



**PAS III KATKILI VE PAS III KATKISIZ DONÖR TROMBOSİT
SÜSPANSİYONLARININ TROMBOSİT SAYISI Ph VE ALERJİK
TRANSFÜZYON REAKSİYONLARININ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Mustafa ÖZGÜL

İMMUNOHEMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

Yüksek Lisans Tezi-2021

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI**

**PAS III KATKILI VE PAS III KATKISIZ DONÖR TROMBOSİT
SÜSPANSİYONLARININ TROMBOSİT SAYISI Ph VE ALERJİK TRANSFÜZYON
REAKSİYONLARININ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Mustafa ÖZGÜL

**İmmunohematoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

**MALATYA
2021**

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1.Aferez:.....	1
2.1.1.Terapötik aferez:.....	1
2.1.2.Donör aferezi:.....	2
2.2.Trombositlerin genel özellikleri:.....	2
2.2.1.Trombositopeni:.....	2
2.2.2.Trombosit süspansiyonu endikasyonları:.....	3
2.2.3.Trombosit süspansiyonu saklama koşulları:.....	4
2.2.4.Trombositopeni ve kanama arasında ilişki:.....	4
2.3.Trombosit süspansiyonu elde edilme yöntemleri:.....	5
2.3.1.Random trombosit süspansiyonu:.....	5
2.3.2.Aferez trombosit süspansiyonu:.....	5
2.4.Trombosit transfüzyonu ile ilişkili reaksiyonlar:.....	6
2.4.1.Allerjik/Anaflaktik transfüzyon reaksiyonları:.....	6
2.4.2.Febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonu:.....	6
2.4.3.Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI):.....	7
2.4.4.Enfeksiyonlar:.....	7
2.4.5.Tranfüzyon ilişkili dolaşım yüklenme:.....	7
2.4.6.Transfüzyonla ilişkili graft-versus host hastalığı:.....	8
2.4.7.Post transfüzyon purpurası:.....	8
2.5.Trombosit (platelet) aferezi:.....	8
2.6.Trombosit katkı çözeltileri:.....	9
3.MATERYAL VE METOT.....	12
3.1.İstatistiksel Analiz.....	15
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	18
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	21



TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleőmesine katkılarından dolayı başta terapötik aferez merkezi sorumlusu ve tez hocası Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT olmak üzere, Kan bankası sorumlusu Doç. Dr. İlhami BERBER'e, Hematoloji Bölümü öğretim üyeleri Prof. Dr. Emin KAYA ve Prof. Dr. İrfan KUKU'ya teşekkür eder.



ÖZET

Pas III Katkılı Ve Pas III Katkısız Donör Trombosit Süspansiyonlarının Trombosit Sayısı Ph Ve Alerjik Transfüzyon Reaksiyonlarının Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Güncel kan bankası pratiğinde donörlerden elde edilen aferez trombosit konsantreleri donörün plazması içinde süspansiyon edilmiştir. Hastalarda oluşan reaksiyonları azaltmak için donör plazmasının daha az kullanıldığı trombosit katkı solüsyonlu (platelet additive solutions, PAS) trombosit toplama yöntemleri giderek yaygınlaşmaktadır. Çalışmamızda PAS-III ile toplanan aferez trombosit süspansiyonlarında (I) trombosit kalitesini değerlendirmek ve trombosit transfüzyonuna bağlı (II) başta allerjik reaksiyonlar olmak üzere diğer transfüzyon reaksiyonlarının sıklıklarını incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda Temmuz 2019 - Mart 2021 yılları arasında aferez trombosit setlerinin rutin kullanımı sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Merkezimizde toplanan PAS-III ilaveli aferez trombosit konsantrelerinden farklı zaman dilimlerinde kalite kontrolü yapılanlar tümü (100 adet trombosit konsantresi) dahil edildi. Kan bankamızda 20-24 C⁰'de ajitasyon ile saklanan bu aferez trombosit konsantrelerinden 1. ve 5.günlerde trombosit sayıları ve pH değerleri incelendi. Çalışmamızda %65 PAS-III/%35 plazma aferez trombosit süspansiyonlarında 1. ve 5. günlerde ölçülen ortalama trombosit sayıları 3.44×10^{11} ve 3.0×10^{11} olarak bulunurken, pH değerleri 1. ve 5.günlerde sırası ile ortalama 6.83 ve 6.62 olarak tespit edildi. Ayrıca allerjik ya da diğer herhangi bir transfüzyon reaksiyonu tespit edilemedi.

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamızda % 65 PAS-III/%35 donör plazması içerisinde süspansiyon edilen aferez trombosit konsantrelerinde donör plazmasının daha az kullanımı ile ilişkili olarak (I) daha iyi donör konforu ve (II) donör plazmasından kaynaklanan transfüzyon reaksiyonlarının sıklığında ve/veya şiddetinde azalma olabileceği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aferez trombosit, trombosit katkı solüsyonu, allerjik transfüzyon reaksiyonu.

ABSTRACT

Comparison of the Effects of Pas III Added and Pas III Unadded Donor Platelet Suspensions on Platelet Count Ph and Allergic Transfusion Reactions

Aim: In current blood bank practice, apheresis platelet concentrates obtained from donors are suspended in the donor's plasma. Platelet additive solutions (PAS) platelet collection methods, in which less donor plasma is used, are becoming more common in order to reduce the reactions occurring in patients. In our study, we aimed to evaluate the platelet quality in apheresis platelet suspensions (I) collected with PAS-III and to examine the frequencies of other transfusion reactions, especially allergic reactions related to platelet transfusion (II).

Material and Method: In our study, the results of routine use of apheresis platelet sets between July 2019 and March 2021 were evaluated retrospectively.

Results: All of the PAS-III added apheresis platelet concentrates collected in our center, whose quality control was performed in different time periods (100 platelet concentrates) were included. Platelet counts and pH values were examined on the 1st and 5th days of these apheresis platelet concentrates, which were stored in our blood bank at 20-24°C with agitation. In our study, mean platelet counts measured on days 1 and 5 in 65% PAS-III/35% plasma apheresis platelet suspensions were found to be 3.44×10^{11} and 3.0×10^{11} , while pH values were determined as 6.83 and 6.62 on days 1 and 5, respectively. Also, no allergic or any other transfusion reaction was detected.

Conclusion: In conclusion, in our study, apheresis platelet concentrates suspended in 65% PAS-III/35% donor plasma were associated with (I) better donor comfort and (II) reduction in the frequency and/or severity of transfusion reactions originating from donor plasma. appears to be possible.

Key Words: Apheresis platelet, platelet additive solution, allergic transfusion reaction.

KISALTMALAR LİSTESİ

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
CBC	: Tam Kan Sayımı
PAS	: Platelet additive solution
FDA	: Food and Drug Administration
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HELLP	: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet
TRALI	: Transfusion-related acute lung injury
TACO	: Transfusion associated circulatory overload
TA-GVHD	: Transfüzyonla ilişkili graft-versus host hastalığı
HPA-1a	: Human platelet antijenini
SD	: Standart Deviasyon
HLA	: Human leukocyte antigen
PLT	: Platelet (trombosit)
HCT	: Hematokrit

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. PAS III ve % 100 dönör plazması içeren trombosit süspansiyonları.....	10
Şekil 3.1. Fresenius (AmiCORE) aferez cihazı.....	13
Şekil 3.2. Radiometer ABL 800 Basic model kan gazı analizörü.....	14
Şekil 3.3. XN-1000-Sysmex model analizör.....	14



TABLolar DİZİNİ

Tablo no	Sayfa No
Tablo 2.1. Hastalarda kullanılan aferez tipleri.....	2
Tablo 2.2. Donörlerde kullanılan aferez tipleri.....	3
Tablo 2.3. Trombosit katkı çözeltileri ve formülleri.....	11
Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri.....	17
Tablo 4.2. Donör PAS III trombosit konsantrelere özellikleri.....	18



1. GİRİŞ

Güncel kan bankası pratiğinde gönüllü donörlerden elde edilen aferez trombosit konsantreleri aynı donörün plazması içinde süspanse edilmektedir. Bu amaçla her aferez işleminde trombositlerin süspanse edileceği 200-300 ml. hacminde donör plazması da bağışçıdan alınmaktadır. Endikasyon dahilinde trombosit süspansiyonları hastalara hazırlandığı bu şekilde donörün plazması içerisinde transfüzyonu yapılmaktadır. Her aferez işleminde donörden alınan bu miktarda plazma hem (I) donörün konforunu olumsuz etkilemekte, (II) hem de plazma fraksiyonlarının geri kazanılmasını engellemektedir. Bu nedenle aferez trombositlerinin süspansiyonu için gerekli plazmanın azaltılması önemlidir.

Trombosit transfüzyonları her ne kadar hayat kurtarıcı olsa da bazen hayatı risk oluşturacak kadar da ciddi reaksiyonlara neden olabilmektedir. Aferez trombosit süspansiyonlarına bağlı transfüzyon reaksiyon oranının %1-4 olduğu tahmin edilmektedir. Bu reaksiyonların çoğunluğunu allerjik transfüzyon reaksiyonları ve febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonları oluşturmaktadır. Bununla birlikte enfeksiyonlar, alloimmünizasyon, transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi, transfüzyonla ilişkili graft-versus host hastalığı ve post transfüzyon purpurası gibi çeşitli reaksiyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle alıcıda oluşan bu reaksiyonları azaltmak/önlemek için donör plazmasının daha az kullanıldığı, bunun yerine trombosit katkı solüsyonlu trombosit toplama yöntemleri önem kazanmaktadır. PAS-III (Intersol) hem avrupada ve hemde FDA tarafından Amerika'da da kullanımı onaylanan trombosit katkı solüsyonudur. Bununla birlikte halen ülkemizde PAS-III ilavele aferez trombosit eldesi rutin kullanımda değildir. Turgut Özal Tıp merkezi bünyesindeki kan bankası ve terapötik aferez merkezimiz ülkemizde PAS-III kullanarak aferez trombosit toplamaya başlayan ilk merkezlerden birisidir. Bu nedenle bu konuda bilgi ve deneyimimizi paylaşmak ayrıca literatüre de katkı sağlamak amacı ile bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Aferez:

Donör veya hastadan tam kanın alınarak bileşenlerine (komponentlerine) ayrılması ve istenen komponentin alındıktan sonra kalan kısmının donör veya hastaya tekrar geri verilmesi işlemine aferez denir. Aferezin kelime olarak anlamı ayırmak-uzaklaştırmaktır. Aferez işlemi, otomatik hücre ayırıcı cihazlar ile yapılır. Eğer kanın hücresel elemanları ayrılıyorsa bu sitaferez, plazması ayrılıyor ise plazmaferez olarak adlandırılır. Aferez işlemlerinde en sık sentrifügasyon (devamlı akım, aralıklı akım) olmak üzere immünadsorbsiyon ve filtrasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılış amacına göre aferez işlemleri terapötik aferez ve donör aferezi olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmaktadır.

2.1.2. Terapötik aferez:

Hastaya tedavi amaçlı yapılan aferez işlemidir. Donör aferezinde ise amaç sağlıklı kişilerden, hastalara verilmek üzere, kan komponentlerinin toplanmasıdır. Aferez işlemleri bir hastalığı düzeltmek amacı ile yapılıyorsa bu terapötik aferez işlemi olarak adlandırılır. Hastalarda uygulanan terapötik aferez tipleri Tablo 1'de görülmektedir (1) (1-3).

Tablo 2.1. Hastalarda kullanılan aferez tipleri.

Aferez (Hasta)	Alt tip
Sitaferaz	Lökaferez
	Eritrosit değişimi
	Trombositaferez
Terapötik plazmaferez	Terapötik plazma değişimi
	Selektif plazma değişimi
	Kaskad filtrasyon
	Duble filtrasyon plazmaferez
	Reoferez
	Immünadsorbsiyon
	Viral Eradikasyon/uzaklaştırma
	Adsorbsiyon
	Lipid Aferezi
Ekstrakorporeal fotoferez	
Adsorbif Sitaferaz	
Periferik kök hücre aferezi	Otolog

2.1.3. Donör aferezi:

Donör (verici) kanının, hasta (alıcı) için gerekli olan bölümünün (kan hücreleri, plazma) alınıp, ihtiyaç duyulmayan bölümünün donöre geri verilmesi işlemidir. Sağlıklı vericiden kan komponentlerinin toplanmasıdır. Donörlerde uygulanan aferez tipleri tablo 2'de görülmektedir (3, 4).

Tablo 2.2. Donörlerde kullanılan aferez tipleri.

Aferez (Donör)	Alt tip
Sitaferaz	Trombositaferez
	Granülositaferaz
	Eritrositaferaz
Plazmaferaz	
Periferik kök hücre aferezi	Allojeneik

2.2. Trombositlerin genel özellikleri:

Trombositler 1-4 µm çapında disk şeklinde hücreler olup kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden üretilmektedir. Trombositler kemik iliğinden periferik kana geçerek burada 7-10 gün yaşarlar. Normal hemostazın sağlanabilmesi için hem trombosit sayısının hem de fonksiyonlarının normal olması gereklidir.

2.2.1. Trombositopeni:

Periferik kanda trombosit sayısının 150.000/ mm³ 'nin altında olmasına trombositopeni denir (5). Trombositopeniler başta akut lösemiler olmak üzere, kronik lösemiler, lenfomalar, miyelodisplastik sendromlar, primer immün trombositopeni ve aplastik anemi gibi değişik birçok hematoloji hastalıklarına bağlı ve/veya enfeksiyonlar, radyasyon, ilaçlar ve gebelik gibi birçok hematolojik olmayan hastalıklara/nedenlere bağlıda ortaya çıkabilmektedir. Bunların dışında olog ve/veya allojeneik kemik iliği nakili yapılan hastalarda da ciddi ve uzun süreli trombositopeniler ortaya çıkmaktadır. Trombositopenik hastalarda basit mukokütanöz kanamalardan hayatı tehdit eden intrakraniyal kanamalara kadar çeşitli kanama tabloları ortaya çıkabilmektedir.

2.2.2. Trombosit süspansiyonu endikasyonları:

Pratik uygulamada trombosit süspansiyonunun kullanım endikasyonlarını (I) trombositopenik hastalar; (a) kanama profilaksisi ve/veya (b) trombositopeniye bağlı kanamayı durdurmak/kontrol altına almak amacı ile (II) trombosit fonksiyon

bozukluklarına bağı kanamalar olmak üzere iki ana başlık altında toplanır. İyi bilindiği gibi trombositopeniye bağı intrakraniyal kanamalarda olduğu gibi zamanında ve yeterli dozda trombosit transfüzyonu yapılması yaşamsal öneme sahiptir.

Trombositopeniler: Trombosit süspansiyonu kullanım endikasyonlarının büyük çoğunluğunu trombositopeniler oluşturmaktadır. Trombosit sayısının $150.000/mm^3$ 'nin altında olması trombositopeni olarak kabul edilse de pratikte trombosit fonksiyonları normal olan kişilerde trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'nin altına düşmedikçe kanama bulguları ortaya çıkması beklenmez (6, 7). Trombositopeniler başta hematolojik hastalıklar olmak üzere tanı sırasında, uygulanan kemoterapi ile ilişkili ve kemik iliğı naklilerinde sıklıkla karşılaşılan bir laboratuvar bulgusudur. Akut ve kronik lösemiler, myelodisplastik sendromlar, lenfomalar ve plazma hücre hastalıkları gibi birçok hematolojik kanserlerin tanı sırasında, tedavisi ile ilişkili veya hastalığın progresyonuna bağı olarak ortaya çıkabilmektedir (8-10). Ayrıca aplastik anemi, megaloblastik anemiler, trombotik trombositopenik purpura, primer immün trombositopeni ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüri gibi malign olmayan birçok hematolojik hastalıklarda ya tanı koydurucu ya da tanıyı destekleyici en önemli laboratuvar bulgularından biridir (11-13). Trombositopeniler hematolojik hastalıklar dışığında da birçok hastalığa veya nedenlere bağı olarakta ortaya çıkabilmektedir. Özellikle enfeksiyonlar (HIV, hepatit C, Epstein-Barr virüsü, Bruselloz Kırım-Kongo kanamalı ateşi vb.) başta olmak üzere kemik iliğine metastaz yapan birçok kanserler, ilaçlar (romatizma ilaçları, kanser ilaçları, heparin, antibiyotikler vb.), romatolojik/otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus), karaciğer hastalıkları, gebelik (HELLP sendromu, gestasyonel trombositopeni vb.) alkolizm, radyasyona maruz kalma gibi birçok hematolojik olmayan hastalıklara/nedenlere bağı da ortaya çıkabilmektedir (14, 15). Trombosit fonksiyon bozukluğu olmayan hafif trombositopenik hastalarda genellikle kanama semptom/bulguları ortaya çıkmaz ve bu hastalarda trombositopeni sıklıkla rutin tetkikler sırasında tespit edilir. Bununla birlikte trombositopeninin derinliğı artıkça bu hastalarda basit mukokütanöz kanamalardan hayatı tehdit eden intrakraniyal kanamalara kadar çeşitli (travmaya bağı/veya spontan) kanama bulguları ortaya çıkmaktadır.

Trombosit fonksiyon bozukluğı: Günümüzde yukarıda da belirtildiği gibi trombosit transfüzyon endikasyonlarının büyük çoğunluğunu trombositopeniler oluşturmaktadır. Bununla birlikte az sayıda da olsa bazı hastalıklara (glanzman hastalığı, myeloproliferatif hastalıklar) veya ilaçlara (aspirin, klopidogrel, tiklodipin

vb.) bağılı ortaya çıkan trombosit fonksiyon bozukluğu ile ilişkili kanamaların tedavisinde de trombosit transfüzyonları yapılmaktadır (15-18).

2.2.3. Trombosit süspansiyonu saklama koşulları:

Trombositopeni yukarıda da belirlediğimiz gibi hematolojik veya hematoloji dışı birçok hastalığa/ duruma bağılı ortaya çıkabilmektedir. Hem aferez hem de random trombosit süspansiyonları oda sıcaklığında ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) saklanmalı ve ajitatörde yatay olarak çalkalanmalıdır. Optimal şartlarda 5 güne kadar kan bankasında bekletilebilir. Daha uzun süreli saklama bakteriyel proliferasyon ve septisemi riskini artırır. Trombosit süspansiyonu servislerde bekletilemez. Kullanımdan hemen önce istek yapılmalı ve en geç yarım saat içerisinde hastaya tranfüzyonu başlatılmalıdır. Beklemekle ilişkili olaak 5. günde %20-24 oranında canlılığını kaybeder.

2.2.4. Trombositopeni ve kanama arasında ilişki:

- Genel olarak trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde ise hastada majör cerrahide bile kanama olması beklenmez.
- Trombosit sayısı $50-100.000/\text{mm}^3$ arası değerlerde ağır travmalarda kanama normalden daha uzun süre sürebilir.
- Trombosit sayısı $20.000-50.000/\text{mm}^3$ arası değerlerde hafif travmalarda kanama olabilir.
- Trombosit sayısı $10.000-20.000/\text{mm}^3$ minör kanamalar görülür, major kanama riski vardır.
- Trombosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ hayatı tehdit eden ciddi kanama riski vardır.

Bununla birlikte trombositopenik hastalarda ateş, cerrahi veya anatomik defektler, infeksiyonlar, koagülopati ve trombosit fonksiyon bozukluklarında (kalıtsal veya edinsel) kanama riskini artırabilir. Bu durumlar trombosit transfüzyonu öncesi sorgulanması gerekmektedir.

Trombosit transfüzyon pratiğinde trombosit süspansiyonları; (a). Kanaması olmayan ancak trombosit sayısı $\leq 10.000/\text{mm}^3$ hastalara profilaktik amacı ile (b). Trombosit sayısı $\leq 20.000-30.000/\text{mm}^3$ ancak pıhtılaşma bozukluğu, ağır mukozit, ateş ve sepsis gibi risk faktörü bulunan hastalara, (c). Kanaması olan hastalara, dissemine intravasküler koagülasyon gelişen, cerrahi bir işlem uygulanacak hastalarda trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ üzerine çıkarmak için (d). Göz, beyin ve büyük ortopedik

cerrahi müdahalelerde trombosit sayısını $100.000/\text{mm}^3$ üzerine çıkarmak için yapılmaktadır (19).

2.3. Trombosit süspansiyonu elde edilme yöntemleri:

Kan bankacılığında trombosit süspansiyonları (a) tam kandan santrifüj yöntemiyle (random trombosit süspansiyonu) veya (b) donörlerden aferez cihazları kullanılarak (aferez trombosit süspansiyonu) 2 şekilde elde edilmektedir.

2.3.1. Random trombosit süspansiyonu:

Tek random donör trombosit süspansiyonu tam kandan 6 saat içerisinde 2000 g hızında ve 3 dakika santrifüj edilerek elde edilmektedir. Hacmi yaklaşık 50-70 ml olup, ortalama 5.5×10^{10} trombosit içerir (20). Bir ünite random trombosit 70 kg'lık bir erişkinde trombosit sayısını ortalama $5.000-10.000/\text{mm}^3$ artırır. Random donör trombosit süspansiyonu tek olarak kullanılabilmesi gibi, kan bankasında 5-8 random trombosit süspansiyonunun steril olarak birleştirilmesinden elde edilen havuzlanmış trombosit süspansiyonu şeklinde de kullanılabilir (4). Doz hesaplaması genellikle her 10 kilogram için 1 ünite random trombosit süspansiyonu şeklinde yapılır.

2.3.2. Aferez trombosit süspansiyonu:

Aferez trombosit süspansiyonu ise kan bankasındaki aferez cihazları ile özel setleri sayesinde donörlerden sadece trombosit ayrıştırılarak elde edilmektedir. Aferez trombosit süspansiyonu ortalama $3 \times 10^{11}/\text{L} - 6 \times 10^{11}/\text{L}$ trombosit içerir ve yaklaşık 200-300 ml hacme sahiptir (4). Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu ortalama 6-8 random trombosit süspansiyonuna eşdeğer trombosit içermektedir. Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu 70 kg erişkinde trombosit sayısını $30.000-50.000/\text{mm}^3$ artırır. Random trombosit süspansiyonunun aferez trombosit süspansiyonuna göre (I) maliyet azlığı ve (II) donör temininde kolaylık gibi avantajları vardır. Bununla birlikte klinik kullanımda aferez trombosit süspansiyonu random trombosit süspansiyonunu göre avantajı daha fazladır. Bu avantajları (I) daha az lökosit içermesi, (II) enfeksiyon olasılığı daha az olması, (III) daha konsantre ürün sağlaması ve (IV) febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının daha az görülmesi oluşmaktadır.

2.4. Trombosit transfüzyonu ile ilişkili reaksiyonlar:

Trombosit transfüzyonları her ne kadar hayat kurtarıcı olsada istenilmeyen reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Trombosit transfüzyonlarına bağlı alıcılarda enfeksiyonlar, alloimmünizasyon, transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI),

tranfüzyon ilişkili dolaşım yüklenme (TACO), alerjik/anafilaktik reaksiyon, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyonla ilişkili graft-versus host hastalığı ve post transfüzyon purpurası gibi çeşitli reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (21-30). Lökositi azaltılmış aferez trombosit süspansiyonlarında transfüzyon reaksiyon oranının %1-4 olduğu tahmin edilmektedir (31-34). Bu reaksiyonların çoğunluğunu alerjik transfüzyon reaksiyonları ve febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonları oluşturmaktadır (32, 34, 35). Alerjik ve febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonları ile birlikte yukarıda isimleri belirtilen önemli trombosit transfüzyon reaksiyonlarının temel özellikleri aşağıdaki gibidir.

2.4.1. Alerjik/Anaflaktik transfüzyon reaksiyonları:

Trombosit transfüzyonunu ile ilişkili alerjik reaksiyonlar nispeten yaygın olarak görülür ve genellikle hafif seyrederek. Donör plazmasında bulunan protein ve/veya proteinlere karşı alıcının serumunda oluşan antikorlar nedeni ile alerjik transfüzyon reaksiyonları oluşmaktadır. Bu alerjik reaksiyonlar çoğunlukla IgE aracılığı ile oluşur. Hafif vakalarda yaygın semptom olarak ürtiker, kaşıntı görülürken daha şiddetli vakalarda hırıltılı solunum, nefes darlığı ve hipotansiyon ortaya çıkabilir (36). Anaflaktik reaksiyonlar (şiddetli alerjik reaksiyon) ise trombosit transfüzyona bağlı nadir olarak görülür. Anaflaktik reaksiyonlar hızlı başlangıçlı şok, anjiödem, kardiyak disritmiler ve solunum sıkıntısı olarak kendini gösterir. Anaflaktik reaksiyonların çoğu IgA eksikliği olan vakalarda görülür ve bu hastalarda hayatı tehdit eden reaksiyonlara sebep olabilir (31, 36, 37). Lökosit filtrasyonu ve/veya ışınlama ile alerjik reaksiyonlar önlenemez. Bununla birlikte PAS'lı trombosit süspansiyonlarının kullanılması alerjik reaksiyon hikayesi olan hastalarda bu reaksiyonların azaltılmasına katkı sağlayabilir.

2.4.2. Febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonu:

Çeşitli inflamatuvar mediatörler ve lökositler aracılık ettiği febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonları ateş, üşüme ve titreme ile kendini gösterir. En temel özelliği enfeksiyon, hemoliz ve diğer klinik nedenler olmadan transfüzyon sonrası vücut ısısının 1 derece veya daha fazla artmış olmasıdır. Sıklıkla transfüzyonun sonlanmasına yakın veya bitiminden sonra reaksiyon ortaya çıkar. Ayrıca febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonunda diastolik kan basıncında yükselme, baş ağrısı ve lökositozda görülebilir. Bu reaksiyonun tanısı hemoliz bulgularının ekarte edilmesi ve diğer klinik bulgular ile konur. Febril non hemolitik transfüzyonu ürünlerdeki lökositlerin uzaklaştırılması ile büyük oranda önlenir. Bu amaçla kökosit filtresi kullanılmalı ve lökosit

uzaklaştırma işlemi trombositin süspansiyonunun depolanmasından önce yapılmalıdır (31). Ayrıca PAS'lı trombosit süspansiyonlarının kullanılması bu reaksiyonun azaltılmasında katkı sağladığı gösterilmiştir (32, 34, 35).

2.4.3. Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI):

TRALI non-kardiyak pulmoner ödem ve pulmoner infiltratlarla karakterize bir tablodur. TRALI alıcı lökositlerine karşı passif olarak geçen donör antikorları ile oluştuğu düşünülmektedir. Vericinin lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleriyle reaksiyonu sonucu meydana gelen küçük agregatlar akciğer mikrosirkülasyonda tıkaçlara yol açar. TRALI olguların çoğunluğunda granulosit veya HLA sınıf I antikorlar saptanır. Genellikle kan ve kan ürünleri transfüzyonunun takiben ilk 6 saat içerisinde ortaya çıkan ateş, göğüs ağrısı, dispne, siyanoz, öksürük, kanlı balgam ve hipoksemi tablosu ile karakterizedir. TRALI tablosunda akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon görülür. Genellikle kalp hızı ve kardiyak fonksiyonlar normaldir. Fizik muayenede dinlemekle akciğer sesleri azalmıştır ve iki taraflı yaygın krepitasyon duyulur (38-40).

2.4.4. Enfeksiyonlar:

Kan ve kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, vb.) transfüzyonu ile bakteriyel enfeksiyon, viral enfeksiyon, parazit enfeksiyon, fungal enfeksiyon ve prion enfeksiyonlarının etkenleri geçebilir. Septik şok; günümüzde nisbeten nadir karşılaşılan bir transfüzyon reaksiyonudur. Transfüzyon yapılan üründe bakteri bulunmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Enfekte ürünün transfüzyonundan hemen sonra yüksek ateş, bulantı, kusma ve hipotansiyon ile kendini gösterir. Bunu takiben hastalarda dissemine intravasküler koagülasyon, böbrek yetmezlik ve septik şok gelişebilir (40-42).

2.4.5. Transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenme:

Kan ve kan ürünleri transfüzyonuyla ilişkili volüm yüklenmesine bağlı hastalarda akut akciğer ödemi gelişebilir. Özellikle; (I) kardiyak ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan hastalarda veya (II) kronik anemili hastalarda artmış plazma hacimli nedeni ile kan hacmini hızla artırılmasını yeterince tolere edemeyebilirler. Bu hastalarda kan ve kan ürünlerini transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında başlayan nefes darlığı, siyanoz, ortopne, şiddetli baş ağrısı, tansiyonda yükselme ve konjestif kalp yetmezliği gelişirse dolaşım yüklenmesi (hipervolemi) düşünülmelidir. Dolaşım yüklenmesi açısından riskli olan hastalara yavaş transfüzyon yapılmalı (1- 3

mL/kg/saat). Kardiyopulmoner sistemde yetmezlik bulguları varsa transfüzyon öncesi diüretik (furosemid) vermekte fayda vardır (30, 43-45).

2.4.6. Transfüzyonla ilişkili graft-versus host hastalığı:

Transfüzyonla ilişkili graft-versus host hastalığı (TA-GVHD) patogenezinde transfüzyon sonrası canlı T lenfositlerin, alıcının doku antijenleri ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelmektedir. Transfüzyona bağlı TA-GVHD nadir görülmesine rağmen yaklaşık % 90 oranında ölümlerle sonlanır. Klinik bulgular kan ve kan ürünlerinin transfüzyondan ortalama 1–2 hafta (4–30 gün) sonra başlar. TA-GVHD kliniği akut seyirlidir, ateş, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, makülopapüller döküntüleri, diyare ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize bir tabloya neden olur. Kemik iliği TA-GVHD vakalarında en çok etkilenen organdır ve hemen her vakada pansitopeni görülür. TA-GVHD'nın önlenmesi için riskli hastalarda (Allogeneik/otolog kemik iliği nakli yapılan hastalar, Hodgkin hastalığı intrauterin transfüzyon, konjenital immün yetmezlik vb) kan ve kan ürünlerinin (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, granülosit süspansiyonu) transfüzyon öncesi profilaktik olarak Gama veya X –ray ile ışınlanması gereklidir (29, 46, 47).

2.4.7. Post transfüzyon purpurası:

Post transfüzyon purpurası, kan ve kan ürünleri transfüzyonunu takiben ortalama bir hafta (3–12 gün) sonra ortaya çıkan trombositopeni ile karakterize bir tablodur. Post transfüzyon purpurası vakalarının çoğunda önceden geçirilmiş gebeliklerinde trombositlere karşı duyarlaşmış çoğu ileri ve orta yaştaki kadınlar oluşturmaktadır. Post transfüzyon purpurası vakalarının çoğundan trombositlerde bulunan human platelet (HPA)-1a antijenine karşı oluşan alloantikör sorumludur. Post transfüzyon purpurası tablolunun genellikle 2 hafta içinde düzelir (29, 48, 49).

2.5. Trombosit (platelet) aferezi:

Donörün kanındaki trombositlerinin, kanının tıbbi bir cihazdan geçirilmek sureti ile ayrıldığı, trombositlerinin toplanıp gönüllü vericinin kanının kalan kısmının tekrar geri verildiği bir işlemdir. Kan bankası pratiğinde donör aferezinde en çok uygulanan işlemlerin başında trombosit aferez işlemi gelmektedir. Aferez yöntemi ile elde edilen trombosit süspansiyonu aferez trombositleri olarak adlandırılmaktadır. İşlemler kan bankasında otomatik aferez cihazları tarafından gerçekleştirilmektedir ve 1-2 saat arası sürmektedir. Trombosit süspansiyonları hayat kurtarıcı kan bileşenidir ve ihtiyaç halinde hastaya hazırlandığı şekilde donörün plazması içinde transfüzyonu

yapılmaktadır. Standart hazırlanmış bir ünite trombosit süspansiyonu ortalama 200-300 ml. donör plazması içermektedir (50, 51). Bununla birlikte bazı hastalarda hayatı risk oluşturacak kadar ciddi olabilen donör plazma kaynaklı reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle trombosit süspansiyonu bağlı oluşabilecek bu reaksiyonları önlemek veya azaltmak için lökoredüksiyon, ışınlama, trombosit katkı çözültisi gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır.

2.6. Trombosit katkı çözültileri:

Bilindiği gibi halen trombositleri depolamak için kullanılan allojenik plazma (donör plazması) çeşitli transfüzyon reaksiyon risklerini beraberinde taşımaktadır. Trombosit katkı solüsyonları (platelet additive solution, PAS) trombositlerde kan bankasında depolamayla ilişkili oluşan istenilmeyen değişiklikleri/bozuklukları azaltmak ve saklama süresini (raf ömrünü) uzatmak amacı ile geliştirilmişlerdir. Ayrıca PAS'lı trombositler (I) hem donörden alınan plazma miktarının (II) hem de plazma bileşenlerine bağlı oluşabilecek transfüzyon reaksiyon riskinin azaltmasına katkı sağlar. Bunun neticesinde PAS, diğer klinik kullanımlar için daha fazla plazma fraksiyonlarının geri kazanılmasına izin verir.

PAS'lı trombosit süspansiyonları özellikle allerjik transfüzyon reaksiyonlarının azaltmasında ve/veya önleminde sağladığı katkısı nedeniyle giderek kullanımı yaygınlaşmaktadır (52). PAS'lı trombosit süspansiyonu kullanımı ile allerjik transfüzyon reaksiyonlarında azalmanın olduğu iki önemli randomize çalışmada gösterilmiştir (53, 54). Ayrıca PAS'lı trombosit süspansiyonlarının allerjik reaksiyonlarının dışında da febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında azaltılmasında katkısı olduğu gösterilmiştir (55). Donör plazması yerine geçebilecek bu solüsyonlarla trombositleri daha az donör plazması içerisinde koruyucu bir çözültide saklanmasına olanak vermektedir. Bu yöntemde donör trombositleri standart yöntemle göre miktarı azaltılmış donör plazması içerisinde aferez cihazları ile toplanır ve PAS ilave edilerek kullanılabilecek kadar bu şekilde kan bankasında muhafaza edilir. Başka bir deyişle trombosit süspansiyonlarında PAS solüsyonu kullanımı donör plazması tamamen ortadan kaldırmıyor, sadece hastaya transfüze edilen donör plazması miktarını azaltmaktadır. Trombosit katkı çözültileri temel olarak tuzlar ve tamponlardan oluşur. PAS'ların ilk kez 1980'li yıllarda başlayan kullanımları günümüze kadar değişik isim ve formüllerle gelmiştir. Bununla birlikte PAS-II 1995 yılında avrupada kullanılmaya başlandı, PAS III ise 2007 avrupada kullanımı onaylandı ve 2009 yılında ise FDA

tarafından PAS III kullanımına onay verildi. Şekil 1'de görüldüğü gibi PAS-III sabit olarak %35'i donör plazması ve % 65 PAS solüsyonundan oluşur.

**INTERSOL PAS SOLÜSYONLU
TROMBOSİT SÜSPANSİYONU**

**100% PLAZMALI TROMBOSİT
SÜSPANSİYONU**



TROMBOSİT DOZU VE TOPLAM ÜRÜN HACMİ AYNIDIR

Şekil 2.1. PAS III ve % 100 dönör plazması içeren trombosit süspansiyonları.

Günümüze kadar geliştirilen farklı PAS solüsyonları ve bunların formülleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 2.3. Trombosit katkı çözeltileri ve formülleri.

Yeni isim	Alternatif isim	Sitrat	Fosfat	Asetat	Mg (Magnezyum)	K (Potasyum)	Glukonat	Glukoz
PAS-A	PAS (1)	x	x	-	-	-	-	-
PAS-B	PAS II, PAS-2 SSP, T-Sol	x	-	x	-	-	-	-
PAS-C	PAS III, PAS-3, Intersol	x	x	x	-	-	-	-
PAS-D	Composol PS	x		x	x	x	x	
PAS-E	PAS IIIM, SSP+	x	x	x	x	x	-	-
PAS-F	PlasmaLyte A, Isoplate	x	-	x	x	x	x	-
PAS-G	-	x	x	x	x	x	-	x

Ulusal kan ve kan ürünleri rehberinde de aferez trombositlerinin plazma veya uygun bir besleme (koruyucu) solüsyonu ile zenginleştirilmiş plazma içerisinde toplanıp saklanabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte ülkemizde aferez trombositinin PAS ile hazırlanma yöntemi halen rutin kullanımda değildir.

Tüm bunların sonucunda İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp merkezi bünyesindeki kan bankası ve terapötik aferez merkezimiz ülkemizde PAS-III kullanarak aferez trombosit toplamaya başlayan ilk merkezlerden birisidir. Bu nedenle bu konuda bilgi ve deneyimimizi paylaşmak ayrıca literatüre de katkı sağlamak amacı ile bu çalışmayı planladık.



3. MATERYAL VE METOT

Çalışma İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Kan bankası ve terapötik aferez merkezinde yapıldı. Bu çalışmada Temmuz 2019 ile Mart 2021 yılları arasında merkezimizde gönüllü donörlerden toplanan onbir bin (11.000) PAS-III ilaveli aferez trombosit konsantreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmamızda donörlerden trombosit aferez setlerinin kan bankamızda donasyon amaçlı kullanımı esnasında merkezimizin uygun gördüğü aralıklar ile yapılan kalite kontrol çalışmalarında elde edilen sonuçlar değerlendirildi. Çalışmamıza yaklaşık 21 aylık bu süre içerisinde toplanan bu 11.000 adet PAS-III ilaveli aferez trombosit konsantrelerinden farklı zaman dilimlerinde kalite kontrolü yapılanların tümü (100 adet trombosit konsantresi) alındı. Kalite kontrol değerlendirilmesi için (I) bu 100 adet trombosit konsantresinden başka/ayrı bir trombosit saklama torbasına (gaz geçirken, 100 ml torbalar) steril şartlarda 20 ml numune alınması, (II) alınan bu 20 ml trombosit konsantre numuneleri kan bankamızda 20-24 C⁰'de 5 gün süre ile ajitasyon saklanması ve (III) bu trombosit konsantrelere numunelerinden 1. ve 5. günlerde steril şartlarda gerekli tetkikler için örnek alınması şeklinde özetlenebilir. Kan bankasında ajitasyonla saklanan bu PAS-III'lü aferez trombosit numunelerinden kalite kontrol amacı ile 1.gün ve 5. günlerde trombosit sayımı (CBC) ve yine 1.gün ve 5. günlerde pH ölçümleri yapıldığı saptandı.

PAS-III aferez trombosit süspansiyonları donörlerden kan bankamızda Şekil 2'de görülen Fresenius (AmiCORE) model aferez cihazlarında otomatik olarak toplandı. AmiCORE mikroişlemci kontrollü, otomatik ve sürekli akım teknolojisi ile çalışan aferez cihazıdır. Cihaz, temel olarak santrifüj, kan pompaları, terazi sistemi, valf, klemp bölümlerini içermektedir.

Bu aferez cihazlarında otomatik olarak PAS-III solüsyonunda saklanan aferez trombosit elde edilebilmektedir. Donörlerden trombosit ve plazma toplanması cihazın yazılımındaki algoritmalarına uygun bir şekilde yapılmıştır.



Şekil 3.1. Fresenius (AmiCORE) aferez cihazı.

Cihazda yapılan işlemlerde Fresenius marka R6R8884 model tek kol trombosit aferez seti kullanılmıştır. Set kaset sistemine sahip, gama steril ve PAS bağlantısı için üzerinde 0,2 μ filtre bulunan bağlantı bölümüne sahiptir. Yapılan işlemler de aferez cihazın “Akıllı Akış Kontrolü (Intelligent Flow Control)” özelliği kullanılarak işlemler yapılmıştır. Bu şekilde donörün damar yoluna göre uygun akış değeri cihaz tarafından belirlenmiş, gerçek zamanlı basınç kontrolü ve akış oranının sayısal takibi yapılmıştır.

İşlem sonunda ayrılan trombosit ve plazma, trombositin 5 gün saklanabileceği gaz geçirgen torbaya transfer edildi. %65PAS-III/%35 plazma ile ürün saklanması istendiğinde ürün hacminin % 65 oranında miktarda PAS-III cihaz tarafından otomatik ürün torbasına gönderilmekte ve trombosit ürünü bu şekilde süspanse edildi.

Kan bankasında %65PAS-III/%35 plazma ile saklanan trombosit konsantrelerinden yukarıda tarif edildiği gibi 1.gün ve 5. gün pH değerleri Şekil 3.2'de görülen Radiometer marka ABL800 Basic model kan gazı analizörü ile ölçülmüştür.

Şekil 3.2. Radiometer ABL 800 Basic model kan gazı analizörü.



Kan bankasında %65PAS-III/%35 plazma ile saklanan trombosit konsantrelerinden yukarıda tarif edildiği gibi 1.gün ve 5. gün trombosit değerleri için Tam kan sayımı (CBC) Şekil 4'te görülen XN-1000-Sysmex model analizör ile ölçüldü.

Şekil 3.3. XN-1000-Sysmex model analizör.

Kalite kontrolü için numune alındıktan sonra bu aferez trombosit konsantreleri (100 adet) endikasyon dahilinde ilgili hastalara verildi. Bu 100 hastanın dosya ve/veya otomasyon kayıtları başta allerjik reaksiyonlar olmak üzere diğer oluşabilecek transfüzyon reaksiyonları açısından retrospektif olarak araştırıldı.

Bu retrospektif çalışma için 2020/28-10 nolu etik kurul numarası ile İnönü Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurul'undan onay alındı.



3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS T-test kullanıldı.



4. BULGULAR

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, PAS-III ilaveli aferez trombosit konsantrelerinin kullanımı süresi içerisinde merkezimizin uygun gördüğü aralıklar ile yapılan kalite kontrol çalışmalarında 100 üründen alınan numunelerin verileri analiz edildi.

Analiz edilen bu 100 numunenin 64'ü (%64) erkek, 36'sı (%36) ise kadın donörlerin bağışlamış olduğu aferez trombosit konsantrelerinden elde edildiği saptandı. Çalışmadaki donörlerde en düşük trombosit değeri 201.000/mm³ en yüksek ise 341.000/mm³ olarak bulundu. Ortalama trombosit değeri ise 276.150 ±26.67/mm³ olarak saptandı. Hematokrit değeri en düşük % 39.2 en yüksek % 49.9, ortalama hematokrit değeri ise % 44.72± 3.05 olarak tespit edildi. Çalışma grubunun demografik özelliklerinden bazıları tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri.

% 35 Plazma % 65 PAS III			
Donör Bilgileri	n= 100 (64 erkek, 36 kadın)		
Parametreler	Minimum-Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Ağırlık (kg)	58 - 96	73.19	± 8.72
Boy (m)	1.55 - 1.92	1.69	± 0.06
Donör Hct (%)	39.2 - 49.9	44.72	± 3.05
Donör PLT (/mm ³)	201.000 - 341.000	276.150	± 26.67

Merkezimizde yapılan işlemlerde 3.0x10¹¹ - 7.5x 10¹¹ trombosit verimi hedeflenmiştir. PAS III trombosit konsantrelerinde toplanan trombosit ürününün 5. gün trombosit kazanımı % 87.34 olarak saptandı.

Donörlerden trombosit toplama işlem süresi ortalama 76.97± 6.6 dakika (60-85 dakika) olarak saptandı. Donörlerden toplanan ürün hacimi ortalama 230±22.38 ml (200 - 250 ml) olarak bulundu. PAS III trombosit konsantrelerinde 1. gün ortalama trombosit sayısı 3.44 x 10¹¹ (2.75 - 9.66 x 10¹¹) iken 5. günde ortalama trombosit sayısı 3.0 ± 1.09 x 10¹¹ (2.22 – 4.12 x 10¹¹) olarak bulundu. PAS III trombosit konsantrelerinde 1. gün ortalama pH_{22°C} değeri 6.83± 0.22 (7.22 - 6.40) iken 5. gün de pH_{22°C} değeri 6.62 ±

0.23 (7.21- 6.40) olarak tespit edildi. Bu parametreler tablo 5'te toplu olarak görülmektedir.

Tablo 4.2. Donör PAS III trombosit konsantrere özellikleri.

% 35 Plazma % 65 PAS III			
Ürün Bilgileri	Minimum-Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
İşlem süresi (dk)	60 - 85	76.97	± 6.6
Ürün Hacmi (ml)	200 - 250	230	± 22.38
1. gün üründeki trombosit sayısı (x 10 ¹¹)	2.75 - 9.66	3.44	± 1.23
5. gün üründeki trombosit sayısı (x 10 ¹¹)	2.22-8.23	3.0	± 1.09
5. gün trombosit ürün kazanımı		% 87.34	
1.gün pH _{22°C}	7.22 - 6.40	6.83	± 0.22
5.gün pH _{22°C}	7.21- 6.40	6.62	± 0.23

Çalışmaya dahil edilen bu 100 hastanın dosyaları ve/veya hastane otomasyon kayıtları başta allerjik reaksiyonlar olmak üzere diğer oluşabilecek transfüzyon reaksiyonları açısından araştırıldı. Bu kayıtlardan hastalarda herhangi bir transfüzyon reaksiyonu geliştiğine dair bilgi saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Trombosit eldesinde PAS kullanılması trombositlerin hemostatik fonksiyonlarını koruyarak raf ömrünü uzattığı çalışmalarda bildirilmektedir (56, 57). Çalışmamızda biz de bu bilgi doğrultusunda birinci amaç olarak trombosit katkı solüsyonunun (PAS-III) aferez trombosit kalitesinin üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Trombosit kalitesini % 65 PAS-III/35% plazma trombosit konsantrelerindeki 1. ve 5 günlerdeki trombosit sayıları ve yine 1. ve 5. günlerde pH değerlerindeki ölçümünü yaparak değerlendirdik. Benzer şekilde bazı çalışmalarda trombosit konsantrelerinin kalite değerlendirmesinde ürünün pH değeri bir parametre olarak kullanılmaktadır (58). Malezya'dan bildirilen bu çalışmada trombosit konsantre kalitesini sağlanması için pH >6.5 olması gerektiği bildirilmektedir. Aynı çalışmada Mokhtar ve arkadaşları 19'u PAS ve 19'u ise % 100 plazma ile süspansiyon edilmiş trombositlerin karşılaştırmasında PAS trombosit konsantrelerinde medyan pH değerlerini; 1. gün 7.21, 5.gün 7.00 ve 8.gün ise 6.60 olarak raporladılar (58). Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada hem donör sayısı daha az hem de PAS-III (PAS-C) yerine PAS-D (Composol PS) kullanılmıştır. 2016 yılında Avrupa Birliği kan güvenliği ve kalite düzenlemelerinde, trombosit ürünlerinin >%95'inde depolama süresi sonundaki pH değerinin 6.4 -7.4 aralığında olması gerektiği belirtilmektedir (59). Yapılan çalışmalarda pH >7.4 üzeri değerlerin trombosit fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir ve kriterindeki trombosit pH üst limit değerini kaldırmıştır (59). Çalışmamızda % 65 PAS-III/35% plazma trombosit konsantrelerinde pH değeri literür ile uyumlu olarak 1. gün 6.83 (7.22-6.40) ve 5.gün 6.62 (7.21-6.40) bulundu. Ralph ve arkadaşları Amicus aferez cihazı ile toplanan ve %65 PAS-III/%35 plazma ile saklanan 70 adet aferez trombosit süspansiyonunun kalitesi değerlendirilmiş ve 5. gün pH_{22°C} medyan değerinin 7.2 olduğu tespit edilmişlerdir. Ürünlerde 5. gün kazanımı, % 65 PAS-III/35% plazma içeren aferez trombosit için % 80.5 ve otolog plazmalı aferez trombosit için %72.1 bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada Amicus cihazında lökosit azaltılmış şekilde ve 65% PAS-III/35% plazma oranı ile toplanan aferez trombositinin 5 günlük saklama sonunda pH ≥6.9 olduğu gösterilmiştir (60). Bizde çalışmamızda trombosit kazanımını % 87.34 olarak daha yüksek oranda saptadık.

Çalışmamızda ikinci amacımız ise %65 PAS-III/%35 donör plazması ile saklanan trombosit konsantrelerinin allerjik transfüzyon reaksiyonlarına olan etkisi araştırılması amaçlanmıştır. Allerjik transfüzyon reaksiyonların dışında enfeksiyonlar,

alloimmünizasyon, transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı, tranfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi, anafilaktik reaksiyon, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyonla ilişkili graft-versus host hastalığı ve post transfüzyon purpurası gibi diğer transfüzyon reaksiyonlarında görülme sıklığı araştırıldı. Çalışmamızda %65 PAS-III/%35 plazma içerisinde süspansiyon edilen aferez trombosit transfüzyonuna bağlı 100 hastamızın hiçbirinde allerjik ve/veya diğer transfüzyon reaksiyonları tespit edilemedi. Hastalarımızda aferez trombosit transfüzyonlarına bağlı herhangi bir reaksiyon tespit edememiz (I) çalışma grubumuzun sayısının az olması ve (II) çalışmanın retrospektif olarak yapılması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte literatürde aferez trombosit süspansiyonlarına bağlı transfüzyon reaksiyon oranının %1-4 olduğu tahmin edilmektedir (31-34). Larry ve arkadaşları trombosit katkı solüsyonunda (PAS) saklanan trombositlerin plazmadan kaynaklanan allerjik reaksiyon ve transfüzyona bağlı akciğer hasarı dahil transfüzyon reaksiyonlarını azalatabileceği belirtilmiştir (61). Başka bir çalışmada ise Kacker ve arkadaşları allerjik transfüzyon reaksiyonlarının transfüzyon komplikasyonları arasında en yaygın olduğunu, PAS solüsyonu içinde saklanan aferez trombosit kullanımı ile allerjik reaksiyonların azaltıldığı bildirildi (62). Tobian ve arkadaşları allerjik transfüzyon reaksiyon oranını standart (plazma ile toplanılan) aferez trombosit transfüzyonlarında % 1.85 (72/3884 transfüzyon) ve PAS ile saklanan aferez trombosit transfüzyonlarında %1.01 (12/1194 transfüzyon) oranında (istatistiksel olarak anlamlı, p=0.04) olduğunu raporlamışlardır (63). Aynı çalışmada febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonları PAS ile saklanan aferez trombosit transfüzyonlarında daha düşük (% 0.59'a karşın % 0.70) olmasına rağmen anlamlı olmadığını bildirdiler. 2008 ve 2014 yılları arasında Fransa Hemovigilans datalarının araştırıldığı bir çalışmada transfüzyon yapılan her 100.000 trombosit konsantrisinin 232'sinde transfüzyona bağlı hipersensitivite reaksiyonları olduğu bildirilmiştir (64). Bu oranın sadece plazma ile aferez trombosit transfüzyonlarında (337/100.000), PAS ile hazırlanan trombosit konsantrilerine (94/100.000) göre daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Bilindiği gibi % 100 plazma ile hazırlanan aferez trombosit konsantrileri 200-300 ml donör plazması içerirken, % 65 PAS-III/% 35 plazma içeren aferez trombosit konsantrilerinde ise donör plazma miktarı 70-105 ml. dir. Bunun neticesinde toplanılan trombosit konsantrilerinin (PAS-III ilaveli) daha az plazma ile süspansiyon edilmesinin transfüzyon reaksiyonları üzerine olumlu etkisi olacağı anlaşılması kolay bir durumdur. Aynı donörden 2 veya 3 doz trombosit toplandığı durumlarda ise donör plazma kaybı 600-900 ml'ye çıkabilmektedir. Bu miktarda plazma kaybı donörlerde bulantı, kusma ve

halsizlik gibi istenilmeyen bazı reaksiyonların da ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte PAS-III ile 2 veya 3 doz trombosit toplanmasında plazma kaybı 210-315 ml olacağı için bu donör tarafından çok daha kolay tolelore edilebilecektir. Bunların neticesinde donörlerden PAS-III ilaveli aferez trombosit toplanması hem transfüzyon reaksiyonlarının azaltılmasında hem de donör konforu açısından önemli olduğu görülmektedir. Ayrıca bu durum kan bankası merkezlerinin daha kolay donör teminine de olumlu katkısı olacağı anlaşılmaktadır. Ülkemizde sağlıklı bir donörün 5 gün ara ile (yılda 24 kere) donasyona çağrılabilmesi göz önüne alındığında bu durumun önemi daha da artmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamız ülkemizde aferez trombosit donasyonunda PAS-III ile yapılan ilk çalışmalardan biridir ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak bulundu. Bununla birlikte hem çalışmamızın retrospektif olarak yapılması hem de hasta sayımızın az olması çalışmamızın değerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle bulgularımızın kuvvetlenmesi için prospektif ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham PH, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J. Clin. Apher* 2019, 34: 171-354.
2. Connelly-Smith L, Dunbar NM. The 2019 guidelines from the American Society for Apheresis: what's new? *Curr. Opin. Hematol* 2019, 26: 461-5.
3. Shaz BH, Linenberger ML, Bandarenko N, Winters JL, Kim HC, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Wirk A, Szczepiorkowski ZM. Category IV indications for therapeutic apheresis—ASFA fourth special issue. *J. Clin. Apher* 2007, 22: 176-80.
4. McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Semin. Hematol* 2010, 47: 235-42.
5. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, Arnold DM, Lauzier F, Zarychanski R, Crowther M, Warkentin TE, Dodek P, Cade J, Lesur O, Lim W, Fowler R, Lamontagne F, Langevin S, Freitag A, Muscedere J, Dphil JOF, Geerts W, PharmD LB, Alhashemi J, Cook D. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest* 2013, 144: 1207-15.
6. Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, Kaufman RM, Tobian AA, Kleinman S, Gernsheimer T, Tinmouth AT, Djulbegovic B. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015, 55: 1116-27.
7. Warner MA, Woodrum D, Hanson A, Schroeder DR, Wilson G, Kor DJ. Preprocedural platelet transfusion for patients with thrombocytopenia undergoing interventional radiology procedures is not associated with reduced bleeding complications. *Transfusion* 2017, 57: 890-8.
8. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal uterine bleeding as the presenting symptom of hematologic cancer. *Obstet Gynecol* 2016, 128: 357.
9. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Kantarjian H. Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes. *Semin. Hematol* 2010, 47: 274-80.

10. Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, Deuson R, Leveque J . The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007, 109: 1705-14.
11. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br. J. Haematol* 2007, 136: 549-64.
12. Koshy AG, Freed JA. Clinical features of vitamin B12 deficiency mimicking thrombotic microangiopathy. *Br. J. Haematol* 2020, 191: 938-41.
13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009, 113: 2386-93.
14. Smock K, Perkins S. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol* 2014, 36: 269-78.
15. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br. J. Haematol* 2017, 177: 27-38.
16. Of the Physicians' Health, Steering Committee, and Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989, 321: 129-35.
17. Cattaneo M, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Zighetti ML. Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion. *Thromb. Res* 1999, 96: 213-7.
18. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br. J. Haematol* 2005, 128: 275-90.
19. Levi M, Toh C, Thachil J, Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haematol* 2009, 145: 24-33.
20. Slichter SJ. Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007, 21: 697-729.
21. Daurat A, Roger C, Gris J, Daurat G, Feissel M, Le Manach Y, Lefrant J, Muller L. Apheresis platelets are more frequently associated with adverse reactions than pooled platelets both in recipients and in donors: a study from French hemovigilance data. *Transfusion* 2016, 56: 1295-303.

22. Fatal bacterial infections associated with platelet transfusions--United States, 2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep* 2005, 54: 168-70.
23. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, Phipps RP, Masel D, Refaai MA, Kirkley SA, Fialkow LB. An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 2010, 50: 2738-44.
24. Bernasinski M, Mertes PM, Carlier M, Dupont H, Girard M, Gette S, Just B, Malinovsky JM. Respiratory complications after transfusion. *Transfus Clin Biol.* 2014, 21: 60-5.
25. Wiersum-Osselton JC, Whitaker B, Grey S, Land K, Perez G, Rajbhandary S, Jr AC, Bolton-Maggs P, Lucero H, Renaudier P, Robillard P, Santos P, Schipperus M. Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol* 2019, 6: 350-8.
26. Oakley FD, Woods M, Arnold S, Young PP. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion* 2015, 55: 563-70.
27. Menis M, Forshee R, Anderson S, McKean S, Gondalia R, Warnock R, Johnson J, Mintz PD, Worrall CM, Kelman JA, Izurieta HS. Febrile non-haemolytic transfusion reaction occurrence and potential risk factors among the US elderly transfused in the inpatient setting, as recorded in Medicare databases during 2011–2012. *Vox Sang* 2015, 108: 251-61.
28. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Mueller-Eckhardt G, Bambauer R, Baur J, Behringhoff B. Posttransfusion purpura. *Klin. Wochenschr* 1986, 64: 1198-203.
29. McCrae KR, Herman JH. Posttransfusion purpura: two unusual cases and a literature review. *Am. J. Hematol* 1996, 52: 205-11.
30. King KE, Ness PM. How do we prevent transfusion-associated graft-versus-host disease in children? *Transfusion* 2011, 51: 916-20.
31. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2003, 127: 316-20.
32. Enright H, Davis K, Gernsheimer T, McCullough JJ, Woodson R, Slichter SJ. Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion* 2003, 43: 1545-52.

33. Tormey CA, Sweeney JD, Champion MH, Pisciotto PT, Snyder EL, Wu Y. Analysis of transfusion reactions associated with prestorage-pooled platelet components. *Transfusion* 2009, 49: 1242-7.
34. Mazzei C, Popovsky M, Kopko P. Noninfectious complications of blood transfusion. In: Roback J, Grossman B, Harris T, Hillyer C, editors. 17th ed. Technical manual. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks 2011, 747-8.
35. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, Wood RA, King KE, Ness PM. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. *Transfusion* 2011, 51: 1716-22.
36. Vengelen-Tyler V. Non infectious Complications of Blood Transfusion. In Technical Manual. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks 1996, 558-9.
37. Sandler SG, Eckrich R, Malamut D, Mallory D. Hemagglutination assays for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Blood* 1994, 2031-35.
38. Lane TA. Blood Components In: Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook. 5th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks 1996: 3-33.
39. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005, 105: 2266-73.
40. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004, 126: 249-58.
41. Kuehn B. Fatal sepsis linked to platelets. *Jama* 2018, 320: 540.
42. Kleinman S, Reed W, Stassinopoulos A. A patient-oriented risk–benefit analysis of pathogen-inactivated blood components: application to apheresis platelets in the United States. *Transfusion* 2013, 53: 1603-18.
43. White SK, Schmidt RL, Walker BS, Metcalf RA. Bacterial contamination rate of platelet components by primary culture: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2020, 60: 986-96.
44. Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev* 2013, 27: 105-12.
45. Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, Hansen M, Lin Y, Pendergrast J, Yi QL, Callum J. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus. Med. Rev* 2013, 27: 206-12.

46. Kleinman S, Stassinopoulos A. Transfusion-associated graft-versus-host disease reexamined: potential for improved prevention using a universally applied intervention. *Transfusion* 2018, 58: 2545-63.
47. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015, 126: 406-14.
48. Ramsey G, Salamon D. Frequency of PLA1 in blacks. *Transfusion* 1986, 26: 531-2.
49. Pavenski K, Webert KE, Goldman M. Consequences of transfusion of platelet antibody: a case report and literature review. *Transfusion* 2008, 48: 1981-9.
50. Mallhi R, Kumar S, Philip J. A comparative assessment of quality of platelet concentrates prepared by buffy coat poor platelet concentrate method and apheresis derived platelet concentrate method. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015, 31: 453-9.
51. Kelsey P. Guidelines for the use of platelet transfusions British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. *Br. J. Haematol* 2003, 122: 10-23.
52. Capocelli KE, Dumont LJ. Novel platelet storage conditions: additive solutions, gas, and cold. *Curr. Opin. Hematol* 2014, 21: 491-6.
53. Kerkhoffs J-LH, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006, 108: 3210-5.
54. de Wildt-Eggen J, Nauta S, Schrijver JG, van Marwijk Kooy M, Bins M, van Prooijen HC. Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomized study. *Transfusion* 2000, 40: 398-403.
55. Cohn CS, Stubbs J, Schwartz J, Francis R, Goss C, Cushing M, Shaz B, Mair D, Brantigan B, Heaton WA. A comparison of adverse reaction rates for PAS C versus plasma platelet units. *Transfusion* 2014, 54: 1927-34.
56. Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R. The new generation of platelet additive solution for storage at 22 degrees C: development and current experience. *Transfus Med Rev* 2006, 20: 158-64.
57. Cardigan R, Sutherland J, Garwood M, Bashir S, Turner C, Smith K, Hancock V, Wiltshire M, Pergande C, Williamson LM. In vitro function of buffy coat-derived

- platelet concentrates stored for 9 days in CompoSol, PASII or 100% plasma in three different storage bags. *Vox Sang* 2008, 94: 103-12.
58. Mokhtar MB, Hashim HB, Joshi SR. Assessment of quality of platelets preserved in plasma and platelet additive solution: A Malaysian experience. *Asian J. Transfus. Sci* 2016, 10: 84-7.
59. De Kort W, Mayr W, Jungbauer C, Vuk T, Kullaste R, Seifried E, Grazzini G, de Wit J, Folléa G. Blood donor selection in European Union directives: room for improvement. *Blood Transfus* 2016, 14: 101-8.
60. Vassallo RR, Adamson JW, Gottschall JL, Snyder EL, Lee W, Houghton J, Elfath MD. In vitro and in vivo evaluation of apheresis platelets stored for 5 days in 65% platelet additive solution/35% plasma. *Transfusion* 2010, 50: 2376-85.
61. Dumont LJ, Cancelas JA, Graminske S, Friedman KD, Vassallo RR, Whitley PH, Rugg N, Dumont DF, Herschel L, Razatos A. In vitro and in vivo quality of leukoreduced apheresis platelets stored in a new platelet additive solution. *Transfusion* 2013, 53: 972-80.
62. Kacker S, Ness PM, Savage WJ, Frick KD, Shirey RS, King KE, Tobian AAR. Cost-effectiveness of prospective red blood cell antigen matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients. *Transfusion* 2014, 54: 86-97.
63. Tobian AA, Fuller AK, Ugluk K, Tisch DJ, Borge PD, Benjamin RJ, Ness PM, King KE. The impact of platelet additive solution apheresis platelets on allergic transfusion reactions and corrected count increment (CME). *Transfusion* 2014, 54: 1523-9
64. Mertes PM, Tacquard C, Andreu G, Kientz D, Gross S, Malard L, Drouet C, Carlier M, Gachet C, Sandid I, Boudjedir K. Hypersensitivity transfusion reactions to platelet concentrate: a retrospective analysis of the French hemovigilance network. *Transfusion* 2020, 60: 507-12.