

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONLARI

- **Kan transfüzyonu** basit bir sıvı infüzyonu değil, **bir doku naklidir**, bu yüzden gereken önem gösterilmelidir.

AMAÇ

- Kan transfüzyonu uygulaması içinde yer alan ***anemi tedavisi*** ve ***hemostaza*** yönelik ürün kullanımında endikasyon, yan etki ve komplikasyon gibi konularda güncel bilgiyi hasta güvenliğini merkez alan yaklaşımla edinmek.

ÖĞRENİM HEDEFLERİ

- Bu dersin sonunda:
- Kan ürünlerinin transfüzyon endikasyonlarını sayabilmeli.
- Doku oksijenasyonu ve anemi-transfüzyonun bundaki yerini tanımlayabilmeli.
- Kan transfüzyonunun risk ve komplikasyonlarını sayabilmeli.
- Masif transfüzyonun tanımını yapabilmeli.

KAN GRUPLARI

- Eritrositler üzerinde saptanan yaklaşık 200 kan grubu antijeni tarafından belirlenen en önemli kan grubu sistemi halen kullandığımız ABO kan grubu sistemidir.
- A, B, O, antijenleri eritrosit membranı üzerinde genetik olarak belirlenmiştir. Kısmen lökosit, trombosit ve vücut sıvılarında da bulunurlar.
- İmmunglobülin yapısında olan ve organizmanın kendisinde olmayan antijene karşı oluşan antikorlar ise serumda bulunur.
- Antijenlerin oluşumu erken fetal dönemde tamamlanırken antikorların oluşması doğumdan sonra 6. ayı bulur.

- Eritrositlerde bulunan ve antijen karakteri gösteren Rh faktörü bir aglütinojendir. Eritrositler, Anti-Rhesus serumu ile aglütine olursa Rh Pozitif, olmazsa Rh negatif olarak değerlendirilir.
- Popülasyonun %85'i Rhesus faktörü taşır. Serolojik olarak saptanabilen beş çeşit Rhesus antijeni vardır. Bunlar D, C, c, E, e, olarak belirlenir. D taşıyıcıları Rh Pozitif' dir. Rh antijeni yabancı organizmada antikor oluşturur.

- Transfüzyon öncesi grup tayini, antikor taraması ve çapraz karşılaştırma testleri rutin olarak uygulanmalı ve olası yanlış transfüzyonun yol açacağı komplikasyonlardan korunma sağlanmalıdır.

- Acil durumlarda ise klinik tablonun izin verdiği zamana bağlı olarak uygunluk testlerinin bir kısmından vazgeçilir.
- Grup tayini ve kısmi çapraz karşılaştırma (makroskopik, 1-5 dakikada sonuç verir) ya da sadece grup tayini bazı durumlarda yeterli olabilir.
- **Kan gruba tayinine dahi vaktin olmadığı acil koşulda ise O Rh(-) transfüzyon yapılabilir.**

- O grubu vericilerinde antijen bulunmamakla birlikte bir kısmında yüksek titrede anti-A ve anti-B antikor bulunduğundan hemolitik reaksiyon tetiklenebilir.
- Bu yüzden *yıkanmış eritrosit süspansiyonu* daha güvenlidir.
- O Rh(-) transfüzyonu yapılmak zorunda kalınan ve transfüzyonun iki üniteden fazla miktarda yapıldığı durumlarda alıcıda anti-A ve anti-B antikor düzeyi yükseleceğinden gereği halinde transfüzyona O Rh(-) olarak devam edilmelidir.
- Anti-A ve anti-B antikor düzeyi güvenli sınırlara düşmeden hastanın kendi grubundan transfüzyon yapılmamalıdır.

KAN ÜRÜNLERİ

- **Eritrosit Süspansiyonu**
- Taze kanın plazması, hematokriti % 65-75 olana kadar santrifügasyonla ayrıştırılarak elde edilir.
- Eritrosit süspansiyonu (ES) ya koruyucu ilavesiyle ya da dondurulmak suretiyle saklanır.
- En sık kullanılan yöntem koruyucu solüsyon içinde ve soğukta saklamaktır.
- Kan ürünlerinin saklanması hücrelerin canlılık ve fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Depolanma hasarı adı verilen bu durum süreyle doğru orantılı olarak değişir.

Depolanma hasarı

- Depolanma hasarı *biyomekanik* ve *biyokimyasal* sonuçları bakımından incelenebilir. Biyomekanik hasardan anlaşılan eritrositlerin şekil değişikliği, deformasyon yeteneğinde azalma, yüzey/hacim oranı bozulması, agregasyon ve osmotik fragilite artışı ve intraselüler viskozite artışı olarak sıralanabilir.
- Tüm bu mekanik değişiklikler eritrosit akımını özellikle mikrosirkülasyon düzeyinde bozup oksijen transportunda olumsuz rol oynamaktadır. Biyomekanik şekil değişikliklerinde temel etken bekleyen kanda ATP azalmasıdır.

Saklanan kanda zamanla ortaya çıkan başlıca biyokimyasal değişiklikler ise şunlardır:

- **1- 2,3 DPG değişiklikleri:** 2,3 DPG hemoglobin-oksijen afinitesini düzenleyen molekül olarak bilinir ve depolanan kanda oluşan oksijen transport yeteneği azalmalarında 2,3 DPG'nin azalması sorumlu tutulur.
- Gerçekten de yaklaşık 2 hafta bekleyen kanda 2,3 DPG saptanamayacak düzeye iner ve bu durum Hb ile oksijenin aşırı ilgisine yol açarak oksijen sunumunu sekteye uğratar.

- **2- Elektrolit değişiklikleri:** Parçalananan eritrositlerden hücre dışına çıkması nedeni ile konserve edilen kanda potasyum düzeyi 20 mEq/l ye dek yükselebilir.
- **3- pH değişikliği:** Laktat ve piruvat eritrosit metabolizması sonucu artarak, pH' yı 6.7 ye kadar düşürebilir. Ayrıca devam eden metabolizma yüzünden PCO_2 200 mmHg ya kadar yükselir pH azalır.

- Lökositlerin ES içinde varlığı bir çok yan etkiden sorumlu olmaları nedeniyle bazı durumlarda istenmemektedir.
- Lökosit varlığına bağlı yan etkiler
 - immünomodülasyon,
 - HLA alloimünizasyonu ve
 - CMV geçişi olarak sıralanabilir.
- Lökositlerin ES içinden uzaklaştırılmaları için özel lökosit filtreleri gündeme gelmiştir.

- Akut hemorajik hastalarda organizma hesaplanan kan hacminin %30 kaybından sonrasını tolere edemezken, %70 e kadar eritrosit kaybını tolere edebilir.
- Bu nedenle kanamalı hastaların tedavisinde öncelikle volüm kayıpları (Kan volümününün %25-30 unun kaybı, Hemogloblin 7- 8 gr/dl, Hematokrit % 24 olana kadar) **kristalloidler ve plazma genişleticilerle yerine konmalı**, kanama hala devam ediyor ise kan transfüzyonuna başlanmalıdır.

- Kan kayıplarının yerine konmasında temel hedef tüm doku ve organların hayatiyetini ve fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli olan oksijen transportunun güvenli sınırlar içinde sürdürülebilmesini sağlamaktır.
- Aerobik hücre solunumunu sürmesi için bu gerekli koşuldur.
- Dokuya oksijen transportu kardiyak debi ile arteryel oksijen içeriğinin ürünüdür.

Doku Oksijen sunumu

- **$DO_2 = CO \times CaO_2$ (I)**
- $DO_2 =$ Dokuya sunulan oksijen miktarı (ml/dak), $CO =$ Kalp debisi (L/dak), $CaO_2 =$ Arter kanının oksijen içeriği (ml/100 ml kanda)
- **$CO = \text{Atım Hacmi} \times \text{Kalp atım Hızı}$ (II)**
- **$CaO_2 = (Hb \times 1.34 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0.003)$ (III)**

- Arter kanının oksijen içeriği kanda iki değişik formda (hemoglobine bağlı ve eriyik halde) taşınan oksijen miktarlarının toplamıdır. Normal fizyolojik koşullarda oksijen % 98 oranında hemoglobine bağlı olarak taşınır. Global olarak organizmada oksijen sunum/tüketim dengesine bakıldığında sunumun 800-1200 ml/dak tüketimin ise 200-300 ml/dak olduğu görülür.

- Bu da doku düzeyinde sunulanın %20-30'unun kullanıldığıнын yani 0.20-0.30'luk bir oksijen ekstraksiyon oranının (OER) var olduğunu gösterir.
- **OER = VO₂ / DO₂ (IV)**
- Normal koşullarda oksijen tüketimi sunumdan bağımsız olup DO₂'nin azalması VO₂'yi etkilemez.
- Sunumun azalması organizma tarafından OER artırılarak kompanse edilir. Bu kompensasyonun sınırı aşıldığında ise tüketim sunuma bağımlı hale gelir ve patolojik sunum/tüketim bağımlılığı adı verilen hücre düzeyinde oksijen kullanım bozukluğu (disoksi) ortaya çıkar.

- Hangi şart altında olursa olsun kan kaybı ya da anemi hemoglobin miktarı azalmasına dolayısıyla dokulara oksijen transportunun tehlikeye girmesine yol açacaktır.
- Böyle bir durum kronik bir süreçte ortaya çıkarsa organizma buna karşı kompensasyon amaçlı bazı düzenlemeler yapar.
- **Kalp atım hızının artırılması** bunun en önde gelenidir, ayrıca anemi sonucu oluşan hemodilüsyon periferik dolaşımın daha iyi olmasına ve DO_2 'nin sürdürülebilmesine katkı sağlayacaktır.

- Özetle, kan transfüzyonunda tedaviye başlama kriterleri kabaca hemoglobin miktarı üzerinden olmaktadır. Bilinen sağlık sorunu olmayanlarda normovolemi sağlanmak kaydıyla Hb miktarı 7 g/dl rahatlıkla tolere edilebilirken koroner arter hastalığı ve serebrovasküler yetersizliği olan hastalarda bu sınır 10g/dl olarak tanımlanmaktadır.

Trombosit Preparatları

- Ürün, tam kan donasyonu sonrası çoklu donörden veya tek donörden aferez yöntemiyle iki şekilde elde edilip kullanılabilir.
- Trombosit transfüzyonu kararı sadece trombosit sayısına bakarak değil, hastanın içinde bulunduğu klinik koşullar dikkate alınarak verilmelidir.
- Bu bakış açısıyla stabil hastada 10bin/mL transfüzyon için eşik değer kabul edilebilir. Profilaktik trombosit uygulamalarında ise; major cerrahi ve invaziv girişimler öncesi 50bin/mL, nörocerrahi için 100bin/mL değerleri hedeflenmelidir.
- Tedavinin etkinliği için **ABO uygunluğu** dikkate alınmalıdır.

Taze Dondurulmuş Plazma(TDP)

- Kan, alındıktan hemen sonra hızlı santrifügasyonla tüm hücrelerinden ayrılarak plazma -80°C de dondurulur ve -30°C de 5 yıl saklanabilir.
- Bir ünitesi 200-250 ml kadardır. TDP'da FV ve FVIII gibi labil olanlar da dahil pıhtılaşma faktörleri korunmuştur.
- **ABO kan grup uygunluğu** göz önünde bulundurularak kullanılır.
- 37°C yi geçmeyecek bir ısıda eritildikten sonra iki saat içinde kullanılmalıdır.
- Pıhtılaşma faktör eksikliklerinde, antitrombin eksikliği tedavisinde, masif transfüzyonda ve kumadin etkisini kaldırmak için kullanılır.
- **Plazma genişletici olarak kullanılmaları kesinlikle düşünülmemelidir.**

Pıhtılaşma Faktör Preparatları

- **Fibrinojen:** Liyofilize 1 gr.lık flakon şeklinde, 500-1000 ml tam kanın fibrinojenine eş değerde preparatı mevcuttur. Fibrinojen eksikliğinde (Plazma fibrinojen düzeyi %100 mg altında ise) 1-2 gr., ağır fibrinojen eksikliğinde (%50 mg altında) ise 6 gr.'a kadar uygulanabilir.
- **Faktör-VIII konsantresi:** Isı ile sterilize edilmiş, 250 ünitelik flakonlar şeklinde, plazmadan hazırlanmıştır. *Hemofili-A ya bağlı kanamaların* tedavisinde kullanılır. Ameliyat olması gereken hemofili-A hastalarında, F-VIII aktivitesi preoperatif dönemde % 80-100 e kadar yükseltilmeli; peroperatif ise en az %30 olmalıdır.
- **Kriyopresipitat:** Taze plazmadan elde edilerek dondurulur. Faktör-VIII ve fibrinojen içerir. Hemofili-A ve dissemine intravasküler koagülasyonda kullanılır.
- **Protrombin Kompleks Konsantresi:** Faktör-II-VII-IX-X içerir. Hemofili-B ve K vit. antagonistine bağlı kanamalarda kullanılır. Tromboz riski göz önünde bulundurulmalıdır.

TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

1- Akut hemolitik reaksiyon

- En önemli reaksiyon vericideki eritrosit yüzey antijenleriyle alıcı plazma antikörlerinin etkileşimiyle ortaya çıkar.
- 250'ye yakın eritrosit antijeni tanımlanmışsa da söz konusu hemolitik reaksiyon, **ABO veya Rhesus antijenleri** ile ilişkili olarak oluşur.
- Plazma antikörleri insanda doğal olarak ve ait olmadığı gruba karşı bulunmaktadır. En önemlileri anti-A ve anti-B olup IgM sınıfındadır.
- Verici ve alıcı arasında uygun olmayan kan transfüzyonu sonucu ortaya çıkan antijen-antikör kompleksi *kompleman fiksasyonu, intravasküler hemoliz* ve transfüze edilen kanın *tahribine* yol açar.

- Reaksiyonun şiddeti, alıcıdaki antikorun titresine bağlı olup yanlış verilen kanın miktarı çok az olsa da böylesi bir reaksiyonun başlamasından sorumlu olabilir.
- Hemoliz sonucu açığa çıkan hemoglobin plazmada haptoglobuline bağlanır ve RES de tutularak temizlenir.
- Plazmanın 100 ml'sindeki haptoglobulinin bağlama kapasitesi 100 mg hemoglobindir. Bu kapasite aşıldıktan sonra plazmada serbest hemoglobin artar ve idrarda görülmeye başlar.

Yanlış kan transfüzyonunda, gözden kaçırılmaması gereken ilk belirtiler şunlardır:

- Sıkıntı, huzursuzluk, bulantı, titreme, ateş, soğuk terleme, sırt ağrısı, transfüzyon yapılan venlerde yanma, göğüs ağrısı, baş ağrısı, takipne, taşikardi, hipotansiyon.
- Eğer kompleman aktivitesi sonucu vazodilatasyona yol açan etkili aminler ortaya çıkarsa şok tablosu da görülür.
- Hasta anestezi altında ise bu semptomlardan bir kısmı maskelenmiş olacağından yanlış kan transfüzyonu, hematüri, ameliyat alanında diffüz kanamalar, taşikardi ve hipotansiyonla kendini belli eder.

-

- ABO uygunsuz kan transfüzyonu şüphesinde veya tanısında transfüzyon hemen sona erdirilir, semptomatik hemodinamik-respiratuar destek sağlanır ve zorlu diürez, idrar miktarı 75-100 ml/saat olacak şekilde, uygulanır. Hastadan ve şüpheli kandan numune alınarak yeniden kontrol edilir.

2- Geç hemolitik reaksiyonlar

- Alıcı plazmasında mevcut antikorlar başlangıçta hemolize yol açabilecek miktarda olmamakla beraber, transfüzyonla verilen uygunsuz eritrositlere karşı antikor yapımı artar ve bir kaç gün sonra hemoliz görülür. Genellikle sub-grup uyuşmazlığı ve Rh uygunsuzluğu bu reaksiyona birer örnektir.

3- Allerjik reaksiyonlar

- Kanla beraber verilen yabancı proteinlere karşı gelişen IgE kaynaklı bir reaksiyondur. Belirtiler kaşıntıdan, anafilaksiye kadar değişebilmekle beraber çoğunlukla hafif seyreden bir reaksiyon olup antihistaminiklerle tedavi edilir. Transfüzyona verilen 30 dakikalık bir ara sonrası alıcı kardiyovasküler olarak stabil ise transfüzyona tekrar başlanır.

4- Ateşli reaksiyonlar

- Verici lökositlerine özel antijenlerin yol açtığı bir antijen-antikor reaksiyonudur.
- Alıcıda bulunan antikor verici lökosit antijenleriyle kompleks oluşturup IL1, IL6 ve TNF α gibi endojen pirojenlerin salgılanması uyarılır.
- Bu tür non-hemolitik febril reaksiyonlar verici lökositlerle kontamine olmuş trombosit süspansiyonu uygulaması sonrası da görülebilir.

5- Transfüzyona bağlı infeksiyon nakli

- **Bakteriyel kontaminasyonlar:** Kan bağışladığı anda asemptomatik olarak bir bakteriyemi geçirmekte olan alıcıdan alınan bakteriyel kontamine kanların transfüzyonu ile ortaya çıkar.
- Transfüzyon başladıktan çok kısa süre sonra titreme, ateş, karın ağrısı, ve hipotansiyon ile ortaya çıkar.
- Kanın saklandığı 4° ısıda çoğalabilen Gram(-) kontaminasyonlarda tüketim koagülopatisi ve böbrek yetersizliğine kadar varan ağır septik tablolar görülebilir.
- Oda ısısında üreme ve çoğalmanın kolay olduğu Gram (+) kontaminasyon ise trombosit süspansiyonu gibi oda ısısında saklanan ürünlerde daha sıktır.
- Solunum ve dolaşım desteği sağlanarak, geniş spektrumlu antibiyotikler ve kortikosteroidlerle tedavi yapılır. Alıcı kanlarında bakteriyel tarama testleri yapılmadığından klinikte transfüzyon uygulaması öncesi kullanılacak ürünün inspeksiyonu önemlidir. Bakteriyel kontamine ürün daha koyu renkte olması ve gaz kabarcıkları içermesiyle dikkat çekebilir.

- ***Viral bulaşma:*** Özellikle ve en çok hepatit-C, daha az olmak üzere Hepatit-B ve HIV kan ve kan ürünleri yolu ile bulaşırlar.
- Özellikle AIDS hastalığının tanınmasından sonra konuya ilişkin önlemler ve teknikler geliştirilmiştir.
- Günümüzde alınan kanlar rutin olarak Hepatit B, Hepatit C, HIV 1 ve 2, T lenfotrofik virus, sifilis ve CMV açısından taramaktadır.
- Ancak buna rağmen verici “pencere dönemi” diye adlandırılan infekte olduğu ancak sero-negatif olduğu dönemdeyse viral bulaşma söz konusu olmaktadır.

6-Transfüzyona bağlı immunodulasyon

- Yukarıda sözü edilen komplikasyonlar tehlikeli ancak göreceli olarak nadir görülen komplikasyonlardır. Oysa kan ürünleri transfüzyonu söz konusu olduğunda alıcıda görülen immün sistem değişiklikleri neredeyse % 20'ye varan sıklıkta ve değişik şiddette etkili olmaktadır.
- Özellikle peroperatif dönemde kan ürünü kullanımı immün modülasyonun iki önemli sonucu ile klinikte öne çıkmaktadır: **postoperatif enfeksiyon sıklığında** artış ve **kanser rekürrensinde görülen anlamlı yükseklik**.
- Transfüzyona bağlı immünmodülasyonun verici lökositleri ile ilişkili olarak HLA klas I ve klas II antijenlerinin yol açtığı bir süreç olduğu düşünülmektedir.
- Bu konuyla ilgili spesifik bir tedavi söz konusu olmayıp esas önemli olan **transfüzyon için eşik değer** ve **endikasyon belirlenmesinde** daha titiz davranarak perioperatif transfüzyon sıklığını azaltmak daha akıllı bir tutum gibi görünmektedir.

7-Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı(TRALI)

- TRALI, transfüzyona bağlı ölüm sebebi olarak en önde yer almasına rağmen gerçek anlamda sıklığı bilinmemekle birlikte transfüze edilen her 30-40bin hastada 1 ya da kullanılan her 70–80 bin ünite üründe 1 olarak düşünölmektedir.
- Tüm kan ürünlerinde potansiyel bir risk olmakla birlikte **plazma içeren** ürünler bu açıdan daha riskli kabul edilmektedir. Kabaca tüm TRALI olgularının yaklaşık yarısında TDP uygulaması sorumlu tutulmuştur.
- Geleneksel olarak TRALI'nin immün yolla geliştiğini açıklayan teori donör kanında bulunan lökosit antikorlarının alıcıdaki HLA ve HNA (human nötrofil alloantijen)'ya yönelik reaksiyonundan söz eder.
- Son zamanlarda ortaya konan alternatif mekanizma ise donör hücre membranından salgılanan reaktif lipid türevlerinin tetiklediği non-immün bir reaksiyondur.

- Klinik tablo transfüzyon başlangıcında 2-6 saat sonra başlayan bir ALI (Acute Lung Injury) tablosu olup diğer sebeplere bağlı (sepsis, travma, ventilatör bağlı ALI) ALI'den ayırt edilemediğinde tanı koymak her zaman sorunludur.
- Çoğunlukla çok ciddi bir reaksiyon söz konusudur ve %70 'e yakını yapay solunum gerektirir.
- Mortalite %10 civarındadır.

Masif transfüzyon

- Hesaplanan kan volümünün (erişkinde 70 ml/kg) tamamına eşit kan miktarının 24 saat içinde veya hesaplanan kan volümünün yarısına eşit kan miktarının 4–6 saat içinde transfüze edilmesidir.
- Masif transfüzyona bağlı olarak bir takım zararlı yan etkiler ortaya çıkar.

- **1- Hipotermi:** 4°C ısıda saklanan kanın yeterince ısıtılamadan hızla ve soğuk olarak verilmesine bağlıdır.
- Hipotermi karaciğer performansını azaltarak sitrat yıkımını azaltır, hipokalsemiyi artırır.
- Tüm enzimatik süreçleri olumsuz etkilediği gibi hemostatik mekanizmaları da baskılar ve kanama eğilimini artırır.
- Hipotermi oksihemoglobin disosiasyon eğrisini sola eğerek dokuya oksijen sunumunu daha kötü hale getirir.

- **2- Pıhtılaşma bozuklukları:** Masif transfüzyonla birlikte bir müddet sonra dolaşımda trombositler ve FV-FVIII gibi pıhtılaşma faktörleri kaybolur veya azalır.
- Bu nedenle oluşan *dilüsyonel* trombositopeni ve faktör eksikliklerine bağlı olarak pıhtılaşmada zorluklar ortaya çıkabilir.
- Devam etmekte olan kanamanın kendisi de “Dissemine İntravasküler Koagülasyon” (DIC) ve *tüketim* koagülopatisi yoluyla hemostatik işlevi bozar.

- **3- *Sitrat intoksikasyonu:*** Kanla beraber hastaya verilen sitrat alıcının kanında iyonize kalsiyumu bağlayarak etkisiz duruma getirir ve pıhtılaşmayı engeller.
- Kalsiyum ayrıca kas kontraktilesinde de önemli bir role sahiptir. Ancak karaciğerde sitratın hızla yıkılması sonucu kan kalsiyum düzeyi yeniden eski haline dönmekte ve anlamlı bir hipokalsemi oluşmamaktadır.
- Masif transfüzyon sırasında kanın verilmiş hızı belli bir düzeyin altında (Tahminen 18-30 ml/kg/saat) ve hastanın karaciğer fonksiyonları yerinde ise dışardan ilave kalsiyum vermek genellikle gerekmez.

- **4-Hiperpotasemi:** Raf ömrü uzamış kan ürünlerinde potasyum düzeyi yükselmiş olabilir.
- Normal koşullarda yüksek potasyum içerikli kan transfüzyonu sonrası Na-K ATPase pompası aracılığıyla hızla tekrar hücre içine alınır.
- Ancak hipotermik ve asidotik koşullar ortaya çıktığında söz konusu iyon pompası etkinliği azalırsa hiperkalemi ortaya çıkabilir.

- **5- *Asidoz*:** Her ünite ES 1-2 mmol asit yükü taşır. Asidin kaynağı antikoagülan olan sitrik asit ve depolanma sırasında devam eden metabolizma sonucu ortaya çıkan laktik asittir.
- Normal karaciğer fonksiyonları varlığında sitrat, hızla metabolize olarak bikarbonata çevrilir ve masif transfüzyon esasında metabolik alkaloz için bir risk durumudur.