



MALİYNİTELİ ÇOCUKLARDA KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU

Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD

XIX. Ulusal Pediatrik Onkoloji Kongresi-2016, İzmir

Sunum Planı

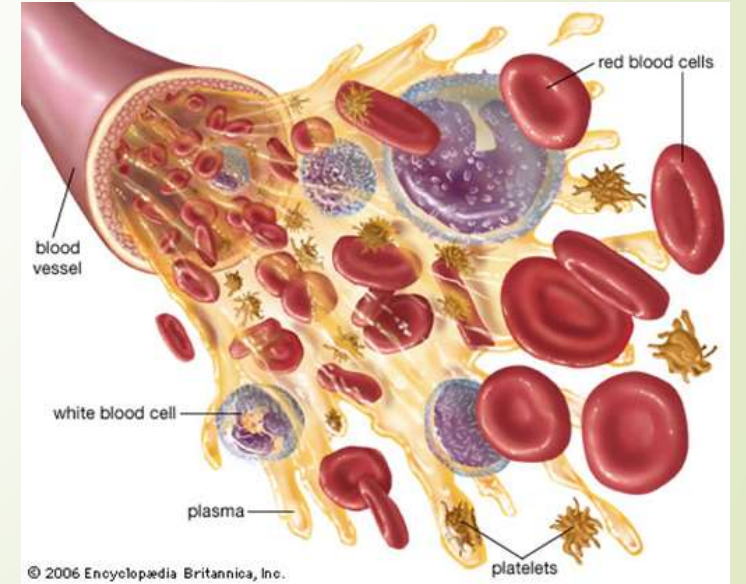
1. Kan ürünleri

2. Maliyniteli çocuklarda

- Transfüzyon endikasyonları
 - Eritrosit
 - Trombosit
 - Granülosit
 - TDP
- transfüzyon riskleri

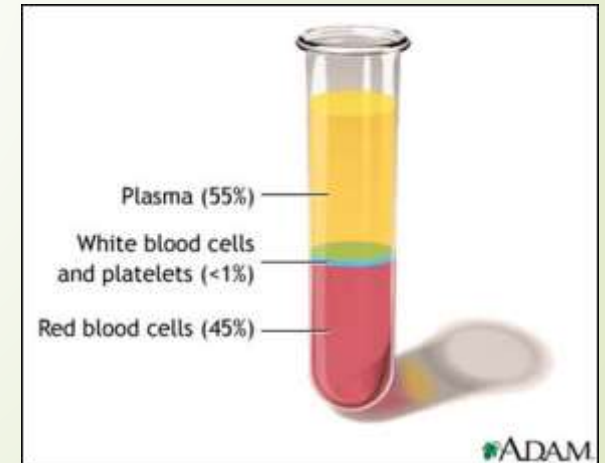
Kan ürünleri

- Kan bileşenleri
 - Tam kan
 - Eritrosit süspansiyonu
 - Trombosit süspansiyonu
 - Plazma (TDP)
- Plazma bileşenleri

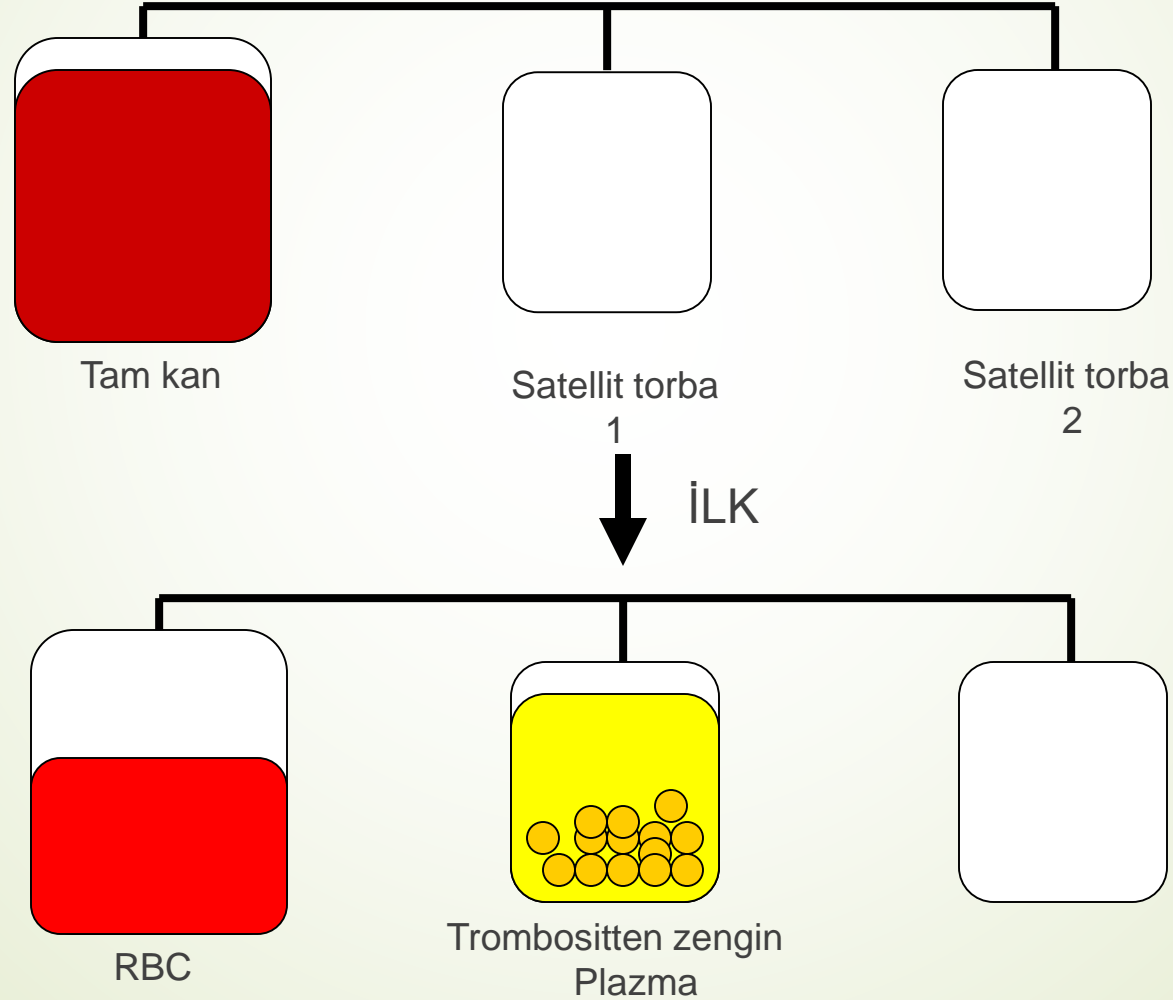


Plazma bileşenleri (Plazmadan elde edilen ürünler)

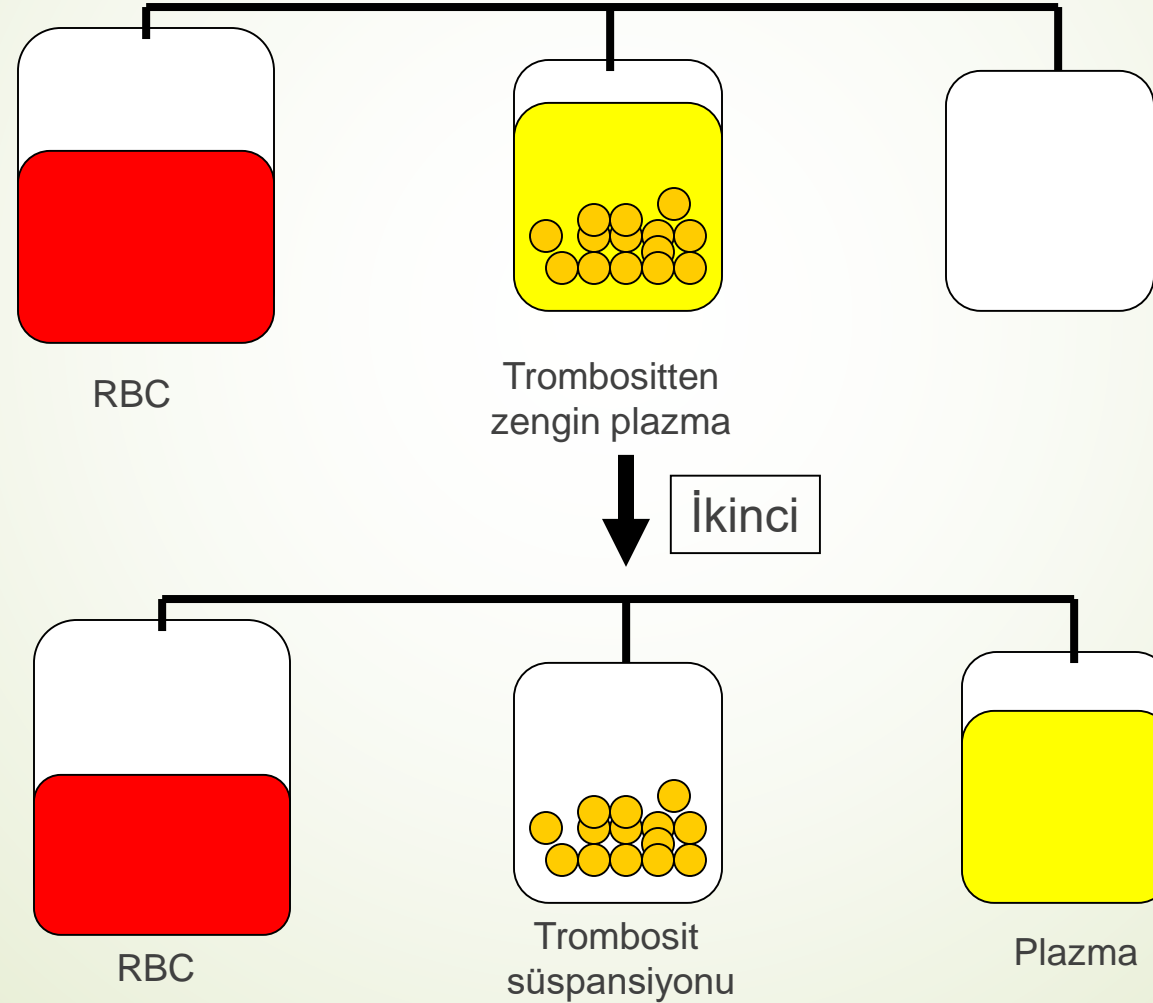
- IVIG (intravenöz immunglobulin)
- Koagülasyon faktörleri (Factor VIII, IX)
- Albumin
- Anti-D Ig
- Growth faktörler
- Antitrombin



Kan ürünleri ayrımı -ilk santrifüj-



Kan ürünleri ayrımı - ikinci santrifüj-



Tam kan

- RBC, WBC, trombosit ve plazma içerir
- ~450 ml (~ 250 ml plazma + ~ 200 ml RBC)
- Hct: % 36
- Saklama: 2 -6°C (35-42 gün)
- Endikasyonlar:
 - Massif kan kaybı/Travma/Exchange Transfüzyon
- İçerik:
 - **Citrate (C):** Antikoagölan
 - **Dekstrose (D):** Enerji kaynağı
 - **Adenine (A):** ATP kaynağı
 - **Phosphate (P):** ATP kaynağı



Eritrosit süspansiyonu

- Tam kandan plazmanın $\frac{3}{4}$ 'ü çıkarılır
- ~200 ml (yd için daha küçük hacimlerde olabilir)
- Hct: %70-80
- Saklama: Tam kan gibi
- PRBC:
 - Filtrelenmiş (Leukoreduced)
 - Işınlanmış (Irradiated)
 - Yıkanmış (Washed)



Trombosit süspansiyonu

- Trombosit süspansiyon tipleri:
 - Random (random-donor) TS : 40-70 ml, $5,5 \times 10^{10}$ trombosit
 - Aferez (single-donor) TS : 200-300 ml, 3×10^{11} trombosit (~5-6 ünite random TS)
- Saklama: 20-24 °C (5 gün) «shaken» içinde
- Lökosit ve sitokinler içerir

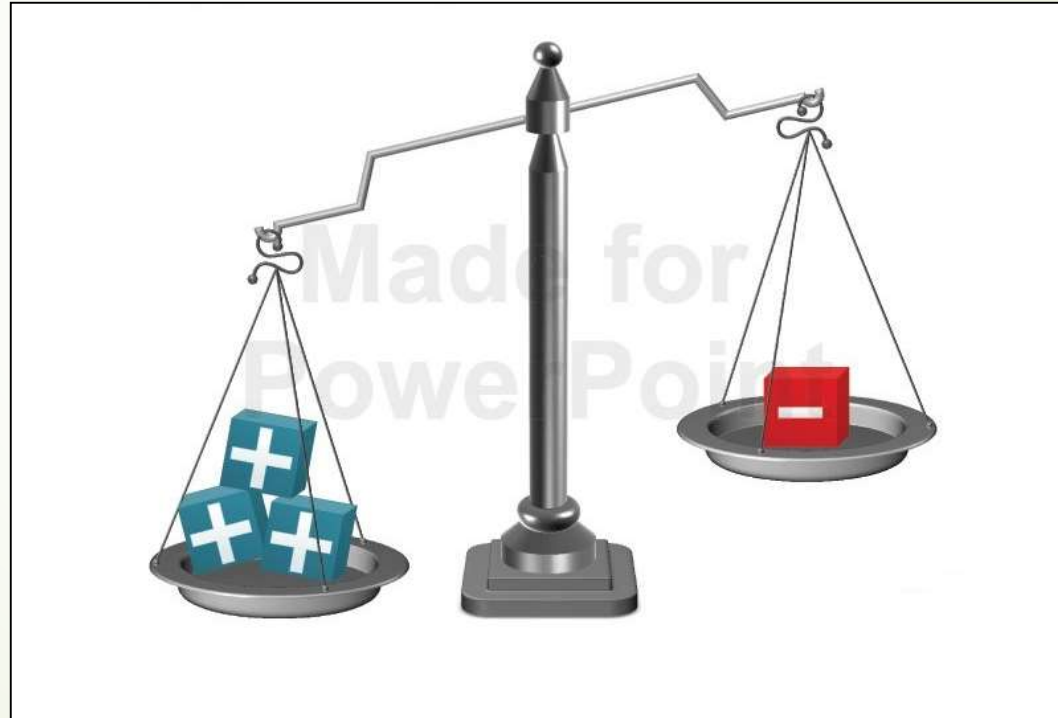


Taze donmuş plazma (TDP)

- Alındıktan sonra 8 saat içinde dondurulur
- İçerik:
 - Koagülasyon faktörleri (~1 unit/ml), plazma proteinleri
- Saklama: ≤ -18 °C (12 ay)
- Uygun şekilde çözölmeli (ben mari)



Transfüzyon kararı



Maliyniteli ocuklarda eritrosit transfüzyon ihtiyacı

- Kemik iliğinin maliyn hücreler tarafından infiltrasyonu
- Kemoterapötik ilaçlara bağı myelosupresyon
- İnflamasyon
- Kan kaybı: Trombositopeniye bağı veya iatrojenik
- Hemoliz

Eritrosit süspansiyonu

- Doz:
 - 10-20 ml/kg 4 saat (5 ml/kg/saat, maksimum hız: 150ml/saat)
- Derin anemisi (Hgb, <5 g/dl) olan olgularda:
 - 2 ml/kg/saat veya hemoglobine eşit ml/kg/ 4 saat
- 3 ml/kg ES hemoglobin değerini 1 g artırır



Çocuklarda eritrosit süspansiyonu transfüzyon rehberi

ÇOCUK VE ADÖLESAN

Akut kan kaybı (kan hacminin $> \% 25$ 'den fazlası)
Hemoglobin < 7 g/dL (Perioperatif dönemde)
Hemoglobin < 7 g/dL ve semptomatik kronik anemi
Hemoglobin < 7 g/dL ve kemik iliği yetmezliği
Hemoglobin < 12 g/dL ve ağır kardiyopulmoner hastalık

İNFAANT ≤ 4 ay

Hemoglobin < 7 g/dL ve semptomatik anemi
Hemoglobin < 10 g/dL ve orta derecede pulmoner hastalık
Hemoglobin < 10 g/dL ve preoperatif, major cerrahi
Hemoglobin < 12 g/dL ve ağır kardiyopulmoner hastalık

Eritrosit süspansiyonu: Endikasyonlar

- ▶ Hgb <7 g/dl: stabil olgular
- ▶ Hgb >7 g/dl: kardiyovasküler veya respiratuvar yetmezliği olan olgular
- ▶ HKHN olan stabil hastalarda <7 g/dl güvenlidir ve tx sayısını ve maliyeti azaltabilir
- ▶ Bazı merkezlerde HKHN yapılan veya RT alan (?) hastalarda sınır biraz daha yüksek tutulmakta
- ▶ İnvaziv prosedür planlananlarda hgb: 9-10 g/dl olması perioperatif kanamayı azaltabilir

Eritropoetin

- Belirgin toksisitesi yok
- Hemoglobini yükseltir: (1.5 g/dl)
- Tx ihtiyacını azaltır
- Hayat kalitesi artmaz?
- Maliyet-yarar (cost effective): Yayın yok (?)
- Overall survival üzerine etkisi: mortaliteyi artırır ??
- Tromboemboli riskini artırır?

Sonuç: Rutin kullanımını önermek için yeterli veri yok. Hatta kullanmamak daha uygun

HKHN yapılan hastalarda transfüzyon

- ▶ ABO uygunsuzluğunda
 - ▶ KH verilmesini takiben hemoliz olabilir
 - ▶ 7-14 gün sonra hemoliz olabilir (rezidüel veya transfüze edilen lenfositler tarafından üretilen antikorlara bağlı)
- ▶ RH uygunsuzluğunda (alıcı pozitif, donör negatif ise)
 - ▶ Gecikmiş hemoliz riski daha fazladır
- ▶ Transfüzyon için
 - ▶ ABO uygun grup seçilir
 - ▶ Vericinin kan grubuna dönüşüm tamamlanınca o grupta tx yapılır.
 - ▶ Rh uygunsuzluğunda: Rh negatif eritrosit ve trombosit verilir

ABO uyumsuz HKHN kategorileri

Major ABO uyumsuzluğu	Alıcının plazması donör eritrositleriyle uyumsuz anti-A, anti-B veya anti-A,B antikorları içerir (donör A grubu, alıcı O grubu)
Minör ABO uyumsuzluğu	Donör plazması alıcının eritrositleriyle uyumsuz anti-A, anti-B veya anti-A,B antikorları içerir (donör O grubu, alıcı A grubu)
İki taraflı ABO uyumsuzluğu	Donör ve alıcının plazmaları birbirlerinin eritrositlerine karşı anti-A, anti-B veya anti-A,B antikorları içerir (donör A grubu, alıcı B grubu)

- Majör uyumsuzlukta: eritrosit deplesyonu,
- Minör uyumsuzlukta: plazma deplesyonu ile hemoliz önlenemez
- PKHN de deplesyona gerek yok.

Erken post-tx dönemde transfüzyon için önerilen ABO grup seçimi

	Donör	Alıcı	Eritrosit	Trombosit	TDP
Major ABO uyumsuzluğu	A	O	O	A	A
	B	O	O	B	B
	AB	O	O	A	AB
	AB	A	A*	A	AB
	AB	B	B*	B	AB
Minör ABO uyumsuzluğu	O	A	O	A	A
	O	B	O	B	B
	O	AB	O	A	AB
	A	AB	A*	A	AB
	B	AB	B*	B	AB
İki taraflı ABO uyumsuzluğu	A	B	O	B	AB
	B	A	O	A	AB

*O grubu eritrositler de kullanılabilir

Maliyniteli ocuklarda trombositopeni nedenleri

- Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı azalmış üretim
- Artmıř tüketim (DIC, infeksiyon)
- Hipersplenizm, sekestrasyon (splenomegaliye bağlı)
- Masif transfüzyon
- Aşırı kanama

Trombosit süspansiyonu

- Doz:
 - < 15 kg: 10-20 ml/kg
 - > 15 kg: tek aferez TS (~300ml)
- Süre: 10-20 ml/kg/saat
- Artış:
 - Random TS 1Ü / 10 kg veya Aferez TS 1Ü / 50 kg: ortalama 40,000–50,000/mm³ artış
 - Random TS 1Ü /m²: 10 000/mm³ artış
 - Random TS 10 ml/kg: 50-100 000/mm³ artış
 - İnfantlarda 10 ml/kg: 30 000/mm³ artırır



Çocuklarda trombosit süspansiyonu transfüzyon rehberi

ÇOCUK VE ADÖLESAN

PLT sayısı $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ve kanama

PLT sayısı $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ve majör invaziv girişim

PLT sayısı $< 20\ 000/\text{mm}^3$ ve kemik iliği yetmezliği + hemorajik risk faktörü*

PLT sayısı $< 10\ 000/\text{mm}^3$ ve kemik iliği yetmezliği

PLT sayısı: herhangi, PLT disfonksiyonu + kanama veya invaziv girişim

İNFAANT ≤ 4 ay

PLT sayısı $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ve kanama veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

PLT sayısı $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ve invaziv girişim

PLT sayısı $< 20\ 000/\text{mm}^3$ ve klinik olarak stabil

PLT sayısı $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ve klinik olarak labil

PLT sayısı: herhangi, PLT disfonksiyonu + kanama veya invaziv girişim

*enfeksiyon, organ yetmezliği, pıhtılaşma bozukluğu, mukozal lezyonlar, GVHD, anemi

Profilaktik trombosit transfüzyonu

- ▶ Aktif çocuklarda, trombosit $<10\ 000/\text{mm}^3$: kolondan sızıntı tarzında kanamalar başlar
- ▶ Transfüzyon endikasyonları:
 - ▶ Semptomsuz stabil hastalar: $<5-10 \times 10^3/\text{mm}^3$
 - ▶ Ateşli stabil: $<10 \times 10^3/\text{mm}^3$
 - ▶ Ateşli-unstabil, mukozal kanama, ağır mukozit, DIC, antikoagülan tedavi, APL, lokal tm infiltrasyonuna bağlı kanama riski : $<20-40 \times 10^3/\text{mm}^3$
 - ▶ Yaygın mukozal kanama : $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$

İnvaziv prosedürler için gereken trombosit düzeyleri

- ▶ LP:
 - ▶ LP : 20 - 50 x 10³/mm³
 - ▶ Akut lösemi ilk LP : 50 - 100 x 10³/mm³
 - ▶ Akut lösemi LP : 10 x 10³/mm³
- ▶ Santral VK takılması : 50 x 10³/mm³
- ▶ Kİ aspirasyon-biyopsi : her durumda - 10 x 10³/mm³
- ▶ İM enjeksiyon : 20 - 30 x 10³/mm³
- ▶ Cerrahi : 50 x 10³/mm³
- ▶ Perkutan biyopsi, endoskopi : 50 x 10³/mm³
- ▶ Nörooftalmolojik cerrahi : 100 x 10³/mm³
- ▶ Ekstensiv tümör rezeksiyonu : 100 x 10³/mm³

-Cerrahi sonrası en az 3 gün süreyle trombosit sayısı bu sınırların üstünde tutulmalıdır-

İnvaziv prosedürler için gereken trombosit düzeyleri

- ▶ Aşağıdaki durumların varlığında bu sınır daha yukarı çekilebilir:
 - ▶ Ateş, infeksiyon, kritik hastalık
 - ▶ Kanama
 - ▶ APL
 - ▶ DIC
 - ▶ Hiperlökositoz
 - ▶ Yaygın mukozit
 - ▶ Diğer koagülasyon bozukluklarının varlığı
 - ▶ Amfoterisin B veya imatinib kullanımı (trombosit sayısını düşürebilirler)
 - ▶ Vasküler veya nekrotik tümörü olan hastalar

MSS tümörleri için:

(2c: sadece gözleme dayalı zayıf kanıt)

- <30 000:
 - VP şant veya Ommaya rezervuarı olan
 - Yoğun kemoterapi alanlar
 - Rezidüel tm olup kemo/radyoterapi alanlar
- <50 000:
 - İntrakraniyal kanama öyküsü olanlar
 - Antianjiyojenik tedavi alanlar
 - LP yapılacak olanlar
- <100 000: cerrahi uygulanacaklar

Granülosit transfüzyonu

- ABO, Rh, cross uygun olmalı. Işınlanmalı ve CMV seronegatif olmalı
- Maksimum etkinlik için 3 gün süreyle (ideal 5 gün) verilmeli
- Endikasyonlar:
 - Ağır nötropenisi (ANS<200) olan çocuklarda uygun antibiyotik tedavisine rağmen 48 saat veya daha fazla süre kültür pozitif kalan ağır bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar
 - 5-7 gün içinde ANS yükselmesi (>500) beklenmeyenler
 - Nötrofil fonksiyon bozukluğu (kronik granüloamatöz hastalık) olup ağır infeksiyonu olan çocuklar
- Riskler:
 - CMV infeksiyonu
 - GVHD, alloimmünizasyon ve trombosit direnci
 - Hemolitik reaksiyonlar
 - Respiratuvar distres (HLA ve nötrofil spesifik antijenlere karşı duyarlanmış hastalarda)

TDP



- Endikasyonlar:
 - Koagülasyon faktör eksikliği (kanamalı veya invaziv prosedür gereken hastalar)
(10-15 ml/kg: koagülasyon faktörlerinde %15-20 artış sağlar)
 - Warfarin kullanan ve kanaması-cerrahi girişim ihtiyacı olanlar
 - PT, aPTT uzun (>Nx1,5) ve invaziv girişim gerekenler
 - TTP
 - Exchange tx
- Doz: 10-20 ml/kg
- Süre: 10-20ml/kg/1-2 saat

Transfüzyon Riskleri



- Transfüzyon reaksiyonları
 - Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu
 - Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu
 - Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu
 - Allerjik reaksiyonlar
 - Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (Transfusion-related acute lung injury: TRALI)
- Alloimmünizasyon ve direnç
- İnfeksiyon bulaşı
- Graft versus host hastalığı (GVHD)

Transfüzyon reaksiyonları

TRANSFUSION REACTIONS:
(Occurs In The First 10-15 Min)
Or First 50cc of Blood

MILD

- Facial Flushing
- Hives / Rash

SEVERE

- ↑Anxiety
- Wheezing Dippnea
- ↓BP

Allergic

F **Febrile**

- Headache
- Tachycardia
- Tachypnea
- Fever
- Chills
- Anxiety

H **Hemolytic**

- Hemoglobinuria
- Chest Pain
- Apprehension
- Low Back Pain
- Chills
- Fever
- Tachycardia
- ↓ BP
- ↑ Resp Rate

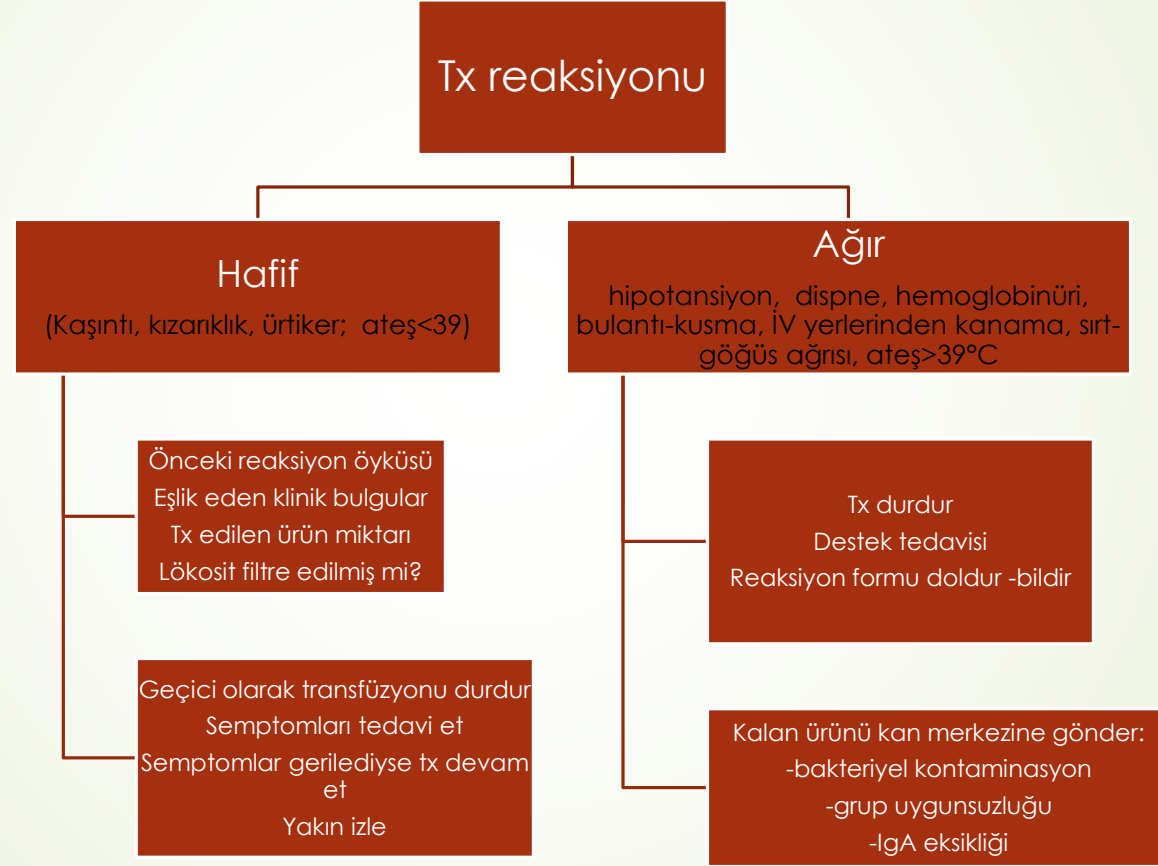
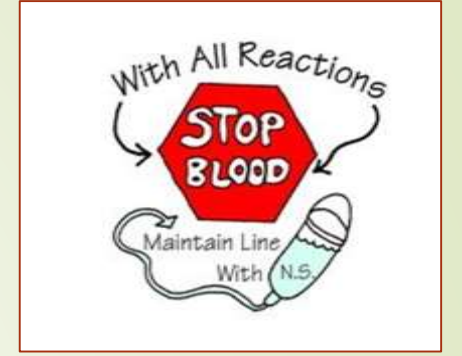
With All Reactions

STOP BLOOD

Maintain Line
With N.S.

©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

Tx reaksiyonlarında yaklaşım



Trombosit değerinde beklenen artış gözlenmez ise (Trombosit direnci)

- Tanım:
 - En az iki kez tekrarlanan random TS tx sonrası beklenen artışın sağlanamaması.
- Etiyoloji: (Non-immun, immun)
 - Ürünün taze olmaması
 - Ateş ve infeksiyon
 - Kanama
 - DIC
 - GVHD
 - VOD
 - Hepatosplenomegali-hipersplenizm
 - Kullanılan ilaçlar (Vankomisin, amfoterisin veya siprofloksasin)
 - Allo-oto antikor varlığı

Trombosit direnci: Tanı

- Post-transfüzyon trombosit artışı (PI)
- Trombosit düzelme yüzdesi
- Düzeltilmiş sayı artışı (CCI: corrected count increment)

$$\text{CCI: } \frac{(\text{posttransfüzyon trombosit sayısı} - \text{pretransfüzyon trombosit sayısı}/\mu\text{l}) \times (\text{BSA}/\text{m}^2)}{\text{transfüze edilen trombosit sayısı (x } 10^{11}\text{)}}$$

«transfüze edilen trombosit sayısı»:

- Random trombosit: 0.55×10^{11}
- Aferez trombosit: 3×10^{11}

Trombosit direnci: Tanı

- ▶ İki farklı transfüzyondan 1 saat sonra bakılan trombosit artışına göre:
CCI<5000
- ▶ Kabaca post-transfüzyon 1.saatteki artış <11000/mm³ ise (iki farklı transfüzyonda) CCI<5000 ile uyumludur.
- ▶ Klinik pratikte:
 - ▶ Transfüzyondan 1 veya 24 saat sonraki artış >10 000/mm³ ise tx başarılıdır
 - ▶ Transfüzyon sonrasında (10-60 dk) önceki değere göre artış yoksa, veya 24 saat sonraki artış <10 000/mm³ ise trombosit direnci düşünülmelidir
- ▶ Transfüzyondan 1 ve 24 saat sonra bakılan trombosit artışına göre:
 - ▶ 1.saat CCI<7500 ise alloimmünizasyon
 - ▶ 1.saat CCI>7500 ancak 24.saat<7500 ise nonimmün mekanizmalar daha ön plandadır.

Trombosit direnci düşünöldüğünde izlenecek prosedür

- ▶ Non-immün mekanizmalar değeriendirilmeli, tedavi edilmeli
- ▶ İmmün nedenler düşünölüyorsa:
 - ▶ Sadece klinik olarak önemli kanaması olanlarda transfüzyon
 - ▶ RBC tx gerektiren mukozal veya yumuşak doku kanamaları
 - ▶ Hemoptizi, hematemez, melena, gros hematüri, retinal kanama, MSS kanaması
 - ▶ Taze aferez ABO uygun trombosit süspansiyonu
 - ▶ HLA uygun TS
 - ▶ Cross uygun TS
 - ▶ Plazmaferez, plazma exchange?
 - ▶ IVIG (1 g/kg, transfüzyon öncesi)?
 - ▶ Kortikosteroid ??

Trombosit direncini önlemek için yapılması gerekenler

- Donör sayısını azaltmak
- Lökosit filtrasyonu
- İrradyasyon

Lökositi azaltılmış (leukodepleted) ürün

Genel ilke

Onkoloji hastalarında bütün hücresel kan ürünleri lökositli filtre edilmiş ve ışınlanmış olarak kullanılmalıdır

Lökositi azaltılmış (leukodepleted) ürün

- AABB: $<5 \times 10^6$ rezidüel lökosit/ 1 Ü RBC-aferez trombosit, 6 Ü random trombosit
- Depolama öncesi (alımdan hemen sonra veya 2 gün içinde)
- Depolama sonrası (kullanımdan önce)
 - Kan bankasında
 - Yatak başı
- Yatak başı lökofiltrasyonda bradikinin salınımına bağlı hipotansiyona dikkat



Lökositi azaltılmış ürün yararları

- Febril nonhemolitik tx reaksiyonlarını azaltır
- CMV geçişini azaltır
- Creutzfeldt–Jakob hastalığı riskini azaltır (teorik olarak)
- Alloimmünizasyon (trombosit direnci) insidansını azaltır
- *Tx ilişkili immunsupresyonu azaltır*
- *Tx ilişkili akut akciğer hasarını azaltır*
- *Parazitik, bakteriyel infeksiyon sıklığını azaltır*

CMV seronegatif ürün kullanma kriterleri

- KHN (seronegatif hasta ve seronegatif donör ise)
- İntrauterin tx (hepsi)
- Hamilelik sırasında (hasta seronegatif ise)
- Seronegatif donörden solid organ transplantı alan seronegatif hastalar

-HKHN yapılan hastalarda depolama öncesi lökofiltrasyon yeterli -

Işınlanmış (irradiated) ürünler

- Hücresel elemanları (eritrosit, trombosit, granülosit) içeren ürünler ışınlanır
- Doz: 25-30 Gy (maksimum 50 Gy)
- İrradyasyon sonrası bekleme süresi ES için 14-28 günü geçmemeli
- İrradyasyon sonrası plazma potasyum düzeyi daha çok artıyor

Işınlanmış ürün endikasyonları

- ▶ İntrauterin tx veya daha önce intrauterin tx alan yenidoğanlar
- ▶ Konjenital T lenfosit bozuklukları
- ▶ Akraba (birinci-ikinci derece) donörlerden yapılan tx
- ▶ Granülosit tx
- ▶ HKHN yapılanlar
 - ▶ Otolog: hazırlık rejiminden post-transplant 3-6 aya kadar
 - ▶ Allojenik: hazırlık rejiminde başlayıp GVHD profilaksisi boyunca
 - ▶ SCID: transplant sonrası 1 yıl süreyle, veya normal immun fonksiyonlar kazanılana kadar
 - ▶ Ki-PKH donörleri: 7 gün önceden itibaren ürün alınana kadar
- ▶ Hodgkin hastalığı (ömür boyu)
- ▶ Purin analogları (Fludarabine, cladribine, deoxycoformicjn) alemtuzumab (anti-CD52), anti-timosit globülin alanlar: sürekli

Işınlanmış ürün endikasyonları

- Göreceli:
 - Maliynite nedeniyle KT veya RT alanlar
 - Solid organ transplantasyonu yapılanlar
 - Düşük doğum ağırlıklı veya preterm infantlar
 - Exchange tx alan yenidoğanlar
- Akut lösemi ve solid tümör için KT alan çocuklara ışınlama gerekmez

Terminal dönemde transfüzyon ?



- Transfüzyonlar minimum düzeyde tutulmalı: Anemiye bağlı semptomları (aşırı halsizlik) azaltacak kadar ES, kanamaları (eğer hastayı rahatsız ediyorsa) kontrol edecek kadar TS.
- Kısıtlı ürünler (cross uygun veya HLA-uygun trombosit, granülosit, nadir bulunan kan grubu ES) kullanılmamalı.
- Zor bulunan ürünlerde öncelikle diğer hastalar tercih edilmeli. Rh (-) ürün sıkıntısı varsa bu hastalara geçici olarak Rh (+) ürün verilebilir.



Teşekkürler

