizleştirmek için 50 Gy ile ışınlamanın gerektiği vurgulanması gereken önemli bir noktadır. Lökosit filtreleri ile tümör hücreleri 3-4 log azaltılırken, ışınlama ile en az 12 log azaldığı gösterilmiştir.

İstenmeyen Etkiler (6, 7, 9-12)

Genel olarak bakıldığında istenmeyen etkilerin özellikle işlenmiş PS kanının transfüzyonunda çok nadir olduğu, ne-redeyse olmadığı bildirilmektedir. İşlenmeden verilen PS kanında yukarıda sayılan içeriği nedeniyle çok sayıda reaksi-yonun gelişmesi beklenebilir. Ancak pratikte bildirilen ciddi reaksiyonlar teorik olarak beklenenden çok daha azdır. En sık görülen reaksiyon işlenmiş PS kanıyla %20, işlenmemiş PS kanı ile %55'lere vardığı bildirilen febril reaksiyonlar-dır. Ancak ateşin bu hastalarda tek başına ve doğrudan transfüzyona bağlanmasının ne derece doğru olduğu da tartış-malıdır.

Uygulamanın ilk başladığı yıllarda en korkulan komplikasyon olan hava embolisi bugünkü sistemlerde nadirdir. New York'da 125.000 PS'da 5 fatal olgu bildirilmiş, ve tümünde de nedenin kanın basınç altında transfüze edilmesi olduğu saptanmıştır. Hava embolisini önlemek için cihazı kullanan ekibin iyi eğitilmiş olması, cihazın setlerde hava bulunması durumunda otomatik bir kapatma mekanizmasına sahip olması, mutlaka reinfüzyon torbasından infüze edil-mesi ve hayatı tehdit eden durumlar dışında kanın basınçla verilmemesi gerekmektedir.

İşlenmemiş PS kanında olabilen yüksek miktarlardaki serbest hemoglobin hastalarda plazmada serbest hemoglobin ve hemoglobüri saptanmasına yol açabilir. Bu durum renal fonksiyonları iyi olmayan hastalarda akılda tutulmalıdır.

PS ile elde edilen kanların kültürleri yapıldığında ortalama 1/3-1/2'sinde üreme olduğu saptanmış, ancak herhangi bir septik komplikasyon bildirilmemiştir. PS kanının bekletilmeden verilmesi bu açıdan önemlidir. Genel olarak septik veya enfeksiyonu olan hastaya PS uygulanmasının kontrendike olduğu, ancak yaşamı tehdit eden bir kanama olduğun-da kullanılabileceği belirtilmektedir.

Kanser cerrahisinde de durum tartışmalıdır. PS kanında bulunan malign hücrelerin metastazlara yol açabilmeleri-nin mümkün olduğu düşünüldüğünden, bazı yazarlar malignitesi olanlarda PS'yi kesin kontrendike kabul ederken, ki-mileri prostat karsinomları gibi enkapsüle tümörlerde uygulanabileceğini belirtmektedirler. Kanın işlenmesi malign hücreleri uzaklaştırmada yetersiz kalmaktadır. Ancak filtrelerin bu hücreleri kandan temizlediğini gösteren çalışmalar vardır. Buna rağmen en güvenilir yöntemin kanı 50 Gy ile ışınlamak olduğu kabul edilmektedir.

İşlenmiş ve işlenmemiş PS kanının immunmodülatör etkileri ve postoperatif yara enfeksiyonu gelişmesi üzerine et-kisi olup olmadığı konusundaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Allogenik transfüzyona kıyasla PS ile ya-ra enfeksiyonu gelişme oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Allogenik kan almamış hastalarda işlenmemiş PS kanı ile yara enfeksiyonu gelişme oranının, işlenmiş kana göre yüksek bulunduğu çalışmalar yanında tersine enfeksi-yon gelişme riski açısından işlenmemiş PS kanının üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Özellikle Gharehbaghi-an ve arkadaşlarının çalışması, işlenmemiş PS kanı alan hastalarda diğer türlerde kan alanlara göre artmış doğal öldü-rücü hücre sayısı ve artmış interferon-g düzeylerinin olduğunu ortaya koymuş, bu da işlenmemiş PS kanının reinfüz-yonunun yara enfeksiyonundan koruyucu etkisi olduğu düşüncesini güçlendirmiştir.

İşlenmemiş PS kanının retransfüzyonunun hastalarda dissemine intravasküler koagülasyona yol açtığı ve postope-ratif kanamaları tetiklediğini bildiren yayınlar vardır. İşlenmiş PS kanı ile bu komplikasyonların görülmemesi, işlenme-miş kanda bolca bulunan bazı solubl faktörlerin (D-dimer, protrombin kompleks, trombin-antitrombin kompleks gibi) dissemine intravasküler koagülasyon ve kanamayı tetiklediğini düşündürmektedir.

Kullanım Alanları ve Etkinliği (6, 7, 11, 13, 14)

Pratik olarak PS'nin yaklaşık 1000 ml ve üzerinde kanama beklenen tüm cerrahi girişimlerde kullanılması mümkün-dür. En sık kullanıldığı alanlar fazla kan kaybı olan ameliyatların yapıldığı kardiyovasküler cerrahi, ortopedi, üroloji, jinekoloji ve obstetrik'dir. Kraniosinostozis ameliyatları gibi diğer bazı alanlarda da kullanılmaktadır. Pediatrik cerra-hide de kullanılmaktadır.

Bugün transfüzyon ile ilgili kabul edilmiş yüksek standartlara uymaması nedeniyle -bazı avantajlarının olduğu gös-terilmiş olsa da- olağanüstü ve yaşamı tehdit eden acil durumlar dışında PS'de işlenmemiş kanın kullanılmaması ge-rektiği görüşü yaygındır. Yine septik veya enfeksiyonu olan ve malignitesi olanlarda da PS'nin kontrendike olduğu gö-rüşü hakimdir.

PS'ni etkinliği değerlendirilirken allogenik kan transfüzyonu gereksinimini ne oranda azalttığı önem taşımaktadır.

Genel olarak bakıldığında PS'nin allogenik kan gereksinimini önemli oranda azalttığı rahatlıkla söylenebilir. Ancak farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda bu oranın her türlü ameliyat için aynı olmadığı, kardiyovasküler cerrahiye göre ortopedik cerrahide daha yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle abdominal vasküler cerrahide allogenik kan gereksinimini azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır.

Metaanalizlere bakıldığında randomize-kontrollü klinik çalışmalar incelendiğinde PS'nin allogenik kan transfüzyonu alma oranını genel olarak %42 azalttığı ve allogenik kan alma relatif riskinin 0.58 olduğu (RR 0.58, %95 CI 0.47-0.73) görülmüştür. Yukarıda da belirtildiği gibi bu etki, ortopedik cerrahide kardiyak cerrahiye göre daha belirgindir (ortopedi: RR 0.35, %95 CI 0.24-0.52 ve kardiyak cerrahi: RR 0.82, %95 CI 0.70-0.78). İşlenmiş ve işlenmemiş PS karşılaştırıldığında allogenik kan alma relatif riski açısından işlenmiş PS avantajlı bulunmuştur (İşlenmiş PS: RR 0.52, işlenmemiş PS: 0.74). PS hasta başına kullanılan allogenik kanda 0.91 ünite (%95 CI 0.51-1.31 ünite) azalma sağlamıştır. İntraoperatif ve postoperatif uygulama arasında bir fark saptanmamıştır. PS'in hastanede kalış süresi ve yara enfeksiyonu gelişmesi, tromboz, kanama gibi komplikasyonlar üzerine bir etkisi de bulunmamıştır. Gözlemsel çalışmaların metaanalizinde de PS'nin allogenik kan alma olasılığını %43 azalttığı (RR 0.57, %95 CI 0.46-0.69), hasta başına kullanılan allogenik kanda 1 ünite (%95 CI 1.46-0.47 ünite) azalma sağladığı, yine hastanede kalış süresi, enfeksiyon, tromboz gibi komplikasyonlar üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak PS özellikle 1000 ml ve üzerinde kanama beklenen pek çok cerrahi işlemde kullanılabilir, allogenik kan gereksinimini azaltan güvenli ve ekonomik bir yöntem olarak gözükmektedir.

AKUT NORMOVOLEMİK HEMODİLÜSYON

ANH, ameliyat sırasında beklenen kanama anından hemen önce hasta kanının alınabildiği kadarının torbalanması ve bu sırada kristalloid ya da kolloid sıvılar infüze edilerek hastanın anemik, ancak normovolemik bir hale getirilmesidir. Bu şekilde anemik hale getirilen hasta ameliyatta daha az eritrosit kaybetmekte ve ardından eritrosit, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerini de içeren taze tam kan şeklinde torbalanmış kanı kendisine retransfüze edilmektedir.

İlk kez 1960'lı yıllarda gerek hayvan modellerinde, gerekse cerrahi hastalarda akut hemodilüzyonun etkilerini inceleyen, 1970'lerde ise kompanzasyon mekanizmalarının fizyolojisi ve hayati organlarda belli bir düzeye kadar normovolemik hemodilüzyonun oksijenasyonu olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar yayınlanmış, bu çalışmalara dayanarak, transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlardan korunma ve dini inançları nedeniyle allogenik transfüzyonu kabul etmeyen hastalarda kan gereksinimini karşılamak amacıyla yine 1970'lerde alternatif bir transfüzyon yöntemi olarak cerrahide kullanılmaya başlanmıştır.

Bu yöntem Avrupa'da geliştirilmiş ve Avrupa'da daha yaygın olarak kullanılmıştır. ANH, ancak 1996'da Amerikan Anesteziyoloji Derneği Kan Komponent Tedavisi Çalışma Grubu tarafından yayımlanan bir raporla allogenik kan transfüzyonunu önlemede etkili ve ucuz bir yöntem olarak onay almış ve kılavuzlarda yer almaya başlamıştır (4, 15). Halen ABD'de preoperatif otolog donasyon ve PS'ye göre daha az kullanılan bir yöntem olup, özellikle daha küçük ve ameliyat sayısı daha az olan hastanelerde tercih edildiği, bunun nedeninin PS'nin cihaz ve eğitim maliyeti gibi nedenlerle fazla alternatiflerinin bulunmaması olduğu bildirilmiştir (1).

Avantajlar

Allogenik kan transfüzyonunu azaltmaya yönelik tüm yöntemler ve diğer otolog transfüzyon yöntemlerine göre daha ucuz olması önemli bir avantajdır. Kan ameliyathanede alınır ve burada retransfüze edilir. POD ile alınan kanların neredeyse yarısının kullanılmayıp imha edilmesine karşılık, ANH'da kan genellikle ziyan olmamakta, bir başkasına yanlışlıkla verilmesi söz konusu olmadığından herhangi bir testin yapılması da gerekmemektedir. Özel bir cihaz gerektirmez ve kolay bir uygulamadır. Hem acil, hem elektif ameliyatlarda kullanılabilir. Bazı riskleri olsa da hastaların doğru seçilmesi ve doğru takip edilmesi durumunda komplikasyon gelişme olasılığı düşüktür. Ancak halen tam olarak standardize edilemediği ve uygulamanın bazı soru işaretleri taşıdığını da belirtmek gerekir.

Yöntem ve Prensipleri

ANH, genellikle ameliyat sırasında beklenen kanamanın başlamasından hemen önce uygulanmaya başlanır. Hastaya bir yandan normovolemiyi sağlamak için intravenöz sıvı verilirken, bir yandan da flebotomi yapılarak kan aseptik şartlarda sitrat içeren standart kan torbalarına alınır. Kanın her torbaya uygun volümde alınabilmesi için kan bankalarındaki gibi kan alma-çalkalama cihazının kullanılması kolaylık sağlar. Kan torbaları alındıkları sıraya göre numaralandırılır ve oda ısısında bekletilir. Bekleme süresinin 8 saati aşması durumunda monitörize bir buzdolabında +(4-6)°C'da bekletilmesi önerilmektedir. Kanlar hastaya retransfüze edilirken alınma sırasının tersi bir sıra izlenir. Yani ilk önce en son torbalanan ve hematokriti en düşük olan kan, en son olarak da ilk alınan, dolayısıyla en yüksek hematokrite sahip kan verilir.

Hastadan alınacak kan volümünü hesaplamada kullanılmak üzere çeşitli formüller geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan formül kutu içinde gösterilmiş olan Bourke-Smith formülüdür. Bu formülde V; ANH ile alınacak kan volümünü, TKV; tahmini kan volümünü (kg x 70 mL/kg), Htc_B; işleme başlamadan önceki, yani başlangıç Htc değerini, Htc_S; işlem sonrasında hedeflenen son Htc değerini, Htc_{ort} ise başlangıç ve son Htc değerlerinin ortalamasını ifade etmektedir.

$$V = TKV \times (Htc_B - Htc_S) / Htc_{ort}$$

Ancak bu formülle hastalardan kg başına 60-70 mL fazla kan alındığı ve işlem sonunda hedeflenen Htc değerlerinin altına düştüğü belirtilmiş, Meier ve arkadaşları tarafından başka bir formül önerilmiştir. Yukarıdaki formülün kullanılması durumunda 2 ünite kan alınmasını takiben hastada Htc kontrolünün yapılması önerilmektedir (16-18).

Htc'nin %28'e düşürülmesi sınırlı ya da orta düzeyde hemodilüsyon, %21 ve altına düşürülmesi de ağır hemodilüsyon olarak tanımlanmaktadır (18).

ANH sırasında hangi sıvıların kullanılacağı da tartışmalıdır. Kristalloidler kullanılıyor ise alınan her 1 mL kan için 3 mL, kolloidler kullanılıyor ise 1 mL sıvı verilmelidir. Ancak ideal replasman sıvısının ne olduğu halen belli değildir ve bu konuda araştırmalara gereksinim vardır. Kolloidal sıvılar karşılaştırıldığında, Ringer laktat veya %5 albümin alan hastalarda işlem sonrasında arteriyel kan basıncının daha düşük olduğu, Hespan ve dextranın da hiperkoagülabileiteyi azaltarak kanama miktarını bir miktar arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki trombotik komplikasyon geliştirecek hastalarda, örneğin kanser rezeksiyonlarında bir avantaj da oluşturabilir. Sonuçta hastanın özelliklerine göre belirlenecek bir sıvı protokolünün uygulanması gerekmektedir. Bu arada ANH uygulanan ameliyatlarda diğerlerine göre daha fazla sıvı kullanılacağı da unutulmamalıdır (16).

Yukarıda da belirtildiği gibi, bu yöntem organizmanın hemodilüsyona verdiği kompensatuvar yanıtın anlaşılması üzerine geliştirilmiştir. Gerek sistemik, gerekse mikrodolaşım, gerekse pek çok organın hemodilüsyona yanıtını araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Özetle; ANH sırasında kan viskozitesi ve sistemik vasküler direnç azalır, kardiyak output, kalp atım hızı ve koroner kan akımı artar. Kapiller kan dolaşımı ve end organlarda doku oksijenasyonu artar. Belli bir eşik Hb değerine kadar karaciğer, böbrek, pankreas, ince bağırsaklar, iskelet kası, miyokard ve beyinde oksijenasyonun bozulmadığı gösterilmiştir. Ancak bu kompensasyonun bozulduğu bir eşik Hb değeri vardır ve bu değer altına inildiğinde anaerob metabolizma ve iskemi başlar. İlk etkilenen organlar beyin ve kalptir. Htc %20'ye indiğinde miyokard metabolizması etkilenmeye başlar, %15'e inildiğinde subendokardiyal iskemi, miyokard infarktüsü, sentrilobüler hepatik nekroz akut renal yetmezlik gelişir. ANH uygulanacak hastalarda bu eşik değerinin altına inilmesi ve hastaların kompensasyonu etkileyebilecek patolojiler açısından iyi değerlendirilmesi, inilecek Htc düzeylerine, dolayısıyla alınacak kan miktarına buna göre karar verilmesi gerekir. Ek olarak kullanılan farklı anestetikler de bu mekanizmaları farklı şekilde etkileyebilmektedir. Örneğin Halotan ve Ketamin akut anemiye toleransı azaltmakta ve eşik değeri yükseltmektedir (15, 18-20).

ANH'da ne kadar kan alınması gerektiği ve işlem için hangi Htc değerinin eşik olarak alınacağı konusunda görüş birliği yoktur ve merkezler arasında uygulama açısından önemli farklar bulunmaktadır. Alınacak kan miktarının değerlendirilebilmesi için çeşitli matematiksel modeller geliştirilmiştir. Orta düzeyde bir hemodilüsyon daha güvenli gözük-

se de daha az etkili olabilir. Örneğin Htc %40 olan 70 kg. bir hastanın ANH ile 4 ünite kanı alınırsa Htc'i %25'e inmektedir. Ameliyatta 1500 mL kanaması durumunda %20'ye düşecek olan Htc, hastaya 4 ünite kanı retransfüze edildiğinde %34'e yükselmektedir. Aynı hastadan 4 ünite yerine sadece 2 ünite kan alınmış olması durumunda ve yine 1500 mL kanadığında Htc'i %24'e inmekte, ancak 2 ünite kanın retransfüzyonu sonrasında ancak %31'e çıkmaktadır. Hastaya ANH uygulanmadığında 1500 mL kanadıktan sonraki Htc değeri ise %28 olmaktadır (19).

İstenmeyen Etkiler

Yukarıda yazılanlardan da anlaşılabilceği gibi, Htc değerlerinin fazla düşmesi organ yetmezliği ve ölüme kadar gidebilecek sonuçlara yol açabilir. Ancak hastanın iyi değerlendirilmesi ve iyi bir monitörizasyon ile bu riskin minimal olduğu bildirilmektedir. Bildirilen komplikasyonlar da son derece azdır. Metaanalizlerde saptanan komplikasyonlar ölüm, miyokard infarktüsü, sol ventrikül disfonksiyonu, venöz tromboembolizm, serebral infarkt ve hipotansiyondur (18, 21).

Kullanım Alanları ve Etkinliği

ANH ortopedi, kardiyak ve vasküler cerrahi, obstetrik, üroloji, travma ve pediatrik cerrahi olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Hangi hastalara uygulanabileceği ve kontrendikasyonları konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Hastaların seçiminde aşağıdaki kriterlere uyulması önerilmiş ve genelde kabul görmüşse de farklı merkezlerde farklı uygulamalar söz konusu olabilmektedir (18):

- 1- Ameliyatta beklenen kan kaybının 1500 mL üzerinde olması
- 2- Preoperatif hemoglobininin 12 gr/dL olması
- 3- Normal kardiyovasküler fonksiyonlarının olması
- 4- Restriktif veya obstrüktif akciğer hastalığı olmaması
- 5- Renal bir hastalığın olmaması
- 6- Siroz ya da tedavi edilmemiş hipertansiyonunun olmaması
- 7- Koagülopatinin olmaması
- 8- Enfeksiyonun olmaması

Kontrendikasyonlar konusunda da durum benzerdir. Olası kontrendikasyonlar (18):

- 1- Hb'in 7 gr/dL altında olduğu anemiler
- 2- Hemolize yol açabilecek hemoglobinopatiler (örneğin orak hücreli anemi)
- 3- Aktif iskemik kalp hastalığı (iskemilerinin uygun şekilde tedavi edilmesi koşuluyla orta düzeyde ANH'u tolere edebilirler)
- 4- Renal yetmezlik (ANH sürekli venovenöz hemofiltrasyon altında uygulanabilir)
- 5- Aktif kanama, bilinen bir koagülopatinin varlığı

ANH'deki uygulama farklılıkları ve çalışmalarda randomizasyon, kontrol grubu oluşturma ve körlemedeki güçlükler, ANH ile ilgili çalışmaların yapılması ve meta-analizlerinde güçlükler yol açmaktadır ve sonuçlar tartışmalıdır.

ANH'nin allogenik kan transfüzyonunu önlemedeki etkinliği, uygulanan hemodilüzyonun derecesi ile yakından ilişkilidir. Hastanın total kan volümünün sadece %15'inin alındığı minimal bir ANH'de allogenik kan gereksinimi sadece 100 mL azalırken, %28 Htc'nin hedeflendiği orta düzeyde bir ANH'de bu miktar artmakta, 3 ünite kanı alınmış, ameliyatta da 2600 mL kanamış olan hastada 215 mL'ye çıkmaktadır (4).

Ortopedik ameliyatlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ANH uygulanan grupta hastaların %19'unun, kontrol grubunda ise % 22'sinin (p=0.23) allogenik transfüzyon almak zorunda kaldığını göstermiştir. Ancak ANH grubunda 33 ünite allogenik kan kullanılmışken, kontrol grubunda bu miktar 63 ünite (p=0.1) olarak bulunmuştur. Postoperatif komplikasyon gelişme oranı ANH grubunda %14, kontrol grubunda %30 (p=0.009) saptanmış ve en önemli farkın enfeksiyon gelişiminde olduğu görülmüştür (22).

ANH çalışmalarının meta-analizinde allogenik transfüzyon alma riski açısından ANH'nin bir üstünlüğü gösterilememiş, ancak ANH grubundaki hastaların diğerlerine göre daha az allogenik kan aldıkları (303 mL, %95 CI 55-551

mL), intraoperatif kan kayıplarının daha fazla olmasına rağmen total kan kayıplarının daha az olduğu (91 mL, %95 CI 25-158 mL) saptanmıştır (21).

Otolog transfüzyon teknikleri ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği diğer bir meta-analizde randomize-kontrollü çalışmalar ele alındığında genel olarak ANH ile allogenik kan alma oranının %31 azaldığı gösterilmiştir (RR 0.69, %95 CI 0.56-0.84). Bu oran POD'da %63, PS'de %42 olarak bulunmuştur. ANH'nun, hasta başına verilen allogenik kan miktarını 1.9 ünite azalttığı gösterilmiş (%95 CI 1.1 - 2.7 ünite), hastanede yatış süresi, mortalite, enfeksiyon gelişmesi ve miyokard infarktüsü üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Gözlemsel çalışmalarda ise allogenik kan transfüzyonunu azaltma oranı %55 (RR 0.45, %95 CI 0.29 – 0.70) bulunmuş, verilen allogenik kan miktarında da hasta başına 2.8 ünite azalma sağladığı gösterilmiştir (13).

ANH, farklı transfüzyon yöntemleri ile kombine de uygulanabilmektedir. Örneğin operasyondan 1 ay önce hastaya eritropoetin başlanarak Htc değeri, dolayısıyla ANH' de alınabilecek kan volümü artırılabilir.

Sonuç olarak; hastaların doğru seçilmesi ve iyi monitorize edilmeleri koşuluyla ANH güvenli, ucuz, farklı alanlarda kullanılabilir bir otolog transfüzyon yöntemidir. Ancak alınacak kan miktarı, eşik Htc değeri, kullanılacak replasman sıvıları gibi pek çok konuda daha fazla standardizasyona ve çalışmaya gereksinim olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Hutchinson AB, Fergusson D, Graham ID, Laupacis A, Herrin J, Hillyer CD. Utilization of Technologies to reduce allogenic blood transfusion in the United States. *Transfus Med* 11: 79-85, 2001
- 2- Politis C, Richardson SC. An update on predeposit autologous blood donation and transfusion in Europe. *Vox Sang* 87: 105-8, 2004
- 3- Treloar CJ, Hewitson PJ, Henderson KM, Haris G, Henry DA. Factors influencing the uptake of Technologies to minimize perioperative allogenic blood transfusion: an interview study of national and institutional stakeholders. *Int Med J* 31: 230-36, 2001
- 4- Goodnogh LT. Blood and blood conservation: A national perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18(S4): S6-S11, 2004
- 5- Duncan J. On reinfusion of blood in primary and other amputations. *Br Med J* 1: 192-7, 1886
- 6- Rubens FD, Boodhwani M, Lavalee G, Mesana T. Perioperative red blood cell salvage. *Can J Anesth* 50(S6): S31-S40, 2003
- 7- International forum: Perioperative blood salvage. *Vox Sang* 91: 185-92, 2006
- 8- Reeder GD. Autotransfusion theory of operation: a review of the physics and hematology. *Transfusion* 44(S): S35-S39, 2004
- 9- Biagini D, Filipucci E, Agnelli G, Pagliaricci S. Activation of blood coagulation in patients undergoing postoperative blood salvage and re-infusion of unwashed whole blood after total knee arthroplasty. *Trombosis Research* 113: 211-15, 2004
- 10- Thomas MJG. Infected and malignant fields are an absolute contraindication to intraoperative cell salvage: fact or fiction? *Transfus Med* 9: 269-78, 1999
- 11- Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing the risk of postoperative infection between recipients of allogenic and autologous blood transfusion. *Vox Sang* 83: 339-46, 2002
- 12- Gharenbaghian A, Haque KMG, Truman C, Morse R, Newman J, Bannister G, Rogers C, Bradley A. Effect of autolog salvaged blood on postoperative natural killer cell precursor frequency. *Lancet* 363: 1025-1030, 2004
- 13- Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autolog transfusion techniques: a systemic review of their efficacy. *Transfus Med* 14: 123-144, 2004
- 14- Alvarez GG, Fergusson DA, Neilipovitz DT, Hébert PC. Cell salvage does not minimize perioperative allogenic blood transfusion in abdominal vascular surgery: a systematic review. *Can J Anesth* 51: 425-431, 2004
- 15- Shander A, Perelman S. The long and winding road of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 46: 1075-9, 2004

- 16- Monk TG. Acute normovolemic hemodilution in orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 8: 35-40, 2006
- 17- Meier J, Kleen M, Habler O et al. New mathematical model for the correct prediction of the exchangeable blood volume during acute normovolemic hemodilution. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 37-45, 2003
- 18- Shander A, Rijhwani TS. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 44(S): S26-S34, 2004
- 19- Murray D. Acute normovolemic hemodilution. *Eur J Spine* 13(S1): S72-S75
- 20- Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn D. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. *J Cardiothor Vasc Anesth* 6: 747-54, 2003
- 21- Segal JB, Blasco-Colmenares B, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 44: 632-44, 2004
- 22- Bennet J, Haynes S, Torella F, Grainger H, McCollum C. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. *Transfusion* 46: 1097-1103, 2006

TRANSFÜZYONU AZALTICI YAKLAfiIMLAR-2

- Panel -

Oturum Baflkan›: *Prof. Dr. Sabri Kemahl›*

Panelistler: *Doç. Dr. Taner Çolak*
Doç. Dr. Gülsüm Özet

CERRAHİDE TRANSFÜZYONU AZALTICI YAKLAŞIMLAR

Doç. Dr. Taner Çolak

Periopertif devrede kan transfüzyonu riskini belirleyen faktörler: (1) Kan kaybı (ameliyat öncesi, sonrası ve ameliyatta) (2) Ameliyat öncesi eritrosit miktarı (kilo, boy, cins, yaş) (3) transfüzyon sınırı (Hb, Htc, klinik kriterler) olarak sıralanabilir. Kan transfüzyonunu azaltıcı yaklaşımlar bu riskleri azaltacak girişimlerdir: (1) kan kaybının azaltılması, (2) ameliyat öncesi eritrosit miktarının artırılması, ve (3) transfüzyon sınırının aşağı çekilmesi.

1. Kan Kaybının Azaltılması

Ameliyat Öncesi: İyatrojenik kan kaybı azaltılmalıdır. Smoller ve arkadaşları, tetkik amacı ile alınan kan miktarlarını normal serviste 175 ml, yoğun bakımda 760 ml, hastada arter kateteri de varsa 944 ml olarak bildirmişlerdir.

Ameliyatta: Farmakolojik olmayan yöntemler: Cerrahi teknik, Anestezi tekniği, Akut normovolemik hemodilüzyon, ameliyatta ototransfüzyon. Farmakolojik yöntemler: Cerrahi yapıştırıcılar-kanama durdurucular, Antifibrinolitikler (tranexamic asit, EACA), Serin proteaz inhibitörü (aprotinin), vasopressin analogu (desmopressin), adrenalin.

Ameliyat Sonrası: hastanın aktif olarak ısıtılması, koagülasyonun monitörizasyonu ve tedavisi, yeterli analjezi.

2. Ameliyat Öncesi Eritrosit Miktarının Artırılması

Eksikliklerin düzeltilmesi: Demir, folik asit, VitB12.

Eritropoezin uyarılması: eritropoietin uygulamaları. Ameliyat öncesi otolog kan alınması.

3. Transfüzyon Sınırının Aşağı Çekilmesi

Ameliyat Öncesi: Aneminin tanımlanması, cerrahi riskler, hastanın klinik durumuna göre belirlenir.

Ameliyatta: Volüm durumuna, kan kayıplarına, hemodinamik cevaba göre belirlenir.

Ameliyat Sonrası: Metabolik ihtiyaçlar ve komplikasyonlara göre belirlenir.

AMELİYATTA KAN KAYBININ AZALTILMASI

Cerrahi Teknik

Cerrahin eğitimi, deneyimi ve dikkati, kan kaybını önleyen en önemli faktörlerdir.

Elektrokoter, bisturi yerine cerrahide kan kaybını önlemede yıllardır kullanılmaktadır. Bisturiye göre kan kaybını azalttığı, modifiye radikal mastektomi ameliyatında gösterilmiştir (134ml – 331 ml). Argon beam elektrokoter, akımı iletmek için argon gazını kullanır ve 3 mm kadar damarları az doku hasarı ile koagüle edebilir. Lazer ile koagülasyon, bazı ameliyatlarda kan kaybını azaltabilir fakat ameliyat süresini uzatmaktadır. Kolesistektomide kan kaybını çoğalttığını, mastektomide azalttığını iddia eden çalışmalar vardır. Ultrasonik enerji, koagülasyon amacı ile daha çok laparoskopik cerrahide kullanılmaktadır. 55 000/sn vibrasyon hidrojen bağlarını ayırır ve pıhtılaşma oluşturur (Autosonix™, Ultracision™). Kan kaybına etkisi konusunda bilgi azdır. Cavitational Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA™), karaciğer ve beyin ameliyatlarında mekanik enerji ile az kanamalı doku disseksiyonu yapmakta ve saptanan damarlar ayrıca bağlanmaktadır. Mikrodalga doku dissektörleri, aletin ucunda mikrodalga enerjisi ile ısı oluşturmaktadır. Su jeti dissektörleri, yüksek basınçlı serum fizyolojik ile disseksiyon sağlamaktadır (Handy-jet™). Karaciğer ameliyatlarında kan kaybını azalttığı bildirilmiştir. Doku cevabı jeneratörleri (Ligasure™), dokudaki fibrinojeni ve verdiği enerji miktarını ayarlayarak 7 mm kadar damar duvarlarını yapıştıran teknolojiyi kullanır.

Laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre kan kaybını azalttığı splenektomi, böbrek ve adrenal cerrahi, kolon rezeksiyonu ve diğer birçok majör abdominal cerrahide gösterilmiştir. Laparoskopik kolesistektominin başarısından son-

ra toraks ve karında önceden büyük insizyonlarla yapılan ameliyatlara alternatif yaklaşımlar geliştirilmiştir. Kanamanın açık cerrahiye göre daha az olmasının nedenleri şöyle sıralanabilir: öncelikle insizyona bağlı kanama laparoskopik teknikle çok daha azdır, cerrah dokulara direkt ve el ile ulaşmadığından yaralamadan kaçınmak için dokulara aşırı dikkat göstermek zorundadır, ameliyatlar spesifik anatomik alanlarda hem cerrah hem de asistan tarafından büyük büyütme ile çok iyi görülerek yapılmaktadır, anatomiye çok iyi hakim olmadan ve damarların kontrolü yapılmadan dokulara kesi yapılmamaktadır, küçük bir kanama bile görüntüyü engellediği için hemen durdurulmak zorundadır, künt diseksiyon yapılmadığından kanama daha az olmaktadır. Buna karşın laparoskopik teknikler, ameliyat sırasında ve sonrasında mortaliteye neden olabilen ciddi kanamalar dahil, bir çok komplikasyona neden olabilir.

Endovasküler cerrahinin standart açık vasküler cerrahiye göre kan kaybına etkisi açık değildir. Bu tekniğin gelişimiyle beraber kan kaybının azaldığı görülmektedir. Bypass cerrahisinde ve aortik anevrizma cerrahisinde endovasküler alternatiflerde kan kaybının çok daha az olduğu görülmektedir.

Hepatik cerrahi, kanser veya transplantasyon için yapıldığında belirgin kan kaybına neden olduğu bilinmektedir ve kan kaybı ile ameliyat mortalitesi arasında ilişki vardır. Karaciğerin vasküler girişinin izolasyonu tekniğinde, deneyimli cerrahlar kan transfüzyonu yapmaksızın majör karaciğer rezeksiyonlarının çoğunu gerçekleştirebilmektedir. Geçici normotermik iskemik uygulaması, karaciğer rezeksiyonunda kan kaybını azaltmaktadır. Karaciğer transplantasyonunda da kan kaybının en önemli nedenlerinden biri cerrahi deneyimdir. Deneyim arttıkça kan kaybı azalmaktadır. Varis kanamalarında acil cerrahi, shunt ameliyatları, medikal tedaviye göre kan transfüzyon gereksinimini azaltmaktadır.

Anestezi Tekniği

Yeterli seviyede anestezi ve analjezi ile sempatik aşırı aktiviteye bağlı taşikardi ve hipertansiyon oluşması engellenmelidir. Venöz tansiyonu yükselteceğinden, öksürme, kasılma, hastanın hareketi engellenmelidir. Hiperkarbi vazodilatasyona neden olarak kan kaybını artırabileceğinden önlenmelidir.

Hasta pozisyonunun fizyolojik etkileri:

spine pozisyonu: kardiyak output ve sağ kalp dolumu artar, periferik vasküler direnç azalır;

prone pozisyonu: kan alt ekstremitelerde toplanır, abdominal kompresyon nedeniyle preload, kardiyak output ve kan basıncı düşer;

Trandelenburg pozisyonu: baro reseptörleri aktive eder: sistemik kan basıncı, kardiyak output ve periferik vasküler direnç düşer.

ters Trandelenburg pozisyonu: venöz dönüş azalır ve preload, kardiyak output azalır, baro reseptör stimülasyonu ile periferik vasküler direnç artar.

Lithotomi pozisyonu: kan, alt ekstremitelerden gövdeye hücum eder, venöz dönüş ve preload artar, kan basıncı ve kardiyak output etkisi volüm durumuna ve pozisyonun aşırılığına bağlıdır.

oturma pozisyonu: kan, gövdeden alt ekstremitelere kayar, kardiyak output ve kan basıncı düşer, periferik vasküler direnç artar.

Lateral pozisyonda periferik vasküler direnç düşer. Sol lateral dekubitus pozisyonunda venöz dönüş daha iyidir. Pozisyon verilirken venöz drenaj engellenmemelidir. Prone pozisyonda abdomenin vena kavaya basıncı önlenmelidir. Teknik olarak mümkün ise ameliyat sahası kalp seviyesinden yüksekte olmalıdır (beyin ve abdominal cerrahi).

Mekanik ventilasyonun kanama üzerine iki ters etkisi vardır. Toraks içi negatif basıncı tersine çevirmek yolu ile venöz dönüşü azaltarak venöz kanamayı artırabilir. Buna karşın hiperkapni ve hipoksiyi engelleyerek sempatik stimülasyonu ve kanamayı azaltır. Spontan solunumda oluşabilecek hiperkapni kanama şiddetini artırır.

Vücut ısısının etkisi: hasta, normotermik durumda tutulmalıdır. Hipotermi, trombosit disfonksiyonuna, koagülasyon bozukluğuna, artmış fibrinolizise neden olarak kanamayı artırır. Büyük karın ameliyatlarında aktif ısıtmanın kan transfüzyon gereksinimini azalttığı bildirilmiştir.

Bölgesel anestezi: genel anesteziye göre ameliyatlardaki kan kaybı % 44.5 daha az olmaktadır. Buna karşın bazı özel durumlar dışında kan kaybını azaltması düşüncesiyle bölgesel anestezi tercihinin sakıncaları da olabilir.

Kontrollü hipotansiyon: total kalça artroplastisi, skolyozda spinal füzyon, radikal boyun disseksiyonu, radikal sistektomi, prostatektomi, orta kulak cerrahisi ve beyin cerrahisinde kullanılmaktadır. Kan kaybının çok olduğu portal hipertansiyonda, splenektomi ve splenorenal shunt ameliyatlarında ve retroperitoneal lenf disseksiyonlarında kan kaybını azalttığı bildirilmiştir. Kontrollü hipotansiyon ile ameliyat yapılan 9107 ameliyatta sadece 6 komplikasyon ve bir ölüm bu tekniğe bağlanmıştır. Çok nadir de olsa iskemik optik nöropatiye bağlı körlük bildirilmiştir. İskemik serebrovasküler hastalık, kardiovasküler hastalık, şiddetli pulmoner hastalık, böbrek ve karaciğer disfonksiyonları, hipovolemi, anemi ve gebelikte kontrendikedir.

Akut Normovolemik Hemodilüsyon (ANH)

ANH beklenen ciddi cerrahi kanamadan kısa bir süre önce tam kan alınarak yerine sıvı verilmesidir. Bu işlem cerrahiden hemen önce veya cerrahi işlemin erken aşamasında yapılabilir. Faydaları: oda ısısında taze otolog kan sağlanmaktadır, ameliyat öncesi alınan otolog kandan daha ucuz bir yöntemdir, doku perfüzyonunu artırır, kanama olduğunda kaybedilen kandaki eritrosit hacmi daha az olacaktır. Buna karşın etkinliği kesin kanıtlanmamıştır. KAH, KKY, KO-AH'da kontrendikedir. Sıralanan kriterlerin hepsi sağlanmalıdır: rölatif olarak yüksek ameliyat öncesi Hb, rölatif olarak düşük hedef Hb ve önemli miktarda kanamanın öngörülmesi. Buna göre hastaların ancak küçük bir bölümü ANH için uygundur. Yüksek Hb'ni olan sağlıklı bireyde kan volümünün %50'si kadar kan kaybı beklenmelidir. Örneğin; 2000 ml kanama için hedef Hb 9Gr/dl ise maksimum 1 ünite korunabilir. ANH'un faydası alınan kan 1000 ml üzerinde olduğunda ortaya çıkmaktadır. Ameliyat öncesi Hb, ameliyatta kabul edilebilir en düşük Hb ve hesaplanan kan volümüne göre alınacak kan miktarı hesaplanır.

$$"Alınacak otolog kan = hesaplanan kan hacmi \times (Htc_{ilk} - Htc_{son}) / (Htc_{ilk} + Htc_{son}) / 2"$$

Kanın yerine 3 katı elektrolit veya aynı miktarda kolloid infüze edilir. Kan, venöz veya arteriyel yoldan alınabilir ve oda ısısında saklanarak 6 saat içinde kullanılabilir.

Ameliyatta Ototransfüzyon

Ameliyat sırasında ameliyat sahasında sürekli toplanan kanın hastaya tekrar verilmesidir. Eritrositler heparinize edilir, yıkanır, santrifüj ile diğer sıvı ve partiküllerden ayrılarak konsantre edilir ve hastaya tekrar verilir. Ortopedik, ürolojik, torasik, jinekolojik cerrahide kullanılabilir. Kalp cerrahisinde ve karaciğer transplantasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Travma cerrahisinde de kullanım alanı vardır. Tekrar verilen eritrositlerin fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam sürelerinde değişiklik olmamaktadır. Aşırı miktarda eritrosit ve saline tekrar verilmesiyle: Na ve Cl'da yükselme, magnezyum, albümin ve kalsiyumda düşme görülür. Yıkanan kanda koagülasyon faktörleri ve trombosit olmadığından dilüsyonel koagülopati ve trombositopeni gelişebilir. Hipotermi, şok ve kalan heparinin verilmesi ile koagülasyon daha fazla bozulabilir. Hava embolisi diğer bir komplikasyondur. Kontraendikasyonları: kontamine cerrahi alanlar (septik, açık abdominal cerrahi), kanser cerrahisi, kanın dilüsyonu (asit, amniyon, idrar), sickle cell, feokromasitomadır.

Cerrahi Yapıştırıcılar

Fibrin yapıştırıcı (Tissel®) insan fibrinojeni ve genellikle inek trombini içerir. Kalsiyumla birlikte kanayan bölgede fibrin oluşturur. Yedi çalışmanın incelendiği bir araştırmada kan transfüzyonunu rölatif olarak % 54 azalttığı bildirmiştir. Buna karşın yapılan çalışmalar küçük ve metotları yeterli kalitede değildir. Önerilebilmesi için geniş randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Smoller Br, Kruskall MS. Phelebotomy for diagnostic laboratory test in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. N Eng J Med 1986; 8: 1233-1235.
2. Bock M, Müller J, Bach A, Böhrer E, Martin E, Motsch J. Effect of preinduction and intraoperative warming during laparotomy. British Journal of Anaesthesia 1998; 80: 159-163
3. Van Der Linden P. Perioperative blood conservation strategies: an update for clinicians. Can J Anaesth. 2003; 50: Supplement.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery. A National Clinical Guideline. 2004 www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/54/index.html
5. NATA Textbook. Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion 2000 Edition www.nataonline.com
6. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD004171

REPLASMAN SIVILARI, YAPAY KAN VE UNIVERSAL KAN

Doç. Dr. Dr. Gülsüm Özet

Hızlı volüm replasmanı, ağır hipovolemi veya hipovolemik şokta temel tedavi olup gecikildiğinde iskemik hasar ve multiorgan yetmezliği gelişir. Prospektif bir çalışmada yaralanma sonucu hastane ölümlerinde en sık hatanın yetersiz sıvı tedavisi olduğu saptanmıştır. İdeal volüm replasman tedavisi henüz tanımlanmamıştır. Kristalloid veya kolloid sıvılardan hangisinin seçileceği konusu hala tartışmalıdır. Tartışmaya yeni kolloid sıvıların geliştirilmesi ile "hangi kolloidin seçileceği" konusu eklenmiştir.

Volüm tedavisinde temel amaç dolaşan plazma hacmini yerine koyarak hemodinamiyi sağlamaktır. Replasman sırasında intersitisyel alanda sıvı birikiminden kaçınılmalıdır. Kolloid osmotik basınç (KOB), intravasküler ve intersitisyel dokular arasında kapiller geçirgenliği sağlayan önemli bir faktördür. Böylece KOB maniple edilerek sıvı intravasküler alanda tutulabilir.

Temel Vücut Sıvıları ve Sıvı Hareketleri: Vücut ağırlığının % 60-70'i sudan oluşmakta olup intrasellüler, intersitisyel ve intravasküler olmak üzere üç kompartmanda bulunur. İntrasellüler sıvı, tüm vücut ağırlığının %40'unu, vücut suyunun %70'ini oluşturur. Ekstrasellüler sıvı, vücut ağırlığının % 30'unu oluşturur (%23 intersitisyel, %7 intravasküler). İyonik yapılarındaki farklılıklara rağmen intrasellüler ve ekstrasellüler sıvıların osmolaritesi aynıdır. İntrasellüler osmolarite sabit kalırken, ekstrasellüler osmolaritedeki değişiklikler bu iki kompartman arasındaki su hareketini sağlar. Eğer hipotonik bir sıvı infüze edilirse ekstrasellüler osmolarite düşer, su intrasellüler alana kayar. Tersine hipertonic sıvı infüze edilirse ekstrasellüler osmolarite artar ve sıvı ekstrasellüler alana kayar.

İntersitisyel ve intravasküler sıvının iyonik yapıları aynıdır. Proteinler yarı geçirgen bir membran olan vasküler damar tarafından vasküler alanda tutulurlar. Plazmadaki protein konsantrasyonu intersitisyel alana göre çok yüksektir. Onkotik basıncın % 70'i albumin tarafından sağlanır. Onkotik basınç ve hidrostatik basınç etkileşimi sonucu intersitisyel alana sıvı geçişi olur ve bu da lenfatik drenajı sağlar. Kapiller membranın protein geçirgenliği bazı durumlarda (örn. inflamasyon, sepsis) artabilir ve intersitisyel alana protein ve sıvı geçişi artar.

Kristalloid Solüsyonlar: Kristalloid solüsyonlar hipotonik (örn. %5 Dekstroz), izotonik (serum fizyolojik, Ringer Laktat) ve hipertonic (örn. % 7.5'lik saline) olarak ayrılır. **Hipotonik solüsyonlar volüm replasmanında kullanılmaz.** Kristalloidler vasküler membranlardan hızla geçerek intersitisyel ve intrasellüler alana yayılırlar. Onun için verilen sıvının sadece % 25'i intravasküler alanda kalır ve **kaybedilen sıvının en az üç kat kristalloid solüsyon vermek gerekir.** Hem kristalloidler vasküler membrandan hızlı geçişi hem de plazma proteinlerinin dilüsyonu (plazma KOB'ı düşürerek) doku ödemeine yol açar. Kolloidlerle kıyaslandığında kristalloid solüsyonların daha fazla doku ödemeine yol açtığı gösterilmiştir. **Kristalloid solüsyonlar düşük maliyet, daha az yan etki ve kolay bulunabilmeleri nedeni ile replasman tedavisinde sıklıkla tercih edilirler.** Ancak çalışmalarda hiperkoagülabiliteye yol açtıkları gösterilmiştir. Bu doğal antikoagülan ve prokoagülanlar arasındaki dengenin bozulmasına ve özellikle antitrombin eksikliğine bağlıdır. Operasyon sırasında kristalloid kullanılan hastalarda derin ven trombozu riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca serum fizyolojik ile yüksek hacimde replasmanda hiperkloremik asidoz geliştiği tesbit edilmiştir. Ringer laktat kullanımında bu risk yoktur.

Kolloid Solüsyonlar: Kolloid solüsyonlar, protein ve protein dışı olmak üzere iki gruptur. Albumin protein yapıda kolloiddir. **Plazma (taze donmuş, kurutulmuş vs.) da bu gruptadır. Ancak plazma hiçbir zaman replasman sıvısı olarak kullanılmamalıdır!!!** Her ne kadar albumin pool plazmadan elde edilse de ısıtma ve ultrafiltrasyonla sterilize edildiği için hastalık bulaşı açısından güvenli kabul edilir. Albumin solüsyonları hafif hipoonkotik (%4), izoonkotik (%5) ve hiperonkotiktir (%20-25). Bir zamanlar sıvı tedavisinde altın standart kabul edilen albuminin kristalloidlere üstünlüğü gösterilememiştir. 55 çalışmanın meta analizinde albumin ve kristalloid arasında fark gösterilememiştir. Yine 7000 hasta içeren multisentrik bir çalışmada albumin ile serum fizyolojik arasında ölüm nedeni, organ yetmezliği ve hastanede kalış süresi açısından fark bulunmamıştır. **Protein dışı kolloidler:** Bu gruba "sentetik" veya "yapay kolloidler" adı

verilse de hepsi biyolojik materyallerden elde edilmektedir. Bu nedenle "protein- dışı kolloid " terimi kullanılması uygundur. Bu grupta:

- a- Dekstranlar
- b- Jelatinler
- c- Hidroksietil nişastalar (Hydroxyethyl Starches-HES-)
- d- Hipertonik solüsyonlar vardır.

a- Dekstranlar: Bakteriden elde edilen değişik ebat ve moleküler ağırlıktaki glikoz polimerlerinden oluşmaktadır. Halen %10'luk Dekstran 40 ve % 6'luk Dekstran 70 formları mevcuttur. Dekstranların kolloid onkotik gücü (su bağlama kapasitesine bağlı) yüksektir. 1 gram dekstran 40, 30 ml, 1 gram Dekstran 70, 20-25 ml su bağlar. Dekstranın hemen tümü böbrekten atılır. Ortalama 6-8 saatte dolaşımdan kaybolurlar.

Dekstranların hemoreolojik etkileri: Dekstranlar volüm replasmanı yanında kanın viskozitesini düşürmek ve böylece mikrosirkülasyonu ve doku perfüzyonunu sağlamak için de kullanılırlar. Dekstranlar ayrıca lökosit-endotel etkileşimini azaltarak endotel hasarına yol açan sitokin sekresyonunu azaltırlar. Bu, makro ve mikrovasküler sistemdeki pozitif etkilerine karşın yan etkileri nedeni ile dekstranların kullanımı azalmaktadır.

Anaflaktik reaksiyonlar: Dekstranlar jelatin ve nişastalara göre çok ağır anaflaktik reaksiyonlara yol açarlar. Dekstran infüzyonundan hemen önce 20 ml dekstran 1000 verilerek reaksiyonlar azaltılabilir ve muhakkak yapılmalıdır.

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu: Dekstranlara bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Dekstranların kimyasal toksisitesi olmadığından böbrek yetmezliği tubuler hücrelerdeki vakuolizasyona ve hipervisköz idrara bağlı tubuler tıkanmaya sekonder olarak düşünülmektedir. Tüm hiperonkotik kolloidler (%20-25'lik Albumin, % 10'luk HES gibi) bu tip renal yetmezliğe yol açabilir.

Hemostaz Bozuklukları: Dekstranlar kanama diatezine yol açarlar. Dekstran infüzyonu sonucu, doza bağlı kazanılmış von Willebrand sendromu ve fibrinolizde artış ortaya çıkar. Bu nedenle **maksimum dekstran dozu 1.5 g/kg-gün** olmalıdır.

b- Jelatinler: Sığır kollajeninin parçalanması ile elde edilen polipeptidlerden oluşur. 1915'lerde volüm replasmanında kullanılmıştır. 3 tip jelatin solüsyonu vardır: çapraz bağlı (Gelofundiol), üre bağlı (Haemacel) ve süksinillenmiş (Gelofusine). Her ne kadar jelatinler sığır orijinli olsa da sterildirler ve prezervatif, pirojen içermezler. 30 derece altında saklanmak kaydı ile 3 yıl saklanabilirler. Jelatinler hızla glomerular filtrasyonla atılır. Bu yüzden infüzyonu tekrarlamak gerekir. **Doz kısıtlaması yoktur.** Jelatinler vücutta birikmez, böbrek fonksiyonunu bozmaz. Hemostaz üzerine etkisinin klinik önemi belirlenmemiştir.

c- Hidroksietil Niflasta (HES): Mısır veya patatesten elde edilen modifiye doğal polisakkaritlerdir. Molekül ağırlıkları, konsantrasyonları ve hidroksilasyon özelliklerine bağlı çok sayıda HES solüsyonu mevcuttur. Küçük HES molekülleri böbrekten atılırken büyük olanlar RES'de parçalanır ve vücutta uzun süre kalabilir.

Mikrosirkülasyon üzerine etkileri: Hipovolemide sempatik ve renin angiotensin sistem gibi otheregülatör sistemlerin aktivasyonu sonucu doku perfüzyonu ve oksijen sunumu azalabilir. Buna göre sıvı tedavisi ile sadece hemodinami değil aynı zamanda doku perfüzyonu da sağlanır. HES solüsyonları hem dilüsyonel kapasiteleri hem de eritrosit agregasyonu, trombosit fonksiyonu, plazma viskozitesi üzerine olan etkileri ile kan viskozitesini düşürür. Kanın viskozitesinin azalması ile vasküler direnç düşer, venöz dönüş ve kardiyak output artar. Sonuç olarak doku perfüzyonu ve oksijen sunumu artar. Yapılan bir çalışmada üçüncü kuşak HES 130/0.4 ile major abdominal cerrahide doku oksijenizasyonunun düzeldiği gösterilmiştir. Bu da yara iyileşmesi ve enfeksiyöz komplikasyonların azalması ile sonuçlanmaktadır.

HES ve Koagülasyon Sistemi: Cerrahi ve yoğun bakım hastalarında kanama, hipotermi, inflamasyon sonucu hemostatik denge bozulur. Kolloid kullanımı faktör ve trombositlerin dilüsyonuna yol açar. İlk kuşak HES solüsyonları ile hemostaz bozulurken (kazanılmış vWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu) yeni preparatlarla etkilenmemektedir.

HES ve Böbrek Fonksiyonları: Yüksek molekül ağırlıklı HES solüsyonları, tubuler obstrüksiyona bağlı akut böbrek

yetmezliğine yol açabilir. Ancak yeni solüsyonlar böbrek fonksiyonlarını etkilemez.

HES solüsyonları (özellikle yüksek moleküler ağırlıklı olanlar) RES'de birikebilir. HES solüsyonlarının (özellikle ani işitme kaybında uzun süreli kullanıldığında) periferik sinirlerde birikimi ve kaşıntı bildirilmiştir.

Doz :20 ml/kg –gün maksimum dozdur.

d- Hipertonik Solüsyonlar: Refrakter hipovolemik şok tedavisinde hipertonik veya hipertonik-kolloid solüsyonların kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bunların sodyum konsantrasyonları % 3 ile 7.5 arasında değişir. Hipertonik solüsyonlar: doku sıvısını intravasküler alana çekerek, sistemik ve pulmoner sistemde vazodilatasyon sağlayarak, pozitif inotropik etki ile kardiovasküler fonksiyonu düzeltirler. Ayrıca hipertonik solüsyonlar organ kan akımını ve mikrosirkülasyonu da düzeltirler. Çok az hacimle (4 ml/kg) efektif sıvı resüsitasyonu sağlanabilir. Hipertonik solüsyonların etkisi kısıdır. Ancak kolloid karışımı ile etki süresi uzatılabilir. Bu amaçla Dekstran ve HES içeren hipertonik solüsyonlar hazırlanmıştır. Bu solüsyonlar travma dışında sadece klinik çalışmalarda yanık, cerrahi sonrası ağır hipovolemide kullanılmışlardır. 9 orijinal çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde hipertonik solüsyonların üstünlüğü gösterilemezken %7.5 SF / %6 Dekstran solüsyonu izotonik sıvı resüsitasyonundan daha üstün bulunmuştur. Bir başka meta analizde kristalloidlerle hipertonik solüsyonlar karşılaştırılmış ve fark bulunmamıştır. Özellikle kafa travmalarında hastane öncesi hipertonik solüsyon infüzyonu etkili bulunmuştur. Yan etkileri: hipernatremi, hipokalemi ve alerjik reaksiyonlardır. **Klinik Uygulama:** Hastane öncesi kullanım: Bu uygulamalar %7.5 SF / %6 Dekstran için geliştirilmiştir:

1- Kafa travmasında Glasgow Koma Skoru ≤ 8 ise veya ağır şoktaki multiple yaralanmada 5-10 dakikada 250 ml hipertonik solüsyon verilir.

2- Diğer tip yaralanmalarda hastaneye varış ≥ 30 dakika ve sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg ise 5-10 dakikada 250 ml hipertonik solüsyon verilir. Travma sonrası 15 dakikadan önce intravenöz sıvı başlanmamalıdır.

3- Diğer tip yaralanmalarda eğer hastaneye varış zamanı ≤ 30 dakika ise sıvı verilmemelidir. Hipertonik solüsyonların ardından standart sıvı tedavisi (kristalloid veya kolloid) başlanmalıdır. Hipertonik infüzyon sırasında hasta fenalaşıyorsa mutlaka yeniden kanama akla gelmeli, infüzyon kesilmeli ve yavaş kristalloid infüzyonuna (30 dakika üzerinde 1000 ml) başlanmalıdır.

İdeal Replasman Sıvısı Özellikleri

- Sadece intravasküler alanda kalmalı,
- Hemen temin edilmeli,
- Raf ömrü uzun ve ucuz olmalı,
- Özel saklama ve infüzyon şartı olmamalı,
- Doz kısıtlaması olmamalı,
- Plazma ile izoonkotik olmalı,
- İzotonik ve düşük viskozitede olmalı,
- Yarı ömrü 6-12 saat olmalı,
- Vücutta birikmemeli,
- Organ fonksiyonunu bozmamalı, hemostazı etkilememeli,
- Pirojenik, allerjik ve antijenik olmamalı,
- İmmun fonksiyonu, asit-baz dengesini bozmamalıdır.

Travma, cerrahi ve yoğun bakım hastalarında sıvı tedavisi en önemli destek tedavisidir. Ancak yapılan tüm çalışmalara rağmen üstte özellikleri sayılan ideal replasman sıvısı henüz belirlenmemiştir. Kristalloid ve kolloid solüsyonların avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de verilmiştir. Kristalloid ve bazı kolloidlerin bileşimi Tablo 2 ve 3'de verilmiştir.

Kristalloid solüsyonlar ile etkin sıvı replasmanı sağlanabilir (kaybın en az 3 katı verilmeli). Serum fizyolojik, hiperkloremik asidoza yol açabilir ancak klinik önemi belirlenmemiştir. Tüm kristalloidler hiperkoagülabiliteye yol açabilir.

Albumin için pek çok çalışma yapılmış ve hipovolemi tedavisinde üstünlüğü gösterilememiştir. HES solüsyonları da

en çok çalışma yapılan ürünlerdir. Yan etkiler kullanılan preparata göre değişmektedir. Özellikle hemostaz üzerine olmak üzere yan etkileri azaltılmış ürünler için çalışılmaktadır. İki yeni ürün onaylanmıştır: Hextend ilk kuşak HES'in fizyolojik olarak dengelenmiş formudur. Diğeri ise 3.kuşak HES olup moleküler ağırlığı daha düşüktür.

Sonuç olarak travma, cerrahi ve yoğun bakım hastalarında hayat kurtarıcı olabilen sıvı tedavisi için tek bir seçenek sunmak zordur. Kristalloid/kolloid ve kolloid/kolloid tartışmaları halen devam etmektedir. Sıvı seçiminde her hasta ayrı değerlendirilmeli, sıvının ulaşılabilirliği, yan etkileri, organ fonksiyonları ve doku perfüzyonu üzerine olan etkilerine göre karar verilmelidir.

Replasman Sıvılarının Diğer Uygulama Yolları

Replasman sıvıları **intravenöz yolla** uygulanır. İntravenöz uygulama dışında da sıvı tedavisi yapılabilir. *Ancak kemik içi yol hariç ağır hipovolemik hastalarda bunların hiçbiri uygun değildir.*

Kemik içi uygulama: Damar yolu açmanın mümkün olmadığı şoktaki çocuklarda dolaşıma hızlı erişim sağlar. Sıvı, kan ve bazı ilaçlar bu yol kullanılarak verilebilir.

Oral ve Nazogastrik yol: Hafif hipovolemik ve oral yolun kontrendike olmadığı durumlarda kullanılabilir. Ancak ağır hipovolemide, bilinç kapalı ise, genel anestezi planlanıyorsa ve gastrointestinal lezyon ve barsak motilitesinde azalma varsa kontrendikedir.

Rektal yol: Ağır dehidratasyonu olan hastalar için uygun değildir. Sıvıların kolay emilimi sağlar. Sıvının steril olması gerekmez. Bir litre içme suyuna bir çay kaşığı tuz eklenmesi ile rektal hidrasyon sıvısı elde edilebilir.

Cilt altı: Ağır hipovolemide uygun değildir. Diğer uygulama yollarının bulunmadığı hallerde nadiren kullanılabilir. Doku ödeme yol açtığından dekstroz içeren solüsyon kullanmamalıdır.

YAPAY KAN

Kanın içerdiği hücresel komponentler, proteinler ve pek çok fonksiyonu nedeni ile henüz içeriği ve fonksiyonuna benzer bir madde yoktur. Ancak eritrosit süspansiyonlarının temel kullanım amacı oksijen taşıma kapasitesinin artırılmasıdır. Geçmiş yıllarda oksijen taşıma kapasitesine sahip ürünlerin hazırlanabilmesi konusunda pek çok çalışma yapılmış ve bu ürünler **oksijen taşıyıcılar** olarak adlandırılmışlardır.

Bu yüzyılın başında teknolojinin gelişmesi ile pek çok ürün geliştirilmiş, faz-III klinik çalışmalar başlatılmıştır. Ancak yan etkilerin bildirilmesi ve güvenlik konusunda şüpheler oluşması nedeni ile süreç duraklamıştır.

Kan benzeri madde üretimi çalışmaları 17. yüzyılda başlamış ve 1800'lü yıllara dek sürmüştür. Hemogloblin solüsyonlarının insanlara verilmesi ile morbidite ve özellikle serbest hemoglobline bağlı nefrotoksisite sonucu mortalite gözlenmiş ve bundan sonra araştırmalar durmuştur. Ancak 20. yüzyıl savaşı, kolay taşınan, saklanabilen oksijen taşıyıcılara gereksinimi ortaya çıkarmıştır. Ayrıca HIV epidemisi, kan ürünleri ile bakteriyel ve viral bulaş riski, cross-match testi gerekliliği, özel saklama koşulları ve allojenik kan transfüzyonunun immunolojik yan etkileri yapay kana olan ilgiyi yeniden ortaya çıkarmıştır.

Etkin bağışçı tarama testleri ile HIV, Hepatit B ve C riskinin azalmasına, patojen inaktivasyon yöntemleri ile bilinmeyen enfeksiyon riski giderek düşmesine rağmen halen West Nile virus, corona virus gibi yeni ajanlar transfüzyon güvenliğini sarsmaktadır. Ayrıca yeterli kan toplanamaması ve 2030 yılında sadece Amerika'da 4 milyon ünite kan açığı olacağı düşüncesi de bu konuda çalışmaları hızlandırmıştır.

3 grup oksijen taşıyıcı çalışılmıştır.

- 1- Modifiye hemogloblin solüsyonları
- 2- Lipozom kaplı hemogloblin
- 3- Perflorokarbonlar

Sadece perflorokarbonlar ve modifiye hemogloblin solüsyonları klinik çalışma seviyesine ulaşmış, lipozom kaplı hemogloblin henüz prelinik çalışma aşamasında kalmıştır.

İdeal oksijen taşıyıcı:

- a- Hemen temin edilmeli,
- b- Oksijen taşıma kapasitesi yeterli olmalı,
- c- Yan etki minimal veya hiç olmamalı,
- d- Enfeksiyon riski olmamalı,
- e- Saklama koşulları ve raf ömrü uzun olmalı,
- f- Cross-match gerektirmemeli ,
- g- Fiyatı uygun olmalı ve yeterli sunum olmalı.

Hemoglobin Bazlı Oksijen Taşıyıcılar

Hemoglobin oksijen taşıma için uygun bir adaydır. Çünkü O₂ taşıma kapasitesi yüksektir, eritrosit membranında kompleks antijenik yapı yoktur, purifikasyon ve viral inaktivasyon işlemlerine dayanıklıdır.

Amerika'da araştırmalarda kullanılan hemoglobin, sığır kanı ve günü geçmiş insan kanı olmak üzere iki kaynaktan elde edilmektedir. Ultrafiltrasyon ve purifikasyonla hemoglobin eritrositten ayrılmakta ve kimyasal olarak polimerizasyon veya çapraz bağlama yapılarak parçalanması engellenmektedir. Böylece alfa-beta dimerlerine parçalanması ve glomeruldan filtrasyonu engellenmektedir.

Polimerizasyon ve çapraz bağlama ile modifiye edilmemiş hemoglobinle ilgili problemlerin çoğu çözülmüş görünmektedir. Ürün yarı ömrü birkaç saatten 12-48 saate kadar uzamıştır. Glomerüler filtrasyon azaldığından nefrotoksisite azalmıştır ve bu ürünlerin oksijen affinitesi azaldığı için doku oksijenizasyonu artmıştır. Ancak Amerika ve Avrupa'da travmalı hastalarda yapılan çalışmada çapraz bağlı ürün, mortalitede artışa yol açmış ve bu ürünle ilgili araştırmalar durmuştur.

Lipozom kaplı hemoglobin uzun yarı ömrü ve kurutulmuş olarak saklanabilmesi nedeniyle avantajlıdır. Ancak belirgin immünolojik yan etkilere yol açması, araştırmaların hızını kesmiştir.

Hemoglobin, 1990'larda rekombinan teknoloji ile de üretilebilmiştir. Ancak hayvan modellerinde nitrik oksit (NO) ortamdaki uzaklaştırılmasına bağlanan vazokonstriksiyon ve pankreatik perfüzyon da azalma (amilaz ve lipaz düzeyinde artma) izlenmiştir. Ürün ile ilgili çalışmalar 2003'de durdurulmuştur.

Yeni ajanlardan biri de polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmiş insan hemoglobindir. Bu ürünün p50'si düşük, çapı ve viskozitesi yüksektir. Avrupa'da Faz I ve II çalışmaları tamamlanmış, Amerika'da yeni Faz II çalışma başlamıştır.

Perflorokarbonlar

Perflorokarbonlar (PFK) en az 50 yıldır araştırılmaktadır. Bir farenin sıvı PFK'a batmasına rağmen hayatta kalması ve solması ile PFK'un oksijen taşıyıcılığı ortaya çıkmıştır. 1989'da FDA perkütan transluminal koroner anjioplasti sırasında iskemik dokulara perfüzyon için Fluosol'ü onaylamıştır. Yeterli başarı gösterilemeyince 1994'te piyasadan çekilmiştir. Ancak bu konu ile ilgili çalışmalar durmamıştır. Avrupa Faz III çalışmasında kardiyak olmayan hastalarda akut normovolemik hemodilüzyonla beraber PFK kullanımının kontrol grubuna göre allojenik kan ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Perflorokarbonlar inert bileşikler olup içindeki florin hidrojen atomu ile yer değiştirir. Suda çözünmesi için emulsifikasyonu gerekir. Faz III çalışmalarda kullanılan ürünler yumurta sarısı fosfolipidi ile emulsifiye edilmiştir. Perflorokarbonlar gaz taşımazlar, çok iyi çözücüdürler ve sınırsız gaz eritme kabiliyetleri vardır. Oksijen taşıma kapasiteleri pO₂ ile doğru orantılıdır ve bu hastalara yüksek konsantrasyonda oksijen verilmelidir.

Endikasyonlar: oksijen taşıyıcılar iki önemli endikasyonda araştırılmaktadır:

- a- Elektif cerrahi
- b- Travma ve akut kan kaybına bağlı hemorajik şok

Travma veya kardiak, aortik ve acil cerrahilerde hemoglobinin bazlı oksijen taşıyıcısı kullanılan hastaların allojenik eritrosit süspansiyonu ihtiyacı kontrol grubuna göre daha az olmuştur. Travmada kan komponenti temin edilene kadar oksijen taşıyıcılar hemodinamik stabilizasyonu sağlama kapasitesine sahiptirler. Bu ürünlerin değişik uygulama alanları da olabilir. Eritrosite göre boyutlarının küçük olması nedeni ile (< 0.1 m, eritrosit 7 m) teorik olarak eritrositlerin ulaşmaması ile oksijenizasyonu yetersiz olan alanlara penetre olabilirler. Orak hücreli aneminin vazo-oklusif krizlerinde etkili olabilirler. Bu özellikle multipl alloantikor nedeni ile allojenik transfüzyona refrakter hastalarda önemlidir. Bazı tümörlerin kemo ve radyosensitivitesi oksijen taşıyıcılar tarafından artırılabilir. Bu konu ile ilgili araştırma devam etmektedir. Kan ürününü kabul etmeyen veya tolere edemeyen bazı hastalarda bu ürünler hayat kurtarıcı olabilmektedir. Ağır otoimmün hemolitik bir hastada etkili olmuştur. Kan transfüzyonunu kabul etmeyen hastalar (Yahova Şahitleri gibi) bu ürünleri kabul edebilirler. Nitekim operasyon sonrası kanamada ve doğum sonu kanamada kullanılan ve başarılı sonuç alınan olgular bildirilmiştir. Mevcut oksijen taşıyıcılar, kronik ve uzun süreli transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda kullanılamazlar. Çünkü intravasküler yarı ömürleri kısadır. Perflorokarbon kullanırken oksijen desteği şarttır ve genelde kullanımı hastane ile sınırlıdır.

Yan Etkiler: Hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcıların yan etkileri:

a-Vazokonstriksiyon: Suçlanan mekanizmalardan biri NO (Nitrik oksit)'in Hb tarafından ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Diğer mekanizmalar ise doku oksijenizasyonunun artmasına bağlı gelişen vazokonstriktif refleks, Hb'nin periferik sinirler üzerindeki etkisine bağlı adrenerjik etki ve endotel ile Hb'nin etkileşimi suçlanmaktadır. *b-Hemostaz:* Hayvan çalışmalarında hemostatik etkiyi artırdığı gösterilmiştir. Bu trombositlerin adezyon ve agregasyonunu inhibe eden NO'nin ortamdaki uzaklaştırılmasına bağlanmaktadır. *c-Gastrointestinal Yan Etkiler:* Bulantı, kusma, ishal, disfaji bildirilmiştir. Semptomlar hafif ve orta şiddette olup tedavi gerektirmemiştir. *d-İmmünyüpresyon:* Hayvanlarda bildirilmiştir. *e-Laboratuvar Testleri ile İnterferans:* Plazmada Hb artmasına bağlı karaciğer enzimleri, bilirubin, amilaz vs, optik yöntemle bakılan hemostaz testleri etkilenir. Ancak yoğun bakımda en çok kullanılan testler (elektrolitler, kan gazları, kreatinin) ve mekanik yöntemle bakılan hemostaz testleri etkilenmez. *Perflorokarbonlara bağlı yan etkiler:* En sık izlenen yan etkiler sitokin salınımına bağlı grip benzeri bulgulardır. Karaciğer ve dalakta trombosit sekestrasyonu nedeniyle trombosit sayısını % 40'a kadar azaltabilir.

Oksijen taşıyıcılara ihtiyacın azalması (etkin bağışçı taramaları ve patojen inaktivasyonu ile kan güvenliğinin artması), ürünlerin yan etkileri ve intravasküler yarı ömürlerinin kısa olması bu konuda yapılan çalışmaları, klinik uygulamaları ve onay prosedürlerini yavaşlatmıştır. Bir terapötik doz Hb solüsyonu hazırlamak için 2 ünite eritrosit gereklidir. Bu oranda günü geçmiş kan bulmak zordur. Hayvan kaynaklı ürünlerde ise özellikle Creutzfeldt – Jakob hastalığının insandan insana geçişi rapor edildikten sonra hastalık bulaşı korkusu yaşanmaktadır. Perflorokarbonlarla ilgili üretim ve sunum problemi yoktur. Henüz FDA tarafından onaylanmamıştır. Ancak Rusya Sağlık Bakanlığı Perfortan'ı klinik kullanım için onaylamıştır. FDA onayı alınabilmesi için diğer tüm farmakolojik ve biyolojik ürünlerde olduğu gibi etkinlik ve güvenliğin gösterilmesi gereklidir. Tablo 4'de araştırma halindeki bazı ürünlerin son durumları verilmiştir. Çapraz bağlı Hemoglobin (Hem Assist) ile yapılan Faz III araştırma, kontrol grubuna göre mortalitenin yüksek olması nedeniyle durdurulmuştur. Rekombinan ürünlerle tekrarlayan yan etkiler olduğu için araştırma durmuştur. Hem Assist deneyiminden sonra FDA onay için tüm benzer ürünlerde klinik çalışmadaki zorunlulukları artırmıştır. Bu ürünler kullanıma girerse allojenik kan kullanımının % 20 oranında azalacağı düşünülmektedir.

UNIVERSAL KAN

ABO uyumsuz eritrositlerin yanlış transfüzyonu ölüme yol açan transfüzyon reaksiyonlarının başında gelmektedir. Ayrıca travmalarda kan grubu bakmaya ve cross-match testi yapmaya zaman olmadığı için O grubu Rh (D) negatif eritrosit kullanılır. Ancak yeterli stok sağlamak zordur. A ve B grubu eritrositleri spesifik glikozidazlar kullanarak O grubuna çevirme fikri 1980'lerde Goldstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. B grubu eritrositler alfa galaktozidaz kullanılarak O grubuna çevrilmiştir. Bu enzimle O grubuna dönüştürülen eritrositler O grubu gönüllü alıcılara başarı ile

transfüze edilmişlerdir. Önce küçük hacimlerde verilirken Lenny ve arkadaşları tam ünite O grubuna dönüştürülmüş eritrosit süspansiyonunu O ve A grubu alıcılara vermişlerdir. 24 saatlik yaşam % 95 bulunurken eritrosit yarı ömrü 36.9 ± 4.6 gün bulunmuştur. Alıcılarda anti-B titresinde artış olmamıştır, cross-match testinde reaksiyon gözlenmemiştir. Hemoglobin seviyesinde beklenen artış (1 gr/dL) olmuştur. A grubu eritrositlerin de O grubuna çevrilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Orak hücreli anemi, talasemi ve kemik iliği yetmezliklerinde transfüzyon tedavinin temelidir. Transfüzyon genelde ABH ve D antijenlerine göre yapılmaktadır. Ancak tekrarlayan transfüzyonlar sonucu ABH/D dışı antijenlere karşı alloimmunizasyon gelişir ve uygun kanı bulmak giderek zorlaşır. Bu zorluk, özellikle Amerika'da yaşayan orak hücreli anemilerde yaşanmaktadır. Çünkü Afrika orijinli hastalarla beyaz bağışçıların Rh antijen dağılımındaki etnik farklılıkları alloantikör gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu zorlukları aşmak hem de travma gibi acil durumlarda kullanmak için universal kan elde etme çabaları sürmektedir. Karbonhidrat yapıdaki A ve B antijenlerini enzimatik yöntemle uzaklaştırmak mümkün olabilmektedir. Ancak Rh sistemi gibi protein yapıdaki antijenlerin membrana yakın yerleşmesi nedeni ile uzaklaştırılması mümkün olamamaktadır. Antijenik epitoplara, antijenik olmayan polimer zincirlerle kaplamak universal eritrosit elde etmek için denenen diğer bir yaklaşımdır. Bu amaçla polietilen glikol (PEG) zincirleri denenmektedir. Nacharaju ve arkadaşları bu amaçla geliştirdikleri pegilasyon yöntemi ile değişik PEG zincirleri kullanarak A Rh (D) + ve B Rh(D) + eritrositleri serolojik olarak O Rh (D) negatif gibi davranan eritrositler elde etmişlerdir. Bununla ilgili hayvan çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Boldt J, Suttner S. Plasma substitutes. *Minerva Anestesiol* 2005; 71:741-58.
- 2- Ruttman TG, James MFM, Finlayson J et al. Effects on coagulation of intravenous crystalloid or colloid in patients undergoing peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89:226-30.
- 3- Olsson J, Svensen CH. The use of hypertonic-saline dextran in the prehospital setting. *Trauma Care Fall / Winter* 2001;11(2):85.
- 4- Cooper DJ. Hypertonic saline resuscitation for head injured patients. *Critical care and Resuscitation* 1999; 1:157-161.
- 5- Oliveria RP, Weingartner R, Ribas EO et al. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline / dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1574-1581.
- 6- Dubick MA, Bruttig SP and Wade CE. Issues of concern regarding the use of hypertonic / hyperoncotic fluid resuscitation of hemorrhagic hypotension. *Shock* 2006;25(4):321-328.
- 7- Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256
- 8- Boldt J. Do plasma substitutes have additional properties beyond correcting volume deficits? *Shock* 2006;25(2) 103-116.
- 9- World Health Organization Blood Transfusion Safety. Handbook. The clinical use of blood. "Replacement Fluids " 2001;p10-20.
- 10- Spahn DR, Kocian R. Artificial O2 carriers :status in 2005. *Curr Pharm Des* 2005;11:1049
- 11- Stowell C P. What happened to blood substitutes? *Transfusion Clin et Biol* 2005;12:374-379.
- 12- Inayat M S, Bernard A C, Gallicchio V S et al. Oxygen carriers : A selected review. *Transfusion and Apheresis Science* 2006;34:25-32.
- 13- Spahn D R, Washke K F, Standl T et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study. *Anesthesiology* 2002;97:1338-1349.
- 14- Raff J P, Dobson C E and Tsai HM. Transfusion of polymerised human haemoglobin in a patient with severe sickle cell anemia. *Lancet* 2002;360:464
- 15- Mullon J, Giacoppe G, Clagett C et al. Transfusion of polymerised bovine hemoglobin in a patient with severe autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med* 2000;342:1638

- 16- Cothren C, Moore EE, Offner PJ et al. Blood Substitute and Erythropoetin Therapy in a severely injured Jehovah's Witness. N Engl J Med 2002;346:1097
- 17- Cothren C C, Moore EE, Long JS et al. Large volume polymerized haemoglobin solution in a Jehovah's Witness following abruptio placentae. Trans Med 2004;14:241
- 18- Agrawal YP, Freedman M, Szczepiorkowski ZM. Long term transfusion of polymerised bovine hemoglobin in a Jehovah's Witness following chemotherapy for myeloid leukemia :a case report . Transfusion 2005;45:1735-39
- 19- Lanzinger MJ, Niklason LE, Shannon M et al. Use of hemoglobin raffimer for postoperative life-threatening anemia in a Jehovah 's Witness.Can J Anaesth 2005;52:369
- 20- Olsson ML ,Hill CA ,de la Vega H,et al . Universal red blood cells-enzymatic conversion of blood group A and B antigens. Transfusion Clin Biol 2004;11(1):33-39.
- 21- Lenny LL,Hurst R , Zhu A et al. Multiple –unit and second transfusions of red cells enzymatically converted from group B to O:report on the end of phase I trials. Transfusion 1995;35:899-902.
- 22- Lenny LL,Hurst R,Goldstein J,et al.Single –unit transfusions of RBC enzymatically converted from group B to group O to A and O normal volunteers. Blood 1991;77(6):1383-1388.
- 23- Nacharaju P, Boctor FN, Manjula BN,et al.Surface decoration of red blood cells with maleimidophenyl- polyethylene glycol facilitated by thiolation with iminothiolane:an approach to mask A , B and D antigens to generate universal red blood cells . Transfusion 2005;45:374-383.

Tablo 1: Replasman Sıvılarının Avantaj ve Dezavantajları

Avantajlar		Dezavantajlar	
KRİSTALLOİDLER	<ul style="list-style-type: none"> • Yan etki az • Maliyet düşük • Ulaştırma kolay 	<ul style="list-style-type: none"> • Etki süresi kısa • Ödeme yol açabilirler • Yoğun ve hacimli 	
KOLLOİDLER	<ul style="list-style-type: none"> • Etki süresi daha uzun • Hipovolemiyi düzeltmek için daha az sıvı gerekir • Kristalloidlerden daha az yoğun ve hacimli 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik olarak daha etkin oldukları kanıtlanmamıştır • Maliyeti yüksek • Anafilaktik reaksiyon riski 	

Tablo 2: Kristalloid Replasman Solüsyonlarının Bileşimi

Sıvı	Na ⁺ mmol/L	K ⁺ mmol/L	Ca ²⁺ mmol/L	Cl ⁻ mmol/L	Baz ⁻ mEq/L	Kolloid ozmotik basınç mmHg
Serum fizyolojik (%0.9 sodyum klorür)	154	0	0	154	0	0
Dengeli tuz çözeltileri (Ringer Laktat veya Hartmann solüsyonu)	130-140	4-5	2-3	109-110	28-30	0

Tablo 3: Kolloid Solüsyonların Bileşimi

Sıvı	Na ⁺ mmol/L	K ⁺ mmol/L	Ca ²⁺ mmol/L	Cl ⁻ mmol/L	Baz ⁻ mEq/L	Kolloid ozmotik basınç mmHg
Jelatin (üre bağlı): Ör.Haemaccel	145	5.1	6.25	145	Eser miktarında	27
Jelatin (süksinillenmiş): ör. Gelofusine	154	<0.4	<0.4	125	Eser miktarında	34
Dekstran 70 (%6)	154	0	0	154	0	58
Hidroksietil niplasta 450/0.7 (%6)	154	0	0	154	0	28
Albumin (%5)	130-160	<1	D	D	D	27
Normal plazmanın iyon yapısı	135-145	3.5-5.5	2.2-2.6	97-110	38-44	27
D= farklı markalarda değişkenlik gösterir						

Tablo 4 : Araştırma Halindeki Bazı O₂ Taşıyıcılarının Son Durumu

Bileşim	Üretici Firma	Ürün İsmi	Durum
Çapraz- bağlı Hb	Baxter Healthcare Corporation	HemAssist	Araştırma durduruldu (1)
Rekombinant Hb	Baxter Healthcare Corporation	rHb1.1 (Optro) rHb2.0	Araştırma durduruldu (1)
Polimerize insan Hb	Northfield Lab.	Polyheme	Travma çalışmaları %85 tamamlandı. (2) Hasta onay almada zorluk çekiliyor. (3) Akut normovolemik hemodilüsyon çalışmaları: çalışma grubunda MI görülürken, kontrol grubunda görülmediği belirtilmiştir. (4)
Polimerize sıvı Hb	Biopure Corp	Hemopure	Faz III çalışmaları henüz FDA onay almamış. Güney Afrika'da satılıyor. (5)
PFK	Alliance Pharmaceutical	Oxygent	Non-Kardiak hastalarda Avrupa Faz III çalışma sonuçları yayınlandı. (6) Serebral kan akımı ile ilgili prelinik çalışmalar muhtemelen 2006'da FDA'ya sunulacaktır ve bu gelecekteki çalışmalara hazırlık olacaktır. (7)
PFK	Hemosol, Inc	Hemolink	Sonuçlara ulaşılamamıştır.

Kısaltmalar: Hb: hemoglobin, PFK: perfluorokarbon

Referanslar

1. Spahn, Dr, Kocain, R. Artificial O₂ carriers; status in 2005. Curr. Pharm. Des. 2005;11:4099
2. Northfield Laboratories Pres Release. March 6, 2006
3. Northfield Laboratories Pres Release. March 14, 2006
4. Northfield Laboratories Pres Release. March 20, 2006
5. PR Newswire-First Call. January 30, 2006
6. Spahn, Dr, Waschke, KF, Standl, T, et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery; results of a European phase 3 study. Anesthesiology 2002;97:1338
7. Alliance Pharmaceutical Corporation Pres Release. April 20, 2006.

TRANSFÜZYON UYGULAMALARININ TAKİBİ

- Panel -

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Fükrü Cin

Panelistler:
Uzm. Dr. Nafiz Koçak
Uzm. Dr. Emine Filiz Ünlü
Dr. Hülya Bilgen
Uzm. Dr. Meral Sönmezolu

HASTANE TRANSFÜZYON KOMİTELERİ

Uzm. Dr. Nafiz Koçak

Hastane transfüzyon komitesi, ulusal transfüzyon politikaları ve genel transfüzyon ilkeleri doğrultusunda hastane-nin yapısını ve hizmet alanlarını göz önüne alarak transfüzyon prosedürlerini belirlemek, uygulanmasını sağlamak ve denetlemek amacı ile oluşturulması gereken birimdir.

Ülkemizde hastane transfüzyon komitelerinin kurulması yasal bir zorunluluk olmasına rağmen ne yazık ki birçok hastanede ya hiç kurulmamıştır ya da sadece kağıt üzerinde var olup işlev görmemektedir.

Doğru uygulandığı zaman yaşam kurtaran transfüzyon uygulamalarının aynı zamanda kişilerin yaşamını tehdit eden önemli yan etkileri olduğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle yaşamsal önemi olan transfüzyon pratiğinde de kalite kontrol programlarının oluşturulması kaçınılmaz bir gerekliliktir.

Ülkemizde transfüzyon pratiğinde etkili bir denetim, cezalandırma, ödüllendirme ve/veya geri bildirim mekanizma-larının bulunmaması gibi değişik nedenlerle transfüzyon pratiğinde yapılan yanlışlıkların sayısı bilinmemektedir. Bu nedenle transfüzyon uygulamalarının hastalar açısından yaşamsal önemi göz önüne alınırsa hastane transfüzyon komi-telerinin de ne denli yaşamsal bir kurum olduğu anlaşılacaktır.

Transfüzyon pratiğinde endikasyonların saptanması gerekliliği 1936 yılında gündeme getirilmiştir. 1937 yılında kan transfüzyonlarının multidisipliner bir komite tarafından gözden geçirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. 1951’de kan transfüz-yonlarına ait bilgiler toplanmış ve uygunsuz transfüzyonlara ait bir derleme yayınlanmıştır. 1957 yılında medikal en-dikasyon olmadan verilen kan transfüzyonunun komplikasyonlarından uygulamayı yapan doktorun sorumlu olması ge-rektiğini bildirilmiştir. 1960’lı yıllarda hastanelerin ruhsatlandırılması ve/veya kredilendirilmesinde rol alan kuruluşlar ve sigorta şirketleri hastanelerde transfüzyon uygulamalarının standartlaştırılmasını ve hastane transfüzyon komiteleri-nin varlığını gerekli görmüşlerdir. Bu şekilde kurulan transfüzyon komiteleri transfüzyon uygulamalarını standartlaştır-maya başlamışlardır. Bu standartlaştırma çalışmaları beraberinde eğitim faaliyetlerinin organize edilmesini sağlamıştır. Tıbbi endikasyonlar dışında yapılan uygulamalar incelenmeye başlanmış ve çift yönlü veri akışı oluşmaya başlamıştır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde hastane transfüzyon komiteleri transfüzyon pratiğinde olması gereken yere gelmiştir.

Ulusal sağlık hizmetlerinin kalitesi için transfüzyon tıbbi uygulamalarının da ele alınması gereklidir. Bu nedenle hastane hizmet birimleri arasında kan transfüzyon komitesinin kurulması bir zorunluluk ve her hastane için transfüz-yon servisleri de artık bir gerekliliktir. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 07 Ekim 1996 tarih 17728 sayılı genelge ile kan ve kan ürünlerinin kullanımı alanında çalışmalar yapmak, uygulamaların geliştirilmesini sağlamak ve karşılaşılan sorunları çözmek amacı ile “Transfüzyon Komitelerinin” kurulması istenilmiş-tir. Ancak, bu genelge tam anlamıyla uygulanmadığı için Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü 07.05.2004 tarih ve 7456 sayılı yeni bir genelge ile bazı hastanelerde bu komitelerin hiç oluşturulmadığı ve bazı has-tanelerde ise anılan komitelerin aktif olarak çalışmadığının tespit edilmesi nedeniyle “Transfüzyon Komitelerinin” ye-nilenmesini, etkin olarak çalışmalarının sağlanmasını ve elde edilen verilerin muntazam olarak Bakanlığa gönderilme-sini istemiştir.

Hastane transfüzyon komitelerinin kurulması ve üyelerin seçilmesi hastane yönetiminin sorumluluk alanındadır. Hastane yönetimi de alınan kararların uygulanabilmesi için transfüzyon komitesi içinde olmalıdır. Kan bankası yöne-ticisi kan bankası ile ilgili bilgileri sunabilecek ve oluşturulan politikaların uygulanabilirliğini en iyi şekilde değerlen-direbilecek kişi olduğundan mutlaka komite içinde yer almalıdır. Hastanelerin yapısı ve verdikleri hizmetlerin türüne göre komitede birimlerin temsil ağırlıkları farklı olabilir. Kan ve kan komponentlerini çok kullanan birimlerin temsilci-leri transfüzyon komiteleri içinde yer almalıdır. Özellikle cerrahi, anestezi, pediatri, kadın hastalıkları-doğum ve iç has-talıkları (hematolog veya onkolog) uzmanları transfüzyon komitesinde temsil edilmelidir. Ayrıca hastanelerin yapıları-na göre özelleşmiş bölümlerin de (yoğun bakım, yeni doğan, acil servis, nefroloji-hemodiyaliz, kök hücre ünitesi, afe-rez vb.) temsilcileri de bulunmalıdır. Hastane kayıt ve bilgi-işlem bölümleri, hemşirelik temsilcisi, transfüzyon takımı,

risk yönetimi temsilcileri de komitede yer almalıdır.

Hastane Transfüzyon Komitesi'nin çalışma esasları ve görevleri son genelgede belirlenmiştir. Buna göre; Hastanedeki transfüzyon işleminin tüm uygulamaları Transfüzyon Komitesi tarafından gözden geçirilmeli, politikalar oluşturulmalı ve denetlenmelidir.

- Komite, hastanedeki kan ve kan ürünlerinin kullanım durumlarını incelemeli ve mevcut verilere göre çalışma stratejileri ve öncelikli uygulamaları belirlemeli,
- Transfüzyon uygulamalarının denetlenmesi için prosedürler oluşturmalı,
- Kan merkezinin istatistik sonuçlarını irdelemeli,
- Güvenli transfüzyonu sağlamak amacı ile,
 - o Kan gruplaması, çapraz karşılaştırma, antikor tarama ve tanımlama çalışmalarında kullanılan yöntemleri,
 - o Transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonları önlemeye yönelik yapılan taramalarda kullanılan yöntemleri,
 - o Kan ve kan ürünlerini hazırlama tekniklerini irdeleyerek uygun prosedürler hazırlamalı,
- Hastanede saptanan transfüzyon reaksiyonları değerlendirilmeli, istenmeyen bu reaksiyonları önlemeye yönelik tedbirlerin alınmasını sağlamalı,
- Kan ve kan ürünleri kullanım durumu değerlendirilmeli,
- Kan merkezinin kan temini, kan alma, kan hazırlama ve kan işleme konularında yeterli ve güvenli çalışmasını sağlamak için gerekli personel ve donanım durumu değerlendirilmeli ve eksikliklerin giderilmesine yönelik çalışmalar yapılmalı,
- Transfüzyon yapılan servislerde işlemlerin tespit edilen standartlara uygun yapılıp yapılmadığı düzenli aralıklarla denetlenmeli,
- Problem olduğu saptanan konularda denetleme tekrarlanmalı ve iyi yönde gelişmeler takip edilmeli,
- Hastane personelinin transfüzyon pratiği konusunda eğitilmesi sağlanmalı, hizmet içi eğitimin sürekliliği sağlanmalı,
- Gerekli olan durumlarda hastanenin diğer komite ve komisyonlarına tavsiyelerde bulunmalıdır.

Komite yılda en az 4 kez, gerektiğinde daha sık toplanmalıdır. Transfüzyon komitelerinin yeni kurulduğu ve henüz hastane transfüzyon politikasının oluşturulmadığı hastanelerde komitenin etkili çalışması açısından 1-2 aylık aralarla toplanması daha uygundur. Toplantılardan hastane personeli haberdar edilmeli, toplantıda alınan kararlar karar defterine kaydedilmeli ve raporlar hastane personeline duyurulmalıdır. Ayrıca, konuya ilgi duyan herkesin toplantılara katılmaları sağlanmalıdır.

Kan merkezi ve transfüzyon servisi yöneticilerinin hastane transfüzyon pratiği standartlarının saptanmasında çok önemli rolleri vardır. Ancak komite başkanının kan merkezi ve/veya transfüzyon servisi yöneticisi dışında seçilmesi yararlıdır. Kan merkezi veri akışlarının ve denetiminin kan merkezi dışı bir temsilci tarafından sunulması da komite uygulamalarının güvenilirliği açısından gereklidir.

Transfüzyon uygulaması ile ilgili temel kurallar hastane transfüzyon komiteleri tarafından hayata geçirilmelidir. Uygulama kılavuzlarının güncel bilgileri ve yeni gelişmeleri içerecek şekilde bu komiteler tarafından oluşturulmasını takiben komite, kan ve kan ürünlerinin kullanımı ve transfüzyon pratiği ile ilgili yaklaşımları yayınlamalıdır.

Hastane transfüzyon komiteleri hasta bakımını iyileştirmek ve yüksek bakım kalitesini yakalamak için kalite belirleyici protokolleri geliştirmek ve gerektiğinde değiştirmekten sorumlu olmalıdır. Transfüzyon komitesi aynı zamanda kan ve kan ürünlerinin imhası ile de uğraşmalıdır. Ayrıca komite kan tüketiminde güvenlik ve uygunluğu da değerlendirerek, tüm kan reaksiyonlarını araştırır, yıllık istatistiklerle nasıl önlem alınabileceği konusunda politikalar oluşturmalıdır. Komitenin en önemli rolü hastane çalışanlarını transfüzyonun kesin endikasyonları ve transfüzyon riskleri konusunda eğitmektir.

Hastane transfüzyon komitelerinin başlıca görevleri; transfüzyon politikalarının belirlenmesi, uygulamaların izlenmesi, değerlendirilmesi, denetimi ve transfüzyon pratiği eğitimlerinin verilmesidir. Hastane kan bankası ve transfüzyon servisinin denetlenmesi de bu komitenin önemli görevlerinden biridir. Hastanelerin kendi yapı ve transfüzyon politikalarına göre hangi uygulamaların izlenmesi gerektiği transfüzyon komitelerince belirlenmelidir. Komite tarafından izlen-

mesi gereken parametreler;

- Kan bankasından istenen kan ve kan komponentleri sayısı,
- İstenen taze kan ve kan komponenti sayıları,
- Çapraz karşılaştırma yapılmadan istenen kan ve kan komponentlerinin sayısı,
- Çapraz karşılaştırmaların transfüzyonlara oranı,
- Bildirilen transfüzyon reaksiyonlarının sıklığı,
- Kan bankasının iş yükü ve üretkenliği,
- Transfüze edilen bir ünite kan ve kan komponenti ya da hasta başına düşen çalışma saati,
- Son kullanım tarihi dolan kan ve kan komponentlerinin sayısı,
- Kan bankasındaki kan komponentlerinin trafiği (rezerve edilen, kullanılmadan geri verilen komponent sayıları, ertelenen operasyon sayıları, vb),
- Son anda istenen acil çapraz karşılaştırma ve kan ve kan komponent sayıları, gibi çeşitli verilerdir.

Her hastane transfüzyon komitesi kendi gereksinim ve uygulamalarına göre bu ve benzeri parametreleri çoğaltabilir.

Transfüzyon komitesi tarafından hazırlanacak transfüzyon politikalarının gerçekçi olması ve gereksinimlere göre politikalarını değiştirebilmesi için kan bankası kayıtlarının düzenli olarak incelenmesi ve verilerin komitenin belirlediği parametreler açısından değerlendirilmesi gereklidir. Bilgisayar programları sayesinde bu veriler kısa sürede değerlendirilebilmektedir. Veri akışının sürekliliği de önemlidir.

Transfüzyon komitesi kendinden beklenen görevleri yerine getirebilmesi için aynı zamanda servislerdeki hasta kayıtlarının da komiteye verilmesi gereklidir. Bu kayıtlarda transfüzyon istemi, neden yapıldığı ve transfüzyonun sonucu gibi temel veriler bulunmalıdır. Ayrıca hasta kayıtlarında transfüzyonun yasal açıdan değerlendirilmesini sağlayan hasta onam formu, transfüzyonun başlama ve bitiş saatleri, komponent ve hastaların kimlik tanımlarını belgeleyen verilerin yer alması son derece önemlidir. Tekrarlayan hizmet içi eğitim programları ile kayıtların düzenli tutulması sağlanmalıdır.

Transfüzyon komitelerinin görevleri arasında,

- Özel kan komponentlerinin (ışınlanmış komponentler, lökosit filtrasyonu vb.) hangi koşullarda ve kimler tarafından kullanılması gerektiği,
- Transfüzyon için gereken özel cihazların (infüzyon cihazları, ısıtıcılar vb.) kullanım şekillerinin belirlenmesi,
- Otolog transfüzyon uygulama koşullarının ve yöntemlerinin saptanması,
- Ayaktan takip edilen hastaların transfüzyon uygulamalarının düzenlenmesi,
- Farklı servislerde ve klinik durumlarda standart dışı komponent kullanma koşullarının belirlenmesi,
- Flebotomi ve terapötik aferez uygulamalarının düzenlenmesi,
- Kan komponentlerini kullanan birimler arasında var olan uygulama farklılıklarının ve nedenlerinin saptanması gibi uygulamalarının denetlenmesi yer almaktadır.

Kan bankasının kalite kontrol programlarına uygunluğu da yine transfüzyon komitesi tarafından titizlikle takip edilmelidir.

Transfüzyon komitesinin bir görevi de gönüllü kan bağışçı sayısını artırma çabaları olmalıdır.

Transfüzyon komitelerinin hastane transfüzyon uygulamalarını standartlaştırması aynı zamanda transfüzyon pratiğinde görevli personelin yasal açıdan korunabilmelerini sağlamaktadır. Standartları uygulayan kişinin hem hata yapma ihtimali azalmakta hem de sorumluluk paylaşmış olmaktadır.

Ayrıca komite, çalışmaları ile kan ürünlerinin korunması ve maliyetin düşürülmesine katkıda bulunur.

Hastane transfüzyon komiteleri tarafından transfüzyon uygulamalarının izlenmesi ile transfüzyon uygulamalarındaki kalite artmakta, uygunsuz kullanım, komplikasyon ve ekonomik giderler azalmaktadır.

Komiteler tarafından yapılan izlemlerin esas amacı transfüzyon pratiği kalitesini arttırmaya yönelik olmalıdır. İzlemler personel ve birimlerin eğitimlerine katkıda bulunacak biçimde yapılmalıdır.

Kayıtların uygun şekilde incelenebilmesi için komitenin kullanılacak tüm kayıt formlarına bir standart getirmesi gereklidir. Formlar hastanenin büyüklüğüne ve özelliğine göre uluslararası ve ulusal standartlara göre komite tarafından hazırlanmalıdır.

Komite tarafından kişi ya da birimlere ait yanlış transfüzyon uygulamaları saptanırsa bu durum komite başkanı tarafından ilgili kişi ya da birime yazılı olarak bildirilmelidir. Yazıda doğru uygulamanın ne olması gerektiği bilimsel gerekçelere dayalı olarak belirtilmelidir. Temel hedef doğru uygulamanın bilimsel olarak kabul edilmesinin sağlanması olmalıdır.

Komite kararlarının yazılı olarak ilgili kişi ve birimlere ulaştırılması gereklidir. Bu kararlar açık ve net olmalıdır. Kompleks ve yoruma dayalı kararlardan kaçınılmalıdır. Kararların kısa maddeler şeklinde tanımlanmasına çalışılmalıdır.

Ülkemizde son yıllarda transfüzyon uygulamalarına karşı olan ilgi başta Sağlık Bakanlığı, Türk Kan Vakfı, Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği ve diğer ilgili dernekler, üniversiteler ile kan merkezi yöneticisi ve çalışanlarının özverili çalışmaları sayesinde giderek artmaktadır. Bu konuda artan eğitim çalışmalarına paralel olarak kan merkezlerinin yapı ve işleyişlerinde çok önemli aşamalar kaydedilmiştir. Ancak servislerdeki transfüzyon uygulamaları bu olumlu gelişmelere paralel olarak beklenen artışı göstermemiştir. Kan merkezlerinde yoğun emeklerle hazırlanan komponentler basit hatalar nedeniyle kullanılmadan imha edilebilmekte ya da ciddi yan etkilerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bu durumda bu yanlış uygulamaların düzeltilmesi için çaba gösteren kan merkezi çalışanları yanlış uygulamayı yapan kişilerle karşı karşıya gelmekte ve gereksiz olumsuzluklar yaşanabilmektedir. Benzer şekilde kan merkezi yöneticileri hastane yönetimi ile karşı karşıya gelebilmektedir. Bu nedenlerle hastane yönetiminin ve kanı servislerde kullanan temsilcilerinin oluşturduğu hastane transfüzyon komitelerinin oluşturulması bu gibi olumsuzlukları başından çözecektir. Yönetim doğrudan işin içinde olduğu için altyapı ve personel eksiklikleri de daha kolay çözüme kavuşacaktır.

Sonuç olarak hastane transfüzyon komitelerinin kurulması ve işlerlilik kazandırılması ile transfüzyon uygulamalarının çok daha hızlı ve organize bir şekilde gelişmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Karadoğan İ. Hastane Transfüzyon Komiteleri. I. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi 24-28 Eylül 2000 Kapadokya, Kongre Kitabı 57-63.
2. Bock AV. Use and abuse of blood transfusions. N Engl J Med 1936; 215:421-425.
3. Fantus B. The therapy of Cook Country Hospital. JAMA 1937;109:128-131.
4. Garland J, Smith RM, Lanman TH, et al. Abuse of transfusion therapy (editorial). N Engl J Med 1951; 245:745-746.
5. Cantor D. A legal look at blood transfusion. GP 1957; 16:82-84.
6. Papovsky MA. The transfusion medicine consultant and hospital transfusion committee. Vox Sang 1998;74 Suppl 2:391-393.
7. Moncharmont P, Lacruche P, Planat B, Morizur A, Subtil E. The case for standardization of transfusion medicine practices in French blood banks. Transfus Med 1999; 9(1):81-85.
8. Murphy, Atterbury, Chapman, Lumley, McClelland, Stockley, Thomas, Wilkinson, Bruce, Chapman, Duguid, Kelsey, Knowles, Murphy, & Williamson, (1999) The administration of blood and blood components and the management of transfused patients. Transfusion Medicine 9 (3), 227-238.
9. American Association of Blood Banks. Technical Manual. 1990, 10th edition. American Association of Blood Banks, Arlington Virginia.
10. Gibbs WN, Britten AFH. Guidelines for the organization of a blood transfusion service. 1992, 1st edition. World Health Organization, Macmillan Clays England.
11. Calder L, Woodfield G. The Hospital transfusion committee: a step towards improved quality assurance. N Z Med J. 1991 Oct 9;104(921):427-9
12. Clark, JA, Ayoub MM Blood and component wastage report. A quality assurance function of the hospital transfusion committee. Transfusion 1989; 29 (2):139-142.
13. Johnson, J., Goudie, K. J. & Hall, R. L. (2006) P43 Extension of the Hospital Transfusion Team to Include a Transfusion Auditor Improves the Quality of Clinical Transfusion Medicine Whilst Proving Self-funding in Our Organisation. Transfusion Medicine Volume 16 Page 43 - October 2006

TRANSFÜZYONLA İLİŞKİLİ FORM VE FİEMALAR

Uzm. Dr. Emine Filiz Ünlü

STANDART KAN İSTEM FORMU

Kan temini gerektiğinde, endikasyonu koyan hekim tarafından kan istem formu (Tablo 1) gerekli bilgileri tam olarak içerecek şekilde doldurulup imzalanmalıdır.

Kan istem formu aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- İstek tarihi
- Kan ihtiyacının tarih ve saati
- Hastanın adı-soyadı
- Hastanın doğum tarihi
- Hastanın cinsiyeti
- Protokol numarası
- Servis
- Ön tanı
- Transfüzyon nedeni
- İstenen kan ürününün tipi ve miktarı
- Hasta serumunda gruplama ve antikor tarama yapılması isteği
- İstemin aciliyeti
- Kan istemi yapan hekimin adı ve imzası

Önceki kayıtlar ve güvenilir hasta öyküsünün varlığında aşağıdaki bilgilerin verilmesi kan bankasına yardımcı olacaktır:

- Eğer biliniyorsa hastanın kan grubu
- Antikor varlığı
- Önceki transfüzyonlar
- Transfüzyon reaksiyonu öyküsü
- Gebelik sayısı ve anne-infant kan uyumsuzluğu
- Diğer konu ile ilişkili medikal öykü veya durumlar

Kan bankası tarafından karşılaştırma testinde en uygun ürünün seçilebilmesi için Transfüzyon istem formuna transfüzyonun sebebi yazılmalıdır.

Kan istem formu üzerindeki tüm ayrıntılar kurallara uygun ve tam olarak doldurulmalıdır. Acil durumlarda ayrıca kan bankası ile telefon ile görüşülerek istek sözlü olarak da bildirilmelidir.

Kan istem formlarının ve beraberindeki hastaya ait kan örneğinin mutlaka aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde etiketlenmiş olmasına özen gösterilmelidir:

- Hastaya özgü kimlik bilgileri
- İstenen kan ürününün tipi ve miktarı
- Kullanılacak yer ve zaman

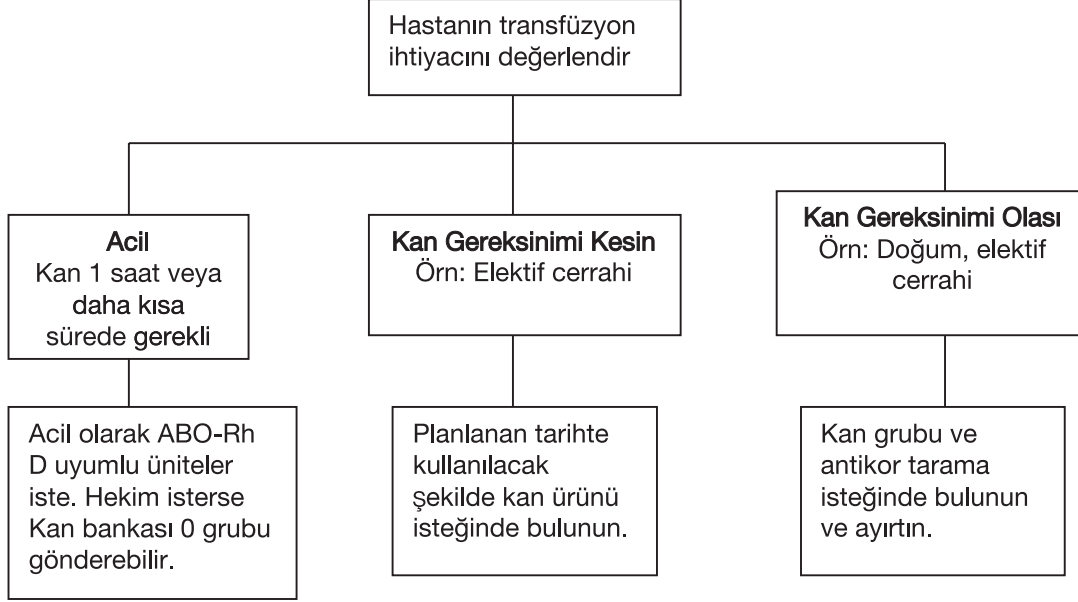
ACİL KAN İSTEM FORMU

Etkin klinisyen-kan merkezi ilişkisine ihtiyaç duyulan önemli bir konu acil kan transfüzyonlarıdır. Bazen gecikmiş transfüzyon, hatalı transfüzyondan daha tehlikelidir. Acil transfüzyon tanımı, transfüzyonun gecikmesi halinde hasta yaşamını tehdit eden durumlarda, standart transfüzyon öncesi testler yapılmadan kanın hastaya verilmesini ifade eder.

Hastada hem oksijen taşıma kapasitesi hem de intravasküler volümün yeniden düzenlenmesi gereklidir. Hipovolemik şokta otoriteler acil volüm düzenlemesinin kristaloid veya kolloid solüsyonlarla yapılmasını önermektedir. Başarı-

lı olunursa acil transfüzyon ihtiyacı azalır ve transfüzyon öncesi testler için zaman kazanılır. Eğer bu mümkün değilse “O grubu” eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. Doğurgan yaştaki kadınlarda antikor oluşumuna neden olmamak için mümkün ise kullanılacak eritrosit süspansiyonu “O Rh negatif” olmalıdır. Çok mecbur kalınmadıkça önerilmeyen bir transfüzyon şeklidir. Bu tarz bir uygulamada hastanın hekimi mutlaka Tablo 2’deki gibi bir formu imzalamak durumundadır.

MAKSİMUM CERRAHİ KAN İSTEM ŞEMASI



Elektif Cerrahi için Kan İstemi

Elektif şartlarda yapılacak cerrahi için kan ürünü isteğinin zamanlaması yerel kurallara, miktarı ise merkezin kan istem protokollerine göre belirlenmelidir.

Kan İstem Çizelgesi

Hastalar için yapılan çapraz karşılaştırma sayısının ünite olarak transfüze edilen kan ürünü sayısına oranı (C/T) bir hastanede uygun kan kullanımı ve klinisyen-kan merkezi iletişiminin en iyi göstergesidir. Eğer C/T oranı 2 veya üzerinde ise kan talebinin gereğinden fazla olduğunu gösterir. Bu durumu önlemek için her hastane sık yapılan cerrahi işlemlerde gereken transfüzyon miktarını gösteren bir kan isteme çizelgesi oluşturmalıdır. Bu çizelge ameliyat ekibinin, cerrahi girişimin karmaşıklığı, beklenen kan kaybı gibi kriterlere göre hangi kan ürününden ne miktarda kullandığını, ayrıca transfüzyona alternatif tedavi seçenekleri hakkında uygulamalarını yansıtmalıdır.

Bir kan istem çizelgesi örneği Tablo 3’de verilmiştir.

Doğum ve cerrahi ameliyatların yapıldığı hastanelerde intravenöz kristaloid ve kolloid sıvıların hazırda bulundurulması zorunludur.

Birçok cerrahi girişim transfüzyon gerektirmez ancak majör kanama riski olan ameliyatlarda kanın zamanında temini şarttır. Kan grubu, antikor taraması yaptırılıp kan ayırma yöntemi ile kan ürünlerinin kısa süre içinde temini sağlanabilir. Böylece tek hasta için çok miktarda kanın kan bankasından çıkartılarak ve diğer gereksinimi olanlar için kullanılmadan ziyan olması önlenir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bilgilendirilmiş onam, prosedürün risk ve yararları hakkında verilen bilgilerin anlaşılmasından sonra, doktor ve hastanenin prosedürleri yerine getirebilmesine izin verilmesi anlamına gelir.

Hastaların bilinçli bir seçim yapmakta ihtiyaç duydukları bilgiye sahip olduklarından emin olmak için, aşağıdaki ko-

nularda bilgilendirilmeleri gerekir:

1. Önerilen tedavi ve prosedürün tanımlanması
2. Önerilen prosedürün risk ve yararlarının tanımlanması, ölüm ve ciddi vücut hasarına yol açabilecek durumlar üzerinde özellikle durulması.
3. Alternatiflerin anlatılması, başka tedavi seçenekleri ve alternatif prosedürlerin risk ve yararları.
4. Tedavi olmazsa bunun sonuçlarının anlatılması.
5. Başarı olasılığının ve başarı ile ne kastedildiğinin hekim tarafından anlatılması.
6. Tedavi esnasında karşılaşılabileceği başlıca sorunlar ve hastanın ne kadar süre ile günlük aktivitelerini yapamayacağı anlatılması.
7. Bu durumda diğer uzman hekimler tarafından hastalara sağlanabilecek diğer bilgilerin varlığı.

Kan ürünleri transfüzyonu öncesinde hasta ve yakınları için bilgilendirilmiş onam formu örneği Tablo 4’de verilmiştir.

KAN İSTEM FORMU ÖRNEĞİ		
Hastane Adı	İstek Tarihi	
Hasta Bilgileri		
Soyadı	Doğum Tarihi	Cinsiyet
Adı	Servis	
Protokol No	Kan Grubu (biliniyorsa)	ABO <input type="checkbox"/>
Adres		RhD <input type="checkbox"/>
.....		
.....		
Öykü		
Tanı	Antikorlar	Var/Yok
Transfüzyon Nedeni	Önceki Transfüzyonlar	Var/Yok
Anemi	Transfüzyon Reaksiyonu	Var/Yok
İlaç Öyküsü	Gebelik Öyküsü	Var/Yok
İstek		
<input type="checkbox"/> Kan grubu, antikor tarama ve serum saklama	Tam kan	ünite
<input type="checkbox"/> Kan ürünü hazırlayınız	Eritrosit süsp.	ünite
Kullanma Tarihi	Plazma	ünite
Kullanma Saati	Trombosit	ünite
Ulaştırılacak Yer	Diğer	ünite
Hekim adı soyadı	İmza	

Tablo 2: Acil Kan İstem Formu

ACİL KAN KOMPONENTİ TALEP FORMU

Tarih : / / 20.....

Saat :

Hasta adı – soyadı :

Yattığı servis :

Transfüzyon öncesi yapılması gerekli olan aşağıda belirttiğim testlerin tamamlanmadan hastama kan komponentlerinin verilmesini istiyorum ve sorumluluğu üstleniyorum. Bu kan komponentlerinin kullanımının risk taşıdığını bilmeme rağmen, testlerin tamamlanması için geçecek sürenin hastanın yaşamını tehlikeye atacağına inanıyorum.

Serolojik testler

Cross-match testi

Doktor

İmza, kaşe

(Bu kısım Kan Merkezi tarafından doldurulacaktır.)

Resmi işlemleri gerçekleştirilmiş

Resmi işlemleri gerçekleştirilmemiş

Gerçekleştirilmeme nedeni

(Adı, soyadı, imza)

Tablo 3: Kan Reçeteleme Tarifesi Örneği**KAN REÇETELEMESİ TARİFESİ ÖRNEĞİ: ERGİRKAN HASTALARDA CERRAHİ GİRİŞİMLERİN BEKLENEN KAN GEREKSİNİMİ KILAVUZU****Giriflim****İflemler****Genel Cerrahi**

Kolesistektomi	G&S
Laparotomi: planlı eksplorasyon	G&S
Karaciğer biyopsisi	G&S
Hiatus hernisi	X-M 2
Parsiyel gastrektomi	G&S
Kolektomi	X-M 2
Mastektomi: basit	G&S
Mastektomi: radikal	X-M 2
Tiroidektomi: parsiyel/total	X-M 2 (+2)

Kardiyotorasik

Anjiyoplasti	G&S
Açık kalp cerrahisi	X-M 4 (+4)
Bronkoskopi	G&S
Açık plevral/akciğer biyopsisi	G&S
Lobektomi/pnöminektomi	X-M 2

Vasküler

Aortik-iliak endarterektomi	X-M 4
Femoral endarterektomi	G&S
Femoral-popliteal baypas	G&S
İlio-femoral baypas	X-M 2
Abdominal aort anevrizması rezeksiyonu	X-M 6 (+2)

Beyin cerrahisi

Kranyotomi, kranyektomi	G&S
Menenjiyom	X-M 4
Kafa travması, ektradural hematoma	G&S
Vasküler cerrahi (anevrizmalar, A-V malformasyonlar)	X-M 3

Üroloji

Üreterolitotomi	G&S
Sistotomi	G&S
Üreterolitotomi ve sistotomi	G&S
Sistektomi	X-M
Açık nefrolitotomi	X-M 2
Açık prostatektomi	X-M 2

Transüretral rezeksiyon prostatektomi (TURP)	G&S
Böbrek nakli	X-M 2
Obstetrik ve Jinekoloji	
Gebeliğin sonlandırılması	G&S
Normal doğum	G&S
Sezaryenle doğum	G&S
Plasenta previa/plasentanın ayrılmaması	X-M 4
Antepartum/postpartum kanama	X-M 2
Dilatasyon/küretaj	G&S
Histerektomi: abdominal veya vajinal: basit	G&S
Histerektomi: abdominal veya vajinal: genişletilmiş	X-M 2
Miyomektomi	X-M 2
Mol hidatiform	X-M 2
Ooferektomi (radikal)	X-M 4
Ortopedi	
Disk cerrahisi	G&S
Laminektomi	G&S
Kalça çivisi veya femoral protez çıkarılması	G&S
Total kalça protezi	X-M 2 (+2)
Ostektomi/kemik biyopsisi (üst femur dışında)	G&S
Femur başlı kırıkta protez uygulaması	G&S
Femurun internal fiksasyonu	X-M 2
Internal fiksasyon: tibia veya ayak bileği	G&S
Artroplasti: total kalça	X-M 3
Spinal füzyon (skolyoz)	X-M 2
Spinal dekompresyon	X-M 2
Periferik sinir cerrahisi	G&S
X-M= çapraz karılaşırma (cross-match)	
G&S= ABO /Rh grup ve antikor taraması	
(+) cerrahi komplikasyonlara bağlı olarak ek ünitelerin gerekebileceğine ifaret eder.	

Tablo 4: Bilgilendirilmiş Onam Formu

**Kan ve Kan Bileşenleri Nakli için
Bilgilendirilmiş Olur Formu**

Doktorum / hastamın doktoru bana / hastama kan ve kan bileşenleri nakli yapılmasının hastalığın düzelme ya da iyileşme olasılığının anlamlı düzeyde arttırabileceğini bildirdi.

Tam kan bağı veya aferez yöntemi ile elde edilecek tedavide kullanılacak kan ve kan bileşenlerinin aşağıda belirtilen bileşenler olabileceğini anlattı:

- * Eritrositler (süspansiyon ve/veya donmuş ve/veya lökosit uzaklaştırılmış/arındırılmış)
- * Taze donmuş plazma, kriyopresipitat,
- * Trombositler (süspansiyon ve/veya donmuş ve/veya lökosit uzaklaştırılmış/arındırılmış)

Bu nakil ifleminin bana / hastama sağlayabileceği yarar ve riskler yanında nakil yerine geçebilecek alternatif tedavi seçenekleri açıklandı. Kan ve kan bileşenlerinin yasal ve bilimsel kurallara göre hazırlanıp test edilmesine rağmen bana uygun olmayıp çeşitli immünolojik, allerjik, mikrobik, fiziksel ya da kimyasal nakil reaksiyonlarına neden olabileceğini; bu reaksiyonların genellikle hafif veya orta derecede seyretmesine rağmen nadiren yaşamı tehdit edecek düzeyde ağır seyredebileceğini; bu reaksiyonların bazıları tedavi girişimlerine rağmen ölümcül olabileceğini; hatta bu durumun kendi kanım verildiğinde bile gelişebileceğini öğrendim. En güncel yöntemlerle test edilse bile nadiren kan ve kan bileşenleri nakli ile bazı virüslerin (AIDS, hepatit virüsleri gibi) bulaşabileceğini ve buna bağlı olarak aylar ya da yıllar sonra enfeksiyon gelişebilme olasılığı olduğunu biliyorum.

Kan ve kan bileşenleri nakli ile ilgili soru sorma fırsatım oldu. Kendime / hastama kan ve kan bileşenleri naklini bu formu imzalayarak onaylıyorum. Verdiğim bu "Bilgilendirilmiş Olur Formu" hastaneden taburcu olana dek ve aynı hastalık için bu kurumda tedavinin devamı süresince gelecekte kullanılacak kan ve kan bileşenleri nakilleri için de geçerlidir.

Hasta veya Hasta Sahibi Tarih İmza

Tanık Tarih İmza

Hasta Sahibi ise yakınlık derecesi:

Hastanın imza atamama nedeni:

Doktorun Açıklaması:

- Bu formun içeriğini hasta / hasta sahibine açıkladım ve tüm soruları yanıtladım. Hastanın yeterince bilgilendirildiği ve nakil iflemini kabul ettiğinden eminim.

• Acil ve yaflamı tehdit eden koflullar nedeniyle hastaya onay için gerekli bilgiyi veremedim ve yaflamı tehdit eden koflulları düzeltmek ya da geri çevirmek için yeterli miktarda kan ve kan bileflenleri naklinin yapılmasını sağlamadım.

Doktor

Tarih

İmza

Hasta Reddi: Herhangi bir nedenle kan ve kan bileflenleri nakli yapılmasını kabul etmiyorum. Doktorum kana ihtiyacım olup da kan nakli yapılmadığında ortaya çıkabilecek durumları açıkladı. Bu reddim ile ilifkili tüm riskleri kabul ediyorum. Ölüm dahil ortaya çıkabilecek tüm sorumluluktanHastanesi muafır.

Hasta veya Hasta Sahibi

Tarih

İmza

Hasta Sahibi ise yakınlık derecesi:

Tanık

Tarih

İmza

Doktorun Açıklaması: Bu formun içeriğini hasta / hasta sahibine açıkladım ve tüm sorularını yanıtladım. Nakil yapılmamasının riskleri konusunda yeterince bilgilенmesine rağmen nakil yapılmasını kabul etmemektedir.

Doktor

Tarih

İmza

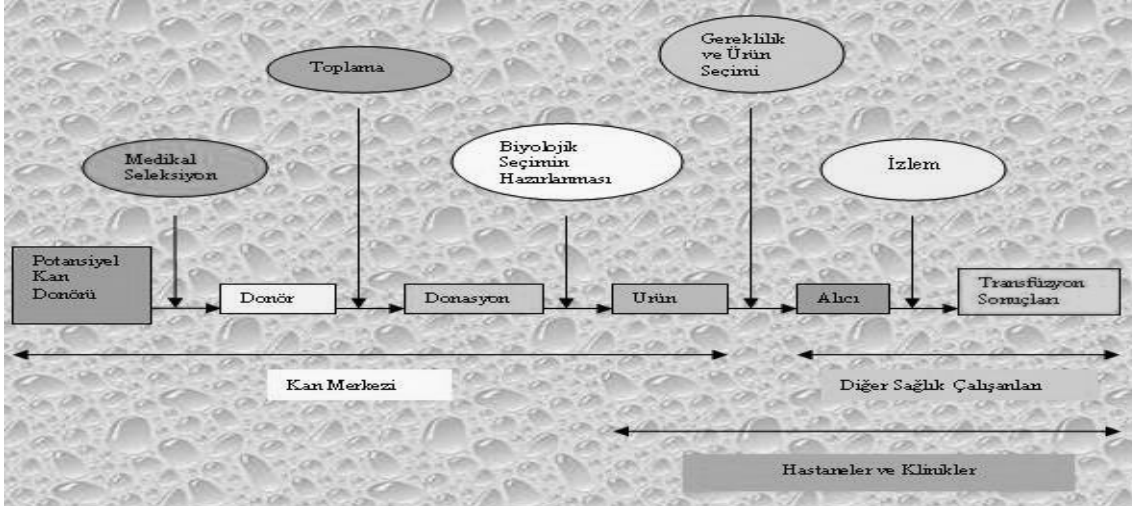
KAYNAKLAR

1. Kan İstemi: Klinik transfüzyon uygulamaları. Çeviri editörleri: Ar MC, Bilgin H, Utku T. Kanın Klinik Kullanımı. El Kitabı, Dünya Sağlık Örgütü Kan Transfüzyon Güvenliği İstanbul; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastane Transfüzyon Komitesi, Türk Kızılayı, 2001:41-43.
2. Kan Merkezi-Klinik İlişkisi, sorunlar ve çözümleri. Bayık M, Uluhan R, Acar N, Öztürk G, Kılıç B, Altunay H, Masatlı M. Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Eğitim seminerleri 2004-2005 Eğitim Dizisi: 1 İstanbul; Şan Ofset, 2006: S. 57-70.
3. Transfüzyon Pratiğı ve Transfüzyon Uygulamalarının Takibi. Acar N, Canatan D, Heper Y, Kılıç NB, Koçak N, Masatlı R, Uluhan R (eds) Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu 17-22 Ekim 2002-Antalya; Ekstra Basım, 2002: S.111-115.
4. Sazama K. An overview of informed consent. Stowell CP. Informed consent for blood transfusion. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1997: 4-5.

TRANSFÜZYON EKİBİ

Dr. Hülya Bilgen

Güvenli transfüzyon hastaya transfüzyona karar veren hekimin beyninden başlayıp hastaya verilmesi ve takibi ile sonlanan bir dizi işlem sonucu elde edilmektedir (Şekil 1). Tüm bu işlemlerin güvenle yapılabilmesi için daha önceden tanımlanmış prosedürler doğrultusunda eğitilmiş kişiler tarafından uygulanmasının ve kan merkezi, transfüzyon servisleri ve klinisyenler arasında iyi bir iletişim ve uyum sağlanmasının gereği de açıktır.



Şekil 1: Transfüzyon Zinciri

Transfüzyon pratiğinin iyi uygulanmasında ilk gereklilik hastane transfüzyon komitelerinin aktif çalışarak, ulusal kan politikalarına uygun standart, kalite kontrol programlarının oluşturularak denetlenmesidir. Sıklıkla basit görülen fakat güvenli transfüzyon açısından titizlikle uyulması gereken bir çok ayrıntısı olan transfüzyon uygulamalarının eğitimi her aşamada planlı bir şekilde verilmelidir. Ancak tıp eğitiminde kan transfüzyonu konusu kapsamlı olarak uygulanamamakta, ilgili bilim dallarında sınırlı ders konusu olarak geçiştirilmektedir. Uzmanlık eğitim programlarında da durum pek farklı değildir.

Güvenli transfüzyonun birinci ayağını oluşturan kan merkezi sorumluluğunda olan uygun kan bağışçısının seçimi, kanın bileşenlerine ayrılması gerekli testlerin yapılması, saklanması konularında Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği (KMTD), Sağlık Bakanlığı ve ilgili merkezlerin özverili çalışmaları ile ülkemizde belirli bir standarda gelinmiş uygulanan eğitim ve sertifikasyonlar ile istenilen hedefe doğru hızlı adımlar atılmaktadır. Ancak kanın kan merkezinden çıkıp nakli ve hastaya uygulanması belirli standartlardan uzak ve ciddi farklılıklar göstermektedir. Klinik uygulamalar rehberlerinin oluşturulması, geliştirilmesi ve uygulanması temel görev olmalıdır. Transfüzyon uygulamaları gelişmiş ülkelerde transfüzyon servisleri ve transfüzyon ekipleri sorumluluğunda olmaktadır. Son yıllarda özellikle İngiltere’de başarılı örnekleri olan “ Transfusion Safety Officer” transfüzyon güvenliği memurları kavramı ile oluşturulan kadro ile transfüzyon sırasında olabilecek hataların en aza indirilmesi hedeflenmiştir. Ülkemizde kan ve kan ürünleri transfüzyonu uygulamalarında sorumluluk klinik hemşirelerinde olmaktadır. Belki de hastanın son şansı olan transfüzyonu başlatan kişi genellikle hemşirelerdir.

Bir transfüzyon ekibi ideal yapısı;

- 1) Konsültan hematolog

- 2) Transfüzyon Tıbbı Uzmanı
- 3) Transfüzyon Pratisyeni
- 4) Transfüzyon Hemşiresi
- 5) Kan nakil elemanları
- 6) Kan merkezi laboratuvar sorumlusu
- 7) Konsültan anestezi uzmanı
- 8) Konsültan cerrahdan oluşmakta ve hastane transfüzyon komiteleri ile ilişkili bir şekilde transfüzyon servislerinde hizmet vermektedir. Transfüzyon ekibi hastane içi eğitimin düzenlenmesinden ve yürütülmesinden de sorumludur. Esas görevi kanın güvenli bir şekilde hastaya uygulanması, transfüzyon ile ilgili form ve şemaların geliştirilerek bunların kayıtlarının tutularak bildirim, izleme ve değerlendirmelerinin yapılmasıdır.

Ölümlerle sonuçlanan en sık transfüzyon hataları

- 1) Transfüzyon öncesi uygunluk testi için yanlış kişiden örnek alınması
- 2) Örneklerin yanlış etiketlenmesi
- 3) Laboratuvarda tüplerin yanlış etiketlenmesi
- 4) Laboratuvarda yanlış sonuç verme
- 5) Uygunluk etiketinin yanlış kan ürününe iliştilmesi
- 6) Yanlış hastaya kan çıkışı
- 7) Doğru işaretlenmiş kanı yanlış hastaya uygulamadır. Transfüzyon ekibi öncelikle bu uygulamaların hatasız bir şekilde yapılmasını sağlamaya yönelik çalışmalar yapar.

Kan transfüzyonuna klinik hekimi, konsültan hematolog, konsültan anestezi uzmanı ve konsültan cerrah tarafından karar verildikten sonra hastadan transfüzyon için aydınlatılmış onamı almak da transfüzyon ekibinin görevidir. Klinik hekim transfüzyonun gerekliliğini ve yan etkilerini anlatır ve hastadan onamı yazılı olarak alır. Transfüzyon öncesi uygunluk testi için örneğin alınması oldukça dikkat ve önem isteyen bir işittir. Hastalarda elektronik okunabilen ya da manuel yazılı bilekliklerin takılı olması hataları azaltmaya yöneliktir. Örneği alan flebotomist ya da hemşire mutlaka hastanın adını, soyadını protokol no'sunu yazıp kendi isminin baş harflerini de yazarak imzalanan formu başka bir kişiye de istenilen kişiden aldığı onayını alarak laboratuvara gönderir. Laboratuvar da gelen numuneyi hatasız çalışmak, etiketlemekle sorumludur. Uygunluk etiketi iliştilmiş kan ürünü hastane içi taşıma protokollerine göre kan nakil elemanları ya da vakumlu tüp yolları ile transfüzyonun yapılacağı yere ulaşır. Transfüzyon pratisyeni ve transfüzyon hemşiresi hasta kimlik bilgileri ile kan ürünü etiket bilgilerini karşılaştırır. Hekim orderını onaylar ve transfüzyon başlama kararını onaylar. Kan transfüzyonu için uygun damar yolu hemşire tarafından açılır. Hastaya tekrar adı, soyadı sorularak tüm kontroller tamamlanarak transfüzyona başlanır. Transfüzyon hızı, ısı ayarlanarak takibe başlanır. Transfüzyondan yarım saat önce alınan vital bulgular ile transfüzyon sonrası alınmaya devam edilen vital bulgular karşılaştırılır. Transfüzyon sonrası kayıtlar tutulur herhangi bir reaksiyon varsa gerekli işlemler yapılır, tetkikler alınır, kayıtlar tutulur.

Transfüzyon ekibinde Transfüzyon Tıbbı Uzmanının yeri önemlidir. Ülkemizde karşılıklı olmayan "Transfüzyon Tıbbı Uzmanı, klinik ve laboratuvar tıp bilgisi yanında hukuk, işletme, tarih bilgisi de olan genel hematoloji, immünoloji ve kan transfüzyonu pratiği konularında özel eğitim almış, donör ve hasta için transfüzyonla ilgili her konuda maksimum etkinlik ve güvenliği sağlayabilecek, kan toplama, hazırlama, depolama, dağıtma, kan ve kan ürünlerini kalite güvencesi içinde optimal biçimde planlama ve organize etmekle yükümlü, transfüzyon gereken hastalarda tanı ve tedavi ile ilgili problemleri çözmede yardımcı, araştırma ve geliştirme faaliyetlerine aktif olarak katılanlara tıbbi eğitimi verebilecek tıp doktorudur.

Transfüzyon tıbbi uzmanlığı doğrudan tedavi edici bir uzmanlık alanı değildir. Doğru, uygun bilimsel transfüzyon pratiğinin yerleşmesi ve devamını sağlamak başlıca görevlerindedir. Diğer uzmanlık alanları ile işbirliği yapar.

KAYNAKLAR

1. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice guidelines: a 24-institution study. *Anesthesiology* 1998; 88:327-33.
2. Eisenstaedt RS. Modifying physicians' transfusion practice. *Transf Med Rev* 1997;11:27-37.
3. Dzik WH. Emily Cooley Lecture 2002: transfusion safety in the hospital. *Transfusion* 2003;43:1190-1199.
4. Popovsky MA, Triulzi D. The role of the transfusion medicine consultant. *Am J Clin Pathol* 1996;105:798-801.
5. Szczepiorkowski ZM, James P. Buchon The role of physicians in hospital transfusion services *Transfusion* 2006;46:862-867.

BİLDİRİM, İZLEME VE DEĞERLENDİRME

Uzm. Dr. Meral Sönmezolu

Kan transfüzyon güvenliğinde kanın izlenmesi, her türlü beklenmeyen etkinin kaydedilmesi, bildirilmesi ve sonuçların değerlendirilmesi; yani güncel terminoloji ile **"hemovijilans"** anahtar rol oynar. 2001/83/EC sayılı Avrupa Kan Direktifi'nde 5. bölüm tamamen hemovijilans kavramına ayrılmış ve aşağıdaki gibi tarif edilmiştir: *"kan bulaşması veya alıcısında ciddi yan etki veya beklenmeyen olay, veya tepkiler ile ilgili bir dizi organize süreyans iflemleridir."* Kanın toplanmasından kullanımına kadar her türlü ciddi yan etki ve beklenmeyen olayların kayıt altına alınması, izlenmesi ve sonuçların değerlendirilmesi için ortak bir sistem olması gerektiği belirtilmiştir.

1998 yılında beş ülke (Belçika, Fransa, Lüksemburg, Hollanda ve Portekiz) bu alanda birlikte çalışacakları bir sistem oluşturmuşlardır. Bu gruba daha sonra Danimarka, Finlandiya, Yunanistan, İrlanda ve İngiltere tam üye olarak katılmış, Kanada, Hırvatistan, Norveç ve İsviçre ise adaylar olarak yer alarak bir süreyans ağı (European Haemovigilance Network) kurmuşlardır.

Kanın izlenmesi ve yan etkilerin değerlendirilmesi sürecine ilk başlayan İngiltere (SHOT-serious hazards of transfusion) 1996'dan beri yıllık izlem raporlarını bildirmekte ve alınan önlemleri yayınlamaktadır (Tablo 1).

Hastanın izlemi

- 1- Hastaya kan transfüzyonunun her türlü yan etkisi anlatılır ve bunlar olduğunda bildirmesi istenir.
- 2- Transfüzyonun izlemi;
 - İzlem kağıdına transfüzyonun başladığı ve bittiği saatler, kaç ünite verildiği yazılır.
 - Her üniteden önce hastanın bazal vücut ısısı, nabız ve kan basıncı değerleri yazılır.
 - Başlandıktan sonra her 15 dakikada bir kan basıncı ve nabız tekrar ölçülür ve yazılır.
 - Bittikten sonra kan basıncı ve nabız ölçülür ve yazılır.
- 3- Yerel rehberlere göre hastanın izlemi devam ettirilir.
- 4- Her ünite kanda ilk yarım saatte ciddi yan etki görülme sıklığının yüksek olduğu akılda tutulur.

Önlemler

- 1- Transfüzyon 12 saatten uzun sürecekse bakteriyel üreme olasılığını azaltmak için set değiştirilir.
- 2- Transfüzyondan sonra başka bir sıvı infüzyonu yapılacaksa aynı setin kullanılmamasına dikkat edilir.

Transfüzyon Reaksiyonu Bildirimi

- 1- Bir transfüzyon reaksiyonu gözlenirse hemen bir doktora haber verilir.
- 2- Hastanın vücut ısısı, nabız ve kan basıncı ölçülür.
- 3- Transfüzyon reaksiyonunun tipine ve şiddetine göre bundan sonraki basamaklar değişir.
- 4- Ciddi transfüzyon reaksiyonunda:
 - Transfüzyon durdurulur ve acil yardım istenir.
 - Yeni bir setle yeni bir damar giriş yolu açılır.
 - Reaksiyon Kan Bankasına haber verilir. Kan Bankası üniteyi ve hastadan yeni kan örnekleri isteyecektir. Hastanın idrarının rengi ve miktarı kayıt edilir. Hastadan idrar örneği laboratuvara gönderilir.
 - Hastanın belirti ve bulguları düzenli aralıklarla izlenir.

Transfüzyonun Kayıt Edilmesi

- 1- Transfüzyon sırasında izlem kağıdının yanında “kan uygunluk raporu / cross-match” bulunmalıdır. Transfüzyon bitince hasta dosyasına birlikte konmalıdır. Her bir ünite transfüzyonu, sorumlu doktor tarafından hasta dosyasında yazılmalı ve şunları içermelidir:
 - Transfüzyonun tarihi,
 - Klinik endikasyonu,
 - Kullanılan kan bileşeni tipi ve kaç ünite kullanıldığı,
 - Transfüzyon reaksiyonu gelişti ise şekli ve nasıl müdahale edildiği.
- 2- Transfüzyonun hastaya nasıl etki ettiği, yorumları dosyada yazılmalıdır (örn anemide belirtilerin hafiflemesi, kanamanın durması, trombosit değerinin yükselmesi vb.)
- 3- Raporlar hasta dosyasına konur, boş kan ünitesi hastane atık kurallarına göre imhaya gönderilir.

Olay Bildirimi

Her türlü beklenmedik olay (kısa veya uzun zararlı etkili) bildirim “Beklenmedik Olay Bildirim Formu” doldurularak bildirilmelidir. Örneğin: yanlış hastadan kan örneği alıp göndermek vb.

Risk Değerlendirme

Kurallar ve işlemlerle ilgili her bölüm uyum ve zorluk değerlendirmesi yapmalıdır. İngiltere’de bir hastanede risk değerlendirme tablosu Tablo 2’de görülmektedir.

Transfüze edilen her ünite kanın izlenmesi, tüm etkilerin kayıt edilerek bir merkezde toplanması ve değerlendirilmesi, belirli periyotlarla raporlanması, yerel ve ulusal transfüzyon güvenliği için en önemli şartlardandır. Bu sistemin EHN, SHOT gibi yerleşmiş sistemler gibi çalışabilmesi için;

- 1- Sağlık Bakanlığı’na bağlı özerk bir Ulusal Kan Komitesi (UKK) kurulmalı ve ulusal kan politikası çizilmeli,
- 2- Ulusal kan politikasına uygun “ulusal kan kullanım rehberleri” oluşturulmalı ve periyodik olarak güncellenmeli,
- 3- Hastane transfüzyon komitelerinin aktif çalışması sağlanmalı,
- 4- Hastane ve bölgesel transfüzyon komitelerinin verilerinin değerlendirileceği “Ulusal Transfüzyon Komitesi (UTK)” kurulmalı,
- 5- UTK’nin verilerinin UKK’da değerlendirilerek yıllık analizlerle ulusal kan politikasına yön vermesi, önlemler alınması vs sağlanmalıdır.

Transfüzyona Bağlı Beklenmedik Etki Kategorileri

1. Yanlış kan bileşeni transfüzyonu (YKT)
2. Akut transfüzyon reaksiyonu (ATR)
3. Gecikmiş transfüzyon reaksiyonu (GTR)
4. Transfüzyona bağlı-graft-versus-host-hastalığı (T-GVH)
5. Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)
6. Post-transfüzyon purpura (PTP)
7. Bakteriyel kontaminasyon (BK)
8. Transfüzyon sonrası viral enfeksiyon (TVI)
9. Transfüzyon sonrası diğer enfeksiyonlar (örneğin: sıtma) (TTI)
10. Otolog bağış öncesi olaylar (OO)
11. “Transfüzyon sırasında” yan etkiler (TR)

Tablo 1. 1996/97'den 2000/01'e Kadar Belf Yıllık SHOT Raporu

	1996/1997	1997/1998	1998/1999	1999/2000	2000/2001
YKT	81	110	144	201	213
ATR	27	28	34	34	37
GTR	27	24	31	28	40
PTP	11	11	10	5	3
TA-GVHD	4	4	4	0	1
TRALI	11	16	16	19	15
TTI	8	3	9*	6*	6
Diğer **			7	0	0
TOTAL	169	196	255	293	315

Tablo 2.

Oxford Radcliffe Hospitals

APPENDIX 5

RISK AUDIT AND ASSESSMENT

Please complete the questionnaire at the completion of the transfusion of the last unit of blood (or FFP, platelets) and return to the hospital Blood Bank

Date of Audit: _____

Auditor: _____

STANDARD: That the procedures in place for the prescription, requisition, labelling and administration of blood products are followed

Ref.	Criteria – Operational Procedures	Y, N, dk, n/a ¹	Assessment	Action	By Whom	Date
1	Has the transfusion been prescribed on a blood transfusion prescription sheet attached to the patient's drug chart?					
2	Was the patient wearing a hospital identification wristband?					
3	Was the patient wearing a red label wristband?					
4	Is the blood transfusion report form available?					
5	Has the blood transfusion report form been signed by the member of staff carrying out the prescription-transfusion identity check for each unit of blood (or FFP, platelets)?					
6	Could this individual be identified by their signature?					
7	Were the following observations taken: • Blood pressure • Temperature • Pulse					
8	Were there any complications to the transfusion? • If yes, were they reported to the hospital blood bank? • If yes, was a trust incident form completed?					
9	Were there any reactions to the transfusion? • If yes, were they reported to the hospital blood bank? • If yes, was a trust incident form completed? • If yes, were the reactions documented in the medical notes?					
10	Has the transfusion been documented in the medical notes?					
11	Were the risks of transfusion explained to the patient?					
12	Were these documented in the medical notes?					

Please note that the blood transfusion report must be filed in the patient's medical notes after the transfusion

Signature of the assessor: _____

Clinical lead responsible: _____

¹ Y= yes, N= no, dk = don't know, n/a = not applicable

KAYNAKLAR

- 1- Blood Transfusion in Europe. The White Book 2005. EuroNET-TMS
- 2- Serious Hazards of Transfusion. Annual Report 200-2001. Royal College of Pathologists. 2002.

TRANSFÜZYONUN SOSYOEKONOMİK YÖNÜ

- Panel -

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Okan Töre

Panelistler: Prof. Dr. Önder Arslan
Av. Meltem Solaz
Prof. Dr. İadî Yenen

TRANSFÜZYON VE OTOMASYON

Prof. Dr. Önder Arslan

Kan bankası otomasyon sistemleri, kan bankasının sorumluluğunda olan işlemlerin gerçekleştirilmesi sırasında, eğitimli kan bankası çalışanlarına destek olan, veri bütünlüğünü ve dil ortaklığını sağlayan cihaz ve yazılımların tümüne verilen isimdir. Bu tanımda kullanılan dil ortaklığı, merkezde kullanılan cihazların tamamının çalışanların da anlayabileceği ortak bir yapıda birleştirilerek tüm veri saklama sistemi ile birlikte çalışabilmesini sağlayacak bir ortamdır. Bu ortaklık, kan merkezi çalışanlarının merkezde bulunan her cihazın ara yüzünü ayrı ayrı bilmesi gerekliliğini ortadan kaldırarak, tek bir otomasyon ara yüzü ile hem daha önceden elde edilerek saklanmış olan geçmiş verileri, hem de yeni örnekler ve yeni ürünlere uygulanan test ve ayırma sonuçlarını okuyabilmeyi sağlamaktadır.

Otomasyon sistemlerinin en temel ve göz önündeki yararı, daha önceden kağıt ya da dosya gibi kaybolabilen, zarar görebilen, aktarımı ve saklanması zor ortamlarda saklanan verilerin, "kaybolmayan", zarar görmeyen, kolayca yedeklenebilen, herkes tarafından okunabilen veri kaynakları olan sayısal bilgi bankalarında saklanmasıdır. Bu verilerin başında elbette ki öncelikle, donör ve ürün bilgi kayıtları yer almaktadır. Tüm bu kritik veriler, otomasyon sistemi sayesinde, kan merkezi birimleri arasında kolayca ve anında taşınabilmektedir. Bu da iş ve bürokrasi yükünü ortadan kaldırıp zaman kazandırarak işleyişi düzenler. Ayrıca kağıt ve kırtasiye masraflarındaki azalma hiç de yadsınacak bir mablağ değildir. Bu sistemler tarafından merkezde üretilen ürünlere uygulanan takip yöntemlerinin de merkezin güvenilirliğine katkıda bulunduğu açıktır (1,2). Yapılan bir araştırmada bu yazılımları kullanmanın kan merkezi çalışanlarının %81'i tarafından işleyişi çok daha kolaylaştırıcı olduğu vurgulanmıştır (3). Ülkemizde uluslararası standartlara uygun ilk kan bankası yazılım programı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ile Hemosoft Bilişim Şti. tarafından ortak çalışma ile gerçekleştirilmiştir ve şu an Kızılay Kan Merkezleri başta olmak üzere Türkiye ve yurtdışında birçok merkezde kullanılmaktadır (4).

Bu sistemlerle bütünleşmiş kan bankacılığı cihazları sayesinde, sisteme veri girişi ve girilen verilerin önceden girilmiş olan ve standartlarda tanımlanmış olan referans değerlere göre değerlendirilmesi işi kendiliğinden gerçekleştirilir. İnsan faktörünün ortadan kalkması ile hata yapma olasılığı en aza indirgenmiş olur (5). Kan bankacılığı standartlarına uygun olmayan koşulları, önceden standartlar kapsamında girilmiş olan referans verilere göre değerlendirir. Bu sayede, güvenilir kan ve kan ürünleri elde edilir. Güvenilir olmayan koşulların tespiti halinde, kan merkezi yöneticilerine ve daha önceden belirlenen kullanıcılara kendiliğinden uyarı gönderen otomasyon sistemleri, daha fazla ürün kaybını önlemek için soruna en kısa sürede müdahale edilmesini sağlar. Ayrıca yapılan araştırmalar da göstermektedir ki, kan merkezlerinde kullanılmakta olan cihazlar, elle yapılan uygulamalar kadar güvenilirdir. Araştırmaya göre, cihazlar % 99,8 oranında, elle yapılan uygulamalarla uyumlu sonuçlar elde etmiştir (6). Ayrıca otomasyon yolu ile yapılan çapraz uyum testleri, manuel yöntemlere göre belirgin bir şekilde doğru kararlar vermektedir (7,8).

Aynı konuda merkezimizin yaptığı bir çalışmada kan donörlerinin donasyon öncesi kan grubu deklasyonlarının elektronik çapraz uyum testlerini kolaylaştırıcı bir parametre olabileceği gösterilmiştir (9).

Otomasyon sistemlerinin hazırlanışı sırasında temel alınan ulusal ve uluslar arası standartlar sayesinde, kan merkezinde gerçekleşen tüm işlemler, bunların uygulanış sıraları ve yöntemleri belirlenen standartlar dahilinde gerçekleşir. Böylece kan merkezinden elde edilen tüm veri ve ürünler uluslar arası standartlar dahilinde güvenilir hale gelir. Ayrıca aynı standardı uygulayan merkezler arasında kan ürünleri ve donörler açısından bir veri ortaklığı söz konusu olabilir. Örneğin bir merkezden alınan bir ürün, Dünya'nın herhangi bir ülkesinde aynı standardı uygulamış olan başka bir merkez ile aynı şekilde okunacak ve kullanılacaktır. AABB Teknik Belgesinin de belirttiği üzere iyi iletişim yanlış anlaşılmalara en aza indirgeyeceği gibi, müşteri memnuniyetini de arttıracaktır.

Kan merkezi yönetimi ve yetkili kullanıcılar, kan merkezi otomasyonu sayesinde, kan merkezince üretilen, imha edilen, tüketilen ve kullanılan tüm ürünlerin her türlü geçmiş kaydının güvenilir bir bilgi kaynağından takip etme olanağı kazanır. Bu geri bildirim, kan merkezinde otomasyon sistemi dahilinde yapılmış olan tüm işlemler için geçerlidir.

Kan merkezi çalışanlarının kendilerine özel kullanıcı adı ve şifreleri ile giriş yaptığı bir kan merkezi otomasyon sistemi, hangi kullanıcının, hangi zamanda hangi bilgisayarı kullanarak, hangi işi ne sürede ve nasıl gerçekleştirdiğini kayıt altında tutabilir ve bunu daha sonra geri bildirim için yetkili kullanıcılara sunabilir. Böylece kullanıcıların yapmış olduğu hataların ve oluşan kazaların nedenlerinin araştırılmasının yanı sıra, kullanıcıların performanslarının değerlendirilmesi de olasıdır.

Otomasyon sistemlerince düzenli bir şekilde yapılmış olan donör kaydı ve takibi sayesinde, donasyon zamanı gelmiş olan donörlerin kan merkezine daveti, düzenli ziyaretlerde ya da telefon görüşmelerinde yapılacak olan veri güncellemesi ve donörün tüm geçmişinin takibi sayesinde elde edilecek daha güvenilir kan ürünleri, bu sistemlerin bir kan merkezine sağlayabileceği en büyük katkılardan biridir. Bu donör takibi, kan merkezine yapılacak olan gönüllü donasyon sayısını büyük ölçüde arttıracaktır. Donörlerin takipleri ve güvenli donörlerin elde edilebilmesi için bu tür sistemler şarttır. Donörlerin red oranlarını takip ettiğimiz bir çalışmamızda ülkemiz için yararlı olabilecek bir profil çıkarılmıştır (10).

Merkezde uygulanacak olan bir yetki düzenlemesi sayesinde, merkezde tanımlı kullanıcıların merkez kaynaklarına ve cihazlara erişimleri, görevleri dahilinde tanımlanabilir ve ihtiyaca göre düzenlenir. Bu da yetkisiz kullanıcıların kendi görev bölgeleri dahilinde bulunmayan kesimlere erişimini kısıtlayarak daha güvenilir bir merkez işleyişi sağlayacaktır.

Çeşitli araştırmalarda görüldüğü üzere, otomasyon sistemi uygulayan kan merkezlerinde, yanlış etiketleme, yanlış transfüzyon gibi hatalara daha az rastlanmaktadır (11). Bu da, güvenilirliğin artışının net bir göstergesidir. Kan merkezlerinde otomasyonun kullanılması transfüzyon yapılan hastaların takiplerinde ve hemovigilans uygulamalarında kolaylıklar da sağlamaktadır (12). İlave olarak bu tür sistemler hastanın transfüzyon ihtiyacının denetlenmesinde veya azaltılabilmesinde kullanılabilir (13). Bu yazılımların kullanılması daha komplike çalışmaların yapılmasına da olanak sağlamaktadır (14).

KAYNAKLAR

1. Elfath MD et al. Evaluation of an automated system for the collection of packed RBCs, platelets, and plasma. *Transfusion* 200; 40: 214-1222.
2. Turner CL, et al. Barcode technology: its role in increasing the safety of blood transfusion. *Transfusion* 2003; 43:1200-1209.
3. Peck KB, et al. ISBT Code 128 implementation at a regional blood center. *Transfusion* 2005;45:1111-1117.
4. Arslan Ö. Hemosoft: a new software for blood bank and apheresis management. *Transfusion and Apheresis Science* 2004;30 :193-196
5. van Rhenen DJ, et al. Quality and standardization in blood component preparation with an automated blood processing technique *Transfusion Medicine* 1998; 8: 319-324.
6. Sandler G, et al. A fully automated blood typing system for hospital transfusion services. *Transfusion* 2000;40: 201-207.
7. Pentti J, et al. Computerized quality assurance of decisions to transfuse blood components to critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 973-978
8. Arslan Ö. Electronic crossmatching. *Transfusion Medicine Reviews* 2006;20:75-79.
9. Arslan Ö. Donors' blood group declaration before donation can be used as a tool for electronic crossmatching. *Transfusion Medicine*, 2005, 15, 487-492
10. Arslan Ö. Whole blood donor deferral rate and characteristics for the Turkish population. *Transfusion Medicine* 2007 (baskıda).
11. Engelfriet CP, Reessink HW. Transfusion safety in the hospital. *Vox Sanguinis* 2004; 87: 48-62.
12. Arslan Ö. Hemovigilance. *Global Perspectives in Transfusion Medicine*. Chapter 8. AABB Manual 2006 (Baskıda)
13. Arslan Ö, et al. Hb content-based transfusion policy successfully reduces the number of RBC units transfused. *Transfusion* 2004;44:485-488.
14. Yıldırım İ, et al. Erythrocyte antigen and reticulocyte engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2004) 34, 351-355

TRANSFÜZYON UYGULAMALARINDA HEKİMLİN SORUMLULUKLARI

Av. Meltem Solaz

Bütün tıbbi uygulamalarda olduğu gibi transfüzyon uygulamalarında da hekimler yasalar karşısında sorumludur. Bu genel kural nedeni ile bir hekimin, sadece uzmanlığı ile ilgili olarak tıpta benimsenmiş ve kabul edilmiş klasik bilgileri bilmesi ve uymak zorunda olması yeterli değildir, aynı zamanda temel hukuk bilgilerine de sahip olması gereklidir. Yasalar olduğu sürece sorumluluk da olacağına göre, istenmeyen durumlarla karşılaşmamak için sorumluluk yaratan hukuk kurallarını iyi bilmek ve bu kurallar doğrultusunda mesleki uygulamaları gerçekleştirmek en iyi uygulama olacaktır. Ülkemizde hekimlerin yasal sorumluluklarını düzenleyen herhangi bir özel yasal düzenleme mevcut değildir. Gerek ceza, gerekse medeni kanunda hekimin cezai ve hukuki sorumluluğunu düzenleyen özel bir madde bulunmamaktadır. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesinin ve bazı yasaların düzenlemelerinde yer alan esaslar genel sorumluluk kuralları gereğince hekimin cezai ve hukuki olarak sorumlu hale getirmektedir.

Kan transfüzyonu sırasında hekimlerin yanı sıra diğer sağlık personeli de görev aldığından burada yapılan açıklamaların büyük bir çoğunluğu sadece hekimler için değil, ilgili sağlık personeli için de geçerlidir.

Hekimlerin mesleki faaliyetlerinden kaynaklanan sorumluluklarını dört ana başlık halinde inceleyebiliriz.

- Cezai Sorumluluk
- Hukuki Sorumluluk (Tazminat Sorumluluğu)
- İdari Sorumluluk
- Mesleki Sorumluluk

Malpraktis (Tıpta Yanlış Uygulama)

Genel bir tanımlama yapılacak olursa malpraktis, hatalı davranış veya görev ihmal sonucu bir yaralanmaya ya da zarara yol açmaktır. Hatalı tedavi ya da tıbbi ihmal diye özetlenebilir. Bir başka tanımla hekimin hastanın standart tedavisini yaparken başarısızlığı, beceri eksikliği ya da ihmal nedeniyle hastaya zarar vermesidir. Türk Tabipler Birliği Etik İlkeleri m.13’de, deneyimsizlik ya da ilgisizlik nedeni ile bir hastanın zarar görmesinin “hekimliğin kötü uygulanması” anlamına geldiği belirtilerek bu kavram kullanılmıştır.

“Hatalı tıbbi tedavi” kavramı başka bir tanımda kullanılmış ve bu kavramın hekimlerin muayene ve tedaviden doğan zararlı sonuçlardan sorumlu olması anlamına geldiği belirtilmiştir. Hatalı tıbbi tedavi şu unsurlardan oluşmaktadır:

- Meslek ve sanatta acemilik (normal altı sağlık hizmeti)
- Hastaya kasıtlı olarak zarar vermek
- Hasta – hekim sözleşmesine aykırı hareket etmek
- Yanlış tehlikeli muayene sonucu hastanın zarar görmesi
- Tıbbi aletlerin tehlikeli kullanılmasından dolayı hastaya zarar vermek

Bir başka tanımda ise tıbbi yanlış uygulamanın, yalnızca bir girişimin, bir tedavinin ya da uygulamanın yanlış, eksik yapılması demek olmadığı, aynı zamanda yapılması gerektiği halde yapılmayan bir işlem anlamına da geldiği belirtilmektedir.

SUÇ KAVRAMI

Ceza Hukukunda kanunun yasakladığı eylemler suç olarak kabul edilmektedir. Bir olayda suç ve ceza sorumlulu-

ğu bulunup bulunmadığı o olay içindeki davranışın yasalarda suç olarak kabul edilip edilmemesine bağlıdır. Ceza kanununun amacı; kişi hak ve özgürlüklerin, kamu düzen ve güvenliğini, hukuk devletini, kamu sağlığını ve çevreyi, toplum barışını korumak, suç işlenmesini önlemektir. Kanunda, bu amacın gerçekleştirilmesi için ceza sorumluluğunun temel esasları ile suçlar, ceza ve güvenlik tedbirlerinin türleri düzenlenmiştir.

Ceza Hukuku “Kusursuz suç olmayacağını belirtmiştir”. Kişi eyleminden doğacak sonucu tahmin edemezse bu eylem suç olarak kabul edilemez.

Kusurluluğun kast ve taksir (ihmal=savsama) olarak ikiye ayrılır. Her iki kusur tipinde de ortak olan fiilin istenmesidir. Dolayısıyla suçlarda kasıtlı ya da taksirli suçlar olmak üzere ikiye ayrılabilir.

1- HEKİMLİK CEZA SORUMLULUĞU

Devlet tarafından uygulama alanları yasalarla düzenlenerek icra edilmesine izin verilen bir meslek ve sanatın, kurallarına göre icra edilmesi hukuka uygundur ve suç teşkil etmez. Hekimlik mesleği, uygulama koşulları bir dizi mevzuatla düzenlenen bir meslek ve sanat olmakla birlikte hekim tarafından meslek kurallarına aykırı olarak yapılacak tedavi ve işlemler hukuka aykırı olarak kabul edilir ve kabul edilebilecek riskler dışında hekim mesleğini gereği gibi icra etmekte kusurlu davrandıysa bu kusurundan sorumludur.

Hekim ister insan kaynaklı olsun, ister cihaz ve teknolojik kaynaklı olsun, herhangi bir hata sonucu hastaya zarar vermişse kusurlu sayılır. Hukuk düzeninde kusur ise sorumluluk gerektirir.

“Kusursuz suç olamayacağı, bağışlanabilir kusurun söz konusu olmadığı” prensibi Ceza Hukukunun genel prensipleri içerisinde yer alır. Kısaca kusur yoksa sorumluluk da yoktur.

Sorumluluk, uyulması gerekli hukuk kurallarına aykırı düşmenin hesabını verme durumudur. Kusur ise olması gereken davranışta gösterilen irade eksikliğidir.

Hekimin mesleki faaliyeti, ahlaka örf ve adet kurallarına uygun ve toplum yararına olması, hekimin mesleği ve uzmanlığı ile ilgili temel bilgilere, genel tıp kaidelerine ve mevcut düzenleyici hükümlere riayet edilmesi ve bütün bu şartların yerine getirilmesi durumunda hukuka aykırı sayılamaz.

Bir meslek ve sanatın icrası nedeniyle doğan ceza uygulamaları, ötenazi gibi kasta dayalı suçlar da söz konusu olabilmesine rağmen, çoğunlukla Türk Ceza Kanununun taksirli suçlara ilişkin kavram ve hükümleri çerçevesinde değerlendirilmektedir.

Türk Ceza Kanununun “Ceza Sorumluluğunun Esasları” başlıklı İkinci Kısımında yer alan 21.maddesinde *kast ve olası kast* kavramları tanımlanmıştır.

Buna göre TCK. 21.maddesi “Suçun oluşması kastın varlığına bağlıdır.(1)Kast, suçun kanuni tanımındaki unsurların bilerek ve istenerek gerçekleştirilmesidir.

(2) Kişinin, suçun kanuni tanımındaki unsurların gerçekleşebileceğini öngörmesine rağmen fiili işlemesi halinde olası kast vardır...” hükmü ile bu kavramları açıklamıştır.

Bir diğer anlatımla, Failin neticeyi öngördüğü halde bu öngörmeyle birlikte hareket etmiş olması kastın esasıdır. Olası kastta ise fail hareketinin hukuka aykırı netice meydana getireceğini öngörmesine rağmen, meydana gelmesi muhtemel netice onu hareketi yapmaktan alıkoymaz, fail bu neticeyi kabullenmiştir.

Taksir: Sözcük anlamı; bir işi eksik yapma, bir işi yapabilirken yapmama, kabahat demektir. Hukuk düzeninin yüklediği ödeve aldırılmazlıktır. Diğer bir anlatımla taksir, kişinin suç tipindeki neticeye yönelik kast olmadan fakat zorunlu olduğu özeni gösterdiği takdirde neticenin meydana gelmesi mümkün bulunmayan hallerde, kanunda gösterilen suç tipinin hukuka aykırı olarak ihlal edilmesi durumudur. Burada hareketin istenmesi, sonucun istenmemiş olması esastır. 5237 sayılı yeni TCK.nun 22.maddesinde taksir “ dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırılık dolayısıyla bir davranışın suçun kanuni tanımında belirtilen neticesi öngörülmeyle gerçekleştirilmesidir.” şeklinde tanımlanmıştır.

Taksirli suçların tanımlanmasında prensipte kişi eyleminden doğacak sonucu öngörmekte, bu sonucu istememekte, ama gerekli önlemi de almamaktadır.

Taksirli suçlar;

- Taksirle yaralamaya sebep olmak (TCK 89.md.)
- Taksirle ölüme sebep olmak (TCK. 85.md.)

şeklinde sınıflandırılabilir. Türk Ceza Kanununda taksirli suçlarda ceza oranları kasıtlı suçlara oranla daha az olarak belirlenmiştir.

Hekimlik uygulamalarında kusur çeşitleri olan; dikkatsizlik, tedbirsizlik, meslekte acemilik-yetersizlik, özen eksikliği, emir ve yönetmeliklere uymamak taksirli suç kavramına girmektedir.

Dikkatsizlik: Bir tıbbi girişim sırasında yapılmaması gerekeni yapmaktır. Örneğin, kan grubunu kontrol etmeden transfüzyon yapmak gibi,

Tedbirsizlik: Önlenebilir bir tehlikeyi önlemede yetersiz kalmak, geç kalmak unutmak olarak tanımlanır. Örneğin, kanama beklenen hastada kan temin edilmeden ameliyata girmek gibi,

Meslekte acemilik-yetersizlik: Meslek ve sanatın esaslarını ve optimal klasik bilgilerini bilmemek temel beceriden yoksun olmak. Örneğin, Kan grubu tayininde zayıf pozitiflik durumunu fark edemeyerek negatif sonuç vermek.

Özen eksikliği: Dikkatsizlik ve tedbirsizlik dışında evrensel tıp değerlerini uygulamamak. Örneğin, transfüzyon başladıktan sonra hastayı yakından takip etmeyerek, kendi haline bırakmak.

Emir ve yönetmeliklere uymamak: Kanun, tüzük ve yönetmelikler ile yetkili idari ve mülki amirin verdiği emirlere uymamak

2- HEKİMİN HUKUKİ SORUMLULUĞU

Hekimler, hata, ihmal ve kusurlarıyla hastaya verdikleri zararlardan Ceza Hukuku hükümlerince şahsen sorumlu oldukları gibi, aynı zamanda Borçlar Kanunu (BK) hükümlerine göre mal varlıklarından tazmin etmekle de yükümlü tutulabilirler.

Hekimin hastası veya hastasının mirasçılarına karşı tazminat sorumluluğu, kaynağı yönünden haksız fiil veya sözleşmeden doğan tazminat sorumluluğu olarak, niteliği yönünden ise maddi ve manevi tazminatlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Hekimlik mesleğine ilişkin olarak açılan tazminat davalarında, davalı hekimin özel sektör veya kamu hastanelerinde faaliyet gösteriyor olması davaya uygulanacak yargılama usulü yönünden farklılık yaratsa da, genellikle Borçlar Kanunu 41. maddesine göre haksız fiil sorumluluğu, 55. maddesine göre adam çalıştırmanın sorumluluğu, 58. maddesine göre alet-edevat dolayısıyla sorumluluklar ve 96. maddeye göre akdi sorumluluklarla, BK 386. maddede düzenlenen vekalet akdi genel ve özel hükümleri uygulama alanı bulmaktadır.

Mesleki faaliyetleri sırasında genel tıp uygulamaları çerçevesinde izin verilen bir riskin, bir başka deyişle komplikasyonun meydana gelmiş olması nedeniyle hekimin sorumluluğu söz konusu değildir. Her ne kadar yeni Türk Ceza Kanunu'nun tartışmaları sırasında, bilinçli taksire ilişkin hükümlerin hekimlerin komplikasyonlar nedeniyle de sorumlu tutulabilmesine meydan vereceği yönünde yorumlar getirilmişse de, böyle bir yorum hekimlik mesleğinin niteliğiyle bağdaşmayacak ve hekimlik mesleğinin icrasını imkansız kılacaktır. Bu nedenle, uygulamada yargıçlar tarafından "tıbben öngörülme imkanı olmayan ya da uygun tıbbi tedavi verildiği halde meydana gelen zararlar", bir başka deyişle "komplikasyonlar" nedeniyle hekimin sorumluluğuna hükmedilmesi beklenmemektedir.

Hekimin Akdi (Sözleşmeden Doğan) Sorumluluğu

Eğer hekim ile hasta arasında sarıh veya zımnî olarak bir akit ilişkisi (sözleşme) mevcut ise, hekimin hukuki sorumluluğunun kaynağını bu akit oluşturur. Akdi sorumluluk, bir akitle taahhüt altına girmiş olan şahsın (hekimin) bu akitten doğan yükümlülüklerini ihlal etmesi (hiç veya gereği gibi ifa etmemesi) sonucunda, karşı akide (hastaya) vermiş olduğu zararın tazmin yükümlülüğünü ifade eder. Söz konusu tazmin yükümlülüğünün doğabilmesi için aşağıda belirtilen şartların varlığı gerekir.

***Sözleşme**

Hekimin sözleşmeden doğan sorumluluğunun söz konusu olabilmesi için her şeyden önce hekimle hasta arasında önceden sarıh yada zımnî olarak kurulmuş bir tedavi sözleşmesinin varlığı gerekir.

Doktorla hasta arasındaki hukuki ilişki dolayısıyla açılan davaların temelinde BK 386. ve devamında düzenlenen vekalet sözleşmesi vardır. Yargıtay muhtelif kararlarında hekim hasta arasındaki hukuki ilişkinin niteliğinin vekalet sözleşmesi olduğunu vurgulamıştır. Bununla birlikte, estetik amaçlı bazı uygulamalarının, BK 355’de düzenlenen istisna sözleşmesi kuralları çerçevesinde değerlendirilmesi söz konusudur.

***Sözleşmenin İhlali**

Hekimin sözleşmeden doğan sorumluluğu için hekimle hasta arasında mevcut olan sözleşmenin hekim tarafından ihlali, yani B.K.nun 96.maddesine göre “borcun hiç ya da gereği gibi ifa edilmemesi” gerekir. Hekim hasta ile arasındaki sözleşme ile genellikle hastalığı teşhis etmek bu hastalığı iyileştirmek veya hastasının acısını hafifletmek için elinden geleni yapmayı taahhüt eder. Hekimin olumlu ya da olumsuz bir davranışla bu taahhütlere aykırı hareket etmesi akde aykırılık teşkil eder.

***Zarar**

Zarar hekimin sorumluluğunun, dolayısıyla tazminat borcunun en önemli şartını teşkil eder. Zararın bulunmadığı yerde, tazmin yükümlülüğünden söz edilemez. Doktrinde zarar kavramı geniş ve dar anlamda olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Dar anlamda zarar kavramı; sadece kişinin mal varlığında iradesi dışında meydana gelen eksilmeyi ifade eder. Buna karşılık, geniş anlamda zarar kavramı hem maddi zararları, hem de kişinin şahıs varlığına yapılan hukuka aykırı tecavüzler sonucu duyulan manevi ve bedensel ızdırabı, hayat zevklerinde bir azalmayı ifade eder manevi zararı içerir.

Tıbbi sorumlulukta maddi zarar; yükümlülüğe uygun bir tedavi yapılsaydı hastanın kavuşacağı sağlık durumu ile yürütülebilen gerçek sonuçları arasındaki parayla ölçülebilen farkı, manevi zarar ise; hatalı bir tedavi sonucu olarak hastanın duyduğu bedensel ve manevi acıyı ifade eder.

***Kusur**

Hekimi BK.’nun 96.maddesine göre sorumlu tutabilmek için gerekli olan diğer bir şart da, hekimin tedavi sözleşmesinin kendisine yüklediği yükümlülükleri kasten ya da ihmali ile ihlal etmiş olmasıdır. Yani hekim zarara, hukuk düzeninin kınadığı, tasvip etmediği kusurlu bir davranışla sebebiyet verilmelidir.

***İllet Bağı**

Hekim ancak kusurlu tıbbi faaliyetinin uygun sonucu olan zararlardan sorumludur. Eğer hekimin kusurlu davranışı zararın uygun sebebi olarak nitelendirilemiyorsa, yani hekimin kusurlu davranışı ile hastaya verilen zarar arasında uygun illet bağı yoksa hekim açısından bir tazmin yükümlülüğü doğmaz.

Özetleyecek olursak, hekimin sözleşmeden doğan sorumluluğu için; bir sözleşmenin varlığı, bu sözleşmede öngörülen yükümlülüklerin ihlali, bu ihlal dolayısıyla bir zarar meydana gelmiş bulunması, ihlalde kusurun olması ve kusur ile zarar arasında illet bağına varlığı gerekli unsurlardır.

Hekimin Akit Dışı Sorumluluğu

Hekimle hasta arasında daha önceden kurulmuş bir sözleşme bulunmadığı takdirde, sorumluluğun kaynağını kural olarak bir haksız fiil teşkil eder. Böylece sorumluluk ya BK.'nun 41.maddesi gereğince haksız bir fiilden veya BK.'nun 55.maddesi gereğince yardımcı şahısların fiilinden ya da BK.'nun 58.maddesi gereğince, maliki bulunduğu şeylerdeki (belirli nitelikteki tıbbi alet ve makinelerdeki) yapım ve bakım eksikliğinden doğar.

Hekimin sözleşme dışı sorumluluğunun şartlarını da aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

*** Fiil**

Hekimin haksız fiilden doğan sorumluluğunun söz konusu olabilmesi için her şeyden önce hekimin hastaya karşı olumlu ya da olumsuz bir davranışının bulunması gerekir.

***Hukuka Aykırılık**

Hekimin hastaya müdahalesinin hukuka aykırı olması gerekmektedir. Tıbbi müdahalelerde hukuka uygunluk sebepleri, hastanın rızasının bulunması, hastanın menfaatine uygun hareket etme ve hukuka uygun bir kamu gücünün kullanılmasıdır. Bu uygunluk sebeplerinin bulunmadığı hallerde hukuka aykırılık ortaya çıkmakta ve bu da hekimin sorumluluğunu beraberinde getirmektedir.

***Zarar**

Tıbbi müdahalenin haksız fiil teşkil edebilmesi için gerekli olan diğer şartlar da maddi ve manevi bir zararın varlığıdır.

***Kusur**

Hekimin hukuka aykırı fiilinden dolayı doğan zararı tazminle yükümlü olabilmesi için kusurlu hareket etmiş olması gerekir (BK.md.41). Yalnız bu şart kusura dayanmayan sorumluluk türü olan BK.'nun 55.maddesi gereğince istihdam eden sıfatıyla sorumluluktan ve BK.'nun 58.maddesi gereğince eser maliki sıfatıyla sorumluluk da aranmaz.

***İllet Bağı**

Hekim akdi sorumlulukta olduğu gibi haksız fiil sorumluluğunda da, hukuka aykırı davranışının ancak, "genel hayat tecrübelerine, olayların normal akışına göre sebep olabileceği zararlı sonuçlardan" sorumludur. Hekim davranışı ile uygun illet bağı içerisinde bulunmayan sonuçlardan sorumlu değildir.

Bir hekimin hastaya tıbbi müdahalede bulunması ya da tedaviye başlaması, hastanın rızasına bağlıdır. Hasta rızasını veremeyecek şekilde küçük ya da bilinçsiz durumda ise, bu rızayı temsilcisi durumunda bulunabilecek kimse ya da ailesinden yakınlarının vermesi gerekir. Hastanın hekime tıbbi müdahale için rızası olmadıkça, hekimin yaptığı her müdahale haksız eylem oluşturmaktadır. Acil müdahaleler hastanın rızasının aranması kuralının istisnasını oluşturur.

Hekimin gerek akdi sorumluluğu gerekse akit dışı sorumluluğunun şartları arasında "kusur" şartının mevcut olduğu yukarıda açıklandı. Ancak öyle durumlar vardır ki sorumluluk için "kusur" şartı aranmaz. Bu duruma hukukta "kusursuz sorumluluk" denir.

"Kusursuz Sorumluluk"

Bir hukuk terimidir. Objektif sorumluluk ya da sebep sorumluluğu da denilen kusursuz sorumlulukta, kusurlu sorumluluğun temel unsurları olan kusur ve hukuka aykırılık bir koşul olmaktan çıkmıştır.

Bir kimsenin başka bir kişiye zarar vermesi ve bu zararlar zarar verenin fiili arasında nedensellik bağının olması sorumluluk için yeterlidir. Bu itibarla, yasalarla kusur aranmaksızın sorumlu kabul edilen kimselerin eylemlerinden zarar gören kişiler, karşı tarafın olayda kusuru bulunduğunu ispat etmek zorunda olmadıkları gibi, kusursuz sorumlu sayılan kişi ya da kurum olayda kusuru bulunmadığını ispat etmekle sorumluluktan kurtulamaz. Sorumluluktan kurtulmak için

fiil ile zarar arasındaki sebep-sonuç ilişkisinin ortadan kalktığını ispat etmek gerekir. İlliyet bağının kopması zarar görenin veya üçüncü bir kişinin ağır kusuru nedeniyle olabilir. Diğer yandan beklenmeyen haller ve olağanüstü olaylar illiyet bağının kopması sonucunu doğurabilir.

Sebebe sorumluluğu, ilke olarak zarara sebep olma düşüncesine dayanır. Burada sorumluluk, kusur yerine kanunun öngördüğü belirli bir olguya bağlanmıştır. Burada fedakarlığın denkleştirilmesi, sosyal devlet anlayışı gereği sorumlu olmadığı halde hayat şartlarını kolaylaştırmak için devletin, aynı zamanda kamu hizmeti gören kurumların fedakarlık yapması söz konusudur.

Ortada zarar verici bir davranış varken, failin kusuru olmadığı gerekçesiyle mağdurun zararının giderilmemesi hakkaniyetle bağdaşmaz. Bu durumda hakkaniyetin gerektirdiği ölçüde mağdurun zararının, zararlı davranışı işleyen taraftan giderilmesi gerekir ki, bu tür sorumluluğa hakkaniyete dayanan sorumluluk denilmektedir.

Genel kural olarak hekim sorumluluğu ile ilgili tazminat davaları işverene açılır. İşveren bunu kusuru oranında çalışana rücu eder. İşveren özel bir hastane sahibi olabildiği gibi, rektörlük, Sağlık Bakanlığı ya da SSK Genel Müdürlüğü olabilir. Ancak kusursuz sorumluluk hallerinde ortada hekimin ya da ilgili sağlık personelinin bir kusuru bulunmadığından, personele rücu söz konusu değildir.

Bu durumu bir örnekle açıklayacak olursak; Bir donörden alınan kanda (donörden gerekli bilgiler alınmak ve genel muayenesi yapılmak suretiyle) gerekli testler titizlikle yapılmış ve kanın transfüzyona uygun olduğu sonucu görülmüştür. Bu kan bir başka hastada kullanılmış, ancak daha sonra bu hastada transfüzyona konu olan kan nedeniyle HIV Virüsü geçtiği tespit edilmiştir. Donörden kan alımı sırasında hastalığı pencere döneminde olduğu için AIDS tanısında kullanılan testler yanlış negatif çıkmış ise hekim ya da ilgili sağlık personelinin bunu tespit edebilmesi mümkün olmadığından cezai sorumluluk açısından bir kusur yoktur. Burada tazminat hukuku açısından kusursuz sorumluluk var mı diye bakacak olursak, insanlar kanı Kızılay veya hastanelerdeki kan merkezlerinden almaktadırlar. Devlet bu kurumları hastalara uygun kanın temininde görevlendirmiştir. İnsanlar da devletin o kurumuna güvenip kan aldığından; bu olayda "kusursuz sorumluluk" doğmaktadır. Bu durumda Kurum kusursuz sorumluluk nedeni ile 3. kişiye tazminat ödemek durumunda kalabilir ve verdiği tazminatı şahıslara (hekim ya da ilgili sağlık personeline) rücu edemez.

Pencere döneminde yanlış negatif ve pozitifliklerde testi yapan sağlık personeli kusurlu değildir. Çünkü eldeki teknik ve bilimsel olanaklarla kesin tanı pencere döneminde konulamamaktadır. Ancak hukuktaki fedakarlığın denkleştirilmesi ilkesine göre bu olay kusursuz sorumluluk kapsamına girmektedir.

Bireylerin tek tek üstesinden gelemeyeceği durumlar için böyle bir ilke de vardır.

Kızılay'dan veya hastane kan bankasından kan almak devlet güvencesindedir. Tıbbi imkansızlık bile olsa fedakarlığın denkleştirilmesi ilkesine göre kusursuz sorumluluk olabilir.

Bu kusursuz sorumluluk iki nedenden dolayıdır:

*Sadece Kızılay ve kan bankalarından kan alınabilmektedir. Bu durum Kızılay'a ve Kan Bankalarına verilen bir imtiyazdır. Bu imtiyaz nedeniyle Kızılay ve Kan Bankalarının üstlendiği bir yükümlülük söz konusudur. Kişiler buradan aldıkları kanın sağlıklı olduğuna inanmak zorundadırlar.

*Bilimsel tespitin mümkün olmadığı durumlarda fedakarlığın denkleştirilmesi ilkesinden dolayı sorumluluk oluşmaktadır.

3- «DAR» SORUMLULUK

Kamu veya özel kurum içi yapılan soruşturma neticesinde hekimin hatalı uygulamalarından sorumlu olup olmadığına ilgili birimlerce karar verilir. Kamuda çalışan hekimler için Devlet Memurları Kanununun Disiplin Yönetmeliğine göre yapılır. Uyarı, maaş kesme, kademe ilerlemesinin durdurulması, kurumdan ihraç gibi cezaları içerir.

4-MESLEK« SORUMLULUK

Hekimlerin meslek örgütü olan Tabip Odalarının yürüttüğü soruşturma neticesinde hekimin hatalı uygulamalarından sorumlu olup olmadığına ilgili birimlerce karar verilir. Oda Yönetim Kurulu kararıyla, Onur Kurulunca yapılır. Verilen kararın temyiz mercii TTB Yüksek Onur Kuruludur. Odaya üye olsun olmasın tüm hekimler sorgulanma ve yargı-

lanmaya tabi tutulurlar. Bu yargılama sonunda hekim kusuruna göre, uyarı, para cezası, geçici meslekten men gibi çeşitli cezalara çarptırılabilir.

TRANSFÜZYON ALAN HASTANIN YASAL HAKLARI

Anayasamızın 17.maddesinde yer alan "Herkes yaşama, maddi ve manevi değerleri koruma ve geliştirme hakkına sahiptir." düzenlemesi ile sağlık hakkı temel haklar kategorisi içerisinde yer bulmuştur. Ayrıca Anayasanın 56.maddesinde de "Devlet herkesin hayatını beden ve ruh sağlığı içinde sürdürmesini sağlamak, insan ve madde gücünde tasarruf ve verimi arttırarak işbirliğini gerçekleştirmek amacıyla sağlık kuruluşlarını tek elden planlayıp hizmet vermesini düzenler." hükmüne yer verilerek sosyal devletin pozitif görevi anayasal güvence altına alınmıştır. Kan transfüzyonu sırasında hekim ya da ilgili sağlık personeli tarafından yapılabilecek bir hata yüzünden transfüzyon alan hastada, transfüzyondan kaynaklanan herhangi bir rahatsızlığın ortaya çıkması durumunda anayasa ile güvence altına alınan sağlık hakkına bir saldırı söz konusudur. Tabi ki bu durumda hastanın bir takım yasal hakları mevcuttur.

Hasta hakları temel insan hakkı olmasına rağmen bu alanda henüz yasa mevcut olmayıp, bu alan tüzük ve yönetmeliklere bırakılmıştır. 01.08.1998 tarihli Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren "Hasta Hakları Yönetmeliği"nde hasta hakları ayrıntılı bir biçimde düzenlenmiştir. Burada yer alan hasta haklarının herhangi birinin çiğnenmesi durumunda hasta ve bazı durumlarda yakınları yasal yollardan uğradığı hak kaybının tazminini ve buna sebep olan hekim, diğer sağlık personelinin cezalandırılmasını talep edebilir.

Transfüzyon alan hasta, haklarının ihlali halinde, personeli istihdam eden kurum ve kuruluş aleyhine maddi veya manevi veyahut hem maddi ve hem de manevi tazminat davası açılabilir.

Hastalar ya da şartların varlığı halinde yakınları tarafından açılan tazminat davalarında talep konusu olan başlıca zararlar, hekimin tıbbi işlemi kusurlu şekilde gerçekleştirmesi nedeniyle hasta tarafından kaynaklanan ekstra tedavi giderleri, çalışma gücünün geçici veya devamlı olarak kaybı nedeniyle ortaya çıkan zararlar, ölüm nedeniyle destekten yoksun kalma halleri, defin masrafları gibi maddi zararlarla kişisel değerlerin zarar görmesi nedeniyle hastaya veya hasta vefat etmişse yakınlarına verilen manevi zararlardır.

Manevi zarar, malvarlığı dışındaki hukuksal değerlere, manevi varlığa saldırıdan ötürü meydana gelen eksilmeyi ifade eder. Manevi zarar bir kez meydana geldikten sonra doğrudan doğruya giderilmesine olanak bulunmaz, ancak karşılık olarak, zarar verinin mal varlığından alınacak bir bedelin zarar görene ödenerek, acılarını dindirmesi, yaşama sevincini yeniden kazanması için alim gücünü arttıracak bir parasal destekle ruhsal dengenin yeniden sağlanması amacını güder.

Manevi tazminat, hukukumuzda Borçlar Kanununun 47.maddesinde düzenlenmiştir. Bu madde ile kanun koyucu, meydana gelen zararla ilgili olarak yasal şartlar mevcut ise, vücut bütünlüğünü ihlal edilen kimseye veya ölüm halinde ölenin yakınlarına manevi tazminat ödenmesi için hakime takdir hakkı tanımaktadır. Hukuk Sistemimizdeki uygulamalarda yaygın olarak kabul görmekte olan manevi tazminatın mağdurda zenginleşme yaratmama buna karşılık tazminatı ödemekle yükümlü olan tarafın fakirleşmemesi gerekliliği ilkesi hakimin takdir hakkının sınırlarını belirlemektedir. Ancak son dönemdeki Yargıtay kararlarında, manevi tazminat miktarının belirlenmesi konusunda zenginleme ilkesinin bir kenara bırakılarak, kişilik haklarına yönelik fiil ve bu fiilin mağdur üzerindeki etkilerinin, manevi tazminat miktarının belirlenmesinde esas unsur olduğu yönünde bir yaklaşım olduğu gözlenmektedir.

Ancak, açılacak maddi ve manevi tazminat davalarında, aleyhine dava açılacak merciin kamu kurum ve kuruluşu olması halinde;

* 2577 sayılı İdarî Yargılama Usûlü Kanunu'nun 12 nci maddesine göre; hakkın bir idarî işlem dolayısı ile ihlâl edilmesi halinde ilgililer, doğrudan doğruya tam yargı davası veya iptal ve tam yargı davalarını birlikte açabilecekleri gibi ilk önce iptal davası açarak bu davanın karara bağlanması üzerine dava açma süresi içerisinde tam yargı davası açabilirler.

* Aynı Kanun'un 13'üncü maddesi uyarınca, zarar verici eylemin öğrenildiği tarihten itibaren en geç bir yıl içinde maddi ve manevi tazminat olarak istenilen tazminat miktarı ayrı ayrı gösterilerek idareye müracaat edilmesi ve talebin

açıkça veya zımnen reddi halinde kanunî süresi içinde idarî yargı mercilerinde dava açılması gerekir.

Hakları ihlal edilen hasta bu konuda sorumlu olan personelin cezalandırılması amacıyla da personelin bağlı bulunduğu sağlık kuruluşuna şikayette bulunabileceği gibi Cumhuriyet Savcılığına yapacağı ihbar, şikayet ile şartların varlığı durumunda ilgili personelin yargılanmasını sağlayabilir. Cumhuriyet Savcılığına yapılacak başvuru üzerine yürütülecek olan soruşturma prosedürü de ilgili personelin kamu personeli olup olmaması durumuna göre farklılıklar arz edecektir. Bazı durumlarda, hasta ya da hasta yakınlarının Cumhuriyet Savcılığı'na müracaatı beklenmeksizin diğer ihbar mekanizmaları kendiliğinden işleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Prof. Dr. Ayhan Önder, Ceza Hukukunun Genel İlkeleri Ders Notları.
2. Prof. Dr. İ.Hamit Hancı, Malpraktis Tıbbi Girişimler Nedeniyle Hekimin Ceza ve Tazminat Sorumluluğu.
3. Av. Cemal Öztürkler, Hukuk Uygulamasından Tıbbi Sorumluluk, Teşhis, Tedavi ve Tıbbi Müdahaleden Doğan Tazminat Davaları.
4. Mustafa Reşit Karahasan, Tazminat Hukuku, Manevi Tazminat Öğretisi ve Yargıtay Kararları.
5. Av. Ömer Gören, Tıbbi Girişimler Nedeniyle Doktorların Tazminat Sorumlulukları hakkında çalışma.

TRANSFÜZYONUN EKONOMİK AÇIDAN İNCELENMESİ

Prof. Dr. Osman İadî Yenen

“Bizler hastaların en iyi çıkarlarını savunanlar olarak davranmaya inanırken çok dikkatli olmalıyız. Transfüzyon tıbbı mültimilyon dolarlık bir ifl alanı olmuştur. Hekimlerin yargıları, endüstriden ve o ifl alanında çıkarları olan bafkılardan gelen, muhtlak ancak güçlü etkilerle öylesine temas halindedir ki kararlarımızdan gerçekte kimlerin yarar sağladığını ayırtılmak gittikçe güçleflmektedir.”(1)

Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı alanı, bir yandan gelişen yeni teknolojilerin baskısı ve bilimsel çalışmaların giderek aratan üretkenliği, bir yandan kamuoyunda yükselen güvenli kan ve kan ürünleri talebi ve öte yandan da bütçe olanaklarının getirdiği sınırlamalar nedeniyle önemli karar verme süreçlerinin yaşandığı ve alınan kararların sürekli olarak tartışıldığı bir alan olma özelliğini sürdürmektedir. Son yirmi yıl içerisinde, infeksiyon etkenleri yönünden, kan güvenliğinde sağlanan ilerlemeler, kan bankacılığında şimdiye dek görülmemiş büyüklüklerdeki bilânçoların oluşmasına yol açmıştır. Günümüzde, başlıca endüstriden kaynaklanan ve NAT ile ifadesini bulan yeni teknolojilerin yarattığı “daha da güvenli kan” baskıları nedeniyle, akademik tıp yazınında çok sayıda ekonomik değerlendirme çalışmaları yayınlanmaya başlamıştır. Ancak, gerek tıp çalışanlarının gerekse politika oluşturucularının, genel olarak, ekonomik değerlendirmeler konusunda önemli bilgi eksikliklerinin olduğu da tartışılmaz bir gerçektir. Bu nedenle, kapitalist pazar ekonomisi bağlamında, sağlık ekonomisi değerlendirmeleri hakkında kimi temel bilgilendirmelere gereksinim vardır.

Genel olarak sağlık ekonomisiyle ve özel olarak kan bankacılığı alanındaki ekonomik değerlendirmelerle ilgili ülkemiz tıp yazınında az sayıda yayın vardır. Öte yandan, kimi yeni teknolojilere, girişimlere ya da ilaçlara ilişkin yayınlarda ve reklam materyalinde, yabancı ülkelerde yapılmış ekonomik değerlendirmelere sık olarak göndermelerde bulunulmakta ve savunulan teknoloji, girişim ya da ilaç için sıklıkla “maliyet-etkin” ifadeleri kullanılmaktadır. Kimi kez de “yeni” olanın sadece biyomedikal özelliklerine vurgu yapılarak işin ekonomik yönü tümüyle göz ardı edilmektedir. Bu yazıda, Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı alanında ekonomik değerlendirmelerin türlerine ve sorunlarına kısaca değinilecektir. Sağlık ekonomisi ve ekonomik değerlendirmelerle ilgili çok sayıda yayın vardır ve konuya yeni ilgi duyan okuyucu için kimi kaynaklar iyi bir başlangıç olabilecektir (2-4).

Öte yandan, yine kan bankacılığında karar verme süreçlerinde değerlendirilmesi gereken başka parametreler de vardır. Bunlardan birincisi, ölçek ekonomisi açısından kan bankalarının değerlendirilmeleri, ikincisi ise kan bankacılığında ihtiyatlılık ilkesi (*precautinary principle*) uygulamalarıdır, ki bu yazıda, bu konular da kısaca ele alınacaktır.

Ekonomik Değerlendirmelere Giriş

1980’lerden bu yana küresel yaygınlığını artırmaya başlayan kapitalist pazar ekonomisinin kaçınılmaz bir sonucu olarak, sağlık sektöründe dünya ölçeğinde giderek artan bir kaynak darlığı yaşanmaya başlamıştır. Bu sürece bağlı olarak, kaynak kullanımında önceliklerin belirlenmesinde liberal ekonomik rasyonalizasyonun bir ürünü olan kapitalist sağlık ekonomisi ilkeleri doğrultusunda ekonomik analizlerin yapılması, neredeyse “olmazsa olmaz” unsurlardan biri haline gelmiştir. Her türlü halk sağlığı girişimlerinde, karar vericilere yardımcı olmak (!) üzere bu tür analizlerin yapılmış olması beklenmektedir. Burada, pazarın egemen olduğu (daha çok kâr) sistemlerdeki sağlık politikası kararlarıyla, kamucu anlayışın (toplum çıkarlarına öncelik veren anlayışın) egemen olduğu yapılardaki politika kararları arasındaki farklılıkların tartışılmasına girilmeyecektir. Ancak baştan belirtilmesi gereken, sağlık ekonomisi analizlerinin, temelde, günlük tıp uygulamalarında hekimlerin kararlarını oluşturmak için değil, sağlık politikalarına karar verenlerin politika

oluşturmalarına yardımcı olma amacını taşıdıklarıdır.

Sağlık ekonomisinin teorik temelini, *farklı girişimlerin göreceli maliyet ve sonuçlarının nicel olarak kıyasetlendirilmesi ve önceliklerin buna göre belirleneceği sistematik bir çerçevenin geliştirilmesi* oluşturmaktadır. Tarihsel çerçevede bakıldığında, rekabetçi bir pazarda kaynakların hangi girişime aktarılacağı sorunu ve bu aktarmanın etkinliğinin ölçülmesi, 1950'lerden bu yana ekonomistlerin önemli uğraş alanlarından biri olmuştur. 1954'de tanımlanan ve arz-talep dengesi temelindeki Arrow-Debreu ekonomisi ağırlıklı analizlerin yerini, günümüzde, Paretian refah ekonomileri kökenli analizler almıştır. (Paretian refah ekonomileri, adını, İtalyan ekonomisti ve sosyologu Vilfredo Pareto'dan alır). [Arrow-Debreu ekonomisi ve Pareto optimali tanımları Refah Ekonomisinin Birinci ve İkinci teoremlerini oluştururlar (5)]. Pareto optimali, bireylerin kendi iyiliklerinin en iyi yargıcı oldukları ilkesiyle, eğer bir kişi kendinden başkasının kötülüğüne olmaksızın kendi iyiliğini sağlayabiliyorsa, refahta küresel bir ilerlemenin var olacağı ilkelerini birleştirir. Ancak böyle bir yargının politik bakımdan hiç bir anlamı olmayacağı ortadadır, çünkü çok az sayıda politika başkalarını etkilemeksizin kimi bireylere yarar sağlar.

Ekonomist olmayan insanlar, bu arada sağlık çalışanları ve politikacılar, maliyetler ve etkilerinin karşılaştırılmalarının arkasında yatan kuramın önemini anlamakta sıklıkla güçlük çekmektedirler. Basitleştirme pahasına da olsa, temel sorun, bir bireyin önündeki seçeneklerden hangisini seçeceğinden çok, bireylerden hangisinin hangi seçeneği seçeceğiyle ilgilidir. Başka bir anlatımla, birey X'in A ya da B seçenekleri karşısındaki durumundan daha önemli olan, birey X ve Y'den hangisinin A ya da B seçeneklerini seçeceğidir. Kuram, seçimden yarar gören insanlar, yarar görmeyenleri kompanse edebiliyorlar ve hala iyilik (refah) durumlarını sürdürebiliyorlarsa, küresel olarak gelişmenin sağlanacağını ileri sürer. Ancak gerçek yaşamda, söz konusu kompensasyon hiç bir zaman ödenmez ve gelir dağılımı da eşitsizdir. Kolaylıkla anlaşılacağı gibi, burada tercih edilen seçenek için ödeme isteği (*willingness-to-pay*), bir başka deyişle ödeme gücü, önemli bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (6, 7). Dolayısıyla, alınacak kararlarda ister istemez ödeme gücü olanlar ağır basmakta, giderek, kaynak ayırımı varsılların lehine doğru kaymaktadır. Burada kısaca değinilen ödeme isteği (gücü), bu yazının çerçevesi dışında olan maliyet-yarar analizlerinde kullanılan temel belirleyicilerden biridir.

Refahçı olmayan yaklaşımlar ise bireyin refahına (seçimine) dayanmaktan ayrılıp, bunun yerine toplumsal sonuçlara yönelmişlerdir (8). Bir başka deyişle, eldeki kaynaklarla sağlık çıktılarının nasıl maksimize edileceği sorunsalını temel almaktadırlar. Bu tür yaklaşımlarda, bir karar vericinin, (kapitalist serbest piyasa ekonomisi koşullarında) toplum adına davrandığı ve sağlık sisteminin amacının, bu nedenle, eldeki kaynaklardan, (toplum tarafından değerlendirilmiş haliyle) sağlık çıktısını maksimize etmek olduğu var sayılmaktadır. Maliyet-etkinlik analizi, bu kuramsal perspektiften ortaya çıkmıştır. Pek doğal olarak, burada, karar vericinin politikaları ile toplumun gereksinimleri arasındaki uyum konusu ve değerlendirmeler sonunda elde edilen çok sayıdaki sonucun belli bir sağlık çıktısı (kaçınılan hastalık, kurtarılan yaşam yılları, niteliğe uyarlanmış yaşam yılları, NUYY [QALYs] vb) örneği, tek, basit bir çıktı haline dönüştürülmesinin yerindeliği gibi çeşitli tartışmaların ortaya çıkması da kaçınılmaz olmaktadır.

Bu kuramsal temeller üzerinde geliştirilmiş çeşitli ekonomik değerlendirme yöntemleri (ekonomik analizler) vardır: Maliyet analizi, hastalık maliyeti analizi, maliyet azaltma analizi, maliyet-yarar analizi, maliyet-etkinlik analizi, maliyet-kullanım analizi gibi. Sağlık ekonomisiyle ilgili tıp yazınında bu analizlere ilişkin çok sayıda yayın mevcuttur. Koşumuz çerçevesinde, bu yazıda, girişimlerin hem maliyetlerini hem de sonuçlarını birlikte değerlendiren ekonomik analizler üzerinde durulacaktır.

Maliyet-Etkinlik Analizi (MEA) [Cost-Effectiveness Analysis, CEA]

Maliyet-etkinlik analizi farklı sonuçlara, ama, aynı doğal birimlerle ölçülen, tek boyutlu sağlık yararlarına sahip, sağlıkla ilgili girişimlerin mukayese edilmelerinde kullanılabilir (Maliyet etkinlik analiziyle ilgili bir çok kaynağa başvurulabilir. Bir başlangıç olarak Kaynak 9, 10 ve 11, s:103-136). Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi, sağlıkla ilgili bir girişim, ancak öteki girişim(ler)e göre "maliyet-etkin" olabilir. Örneklesek, sağlıkla ilgili yararın nicel ölçütü (biri) olarak *kaçınılan enfeksiyon sayısı* alındığında, solvent deterjanla muamele edilmiş plazmayla, standart ve böyle bir işlem görmemiş plazmanın karşılaştırılmasında MEA kullanılabilir. MEA'yı daha iyi anlayabilmek için numeratör ve

denominator kavramlarının bilinmesine gerek vardır. Numerator (bir bölme işlemindeki pay), maliyet olarak ifade edilir ve girişimin sonucu olarak beklenen maliyet düşürücü tüm maliyet kalemlerini içermelidir. Denominator (ya da *etkinlik ölçümü*)(payda) ulaşılmaması beklenen sonucun tümünü doğru bir şekilde yansıtan her hangi bir çıktı ölçümüdür. Bu analiz yönteminin ekonomistler açısından bir üstünlüğü, denominatorün (etkinliğin) parasal terimlerle ifade edilmek zorunluluğunun olmaması, böylelikle de politik tartışmaların (sözde) uzak tutulmasıdır.

MEA sonuçları, yukarıda da değinildiği gibi, genel olarak, bir oran halinde ifade edilir; örneğin kazanılan yaşam yılı başına maliyet gibi (maliyet / kazanılan yaşam yılı). Eğer iki girişim (girişim A ve girişim B) mukayese ediliyorsa ve girişim A için maliyet daha düşük ve/veya sonuç daha iyiye, bu durumda seçilecek girişim A'dır. Ancak kimi kez, yeni girişimlerin (tarama testi, ilaç vb) maliyet-etkinlik araştırmalarında söz konusu olduğu gibi, maliyet yüksek olduğu halde sonuç da ikinci seçeneğe göre daha iyiye, o zaman, her iki girişim için "değer artışı" (*incremental*) maliyet-etkinlik analizi yapmak gerekir (Daha geniş bilgi için Kaynak 5 ve 12). Bu analiz iki girişimi, fazladan maliyet için elde edilen fazladan yarar bakımından mukayese eder. Bu tip bir analizin formül olarak ifadesi [değer artışı maliyet-etkinlik = (girişim A'nın maliyeti – girişim B'nin maliyeti) / (girişim A'dan sağlanan yarar – girişim B'den sağlanan yarar)] şeklinde olacaktır (Değer artışı maliyet-etkinlik kavramı, İngilizce dilinde yapılan yayınlarda ICER [*incremental cost-effectiveness ratio*] olarak ifade edilmektedir).

Sonuç olarak, eğer iki girişimden (/stratejiden) biri, diğerine göre

- daha az maliyetli ve en azından diğeri kadar etkin;
 - daha fazla etkin ve daha fazla maliyetli, ancak sağladığı ek etkinlik, ek maliyete değer düzeyde; ya da
 - daha az etkin ve daha az maliyetli, ancak rakip (seçenek) girişimin ek yararı onun daha fazla olan maliyetine değmeyecek düzeyde
- ise, o girişimin "maliyet etkin" olduğundan söz edilebilir (13).

Maliyet-Kullanım Analizi (MKA) (Cost-Utility Analysis, CUA)

Kimi ekonomistler MKA'yı MEA'nın bir alt grubu olarak alma eğilimindeyseler de kimi ekonomistler de ayrı bir değerlendirme yöntemi olarak ele alırlar (Daha geniş bilgi için Kaynak 11;s:137-209). Bir bakıma, MKA, MEA'nın daha geliştirilmiş bir şeklidir, çünkü çok sayıda sonucun (örneğin, tarama testleriyle ayrı ayrı ve bir arada yapılan değerlendirilmede, taramalara rağmen infekte olan alıcıların yaşam boyu medikal durumlarının ve maliyetlerinin, tarama protokolleri temelinde birlikte değerlendirilmesi gibi) etkilerini ölçümleyebilmektedir. MKA genellikle ekonomik değerlendirmenin denominatorü olarak, kaçınılan ya da tedavi edilen hastalık yerine, korunan niteliğe uyarlanmış yaşam yılları (NUYY), korunan yetersizliğe uyarlanmış yaşam yılları (YUYU) ya da sağlıklı yılları eşdeğerleri (SYE; *healthy years equivalent*, HYE) kullanılmaktadır. Böylelikle, MKA'da, mortalite ve morbiditedeki azalmalar (düşüşler) tek bir indeks içerisinde birleştirilmişlerdir.

Kolayca anlaşılacağı gibi, MKA, MEA'ne benzer şekilde, girişimler arasında bir mukayeseye olanak tanır; ancak, MKA, MEA'ya benzemeksizin, farklı hastalıklarla ilgili girişimlerin karşılaştırılmalarında da kullanılabilir. Bunun için ideal olan şey, maliyet / NUYY (veya YUYU veya SYE) oranlarıyla ölçümlenmiş sağlık girişimlerinin bir araya toplandığı bir tablo oluşturup yeni bir girişimin bu tabloyla (*league table*) karşılaştırılmasıdır (14). Ne yazık ki böyle tabloların oluşturulması bir çok güçlükler içermektedir ve sadece bir kaç gelişmiş ülkede böylesi tablolar oluşturulmuştur ya da oluşturulabilmektedir.

MKA, MEA'lara benzer şekilde, her zaman, toplum açısından verilen hizmetin kullanımını yansıtıyor olması gibi bir özelliğe sahip değildir. Örneklesek, yaşlı bir transfüzyon alıcısına HIV bulaşmasıyla ilgili olarak, MKA, daha genç bir alıcının yaşamının korunmasının, yaşlı alıcının yaşamını korumaktan daha büyük değere sahip olduğunu gösterecektir, çünkü, genç transfüzyon alıcısı, yaşlı olana göre daha çok sayıda gelecekteki sağlıklı yıllara sahip olacaktır. Oysa toplum, yaşlı olan alıcının yaşamına daha büyük bir değer biçebilir. Böylelikle, MKA'lar, korunan farklı yılların değeri bakımından toplumun yargısını yansıtmak zorunda değildir ve bu nedenle de her zaman refahı maksimize edici bir öneri oluşturmayabilmektedirler.

Maliyet-Etkinliği Belirleyen Parasal Bir Sınır Var mı?

Yukarıda da değinildiği gibi, MEA ve MKA'da sonuçlar, özel bir sağlık çıktısına ulaşmak için gerekli olan maliyet terimleriyle sunulurlar. Genellikle önlenmiş bir ölüm için ekonomik bir değer belirlemek girişiminde bulunulmaz. Maliyet-etkinlik bakımından mantıklı bir standardın ne olacağı hakkında görüşler değişiktir. Bir başka deyişle, her bir programın, mutlak ICER değeri bakımından, hangi (parasal) eşğin (ki bu eşğe I değeri de denilmektedir) altında maliyet etkin kabul edileceğine ilişkin yaklaşımlar farklı olmaktadır (12). Genel bir hareket noktası olarak, girişimler, eğer korunan yaşam yılı başına maliyet, kişi başına düşen gayrisafi milli gelirden az ya da ona eşitse (düşük gelirli ülkelerde 500 USD den yüksek gelirli ülkelerdeki 30.000 USD'nin üstüne kadar değişmektedir) ya da korunan NUYY (niteliğe uyarlanmış yaşam yılları; *quality-adjusted life years*, QALYs) başına 50.000-100.000 USD veya kaçınılan YUYU (yetersizliğe uyarlanmış yaşam yılları; *disability-adjusted life years*, DALYs) başına o ülkenin fert başına düşen gayri safi milli hasılasının 1-3 katı kadar bir miktar, finans otoriteleri tarafından maliyet etkin olarak kabul edilmektedir. Önlenmiş bir ölümün göreceli maliyet etkinliği, bireyin yaşına ve sonuçta korunmuş potansiyel yaşam yıllarının (PYY) sayısına bağlı olabilir. Örneğin, erken yaşta ölümleri önleyen bir girişim, önlenen ölüm başına maliyet, kişi başına gayri safi gelirden birkaç kez büyük olsa bile, genellikle maliyet etkin olarak düşünülür. Buna karşılık, önlenen ölüm başına aynı düzeydeki maliyete sahip bir halk sağlığı girişimi, daha az PYY'nin korunduğu yaşlı bir kişide maliyet etkin olarak düşünülmeyebilir. İşin etik yönleri çok önemlidir; çünkü toplum, farklı yaşlarda ya da geniş ekonomik imkanları olan farklı topluluklarda korunmuş yaşam yıllarının değeri üzerinde karar vermek zorundadır. MEA, özellikle, belli bir çıktıya ulaşmakta çeşitli seçenekler söz konusu olduğunda yararlıdır (örneğin, transfüzyonla HIV bulaşını önlemek için farklı testlerin ayrı ayrı ya da bir arada kullanılmaları gibi). Farklı çıktıları alternatif sağlık programlarındaki yatırımların mukayesesi için uygun değildir.

Yetersizliğe Uyarlanmış Yaşam Yılları (YUYU; Disability-Adjusted Life Years, DALYs): Yukarıda da değinildiği gibi, 1993'te DB ve DSÖ'nün işbirliğiyle prematür ölümlerin, hastalıkların ve yaralanmaların küresel yükünün nicelendirilmesi ve özellikle, başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere, sağlığın iyileştirilmesi için önerileri kapsayan yayınlar yapıldı (15, 16). YUYU, bu çalışmalar sırasında geliştirilmiş bir ölçümleme birimi olup, toplumdaki hastalık ve yetersizlik yükünün nicelendirilmesi ve kaynak ayırımında önceliklerin saptanmasında kullanılmıştır. Bir YUYU, mükemmel sağlıklı bir yaşam yılının kaybı olarak kavramlaştırılabilir. Bir başka deyişle, YUYU, bir toplumun sağlığı ile varsayımsal (hipotetik) ideal sağlık hedefleri arasındaki farkı ölçümler. Sağlık durumu 0.0 (yetersizlik yok ya da tam sağlıklılık hali) ile 1.0 (tam yetersizlik yani ölüm) arasında ölçümlenir. (YUYU ve nasıl hesaplanacağına ilişkin ayrıntılı bilgi için, örneğin, Kaynak 17 ve Kaynak 18'e başvurulabilir. Kaynak 18, DB'nin hastalık yükü araştırmalarında uyguladığı YUYU değerlendirmelerinin yenileştirilmiş türünü vermektedir).

Niteliğe Uyarlanmış Yaşam Yılları (NUYY; Quality-Adjusted Life Years, QALYs): NUYY, yaşanan zaman ile işlevsel kapasitenin birleştirilerek tanımlayıcı bir ölçüm oluşturma çalışmaları sırasında, 1960'ların sonunda geliştirilmiştir ve başlıca MEA'da kullanılmaktadır. Bir MEA'da maliyet etkinlik oranının denominatorü NUYY olduğunda bu analize artık MKA adı verilir. NUYY, bir dizi nitelik ağırlıklı sağlık durumunda zaman bakımından bir sağlık girişiminin yararını temsil eder. Nitelik ağırlıkları, belli bir durumdaki yaşamın arzu edilebilirliğini yansıtır ki buradaki ölçüler tipik olarak "mükemmel" sağlıktan (ağırlığı 1.0) ölüme (ağırlığı 0.0) kadar değişir. (NUYY ve nasıl hesaplanacağına ilişkin ayrıntılı bilgi için, örneğin: Kaynak 19, 20 ve 11; s:173-196'ya başvurulabilir).

NUYY ile YUYU Arasındaki Farklar

Dikkat edildiğinde, YUYU ile NUYY arasında sağlık durumu ölçüm cetvelindeki sayısal değerlendirmelerin birbirinin tam zıddı olduğu görülmektedir. Bir başka deyişle, YUYU ve NUYY yaşam yılları ile yaşamın kalitesini tek bir ölçümde birleştirmektedir, kimi ekonomistlere göre de bunlar birbirinin tamamlayıcısı iki kavramdır (örneğin, Kaynak 21). NUYY'ler sağlıklı yaşanan yaşam yıllarıdır, YUYU'ler ise sağlıklı yaşamın kaybedildiği yıllardır. Yine de NUYY ile YUYU arasında önemli farklar vardır ve bunlar kısaca şöyle özetlenebilir (11, 22):

- 1) NUYY'da kullanılan yaşam beklentisi duruma bağlıdır. YUYU'da kullanılan yaşam beklentisi ise sabittir ve bilinen en büyük ulusal yaşam beklentisine göre belirlenmiştir ki burada ölçüt olarak alınan ulusal veriler Japonya'ya ait olanlardır. Bu da kadınlar için 82.5 yıl, erkekler için ise 80 yıldır.
- 2) Yukarıda da değinildiği gibi, NUYY'deki yetersizlik ağırlıkları genel toplumun ya da çalışmadaki hastaların tercihlerine dayanmaktadır (kişilerin ya da hastaların sağlıklarını en iyi kendileri değerlendirebilecekleri anlayışıyla). NUYY için bu değerlendirmeler *rating scale, standart gamble, time trade-off* gibi yöntemlerle sağlanabilir. Ancak bu yöntemlerin çok zaman almaları ve uygulanmalarının zor olmaları nedeniyle, bunların yerine, önceden değer belirlemeleri saptanmış (*pre-scored*) çok yönlü (*multi-attribute*) sağlık durumu sınıflandırma sistemlerinin kullanılması yeğlenmektedir (*Quality of Well-Being, Health Utilities Index, EuroQoL, Short Form 6D, 15D ve AQoL gibi sistemler*). YUYU'daki yetersizlik ağırlıkları ise, kişilerin ya da hastaların tercihlerine dayanmaz, bunun yerine 1995 yılında Cenevre'de toplanmış uzmanlar panelinin hazırladığı ve farklı sağlık durumlarına ilişkin "sosyal değerlere" dayanan *person trade-off scores*'larla belirlenmiştir.
- 3) NUYY ağırlıkları sağlık durumuna göre değişmek üzere herhangi bir değerde olabilirken, YUYU ağırlıkları, sadece, 7 ayrı değerden birinde olabilir. Bir başka deyişle, YUYU sisteminde ölüm ve (ideal) sağlıklılığa ek olarak sadece 7 sağlık durumu vardır.
- 4) NUYY, yaş ağırlıklarını kullanmaz. YUYU ise gençlere ve yaşlılara daha düşük ağırlıkların verildiği yaş ağırlıklarını kullanır.

NUYY, belli bir durumdaki yaşamın arzu edilebilirliği temelinde geliştirilmiş bir kavram olduğundan, değerlendirmelerin "tercihler", "kullanım" ya da "değer" üzerinden yapılması olanaklıdır. Bu üç tanım çoklukla birbirinin yerine kullanılıyorsa da "tercih", bir dizi sonucun arzu edilebilirliğiyle ilişkili genel bir terimdir. "Değer" ve "kullanım" ise elde edilme yollarına bağlı olarak farklı tercihlerin ifadesidirler. "Değer"ler kesinlik koşulları altında ölçümlenirler; oysa "kullanım"lar belirsizlik koşulları altında ölçümlenirler.

Ekonomistler arasında hem NUYY hem de özellikle YUYU modellerinin içerikleri, değerleri ve hesaplanmaları konusunda tartışmalar sürmektedir (Örneğin: 11, 22-26). Burada bu teknik tartışmalara girilmeyecektir. Öte yandan, uluslararası ölçekte yetersizlik ve hastalık yüklerinin ölçümlenmesi ve önceliklerin belirlenmesinde, NUYY tercihlere dayandığı ve kültürel özelliklere göre değişkenlik gösterdiğinden, çoklukla, YUYU modeli ekonomik değerlendirmelerde kullanılmakta ve DB ile DSÖ'nün bu konudaki politikalarında (örneğin yapılacak yardımların planlanmasında) daha belirleyici bir rol oynamaktadır.

Maliyetler (Costs)

Bütün ekonomik değerlendirmeler *maliyetler* ile (girdiler veya tüketilen kaynaklar) *çöktür* (sonuçlar, burada sağlık alanındaki iyileşmeler ya da kazanımlar) arasındaki dengeye yönelik olduğundan, maliyet hesapları büyük önem taşımaktadır. Maliyetler ana hatlarıyla cari maliyetler-sermaye maliyetleri, sabit maliyetler-değişken maliyetler ya da doğrudan maliyetler-dolaylı maliyetler olarak farklı başlıklar altında ayrılmaktadırlar. Kan Bankacılığında, kanın toplanması, testlerinin yapılması, saklanması, kan bankasının yönetilmesi, transfüzyon sonrası izlemeler gibi değişik aşamalara ilişkin maliyet kalemlerinin belirlenmesi ve maliyet dökümlerinin yapılması, ancak mültidisipliner bir ekip çalışmasıyla mümkün olacak kadar karmaşık bir iştir. Böylesi çabalar için kimi uzlaş konferansları toplanmakta ve maliyet kalemleriyle bunların parasal değerlendirilmelerinin yapılmasına çalışılmaktadır (27). Genel olarak, tıbbi uygulama ve bilimsel çalışma alanında çalışanlar hasta başına transfüze edilen kan komponentlerinin sayısı gibi fiziksel ölçümleri tercih ederlerken, yöneticiler, daha geniş bir yaklaşımla fiziksel ölçümler yanında kan hizmetlerinin sürdürülmesinde gerekli olan işletim masraflarını da değerlendirme eğilimindedirler (28).

Cari maliyetler, genellikle, tek kullanımlık araç-gereç ya da maddeler, emek, kullanılarak tüketilen olanaklar gibi genellikle bir yıldan daha az ömürlü olan herhangi bir kaleme ilişkin maliyetlerdir. *Sermaye maliyetleri* ise, binalar, donanımlar, ekipman, taşıt araçları gibi yatırım kalemlerini kapsar. *Doğrudan maliyetler*, belli bir girişimin (örneğin yeni bir tarama testinin uygulamaya konulması, donörlerden kan bağışının toplanması, kanın işlenmesi, depolanması vb)

gerçekleştirilmesinde doğrudan ve özel olarak kullanılan kalemlere ilişkin maliyetlerdir. *Dolaylı maliyetler* ise, genellikle, donörün ya da alıcının kan verme/alma işlemi sonucunda yaşamları üzerindeki toplam ekonomik etkiler olarak tanımlanabilir. Örneğin, üretkenlik kaybı, dinlence zamanının etkilenmesi gibi. Bunların dışında, örneğin donörün kan verecek olmasından dolayı kaynaklanan ya da transfüzyon yapılacak kişinin çekincelerinden kaynaklanan endişe, sıkıntı, ağrı gibi kimi maliyetler de tanımlanmaktadır ki bunlar manevi maliyetler (*intangible costs*) olarak tanımlanır.

Ekonomik değerlendirmelerde kullanılan öteki maliyet türleri olarak fırsat maliyeti, ortalama maliyetler ve marjinal maliyetler sıralanabilir. Fırsat maliyeti (*opportunity cost*) seçenek durumla ilgili kazanımın ölçülmesinde kullanılan bir maliyet türüdür. Kan bankacılığında genellikle, toplumsal perspektiften yapılan analizlerde, donörün, kan bağışısı sırasında kaybettiği zamanın, ülkedeki ortalama saat ücreti karşılığı olarak yer alır. Ortalama maliyet (*average cost*), her birim çıktı için (örneğin, kan bankasının ürettiği her kan ya da kan ürünü için) ortalama maliyettir ki basitçe toplam maliyetin çıktı birimi başına düşen payı ifade eder. Marjinal maliyet (*marginal cost*) ise, her bir ek çıktı biriminin üretilmesi için ortaya çıkan ek maliyettir (29). Kan bankacılığı açısından örnekleme gerekirse, kimi infeksiyon etkenleri açısından ELISA taramalarının başlatılması, daha sonraları yeni patojenler açısından ELISA taramalarının başlatılması kolaylaştırarak, ve böylelikle ELISA taramaları bakımından, örneğin, elde ELISA sistemlerinin var olması nedeniyle, yeni uygulanacak tarama testi için marjinal maliyet daha düşük olacaktır. Burada üzerinde durulması gereken önemli bir nokta, aslında birbirlerinden çok farklı anlamları taşımalarına karşın, sıklıkla, marjinal maliyet ile değer artışlı maliyet terimlerinin birbirlerinin yerine kullanılıyor olmasıdır. Değer artışlı maliyet (*incremental cost*), yukarıda da değinildiği gibi, iki girişimi (örneğin, belli bir patojen için ELISA yöntemiyle taramayla NAT yöntemiyle tarama gibi), fazladan maliyet için fazladan yarar bakımından mukayese eder ve marjinal maliyetten tümüyle farklıdır.

Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Uygulamalarında Maliyet-Etkinlik Değerlendirmelerinde Dikkate Alınması Gerekenler

Tüm ekonomik değerlendirmelerde olduğu gibi, Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı alanında gerçekleştirilen ekonomik değerlendirmelerde de önemle dikkate alınması gereken kimi öğeler vardır. Bunlardan birincisi, ekonomik değerlendirmenin kimin perspektifi açısından yapıldığıdır (30). *Perspektifin* belirlenmesi, analizin hangi maliyetleri kapsayacağını ve bu maliyetlerin nasıl kıymetlendirileceğini şekillendirir. Kan bankasında uygulamaya sokulacak yeni bir programın maliyet-etkin olup olmayacağı sorusunun yanıtı, soruyu kimin sorduğuna bağlı olarak değişecektir. Örnekleme gerekirse, kan merkezi açısından bakıldığında, sadece kan merkeziyle ilgili maliyetler analizde göz önüne alınacak; ancak, donöre ilişkin maliyetler ve alıcılarda geç ortaya çıkan transfüzyonla bulaşan infeksiyonların oluşturacağı maliyetler göz önüne alınmayacaktır. Yine, üçüncü taraf ödeyenler (örneğin bir sigorta kurumu) açısından, sadece tıbbi girişime ilişkin maliyetler göz önüne alınacak, girişim sonucunun toplumsal maliyetleri ihmal edilecektir. Toplumsal bakış açısından ise, ki bu bakış açısı bir anlamda tümüyle toplum çıkarlarını yansıttığı kabul edilebilecek bir bakış açısıdır, tüm maliyetlerin ve etkililiğin göz önüne alınması gerekecektir. Yine, toplumsal bakış açısıyla elde edilecek değerlerin, öteki perspektiflerden yapılan analizler için bir sabite olarak kullanılması da olanaklıdır. Uygulamada, analizi yapan araştırmacıların, çalışmalarını, sınırlı bakış açılarıyla gerçekleştirdikleri sıklıkla gözlenmektedir.

İkinci önemli konu, gelecekteki maliyet ve yararlar açısından indirim yapmak (*discounting*), bir başka deyişle, oluşacak değer kaybını önceden tahmin etmektir. *İndirim*, bir girişimin başlatılması kararında, gelecekte harcanacak ya da tasarruf edilecek paranın, bugün harcanan ya da tasarruf edilen para ile aynı değeri taşımadığı ilkesini temel alan bir yaklaşımın ürünüdür (Daha geniş bilgi için Kaynak 31, 32). İndirim oranının değeri, borçlanma faiz oranlarındaki marjinal oranlarla uyumlu olarak seçilmelidir. Bir çok ülkede, uzun vadeli devlet tahvillerinin ortalama faiz oranları indirim oranları olarak kullanılmaktadır. Kimi gelişmiş kapitalist ülkelerde, ekonomik analizlerde kullanılacak indirim oranları belirlenmiştir. Bu oranlar, örneğin, Hollanda'da %4, İngiltere'de %6 ve ABD'de %3'dür. Böylesi oranların belirlenmediği benzer ülkelerde ise genellikle %5'lik bir oran kullanılmaktadır. Öte yandan, gelişmekte olan ülkelerde bu indirim oranının % 10 düzeyinde olması gerektiği ileri sürülmektedir. Pek doğal olarak, bu indirim oranlarının hem maliyetler hem de çıktılar (sağlık yararları) için uygulanması gerekmektedir. Yine de, parasal birimlerle ifade edilen maliyetler ve sağlık çıktılarında aynı indirim oranlarının kullanılmasında her hangi bir sorun söz konusu olmasa da parasal

birimlerle ifade edilmeyen sağlık çıktılarındaki aynı oranda indirim, önemli bir tartışma konusudur. İndirim yapmanın arka planına bakıldığında kapitalist pazar ekonomisinin sağlığa nasıl yaklaştığı açıklıkla gözler önüne serilmektedir: Sağlık, sağlıkla paranın zaman içerisinde sabit bir oranda değişebilir olduğu tasarımsal mükemmel bir pazarda ticareti yapılabilen bir maldır!

Dikkat edilmesi gereken bir başka konu da analizlerin *saydamlık* ve *duyarlılık* dır. Maliyetler ve sağlıkla ilgili ayrılıkların değerlerinin belirlenmelerinde çok farklı kaynaklardan sağlanan veriler kullanılmakta ve kimi kez bu veriler belli bir belirsizliği (*uncertainty*) de içermektedirler. Bir başka deyişle, verilerin bulunmadığı değerler için tahminlerde bulunulmaktadır. Bu nedenle yapılan ekonomik analiz değerlendirmelerinde verilerin nerelerden toplandığı, sağlık çıktıları bakımından dinamiklerde hangi modellerin kullanıldığı gibi bilgiler saydam olarak belirtilmeli (*transparency*) ve belirsizlik taşıyan veriler bakımından duyarlılık analizleri (*sensitivity analysis*) yapılmalıdır. Duyarlılık analizlerinde, kesin olmadığı bilinen değişkenlerin değeri ya da değişkenin değerindeki zaman içerisindeki değişiklikler ya başka kaynakların verilerine dayanılarak ya da kimi senaryolar oluşturularak belli güvenlik aralığında yeniden değerlendirilir (Daha geniş bilgi için Kaynak 33).

Kan bankacılığında kullanılan ve virus güvenliğiyle ilgili ekonomik analizlerde, ya da infeksiyon bulaşmaması ve bulaşması hallerinde, infekte olmanın ya da olmamanın sonuçları genel toplumdaki yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı mortalite oranlarına göre Markov modelleriyle tasarılır (34). Burada önemli bir nokta, transfüzyon alıcılarının, özellikle plazma alıcılarının, genellikle ileri yaşlarda olduklarının ve transfüzyon yapılma nedenlerinin de genellikle olumsuz prognozlara sahip olduklarının unutulmamasıdır. Dolayısıyla, modellemelerde bu özelliğe uygun uyarlamaların yapılması gerekir.

Kan Bankacılığında Ölçek Ekonomisi

Birçok ülkede kan bankacılığı hizmetleri hastane kan bankaları ve bağımsız kamu kan bankaları tarafından dağıtık ve bağımsız örgütlenmeler halinde verilmektedir. Günümüzdeki eğilim, kan bankacılığı hizmetlerinin birleştirmeler ya da bağlanmalarla kan bankacılığı hizmetlerinin büyük bölgesel merkezler tarafından yerine getirilecek şekilde örgütlenmeleri yönündedir. Bu büyüklüklerin hangi ölçeklerde ekonomik etkinlik taşıyacağına belirlenmesinde ise ölçek ekonomisi analizleri önerilmektedir (Ölçek ekonomisiyle ilgili temel bilgiler için Kaynak 35'den yararlanılabilir). Ekonomik etkinlik büyüklüklerinde kullanılan başlıca analiz yöntemi DEA (*data envelopment analysis*) adıyla bilinen yöntemdir. DEA'nın arkasındaki mantık, teknik etkinliğin ölçülmesidir; yani, her bir üretim biriminin (kan bankasının), benzer üretim kurumları (öteki kan bankaları) arasındaki bütün öteki birimlere (kan bankalarına) göre mukayesesiyle girdileri çıktıya çevirme yeteneğinin ölçülmesidir (36). Böylelikle, DEA'nın bir optimizasyon sorununun çözülmesiyle ilişkili olduğu söylenebilir. DEA'da etkinlik dereceleri (*scores*) toplam çıktı ağırlıklarının, toplam girdi ağırlıklarına bölünmesiyle hesaplanır ve 0'dan 1'e (% 100 etkin) kadar derecelenir.

DEA ile hangi kan merkezlerinin kendi kan ürünleri çıktıları arttırabileceklerini tanımlamak olanaklıdır (DEA ile ilgili ayrıntılı bilgi Kaynak 37'de verilmiştir). Bu analizle, özgül bir kan ürünü çıktısının, herhangi ek bir kaynağa (bütçe desteğine) gereksinim olmaksızın, hangi ölçüde arttırabileceğinin ölçülmesi olanaklıdır. Yine, fazlalık olan desteklerin özgül kaynaklarının tanımlanmasında yardımcı olur ve böylelikle bu kaynakların (bütçe kalemlerinin), çıktı düzeylerindeki olası artışı için yol gösterici işlev üstlenir. Son olarak, işlevsel etkinlikte (*operational efficiency*) artışa yol açabilecek gelişme/iyileştirme alanlarını belirleyen, kan merkezine özgü analizlerin yapılmasını olanaklı hale getirir.

Kolayca tahmin edilebileceği gibi, bir üretim biriminin ölçeği (örneğin, kan bankasının büyüklüğü) arttırıldığında, bu büyümenin, o üretim biriminin üretebileceği ürün miktarı üzerindeki etkileri her zaman aynı olmaz. Dolayısıyla, DEA yardımıyla, bir üretim biriminin (örneğin, bir kan bankasının), ölçeğe göre değişmeyen (sabit) getiri (*constant returns to scale*), ölçeğe göre artan getiri (*increasing returns to scale*) ya da ölçeğe göre azalan getiri (*decreasing returns to scale*) düzeylerinde etkinliğe sahip olup olmadığı belirlenebilir. Ölçeğe göre değişmeyen getiri, girdilerdeki artış yüzdesinin çıktılardaki artış yüzdesiyle aynı oranlarda olması anlamındadır. Ölçeğe göre artan getiri çıktıların artış oranının girdilerin artış oranından daha fazla olması, ölçeğe göre azalan getiri ise, daha az olması demektir. Ölçeğe göre azalan getirinin altında iki ayrı etkinliğin elverişsizliği söz konusu olabilir: Üretim biriminin ölçeği uygun değildir (bü-

yütülmeli ya da küçültülmelidir) ya da ölçek uygundur, ama teknik etkinlikte yetersizlik vardır.

DEA'nın sadece teknik etkinliği ölçümediği, ekonomik etkinliği ölçümediği unutulmamalıdır. Yapılan az sayıdaki çalışmada, örneğin ABD için, optimal kan merkezi büyüklüğünün yılda ortalama 75.000 eritrosit paketi üreten büyüklükte olduğu gösterilmiştir (36, 38).

Kan Bankacılığında İhtiyatlılık İlkesi

İhtiyatlılık ilkesi (*Precautionary Principle*) adından da anlaşıldığı gibi olası bir tehdit bakımından ihtiyatlı olma ve bunun gereğini yerine getirme ilkesidir. Uluslararası anlaşmalar ve deklarasyonlarda, en geniş olmak üzere örneğin Rio Deklarasyonunda (1992), yer almaktadır. Özellikle çevreyle ilgili politikaların belirlenmesinde önemli roller oynamaktadır. Birçok tartışmalara yol açmakta olsa da son yıllarda halk sağlığı politikalarının belirlenmesinde de etkili olan bir paradigma olarak karşımıza çıkmaktadır (39, 40).

Rio Deklarasyonunda ihtiyatlılık ilkesi "Çevreyi korumak için ihtiyatlı olma yaklaşımı, devletler tarafından, yeteneklerine göre, yaygın olarak uygulanacaktır. Ciddi ve geri dönüşümsüz hasar tehditlerinin olduğu yerlerde, tam bir bilimsel kesinliğin yokluğu, çevresel tahribatın önlenmesinde, maliyet-etkin önlemlerin geciktirilmesi için bir neden olarak kullanılmayacaktır" ifadesiyle tanımlanmış; 2000 yılında ise Avrupa Birliği bu ilkeyle ilişkili olarak şu tanımlamayı yapmıştır: "İhtiyatlılık ilkesi, bilimsel kanıtın yetersiz, yorum çıkarılamaz ya da belirsiz olduğu durumlarda ve ilk bilimsel değerlendirmelerin, çevre, insan, hayvan ya da bitkiler üzerindeki olası tehlikeli etkilerin, Avrupa Birliği tarafından benimsenmiş üst düzeyde korunmayla uyumlu olmadığına işaret eden mantıki zeminin varlığında uygulanır". (İhtiyatlılık ilkesiyle ilgili olarak daha geniş bilgi için, UNESCO tarafından yayımlanmış olan Kaynak 41'e başvurulabilir).

İhtiyatlılık ilkesi kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı uygulamalarında da karar verme süreçlerinde yer alan bir ilkedir. Özellikle transfüzyonla HIV ve prionların olası bulaşmasına engel olmak üzere bu ilke temelinde kararlar alınmaktadır (42-44). Örnekleyecek olursak, henüz AIDS etkeninin tam olarak bilinmediği ve dolayısıyla HIV tarama testlerinin kullanıma girmediği dönemde, donör sorgulamaları, plazmaların ısı ile işleme sokulması, anti-HBc gibi aday testlerin taramalarda kullanılması gibi uygulamalar anımsanacaktır. Günümüzde, henüz transfüzyonla bulaştığına ilişkin kesin bilimsel kanıtların olmadığı ve perifer kanında uygulanabilecek bir tarama testinin bulunmadığı prionlar için, sadece vCJD'li kişilerin perifer lenf dokularında prion proteininin bulunmasına dayanılarak, bu ilke çerçevesinde, donör reddini içeren, universal lökosit filtrelerinin kullanımına yol açan programlar geliştirilmektedir. Konumuz bağlamında, bu ilkenin uygulanmasının önemli ekonomik sonuçları olabilmektedir ve uygulamalar bu nedenle tartışma konusu olmaktadır (45, 46).

Sonuçlar ve Çıkarımlar

Kan ve kan ürünlerinin sağlık bakımı açısından önemi yadsınamaz. Böyle olmakla birlikte kan ve kan ürünlerinin maliyeti gittikçe artmakta ve sağlık yatırımları ve harcamalarında önemli miktarlara ulaşmaktadır (47-49). Öte yandan, kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı uygulamaları, aynı zamanda, risk yönetimi uygulamalarıdır. Transfüzyonlarla bulaştıkları bilinen ya da bulaşma olasılıklarından kuşku edilen enfeksiyöz etkenler yanında, doğrudan transfüzyon uygulamalarına yönelik ve alıcılar açısından morbidite ya da mortalitelerle sonuçlanabilen kimi riskli süreçler de söz konusudur. Risk analizi ve yönetimi açısından, ister kanıtli (HIV transfüzyonla bulaşır) isterse belirsizlik taşıyan (prionların transfüzyonla bulaşma olasılıkları olabilir), risklerin değerlendirilmelerinde ve yönetimlerinde ekonomik, sosyolojik ve teknolojik gelişmeleri de göz önüne alan daha geniş kapsamlı, holistik bir yaklaşıma gereksinim vardır (50).

Transfüzyonlarla virusların bulaşması açısından, son yıllarda, özellikle HIV, HBV ve HCV bulaşma riskini en az düzeylere indirmek üzere tarama testleri geliştirilmiştir. Günümüzde kullanılan serolojik tarama testleriyle bu viruslar için transfüzyonla bulaşma riski (ülkeden ülkeye değişmek üzere) ileri derecede düşürülmüştür (51, 52). Bu testler, kan maliyetlerini önemli ölçüde arttırmış olmasına rağmen taranmadan verilen kanların çeşitli skandallara neden olmaları, toplumların risk algılamaları ve bunlara politikacıların yanıt verme gereksinimleri, testlerin bilinen risklerin azaltılmasında önemli etkilerinin saptanması gibi nedenlerle, yaygın olarak kullanım alanı bulmuşlardır. Ancak, enfeksiyöz pencere döneminde bu serolojik tarama testleriyle saptanamayan infekte kanların da transfüze edilmelerinin önlenmesi

için kimi ülkelerde uygulamaya giren, kimilerinde de uygulanmaları planlanan nükleik asit testlerinin gündeme gelmesiyle kan bankaları ve giderek toplumlar/ülkeler, bu kez de önemli bir başka kaynak sorunuyla karşı karşıya kalmıştır. Öte yandan, kimi ülkelerde kimi enfeksiyonlar için bilinen ya da belirsizlik taşıyan riskler tanımlanmış, ve bu risklerin ortadan kaldırılması ya da en aza indirilmesi için kimi programlar başlatılmıştır (vCJD ve Batı Nil virusu gibi). Bütün bu gelişmeler, kan bankacılığına ayrılan kaynakların yeniden değerlendirilmelerine ya da yeni kaynak gereksinimi belirlenmelerine yol açmış ve bu gelişmelere koşturucu olarak akademik tıp yazınında kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbını ilgilendiren ekonomik analizlerin sayısında artışlara yol açmıştır. Bir yandan bu analizlerin genel özellikleri ve sınırlılıkları gözden geçirilirken (53, 54), bir yandan da bu analizlerle elde edilen sonuçların kan bankacılığı için ne gibi mali sonuçlara yol açacaklarına ilişkin yayınlar sürdürülmektedir (örneğin: 48, 49, 55-60).

Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbını ilgilendiren ve ABD’de yapılmış 19 ekonomik analiz çalışmasını inceleyen Custer (53), bu çalışmalardan 6 tanesinin yüksek nitelikli olduğunu saptamış ve geriye kalanlardan 10 tanesinin orta nitelikte olduğunu ve 3 tanesinin de zayıf çalışmalar olduğunu belirlemiştir. Ekonomik analiz çalışmalarının nitelik düzeyi önemli sorunlardan biridir ve yukarıda da değinilen maliyetlerin hesaplanması, saydamlık, duyarlılık analizlerinin yapılması, indirim işleminin yapılması gibi önemli unsurlar yanında ekonomik analizin sunumuna ilişkin de önemli sorunlar vardır (53, 61).

Jackson ve ark.’nın (55) gerçekleştirdiği ve tam kan bağışlarında HIV, HCV ve HBV için NAT taramalarının maliyet-etkinliği ile ilgili çalışma, özellikle zaman zaman ülkemiz gündemini yoklayan böylesi taramalar açısından ilginçtir. Bu yazarlar, yılda yaklaşık 13 milyon kan bağışının yapıldığı ABD için gerçekleştirdikleri çalışmalarında, tarama paneline HIV, HCV ve HBV MPNAT (havuzlama yöntemiyle) taramalarının katılmasıyla, en azından 1 yıl yaşayan hastalar arasında, 4 tane HIV, 56 tane HCV ve 9 tane de HBV enfeksiyonundan kaçınılabileceğini; SDNAT (tek donör NAT) taramalarıyla da 3 HIV, 2 HCV ve 28 HBV enfeksiyonundan daha kaçınılabileceğini göstermişlerdir. MPNAT taramalarıyla toplam korunan NUYU sayısı 62; SDNAT ile de 28 NUYU’dur. Çalışmada ortaya çıkan sonuçlara göre, HIV ve HCV için MPNAT taramalarının maliyet-etkinliği 5.8 milyon USD/NUYU, SDNAT taramalarının maliyet-etkinliği ise 8.4 milyon USD/NUYU’dur. Maliyet-etkinlik için parasal sınır 50.000 USD/NUYU olarak alındığında, bu uygulamaların gerçekten de maliyet-etkin olabilmesi için kan bağışı başına NAT testlerinin MPNAT için 0.13 USD; SDNAT için 0.18 USD düzeylerinde olması gereği ortaya çıkmaktadır.

NAT ile taramaların bu kadar yüksek maliyeti olmasına karşılık, özellikle gelişmiş kapitalist ülkelerde tarama panellerinde yerlerini almaya başlamışlardır. 2005 yılında yayınlanan bir anket çalışmasında (62), HCV ve HIV-1 NAT taramalarının 14 ülkede zorunlu olduğu görülmektedir. NAT uygulayan Avrupa ülkelerinde toplam olarak 58 milyon donasyonda 54 tane HCV (0.93/1 milyon donasyon), 36 milyon donasyonda da 13 HIV pozitifliğinin ek olarak saptandığı görülmektedir. Öte yandan, NAT taramalarına karşın, çok küçük bile olsa bir riskin varlığını sürdürdüğü bilinmektedir (52). Tarama testlerinin süreç içerisinde gelişimine bakıldığında, “mükemmel” olmasa da etkili bir saptama yöntemi geliştirildiğinde, sağlanan ek pozitifliklerin, her bir yeni geliştirilmiş etkili testle giderek azaldığı görülmektedir. Yeni testlerin maliyetlerinin yüksek olmasına karşın uygulamaya sokulmalarının ardında çeşitli faktörler yatmaktadır (63, 64). Her şeyden önce sağlık politikaları kararlarında rol oynayan süreçler önemlidir ve kamudan gelen talepler yanında, konu ile ilgili uzmanların görüşleri ile endüstriden gelen baskılar da kanıtı dayalı bilimsel veriler kadar önemlidir. Kamuoyunda transfüzyon güvenliğiyle ilgili taleplerin oluşumunda, transfüzyonun kişisel bir risk olarak algılanması, riskin anlatımı ve algılanması gibi faktörler rol oynamaktadır. İnsanlar, kendileri için azaltılabilecek iki riskten birini seçmeleri istendiğinde, daha büyük “göreceli” azalma sağlayan girişimi seçmekte, başkaları için azaltılabilecek risklerde ise “mutlak” riskteki daha büyük düşüşü sağlayacak girişimi seçmektedirler (63). Burada, ihmal edilmemesi gereken bir konu da medyanın kamuoyunu bilgilendirme şeklidir.

Benzer bir durum, ihtiyatlılık ilkesi çerçevesinde önlemlerin alındığı prion güvenliği ile ilgili uygulamalar için de geçerlidir. Transfüzyonla vCJD’nin bulaşabileceğinden kuşkulanmasıyla sonra alınan önlemler arasında universal lökoreduksiyon (Fransa ve İngiltere) ve ölçütleri belirlenmiş donör reddi yer almıştır (Fransa, İngiltere, Kanada ve ABD). Bu önlemler bir yandan kan kaynağında daralmalara, bir yandan da maliyetlerin artışına yol açmıştır. Örneğin, ABD’de, bu önlemler çerçevesinde donör reddi, kan merkezlerine göre değişmek üzere %1 ile %13 arasında olmuş-

tur (65). Yine, yapılan deneylerde tümüyle etkili olduğu saptanmamış (yaklaşık %50 etkili) olmasına karşın tüm kan komponentlerinde uygulamaya sokulan üniversal lökoredüksiyonun, yılda 2.5 milyon ünite tüketen İngiltere'ye yıllık maliyeti 70 milyon £ olmuştur (66).

Öte yandan, kamuoyunun, endüstrinin ve transfüzyon tıbbı çalışanlarının ilgisi transfüzyonla bulaşan virus ve prion infeksiyonlarına bu denli yoğunlaşmışken, transfüzyonun öteki yan/istenmeyen etkileri bir risk olmayı sürdürmektedirler. Bunların başında yanlış transfüzyonlar, TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) ve trombosit transfüzyonlarıyla bulaşan bakteriyel infeksiyonlar gelmektedir (63, 66, 67). İngiltere'de 1996-2003 yılları arasında yapılan 23 milyon kan ve kan ürünü transfüzyonunda 100.000 ünite başına 0.2 ölüm ve 1.1 majör morbidite (TRALI ve bakteriyel infeksiyon) geliştiği saptanmıştır. Yine, 100.000 ünite başına 6 tane gereksiz kan ya da ürünü transfüzyonu yapılmış, ABO uyumsuz kan transfüzyonu oranı da 100.000'de 1 olmuştur. Görüldüğü gibi, böylesi yan etkilerin oranı viral infeksiyon bulaşma riskinden daha yüksektir. Kabaca söylemek gerekirse HIV bulaşan her bir transfüzyon alıcısına karşılık 15 transfüzyon alıcısı trombositlerle bulaşan bakteriyel infeksiyondan, 10 alıcı TRALI'den ve 4 alıcı da yanlış kan transfüzyonundan *öleceklerdir* ! (63).

Buraya kadar gözden geçirilen verilere bakıldığında su sonuçları çıkarmak olanaklı olmaktadır:

1. Serbest Pazar ekonomisi koşullarında genel olarak sağlığın ve özel olarak kanın ticarileşmesi karşılıklı yardımlaşma duygusunu baskılamış, topluluk bilincini yıpratmış, sağlık kuruluşlarında kâr eğilimi artırmış, hekim hasta arasında bir düşmanlığı yasallaştırmış ve tıbbın kritik alanlarını serbest pazarın yasalarına açmıştır (68).
2. Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı alanlarında uygulanan ve uygulanacak girişimlerde politikaların belirlenmesinde ekonomik analizler yönlendirici olamamaktadırlar.
3. Kamuoyunun, endüstrinin baskıları ve politik kaygılar transfüzyon tıbbı uygulamalarında ekonomik analizlerin yerini olduğu kadar, azaltılabilecek çeşitli risklerin önemini de geri plana itmektedirler.
4. Kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı politikalarının belirlenmesinde kanıtların sağlanmasına yönelik bilimsel çalışmalar yapılmalı ve ısrarla sürdürülmelidirler.
5. İçinde yaşadığımız kapitalist pazar ekonomisi koşullarında belirlenecek politikaların kamu çıkarlarından çok belli çıkar gruplarına hizmet ediyor olması kaçınılmazdır.
6. Başlıca endüstri güdümünde yapılan ekonomik analizlerin bile yadsıyamadığı sonuç, kan bankacılığındaki uygulamaların, bilimsel veriler kadar, bilim dışı etkilerle şekilleniyor olmalarıdır.
7. Ülkemizde sağlıklı bir kan politikasının oluşturulabilmesi için, öncelikle kan hizmetlerinin tümüyle kamucu bir anlayışla ele alınması ve bilimsel verileri de toplayabilecek kapasitede tam yetkili bir ulusal kan hizmetleri örgütünün kurulmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Pereira A. Reply to Dennis Goldfinger: The pitfalls of cost-effectiveness analyses in guiding patient care. *Transfusion* 2000; 40: 125-127
2. Mutlu A, Işık AK. *Sağlık Ekonomisine Giriş*. Ekin Kitabevi Yayınları, Bursa 2005 (2. Basım); s: 1-366
3. Yenen OŞ. Sağlık ekonomisi ve aşılama programları. *Klinik Aktüel Tıp* 2006; 11: (8) Güncel Aşılar Özel Sayısı s: 48-59
4. Drummond M, McGuire A (Eds). *Economic Evaluation in Health Care*. Oxford University Press 2001; pp: 1-286
5. McGuire A. Theoretical concepts in the economic evaluation of health care. "Drummond M, McGuire A (Eds). *Economic Evaluation in Health Care*." kitabında Oxford University Press 2001; pp: 1-21
6. Gafni A. Willingness to pay. What's in a name? *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 465-470
7. Gyrd-Hansen D. Willingness to pay for a QALY. Theoretical and methodological issues. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 423-432
8. Birch S, Donaldson C. Valuing the benefits and costs of health care programmes: where's the 'extra' in extra-

- welfarism? *Soc Sci Med* 2003; 56: 1121-1133
9. Drummond MF, Aguiar-Ibáñez R, Nixon J. Economic evaluation. *Singapore Med J* 2006; 47: 456-462
 10. Musgrove P, Fox-Rushby J. Cost-effectiveness analysis for priority setting. "Jamison DT et al (Eds). *Disease Control Priorities in Developing Countries*" kitabında. Oxford University Press and The World Bank, New York, 2006;pp:271-285
 11. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. (Third edition), Oxford University Press; Oxford 2005; pp:1-379
 12. Gafni A, Birch S. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs): the silence of the lambda. *Soc Sci Med* 2006; 62: 2091-2100
 13. Doubilet P, Weinstein MC, McNeil BJ. Use and misuse of the term "cost effective" in medicine. *N Engl J Med* 1986; 314: 253-256
 14. Mauskopf J, Rutten F, Schonfeld W. Cost-effectiveness league tables. Valuable guidance for decision makers ? *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 991-1000
 15. Jamison DT et al. (Eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Oxford University Press, Oxford 1993
 16. World Bank. *World Development Report 1993: Investing in Health*. Oxford University Press, New York, 1993
 17. Fox-Rushby JA, Hanson K. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy Plan* 2001; 16: 326-331
 18. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: Data, methods, and results for 2001. "Lopez AD et al (Eds). *Global Burden of disease and Risk Factors*" kitabında. Oxford University Press, New York 2006; pp: 45-240
 19. Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan* 2006; 21: 402-408
 20. Raisch DW. Understanding quality-adjusted life years and their application to pharmacoeconomic research. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 906-914
 21. Arnesen T, Nord E. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability-adjusted life years. *BMJ* 1999; 319: 1423-5
 22. Lyttkens CH. Time to disable DALYs? On the use of disability-adjusted life years in health policy. *Eur J Health Econom* 2003; 4: 195-202
 23. Kumaranayake L, Walker D. Cost-effectiveness analysis and priority-setting: global approach without local meaning ? " Lee K, Buse K, Fustikian S (Eds): *Health Policy in a Globalising World*" kitabında. Cambridge University Press, Cambridge 2002; s: 140-156
 24. Gold MR, Stevenson D, Fryback DG. HALYs and QALYs and DALYs, oh my: similarities and differences in summary measures of population health. *Annu Rev Public Health* 2002; 23: 115-134
 25. Doctor JN, Bleichrodt H, Miyamoto J, Temkin NR, Dikmen S. A new and more robust test of QALYs. *J Health Econ* 2004; 23: 353-367
 26. Brouwer WBF, Koopmanschap MA. On the economic foundations of CEA. Ladies and gentlemen, take your positions! *J Health Econ* 2000; 19: 439-459
 27. Cost of Blood Consensus Conference. The Cost of Blood: Multidisciplinary Consensus Conference for a Standard Methodology. *Transfusion Med Rev* 2005; 19: 66-78
 28. Wallace EL. Blood services costs and charge. *Transfusion* 2001; 41: 437-439
 29. Torgerson DJ, Spencer A. Marginal costs and benefits. *BMJ* 1996; 312: 35-36
 30. Byford S, Raftery J. Perspectives in economic evaluation. *BMJ* 1998; 316: 1529-1530
 31. Walker D, Kumaranayake L. Allowing for differential timing in cost analyses: discounting and annualization. *Health Policy Plan* 2002; 17: 112-118
 32. Cairns J. Discounting in economic evaluation. "Drummond M, McGuire A (Eds). *Economic Evaluation in Health Care*." kitabında Oxford University Press 2001; pp: 237-255

33. Walker D, Fox-Rushby J. Allowing for uncertainty in economic evaluations: qualitative sensitivity analysis. *Health Policy Plan* 2001; 16: 435-443
34. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409
35. Kepkep N. *Ekonomi Konusunda Temel Bilgiler*. I. (2. Baskı). Filiz Kitabevi, İstanbul 1997; s:1-436
36. Pereira A. Economies of scale in blood banking: a study based on data envelopment analysis. *Vox Sang* 2006; 90: 308-315
37. Pitocco C, Sexton TR. Alleviating blood shortage in a resource-constrained environment. *Transfusion* 2005; 45: 1118-1126
38. Pierskalla WP. Economies of scale in blood banking "Clark GM (Ed): *Competition in Blood Services*" kitabında. AABB Press, Arlington, VA, 1987; pp: 25-39
39. Kriebel D, Tickner J. Reenergizing public health through precaution. *Am J Public Health* 2001; 91:1351-1355
40. Goldstein B. The precautionary principle also applies to public health action. *Am J Public Health* 2001; 91: 1358-61
41. World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST). *The Precautionary Principle*. UNESCO 2005; pp: 1-54
42. Stoto MA. The precautionary principle and emerging biological risks: lessons from swine flu and HIV in blood products. *Public Health Rep* 2002; 117: 546-552
43. Wilson K, Wilson M, Hébert PC, Graham I. The application of the precautionary principle to the blood system: The Canadian Blood System's vCJD donor deferral policy. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 89-94
44. Hergon E et al. Risk management in transfusion after the HIV blood contamination crisis in France: the impact of the precautionary principle. *Transfus Med Rev* 2005; 19: 273-280
45. Gaylor DW. Commentary on the Conference on Decision-Making Under Conditions of Uncertainty for Rare Diseases. *Risk Analysis* 2002; 22: 1041-1042
46. Wilson K, Ricketts MN. The success of precaution ? Managing the risk of transfusion transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion* 2004; 44: 1475-1478
47. Kanavos P et al. The economics of blood: gift of life or a commodity ? *Int J Tech Assess Health Care* 2006; 22: 338-343
48. Varney SJ, Guest JF. The annual cost of blood transfusions in the UK. *Transfus Med* 2003; 13: 205-218
49. Glenngård AH, Persson U, Söderman C. Costs associated with blood transfusions in Sweden – the societal cost of autologous, allogeneic and perioperative RBC transfusion. *Transfus Med* 2005; 15: 295-306
50. Renn O, Klinke A. Systemic risks: a new challenge for risk management. *EMBO Rep* 2004; 5: S41-S46
51. Busch MP et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005; 45: 254-264
52. Busch MP. Transfusion-transmitted viral infections: building bridges to transfusion medicine to reduce risks and understand epidemiology and pathogenesis. *Transfusion* 2006; 46: 1624-1640
53. Custer B. Economic analyses of blood safety and transfusion medicine interventions: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2004; 18: 127-143
54. van Hulst M et al. Pharmaco-economics of blood transfusion safety: review of the available evidence. *Vox Sang* 2002; 83: 146-155
55. Jackson BR et al. The cost effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 2003; 43: 721-729
56. Amin M et al. The societal unit cost of allogeneic red blood cells and red blood cell transfusion in Canada. *Transfusion* 2004; 44: 1479-1486
57. Custer B et al. The cost-effectiveness of screening the U.S. blood supply for West Nile virus. *Ann Intern Med* 2005; 143: 486-492

58. Korves CT, Goldie SJ, Murray MB. Cost-effectiveness of alternative blood-screening strategies for West Nile virus in the United States. *PLoS Med* 2006; 3(2):e21
59. Dixon S et al. Economic analysis of implementation of autologous transfusion technologies throughout England. *Int J Tech Assess Health Care* 2005; 21: 234-239
60. MacLaren R, Sullivan PW. Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin for reducing red blood cells transfusions in critically ill patients. *Value Health* 2005; 35: 463-467
61. Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Med Care* 2005; 43: II-5 – II-14
62. Coste J et al. International Forum: Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: Update to 2003. *Vox Sang* 2005; 88: 289-303
63. AuBuchon JP. Managing change to improve transfusion safety. *Transfusion* 2004; 44: 1377-1383
64. Robinson R. Limits to rationality: economics, economists and priority setting. *Health Policy* 1999; 49: 13-26
65. Murphy EL et al. Estimating blood donor loss due to the variant CJD travel deferral. *Transfusion* 2004; 44: 645-650
66. McClelland B, Contreras M. Appropriateness and safety of blood transfusion. *BMJ* 2005; 330: 104-105
67. Stainsby D et al. Serious hazards of transfusion: A decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 273-282
68. Titmuss RM. *The gift relationship. From human blood to social policy*. George Allen & Unwin Ltd, London 1970; pp: 1-338