

İÇİNDEKİLER

Transfüzyonda Mikrobiyolojik Tarama Testleri

Dr. Yasemin Heper

2

SSK Buca Hastanesi Kan Merkezi



7

Talasemide Alloantikor ve Otoantikor Varlığında Hasta Yönetimi

Prof. Dr. Duran Canatan

9

Febril Nötropeni ve Kan Bankacılığı

Prof. Dr. Mahmut Bayık

15

Sevgili Kan Bankacılar,

Bu sayımızda ağırlığı kan bankacılığı ile ilgili eğitici yazılara ağırlık verdik. Özellikle bu alanda enfeksiyonların önemi tartışılmaz bir boyutta artıyor.

Damla'nın 69. sayısında transfüzyonla bulaşan enfeksiyon etkenleri Türk Kan Vakfı ve Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği üyeleri olan Prof. Dr. Okan Töre, Uzm. Dr. Ramazan Uluhan, Uzm. Dr. Esra Karakoç, Uzm. Dr. Hüsnü Altunay ve Yrd. Doç. Dr. N. Banu Kılıç'ın hazırladığı **"Türkiye'de Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyon Sorunu"** başlıklı geniş bir yazıda irdelenmişti. Bu sayımızda da enfeksiyona neden olan etkenlerin mikrobiyolojik tarama testlerini Uludağ Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim dalında görev yapan ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi Sorumlusu olan Dr. Yasemin Heper' in kalemile **"Transfüzyonda Mikrobiyolojik Tarama Testleri"** başlığı ile veriyoruz.

1991 yılında A tipi kan merkezi özelliğine ulaşan ve kendisinden yılda yaklaşık 20. 000 ünite kan ve kan bileşeni talep edilen bir merkez özelliğinde olan SSK Buca Kan Merkezi' nin tanıtımını yapan bir yazımız bu sayıda sizlere sunulmaktadır.

"Talasemide Alloantikor ve Otoantikor Varlığında Hasta Yönetimi" yazısını Prof. Dr. Duran Canatan'ın; **"Febril Nötropeni ve Kan Bankacılığı"** yazısını ise Prof.Dr. Mahmut Bayık' ın kaleminden veriyoruz.

Hepiniz sağlıklı kalın, sağlıklı görüşmek üzere.

Dr. Ramazan ULUHAN

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği
II. Başkanı

Transfüzyonda Mikrobiyolojik Tarama Testleri

► Dr. Yasemin Heper*

ÖZET

Transfüzyon ile çok sayıda enfeksiyonun bulaştığı bilinmekle birlikte, transfüzyon öncesinde tümünün taranması mümkün olmadığı gibi, hiçbir tarama testi ile bulaş riski sıfırlanamamıştır. Gerek taranan enfeksiyonlar, gerekse kullanılan test yöntemleri epidemiyolojik özellikler ve gelişmişlik düzeyi ile ilgili olarak ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Tarama testlerine rağmen transfüzyon ile enfeksiyon bulaşma riski, enfeksiyonun epidemiyolojik özellikleri ve kullanılan tarama testinin özelliklerine göre değişmektedir. Ülkemizde kan bankalarında çalışılması zorunlu olan tarama testleri Hepatit B için HBsAg, Hepatit C için anti-HCV, HIV için anti-HIV I / II ve sifilis için RPR veya VDRL'dir. Ek olarak, yalnızca acil durumlarda olmak üzere, test yapmadan kanın verilmesini önlemek amacıyla hızlı tanı testlerinin kullanılması önerilmektedir. Sadece hızlı tanı testlerinin değil, kullanılmakta olan ELISA testlerinin de duyarlılıkları değişiklik göstermektedir. Mümkün olduğu kadar çok enfeksiyonu önlemek için yüksek duyarlılıkta testlerin kullanılması önemlidir. Tarama duyarlılığını arttırmak ve serokonversiyonun henüz oluşmadığı pencere dönemindeki enfeksiyonları yakalayabilmek amacıyla geliştirilmiş olan nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) gelişmiş ülkelerde 1999'dan itibaren hızla tarama testi olarak kan bankası rutinine girmiştir. NAT'ın rutine sokulmasına karar verilmesinde transfüzyon ile enfeksiyon bulaş riskinin ne olduğu, NAT ile bunun ne kadar aşağı çekilebileceği ve maliyet-yararlılık değerlendirmeleri önem taşımaktadır. Ülkemizde NAT gibi yüksek maliyetli bir teknolojinin kan bankacılığına girmesinin tartışılabilmesi için, bu verilerin ortaya konabileceği düzenlemelere ve çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Transfüzyon, donör tarama testleri, NAT

MICROBIOLOGICAL SCREENING TESTS IN TRANSFUSION

SUMMARY

Despite it is well known that a lot of infections are transfusion transmissible, screening all of them, or prevent the transmission completely of any screened infection is not possible. The infections which are screened and the tests which are used, may differ between countries. Test sensitivities

and prevalences effects the risk of transfusion associated transmission of the screened infection. The mandatory screening tests in our blood banks are HBsAg, anti-HCV, anti-HIV I / II and RPR/VDRL. Rapid tests are recommended only for emergency situations to prevent the use of unscreened blood. Test sensitivities of rapid tests and also ELISA tests may differ. To prevent transfusion transmissible infections as possible, it is important to use tests with high sensitivities. To improve the screening sensitivity and prevent the transmissions due to the window period, nucleic acid amplification tests (NAT) are today widely in use as screening tests in many countries. To make a decision about NAT, it is important to know the estimated or calculated risks for transfusion transmissible infections, the yield of NAT and the cost-effectivity. To discuss NAT for Turkey, studies in this area are needed.

Keywords: Transfusion, donor screening tests, NAT

Transfüzyonun farklı türde komplikasyona yol açabileceği, buna rağmen tümüne yakınının uygun önlemler alındığında önlenabilir ya da tedavi edilebilir olduğu bilinmektedir. Ancak tüm gelişmelere rağmen transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlar halen transfüzyon alanında en önemli gündemi oluşturmaya devam etmektedir.

Transfüzyon ve Enfeksiyon:

Transfüzyon ile sifiliz, sıtma ve hepatitlerin bulaşabileceği transfüzyon uygulamalarının yaygınlaştığı ilk yıllardan beri fark edilmiş ve tarama testleri uygulamaya konmuş olsa da, transfüzyona bakışı etkileyen en önemli olay, HIV'in transfüzyonla bulaştığının anlaşılması ve HIV taramasının rutin donör tarama testi olarak uygulanmaya başlamasındaki gecikmenin nelere mal olduğunun ortaya konması olmuştur (30). Bu durum dikkatleri transfüzyon ile bulaşabilecek diğer enfeksiyonlara da çekmiş ve kamuoyunun da bu konuda duyarlanmasına yol açmıştır.

Viral, bakteriyel, paraziter ve fungal çok sayıda enfeksiyonun transfüzyon ile bulaştığı bilinmektedir. Tüm hepatitler, HIV, CMV, EBV, Herpes virüsler, Parvovirüs B19, HTLV I-II, sıtma, sifiliz, Chagas hastalığı, Bruselloz, nonspesifik bazı bakteriler bunlardan sadece birkaçıdır. Yeni tanımlanan ya da yeniden önem kazanan bazı etkenlerin transfüzyon açısından önemi takip edilmekte ve tartışılmaktadır (3,11). Amerika Birleşik Devletleri'ne yeni giren Batı Nil virüsünün transfüzyon ile bulaşmış olduğu olguların saptanması ve hızla alınan önlemler örnek olarak verilebilir (17). Transfüzyon ile bulaşmış varyant Creutzfeld-

Jacobs olgularının bildirilmesi, prionların da bulaşabileceğini ortaya koymuştur (3)

Transfüzyon ile Enfeksiyon Bulaşını Önlemeye Yönelik Uygulamalar:

Transfüzyon ile enfeksiyon bulaşının önlenmesine yönelik yapılanlar iki aşama şeklinde değerlendirilebilir:

1-İlk aşamada donör adayları enfeksiyon bulaştırma riski açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanır ve risk taşıyan donörler elenir.

2- İlk aşamayı geçen donörlerin transfüzyon ile bulaşabilecek etkenler açısından mikrobiyolojik tarama testleri ile taranması ve sadece negatif bulunan kan komponentlerinin kullanıma sunulmasıdır.

Tarama Testlerine Genel Bakış

Transfüzyonla bulaşan çok sayıda enfeksiyon olduğu bilinmekle birlikte donörlerde bunların tümünün taranması pratik olarak mümkün değildir. Hangi testin uygulamaya konulacağına karar vermek de kolay değildir. Görülmüştür ki bir test bir kez uygulamaya konulduğunda, gerekli olmadığı gösterilse bile kolay kolay kaldırılamamaktadır. Bu nedenle testler dikkatle seçilmelidir.

Rutinde kullanılacak donör tarama testlerinin belirlenmesinde, uluslararası normlar, enfeksiyon etkenine ait epidemiyolojik veriler ve fiyat-yarar-etkinlik değerlendirmeleri ile elde edilen veriler kullanılmaktadır. Bunların yanında hastalığın önemi, tedavi edilebilirliği ve etkene yönelik, kan bankacılığı rutininde kullanılabilecek özellikte, özgül ve duyarlı testlerin olup olmadığı gibi faktörler de önem taşır. Bu nedenle tarama testlerinin seçilmesi için bazı modeller geliştirilmiştir. Hanson'un modelinde testlerin seçimine karar verme sürecinde rol oynayabilecek faktörler belirleyip puanlandırılmıştır (13). Bu modelde alıcıya ait risk faktörleri başlığı altında enfeksiyonun prevalansı, dinamikleri, hastalığın ağırlığı, yaşam kalitesi ve süresine olan etkisi, test ile riskin azaltılabilme derecesi, bilimsel temeli, hastalığın gelişme olasılığı, toplumdaki bağışıklık oranı, toplum sağlığına olan etkisi, sekonder vakaların gelişme olasılığı gibi faktörler 1'den 5'e kadar derecelendirilmiş ve ayrıca da 2 veya 3 ağırlık puanı ile puanlandırılmıştır. Her faktörün derece ve puanı çarpılarak, elde edilen puanlar toplanmaktadır. Buna göre elde edilen toplam puan 100'ün üzerinde ise incelenen riskin ciddi bir tehdit olarak ele alınması gerektiği, 75-100 arasında ise önemli olabileceği, ancak ek araştırmaların gerektiği, 75'in altında ise alıcı açısından önemsiz kabul edilebileceği belirtilmektedir. Operasyonel, yani uygulamaya yönelik faktörler de ayrı bir başlık altında değerlendirilmekte ve aynı şekilde puanlandırılmaktadır. Bu faktörlerin bazıları; testin kompleksitesi, donöre olan etkisi, yasal faktörler, toplumun/kamuoyunun tepkisi, testin pozitif prediktif değeri ve test maliyeti şeklinde özetlenebilir. Donöre ait ve uygulamaya ait faktörlerden elde edilen puanlar birbirine

bölünerek, hangisinin daha ağırlıklı olduğu da değerlendirilmektedir.

Tarama testi olarak seçilecek test, topluma göre değişebilir. Bir laboratuvar testi için özgüllük ve duyarlılık genelde sabit bir değer iken prediktif değer o enfeksiyonun toplumdaki prevalansına göre değişir. Bir etken için kullanılan kit ne kadar duyarlı olursa olsun, etkenin o toplumda prevalansı düşükse, pozitif prediktif değer, yani çıkan reaktif sonucun gerçek bir enfeksiyonu gösterme olasılığı da o kadar düşüktür. Reaktif sonuçların standart bir algoritma içerisinde doğrulanması gerekir. Elde edilen yanlış reaktif sonuçlar gereksiz ürün imhaları, donör kaybı ve bunların getireceği mali ve psikolojik yükler gibi olumsuzluklara yol açar.

Uygun donör seçimine ve duyarlı tarama testlerine rağmen, taranan etkenin taranmış kanla bulaşma riski sıfırlanamamıştır. ABD'de 10 yıl önce, tarama testlerine rağmen HIV için bu risk 1/500.000, HTLV için 1/641.000, HCV için 1/103.000 ve HBV için 1/63.000 olarak hesaplanmıştır (32). Tahmin edileceği gibi transfüzyonla bulaş riski, donör popülasyonunun özellikleri, etkenin prevalansı ve tarama testi olarak kullanılan yöntemin duyarlılığına bağlı olarak ülkeden ülkeye, hatta bölgeden bölgeye değişiklik gösterir.

Tarama Testlerinin Yapılmış Olmasına Rağmen Bulaş Olabilmesinin Nedenleri Şöyle Sıralanabilir:

- 1- Donörün pencere döneminde olması (en önemli neden)
- 2- Kullanılan yöntemin duyarlılığı
- 3- Duyarlılık sınırlarının altında viral yük
- 4- Mutant etkenler
- 5- Testin yakalayamadığı serotipler
- 6- Laboratuvar hataları

Transfüzyon ile bulaş riskini minimize etmek için pencere dönemini mümkün olduğu kadar kısaltan, yüksek duyarlılıkta testler geliştirme ve kan bankalarında rutin tarama testi olarak kullanılacak kadar pratik ve ucuz hale getirme çalışmaları sürmektedir.

Mikrobiyolojik tarama testleri olarak kullanılan farklı türde testler vardır. Bunlar duyarlılıklarına göre sıralanacak olursa, genel olarak hızlı testler, çeşitli ELİSA testleri ve kan bankacılığına yeni girmiş olan nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) olarak gruplandırılabilir. Aralarında sadece duyarlılık yönünden değil, uygulama, cihaz-ekipman gereksinimi ve maliyet yönünden önemli farklılıklar vardır. Seçilecek yöntemi etkileyen faktörlerin başında maliyet ve teknik olanaklar gelmektedir. Bu yönden ülkeler arasında, hatta aynı ülkede kan bankaları ya da bölgeler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Genel olarak bakıldığında, Dünya kan bankalarında en yaygın kullanılan test yöntemi ELİSA'dır. Ancak, başta bazı Afrika ülkeleri olmak üzere, transfüzyonla bulaşan enfeksiyon prevalanslarının çok yüksek, kaynakların ise çok kısıtlı olduğu ülkelerde duyarlılık sorunlarına rağmen, hızlı tanı testleri de kullanılabilmektedir (1, 2, 15, 19, 28).Tarama

testleri yapamayan bir kan bankasının söz konusu olmadığı gelişmiş ülkelerde en duyarlı yöntemleri seçme çabası var iken, kaynakları kısıtlı, yoksul ve gelişmekte olan ülkelerde sorunlar farklıdır. Gelişmekte olan ülkelerde transfüze edilen kanların %40'ının taranmadan verildiği ve buna bağlı olarak her yıl 8-16 milyon hepatit B, 2,3 - 4,7 milyon hepatit C ve 80-160.000 HIV enfeksiyonunun gerçekleştiği (1), Sahra altı Afrika ülkelerinde transfüze edilen kanların sadece %75'inin HIV, %50'sinin Hepatit B virüsü (HBV) ve %19'unun hepatit C virüsü (HCV) açısından tarandığı bildirilmektedir (28). Bu şartlarda kolay kullanılabilir ve ucuz hızlı tanı kitleri önem taşımaktadır. Öte yandan gelişmiş ülkelerde, yüksek maliyetine ve daha kompleks ekipman gerektirmesine rağmen NAT, Temmuz 1999'da sadece HCV için önce plazma fraksinasyon endüstrisinde zorunlu hale getirilmiş, son 5-6 yıldır da kan bankası rutininde tarama testi olarak giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (4, 14, 16, 23, 26, 27, 31, 34).

Yukarıda bahsedilenlerden anlaşılabilceği gibi, kan bankalarında gerek tarama testleri ile taranan enfeksiyonlar ve gerekse bu amaca yönelik olarak kullanılan testler ve yöntemler ülkeden ülkeye ve değişen koşullara göre de zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir.

Dünyada ve Türkiye'de Mikrobiyolojik Tarama Testleri

Transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlardan HBV, HCV ve HIV tüm ülkelerde, sifiliz ise çok sayıda ülkede taranmaktadır. Ek olarak Güney Amerika ülkelerinde Chagas hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, bazı Avrupa ülkeleri ve diğer bazı ülkelerde HTLV I/II, Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda mevsimsel olarak Batı Nil virüsü, bazı endemik ülkelerde ise sıtmanın halen taranmaya devam edilmesi farklılıklara örnek olarak verilebilir. Bazı özel olgularda, özel endikasyonlarda, rutin dışı bazı etkenler de taranabilir. Genelde tüm ülkelerde taranması tartışmalı olan iki enfeksiyon sıtma ve sifilizdir. Sıtma taramasında mikroskopik incelemenin zor, ELİSA'nın da duyarlılık ve maliyet sorunu olduğu hem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hem de Avrupa Konseyi kararları ile vurgulanmış ve tarama yerine endemik bölgelerde transfüzyon yapılan hastalara Klorokin ile profilaksi yapılması önerilmiştir. Sifilisin de cinsel davranışlar açısından riskli olan donörler için bir indikatör olabileceği düşüncesiyle gerek ABD, gerekse Avrupa'nın çoğu ülkesinde taranmasına devam edilmektedir. DSÖ (www.who.org) web sayfasından DSÖ önerilerine ulaşılabilceği gibi, kan bankaları için Amerikan Kan Bankaları Birliği (www.aabb.org) ile Avrupa Konseyi (www.coe.int) tarafından yayınlanan standartlardan da daha ayrıntılı bilgiler edinilebilir (38, 39).

Ülkemizde 2857 sayılı Kan Ürünleri Kanunu ile ilişkili yayınlanan yönetmelik, yönerge, genelge ve tebliğler ile Şubat 1987'de kan merkezlerinin HIV taramasına yönelik ELİSA testi yapacak şekilde donatılması, Nisan 1992'de

VDRL, HBsAg, HIV ve sıtma taramaları, Şubat 1996'da anti-HCV taranması, Ağustos 1996'da sadece acil transfüzyonlar için kan merkezlerinde hızlı tarama testlerinin bulundurulması zorunlu hale getirilmiş, Ekim 1997'de ise risk taşımayan donörlerde rutin sıtma paraziti taranması uygulamadan kaldırılmıştır. Kısacası şu anda yasal olarak ülkemizde zorunlu tarama testleri ELİSA yöntemi ile HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve RPR / VDRL ile Sifilis'e yönelik taramalardır. İlgili yasal düzenlemelere Türk Kan Vakfı'nın web sayfasından (www.kan.org.tr) toplu olarak ulaşılabilir.

Ülkemizde donörlerde pozitiflik oranının çok düşük olması ve sadece 3 günden daha taze kanlarla bulaşması söz konusu olduğu için, sifiliz tartışılmayacaktır. Hızlı tanı kitlerinin kullanımının da ELİSA çalışılmayacak kadar acil durumlar ile sınırlı olması nedeniyle, sadece hızlı tanı kitleri kullanılacak ise seçimin dikkatli yapılması gerektiği hatırlatılacaktır. Sahada kullanımda, hızlı test kitlerinin duyarlılıklarının üretici firmalar tarafından belirtilen oranların % 6,8 - 17,9 altında olduğu gösterilmiştir (15). WHO'nun hızlı tanı kitleri ile ilgili raporlarından geniş olarak yararlanılabilir (39-43). HBsAg tanı kitlerinin duyarlılıklarının diğerlerine (HIV, HCV) göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (28). Bu nokta ülkemiz açısından akılda tutulmalıdır. İyi organize olmuş ve stokları da olan bir kan merkezinde hızlı tanı kitlerine hiç gereksinim duyulmayabilir. Bu kitler asla rutin ELİSA testlerine alternatif olarak kullanılmamalıdır.

En önemli tarama testleri HBV, HCV ve HIV'e yönelik olanlardır. HBV için HBsAg çalışılmakta, bazı ülkelerde ise ek olarak anti-HBc de taranmaktadır. Anti-HBc taranması HBsAg'in saptanamadığı kronik enfektif olguları ya da akut enfeksiyonların pencere dönemini yakalamayı hedeflese de, anti-HBc pozitif olguların büyük çoğunluğunun virüs taşıması nedeniyle, gereksiz donör kaybına yol açtığı bilinmektedir (25). Bu nedenle HBV prevalansının yüksek olduğu ve anti-HBc pozitiflik oranlarının %10'u aştığı ülkelerde önerilmemektedir (23). Ülkemizde de bu oran %10'un çok üstündedir (25). Sadece yüksek duyarlılığa sahip HBsAg test kitleri kullanılarak pencere dönemi 2-9 gün kısaltılabilir (7).

HCV taraması anti-HCV ile taranarak yapılmaktadır. HCV enfeksiyonunun preserokonversiyon döneminin uzun olması kan bankacılığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu süreyi kısaltabilmek için kanda HCV antijeninin saptamaya yönelik testler geliştirilmiş ve donör popülasyonlarında denenmeye başlanmıştır (8, 22, 29, 36).

HIV taramasında anti-HIV antikorları ve ek olarak bazı ülkelerde / merkezlerde serokonversiyon öncesi olguları yakalamak amacıyla p24 antijeni de aranmaktadır. Özellikle HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önem taşısa da, testin getirdiği ek maliyetin ihmal edilebilir düzeylere inmesi, bu konuda ilk yıllarda yapılan yoğun maliyet-etkinlik tartışmalarının önemini azaltmıştır. Ülkemizde donör popülasyonunda gerçek HIV pozitiflik oranları son derece

düşük olsa da anti-HIV yanında p24 de çalışan kan merkezlerimiz giderek artmaktadır.

ELISA sistemleri arasında da duyarlılık farkları bulunmaktadır. Ayrıca her sistemin, tüm serotipleri yakalayamadığı da gösterilmiştir (20, 35). Bu nedenle ülkemizde kullanılan ve tümü dış kaynaklı olan sistemlerin ülkemizdeki tüm serotipleri yakalayıp yakalamadığının yerli serokonversiyon panelleri ile araştırılması yararlı olacaktır.

Tüm bu tarama testlerine rağmen, yukarıda belirtilen nedenlere bağlı olarak enfeksiyon bulaşı olabilmektedir. Tarama testlerine rağmen transfüzyon ile enfeksiyon bulaş riski çeşitli şekillerde hesaplanabilmektedir (6, 12). Çoğu ülke bu verilerden yararlanarak NAT'ın etkinliğini ve hangi sistemin kullanılmasının daha uygun olacağını değerlendirmektedir.

Öncelikle uzun pencere dönemi nedeniyle HCV için, kısa süre sonra da HBV ve HIV için de gündeme gelmiştir. NAT farklı sayıda örnekten oluşan havuzlarda çalışılabileceği gibi (MP-NAT), tek örnekte de çalışılabilmektedir (ID-NAT). Burada da duyarlılık farkları söz konusudur. Örneğin HCV ve HIV için MP-NAT ile bulaş riski 2 milyon üniteye 1'e indirilebilirken, ID-NAT ile 3-4 milyon üniteye 1'e indirilebilmektedir (6). HCV, HIV ve HBV'nin ayrı ayrı çalışıldığı sistemler yanında, özellikle kan bankalarında uygulama kolaylığı sağlayacağı için virüslerin 2 veya 3'ünün tek seferde, bir arada taranabileceği multiplex sistemler de geliştirilmiştir. Bu sistemlerin etkinliğinin araştırıldığı çok sayıda karşılaştırmalı çalışma mevcuttur (4, 9, 18, 21, 24, 33, 34).

NAT'ın kan bankalarında rutin kullanıma girdiği ülkelere ait yayınlanmış verilere bakıldığında gerek uygulama (MP-NAT havuz büyüklükleri, ID-NAT), gerekse taranan etkenler açısından farklılıklar olduğu görülecektir (4, 14, 16, 23, 26, 27, 31, 34). Havuzlanmış örneklerde HBV için MP-NAT'ın pencere dönemini havuz büyüklüğü ve seçilen testin duyarlılığına bağlı olarak sadece 2-3 gün daha kısalttığı, özellikle yüksek duyarlılığa sahip kitlerle HBsAg ve anti-HBc'nin birlikte taranmasına anlamlı bir üstünlük getirmediği, ancak MP yerine ID-NAT'ın HBV açısından daha etkili olabileceği bildirilmektedir (5, 7, 10). Buna dayanarak sadece HCV ve HIV için NAT kullanan ülkeler yanında Almanya, İtalya gibi bazı Avrupa ülkeleri ile daha yüksek HBV prevalansına sahip Japonya'da HBV-NAT da rutine girmiştir (4, 26). Bu alanda teknolojik gelişmelerin hızına uygun olarak, multiplex NAT kullanımı da hızla yaygınlaşmaktadır. Bu arada NAT'ın gelişmiş ülkelerde zaten oldukça düşük olan transfüzyon bulaş riskini birkaç misli daha azalttığını, ancak yine de sıfırlayamadığını belirtmek gerekir. NAT'a rağmen enfeksiyon bulaşları da bildirilmiştir.

Ülkemiz için de NAT giderek daha çok gündeme gelmektedir. Ancak NAT'ın etkinliğinin değerlendirilebilmesi için öncelikle ülkemizde transfüzyon ile enfeksiyon bulaş riskinin ne kadar olduğunun ve bunu etkileyen faktörlerin ortaya konması gerekmektedir. Çok sayıda küçük kan

merkezlerinin bulunduğu ülkemizde, kan bankaları arasında önemli teknolojik farklar bulunmaktadır. Ülke çapında kan bankalarının en azından ELISA tarama testlerini uluslararası standartlara uygun olarak çalışacak, en duyarlı ELISA kitlerini kullanacak, doğrulama testlerini yapacak, internal ve eksternal kalite kontrollerini uygulayacak şekilde organize ve standardize edilmesi ve gönüllü, düzenli donör popülasyonunun oluşturulması için gösterilecek çabaların, bu aşamada NAT'a göre çok daha maliyet-etkin olacağını söylemek yanlış olmayacaktır.

Kaynaklar

- 1- Allain JP, Owusu-Ofori: Approaches to hepatitis safety in sub-Saharan Africa. ISBT Science Series 2006; 1(1): 89-95
- 2- Allain JP, Owusu-Ofori S, Opere-Sem O: Pre-donation screening of blood donors for viral markers: providing safer and cheaper blood. Blood Banking and Transfusion Medicine 2003; 1(1)Suppl1: S141-144
- 3- Alter HJ: Emerging, re-emerging and submerging infectious threats to the blood supply. Vox Sanguinis 2004; 87(Suppl 1): S56-S61
- 4- Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G et al: Characterization of HBV DNA+ / HBsAg – blood donors in Poland identified by triplex NAT. Hepatology, 2006; 44: 1666-1674
- 5- Busch MP: Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-HBc screening of blood donors?. Transfus Clin Biol, 2004; 11: 26-32
- 6- Busch MP, Glynn SA, Stramer SL et al: A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. Transfusion, 2005; 45: 254-264
- 7- Biswas R, Tabor E, Hsia CC: Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. Transfusion, 2003; 43: 788-798
- 8- Cano H, Candela MJ, Lozano ML, Vicente V: Application of a new enzyme-linked immunosorbent assay for detection of total hepatitis C virus core antigen in blood donors. Transfus Med 2003; 13: 256-266
- 9- Candotti D, Richetin A, Cant B et al: Evaluation of a transcription-mediated amplification-based HCV and HIV-1RNA duplex assay for screening individual blood donations: a comparison with a minipool testing system. Transfusion, 2003; 43: 215-225
- 10- Comanor L, Holland P: Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas. Vox Sanguinis, 2006; 91: 1-12
- 11- Dodd R: Other emerging viral pathogens. ISBT Science Series 2006; 1(1): 257-262
- 12- Gonzales M, Regine V, Piccinini V et al: Residual risk of transfusion transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infection in Italy. Transfusion, 2005; 45: 1670-1675
- 13- Hanson M: Should we do another test? Decision making in blood banking. Clin Lab Med 1996; 16: 883-93

- 14- Heyns ADP, Swanevelde JP, Lelie PN, Crookes RL, Busch MP: The impact of individual donation NAT screening on blood safety – the South African experience. *ISBT Science Series* 2006; 1(1): 203-208
- 15- van Hoogstraten MJ, Consten ECJ, Henny ChP, Heij HA, van Lanschot JJB: Are there simple measures to reduce the risk of HIV infection through blood transfusion in a Zambian district hospital? *Trop Med Int Health*, 2000; 5(9): 668-673
- 16- Jarvis LM, Dow BC, Cleland A et al: Detection of HCV and HIV-1 antibody negative infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing. *Vox Sanguinis*, 2005; 89: 128-134
- 17- Kleinman S: West Nile virus and transfusion safety in North America: response to an emerging pathogen. *ISBT Science Series* 2006; 1(1): 251-256
- 18- Koppelman MHGM, Assal A, Chudy M et al: Multicenter performance evaluation of a transcription-mediated amplification assay for screening of human immunodeficiency virus-1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus DNA in blood donations. *Transfusion*, 2005; 45: 1258-1266
- 19- Lee HH, Allain JP: Improving blood safety in resource-poor settings. *Vox Sanguinis* 2004; 87(Suppl 2): S176-179
- 20- Lee S, Hu J, Tang S et al: Evaluation of FDA licensed HIV assays using plasma from Cameroonian blood donors. *J Med Virol*, 2006; 78: S22-S23
- 21- Lelie PN, van Drimmelen HAJ, Cuypers HTM et al: Sensitivity of HCV RNA and HIV RNA blood screening assays. *Transfusion*, 2002; 42: 527-536
- 22- Letowska M, Brojer E, Mikulska M, Gronowska A, Rosiek A: Hepatitis C core antigen in Polish blood donors. *Transfusion* 2004; 44: 1067-1071
- 23- Liu CJ, Chen DS, Chen PJ: epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. *J Clin Virol*, 2006; 36(Suppl 1): S33-S44
- 24- McCormick MK, Dockter J, Linnen JM, Kolk D, Wu Y, Giachetti C: Evaluation of a new molecular assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus DNA. *J Clin Virol*, 2006; 36: 166-176
- 25- Mısıktık R: Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi – Yayınların irdelenmesi, “Ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E: Viral Hepatit 2007, 1. baskı” s. 9-50, Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, İstanbul (2007)
- 26- Mine H, Emuro H, Miyamoto M: High throughput screening of 16 million serologically negative blood donors for hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type-1 by nucleic acid amplification testing with specific and sensitive multiplex reagent in Japan. *J Virol Methods*, 2003; 112: 145-151
- 27- Murokawa H, Yoshikawa A, Ohnuma H et al: Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing. *Vox Sanguinis* 2005; 88(1): 10-16
- 28- Owusu-Ofori S, Temple J, Sarkodie F, Anokwa M, Candotti D, Allain JP: Predonation screening of blood donors with rapid tests: implementation and efficacy of a novel approach to blood safety in resource-poor settings. *Transfusion*, 2005; 45: 133-140
- 29- Ravera G, Bottaro LC, Franceschini M et al: Reliability and diagnostic use of a test for the search of the hepatitis C Virus Ag (agHCV). *Hepatology*, 2006; 53(71): 753-756
- 30- Schmidt P: Blood and AIDS: an international political history. *ISBT Science Series* 2006; 1(1): 266-271
- 31- Soldan K, Davidson K, Dow B: Estimates of the frequency of HBV, HCV and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. *Eurosurveillance*, 2005; 10 (1-3): 17-19
- 32- Schriber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ: The risk of transfusion transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90
- 33- Stramer SL: Viral diagnostics in the arena of blood donor screening. *Vox Sanguinis* 2004; 87(Suppl 2): S180-S183
- 34- Stramer SL: Impact of NAT on serological screening of transfusion-transmitted agents. *ISBT Science Series* 2006; 1(1): 194-202
- 35- Thorstensson R, Andersson S, Lindback S et al: Evaluation of 14 commercial HIV-1 / HIV-2 antibody assays using serum panels of different geographical origin and clinical stage including a unique seroconversion panel. *J Virol Methods*, 1998; 70: 139-151
- 36- Valcavi P, Medici MC, Casula F et al: Evaluation of a total hepatitis C virus (HCV) core antigen assay for the detection of antigenemia in anti-HCV positive individuals. *J Med Virol* 2004; 73: 397-403
- 37- www.aabb.org Standards for Blood Banks and Transfusion Services. AABB, 24th Ed., 2006
- 38- www.coe.int Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Council of Europe Publishing, 9th Ed., 2003
- 39- www.who.int Guidelines for assuring the accuracy and reliability of HIV rapid testing: Applying a Quality System Approach
- 40- www.who.int HIV assays: Operational characteristics (Phase 1) Report 14, Simple/Rapid tests
- 41- www.who.int Hepatitis B surface antigen assays: Operational characteristics (Phase 1) WHO/BCT/BTS/01.4
- 42- www.who.int Hepatitis C assays: Operational characteristics (Phase 1) Report 1, January 2001. WHO/BCT/BTS/01.2
- 43- www.who.int Hepatitis C assays: Operational characteristics (Phase 1) Report 2, January 2001. WHO/BCT/BTS/01.5

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi Sorumlusu, Görükle-Bursa
yheper@uludag.edu.tr

SSK Buca Hastanesi Kan Merkezi

Kan Merkezimiz 1980 yılında SSK Buca Hastanesi bünyesinde 1 uzman hekim ve 1 hemşire ile kan istasyonu olarak çalışmalarına başlamıştır. Zaman içinde kapasite ve donanım açısından gelişerek 1983 yılında B tipi Kan Merkezi olmuş, 1991 yılından itibaren de A tipi Kan Merkezi olarak çalışmalarını sürdürmektedir.

1995 yılında hastanemiz tümüyle Bozyaka’da yeni yapılan 750 yatak kapasiteli hastaneye taşınmıştır. 1996 yılından bu yana tromboferez ünitesi de hizmet vermektedir. Hastanemizde 1996 yılında Transfüzyon Kontrol Komitesi kurulmuştur. Hastane kan politikaları ve eğitimi Kan Transfüzyon Komite kararları doğrultusunda yürütülmektedir.

Merkezimizde 1 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı, sertifikalı 2 pratisyen hekim, 11 hemşire ve 3 laboratuvar teknisyeni, 1 sekreter ve 1 personel hizmet vermektedir. Nöbet sistemiyle çalışılan merkezimizde acil ihtiyaç duyulan tromboferez ve taze kan istemleri dışında donörden kan alımı gündüz çalışma saatleri içinde yapılmaktadır.



Kan Merkezimize gelen bağışçı adaylarına önce bağışçı sorgulama formu doldurtulur. Tromboferez bağışçılarından sorgulama formuna ek olarak aydınlatılmış onam formu da alınır. Sekreteryaya kısmında gerekli kayıtlar yapıldıktan sonra görevli hekim tarafından sorgulama ve fizik muayenesi yapılan bağışçılardan uygun

bulunanların kan sayımları yapılır.

Bağış öncesi değerlendirme de uygun bulunan donörlerden ihtiyaca göre kan ya da kan ürünü (tekli, üçlü ya da dördü) alınmaktadır. Flebotomi sırasında otomatik kan alma ve çalkalama cihazları kullanılmakta ve bir eğitimli personel eşliğinde işlem gerçekleştirilmektedir. Torbalanan kan ve kan komponentleri immünohematolojik ve mikrobiyolojik tarama testleri tamamlandıktan sonra stoğa alınır. Yılda ortalama 12.000 kan ve kan ürünü elde edilmektedir.

24 saat hizmet veren merkezimizde bağışçı kabul ve muayenesi, kan sayımı, serolojik test çalışmaları, forward + reverse kan gruplaması, Rh subgrup tayini, antikor tarama ve tam kandan kan komponentleri elde edilmesi rutin olarak yapılmaktadır. Forward + reverse gruplaması, cross-match ve antikor tarama testleri jell santrifugasyon yöntemi ile, serolojik testler Axsym cihazı ile çalışılmaktadır.



Kan Merkezimizin 2007 yılı kan ve kan ürünleri dağılımı

	OCAK	ŞUBAT	MART	NİSAN
TAM KAN	167 (% 17)	85 (% 7)	162 (% 15)	100 (% 10)
ERT	565 (% 60)	769 (% 66)	739 (% 67)	665 (% 68)
TDP	565	769	739	665
TZP	224 (% 23)	325 (% 27)	207 (% 18)	210 (% 22)
AFEREZ	37	25	32	17
TOPLAM	1558	1973	1879	1657



Talasemide Alloantikor ve Otoantikor Varlığında Hasta Yönetimi

► Prof. Dr. Duran Canatan*

Eritrosit transfüzyonunda immünolojik reaksiyonlar; hemolitik transfüzyon reaksiyonları, transfüzyona bağlı hemolitik olmayan ateş reaksiyonları, allerjik transfüzyon reaksiyonları, transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı, transfüzyona bağlı akut akciğer hastalığı ve immünomodulasyondur (1).

İmmünolojik Transfüzyondan Sorumlu Faktörler:

İmmünolojik transfüzyon reaksiyonlarında sorumlu faktörler; komplement proteinleri, sitokinler, adezyon reseptörleri, HLA antijenleri ve eritrositlere karşı otoantikor ve alloantikor gelişmesidir.

Komplement proteinleri içinde en önemlisi olan C3a anafaksi ve immünsupresyona neden olur. Özellikle trombosit transfüzyonlarında torbaların biyolojik olmayan yüzeyleri ile temasından kaynaklanır.

Sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF alfa sorumludur. Değişik transfüzyon reaksiyonlarına yol açar, lökositlerden kaynaklanır. Lökositlerin depo öncesi uzaklaştırılması ile bu sorunlar minimal düzeye düşer.

Adezyon reseptörlerinden selektinler, integrinler ve immünglobulin benzeri supergen ailesi sorumludur. HLA antijenleri içinde alloimmünizasyona yol açan Class-I MHC antijenleri sorumludur.

Eritrositlere karşı gelişen otoantikorlar ve alloantikorlar transfüzyonda önemli sorun oluşturur. Klinik olarak önemli olan alloantikorlar ve otoantikorlar akut ve gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına yol açmaktadır (2,3).

Eritrosit Alloimmünizasyonu:

Alloimmünizasyon kompleks bir olaydır. Verici ve alıcı arasında eritrosit antijen farklılığı, alıcının immün durumu, alıcının immün sistemi, antijenlerin özelliği, allojenik transfüzyonunun immünomodülör etkileri en önemli etkenlerdir.

1. Alıcı ve verici antijenleri arasında homojenite olduğu zaman alloimmünizasyon riski yüksek değildir. Örneğin; İtalya ve Yunanistan'da verici ve alıcı antijenleri arasında homojenite olduğu için talasemili hastalarda alloimmünizasyon sıklığı %5-10 arasında değişmektedir. ABD'de yaşayan Asya kökenli talasemili hastalar ile vericilerin antijenleri arasında homojenite olmadığı için bu hastalarda alloimmünizasyon oranı %20.8 bulunmuştur (4,

5, 6).

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada Türk toplumundaki eritrosit antijenleri ile talasemili hastalardaki antijen sıklığı benzerlik göstermiş, K antijen sıklığı her iki grupta %5 bulunmuştur (7, 8). Bu nedenle multipl transfüzyon alan talasemili hastalarımızda alloimmünizasyon sıklığı %8.9 bulunmuştur (9).

2. Alıcının immün durumu antijenlere karşı olan reaksiyon açısından önemlidir. Özellikle CD4:CD8 oranının bozulması, lenfositöz olması, serum immünglobulinler, immün kompleksler ve yüzey immünglobulinleri üreten hücrelerin artması, dalak olmaması alıcının immün durumunu etkiler. Depo öncesi lökosit filtreleri kullanılması alloimmünizasyon sıklığını azaltır. Splenektominin alloimmünizasyon sıklığını üç kat artırdığı yayınlanmıştır, öncesi %12 iken sonrası %36 bulunmuştur (4, 10).

3. Alıcının transfüzyona başlama yaşı ve aldığı transfüzyon sayısı da alloimmünizasyonu etkiler. Çocuk hastalar ile erişkin hastalar arasındaki alloimmünizasyon ve otoimmünizasyon sıklığı karşılaştırılmış, çocuklarda transfüzyon azlığına bağlı olarak alloimmünizasyon %29, otoimmünizasyon %8 iken, erişkinlerde %9.7 ve %47 bulunmuştur.

78 çocuk ve 62 erişkin orak hücre anemili hastada karşılaştırma yapılmıştır. Çocuk hastalarda 1860, erişkinlerde 1379 transfüzyon yapılmış olup her hasta başına transfüzyon çocuklarda 23.8 erişkinlerde 23.3 ünite, alloimmünizasyon sıklığı çocuklarda %29, erişkinlerde %47, gecikmiş hemolitik transfüzyon sıklığı çocuklarda %9 erişkinlerde %8, hiperhemoliz yüzdesi çocuklarda %5.1 ve erişkinlerde %1.6 otoantikor sıklığı çocuklarda %8 erişkinlerde %9.7 bulunmuştur. Alloimmünizasyonun klinik sonuçlarına göre oluşan gecikmiş serolojik ve/veya hemolitik reaksiyonları önlemek için rutin antijen karşılaştırma yapmak yeterli değildir. Rh ve kell yanında Duffy ve Kidd sistemini de eklemek gerekir. Hiperhemolizi önlemek için antijen karşılaştırmak ta yeterli değildir (11).

Kişiler transfüzyon, gebelik veya transplantasyon yolu ile eritrosit antijenleri ile karşılaştığı zaman antikor üretirler. Kişinin immün sisteminin reaksiyonu kalıtsal veya edinsel alıcı faktörlerine, doz ve alım yoluna ve antijenin immünojenitesine bağlı olarak değişebilir. İmmünojenitesi kişinin antijene karşı antikor üretme yeteneği olarak

tanımlanır. D antijen en fazla immünojeniktir. Transfüzyon sonrası immüno-kompetent hastaların %80 Anti-D antikorunu üretir iken, immüno-komprime hastalarda çok düşüktür.

Kan grup antijenlerinin göreceli immünojenitesi antikor sıklığından hesaplanır. Giblett göreceli immünojeniteyi D dışındaki antijenlerde K antijeni ile karşılaştırarak yapmıştır. $K(0.05) > c(0.025) > E(0.0169) > Fya(0.0023) > Jka(0.0007)$.

5 yıllık dönemde Rh, Kell, Duffy, Kidd, ve MSs kan grup sistemlerine karşı alloantikorlar araştırılmış, yaş, cins, transfüzyon öyküsü, transfüzyon ve antikor yapımı arasında geçen süreye göre karşılaştırma yapılmıştır. 1778 hastaya toplam 12.379 ünite transfüzyon yapılıyor, toplam 2177 antikor saptanıyor, çoklu yeni antikorlar 284 hastada (%16) saptanıyor. Anti-C yaşlılarda, anti-M ve anti-S gençlerde, anti-Jka erkeklerde, anti-K çok transfüzyon alanlarda görülmektedir. Transfüzyon ve antikor yapımı arasındaki sürede Anti-E transfüzyondan 5 yıla kadar gözlenebilen en sık antikor iken ancak 5 yıldan sonra azalabiliyor. Anti-c 5 yıla kadar %10-15 mevcut, anti-K tedricen artarak 1 aydan 5 yıla kadar %20 den 45 kadar çıkıyor, anti Fya 1 yıldan sonra hızla artarak %10 dan 5 yılda %27 lere çıkıyor. Anti Jka ve Jkb transfüzyondan sonra 3. ay içinde %18 iken hızla azalarak 2'lere düşüyor.

Eritrosit süspansiyonlarının yatak başı filtrasyonu ile depo öncesi filtrasyonu karşılaştırılmış, her iki grup arasında antikor yapım farkı bulunmamıştır.

Transfüzyondan sonraki ilk altı ayda ve altı aydan sonra olmak üzere immünojenite karşılaştırılmıştır. İlk altı ayda K antijen; E den 1.3 kat, Jka'dan 3.5 kat, c'den 4.9 kat, Fya'dan 11.6 kat daha immünojenik iken, altı aydan sonra E'den 2.5 kat, Jka 22.4 kat c'den 6.5 kat, Fya'dan 5.8 kat immünojenik bulunmuştur.

Transfüzyon ile antikor yapımı arasında geçen zaman arasında bulunan kuvvetli ilişki nedeni ile ilk transfüzyon öncesi antikor tanımlama ve tarama mutlaka yapılmalıdır (12).

Alloimmünizasyon, transfüzyon alan hastalarda geneldir. Kronik transfüzyon alan hemoglobinopatilerde, hematolojik malignansilerde, organ nakli olan hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda alloimmünizasyon riski %60'lara kadar çıkmıştır. Diğer transfüzyon alanlarda %1-10 arasında değişmiştir. Alloimmünizasyon uygun kan temini elde edilme sorunundan gecikmiş hemolitik transfüzyonlarına kadar birçok soruna yol açar. Alloantikor gelişmesi otoantikor gelişmesine yol açarak hemolize neden olur.

20 yıllık sürede 1043 hematolojik olmayan hastada transfüzyon sonrası oluşan antikorlar taranmış, 653 hastada mevcut antikorlar bulunur iken 140 hastada yeni antikor saptanmıştır.

Multipl transfüzyon alan hastalarda multipl antikor

oluşumu tek antikora göre dört kat artmıştır. Antikor oluşum riski nedeni ile kullanılan formül:

Multipl antikorlu hasta sayısı/ tek antikorlu hasta sayısı = Antikorlu hastaların sayısı/ transfüzyonlu hastaların sayısı

Ek antikor önlemek için donör seçimine bakıldığında, C, E, c, e, K, Fya, Fyb, Jka, Jkb, M ve S fenotipi bilinen 316 hastanın %15'inde donör bulma olasılığı %1, %64'ünde %1-10 arasında ve %21'inde %10'un üstünde potansiyel donör bulma olasılığı vardır. Eğer %83 yeni antikor oluşumunu önlemek için sadece C, E, c, K, Fya, Jka, bakılacak olursa %39 hastada %1-10 arasında %61 hastada ise %10'dan fazla potansiyel donör bulma olasılığı vardır (13).

Kan transfüzyonu otoimmün hemolitik anemiye uyarır ve ciddi soruna yola açar. Otoantikorlu hastaların %32'sinde alloimmünizasyon ile ilişkisi vardır. 717 otoimmünize hastanın 200'ünde (%28) alloimmünizasyon vardır. Bunların 112'sinde (%16) tek ve 88'inde (%12) çoklu antikor bulunmuştur. 200 hastanın 98'inin immünizasyonu araştırılmış. 98 hastanın 73'ünde (%75) transfüzyon sonrası, 6'sında (%6) kemik iliği nakli sonrası oto ve alloimmünizasyon olduğu, 9 hastada (%9) önce alloimmünizasyon sonra otoimmünizasyon, geri kalan 10 hastada (%10) önce oto sonra allo immünizasyon geliştiği görülmüştür. Birçok çalışmada otoimmünizasyon ve alloimmünizasyon ilişkisi gösterilmiştir. Her ne kadar mekanizması tam bilinmiyorsa da antikor başlangıçta düşük affiniteye olmasına karşın yalnız alloantijenlere bağlanmaz genel yapıya da geçer (14).

Alloimmünizasyon sıklığı bir ünite KK transfüzyonuna bağlı olarak %1-1.4 sıklıkta gözlenir iken, talasemili hastalarda %15-20 sıklıkta, orak hücreli hastalarda ise %5-36 sıklıkta gözlenmektedir. En sık rastanılan Rh : %34 ve Kell: %29.8 dir (15,16).

Alloimmünizasyon sıklığı, olağan karşılaştırmada (yalnız ABO ve D antijenleri karşı) sıklık %23.4 iken, detaylı karşılaştırmada (ABO, CcDEe ve Kell antijenleri) % 14.3 bulunmuştur. Bu nedenle mutlaka ABO yanında Rh alt grubları ve Kell antijeni uygun kan verilmesi önerilmektedir.

Alloantikor oluşumu transfüzyonun en iyi bilinen komplikasyonudur ve %0.5 sıklıkta bulunmuştur. Alloimmünizasyon riski yineleyen eritrosit süspansiyonları ile artarak %20-60 arasında değişir. Alloimmünize hastalarda otoimmünizasyon riski de artar. Bunun mekanizması tam açıklanmamıştır. Olası mekanizma alloantikorlar transfüze edilen eritrositlere bağlanarak antijenin epitop içinde karışıklıklara yol açarak otoantikor yapımını uyarıyor olmasıdır. Otoantikor olduğunda transfüzyondan kaçınıp, eritropoetin, demir ve steroid ve/veya immünglobulin verilmesi yeterlidir (17).

Değişik merkezlerde talasemili hastalarda alloimmünizasyon sıklığı farklı bulunmuştur (9, 15, 16, 17,

18, 19, 20, 21).

Talasemili hastalarda değişik merkezlerde alloimmünizasyon sıklığı		
Hasta sayısı	Alloantikor sıklığı %	Kaynaklar
1435	5.2	Sirchia
973	22.6	Spanos
309	7.7	Hmida
164	8.5	Tardtong
161	10.2	Coles
151	15.5	Jolly
120	23.4	Michail-Merianou
156	8.9	Canatan

Merkezimizde 156 hastanın 14'ünde (%8.9) 27 alloantikor saptanmış olup, sıklık sırasına göre şu şekilde sıralanmıştır; Anti-K: %29.6, Anti-c: %14.8, anti-Jk^b:%7.4, anti-Js^b: %7.4, anti-Kp^a: %7.4, anti-Kp^b: %7.4, anti-P₁: %7.4, anti-D: %7.4, anti-Lu^b: %3.7, anti-E: %3.7, anti-Jk^a:%3.7.

Alloantikor oluşumu ile otoantikor arasındaki ilişki araştırılmış, ancak mekanizma tam aydınlatılmamıştır. Ahrens ve ark. tarafından 717 otoantikoru olan hastanın 200'ünde alloantikor (%28) saptanmış, 200 hastanın 98'inde antikor yapım öyküsü değerlendirilmiştir. Bu olguların 73'ünde eritrosit transfüzyonu (%75), 6'sında kök hücre transplantasyonu (%6), 9 olguda primer alloimmünizasyon sonradan otoimmünizasyon (%9) ve 10 olguda primer otoimmünizasyon sonradan alloimmünizasyon saptanmıştır (22).

Young ve ark. allojenik eritrosit transfüzyonunun otoantikor geliştirdiği ve otoimmün hemolitik anemi oluşturduğunu, 2618 DAT ve IAT pozitif hastanın 121'inde eritrosit antikorlarının, bunların 41'inde de hem allo hem otoantikorları saptanırken geri kalan 80 olguda yalnız otoantikor saptandığını, 41 olgunun 12'sinde (%34) transfüzyon sonrası otoantikorlar saptandığını bulmuşlardır (23).

Alloimmünizasyonda Transfüzyon Reaksiyonları:

1. Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları:

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu genelde %0.4 gözlenirken, bir ünite KK transfüzyonuna bağlı olarak %0.73, bir ünite plazmaya bağlı %0.1, bir ünite plazma proteinlerine bağlı %0.01 ve bir ünite trombositte bağlı olarak %0.04 sıklıkta görülmektedir. En sık ABO tiplendirilmesi ve tanımlanmasına ait hatalarla yanlış kan verilmesinden kaynaklanır (24).

Kan merkezinde; hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası

ABO ve Rh testlerine tekrar bakılır, etiketleme işlemlerine bakılır, crossmatch antiglobulin fazı tekrarlanır, transfüzyon öncesi ve sonrası örneklerde antikor tarama ve tanımlama testleri yapılır.

Gecikmiş Tipte Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları:

Gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonları; primer immünizasyon veya anamnestik yanıt şeklinde olur.

Primer immünizasyon hafif tipte, haftalar sonra primer alloimmünizasyon sonucu görülür. En erken 7-10 gün bazan haftalar ve aylar sonrası ortaya çıkabilir. Hemolizin derecesi oluşan antikor miktarına ve transfüze edilen eritrosit miktarına bağlıdır. Hemoglobin konsantrasyonunda beklenmeyen düşüşle birlikte DAT(+)lığı ve/veya eritrosit alloantikorlarının tespiti halinde gecikmiş hemolitik transfüzyonu düşünülür.

Anamnestik yanıt; daha önceden duyarlanmış alıcıda transfüze edilen eritrositlere karşı sekonder yanıt oluşmasıdır. Primer immünizasyon sonrası bazı alloantikorlar serumda düşük düzeylerde olabilir. Transfüzyondan 7-10 gün sonra transfüze edilen eritrositlere karşı anamnestik yanıt veren IgG tabiatında antikorlar oluşur. Hem antikorun hem de eritrositlerin dolaşımında fazla miktarda bulunuşu belirgin bulgular oluşturur.

Kan merkezinde hastada semptom olmasa da testler ile tanı konabilir. Eğer tekrar transfüzyon gereken bir hastanın kan örneğinde Direkt Antiglobulin Test (DAT) (+) bulunması ve ayrıca pozitif antikor tarama testleri ve cross-match uygunsuzlukları gözlenmesi gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu için yeterlidir. Eğer hasta son 3 ay içinde kan almış veya gebe ise uygunluk testleri için alınan kan örnekleri 72 saatten eski olmamalıdır. Son 2-3 haftada transfüzyon alan hastada DAT(+) ise antikor elüsyon ve tanımlaması yapılması çok önemlidir (25-28).

Hiper hemoliz sendromu çok faktörden oluşmaktadır. Bunlar genetik yatkınlık, kompleman sistemi aktivasyonu, eritropoezin baskılanması ve retiküloendotelial sistemin hiperaktivasyonu (11).

Transfüzyon Açısından Önemli Antikorlar:

Transfüzyon açısından klinik öneme sahip antikorlar transfüzyon sonrasında eritrosit yaşam süresini kısaltan antikorlardır. Antikor taramasının uygun şekilde yapılması ve tesbit edilen antikorların tanımlanması transfüzyon başarısı açısından önemlidir. Klinik önemlerine göre antikorlar Tablo I'de özetlenmiştir (25-30).

Alloantikorlar klinik önemine göre üç gruba ayrılır:

1. Klinik olarak önemli antikorlar: Rh, Kell, Duffy ve Kidd
2. Klinik olarak önemli olmayan antikorlar: 37 °C'de reaksiyona vermeyenler
3. Değişebilir önemde antikorlar: Anti-Yta,-Ge, Lub.

Tablo I: Klinik önemlerine göre antikorların klasifikasyonu:

Her zaman klinik önemi olan antikorlar: A, B, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Ss
Bazan klinik önemi olan antikorlar: A1, Le^a, M, N, P¹, Lu^a, Lu^b, Ge, Lan, Sid, Yt^a
Çok nadiren klinik önemi olan antikorlar: Le^b, Ch, Rg, Yk^a, Xg^a, Bg, HTLA
Oda ısısında aktif fakat in vivo hemoliz yapmayanlar: A1, I, i, H, HI, Le^b, M, N, P1, Lu^a, T

Antikorları Göstermek İçin Yapılan Testler:

Direkt Antiglobulin Test (DAT); vücuttaki globulinlerle kaplı (Özellikle IgG ve C3 d ile) eritrositlerin gösterilmesi için kullanılır. Bir hastanın veya donörün yıkanmış eritrositleri doğrudan Anti Human Globulin (AHG) reagenlerle test edilir. Otoimmun hemolitik anemi ilaca bağlı hemoliz, yenidoğanın hemolitik hastalığı ve yakın zamanda yapılmış kan transfüzyonuna bağlı alloimmunizasyon reaksiyonlarını araştırmada kullanılır.

Pozitif DAT Testinde Elüsyon Teknikleri;

Sitrik asid elüsyon, Soğuk-asid elüsyon, Glisin-HCl/EDTA elüsyon, Isı elüsyon, Lui dondur-erit elüsyon, Soğuk otoadsorbsiyon, Soğukta reaksiyon veren otoaglutininlerin özgülüğünü saptama, Yüksek titrede soğukta reaksiyon veren otoaglutininlerin titrasyonu, Sıcakta reaksiyon veren otoantikorların otolog adsorbsiyonu, ZZAP ile muamele edilen allojenik KK lerin otolog adsorbsiyonu veya farklı ısıda adsorbsiyonu, ZZAP allojenik adsorbsiyonun tek hücre örneği, Donath-Landsteiner testi, Penisillin veya Sefalotin antikorlarının saptanması, İmmünkompleks formasyonu yapan ilaçların tanımlanması ve İlaç/anti ilaç komplekslerinin in vitro tanımlanması gibi testler yapılmalıdır (25-30).

İndirekt Antiglobulin Test (IAT); eritrosit antijenlerini veya eritrosit antikorlarını araştırmak amacıyla kullanılabilir. Bunlar; antikor tarama, antikor tanımlama, antikor titrasyonu, tarama ve tanımlama için eritrosit elüsyon testi ve uyumluk testi (cross-match)dir. Antikor tarama testlerinde otokontrol yapılması önemlidir. Bu yolla mevcut antikorum alloantikor veya otoantikor olup olmadığına karar vermek mümkün olur (Tablo II). Ancak yakın zamanda transfüzyon yapılan olgularda alıcıdaki alloantikorlar donörün eritrositlerini kaplayarak otoantikor gibi görünebilir (25-30).

Tablo II: Alloantikor ve otoantikorların saptanması

Otokontrol	Test Hücresi	Antikor
Pozitif	Negatif	Otoantikor
Negatif	Pozitif	Alloantikor
Pozitif	Pozitif	Otoantikor+Alloantikor

Tuz, albümin, düşük iyonik kuvvete tuz (LISS), enzim ve polyethylene glycol(PEG) düşük iyonikli Polybrene (LIP) kullanılarak eritrosit antikorları saptanır ve pretransfüzyon testi olarak kullanılır. Enzim testi antikorları saptamak için daha uygundur (25-30).

Antikor Varlığında Transfüzyon

Otoantikor varlığında; eritrosit süspansiyonunu yıkamak veya lökosit filtresi kullanmak ile sorun çözülüyor. Bu yöntemler ile ancak lökositler ve proteinler uzaklaştırılır, dolayısı ile onların reaksiyonları önlenmiş olur. Otoantikorları uzaklaştırmak için ya steroid veya immünglobulin veya ikisinin kombinasyonunu kullanmak yeterli olur. Otoimmüniteye yol açan nedenler araştırılmalıdır. Bu işlemler yapıldıktan sonra ve oto antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra, hastanın kendi kan grubundan uygun kan verilebilir (25-30).

Alloantikor varlığında; transfüzyon yapılır ise başlıca üç klinik tablo oluşur: Akut hemolitik reaksiyonlar, gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve buna bağlı klinik-laboratuvar bulguları ve eritrosit yaşam süresinde kısalma fakat klinik bulguların olmaması.

Klinik olarak az önemli veya önemli olmayan alloantikor nedeni ile bu antijeni taşımayan kan aramak yerine ABO Rh uygun ve çapraz karşılaştırmada en az reaksiyon veren donör kanı verildiğinde eritrositlerin yaşam süresini araştırmak uygundur. Bu amaçla Cr⁵¹ işaretli donör eritrositleri yada monositik fagositik aktivite ölçen testler kullanılır.

Cr⁵¹ işaretli eritrositlerle yapılan test için hastaya verilmesi planlanan donör eritrositlerinden 0.5 ml, eritrosit 20 mikroCi Cr⁵¹ ile işaretlenip 13 ml ye tamamlanır. Hastaya iv olarak 10 ml'si verilir, 3 ml standart değerler için kullanılır. 3, 10, 60 dk ve 24 saat sonra alınan örneklerde plazma ve eritrositlerde radyoaktivite ölçülür. Donör eritrositleri uygun ise 60.dk da eritrositlerdeki radyoaktivite 3. dk'nın %99'u (94-104) kadardır. 60 dk da radyoaktivite başlangıca göre %70 üzerinde ise uygun olmamasına rağmen acil durumda verilir. 24 saat sonraki ölçümde radyoaktivite %70 altında ise eritrosit yaşam süresi kısadır fakat acil durum içim kontrendikasyon oluşturmaz. Cr⁵¹ işaretli eritrositler ile yapılan çalışmada 10 dk da eritrositlerdeki radyoaktivite 3.dk kadar önemli derecede az fakat 60 dk da fazla değişme yoksa antikor IgM tipinde, 10 dk da eritrositlerde radyoaktivite 3. dk'ya göre az fakat 60 dk da daha da azalıyor ise antikor IgG tipindedir.

Hastaya transfüze edilen eritrositlerin yaşam süresini ölçen bir diğer test de monosit monolayer assay (MMA)'dır. Bu testte lam üzerine yapıştırılmış monositlerin eritrositleri fagosit etmesi ölçülür. İn vitro testtir.Test sonuçlarının in vivo sonuçlar ile korelasyonu her zaman iyi değildir.Negatif MMA testi Cr⁵¹ işaretli eritrositlerin 60 dk sonra %70'den fazla radyoaktivite göstermeleri ile eşdeğerdir.

Bir hastada alloantikör saptanıyor ve hastaya kan transfüzyonu gerekiyor ise yapılacak işler; Çapraz karşılaştırma testinde 37 °C de uygunsuzluk olduğundan emin olunmalı, alloantikörlerin hangi antijene karşı olduğu saptanmalı, antikör klinik olarak önemli gruptan ise bu antijenleri içermeyen seçilmiş kanlar ile çapraz karşılaştırma yapılmalı, antikörler klinik olarak önemli olmayan gruptan ise uygun kanlar ile çapraz karşılaştırma yapılarak en az uyumsuz kan verilmeli, antikör klinik olarak az önemli gruptan ise yada antikör tanımlanamıyor ise veya söz konusu antijeni içeren donör bulunamıyor ise Cr⁵¹ işaretli eritrositler ile test veya MMA yapılır.

Eritrosit yaşam çalışmalarında radyoizotop çalışmaları her yerde yapmak zordur. Seçenek olarak Monosit Monolayer Ölçüm ve Kemilimmünesans gibi hücre ölçümleri kullanılmaktadır. MMA 1 saatlik Cr⁵¹ KK yaşam süresi yerine kullanılan yüksek sıklıktaki antijenlere karşı uygun olmayan eritrositleri transfüzyon yapma kararı için önemlidir. Yüksek sıklıktaki antijenlere karşı antikörleri olan tüm hastalarda nadir antijen negatif üniteleri araştırmak için bu emin ve tercih edilebilen konservatif bir yaklaşımdır. Negatif MMA testi (≤%5) hemolitik transfüzyon reaksiyonu olmadan, eritrosit yaşam süresini garanti etmeden uygun olmayan kanın verilebileceğini gösterir (31).

Sıcak otoantikörli hastalarda çok transfüzyon alan hastalar ile karşılaştırıldığında alloimmünizasyon oranı yüksektir. Sıcak otoantikörli hastaların %12-40'ında alloantikörler potansiyel olarak akut veya gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına yol açar.

Otolog ve allojenik adsorbsiyon çalışmaları otoantikörleri çıkarmak veya adsorbe etmek için çok güvenilir yöntemlerdir.

Otoantikör ve alloantikörli hastanın ilk başvurusunda yapılacak işlemler:

1. DAT testi yapılır
2. Adsorbsiyon çalışmaları ile altta yatan alloantikörler tanımlanır.
3. Genişletilmiş veya komple fenotipi tanımlanır
4. Genişletilmiş veya komple fenotipe uygun kan temin edilirse lökosit filtresi ile transfüzyon yapılır.
5. Eğer parsiyel fenotip saptanmışsa uygun adsorbsiyon çalışmaları yapılır.
6. Eğer fenotip saptanamazsa hastaya E- ve K- protokolünde E- ve K- üniteler medikal öyküsü ve allojenik adsorbsiyon çalışmaları ile alloantikörleri karşılayan antijenlerle verilir.

Daha sonraki başvurularda;

1. Komple fenotipli hastalarda;
 - a. Otoantikörleri tespit için polispesifik, anti -IgG ve anti-C3 DAT testleri yapılır.
 - b. Seroloji daha önceki bulgular ile aynı ise KK verilir.
 - c. Eğer tam antijen karşılaştırmalı ünite temin

edilememişse uygun allojenik adsorbsiyon çalışmaları yapılır.

2. Fenotipsiz hastalarda: E- ve K- lökosit azaltılmış eritrosit transfüzyonu ve transfüzyon öncesi adsorbsiyon çalışmaları gerekir.

3. Parsiyel genotipli hastalarda: Transfüzyon öncesi adsorbsiyon çalışmaları gerekir. (32)

Yukardaki testleri yapmak mümkün olmuyor ise biyolojik uygunluk testi yapılır. Bunun için seçilen donörden 10 ml kan alınır hastaya yavaş yavaş verilir ve izlenir. Hastadan alınan kanların plazmasında hemoglobin bakılır. Kaba bir testtir ve sadece kompleman aktivitesi ile akut intravasküler hemoliz olup olmadığını gösterir. Ekstra vasküler hemoliz ile ilgili bilgi vermez, acil durumlarda yinede uygulanabilir (21-24).

Sonuç olarak; özellikle multipl transfüzyon alan hastalarda ilk transfüzyon öncesi en az ABO, Rh alt grupları ve Kell antijenlerine bakılmalıdır. Otoantikör ve alloantikör yönünden her transfüzyon öncesi tarama yapılmalı, otoantikör varlığı kesinleşince steroid ve/veya IVIG kullanılmalıdır. Klinik olarak az önemli veya önemli olmayan alloantikör nedeni ile bu antijeni taşımayan kan aramak yerine ABO Rh uygun ve çapraz karşılaştırmada en az reaksiyon veren donör kanı vererek, eritrositlerin yaşam süresini araştırmak daha uygundur.

Kaynaklar

1. Karadoğan İ, Canatan D: İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları, Klinik Gelişim 14:52-56,2001.
2. Kansu E: Immunological aspects of transfusion reactions. Blood Banking and Transfusion Medicine, 1(1):(suppl 1): 125-128,2003.
3. Canatan D: Eritrosit Kan grub antijenine karşı antikör varlığında transfüzyon pratiği ve uygun kan seçimi , IV. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, Trabzon, 2003, sayfa:102-109
4. Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP: Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. Blood 97(12):3999-4000,2001.
5. Coles SM, KleinHG, Holland PV: Alloimmunization in two multitransfused patient population. Transfusion, 21:462-466,1987
6. Sirchia G, Zanella A, Parravicini A, Morelati F, Rebulla P, Masera G. Red cell alloantibodies in thalassemia major. Results of an Italian cooperative study. Transfusion, :25:110-112, 1985.
7. Canatan D., Acar N., Kılıç B.: Rh subgroups and Kell antigens in patients with thalassemia and donors in Turkey. Turk.J.Med.Sci 29 :155-157,1999.
8. Karakoç E, Kılıç NB, Sönmezoğlu M, Aydınok Y,

Solaz N, Canatan D, Yücesan BC, Kemahlı S, Mayık M, Acar N: The frequency of Rh subgroups, Kell and Cw antigens in Turkish blood donors. VIII.European Transfusion Congress, 5-9 July 2003, Istanbul No:P348.

9. Canatan D, Karadoğın C, Oğuz N, Balta N, Coşan R, Özsancağ, Dirican H, Özcan C, Alanoğlu G: Red cell antibodies in patient with Beta-thalassemia major. Blood Banking and Transfusion Medicine, 1(1) : 121-123,2003.

10. Grady RW, Akbar AN, Giardina PJ, Hilgartner MW, de Sosusa M: Disproportionate lymphoid cell subsets in thalassemia major: the relative contributions of transfusion and splenectomy. Br J Haematol 59:713-724, 1985.

11. Aygün B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V: Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. Transfusion 42(1):37-43,2002.

12. Schonewille H, vande Watering LMG, Loomans DSE, Brand A: Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion, 46:250-256,2006.

13. Schonewille H, vande Watering LMG, Brand A: Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusion in non hematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion,46:630-655,2006.

14. Ahrens N, Pruss A, Kahne A, Kisesweter H and Salama A: Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. Transfusion 47:813-816, 2007.

15. Spanos T,Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C: Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. Vox Sang 62(3):190,1992.

16. Talano JM, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP: Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. Pediatrics,111(6):661-665,2003

17. Michail-Merinou V, Pamphili-panousopoulou L, Piperi-Lowes L, Pelegrinis E, Karaklis A: Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. Vox Sang 52(1-2):95-8,1987.

18. Tradtong P, Ratanasirivanich P, Chiewsilp P, Hathirat P. Red cell antibodies in thalassemia hemoglobinopathy patients. Birth Defects Orig Artic Ser, 23(5B):287-9, 1988.

19. Jolly JG, Agnihotri SK, Choudhury N, Gupta D. Evaluation of haemotherapy in thalassaemias (20 years of Indian experience).J Indian Med Assoc, Jan;90(1):7-9, 1992.

20. Hmida S, Mojaat N, Maamar M, Bejaoui M, mediouni M, Boukef K. Red cell alloantibodies in patients with haemoglobinopathies. Nouv Rev Fr Hematol. Oct;36:363-366, 1994.

21. Ahrens N, Pruss A, Kahne A, Kiesewetter H, Salama A: Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood transfusion. Transfusion 47(5):813-6, 2007.

22. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT: Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? Transfusion 44(1):5-9, 2004.

23. Henderson RA, Pinder L: Acute transfusion reactions. N Z Med J 103(900):509-11,1990

24. Bayık M: Otoimmun hemolitik anemilerde ve alloantikör varlığında transfüzyon, Klinik Gelişim 14:131-137,2001.

25. D. Quinley E. Immunohematology Principles and Practice. 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, New York. 1996.

26. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 9th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.

27. Vengelen – Tyler V. AABB Technical Manual. 12th ed. American Association of Blood Banks, Bethesda, 1996.

28. Canatan D: Antiglobulin Testler. Kan bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbında Standartlar ve Kalite Kursu Kitabı, 17-22 Ekim 2002, Antalya, sayfa:409-414

29. Arslan Ö: Antikör tarama ve tanımlamada standart testler Klinik Gelişim, 14:22-25,2001.

30. Arnt PA and Garratty: A retrospective analysis of the value of monocyte monolayer assay results for predicting the clinical significance of blood group alloantibodies. Transfusion 44: 1273-1281, 2004.

31. Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, Tanz WS, Ness PM, King KE: Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: an algorithm for transfusion management. Transfusion 42:1435-1441, 2002.

*SDÜ Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji BD, Antalya Devlet Hastanesi Talasemi Merkezi Başkanı, Talasemi Federasyonu Genel Başkanı, Antalya dcanatan@superonline.com

Febril Nötropeni ve Kan Bankacılığı

► Prof. Dr. Mahmut Bayık*

Nötropeni, nötrofillerin absolu sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasıdır. Bu sayı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olursa ağır nötropeniden bahsedilir. Nötropeni özellikle kemik iliğinin malign hastalıklar ile infiltrasyonu ve bunların myeloablatif dozda kemoterapilerle tedavisi sonrasında görülür. Bu gibi durumlarda tabloya ayrıca anemi ve trombositopeni de eşlik eder (pansitopeni). Nötropeniler ayrıca izole (idiyopatik) olabilir. Bu durum nispeten daha sorunsuz ve benign bir durumdur. Kemik iliği yetmezliği durumlarında da (aplastik anemi, myelodisplastik sendromlar) pansitopeni olabilir. Nötropeni vücudun bakterilere karşı fagositoz başta olmak üzere savaşıma kabiliyetini azaltacağı için bu hastalar çeşitli enfeksiyonlara karşı korunmasız kalırlar ve ateşle seyreden çeşitli enfeksiyonlar oluşur. Bu duruma febril nötropeni denir. Febril nötropenik hastalar, gerek altta yatan primer hastalıkları, gerekse enfeksiyonun ve eşlik eden organ yetmezlikleri, ilaç toksisitelerinin etkisi ile aneminin oluşturduğu doku hipoksisi ve trombositopeninin neden olduğu kanamalarla uğraşırlar. Bu hastalara uygun ve geniş spektrumlu antibiyotikler ve granülosit büyüme faktörleri verirken destek tedavisi olarak da eritrosit süspansiyonları ve trombosit süspansiyonları verilir. Bu bakımdan febril nötropenik hastalar tedavileri süresince kan bankasından önemli destek alırlar.

Febril Nötropenik Hastalarda Yaşanan Problemlerin Anemi ve Trombositopeni ile İlişkisi

- o Kemik İliği Yetmezliği: Hem anemi hem de trombositopeni yapabilir
 - Kemoteraplere sekonder aplazi
 - Kemik iliği nakilleri öncesi uygulanan myeloablatif tedaviler
 - Kemik iliğinin tümör infiltrasyonu
 - Aplastik anemi
- o Kanamalar
 - Trombositopeni
 - Kemik iliği yetmezliği
 - Mikroanjiopatik bozukluklar (DIC, TTP)
 - Doku hasarı
 - Enfeksiyonlar
 - Malign infiltrasyonlar
 - İnvaziv girişimler
 - Malign hücrelerden salınan prokoagülan maddeler (Akut Promyelositik Lösemi)
- o Hemoliz
 - İlaçlar (Fludarabin, Antibiyotikler)
 - Mikroanjiopatik bozukluklar (DIC, TTP, İlaçlar, KİT yapılmış hastalar, Kanselerler)
- o İmmünolojik Bozukluklar
 - Otoantikorlar (Lenfoproliferatif hastalıklar, İlaçlar)

– Alloantikorlar (sık transfüzyonlar)

o Ateş ve Splenomegali

Febril Nötropenik Hastalarda Aneminin Düzeltilmesi

o Anemiye neden olan olay düzeltilmelidir

o Eritrosit süspansiyonları verilmelidir.

Eritrosit Süspansiyonu (ES) Transfüzyonunun

Esasları

o Transfüzyon için sınır alınabilecek hemoglobin değeri yoktur. Anemiye ait semptomlar izlenmelidir. Bu semptomlar:

– Hastanın yaşı

– Organ ve sistemlerin fonksiyonu

– Enfeksiyonun ağırlığı

– Hastanın performans durumuna bağlı olarak ortaya çıkar

o Hastaya verilecek ES'nun taze olması şartı yoktur

o Mutlaka lökositlerden arındırılmış ES kullanılmalıdır.

Lökositler:

– Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları

– Alloimmünizasyon

– Viral hastalık geçişine sebep olmaktadır.

o Çok kan transfüzyonu alacak hastalarda daha ilk transfüzyondan önce Rh subgrupları saptanmalı ve Rh subgrupları uyumlu transfüzyonlar yapılmalıdır

o Çok sayıda transfüzyon alan hastalarda antikor tarama testleri yapılmalıdır

o Hastaya verilecek ES'lerinin çapraz karşılaştırma testleri en çok 72 saat içinde yapılmış olmalıdır

o Nötropenik, immün yetmezlikli hastalarda ES'ları 2500-3000 cGy gama irradiasyonla ışınlanmalıdır.

o Plazma proteinlerinin sebep olduğu allerjik reaksiyonlarda sonraki transfüzyonlarda yıkanmış ES kullanılmalıdır.

o Transfüzyon sırasında veya sonrasında oluşan ateş reaksiyonlarının sahidten transfüzyona bağlı olup olmadığı ispat edilmelidir. Bunun için

– Lökositlerden arındırılmış komponent kullanılmalıdır

– Plazma proteinlerine bağlı allerjik reaksiyon olmadığından emin olunmalıdır

– Yanlış (gruptan) kan transfüzyonu yapılmadığından emin olunmalıdır.

– Torbadan ve hastadan alınan örneklerden bakteriyolojik kültürler yapılmalıdır.

Trombosit Süspansiyonu Transfüzyonu

o Trombosit süspansiyonları terapötik veya profilaktik amaçla verilebilir

o Trombosit tüketiminde artma yapan haller zaten trombositopenik olan hastalarda kanama riskini artırır. Bunlar: Ateş, Sepsis, Mukozit, Üremi, Ağır Anemi, Lösemilerde Hiperlökositoz ve Blast sayısının yüksekliği, Bazı Tümör

Tipleri, Splenomegali, DIC, İnvaziv Girişimler, Cerrahi Müdahale gerektiren haller, Antikoagülasyon gerektiren hallerdir

Profilaktik Trombosit Süspansiyonu Transfüzyonu

o Trombosit fonksiyonları normal, vasküler problemi olmayan, trombosit tüketiminde artma yapan bir risk faktörü olmayanlarda spontan kanama için tehlike oluşturacak alt sınır $5.000/\text{mm}^3$ tür

o Trombosit tüketiminde artma yapan haller var ise klinik durumuna bakarak belli değerler sınır alınır (örneğin $20.000/\text{mm}^3$)

o Yenidoğan çocukta sınır değerler daha yüksek alınmalıdır

o Aplastik anemi veya Myelodisplastik Sendrom gibi hastalıklarda KİT şansı yok ve tam şifa beklenmiyorsa ve hasta yaşam boyu destek tedavisi alacaksa sınır değer düşük tutulmalıdır

o Profilaktik trombosit transfüzyonu için kural olmamakla beraber genel kabul gören yaklaşım şöyledir:

– Trombosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$

– Trombosit sayısı $10.000 - 20.000/\text{mm}^3$ ve 38°C üzerinde ateş, sepsis, ilaç (antibiyotik) kullanılması hali, başka bir koagülasyon faktörü eksikliği, heparin kullanılması, invaziv girişimler

– Trombosit sayısı $> 20.000/\text{mm}^3$ ve majör kanama veya cerrahi girişim planlanması

Trombosit Süspansiyonu Transfüzyonu Prensipleri

o Çok sayıda transfüzyon değişik sayı ve yoğunlukta alloantijenle karşılaşmaya ve sonunda alloantikör gelişmesine neden olur

o Trombositler üzerlerinde ABO kan grubu antijenleri taşırlar. Hasta ile aynı kan grubundan donörden üretilmiş trombosit süspansiyonu kullanılmalıdır

o Trombosit süspansiyonu transfüzyonu için de lökositten arındırma ve ışınlama işlemleri yapılmalıdır

o Tam kandan elde edilen 1 ünite trombosit süspansiyonu (random donör trombosit süspansiyonu) 70 kg ağırlıkta bir erişkinde trombosit sayısını yaklaşık $5.000 - 10.000/\text{mm}^3$ artırır. Çocukta vücut ağırlığının her 10 kg için 1 ünite trombosit süspansiyonu yeterlidir.

o Trombosit süspansiyonunun etkinliği trombosit sayısındaki artışla değerlendirilir. Bu artış iki değişkene bağlıdır:

– Trombositlerin transfüzyon sonrası dağılacığı hacim

– Transfüze edilen trombosit sayısı

o Trombosit süspansiyonu transfüzyonunun etkinliğini değerlendirmek için “Corrected Count Increment” CCI olarak ifade edilen bir formül kullanılır.

Trombosit Refrakterliği

o Trombosit süspansiyonları transfüzyonuna rağmen sayıca beklenen yükselme sağlanamayabilir. Bu durum başlıca iki nedenden olur:

– Trombosit tüketiminde artma

– Alloimmünizasyon

o Trombosit alloimmünizasyonu sonucu transfüzyon

sonrasında sayıca beklenen yükselme olmamasına “**trombosit refrakterliği**” denir. Bu durum başlıca iki nedenden olur:

– Hasta ile aynı kan grubundan trombosit süspansiyonu kullanılmaması

– Lökositten arındırma işlemi yapılmaması

Trombosit Refrakterliği Gelişen Hastalarda:

o Hasta ile donörün HLA antijenlerinin uyumu aranır
o Trombosit çapraz karşılaştırma testleri yapılabilir
o Trombosit antikörleri aranabilir.

Kan Bankası Klinik İlişkileri

o Febril nötropenik hastası olan servisin kan bankası ile koordine olarak çalışması önemlidir.

o Kan bankası hastadan haberdar edilir.

o Hastanın kan grubu ve Rh subgrupları tayin edilir.

o Herhangi bir kan komponenti isteği için sadece ABO değil fakat aynı zamanda Rh uyumlu kan komponenti isteği yapılır.

o İstenen komponentlerin mutlak endikasyonlar için mutlaka, relatif endikasyonlar için ise tercihen 2500 cGy gama ışınlanması istenir.

o Bir otoantikör veya alloantikör gelişmesi olasılığına karşı yapılacak adsorbsiyon ve elüsyon testlerinde kullanılmak üzere hastaya ait eritrosit örnekleri alınır ve 4°C ısıda saklanır.

o Rezerv edilen kan ES için çapraz karşılaştırma testi transfüzyondan en çok 72 saat önce yapılmış olmalıdır. Daha önce yapılan test yenilenmelidir.

o Lökositten arındırma işlemi kan bankasında yapılıyorsa lökositten arındırılmış komponent istenmelidir. Hasta başında yapılıyorsa kan seti olarak lökosit filtreli set kullanılmalıdır

o Trombosit süspansiyonu aferez cihazlarında elde edilecekse hasta ile aynı kan grubundan ve aspirin kullanmayan donörler kan bankasına yollanarak donör olabilmek için uygun olup olmadıkları sorgulanmalı ve serolojik testleri yapılmalıdır

o Özellikle trombosit süspansiyonu hazırlığı için kan bankası hastanın günlük trombosit sayımları, kliniği konusunda sürekli bilgilendirilmelidir.