



Kan ve Kan Bileşenlerinin Genel Özellikleri

Dr. Fatih ALTINTAŞ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Çağdaş transfüzyon tıbbının en önemli ilkelerinden biri, tam kan yerine hastaya gerekli olan kan bileşenlerinin verilmesidir. Etkili bir kan transfüzyon tedavisi, kan bileşeni tedavisidir. Kan transfüzyon tedavisinin uygunluğu ve etkinliği, kullanılacak ürünün içeriğinin, yapısının ve yan etkilerinin bilinmesine bağlıdır. Bu yazıda, kan bileşenlerinin hazırlanması, optimal saklanma koşulları ile uygulamada dikkat edilecek noktalara değinilmektedir.

SUMMARY

GENERAL PROPERTIES OF BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

One of the major principles of modern transfusion medicine is transfusion of the blood components required by the patient instead of the whole blood. An effective blood transfusion therapy is the treatment of the blood components. The suitability and effectiveness of blood transfusion therapy depends on knowing the content and structure of the components, and their side-effects. In this review, preparation of blood components, optimal condition of storage and the key points of application are mentioned.

Çağdaş kan bankacılığında, temel kurallardan biri hastaya gereken kan bileşenlerinin nakledilmesidir. Amerika Birleşik Devletleri ile gelişmiş ülkelerde tam kan nadiren kullanılmaktadır. Etkili bir kan transfüzyon tedavisi, kan bileşeni tedavisidir. Kan bileşeni tedavisi, tam kan kullanımına göre daha etkin ve güvenli hemoterapi yapılmasını sağlar.

Bu nedenle toplanan tam kan bileşenlerine ayrılarak, her bileşen optimal koşullarda saklanmaktadır. Kan transfüzyon tedavisinin uygunluğu ve etkinliği kullanılacak ürünün içeriğinin, yapısının ve yan etkilerinin bilinmesine bağlıdır.

Kan ürünleri denilince, tam kandan hazırlanan kan bileşenleri ile plazmadan elde edilen ürünler akla gelmektedir. Kan bileşenleri tanımı eritrosit, trombosit ve lökosit süspansiyonları ile taze plazma ve kriyopresipitattır (Tablo 1). Tam kanın bileşenlerine ayrılması, bileşenlerin özgül ağırlıkları dikkate alınarak, belirli bir hızda ve sürede santrifüj edilmesi ilkesine dayanır. Eritrosit, trombosit veya plazma, aferez tekniği kullanılarak da toplanabilmektedir. Aferez tekniği ile tek bir transfüzyon için gerekli olan trombosit sayısı tek bir vericiden sağlanabilmektedir.

Tablo 1. Kan bileşenleri ve endikasyonları

Bileşen	Endikasyon
Eritrositler	Dokuların oksijenasyonu
Trombositler	Kanamamanın durdurulması veya önlenmesi
Taze donmuş plazma	Kanamamanın durdurulması
Kriyopresipitat	Kanamamanın durdurulması
Granülositler	Enfeksiyon tedavisi
Donmuş eritrositler	Nadir fenotipli kanın saklanması
Lökositleri azaltılmış eritrosit	Reaksiyonların ve belli hastalıkların önlenmesi

Plazmadan da birçok kan ürünü (koagülasyon faktör konsantreleri, immünglobulin ve plazma hacim genişleticileri) elde edilebilmektedir.

TAM KAN

Bir ünite tam kan yaklaşık olarak 450 mL (\pm 10) kan ve 63 mL antikoagülan+koruyucu içerir. Tam kanın yaklaşık olarak 200 mL'si eritrosit, 250 mL'si plazmadır. Hematokriti (Hct) ortalama % 36 - % 44 arasında değişir. Tam kanın eritrosit ve hemoglobin (Hb) içeriği değişken olup vericinin Hct'ine bağlıdır. Bununla beraber, Avrupa Konsili bir ünite kanın en az 45 gr Hb içermesi gerektiğini belirtmektedir (1). Tam kan toplandıktan sonra, eritrositlerin ATP kullanımını azaltmak ve canlılığını korumak için, sıcaklığı monitörize edilmiş bir dolapta 1° - 6° C'de saklanır. Tam kanın raf ömrü, nakilden 24 saat sonra eritrositlerin dolaşımdaki miktarına göre saptanır. Bu oran % 75 olmalıdır (2).

Tanım olarak 24 saatten daha kısa süre beklemiş tam



kana “taze tam kan” denir. Günümüzde tam kan nadiren kullanılmakta, asıl olarak kan ürünü ve bileşenlerinin elde edilmesinde kullanılmaktadır. Doğru kullanıldığında, kullanım oranı % 3-5 iken, ülkemizde bu oran % 90'nın üzerindedir (3).

Klinik kullanım

Kan kaybının hızlı ve masif olduğu travma ve cerrahi girişimlerde endikasyonu vardır. Tam kan, kan hacmi ile birlikte kanın O₂ taşıma kapasitesini artırır. Kan hacmi ile birlikte eritrosit kitlesinin artırılması gereken durumlarda verilmesi gereklidir. Böyle bir durumda, kolloid ozmotik basıncı artırarak, kan basıncını destekler. Ayrıca, farklı kan bileşenlerinin birlikte uygulanması sonucu, hastanın farklı vericilerin eritrosit ve plazmasını alması engellenmiş olur. Kanaması devam etmeyen erişkin bir insanda bir ünite tam kan Hct'yi % 3-4, hemoglobini 1 g/dL artırır.

Antikoagülan ve Koruyucu Sıvılar

Alınan kanın pıhtılaşması torbaya konulan antikoagülan madde ile, kan hücrelerinin metabolizmalarının devamlılığı ve eritrosit ömrünün uzatılabilmesi koruyucu sıvılarla sağlanmaktadır. I. ve II. Dünya savaşları sırasında Loutit JF ve Mollison PL (4) eritrositlerin korunması için günümüz koruyucu solüsyonlarının temelini oluşturan Acid, Citrate, Glucose (ACD) solüsyonunu geliştirdiler. Bu solüsyonlar, antikoagülasyon için sitrat, hücre metabolizmasının devamlılığı için glukoz ve tampon olarak fosfat içermektedir. Uygun antikoagülasyon için genellikle her 100 mL kan için 14 mL sitrat eklenmesi yeterlidir.

Günümüzde, çeşitli antikoagülan + koruyucu sıvı kombinasyonları ile eritrosit ömrünü uzatmak olasıdır. Adenin, NaCl, fosfat, bikarbonat, glukoz ve mannitol gibi çeşitli kombinasyonlar içeren koruyucu sıvılar bulunmaktadır. Ülkemizde en çok kullanılanı Citrate, Phosphate, Dextrose-Adenine (CPDA-1)'dir. Adenin eklenmesi ile kanın raf ömrü 35 güne ulaşır. Tam kanın eritrositleri Saline, Adenine, Glucose, Mannitol (SAG-M) içeren ayrı bir torbaya toplanabilmektedir.

Koruyucu sıvıların özelliğine göre kanın raf ömrü değişmektedir. Tam kanın raf ömrü CPD veya ACD (Acid, Phosphate, Dextrose) ile 21 gün, CPDA-1 ile 35 gün, SAG-M eklendiğinde 42 güne kadar uzamaktadır (5).

Saklamaya bağlı gelişen lezyonlar

Saklama sırasında “saklama lezyonları” olarak bilinen

çeşitli fiziksel ve biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkar (Tablo 2).

Tablo 2. Saklama sırasında oluşan biyokimyasal değişiklikler

Artanlar	Azalanlar
Laktat	ATP
Pirüvat	2,3 DPG
Amonyak	Hücre içi potasyum
Hücre içi sodyum	pH
Hücre zarı vezikülleri	
Plazma hemoglobini	

Bu değişiklikler eritrosit yaşı ile yakından ilgilidir. Yaşlı eritrositler saklanma sırasında canlılığını genç eritrositlere göre daha iyi korurlar. Tam kan yeni alındığında eritrosit, trombosit, lökosit, plazma proteinleri ve pıhtılaşma faktörlerini içerir. +4° C'de 48 saat saklanan tam kanda trombositler fonksiyonlarını tamamen kaybederler. Faktör V, VIII ve XI'in aktivitesi bekleme ile giderek azalır. Faktör V'in aktivitesi 5. günde % 80'e, 14. günde % 50'ye düşer. Faktör VIII düzeyi 1-2 gün içinde normalin % 50'sine, beş gün sonra ise normalin % 30'una düşer. Faktör XI düzeyi ise 7. gün normalin % 20'si kadardır. Lökositler de kısa bir süre içerisinde canlılıklarını yitirirler (6).

Eritrosit içerisinde bulunan, oksijenin hemoglobinden ayrılmasını kolaylaştırarak dokulara geçişini sağlayan 2,3- difosfogliserat (2,3 DPG) düzeyi saklama sırasında azalır. Adenin (CPDA-1) içeren antikoagülan + koruyucu solüsyon eritrosit ATP'sini artırırken, canlılığını da artırır. 35 günlük raf ömrünün sonunda, eritrosit korunması en az % 70'dir. Diğer taraftan adenin eklenmesi 2,3-DPG düzeyinin hızla düşmesine yol açar. Saklama süresinin 10. gününde 2-3-DPG kandan tamamen kaybolur. Bu da Hb'nin O₂'e afinitesini artırırken, O₂ taşıma kapasitesini azaltır. Fakat, transfüzyondan sonra 8 saat içinde % 50'si yenilenmektedir.

Eritrosit zarındaki Na⁺/K⁺ pompası +4C'de felç olur. Potasyum hücre dışına çıkarken, sodyum içine girer. CPDA-1 içinde 35 günlük saklama süresi sonunda K⁺ 78.5 mmol/L'ye ulaşır (1). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile yenidoğanlar bu düzeydeki K⁺'u tolere edemezler. Özellikle yenidoğanlara 7 günlükten az tam kan veya eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilmektedir.

ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Koruyucu sıvıya ve eritrositten uzaklaştırılan lökosit miktarına bağlı olarak, çeşitli şekillerde eritrosit süspansiyonu hazırlanabilir. Salin, adenin, fosfat, bikarbonat, glukoz ve mannitolden oluşan koruyucu sıvılar eritrositlerin canlılığını daha iyi korurlar. Tam



kan plazmasının 3/4'ünün alınması ile elde edilir. Antikoagülan + koruyucu içine alınan tam kan, santrifüj edilerek, eritrosit ve plazmasına ayrılır. Üstte kalan plazma bir ekstraktör ile ikinci torbaya aktarılır. Bir miktar plazma (60-90 mL) eritrosit süspansiyonu içinde bırakılarak, eritrosit metabolizması için yeterli miktarda besleyici ortam sağlanmış olur. Son Hct değeri % 80'den az olmalıdır.

Eritrositler, 1-6 °C'de, saklanabilir. Saklanma süresi, kullanılan antikoagülan+koruyucu solüsyona bağlı olarak, 21- 42 gün arasında değişir. Antikoagülan+koruyucu olarak CPDA-1 kullanıldığında, saklanma süresi 35 gündür.

Plazması tama yakın alınmış eritrositler üzerine SAG-M sıvısı da eklenebilir. Bu durumda, eritrosit süspansiyonunun Hct'i % 55 kadardır. Saklanma süresi +4°C'de 42 güne kadar uzar.

Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 300 mL'dir ve en az 154 mL eritrosit içerir. Yaklaşık Hct değeri % 60 kadardır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu, ortalama 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde Hb değerini 1 g/dL ve Hct'i ise % 3 oranında artırır (7).

Yenidoğanlarda kullanılmak üzere eritrosit süspansiyonları, "paedipack" denilen kapalı sistemler içinde dörde veya daha fazlasına bölünebilir. Böylece, yenidoğana daha az sayıda vericiden kan vermek olasıdır. Banka kanındaki yüksek K⁺ düzeyi ile ilgili çekinceler olmasına rağmen, saklanma süresinin sonundaki eritrosit süspansiyonun içerdiği K⁺ düzeyi yenidoğanın günlük K⁺ gereksiniminden daha azdır. Çeşitli çalışmalarda, düşük doğum ağırlıklı bebeklere saklanma süresi 5 günden az veya 35 günlük eritrosit süspansiyonu verildiğinde, serum K⁺ düzeylerinde transfüzyondan önce ve sonra fark bulunmamıştır (8).

Klinik kullanım

Eritrosit süspansiyonu, esasen semptomatik anemi ve klinik olarak önemli miktardaki kan kaybı halinde, dokulara oksijen sunumunu artırmak için kullanılır. Hücre içi oksijeni klinikte doğrudan ölçmek son derece zordur. Bu nedenle, eritrosit süspansiyonu gereksinimine, hastanın klinik durumu da göz önüne alınarak, hemoglobin (Hb) düzeyine göre karar verilir. Transfüzyon kararı verilirken, hastanın yaşı veya kardiyopulmoner yetersizlik gibi durumlar da dikkate alınmalıdır. Hacim genişletmeye gereksinimi olmayan hastalarda, özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda, tam kan yerine eritrosit süspansiyonu kullanılması daha uygundur. Vücut

fonksiyonlarının sağlanmasında kritik hemoglobin düzeyi 50 g/L'dir. Hemoglobin düzeyi 60 g/L'den az olan hastaların çoğunun eritrosit süspansiyonuna gereksinimi vardır.

Eritrosit süspansiyonu kullanımı ile ilgili Amerikan Anesteziyolojistleri Derneği tarafından yayınlanan rehber (9) göre:

- Hemoglobin düzeyi 100 g/L üzerinde ise eritrosit transfüzyonu nadiren yapılır. Hemoglobin düzeyi 60 g/L'den düşük ise hemen daima endikasyon vardır.
- Hemoglobin düzeyi 60-100 g/L arasında ise, yetersiz oksijenasyon komplikasyonuna yol açacak kişisel risk faktörleri dikkate alınmalıdır.
- Eğer mümkünse, eritrosit transfüzyonundan kaçınmak için kan kaybını en aza indirecek yöntemler (ameliyat öncesi otolog kan alınarak ameliyat sırasında verilmesi gibi) uygulanmalıdır.

Perioperatif dönemde, eritrosit süspansiyonu gereksinimini (ünite olarak) belirlemek için aşağıdaki basit formül uygulanabilir (10).

Gerekli ünite sayısı= Hemoglobin düzeyindeki tahmini düşme [Ameliyat öncesi Hb değeri Transfüzyon için Hb eşik değeri]

Yoğun kemoterapi alan hematolojik hastalığı olanlarda transfüzyon için eşik değer genellikle 80-100 g/L arasındadır.

Hematik tedaviye dirençli kronik anemilerde transfüzyon kararı, yine hastanın klinik bulgularına göre verilir (11).

Yenidoğanda eritrosit transfüzyonu endikasyonu

Ortak karara dayalı çeşitli rehberler bulunmaktadır. Birleşmiş Krallık Transfüzyon Tıbbi El Kitabı'ndan (12) alınan rehber Tablo 3'da gösterilmektedir.

Tablo 3. Yenidoğanda eritrosit transfüzyonu endikasyonları

Transfüzyon endikasyonu	Önerilen transfüzyon eşik değeri
İlk 24 saatte anemi	Hb<120 g/L
Bir hafta içinde kümülatif kan kaybı	10% kan hacmi kaybı
Yoğun bakıma alınan bebeklerde	Hb<120 g/L
Akut kan kaybı	10% kan hacmi kaybı
Kronik oksijen bağımlılığı	Hb<110 g/L
Geç anemi, stabil hasta	Hb<70 g/L



Uyarılar

Fazla miktarda eritrosit süspansiyonundan sonra da hacim yüklenmesi görülebilir. Filtre (170-260 m) kullanılarak tranfüzyon yapılmalıdır. CPD veya CPDA-1 içeren eritrosit süspansiyonlarının yüksek Hct değerleri nedeniyle viskoziteleri artmıştır; transfüzyon çok yavaş olabilir. Viskoziteyi azaltmak ve transfüzyon hızını artırmak için 50-100 mL izotonik sodyum klorür eklenebilir. Aşağıdaki durumlarda transfüzyon için kan ısıtıcıları kullanılmalıdır:

- Erişkin hastada transfüzyon hızı >50 mL/kg/saat
- Çocukta infüzyon hızı > 15 mL/kg/saat
- Kan değişimi yapılan çocuklar
- Soğuk aglütininleri 37°C'de aktif olan hastalar

Herhangi bir infüzyon sıvısı veya ilaç eritrosit süspansiyonuna (diğer kan bileşenleri de dahil) eklenmemelidir. Özellikle, dekstrozu sıvılar (% 5) eritrositlerin harabiyetine yol açabilir (1).

Dondurulmuş veya degliserolize eritrosit süspansiyonu

Normalde, nadir fenotipli eritrosit süspansiyonlarını veya gelecekte kullanılması planlanan otolog eritrosit süspansiyonlarını saklamak için eritrositler dondurulmaktadır. Eritrositlerin dondurulması kompleks ve pahalı işlemidir. Dondurma işlemi, eritme işleminden sonra eritrosit canlılığının sürdürülmesi açısından son derece dikkatle yapılmalıdır. İlk basamakta, dondurma işleminin hızı çok önemlidir. Dakikada 10°C'den daha yavaş soğutma sırasında, eritrosit dışındaki suyun, eritrosit içindeki sudan daha önce donması osmotik gradiente yol açarak, hücre içi sıvının hücre dışına kaçmasına ve dehidratasyona neden olmaktadır. Tersine hızlı soğutma sırasında ise, hücre içinde buz kristalleri oluşmaktadır (13).

Eritrositlerin dondurulmasında ikinci kritik nokta ise kriyoprotektif ajan kullanımudur. Penetran ve non-penetran olmak üzere iki tip kriyoprotektif ajan vardır. Gliserol ve dimetil sulfoksit (DMSO) eritrosit membranından geçerek hücre içine girebilen küçük moleküllü ajanlardır. Bu özellikleri ile koruyucu osmotik bariyer oluşturarak, hücresel dehidratasyonu önlerler. Yüksek konsantrasyonda kullanıldıklarında ise hücre içinde buz kristallerinin oluşmasını önledikleri gösterilmiştir (14). Genellikle % 40'luk gliserol kullanılmaktadır.

Hidroksi etil nişasta (HES) gibi penetre olmayan kriyoprotektif ajanlar büyük moleküllü oldukları için hücre içine giremezler; eritrosit canlılığını vitrifikasyonla

(camlaştırma) veya eritrosit dışında bir kabuk oluşturarak korurlar (15). Bu iki tip kriyoprotektif ajan arasında en çok, yüksek konsantrasyonlu gliserol kullanılmaktadır. Eritme işleminden sonra, kriyoprotektif ajanın uzaklaştırılması, ozmolariteyi azaltan sıvılar kullanılarak, bir seri yıkama işlemi ile sağlanmaktadır. Burada esas olan eritrositlerin hemolizinin önlenmesidir. Dondurma ve degliserolizasyon sırasında plazma, antikoagülan ve trombosit ve lökositlerin çoğu uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle, klinik olarak önemli miktarda anti IgA antikorlarına sahip IgA eksikliği olan hastalar ile plazma proteinlerine ciddi reaksiyon veren hastalarda kullanılabilir (16).

Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu

(1-3) 10^9 lökosit içeren eritrosit süspansiyonudur. Eritrosit süspansiyonu veya trombosit süspansiyonu transfüzyonuna bağlı tekrarlayan febril reaksiyon geçiren veya uzun süre hemoterapi uygulanacak hastalarda alloimmünizasyonu önlemek için eritrosit süspansiyonunun lökositlerden arındırılması gerekir (17). Kan transfüzyonu kanser rekürensine ve/veya ameliyat sonrası enfeksiyonu kolaylaştırabilen immünmodulator etkiye sahiptir. Günümüzde lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu kullanımı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde lökosit azaltılmış kan kullanımı %70'e ulaşmaktadır (18). Bu amaçla aşağıda belirtilen yöntemlerle lökositler uzaklaştırılabilir (6):

a. Lökosit filtreleri: Standart 170 mikronluk kan filtreleri lökositleri uzaklaştırmaz. Ancak, dördüncü kuşak lökosit filtreleri ile % 99.9 oranında lökositten arındırmak olasıdır. Filtrasyon işlemi stok öncesi kan merkezinde veya hasta başında yapılabilir. Yatak başı filtrasyonu ile standartlara uygun filtrasyon yapmak güçtür. Stok öncesi filtrasyon yapılan ürünler daha az sitokin içerdiği için nonhemolitik febril transfüzyon reaksiyonlarının görülme olasılığı azalır.

b. Santrifügasyon: Bu yöntemle lökositlerin yoğun olduğu tabaka (buffy coat) başka bir ortama alınır. Etkinliği %70-80 kadardır. Santrifügasyona 20-40 mikronluk filtreler eklendiğinde etkinlik % 90'a çıkar.

c. Eritrositlerin yıkanması

d. Eritrositleri dondurup çözdükten sonra yıkama

e. Eritrositlerin SAG-M'lü sıvılar içine toplanması. Lökositten arındırma işlemi sırasında lökositlerin yanında fibrin, trombosit ve eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan mikroagregatların da uzaklaştırılması sağlanır.



Yıkanmış eritrosit süspansiyonu

Otomatik özel hücre yıkacıları kullanılarak hazırlanır. 2000 mL'ye varan izotonik serumla 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek trombosit ve plazma proteinlerinin önemli bir kısmı ile lökositlerin çoğu uzaklaştırılır. Yıkanmış eritrosit süspansiyonları açık sistemlerde hazırlandığı için 24 saat içinde kullanılmalı; aksi halde ortadan kaldırılmalıdır. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu sadece, kontrol edilemeyen febril veya anafilaktik transfüzyon reaksiyonu olan hastalarda kullanılır. Paroksizmal nokturnal hemoglobüri olan hastalarda artık gerekli görülmemektedir (1).

TROMBOSİT SÜSPANSİYONU

Trombosit konsantreleri, tam kanın santrifüj edilmesi veya aferez yöntemiyle elde edilir. Bu iki yöntemle elde edilen trombosit ürünlerinin içerdiği trombosit sayısı oldukça farklıdır. (Tablo 4). Aferez yöntemiyle elde edilen trombosit ürünü, 5-6 ünite trombosit süspansiyonuna eşdeğerdir. "Bir ünite trombosit" terimi tek vericiden santrifüj yoluyla elde edilen trombosit süspansiyonunu ifade eder; ve bu sıklıkla "random donör" trombosit süspansiyonu olarak adlandırılır. Alındıktan sonra 20-24°C'nin altındaki sıcaklıkta 8 saatten fazla beklememiş tam kan santrifüj edilir. Santrifügasyonla trombositler iki şekilde hazırlanmaktadır: trombosit zengin plazma (PRP) yöntemi ve "buffy coat" yöntemi (19). PRP metodunda düşük devirde genellikle 2000 devirde 3 dakika santrifüj edilir. Eritrosit ve trombosit zengin plazma ayrılır. Trombosit zengin plazma daha yüksek devirde santrifüj edilerek plazma ile trombositler ayrılır. Elde edilen trombosit kümesinin saklama süresi boyunca, pH'yı 6.2'nin üzerinde tutmak için 50-70 mL otolog sitratlı plazma içinde süspansiyonu sağlanır (20). Trombosit ünitesi veya 1 ünite trombosit olarak tanımlanan bu süspansiyondur, ve $5.5 \cdot 10^{10}$ trombosit içermelidir. Bir ünite trombosit süspansiyonu 70 kg'lık bir erişkinde, trombosit sayısını yaklaşık 5000/ μ L artırır. Birer ünitelik trombosit süspansiyonlarının 6-8'inin biraraya getirilmesiyle (yetişkinler için bir terapötik doz) havuz trombosit süspansiyonları oluşturulur. (21, 22).

Tablo 4. Trombosit süspansiyonları ve içerikleri

İçerdiği ürünler	1 ünite trombosit	Aferez trombosit	Havuz (6 ünite) trombosit
Trombosit (en az)	$5.5 \cdot 10^{10}$	3.010^{11}	3.310^{11}
Lökosit	$7.5 \cdot 10^7$	1.010^{6-7}	510^8
Eritrosit	Değişken	Nadir	<5 mL
Hacim (mL)	200	50-70	300
HLA uygunluğu	Evet	Evet	Hayır

"Buffy coat" yönteminde tam kan başlangıçta yüksek

devirde santrifüj edilerek, trombositlerin büyük bir çoğunluğunu (% 85) ve lökositleri içeren peltemsi bir tabaka "buffy coat" oluşur. Eritrosit ve plazmadan ayrılan bu peltemsi tabaka düşük devirde santrifüj edilerek, trombosit konsantrisi elde edilir. Bu yöntemde 2. basamakta düşük devirli santrifügasyon yapılması, trombositlerin PRP yöntemiyle elde edilenlere göre daha iyi fonksiyon göreceğini düşündürmektedir (23).

Aferez trombosit süspansiyonu: Aferezle tek bir vericiden daha büyük miktarlarda trombosit toplanabilmektedir. Bunun için yaklaşık 1.5-2 saatlik süre boyunca, 4000-5000 mL verici kanı özel cihazlarda santrifüj edilir. Trombositler özel torbalarda toplanırken, eş zamanlı olarak diğer kan bileşenleri vericiye geri verilir. Her bir süspansiyon yaklaşık 200 mL kadardır. Aferez trombosit süspansiyonu en az 3.010^{11} trombosit içermelidir. Elde edilen üründeki trombosit sayısı verici kanındaki trombosit sayısına, işlenen kan hacmine ve aferez cihazının etkinliğine bağlıdır. Aferez trombosit süspansiyonunun bir ünitesi 70 kg'lık bir erişkinde trombosit sayısını 30-60 000/ μ L artırır.

Aferez trombosit süspansiyonu daha az lökosit içerdiği için febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu görülmesi daha azdır. Daha az sayıda verici gerektirdiği için transfüzyonla enfeksiyon bulaşma olasılığı daha azdır. Havuzlama yapılmadığı için bakteri bulaşma tehlikesi düşüktür. Ancak, yüksek maliyet ve verici sağlanmasındaki güçlükler dezavantaj oluşturur.

Saklanma koşulları ve süresi

1960'lara kadar trombosit kullanımı oldukça sınırlıydı. Nedeni ise, trombosit toplama yöntemlerinin gelişmemiş olması ve etkinliklerinin uzun süre korunamamasıydı (24). 1960'ların sonlarında yayınlanan Murphy S ve ark.nın (25) çalışması ile oda sıcaklığında trombositlerin 96 saate kadar klinik açıdan etkin olduğu gösterilmiştir. Raf ömrü, hazırlandıktan itibaren 20-24°C'de 5 gündür. Transfüzyondan sonra tamamen canlılıklarını korurlar. Trombositlerin kalitesi saklanma koşullarından son derece etkilenir. Uygun olmayan koşullarda saklanma trombosit morfolojisinde degradasyona yol açabilir.

Optimal saklanma koşulları:

1. Ortam sıcaklığı; 20-24°C arasında sürdürülmelidir.
2. Çalkalama (Ajitasyon): Agregasyonu önlemek için özel cihazlarla sürekli olarak, hafifçe yatay doğrultuda çalkalanmalıdır (26).
3. Antikoagülan + koruyucu sıvı: Trombosit



metabolizması için uygun antikoagülan-koruyucu sıvı eklenmelidir. CPDA-1'in ACD'ye göre daha iyi koruma sağladığı bilinmektedir.

4. Uygun saklama torbaları: Saklama torbalarının yapısı, hacmi ve yüzey alanı CO₂'in dışarı geçişini, O₂'nin süspansiyon içine girişini etkiler (22).

5. pH'yı 6.2 veya üstünde tutmak için yeterli miktarda (50 mL) plazma içermelidir.

Yukarıda sayılan tüm koşullar bir araya geldiğinde, trombositler 7 güne kadar korunabilir. Ancak, bu süre içinde bakteriyel bulaşma bildirildiği için, günümüzde saklanma süresi 5 güne indirilmiştir (27).

Trombositler dondurularak da saklanabilir. Kriyoprotektif olarak dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılır. Hızlı eritmeden sonra trombositlerin canlılık oranı %50'ye düşer. Pahalı ve etkinliği az olan bir yöntem olduğundan, pratikte sık uygulanmamaktadır.

Klinik kullanım

Trombosit transfüzyonu, trombositopenik veya trombosit fonksiyonları bozuk hastalardaki kanamaların tedavisi ve önlenmesinde gereklidir. Önerilen tedavi edici ve profilaktik transfüzyon tetikleyicisi, trombosit sayısıdır. Klinik risk faktörleri ve kanamanın büyüklüğü "ne zaman" ve "ne kadar" transfüzyon yapılacağı kararını etkiler. Tedavi edici trombosit transfüzyonu endikasyonu ile ilgili, klinik çalışmalara dayalı kanıt oldukça azdır. Önerilerin büyük bir çoğunluğu gözleme ve ortak karara dayanır. Bunun aksine, hematolojik ve onkolojik hastalardaki profilaktik trombosit desteği için farklı transfüzyon eşik değerlerini araştıran birkaç randomize klinik çalışma vardır (28). Trombosit süspansiyonları profilaktik olarak, hematolojik kanserler ile kemik iliği hastalığı olan hastalardaki kanamanın önlenmesinde kullanılır. İdyopatik trombositopenik purpurada (ITP) trombosit transfüzyonu gereksiz olup, trombotik trombositopenik purpurada (TTP) kontrendikedir. Yakın zamanda, trombosit transfüzyonu ile ilgili birkaç rehber yayınlanmıştır. Bunlardan biri 1996'da Amerikan Anesteziyolojistleri Derneği tarafından çıkarılan rehberdir (Tablo 5) (9). Yenidoğan ve bebeklerde trombosit süspansiyonu kullanımı ile ilgili kriterler (12) ise şunlardır:

- Hematolojik kanserli veya kemik iliği hastalığı olan çocuklarda başka risk faktörü yoksa, trombosit süspansiyonu kullanımı için eşik değer: 2010⁹ /L
- Sepsis, başka nedenli koagülopati ve lokal tümör infiltrasyonuna bağlı kanama olması halinde, trombosit süspansiyonu kullanımı için eşik değer: 3010⁹ /L
- Neonatal alloimmün trombositopenisi olan bebeklerde

kanama olmasa bile, eşik değer 3010⁹ /L'dir.

- Santral ven kateteri veya lomber ponksiyon öncesi eşik değer 5010⁹ /L olmalıdır.
- Kafaiçi kanamalarda veya diğer yaşamı tehdit eden kanamalarda trombosit sayısı 10010⁹ /L'nin üstünde tutulmalıdır.

Tablo 5. Trombosit süspansiyonu kullanım rehberi (9)

Profilaktik trombosit transfüzyonunu endikasyonları: Etkisiz veya nadir uygulama

- Trombosit yıkımının artmasına bağlı trombositopeni (otoimmün trombositopeni)
- Trombosit üretiminin azalmasına bağlı trombositopenik cerrahi hastalarında trombosit sayısı >10010⁹ /L Profilaktik trombosit transfüzyonu endikasyonları
- Cerrahi hastalarda, trombosit yapımındaki azalmaya bağlı trombositopenide: trombosit sayısı < 5010⁹ /L
- Trombosit sayısı 50-10010⁹/L arasında ise, karar kanama riskine göre verilir.

Terapötik endikasyonlar:

- Mikrovasküler kanaması olan cerrahi ve obstetrik hastalarda:
- Trombosit sayısı < 5010⁹ /L
- Trombosit sayısı > 10010⁹ /L ise nadiren transfüzyon gerekli
- Mikrovasküler kanama ve bilinen trombosit disfonksiyonu varsa, trombosit sayısı yeterli görünse bile trombosit transfüzyonu yapılabilir.

Doz

- Öneri yok. Ancak, 1 ünite trombosit süspansiyonu, trombosit sayısını erişkinde 5-1010⁹ /L artırır. Buna göre, genel terapötik doz her 10 kg için 1 ünite dir.

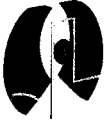
Uyarılar

Trombositler ABO antijeni taşıdıkları için hasta plazmasına uygun ABO grubu vericiden hazırlanmalıdır. Transfüzyondan önce ürün gözle incelenmelidir. İncelemeyle eritrositler görülüyorsa, uygunluk testi yapmaya gerek yoktur. Trombositler filtreden geçirilerek verilmelidir. Aşırı trombosit agregasyonu bulunan ürünler transfüzyon amacıyla kullanılmamalıdır.

PLAZMA

Taze donmuş plazma

Koagülasyon faktörlerinin yerine konması için birçok plazma ürünü kullanılabilir. Taze donmuş plazma (FFP), vericinin tekrar test edildiği plazma (DR), sıvı plazma (LP), solvent deterjanla muamele edilmiş plazma (LP) gibi. Taze donmuş plazma en çok kullanılan üründür. Taze donmuş plazma, tek verici kanından santrifüj yoluyla veya aferez yöntemiyle toplanan plazmadan elde edilir. Antikoagülanlı tam kan, alındıktan hemen sonra veya 1-6°C'de bekletilip, en geç 6-8 saat içinde (18 saatten fazla bekletilmemeli) santrifüj edilmelidir. Santrifüj sonrası çöken şekilli elemanların üzerinde kalan bölüm taze plazmadır. Bütün koagülasyon faktörlerini, globulin ve albümin içerir (6). Dondurma işlemi -30°C'nin altında 1 saatte tamamlanır. -30°C veya altındaki sıcaklıkta 12 ay saklanabilir. -18°C ile -25°C arasında ise 3 ay



saklanabilir. Vericiler arasındaki bireysel farklılıktan dolayı koagülasyon faktörlerinin içeriği değişkendir. Ancak, eridikten sonra pıhtılaşma faktörleri ve inhibitörlerinin aktivitesi, verici plazmasındaki orijinal aktivitenin en az % 70'i olmalıdır (1). Doğru şekilde saklandığı takdirde, pıhtılaşma faktörlerine ek olarak fibrinolitik enzimleri, antitrombin III, protein S, protein C, α_2 -makroglobulin ve α_2 -antiplazmin gibi inhibitörleri de içerir. Eritilir eritilmez hastaya verilmeli; tekrar dondurulmamalıdır.

Vericinin tekrar test edildiği plazma (LP), enfeksiyon bulaşma riskinin en az olduğu plazma tipidir. Alınan plazma verici tekrar kan bağışi için gelinceye kadar en az 112 gün bekletilir. Bu kez de testleri negatif çıkarsa, ilk elde edilen LP transfüzyon için kullanılır (29). Hepatit B, Hepatit C, HIV 1 ve 2 gibi lipid zarflı virüsleri inaktive etmek için plazma, solvent/deterjanla muamele edilerek, LP hazırlanır. Parvovirüsler gibi lipid zarflı olmayan virüsler bu yöntemle inaktive olmazlar.

Taze donmuş plazma endikasyonları:

- Spesifik veya kombine faktör konsantrasyonlarının bulunmadığı tek koagülasyon faktör eksikliklerinde,
- Çoklu faktör eksikliklerinde,
- Warfarin etkisinin giderilmesinde,
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP) hastalarında plazma değişim tedavisinde,
- Masif transfüzyonda,
- Protrombin (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) yüksek olduğu mikrovasküler kanamaların düzeltilmesinde kullanılır.
- Taze donmuş plazma, hacim genişletici veya besin kaynağı olarak kullanılmamalıdır (30).

Taze donmuş plazma için başlangıç terapötik doz 10-15 ml/kg'dır. Sonraki infüzyonlar, hastanın koagülasyon durumunu gösteren laboratuvar sonuçlarına göre yapılmalıdır.

Hazırlanma aşamasında içinde az miktarda da olsa eritrosit bulunabileceği için ABO uyumlu taze donmuş plazma kullanılmalıdır.

Taze donmuş plazma kullanımı ile ilgili riskler:

- Plazma transfüzyonu ile sitomegalovirüs (CMV) ve insan T hücre lösemi virüsü (HTLV) bulaştırılmaz; fakat diğer enfeksiyonların bulaşma riski, diğer kan ürünlerinde olduğu gibidir.
- Taze donmuş plazma, büyük olasılıkla transfüzyona bağlı akut akciğer hasarından (TRALI) sorumludur.
- Protein içeriğine bağlı hacim yüklenmesi tehlikesi taşır.
- Hızlı infüzyona bağlı anafilaktik reaksiyon
- % 1-3 oranında ürtiker

Kriyopresipitat

Bir ünite taze donmuş plazma +2°C ile +6°C arasındaki sıcaklıkta uzun sürede (12 saat) eritildikten sonra, aynı sıcaklıkta tekrar santifüj edilir. Üstte kalan kısım atılır. Kalan 10-15 mL plazma ile torbaya yapışık peltemsi kısma "kriyopresipitat" denir. Hemen dondurularak saklanır. Saklama süresi TDP üzerindeki son kullanma tarihine kadardır. Kullanılacağı zaman, 37 °C'de çözdürülür; en geç 6-8 saat içerisinde kullanılır. Her bir ünite en azından 70 IU Faktör VIII, 200-250 mg fibrinojen, orijinalinin %50'si kadar faktör von Willebrand Faktör (vWF) ve %25'i kadar Faktör XII içermelidir. İçerdiği faktör VIII miktarını etkileyen çeşitli etkenler vardır. Bunlar, vericinin kan grubu (A grubunda O grubundan daha yüksek), kullanılan antikoagülan çeşidi (CPD'de ACD'ye göre daha yüksek), dondurulduğu sıradaki plazma yaşı ve taze donmuş plazmayı eritme hızıdır (31).

Kriyopresipitat, esasen DIC ve ileri karaciğer hastalığında ortaya çıkan hipofibrinojenmi tedavisinde ve fibrinolitik ilaçların etkisinin giderilmesinde kullanılır. Genel olarak 1.0 g/L plazma fibrinojen düzeyi, hemostaz için yeterli kabul edilmektedir. Ampirik olarak, vücut ağırlığının her 5 kg'ı için bir torba kriyopresipitat verilir (1).

GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU

Tam kandan santrifüj veya aferez yöntemiyle hazırlanır. Aferez yöntemiyle alınan kan santrifüj edilerek, dansiteye göre üç tabakaya ayrılır. Lökosit içeren tabaka alınıp, eritrosit ve plazma vericiye tekrar verilir (32). Test edilen ürün, % 75'inde en az 1.010^{10} granülosit içermelidir (33). Sağlıklı vericilerden yeterli sayıda hücre toplanmasını genç eritrositler ve lenfositlerle, granülositlerin dansitelerinin yakın olması ve dolaşımdaki granülosit sayısının azlığı engeller. Verici granülosit sayısı kan alınmadan önce glukokortikoid verilerek artırılabilir. Son zamanlarda glukokortikoid yerine granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) kullanılmaktadır. Granülosit süspansiyonu hazırlanması pahalı bir işlemdir. Süspansiyon hemen ışınlanıp ardından kısa sürede, 24 saat içinde, hastaya verilmelidir. Yan etkisi fazla olduğundan, uzun yıllar kullanımı sınırlı olmuştur. Günümüzde özellikle yenidoğan ve hematolojik-onkolojik kanserli hastaların nötropenik ateş tedavisinde ve antibiyotiklere yanıt vermeyen sepsisli hastalarda önem kazanmaya başlamıştır. İnfüzyona başlandığı zaman, 7 güne kadar veya klinik düzelme gözleninceye kadar her gün uygulanmalıdır (1).



KAYNAKLAR

1. Knowles S (2002) Transfusion Products. In Duguid J, Goodnough LT, Desmond ML (eds) Transfusion Medicine in Practice. Martin Dunitz Ltd, The Livery House, 7-9 Pratt Street, London, pp 21-47.
2. Ernest Beutler (2002) Liquid preservation of red blood cells. In Simon TB, Bzik WH, Snyder EL, Stowell CP, Strauns RG (eds) Rossi's Principles of Transfusion Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp 50-68.
3. Eğitim Seminerleri, Eğitim Dizisi 1 (2004-2005) Kan merkezleri ve Transfüzyon Derneği, sayfa 11.
4. Loutit JF, Mollison PL (1943) Advantages of disodium-citrate-glucose mixture as a blood preservative. Br Med J 2: 744.
5. Vengelen-Tyler V (ed) (2002) Technical Manuel, Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, Table 8-8, p 163.
6. Öztürk G (2005) Kanın hazırlanması, saklanması ve nakli. In Birsen Ü, Soysal T (eds). Herkes için Transfüzyon Tıbbı. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 4, sayfa 43-54.
7. McCullough Jeffrey (2005) Transfusion Medicine. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, p 82.
8. Liu E, Mannino E, Lane TA (1994) A prospective randomised trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature infants. J pediatr 125: 92-6.
9. Practice Guidelines for Blood Component Therapy (1996) A report by the American Society of Anesthesiologists Task force on blood component therapy. Anesthesiology 84: 732-47.
10. Mercuriali F, Inghilleri G (1996) Proposal of an algorithm to help the choice of best transfusion strategy. Curr Med Res Opin 13: 465-78.
11. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P et al. (2001) Guidelines for the use of red cells. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Br J Haematol 113: 24-31.
12. McClelland DBL (ed) (2001) Blood Transfusion Services of the United Kingdom. In Handbook of Transfusion Medicine. London, The Stationary Office, p 51.
13. Vengelen-Tyler V (ed) (2002) Technical Manuel. Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, p 179.
14. Meryman HT, Hornblower M (1972) A method for freezing and washing RBCs using a high glycerol concentration. Transfusion 12: 145-156
15. Vengelen-Tyler V (ed) (2002) Technical Manuel, Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, p 176.
16. Vengelen-Tyler V (ed) (2002) Technical Manuel, 14th ed. Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, p 181.
17. Lane TA, Anderson KC, Goodnough LT, et al. (1992) Leukocyte reduction in blood component therapy. Ann Intern Med 117: 151-62.
18. Blajchman MA (1999) Transfusion-associated and immunomodulation and universal white cell reduction: are we putting the cart before the horse? Transfusion 39:665-671.
19. Murphy S, Heaton WA, Rebutta P (1996) Platelet production in the old world-and the new. Transfusion 36:751-754.
20. Slichter SJ, Harker LA (1976) Preparation and storage of platelet concentrates. II. Storage and variables influence platelet viability and function. Br J Haematol 34: 395-402.
21. Menitove J (ed) (2002) 5.7.5.2 Standards for Blood Banks and Transfusion Services, Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, p 35.
22. Vengelen-Tyler V (ed) (2002) Technical Manuel, Bethesda, Md, American Association of Blood Banks, p 168.
23. Finjheer R, Pietersz RN, de Korte D, et al. (1990) Platelet activation during preparation of platelet concentrate: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods. Transfusion 30: 634-638.
24. Levin RH, Freireich EJ (1964) Effect of storage up to 48 hours on response to transfusion of platelet rich plasma. Transfusion 4: 251-256.
25. Murph S, Gardner FH (1969) Platelet preservation- effect of storage temperature on maintenance of platelet viability- deleterious effect of refrigerated storage. N Engl J Med 380: 1094-1098.
26. Holme S, Vaidja K, Murphy S (1978) Platelet storage at 22°C: effect of type of agitation on morphology, viability and function in vitro. Blood 52: 425-435.
27. Schiffer CA, Lee EJ, Ness PM, Reilly J (1986) Clinical evaluation of platelet concentrates stored for one to five days. Blood 67: 1591-1594.
28. Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F et al. (1997) Threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with acute myeloid leukaemia. N Engl J Med 1870-5.
29. Horowitz B, Bonomo R, Prince AM et al. (1992) Solvent /detergent- treated plasma: A virus-inactivated substitute for fresh frozen plasma. Blood 79: 826-31.
30. National Institutes of Health Consensus Conference (1985) Fresh frozen plasma: indication and risks. JAMA 253:551-553.
31. Gunson HH, Bidwell E, Lane RS et al. (1978) Variables involved in cryoprecipitate production and their effect on factor VIII activity. Br J Haematol 43: 287-295.
32. Eğitim Seminerleri, Eğitim Dizisi 1 (2004-2005) Kan merkezleri ve Transfüzyon Derneği, sayfa 14.
33. Rock G, Zurakowski S, Baxter A, Adams G (1984) Simple and rapid preparation of granulocytes for the treatment of neonatal septicemia. Transfusion 24:510-512.