

TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE TRANSFÜZYON

Prof. Dr. Duran Canatan

Antalya Bilim Üniversitesi Öğretim Üyesi

Akdeniz Kan Hastalıkları Hemoglobinopati Tanı Merkezi Başkanı

Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Mesul Müdürü Antalya-Türkiye

Giriş: Talasemi ve hemoglobinopatiler, hemoglobinleri oluşturan globin zincirlerinin (α , β , γ , δ) yetersiz sentez oranının önemli ölçüde azalması veya globin zincirlerinde yapısal bozukluklar oluşması sonucu eritrosit öncüllerine zarar vererek etkisiz eritropoezise veya olgun eritrositlere zarar vererek hemolitik anemiye yol açmaktadır. Hemoglobinopatiler ise, bugün bilinen 1866 Hemoglobin varyantı içinde en sık görülen ve en fazla sorun yaratan Hb S yanında HbE, Hb D, Hb C gibi klinik sorun yaratan varyantlar, polisitemiye, siyanoza, hemolitik anemiye sebep olan varyantlar veya bir sorun yaratmadan stabil olmayan varyantlar olarak tanımlanmaktadır (1). Alfa Talasemi sendromları yaklaşık 200 civarında delesyon ve nokta mutasyonları ve nadir büyük delesyon mutasyonları olarak üç grup mutasyon tipinden kaynaklanır (α^+ , α^0) klinik olarak sessiz taşıyıcıdan hidrops fötalise kadar geniş bir yelpaze de yer alır (2). Beta Talasemi sendromlarında 350'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (B0, B+, B++) bunların çoğunluğu nokta mutasyonlarıdır, ayrıca nadir görülen büyük gen delesyonları, dominant β -talasemi mutasyonları veya β -talaseminin olağandışı durumlarından kaynaklanır (3). Klinik olarak sessiz taşıyıcıdan ağır talasemi talasemi majora kadar tablo gösteren β -talasemi de gen değiştiriciler hastanın fenotipi için önemlidir, Bu gen değiştiriciler hastaların fenotipini ve fizyopatolojisini etkiler (4). Hastalığın fizyopatolojisinde birinci neden inefektif eritropoezis ve hemolitik anemi sonucu gelişen anemidir. Bu nedenle hastalara yaşam boyu düzenli kan transfüzyonu gerekebilir. Talaseminin şiddetine göre klinik belirtilerin ciddiyeti ve ağırlığı değişkenlik gösterir. Hastalar transfüzyon durumuna göre Transfüzyona Bağımlı Talasemi (TBT) veya majör, Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi (TBOT) veya intermedia olarak sınıflandırılmaktadır (4-6).

Bu derlemede talasemi ve hemoglobinopatilerde tranfüzyon amacı ve uygulamaları gözden geçirilecektir.

Transfüzyonun amacı: anemiyi önleyerek in efektif eritropoezisi baskılamak, böylece ekstra medüller hematopoezisi önleyerek kemik deformiteleri, gastrointestinal demir emilimi hepatosplenomegali katabolik durum (artmış oksijen ve enerji gereksinimi) ve gelişme geriliği önlemektir (5-7).

Transfüzyon uygulamaları: Transfüzyon uygulamalarında 5N 1K kuralına göre hareket edilmelidir. Yani ne, niçin, ne zaman, nasıl ne kadar ve kim veya kime sorularına yanıt vererek doğru işlem yapmalıyız. Her hastaya transfüzyon öncesi tekrar bu sorular akla gelmelidir.

Transfüzyon öncesi ne yapılmalıdır? ABO Rh kan grupları yanında Rh alt gruplarına (C,E,c,e) ve Kell kan gruplarına bakılmalıdır. Transfüzyon öncesi antikor tarama ve tanımlama yapılmalıdır. Alloimmunizasyon riski nedeniyle bu hastalara transfüzyon yapılırken, ABO-Rh- Kell uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmesi hedeflenmelidir (5-7).

Transfüzyonda ne verilmelidir? Hastaların oksijen ihtiyacını karşılamak için 2-3 DPG düzeyi yüksek olan taze eritrosit süspansiyonu (ES) verilmelidir, mümkün olduğu kadar taze yedi günden fazla beklememiş eritrositler tercih edilmelidir. Retrospektif çalışmalarda, eski, depolanmış ES transfüzyonunun mortalite, ciddi enfeksiyonlar, çoklu organ yetmezliği, tromboz ve hastanede kalış süresindeki artışlara yol açtığı bilinmektedir (8).

a. **Lökositten fakir ES:** Lökositlere bağlı istenmeyen yan etkileri azaltmak için en fazla 1×10^6 hücre/ES içeren ES verilmelidir. Böylece sitokinlerin sorumlu olduğu ateş ve başta CMV olmak üzere EBV B19 Yersina Enterokolitica gibi enfeksiyon ajanlarının geçişi önlenir. Bunun için depolama öncesi kan bankası filtrasyon sistemi tercih edilir (5-7).

b. **Yıkanmış ES:** alerjik reaksiyonu olan ve IgA eksikliği olan hastalara uygulanmaktadır. Manuel veya otomatik cihazlar ile yapılır (5-7).

c. **Işınlanmış ES:** kök hücre nakli yapılmış veya aday tüm hastalara yapılmalıdır. Işınlama işlem, 25 Gy gama ışını ile yapılmaktadır (5-7).

d. **Dondurulmuş ES:** ES içine %40 lık Gliserol konarak hazırlanır, -80C de 10 yıl saklanabilir. Kullanılacağı zaman çözdürülür gliserol atılır, eritrosit kaybı %20 civarındadır. Tam olarak çaprazlama yapılamayan nadir kan grubu antijenleri olan hastalar için kullanılır (5-7).

e. **Aferez ES veya Double ES:** Aferez cihazları kullanılarak tek bir bağışçıdan 2 Ü ES elde edilir. Bağışçı emniyeti, transfüzyon emniyeti ve nadir kan grupları açısından önemlidir, tek dezavantajı fiyatının pahalı olmasıdır (9).

f. **Neosit transfüzyonu** Özellikle total eritrosit kitlesini azaltmak ve Hb düzeyini uzun süreli yüksek tutmak amacı ile, genç eritrositler aferez cihazları elde edilerek verilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda transfüzyon aralığının uzadığı ve dolayısı ile demir yükünün azaldığı gösterilmiştir (10).

g. **Eritrosit Exchange (Kan değişim) transfüzyonu (EE) :** Orak Hücre Anemisinde (OHA) yapılan kan değişimi, düzensiz transfüzyon alan TBT veya TBOT hastalarında, Hb değerlerini artırarak doku oksijenlenmesini artırmak, ve HbF düzeyini azaltmak amacı ile yapılmış, iyi seçilen hasta grubunda transfüzyon aralığını 3-5 haftadan 6-8 haftaya uzatmıştır (11). Oral şelasyona rağmen aşırı demir yükü olan ve parenteral şelasyon için demir infüzyon pompalarına erişimi olmayan TBT hastalarında EE işleminin normal ES transfüzyonla karşılaştırıldığında daha az demir yüklemesi olacağı düşünülecek şekilde yapılan son çalışmada istenen sonuçlar elde edilmemiş, komplikasyon oranı yüksek bulunmuştur (12).

Transfüzyonda ES miktarı ne olmalıdır? Transfüze edilecek ES nun hematokriti %75 civarında ise, Hb düzeyini 1 gr/dl artırmak için, 3 ml/kg ES gerekir. Genelde 10-15 ml/kg ES önerilir, kardiyomyopati veya Hb 5 gr/dl altında olan hastalar 5ml/kg verilmeli ayrıca 1-2 mg /kg furosemid uygulanmalıdır (5-7).

Transfüzyona ne zaman başlanmalıdır? Tanı konduğu zaman Hb 7 gr/dl altında ise, hemen transfüzyon başlanmalıdır. Hb 7 gr/dl üstünde büyümede duraklama, kemik değişiklikleri, dalakta hızlı büyüme var ise hemen başlanır. Hb 8 gr/dl üstünde ve hastanın durumu iyi ise takibi önerilir (5-7).

Transfüzyon nasıl olmalıdır?

a. **Transfüzyon hızı nasıl olmalıdır?** Transfüzyon 2 saatte gidecek şekilde ayarlanmalıdır. Bakteriyel kontaminasyon açısından transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir (5-7).

b. **Önerilen transfüzyon şeması nasıl olmalıdır?** Transfüzyon rejimleri hastanın transfüzyon öncesi Hb 9-10 gr/dl, transfüzyon sonrası 14-15 gr/dl olacak ortalama 12.5 gr/dl olacak şekilde planlanmalıdır. Hastada Konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, semptomatik ekstramedüller hematopoeze bağlı kitleler ve pre-transfüzyon dönemde halsizlik ve kemik ağrısı var ise, pre transfüzyon Hb düzeyi 11.5 gr/dl de tutulmalıdır (5-7).

c. **Yıllık transfüzyon izlemi nasıl yapılmalıdır?** Her transfüzyonda verilen ES miktarı, transfüzyon öncesi ve sonrası Hb düzeyi kayıt edilmelidir. Dalağı alınmamış hastalarda Hb de düşme haftada 1gr/dl, dalağı alınmış hastalarda 1.5 gr/dl düşme beklenir. Eğer Hb daha hızlı düşüyor ise; eritrositlere karşı oto antikör varlığı veya alloimmünizasyona bağlı gecikmiş tipte hemoliz, hipersplenizm ve / veya hepatomegali, verici ES da hematokrit düşüklüğü, hastada gizli kanama, hastada enfeksiyonlar araştırılmalıdır. Ayrıca yıllık ortalama ES miktarı ml/kg olarak hesaplanır eğer 200 ml/kg/yıl üzerinde ise nedeni araştırılmalıdır. Artmış ES tüketiminde hipersplenizm, oto immün hemolitik anemi ve çoklu alloantikörler akla gelmelidir (5-7).

Transfüzyonu kim yapmalıdır? Her hasta her transfüzyon öncesi hekimi tarafından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Hekim transfüzyon öncesi testlerini yaptırır, transfüzyonda verilecek ES seçimini,

nasıl verileceğini, ne zaman verileceğini ve ne kadar verileceğini takip ettirir. Transfüzyon sonrası oluşabilecek akut veya kronik komplikasyonları izler. Yıllık transfüzyon izlemini yapar.

Hemoglobinopatilerde Transfüzyon Prensipleri

Hemoglobinopatilerde TBT de uygulanan prensiplere aynen uyulur. OHA de vazokluziv krizler, aplastik krizler ve dalak sekestrasyon krizlerinde basit transfüzyon yanında kan değişim transfüzyonu yapılmaktadır. Özellikle alloimmüniasyonu önlemek için ABO Rh CcEe Kell uyumlu ES kullanılması önerilmektedir (13-16).

OHA de Akut transfüzyon endikasyonları: Semptomatik anemi,, aplastik kriz, akut splenik sekestrasyon durumlarında basit ES transfüzyon yapılır. Akut klinik stroke veya geçici iskemik atakda kan değişimi yapılır. akut hepatik sekestrasyon , akut göğüs sendromu, multi organ yetmezliği, durumlarında hastanın durumuna göre basit ES veya kan değişimi uygulanır. Gebelik durumunda basit transfüzyon uygulanır (13-16).

OHA de Kronik transfüzyon endikasyonları: OHA'nde gelişen veya gelişebilecek durumlara göre Hb S düzeyini %30-50 arasında tutmaktır. Transfüzyonlar her 3-4 haftada bir tekrarlanır. Basit transfüzyon yapılabilmesine rağmen, eritrosit aferez veya kan değişimi yapılarak demir yüklenmesi de azaltılabilir. İnmenin önlenmesi (Primer, tekrarlayan veya proflaktik), pulmoner hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı, vital organ yetmezliği, tedaviye yanıtız dirençli ağrı, kronik renal yetmezlik ile bağlantılı anemi, tekrarlayan priapizm ve karaciğer veya böbrek transplantasyonu sonrası düzenli ES veya kan değişimi yapılır (13-16).

Sonuç olarak, TBT hastalarında ve hemoglobinopatiler içinde özellikle OHA de, her transfüzyon öncesi hasta ayrıntılı bir şekilde hekimi tarafından değerlendirilmelidir. Transfüze edilecek ES seçimini, nasıl verileceğini, ne zaman verileceğini ve ne kadar verileceği karar verilmeli, ayrıca transfüzyon sonrası oluşabilecek akut veya kronik komplikasyonları izlenmeli ve yıllık transfüzyon izlemini yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Canatan D. α , β , δ ve γ talasemiler ve ilişkili durumlar . Hemoglobinopati Tanısı (Çeviri Editörü: Karakaş Z.) Barbara J. Bain : Diagnosis of Hemoglobinopathy Third Edition, 2020 John Wiley & Sons Ltd. sayfa 85-184
2. Farashi S, Harteveld CL. Molecular basis of α -thalassemia Blood Cells Mol Dis.2018;70:43-53.
3. Cao A and Galanello, R. Beta-thalassemia. Genet Med.2010;12(2):61–76.
4. Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et.al. Molecular genetics of β -thalassemia: a narrative review. Medicine 2021; 100:45(e27522).
5. Canatan D: Talasemide transfüzyon prensipleri (Editörler: Canatan D, Aydınok Y) Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı Önlem Tedavi Retma Matbası 2007 sayfa:101-107.
6. Porter J, Taher A. Cappellini MD, Farmakis D. Management of transfusion dependent thalassemia (TDT) A Short Guide. TIF Publication 2nd Edition, 2022 p:21-30.
7. Boudreaux J. Transfusion management in thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2023 Sep;1527(1):42-48. doi: 10.1111/nyas.15049. Epub 2023 Aug 2.
8. Hod EA, Spitalnik SL Harmful effects of transfusion of older stored red blood cells: iron and inflammation. Transfusion. 2011 Apr;51(4):881-5. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03096.
9. Kitpoka P, Chanthet S, Chongkolwatana V, et.al. Comparison of Double RBC Collection by Blood Cell Separators. J Med Assoc Thai.. 2016 Jan;99(1):88-96.

10. Sharma DC, Rai S, Agarwal N, et.al. Transfusion of neocytes concentrate/pooled neocytes in β -thalassemic patients. Indian J Hematol Blood Transfus.. 2008 Dec;24(4):173-7. doi: 10.1007/s12288-008-0042-7. Epub 2009 Jan 11.
11. Berdoux VA, Kwan YI Sansotta ML.A study on the value of red cell Exchange transfusion in tranfusion dependent anemia.Clin Lab Hemtol 1986;8:209.
12. Wall E, Bolster L. Complications of red cell exchange for anemia management in patients with transfusion-dependent thalassemia. Transfusion. 2023 Jul;63(7):1277-1283. doi: 10.1111/trf.17419. Epub 2023 Jun 15.
13. Compennolle V, Chou ST, Susano Tanael S et.al. International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. Transfusion. 2018 Jun;58(6):1555-1566. doi: 10.1111/trf.14611. Epub 2018 Apr 26.
14. Linder GE, Chou ST Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. Haematologica.. 2021 Jul 1;106(7):1805-1815. doi: 10.3324/haematol.2020.270546.
15. Al-Riyami AZ, Daar S. Transfusion in Haemoglobinopathies: Review and recommendations for local blood banks and transfusion services in Oman. Sultan Qaboos Univ Med J. 2018 Feb;18(1):e3-e12. doi: 10.18295/squmj.2018.18.01.002. Epub 2018 Apr 4.
16. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv 2020;4:327-55.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Duran Canatan
Antalya Bilim Üniversitesi Öğretim Üyesi
Çıplaklı Mevki-Döşemealtı-Antalya-Türkiye
Mail: duran.canatan@antalya.edu.tr/durancanatan@gmail.com