



TÜM KAN ÜRÜNLERİNDE LÖKOSİT AZALTMA STANDART OLMALI MI?

Dr. Ebru Koca

Başkent Üniversitesi Hematoloji BD

12. Ulusal Aferez Kongresi

+ Tanım



- Lökositler, tam kan alınırken diğer hücresel elemanlarla beraber doğal olarak toplanırlar.
- Ancak kontaminan olarak değerlendirilirler ve kan transfüzyonuna bağlı bazı yan etkilere sebep olurlar.
- Lökosit azaltma, toplanan kan ürünlerinde olağan olarak bulunan lökositlerin, bilinçli olarak sayıca azaltılması işlemidir.

+ Lökositlerin sebep olduğu ya da katkıda bulunduğu durumlar

- İmmün sistem aracılı etkiler
- Enfeksiyöz hastalık bulaşı
- Reperfüzyon hasarı





Immün sistem aracılı etkiler



- HLA'ya allosensitizasyon gelişmesi sonucu
 - Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları
 - Trombosit refrakterliği
 - Transplant reddi
- Graft versus host hastalığı
- Immünsüpresyon- tümör tekrarı ya da postoperatif enfeksiyonlar
- Viral hastalıkların reaktivasyonu

+ Lökosit azaltma teknik tanım

- 1 ünite tam kan  $2-5 \times 10^9$ lökosit
- Filtreleme ile %99.99 azaltılır
- 1 ünite kan ürünü  $<1-5 \times 10^6$ lökosit



Kan ürünlerindeki lökosit miktarları



TABLE 20-3. Approximate Leukocyte Content of Blood Components (Per Unit)

Whole blood	10^9
Red Blood Cells	10^8
Red Blood Cells, washed	10^7
Red Blood Cells, deglycerolized	10^6 - 10^7
Red Blood Cells, leukocyte reduced (by filtration)*	$<5 \times 10^6$
Apheresis Platelets	10^6 - 10^8
Apheresis Platelets, leukocyte reduced	$<5 \times 10^6$
Platelets†	10^7
Platelets, leukocyte reduced	$<8.3 \times 10^5$
Platelets, pooled, leukocyte reduced	$<5 \times 10^6$
Fresh Frozen Plasma, thawed	0.6×10^6 - 1.5×10^7

*Leukocyte reduction with third-generation leukocyte adsorption filter.

†Derived from 1 unit of whole blood via platelet-rich plasma process.

+ Lökosit azaltma standardı

■ **AABB standardı**

- $<5 \times 10^6$ rezidü lökosit/son ürün

■ **Avrupa Kılavuzları standardı**

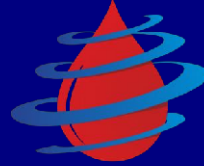
- $<1 \times 10^6$ rezidü lökosit/son ürün



Bu proje Avrupa Birliği ve Türkiye
Cumhuriyeti tarafından finanse edilmektedir

Türkiye 2008 Ulusal IPA (Katılım Öncesi Mali Yardım)
Programı

TR0802.15-01/001
Türkiye’de Kan T darık
Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi



KAN HİZMET BİRİMLERİ İKİNCİ ULUSAL
STANDARTLAR REHBERİ
2016



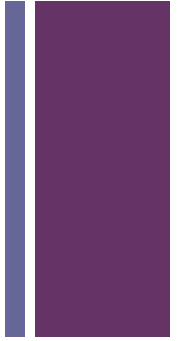




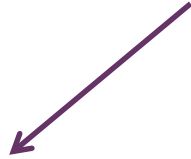


+ Tarihçe

- 1972 Diepenhorst tarafından tasarlanan yünpamuk filtre
- 1980 birinci nesil sellüloz asetat filtreler → **%98**
- Diğer metodlar:
 - Hücre yıkama, santrifüj ve buffy coatun uzaklaştırılması, eritrositlerin dondurma ve degliserolizasyonu ve aferez
 - Ancak aferez hariç bu metodlar günümüzde istenen standard azalmayı sağlayamazlar.



Lökosit azaltma



Saklama öncesi

Saklama sonrası



Lökosit azaltma ne zaman yapılır?

- Saklama öncesi
 - Kan komponentlerine ayrılmadan önce in-line filtrasyon
 - 24 saat içinde yapılmalıdır
- Saklama sonrası
 - Kan bankasından çıkmadan önce laboratuvarda
- Hastabaşında
 - Transfüzyon sırasında



ToxinTheDriver.com

+





Saklama öncesi filtrasyon

- Dezavantaj
 - Maliyet
- Avantaj
 - Standardizasyon kolay
 - Kalite kontrol yapılabilir
 - Azalmış febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu
 - Azalmış alloimmunizasyon ve trombosit refrakterliği



Laboratuvarda filtrasyon



■ Dezavantaj

- Hazırlanmadan önce vakit kaybı
- Saklamaya bağlı değişiklikler engellenemez

■ Avantaj

- Standardizasyonu kolay
- Kalite kontrol yapılabilir
- Seçili hastada- maliyet avantajı olabilir



Hastabaşında transfüzyon sırasında



■ Dezavantajları

- Verimliliği düşük
- Ürün kalitesi test edilemez
- Saklama sırasındaki değişikliklerden korumaz
- Kullanımı zor
- Hipotansiyon
- Hasta gözden kaçabilir

■ Avantaj

- Seçili hastaya uygulandığı için maliyet avantajı olabilir



Hastabaşı lökosit azaltmaya bağlı hipotansiyon

- Hastabaşı kullanılan lökosit filtreleriyle kan ürünü transfüzyonu sırasında 80'den fazla vakada bildirilmiş.
- Özellikle trombosit verilirken meydana geliyor.
- Muhtemelen bradikinin üretimine bağlı.
- ACE inhibitörü kullanan hastalarda daha çok görülebilir.
- Böyle bir durumda transfüzyon hemen durdurulmalıdır.
- Saklama öncesi yöntemler kullanıldığında reaksiyon riski daha düşüktür.



Saklama öncesi vs saklama sonrası lökosit azaltma

- Kan ürünü toplandıktan hemen sonra depolama yapmadan önce 3. nesil filtrelerle yapılabilir.
 - Hemen hazır olması
 - Kalitede tutarlılık
 - Sitokin ve histamin üretiminde azalma
 - Potansiyel olarak alloimmünizasyon, immunsupresyon, septik transfüzyon reaksiyon riskinde azalma
- Hastabaşı yapıldığında
 - Depolama sırasında oluşan sitokinleri azaltmaz
 - Kullanımı daha zordur
 - Standardizasyonu zordur



UNIVERSAL LÖKOSİT AZALTMANIN FAYDALARI

Transfüzyon reaksiyonlarında azalma (HLA alloimmünizasyon, viral geçişte azalma)

Eritrosit süspansiyon kalitesinde artış

Parazit, prion bulaşında, bakteriyel sepsiste, akut akciğer hasarında muhtemel azalma

Postoperatif enfeksiyonda, kardiyak cerrahi sonrası mortalite ve morbiditede azalma yapabilir

Hatalara engel olur, iş yükünü azaltır, kan bankası kayıt işlemlerini basitleştirir

Filtreye ihtiyaç olmaz, zaman ve eğitimde tasarruf sağlar



Lökosit azaltmanın faydalı olduğunun gösterildiği komplikasyonlar

- Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları
- HLA alloimmünizasyon ve trombosit refrakterliği
- Bakteri ve diğer organizmaların geçişi
- Reperfüzyon hasarı




Febril, hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları


- ✓ Transfüzyonların yaklaşık %1'inde açıklanamayan ateş yüksekliği olmaktadır
- ✓ Ateş antipiretiklere ve titremeler meperidine yanıt verir.
- ✓ Hasta için rahatsız edicidir ve enfeksiyöz etyolojinin ekarte edilmesi gerekir.
- ✓ Vericideki lökositler ve kanın saklanması sırasında ve verilmesi sonrasında meydana gelen sitokin oluşumu ve birikmesi nedeniyle meydana gelir. Verici löksitleri ve alıcı antikorları arası etkileşim sonrasında verici löksotlerinden ve alıcı monositlerinden IL-1 salındığı ve hipotalamustan PGE2 üretimini stimule ederek ateşe yol açtığı düşünülmektedir.
- ✓ Kan ürünü ne kadar eskiyse risk o kadar fazla



Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları

- ✓ Bu riskin engellenmesi için lökositlerin 1-2 log azaltılması yani %90-99 azaltılması ya da $<5 \times 10^8$ olması yeterlidir.
- ✓ Bu konuda randomize çalışmalar çok azdır.
- ✓ 3 büyük retrospektif kohort çalışmasında universal lökosit azaltılmasıyla :

Eritrositlerle %0,33-0,37  %0,15-0,19

Trombositlerle %0,45-2,18  %0,11-0,15

Yazer et al, Transfusion, 2004
Paglino et al, Transfusion, 2004
King et al, Transfusion, 2004



HLA alloimmunizasyon ve trombosit refrakterliği

Verici lökositleri üzerinde eksprese olan HLA antijenleri özellikle çoklu transfüzyon yapılan hastalarda HLA antikorlarının gelişmesine sebep olabilir.

Organ ya da hematopoietik kök hücre nakli için bekleyen hastalarda artmış graft reddi ve trombosit desteği gereken hastalarda refrakterlik riskini artırır.

HLA-uyumlu trombosit, yüksek doz immun globulin ve Rh immun globulin bile verilse trombosit refrakterliğini aşmak çok zordur.

Çalışmalar $<1-5 \times 10^6$ lökosit sayısının hematolojik maliniteli hastalarda trombosit refrakterliğini azalttığını göstermiştir.



TRAP ÇALIŞMASI

N Engl J Med 1997;337:1861-9

%7 vs %16

530 yeni tanı AML

4 farklı şekilde trombosit verilmiş

- Kontrol
- Lökosit azaltılmış havuzlanmış
- Lökosit azaltılmış aferez
- UV-B irradyasyon

%18 vs %45



Blood 2004;103:333-339

- Retrospektif analiz.
- 13902 trombosit transfüzyonu
- 617 akut lösemi veya hematopoietik nakil hastası
- Kanada'da universal lökosit azaltımına geçtikten sonra
 - alloimmunizasyon %19 vs %7 $p<0,001$
 - alloimmün trombosit refrakterliği %14 vs %4 $p<0,001$



Viral aktivasyon ve bakteri geçişi

- Kan transfüzyonu latent CMV ve HIV infeksiyonlarının reaktivasyon ya da disseminasyonuna neden olabilir.
- Nadir görülen komplikasyonlardan biri bakteriyel kontaminasyondur.
- Gram negatif endotoksin salgılayan bakterilerden
 - *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* türleri
 - *Y. enterocolitica* düşük ısıda ve demirden zengin ortamda çoğaldığından eritrosit transfüzyonuyla ilişkili en önemli bakteriyel kontaminant.



Viral aktivasyon ve bakteri geçişi

- Saklama ncesi yapılan lökosit azaltma *Y. enterocolitica*'nın çoğalmasını önemli oranda azaltabildiği gösterilmiştir.
- Transfüzyon ilişkili sepsis riskini de azalttığı gösterilmiştir.
- Fransa hemovijilans çalışmasında bakteriyel sepsis riski %3.8 vs %1,7 olarak bulunmuş. (*Andreu G, et al, Transfusion, 2002;421:1356-1364*)
- Bakterileri sindirmiş lökositlerin uzaklaştırılması, bakterilerin filtre edilmesi nedeniyle olabilir.
- Bařka bir çalıřmada *Leishmania* PCR pozitif bulunan eristrosit süspansiyonu lökosit filtresinden geçtikten sonra negatifleřtięi bulunmuř.

+ Lökositler aracılığıyla bulaşabilen virüsler

- Sitomegalovirüs - CMV
- Human T lenfotropik virüs - HTLV I ve HTLV II
- Epstein Barr virüs - EBV

+ CMV'nin riskli olduğu gruplar

Immunsüprese onkolojik hastalar

Hematopoietik veya solid organ nakli yapılan ya da yapılacak hastalar

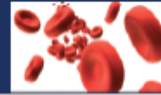
Düşük doğum ağırlıklı CMV-seronegatif yenidoğanlar

Anti-CMV negatif gebeler

Fetüs (intrauterin transfüzyon)

+ CMV- güvenli kan ürünleri

- Vericilerin CMV antikor taraması
 - Ancak vericilerin yarıdan fazlası seropozitif
 - Testler pencere fazını yakalayamaz
 - Kan bankalarının CMV pozitif ve negatif veya test olmamış ayırım yapması güçlüğü
- Latent CMV enfekte hücreler monositlerdir ve universal lökosit azaltması yapıldığında bütün hastalar korunacak ve baska lojistik zorlukla karşılaşılmayacaktır.
- CMV riskli hastalara ise hem lökosit azaltılmış hem seronegatif kan ürünü verilmesi daha da güvenlidir
- AABB kriterlerine göre kan ürününde $<5 \times 10^6$ lökosit CMV-güvenli sayılmaktadır



Transfusion in CMV seronegative T-depleted allogeneic stem cell transplant recipients with CMV-unselected blood components results in zero CMV transmissions in the era of universal leukocyte reduction: a UK dual centre experience

S. Hall,¹ R. Danby,² H. Osman,³ A. Peniket,² V. Rocha,² C. Craddock,⁴ M. Murphy¹ & S. Chaganti⁴

+ CMV

- Bir metanalizde CMV-seronegatif vericilerden alınan kan ürünleriyle CMV riskinin lökosit azaltmasına göre %50 daha düşük risk sağladığı gösterilmiş ([Vamvakas et al, Transfus Med Rev 2005;19:181-00](#))

+ Reperfüzyon hasarı

- İskemik myokardiumda reperfüzyon sonrası lökositlerin etkisiyle nekroz dahil ultrayapısal değişiklikler meydana gelmektedir.
- Dolayısıyla kalp cerrahisine giden hastalara lökosit azaltılmış eritrosi verilmesinin mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğine dair yayınlar mevcuttur.



Lökosit azaltmanın muhtemel fayda ettiği komplikasyonlar

- Immünsüpresyon (**TRIM : *Transfusion-related immunomodulation***)
 - Postoperatif enfeksiyonlar – Değişken sonuçlar
 - Tümör insidansı ve tekrarı – Değişken sonuçlar
 - Hayvan çalışmaları
 - Nazokomiyal enfeksiyonlar
- Eritrosit alloimmünizasyonu
- Viral hastalıkların geçişi

+ Diğer Virüsler

- HHV 8 (Kuvvetle muhtemel)
- EBV
- HTLV I ve HTLV II (Bazı deneysel çalışmalar önemli azalmaya işaret ediyor)

+ Variant Creutzfeldt-Jacobs Hastalığı (vCJD)

- Transfüzyon tıbbında önemli bir endişe kaynağıdır.
- Kan kadar lenforetiküler sistemde de infektivite saptanmış. Prion!
- Avrupa'da pekçok ülke teorik geçişi azaltmak için universal lökosit azaltımına geçmiştir.
- İngiltere'deki 4 vakada 1996-1999 arasında lökosit azaltılmamış allojeneik kan transfüzyonu yapıldığı tespit edilmiş.
- Gregory ve ark (*Lancet 2004*) fare deneyinde lökosit azaltılması infeksiyon riskini %48,1'den %31,5'e düşürmüştü.



Lökosit azaltmanın faydasının net olmadığı komplikasyonlar

- Immünsüpresyon
- Tümör rekürrensi
- Bazi viral hastalıklar



Mutlaka lökosit azaltılmış kan ürünü alması gerekenler

- Kronik transfüzyon alan hastalar
- Potansiyel nakil adayı hastalar
- Akut lösemi, aplastik anemi
- Daha önce transfüzyon reaksiyonu olanlar
- Kardiyak cerrahiye gidecek hastalar
- CMV seronegatif kan ürünü elde olmadığında
- Muhtemel faydalı: Onkolojik cerrahi hastaları ve genel olarak cerrahi hastaları



DİKKAT!

Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığında
lökosit azaltma yetersizdir ve mutlaka **ışınlama**
yapılmalıdır!!!!

Granülosit süspansiyonları kesinlikle lökosit filtresinden
geçirilmemelidir!!!!



review

Why implement universal leukoreduction?

Wafaa Y. Bassuni,^a Morris A. Blajchman,^b May A. Al-Moshary^a

From the ^aCentral Laboratory and Transfusion Services, King Fahad Medical City, Riyadh, Saudi Arabia, and ^bMcMaster Transfusion Medicine Research Program, McMaster University, Hamilton, Ontario

Correspondence and reprints: Wafaa Bassuni, MD · Consultant, Hematopathology Central Laboratory and Transfusion Services, King Fahad Medical City · PO Box 51988 Riyadh 11553, Saudi Arabia · T: +966-1-470-7119 M: +966-506247993 · wafaa_bassuni@hotmail.com · Accepted for publication February 2008

Hematol Oncol Stem Cel Ther 2008; 1(2): 106-123

+ Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonlarında azalma

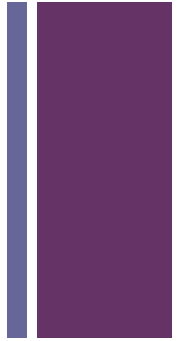


Table 6. Incidence of non-hemolytic febrile transfusion reaction (per transfusion, excluding allergic and other reaction) (modified from CCOHTA).²⁶

	Pre-storage filtration		Post-storage filtration		No filtration	
	Platelets	RBC	Platelets	RBC	Platelets	RBC
Federowicz et al (1996) ⁴⁴	1.7% 59/3405	1.1% 60/5412	NA	2.2% 139/6447	NA	NA
Dzieczkowski et al (1995) ⁴⁹⁺	1.6% 82/5197	NA	NA	2.2% 152/7080	NA	NA
Heddle et al (1993) ⁴¹⁺⁺	NA	NA	28% 7/25	NA	37.5% 12/32	NA
Muir et al (1994) ⁴⁷⁺⁺⁺	0.9% 2/223	NA	5% 14/280	0.8% 4/467	NA	NA

+ =apheresis platelets, FNHTR only; ++=pooled platelets, all reactions; +++=sensitized hematological patients, apheresis platelets. NA=Not available

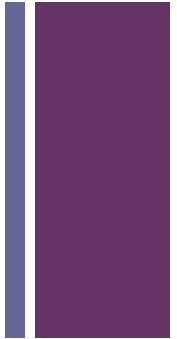


Table 7. Reports describing non-hemolytic febrile transfusion reactions (NHFTR) rate reduction associated with the pre-stage leukoreduction (LR) of RBCs and platelets.⁸

For RBCs	NHFTR rate reduction associated with LR
Paglino et al ⁵⁰	0.34% to 0.18%
Yazer et al ⁵¹	0.33% to 0.19%
King et al ⁵²	0.37% to 0.19%
For Platelets	
Heddle et al ⁵³	21.3% to 12.3% ^a
	4.1% to 1.6% ^b
Paglino et al ⁵⁰	2.18% to 0.11%
Yazer et al ⁵¹	0.45% to 0.11%

*Comparing NHFTR rate reduction of platelets from which in supernatant plasma was removed with that seen with pre-storage LR platelets. ^aAll NHFTR, ^bSevere NHFTR.



Fransa'da universal lökocodeplesyon öncesi ve sonrası transfüzyona bağlı olaylar

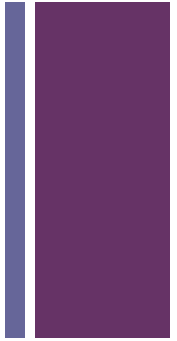


Table 8. Occurrence of transfusion incident report (TIR) before and after implementation of universal leukocyte reduction in France.⁷⁹

	Before universal WBC reduction		After universal WBC reduction		Variation	P value [†]
	Number	%	Number	%		
RBCs transfused	3 124 649		3 053 807		Before/After (%)	
HLA antibodies and NHFTR	112	6	33	2.3	-71	<.001
Isolated NHFTR	615	32.9	363	25.8	-41	<.001
Bacterial contamination	71	3.8	24	1.7	-66	<.001
Anaphylactoid	266	14.2	224	15.9	-16	.10
Hemolytic reactions (excluding ABO & D)	26	1.4	23	1.6	-12	.73
D incompatibility	12	0.6	11	0.8	-8	.88
ABO incompatibility	30	1.6	33	2.3	10	.64

Analysis of RBCs transfusion 18 months before and after implementation of universal WBC reduction shows as expected no significant impact on anaphylactoid reactions, ABO and D incompatibility and hemolytic reactions due to other RBC antibodies. Conversely, there is dramatic reduction of TIRs related to HLA immunization, non-hemolytic febrile transfusion reactions (NHFTR) and bacterial contamination. [†]Comparison of rates (i.e. 1408/3 053 087 vs. 1872/3 124 649) using the chi-square test.



Postoperatif enfeksiyonlar-randomize kontrollü çalışmalar

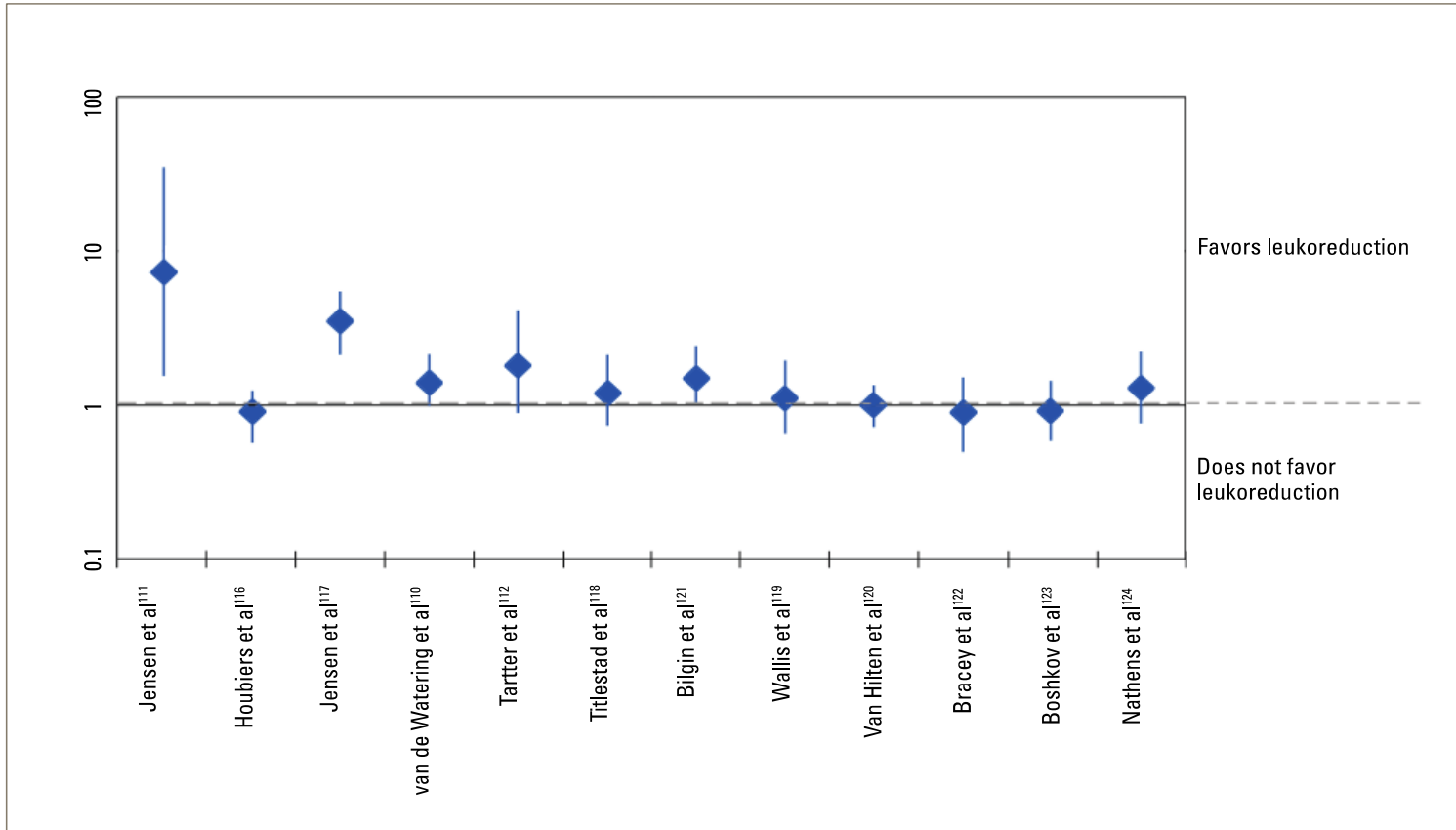


Figure 1. Randomized controlled trials (RCTs) investigating the association of white blood cell (WBC)-containing allogeneic blood transfusion (ABT) with postoperative infection.¹²⁵ For each RCT, the figure shows the odds ratio (OR) of postoperative infection in recipients of non-WBC-reduced vs. WBC-reduced allogeneic red blood cells (RBCs) or whole blood, as calculated from an intention-to-treat analysis. Each OR is surrounded by its 95% confidence interval (CI). If the 95% CI of the OR includes the null value of 1, the immunomodulatory (TRIM) effect is not statistically significant ($P > .05$). A deleterious effect of ABT is indicated by an OR > 1 , provided that the associated 95% CI does not include the null value of 1.

+ Universal lökodelpleşyon öncesı ve sonrası

tic use

Transfusion reactions

14.8	16.4	0.89 (0.81-0.97)	<.01
0.46	0.64	0.71 (0.45-1.13)	.16

+ Türkiye'de durum

- Kızılay saklama öncesi universal lökosit azaltma uygulamakta ve kan komponentlerine ayrılmadan önce filtrasyon işlemi gerçekleştirilmektedir. Böylece eritrosit süspansiyonu ve trombositler filtrelenmiş olarak şekilde elimize ulaşmaktadır.
- Bunun dışında kan merkezleri kendi protokollerini uygulamakta.



TEŞEKKÜRLER

