
İMMÜNKOMPROMİZE HASTADA KAN ve KAN ÜRÜNLERİNE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Doç. Dr. Osman İlhami ÖZCEBE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi

Hemato ve lenfoproliferatif hastalıkların gerek kendileri gerekse tedavilerinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler hastaların hem humoral hem de hücrel bağışıklık sistemlerinde önemli derecede baskılanmaya yol açmaktadır. Yine bu hasta gruplarında görülen kemik iliği infiltrasyonu veya adı geçen tedavi yöntemlerine ikincil olarak hastalarda hipoproliferatif trombositopeni, anemi ve lökopeni-nötropeni ile sık olarak karşılaşılır. Sonuç olarak bu immünkompromize hasta grubunda sık olarak kan ve kan ürünleri transfüzyonuna gereksinim duyulmaktadır.

Bu hastalarda kan transfüzyonu ile ilgili komplikasyonlardan korunmak veya en aza indirmek amacıyla bazı kurallara uyulması gerekmektedir. Bu yazıda bu konular ana başlıklar halinde özetlenmiştir.

Kan transfüzyonunun en önemli iki komplikasyonu HLA alloimmünizasyonu ve CMV bulaşdır (1,2). Ayrıca yine kan transfüzyonları sırasında ve sonrasında görülen febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları, her ne kadar hayati önem taşımaya da hastanın konforunu önemli ölçüde bozan ve immünkompromize olan bir hastada vücut ısısı artışına neden olduğundan klinikte hastada bir infeksiyon gelişip gelişmediği sorusunu akla getiren bir durumdur (3). Kan transfüzyonunun iyi bilinen bu komplikasyonları dışında immünmodülasyon yapıcı etkisi son zamanlarda giderek önem kazanmaktadır (4).

HLA ALLOİMMÜNİZASYONU

HLA alloimmünizasyonu, lökositten arındırılmamış olan tam kan, eritrosit süspansiyonu veya trombosit süspansiyonu kullanıldığı zaman kan ürünü ile hastaya verilen lökositlerin üzerinde bulunan HLA antijenlerine karşı alloantikör sentezlenmesi durumunu tanımlamaktadır. Trombositopenik ve dolayısı ile spontan kanama riski yüksek olan alloimmünize

hastalara verilen trombosit süspansiyonları ile istenilen trombosit artışı sağlanamaz. Kemoterapi alan ve altta yatan malignansisi olan bir hastada artmış trombosit yıkımına neden olabilecek bir çok neden vardır. Bunların en iyi bilinen örnekleri splenomegali, çeşitli ilaçların kullanımı (amfoterisin B vs) ve dissemine intravasküler koagülasyondur. Ancak hastada HLA alloimmünizasyonuna bağlı trombosit yıkımı olup olmadığını en iyi gösteren laboratuvar parametresi “post-count” denilen ve trombosit süspansiyonu verilmesi işlemi bittikten bir saat sonra yapılan sayıdır. Normal şartlar altında hipoproliferatif trombositopenisi olan bir hastaya 4-6 ünite random donör trombosit veya bir ünite aferez trombosit verildikten bir saat sonra trombosit sayısının transfüzyon öncesine göre mikrolitrede 10.000’den daha fazla artması beklenir. Eğer bir saat sonraki sayımda bu beklenen artış görülmeyecek olur ise o zaman hastada immün mekanizmalar ile olan bir trombosit yıkımı sözkonusu demektir.

Tedavi ve Korunma

Hastada HLA alloimmünizasyonu bir kere geliştikten sonra hastanın tedavisi son derece zorlaşmakta ve hastaya uygun trombosit süspansiyonu sağlayabilmek için son derece yüksek maliyetleri olan karmaşık laboratuvar yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu hastalarda HLA uygun trombosit süspansiyonları ve/veya trombosit “cross-match”i yöntemi ile uygun olduğu gösterilen trombosit süspansiyonları kullanılmalıdır. Bu nedenle ideal olanı bu hastalarda HLA alloimmünizasyonunun meydana gelmesini engellemektir. Bu da ancak uzun süreli transfüzyona gereksinimi olacağı tahmin edilen hasta gruplarında lökosit filtreleri kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir (5). HLA alloimmünizasyonu gelişmemesi için verilen eritrosit veya trombosit süspansiyonunun içindeki lökosit miktarının

Tablo 1. Lökosit filtresi kullanım endikasyonları

- Lösemi veya miyelodisplastik sendrom
- Yeni tam almış multiple miyeloma veya nonHodgkin's lenfoma (transplant yapılıp yapılmayacağı belli olana kadar)
- Bütün kemik iliği/periferik kök hücre transplantasyonları
- Malignansi için adoptif immünoterapi alan hastalar
- İki kere febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu geçiren hastalar
- Çok sayıda transfüzyon yapılması gereken diğer hastalar
- Kalp ve akciğer transplantasyonları
- HIV pozitif hastalar

5×10^6 'dan daha az olması gerekmektedir. Lökosit filtresi kullanılması gereken durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

SİTOMEGALOVİRÜS İNFEKSİYONU

İmmünekompromize hastalarda transfüzyon sonrası görülen bir diğer önemli komplikasyon da sitomegalovirüs (CMV) bulaşdırıdır (2). CMV enfeksiyonu oldukça yaygın bir enfeksiyon olup; idrar, anne sütü, kan, semen, servikal sekresyonlar da dahil olmak üzere enfekte vücut salgıları ile bulaşır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yenidoğan bebeklerin yaklaşık olarak %1'i transplasental yoldan, servikal salgılardan veya anne sütünden enfekte olurlar. Erken çocukluk döneminde özellikle kreşlerde yakın temas sonucunda sıklıkla CMV bulaşdı meydana gelir. Erişkinlerde ise bulaş genellikle cinsel temas yolu ile olur. ABD'de sağlıklı kan donörlerinin %40-70'inde anti-CMV antikörleri mevcuttur.

İmmün sistemi sağlam olan kişilerde CMV enfeksiyonu asemptomatik olabilir. Dokularda ve lökositlerin içinde yıllarca latent kalabilir. Primer enfeksiyon veya latent enfeksiyonun reaktivasyonu boğaz ağrısı, lenfadenopati, ateş, viremi, virüri ve hepatit ile giden bir mononükleoz sendromu şeklinde kendini gösterebilir. İntrauterin enfeksiyon, sarılık, trombositopeni, serebral kalsifikasyonlar ve motor defisitlere yol açabilir; konjenital enfeksiyon mental retardasyon ve sağırılığa yol açabileceği gibi ölümlü de sonuçlanabilir.

CMV prematüre çocuklarda, organ veya ilik alıcılarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar. Pnömoni, retinit, hepatit ve multisistem organ yetmezliği enfeksiyonun belirtileridir (6). Bu tür enfeksiyonlar bu hastalara kan transfüzyonu ile bulaşabilirler. Ayrıca organ transplantlarının CMV pozitif donörden yapılması veya latent virüsün reaktivasyonu transfüzyondan daha büyük risk oluşturur (7).

TRANSFÜZYON ile BULAŞAN CMV

Kan donörlerinden yarısından çoğunun CMV seropozitif olmasına karşın bunların %2'sinden azının virüs bulaştırabildiği ileri sürülmektedir. Post transfüzyon hepatitleri nadiren CMV'ye bağlı olabilir. İmmün sistemi sağlam olan kişilerde transfüzyon sonrası CMV enfeksiyonu genellikle klinik belirti vermez. İmmünekompromize hastalar CMV bulaşından korunmalıdırlar (8). Bu hastalar arasında seronegatif annelerden doğan düşük doğum ağırlıklı prematüre çocuklar, seronegatif kemik iliği alıcıları, seronegatif anneler ve intrauterin transfüzyon yapılması gereken fetüsler sayılabilir. Ayrıca seronegatif donörden organ transplantasyonu yapılan seronegatif alıcılar, olog veya allojeneik kemik iliği nakli adayları ve CMV enfeksiyonu olmayan AIDS hastaları da CMV bulaşından korunmalıdırlar.

Korunma

CMV antikoru negatif olan donörlerden alınan kanın kesinlikle CMV bulaştırma riski yoktur, fakat seronegatif donör sayısı az olduğundan seronegatif kan bulmak zordur (7). Bir diğer yaklaşım verilen kandaki lökositleri uzaklaştırmaktır. Virüsü barındıran lökosit popülasyonunun tam olarak belirlenmemiş olmasına karşın yüksek etkinliğe sahip lökosit filtrelerinin kullanılması (komponentteki lökosit sayısının 5×10^6 'nın altına indirilmesi) ile yüksek riskli yenidoğanlarda ve transplant alıcılarında posttransfüzyon CMV riski önemli derecede azalmaktadır (9,10). Bulaşdı önleyici diğer önlemler arasında en önemli yeri, gereksiz transfüzyondan kaçınmak almaktadır. Yüksek riskli hastalarda CMV immünglobulini ile veya antiviral ajanlar ile profilaktik tedavinin yeri netlik kazanmamıştır (11). CMV antikoru negatif kan ürünü kullanım endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. CMV antikoru negatif kan ürünü kullanım endikasyonları

- İntrauterin/neonatal transfüzyon
- CMV negatif hamileye transfüzyon
- Total vücut ışınlanması uygulanarak otolog kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu yapılacak olan CMV negatif hastalar (NHL ve MM)
- CMV negatif kalp ve akciğer transplantasyonu yapılacak olan CMV negatif hastalar
- CMV negatif donörden allojeneik kemik iliği nakli yapılacak olan CMV negatif hastalar

KAN TRANSFÜZYONUNUN İMMÜNMODÜLASYON YAPICI ETKİSİ

Kan transfüzyonunun immün sisteme olan etkileri transfüzyon yapılan hastalarda artmış renal allograft yaşam süresinin gözlemlendiği 1970'li yıllardan beri bilinmektedir. Transfüzyonun immün sistem üzerinde yararlı olmayan başka etkilerinin olduğu da bilinmektedir, bu etkiler arasında solid tümör rekürrensinde ve postoperatif bakteriyel infeksiyon hızında artış sayılabilir. Bu gözlemler transfüzyon ile immün sistem arasındaki ilişkinin sanılandan daha karmaşık olduğunu düşündürmektedir (4).

FEBRİL NONHEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları (FNTR) transfüzyon sırasında transfüzyondan başka bir nedenle açıklanamayan vücut ısısında en az 1°C yükselme olarak tanımlanır, ancak 1°C ısı artışı tanımlanması görecelidir. Çünkü aynı olaylar 0.5 veya 2°C'lik ısı artışlarına da neden olabilir. FNTR transfüzyonların %0.5-1.5'inde görülür ve sıklıkla üşüme ve/veya titreme bu duruma eşlik eder (12). FNTR genellikle benign olmakla beraber bazen ciddi rahatsızlığa veya hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Isı yükselmesi transfüzyonun erken dönemlerinde başlayabileceği gibi transfüzyon bittikten saatler sonra da başlayabilir. Daha önceden hamile kalmış veya çok sayıda transfüzyon yapılmış hastalarda FNTR görülme sıklığı artar, immünkompromize hasta grubunda fazla miktarda transfüzyon yapılması nedeniyle FNTR görülme şansı oldukça fazla olup, bu da nötropenik ateş ayırıcı tanısını gündeme getirdiği için hastanın takibini komplike hale getirmektedir.

FNTR alıcının plazmasında bulunan antikörler ile transfüze edilen lenfositler, granülositler veya trombositlerin üzerinde bulunan antijenler arasındaki etkileşim sonucunda meydana gelmektedir. Hastaya verilen komponentte bulunan sitokinlerin infüzyo-

nu veya alıcının dolaşımında meydana gelen donör lökositlerinden sitokin salınımı FNTR gelişiminde rol oynamaktadır (3).

Tedavi ve Korunma

FNTR meydana geldiği zaman klasik olarak transfüzyona son verilmelidir. Ancak bazı yazarlar hemoliz veya bakteriyel kontaminasyon düşünülmeyen zaman transfüzyona devam edilmesini önermektedirler (13). FNTR ateşi genellikle antipiretiklere cevap verir. Yetişkin bir kişide 650 mg asetaminofen tercih edilen ilaçtır. Çünkü salisatlar gibi trombosit fonksiyonunu bozamaz. FNTR sırasında histamin salınımı olmadığından antihistaminiklerin tedavide yeri yoktur.

Alloimmünize bir hastada bu tür reaksiyonlar bir ünitesinde 5×10^8 lökositte daha az lökosit içeren kan komponentleri verilerek engellenebilir. Lökositten arındırılmış eritrosit veya trombosit süspansiyonunu kullanımı her zaman olmamakla beraber FNTR gelişimini engeller (14). Saklama işlemi sırasında kan ürünü içine lökositler tarafından salınan ve biriken sitokinlerin FNTR'ye yol açabileceğinin anlaşılması üzerine kan ürününün donörden alındıktan hemen sonra lökositte arındırılarak saklanması yatak başı lökositte arındırma işleminin başarılı olmadığı FNTR olgularında başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (15).

TRANSFÜZYONA İKİNCİL “GRAFT VERSUS HOST” HASTALIĞI

İmmünkompromize hastada kan transfüzyonunun korkulan yan etkilerinden birisi de transfüzyona ikincil “graft versus host” (TA-GVHD) hastalığıdır. Bu hastalığın nedeni sellüler kan komponentlerinde bulunan T lenfositleridir. TA-GVHD klinikte ateş, dermatit veya eritroderma (sıklıkla avuç içi, taban, kulak memesi ve yüzde başlayan ödemden veziküllere kadar olabilen), ALT, AST, ALP ve bilirubin artışları ile giden hepatit, günde 3-4 L sekretuar diare ile giden enterokolit, hiposelüler kemik iliği-pansitopeni ve immünyetmezlik ile kendini gösterir. TA-

Tablo 3. Işınlanması gereken sellüler kan ürünleri

- Birinci derecede akrabadan alınan kan ürünü ve HLA uygun trombosit süspansiyonu
- İntrauterin transfüzyonda kullanılacak kan ürünü
- İmmünyetmezliği olan alıcıda kullanılacak kan ürünleri
- Allojeneik kemik iliği veya periferik kök hücre nakli yapılan alıcıda kullanılacak kan ürünleri
- Neonatal “exchange” transfüzyonda kullanılacak kan ürünleri
- Hodgkin/nonHodgkin hastalarında kullanılacak kan ürünleri
- Yoğun kemoradyoterapi alan hastalarda kullanılacak kan ürünleri
- Absolü lenfosit sayısı mikrolitrede 500’ün altında olan hastalarda kullanılacak kan ürünleri
- Malignansi için adoptif immünoterapi alacak olan hastalarda kullanılacak kan ürünleri
- Böbrek hariç solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılacak kan ürünleri

GVHD gelişme riskini belirleyen faktörlerin başında hastanın immünyetmezliğinin derecesi gelir. Ayrıca donör ile alıcı arasındaki HLA benzerliğinin derecesi, hastaya transfüze edilen ve çoğalma yeteneği olan T lenfositlerinin sayısı da TA-GVHD gelişimini belirleyen önemli faktörlerdir (16).

Eğer donör bir HLA haplotipi için homozigot ise ve alıcı aynı HLA haplotipi için heterozigot ise, kan komponenti fazla miktarda canlı T hücreleri içeriyor ise TA-GVHD immün sistemi, sağlam olan kişilerde de görülebilir ve fatal seyredebilir.

Tedavi ve Korunma

TA-GVHD için günümüzde etkin bir tedavi yoktur ve hastaların %90’ından fazlası ölürlür (17). Sellüler kan komponentlerinin gamma irradiasyonu TA-GVHD gelişmesini engeller. Önerilen doz kanın ortasından geçen düzlemde minimum 2500 cGy’dir. Işınlama T lenfositlerin çoğalmasını engeller, buna karşın eritrosit, trombosit ve granülositlerin fonksiyonlarını etkilemez. Sellüler kan ürünü ışınlama endikasyonları Tablo 3’de gösterilmiştir (18).

KAYNAKLAR

1. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, et al. Alloimmunisation following platelet transfusion; the absence of dose relationship. *Blood* 1980;57:395-8.
2. Tegtmeier GE. Posttransfusion cytomegalovirus infections. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:236-45.
3. Ferrera JLM. The febrile platelet transfusion reaction: A cytokine shower. *Transfusion* 1995;35:89-90.
4. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function: Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:371-9.

5. Andreau G, Dewailly J. Prevention of HLA alloimmunization by using leukocyte-depleted components. In: Lane TA, Myllyla G (eds). *Leukocyte depleted blood products. Current studies in hematology and blood transfusion*. Basel: Karger 1994:29-40.
6. Tegtmeier GE. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infections: Significance and control. *Vox Sang* 1986; 51(suppl 1):22-30.
7. Gunter KC, Luban NLC. Transfusion transmitted cytomegalovirus and Epstein-Barr virus diseases. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA (eds). *Principles of transfusion medicine*, 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1995:717-31.
8. Sayers MH, Anderson KC, Goodnough LT, et al. Reducing the risk for transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Ann Intern Med* 1992;116:55-62.
9. Goldman M, Delage G. The role of leukodepletion in the control of transfusion-transmitted disease. *Transfus Med Rev* 1995;9:9-19.
10. Hillyer CD, Emmens RK, Zago-Novaretti M, et al. Methods for the reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: Filtration versus the use of seronegative donor units. *Transfusion* 1994;34:929-34.
11. Sayers MH. Cytomegalovirus and other herpesviruses. In: Petz LD, Swischer SN, Kleinman S, et al (eds). *Clinical practice of transfusion medicine*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1996:875-89.
12. Firestone DT. Adverse effects of blood transfusion. In: Rudman SV (ed). *Textbook of blood banking and transfusion medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1995:406-33.
13. Oberman HA. Controversies in transfusion medicine: Should a febrile transfusion response occasion the return of the blood component to the blood bank? *Transfusion* 1994;34:353-5.
14. Dzieczkowski JS, Barrett BB, Nester D, et al. Characterization of reactions after exclusive transfusion of white cell-

- reduced cellular blood components. *Transfusion* 1995; 35:20-5.
15. Aye MT, Palmer DS, Givlivi A, et al. Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet release factors during storage. *Transfusion* 1995;35:117-24.
 16. Sazama K, Holland P. Transfusion-induced graft-versus-host disease. In: Garratty G (ed). *Immunobiology of transfusion medicine*. New York: Marcel Dekker 1994:631-56.
 17. Shivdasani RA, Anderson KC. Graft-versus-host disease. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al (eds). *Clinical practice of transfusion medicine*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1996:931-46.
 18. Klein HG, ed. *Standards for blood banks and transfusion services*. 17th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996.