

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ
HASTALARINDA
ERİTROSİT VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONU
UYGULAMALARI VE
KLİNİK GİDİŞE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEBNEM UYSAL ATEŞ

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Özlem Tüfekçi

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her alanda desteğini hissettiğim; tez sürecimde ve diğer çalışmalarında bilgi, tecrübe ve hekimliğiyle bana yol gösteren, Hematolog olma yolunda ilk adımı atmamı sağlayan, tez danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Özlem TÜFEKÇİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve destekler için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Murat DUMAN'a,

Başta bilgi ve tecrübesiyle her daim ufkumu açan Prof. Dr. Hale ÖREN olmak üzere tüm Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı doktor, hemşire ve personellerine,

Tez istatistiksel analiz aşamasında büyük katkı sağlayan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a,

Hasta transfüzyon verilerine ulaşımımı sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Kan Merkezi birim sorumlusu sayın Veli GÜNAL'a,

Tıp fakültesi günlerimden bu yana hayata dair bilgi ve deneyimiyle geleceğe dair en zor adımları atmamı sağlayan, dünyanın bir köşesinde bana kucak açan, iyiliğiyle tüm evreni güzelleştiren, bilim insanı, canım ablam Doç. Dr. Çiğdem Selli Karakaya'ya,

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince her düşüğümde beni tutan, bilime ve iyiliğe olan inancını hiç yitirmeyen, yaşamımın üçte birinde ona anlam katan, dünyanın en iyi doktoru, hayat arkadaşım, canım eşim Uzm. Dr. Mehmet Ateş'e,

Eşkıdem olduğum için çok şanslı hissettiğim, tüm iyi ve kötü zamanlarımda hep yanıbaşımdayan canım dostum Uzm. Dr. Mert Özçelik'e ve beraber zamanın nasıl geçtiğini anlamadığımız canım arkadaşım Ümit Şen'e,

Maddi ve manevi desteklerini daima hissettiğim canım annelerim Sevinç Uysal ve Cahide Ateş'e, benimle gurur duyduklarını her daim bildiğim canım babalarım Engin Uysal ve Murat Ateş'e, yalnızca tez yazım aşamasında değil hayattaki her türlü zorlukta bana kucak açan kardeşlerim Nilay Zorlutuna, Aytaç Zorlutuna, Funda Uysal, Ümmühan Ateş Alpay ve Ahmet Emre Alpay'a, her anımı keyiflendiren ve bana tüm olumsuzlukları unutturan yeğenlerim Derin Zorlutuna ve M.Aras Alpay'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım iyi niyetli asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma, sağlık personellerine teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Şebnem Uysal Ateş

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.KAN TRANSFÜZYONU	3
2.2.KANIN KLİNİK ÖNEMİ.....	3
2.3.KAN ÜRÜNÜ, KULLANIM ALANLARI VE DOĞRU KULLANIM.....	3
2.4.KAN BİLEŞENLERİ.....	4
2.4.1.Tam Kan.....	4
2.4.2.Taze Tam Kan.....	4
2.4.3.Eritrosit Süspansiyonu.....	5
2.4.4.Trombosit Süspansiyonu	6
2.4.5.Granülosit Süspansiyonu.....	8
2.4.6.Taze Donmuş Plazma.....	8
2.4.7.Kriyopresipitat.....	8
2.5.KAN GRUPLARI	9
2.5.1.ABO Antijenleri.....	9
2.5.2.Rh Antijenleri.....	10
2.5.3.Diğer Kan Grubu Antijenleri	10
2.6.KAN ÜRÜNLERİNE UYGULANAN İŞLEMLER VE TRANSFÜZYON ÖNCESİ UYGUNLUK TESTLERİ	10
2.6.1.Kan Grubunun Belirlenmesi.....	10
2.6.2.Lökofiltrasyon.....	10
2.6.3.Mikrobiyolojik Tarama Testleri.....	11
2.6.4.Çapraz Karşılaştırma.....	11
2.6.5.Işınlama	12
2.7.PEDİATRİK HASTALARDA TRANSFÜZYON İLKELERİ	13
2.7.1.Eritrosit Transfüzyonu.....	13
2.7.2.Trombosit Transfüzyon	14
2.7.3.Granülosit Transfüzyonu.....	14
2.7.4.Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu	15
2.7.5.Kriyopresipitat Transfüzyonu	16
2.8.TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI	16
2.8.1.Tanım.....	16
2.8.2.Sınıflandırma	16
2.9.PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA KAN TRANSFÜZYONU.....	24
2.9.1.Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörlerde Transfüzyon.....	25
2.9.2.Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Transfüzyon	26
2.9.3.Pediyatrik Kanser Hastalarında Transfüzyon ve Prognoz.....	27
2.10.DİĞER ÖZEL DURUMLARDA KAN TRANSFÜZYONU	28
2.10.1.Hemoglobinopatilerde Transfüzyon.....	28
2.10.2.Yenidoğanlarda ve İntrauterin Transfüzyon	28
2.10.3.Çocuk Yoğun Bakım ve Acil Hastalarında Transfüzyon	28
2.10.4.Cerrahi Hastalarda Transfüzyon	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1.PLAN.....	30
3.2.ÇALIŞMA GRUBUNA DAHİL EDİLEN HASTALAR.....	31

3.2.1.Tanılar ve Uygulanan Tedavi Protokolleri	31
3.2.2.Tanıılara Göre Risk Sınıflaması	32
3.2.3.Tanıımlar	33
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4.BULGULAR	35
4.1.DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	35
4.2.HASTALARA UYGULANAN TEDAVİLER	37
4.3.TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	39
4.3.1.Eritrosit süspansiyonu kullanımı	39
4.3.2.Trombosit süspansiyonu kullanımı	40
4.3.3.Tanıılara göre transfüzyon uygulamaları	40
4.3.4.Transfüzyon uygulamaları öncesi kan değęerleri	41
4.3.5.Risk gruplarına göre transfüzyon uygulamaları	42
4.3.6.Tedavi dönemlerine göre transfüzyon uygulamaları	45
4.3.7.Çalışma grubunda transfüzyon sayısını etkileyen diğęer faktörler	46
4.4.TRANSFÜZYON UYGULAMALARI VE ENFEKSİYON EPİZODLARI İLİŞKİSİ	51
4.5.SAĞKALIM ANALİZLERİ VE TRANSFÜZYON UYGULAMALARININ SAĞKALIM VE RELAPS ÜZERİNE ETKİLERİ	54
4.5.1.İzlem süreleri ve sağkalım analizleri	54
4.5.2.Transfüzyon uygulamalarının genel sağkalım ve olaysız sağkalım üzerine etkileri	56
4.5.3.Transfüzyon uygulamalarının relaps üzerine etkisi	58
4.6.TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI	62
5.TARTIŞMA	63
6.SONUÇ	74
7.KAYNAKÇA	75
8.EKLER	92
Ek 1: Etik Kurul Onayı	92
Ek 2: Hasta Veri Formu	94

TABLÖLAR

Tablo 1: Pediatrik hastalarda trombosit transfüzyonu için eşik değerler.....	15
Tablo 2: Transfüzyon komplikasyonlarının sınıflandırılması.....	17
Tablo 3: Hastalara ait demografik ve klinik özellikler.....	36
Tablo 4: Lösemilerde tanılara göre hasta dağılımı.....	37
Tablo 5: Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı.....	38
Tablo 6: Transfüzyon sayılarının gruplar arasında dağılımı.....	39
Tablo 7: Tanı gruplarına göre transfüzyon sayıları.....	40
Tablo 8: Transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin ve trombosit değerleri.....	42
Tablo 9: Risk gruplarına göre ES transfüzyon sayıları karşılaştırma sonuçları.....	44
Tablo 10: Risk gruplarına göre TS transfüzyon sayıları karşılaştırma sonuçları.....	44
Tablo 11: Çalışma grubunda transfüzyon sayısı üzerinde etkisi olabilecek diğer faktörler...47	
Tablo 12: Lösemilerde hemoglobin/trombosit değerleri ile transfüzyon sayısı arasındaki ilişki.....	50
Tablo 13: Lenfoma ve solid tümörlerde hemoglobin/trombosit değerleri ile transfüzyon Sayısı arasındaki ilişki.....	51
Tablo 14: Lösemilerde tedavi dönemlerine göre enfeksiyon ve transfüzyon Sayılarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 15: Lenfoma ve solid tümörlerde tedavi dönemlerine göre enfeksiyon ve transfüzyon sayılarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 16: Çalışma grubunda sağkalım süreleri.....	55
Tablo 17: Transfüzyon öncesi hemoglobin ve trombosit eşik değerlerinin sağkalıma etkisi.....	56
Tablo 18: Transfüzyon komplikasyonlarının hasta gruplarına göre dağılımı.....	62
Tablo 19: Transfüzyon komplikasyonları.....	62

ŞEKİLLER

Şekil 1: Tam kan bileşenleri.....	5
Şekil 2: Kanın bileşenlerine ayrılması.....	6
Şekil 3: Akut transfüzyon reaksiyonu şüphesinde klinik yaklaşım algoritması.....	21
Şekil 4: Tanılara göre ES ve TS transfüzyon dağılımı.....	41
Şekil 5: Risk gruplarının ortalama eritrosit transfüzyon sayıları.....	43
Şekil 6: Risk gruplarının ortalama trombosit transfüzyon sayıları.....	43
Şekil 7: Tedavi dönemlerine göre ES transfüzyon sayıları.....	45
Şekil 8: Tedavi dönemlerine göre TS transfüzyon sayıları.....	46
Şekil 10: Çalışma grubunda enfeksiyon epizodu sıklığı.....	52
Şekil 11: Lösemilerde transfüzyon öncesi eşik hemoglobin değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	59
Şekil 12: Lösemilerde transfüzyon öncesi eşik trombosit değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	59
Şekil 13: Lenfoma ve solid tümörlerde transfüzyon öncesi eşik hemoglobin değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	60
Şekil 14: Lenfoma ve solid tümörlerde transfüzyon öncesi eşik trombosit değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	60
Şekil 15: Tanılara göre relaps dağılımı.....	61

KISALTMALAR

DİK:	Dissemine İntravasküler Koagülopati
TRIM:	Transfüzyon ilişkili immünmodülasyon
CPD:	Citrate-phosphate-dextrose
CPDA-1:	Citrate-phosphate-dextrose adenine
ECMO:	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ES:	Eritrosit süspansiyonu
AS-1:	Adsol
AS-3:	Nutricel
AS-5:	Optisol
AS-7:	SOLX
HLA:	Human Leucocyte Antigen
CMV:	Cytomegalovirus
TİGVHH:	Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı
TRALI:	Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı
G-CSF:	Granülosit koloni büyüme faktörü
TDP:	Taze donmuş plazma
FNHTR:	Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu
DAT:	Direkt antiglobulin testi
HBV:	Hepatit B virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HIV:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
Hb:	Hemoglobin
TS:	Trombosit süspansiyonu
ITP:	İmmün trombositopeni
TTP:	Trombotik trombositopenik purpura
HÜS:	Hemolitik üremik sendrom
HİT:	Heparin ilişkili trombositopeni
SVK:	Santral venöz kateter
DİK:	Dissemine intravasküler koagülasyon
PT:	Protrombin zamanı
PTT:	Aktive parsiyal protrombin zamanı

TACO: Transfüzyona bağı dolaşım yüklenmesi

AHTR: Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu

DAT: Direkt antiglobulin testi

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu

AC: Akciğer

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

HKY: Hasta kan yönetimi

AML: Akut myeloid lösemi

KML: Kronik myeloid lösemi

JMML: Jüvenil myelomonositik lösemi

SSS: Santral sinir sistemi

LHH: Langerhans hücreli histiositoz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

COG: Çocuk Onkoloji Grubu

SD: Standart sapma

Min: Minimum

Maks: Maksimum

Per: Persantil

RT: Radyoterapi

Mean: Ortalama

NBL: Nöroblastom

FEN: Febril nötropeni

ÖZET

PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ HASTALARINDA ERİTROSİT VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI VE KLİNİK GİDİŞE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Şebnem Uysal Ateş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: Pediatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında kansere yönelik tedavi yanısıra destek tedavileri de hayati öneme sahiptir. Bu anlamda transfüzyon; kanser hastalarında günlük pratikte çok sık uygulanan ve vazgeçilmez olan destek tedavilerinden biridir. Öte yandan yaygın olarak kullanılmasına rağmen kanser hastalarında transfüzyon için eşik değerler net olarak bilinmemekte ve bu yüzden tutarlılık göstermemekte; ayrıca transfüzyondan doğabilecek etkilerin uzun dönem sağkalımda ve hastalık prognozunda ne derece etkili olduğu da henüz tam olarak bilinmemektedir. Biz retrospektif olarak planladığımız bu çalışmamızda pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarına uygulanan eritrosit ve trombosit transfüzyon sıklığını ve eşik değerleri belirlemek ve transfüzyon uygulamalarının klinik gidiş üzerine etkisini ve transfüzyon ilişkili komplikasyonları araştırmayı amaçladık. Araştırmamızın transfüzyon için eşik hemoglobin ve trombosit değerlerinin belirlenmesinin yanı sıra, transfüzyon sıklığının klinik gidişe etkisinin araştırılması ile de literatüre önemli katkıda bulunacağına inanıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2013 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde kanser tanısı almış ve tedavisi sırasında en az bir kez eritrosit veya trombosit transfüzyonu uygulanmış olan lösemi tanılı 80 hasta ve lenfoma ve solid tümör tanılı 173 hasta dahil edilmiştir.

Hasta verileri; klinik izlem dosyaları, kan bankası kayıtları ve probel bilgi sistemi aracılığı ile retrospektif olarak taranmıştır. Her bir hastanın demografik özellikleri, başvuru ve tanı tarihi, aldığı tedaviler, tedavi başlangıç ve son tedavi tarihleri, toplam transfüzyon sayıları (eritrosit ve trombosit suspansiyonu), tedavi dönemine göre transfüzyon sayıları, enfeksiyon epizodu sayıları ve son izlem durumları belirlenmiştir. Her bir transfüzyon öncesi hemoglobin (Hb) ve trombosit değerleri her bir hasta bazında ele alınmış ve hasta verileri veri formuna kaydedilmiştir. Veriler, IBM ® SPSS ® 25 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Lösemi tanılı 80 (%31,6) hasta ve lenfoma ve solid tümör tanılı 173 (%68,4) hasta çalışmaya dahil edildi. Lösemiler grubunda toplam 1389 ünite eritrosit süspansiyonu (ES), 1357 ünite trombosit süspansiyonu (TS) uygulanmış olup lenfoma ve solid tümörler grubunda 1604 ünite ES, 1243 ünite TS uygulanmıştır. Lösemi tanılı hasta grubunda belirgin fazla olmak üzere gruplar arasında ortalama ES ve TS kullanımları açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Lösemi grubunda transfüzyon öncesi ortalama Hb $7,3\pm0,69$ (6,2-11,7) g/dL ortanca Hb 7,4 (7,2-7,5) g/dL; transfüzyon öncesi ortalama trombosit $22,8\pm6,95$ (10,5-53,3) $\times 10^3/\text{mm}^3$ ve ortanca trombosit 19,8 (16-22) $\times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise transfüzyon öncesi ortalama Hb $8,2\pm1,21$ (5-13,9) g/dL ortanca Hb 8,2 (7,6-8,3) g/dL; ortalama transfüzyon öncesi trombosit $30\pm30,86$ (4,3-260) $\times 10^3/\text{mm}^3$ ve ortanca trombosit 25,5 (19-28) $\times 10^3/\text{mm}^3$ saptanmıştır. Lösemi hastalarının tanı anındaki trombosit değerleri ile toplam TS transfüzyon sayısı arasında negatif korelasyon saptanmış ($p<0.001$), Hb değeri ile ES transfüzyon sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Lenfoma ve solid tümörlerde ise tanı anındaki Hb değeri ile ES transfüzyon sayıları negatif yönde ilişkili saptanmıştır ($p=0.005$). Hastalar transfüzyon öncesi ortalama Hb ve trombosit değerlerine göre gruplara ayrılarak sağkalımları karşılaştırılmıştır. Lösemi tanılı hastalarda transfüzyon öncesi ortalama Hb $>7,5$ gr/dl olan ve ortalama trombosit $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan grupta, transfüzyon öncesi ortalama Hb $\leq 7,5$ gr/dl ve ortalama trombosit $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan gruba kıyasla 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda toplam eritrosit ve trombosit transfüzyon sayıları lösemi tanılı hastalarda lenfoma ve solid tümör grubu hastalarına kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Transfüzyon öncesi Hb ve trombosit eşik değerlerinin ise lenfoma ve solid tümör hastalarında lösemi grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Transfüzyon sayısı üzerine tanı, risk grubu, kemik iliği tutulumu gibi faktörlerin de etkili olduğu belirlenmiştir. Transfüzyon eşik değeri yüksek olan lösemi hastalarında sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha homojen ve geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik kanser hastalarında transfüzyon, eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu, TRIM.

ABSTRACT

ERYTHROCYTE AND PLATELET TRANSFUSION APPLICATIONS IN PEDIATRIC HAEMATOLOGY AND ONCOLOGY PATIENTS AND INVESTIGATION OF THEIR EFFECTS ON CLINICAL PROGRESS

Sebnem Uysal Ates, MD

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

Aim: In pediatric haematology and oncology patients, supportive treatments have vital importance besides the treatment intended to cancer. In this sense; transfusion is one of the supportive treatments which are used in daily practice very often and irrevocable in cancer patients. On the other hand, thresholds for transfusion in cancer patients are not well known although they are used very often and because of this; they do not have consistency. Furthermore, it is not well known that how much the effects can be stemmed from transfusion are influential in long term survival and disease progress yet. We aimed to specify the frequency and thresholds of erythrocyte and platelet transfusions which are administered to pediatric haematology and oncology patients and research the effects of transfusions on the clinical progress and transfusion complications. We believe that our research will contribute to literature not only by defining the thresholds of erythrocyte and platelet transfusions but also by researching the effect of frequency of transfusions on clinical progress.

Materials and Methods: Eighty leukaemia and 173 lymphoma and solid tumour diagnosed patients who have been diagnosed with cancer in Dokuz Eylul University Pediatric Haematology and Oncology Department between the 1st of January, 2013 and 1st of January, 2018 and have been transfused with erythrocyte and/or platelet suspension at least for one time period in the course of their treatments are involved in our research.

The data of the patients are scanned by clinical follow-up files, blood bank records and Probel information system as retrospective. Demographical characteristics, dates of presentation and diagnosis, treatments, dates of beginning and end of treatments, total transfusion numbers, transfusion numbers according to treatment steps, quantity of infection episodes and the last follow-up situations of each patient are cleared. Pretransfusion haemoglobine (Hb) and platelet levels are addressed on the basis of each patient and recorded to the patient data file. The data are analyzed with IBM ® SPSS ® 25 programme.

Results: Leukaemia diagnosed 80 (31,6%) patients and 173 (68,4%) lymphoma or solid tumour diagnosed patients are involved in our research. Totally 1389 units of erythrocyte suspension (ES) and 1357 units of platelet suspension (PS) were administered to leukaemia group; 1604 units of erythrocyte suspension and 1243 units of platelet suspension were administered to lymphoma and solid tumour group. A significant difference was detected between leukaemia and solid tumour groups in terms of ES and PS transfusions; as the leukaemia group had more transfusions ($p<0.001$). Pretransfusion mean Hb was $7,3\pm0,69$ (6,2-11,7) g/d L and median Hb was 7,4 (7,2-7,5) g/dL, pretransfusion platelet was $22,8\pm6,95$ (10,5-53,3) $\times 10^3/\text{mm}^3$, median platelet was 19,8 (16-22) $\times 10^3/\text{mm}^3$ in leukaemia diagnosed patients. In lymphoma and solid tumour diagnosed patients pretransfusion Hb was $8,2\pm1,21$ (5-13,9) g/dL, median Hb was 8,2 (7,6-8,3) g/dL; pretransfusion mean platelet was $30\pm30,86$ (4,3-260) $\times 10^3/\text{mm}^3$ and median platelet was 25,5 (19-28) $\times 10^3/\text{mm}^3$. A positive correlation was detected between platelet values at diagnosis and totally PS transfusion numbers of leukaemia patients ($p<0.001$). There was no relation between Hb value at diagnosis and ES transfusion numbers. In lymphoma and solid tumour patients; negative correlation was found between Hb levels at diagnosis and ES transfusions ($p=0.005$). The patients were compared in terms of survival rates as classified according to pretransfusion mean Hb and platelet values. In leukaemia patients; 3-year and 5-year of overall survivals were found shorter in pretransfusion mean Hb $>7,5$ gr/dl and mean platelet $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ groups than mean Hb $\leq 7,5$ gr/dl and mean platelet $<30 \times 10^3/\text{mm}^3$ groups. There was no significant difference in lymphoma and solid tumours as individual groups.

Conclusion: As a consequence of this research, total ES and PS transfusion numbers were higher in leukaemia patients in comparison with lymphoma and solid tumours. On the other hand, pretransfusion Hb and platelet thresholds were found higher in lymphoma and solid tumour patients in comparison with leukaemia group. It was detected that some other factors such as diagnosis, risk group and bone marrow infiltration have an effect on transfusion numbers as well. In leukaemia patients with higher pretransfusion thresholds, survival rates were found low; however, studies including more homogeneous and extensive patient groups are needed to demonstrate this connection more clearly.

Key Words: Transfusion in pediatric cancer patients, Erythrocyte transfusion, Platelet transfusion, TRIM

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastaları tedavi sürecinde altta yatan kanser türü ve risk grubuna göre yoğun medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoterapi almaktadır (1). Çocuk hematoloji ve onkoloji pratiğinde hastaların; kemik iliği doğrudan infiltrasyonu ile yetersiz yapım aktivitesi, kemoterapi ve radyoterapiye sekonder kemik iliği baskılanması, artmış yıkım/eritrosit yaşam süresinde kısalma, kanama/koagülopati (DİK=Dissemine İntravasküler Koagülopati vb.), anemiye eritropoetin yanıtının azalması ve enfeksiyon/enflamasyon gibi bir çok nedenle kan hücrelerinde düşüklük saptanmakta ve bu nedenle eritrosit ve trombosit transfüzyonu ihtiyaçları doğmaktadır (2). Tümör tipinden bağımsız olarak, kemoterapi almakta olan tüm pediatrik kanser hastalarının %80'inde anemi gelişmekte ve bu hastaların %95'inde eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Pediatrik kanser hastalarında eritrosit ve trombosit transfüzyonu çok sık uygulanmasına karşın bu hasta grubunda transfüzyon için eşik değerlerin ne olması gerektiği konusunda literatür verileri yetersizdir (3,4). Birçok pediatrik hematolog-onkolog stabil hastaların hemoglobin alt değerini 7-8 gr/dL ve trombosit değerini 10-20.000/mm³'ün üzerinde tuttuğunu belirtmektedir (5). Son yıllarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) başta olmak üzere çocukluk çağı kanserlerindeki artmış tedavi başarısının nedenlerinden biri de şüphesiz transfüzyon ve diğer destek tedavilerinin daha etkin uygulanabilmesidir (6). Öte yandan transfüzyonun tedavide sıklıkla yer almasının sonucunda transfüzyona bağlı immünolojik, enfeksiyöz ve diğer immünolojik olmayan komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır (6,7). Transfüzyona bağlı immünolojik reaksiyonlardan biri olan transfüzyon ilişkili immünmodülasyon (TRIM) transfüzyonun immün sistem üzerinde yol açtığı değişiklikleri kapsamakta olup kritik hasta gruplarında morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir faktördür (8-10). Erişkin hastalarda yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda transfüzyonun hücrel bağışıklıkta değişikliğe yol açarak bağışıklık sistemini baskıladığı ve bu nedenle kanser rekürrensini ve enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (11,12). Tüm bu bulgular transfüzyonun sıklıkla uygulandığı pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında transfüzyon ilişkili immünmodülasyonun hastalık prognozu ve enfeksiyon sıklığı üzerinde etkisi olup olmadığı sorusunu da akla getirmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmamızda temel olarak;

- 1- Pediatrik kanser hastalarının demografik özellikleri, tanı, risk grupları ve tedavi aşamalarının belirlenmesi
- 2- Her bir hastaya uygulanan eritrosit ve trombosit transfüzyon sayılarının belirlenmesi
- 3- Her bir hasta için transfüzyon öncesi ortalama/ortanca hemoglobin ve trombosit

değerlerinin belirlenmesi

4- Refrakter trombositopeni ve refrakter anemi sıklığının belirlenmesi

5- Transfüzyon sıklığının;

-Tanı anındaki hemoglobin ve trombosit değerleri

-Bulundukları tedavi basamakları

-Febril nötropeni ve diğer ateş/enfeksiyon epizodları ve

-Prognoz ile ilişkisinin belirlenmesi

6- Mevcut hasta topluluğunda meydana gelen transfüzyon reaksiyonları ve ortaya çıkan diğer yan etkilerin saptanması hedeflenmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.KAN TRANSFÜZYONU

Tanım

İhtiyaç halinde uygun donörden elde edilmiş kan ürününün uygun alıcıya nakledilmesi işlemidir. Kan transfüzyonu, özel bir doku transplantasyonu olarak tanımlanabilir (13).

Tarihçe

1628’de İngiliz klinisyen William Harvey tarafından kan dolaşımının keşfedilmesinin hemen ardından 1665’te ilk başarılı kan transfüzyonu köpekler arasında İngiltere’de yapılmış ve rapor edilmiştir (14). Bunu takiben hayvandan insana nakiller ve nihayet 1818’de James Blundell tarafından postpartum hemoraji gelişen bir hastada insandan insana ilk başarılı kan transfüzyonu bildirilmiştir. 1900 yılında Avusturyalı klinisyen Karl Landsteiner tarafından kan gruplarının ilk kez tanımlanmasının ardından diğer kan grup antijenleri ve transfüzyon metodları üzerine gelişmeler hız kazanmış ve 1932’de Leningrad Hastanesi’nde ilk kan bankası kurulmuştur. Modern kan transfüzyonu çağının başlangıcı, 2.Dünya Savaşı yıllarında ortaya çıkan büyük kan nakli ihtiyacı ile örtüşmektedir (15). Bu ilerlemelerin ardından donör kanı enfeksiyon tarama yöntemleri, kanın ayrıştırılması işlemleri ve güvenli transfüzyon gündeme gelmiş ve yıllar içerisinde gelişme göstererek kan bankacılığı günümüz şartlarına kavuşmuştur.

2.2.KANIN KLİNİK ÖNEMİ

Kan, kaynağı insan olan, benzersiz, hayat kurtarıcı, biyolojik bir maddedir. Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu, modern tıp ve cerrahi alanında önemli bir yere sahiptir. Kan transfüzyonu, altta yatan hastalığın veya yaralanmaların düzeltilmesine kadar olan süreçte hematolojik yetmezliklerin etkilerinin önlenmesi amacıyla uygulanmaktadır (16). Bu süreçte kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu hayat kurtarıcı olabilmektedir (17).

2.3.KAN ÜRÜNÜ, KULLANIM ALANLARI VE DOĞRU KULLANIM

Kan ürünü; insan kanından hazırlanan tedavi edici herhangi bir madde olarak tanımlanmaktadır. Başlıca transfüzyon endikasyonları arasında eksik kan hacminin ve kan bileşenlerinin yerine konması (eritrosit, trombosit, lökosit, pıhtılaşma faktörleri, plazma proteinleri), kan değişimi ve vücut dışı dolaşım uygulanması, dokulara oksijen taşınmasının sağlanması, kanama ve koagülasyon bozukluklarının ve immunolojik yetersizliklerin düzeltilmesi sayılabilir (13). Kan ve kan ürünlerinin uygun ve doğru kullanımı; başka yollarla etkin bir şekilde kontrol edilemeyen ya da önlenemeyen, anlamlı mortalite ya da morbiditeye yol açan durumların

tedavisinde yalnızca güvenli kan ve kan ürünlerinin transfüzyonunun yapılması anlamına gelmektedir (17).

2.4.KAN BİLEŞENLERİ

Sağlıklı bir donörden alınan bir ünite tam kandan, kan bankası koşullarında ayrıştırılarak elde edilen kan ürünleridir (13,17).

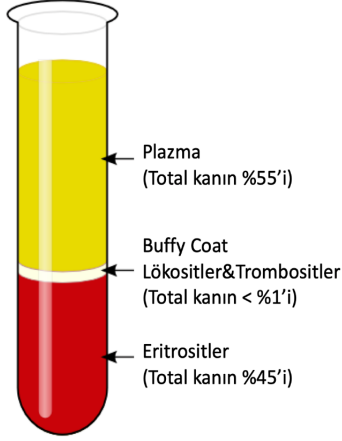
2.4.1.Tam Kan

Kan bağışçısından transfüzyon yapılmak üzere alınan, hiçbir ayırım işlemine tabi tutulmamış, uygun antikoagülan ve koruyucu solüsyon ile karıştırılmış insan kanıdır. Plazma, buffy coat ve eritrositleri bünyesinde barındırmaktadır (Şekil 1). Yaklaşık olarak 450 ml donör kanı ve 63 ml antikoagülandan oluşur. +2°C ile +6°C aralığında sıcaklık kontrollü ortamda saklanmalıdır. Saklama süresi kullanılan antikoagülan/koruyucu solüsyon türüne göre değişmektedir. CPD (citrate-phosphate-dextrose) kullanılanlar 21 gün, CPDA-1 (citrate-phosphate-dextrose adenine) kullanılanlar 35 gün saklanabilmektedir. Bileşen, 150-200 µm'lik filtreli set ile transfüze edilir. Tam kan transfüzyonunda standart olarak ABO ve Rh kan grubu uyumu aranmaktadır.

Çocuklarda tam kanın transfüze edilme endikasyonları çok kısıtlıdır. Öncelikle diğer bileşenlerin hazırlanmasında kaynak olarak kullanılmaktadır (Şekil 2). Ancak; yenidoğan kan değişim transfüzyonu, majör açık kalp cerrahisi, masif transfüzyon, ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) ihtiyacı gibi durumlarda tam kan transfüzyonu yapılabilir (18). Pediatrik hastalarda açık kalp cerrahisinde taze tam kan kullanımı hemostazı düzelttiği düşünülerek denenmiştir ancak yeterli kanıt bulunmayışı nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır (19).

2.4.2.Taze Tam Kan

Transfüzyon amacı ile alınan tam kan donasyon işlemi sonrası ilk 24 saat süresince 'taze kan' olarak adlandırılmaktadır. Taze alınmış tam kan, özelliklerini yalnızca kısa bir süre koruyabilmektedir.



Şekil 1: Tam kan bileşenleri

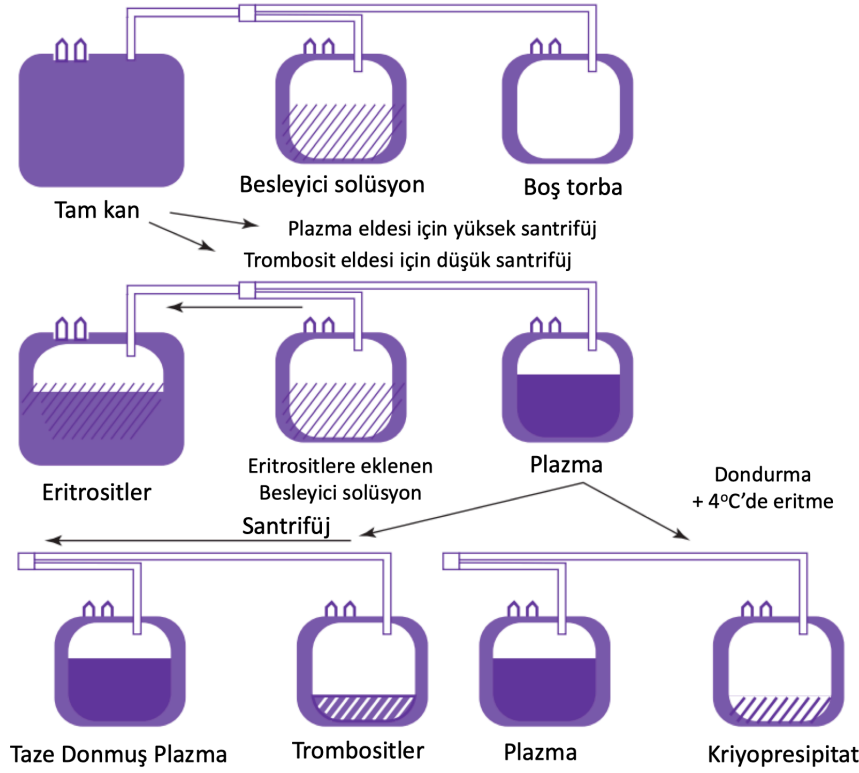
Saklamaya bağlı olarak;

- Eritrositlerde oksijen afinitesinde artma (2,3 bifosfoglisarat kaybına bağlı)
- Koagülasyon faktörlerinde (Faktör VIII ve V) aktivite kaybı
- Trombositlerde canlılık ve fonksiyon kaybı
- Mikroagregat oluşumu
- Potasyum ve lökosit proteazları gibi hücre içeriklerinin salınımında artma gibi olumsuz değişiklikler ortaya çıkar.

2.4.3.Eritrosit Süspansiyonu

Tam kanın trombositten zengin plazma kısmının ayrıştırılması (200-250 ml) ile elde edilir. Bu işlem için tam kan torbasına bağlı ikinci bir torba daha bulunmalıdır. Bir santrifüj ve ekstraktör yardımıyla ilk torbada sadece eritrosit süspansiyonu (ES), ikinci torbada plazma kalır (13) (Şekil2). Kan torbasına alınan kanın pıhtılaşmaması ve hücrelerin canlılığını sürdürebilmesi için antikoagülan ve koruyucu solüsyonlar kullanılır (13,20). Bu amaçla CPD (citrate-phosphate-dextrose) ve CP2D (citrate-phosphate-dextrose-dextrose) kullanılan ürünler 21 gün, CPDA-1 (citrate-phosphate-dextrose-adenine) kullanılanlar 35 gün saklanabilmektedir. Bu ürünler %70-80 arasında bir hematokrit değerine sahiptir. AS-1 (Adsol), AS-3 (Nutricel), AS-5 (Optisol) ve AS-7 (SOLX) gibi aditif solüsyon eklenenler ise %55-65 hematokrit içermektedir ve toplandıktan 42 gün sonraya kadar saklanabilmektedirler (21).

Çocuklarda taze ES kullanımı tercih edilmekle beraber erken dönemde kullanımının daha iyi sonuçlar verdiğini kanıtlayan net bir veri yoktur.



Şekil 2: Kanın bileşenlerine ayrılması (22).

Randomize kontrollü bir çalışmada saklanma süresi <10 gün ile 25-35 gün olan eritrosit süspansiyonlarının ciddi anemisi olan 290 çocuk hastada kullanımının sonuçları değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır (23). Preterm infantlarda yapılan bir çalışmada da saklanma süresi < 7gün olan ES ile standart kan bankası uygulamalarına göre olan ürünler karşılaştırıldığında taze ES kullanımının ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (24).

Eritrosit süspansiyonu çeşitleri aşağıdaki gibidir (25):

- Ek solüsyonlu ES,
- Buffy coat uzaklaştırılmış ES,
- Ek çözeltili buffy coat uzaklaştırılmış ES,
- Lökosit azaltılmış ES,
- Yıkanmış ES,
- Dondurulmuş ES.

2.4.4.Trombosit Süspansiyonu

Trombositler, bağışlanmış olan tam kandan ayrıştırma ve havuzlama veya doğrudan donörden aferez yöntemi ile toplanabilmektedir.

Random trombosit: Tam kandan ayrıştırılarak elde edilen trombosit konsantreleridir. Donasyon sonrası tam kanın 4 saatlik düşük hızda santrifüjü sonrası trombositten zengin plazma eritrositlerden ayrıştırılır (Şekil 2). Ardından trombositten zengin plazma yüksek hızda santrifüj edilerek trombositten fakir supernatant uzaklaştırılır. Kalan trombosit konsantresi $5.5-8.5 \times 10^{10}$ trombositin yaklaşık 50ml plazma içinde ayrıştırılmış halidir. Tam kanın içerdiği trombosit miktarının yaklaşık %70'ini barındırır (26).

Havuz trombosit: Bağışlanmış olan çok sayıda tam kandan özel ayırıştırma sistemi ile bir ünite trombositin bir araya getirilmesi işlemidir. Ünite başına düşen trombosit sayısı donör kanının trombosit sayısına bağlı olarak değişiklik göstermekle beraber tipik olarak bir ünite 7×10^{10} trombosit içermektedir. Bu miktarın trombosit sayısını yükseltmek için yeterli olmadığı durumda $3-4 \times 10^{11}$ trombosit transfüze edilmesi amacı ile 4-6 ünite havuzlanmaktadır (27,28). Bu ürün, tam kandan elde edilen trombosit, trombosit konsantresi veya havuzlanmış random donör trombositleri olarak adlandırılmaktadır (27).

Aferez trombosit: Tek donörden 2-3 saatlik aferez yöntemi ile elde edilen trombosit ürünüdür. Bu sistem ile trombositler, bir miktar lökosit ve plazma ile beraber selektif olarak donör kanından ayrıştırılır. Eritrositlerin ve plazmanın çoğu donöre geri verilir. Tipik olarak bir ünite aferez trombosit tam kandan elde edilerek 6 veya daha fazla üniteye eşdeğer olarak $3-6 \times 10^{11}$ trombosit desteği sağlamaktadır (27). Yüksek trombosit sayısına sahip donörlerden bir seferde 3 üniteye kadar aferez toplanabilmektedir. Aferez trombositin avantajı, alıcının birden çok donör yerine tek donöre maruz kalması, HLA (Human Leucocyte Antigen), CMV (Cytomegalovirus) ve kan grubu açısından tam uygun ürün temininin sağlanabilmesidir.

Hem havuzlanmış hem aferez trombosit bir miktar lökosit içermektedir. Bu durum non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına, alloimmunizasyona ve transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığına (TİGVHH) neden olabilir. Trombosit ürünleri ayrıca plazma içermektedir. Bu da transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarına (TRALI) ve anafilaksiye yol açabilmektedir.

Trombositler ABO antijenlerini yüzeyinde barındırır fakat Rh antijeni içermez (29,30). Trombosit konsantreleri aynı zamanda Rh antijeni exprese eden az sayıda eritrosit içerir. Genellikle bu durum alloimmunizasyona yol açmaz; fakat yine de potansiyel riskten dolayı kan bankaları Rh (+) donörden Rh (-) bir hastaya trombosit temin etmekten kaçınmaktadır. Trombositler rutin olarak oda sıcaklığında depolanmaktadır (31–34). Tüm hücreler oda sıcaklığında metabolik olarak daha aktiftirler. Bu yüzden trombositler oksijen ve karbondioksit gaz değişimine olanak sağlayan torbalarda muhafaza edilmektedir. Pıhtılaşmayı önlemek ve uygun pH değerini korumak amacıyla sitrat ve enerji kaynağı olarak da dekstroz ilave edilir

(27). Trombositlerin oda ısısında saklanabilme süresi bakteriyel enfeksiyon riskinin artması nedeniyle genellikle yalnızca beş gündür.

2.4.5.Granülosit Süspansiyonu

Granülosit konsantreleri donörden aferez yöntemi ile veya tam kandan toplanan buffy coat ile hazırlanmaktadır. Aferez uygulanacak ise işlemde 12 saat önce optimal granülosit sayısına ulaşabilmek amacıyla donöre 5 mcg/kg granülosit koloni büyüme faktörü (G-CSF) ve 8-12 mg oral deksametazon veya 60 mg prednizon uygulanır (35). Tipik olarak bir ünite granülosit süspansiyonu 200 ml'dir ve 20-24°C'de 24 saat saklanabilmektedir; ancak toplanma sonrası birkaç saat içinde transfüze edilmesi önerilmektedir (36,37). Granülosit alıcıları genellikle immun yetmezlikli hastalardır ve TİGVHH için risk altındadırlar. Bunu önlemek için tüm granülosit konsantreleri yaklaşık olarak 25 Gy ile ışınlanmalıdır.

2.4.6.Taze Donmuş Plazma

Antikoagülanlı tam kan, alındıktan hemen sonra veya 1-6°C'de bekletilip en geç 6-8 saat içinde santrifüj edilmelidir. Santrifüj sonrası çöken şekilli elemanların üzerinde kalan bölüme 'taze plazma' denir. İçeriğinde bütün koagülasyon faktörleri, globulin ve albümin bulunur. Koagülasyon faktörlerinin zamanla aktiviteleri azalır. Taze plazma, kan alındıktan sonraki ilk altı saat içinde dondurulursa taze donmuş plazma (TDP) denir. Bu üründe erken dönemde dondurma yapıldığından özellikle koagülasyon faktörlerinin aktiviteleri korunmuş olur. Plazmanın saklama süresi saklandığı sıcaklığa göre değişmektedir. -24°C'nin altında 24 ay, -18 °C ile -24 °C arasında 3 ay saklanabilmektedir. Hazırlanan plazmada kalan kan hücrelerinin miktarları; eritrosit için $6 \times 10^9/L$, lökosit için $0.1 \times 10^9/L$ ve trombosit için $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olması gerekmektedir. Bu sayımlar dondurma işleminden önce yapılmalıdır. Dondurma şok şeklinde veya kuru buz ile yapılır. TDP nakilleri sırasında saklama sıcaklıkları korunmalıdır (20).

2.4.7.Kriyopresipitat

Son 8 saat içerisinde tam kandan elde edilmiş olan TDP'nin 4°C'de (1 ile 6°C arasında) sıvı hale getirilmesiyle elde edilen, özellikle fibrinojen olmak üzere plazma proteinlerinden zengin kan ürünüdür. Fibrinojen, faktör VIII, faktör XIII ve von Willebrand faktör içermektedir. Bir ünite kriyopresipitat eldesi için 250 ml TDP 4°C'de 24 saat boyunca sıvılaştırılır ve santrifüj

edilir. Supernatant uzaklaştırılarak kalan 10-15 ml sıvı içerik ‘kriyopresipitat’ olarak adlandırılır. Ürün -18 °C’de dondurularak bir yıla kadar muhafaza edilir.

2.5.KAN GRUPLARI

Kan grup sistemi: Tek bir gen veya birbiriyle yakın ilişkili homolog gen gruplarının kontrolü altında olan bir veya çok sayıda antijenin bir araya gelmesi ile oluşur (38). Uluslararası Kan Transfüzyonu Derneği tarafından bugüne kadar 38 adet kan grup sistemi tanımlanmıştır (39).

Kan grup antijeni: Eritrosit membranında yer alan ve serolojik olarak bir antikor tarafından tanımlanabilen bir şeker veya proteindir (40). Tek nükleotid değişikliğinin iki farklı antijen ile sonuçlanması halinde Fy^a , Fy^b şeklinde simgelenmektedir. Her kan grup antijeni bir kan grup sistemine aittir. Uluslararası Kan transfüzyonu Derneği tarafından bugüne kadar 360 eritrosit antijeni tanımlanmıştır (39).

2.5.1.ABO Antijenleri

ABO kan grup sistemi, dört major eritrosit fenotipinden sorumludur; A, B, O ve AB. Fenotiplerin dağılımı etnik kökene göre farklılık göstermektedir. A ve B antijenleri immünodominant şeker molekülleri tarafından belirlenir ve A antijeni için N-asetilgalaktozamin, B antijeni için ise D-galaktozdur. Bu moleküller ‘H antijeni’ olarak bilinir ve karbonhidrat yapıtaşlarıdır. Bu şekerlerin eklenmesinden sorumlu olan glikoziltransferaz enzimleri *ABO* geni tarafından kodlanmaktadır. O grubuna sahip kişilerde *ABO* geninde bir varyant çerçeve kaymasına neden olarak H antijen modifikasyonunun olmadığı bir protein üretimine neden olur. A ve B grup kişilerde bir veya daha fazla şeker, kalıtılan allel kombinasyonuna bağlı olarak H antijeni üzerine eklenmektedir. H antijeni *FUT1* geni tarafından kodlanan bir fukoziltransferazdır. Bu enzimin yokluğu veya çeşitli değişiklikleri nedeniyle çok sayıda alışılmadık fenotip ortaya çıkmaktadır. Bombay fenotipinde fukoziltransferaz aktivitesi yoktur. A ve B antijenlerinin eklenmesi için H antijeni gerektiğinden, *ABO* geni varlığına karşın A ve B antijenleri üretilemez. Bombay fenotipine sahip bireylerde A, B ve H antijenlerine karşı antikorlar üretilir. Bu nedenle bu kişiler Bombay dışı herhangi bir grup ES ile transfüze edilmeleri halinde ciddi hemolitik transfüzyon reaksiyonu açısından artmış riske sahiptirler. Bu bireylerin kanı ile yapılan çapraz karşılaştırmaların tümü hemoliz ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda kan bankası ile iletişime geçilerek ileri inceleme planlanmalıdır (41,42).

2.5.2.Rh Antijenleri

Rhesus (Rh) antijenleri, eritrosit membranı için önemli olan non-glikozile transmembran proteinleri üzerinde yer almaktadır. Serolojik olarak 45'ten fazla antijen Rh sistemi içinde yer almaktadır (43). En yaygın olanları D, C, c, E ve e'dir (44). Beyaz ve siyah ırkta en yaygın fenotipler DCe ve Dce'dir (45,46). Bu antijenler birbirinden ayrı fakat yakın bağlantılı iki gen olan *RHD* ve *RHCE* genleri tarafından kodlanmaktadır.

2.5.3.Diğer Kan Grubu Antijenleri

Sık saptananlar; Lewis, P1P(K), GLOB, I, Kell, MNS, Duffy, Kidd.

Nadir fakat klinik olarak önemli; Lutheran, Vel, Globoside (P and Pk), Chido-Rodgers, Gerbich, Colton ve Diego.

2.6.KAN ÜRÜNLERİNE UYGULANAN İŞLEMLER VE TRANSFÜZYON ÖNCESİ UYGUNLUK TESTLERİ

2.6.1.Kan Grubunun Belirlenmesi

Transfüzyon amacı ile hazırlanan her ünite kana ABO ve RhD tiplendirmesi yapılmalıdır. ABO ve RhD tiplendirmesi iki farklı kişi tarafından çalışılır. Sonuçlar uyumlu ise kayıt altına alınır. ABO gruplaması; verici eritrositlerinin anti-A ve anti-B serumları (direkt, '*forward*', gruplama), bağışçı plazma veya serumunun A₁ ve B eritrositleri (karşıt, '*reverse*', gruplama) ile test edilmesidir. RhD tiplendirmesi; bağışçı eritrositlerinin anti-D serumu ile test edilmesi sonucu belirlenir.

2.6.2.Lökofiltrasyon

Lökositlerin yüksek duyarlı filtreler aracılığı ile kan ürünlerinden uzaklaştırılması işlemidir. Toplam lökosit sayısının %99,9 unu azaltabilmektedir (21). Uluslararası standartlara göre bu işlemden sonra bir ünite eritrosit süspansiyonu 5×10^6 'dan daha az sayıda lökosit içermelidir (47). Lökoreduksiyonun febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR) sıklığını ve CMV geçişini azalttığı çok iyi bilinmektedir (48–54). Lökofiltrasyonun HLA alloimmünizasyonu ve trombosit refrakterliğini önlemede etkili olduğu da bilinmektedir. Bununla birlikte lökofiltrasyonun transfüzyon ilişkili immünsüpresyon riskini azalttığı ve bu nedenle enfeksiyon riskini azaltabileceğine yönelik çalışmalar da bulunmaktadır ancak mevcut veri net bir öneride bulunmak açısından yeterli değildir (55,56).

Lökofiltrasyonun mutlaka yapılması önerilen durumlar aşağıdaki gibidir (18);

1. FNHTR geçiren hastalarda tekrarı önlemek amacı ile
2. Aplastik anemi ve malign hastalıklar
3. Kronik transfüzyon ihtiyacı olanlar
4. Transplant adayı hastalar
5. CMV geçişi için risk taşıyanlar
6. Fetal ya da neonatal transfüzyonlar
7. Kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçirecek olan hastalar

Lökofiltrasyonun transfüzyon ilişkili birçok istenmeyen olayı engellemede etkili olması tüm hasta gruplarında depolama öncesi lökofiltrasyon uygulamasını (evrensel lökofiltrasyon) gündeme getirmiştir. Bu nedenle genel kanı çok yüksek bir maliyete neden olmayacaksa evrensel lökofiltrasyon yapılması yönündedir (57).

2.6.3.Mikrobiyolojik Tarama Testleri

Mikrobiyolojik tarama testlerinde temel yaklaşım, bağışçı kanında bir enfeksiyon etkeninin varlığının araştırılması ve varsa gösterilmesidir. Bu amaçla bağışçı kanına ait örneklerde mikroorganizmanın yapısında bulunan ve insan organizmasında bağışık yanıtı uyaran antijenler veya bağışık yanıt sonucu kişide o mikroorganizmanın antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar araştırılır. Türkiye’de kan bağışçılarındaki Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve Sifiliz taranması zorunludur. Duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan (tercihen %99,5 ve üzerinde), bilinen genotipleri, subtipleri ve mutantları saptayabilen kitler tercih edilmelidir (25).

2.6.4.Çapraz Karşılaştırma

Alıcı serumu ile verici eritrositlerinin karşılaştırılması işlemidir. ABO-Rh uygun kan ile %98 uygunluk sağlanır. Ek olarak alıcı-verici ABO uygunluğunun son kontrolü işlemidir. Verici eritrositleri yüzeyinde bulunan bir antijene karşı alıcıda ortaya çıkacak antikoru saptanması hedeflenmektedir. İşlem son 24-72 saat içinde yeni damar yolundan alınmış mekanik olarak hemoliz olmamış alıcı kanından bekletilmeden ayrılan serum veya plazma ile gerçekleştirilir. Verici örneği torba bünyesindeki bir segmentten elde edilerek kullanılır. Alıcı plazması ile verici eritrositleri 37°C’de 30 dk inkübe edilir ve antikor araştırılır. ABO uygunsuzluğu, M, N, P, Le, D, K, E antikorları ortaya konulur. Örnekler 1-6°C’de saklanmalıdır (58).

2.6.5.İşınlama

Verici lenfositlerinin alıcıya yerleşmesi, çoğalması ve doku hasarına yol açması sonucu oluşan TİGVHH ölümcül bir transfüzyon komplikasyonudur. Bu komplikasyonu önlemek amacı ile transfüze edilen bileşenin içindeki immünolojik yönden aktif hücrelerin çoğalmasını önlemek gerekmektedir. Bu amaçla sezyum 137, kobalt 60 gibi radyoaktif maddeler (gama işınlama) ya da X ışını kullanılabilir. Sıklıkla gama işınlama kullanılmaktadır. Böylece bileşen içindeki lenfositler fonksiyonel olarak aktivitesini korusa da çoğalamadıklarından, hastanın dokularını infiltre edemeyecek ve TİGVHH'ye yol açamayacaklardır. Sadece çoğalma yeteneklerini yok edecek dozda işınlamanın nedeni, lenfositleri öldürecek dozdaki işınlamanın bileşene zarar vermesidir. Risk grubunda yer alan hastalara yapılacak transfüzyonlar için, içeriğinde canlı lenfosit bulunan bileşenler (eritrosit, granülosit ve trombosit süspansiyonları), gama işınlama ile 2500-3200 cGy dozda işınlanır (47). Bileşenin de zarar görmemesi için işınlama dozu 5000 cGy'i geçmemelidir. TİGVHH'yi önlemek için bu uygulamanın yerine geçebilecek yıkama, lökosit azaltma benzeri başka bir uygulama bulunmamaktadır. Eritrosit süspansiyonları bağıştan sonraki ilk 14 gün içinde işınlanabilirler ve işınlama işleminden sonra en fazla 14 gün saklanmaları önerilmektedir. İşınlama sonrası plazmadaki potasyum düzeyi normal banka kanına göre iki kat fazladır. Bu nedenle potasyum artışını tolere edemeyecek durumdaki hastalarda ilk 24 saatte kullanılmalıdır. İşınlama trombosit süspansiyonunun raf ömrünü değiştirmez. Granülositler ise hazırlandıktan sonra en kısa sürede işınlanıp transfüze edilmelidirler. Dondurma-eritme işlemi sırasında lenfositler parçalandığından, taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve kriyopresipitatu alınmış plazmanın işınlanmasına gerek yoktur. Ancak plazma ayrıldıktan hemen sonra, dondurulmadan kullanılacaksa işınlanmalıdır. İşınlama dozu virüsleri öldürmek için yetersiz kaldığından CMV enfeksiyonu riskini azaltmaz. Kan ve kan bileşenlerini işınlamanın mutlaka gerekli olduğu durumlar şunlardır (25):

1. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar
2. Prematüre veya yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanlar
3. Şiddetli immün yetmezlikli (konjenital veya akkiz) hastalar
4. İntrauterin kan transfüzyonları
5. Kan değişim transfüzyonu yapılan yenidoğanlar
6. Hodgkin hastalığı
7. HLA uygun trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastalar
8. Birinci derece akrabalarından yapılan transfüzyonlar

Işınlamanın mutlak gerekli olmadığı fakat yapılmasının yararlı olacağı durumlar (25):

1. Akut lösemiler
2. Hodgkin dışı lenfomalar
3. Solid organ nakli yapılan hastalar
4. Yoğun kemoterapi/radyoterapi nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış olan solid tümörlü hastalar

2.7.PEDİATRİK HASTALARDA TRANSFÜZYON İLKELERİ

Pediyatrik hastalar, Amerika’da toplam plazma transfüzyonlarının %1,1’ini, eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarının %2,1’ini ve trombosit transfüzyonlarının %4,8’ini oluşturmaktadır (59). Çocuklarda en sık kullanılan kan ürünleri eritrosit ve trombosit süspansiyonlarıdır. Bu kan ürünlerinin %17,5’u yenidoğanlar için kullanılmıştır. Tek merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında en sık transfüze edilen pediatrik hasta grubu %22 oran ile kardiyak cerrahi hastaları olmuştur. Bunu %21,6 ile prematüre yenidoğanlar, %10,9 oran ile de malignensi hastaları izlemiştir. Benign hematolojik hastalar da popülasyonun %9,6’sını oluşturmaktadır (60,61).

2.7.1.Eritrosit Transfüzyonu

Eritrosit transfüzyonu ile amaç doku oksijenizasyonunu sağlamaktır. Cerrahi ve yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak, kronik anemisi olan hastalarda yaşam kalitesini arttırmak, günlük aktiviteleri sırasında demir yükünden kaçınmak ve hemoglobinopatilerde anormal eritrosit üretimini baskılamak hedeflenir. Hastada özellikle anemiye ait semptomların varlığı transfüzyon kararını vermede önemli bir yer tutar. Halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, baş ağrısı, emme gücü, aktivitede azalma en belirgin semptomlardır. Pediyatrik yaş grubunda genellikle semptomlar Hb <7g/dL olduğunda belirir. Sağlıklı çocuklarda genellikle 6-7 g/dL Hb tolere edilir. Prospektif randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada hemodinamik olarak stabil olan kritik hasta çocuklarda bile Hb <7 g/dL veya <9.5g /dL altında transfüze edilmeleri halinde kötü sonuç açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (62). ABO ve Rh uyumu aranır. Transfüzyon öncesi çapraz karşılaştırma yapılmalıdır. Ürün kan bankasından geldikten sonra 30dk. içinde kullanılmalı ve toplam transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir. Bir ünite eritrosit süspansiyonunda yaklaşık 250 ± 50ml ürün bulunur ve ortalama %75 hematokrit değerine sahiptir (63). Eritrosit transfüzyonu 15 mL/kg dozunda ve 2-5 mL/kg/saat

hızında (maksimum 150 mL/saat) uygulanmalıdır. Yapılan son çalışmalar transfüzyon için ideal volüm değil transfüzyon öncesi kan değerleri ile ilişkilidir (4). Ciddi anemi varlığında, özellikle transfüzyon öncesi Hb <5g/dL olan bireylerde, ve kalp yetmezliği olan hastalarda transfüzyon yavaş uygulanmalı ve gerekirse diüretikler kullanılmalıdır (64,65). Hemoglobindeki yükselme kan ürününün içerdiği hematokrit ile orantılıdır. Aditif solüsyon kullanılan eritrosit süspansiyonları ile her 10 ml/kg transfüzyon ile Hb'de 2 g/dL artış beklenir (66). Eğer CPD-1 kullanıldı ise artış 10 ml/kg başına 3 g/dL olmaktadır.

2.7.2.Trombosit Transfüzyon

1960-1970'li yıllarda trombosit konsantrlerinin optimize edilmesinin ardından trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyonu hipoproliferatif trombositopenilerde, kanama tedavisinde standart bir uygulama haline gelmiştir (67). Havuz/random veya aferez trombosit ile yapılabilir. ABO ve Rh uyumu aranır. Çapraz karşılaştırma gerekli değildir. Transfüzyon için eşik değerler hastalığa göre değişiklik göstermektedir (Tablo 1). Random trombosit (1 ünite ~50-60 mL); her 10 kg için 1 ünite olarak 30 dk'da infüze edilir ve 6×10^{10} trombosit sağlarken, aferez trombosit (~ 250 ml); 10-20 ml/kg dozda maximum 1 ünite olacak şekilde 45 dk-1 saatlik sürede uygulanır (63).

2.7.3.Granülosit Transfüzyonu

Standart antibiyotik ve antifungal tedaviye yanıtızsız ciddi enfeksiyonu olan nötropenik hastalarda granülosit transfüzyonu uygulamalarına ilgi günümüzde artış göstermektedir (68). Massey ve arkadaşlarının meta analiz çalışması en az 1×10^{10} granülosit ile desteklenen nötropenik hastalarda enfeksiyona bağlı mortalitede azalma göstermiştir (69). Öte yandan immün yetmezlikli hastalarda granülosit etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma yoktur (70). Granülosit transfüzyonunda ABO uyumlu ve ışınlanmış ürünler kullanılır. Infantlarda $1-2 \times 10^9$ hücre/kg doz uygulanmakta iken büyük çocuklarda $4-8 \times 10^{10}$ granülosit hücresi kullanımı önerilir (21,71). Transfüzyon komplikasyonlarını azaltmak amacıyla premedikasyon olarak parasetamol ve difenhidramin uygulanması önerilmektedir.

Tablo 1: Pediatrik hastalarda trombosit transfüzyonu için eşik değerler

<10.000/mm³	Kanama olmaksızın tüm hastalara (ITP, TTP/HÜS, HİT hariç)
<20.000/mm³	Ağır mukozit DİK Antikoagülan tedavi Lokal tümör infiltrasyonu Tünelsiz SVK öncesi
<40.000/mm³	Lomber ponksiyon öncesi
<50.000/mm³	Orta derecede kanama Kanamalı DİK Minör cerrahi
75-100.000/mm³	Majör kanama SSS ve göz ameliyatları
Trombosit sayısından bağımsız	Trombosit fonksiyon bozukluğu

ITP:İmmün trombositopeni, TTP:Trombotik trombositopenik purpura,

HÜS:Hemolitik üremik sendrom, HİT:Heparin ilişkili trombositopeni

SVK:Santral venöz kateter, DİK:Dissemine intravasküler koagülasyon

2.7.4.Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu

Taze donmuş plazmanın kullanıldığı durumlar (72);

1. Kanamalı hastada varfarin etkisini acilen geri çevirmek amaçlı
2. Plazmaferez
3. Dissemine intravasküler koagülasyon (PT, PTT >1.5 x normal)
4. Spesifik faktör eksiklikleri için faktör yoksa kanamakta olan hastaya
5. Protein C ve S eksikliği
6. Masif transfüzyon
7. Yenidoğanın geç hemorajik hastalığı

ABO uyumu aranır, Rh uyumu aranmaz. Eritilme sonrası en kısa sürede, en geç 6 saat içinde, kullanılmalıdır. 15-20ml/kg dozunda 10-20ml/kg/saat hız ile 45dk-1 saatlik sürede uygulanmaktadır.

2.7.5.Kriyopresipitat Transfüzyonu

Kriyopresipitatın kullanıldığı durumlar;

1. Hipofibrinojenemi
2. Konjenital hipofibrinojenemide girişim öncesi veya kanama durumu
3. FXIII eksikliğinde girişim öncesi veya kanama durumu
4. Kombine karaciğer-böbrek yetmezliği olan kanamalı hastalar
5. Trombolitik tedaviye bağlı kanama
6. DİK
7. İleri karaciğer yetmezliği

ABO uyumu aranır ama şart değildir, Rh uyumu aranmaz. Eritildikten sonra en kısa sürede kullanılmalıdır. 5-10 ml/kg dozunda maximum 12 ünite olarak 10-20ml/kg/saat hızda 30 dk-1 saatlik sürede infüze edilir.

2.8.TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

2.8.1.Tanım

Transfüzyon yan etkisi, reaksiyonu veya komplikasyonu, hastada kan veya kan ürünlerinin uygulanması ile ilişkili olarak ortaya çıkan istenmeyen etki veya yanıttır (73,74). Reaksiyonların sıklığı hasta popülasyonlarında farklılık gösterir. Örneğin her eritrosit transfüzyonunda %1 sıklık bildiren yayınlar varken (75) bir başka çalışmada çocuklarda reaksiyon sıklığının 100.000'den fazla transfüzyonda değerlendirilmiş olup % 0,6 ile erişkinlerden (% 0,2) fazla olduğu bildirilmiştir. Özellikle alerjik reaksiyonlar çocuklarda % 0,3 iken erişkinde % 0,1 ve FNHTR % 0,2'ye 0,05 olarak belirtilmiştir (76).

2.8.2.Sınıflandırma

2.8.2.1.AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Transfüzyon sırasında ve transfüzyon sonrası 24 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlardır. Genellikle ateş, titreme gibi nonspesifik semptomlar ile başlangıç göstermesi nedeniyle klinik hızlı tanınamayabilir. Ciddiyeti hafif şiddetten yaşamı tehdit edici şiddete kadar değişim gösterir (76). Mortalite hasta gruplarına ve lokal uygulama farklılıklarına göre değişebilmekle birlikte yaklaşık olarak 0,6-2,3/1.000.000 olarak bildirilmektedir (77).

Tablo 2: Transfüzyon komplikasyonlarının sınıflandırılması (78).

Akut (<24 saat)	Geç (>24 saat)
İmmünolojik	İmmünolojik
Hemolitik transfüzyon reaksiyonu	Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu
Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu	Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı
Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)	Transfüzyon sonrası izlenen purpura
Ürtiker/anaflaktik reaksiyonlar	Transfüzyon sonrası immün modülasyon
İmmünolojik olmayan	İmmünolojik olmayan
Transfüzyon ilişkili sepsis	Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi
Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO)	Transfüzyonla geçen enfeksiyonlar
Hipotansiyon	Bakteri ve parazit enfeksiyonları
Non-immun hemoliz	Viral enfeksiyonlar
Metabolik değişiklikler	Prionlar
Hava embolisi	

AKUT İMMÜN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR), transfüzyon sırasında veya transfüzyon sonrası 24 saat içinde ortaya çıkan transfüzyon ilişkili hemoliz anlamına gelmektedir. Kan alıcısı ile verici eritrositleri arasında immünolojik uyumsuzluk olması halinde ortaya çıkan sistemik reaksiyonlardır (79–81). Genellikle ABO uyumsuzluğundan kaynaklanmaktadır ve sıklıkla prosedürel uygulama hataları ile ortaya çıkar (79,82–86). Klinikten eritrositlerin hızla yıkılması sorumludur. Genellikle alıcının transfüze edilen eritrositlerin yüzey antijenlerine karşı verdiği immün cevap sonucu bu hücreler yıkıma uğrar. Bazı vakalarda alıcı eritrositlerine karşı antikor içeren plazma transfüzyonu ile alıcı eritrositlerinin yıkıldığı görülebilir. Ancak bu, nadir görülen bir durumdur. Hemolitik transfüzyon reaksiyonu riski 1:70.000 ünite olarak bildirilmiştir (79). Hemolitik transfüzyon reaksiyonları genellikle eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası ortaya çıkmaktadır; ancak TDP, trombosit, granülosit gibi diğer kan ürünleri ile de meydana gelebilir (87).

Klinik bulgular, kan uyumsuzluğunun tipine, derecesine, kan ürünü çeşidine ve transfüze edilen ürün volümüne göre değişmektedir. Tüm bunlar hemolizin derecesini belirlemektedir. Genellikle ABO kan grup antijenleri etiyolojide yer alır ve Kell, Dufy ve Jk gibi diğer gruplar nadiren görülür (79). ABO ilişkili AHTR genellikle transfüzyonun ilk birkaç dakikasında ortaya çıkar. Hastada üşüme-titrete, ateş, hipotansiyon, sırt ağrısı ile kendini belli eder.

Hemoglobinüri, böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz ve DİK bulguları saptanabilir. Aynı zamanda intravasküler hemolizin bulgusu olarak serbest hemoglobine bağlı kırmızı-pembe renkli idrar görülebilir. Periferik yaymada sferositler ve mikrosferositler belirir. Klinik yönetimde hedef eğer ortaya çıktıysa hemolizi tespit etmek, olası nedenleri belirlemek ve hastayı acilen stabilize etmektir. Başlangıç basamağı tüm transfüzyon reaksiyonlarında olduğu gibi eğer devam ediyorsa transfüzyonun durdurulması ve hemodinamik destektir. Hasta monitörize edilmelidir. Ardından ürün ile hasta bilgileri doğrulanmalı, transfüzyon ekibine haber verilmeli ve hastane protokolü uygulanmalıdır.

Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Transfüzyon esnasında veya hemen sonrasında başka nedenle açıklanamayan vücut sıcaklığında en az 1°C artış ile karakterizedir (74). Ateş ve genellikle eşlik eden titreme dışında ek sistemik semptom yoktur. Laboratuvar olarak anormallik saptanmaz. Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR) bir dışlama tanısıdır. Ateş ortaya çıktığında öncelikle AHTR, sepsis ve TRALI gibi diğer febril transfüzyon reaksiyonları araştırılmalıdır (Şekil4). Sıklığı % 0,1-1 olup FNHTR'nun en yaygın nedeni lökoreduksiyon yapılmamış üründeki lökositlerden sitokin salınımıdır. Trombosit transfüzyonu ile eritrositlere göre daha sık görülmektedir. Çünkü trombositler oda sıcaklığında saklanmaktadır ve bu, lökosit aktivasyonu ve sitokin salınımını artırır (88). Yönetimi semptomatik tedavidir. Profilaktik premedikasyon amaçlı parasetamol kullanımı veya antihistaminikler kullanılabilir ancak yararını gösteren güçlü bir kanıt yoktur.

Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı

(Transfusion-Related Acute Lung Injury=TRALI)

Alıcı nötrofillerinin transfüze edilen ürün tarafından aktive edildiği durumda ortaya çıkan yaşamı tehdit edici bir akut akciğer hasarı çeşididir. TRALI transfüzyonun ilk 6 saati içinde gelişen solunum sıkıntısı şeklinde kendini göstermektedir. İnsidansı < % 0.01 sıklık ile 1/5000 kan ürünü transfüzyonu olarak tahmin edilmektedir (74,89). Klinik özellikleri; hipoksemi (%100), akciğer grafisinde bilateral pulmoner ödem (%100), endotrakeal tüpten pembe köpüklü sekresyon gelmesi (%56), ateş (%33), hipotansiyon (%32) ve siyanozdur (%25). Kesin tanı için aşağıdaki kriterlerin sağlanması gerekir (73,90);

1. Hipoksemi ile giden akut akciğer hasarı, $PaO_2/FiO_2 < 300$ veya oda havasında $SpO_2 < \%90$
2. Sol atrial hipertansiyon yokluğu
3. Transfüzyon öncesi akut akciğer hasarının olmaması
4. Transfüzyonu izleyen 6 saat içinde semptomların gelişmesi
5. Akut akciğer hasarı gelişimi için ek risk faktörü olmaması

Tedavisi büyük oranda destek tedavisidir ve mekanik ventilasyon desteği gerektirebilir. Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesinden (TACO) farklı olarak akciğer ödemi kardiyak kökenli değildir ve diüretik tedaviye yanıt vermez. Genellikle geçici bir klinik seyir gösterir. Hastaların yaklaşık %80'i 48-96 saat içinde klinik gelişme kaydeder (91,92). Reaksiyona neden olan ürünün verici kaynağı belirlenmeli ve kullanılmamalıdır.

Alerjik Reaksiyonlar

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu veya anafilaksi şeklinde kendini gösterebilir. Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu vücutta döküntü ve kızarıklık olması ancak ek alerjik yakınma ve bulgularının olmaması durumudur. Göreceli olarak sıktır, % 1-3 oranında görülmektedir (89,93). En sık sebep alıcı ile ürün arasında gerçekleşen antijen-antikor birleşmesidir. Ek semptom olmaması halinde transfüzyonun devamı için kontrendikasyon oluşturmaz. Antihistaminikler profilaktik olarak uygulanabilir.

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonu; döküntüye ek olarak diğer alerjik bulguların da olması durumudur. Bu reaksiyonlar anjiyoödem, hışıltı ve/veya bilinç kaybı, hipotansiyon, şok olabilir (94). Göreceli olarak nadirdir. Sıklık 1:20.000-50.000 arasında bildirilmektedir (89,95). Yönetiminde semptomların şiddetine göre adrenalin, antihistaminikler ve vazopressör ajanlar kullanılır (96). Yaşamı tehdit edici reaksiyonlar arasında yer almaktadır.

AKUT İMMÜN OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Transfüzyon İlişkili Sepsis

Mikroorganizma içeren ürünün transfüzyonundan kaynaklanmaktadır. Göreceli olarak nadirdir. Trombositler için 1:50.000, eritrositler için 1:5.000.000 sıklıkta gelişir (89). Trombositler, oda sıcaklığında saklanması nedeniyle artmış risk altındadır. İlk bulgular ateş, titreme ve hipotansiyon olabilir. Aşağıdaki klinik bulgular varlığında akla gelmelidir (96):

1. Ateşin $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olması veya $\geq 2^{\circ}\text{C}$ artış
2. Kalp tepe atımının $>120/\text{dk}$ olması veya $>40/\text{dk}$ artış
3. Üşüme-titreme
4. Sistolik kan basıncında $>30 \text{ mmHg}$ artma veya azalma olması
5. Karın ağrısı, bel ağrısı
6. Bulantı, kusma
7. Hipotermi

Tedavisi geniş spektrumlu antibiyotikler ve hemodinamik destekten oluşur. Kan ürününden etkenin izolasyonu klinik olarak sepsisin AHTR ve FNHTR'dan ayrımında önemli bir yer tutar (97). Yaygın olmamasına karşın yaşamı tehdit edici reaksiyonlar arasında yer almaktadır.

Transfüzyona Bağlı Dolaşım Yüklenmesi (TACO)

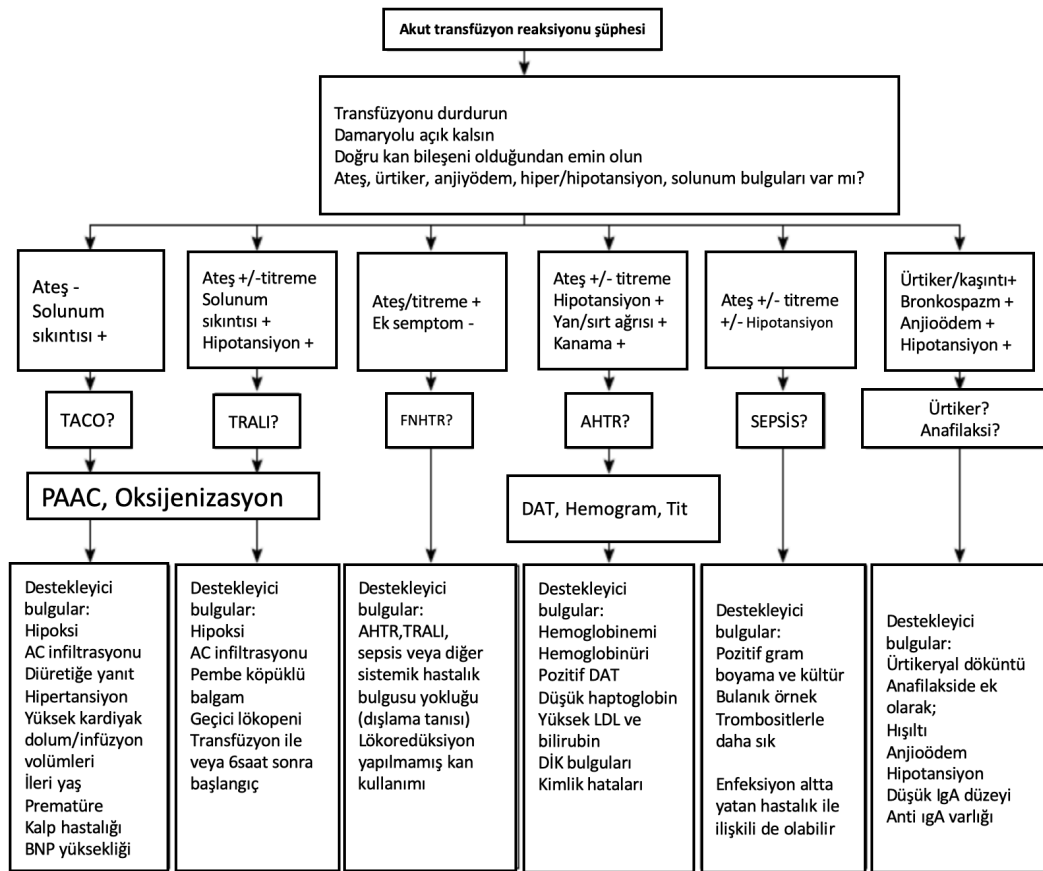
Volüm artışı ve dolaşım yüklenmesinin neden olduğu bir pulmoner ödem formudur. Tipik olarak kısa süre içinde yüksek kan volümü ile transfüze edilen veya altta yatan kardiyovasküler morbiditesi olan hastalarda ortaya çıkar. Göreceli olarak sıktır. Transfüze edilen hastaların $< \% 1$ 'inde bildirilmiştir. Transfüzyon sonrası 6 saat içinde pulmoner ödem gelişir. Yönetimi diürez ve destek oksijenin sağlanmasıdır. Ventilator desteği nadiren gerekir (98). Yaşamı tehdit edici reaksiyonlar arasında yer almaktadır (99).

Hipotansiyon

Primer hipotansif transfüzyon reaksiyonu, ek bir neden olmaksızın kan basıncında ani bir düşme ile karakterizedir. Transfüzyonun başlamasından dakikalar sonra sistolik, diyastolik veya her iki kan basıncında 30 mmHg veya daha fazla düşme olur ve transfüzyonun durdurulmasıyla normal değerlere döner (100). Çok nadir bir komplikasyondur. $< \% 0.01$ sıklıkta bildirilmektedir. Akut hemolitik reaksiyon, TRALI, sepsis ve anafilaksi gibi hipotansiyon ile seyredebilen diğer transfüzyon reaksiyonları dışlanmalıdır. Primer hipotansif reaksiyonlar genellikle trombosit transfüzyonu ile bildirilmiştir. Mekanizması bradikinin gibi vazoaaktif ajanlara bağlanmıştır. ACE inhibitörü kullanımı risk faktörüdür (101,102).

Non-İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Transfüzyon sırasında termal, osmotik, mekanik hasar nedenli ortaya çıkan eritrosit lizisidir. Nadir olmasına karşın immün hemoliz gibi hastada sistemik reaksiyona neden olabilir. İntravasküler hemoliz belirtileri olan ateş yüksekliği, titreme, sırt ağrısı, LDH ve bilirubin artışı, serum haptoglobulininde azalma, idrarda serbest hemoglobin saptanabilir. Genellikle öyküde kanın ısıtılması, dilüe edici ek bir ajan veya infüzyon problemi vardır (103,104). Hastanın direkt ve indirek antiglobulin testleri negatif saptanır. Yönetimi AHTR ile aynıdır.



Şekil 3: Akut transfüzyon reaksiyonu şüphesinde klinik yaklaşım algoritması (78).

TACO: Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi; TRALI: Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı

FNHTR: Transfüzyona bağlı hemolitik olmayan ateş reaksiyonu; AHTR: Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu

DAT: Direkt antiglobulin testi; DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu; AC: Akciğer

Metabolik Değişiklikler

İnfüze edilen sıvıya bağlı hipokalsemi ve/veya hipoglisemi görülebilir. Kan değişimi veya masif transfüzyon gibi yüksek volümler ile veya ısıtılmış ürün ile hızlı transfüze edilen

hastalarda transfüzyon sonrası 1 saat içinde nadiren hiperkalemi ortaya çıkabilir (73). Transfüzyon sonrası hipokalemi, hiperkalemiye göre daha sık görülmektedir. Hiperglisemi de görülebilecek diğer metabolik reaksiyonlar arasında yer almaktadır (105–109).

Hipotermi

Buzdolabında beklemiş olan kan ürününün geniş volümlerde transfüze edildiği alıcılarda görülür. Kardiyak aritmilere ve trombosit fonksiyon değişikliklerine yol açabilir (110). Nadir bir komplikasyondur. Hasta üşümüş hisseder fakat genellikle titreme görülmez. Hastayı ve/veya kan ürününü ısıtmak yeterlidir.

Hava Embolisi

Hastanın damaryolundan hava infüzyonu olmasıdır, çok nadirdir (89). Sıklığı plastik torba kullanımının yaygınlaşmasıyla çok azalmıştır (111).

2.8.2.2.GEÇ TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Tanım

Transfüzyonu izleyen 24. saatten sonra ortaya çıkan reaksiyonlardır. Aylar veya yıllar içerisinde de ortaya çıkabilmektedirler. Sıklığının 1/6000 ünite kan ürünü transfüzyonu olduğu tahmin edilmektedir (112).

GEÇ İMMÜN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Genellikle transfüzyondan 1-2 hafta sonra ortaya çıkmakta ancak 3-30 gün arasında görülebilmektedir. Bu reaksiyon çoğu zaman yabancı bir eritrosit antijenine önceden gerçekleşmiş olan bir duyarlanmaya hafıza yanıtı olarak ortaya çıkar. Bu eski duyarlanma, transfüzyon, gebelik, hematopoetik/solid organ transplantasyonu veya ortak enjektör kullanımı ile olabilir (113). Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonundan sorumlu eritrosit antijenleri yaygın olarak Kidd veya Rh sistemidir. Genellikle klinik olarak sessiz ilerler ve ekstrasvasküler hemoliz ile bulgularını verir. Düşük derecede ateş ve sarılık, ilk belirtileridir. Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin seviyesinin beklenenin altında olması, LDH ve indirek bilirubinde artış, haptoglobulinde azalma, direkt ve indirekt antiglobulin testlerinin pozitifliği

ile hemoliz tanınır (114). Hastaların çoğunda sorumlu alloantikör, antikör tarama testi ile tespit edilebilmektedir. Bu sayede gelecek transfüzyonlarda antikör bağımsız ürün temini mümkün olacaktır.

Transfüzyon İlişkili Graft Versus Host Hastalığı

Transfüze edilen kandaki canlı engraftman ve proliferasyon yeteneği olan T-lenfositlerin özellikle cilt, kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi HLA eksprese eden alıcı dokularını yabancı olarak algılayarak saldırması durumudur (78,115). Çok nadir gelişen bir transfüzyon komplikasyonudur ve genellikle ölümcül seyir gösterir. Tipik olarak transfüzyondan 3-4 hafta sonra, deri döküntüsü, ishal ve karaciğer fonksiyon testlerine bozulma şeklinde kendini gösterip ardından kemik iliğinde hipoplazi ve pansitopeni ile devam eden önemli bir transfüzyon reaksiyonudur. Alıcının bağışıklık sistemindeki bozukluk ve alıcı verici arasındaki HLA benzerliği en önemli risk faktörleridir. Etkin bir tedavisi bulunmamaktadır ve korunma esastır. Bu nedenle önlenmesinde transfüzyon öncesi lenfosit inaktivasyon yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Risk taşıyan durumlarda kan komponentlerinin 2500 cGy dozunda ışınlaması gerekir. Lökosit filtrasyonu ile bu komplikasyonun görülme sıklığı tamamen ortadan kalkmaz; bu nedenle riskli durumlarda kan ürünlerinin mutlaka ışınlaması gerekir.

Transfüzyon Sonrası İzlenen Purpura

Transfüzyondan yaklaşık 1 hafta kadar sonra trombosit sayısının hızla düşmesi ile peteşi, purpura ve ciddi kanamaların görüldüğü nadir ama ciddi bir komplikasyondur (78). Genellikle yabancı eritrositler ile duyarlanma sonrası görülmektedir; ancak tüm kan ürünlerinden sonra ortaya çıkabilir (116,117). Tedavisinde yüksek doz IVIG kullanılır.

Transfüzyon Sonrası İmmünmodülasyon (TRIM)

Allojenik kan ürünleri transfüzyonu alıcıyı yüksek miktarda yabancı alloantijene maruz bırakmaktadır. Bu alloantijenlerin dolaşımında bulunması alloimmünizasyon veya immün cevabın baskılanması şeklinde birçok immünolojik yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. Bu kliniğin geç etkileri literatürde transfüzyon ilişkili immünmodülasyon (TRIM) olarak adlandırılmıştır. Bu süreçte helper/süpresör T-lenfosit oranında azalma, NK hücre fonksiyonunda bozulma, defektif antijen sunumu ve hücre aracılı immünitede gerileme gibi immün yanıt değişiklikleri görülür (118–121). Allojenik kan transfüzyonu ile kanser rekürrensi/post-operatif enfeksiyonlar arasında ilişki olduğu öne sürülmüş ve bu TRIM ile

açıklanmaya çalışılmıştır. Bu ilişkiyi ispatlamaya yönelik 1985 ile 2000 yılları arasında çok sayıda gözlemsel çalışma yürütülmüştür, ancak net bir sonuç ortaya konulamamıştır (122–125).

İMMÜN OLMAYAN GEÇ TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Transfüzyona Bağlı Demir Yüklenmesi

Kronik olarak transfüze edilen talasemi, orak hücreli anemi ve diğer kronik anemilere sahip hastalar demir yüklenmesi için risk altındadır ve bu ciddi bir problem olabilir. Demir yüklenmesi riski taşıyan çocuklar demir şelasyonu ile tedavi edilmelidir. Bu terapi yaşam boyu gerekli transfüzyonun doğuracağı riskleri azaltmaktadır. Ek olarak orak hücreli anemide tekli transfüzyondan ziyade kan değişim transfüzyonunun uygulanması demir birikimini bir miktar da olsa azaltmaktadır (91).

Transfüzyonla Geçen Enfeksiyonlar

Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu ile alıcılara bazı enfeksiyon etkenleri bulaşabilmektedir. Bakteriyel etkenler yanında Hepatit A, B, C, D, G virüsleri, HIV1/2, HTLV1/2, HHV8, CMV, EBV, parvovirus B19, sifiliz, malarya, trypanosoma cruzi, babesiosis, prion hastalıkları transfüzyon ile bulaşma riski olan etkenlerdir. Ancak zaman geçtikçe bu etkenlere yenileri eklenebilmektedir. Günümüzde transfüzyon aracılı enfeksiyon bulaşma riski bağışçı seçiminde süregelen gelişmeler, duyarlı tarama testleri ve etkili inaktivasyon teknikleri ile önceki yıllara göre belirgin azalmıştır. Ülkemizde HbsAg, anti-HIV, anti-HCV ve sifiliz için serolojik testler zorunlu tarama testleridir ve bağışçıda mutlaka yapılmalıdır (78,126).

2.9.PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA KAN TRANSFÜZYONU

Transfüzyon terapisi, kanser ve hematolojik hastalığı olan çocuklarda ve hemotopoetik kök hücre alıcılarında destek tedavisinin anahtar bir parçasıdır (71). Anemi, kanser hastalarında hem primer hastalığın hem de tedavinin sonucu olarak çok sık görülmektedir (127,128). Bu nedenle eritrosit transfüzyonu, kanser tedavisinde sıklıkla başvurulanan bir tedavi yöntemidir (129). Trombosit transfüzyonu da genellikle hipoproliferatif trombositopeni gelişen kanser hastalarında profilaktik olarak uygulanabileceği gibi kanamayı önlemek amacıyla veya kanama esnasında kanamayı durdurmaya yönelik de uygulanabilmektedir. Pediatrik kanser hastalarında transfüzyon endikasyonlarını belirleyen çok sayıda kılavuz vardır (62,130). Ancak; bu hastalarda sık transfüzyon kullanımına karşın optimal transfüzyon stratejilerini belirleyen,

eritrosit ve trombosit transfüzyonu için net bir alt eşik değeri belirten yeterli sayıda randomize kontrollü ve klinik çalışma bulunmamaktadır (3). Önerilerin çoğu klinik çalışmalardan ziyade alanında uzman kişilerce oluşturulan kılavuzlar niteliğindedir.

2.9.1.Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörlerde Transfüzyon

ABD’de her yıl 20 yaş altı yaklaşık 16.400 çocuk ve adolesan kanser tanısı almaktadır (131,132). 0-14 yaş arası çocuklarda Akut lenfoblastik lösemi (ALL) %25,4 oran ile en sık görülen kanser türüdür. Bunu %20.6 sıklık ile ikinci sırada SSS tümörleri takip eder. 15-19 yaş arasında ise ALL %7.5 oranda saptanırken %16 ile Hodgkin lenfoma ve %13,7 ile germ hücreli tümörler en yüksek oranda görülmektedir (71). Tümör tipinden bağımsız olarak kemoterapi alan tüm pediatrik kanser hastalarının %80’inde anemi gelişmekte ve bu hastaların %95’i kan transfüzyonu almaktadır (133). Günümüzde daha yoğun tedavi protokollerinin kullanımının bir sonucu olarak anemi, trombositopeni ve transfüzyon ihtiyacı sıklığı artış göstermektedir (134). Avrupa’da kanser tedavisi alan çocukların %80’inin anemik olduğu belirtilmektedir. Prevelans %97 ile lösemilerde ve %93 oran ile lenfomalarda en yüksek düzeydedir fakat kemik tümörleri, nöroblastom ve beyin tümörlerinde de yüksek sıklıkta saptanmaktadır (133). Hematolojik malignitelerde, özellikle lösemilerde, tipik olarak kemik iliği tutulumu olduğundan normal hematopoez, primer hastalık tarafından engellenmektedir. Ayrıca inflamatuvar sitokinler kemik iliğinde eritropoezi engellemekte ve diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi anemiye eritropoetin yanıtını engellemektedir (134). Daha az sıklıkla da kanama ve viral baskılanma ile anemi gelişebilmektedir (71). Tedavide yüksek dozlarda kemoterapi alan bu hastalarda kemik iliği işlevi daha da bozulmaktadır. Bütün bunların sonucu olarak tedavi süresince sıklıkla eritrosit ve trombosit transfüzyon desteğine ihtiyaç duyulmaktadır (135). Farklı kanser tipine göre pediatrik hasta grubunda transfüzyon kullanımını ele alan az sayıda çalışma mevcuttur (136). Alloimmünizasyonun sıklığı, tipi ve transfüzyon reaksiyonlarının yönetimi konusunda da çeşitli öneriler mevcut olup ortak bir görüş bildirilmemiştir. Bu durum merkezler arasında klinik uygulamalarda farklılıklara yol açmaktadır (137–139).

Eritrosit transfüzyonunda genel yaklaşım Hb < 7-8 g/dL olduğunda eritrosit transfüzyonu yapılması yönündedir. Ancak bu konuda net bir sınır bulunmamaktadır. Eşik değer klinisyenler arasında özel klinik durumlara göre değişiklik göstermektedir. Birçok onkolog asemptomatik hastalarda Hb’in 6-7g/dL’ye düşmesi halinde eritrosit transfüzyonu kararı almaktadır (71). Transfüzyon sınırı radyoterapi alan hastalarda, radyoterapinin etkinliği açısından daha yüksek tutulmakta, Hb >9gr/dL olması hedeflenmektedir (137). Aplastik anemili hastalarda ise genel

olarak Hb 6-8g/dL üzerinde tutulması tercih edilmekte, bazı klinisyenler ise sadece semptomatik hastaların transfüzyonunu önermektedir (140). Transfüzyon miktarı çocuklarda 10-15 ml/kg'dır (141).

Kanama, hipoproliferatif trombositopenisi olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Trombosit sayısı normal değerin altına düştüğünde primer hemostaz bozulur ve $<75.000/\text{mm}^3$ olduğunda kolay morarma, menstrüel kanamada artış, epistaksis görülebilir. Bu semptomlar $<20.000/\text{mm}^3$ değerlerde daha ciddi klinik seyir gösterir. Peteşi, spontan kanama ve mukozal kanamalar trombosit sayısı $10.000-20.000/\text{mm}^3$ olduğunda daha sık görülür. Trombosit sayısının $<10.000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda profilaktik transfüzyon uygulanması halinde ise klinik olarak ek bir risk yaratan durum olmadıkça yaşamı tehdit eden kanama ortaya çıkma riski oldukça düşüktür (134,142,143). Trombosit transfüzyonunda amaç, mümkün olan en az sayıda transfüzyon ile kanamanın önlenmesidir. Optimal trombosit transfüzyonu stratejisini öngören çok sayıda çalışma mevcuttur (144). Pediatrik hastalar erişkinle karşılaştırıldığında kanamaya daha fazla eğilimli oldukları görülmüştür. Yapılan bir çalışmada kanama sıklığı 0-5, 6-12, 13-18 ve >19 yaşları arasında %86, %88, %77 ve %67 olarak saptanmıştır (144).

Hasta ve ailesi transfüzyon öncesi transfüzyonun yararları, riskleri ve alternatif yöntemlerle ilgili bilgilendirilmelidir. Onay alınmasının ardından transfüzyon öncesi testler uygulanır. Bu testler ABO gruplaması, Rh tiplendirme, çapraz karşılaştırma ile hemolitik transfüzyon reaksiyonuna yol açabilecek eritrosit antijenlerine karşı oluşmuş beklenmedik antikorların tespitini içermektedir (145).

2.9.2.Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Transfüzyon

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), gerek altta yatan hastalığa bağlı gerekse nakil sürecinin bir getirisi olarak hastalarda sıklıkla eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı doğurmaktadır. Bu hastalarda da eşik değerlerin ne olması gerektiği konusunda net bir öneri bulunmamaktadır.

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada Hb alt sınırının 7g/dL olarak alınması 9g/dL alınan hasta grubuna göre transfüze edilen hasta sayısında anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Buna karşın transfüzyon eşik değeri daha düşük kabul edilen grup daha az miktarda transfüzyon almıştır. Engraftman sürecinde hastane kalış süresinde ve 100 günlük mortalite oranlarında fark saptanmamıştır (146).

Yapılan bir çalışmada pediatrik hastalar arasında en yüksek kanama sıklığı %93 oran ile 0-5 yaş arası HKHN alıcılarında saptanmıştır (144). 16 yaş üzeri hasta grubunda profilaktik

trombosit transfüzyonu stratejisine göre alt eşik değeri 10.000/mm³ alınan hastalar ile terapötik transfüzyon grubu karşılaştırıldığında yalnızca terapötik transfüzyon uygulanan grupta kanama daha yüksek saptanmış ve ayrıca otolog nakil grubunda hematolojik malignitesi olan gruba göre kanama daha az gözlenmiştir (147,148). Pediatrik HKHN yöneticilerinin %44'ünün trombosit transfüzyonu için eşik değeri 10.000/mm³ aldığı, %47'sinin ise 20.000/mm³ kabul ettiği raporlanmıştır (149).

2.9.3. Pediatrik Kanser Hastalarında Transfüzyon ve Prognoz

Eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu sistemik enflamasyon ve immün süpresyonun kötü klinik gidiş ile ilişkili olduğu cerrahi sonrası, travma sonrası ve kanser hastalarında sıklıkla uygulanmaktadır. ES'ler immün hücre fonksiyonlarını etkileyen çok sayıda immünmodülatuar mediatör içerir. Bu etkileşimler hem proenflamatuar hem de immünsüpresif etkiler ortaya çıkarabilmektedir. ES transfüzyonu alıcının immün cevabında bozulma sonucunda ortaya çıkan organ disfonksiyonu, hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve kanser rekürrensi ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda prelinik modelde eritrosit süspansiyonların lökositlerin işlevselleşmesi, nötrofil kemotaksisinin artışı, monosit-makrofaj aktivasyonu ve inflammatuar sitokinlerin salınımı gibi inflammatuar etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Ancak klinik olarak ES transfüzyonunun transfüze edilen bireyde ne ölçüde direkt olarak immün disregülasyona yol açtığı net olarak ortaya konulamamıştır (8,150). ES ile transfüzyon ilişkili immünmodülasyon (TRIM) mekanizması net olarak ortaya konulamamış olsa da birçok potansiyel mediatör tanımlanmıştır. Lökosit kaynaklı mediatörler başta olmak üzere hem ve demir gibi hemolitik komponentler de suçlanmaktadır. Lökoreduksiyon aracılığı ile lökosit kaynaklı immünmediatörlerin uzaklaştırılması sonucu transfüzyon ilişkili kanser metastaz/rekürrensi ve T lenfosit apoptozunun azaltılabileceği düşünülmüş ve bunun kritik hastalarda prognozu olumlu yönde etkileyebileceği ileri sürülmüştür (151). Daha az bilinmesine karşın trombosit kaynaklı faktörlerin de TRIM mediatörü olarak önemli bir immünmodülatör potansiyelleri olduğu iddia edilmektedir (152,153).

2.10.DİĞER ÖZEL DURUMLARDA KAN TRANSFÜZYONU

2.10.1.Hemoglobinopatilerde Transfüzyon

Hereditör eritrosit hastalıkları olan orak hücreli anemi (OHA) ve beta talasemi gibi hemoglobinopatilerde genel amacı doku oksijenizasyonunu sağlamak ve anormal eritrosit üretimini baskılamaktır (154).

2.10.2.Yenidoğanlarda ve İntrauterin Transfüzyon

Antenatal dönemde transfüzyonun en sık nedeni fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığıdır. Yenidoğanlarda ise en sık transfüzyon nedenleri flebotomi ya da akut/kronik kanamalara bağlı kan kaybı, hemoliz ve prematüre anemisidir. Anemi kronik ise bebeğin postnatal yaşı ve solunum destek ihtiyacı varlığına göre transfüzyon kararı alınmalıdır. Kan değişimi transfüzyonu da sıklığı azalmasına rağmen halen ihtiyaç duyulabilen bir uygulamadır. CMV seronegatif veya lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalı ve intrauterin transfüzyon uygulanan bebeklerde mutlaka ışınlama yapılmalıdır. Yenidoğanlarda transfüzyon amaçlı en sık kullanılan ikinci kan ürünü trombosit süspansiyonlarıdır (155).

2.10.3.Çocuk Yoğun Bakım ve Acil Hastalarında Transfüzyon

Kritik hasta çocukta optimal transfüzyon eşik değeri net olarak bilinmemektedir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmaların ele alındığı konsensuslar öncülüğünde güncel öneriler geliştirilmektedir. Bu öneriler göre hastalar altta yatan klinik durumlarına ve kanama/şok durumlarına göre değerlendirilmeli ve mümkün olduğunca kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi takip edilmelidir. Güncel önerilere göre hastanın stabilizasyonu göz önünde bulundurularak Hb <5 g/dL olana kadar transfüzyon ertelenebilmektedir (156). Trombosit transfüzyonu için eşik değeri hastanın klinik durumu, aktif kanamasının olup olmaması, koagülopati yaratacak altta yatan hastalık varlığına göre değişiklik göstermektedir (62).

2.10.4.Cerrahi Hastalarda Transfüzyon

Stabil cerrahi hastalarda Hb < 7 g/dL olması halinde eritrosit transfüzyonu önerilir. Siyanotik veya stabil olmayan hastalarda ise Hb >9-10 g/dL olacak şekilde transfüzyon kararı alınmalıdır (157).

2.11. HASTA KAN YÖNETİMİ

Kan transfüzyonu, son yüzyılda kullanımı önemli oranda artan ve dünyada en sık kullanılan tıbbi uygulamalardan biridir. Ancak yeri geldiğinde hayat kurtarıcı olan bu uygulama; enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ve kimi zaman hayatı tehdit edici özelliğe sahip birçok risk taşımaktadır (158). Optimal transfüzyon pratiği, gereksiz transfüzyonlardan kaçınırken maksimum klinik fayda için yeterli kan ürünü sağlanmasının hedeflenmesidir. Bu bağlamda geliştirilen ‘Hasta Kan Yönetimi’ (HKY) projesi, kan ürünlerinin kullanımını en aza indirgerken hasta yönetimini iyileştirmeyi amaçlayan multimodal, multidisipliner, kanıta dayalı ve hasta merkezli bir yaklaşımdır (159–161). Bu yaklaşımda en önemli adımlar; hematopoezin devamlılığının sağlanması, kan kaybının azaltılması ve anemiye toleransın artırılmasıdır. Hematopoezin devamlılığının sağlanması eritropoez uyarıcı ajanlar, demir ve vitamin destekleri ile eritrosit kitlesinin çoğaltılmasını hedeflemektedir. Kan kaybının azaltılması ve en aza indirgenmesi; buna yönelik cerrahi ve anestetik tekniklerin geliştirilmesi ve traneksamik asit ve otolog kan kullanımı gibi uygulamaların kullanımını içermektedir. Anemiye toleransın artırılması ise pulmoner ve kardiyak fonksiyonların iyileştirilmesini ve kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi kullanılmasını hedeflemektedir (162–164). Son yıllarda büyük önem taşıyan ve dünyada gittikçe artan sıklıkta uygulanan HKY ile ilgili olarak ülkemizde de ulusal kılavuz geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir (165).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.PLAN

Çalışmaya 1 Ocak 2013 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji kliniklerinde kanser tanısı almış 105 lösemi ve 305 lenfoma ve solid tümör hastası incelenerek tedavisi sırasında en az bir kez eritrosit ve/veya trombosit transfüzyonu uygulanmış olan lösemi tanılı 80 hasta ve lenfoma ve solid tümör tanılı 173 hasta dahil edildi. Transfüzyon uygulanmamış olan kanser tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta verileri;

- Klinik izlem dosyaları
- Kan bankası kayıtları
- Probel bilgi sistemi

aracılığı ile retrospektif olarak taranmıştır.

Her bir hastanın;

- Doğum tarihi
- Cinsiyet
- Başvuru ve tanı tarihi
- Tanı yaşı
- Tanı
- Ait olduğu risk grubu
- Lenfoma ve solid tümörlerde kemik iliği tutulumu varlığı
- Tanı anındaki hemoglobin (Hb) ve trombosit değerleri
- Kemoterapi başlangıç tarihi
- Cerrahi tedavi uygulandı ise tarihi
- Tedavi basamaklarının başlangıç tarihleri
- Radyoterapi alma durumu
- Radyoterapi verildi ise başlangıç ve bitiş tarihleri
- Radyoterapi verildi ise dozu ve uygulanma bölgesi
- Toplam eritrosit süspansiyonu (ES) ve trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyon sayıları
- Tedavi dönemlerine özgü ES ve TS transfüzyon sayıları
- Toplam enfeksiyon epizodu sayıları

- Tedavi dönemlerine özgü enfeksiyon epizodu sayıları
- Son tedavi ve son görülme tarihleri
- Relaps varlığı
- HKHN yapıp yapılmadığı
- Yaşam durumları
- Son izlem durumları

belirlenmiştir.

Ayrıca hastaların her transfüzyon öncesi Hb ve trombosit değerleri not edilmiş ve her bir hasta bazında transfüzyon öncesi minimum/maksimum, ortalama/ortanca ve 25-75 persantillere ait Hb ve trombosit değerleri elde edilmiştir.

Bu tez çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.06.2018 tarihli 2018/14-22 no'lu Fakülte Yönetim Kurulu kararı ile onay almıştır.

3.2.ÇALIŞMA GRUBUNA DAHİL EDİLEN HASTALAR

3.2.1.Tanılar ve Uygulanan Tedavi Protokolleri

2013-2018 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji kliniğinde tedavi alan ALL, akut myeloid lösemi (AML), kronik myeloid lösemi (KML) ve juvenil myelomonositik lösemi (JMML) tanıları almış olan toplam 80 olgu ve Çocuk Onkoloji kliniğinde santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, nöroblastom, retinoblastoma, kemik tümörleri (Ewing sarkom ve osteosarkom), böbrek tümörleri (nefroblastom/Wilms tümörü), Langerhans hücreli histiositoz (LHH), yumuşak doku sarkomları (rabdomiyosarkom ve rabdomiyosarkom dışı tümörler), karaciğer tümörleri (hepatoblastom), germ hücreli tümörler ve diğer nadir tümör tanıları ile tedavi alan 173 hasta verisi incelenmiştir.

Tanı tarihi olarak lösemilerde kemik iliği immünofenotipleme/akım sitometri sonuç tarihi, solid tümörler ve lenfomalarda ise sitoloji veya doku histopatolojisi sonuç tarihi esas alınmıştır. Histopatolojik tanısı olmayan (bazı santral sinir sistemi tümörleri gibi) hastalarda radyolojik görüntüleme esas alınmıştır.

Hastaların aldıkları tedaviler cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olarak sınıflandırılmış ve ilk ve son uygulanan tedaviler not edilmiştir. Radyoterapi alan hastalar tedavi dozu ve bölgesine göre sınıflandırılmıştır. Kemoterapi protokollerine göre ALL tanılı hastalar 'ALL BFM-2000

protokolü’ ve AML tanılı hastalar ‘AML BFM-2013’ protokolleri uygulanarak tedavi edilmiştir. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise temel olarak Hodgkin lenfomada COPP ve OPPA kürleri, non-Hodgkin lenfomada BFM protokolü, nöroblastomda TPOG 2009 protokolü, osteosarkomda EURAMOS, Ewing sarkomda AEWS, hepatoblastom hastalarında PLADO, yumuşak doku sarkomlarında ARST, Wilms tümöründe NWTSG, LHH’de LCH-2009 protokolleri kullanılmıştır. SSS tümörlerinde tümör alt tipine göre adjuvan veya neoadjuvan radyoterapi ve cerrahiye ek kemoterapi kürleri uygulanmıştır. Bazı hastalarda metronomik tedaviye devam edilmiş ve bu aşamada monoklonal antikor gibi biyolojik ajanlar da kullanılmıştır.

Hastaların aldıkları kemoterapötik ilaçlar; steroid, L-asparajinaz, alkilleyiciler, antimetabolitler, topoizomera inhibitörleri, tubulin bağlayıcılar ve diğer ilaçlar şeklinde not edilmiştir.

3.2.2.Tanılara Göre Risk Sınıflaması

Lösemilerde Risk Sınıflaması

Akut lösemiler uygulanan protokollere göre standart, orta ve yüksek risk şeklinde sınıflandırılmıştır.

Lenfoma ve Solid Tümörlerde Risk Sınıflaması

Çalışmaya dahil edilen lenfoma ve solid tümör tanılı hastalardan Hodgkin lenfomalar Ann-Arbor evreleme sistemi ile, non-Hodgkin lenfomalar Murphy evreleme sistemi ile, LHH hastaları LCH III-IV Histiosit Cemiyeti risk grubu sınıflamasına göre, SSS tümörleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) risk sınıflamasına göre (medulloblastomda Chang risk sınıflaması kullanılmıştır), nöroblastom sınıflaması Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi’ne göre germ hücreli tümörler Uluslararası Evreleme Sistemi ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) protokolüne göre hepatoblastom tanılı hastalar Pretext Evrelemesi’ne göre sınıflandırılmıştır. Retinoblastom Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması’na göre (unilateral veya bilateral), rabdomiyosarkomda IRS evreleme sistemi, Wilms tümöründe COG evrelemesi kullanılmıştır.

Yumuşak doku sarkomları, pineal tümörler ve hepatoblastom hastaları standart, orta, yüksek risk şeklinde, medulloblastom ve LHH tanılı hastalar organ tutulumuna göre standart ve yüksek risk şeklinde gruplandırılmıştır. Lenfomalar, nöroblastom, Wilms tümörleri ve gonadal tümörler evreleme sistemi ile sınıflandırılmıştır. Ependimom ve glial tümörler de evreleme

sistemi ile sınıflandırılmıştır. Kemik tümörleri ve retinoblastom tanısı olan hastalar metastatik ve non-metastatik olarak ikiye ayrılmıştır.

3.2.3.Tanımlar

Tedavi basamaklarına ait transfüzyon sayıları belirlenirken lösemi grubundaki hastalar indüksiyon, konsolidasyon, idame, relaps ve HKHN sonrası dönem olarak ayrılmış, solid tümör ve lenfoma tanılı hastalar ise ilk tanı, relaps ve HKHN sonrası dönem şeklinde sınıflandırılmıştır. ES transfüzyonları 15 ml/kg, TS transfüzyonları ise 10 ml/kg volüm içerecek şekilde uygulanmış olup hastaların bir kısmı aynı gün içinde iki kez veya bir üniteden daha fazla aynı ürün ile transfüze edilmiş ve bu transfüzyonlar tek epizod olarak kaydedilmiştir. Febril nütropeni tanısı ile yapılan hastane yatışları ‘enfeksiyon epizodu’ olarak kabul edilmiştir. Hastaların ‘genel sağkalım’ süreleri tanı tarihinden son izlem tarihine veya öldü ise ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. ‘Olaysız sağkalım’ süreleri ise tanı tarihinden ilk olay (tedaviye yanıtızsızlık, relaps, sekonder malignite, ölüm) tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Ölen hastaların ölüm nedenleri ‘hastalık’ veya ‘komplikasyon’ olarak not edilmiştir. Tanılara ait yaşam süreleri araştırılırken homojen hasta gruplarının oluşturulması hedeflenmiş ve lösemiler ALL ve AML, solid tümörler ve lenfoma grubu ise SSS tümörleri, nöroblastom, lenfomalar ve diğer hastalar şeklinde gruplandırma yapılmıştır. Sağkalım eğrileri belirlenirken ise hasta sayılarının istatistiksel değerlendirmeye uygun olduğu gruplar esas alınmış ve bu gruplar karşılaştırılmıştır. Sağkalım eğrileri oluşturulurken tanı grupları transfüzyon öncesi ortalama Hb ve trombosit eşik değerlerine göre sınıflandırılmış ve kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin analizinde IBM ® SPSS ® 25 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve student t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio %95 güven aralıklarıyla birlikte kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ SD (standart sapma) (minimum-maksimum) ve ortanca (25-75 persantil) şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi.

Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük ise anlamlı kabul edildi. Çoklu grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis analizinden yararlanıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile ortaya kondu. Bu analizde anlamlılık düzeyleri Spearman korelasyon katsayısına göre 0.01 ve 0.05 anlamlılık düzeyleri şeklinde belirtildi. Yaşam analizleri Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmiş olup karşılaştırmalar log rank testi ile yapıldı.



4.BULGULAR

4.1.Demografik ve Klinik Özellikler

Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji kliniklerinde 2013-2018 yılları arasında tanı almış 105 lösemi ve 305 lenfoma ve solid tümör hastası olmak üzere 410 hastanın verileri incelenmiştir. Buna göre kliniğimizde kanser tanısı alan bu hastaların %61,7'sinin ES ve/veya TS transfüzyonu aldığı belirlenmiş, tedavisi sırasında en az bir kez eritrosit ve/veya trombosit transfüzyonu uygulanmış olan lösemi tanılı 80 hasta (%31,6), solid tümör ve lenfoma tanılı 173 hasta (%68,4) olmak üzere toplam 253 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 120'si (%47,4) erkek, 133'ü (%52,6) kadın olup erkek: kadın oranı 0,9 olarak hesaplanmıştır. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $86,5 \pm 63,3$ (0-206) ay ortanca yaşı 75 (30-143) ay olarak belirlenmiştir.

Hastaların büyük çoğunluğunu %26,1 oranı ile 66 ALL tanılı hasta oluşturmaktaydı. Bunların da 54 (%67,6) tanesi B öncül ALL alt grubuna ait olarak belirlenmiştir (Tablo 4). İkinci en sık malignite ise 40 hasta sayısı ile SSS tümörleri idi (%15,8).

Lösemi tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $86,5 \pm 62,3$ (0-203) ay olup, ortanca yaş ise 64 (32,2-139,2) ay olarak saptandı. Lenfoma ve solid tümör tanısı olan hastalarda ise tanı yaşı ortalama $86,6 \pm 64$ (0-206) ay, ortanca yaş 77 (28-144) ay olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.867$).

ALL hastalarının 29'u (%44) standart risk, 18'i (%27,2) orta risk, 19'u (%28,8) yüksek risk grubunda, AML hastalarının 1'i (%9,1) standart risk, 3'ü (%27,3) orta risk, 7'si (%63,6) yüksek risk grubunda yer almaktaydı.

Lenfoma ve solid tümör grubunda risk durumuna göre sınıflandırılan malignitelere bakıldığında 19 hasta (%43,2) standart risk, 6 hasta (%13,6) orta risk, 19 hasta (%43,2) yüksek risk grubunda saptandı. Evrelerine göre sınıflandırılan malignitelerde ise 12 hasta (%12,5) evre 1, 12 hasta (%12,5) evre 2, 36 (%37,5) hasta evre 3, 36 hasta (%37,5) evre 4 grubunda idi. Metastaz durumuna göre gruplandırılan malignitelerde 12 hasta metastatik (%36,4), 21 hasta (%63,6) ise nonmetastatik tümörler olarak sınıflandırıldı (Tablo 3).

Tablo 3: Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

	Ortalama ±SD (min-maks)	Ortanca (25-75 per)
Tanı yaşı (ay)		
• Lösemiler	86,5±62,3 (1-203)	64 (32,2-139,2)
• Lenfoma ve Solid Tümörler	86,6±64 (0-206)	77 (28-144)
	n (%)	
Hasta grubu	n=253 (100)	
• Lösemiler	80 (31,6)	
• Lenfoma ve Solid Tümörler	173 (68,4)	
Cinsiyet	n=253 (100)	
• Erkek	120 (47,4)	
• Kadın	133 (52,6)	
Tanı	n=253 (100)	
• Akut Lenfoblastik Lösemi	66 (26,1)	
• Akut Myeloid Lösemi	11 (4,3)	
• Hodgkin Lenfoma	9 (3,6)	
• Non-Hodgkin Lenfoma	16 (6,3)	
• SSS Tümörleri	40 (15,8)	
• Nöroblastom	34 (13,4)	
• Retinoblastom	3 (1,2)	
• Yumuşak Doku Sarkomları	14 (5,5)	
• Germ Hücreli Tümörler	4 (1,6)	
• Böbrek Tümörleri	8 (3,2)	
• Hepatik Tümörler	5 (2,0)	
• Langerhans Hücreli Histiositoz	8 (3,2)	
• Kemik Tümörleri	22 (8,7)	
• Diğer	13 (5,1)	
Risk grupları	n=253	
Lösemiler	n=80 (100)	
• Standart Risk	32 (40,0)	
• Orta Risk	21 (26,2)	
• Yüksek Risk	27 (33,8)	
Lenfoma ve Solid Tümörler	n=173 (100)	
• Standart Risk	19 (10,9)	
• Orta Risk	6 (3,5)	
• Yüksek Risk	19 (10,9)	
• Evre 1	12 (7,0)	
• Evre 2	12 (7,0)	
• Evre 3	36 (20,8)	
• Evre 4	36 (20,8)	
• Metastatik	12 (7,0)	
• Nonmetastatik	21 (12,1)	

SSS: Santral sinir sistemi; SD: Standart deviasyon; Min: Minimum; Maks: Maksimum; Per: persantil

Tablo 4 : Lösemilerde tanılara göre hasta dağılımı

Tanı	n (%)
ALL	
• B öncül	54 (67,5)
• Matür B hücre	2 (2,5)
• T hücre	9 (11,25)
AML	
• AML M0	1 (1,25)
• AML M1	4 (5)
• AML M2	1 (1,25)
• AML M3	1 (1,25)
• AML M4	1 (1,25)
• AML M5	2 (2,5)
• AML M6	1 (1,25)
• Myelositik sarkom	1 (1,25)
Bifenotipik lösemi	1 (1,25)
JMML	1 (1,25)
KML	1 (1,25)
Toplam	80 (100)

AML: Akut myeloid lösemi; JMML: Juvenil myelomonositik lösemi; KML: Kronik myeloid lösemi

4.2.Hastalara uygulanan tedaviler

Hasta grubuna uygulanan tedaviler hasta sayıları ile Tablo 5’te gösterilmiştir. Lösemiler grubunda JMML tanılı bir (%1,2) hasta kemoterapi almamış olup 79 (%98,8) hastaya kemoterapi uygulanmıştır. Lösemi tanılı hastalardan 4 (%5) tanesi kranial radyoterapi (RT) almış, 76 (%95) hastaya ise RT uygulanmamıştır.

Lenfoma ve solid tümörler grubunda 160 (%92,5) hasta kemoterapi almış olup toplam 106 (%61,3) hastaya kemoterapi ve cerrahi, 78 (%45) hastaya kemoterapi ve RT uygulanmıştır. Lenfoma ve solid tümör tanılı 173 hastanın 7’si (%4) yalnızca cerrahi müdahale geçirmiş olup 6 (%3,5) hastaya ise cerrahi tedavi yanısıra RT verilmiştir. Toplamda lenfoma ve solid tümör grubunda 119 (%68,8) hasta cerrahi müdahale geçirmiş, 84 (%48,5) hasta RT almıştır. Tedavi süreleri tüm hasta grubunda ortalama 18,3±15 (1-81) ay olarak saptanmıştır.

Tablo 5: Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı

LÖSEMİLER	
	n (%)
Kemoterapi	n=80 (100)
Evet	79 (98,7)
Hayır*	1 (1,2)
Radyoterapi	n=80 (100)
Evet	4 (4)
Hayır	76 (96)
HKHN	n=80 (100)
Evet (Allojenik HKHN)	15 (18,8)
Hayır	65 (81,2)
LENFOMA VE SOLİD TÜMÖRLER	
	n (%)
Kemoterapi	n=173 (100)
Evet	160 (92,5)
Hayır	13 (7,5)
Radyoterapi	n=173 (100)
Evet	84 (48,5)
Hayır	89 (51,5)
Cerrahi	n=173 (100)
Evet	119 (68,8)
Hayır	54 (31,2)
HKHN	n=173 (100)
Evet	7 (4)
Allojenik HKHN	2 (1,1)
Otolog HKHN	5 (2,9)
Hayır	166 (96)

*Juvenil myelomonositik lösemi tanılı hastadır; HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

Lösemi hastalarından 12'si (%0,2) ALL ve 3'ü (%0,4) AML olmak üzere 15'ine (%18,8) allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) uygulanmış ve lenfoma ve solid tümör tanılı hastalardan 5 (%2,9) tanesi otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) , 2 (%1,1) tanesi AHKHN olmak üzere 7'sine (%4) HKHN yapılmıştır.

Radyoterapi alan toplam 88 hasta (%34,8) tespit edildi. Bunların 12 (%13,6) tanesi <20 Gy, 76 (%86,4) tanesi >20 Gy dozunda RT almıştır. Radyoterapi alan hastaların radyoterapi bölgelerine bakıldığında 57 (%64,8) hastada baş-boyun, 31 (%35,2) hastada baş-boyun dışı vücut bölgelerine tedavi uygulandığı görülmüştür. Baş-boyun dışı bölgeler arasında supraklavikuler bölge, toraks, mediasten, batın, vertebralar ve pelvik kemikler yer almaktaydı. Toplam radyoterapi sürelerine baktığımızda ortalama 5,48±5,43 (1-45) hafta olarak belirlenmiştir.

4.3. Transfüzyon Uygulamaları

4.3.1. Eritrosit süspansiyonu kullanımı

Hastalara uygulanan transfüzyonlara ait bilgiler Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6: Transfüzyon sayılarının gruplar arasında dağılımı

	Lösemiler (n=80)	Lenfoma ve Solid Tümörler (n=173)	Toplam (n=253)
ES transfüzyonu, n(%)	80 (%100)	165 (%95,3)	245 (%96,8)
ES transfüzyon epizodu sayısı	959 (%46,7)	1094 (%53,3)	2053 (%100)
ES transfüzyonu ünite sayısı	1389	1604	2993
Kişi başına düşen ES transfüzyon sayısı	11,9	6,6	
TS transfüzyonu, n(%)	77 (%96,2)	118 (%68,2)	195 (%77,0)
TS transfüzyon sayısı	1171 (%51,3)	1111 (%48,7)	2282 (%100)
TS transfüzyonu ünite sayısı	1357	1243	2591
Kişi başına düşen TS transfüzyon sayısı	15,2	9,4	

ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu

Lösemi tanılı 80 hastanın tamamı (%100) eritrosit süspansiyonu (ES) almış olup bu hastalara toplam 959 kez olmak üzere 1389 ünite ES transfüzyonu uygulanmıştır. Lenfoma ve solid tümör tanılı 173 hastanın ise 165 (%95,3) tanesi ES almış, bu hastalara toplamda 1094 seferde ve 1604 ünite ES transfüze edilmiştir.

Lösemilerde ES transfüzyonlarının 1355 (%97,5) ünitesi lökofiltreli ES, 34 (%2,5) ünitesi ise lökofiltresiz ES olarak uygulanmıştır. Bu gruba verilen ES’lerin 1351 (%97,3) ünitesi ışınlanmış, 38’i (%2,7) ışınlanmamıştır.

Lenfoma ve solid tümörler grubunda transfüze edilen ES’lerin 1461’i (%91) lökofiltreli, 143 (%9) ünitesi lökofiltresiz idi. Yine bu grupta ES’lerin toplam 1423 (%88,7) ünitesi ışınlanmış, 181’i (%11,3) ışınlanmamış idi.

4.3.2.Trombosit süspansiyonu kullanımı

Lösemiler grubundaki 80 hastanın 77'sine (%96,2) 1171 defada 1357 ünite trombosit süspansiyonu (TS) uygulanmıştır. Lenfoma ve solid tümör tanısı olan 173 hastanın ise 118'ine (%68,2) toplam 1111 seferde 1243 ünite TS transfüzyonu uygulanmıştır. Lösemi tanılı grupta transfüze edilen TS'lerin 1268 (%93,4) ünitesi aferez trombosit, 89 (%6,6) ünitesi havuz ve random trombositlerden oluşmaktadır. Bu gruba toplam 1317 (%97) ünite trombosit ışınlanmış olarak verilmiş, 40 (%3) ünitesi ise ışınlanmamıştır. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise toplam trombosit transfüzyonlarının 1144 (%92) ünitesi aferez trombosit, 99 (%8) ünitesi ise havuz ve random trombositlerden oluşmaktaydı. Bu grupta uygulanan TS'lerin 1207 (%97,1) ünitesi ışınlanmış, 36 (%2,9) ünitesi ışınlanmamıştır (Tablo 6).

4.3.3.Tanılara göre transfüzyon uygulamaları

Tanı gruplarına göre transfüzyon sayıları Tablo 7'de gösterilmiştir.

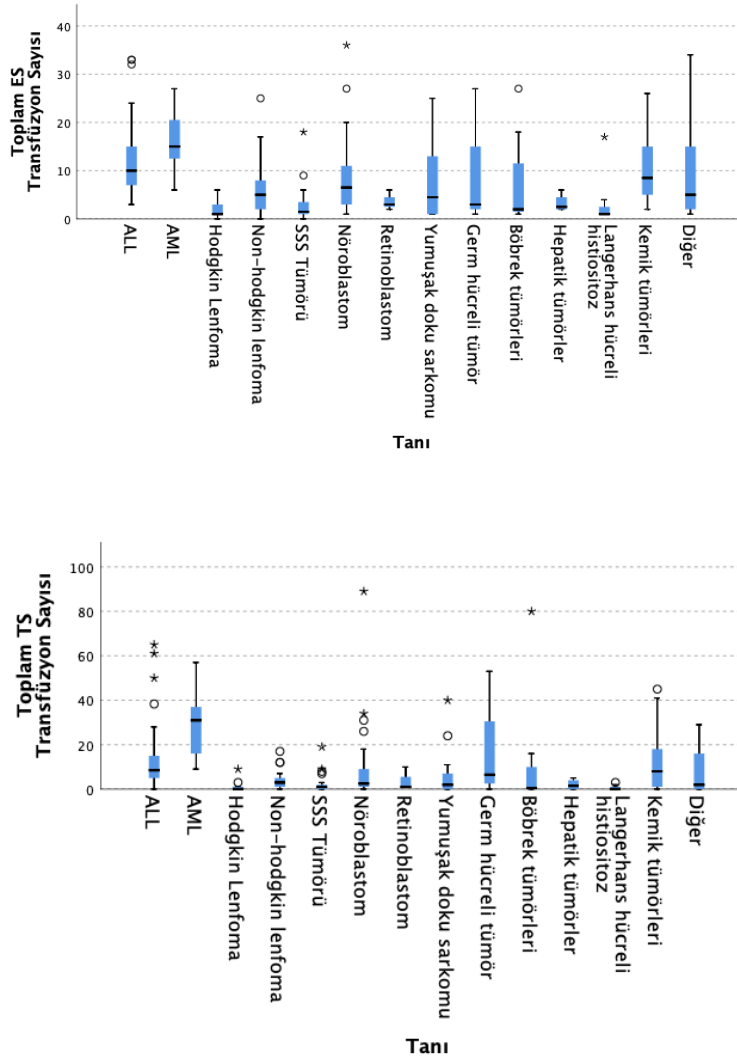
Tablo 7: Tanı gruplarına göre transfüzyon sayıları

Malignite	n(%)	Toplam/ortalama ES transfüzyon sayısı	<i>p</i>	Toplam/ortalama TS transfüzyon sayısı	<i>p</i>
Lösemiler	80 (31,6)	959/11,9	<0.001	1171/14,6	<0.001
Lenfoma ve Solid Tümörler	173 (68,4)	1094/6,3		1111/6,4	

ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu

Lösemi tanısı olan hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı $11,9 \pm 6,6$ (1-33); lenfoma ve solid tümörlerde ise ortalama ES transfüzyon sayısı $6,3 \pm 7,1$ (0-36) olarak belirlenmiştir. Lösemiler ile lenfoma ve solid tümörler grubuna ait ortalama ES transfüzyon sayıları kıyaslandığında lösemi tanılı grupta anlamlı oranda daha yüksek sayılarda ES transfüzyonu uygulandığı görüldü ($p < 0.001$).

Lösemiler grubunda ortalama TS transfüzyonu sayısı $14,6 \pm 14,1$ (0-65); lenfoma ve solid tümörler grubunda ise ortalama TS transfüzyonu sayısı $6,4 \pm 12,6$ (0-89) olarak belirlenmiştir. Lösemiler ile lenfoma ve solid tümörler grubu ortalama TS transfüzyon sayıları kıyaslandığında lösemi tanılı grupta anlamlı oranda daha yüksek sayılarda trombosit transfüzyonu uygulandığı görüldü ($p < 0.001$). Tanı gruplarına göre transfüzyon sayıları değerlendirildiğinde en yüksek ES ve TS transfüzyon sayılarının AML hastalarına ait olduğu görüldü (Şekil 4).



Şekil 4: Tanılara göre ES ve TS transfüzyon dağılımı

ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu; ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML; Akut myeloid lösemi; SSS: Santral sinir sistemi

4.3.4. Transfüzyon uygulamaları öncesi kan değerleri

Tanı gruplarına göre transfüzyon öncesi kan değerleri Tablo 8’de sunulmuştur. Lösemilerde ES transfüzyonu öncesi ortalama Hb $7,3 \pm 0,69$ (6,2-11,7) g/dL ortanca değer 7,4 (7,2-7,5) g/dL olarak belirlenmiştir. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ortalama Hb $8,2 \pm 1,21$ (5-13,9) g/dL ortanca 8,2 (7,6-8,3) g/dL saptanmıştır.

Transfüzyon öncesi trombosit değerlerine bakıldığında lösemiler grubunda ortalama trombosit $22,8 \pm 6,95$ (10,5-53,3) $\times 10^3/\text{mm}^3$ ve ortanca trombosit 19,8 (16-22) $\times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir.

Tablo 8: Transfüzyon öncesi ortalama ve ortanca hemoglobin ve trombosit değerleri

	Lösemiler	Lenfoma ve Solid Tümörler	p
Ortalama Hemoglobin ±SD (min-maks) (g/dL)	7,3±0,69 (6,2-11,7)	8,2±1,21 (5-13,9)	<0.001
Ortanca Hemoglobin (25-75 per) (g/dL)	7,4 (7,2-7,5)	8,2 (7,6-8,3)	<0.001
Ortalama Trombosit ±SD (min-maks) (x10³/mm³)	22,8±6,95 (10,5-53,3)	30±30,86 (4,3-260)	0.017
Ortanca Trombosit (25-75 per) (x10³/mm³)	19,8 (16-22)	25,5 (19-28)	<0.001

SD: Standart deviasyon; Min: minimum; Maks:maksimum; Per: persantil

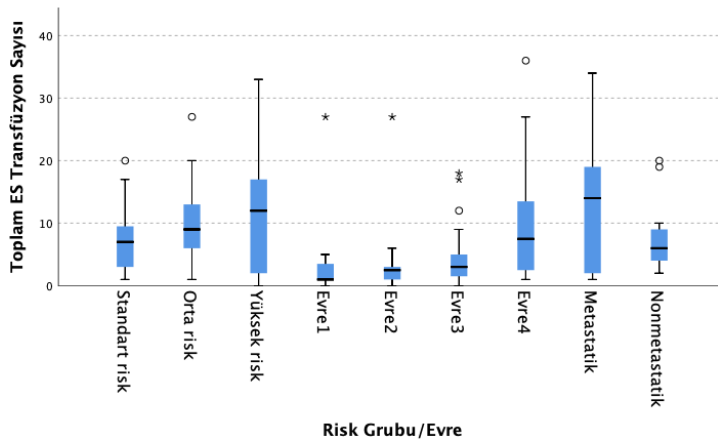
Lenfoma ve solid tümörlerde ise ortalama trombosit 30±30,86 (4,3-260) x10³/mm³ ve ortanca değer 25,5 (19-28) x10³/mm³ olarak saptanmıştır. Lösemiler grubunda transfüzyon öncesi ortalama ve ortanca Hb değerleri lenfoma ve solid tümörler grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0.001). Benzer şekilde transfüzyon öncesi ortalama ve ortanca trombosit değerleri de lösemiler grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0.017 ve p<0.001).

4.3.5.Risk gruplarına göre transfüzyon uygulamaları

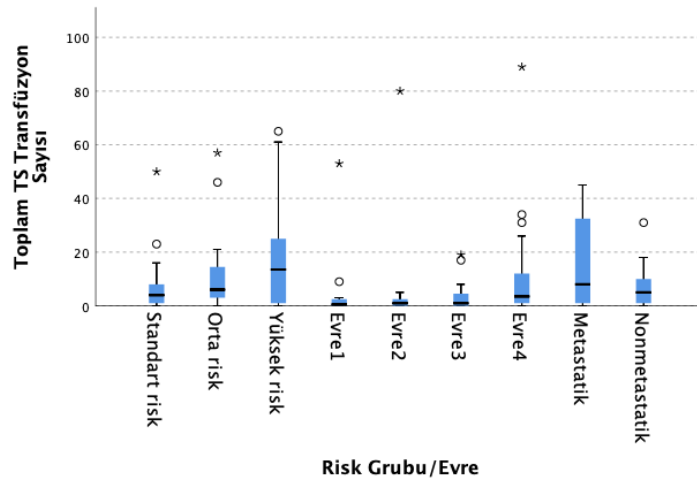
Risk gruplarına ait ortalama transfüzyon sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğunu belirlenmiştir (p<0.001) (Şekil 5 ve 6). Gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 9 ve Tablo 10'da sunulmuştur. Standart risk grubundaki hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı 6,7±4,6 orta risk grubundaki hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı 9,7±5,8 saptanmıştır. Yüksek risk grubu hastaların ortalama ES transfüzyon sayısı ise 12,1±9,3 olarak belirlenmiştir.

Ortalama ES transfüzyon sayıları standart riske göre yüksek risk grubunda anlamlı derecede fazla saptanmış olup ($p=0.023$) orta risk ile yüksek risk grupları arasında belirgin fark tespit edilmemiştir ($p=0.943$).

Evrelerine göre gruplandırılan malignitelerde evre 1 grubunda ortalama ES transfüzyonu sayısı $3,8 \pm 7,4$ evre 2 risk grubunda $4,1 \pm 7,3$ evre 3 grubunun ortalama ES transfüzyon sayısı $4 \pm 4,2$ ve evre 4 grubunda $9,5 \pm 8,3$ saptanmıştır. Evre 1 ile evre 4 ($p=0.002$), evre 2 ile evre 4 ($p=0.008$) ve evre 3 ile evre 4 ($p=0.003$) grupları karşılaştırıldığında ortalama ES transfüzyon sayısı açısından anlamlı fark ortaya çıkmıştır.



Şekil 5: Risk gruplarının ortalama eritrosit transfüzyon sayıları
ES: Eritrosit süspansiyonu



Şekil 6: Risk gruplarının ortalama trombosit transfüzyon sayıları
TS: Trombosit süspansiyonu

Tablo 9: Risk gruplarına göre ES transfüzyon sayıları karşılaştırma sonuçları

Gruplar	Ortalama ES Transfüzyon Sayıları $\pm$ SD	<i>p</i>
Standart risk - Orta risk	6,7 $\pm$ 4,6 - 9,7 $\pm$ 5,8	0.061
Standart risk - Yüksek risk	6,7 $\pm$ 4,6 - 12,1 $\pm$ 9,3	0.023
Orta risk - Yüksek risk	9,7 $\pm$ 5,8 - 12,1 $\pm$ 9,3	0.943
Evre 1 - Evre 2	3,8 $\pm$ 7,4 - 4,1 $\pm$ 7,3	0.744
Evre 1 - Evre 3	3,8 $\pm$ 7,4 - 4 $\pm$ 4,2	0.349
Evre 1 - Evre 4	3,8 $\pm$ 7,4 - 9,5 $\pm$ 8,3	0.002
Evre 2 - Evre 3	4,1 $\pm$ 7,3 - 4 $\pm$ 4,2	0.591
Evre 2 - Evre 4	4,1 $\pm$ 7,3 - 9,5 $\pm$ 8,3	0.008
Evre 3 - Evre 4	4 $\pm$ 4,2 - 9,5 $\pm$ 8,3	0.003
Metastatik - Nonmetastatik	13 $\pm$ 10,6 - 6,9 $\pm$ 4,8	0.222

ES: Eritrosit süspansiyonu; SD: Standart deviasyon

Tablo 10: Risk gruplarına göre TS transfüzyon sayıları karşılaştırma sonuçları

Gruplar	Ortalama TS Transfüzyon Sayıları $\pm$ SD	<i>p</i>
Standart risk - Orta risk	5,7 $\pm$ 8 - 10,8 $\pm$ 13,2	0.054
Standart risk - Yüksek risk	5,7 $\pm$ 8 - 15,6 $\pm$ 16	0.005
Orta risk - Yüksek risk	10,8 $\pm$ 13,2 - 15,6 $\pm$ 16	0.641
Evre 1 - Evre 2	5,8 $\pm$ 15 - 7,8 $\pm$ 22,7	0.975
Evre 1 - Evre 3	5,8 $\pm$ 15 - 3 $\pm$ 4,4	0.756
Evre 1 - Evre 4	5,8 $\pm$ 15 - 9,8 $\pm$ 16,2	0.074
Evre 2 - Evre 3	7,8 $\pm$ 22,7 - 3 $\pm$ 4,4	0.785
Evre 2 - Evre 4	7,8 $\pm$ 22,7 - 9,8 $\pm$ 16,2	0.080
Evre 3 - Evre 4	3 $\pm$ 4,4 - 9,8 $\pm$ 16,2	0.039
Metastatik - Nonmetastatik	16,5 $\pm$ 18 - 6,9 $\pm$ 7,5	0.543

TS: Trombosit süspansiyonu; SD: Standart deviasyon

Metastatik tümörler grubunda ortalama ES transfüzyon sayısı 13 $\pm$ 10,6 ve nonmetastatik tümörlerde 6,9 $\pm$ 4,8 olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.222$).

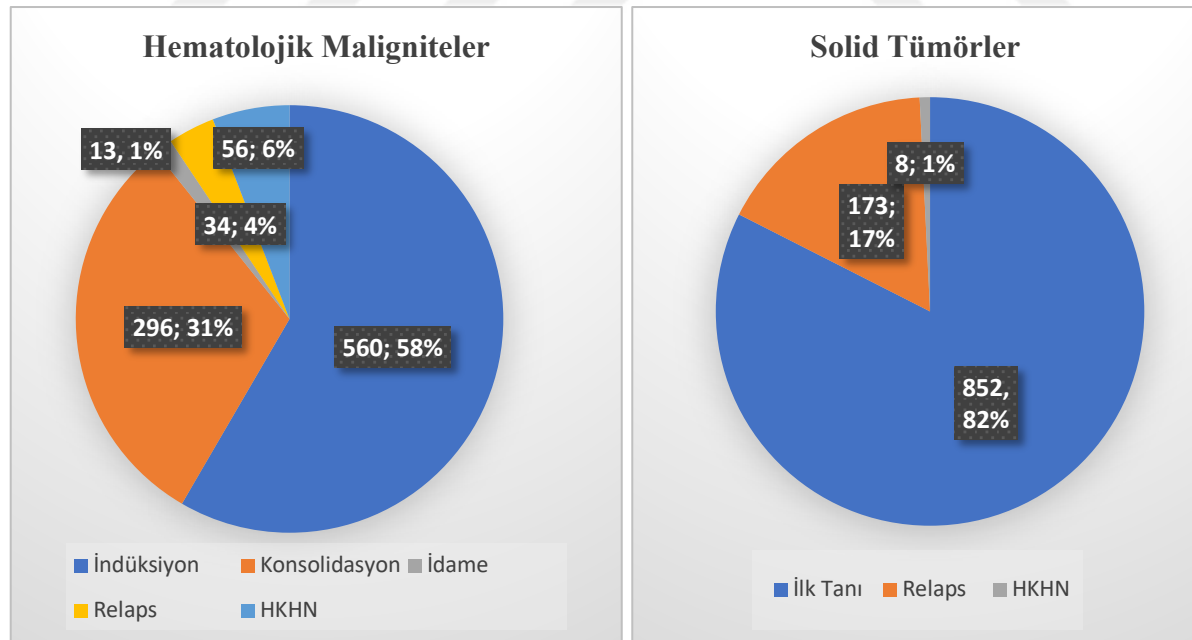
Ortalama TS transfüzyon sayısı standart risk grubunda 5,7 $\pm$ 8 orta risk grubunda 10,8 $\pm$ 13,2 yüksek grubunda ise 15,6 $\pm$ 16 saptanmıştır. Standart risk ile yüksek risk grubu karşılaştırıldığında yüksek risk grubunda anlamlı derecede yüksek ortalama ES transfüzyon sayısı belirlenmiş ($p=0.005$); ancak standart risk ile orta risk ($p=0.054$) ve orta risk ile yüksek risk arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.641$).

Evrelemeye göre sınıflandırılan malignitelerde evre 1 grubunda ortalama TS transfüzyon sayısı $3,8 \pm 7,4$ evre 2 grubunda ise $4,1 \pm 7,3$ olarak belirlenmiştir. Evre 3 grubunda $3 \pm 4,4$ evre 4 grubunda $9,8 \pm 16,2$ olup ortalama TS transfüzyon sayıları açısından evre 1 ile evre 4 grubu hastalar karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.074$). Evre4 grubu evre3 grubuna göre anlamlı derecede fazla transfüze edilmiştir ($p=0.008$).

Metastatik tümörlerde ortalama TS transfüzyon sayısı $16,5 \pm 18$ nonmetastatik hastalar grubunda ise $6,9 \pm 7,5$ olarak daha düşük saptanmış ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.543$).

4.3.6. Tedavi dönemlerine göre transfüzyon uygulamaları

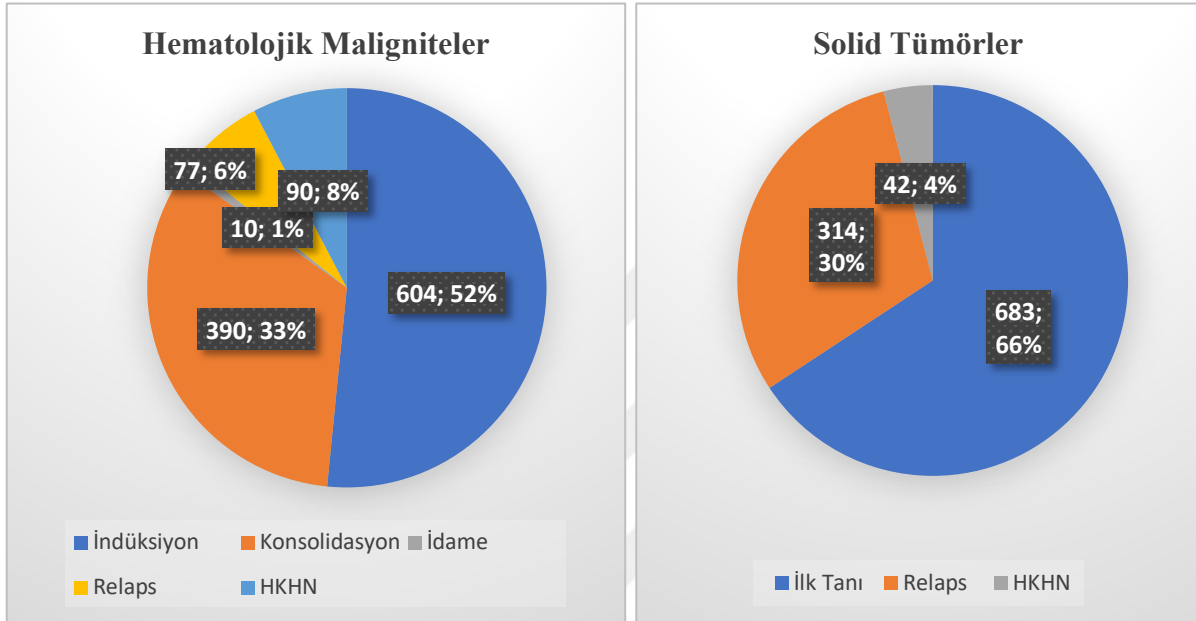
Tedavi dönemlerine göre transfüzyon sayılarına bakıldığında, lösemilerde ES transfüzyonlarının 560'ı (%58,4) 78 hastaya indüksiyon, 296'sı (%30,9) 72 hastaya konsolidasyon, 13 (%1,4) tanesi 4 hastaya idame tedavi sırasında, 34'ü (%3,5) relaps sonrası 5 hastaya, 56'sı (%5,8) ise HKHN sonrası 7 hastaya verilmiştir. Lenfoma ve solid tümör tanılı hastaların ilk tanı döneminde aldıkları ES transfüzyon sayıları toplam 145 hastada 852 (%82,4), relaps sonrası 18 hastada 173 (%16,9), HKHN sonrası 4 hastada 8 (%0,7) epizod olarak belirlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7: Tedavi dönemlerine göre ES transfüzyon sayıları

ES: Eritrosit süspansiyonu; HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

Lösemi tanılı hastalarda TS transfüzyonu indüksiyon döneminde 76 hastaya 604 (%51,6) kez, konsolidasyon döneminde 60 hastaya 390 (%33,3) kez, idame tedavisi döneminde 3 hastaya 10 (%0,8) kez, relaps sonrası 5 hastaya 77 (%6,6) kez, HKHN sonrası ise 6 hastaya 90 (%7,7) kez olacak şekilde uygulanmıştır. Aynı şekilde lenfoma ve solid tümör tanısı olan 109 hastaya ilk tanı döneminde 683 (%66) kez TS transfüzyonu yapılmış, relaps sonrası 18 hastaya 314 (%30) kez, HKHN sonrası ise 4 hastaya toplam 42 (%4) kez TS verilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8: Tedavi dönemlerine göre TS transfüzyon sayıları

TS: Trombosit süspansiyonu; HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

4.3.7.Çalışma grubunda transfüzyon sayısını etkileyen diğer faktörler

Çalışmaya dahil edilen hastalarda temel olarak tanı, risk grubu ve tedavi basamakları gibi faktörlerin transfüzyon sayısı üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra transfüzyon uygulamalarına etkisi olabilecek diğer faktörler değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark yaratıp yaratmadıkları araştırılmıştır. Hastalara ait transfüzyon sayısını etkileyebilecek diğer faktörler Tablo 11’de gösterilmiştir.

HKHN uygulanmamış olan hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı $7,1 \pm 6,4$ (0-34); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $7,3 \pm 11,1$ (0-80) olarak belirlenmiştir. HKHN yapılan hastalarda ise ortalama ES transfüzyon sayısı $18,7 \pm 9,3$ (6-36); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $27 \pm 22,3$ (5-89) olarak belirlenmiştir. HKHN yapılan grupta transfüzyon sayıları belirgin olarak daha fazla saptanmıştır ($p < 0.001$)(Tablo 11).

Tablo 11: Çalışma grubunda transfüzyon sayısı üzerinde etkisi olabilecek diğer faktörler

	n (%)	Toplam/Ortalama ES Transfüzyon Sayısı	<i>p</i>	Toplam/Ortalama TS Transfüzyon Sayısı	<i>p</i>
HKHN					
Hayır	231 (91,3)	1642/7,1	<0.001	1688/7,3	<0.001
Evet	22 (8,7)	412/18,7		594/27	
Yoğun Bakım Yatışı					
Hayır	208 (82,2)	1492/7,1	<0.001	1671/8	0.001
Evet	45 (17,8)	561/12,4		611/13,5	
Relaps					
Hayır	215 (85)	1593/7,4	0.010	1621/7,5	0.003
Evet	38 (15)	460/12,1		661/17,3	
Lenfoma ve Solid Tümörlerde Kemik İliği Tutulumu					
Var	13 (7,5)	183/14,0	<0.001	291/22,3	<0.001
Yok	160 (92,5)	911/5,6		820/5,1	
Lenfoma ve Solid Tümörlerde Radyoterapi					
Hayır	89 (51,4)	536/6	0.785	478/5,3	0.357
Evet	84 (48,6)	558/6,6		633/7,5	
Lenfoma ve Solid Tümörlerde Cerrahi					
Hayır	54 (31,2)	345/6,3	0.975	294/5,4	0.886
Evet	119 (68,8)	749/6,2		817/6,8	

ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu; HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

Lösemi tanısı olan hastaların 14 (%17,5) tanesinde yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkmış, lenfoma ve solid tümör grubunda ise 31 (%17,9) hasta yoğun bakım yatışı geçirmiştir. Yoğun bakım yatışı olan hasta grubunda ortalama ES transfüzyon sayısı 12,4±8,3 (1-33); ortalama TS transfüzyon sayısı ise 13,5±14,2 (0-61) olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım yatışı olmayan hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı 7,1±6,9 (0-36); ortalama TS transfüzyon sayısı ise 8±13,3 (0-89) olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım yatışı olan hasta grubunda ES ve TS transfüzyon sayıları yoğun bakım ihtiyacı olmayan gruba kıyasla belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p<0.001 ve p=0.001).

Relaps olan hasta sayısı toplamda 38 olup bunların 6'sı (%15,7) lösemi; 32'si (%84,2) ise lenfoma ve solid tümör tanılıydı. Relaps öyküsü olmayan hasta grubunda ortalama ES transfüzyon sayısı 7,4±6,7 (0-34); ortalama TS transfüzyon sayısı ise 7,5±10,8 (0-65) olarak belirlenmiştir. Relaps gelişen hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı 12,1±10 (0-36); ortalama TS transfüzyon sayısı ise 17,3±22,5 (0-89) olarak belirlenmiştir. Relaps gelişen hastalarda relaps gelişmeyen gruba kıyasla daha yüksek ortalama ES ve TS transfüzyon sayıları saptanmıştır (p=0.010 ve p=0.003).

Solid tümör ve lenfoma tanılı hastalarda ES ve TS transfüzyon sayılarını etkileyebilecek bir diğer faktör ise tanı anında kemik iliği tutulumu olmasıdır. Bu grupta 173 hastanın 160'ında (%92,5) kemik iliği tutulumu saptanmamış olup 13'ünde (%7,5) kemik iliği tutulumu mevcuttu. Bu hastaların büyük çoğunluğunu nöroblastom tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Diğer tanı gruplarının aksine nöroblastom tanılı hastaların %30,7'sinde kemik iliği tutulumu olduğu görüldü. Kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı $5,6 \pm 6,4$ (0-34); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $5,1 \pm 10,1$ (0-80) olarak belirlenmiştir. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı $14 \pm 10,5$ (2-36); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $22,3 \pm 24,9$ (1-89) olarak saptanmıştır. İki grup arasında ortalama ES ve TS transfüzyon sayıları açısından anlamlı fark saptanmıştır (Her ikisi için de $p < 0.001$)

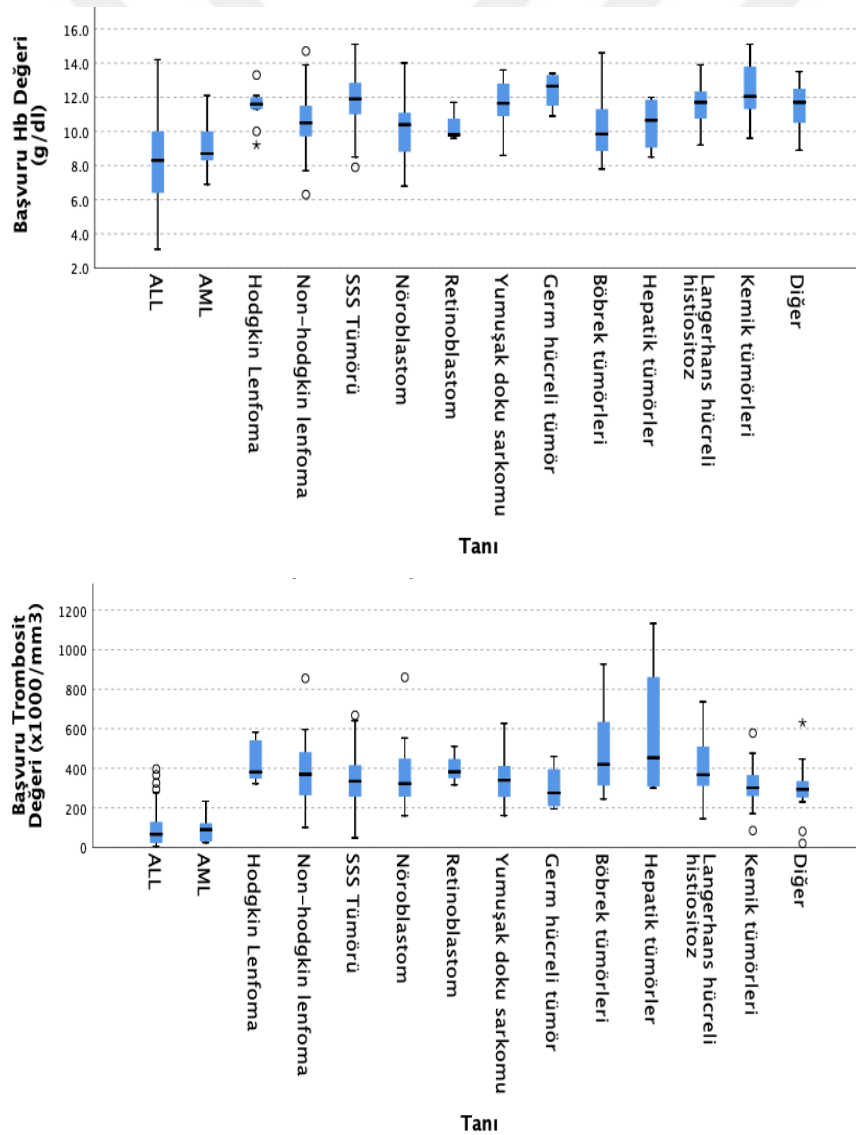
RT almayan solid tümör ve lenfoma hastalarında ortalama ES transfüzyon sayısı $6 \pm 6,6$ (0-36); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $5,3 \pm 11,7$ (0-89) olarak belirlenmiştir. RT alan hasta grubunda ortalama ES transfüzyon sayısı $6,6 \pm 7,7$ (0-34); TS transfüzyon sayısı ise ortalama $7,5 \pm 13,5$ (0-80) olarak bulunmuştur. RT alan ve almayan solid tümör ve lenfoma tanıları olan hasta grupları karşılaştırıldığında ortalama ES ve TS transfüzyon sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.785 ve 0.357). Solid tümör ve lenfoma tanısı ile RT alan hastalarda RT dozu < 20 Gy olan 9 kişilik hasta grubunda ortalama ES transfüzyon sayısı $7,2 \pm 5,9$ (1-20); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $7,2 \pm 10,2$ (0-31) saptanmıştır. RT dozu > 20 Gy olan 75 kişilik hasta grubunda ise ortalama ES transfüzyon sayısı $6,5 \pm 7,9$ (0-34); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $7,5 \pm 13,9$ (0-80) olarak belirlenmiştir. Hastalara uygulanan RT dozunun < 20 Gy veya > 20 Gy olmasının ortalama ES ve TS transfüzyon sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir (p değeri sırasıyla 0.329 ve 0.660). Buna karşın RT verilme alanına göre transfüzyon ihtiyacında belirgin fark ortaya çıktığı görüldü. Baş-boyun bölgesine RT alan 53 kişilik hasta grubunda ortalama ES transfüzyon sayısı $3,8 \pm 4,78$ (0-27); TS transfüzyon sayısı ise $3,2 \pm 8$ (0-53) saptanmıştır. Baş-boyun bölgesi dışında vücut bölgelerine RT uygulanan 31 hastanın ortalama ES transfüzyon sayısı $11,3 \pm 9,4$ (0-34); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $14,8 \pm 17,5$ (0-80) saptanmıştır. Baş-boyun bölgesine RT alan hastalara göre diğer vücut bölgelerine RT uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha fazla ES ($p < 0.001$) ve TS ($p < 0.001$) transfüzyonu uygulandığı görüldü. RT süreleri ile toplam ES ve TS transfüzyon sayıları arasında korelasyon saptanmadı.

Tümör cerrahisi geçiren hastalarda ortalama ES transfüzyon sayısı $6,3 \pm 7,1$ (0-36); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $6,8 \pm 13,8$ (0-89) olarak bulunmuştur. Tümör cerrahisi geçirmeyen lenfoma ve solid tümör tanılı hastaların ortalama ES transfüzyon sayısı $6,3 \pm 7,3$ (0-34); ortalama TS transfüzyon sayısı ise $5,4 \pm 9,4$ (0-41) olarak belirlenmiştir. Cerrahi tedavi uygulanan hastalar

ile uygulanmayanlar arasında ortalama ES ve TS transfüzyon sayıları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.975$ ve $p=0.886$).

Bu faktörlerin yanısıra hastalara ait başvuru Hb ve trombosit değerleri incelenmiş ve lösemilerde başvuru Hb değeri ortalama $8,4 \pm 2,3$ (3,1-14,2) g/dL ortanca 8,4 (6,9-9,9) g/dL saptanmıştır. Başvuru trombosit değeri ortalaması $97,8 \pm 106,8$ (5-630) $\times 10^3/\text{mm}^3$ ortancası 67,5 (24-127,2) $\times 10^3/\text{mm}^3$ saptanmıştır.

Lenfoma ve solid tümör tanılı hastaların ilk tanındaki başvuru ortalama başvuru Hb değeri $11,3 \pm 1,7$ (6,3-15,1) ortanca Hb değeri ise 11,5 (10,2-12,4) bulunmuştur. Aynı grupta başvuru trombosit sayısı ortalama $366,8 \pm 157,1$ (48-1133) $\times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiş ve ortanca 336 (262,5-441) $\times 10^3/\text{mm}^3$ saptanmıştır. Lösemilerde lenfoma ve solid tümörlere göre belirgin düşük başvuru Hb ve trombosit değerleri saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 9).



Şekil 9: İlk tanındaki ortalama Hb ve trombosit değerlerinin hasta gruplarına göre dağılımı
ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut myeloid lösemi; SSS: Santral sinir sistemi

Lösemiler ile lenfoma ve solid tümör gruplarına ait ilk tanındaki Hb ve trombosit değerlerinin transfüzyon öncesi ortalama Hb ve trombosit değerleri ve toplam ES ve TS transfüzyon sayıları ile ilişkisi araştırılmıştır. Gruplara ait korelasyon değerlendirmeleri Tablo 12 ve Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12: Lösemilerde hemoglobin/trombosit değerleri ile transfüzyon sayısı arasındaki ilişki

	Başvuruda Hb			Transfüzyon Öncesi Ortalama Hb			ES Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Başvuru Hb	1	.	80	0.17	0.112	80	0.02	0.845	80
Transfüzyon Öncesi Ortalama Hb	0.17	0.112	80	1	.	80	0.23*	0.032	80
ES Transfüzyon Sayısı	0.02	0.845	80	0.23*	0.032	80	1	.	80

	Başvuruda Trombosit			Transfüzyon Öncesi Ortalama Trombosit			TS Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Başvuruda Trombosit	1	.	80	0.008	0.946	77	-0.39**	<0.001	80
Transfüzyon Öncesi Ortalama Trombosit	0.008	0.946	77	1	.	77	-0.10	0.372	77
TS Transfüzyon Sayısı	-0.39**	<0.001	80	-0.10	0.372	77	1	.	80

Hb: Hemoglobin; ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu

r: Spearman korelasyon katsayısı

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

Lösemilere ait ortalama başvuru Hb değerleri ile ES transfüzyon sayıları arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Öte yandan transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri ile ES transfüzyon sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Lösemiler grubunda TS transfüzyon sayısı ile başvuru trombosit değeri arasında da 0.001 düzeyinde anlamlı bir negatif korelasyon izlenmiştir ($r = -0.39$). Öte yandan aynı grupta transfüzyon öncesi ortalama trombosit değeri ile TS transfüzyon sayısı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Solid tümörler grubunda başvuru Hb ile ES transfüzyon sayıları arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r = -0.21$). Benzer şekilde transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri ile ES transfüzyon sayısı ters yönde ilişkili saptanmıştır ($r = -0.36$). Öte yandan aynı grupta başvuru trombosit değerleri ile ortalama transfüzyon öncesi trombosit ve TS transfüzyon sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 13: Lenfoma ve solid tümörlerde hemoglobin/trombosit değerleri ile transfüzyon sayısı arasındaki ilişki

	Başvuruda Hb			Transfüzyon Öncesi Ortalama Hb			ES Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Başvuru Hb	1	.	173	0.06	0.403	165	-0.21**	0.005	173
Transfüzyon öncesi Ortalama Hb	0.06	0.403	165	1	.	165	-0.36**	<0.001	165
ES Transfüzyon Sayısı	-0.21**	0.005	173	-0.36**	<0.001	165	1	.	173

	Başvuruda Trombosit			Transfüzyon Öncesi Ortalama Trombosit			TS Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Başvuruda Trombosit	1	.	173	-0.08	0.361	118	-0.10	0.185	173
Transfüzyon Öncesi Ortalama Trombosit	-0.08	0.361	118	1	.	118	-0.09	0.290	118
TS Transfüzyon Sayısı	-0.10	0.185	173	-0.09	0.290	118	1	.	173

Hb: Hemoglobin; ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu

r: Spearman korelasyon katsayısı

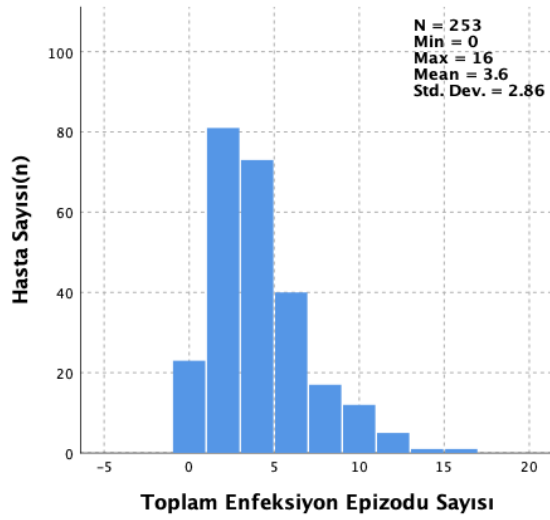
** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

4.4. Transfüzyon uygulamaları ve enfeksiyon epizodları ilişkisi

Çalışmamızda hastaların febril nötropeni nedeni ile yapılan hastane yatışları enfeksiyon epizodu olarak kaydedilmiş olup ortalama enfeksiyon epizodu sayısı toplam hastalar içinde $3,6 \pm 2,86$ (0-16) olarak belirlenmiştir (Şekil 10).

Lösemiler grubunda enfeksiyon epizodu sayısı ortalama $4,9 \pm 2,72$ (0-14) olarak saptanmıştır. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise ortalama enfeksiyon epizodu sayısı $2,9 \pm 2,71$ (0-16) olarak belirlenmiştir. Lösemiler grubunda lenfoma ve solid tümör grubuna göre daha yüksek ortalama enfeksiyon epizodu sayısı bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$).



Şekil 10: Çalışma grubunda enfeksiyon epizodu sıklığı

Min: minimum; Max: maksimum; Mean: ortalama; Std. Dev: Standart deviasyon

Lösemiler grubunda toplam 392 enfeksiyon epizodu kaydedilmiş olup bu epizodların 163 (%41,5) tanesi indüksiyon tedavisi döneminde, 136 (%34,6) tanesi konsolidasyon, 41 (%10,4) epizod ise idame enfeksiyon döneminde kaydedilmiştir. Relaps sonrası enfeksiyon epizodu sayısı 20 (%5,1), HKHN sonrası ise 22 (%5,6) epizod ortaya çıkmıştır. Kalan 10 (%2,8) enfeksiyon epizodu hastaların tedavisiz izlemleri sırasında ortaya çıkmıştır. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise toplam 518 enfeksiyon epizodu ortaya çıkmış olup bunların 413 (%79,7)'ü ilk tanı döneminde, 74 (%14,2) tanesi relaps sonrası ve 7'si (%1,3) HKHN sonrası dönemde meydana gelmiştir. Kalan 24 (%4,8) enfeksiyon epizodu hastaların tedavisiz izlemleri sırasında ortaya çıkmıştır.

Aynı tedavi dönemlerine ait enfeksiyon epizodu sayıları ile ES ve TS transfüzyon sayılarının ilişkisine bakılmış olup lösemilere ait korelasyon değerlendirmeleri Tablo 14'te lenfoma ve solid tümörlere ait bulgular ise Tablo 15'te gösterilmiştir.

Lösemi tanılı hastaların indüksiyon tedavisi döneminde ES ve TS transfüzyon sayıları pozitif yönde ilişkili saptanmış olup enfeksiyon epizodları ile transfüzyon sayıları arasında korelasyon saptanmamıştır. Konsolidasyon basamağında ise hastaların febril nötropeni nedenli hastane yatış epizodları ES ve TS transfüzyonları ile pozitif yönde anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Relaps tedavisi sırasında da ES ve TS transfüzyonları korelasyon göstermektedir bu karşın enfeksiyon epizodları ile ES ve TS transfüzyon sayıları ilişkili bulunmamıştır (her ikisi için de $p=0.450$).

Tablo 14: Lösemilerde tedavi dönemlerine göre enfeksiyon ve transfüzyon sayılarının karşılaştırılması

	İndüksiyon								
	Enfeksiyon Epizodu			ES Transfüzyon Sayısı			TS Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Enfeksiyon Epizodu	1	.	77	0.14	0.208	77	0.10	0.358	76
ES Transfüzyon Sayısı	0.14	0.208	77	1	.	78	0.64**	<0.001	77
TS Transfüzyon Sayısı	0.10	0.358	76	0.64**	<0.001	77	1	.	77
	Konsolidasyon								
	Enfeksiyon Epizodu			ES Transfüzyon Sayısı			TS Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Enfeksiyon Epizodu	1	.	73	0.57**	<0.001	72	0.56**	<0.001	72
ES Transfüzyon Sayısı	0.57**	<0.001	72	1	.	73	0.81**	<0.001	73
TS Transfüzyon Sayısı	0.56**	<0.001	72	0.81**	<0.001	73	1	.	73
	Relaps								
	Enfeksiyon Epizodu			ES Transfüzyon Sayısı			TS Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Enfeksiyon Epizodu	1	.	6	0.44	0.450	5	0.44	0.450	5
ES Transfüzyon Sayısı	0.44	0.450	5	1	.	5	1**	.	5
TS Transfüzyon Sayısı	0.44	0.450	5	1**	.	5	1	.	5

ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu

r: Spearman korelasyon katsayısı

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

Lenfoma ve solid tümör tanılı hasta grubunda ilk tanı dönemine ait enfeksiyon epizodları hem ES hem de TS transfüzyon sayıları ile pozitif yönde ilişkili saptanmıştır. Bunun yanısıra ES ve TS transfüzyonları arasında da anlamlı korelasyon bulunmuştur. Relaps sonrası döneme ait analizde ES ve TS transfüzyon sayıları ilişkili olup enfeksiyon epizodları ile aralarında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 15: Lenfoma ve solid tümörlerde tedavi dönemlerine göre enfeksiyon ve transfüzyon sayılarının karşılaştırılması

	İlk Tanı								
	Enfeksiyon Epizodu			ES Transfüzyon Sayısı			TS Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Enfeksiyon Epizodu	1	.	140	0.58**	<0.001	130	0.41**	<0.001	106
ES Transfüzyon Sayısı	0.58**	<0.001	130	1	.	150	0.64**	<0.001	111
TS Transfüzyon Sayısı	0.41**	<0.001	106	0.64**	<0.001	111	1	.	115

	Relaps								
	Enfeksiyon Epizodu			ES Transfüzyon Sayısı			TS Transfüzyon Sayısı		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Enfeksiyon Epizodu	1	.	23	0.30	0.219	18	0.45	0.057	18
ES Transfüzyon Sayısı	0.30	0.219	18	1	.	18	0.88**	<0.001	18
TS Transfüzyon Sayısı	0.45	0.057	18	0.88**	<0.001	18	1	.	18

ES: Eritrosit süspansiyonu; TS: Trombosit süspansiyonu

r: Spearman korelasyon katsayısı

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (Çift yönlü)

4.5.Sağkalım analizleri ve transfüzyon uygulamalarının sağkalım ve relaps üzerine etkileri

4.5.1.İzlem süreleri ve sağkalım analizleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların izlem durumları, yaşam durumları ve yaşam süreleri değerlendirilmiş ve transfüzyon sayı ve eşik değerlerinin yaşam sürelerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma grubuna ait ortalama izlem süresi $40 \pm 21,8$ (1-86) ay saptanmıştır. Lösemi grubunda ortalama izlem süresi $42,3 \pm 23,4$ (1-85) ay; lenfoma ve solid tümörlerde ise ortalama izlem süresi $39,2 \pm 20,9$ (1-86) ay saptanmıştır.

Hastaların son izlem durumları değerlendirildiğinde 152 (%60,1) hasta hastalıksız olarak izlenmekte, 19 (% 7,5) hasta hastalıklı olarak izlenmektedir. Tedaviyi terk eden ve başka bir merkezde tedavisine devam eden 38 hasta (%15,1) olduğu belirlenmiştir. Hastaların 44'ü (% 17,4) kaybedilmiştir. Bunların 9'u (% 20,4) lösemi tanılı 35 (% 79,6) tanesi lenfoma ve solid tümör tanılı hastalardır. Ölümünün 23 (% 52,3)'ü hastalık progresyonu ile, 21 (% 47,7)'i ise

komplikeasyon nedeniyle meydana gelmiştir. Hastalara ait sağkalım süreleri belirlenmiş ve tanılara göre veriler Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16: Çalışma grubunda sağkalım süreleri

Tanı	Ortalama Yaşam Süresi (ay) $\pm$ SD	% 95 Güven Aralığı	3 Yıllık Genel Sağkalım % $\pm$ SD	3 Yıllık Olaysız Sağkalım % $\pm$ SD	5 Yıllık Genel Sağkalım % $\pm$ SD	5 Yıllık Olaysız Sağkalım % $\pm$ SD
Lösemiler						
ALL	79,9 $\pm$ 2,47	75-84,7	93 $\pm$ 3,4	85,8 $\pm$ 4,4	93 $\pm$ 3,4	85,8 $\pm$ 4,4
AML	37,8 $\pm$ 9,32	19,5-56	54 $\pm$ 15	25,4 $\pm$ 14,3	54 $\pm$ 15	25,4 $\pm$ 14,3
Lenfoma ve Solid Tümörler						
SSS	62,2 $\pm$ 6, 28	49,8-74,5	68,5 $\pm$ 8,3	53,3 $\pm$ 8,1	68,5 $\pm$ 8,3	53,3 $\pm$ 8,1
Lenfoma	56 $\pm$ 5,79	44,6-67,4	80 $\pm$ 8,9	72 $\pm$ 9	80 $\pm$ 8,9	72 $\pm$ 9
NBL	69,2 $\pm$ 4,6	60,1-78,3	90 $\pm$ 5,2	69,8 $\pm$ 8	73,3 $\pm$ 10	64,8 $\pm$ 8,9
Diğer	64 $\pm$ 3,49	57,1-70,9	73,1 $\pm$ 6,3	61 $\pm$ 5,8	73,1 $\pm$ 6,3	55,5 $\pm$ 6,5
Tüm Hastalar	70 $\pm$ 2,18	65,7-74,3	82,5 $\pm$ 2,6	66,7 $\pm$ 3	77,7 $\pm$ 3,1	65,2 $\pm$ 3,2

SD: Standart deviasyon; ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut myeloid lösemi; SSS: Santral sinir sistemi tümörleri; NBL: Nöroblastom

ALL tanılı hasta grubunda ortalama yaşam süresi 79,9 $\pm$ 2,47 ay (%95 güven aralığı 75-84,7); 3 yıllık genel sağkalım %93 $\pm$ 3,4 ve 3 yıllık olaysız sağkalım % 85,8 $\pm$ 4,4 saptanmıştır.

AML tanısı ile izlenen hastalarda ortalama yaşam süresi 37,8 $\pm$ 9,32 ay (%95 güven aralığı 19,5-56); 3 yıllık genel sağkalım % 54 $\pm$ 15 ve 3 yıllık olaysız sağkalım % 25,4 $\pm$ 14,3 saptanmıştır.

Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise SSS tümörü olan hastalarda ortalama yaşam süresi 62,2 $\pm$ 6, 28 ay (%95 güven aralığı 49,8-74,5); 3 yıllık genel sağkalım % 68,5 $\pm$ 8,3 ve 3 yıllık olaysız sağkalım % 53,3 $\pm$ 8,1 saptanmıştır.

Lenfoma tanılı hastalarda ortalama yaşam süresi 56 $\pm$ 5,79 ay (%95 güven aralığı 44,6-67,4); 3 yıllık genel sağkalım % 80 $\pm$ 8,9 ve 3 yıllık olaysız sağkalım % 72 $\pm$ 9 saptanmıştır.

Nöroblastom tanılı hasta grubuna bakıldığında ortalama yaşam süresi 69,2 $\pm$ 4,6 ay (%95 güven aralığı 60,1-78,3); 3 yıllık genel sağkalım % 90 $\pm$ 5,2 ve 3 yıllık olaysız sağkalım % 69,8 $\pm$ 8 olarak belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların tamamı değerlendirildiğinde ortalama yaşam süresi 70 $\pm$ 2,18 ay (%95 güven aralığı 65,7-74,3) saptanmıştır. Bu hastalarda 3 yıllık genel sağkalım % 82,5 $\pm$ 2,6 ve 3 yıllık olaysız sağkalım % 66,7 $\pm$ 3 olarak belirlenmiştir.

4.5.2. Transfüzyon uygulamalarının genel sağkalım ve olaysız sağkalım üzerine etkileri

Çalışmamızda transfüzyon öncesi ortalama eşik Hb ve trombosit değerlerinin sağkalım üzerine etkisi araştırılmış ve Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17: Transfüzyon öncesi hemoglobin ve trombosit eşik değerlerinin sağkalıma etkisi

Tanı	Ortalama Yaşam Süresi (ay) ±SD	% 95 Güven Aralığı	3 Yıllık Genel Sağkalım %±SD	5 Yıllık Genel Sağkalım %±SD	Log * Rank p	3 Yıllık Olaysız Sağkalım %±SD	5 Yıllık Olaysız Sağkalım %±SD	Log * Rank p
Lösemiler								
Hb ≤ 7,5 gr/dl	73,8 ± 2,66	68,5-79	91,3 ± 3,7	91,3 ± 3,7	0.044	83,6 ± 4,8	83,6 ± 4,8	0.006
Hb > 7,5 gr/dl	63 ± 9,3	44,6-81,4	72 ± 12	72 ± 12		54,1 ± 13	54,1 ± 13	
Trombosit < 30x10 ³ /mm ³	77,1 ± 3	71,2-83,1	89,7 ± 4	89,7 ± 4	0.046	78,2 ± 5,2	78,2 ± 5,2	0.461
Trombosit ≥ 30x10 ³ /mm ³	55,2 ± 11,7	32,2-78,2	66,7 ± 15,7	66,7 ± 15,7		70 ± 14,5	70 ± 14,5	
• ALL								
Hb ≤ 7,5 gr/dl	77,2±1,9	73,5-81	95,7±3	95,7±3	0.052	92±3,8	92±3,8	0.002
Hb > 7,5 gr/dl	68,5±10,3	48,1-88,8	78,8±13,4	78,8±13,4		59,8±14	59,8±14	
Trombosit < 30x10 ³ /mm ³	82,1±1,9	78,2-86	95,8±2,9	95,8±2,9	0.012	87,2±4,5	87,2±4,5	0.287
Trombosit ≥ 30x10 ³ /mm ³	59,1±12,5	34,5-83,6	71,4±17,1	71,4±17,1		75±15,3	75±15,3	
Lenfoma ve Solid Tümörler								
Hb ≤ 7,5 gr/dl	69,4 ± 4,46	60,6-78,1	86,7 ± 6,2	86,7 ± 6,2	0.190	56,6 ± 8,5	56,6 ± 8,5	0.635
Hb > 7,5 gr/dl	66 ± 3	60-73	79,1 ± 3,9	70,4 ± 4,9		64,3 ± 4,3	61,4 ± 4,6	
Trombosit < 30x10 ³ /mm ³	64,6 ± 3,7	57,3-72	76,6 ± 4,9	69,6 ± 5,9	0.737	62,6 ± 5,2	50,8 ± 5,5	0.948
Trombosit ≥ 30x10 ³ /mm ³	51,4 ± 5,1	41,4-61,4	84,2 ± 8,4	58,5 ± 14,3		57 ± 9,4	42,3 ± 11,5	
• SSS								
Hb ≤ 7,5 gr/dl	49,7±13,2	23,8-75,6	75±21,7	75±21,7	0.834	40±21,9	40±21,9	0.645
Hb > 7,5 gr/dl	62,7±6,9	49,2-76,3	69,2±9,1	69,2±9,1		58,8±9,1	58,8±9,1	
Trombosit < 30x10 ³ /mm ³	62,5±9,6	43,5-81,4	66,7±13,6	66,7±13,6	0.693	42,9±13,2	42,9±13,2	0.903
Trombosit ≥ 30x10 ³ /mm ³	53,6±11	31,8-75,3	80±17,9	80±17,9		46,9±18,7	46,9±18,7	
Tüm Hastalar								
Hb ≤7,5 gr/dl	72,6 ±2,3	68-77,2	89,8 ±3,2	89,8 ±3,2	0.005	73,7±4,5	73,7±4,5	0.043
Hb > 7,5 gr/dl	65,6 ±2,9	59,8-71,4	77,9 ±3,8	70,2±4,5		63,2±4,1	60,7±4,3	
Trombosit < 30x10 ³ /mm ³	70,1 ±2,6	64,8-75,3	82,1 ±3,3	78,2 ±3,9	0.166	62,5 ±4	62,5 ±4	0.364
Trombosit ≥ 30x10 ³ /mm ³	58,9 ±5,8	47,4-70,5	78,6 ±7,8	63,5 ±10,2		60,2 ±8	51,1 ±9,1	

Hb: Hemoglobin

Lösemilerde ES transfüzyonu öncesi ortalama Hb değeri $\leq$ 7,5 gr/dl olan hasta grubunda ortalama yaşam süresi 73,8 $\pm$ 2,66 ay (%95 güven aralığı 68,5-79); ortalama Hb değeri >7,5 gr/dl olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi 63 $\pm$ 9,3 ay (%95 güven aralığı 44,6-81,4) saptanmıştır. Lösemi grubunda ES transfüzyonları öncesi ortalama Hb değeri $\leq$ 7,5 gr/dl olan hastalar ile > 7,5 gr/dl olan hastalar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır (Log rank p=0.044). Olaysız sağkalım süreleri Hb >7,5 gr/dl olan grupta belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (Log rank p=0.006) (Şekil 11).

Lösemilerde TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi $77,1 \pm 3$ ay (%95 güven aralığı 71,2-83,1); TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi $55,2 \pm 11,7$ ay (%95 güven aralığı 32,2-78,2) saptanmıştır. Lösemi grubunda TS transfüzyonları öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalar ile $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olanlar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır (Log rank $p=0.046$). Olaysız sağkalım süreleri farkı ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Log rank $p=0.461$) (Şekil 12).

Lösemi alt grubunda ALL tanılı hastalara bakıldığında ise; ES transfüzyonu öncesi ortalama Hb değeri $\leq 7,5$ gr/dl olan hasta grubunda ortalama yaşam süresi $77,2 \pm 1,9$ ay (%95 güven aralığı 73,5-81), Hb değeri $> 7,5$ gr/dl olan hastalarda ortalama yaşam süresi $68,5 \pm 10,3$ ay (%95 güven aralığı 48,1-88,8) saptanmıştır. ALL grubunda ES transfüzyonları öncesi ortalama Hb değeri $\leq 7,5$ gr/dl olan hastalar ile $> 7,5$ gr/dl olan hastalar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında sınırda anlamlı fark ortaya çıkmıştır (Log rank $p=0.052$). Olaysız sağkalım süreleri $>7,5$ gr/dl olan grupta belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (Log rank $p=0.002$).

ALL tanılı hastalarda TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi $82,1 \pm 1,9$ ay (%95 güven aralığı 78,2-86); TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi $59,1 \pm 12,5$ ay (%95 güven aralığı 34,5-83,6) saptanmıştır. Aynı grupta TS transfüzyonları öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalar ile $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olanlar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır (Log rank $p=0.012$). Olaysız sağkalım süreleri farkı ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Log rank $p=0.287$).

Lenfoma ve solid tümörlerde ES transfüzyonu öncesi ortalama Hb değeri $\leq 7,5$ g/dL olan hastalarda ortalama yaşam süresi $69,4 \pm 4,46$ ay (%95 güven aralığı 60,6-78,1); ES transfüzyonu öncesi ortalama Hb değeri $>7,5$ gr/dl olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi 66 ± 3 ay (%95 güven aralığı 60-73) saptanmıştır. Lenfoma ve solid tümörlerde ES transfüzyonları öncesi ortalama Hb değeri $\leq 7,5$ gr/dl olan hastalar ile $>7,5$ gr/dl olanlar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Log rank $p=0.190$). Olaysız sağkalım süreleri de her iki grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmamıştır (Log rank $p=0.635$) (Şekil 13).

Lenfoma ve solid tümör tanısı olan ve TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi $64,6 \pm 3,7$ ay (%95 güven aralığı 57,3-72);

TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi $51,4 \pm 5,1$ ay (%95 güven aralığı 41,4-61,4) saptanmıştır. Lenfoma ve solid tümör tanılı olup TS transfüzyonları öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalar ile $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olanlar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında (Log rank $p=0.737$) ve olaysız 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Log rank $p=0.948$) (Şekil 14).

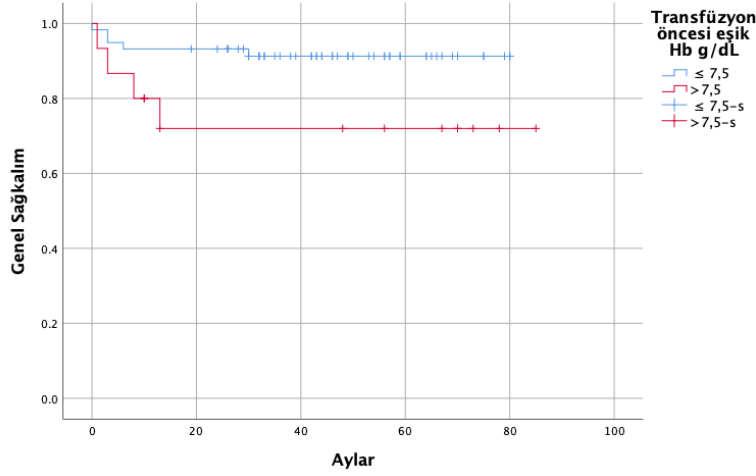
SSS tümörlerinde ES transfüzyonu öncesi ortalama Hb değeri $\leq 7,5$ g/dL olan hastalarda ortalama yaşam süresi $49,7 \pm 13,2$ ay (%95 güven aralığı 23,8-75,6); Hb değeri $>7,5$ gr/dl olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi $62,7 \pm 6,9$ ay (%95 güven aralığı 49,2-76,3) saptanmıştır. Bu grupta ES transfüzyonları öncesi ortalama Hb değeri $\leq 7,5$ gr/dl olan hastalar ile $>7,5$ gr/dl olanlar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Log rank $p=0.834$). Her iki grup arasında olaysız sağkalım süreleri arasında da anlamlı derecede fark bulunmamıştır (Log rank $p=0.645$).

SSS tümörü tanısı olan ve TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi $62,5 \pm 9,6$ ay (%95 güven aralığı 43,5-81,4); TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değeri $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi $53,6 \pm 11$ ay (%95 güven aralığı 31,8-75,3) saptanmıştır. Aynı grupta TS transfüzyonları öncesi ortalama trombosit değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalar ile $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olanlar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel ve olaysız sağkalımlar arasında fark saptanmamıştır (Log rank p sırasıyla 0.693 ve 0.903).

Çalışma grubuna dahil edilen hasta grubunun tamamında ES transfüzyonları öncesi ortalama Hb değeri $\leq 7,5$ gr/dl olan hastalar ile $>7,5$ gr/dl olanlar karşılaştırıldığında 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar arasında anlamlı fark saptanmıştır (Log rank $p=0.005$). Olaysız sağkalım süreleri de iki grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Log rank $p=0.043$). TS transfüzyonu öncesi trombosit değerleri ise 3 ve 5 yıllık genel (Log rank $p=0.166$) ve olaysız (Log rank $p=0.364$) sağkalım süreleri açısından anlamlı fark yaratmamıştır.

4.5.3. Transfüzyon uygulamalarının relaps üzerine etkisi

Çalışma grubuna dahil olan 253 hastadan 38 (%15)' inde relaps ortaya çıkmıştır. Bu hastaların 3 tanesi (%8) ALL, 3 tanesi (%8) AML, 3 tanesi (%8) SSS tümörleri, 4 tanesi (%10) lenfomalar 6 tanesi (%16) nöroblastom ve kalan 19'u (%50) diğer lenfoma ve solid tümör tanılarından meydana gelmekteydi (Şekil 15).

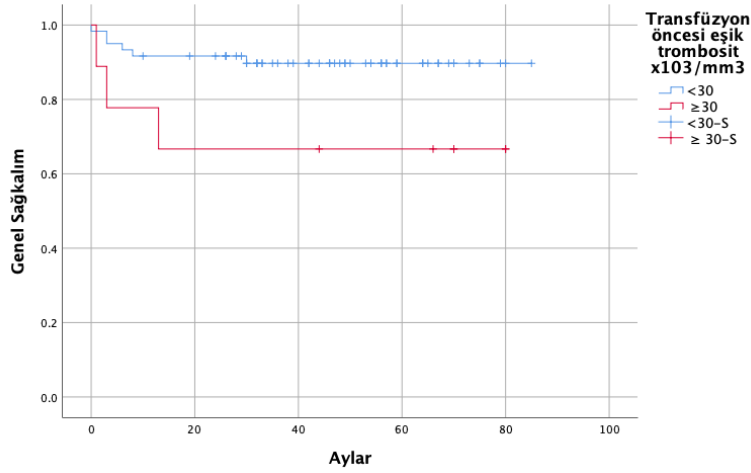


Şekil 11: Lösemilerde transfüzyon öncesi eşik hemogloblin değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

Tahmini yaşam süresi: $Hb \leq 7,5$ gr/dl grubu: $73,8 \pm 2,66$ (68,5-79) ay

$Hb > 7,5$ gr/dl grubu: $63 \pm 9,3$ (44,6-81,4) ay

Log rank p: 0.044

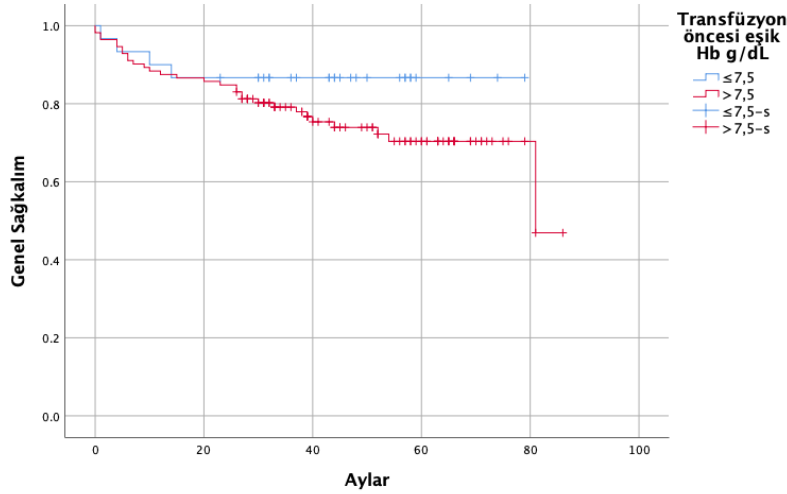


Şekil 12: Lösemilerde transfüzyon öncesi eşik trombosit değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

Tahmini yaşam süresi: $Trombosit < 30 \times 10^3/mm^3$ grubu: $77,1 \pm 3$ (71,2-83,1) ay

$Trombosit \geq 30 \times 10^3/mm^3$ grubu: $55,2 \pm 11,7$ (32,2-78,2) ay

Log rank p: 0.046

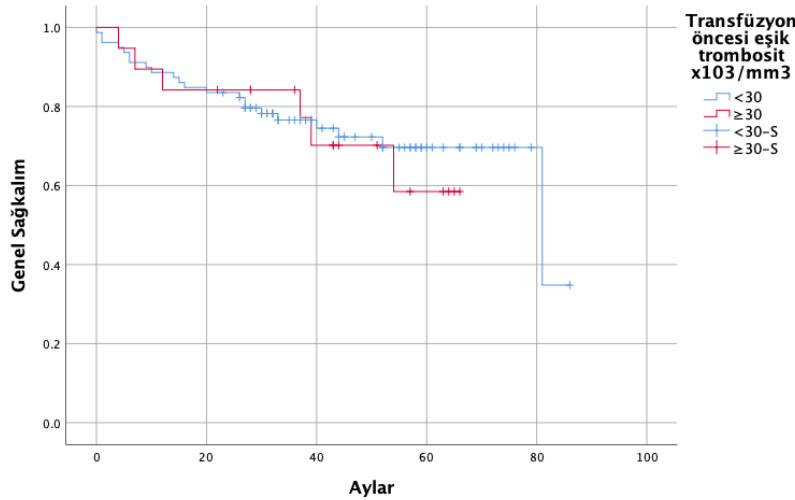


Şekil 13: Lenfoma ve solid tümörlerde transfüzyon öncesi eşik hemoglobin değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

Tahmini yaşam süresi: $Hb \leq 7,5$ gr/dl grubu: $69,4 \pm 4,46$ (60,6-78,1) ay

$Hb > 7,5$ gr/dl grubu: 66 ± 3 (60-73) ay

Log rank p: 0.190

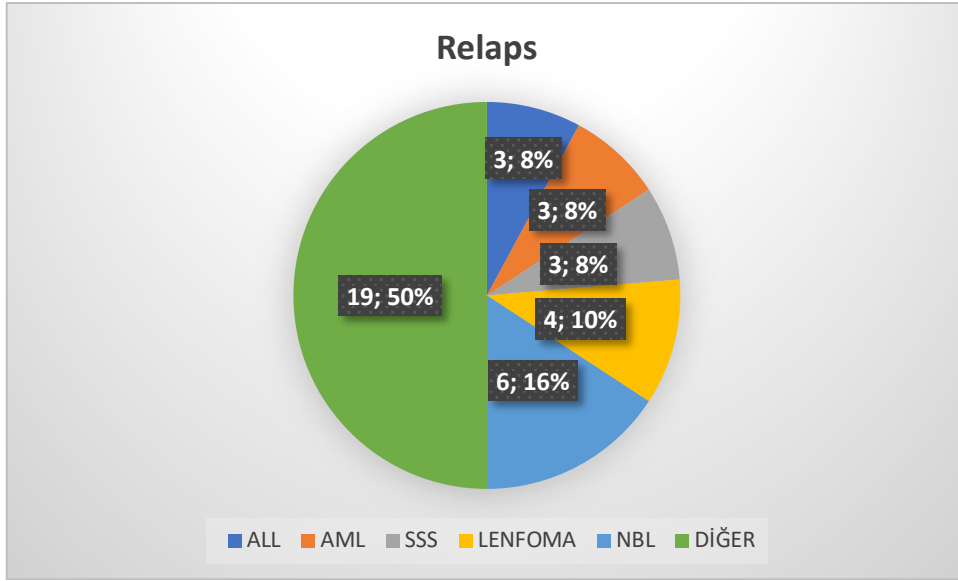


Şekil 14: Lenfoma ve solid tümörlerde transfüzyon öncesi eşik trombosit değerlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

Tahmini yaşam süresi: Trombosit $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ grubu: $64,6 \pm 3,7$ (57,3-72) ay

Trombosit $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ grubu: $51,4 \pm 5,1$ (41,4-61,4) ay

Log rank p: 0.737



Şekil 15: Tanılara göre relaps dağılımı

ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut myeloid lösemi; SSS: Santral sinir sistemi tümörleri; NBL: Nöroblastom

Önceki çalışmalarda transfüzyon sayısının TRIM aracılı relaps riskini arttırdığı öne sürüldüğünden relaps olan hastaların relaps öncesi transfüzyon sayıları ile relaps olmayan hastaların transfüzyon sayıları karşılaştırılmıştır.

Lösemi tanılı relaps öyküsü olan hastaların relaps öncesi ortalama ES transfüzyon sayısı $13,5 \pm 5,7$ (8-23) olarak belirlenmiştir. Ortalama TS transfüzyon sayısı ise $20,5 \pm 10,5$ (11-40) saptanmıştır. Relaps olmayan lösemi hastalarında ise ortalama ES transfüzyon sayısı $11,2 \pm 6$ (1-33), ortalama TS transfüzyon sayısı $13,1 \pm 12,4$ (0-65) saptanmıştır. Bu iki grup arasında ortalama ES transfüzyon sayıları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.288$). Ortalama TS transfüzyon sayısı ise relaps grubunda belirgin olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0.040$).

Lenfoma ve solid tümör tanılı relaps olan hastalarda relaps öncesi döneme ait ortalama ES transfüzyon sayısı $5 \pm 4,8$ (0-16) olup ortalama TS transfüzyon sayısı $4,5 \pm 6,5$ (0-32) olarak belirlenmiştir. Relaps olmayan hastaların ortalama ES transfüzyon sayısı $5,3 \pm 6,1$ (0-34) olup bu grupta ortalama TS transfüzyon sayısı $4,6 \pm 8,5$ (0-53) saptanmıştır. Lenfoma ve solid tümörlerde relaps olan hastaların relaps öncesi transfüzyon sayıları ile relaps olmayan hastalara uygulanan transfüzyon sayıları arasında ES ($p=0.992$) ve TS ($p=0.412$) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

4.6. Transfüzyon Komplikasyonları

Çalışmaya dahil edilen 253 hastadan lösemi tanılı 9 (%52,9) hastada ve lenfoma ve solid tümör tanılı 8 (47,1) hastada olmak üzere toplamda 17 (%6,7) hastada transfüzyon komplikasyonu ortaya çıkmıştır (Tablo 18). Meydana gelen toplam transfüzyon komplikasyonu sayısı 21 olup bunların 10 (%47,6) tanesi lösemi tanılı hastalarımızda, 11 (%52,4) tanesi lenfoma ve solid tümör tanılı hastalarımızda ortaya çıkmıştır (Tablo 19). Bu reaksiyonların 12 (%57,2) tanesi ES transfüzyonu sonrası, 8 tanesi (%38) aferez TS ve bir tanesi (%4,8) ise havuzlanmış TS transfüzyonu sonrası gelişmiştir.

Tablo 18: Transfüzyon komplikasyonlarının hasta gruplarına göre dağılımı

Tanı	Transfüzyon Komplikasyonu		Toplam n(%)
	Hayır	Evet	
Lösemiler	71 (%88,8)	9 (%11,2)	80 (%100)
Lenfoma ve Solid Tümörler	165 (%95,3)	8 (%4,7)	173 (%100)
Toplam	236 (%93,3)	17 (%6,7)	253 (%100)

Tablo 19: Transfüzyon Komplikasyonları

Gelişen Transfüzyon Komplikasyonu	Malignite		Toplam
	Lösemiler	Lenfoma ve Solid Tümörler	
İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu	0	1	1
Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu	4	5	9
Hafif Allerjik Reaksiyon	4	4	8
Hipotansiyon	0	1	1
Metabolik Değişiklikler (hiperkalemi,hipokalsemi,hipoglisemi)	2	0	2
Toplam	10	11	21

5.TARTIŞMA

Allojeneik kan ürünü transfüzyonu kanser hastalarının yönetiminde en önemli ve vazgeçilmez destek tedavilerden biridir. Kanser hastalarında kemik iliğinin doğrudan lösemik hücreler ya da tümör ile infiltrasyonu kemoterapi/radyasyon etkisi eritropoetin baskılanması, enfeksiyon/enflamasyon, artmış eritrosit yıkımı, kanama ve tüketim koagülopatisi gibi nedenlerle anemi ve trombositopeni gelişir ve buna bağlı olarak ES ve TS transfüzyon ihtiyacı doğar (62,166,167). Biz de pediatrik kanser hastalarında transfüzyon uygulamalarını araştırdığımız ülkemizde gerçekleşen bu ilk çalışmada merkezimizdeki pediatrik kanser hastalarında ES ve TS transfüzyon uygulamalarını incelemeyi, transfüzyon sıklığını ve transfüzyonun sıklığının prognoz üzerine etkisini araştırmayı planladık. Merkezimizde kanser tanısı alan hastaların %61,7 oranında ES ve/veya TS transfüzyonu aldığı belirlendi.

Anemi, kırmızı küre veya hemoglobinin yetersizliğine bağlı olarak kanser tedavisi alan hastaların %80'den fazlasında görülmektedir. Bu sıklık lösemi hastalarında %97'ye, lenfomalarda ise %93'e kadar ulaşabilmektedir. Bunun yanı sıra kemik kanserleri, nöroblastom ve SSS tümörü tanılı hastalarda da sıklıkla anemi ortaya çıkmaktadır (134). Çalışmamıza dahil edilen lösemi tanılı hastaların tamamı, lenfoma ve solid tümör grubundaki hastaların ise %95,3'ü anemi nedeniyle en az bir kez eritrosit süspansiyonu (ES) almıştır.

TS transfüzyonlarının büyük bir kısmı kanser ve kanser tedavisine sekonder gelişen trombositopeniler ve/veya HKHN veya bu durumlara eşlik eden kanamalar nedeniyle uygulanmaktadır; çünkü bilinmektedir ki profilaktik TS transfüzyonu myelosupresif kemoterapi alan hastalarda kanama riskini azaltmaktadır (168). Yapılan bir çalışmada TS transfüzyonlarının çocuk hastanelerinde uygulanan transfüzyonların yaklaşık %19'unu oluşturduğu bildirilmiştir (169).

Bizim çalışmamızda hasta gruplarına uygulanan TS transfüzyonları değerlendirildiğinde lösemi tanılı hastaların %96,2'sinde, lenfoma ve solid tümör grubunda ise %68,2 oranında TS transfüzyonu yapıldığı belirlenmiştir. Toplam transfüzyon sayılarına bakıldığında literatür ile uyumlu olarak lösemi tanılı hastaların, özellikle AML grubunun diğer tanı gruplarına kıyasla daha fazla ES ve TS transfüzyonuna ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Lenfoma ve solid tümörler grubunda ise germ hücreli tümör tanısı olan hastaların daha yüksek sayılar ile transfüze olduğu belirlenmiştir. Bunu yumuşak doku sarkomları ve kemik tümörleri izlemiştir. Lieberman ve arkadaşlarının 2002-2011 yılları arasında Kanada'da yürüttüğü kohort çalışmasında 647 pediatrik onkoloji hastasının 430'unun (%66) ES ve/veya TS ile transfüze edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada en yüksek oranda ES ile transfüze olan hastalar ALL (%97) grubundadır ve en

yüksek sayıda ürün ile transfüze olan grupta AML hastaları saptanmıştır. Lenfoma ve solid tümörlerden de SSS tümörleri, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar, rabdomiyosarkom ve kemik tümörleri hem ES hem de TS transfüzyon sıklığında lösemileri izleyerek en yüksek oranda transfüze olan kanser tanılı hasta grupları olmuştur (3). Çalışmamızda da buna benzer şekilde lösemiler ile lenfoma ve solid tümörler grubu ES ve TS transfüzyon sayıları bakımından kıyaslandığında lösemi tanılı hastaların lenfoma ve solid tümör grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sayılarda transfüzyon ihtiyaçları olduğu görülmüştür. Bu durumun ana nedeninin lösemi hastalarının kemik iliği fonksiyonlarının bozuk olması ve tanı anından itibaren erken sürelerde transfüzyon ihtiyaçlarının ortaya çıkması olduğu söylenebilir. Buna karşın lenfoma ve solid tümör hastalarının kemik iliği tutulumları olmadığı takdirde yalnızca kemoterapi sürecinin başlamasından belli bir süre sonra kemik iliği baskılanmasına maruz kalmaları nedeniyle transfüzyon ihtiyaçları daha az sayıda ortaya çıkıyor olabilir.

Eritrosit ve trombosit süspansiyonlarının hazırlanması sonrası ürünler bir miktar lökosit barındırmaktadır. Bu lökositler transfüzyon uygulanan kişide FNHTR, HLA alloimmünizasyonu, CMV geçişi ve TRIM gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (170). Lökofiltrasyon, bu zararlı etkilerin ortaya çıkma olasılığını lökositleri %99 oranında uzaklaştırarak azaltmakta (171,172); Amerika'da trombosit süspansiyonlarının %95'ine eritrosit süspansiyonlarının %75'ine lökofiltrasyon uygulanmaktadır (170). Genel yaklaşım olarak pediatrik yaş grubunda lökofilireli ES kullanımı kabul görmektedir (57). Bizim çalışmamızda da lösemi grubundaki hastaların %97,5 oranında lökofilireli ES ile transfüze olduğunu belirledik. Lenfoma ve solid tümör grubunda ise bu oran %91 olarak belirlendi. Bu farkın primer tümör cerrahisi sırasında kullanılan ES'lerden kaynaklandığı düşünüldü. Özellikle kemoterapi almayan ve kemik iliği tutulumu olmayan lenfoma ve solid tümör hastalarının primer tümör cerrahisi sırasındaki transfüzyon uygulamaları ile pediatrik hematoloji-onkoloji pratiğinde klinisyenlerin transfüzyona yaklaşımının farklı olduğu düşünüldü.

TİGVHH nadir fakat genellikle ölümcül bir transfüzyon komplikasyonudur ve bu durum alıcının vücuduna saldırma gücüne sahip lenfositlerin transfüzyon sırasında alıcıya geçmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (173). Işınlama işlemi T lenfosit DNA hasarı ile mitotik yetenekleri azaltan ve lenfosit inaktivasyonu sonucu GVHH riskini azaltan bir uygulamadır (174,175). Özellikle; kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar, prematüre veya yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanlar, şiddetli immün yetmezlikli (konjenital veya akkiz) hastalar, intrauterin kan transfüzyonları veya kan değişim transfüzyonu yapılan yenidoğanlar, Hodgkin hastalığı, HLA uygun trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastalar, birinci derece

akrabalardan yapılan transfüzyonlar bu işlem için mutlak endikasyon taşımaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ışınlanmış ürün kullanımına bakıldığında lökofiltrasyon ile benzer şekilde bu oran lösemi grubunda %97,2 lenfoma ve solid tümör grubunda ise %88,7 olarak belirlendi. Lösemi tanılı hastaların trombosit transfüzyonları sırasında %93,8 oranında aferez trombosit uygulanmış olup, bu oran lenfoma ve solid tümörler grubunda %92,2 olarak belirlenmiştir. Işınlanmış trombosit kullanılma oranı lösemilerde %97 lenfoma ve solid tümörlerde ise %96,7 olarak belirlenmiştir.

Kemoterapi ilişkili aneminin standart tedavisi ES transfüzyonudur; ancak optimal transfüzyon stratejisinin nasıl olacağı henüz netlik kazanmamıştır. Çocuklarda ES transfüzyon endikasyonlarına yönelik kılavuzlar mevcut olmakla beraber bunların çoğu kanıta dayalı klinik çalışmalardan ziyade uzman görüşlere dayanmaktadır (5,156,176). Sağlıklı çocuklar genellikle Hb 6-7 g/dL'ye düşene kadar ciddi anemiye tolere edebilmektedir. Hatta kritik hasta ancak hemodinamik olarak stabil çocuklarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada da < 7g/dL altında Hb ile transfüze edilen hastalarda < 9,5 g/dL altı transfüzyon uygulananlara göre artmış bir kötü klinik gidiş gösterilememiştir (62). Günümüzde pediatrik kanser hastalarında ES transfüzyonu için Hb eşik değeri 7-8 g/dL olarak kullanılmaktadır (5,149,156,177,178). ES transfüzyon ihtiyacı Hb değerinin yanısıra aynı zamanda hastanın klinik durumuna, anemiye kompanse edebilmesine, kardiyopulmoner risk faktörlerine ve tahmini anemi süresine göre değişiklik gösterebilmektedir (161). Bizim çalışmamızda da lösemi grubunda transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri $7,3 \pm 0,69$ (6,2-11,7) g/dL ortanca değer 7,4 (7,2-7,5) g/dL saptanmış, lösemi dışı kanserlerde ise bu değer ortalama $8,2 \pm 1,2$ (5-13,9) g/dL ortanca 8,2 (7,6-8,3) g/dL olarak bulunmuştur. Wong ve arkadaşlarının 2005 yılında pediatrik onkologlar üzerine yaptıkları bir çalışmada hekimlerin %56'sının ES transfüzyonu için eşik değer olarak 7 g/dL ve altında Hb değerlerini, %42'sinin ise 8 g/dL ve altında Hb değerlerini kabul ettiği gösterilmiştir (137). Kanada'da 647 pediatrik onkologla yapılan başka bir çalışmada ise ES transfüzyonu öncesi ortanca Hb değeri 7,2 g/dL olarak saptanmıştır (3). Çalışmamızda lösemi hastalarında elde ettiğimiz sonuçlar mevcut literatürle ve kılavuzların önerileriyle paralellik göstermektedir.

Kanama, kanser hastalarında hipoproliferatif trombositopeni nedeni ile sık rastlanan bir komplikasyondur. Öte yandan HLA alloimmünizasyonu ve trombosit transfüzyonlarının diğer istenmeyen etkileri kanamayı önlerken gereksiz transfüzyondan kaçınmayı da zorunlu hale getirmektedir (5,177). Pediatrik kanser hastalarında TS transfüzyonu için eşik değerler belirgin farklılık göstermekte olup kanama varlığı durumunda klinisyen kararı ile her düzeyde uygulanabileceği belirtilmiştir (179). Pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında profilaktik

transfüzyonların $<10-20 \times 10^3/\text{mm}^3$ trombosit değerlerinde yapılması ancak girişim uygulanacaksa bu değerin $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında tutulması önerilmiştir (78,180,181). Çalışmamızda lösemilerde profilaktik TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit değerleri $22,8 \pm 6,95 (10,5-53,3) \times 10^3/\text{mm}^3$ ve ortanca trombosit değeri $19,8 (16-22) \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Lenfoma ve solid tümörlerde ise TS transfüzyonu öncesi ortalama trombosit $30 \pm 30,8 (4,3-260) \times 10^3/\text{mm}^3$ ve ortanca trombosit değeri de $25,5 (19-28) \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda saptanan eşik değerler literatürle de uyum göstermektedir. Nellis ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada 237 kritik pediatrik onkoloji hastasında uygulanan trombosit transfüzyonlarının %70 oranında profilaktik amaçlı yapıldığı ve %59'unun $>20 \times 10^3/\text{mm}^3$ eşik değeri ile uygulandığı görülmüştür. Ortanca trombosit değerlerine bakıldığında $17 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiş ve kanaması olan ve olmayan hastalar arasında fark saptanmamıştır (182). Kanada'da onkologlar arasında yapılan Wong ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca değeri $16 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Bu çalışmada katılımcıların %54'ü profilaktik transfüzyon eşik değeri olarak $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ kabul etmekte, %42'si ise $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak kabul ettiğini belirtmektedir (137). Hastalara girişim uygulanması halinde TS kullanımı belirgin olarak artmakta ve hekimler transfüzyon eşik sınırını çok daha yüksek kabul etmektedirler. Örneğin lomber ponksiyon yapılacak olan hastalarda trombosit transfüzyonu için alt değeri çalışmaya katılan hekimlerin %8'i tarafından $10 \times 10^3/\text{mm}^3$, %26 oranında $20 \times 10^3/\text{mm}^3$, %48 oran ile $25-50 \times 10^3/\text{mm}^3$ arası kabul edilmekte, %19'u ise $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve üzerini hedeflemektedir (137). Oysa trombosit sayısı $<20 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması halinde bile lomber ponksiyon ile ciddi kanama olasılığı düşüktür (183). Buna karşın travmatik lomber ponksiyon %10-29 oranında görülmektedir ve periferik blastları olan hastalarda bu durum progresyonsuz sağkalım oranını etkilemekte ve SSS relaps riskini arttırmaktadır (184–187). Bu nedenle transfüzyon öncesi eşik değerlere ilişkin net bir ortak görüş henüz sağlanamamıştır. TS transfüzyonlarının profilaktik olarak uygulamak yerine terapötik olarak kullanımını öne süren Wandt ve arkadaşlarının çalışmasında AML tanılı erişkin hastalar klinik olarak kanama izlemine alınarak değerlendirilmiş (147); ancak yalnızca klinik izlemle transfüzyon kararı alınmasının bu hastaların kanama riskinin artmasına sebebiyet verebileceği de öne sürülmüştür (188). Çocuklarda yapılan çalışmalar ise özellikle küçük çocuklarda kanama riskinin fazla olduğunu ve sadece klinik kararlar trombosit transfüzyonu alan çocukların profilaktik transfüzyon alanlara göre ciddi kanama riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir. Erişkinlerde profilaktik TS için daha düşük eşik değerler kabul edilebilir ($<10 \times 10^3/\text{mm}^3$) olsa da çocuklarda

her zaman için daha güvenli tarafta durulması tercih edilmekte ve günlük uygulamada profilaktik TS için daha yüksek eşik değerleri ($10 \times 10^3/\text{mm}^3$) uygulanmaktadır (5,144).

Çalışmamızda lösemi dışı kanserlerde transfüzyon öncesi eşik Hb ve trombosit değerleri lösemi grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Solid tümörlerde hastaların kemoterapi kürlerinden sonra taburculuklarının ve sirkülasyonlarının daha hızlı olması, klinik takiplerinin hastane ortamında yapılamayacak olması ve kontrol hemogram değerlendirmesinin sık yapılamaması nedeniyle güvenli tarafta kalmak adına lösemilere kıyasla daha yüksek transfüzyon öncesi değerlere sahip olduğu düşünülmüştür. Buna karşın lösemi hastalarının uygulanan protokol gereği ve tedavinin neden olduğu ağır myelosupresyon sonucunda daha uzun süre hastanede yatmaları gerekmektedir. Hastanede yattıkları sürede kan sayımı kontrolleri sık yapılmakta ve yakın takip imkanı olmasından dolayı daha düşük alt değerler ile transfüzyon kararı verilebilmektedir.

Çalışmamızda lösemilerde transfüzyon ihtiyacının daha sık olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında transfüzyon sayısını etkileyen diğer faktörlerin araştırılması da amaçlanmış ve bu nedenle transfüzyon sayısının risk grupları, tedavi dönemi, lösemi dışı kanserlerde kemik iliği tutulumu, radyoterapi/cerrahi ve yoğun bakım yatışı, başvuru Hb ve trombosit ve febril nötropeni sıklığı ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan prospektif bir çalışmada da transfüzyona etki edebilecek yaş, kemoterapi protokolü, komorbiditeler ve anemi semptomları gibi transfüzyon kararını etkileyebilecek ek faktörler araştırılmıştır (189).

Kanser hastalarında transfüzyon ihtiyacı tümörün yaygınlığı ile de ilişkilendirilmiştir. Yüksek dereceli tümörler ve ileri evre hasta grubunun kritik hasta yönetiminde transfüzyon uygulamalarının daha liberal bir yaklaşım içerdiğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (190–192). Bizim çalışmamızda risk grupları göz önüne alındığında hem ES hem TS transfüzyon sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Buna göre solid tümörlerde metastatik tümör tanısı olan hasta grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı oranda daha fazla ES ve TS transfüzyon ihtiyacı olduğu görülmüştür. Lösemi, lenfoma ve diğer solid tümörlerde gruplar ikili olarak kıyaslandığında ise yüksek risk grubunda yer alan hastalarda standart risk grubuna kıyasla, Evre 4 grubunda Evre 1 ve Evre 3'e kıyasla daha çok ES transfüzyonu uygulandığı görülmüştür. TS transfüzyonları ise yine yüksek risk grubunda standart risk grubuna kıyasla ve Evre 4 grubunda Evre 3'e kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun yüksek dereceli tümörlerde başlangıçta kemik iliği tutulumu oranının ve izlemde kemoterapi yoğunluğunun yüksek olması, kemoterapi sürelerinin belirgin olarak daha uzun olması ve buna bağlı olarak kemik iliği baskılanmasının daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Lenfoma hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada kemoterapi öncesi ve

sonrası anemi sıklıkları karşılaştırılmış ve tedavi sonrası dönemde %15 oranında artış saptanmıştır. Hastaların klinik evrelerine göre tedavi öncesi dönemde anemi sıklığının da artış gösterdiği belirlenmiştir (167,193).

Kanser hastalarının aldıkları tedavilerin içeriği ve yoğunluğuna göre hastaların transfüzyon ihtiyaçları da farklılık göstermektedir. Çalışmamızda tedavi dönemlerine göre transfüzyon sayılarına bakıldığında lösemi hastalarında transfüzyonların büyük çoğunluğunun indüksiyon ve bunu izleyen konsolidasyon dönemlerinde ortaya çıktığı görülmüştür. Akut lösemilerin tedavisiz kalması durumunda mortalitesinin hızlı ve yüksek olması ve bu nedenle tedavi prokollerinde yoğun tedavinin hızlı bir şekilde indüksiyon evresinde verilmesi nedeniyle transfüzyon ihtiyacı çoğu hastada tanı anında ortaya çıkmakta ve genellikle indüksiyon tedavisinin sonuna kadar ve risk grubuna göre konsolidasyon evresinde de devam etmektedir. Lenfoma ve solid tümör tanılı hastalarda ilk tanı/aktif tedavi döneminde en yüksek sayıda transfüzyona ihtiyaç duyulmuştur. Relaps sıklığının lenfoma ve solid tümörlerde lösemilere göre fazla olması nedeniyle relaps dönemine ait toplam transfüzyon sayılarının daha yüksek olduğu söylenebilir. HKHN yapılan hastalarda ise toplam transfüzyon sayıları HKHN yapılmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ki bu durum HKHN yapılmayan hastaların çok yüksek risk grubunda ya da relaps hastası olup nakil öncesi yoğun kemoterapi görmeleri ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan aynı grupta nakil sonrası dönemde transfüzyon ihtiyacının anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır. Bu da nakil sonrası engraftmanın sağlanması ve kemoterapi verilmemesi ile ilişkili olarak transfüzyon ihtiyacının azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda transfüzyon sayısını etkileyen diğer bir faktör olarak lösemi dışı kanserlerde kemik iliği tutulumunun etkisi incelendi. Başvuru anında kemik iliği tutulumu olan ve olmayan lösemi dışı kanser hastaları ES ve TS transfüzyon sayıları açısından karşılaştırılmış ve tanı anında kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi süresince anlamlı olarak daha fazla ES ve TS transfüzyonuna ihtiyaç duyulduğu ortaya konulmuştur. Kemik iliği tutulumu olması zaten yüksek risk grubu ile de ilişkili olup daha yoğun tedavi gerektiren bir tedavi süreci içermektedir. Bu bulgu çalışmamızdaki diğer bulgularla da paralellik göstermektedir ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda transfüzyon ihtiyacında belirleyici olabilecek ek risk faktörleri ortaya konmaya çalışılmıştır (194–196).

Transfüzyonu etkileyecek diğer bir risk faktörü olarak RT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldı. RT alacak hastalarda genellikle Hb hedefinin >9 g/dL ve trombosit hedef değerinin $> 35 \times 10^3/\text{mm}^3$ kabul edilmesi nedeniyle RT uygulanan hastalarda yüksek sayılarda replasman ihtiyacı doğabilmektedir (197). Bizim çalışmamızda RT alan ve almayan hastaların

ES ve TS transfüzyon sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. RT dozunun <20 Gy veya >20 Gy olmasının da transfüzyon sayıları üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Buna karşın RT uygulanan bölgenin baş-boyun veya baş-boyun dışı bir bölge olması transfüzyon ihtiyacını anlamlı düzeyde etkilemektedir. Bu durumdan baş-boyun dışı RT alan hastaların aktif çalışan kemik iliği alanlarına daha yakın ışınlanması ve bu hastaların baş-boyun RT'si alan SSS tümörlü hastaların aksine uzak metastaz ve kemik iliği tutulumlarının mevcut olması sorumlu tutulabilir (62,191,198). Paananen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada istatistiksel analize RT alan hasta grubu dahil edildiğinde veya edilmediğinde transfüzyon öncesi Hb ortanca değerleri benzer saptanmıştır (197).

Çalışmamızda tümör cerrahisi geçiren solid tümör tanılı hastalarda transfüzyon sayılarının cerrahi uygulanmayan solid tümör hastaları ile karşılaştırılması sonrası anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların genellikle tek bir tümör operasyonu geçirmeleri, operasyon ilişkili transfüzyon ihtiyacının kısa süreli olması nedeniyle fark saptanmadığı düşünüldü.

Kanser hastalarının primer hastalık ya da febril nötropeniden kaynaklanan komplikasyonlar nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatışları gerekebilmektedir (156). Çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı ile toplam transfüzyon sayıları arasındaki ilişki araştırılmış ve bu hastalarda transfüzyon ihtiyacının daha sık olduğu saptanmıştır. Oysa öneriler doğrultusunda yoğun bakım hastalarında liberal stratejiden çok kısıtlayıcı stratejinin daha sıklıkla esas alındığı ve özellikle stabil hastalarda gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmaya çalışıldığı görülmektedir (199). Buna karşın bizim çalışmamızda yoğun bakım yatış ihtiyacı ortaya çıkan hastalarda transfüzyon sayılarının anlamlı olarak fazla olması bu kritik hastaların genellikle yüksek dereceli tümörlere sahip olmaları, kemik iliği tutulumu veya uzak metastazı olan hastalar olması nedeniyle toplam tedavi süresinin ve yoğunluğunun yüksek olması ile açıklanabilir.

Kanser tedavisi süresince hastaların transfüzyon ihtiyaçları farklılık göstermektedir. Özellikle lösemilerde aynı risk grubunda olup aynı tedaviyi alan hastaların ES ve TS ihtiyacı farklılık gösterebilmektedir. Bazı hastaların çok sık transfüzyon ihtiyaçları olurken bazı hastaların tedavi sürecinde daha az transfüzyon ihtiyaçları olmaktadır. Bu durum hasta kaynaklı faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda hastaların ilk tanıdaki Hb ve trombosit değerlerinin sonraki transfüzyon sayısı üzerinde bir etkisi olup olmadığını araştırdık. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki Hb ve trombosit değerlerinin transfüzyon sayıları ve transfüzyon öncesi Hb ve trombosit değerleri üzerinde etkisi olup olmadığı araştırıldı. Lösemi grubunda diğer kanserlere kıyasla ve kemik iliği tutulumu olan lenfoma ve solid tümörlerde olmayanlara kıyasla tanı anındaki Hb ve trombosit değerleri beklendiği üzere daha düşük saptanmıştır. Başvuru değerlerinin sonraki

transfüzyonlar ile ilişkisini araştırmak üzere yapılan korelasyon analizinde ise lösemilerde tanı anındaki Hb ile ES transfüzyon sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken başvuru trombosit ile TS transfüzyon sayısı negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Lösemi dışı kanserlerde ise başvuru Hb ile ES transfüzyon sayısı arasında negatif bir korelasyon varken trombosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Başvuru Hb ve trombosit değerlerinin transfüzyon sayısı üzerine etkisi açısından lösemilerde ve lösemi dışı kanserlerde farklılık gösterdiğini saptadık; ancak bu sonucun tutarlı bir çıkarım açısından yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Daha homojen ve geniş gruplarda yapılacak başka çalışmalar bu durumun aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

Pediyatrik kanserlerin çoğunda tedavi stratejisi olarak sistemik agresif antineoplastik tedaviler ve radyoterapi kullanılmaktadır (1). Bu yaklaşım birçok pediyatrik kanserde yüz güldürücü küratif sonuçlar sağlarken bir yandan da normal hücreler ve kemik iliği komponentleri üzerinde sekonder etkileri beraberinde getirmektedir. Kemik iliğinin primer hastalık ile infiltrasyonu veya kemoterapi/radyoterapi ile baskılanması bu hastalarda her üç hücre serisinde düşmeye neden olmaktadır. Buna bağlı olarak değişen derecelerde aralıklı nötropeni, anemi ve trombositopeni periyodları ortaya çıkmaktadır (200). Bunun sonucunda pediyatrik hematoloji-onkoloji hastalarının tedavi yoğunluğuna göre gerek tedavi kürleri sırasında gerekse kemoterapi sonrası dönemde enfeksiyon riskleri artmaktadır. Nötropeni bu enfeksiyon epizodlarını tetiklemekte, ayrıca Hb'in düşük olması da hastaların enfeksiyon epizodları sırasında genel durumlarının daha kolay bozulmasına katkıda bulunabilmekte ve hastalarda ciddi enfeksiyonlara bağlı olarak mortalite ve morbidite riski nötropeni ile beraber artış göstermektedir (197). Febril nötropeni nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda transfüzyon için eşik değerler net olmamakla beraber hastanın klinik durumu göz önüne alınarak belirlenmeli ve transfüzyon kararı alınmalıdır (201,202). FEN atağı geçiren hastalarda TRIM etkisi ile immünsüpresyon ortaya çıkması halinde hastane kaynaklı enfeksiyonlara yatkınlık da artabilmektedir (10). Bu nedenle transfüzyon sayısı ile ilişkisi incelenen bir diğer faktör FEN nedeni ile yapılan hastane yatışlarıdır. Lösemi tanı grubta solid tümörlere göre daha çok sayıda hastane yatışı gerektiren enfeksiyon atağı kaydedilmiştir. Bunun nedeninin hastaların tanıdan itibaren kemik iliği işlevlerinin bozuk olması ve çevresel mikroorganizmalara maruziyetin daha yüksek oranlarda yatış gerektiren FEN ataklarına yol açması olduğu söylenebilir. Kemik iliği baskılanmasının her üç seride ortaya çıkması nedeniyle hastaların aldıkları kemoterapi yoğunluğu ile doğru orantılı olarak daha yüksek transfüzyonlara maruz kalmaları eş zamanlı nötropeni epizodları ve hastane yatışları ile de örtüşmektedir. Bu nedenle tedavi dönemlerine ait mevcut ES transfüzyon sayıları aynı dönemde gerçekleşen enfeksiyon epizodu sayıları ile

ilişkisi araştırıldı. Lösemilerde konsolidasyon döneminde ortaya çıkan enfeksiyon epizod sayısı ile ES ve TS transfüzyon sayıları arasında pozitif yönde korelasyon olduğu belirlenmiştir. Lenfoma ve solid tümörlerde de aktif kemoterapi verilen ilk tanı döneminde hastaların enfeksiyon atakları transfüzyon ihtiyacı ile örtüşmektedir. Bizim çalışmamızda transfüzyon sayılarının temelde bu dönemlerdeki enfeksiyon epizodları ile ilişkili olduğu söylenebilir. Ancak Paananen ve arkadaşlarının ALL tanılı çocukları ele alan çalışmasında enfeksiyon epizodu sayıları tedavi protokolleri ile ilişkili bulunmuş, transfüzyon sayıları ile enfeksiyon epizodları arasında ise bir korelasyon saptanmamıştır (197).

Anemi, kritik hastalarda kötü prognoz ile ilişkili bir faktör olarak bilinmektedir (203,204). Bu nedenle kan transfüzyonu pediatrik kanser hastalarında vazgeçilmez bir tedavi yöntemidir (3). Fakat allojenik kan transfüzyonu, alıcıyı büyük miktarlarda alloantijene maruz bırakır ve alloimmünizasyon ve immün yanıtın baskılanması dahil olmak üzere çeşitli olası immünolojik yanıtlar ortaya çıkarabilir. İmmünolojik sisteme olan bu etkilerin tamamı transfüzyon tıbbi literatüründe transfüzyon ilişkili immünmodülasyon (TRIM) olarak adlandırılmıştır (10,205). Allojenik kan transfüzyonunun immünomodülatör etkileri tam olarak tanımlanmamış olsa da, hem humoral hem de hücrel bağışıklığın değiştiğine dair yeterli kanıt vardır (206,207). Organ yetmezliği veya artmış mortalite gibi proenflamatuvar mekanizmalarla ortaya çıkan etkiler çoklu allojenik kan transfüzyonu ile ilişkilendirilmiştir (205). Kan transfüzyonunun klinik olarak kolayca saptanabilen yan etkileri klinisyenlerce büyük oranda önlenebilmekte iken TRIM, sonuçları uzun dönemde ortaya çıkan ve klinik ile ilişkilendirilmesi ve saptanması güç olan bir yan etkidir (181). ALL'li çocuklar, hastalıklarının seyri boyunca, özellikle immünsupresyonun maksimum olduğu indüksiyondan remisyona kadar olan tedavi döneminde sıklıkla transfüzyon desteğine ihtiyaç duyarlar. ALL'nin klinik gelişiminin, bağışıklık dengesinin immünomodülatör etkiler ile ilişkili olarak immünosupresyon durumuna doğru kayabileceği düşünülebilir (206). Hem erişkinlerde hem de çocuklarda yürütülen çalışmalar ES transfüzyonlarının kötü klinik gidiş ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (197,206). Kanser hastalarında transfüzyon sayısının TRIM aracılı relaps riskini arttırdığı öne sürülmüştür (166,208–210). Bizim çalışmamızda transfüzyonun sağkalım üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla hastalar transfüzyon öncesi Hb ve trombosit değerlerine göre gruplara ayrılarak genel ve olaysız sağkalımları değerlendirilmiştir. Hastalar Hb alt değeri $\leq 7,5$ gr/dl ve $>7,5$ gr/dL olarak gruplandırıldığında iki grup arasında genel sağkalım açısından lösemilerde ve tüm hasta grubunda anlamlı düzeyde fark olduğu görülmüştür. Hb eşik değeri $>7,5$ gr/dL olan hastalarda sağkalım daha düşük saptanmıştır. Buna karşın hastalar daha homojen tanı grupları içerisinde kıyaslandığında ALL tanılı grupta sınırdan anlamlı bir fark saptanırken SSS tümörlerinde

anlamli fark saptanmamıştır. TS transfüzyonları öncesi trombosit alt değeri $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalar ile $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hasta grubu genel yaşam süreleri açısından kıyaslandığında lösemilerde ve ALL grubunda anlamlı olarak fark saptanmış olup eşik değeri $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hasta grubunda genel yaşam süreleri daha kısa saptanmıştır. Bu veriler ışığında yüksek eşik değeri ile transfüze edilen hastalarda genel ve olaysız yaşam sürelerinin daha düşük saptandığı söylenebilir. Bu ilişkinin net olarak ortaya konulabilmesi için daha yüksek hasta sayıları ile aynı risk grubundaki kanser hastaları prospektif olarak karşılaştırılmalıdır.

Çalışmamızda transfüzyon sayısının TRIM aracılı relaps riski ile ilişkisini ortaya koymaya yönelik olarak relaps olan hastaların relaps öncesi transfüzyon sayıları ile relaps olmayan hastaların toplam transfüzyon sayıları karşılaştırılmıştır. Lösemi tanılı hastalarda ES transfüzyon sayıları açısından anlamlı fark saptanmazken TS transfüzyon sayıları relaps olan grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu durum relaps olan hastaların orta ve yüksek risk gruplarından meydana gelmesi ve bu hastaların daha yoğun tedaviye maruz kalması ile ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra lenfoma ve solid tümörlerde ne ES ne de TS transfüzyon sayıları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde geniş vaka serileri ile yapılan klinik araştırmalar ve bazı meta-analizler ES transfüzyonu ile kanser rekürrensi arasında bağımsız bir ilişki ortaya koymuştur (57,151,211). Lösemilerde ise bu konu ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Perez ve arkadaşlarının çalışmasında 108 ALL tanılı pediatrik hasta 2000-2009 yılları arasında izlenmiş ve >5 transfüzyon epizodu ölüm ve relaps ile ilişkili bulunmuştur (206). Alkayed ve arkadaşları tarafından 136 pediatrik ALL hastasında yapılan çalışmada ise hastalara uygulanan transfüzyonlar ile genel ve olaysız sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış ve relaps ve prognoz ile transfüzyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (192). Bizim çalışmamızda sadece lösemi grubunda daha fazla TS alan hastalarda relapsın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak lösemilerde relapsı etkileyen bir çok başka faktör de olduğu için sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir; bu aşamada doğrudan bir ilişki çıkarımında bulunmak zordur. Daha homojen ve geniş hasta grupları ile yapılacak uzun dönemli ve kapsamlı çalışmalar transfüzyon sıklığı ile relaps ilişkisinin aydınlatılmasında faydalı olacaktır. TRIM'dan koruyuculuğu öne sürülen lökoredüksiyon ve ışınlama da bu anlamda araştırılması gereken bir diğer konudur (78). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda lökoredükte edilmemiş ve ışınlanmamış ürün kullanımı çok düşük oranda saptandığından bu risk faktörüne ilişkin herhangi bir analiz yapılamamıştır.

Pediatrik yaş grubundaki hastalarda erişkinlere kıyasla daha yüksek sıklıkta transfüzyon komplikasyonu ortaya çıkmaktadır (181,212,213) ve bu komplikasyonların çoğu hafif reaksiyonlardır (181). Transfüzyon komplikasyonlarının sıklığı % 1-6 arasında değişebilmekte,

hematoloji-onkoloji hastalarında ise %10'a kadar çıkabilmektedir (78). Ancak transfüzyon komplikasyonlarının kaydedilmesinde eksiklikler olabilmektedir (3). Çalışmamızda kan ürünlerine bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen yan etkiler transfüzyon komplikasyonu olarak kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortaya çıkan transfüzyon reaksiyonları değerlendirildiğinde; toplam 4335 transfüzyon epizodunda 21 reaksiyon ortaya çıktığı görülmüş olup reaksiyonların toplam transfüzyon epizodu sayısı ele alındığında % 0.48 oranında meydana geldiği görülmüştür. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup geçmiş tıbbi kayıtlarda eksiklikler olabileceğinden bu oranın gerçekte daha yüksek olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda kaydedilen reaksiyonların tamamı akut reaksiyonlardır. Bu nedenle geç reaksiyonların tanınmasındaki güçlükler nedeniyle de toplam sayıda eksiklikler olabileceği akla gelmektedir. Transfüzyonun yararları kadar zararlı etkileri de akılda tutulmalı hemovijilans programlarının etkinliği ciddiyle takip edilmelidir.

6.SONUÇ

Pediyatrik hematoloji ve onkoloji kliniklerimizde kanser tanısı ile izlenen çocuk hastaların transfüzyon uygulamalarını, bu uygulamaları etkileyen faktörleri ve transfüzyonların hasta sağkalım ve prognozları üzerindeki etkilerini araştırdığımız bu çalışmamızda;

Lösemi tanılı hastalarda lenfoma ve solid tümörler grubuna kıyasla daha yüksek transfüzyon uygulandığı, tanı ve risk gruplarının transfüzyon sayısını etkileyen en önemli etken olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra tedavi basamakları ile transfüzyon ihtiyacının değişkenlik gösterdiği, lenfoma ve solid tümörlerde kemik iliği tutulumu olmasının transfüzyon ihtiyacını belirgin olarak arttırdığı belirlenmiştir. Transfüzyon toplam sayılarının lösemi hastalarında lenfoma ve solid tümör tanıları olan hasta grubuna kıyasla daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Transfüzyon öncesi Hb ve trombosit eşik değerlerinin lenfoma ve solid tümör hastalarında lösemilere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu durumun lenfoma ve solid tümör tanılı grupta hastane yatışlarının daha kısa süreli olması, takiplerin sıklıkla ayaktan yapılması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sağkalım analizleri değerlendirildiğinde daha homojen bir grup olan ALL tanılı hasta grubunda transfüzyon öncesi eşik Hb ve trombosit değeri yüksek olan hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu verilerin kesinlik kazanabilmesi ve transfüzyon kararı almada kanıt niteliği taşıyabilmesi için homojen ve yüksek sayıda hasta grupları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Transfüzyon komplikasyonlarının sıklığı düşük saptanmış olup; bu durumun tıbbi kayıtların tam olmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma pediatrik kanser hastaları arasında transfüzyon uygulamalarını ve transfüzyonların klinik ile ilişkisini araştıran ülkemizdeki ilk çalışma olup literatür ile kıyaslandığında da en geniş kapsamlı çalışma olma niteliği taşımaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Roubinian N, Carson JL. Red Blood Cell Transfusion Strategies in Adult and Pediatric Patients with Malignancy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016;30(3):529–40.
2. Shah N, Andrews J, Goodnough LT. Transfusions for anemia in adult and pediatric patients with malignancies. *Blood Reviews*. 2015;29(5):291–9.
3. Lieberman L, Liu Y, Portwine C, Barty RL, Heddle NM. An epidemiologic cohort study reviewing the practice of blood product transfusions among a population of pediatric oncology patients. *Transfusion*. 2014;54(1):2736–44.
4. New H v., Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *British Journal of Haematology*. 2016;175(5):784–828.
5. Bercovitz RS, Josephson CD. Transfusion Considerations in Pediatric Hematology and Oncology Patients. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016;30(3):695–709.
6. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(3):283–99.
7. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1261–72.
8. Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion*. 2018;00.
9. Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update. *Expert Review of Hematology*. 2013;6(6):653–63.
10. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: What does it mean clinically? *Hematology*. 2005;10(SUPPL. 1):208–14.
11. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*. 2017;176(3):365–94.
12. du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, Ducruet T, Lacroix J. Platelet Transfusions in Pediatric Intensive Care. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(9):e420–9.

13. Sarı İ, Altuntaş Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi F, Bilim Dalı H. Transfüzyon İlkeleri Ve Erken Komplikasyonlar.
14. Ribatti D. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *Journal of Angiogenesis Research*. 2009;1(1):3.
15. Alter HJ, Harvey GK. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008;112(7):2617–26.
16. Isbister JP. The decision to transfuse a patient. Vol. 28, *Australian Prescriber*. National Prescribing Service; 2005. p. 45–7.
17. The Clinical Use of Blood Handbook World Health Organization Blood Transfusion Safety GENEVA.
18. Roseff SD. Transfusion practice. *Transfusion Medicine*. 2009;19(6):303.
19. Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, Leonard SR, et al. Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(16):1635–44.
20. Cerrahpaşa İÜ, Fakültesi T, Tıp S, Etkinlikleri E, İçin H, Tıbbı T. 43.
21. Fung MK. AABB Technical Manual 18th Ed 2014. 2014.
22. Galel SA, Fontaine MJ, Viele MK, Gonzalez CL, et al. *Transfusion Medicine*.
23. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, Ddungu H, et al. Effect of transfusion of red blood cells with longer vs shorter storage duration on elevated blood lactate levels in children with severe anemia the total randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;314(23):2514–23.
24. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, LeBel L, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: The ARIPI randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;308(14):1443–51.
25. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği
26. Yuan S. Platelet Products. Pathology, UCLA.
27. McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Seminars in hematology*. 2010 Jul;47(3):235–42.
28. Slichter SJ. Platelet transfusion therapy. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2007 Aug;21(4):697–729.
29. Curtis BR, Fick A, Lochowicz AJ, McFarland JG, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal-fetal incompatibility for blood group B. *Transfusion*. 2008 Feb;48(2):358–64.

30. Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. Vol. 55, Transfusion. 2015. p. S47–58.
31. Rumjantseva V, Grewal PK, Wandall HH, Josefsson EC, Sørensen AL, Larson G, et al. Dual roles for hepatic lectin receptors in the clearance of chilled platelets. Nature medicine. 2009 Nov;15(11):1273–80.
32. Hoffmeister KM, Josefsson EC, Isaac NA, Clausen H, Hartwig JH, Stossel TP. Glycosylation restores survival of chilled blood platelets. Science (New York, NY). 2003 Sep 12 [cited 2020 Jan 3];301(5639):1531–4.
33. Hoffmeister KM, Felbinger TW, Falet H, Denis C v., Bergmeier W, Mayadas TN, et al. The clearance mechanism of chilled blood platelets. Vol. 112, Cell. Cell Press; 2003. p. 87–97.
34. Murphy S, Gardner FH. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability--deleterious effect of refrigerated storage. New England Journal of Medicine. 1969 May 15;280(20):1094–8.
35. Bishton M, Chopra R. The role of granulocyte transfusions in neutropenic patients. Vol. 127, British Journal of Haematology. 2004. p. 501–8.
36. Hubel K, Rodger E, Gaviria JM, Price TH, Dale DC, Liles WC. Effective storage of granulocytes collected by centrifugation leukapheresis from donors stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor. Transfusion. 2005 Dec;45(12):1876–89.
37. Leavey PJ, Thurman G, Ambruso DR. Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. Transfusion. 2000;40(4):414–9.
38. Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. Transfusion [Internet]. 2010 Feb ;50(2):281–9.
39. Storry JR, Clausen FB, Castilho L, Chen Q, Daniels G, Denomme G, et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings. Vox Sanguinis. 2019 Jan 1;114(1):95–102.
40. Fung MK, Eder Anne, Spitalnik SL, Westhoff CM, AABB. Technical manual. 745.
41. Dipta TF, Hossain AZ. The Bombay blood group: are we out of risk? Mymensingh medical journal : MMJ. 2011 Jul;20(3):536–40.
42. Daniels Geoff. Human blood groups. John Wiley & Sons; 2013.
43. van Kim C le, Colin Y, Cartron J-P. Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane. Blood reviews. 2006 Mar;20(2):93–110.

44. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: A review. Vol. 95, Blood. 2000. p. 375–87.
45. Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. Transfusion. 2004 Nov; 44(11):1663–73.
46. Reid ME, Lomas-Francis Christine, Olsson ML. The Blood Group Antigen FactsBook. Elsevier Science; 2012. 758.
47. Kakaiya R, Aronson CA, Julleis J. Whole Blood Collection and Component Processing at Blood Collection Centers. In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, editors. AABB Technical Manual. AABB; 2011. p. 187–226.
48. Wu Y, Zou S, Cable R, Dorsey K, Tang Y, Hapip CA, et al. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. Transfusion. 2010 Apr;50(4):776–86.
49. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. Transfusion. 2004 Jan;44(1):16–24.
50. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. Vol. 44, Transfusion. 2004. p. 25–9.
51. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. Transfusion. 2004 Jan;44(1):10–5.
52. Heddle NM. Universal leukoreduction and acute transfusion reactions: Putting the puzzle together. Vol. 44, Transfusion. 2004. p. 1–4.
53. Corwin HL, AuBuchon JP. Is Leukoreduction of Blood Components for Everyone? Journal of the American Medical Association. 2003 Apr 16;289(15):1993–5.
54. Handbook of pediatric transfusion medicine (eBook, 2004) [WorldCat.org] <https://www.worldcat.org/title/handbook-of-pediatric-transfusion-medicine/oclc/648303074>
55. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. Critical Care Medicine. 2006;34(9):2302–8.
56. Michalopoulos A, Geroulanos S, Rosmarakis ES, Falagas ME. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections

- after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2006 Apr;29(4):456–60.
57. Bassuni WY, Blajchman MA, Al-Moshary MA. Why implement universal leukoreduction? Vol. 1, Hematology/oncology and stem cell therapy. 2008. p. 106–23.
 58. Kan T, Bağdat V, Çıkmazı CK. 19.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu.
 59. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report.
 60. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NLC. Blood transfusions in children: A multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion*. 2008 Jan;48(1):73–80.
 61. Gauvin F, Champagne MA, Robillard P, le Cruguel JP, Lapointe H, Hume H. Long-term survival rate of pediatric patients after blood transfusion. *Transfusion*. 2008 May;48(5):801–8.
 62. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *New England Journal of Medicine*. 2007 Apr 19;356(16):1609–19.
 63. Kan Hizmet Birimleri için Ulusal Standartlar Rehberi 2016.
 64. Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. Vol. 27, *Transfusion Medicine Reviews*. 2013.p.105–12.
 65. Olgun H, Buyukavci M, Sepetcigil O, Yildirim ZK, Karacan M, Ceviz N. Comparison of Safety and Effectiveness of Two Different Transfusion Rates in Children With Severe Anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2009 Nov;31(11):843–6.
 66. Fasano R, Luban NLC. Blood Component Therapy. Vol. 55, *Pediatric Clinics of North America*. 2008. p. 421–45.
 67. Slichter SJ. Controversies in Platelet Transfusion Therapy. *Annual Review of Medicine*. 1980 Feb;31(1):509–40.
 68. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2003. p. 575–89.
 69. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Blanco P, Hopewell S, Trivella M, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.

70. Yazer MH. The blood bank “black box” debunked: Pretransfusion testing explained. Vol. 174, CMAJ. 2006. p. 29–32.
71. Principles and Practice of Pediatric Oncology : Philip A. Pizzo : 9781451194234
72. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Vol. 71, Anaesthesia. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 85–93.
73. Proposed Standard Definitions For Surveillance Of Non Infectious Adverse Transfusion Reactions July 2011 Incorporating correction to TRALI definition (as adopted June 2013).
74. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. Indian Journal of Anaesthesia. 2014;58(5):543.
75. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NLC. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. Transfusion. 2008 Jan;48(1):73–80.
76. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. British Journal of Haematology. 2012 Oct;159(2):143–53.
77. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009 Apr 9;113(15):3406–17.
78. THD | Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbı Ve Aferez.
<http://www.thd.org.tr/yayinlar/list/1127/kan-bankac%C4%B1%C4%B1g%C4%B1-transfuzyon-t%C4%B1bb%C4%B1-ve-aferez>
79. Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. Transfusion medicine and hemotherapy : offzielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie. 2008;35(5):346–53.
80. Davenport RD. Pathophysiology of hemolytic transfusion reactions. Seminars in hematology. 2005 Jul;42(3):165–8.
81. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, et al. Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016;

82. Nuttall GA, Abenstein JP, Stubbs JR, Santrach P, et al. Computerized bar code-based blood identification systems and near-miss transfusion episodes and transfusion errors. *Mayo Clinic proceedings*. 2013 Apr;88(4):354–9.
83. Murphy MF, Casbard AC, Ballard S, Shulman IA, et al. Prevention of bedside errors in transfusion medicine (PROBE-TM) study: a cluster-randomized, matched-paired clinical areas trial of a simple intervention to reduce errors in the pretransfusion bedside check. *Transfusion*. 2007 May;47(5):771–80.
84. Stainsby D, Russell J, Cohen H, Lilleyman J. Reducing adverse events in blood transfusion. *British journal of haematology*. 2005 Oct;131(1):8–12.
85. Moore SB, Foss ML. Ordering blood for the wrong patient-getting inside the minds of ordering physicians. *Mayo Clinic proceedings*. 2003 Nov;78(11):1337–9.
86. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*. 1990 Sep;30(7):583–90.
87. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012 May;52 Suppl 1:65S-79S.
88. Heddle NM, Klama L, Meyer R, Walker I, Boshkov L, Roberts R, et al. A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion*. 1999;39(3):231–8.
89. Technical Manual 15th Edition. 2005.
90. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). Vol. 136, *British Journal of Haematology*. 2007. p. 788–99.
91. Transfusion reaction - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice
92. Goldberg AD, Kor DJ. State of the art management of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Current pharmaceutical design*. 2012 Jan 22;18(22):3273–84.
93. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Vol. 30, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2006. p. 3–11.
94. Tang AW. A practical guide to anaphylaxis. *American Family Physician*. 2003 Oct 1;68(7):1325-1332+1339.
95. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions: An evaluation of 273 consecutive reactions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2003 Mar 1;127(3):316–20.
96. Roth VR, Kuehnert MJ, Haley NR, Gregory KR, Schreiber GB, Arduino MJ, et al. Evaluation of a reporting system for bacterial contamination of blood components in the United States. *Transfusion*. 2001;41(12):1486–92.

97. Kopko PM, Holland P v. Mechanisms of severe transfusion reactions. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2001 Jun;8(3):278–81.
98. Simon TL, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG, Solheim BG, Petrides Marian. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. Wiley; 2011. 2240.
99. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. Vol. 163, *British Journal of Haematology*. 2013. p. 303–14.
100. Kalra A, Palaniswamy C, Patel R, Kalra A, Selvaraj DR. Acute hypotensive transfusion reaction with concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitors: A case report and review of the literature. Vol. 19, *American Journal of Therapeutics*. 2012.
101. Hume HA, Popovsky MA, Benson K, Glassman AB, Hines D, Oberman HA, et al. Hypotensive reactions: a previously uncharacterized complication of platelet transfusion? *Transfusion*. 1996 Oct;36(10):904–9.
102. Mair B, Leparc GF. Hypotensive reactions associated with platelet transfusions and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Vox sanguinis*. 1998;74(1):27–30.
103. Utoh J, Harasaki H. Damage to erythrocytes from long-term heat stress. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1992 Jan;82(1):9–11.
104. Dubey A, Verma A, Sonker A, Sachan D, Chaudhary R. Transfusion medicine illustrated. Sudden increased incidence of transfusion reactions reported from a ward: root cause analysis. *Transfusion*. 2009 Mar;49(3):409–10.
105. Baz EMK, Kanazi GE, Mahfouz RAR, Obeid MY. An unusual case of hyperkalaemia-induced cardiac arrest in a paediatric patient during transfusion of a “fresh” 6-day-old blood unit. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2002 Dec;12(6):383–6.
106. Horsey PJ. Hyperkalaemia associated with transfusion of plasma reduced blood. *Anaesthesia*. 2000 Mar;55(3):294–5.
107. Hall TL, Barnes A, Miller JR, Bethencourt DM, Nestor L. Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels. *Transfusion*. 1993 Jul;33(7):606–9.
108. Carvalho B, Quiney NF. “Near-miss” hyperkalaemic cardiac arrest associated with rapid blood transfusion. *Anaesthesia*. 1999 Nov;54(11):1094–6.
109. Brown KA, Bissonnette B, MacDonald M, Poon AO. Hyperkalaemia during massive blood transfusion in paediatric craniofacial surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1990 May;37(4 Pt 1):401–8.

110. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine.
111. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJK. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. Vol. 106, Anesthesiology. 2007. p. 164–77.
112. Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, Winters JL, Moore SB. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. Transfusion. 1999;39(10):1097–103.
113. Brand A. Immunological complications of blood transfusions. Presse medicale (Paris, France : 1983).;45(7-8 Pt 2):e313-24.
114. Darabi K, Dzik S. Hyperhemolysis syndrome in anemia of chronic disease. Transfusion. 2005 Dec;45(12):1930–3.
115. Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, Yahagi Y, et al. Characterization of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion-associated graft-versus-host disease: Fas-mediated killing by CD4+ and CD8+ cytotoxic T-cell clones and tumor necrosis factor beta production by CD4+ T-cell clones. Blood. 1997 Feb 15;89(4):1440–5.
116. McCrae KR, Herman JH. Posttransfusion purpura: two unusual cases and a literature review. American journal of hematology. 1996 Jul;52(3):205–11.
117. Mueller-Eckhardt C. Post-transfusion purpura. British journal of haematology. 1986 Nov;64(3):419–24.
118. Blajchman MA. Immunomodulatory Effects of Allogeneic Blood Transfusions: Clinical Manifestations and Mechanisms. Vox Sanguinis. 1998 Jun;74(S2):315–9.
119. Bordin JO, Blajchman MA. Immunosuppressive effects of allogeneic blood transfusions: implications for the patient with a malignancy. Hematol Oncol Clin North Am. 1995 Feb;9 (1):205-18.
120. Blajchman MA, Bordin JO. Mechanisms of transfusion-associated immunosuppression. Current opinion in hematology. 1994 Nov;1(6):457–61.
121. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. Vol. 84, Blood. 1994. p. 1703–21.
122. Pandey P, Chaudhary R, Aggarwal A, Kumar R, et al. Transfusion-associated immunomodulation: Quantitative changes in cytokines as a measure of immune responsiveness after one time blood transfusion in neurosurgery patients. Asian Journal of Transfusion Science. 2010 Jul 1;4(2):78–85.
123. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: Fact or fiction? Vol. 97, Blood. 2001. p. 1180–95.

124. Blajchman MA. Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infection: do we have the answers yet? Vol. 37, Transfusion. 1997. p. 121–5.
125. Vamvakas EC, Blajchman MA. A proposal for an individual patient data based meta-analysis of randomized controlled trials of allogeneic transfusion and postoperative bacterial infection. Transfusion Medicine Reviews. 1997;11(3):180–94.
126. Brecher ME, Hay SN. Bacterial contamination of blood components. Vol. 18, Clinical Microbiology Reviews. 2005. p. 195–204.
127. Hendrickson JE, Tormey CA. Transfusion Medicine. Elsevier Health Sciences; 2016. 209.
128. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. The oncologist. 2009;14 Suppl 1:43–56.
129. Watkins T, Surowiecka MK, McCullough J. Transfusion Indications for Patients With Cancer. Cancer Control. 2015;22(1):38–46.
130. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Vol. 42, Transfusion. 2002. p. 1398–413.
131. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age Including Seer Incidence And Survival: 1975-2000.
132. Cancer Facts & Figures 2013 | American Cancer Society 18.
133. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: Results of a large, international survey. In: Medical and Pediatric Oncology. 2002. p. 448–50.
134. Ruggiero A, Riccardi R. Interventions for anemia in pediatric cancer patients. In: Medical and Pediatric Oncology. 2002. p. 451–4.
135. DeZern AE, Williams K, Zahurak M, Hand W, Stephens RS, King KE, et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. Transfusion. 2016 Jul 1;56(7):1750–7.
136. Marec-Berard P, Blay JY, Schell M, Buclon M, Demaret C, Ray-Coquard I. Risk model predictive of severe anemia requiring RBC transfusion after chemotherapy in pediatric solid tumor patients. Journal of Clinical Oncology. 2003 Nov 15;21(22):4235–8.
137. Wong ECC, Perez-Albuern E, Moscow JA, Luban NLC. Transfusion management strategies: A survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. Pediatric Blood & Cancer 2005 Feb;44(2):119–27.
138. Laverdière C, Gauvin F, Hébert PC, Infante-Rivard C, Hume H, Toledano BJ, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists*. Pediatric Critical Care Medicine. 2002 Oct;3(4):335–40.

139. Gauvin F, Lacroix J, Robillard P, Lapointe H, Hume H. Acute transfusion reactions in the pediatric intensive care unit. *Transfusion*. 2006 Nov;46(11):1899–908.
140. Williams DA, Bennett C, Bertuch A, Bessler M, et al. Diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia (AAA): An initial survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium (NAPAAC). *Pediatric Blood and Cancer*. 2014;61(5):869–74.
141. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Hematology: Basic Principles and Practice. Elsevier Inc.; 2017. 1–2374.
142. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1997 Dec 25;337(26):1870–5.
143. Rebulla P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfusion Clinique et Biologique*;8(3):249–54.
144. Josephson CD, Granger S, Assmann SF, Castillejo MI, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood*. 2012 Jul 26;120(4):748–60.
145. American Association of Blood Banks. Standards Program Committee. Standards for blood banks and transfusion services. 124.
146. Lightdale JR, Randolph AG, Tran CM, Jiang H, et al. Impact of a Conservative Red Blood Cell Transfusion Strategy in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012 May;18(5):813–7.
147. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, et al. Therapeutic platelet transfusion versus Routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: An open-label, multicentre, randomised study. *The Lancet*. 2012;380(9850):1309–16.
148. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1771–80.
149. Bercovitz RS, Quinones RR. A survey of transfusion practices in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. Vol. 35, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2013.
150. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for

- pediatric critical illness. Vol. 57, Transfusion. Blackwell Publishing Inc.; 2017.p.195–206.
151. Hashimoto MN, Kimura EYS, Yamamoto M, Bordin JO. Expression of Fas and Fas ligand on spleen T cells of experimental animals after unmodified or leukoreduced allogeneic blood transfusions. Transfusion [Internet]. 2004 Feb;44(2):158–63.
 152. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, McNicol A, Pozzetto B, Hamzeh-Cognasse H, et al. The inflammatory role of platelets via their TLRs and Siglec receptors.Vol. 6, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2015.
 153. Stolla M, Refaai MA, Heal JM, Spinelli SL, Garraud O, Phipps RP, et al. Platelet transfusion - The new immunology of an old therapy. Vol. 6, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2015.
 154. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. Vol. 312, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2014. p. 1033–48.
 155. Perk Begüm Atasay Doç Merih Çetinkaya Y. Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi Önerisi 2016 Türk Neonatoloji Derneği.
 156. Doctor A, Cholette JM, Remy KE, Argent A, Carson JL, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC Transfusion in General Critically Ill Children Based on Hemoglobin and/or Physiologic Thresholds From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. Pediatric Critical Care Medicine. 2018 Sep;19(9):S98–113.
 157. Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, Henrichs KF, Wang H, Powers KS, et al. Outcomes Using a Conservative Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy in Infants Requiring Cardiac Operation. The Annals of Thoracic Surgery. 2017;103:206–14.
 158. Bolcato M, Russo M, Trentino K, Isbister J, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. Transfusion and Apheresis Science. Elsevier Ltd; 2020. p. 102779.
 159. Isbister J, Semmens JB, Lawrence-Brown M, Waters JH, Potter PS, Martyn V. Contents) Why Should Health Professionals Be Concerned About Blood Management And Blood Conservation?) The Use Of Autologous Blood In The Surgical Setting: Intraoperative Blood Salvage Should Be Used Where Possible.) Optimisation Of Perioperative Autotransfusion) Inter-Relationship Of Iron And Blood Loss. 2005.

160. Murphy MF, Goodnough LT. The scientific basis for patient blood management. Vol. 22, *Transfusion Clinique et Biologique*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 90–6.
161. Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, Masiello F, Pati I, Candura F, et al. Patient Blood Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2019;17:191–6.
162. Franchini M, Muñoz M. Editorial Towards the implementation of patient blood management across Europe. *Blood Transfus.* 2017;15:292–5.
163. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017 Feb 1;72(2):233–47.
164. Guerra R, Velati C, Liumbruno GM, Grazzini G. Patient Blood Management in Italy. Vol. 14, *Blood Transfusion*. SIMTI Servizi Srl; 2016. p. 1–2.
165. Patient Blood Management Project, <https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr/#>
166. Abdel-Razeq H, Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020 Jan 1;145:102837.
167. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2007 Feb ;64(3_Supplement_2):S5–13.
168. Sloan SR, Parker RI. Current Status of Platelet Transfusion in Pediatric Patients. *Transfusion Medicine Reviews.* 2016 Oct 1 ;30(4):230–4.
169. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NLC. Blood transfusions in children: A multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion.* 2008 Jan;48(1):73–80.
170. Nester T. Leukoreduction of Blood Products. In: *Transfusion Medicine and Hemostasis*. Elsevier; 2019. p. 267–70.
171. Pre-Storage Leukocyte Reduction of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion | FDA <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pre-storage-leukocyte-reduction-whole-blood-and-blood-components-intended-transfusion>
172. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N. Transfusion immunomodulation - the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2013 Jan;50(1):61–8.

173. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Jan 20;36(3):283–99.
174. Org® WR, Lockwood W. Blood Transfusions.
175. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2017 Sep 1;29(3):271–90.
176. New H v., Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *British Journal of Haematology*. 2016 Dec 1;175(5):784–828.
177. New H v., Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *British Journal of Haematology*. 2016 Dec 1;175(5):784–828.
178. Robitaille N, Lacroix J, Alexandrov L, Clayton L, Cortier M, Schultz KR, et al. Excess of Veno-Occlusive Disease in a Randomized Clinical Trial on a Higher Trigger for Red Blood Cell Transfusion after Bone Marrow Transplantation: A Canadian Blood and Marrow Transplant Group Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013 Mar;19(3):468–73.
179. Patel RM, Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: Current concepts and controversies. Vol. 26, *Current Opinion in Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 466–72.
180. Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, Rebullia P, Pavenski K, Vassallo R, et al. Guidance on Platelet Transfusion for Patients With Hypoproliferative Thrombocytopenia. Vol. 29, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2015. p. 3–13.
181. Akkök ÇA, Seghatchian J. Pediatric red cell and platelet transfusions. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018 Jun 1;57(3):358–62.
182. Nellis ME, Goel R, Karam O, Cushing MM, Davis PJ, Steiner ME, et al. International Study of the Epidemiology of Platelet Transfusions in Critically Ill Children with an Underlying Oncologic Diagnosis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019 Jul 1;20(7):e342–51.
183. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *Journal of the American Medical Association*. 2000 Nov 1;284(17):2222–4.

184. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000 Nov 15;96(10):3381–4.
185. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the American Medical Association*. 2002 Oct 23;288(16):2001–7.
186. Shaikh F, Voicu L, Tole S, To T, Doria AS, Sung L, et al. The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Cancer*. 2014;50(8):1482–9.
187. Silva C, Cancela P, Murao M, Borato Viana M. Original Article 436 *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):436–77.
188. Tsuda K, Morita T, Tsubokura M, Matsumura T, Kami M. Therapeutic platelet transfusion for hypoproliferative thrombocytopenia. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9868):723–4.
189. Granfortuna J, Shoffner K, DePasquale SE, Badre S, Bohac C, de Oliveira Brandao C. Transfusion practice patterns in patients with anemia receiving myelosuppressive chemotherapy for nonmyeloid cancer: results from a prospective observational study. *Supportive Care in Cancer*. 2018 Jun 1;26(6):2031–8.
190. Atzil S, Arad M, Glasner A, Abiri N, Avraham R, Greenfeld K, et al. Blood transfusion promotes cancer progression: A critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology*. 2008 Dec 1;109(6):989–97.
191. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion*. 2017 Jan 2;57(1):195–206.
192. Alkayed K, Hmood A al, Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Research*. 2013;48(2):133–8.
193. Roubinian NH, Murphy EL, Swain BE, Gardner MN, Liu V, Escobar GJ. Predicting red blood cell transfusion in hospitalized patients: role of hemoglobin level, comorbidities, and illness severity. *Vol. 14*. 2014
194. Macdonald G. Influence of Anaemia in Patients with Head and Neck Cancer Receiving Adjuvant Postoperative Radiotherapy in the Grampian Region. *Clinical Oncology*. 2004 Feb;16(1):63–70.

195. Serkies K, Badzio A, Jassem J. Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy. *Acta Oncologica*. 2006 Jan 8;45(6):695–701.
196. Bhide SA, Ahmed M, Rengarajan V, Powell C, Miah A, Newbold K, et al. Anemia During Sequential Induction Chemotherapy and Chemoradiation for Head and Neck Cancer: The Impact of Blood Transfusion on Treatment Outcome. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2009 Feb 1;73(2):391–8.
197. Paananen P, Arola MO, Pelliniemi TT, Salmi TT, Lähteenmäki PM. Evaluation of the effects of different transfusion trigger levels during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2009 Oct;31(10):745–9.
198. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015 Mar 24;350 (mar24 9):h1354–h1354.
199. Hoque E, Karim S, Hoque M, Hoque AN, Elahi I. Management of Anemia in Cancer Patients. *Anwer Khan Modern Medical College Journal*. 2020 Feb 27;11(1):66–72.
200. Meckler G, Lindemulder S. Fever and Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer. Vol. 27, *Emergency Medicine Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2009. p. 525–44.
201. Nellis ME, Goel R, Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients. Vol. 33, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 903–13.
202. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42(7):812–8.
203. Kneyber MCJ, Hersi MI, Twisk JWR, Markhorst DG, Plötz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Medicine*. 2007 Aug;33(8):1414–22.
204. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008 Jul 1;178(1):26–33.
205. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Reviews*. 2007 Nov;21(6):327–48.

206. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Almaguer D. Is the number of blood products transfused associated with lower survival in children with acute lymphoblastic leukemia? *Pediatric Blood and Cancer*. 2011 Aug;57(2):217–23.
207. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and the immune system: a paradigm shift in progress? *Transfusion*. 2003 Feb 28;35(10):879–83.
208. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: A continued reason for concern. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):344–54.
209. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Jan 25 ;2017(12).
210. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfusion Medicine Reviews*. 2011 Apr;25(2):89–101.
211. İlişkili İmmünmodülasyon T, Haldun Bal S, Barbaros Oral H. Derleme / Review Transfusion-Related Immunomodulation. *Turkish Journal of Immunology*. 2016;4(3):37–46.
212. Vossoughi S, Perez G, Whitaker BI, Fung MK, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion*. 2018 Jan 1;58(1):60–9.
213. Steinsvåg CT, Espinosa A, Flesland Ø. Eight years with haemovigilance in Norway. What have we learnt? *Transfusion and Apheresis Science*. 2013 Dec;49(3):548–52.

8.EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr.Özlem Tüfekçi

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4055-G0A
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Hematoloji ve Onkoloji Hastalarında Eritrosin ve Trombosit Transfüzyonu Uygulamaları ve Klinik Gidişe Etkisinin Araştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Özlem Tüfekçi Çocuk Hematoloji B.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/14-22	Tarih:07.06.2018
	Doç.Dr.Özlem Tüfekçi'nin sorumlusu olduğu "Pediyatrik Hematoloji ve Onkoloji Hastalarında Eritrosin ve Trombosit Transfüzyonu Uygulamaları ve Klinik Gidiş Etkisinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Arslan</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOŞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>MAS</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Ayşe</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Müge</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Bilge Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Abacı</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Arıcı</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Beke</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	<i>Yasemin</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Ahmet Can</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	<i>Erhan</i>

Ek 2: Hasta Veri Formu

Pediyatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında eritrosit ve trombosit transfüzyonu uygulamaları ve klinik gidiş etkişinin araştırılması

Veri Toplama Formu

1. Hasta numarası:
2. Hasta adı, soyadı:
3. Hastanın TC kimlik numarası:
4. Merkezimize başvuru tarihi:
5. Tanı yaşı:
6. Tanı tarihi: ... /... /....
7. Cinsiyeti:
 - ☐ Erkek
 - ☐ Kadın
8. Tanı (Alt tipleri de belirtilerek):
 - ☐ 1.ALL
 - ☐ 2.AML
 - ☐ 3.Hodgkin lenfoma
 - ☐ 4.Non-hodgkin lenfoma
 - ☐ 5.SSS tümörleri
 - ☐ 6.Nöroblastom
 - ☐ 7.Retinoblastom
 - ☐ 8.Yumuşak doku sarkomları
 - ☐ 9.Germ hücreli tümörler
 - ☐ 10.Hepatik tümörler
 - ☐ 11.Diğerleri
9. Risk grubu/Evre:
 - ☐ 1.Standart risk
 - ☐ 2.Orta risk
 - ☐ 2.Yüksek risk
 - ☐ 3.Evre 1
 - ☐ 4.Evre 2
 - ☐ 5.Evre 3
 - ☐ 6.Evre 4
 - ☐ 7.Metastatik
 - ☐ 8.Non-metastatik

10.Lenfoma ve Solid tümörler için kemik iliği tutulumu ;

☐ 1.Var

☐ 2.Yok

11.Ek hastalık varlığı:

12.Hastanın başvurusunda;

☐ 1.Hemoglobin değeri:

☐ 2.Trombosit değeri:

13.Antikanser tedavi başlangıç zamanı (Kemoterapi, radyoterapi veya cerrahiden herhangi birinin ilk uygulandığı tarih):

Kemoterapi başlangıç tarihi:

Radyoterapi başlangıç tarihi:

Cerrahi tarihi:

14.Tedavide yer alan antikanser ilaçlar:

☐ 1.Kortikosteroidler

☐ 2.Alkilleyiciler

☐ 3.Antimetabolitler

☐ 4.Topoizomeraz inhibitörleri

☐ 5.Tubulin bağlayıcılar

☐ 6.Diğerleri:

15.Radyoterapi aldı mı?

☐ 1.Evet

☐ 2.Hayır

16.Radyoterapi aldıysa süresi:

17.Radyoterapi aldıysa dozu:

☐ 1.<20 Gy

☐ 2.>20 Gy

18.Radyoterapi uygulama alanı:

☐ 1.Baş-boyun

☐ 2.Diğer bölgeler:

19.Planlanmış olan tedavi süresi:

20. Tedavi son durum:

☐ Tedavi sona erdi ise son tedavi tarihi: .../.../...

☐ İdame tedavide ise idame başlangıç tarihi: .../.../...

☐ Relaps tedavisi

21.Relaps :

☐ Evet

☐ Hayır

22.Relaps tarihi :/..../....

23.Febril nötropeni ya da diğer enfeksiyon epizodu sayısı:

24.Transfüzyonun ilk ve son uygulandığı tarih:

☐ 1.Eritrosit süspansiyonu:

☐ 2.Trombosit süspansiyonu:

25.Uygulanmış olan toplam transfüzyon sayısı :

☐ 1.Eritrosit süspansiyonu:

☐ 2.Trombosit süspansiyonu:

26.Transfüzyon öncesi ortalama/ortanca :

☐ 1.Hemoglobin değeri:

☐ 2.Trombosit değeri:

27.Transfüzyon ilişkili komplikasyon gelişti mi?

☐ 1.Evet

☐ 2.Hayır

28.Transfüzyon ilişkili komplikasyon geliştirse :

(hangisi/hangileri ve kaç kez geliştiği)

☐ İmmun hemolitik transfüzyon reaksiyonu

☐ Non-immun hemolitik transfüzyon reaksiyonu

☐ Febril non-hemolitik reaksiyon

☐ Alerjik reaksiyon: 1.Hafif 2.Orta-Ağır

☐ TACO

☐ TRALI

☐ Transfüzyon ilişkili dispne

☐ Posttransfüzyon purpura

☐ Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı

☐ Bakteriyel kontaminasyon

☐ Hipotansiyon

☐ Hipotermi

☐ Metabolik anormallikler (Hiperkalemi, hipokalsemi, hipoglisemi)

29.Yaşam durumu

- ☐ Öldü ise ölüm tarihi: ... / ... / ...
- ☐ Ölüm nedeni:
 - ☐ 1.Hastalık
 - ☐ 2.Komplikasyon
 - ☐ 3.Diğer nedenler
- ☐ Yaşıyor

30.Son izlem tarihi: ... / ... /

- ☐ 1.Hastalıksız izlem
- ☐ 2.Hastalıklı izlem
- ☐ 3.Hastalıksız terk
- ☐ 4.Hastalıklı terk
- ☐ 5.Hastalıklı eksitus
- ☐ 6.Hastalıksız eksitus
- ☐ 7.Remisyonunda eksitus
- ☐ 8.Başka merkeze gitti