

TALASEMİ TRANSFÜZYONUNDA PRENSİPLER

Prof. Dr. Duran Canatan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta Pediatrik Hematoloji B.D.
Talasemi Federasyonu Genel Başkanı
dcanatan@superonline.com

GİRİŞ

Talasemi sendromları, klinik ve genetik olarak sessiz taşıyıcıdan en ağır talasemi tipi arasında geniş bir yelpaze oluşturur. Talaseminin ilk tanımlandığı 1925 yılından 1960 lı yıllara kadar transfüzyon yapılamıyordu, dolayısı ile hastalar kaybediliyordu(1). 1960 lar dan sonra talasemi tedavisinde ki en can alıcı nokta düzenli kan transfüzyonu ile talasemi majorlu hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve kalitesinin artmasıdır(2). 1970 li yıllarda preHb değeri 9.5-10 gr/dl tutulan hipertransfüzyon rejimleri uygulanmaya başlandı(3). 1980 li yıllarda preHb değeri 11.5 gr/dl, Hkt %35 tutulan supertransfüzyon rejimleri uygulanmaya başlandı, etkinlikleri, demir yükleri ve yaşam kaliteleri açısından değerlendirmeler yapıldı(4-6).

Alfa ve beta talasemileri klinik olarak dört grupta inceleyebiliriz.

Alfa talasemiler

1. Sessiz taşıyıcı (alfa-talasemi-2): Tek gen delesyonu olan bu kişilerde tüm hematolojik parametreler normaldir, transfüzyon gereksinimleri yoktur.
2. Talasemi taşıyıcısı (alfa-talasemi-1): Çift gen delesyonu olan bu kişilerde hafif düzeyde anemi görülebilir. Transfüzyon gereksinimleri yoktur.
3. Talasemi İntermedia (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 ve yaşama sonuçlanırsa düzenli transfüzyon ile yaşam devam eder. Hb H Hidrops Fötalisten bebekler anemik doğar, transfüzyona bağlı olarak yaşamlarını sürdürebilirler. (Tablo 1)

Tablo 1: Alfa Talasemide Transfüzyon

TİP	KLİNİK	LABORATUVAR	TRANSFÜZYON
Sessiz Taşıyıcı	Normal	Normal	Yok
Taşıyıcı	Hafif	Bazan anemi	Yok
İntermedia	Hb H	Anemi	Ara sıra
Major	Hidrops Fötalis	Ağır anemi	İntrauterin veya Postnatal Transfüzyon

Beta talasemiler:

1. **Sessiz taşıyıcı:** Tüm hematolojik parametreleri normal, transfüzyon gereksinimleri yoktur.
2. **Talasemi taşıyıcısı:** Zaman zaman anemi tablosu görülebilir. Dominant tip te 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 orta 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 orta form olarak iki gruba ayrılır(7-9). (Tablo 2)

Tablo 2: Beta talasemide Transfüzyon

TİP	KLİNİK	LABORATUVAR	TRANSFÜZYON
Sessiz Taşıyıcı	Normal	Normal	Yok
1.Taşıyıcı 2.Dominant taşıyıcı	Hafif Orta	Normal Bazan anemi	Yok Ara sıra
İntermedia	Hafif- Orta	Anemi	Ara sıra
Major	Orta - Ağır	Ağır anemi	Düzenli Transfüzyon

Talasemide Transfüzyon amacı

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(7-10).

Talasemi majorda transfüzyon yapılmaz ise yaşam ortalama 7 yıl, yalnız transfüzyon ile ortalama 20 yıl, düzenli transfüzyon ve şelasyon ile normal yaşam sürer.

Transfüzyonda ne verelim

Talasemi majorlu hastalarda eksik olan eritrositlerdir, bu nedenle eksik olan yerine konmalıdır. Talasemili hastalar 7 günden daha eski eritrosit süspansiyonu almamalıdır. Beklemiş kanlarda 2-3 DPG düzeyi ve oksijen taşıma kapasitesi azalır (11).

Yıkılmış eritrosit süspansiyonu

Transfüze edilen kanda proteinlerin olması orta-ciddi allerjik reaksiyonlara neden olur. Santrifüj etme ile % 70 oranında tam kandan plazma ve proteinlerden temizlenebilir. Çoğu hastaya bu işlem gerekmemektedir. Eritrositler bir defa yıkandıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (10).

Lökositten fakir eritrosit süspansiyonu

Lökositlere bağlı istenmeyen yan etkilerin azaltılması için uluslararası kılavuzlar uyarınca Lökositler 1×10^6 hücre/eritrosit süspansiyonu az olmalıdır. Bu reaksiyonların nedeni olarak lökositler, onlardan salınan sitokinler sorumlu tutulmakta ve ateşe neden olmaktadır. Ek olarak lökositlerden arındırma ile normal kan bankacılığı pratiğinde taranılmayan lökositler tarafından taşınan enfeksiyon ajanları (yersinia enterokolitica, CMV, EBV, B19 ve HAV) uzaklaştırılmış olur(10).

Filtrasyon

Verici kanında ki lökositlerin uzaklaştırılmasının en iyi yolu kan torbalarına bağlanan özel filtrelerdir. Uluslararası kılavuzlar filtrasyonun kan alındıktan 4-8 saat sonraya ertelenmesini ve bu süreçte ürünün kan dolabında saklanmasını önermektedir. Filtrasyonda ki bu gecikme lökositlerden bazı maddelerin salınmasına ve özellikle yersinia enterokolitica gibi bakterilerin öldürülmesini sağlamaktadır. Filtrasyon kan bankasında yada hasta başında uygulanabilir. Bununla beraber yatak başı filtrasyon başarı ile lökositleri uzaklaştırır ancak kalite kontrol konusunda garanti verilemez (10).

Değişik lökosit ayırıştırma tekniklerinin etkinlikleri

- Dolapta bekletilip doğal olarak buffy coat ayırıştırılan kanda (1.2×10^9 lökosit/ünite) kalır.
- Santrifügasyon ile ayrılan eritrosit süspansiyonunda veya serum fizyolojik ile yıkanması ile kanda (1×10^7 lökosit/ünite) kalır.
- Yatak başında filtre edilen eritrosit süspansiyonunda (5×10^6 lökosit/ünite) kalır.
- Kan bankası laboratuvarında filtre edilen eritrosit süspansiyonunda (5×10^6 lökosit/ünite) kalır.
- Depolama öncesi filtre edilen eritrosit süspansiyonunda (1×10^6 lökosit/ünite) kalır (10).

Işınlanmış eritrosit süspansiyonu

Eritrosit süspansiyonunda kalmış olan lenfositlerin etkisiz hale getirilmesi için 25 GY gama ışını ile ışınlanmasıdır.

Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu

Eritrosit süspansiyonu içine %40 lık Gliserol eklenerek hazırlanır, -80C de 10 yıl saklanabilir, kullanılacağı zaman gliserol atılır, eritrosit kaybı %20 civarındadır, çok pahalı bir yöntemdir. Ülkemizde bu olanak yoktur.

İdeal olarak tüm talasemi hastalar depolama öncesi filtre edilmiş, tam uyumlu, antikoagulan ve besleyici maddeleri eklenmiş eritrosit süspansiyonları almalıdırlar. Ancak bazı hastalarda özel önlemler alınmalıdır.

1. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu; IgA eksikliği olan hastalarda transfüzyon öncesi yıkama işlemi gerekir.
2. Tam olarak çaprazlama yapılamayan nadir kan grubu antijenleri olan hastalarda dondurulmuş eritrositler temin edilmelidir.

3. Graft versus host hastalığını önleyebilmek için kemik iliği nakli uygulanmış yada uygulanması planlanan hastaların eritrositleri ışınlanmalıdır.

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 intermediaya yakın mutasyon olabilir, izlemek uygundur (6-9).

Önerilen transfüzyon şeması

Transfüzyon rejimleri hastanın hemoglobini transfüzyon öncesi 9-10gr/dl olacak şekilde hipertransfüzyon rejimleri veya 11-11.5 gr/dl olacak şekilde süpertransfüzyon rejimleri şeklinde olabilir. İlimli transfüzyon rejimi ile transfüzyon miktarı 143 ml/kg/yıl dan 104 ml/kg/yıl , ferritin değerleri ise 2448 den 1515 ng/dl düşüyor. Bunun sonucunda hastalarda; kemik iliğinde en az genişleme,normal büyüme ve artmış fiziksel aktivite,dalakta genişleme olmaması veya minimal olması beklenmektedir(12).

Transfüzyon rejimlerinin etkinliğini göstermede solubl transferin reseptörleri önemli göstergedir. Özellikle eritropoezisin baskılanmanıp baskılanmadığını göstermesi açısından önemlidir. İlimli rejimlerin supertransfüzyonlara göre farkı olmadığı yayınlanmıştır(13).

Yapılan çok merkezli çalışmalarda yaz aylarında hastaların transfüzyon öncesi Hb değerlerinin düşük bulunmasıdır. Nedeni hem hastaların hemodilüsyonları hemde kan bağışçılarının iklime bağlı Hb değerlerinin düşüklüğüdür (14-16).

Transfüzyon Miktarı

Hastaya verilecek miktar ve ne hızda verileceği hastanın yaşına, klinik durumuna, transfüze edilecek üründe ki koruyucu maddeye, vericinin hematokriti ve hedef hemoglobine göre belirlenir.

Transfüze edilecek olan eritrosit süspansiyonun 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. Kardiyomyopati yada Hb:5 gr/dl altında olan hastalarda eritrosit süspansiyonu 5 ml/kg verilmeli ayrıca transfüzyon sırasında 1-2 mg / kg Furosemid uygulanmalıdır.

Splenektomi yapılmamış hasta ortalama olarak her yıl kilogramı başına 180 ml , splenektomi yapılmış hastalar ise 133 ml saf eritrosit ihtiyacı duyarlar. Bir hastanın tam olarak ne kadar kan ihtiyacı olduğunu hesaplamak için değişik tablolar ve grafikler kullanılmaktadır(6-9).

Transfüzyon yeterliliğinin takibi:

Transfüzyon öncesi periferik yaymada her 100 BK sayısına karşılık çekirdekli eritrosit sayısı 5 altında ise, normal gelişme sağlanmış ise, yıllık kemik grafileri takibinde kemik iliği alanı genişlememiş ise transfüzyon uygulaması başarılıdır (8-9).

Transfüzyonda uygulamasının özeti:

1. Transfüzyon öncesi hasta kan grubu ve Rh subgrupları, Kell, Kidd ve Duffy gibi kan gruplarına mutlaka bakılmalıdır..
2. Çok sayıda transfüzyon almış hastalarda antikor taraması ve tanımlaması yapılmalıdır. İdeal olarak her transfüzyondan önce hastalar yeni antikorlar açısından test edilmelidir.
3. Pre ve post transfüzyon Hb ve Hematokrit mutlaka bakılmalı, ortalaması 12.5 gr/dl olacak şekilde transfüzyon düzenlenmelidir.
4. Hastanın durumuna göre 2 -6 hafta ara ile verilmelidir.
5. Transfüzyon hızı 2 saatte gidecek şekilde verilmelidir. Bakteriyel kontaminasyon açısından transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir, bu ılıman iklimler de daha önemlidir.
6. Transfüzyon Log4 filtreler ile yapılmalıdır.

Yıllık Transfüzyon izlemi: Her defasında verilen KK miktarı, her transfüzyon öncesi ve sonrası Hb düzeyi kayıt edilir. Hb değerinde dalağı alınmamış hastalarda 1g/dl/hafta, dalağı alınmış hastalarda ise 1.5 gr/dl/hafta düşme beklenir. Eğer hemoglobinin daha fazla bir hızla düşüyorsa şu nedenler araştırılmalıdır:

- Eritrositlere karşı alloimmunizasyon
- Hipersplenizm ve/veya Hepatomegali
- Kanın kalitesinde yetersizlik, eritrositlerin yaşam ömrü kısa, fonksiyonları daha etkin.
- Kanama (Örneğin: gastroentestinal sistemden)
- Enfeksiyona bağlı eritrosit yıkımının artması (Örneğin: Sıtma)

Ayrıca yıllık ortalama Hb düzeyi kayıt edilir, KK miktarı ml/kg hesaplanır, eğer 200 ml/kg/yıl aşmış ise nedeni araştırılmalıdır(10).

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

Talasemi transfüzyonunda yenilikler:

1. Neosit transfüzyonu: 1980li yıllardan beri genç eritrosit transfüzyon çalışmaları sürmektedir. Amaç total eritrosit kitlesini azaltmak ve Hb düzeyini uzun süreli korumaktır. Çalışmalarda transfüzyon aralığının %25 kadar uzadığı ve böylece demir yükünün de aynı oranda azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda aferez cihazları ile konsantre neosit elde etme olanakları araştırılmaktadır(17-18).
2. Exchange Transfüzyon: Son yıllarda orak hücreli anemide uygulanan otomatik aferez cihazları ile talasemi majorlu ve intermedialı hastalarda da uygulanmaya başlamıştır. Düzensiz transfüzyon alan veya transfüzyona bağımlı olmayan talasemi intermedialı hastalarda Hb değerlerini artırarak doku oksijenasyonunu artırmak ve Hb F düzeyini azaltmak amacı ile yapılmıştır. Exchange transfüzyon yapılan hastalarda transfüzyon aralığı 3-5 haftadan 6-8 haftaya uzamıştır. Hasta grubu iyi seçilerek uygulanmalıdır (19).

3. Aferez yöntemi ile 2Ü Eritrosit transfüzyonu: Hematokrit düzeyi %40 üzeri olan gönüllü donörlerden 2Ü eritrosit (400 ml) elde edilerek hastaya vermek mümkün olmaktadır. Bu yöntemle eritrosit kaybı olmadığı gibi gereksiz komponent tüketimi önlenmekte ve komponent ayırma işlemlerine göre daha ekonomik olmaktadır(20).
4. Yapay kan: Son yıllarda laboratuvar ortamında yapay Hb yapımları ve oksijen taşıyıcılar üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Nedeni ise özellikle askeri durumlarda çok miktarda kan gereksinimi, HIV ve benzeri virüs riski ve kan bağışçılarının yetersizliğidir. Yapay kanın avantajları; hazır olması, acil odalarında ve ambulanslarda kullanacak durumda bile hazır olması, virus bulaştırma riskinin olmaması, kan grubu tipinin olmaması ve hemen uygulanabilmesi ve alıcıda immün sistemi etkilememesidir. Bu amaçla hemoglobin kaynaklı ve perflorocarbon kaynaklı kan yerine geçen maddeler üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Hb kaynaklı olanların insan, hayvan veya rekombinant kaynaklı olanları vardır. Yüzeyi modifiye edilmiş Hb, cros-linked Hb ve polimerize Hb bunlara örnektir. (21-23).
5. Son yıllarda transfüzyon sıklığını azaltmak için Hb F indükleyici maddeler üzerine çalışmalar yapılmaktadır(24).Beyaz arpa suyunun yıllık kan tüketimini %25 civarında azalttığına dair yayınlar vardır(25).

KAYNAKLAR:

1. Weatherall DJ and Clegg JB: The thalassemia syndromes.(4th edition). Blackwell Scientific Publications. Oxford.2001; 287-357.
2. Wolman LJ: Transfusion therapy in Cooley's anemia.Growth and health as related long range hemoglobin level. Ann NY Acad Sci. 1964;119,736,
3. Piomelli S, Danoff SJ, Becker MH et al.:Prevention of bone malformations and cardiomegaly in Cooley's anemia early heypertransfusion regimen. Ann NY Acad Sci. 1969; 165, 427,
4. Fosburg MT and Nathan DG: Treatment of Cooley's anemia. Blood, 1990; 76 (3); 435-444,
5. Piomelli S: Management of thalassemia major. In: Roath S and Huisman THJ(eds): Current Views on thalassemia. Harwood Academic Publishers. Switzerland. 1992;137-147.
6. Borgna-Pignatti C.Cristofori G: Transfusion therapy of thalassemia.In(Eds:Bayık M, Canatan D, Politis C, Rossi U) Transfusion treatment of thalassemia and other chronic anemias. Proceedings of the ESTM/ITSS residential course. Antalya,20-25 April 2004; pp:129-131.
7. Aydınok Y, Yaprak I, Karakaş Z, Duru F: Talasemide konvansiyonel tedavi.(Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse MR, Üstündağ M) Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. 2. Baskı, Antalya, 2003; 83-116.
8. Canatan D. Talasemi ve transfüzyon. Türkiye Klinikleri 2005,1(3):28-32.
9. Canatan D: Talasemide Transfüzyon. Editör: Canatan D: 2. Uluslar arası Talasemi Yazokulu, KKTC,2002;181-186.
10. Canatan D. Aydınok Y (Editörler): Talasemi hakkında herşey. A. Eleftheriou: About Thalassemia. Antalya 2005; 22-35
11. Corraera A, Graziano JH, Seaman C, Piomelli S. Inappropriately low red cell 2,3-diphosphoglycerate and p50 in transfused beta-thalassemia. Blood. 1984 Apr;63(4):803-6.

12. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P : A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. 1997 Feb;37(2):135-40
13. Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, Barella S, Cao A, Galanello R: Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol*. 1995 Mar;89(3):473-8.
14. Borgna-Pignatti C, Ventola M, Friedman D, Cohen AR, Origina R, Galanello R, Lindeman R, Francis S, Reverberi R, Volpato S. Seasonal variation of pretransfusion hemoglobin levels in patients with thalassemia major, *Blood* 2006 ;107(1):355-7.
15. Lau P, Hansen M, Sererat M.:Influence of climate on donor deferrals. *Transfusion* 1988;28(6):559-62.
16. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Shapiro Y, Green MS. Seasonal changes in red blood cell parameters. *Br J Haematol*.1993;85(3):603-7.
17. Propper RD, Button LN, Nathan DG: New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood* 1980;55(1):55-60.
18. Collins AF, Dias GC, Haddad S, Talbot R, Herst R, Tyler BJ, Zuber E, Balnchette VS and Olivieri NF: Evaluation of a new neocyte transfusion preparation vs washed cell transfusion in patients with homozygous beta thalassemia. *Transfusion*. 1994; 34 : 517.
19. Berdoux VA, Kwan Yi, Sansotta ML: A study on the value of red cell exchange transfusion in transfusion dependent anemia. *Clin Lab Haematol*. 1986; 8:209.
20. Politis C: Transfusion policies in thalassemia: a need for continuous education without frontiers. In (Eds:Bayik M, Canatan D, Politis C Rossi U): *Transfusion treatment of thalassaemia and other chronic anaemias*. Antalya, 2004;3-11.
21. Kresie L: Artificial blood: an update on current red cell and platelet substitutes. *BUMC Proceedings* 2001;14:158161.
22. Spahn DR, Kocian R: Artificial O2 carriers:status in 2005. *Curr Pharm Des* 2005; 11(31):4099-114.
23. Lu XL: Development and challenge of modified hemoglobins as red cell substitutes. *Sheng Wu Gong Chang Xue Bae* 2006;22(1):7-18.
24. Rund D, Rachmilewitz E: β -Thalassemia. *N Eng J Med* 2005; 353:1135-46.
25. Marawaha RK, Bansal D, Kaur S, Trehan A. Wheat grass juice reduces transfusion requirement in patients with thalassemia major: a pilot study *Indian Pediatr*. 2004 Jul;41(7):716-20.