



İÇİNDEKİLER

Kök Hücre Bankacılığında Yasal Durum <i>Prof. Dr. Ercüment Ovalı</i>	2
DUYURU	8
İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları: Diğerleri <i>Prof. Dr. Levent Ünder</i>	10

Sevgili Kan Bankacılar,

Her yıl gerçekleştirdiğimiz, Sağlık Bakanlığı, Türk Kan Vakfı ile Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği'nin düzenlemiş olduğu kongre ve kurslar devam ediyor. Bu yıl 24-28 Kasım 2010 tarihinde Antalya Maritim Pine Beach Resort Otel'de yapılacak olan **III. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi**'nin organizasyonu tamamlandı. Her zamanki gibi hepinizi kongremize bekliyoruz.

Bu sayımızda son zamanların en güncel konularından biri olan kök hücre hakkında hem de yasal düzenlemeleri ele alan yazıyı KTÜ - ATİ Proje Danışmanı Prof. Dr. Ercüment Ovalı **"Kök Hücre Bankacılığı'nda Yasal Durum"** başlığı ile bizler için sunuyor.

Transfüzyon reaksiyonları bilinmesi gereken en önemli konulardan birisidir. Bugüne kadar immünolojik ve immünolojik olmayan reaksiyonları çok fazla yayımladık. Daha az bilinenlerini Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye AD, Hematoloji BD'nden Prof. Dr. Levent Ünder **"İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları-Diğerleri"** başlığı altında derledi.

Değerli arkadaşlarım, kan bankası çalışanlarının özlük hakları ile ilgili Sağlık Bakanlığı'nda girişimlerimiz sürüyor. Yanlış olan düzenlemelerin ve uygulamaların değiştirilmesi hakkında toplantılar yapıyoruz.

Bizlere her konuda yazın. Bizlere www.kmtd.org.tr ve www.kan.org.tr adreslerinden ulaşabilirsiniz.

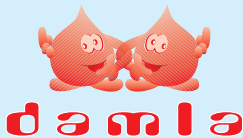
Sevgiyle kalın, kongremizde görüşmek üzere

Dr. Ramazan ULUHAN

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği

II. Başkanı

Ekim - Kasım - Aralık 2010



Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği'nin
Bilimsel, Kültürel, Aktüel, Ücretsiz
Yayın Organı

Sayı: 94

Basım Tarihi: Aralık 2011

Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Mahmut Bayık

Yayın Kurulu: Uzm. Dr. Ramazan Uluhan, Prof. Dr. Gülyüz Öztürk, Prof. Dr. Gürol Emekdaş, Doç. Dr. Rüçhan Sertöz, Doç. Dr. Gülsüm Özet, Prof. Dr. İdil Yenicesu, Uzm. Dr. Nil Banu Pelit, Uzm. Dr. Hüsnü Altunay, Uzm. Dr. Reha Masatlı, Dr. Haldun Bal

Katkıda Bulunanlar: Prof. Dr. Ercüment Ovalı, Prof. Dr. Levent Ünder

Reklam Koordinatörü: Dr. Ramazan Uluhan

Haberleşme Adresi: Bağdat Cad. Kumbaracılar Çıkmaı Birlik Apt. B Blk. No:16/24 Feneryolu 34724 Kadıköy İstanbul • Tel: (0216) 414 44 17 (pbx) • Faks: (0216) 414 44 19

Web: www.kmtd.org.tr • e-mail: kmtd@kmtd.org.tr

Görsel Düzenleme: Mavi Kare Reklamcılık (0212) 274 74 10

Baskı: Kültür Sanat Basımevi • www.kulturbasim.com

İmzalı yazıların bilimsel ve düşünsel sorumluluğu yazarlarına aittir.

www.kmtd.org.tr

Kök Hücre Bankacılığında Yasal Durum

► *Prof. Dr. Ercüment OVALI*

Ülkemizde Kordon kanı bankacılığı ile ilgili ilk girişimler 1995 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim dalı tarafından başlatılmıştır. Bu tarihten sonra uzun yıllar, lokal uygulamalar ile kısıtlı kalmıştır. Ancak 2002 yılından sonra kök hücreler konusunda ortaya çıkan heyecan verici gelişmeler, kordon kanına ilgiyi artırmış, hemen peşine yurt dışı kaynaklı firmalar ülkemizde otolog kordon kanı bankacılığını fiilen başlatmışlardır. O tarihlerde bu konuya ilişkin tek yasal düzenleme 1 Haziran 2000 tarih ve 24066 sayılı Resmi Gazetede yayımlanmış olan “Organ ve Doku Nakli Yönetmeliği”dir. O günde geçerli olan bu mevzuata göre dokuların yurt dışına giriş ve çıkışı Bakanlık iznine tabidir. Ancak bu maddeye rağmen tahminen 1000’den fazla kordon kanı 1500-3000 dolar arasında bir fiyatla yurt dışına çıkarılmıştır. Kısa süre içinde otolog kordon kanı bankacılığının maddi getirisi yerli yatırımcıyı bu alana çekmiş ve otolog kordon kanı bankacılığı ülkemizde bir furya şeklinde başlamış, tv dizilerinde konuşulur hale gelmiştir. Bu aşamadan sonra Türk Hematoloji Derneği’nin gazetelere verdiği duyuru bu furyaya önemli bir engel olmuşsa da Sağlık Bakanlığı’nın 2005 yılında çıkarttığı kordon kanı bankaları ile ilgili yönetmelikle GMP şartı bankalar için zorunluluk haline getirilmiştir. Bu yönetmeliğin 4 temel şartı vardır:

- 1- Banka cGMP şartlarını sağlamalıdır.
- 2- Ürünlerin yurt dışına çıkışı veya devri bakanlık iznine tabidir
- 3- Saklanan ürünlerin %20’si mutlaka allogeneik olmalıdır.
- 4- Reklam yasaktır.

İşte bu yönetmelik kordon kanı bankalarına önemli bir çekidüzen verdiyse de, çıkartılan yönetmeliğin tam olarak uygulanamaması nedeniyle hala sorunlar yaşanmaktadır. Bu sorunların başında da allogeneik bankacılık yapmak isteyen üniversitelerin ve otolog bankacılık yapan özel bankaların GMP şartlarını ağır bulması nedeniyle yönetmeliğin adres olarak gösterdiği

Eudrex cilt 4, Ek 1’deki cGMP şartlarını delme çabalarından kaynaklanmaktadır. Bugün cGMP şartlarını yerine getiremeyen 3 banka bu nedenle maalesef ruhsat almış ve işlemlerine devam etmektedir. Bu nedenle de yönetmelik tartışmaya açılmıştır. Bu makalede kordon kanı bankacılığının neden cGMP şartlarında yapılandırılması gerektiği tartışılmıştır. Bu konunun anlaşılabilmesi için de ileri tıbbi tedavi ürünü, çok manüpleli-işlemli ürün, az manüpleli – işlemli ürün tanımları açıklanmış ve uluslararası yasalar burada özetlenmiştir.

İLERİ TIBBİ TEDAVİ AMAÇLI ÜRÜNLER: TANIM, SINIFLANDIRMA VE RUHSATLANDIRMA İLKELERİ

Bilindiği gibi, moleküler ve hücrel biyo-teknoloji alanlarında meydana gelen yeni bilimsel gelişmeler, gen terapisi, somatik hücre terapisi, doku mühendisliği gibi ileri tedavilerin gelişmesine yol açmıştır.

İleri tedavi tıbbi ürünlerin gelişimi çok farklı uzmanlık gerektirmektedir. Geleneksel farmasotik alandan farklı olup, biyoteknoloji ve tıbbi cihazlar gibi diğer sektörlerle de yakın ilişki içindedir.

İleri tedavi amaçlı tıbbi ürünler de, diğer biyoteknoloji ürünleri gibi aynı düzenleyici ilkelere tabi olmalıdır. Fakat teknik kurallar özellikle kalite düzeyi, güvenlik ve ürün etkinliğini göstermek için gerekli klinik veriler ile klinik öncesi veriler son derece spesifik olup klasik farmakodinami, farmakokinetik ve farmakotoksikoloji ile gösterilebilir olmaktan uzaktır. Spesifik testler tanımlanmalıdır.

İleri tedavi amaçlı ürünler, Avrupa Birliğinde, Avrupa Parlamentosunun 2001/83 sayılı direktifine ve tanımlandığı 726/2004 nolu regülasyona tabidir. (1), (2)

Ülkemiz mevzuatında ise, tüm ürünleri kapsayan bir yasal düzenleme olmamakla beraber, endüstriyel ileri tıbbi ürünler Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’ne tabidir.



İLERİ TEDAVİ AMAÇLI ÜRÜNLER (ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCT)

İleri tıbbi tedavi amaçlı ürünler, hücresel, genetik bazlı tıbbi ürünlerin tek başına veya bir tıbbi cihazla birlikte oluşturdukları tanı/tedavi/koruyucu özellikteki ürünlere verilen genel tanımdır. Üç temel grupta tanımlanırlar (2):

1. Gen tedavi ürünleri
2. Somatik hücre tedavi ürünleri
3. Doku mühendisliği ürünleri

1. GEN TERAPİ ÜRÜNLERİ

Çıplak DNA, ya da non-viral vektörlerle, viral vektörlerle veya plasmidlerle taşınan genetik materyal içeren tanı/tedavi/koruyucu amaçla üretilen ileri tıbbi ürünlerdir.

2. DOKU MÜHENDİSLİĞİ ÜRÜNÜ

Doku mühendisliği ürünleri, mühendislik bağlamında işlenmiş hücre veya dokulardır. Doku mühendisliği ürünleri **insan ve/veya hayvan kaynaklı** hücre ve dokuları içerebilir. Dokular ya da hücreler **canlı ya da cansız** olabilir. Ayrıca bu ürünler ek maddeler örneğin, biyomoleküller, biyomalzemeler, kimyasal ürünler, matriksler içerebilir.

Örnekler:

Apligraf (organogenesis-USA): hayvan kollagen matriks üzerine yerleştirilmiş bebek sünnat derisi fibroblastları .

Hyalograft (Fidia-AT): Hyalüronik asit matrix üzerine yerleştirilmiş otolog greft

Bioseed-C (BioTissue Tech-AT): Matrix üzerine yerleştirilmiş otolog kondrosit

3. SOMATİK HÜCRE TEDAVİSİ ÜRÜNLERİ

Somatik hücre terapisi, **sadece canlı** hücre preparasyonlarının uygun bir şekilde bir bireye transferini kapsayan tanı/tedavi/koruyucu amaçla üretilen ileri tıbbi ürünlerdir.

Asıl amaç, hücre ve dokuların fonksiyonlarının rekonstrüksiyonu veya kontrolüdür.

Somatik hücresel tedavi ürünleri:

- **İnsan kaynaklıdır ve canlıdır** (viable).
- Otolog yada allogeneik kaynaklı olabilirler.

Somatik hücre tedavi örnekleri (4):

- Otolog ya da HLA uyumlu allogeneik hematopoietik kök hücreler
- İmmünojenik hücre popülasyonları: lenfosit türleri yada dendritik hücreler
- Hasarlı bir dokuya biyolojik fonksiyonlarının düzelmesi için uygulanacak modifiye dokuya özgü hücre popülasyonları / fibroblast / kondrosit
- Mezenkimal kök hücre
- Kordon kanı hematopoietik kök hücreleri
- Otolog tümör antijeni ile yüklendirilmiş otolog dendritik hücreler – Tümör aşısı

ENDÜSTRİYEL VE NON-ENDÜSTRİYEL İLERİ TIBBİ ÜRÜN

İleri tedavi amaçlı tıbbi ürünler, üretim teknolojisi, sonuçları, etkiledikleri popülasyonların büyüklükleri ve taşıdıkları toplumsal risklere göre, endüstriyel ve non-endüstriyel ürünler olarak ikiye ayrılmaktadır.

Endüstriyel ürün,

Yasalara uygun olarak, *ülke dışı pazarlarda* da olması hedeflenen, bir kaynaktan birden fazla insana ulaşmak üzere *seri üretimi* yapılan, endüstriyel olarak hazırlanan ya da endüstriyel bir işlem içeren (gen, hayvansal veya sentetik matriks, tıbbi cihaz gibi bir altyapı üzerine üretim) bir metotla üretilen ileri tedavi tıbbi ürünleridir. (2)

Örnek:

- Prokimal-MKH (Osiris) : Bir universal donörden tüm insanların kullanımı için üretilen ürünlerdir.
- Apligraf (cilt dokusu): Belli kaynaklardan elde edilerek birden fazla kişiye kullanmak için üretilen cilt dokusudur.
- Gen tedavi ürünleri: Bir gen ürünü bir kez hazırlandığında, aynı geni benzeri hastalarda da uygulanabilir olmasından dolayı endüstriyel ürün kapsamına girer.

Non-endüstriyel ürün: Bir hastanede, uzman profesyonel hekimlerin sorumluluğunda, reçeteyle, hastaya özel, sipariş usulü ile hazırlanan, sadece o ülke içinde kullanılacak olan, özel kalite standartlarına göre, üretiminde endüstriyel bir komponentin bulunmadığı



(gen, hayvansal veya sentetik matriks, tıbbi cihaz içermeyen) ileri tedavi tıbbi tedavi ürünlerdir. (2)

Örnek:

- Ototolog kondrosit
- Ototolog fibroblast
- Allogeneik kök hücre (periferik kök hücre, kemik iliği kök hücresi, kordon kanı kök hücresi, mezenkimal kök hücre, DLI)
- Ototolog kök hücreler
- NK hücreleri, dendritik hücreler

Ancak yukarıdaki ürünlerden herhangi biri içine endüstriyel bir ürün yüklemesi yapılırsa, örneğin gen yüklenirse, otolog hücreler, otolog olmayan bir matrix üzerine yüklenirse non-endüstriyel ürün olmaktan çıkarlar.

Non-endüstriyel ürünler üretimleri esnasında kullanılan metotlar dolayısıyla iki kısma ayrılırlar:

- Az manipulasyon gerektirenler (minimal manipulasyon)
- Çok manipulasyon gerektirenler (more than minimal manipulation)

Az Manipulasyon: Ototolog doku nakli olarak kullanılan aynı cerrahi prosedür içerisindeki ve hiçbir hücrel ayıklama, işleme, dondurma, işlemine maruz kalmayan doku ve hücreler (tekrar aynı kişiye nakledilmek üzere alınan dokular) için kullanılan tanımlamadır. Bu işlemler: (2)

- Aynı operasyon içinde alınan cilt, kemik damar, kıkırdak implantasyonları
- Ameliyathanelerin aseptik şartlarında, küçük bir manipulasyonla hastaya kullanıma hazır hale getirilen hücrel ayıklama ve dondurularak saklama işlemine tabii olmayan aynı gün kullanılacak otolog ve allogeneik kök hücre nakil ürünleri.

Çok Manipulasyon: Non endüstriyel ileri tıbbi ürünün hazırlanması esnasında hücre veya dokuların ayıklama, ezme, pürifiye etme, dondurma, çoğaltma sürecine alınması halinde kullanılan tanımlamadır. (2)

Çok manipulasyona örnek: (Tablo 1'e bakınız)

İleri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırılması

İleri tıbbi ürünler AT ülkelerinde ruhsatlandırılırken

ürün tipi, ürünün etkilediği popülasyon, endüstriyel, bireysel olup olmaması, ve üretiminde gereken manipulasyon tipine göre yapılan tanımlamalara göre ruhsatlandırılmaktadır Bu ruhsat tipleri:

1. Merkez ruhsatı: Non-endüstriyel, az manipulasyon gerektiren tedavi ürünlerinde ilgili merkezin gerekli aseptik koşulları sağladığı ve işlemi yapmaya yeterli olduğunu gösterir bir yetkilendirmedir. Örneğin Kemik iliği nakli merkezi ruhsatı.

2. Üretim Yeri Ruhsatı: Non-endüstriyel, bireysel ancak çok manipulasyon gerektiren ürünlerin hazırlanabilmesi için işlemlerin yapıldığı yere verilen bu yerin cGMP kriterlerini taşıdığını ifade eden ruhsattır. Örneğin: Aferez ünitesi ruhsatı, IVF lab ruhsatı, kök hücre nakli hücre işleme laboratuvar ruhsatı, kordon kanı bankası ruhsatı, bireysel tedavi ürünleri üretim merkezi ruhsatı.

(2004/23/EC sayılı AB direktifi (3) ile 1394/2007 sayılı AB Regülasyonu (2) hükümleri gereği bu merkezlerin yetkili bir otorite tarafından ruhsatlandırılması ve GMP koşullarına uygunluk ruhsatı alması gerekmektedir.)

3. Ürün Ruhsatı: Üretim yeri ruhsatı olan merkezlerde üretilecek olan endüstriyel ürünlerin her biri için verilmesi gereken ürün ruhsatı olup, AB topluluğunda bu 2001/83 ve 13 kasım 2007 direktifleri ile şekillendirilmiş. Bizde ise beşeri tıbbi ürünler yönetmeliğinin kapsamına alınmıştır..

BİLEŞİK ÜRÜN

Bileşik ürünler, tıbbi cihaz ve tıbbi ürünlerin birleşimlerinden oluşan ürünlerdir. Canlı hücre veya doku içeren bileşik ileri tedavi tıbbi ürünler, özel bir yaklaşım gerektirir.

Bir ürünün bileşik ürün olabilmesi için:

Bileşik ürünün bir parçası olarak, bir yada daha fazla tıbbi cihaz içermeli

Bileşik ürünün doku/hücre kısmı canlı doku ve hücreler içermeli

Bileşik ürünün cansız hücre veya doku içeren hücrel veya dokusal bölümü, insan vücudunda cihazın primer olarak kabul edilen etkisinden sorumlu olmalıdır. (2) **Aslında buradaki ürünlerin diğer tanımı doku mühendisliği ürünleridir.**

**Tablo 1:** Hücreler için manipulasyon derecelerine göre önerilen yasal düzenleme: (5)

Donörün kemik iliğinden veya aferezle periferinden alınan ve hemen hastaya nakledilen hematopoietik kök hücreler için	(manipulasyon yok) Yasal düzenleme gerekmez
Donörün kemik iliğinden alınan hücrelerin dondurularak saklanması	cGMP gerektirir
Aferez yöntemiyle donörden alınıp dondurularak saklamaya alınan hematopoietik kök hücreler	cGMP
Donörden / hastadan alınan hücrelerin ayıklanması, üretilmesi, işlenmesi Tüp bebek işlemleri Hücresel immünoterapi ürünleri Kan bankacılığı Kordon kanı bankacılığı Diğer bireysel / non endüstriyel ürünler	cGMP ve diğer yasal düzenlemeler
Gen tedavi ürünleri ve/veya endüstriyel ürünler	cGMP ve ürün ruhsatı

Ülkemizde Ruhsatlandırılmış Kordon Kanı Bankaları

- 1- ATİ teknoloji kordon kanı bankası: allogeneik ve karma allogeneik bankacılık sistemi üzerine kurulu sadece %20 oranında otolog bankacılık yapmaktadır.
- 2- Ege Üniversitesi – Babylife kordon kanı bankası: Ağırlıklı olarak otolog bankacılık yapmaktadır.
- 3- Acıbadem Kordon kanı bankası: Ağırlıklı olarak otolog bankacılık yapmaktadır.
- 4- On-kim Kordon kanı bankası: Ağırlıklı olarak otolog bankacılık yapmaktadır.
- 5- Yaşam Kordon kanı Bankası: Ağırlıklı olarak otolog bankacılık yapmaktadır.

Ülkemizde Kordon Kanı Bankacılığı İçin Çözülmesi Gereken Sorunlar:

- 1- Hedefi 50.000 olan allogeneik bankanın kurulması.
- 2- Bankalarda cGMP şartlarına uyumun tam olarak sağlanması.
 - a. Kordon kanı bankacılığı el kitabının hazırlanması.
 - b. Kordon kanı bankacılığı denetim formlarının standartlaştırılması.
- 3- Bankalar arası koordinasyonun sağlanması,

4- Merkezi bilgi ağının aktifleştirilmesi.

Bu sorunların çözümü için geliştirilen en önemli adımda Bakanlığımızın TÜRK-KÖK projesi olup bu proje hayata geçtiğinde bu sorunların da çözüleceği umulmaktadır. Nitekim bu proje Avrupa birliği fonlarından 4 milyon Avro ile finanse edilmektedir.

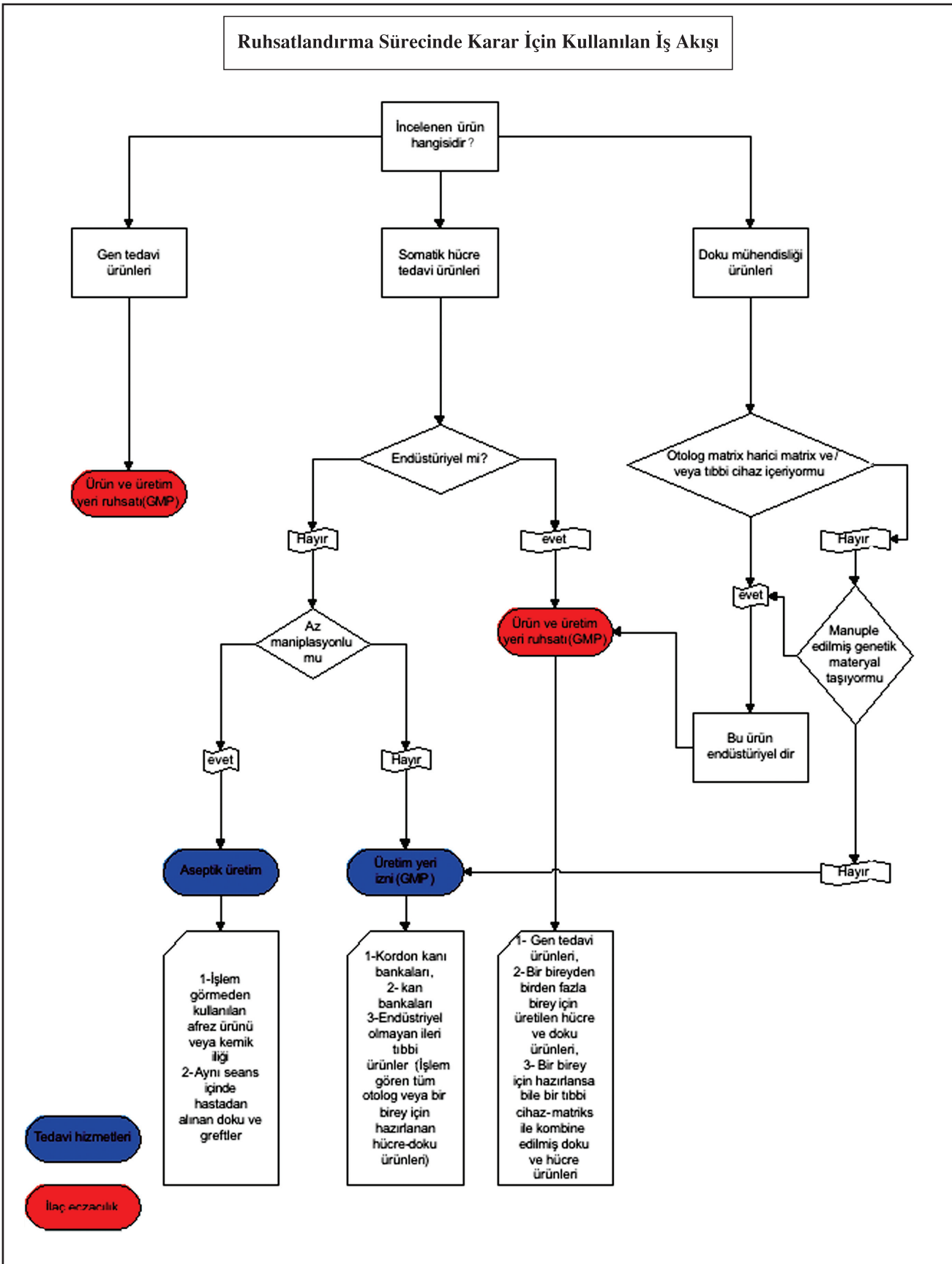
İlgili AB Kanun ve Direktiflerinin listesi ve Alanları

1. İnsan Doku ve Hücrelerinin Bağışlanma, Tedarik, Test Etme, İşlenme, Korunma, Saklanma ve Dağıtım Aşamalarının Güvenlik ve Kalite Standartlarını Belirlemeye İlişkin 31 Mart 2004 tarih 2004/23/EC sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Direktifi: Bu direktif, insanlara uygulanacak insan dokusu ve hücrelerinin ve yine insanlara uygulanacak insan dokusu ve hücrelerinden üretilen ürünlerin bağışlanması, tedarik edilmesi, test edilmesi, işlenmesi, korunması, saklanması ve dağıtımını aşamalarında uygulanacak kriterleri açıklamaktadır.

Bu üretilmiş ürünlerin başka direktiflerin kapsamına girdiği durumlarda, bu direktif sadece bağış, tedarik etme ve test etme aşamalarında uygulanmaktadır.

Bu direktif, aynı cerrahi prosedür kapsamındaki otolog

Ruhsatlandırma Sürecinde Karar İçin Kullanılan İş Akışı





nakillerde kullanılacak doku ve hücreleri, 2002/98/EC sayılı direktifte belirtilen kan ve kan bileşenleri ile organlar veya insan vücudunda tam bir organ olarak kullanılabilecek organ bölümlerine uygulanmamaktadır.

2. Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin insan doku ve hücrelerinin bağışlanması, elde edilmesi ve test edilmesine ilişkin belirli teknik şartlar ile ilgili 2004/23/EC sayılı Direktifini uygulayan 8 Şubat 2006 tarih ve 2006/17/EC sayılı Komisyon Direktifi. Bu direktif, 2004/23 sayılı direktifin uygulanmasına ilişkin hükümler belirtmekte olup, doku ve hücre donörleri için seçim kriterleri, donörler için gereken laboratuvar testleri ile ilgili konularda hüküm bildirmektedir.

3. Directive 2001/83/EC Of The European Parliament And Of The Council Of 6 November 2001 On The Community Code Relating To medicinal Products For Human Use: Bu direktif, tıbbi beşeri ürün tanımının yapıldığı, AB ülkelerinin pazarlarında olması beklenen endüstriyel olarak ya da endüstriyel bir işlem sürecinden geçerek hazırlanan ya da üretilen ürünlerle ilgili hükümler içeren bir direktiftir.

4. Avrupa Parlemantosı ve Konseyi Yönetmeliği (Ec) No 1394/2007 13 Kasım 2007 İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri Hakkında Değiştirilmiş Direktif 2001/83/EC ve Yönetmelik (EC) No 726/2004. Bu regulasyon, ileri tıbbi ürünlerin sınıflandırılması, endüstriyel ve non endüstriyel ürünlerin tanımları ve ruhsatlandırılması gibi konularda hüküm bildiren bir yasal düzenlemedir..

Kaynaklar:

1. Directive 2001/83/Ec Of The European Parliament And Of The Council Of 6 November 2001 On The Community Code Relating To medicinal Products For Human Use

2. Regulation (EC) No: 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of NOVEMBER 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004)

3. İnsan Doku ve Hücrelerinin Bağışlanma, Tedarik, Test Etme, İşlenme, Korunma, Saklanma ve Dağıtım Aşamalarının Güvenlik ve Kalite Standartlarını Belirlemeye İlişkin 31 Mart 2004 tarih 2004/23/EC SAYILI AVRUPA PARLAMENTOSU VE KONSEYİ DİREKTİFİ

4. European Medicines Agency. The manufacture and quality control of human somatik cell therapy medicinal product. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). 2001

5. DMP Wall, HM Prince. Regulation of Cellular Therapies: The Australian perspective, Cytotherapy(2003) Vol.5 No:4,284-288

**Prof.Dr.Ercüment Ovalı*

KTÜ-ATİ Teknoloji Proje Koordinatörü



DUYURU

8

24 - 28 Kasım 2010



III. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi

Maritim Pine Beach Resort Otel
Belek / Antalya



Ayrıntılı bilgi için:

Dr. Ramazan Uluhan

Tel/Faks: (0216) 492 9551

GSM: 0542 312 7969

veya

www.kmttd.org.tr ve

www.kan.org.tr

sitelerinden

II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi'ni
tıklayınız.

24 - 28 Kasım 2010 tarihinde, Belek Antalya, Maritim Pine Beach Resort Otel'de
düzenlenecek olan Kongre ile ilgili gelişmeleri

www.kmttd.org.tr ve www.kan.org.tr

web adreslerimizden takip edebilirsiniz



DUYURU

9

 	
III. ULUSAL KAN MERKEZLERİ ve TRANSFÜZYON TIBBİ KONGRESİ 24-28 KASIM 2010 MARITIM PINE BEACH RESORT OTEL BELEK / ANTALYA	
  	
Lütfen bu formu eksiksiz doldurduktan sonra, 0216 414 4419 nolu faks numarasına ödeme dekontunu ekleyerek gönderiniz. Kayıt formu yalnız bir katılımcı ve refakatçiler için geçerlidir.	
Katılmak istediğiniz program ☐ Temel Kurs Programı ☐ Kongre Programı	
KAYIT VE KONAKLAMA FORMU	
Adı : _____ Soyadı : _____ Ünvanı / Branşı : _____ Kurum : _____ Adres : _____ Telefon : _____ Faks : _____ GSM : _____ E-posta : _____	
KAYIT BİLGİLERİ	
Erken Kayıt 04 Ekim 2010 tarihine kadar Geç Kayıt 04 Ekim 2010 tarihinden sonra Katılımcı ☐ 250 TL + KDV ☐ 300 TL + KDV Refakatçi ☐ 200 TL + KDV ☐ 225 TL + KDV Toplam _____.-TL	
Kayıt ücretine %18 KDV ilave edilecek ve Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği İktisadi İşletmesi tarafından fatura düzenlenecektir. Yaka kartı, çanta, toplantı kitabı, kahve servisleri, hoşgeldin kokteyli ve gala yemeği dahildir.	
REFAKATÇİLER	
Adı, Soyadı : _____ Yaşı : _____ Uçak ☐ Geliş Tarihi : _____ Varış Saati : _____ Adı, Soyadı : _____ Yaşı : _____ Uçak ☐ Dönüş Tarihi : _____ Kalkış Saati : _____	
KONAKLAMA PAKETİ	
Maritim Pine Beach Erken Kayıt 04 Ekim 2010 tarihine kadar Geç Kayıt 04 Ekim 2010 tarihinden sonra Tek Kişilik Oda ☐ 425 EURO + KDV ☐ 475 EURO + KDV Çift Kişilik Oda (kişi başı) ☐ 325 EURO + KDV ☐ 375 EURO + KDV 0-12 yaş ☐ %50 İndirimli ☐ %50 İndirimli Dış Katılımcı / Günlük ☐ 35 EURO + KDV ☐ 35 EURO + KDV Toplam _____.-EURO	
• Kongre otellerinde konaklamayan veya konaklama rezervasyonunu derneğimiz üzerinden yapmayan katılımcılarımızdan dış katılımcı ücreti talep edilecektir. Bu ücret, otelin tüm konaklayan misafirlerine sağladığı "her şey dahil" sistemine dahil olmayan kongre toplantı paketi hizmetlerinden yararlanma imkanını içermektedir ve otel tarafından şart koşulmaktadır. Konaklama paketi ücretlerine bu ek bedel dahil edilmiş olduğu için, konaklamasını derneğimiz üzerinden yapan katılımcılarımızdan bu ücret ikinci bir kez talep edilmeyecektir. • Yukarıda belirtilen otel ücretlerine dört günlük (saat 00:00'a kadar) yiyecek-içecek servisleri, oteldeki ücretsiz aktivite, sosyal programlar (her şey dahil), havaalanı-otel-havaalanı transferleri dahildir. • Konaklama ücretine %18 KDV ilave edilecektir.	
ÖDEME BİLGİLERİ	
Banka havalesi	
Kayıt Ücretleri İçin Banka : Akbank Şube : Çiftehavuzlar (138) Hesap Adı : Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği İktisadi İşletmesi IBAN No. : TR58 0004 6001 3888 8000 0708 63 (TL)	
Konaklama Ücretleri İçin Banka : Akbank Şube : Çiftehavuzlar (138) Hesap Adı : Türk Kan Vakfı İktisadi İşletmesi IBAN No. : TR13 0004 6001 3803 6000 0708 62 (EURO)	
FATURA BİLGİLERİ	
Fatura Kesilecek Kişi / Kurum : _____ Fatura Adresi : _____ Vergi Dairesi ve No'su : _____ Fatura Gönderim Adresi : _____	
Ayrıntılı Bilgi İçin : Uzm. Dr. Ramazan Uluhan Tel : 0 216 414 44 17 / Faks : 0 216 414 44 19 Gsm : 0 542 312 79 69 veya www.kmttd.org.tr veya www.kan.org.tr sitelerinden III. ULUSAL KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON TIBBİ KONGRESİ'ni tıklayınız.	



İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları: Diğerleri

► Prof. Dr. Levent Ünder*

Hemolitik Olmayan Transfüzyona Bağlı Ateş Reaksiyonları

“Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (FNHTR)”

Transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında hemoliz belirti ve bulguları olmaksızın vücut sıcaklığının 1 °C dereceden daha fazla artması ile kendini gösteren ateş atağına FNHTR denmektedir. Her ne kadar FNHTR klinik açıdan hastaları bir miktar rahatsız etmesi dışında çok önem taşımaya da daha ciddi reaksiyonlar olan hemolitik reaksiyonlar veya bakteriyel enfeksiyon ile karışabileceğinden bu durum ayırıcı tanıda karışıklık yaratabilmektedir.

Lökosit içeriği azaltılmadan kullanılan eritrosit transfüzyonlarından sonra %6.8, trombosit transfüzyonlarından sonra ise % 37.5 oranında FNHTR ile karşılaşıldığı prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Eritrosit transfüzyonlarından sonra FNHTR genellikle öncesinde transfüzyon ya da gebelik öyküleri olan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Bu, trombosit transfüzyonlarından sonra izlenen FNHTR’ında belirgin değildir. Klinik belirtilerin şiddeti birçok değişken tarafından belirlenmektedir; transfüze edilen lökosit sayısı (eritrosit transfüzyonlarında) ve/veya sitokinlerin (trombosit transfüzyonlarında) miktarı, transfüzyonun uygulanış hızı ve alıcıdaki lökositlere karşı gelişmiş olan antikorların düzeyi gibi.

Başlıca belirti ve bulgular ateş, yüzde kızarma, taşikardi ve daha az oranda da titremedir. Bu belirtilere eritrosit transfüzyonlarından sonra yarım ila iki saat arasında rastlanırken trombosit transfüzyonlarından sonra daha erken ortaya çıkabilir. Hafif-orta derecedeki reaksiyonlarda genellikle ateş tek bulgu olup transfüzyonun sonlandırılmasından 2 – 12 saat sonra normale dönmektedir.

Ateş, transfüzyonun en korkulan reaksiyonlarından olan hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının ve bakteriyel

enfeksiyonların sık ve erken dönemde açığa çıkan bir bulgusu olabilmektedir. Sırt ağrısı, baş ağrısı, nefes darlığı, hemoglobinüri, şok ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromuna bağlı kanama gibi eşlik eden belirti ve bulgular ön planda hemolitik reaksiyonu desteklerken, ateşle birlikte titreme, bulantı, kusma, ishal, şok, solunum sistemine ve/veya yaygın damar içi pıhtılaşma sendromuna ait belirti ve bulgular transfüzyonla geçen bakteriyel enfeksiyonu akla getirmektedir. Ancak ateş tüm bu tabloların ilk belirtisi olabileceği için transfüzyon sırasında ateş gözlemlendiği zaman genellikle transfüzyon durdurulmakta ve yaşamı tehdit eden bir reaksiyon olup olmadığına yönelik araştırmalar hemen başlatılmaktadır. Transfüzyon sırasında rastlantısal olarak başka enfeksiyonlara veya hastanın primer hastalığına bağlı ateş de izlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Eritrosit ve trombosit süspansiyonlarının transfüzyonundan sonra gelişen FNHTR’nın patogenezi birbirinden farklılıklar göstermektedir.

Eritrosit Transfüzyonları

Ateşin şiddeti ile transfüze edilen lökosit sayısı ve alıcıdaki lökositlere karşı gelişmiş antikorların titresi arasında doğru bir orantı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca lökosit sayılarının ünite başına 0.25×10^9 ’un altına indirilmesi ile daha önceki transfüzyonlarında FNHTR geçiren hastalarda bu durumun önlenemediği de kanıtlanmıştır. FNHTR sırasında alıcıda HLA veya diğer lökosit antijenlerine karşı gelişmiş olan antikorların verici lökositleri ile reaksiyona girmesi sonrasında açığa çıkan başta IL-1 olmak üzere çeşitli pirojenler bu tablodan sorumlu tutulmaktadır. Ancak IL-1’in lökosit granüllerinde depolanmadığı ve hücre aktivasyonu ile sentez edilip salındığı bilindiği için verici kaynaklı lökositler FNHTR sırasında salınan pirojenlerin kaynağı olarak düşünülmemektedir. FNHTR sırasında vericinin lökosit antijenleri ile reaksiyona giren alıcıdaki antikorların komplemanı aktive ettiği ve oluşan antijen-



antikor-kompleman komplekslerinin alıcının makrofaj sistemini aktive ederek pirojen salınımına yol açtığı düşünülmektedir. Bu mekanizmanın (antijen-antikor-kompleman komplekslerinin oluşması) lökositler dışında uygunsuz eritrosit ve trombosit transfüzyonları ile oluşan ateş gelişimini açıklamak için de geçerli olduğu ileri sürülmektedir.

Trombosit Transfüzyonları

FNHTR gelişiminde en önemli mekanizmanın trombositlerin 5 günlük saklanma döneminde lökositlerden salınan IL-1, IL-6 ve TNF gibi pirojen sitokinler olduğu kabul edilmektedir. Bu mekanizmayı destekleyen birçok gözlem bulunmaktadır:

Trombositlerin saklanma süresinin artması ile torbada bulunan sitokinlerin çok yüksek düzeylere çıkması bu sitokinlerin lökositler tarafından sentezlendiğini göstermektedir,

Belirli bir süre saklandıktan sonra hücresel kısımları ayrılarak sadece geride kalan plazmanın transfüze edildiği alıcılarda da bu reaksiyonlar gelişebilmektedir,

FNHTR gelişimi ile belirli süre saklanan trombosit konsantrelerindeki sitokin düzeyleri arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon bulunmaktadır,

Trombosit transfüzyonlarından sonra gelişen FNHTR yatak başı lökosit filtrasyonu yapılması ile tam olarak önlenememektedir,

Trombositleri saklamaya başlamadan önce lökositlerin uzaklaştırılması ile saklama süresi sonunda torbada sitokin düzeylerinde artış izlenmemektedir.

FNHTR oluşma sıklığı rutin lökosit filtrasyonu yapılan yerlerde önemli ölçüde azalmaktadır. Bu kliniklerde transfüzyon sırasında ateş izlendiğinde hafife alınmamalı ve alıcıya yaşamı tehdit eden transfüzyon reaksiyonları yönünden çok daha ciddi bir şekilde yaklaşılmalıdır.

Transfüzyon sırasında vücut ısısının 1-1.5 °C yükseldiği ve belirgin semptomların olmadığı hafif-orta derecede ateş reaksiyonlarının varlığında eritrosit transfüzyonu geçici olarak durdurulmalı ve özellikle hemolitik reaksiyonlar başta olmak üzere gerekli araştırmalar en fazla bir saat içinde hızla yapılmalıdır. Bu sırada hastanın rahatlaması için aspirin veya parasetamol verilmelidir. Trombositopenik hastalarda aspirin yerine sadece parasetamol kullanılmalıdır. Hemolitik transfüzyon

reaksiyonu dışlanırsa ve araştırma için bir saatlik süre aşılmamışsa hasta rahatladıktan sonra transfüzyona devam edilebilir. Trombosit transfüzyonları sırasında izlenen hafif-orta derecedeki ateş reaksiyonlarında transfüzyon hızının yavaşlatılması, hastaya parasetamol verilerek rahatlamasının sağlanması ve ardından transfüzyonun tamamlanması genellikle yeterli olmaktadır. Eritrosit ya da trombosit transfüzyonları sırasında semptomlarla birlikte ve/veya tek başına vücut ısısının 1.5 °C dereceden daha fazla arttığı şiddetli reaksiyonlarda transfüzyona devam edilmemeli, alıcılar bir yandan hemolitik reaksiyon açısından incelenirken diğer yandan bakteriyel kontaminasyon riski nedeni ile torbada gerekli kültür vb araştırmalar da yapılmalıdır.

Eritrosit transfüzyonları sırasında FNHTR geçiren hastalara daha sonraki transfüzyonlarında lökosit fakir eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilmektedir. Birçok gelişmiş ülke ve merkezde lökositten arındırma yöntemleri rutin olarak kullanılmaya başlandıktan sonra FNHTR sıklığının önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Lökositten arındırma işlemi sadece FNHTR'nı önlemek amacı ile yapılacaksa hedefin 5×10^8 hücreden az olacak şekilde tutulması yeterlidir. Bu durum lökosit filtreleri aracılığı ile sağlanabileceği gibi çok daha ekonomik bir şekilde komponent hazırlanması sırasında buffy-coat uzaklaştırılması yoluyla da yapılabilir. Benzer şekilde buffy-coat uzaklaştırılarak hazırlanan havuzlanmış trombosit konsantrelerinin rutin olarak kullanıldığı yerlerde FNHTR sıklığının % 3-5 düzeyine düştüğü, eğer depolama öncesi lökosit filtrasyonu yapılıyorsa bu oranın %1'den az olduğu bilinmektedir.

Ürtiker ve Anaflaktik Reaksiyonlar

Kan komponentlerinin transfüzyonu sonrasında farklı şiddette allerjik reaksiyonlara sıkça rastlanmaktadır. Genellikle kan komponentlerinde bulunan plazmada yer alan proteinler ve nadiren diğer maddeler (ilaçlar vb) rol oynamaktadır. Allerjik reaksiyonlar lokal deri reaksiyonları (ürtiker veya anjioödem) şeklinde kendini gösterebileceği gibi, hafiften anaflaktoid reaksiyon ve anaflaksiye dek değişen şiddette sistemik reaksiyonlar (hırıltılı solunum, nefes darlığı, yaygın ürtiker/anjioödem, obstrüktif larenks ödemi, şok, aritmi, bilinç kaybı) şeklinde de izlenebilmektedir.



Anaflaktik reaksiyon mast hücre yüzeyinde bulunan IgE'nin kendine özel antijeni ile karşılaşması sonucu mast hücre degranülasyonunun yol açtığı yaşamı tehdit eden bir reaksiyondur. Bu nedenle gerçek anaflaktik reaksiyonların oluşması için antijen ile daha önceden kişinin karşılaşması gerekmektedir. Ani başlangıçlı bu reaksiyonda larenks ödemi, bronkospazm, kardiyak aritmiler, damar geçirgenliğinin artması ve buna bağlı gelişen hipovolemik şok nedeni ile ölüme kadar giden bir tablo ile karşılaşılabilir. Anaflaktoid reaksiyonlar ise klinik olarak benzer olmakla birlikte oluş mekanizması açısından gerçek anaflaktik reaksiyonlardan farklılıklar göstermektedir. Bu reaksiyonlarda mast hücre degranülasyonu IgE'den bağımsız olarak immünolojik olan veya olmayan diğer mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Örneğin, kan transfüzyonu sonrası IgA eksikliği olan kişilerde izlenen anaflaktoid reaksiyonda IgA eksikliği olan kişide bulunan anti-IgA antikorlarının transfüzyon sırasında alıcıya geçen IgA antikorları ile kompleks oluşturması ve bu immünkomplekslerin komplemanı aktive ederek anaflatoksinlerin (C3a ve C5a) açığa çıkması ile mast hücre degranülasyonu oluşabilmektedir. Anaflaktoid reaksiyonların gözlenebilmesi için antijen ile önceden karşılaşmak gerekemeyebilmektedir.

Hafif derecelerde de olsa bu reaksiyonlar ile karşılaşılınca transfüzyon durdurulmalı ve reaksiyonun derecesine göre tedavi hemen planlanmalıdır. **Lokal ürtiker/anjioödem** varlığında ağız yoluyla antihistaminik verilmesi yeterlidir. **Hafif derecedeki sistemik reaksiyonlarda** (hırıltılı solunum, yaygın ürtiker / anjioödem) antihistaminik, salbutamol ve/veya inhaler steroid başlanabilir. **Orta derecedeki sistemik reaksiyonlarda** (hırıltılı solunum, nefes darlığı, obstrüktif larenks ödemi) yukarıdakilere ek olarak oral prednisolon veya IV hidrokortizon +/- IM adrenalin uygulanabilir. **Şiddetli sistemik reaksiyonlarda** (anaflaksi/anaflaktoid) ise mutlaka IM ya da yanıt alınamaz ise IV adrenalin (0.01 mg/kg) yaşam kurtarıcı olarak kullanılmalıdır. Bu tip reaksiyon geçiren kişilerde tedavi yaklaşımı hızla yerine getirilirken diğer yandan da tanısal amaçlı testlerin yapılması gerekmektedir. Bu amaçla kompleman / anaflatoksin düzeylerine bakılması, mast hücre degranülasyonunun saptanması için "mast cell tryptase"

aktivitesinin ölçülmesi, alıcının IgA düzeyine bakılması ve eğer düşük bulunursa (< 0.05 mg/dL) anti-IgA antikor aranması ve IgE anti-latex testinin yapılması önerilmektedir.

Bu reaksiyonların önlenmesi için plazmada bulunan proteinlere karşı allerjik reaksiyon geçiren kişilerde daha sonraki transfüzyonları sırasında yıkanmış eritrosit süspansiyonlarının kullanılması yararlı olmaktadır. IgA eksikliği olan ve anti-IgA antikor geliştirdiği saptanan kişilerde elektif girişimler öncesi otolog transfüzyon programı uygulanabilir. Trombosit verilmesi planlanan durumlarda trombositleri yıkayarak plazmayı uzaklaştırma işlemi teknik zorluklar nedeni ile başarısız olduğu için alıcı gibi IgA eksikliği olan vericilerin kullanılması iyi bir alternatif çözüm olabilir.

Transfüzyona Bağlı Graft Versus Host Hastalığı "Transfusion-associated greft versus host disease (TA-GVHD)"

TA-GVHD genel olarak deri döküntüsü, ishal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma şeklinde kendini gösteren, ardından kemik iliğinde hipoplazi ve pansitopeni ile devam eden ve transfüzyondan yaklaşık 3-4 hafta sonra enfeksiyona bağlı ölümle sonuçlanan önemli bir transfüzyon reaksiyonudur. Alıcının bağışıklık sistemindeki bozukluk, alıcı ve verici arasındaki HLA benzerliği gibi bazı risk faktörlerinin saptanmış olmasına rağmen TA-GVHD günümüzde bile % 100'e yaklaşan mortalite ve diğer transfüzyon komplikasyonlarına göre çok daha az izlenmesine rağmen halen etkili bir tedavisinin bulunmaması nedeni ile transfüzyonun en korkulan komplikasyonları arasında yer almaktadır. Bu nedenle TA-GVHD'nin önlenmesine yönelik girişimler büyük önem taşımaktadır. Risk taşıyan transfüzyonlarda kan komponentlerine 25 Gy dozunda gamma-ışınlama yapılması ile bu korkulan komplikasyondan korunmak çoğunlukla sağlanabilmektedir.

Transfüzyondan sonra GVHD gelişebilmesi için alıcıya immün yanıt oluşturabilme kapasitesine sahip canlı verici hücrelerinin transfüzyon yolu ile geçmesi, alıcının vericide bulunmayan ve immün sistemi uyarabilme kapasitesine sahip alloantijenleri taşıması ve alıcının immün sisteminde var olan kalıcı veya geçici yetersizlik nedeni ile vericiden geçen immün hücrelerin yok edilemeyip alıcıda çoğalma

fırsatını bulması gerekmektedir. TA-GVHD ilk kez ağır kombine immün yetmezliği olan çocuklarda tanımlanmıştır. Daha sonra bildirilen olgularda da değişik derecelerde immün yetmezlik olduğu bilinmektedir. Ancak Japonya'dan kalp cerrahisi sonrasında taze kan komponentlerinin kullanımı ile TA-GVHD olgularının bildirilmesi, bu komplikasyonun immün sistemi normal görülen kişilerde bile gelişebildiğini göstermiştir. Bu kişilerde verici ile alıcı arasında rastlantısal olarak veya akrabalık nedeni ile bir HLA haplotipi arasında benzerlik bulunmaktadır. Özellikle verici HLA açısından homozigot ise bu risk oldukça artmaktadır. Japonya gibi kapalı toplumlarda ve akraba vericilerin kullanıldığı durumlarda bu komplikasyon ile karşılaşma olasılığının yüksek olduğu bilinmektedir. Ülkemizde de gönüllü verici alışkanlığı olmadığından "taze" kan ve akraba vericilerin ne kadar yaygın olarak kullanıldığı göz önüne alınırsa alıcılarımızın TA-GVHD açısından artmış bir risk altında olduklarını öngörülebilir.

TA-GVHD gelişiminde verici kaynaklı T-lenfositler ve sitokinlerin büyük önemi olduğu bilinmektedir. TA-GVHD geçiren hastaların periferik kanlarında alıcıya ait HLA class-I ve class-II antijenlerine karşı direkt sitotoksik yanıt veren verici kaynaklı CD8+ ve CD4+ klonlar üretilmiştir. Bu klonlar bir yandan perforin ve granzim gibi sitolitik mediatörler aracılığı ile direkt hücre ölümüne yol açarken, diğer yandan Fas ligand aracılığı ile de apoptozu indükleyerek hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Ayrıca direkt sitotoksik etki göstermeyip litik süpernatant üreten CD4+ klonlar da bu hastalarda saptanmıştır; bu litik süpernatant etkisinin anti-TNF-alfa antikolar ile bloke edilebilmesi TA-GVHD gelişiminde sitokinlerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir. IL-1, IL-2, TNF ve gama-interferon konsantrasyonlarının TA-GVHD geçiren hastalarda önemli ölçüde yükseldiği bilinmektedir. Bu sitokinler immün hücreler üzerine olan birçok uyarıcı etkilerinin yanında HLA moleküllerinin hücre yüzeyinde sunumunu artırarak GVHD gelişimini kolaylaştırmaktadır. Enfeksiyon, kemo/radyoterapi ve tümör invazyonu ile oluşan doku hasarı sonrasında bu sitokin düzeylerinin artışı GVHD açısından da pozitif bir kısır döngü oluşumuna yol açmaktadır.

TA-GVHD oluşumu için hangi sayıda lenfositin yeterli olduğu konusunda tam bir fikir birliği bulunmamakla

birlikte literatürde bildirilen olguların çoğunun 10^{10} hücreden fazlasını aldığı saptanmıştır. Ancak immün yetmezlikli hastalarda alıcı kilogramı başına 10^4 hücrenin de TA-GVHD gelişimi için yeterli olabileceği bilinmektedir. Kan merkezlerinde $+4^{\circ}\text{C}$ ısıda depo edilen komponentlerde lenfositlerin üreme yeteneklerini yaklaşık 20 gün süreyle koruyabildikleri gösterilmiştir. Oda ısısında saklanan trombositlerde de 5 gün süreli saklama sonrasında lenfositlerin aynı özelliklerini koruduğu bilinmektedir.

TA-GVHD, kök hücre nakli sonrası izlenen GVHD gibi klinik olarak kendini deri döküntüsü, ishal ve karaciğer enzimlerinde sarılıkla birlikte olabilen yükselme olarak göstermektedir. Bu bulgular genellikle transfüzyondan 1-2 hafta sonra açığa çıkmaktadır. TA-GVHD'nin kök hücre nakli sonrasında gelişen GVHD'den önemli bir farkı kemik iliği hipoplazisine bağlı pansitopeni gelişmesidir. TA-GVHD gelişen kişilerde kök hücre nakli yapılanların aksine kemik iliği hücreleri alıcı kaynaklı olduğu için bu hücreler de immün ataktan etkilenmektedir. Kemik iliği aplazisi geliştikten sonra hastada hızla bir kötüye gidiş başlamakta, araya giren enfeksiyonlar ve multi-organ yetmezliği nedeni ile çoğunlukla bu kişiler yitirilmektedir.

Hastaların immün yetmezliğe yol açan primer hastalıkları nedeni ile de benzer klinik tablolar gelişebileceği için tanı koymakta zorluk çekilebilmektedir. Histolojik tanı için genellikle deri biyopsileri tercih edilmektedir. Biyopsi bulguları spesifik tanı koydurucu olmamakla birlikte epidermal hücre diskeratozu, satellit hücre nekrozu ve dermal mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı GVHD olasılığını kuvvetle düşündürmektedir. Kesin tanı için alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin varlığının gösterilmesi gerekmektedir. HLA tiplendirmesi alıcı ve verici arasındaki benzerlik ve periferik hücre sayılarının azlığı nedeni ile bu açıdan genellikle yeterli olmamaktadır. HLA dışı polimorfizmi gösteren mini-satellit problemler veya alıcı ile verici arasında "variable number tandem repeat (VNTR)" profillerin karşılaştırılması gibi yöntemler ile kesin tanı konabilmektedir.

TA-GVHD gelişen hastalarda günümüzde önerilen standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Olguların azlığı nedeni ile yeni tedavilerin etkisini değerlendirmek zor olmaktadır. Yüksek doz steroidler, azathioprine,

methotrexate, cyclosporin, antithymocyte globulin, anti-CD52 antikor, G-CSF gibi bir çok tedavi yöntemi yakın zamanda gözlenen sporadik olgularda denenmiş ve başarılı sonuç elde edilememiştir. Japonya’da yapılan deneysel çalışmalarda chloroquine ve nafomostat mesilate adlı ilaçların kombine kullanımı ile etkili olabileceği yönünde ipuçları bulunmaktadır.

TA-GVHD gelişen hastalarda etkili bir tedavi yönteminin olmaması yüksek riskli durumlarda uygulanması gereken profilaktik yaklaşımın önemini arttırmaktadır. Günümüzde kan komponentleri içindeki lenfositlerin üremesine engel olabilecek en etkili yol γ-ışınlama yapılarak sağlanmaktadır. Torbaların her yerine en az 25 Gy olacak şekilde doz verilmesi genellikle yeterli olmaktadır. Uygulanan bu doz ile lenfositlerde DNA hasarı oluşmakta ve üreme yetenekleri kaybolmaktadır. 50 Gy üzerindeki dozlar hücre hasarına yol açabileceği için bu sınırın aşılmasına özen gösterilmelidir. Kan komponentlerinin ışınlaması için geliştirilmiş özel cihazların kullanılması önerilmektedir. Kalite kontrolünün sağlanması için belli aralarla dozimetre çalışmaları yapılmalıdır.

Lökosit filtresi kullanarak TA-GVHD gelişiminin önlenmesi rutinde kullanılan 2 ve 3 log yeni jenerasyon filtrelerle de tam olarak sağlanamamaktadır. Bu nedenle riskli durumlarda ışınlama yapılması kaçınılmaz olmaktadır. Benzer şekilde ışınlama ile komponent içindeki lökositler yok edilmediğinden lökositlere bağlı gelişen transfüzyon reaksiyonlarından korunmak amacıyla ışınlanmış komponentlerde de lökosit filtrelerinin kullanılması gerekmektedir. Ultraviyole B ışınlaması antijen sunan hücrelerin inaktivasyonuna yol açarak HLA alloimmünizasyonunu azalttığı ve T-hücre yanıtlarını baskıladığı için TA-GVHD profilaksisinde kullanılabilir.

Kan komponentleri ışınlama gereksinimlerine göre 3 gruba ayrılmaktadır:

1- *Taşıdıkları yüksek risk nedeni ile her alıcı için ışınlaması gerekenler:* Bu gruba giren komponentlerin başında aferez yada buffy-coat ile hazırlanmış **granülosit süspansiyonları** yer almaktadır. Yüksek oranda lenfosit içerdikleri, hemen kullanıldıkları ve genellikle immün sistemi baskılanmış kişilere verildikleri için bu

komponentlerin mutlaka her alıcıda ışınlamaları gerekmektedir. Ayrıca alıcı ile verici arasındaki HLA benzerliğinin TA-GVHD gelişiminde çok önemli rolü olduğu bilindiğinden tüm **akraba vericilerden hazırlanan hücresel komponentler** ve trombosit refrakterliğinde **HLA uyumlu kişilerden hazırlanan trombosit süspansiyonları** her alıcıda ışınlanmalıdır.

2- *Taşıdıkları düşük risk nedeni ile ışınlaması önerilmeyen kan komponentleri:* **Taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve plazmadan fraksinasyonla elde edilen ürünler** bu gruba girmektedir.

3- *Bazı hastalar için ışınlamanın yararlı olacağı komponentler:* Bu grupta ışınlamanın genellikle önerildiği hastalar içinde özellikle **T hücrelerini ilgilendiren immün yetmezliği olanlar, intrauterin ve exchange transfüzyon yapılanlar, allojenik ve otolog kök hücre nakli yapılanlar ve Hodgkin Hastalığı** olanlar yer almaktadır. Standart olarak kabul edilmemekle birlikte ışınlamanın yararlı olabileceği düşünülen hastalar arasında ise **HIV pozitifliği ve AIDS olguları, aplastik anemili, akut ve kronik lösemili, non-Hodgkin lenfomalı hastalar, neonatal dönemde yapılan transfüzyonlar ve son zamanlarda hızla kullanımı artan ve immünsüpressif etkileri belirgin olan fludarabine vb. pürin analoglarını kullanan hastalar** bulunmaktadır.

Her ülkenin kendi özel koşullarına göre kan komponentlerinin ışınlaması konusunda rehberler hazırlaması önerilmektedir. Ülkemizde henüz böyle bir hazırlık bulunmamakla birlikte daha önce de değinildiği gibi akraba vericilerin çokluğu ve “taze” kan kullanma yönündeki eğilimin fazlalığı nedeni ile yukarıda adı geçen hasta gruplarında kan komponentlerinin rutin olarak ışınlaması yararlı olabilir.

Kan komponentlerini ışınlamanın komponentin içeriği üzerine bazı olumsuz etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Gamma-ışınlama ile eritrositlerden hücre içi potasyumun kaybı en az iki kat artmaktadır. Bu nedenle ışınlanmış komponentlerin potasyum içeriği beklenenden iki kat daha fazla olmaktadır. Santral kateter aracılığı ile hızlı transfüzyon yapılacak olan hastalarda, böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda ve intrauterin veya exchange transfüzyon uygulamalarında bu durum dikkate alınmalı ve gerekirse yeni ışınlanmış daha genç komponentler kullanılmalı ya da yıkama işlemi



ile süpernatant uzaklaştırılmalıdır. Eritrositlerin ışınlaması ile transfüzyon sonrası hücrelerin toparlanmasında da gecikme olduğu bilinmektedir. Ancak bu durum yine de istenen en az sınır olan % 75'in üzerindedir. Genelde transfüzyon pratiğinde **14 güne kadar olan eritrositlerin ışınlaması** ve ışınlama işleminden sonra bu komponentlerin **en fazla 14 gün daha depolanmasına** izin verilmesi önerilmektedir. Yani, ışınlanmış eritrositlerde olabilecek maksimum raf ömrü 28 gün ile sınırlandırılmaktadır. Işınlamanın trombosit kalitesi açısından olumsuz hiçbir etkisinin bulunmaması nedeni ile trombositler raf ömrü süresince istenen herhangi bir zamanda ışınlanabilirler. Rutinde kullanılan ışınlama dozlarında radyasyona bağlı malign değişiklik, latent virüs aktivasyonu ve plastik maddelerden ortama sızıntı gibi komplikasyonlar bildirilmemiştir. Işınlanan kan komponentlerinin bu açıdan etiketlenmesi ve mümkünse radyasyona duyarlı işaretleyici kullanılması önerilmektedir.

Transfüzyon Sonrası İzlenen Purpura “Post-transfüzyon purpura (PTP)”

PTP, transfüzyondan yaklaşık bir hafta kadar sonra trombosit sayısının hızla düşmesi ve kanama diatezinin başlaması şeklinde kendini gösteren nadir izlenen, ancak önemli transfüzyon reaksiyonlarından biridir. Görülme sıklığı 1/200 000 olarak tahmin edilmektedir. Bu reaksiyon önceden geçirilmiş gebelikler veya transfüzyonlar ile trombositlerde bulunan human platelet antijen (HPA)-1a olarak adlandırılan antijenine karşı alloantikör geliştiren HPA-1a negatif ve çoğu kadın olan alıcılarda izlenmektedir. HPA-1a pozitif trombositlerin transfüzyonu ile bu kişilerde sekonder immün yanıt oluşmakta ve alıcının trombositleri hızla azalarak şiddetli kanama diatezi oluşabilmektedir. Ancak nasıl olup da alıcının HPA-1a negatif trombositlerinin gelişen alloantikör tarafından yıkıldığı tam olarak bilinmemektedir. HPA-1a negatif alıcılarda gelişen anti-HPA-1a alloantikörünün hangi mekanizma ile alıcı trombositlerini de yıkıma uğrattığı bilinmemesine rağmen bazı laboratuvar çalışmalar ile desteklenmiş hipotezler öne sürülmektedir. Bunlardan biri transfüze edilen HPA-1a pozitif trombositlerden HPA-1a antijeninin salınması ve serbest antijenin giderek alıcının HPA-1a negatif trombositlerine adsorbe olması ve gelişen alloantikör ile alıcının bu trombositlerinin

yıkılması mekanizması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Diğer bir hipotez de ise salınan HPA-1a antijeninin plazmada alloantikör ile immünkompleks oluşturduğu ve oluşan bu immünkompleksin trombositlere yapışarak onların yıkılmasına yol açtığı öne sürülmektedir. Trombosit transfüzyonunun HPA-1a antijenine karşı immün sistemi uyarması sırasında trombositlere karşı otoantikör üretimine de yol açtığını destekleyen görüşler ya da oluşan anti-HPA-1a antikörünün otolog trombositler ile çapraz reaksiyona girerek onların da yıkılmasına yol açtığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.

Batı toplumlarında HPA-1a negatif kişi sıklığı % 2.5 olarak bildirilmektedir. Neonatal alloimmün trombositopenide olduğu gibi antikör yanıtının belirli bir HLA Class-II tipi (HLA-DR3*0101) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PTP tanısının kesin olarak konması için trombositlere özel antijenlere karşı gelişmiş antikörlerin alıcıda gösterilmesi gerekmektedir. % 80-90 olguda HPA-1a antijenine karşı gelişmiş antikörler gösterilebilmektedir. Ayrıca HPA-1b, HPA-3a, HPA-3b, HPA-4a, HPA-5b ve Naka antijenleri ile ilişkili PTP olguları da saptanmıştır.

Her ne kadar PTP daha çok orta ve ileri yaştaki kadınlarda gözükse de nadiren erkeklerde de izlenebilmektedir. Hemen hemen tüm olgularda daha önceden HPA antijenleri ile alloimmünizasyon öyküsü bulunmaktadır. Antijenle karşılaşma ile PTP oluşması arasında geçen süre değişken olup 3 ile 52 yıl arasında bildirilmektedir. Tam kan ve eritrosit süspansiyonlarından sonra görülen PTP olgularına transfüzyon sırasında genellikle FNHTR da eşlik etmektedir. Klasik olarak transfüzyondan 5-12 gün sonra alıcının trombositleri 12-24 saat gibi kısa bir sürede hızla çok düşük düzeylere inmekte ve kanamaya yatkınlık başlamaktadır. Spontan kafa içi kanama nedeni ile yitirilen olgular bulunmaktadır. Tedavi edilmeyen olgularda trombositopeni genellikle 7-28 gün içinde kendiliğinden düzelmektedir. Orta-ileri yaştaki kadınlarda transfüzyondan sonra gelişen belirgin trombositopeni varlığında PTP tanısı mutlaka akla getirilmeli ve otoimmün trombositopeni, ilaçlara (ör: heparin) bağlı trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, trombotik trombositopenik purpura, yalancı trombositopeni gibi diğer trombositopeni yapan nedenler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Nadiren, daha önce trombositlere karşı alloantikör

geliştirmiş olan vericilerin plazma içeren kan komponentlerinin alıcılara transfüze edilmesi ile alıcıya pasif olarak geçen antikorların yarattığı trombositopeni izlenebilir. Bu olgularda trombositopeninin transfüzyondan sonraki ilk 48 saat içinde açığa çıkması ayırıcı tanı açısından önemli bir ipucudur.

PTP gelişen olgularda ölümle sonuçlanabilen kanamaya yatkınlık söz konusu olduğu için PTP tanısı düşünüldüğü an tedavi acilen başlatılmalıdır. Olguların azlığı nedeni ile randomize çalışmalar bulunmamasına rağmen günümüzde önerilen tedavi yaklaşımı yüksek doz (2g/kg 2-5 gün içinde) intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulanmasıdır. Bu yaklaşım ile %85 olguda olumlu yanıt alınmaktadır. Steroidler ve plazma değişimi protokolleri IVIG tedavisi rutin uygulamaya girmeden önce kullanılan kısmen etkili yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Trombosit transfüzyonlarının yapılması trombosit sayılarını genellikle yükseltmemektedir. Ancak henüz IVIG tedavisinin etkisinin başlamadığı ve yaşamı tehdit eden kanamaların varlığında yüksek doz trombosit verilmesinin yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Bu amaçla HPA-1a pozitif veya negatif trombosit seçilmesinin önemi olmadığı, HPA-1a pozitif trombosit verilmesi durumunda varolan tablonun ağırlaşmadığı bildirilmektedir.

PTP geçiren kişilerde yaşamlarının daha sonraki dönemlerinde de tekrar PTP olasılığının olduğu bilinmektedir. Bu nedenle PTP geçiren kişilere bu durumu yansıtan uyarıcı bir kart hazırlanmalıdır. Transfüzyon gereksiniminin olduğu durumlarda HPA uyumlu veya otolog eritrosit ya da trombosit süspansiyonları yeğlenmelidir.

Kaynaklar

- 1- British Committee for Standarts in Haematology. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. Transf Med 1998;8:59-71
- 2- Koppo PM, Holland PV. Transfusion related acute lung injury. Br J Haematol 1999;105:322-9
- 3- Palfi M, Berg S, Emerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? Transfusion 2001;41(3):317-22
- 4- Kluter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D. Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of

white cell-poor platelet preparations. Transfusion 1999;39(11-12):1179-84

5- Sandler GS, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. Transf Med Rev 1995;9:1-8

6- Blajchman MA. Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infections: do we have the answers yet? Transfusion 1997;37:121-5

7- Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. Am J Med 1996;101:299-308

8- Orlin JB, Ellis MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Curr Opin Hematol 1997;4(6):442-8

9- Hill GR, Krenger W, Ferrara JLM. The role of cytokines in acute graft-vs.-host-disease. Cytokines Cell Mol Ther 1997;3:257-66

10- British Committee for Standarts in Haematology. Guidelines for gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-vs.-host-disease. Transf Med 1996;6:261-71

11- Williams LM, Lowe S, Lowe EM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. Br Med J 1999;319(7201):16-9

12- Lucas GF, Pittman SJ, Davies S, Solanki T, Bruggemann K. Post-transfusion purpura (PTP) associated with anti-HPA-1a, anti-HPA-2b and anti-HPA-3a antibodies. Transfus Med 1997;7(4):295-9

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD- Antalya