



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Enzimli Ortamda Çapraz Karşılaştırma Testi Pozitif Hastalarda
Transfüzyon Sonrası Komplikasyonların Retrospektif Değerlendirilmesi**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Umut Yılmaz

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

İSTANBUL-2019

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden hekimlik ve insanlık adına çok şey öğrendiğim, kendime örnek almaya çalıştığım, tezimin her aşamasında yanımda olan, günün her saati her türlü soru ve sorunda yardım alabildiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Muhlis Cem Ar'a, çalışma süresince Kan Merkezi sorumluları olarak birimin düzenli işleyişine katkılarından ve veri toplamada sağladıkları kolaylıklardan dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Zafer Başlar ve Prof. Dr. Şeniz Öngören'e, çalışma boyunca tez konum ile ilgili fikir ve tecrübelerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca medikal, akademik ve sosyal anlamda desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan'a, uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanlığı yapmış değerli hocalarım Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli ve Prof. Dr. Teoman Soysal'a, verilerin toplanma sürecindeki katkıları ile çalışmanın gerçekleşmesini mümkün kılan, başta Sn. Ayşe Sarı olmak üzere tüm kan merkezi çalışanlarına, veri toplama döneminde çalışmayı beraber yürüttüğüm değerli arkadaşım Dr. Alper Yaşar'a, hayatın her alanında yanımda olduğu gibi tez sürecinde de katkılarını eksik etmeyen sevgili Dr. Ezgi Özbek'e, her zaman bana destek olan değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Umut Yılmaz

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| ÖNSÖZ..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | iii |
| TABLO LİSTESİ..... | iv |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | v |
| 1. GİRİŞ-AMAC | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1 Tarihçe..... | 2 |
| 2.2. Transfüzyonda istenmeyen olaylar..... | 2 |
| 2.3. Kan grupları..... | 4 |
| 2.4. Çapraz karşılaştırma nedir / nasıl yapılır ?..... | 5 |
| 2.4.1.Coombs’lu ortamda çapraz karşılaştırma | 6 |
| 2.4.2. Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma | 6 |
| 2.5. Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma ile ilgili laboratuvar ve klinik veriler..... | 8 |
| 3. YÖNTEM | 11 |
| 3.1. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi’nde Kullanılan Çapraz Karşılaştırma Uygulaması..... | 11 |
| 3.2. Verilerin Toplanması..... | 11 |
| 3.3. Çalışmanın Tasarımı | 11 |
| 3.4. Verilerin Değerlendirilmesi..... | 16 |
| 4. BULGULAR | 18 |
| 5. TARTIŞMA | 24 |
| 6. SONUÇ | 28 |
| 7. TÜRKÇE ÖZET | 29 |
| 8. SUMMARY | 30 |
| 9. KAYNAKLAR | 31 |

KISALTMALAR

| | |
|--------|---|
| AHTR | :Akut hemolitik transfüzyon reaksiyon |
| AST | :Aspartat aminotransferaz |
| CK | :Kreatinin kinaz |
| E.coli | :Escherichia coli |
| ES | :Eritrosit süspansiyonu |
| FNHTR | :Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları |
| GHTR | :Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyon |
| GVHH | :Graft versus host hastalığı |
| Hgb | :Hemoglobin |
| HTR | :Hemolitik transfüzyon reaksiyonu |
| IgM | :İmmünglobulin M |
| IgG | :İmmünglobulin G |
| LDH | :Laktat dehidrogenaz |
| PSH | :Paroksizmal soğuk hemoglobinüri |
| Rh | :Rhesus |
| TACO | :Transfusion associated circulatory overload |
| TRALI | :Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı |
| YHH | :Yenidoğanın hemolitik hastalığı |

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Eritrosit Kan Grubu Sistemleri

Tablo 2. Eritrositlerin Enzimle Muamelesi Sonrası Antikor Tespitinin Duyarlılığını Arttıran Biyokimyasal Değişiklikler

Tablo 3. Ulaşılması Hedeflenen Veriler

Tablo 4. Transfüzyonun Tamamlanması ve Sonrasındaki Takip Süresine Göre Hasta Grupları

Tablo 5. Çalışmaya Dahil Olan Hastaların Özellikleri

Tablo 6. Transfüzyonu Erken Sonlandırılan Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Tablo 7. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçları

Tablo 8. İncelenen Gruplarda Elde Edilen Bulgular

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Transfüzyonlar ile ilişkili sık görülen istenmeyen olaylar

Şekil 2. Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma

Şekil 3. Enzimli ortamda 2 evreli çapraz karşılaştırma

Şekil 4. Olgu izlem formu

Şekil 5. İncelen Transfüzyonlarda AHTR Değerlendirmesi

Şekil 6. Tamamlanan 91 Transfüzyon Sonrası Hemoglobin Konsantrasyonunda Gözlenen Artış

1. GİRİŞ-AMAÇ

Erişkinde 5 litreye varan hacmiyle kan, vücudumuzdaki en büyük organdır ve homeostazın sağlanmasında rol oynayan temel bileşenlerden biridir. Bu bağlamda medikal ve cerrahi pratikte sıkça kullanılan kan/kan ürünü transfüzyonu bir organ nakli olarak değerlendirilmekte, dolayısıyla naklin başarılı olabilmesi için alıcı ile verici arasında bir doku uyumu olması gerekmektedir.

Transfüzyon öncesi doku uyumu öncelikle “çapraz karşılaştırma” adı verilen bir test ile taranmaktadır. Çapraz karşılaştırma testinde alıcı plazması ve donör eritrositleri bir arada inkübe edilerek antikor-antijen etkileşiminin varlığı araştırılır. Temel olarak taramada kullanılan eritrosit antijenleri A, B ve D (Rh) antijenleridir. Antikor bağlanmış eritrositlerin kümelenip çökmesini kolaylaştırmak için ortama indirekt aglütininler (Coombs) eklenir.

Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma yönteminin duyarlılığını artırmak amacıyla donör eritrositleri alıcının plazması ile inkübe edilmeden önce papain, tripsin, bromelain veya ficin gibi enzimlerle muamele edilebilir. Bu işlem eritrosit membranına gömülü olarak duran Lewis, Rh, I, P, Kidd gibi kriptik bazı antijenlerin membran üzerinde daha belirgin şekilde ifade edilmesine olanak tanır. Transfüzyon öncesi enzimli ortamda çapraz karşılaştırma yöntemi halen bazı merkezlerde düzenli olarak kullanılmaktadır. Ancak Coombs'lu ortamda reaksiyon vermeyip enzimli ortamda reaksiyon gözlenen çapraz karşılaştırma testlerinin klinik olarak anlamlı transfüzyon komplikasyonlarını öngörüp öngörmediği tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Bu konu laboratuvar düzeyinde birçok yönüyle irdelenmiş olmasına karşın klinik veriler oldukça sınırlıdır.

Çalışmamızda Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırması uyumlu bulunan; ancak enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğu gözlenen eritrosit süspansiyonları ile yapılan transfüzyonların klinik sonuçlarını gözlemlemeyi ve bu transfüzyonlar ile ilişkilendirilebilecek komplikasyonları incelemeyi, konuyla ilgili yapılmış laboratuvar çalışmalarında ulaşılmış bilgi ile klinik sonuçlar arasındaki uyum ve ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Kan transfüzyonu, tam kan veya bir kan ürününün doğrudan bir bireyin dolaşım sistemine verilmesidir. Bu konudaki çalışmalar Oxford Üniversitesi'nde 1667 yılında köpekten köpeğe tam kan transfüzyonunun başarıyla gerçekleştirilmesiyle başlamıştır (1). İnsandan insana ilk tam kan transfüzyonu 1818 yılında gerçekleştirilmiştir (2). Bu yıllarda yapılan kan transfüzyonlarında başarı oranları özellikle immünolojik ve enfektif komplikasyonlar nedeniyle oldukça düşüktür. 1865 yılında Pasteur çürüme ve bozulmanın mikroorganizmalara bağlı olduğunu göstermesi ve ardından 1867'de Lister'in antiseptikleri keşfetmesi (3) kan transfüzyonlarına bağlı enfektif komplikasyonların önlenmesine yönelik çalışmaların başlangıcı olarak kabul edilebilir.

1901 yılında A, B ve O kan grupları bulunmuştur. Bugün immünolojik mekanizmalara bağlı olduğunu bildiğimiz transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesinde bu buluş bir dönüm noktası olmuş ve bu buluşuyla Karl Landsteiner Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır (4). Türkiye'de ilk kan transfüzyonu 1938 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Hastanesi'nde uygulanmıştır (5). 20. yüzyılda büyük bir hız kazanan bilimsel gelişmeler sonrasında kan ve kan ürünü transfüzyonları, günlük tıbbi uygulamada güvenli ve başarılı bir tedavi yöntemi olarak yerini almıştır.

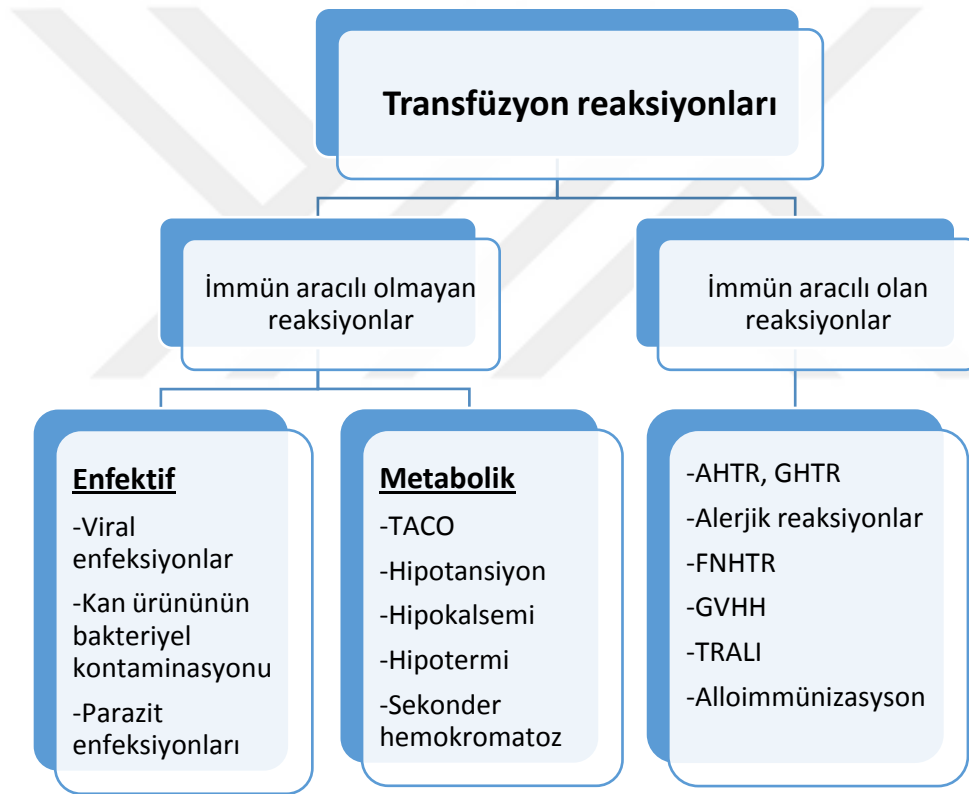
2.2. Transfüzyonda istenmeyen olaylar

Kan ve kan ürünü transfüzyonlarıyla ilişkili istenmeyen olaylar, “*immün aracılı mekanizma ile gerçekleşen*” ve “*immün aracılı mekanizmalardan bağımsız gerçekleşen*” olaylar olarak iki grupta incelenmektedir (Şekil 1). İmmünolojik mekanizmalardan bağımsız olarak gelişen istenmeyen olaylar arasında enfektif olaylar ve metabolik bozukluklar (hipervolemi, elektrolit dengesizlikleri, hipotermi, hemokromatoz, hipotansiyon) yer almaktadır.

Kan ürünlerinin elde edilmesi, saklanması ve uygulanması sürecinde steril koşulların sağlanması, donör seçimiyle ilgili belirlenmiş kuralların uygulanması ve kan ürünlerinin belirlenmiş enfektif ajanlara yönelik taranması enfektif istenmeyen olayların önlenmesinde oldukça etkilidir. Kan ürünü transfüzyonlarıyla oluşabilecek metabolik istenmeyen olayların önlenmesi ve tıbbi yönetimi, bireysel değişkenler göz önüne alınarak planlanmaktadır.

İmmünolojik mekanizmalarla gerçekleşen transfüzyon ile ilişkili istenmeyen olaylar arasında akut ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları, febril hemolitik olmayan

transfüzyon reaksiyonları (FNHTR), transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), alloimmünizasyon, post-transfüzyon purpura, graft versus host hastalığı (GVHH), alerjik-anafilaktik reaksiyonlar yer almaktadır. İmmün aracılı mekanizmalar ile gerçekleşen istenmeyen olaylardan hemolitik reaksiyonların önlenmesinde kan ürünü ve alıcı plazmasının çapraz karşılaştırması testi ve antikor tarama testleri, FNHTR ve alloimmünizasyonun önlenmesinde kan ürünüde lökosit azaltılması (6), alerjik reaksiyonların önlenmesinde kan ürünlerinin yıkanması, GVHH önlenmesinde kan ürünlerinin ışınlanması (7), alloimmünizasyonun önlenmesinde örneğin trombosit transfüzyonlarında aferez trombosit tercih edilmesi (8) gibi yöntemler etkili olmaktadır.



Şekil 1. Transfüzyonlar ile İlişkili Sık Görülen İstenmeyen Olaylar

Transfüzyon uygulamalarının ilk denendiği yıllarda görülen komplikasyonların önemli çoğunluğunun akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarından (AHTR) kaynaklandığı bugün bilinmektedir. AHTR transfüzyon başlangıcından itibaren ilk 24 saatte transfüzyon ile ilişkili gelişen hemoliz olarak tanımlanmaktadır (9). Donör eritrosit antijenlerine bağlanarak hemoliz tetkikleyebilen antikorların alıcı plazmasında varlığı durumunda yapılan eritrosit

süspansiyonu transfüzyonlarında AHTR gelişebilmektedir. AHTR yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarının en korkulan komplikasyonları arasındadır (9). AHTR'de gelişen yaygın hemoliz, inflamatuvar sitokin salınımı, intraselüler moleküllerin hızla ve yoğun bir düzeyde intravasküler alana geçmesine bağlı olarak hastada ateş, titreme, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, taşipne, taşikardi, hemoglobinüri, akut böbrek hasarı, disemine intravasküler koagülasyon ve şok gelişebilmektedir. Bu komplikasyonun önlenmesi için büyük önem taşıyan eritrosit antijenlerinin tanımlanması ve özelliklerinin belirlenmesi süreci ancak 20. yüzyılda gerçekleşmiştir (10).

2.3. Kan grupları

İnsanlarda 36 farklı kan grubu sistemi tanımlanmış olup 350 farklı eritrosit antijeni olduğu bilinmektedir (11). Bu antijenler içerisinde hemoliz ile ilişkilendirilmiş en önemli üç antijen A, B ve D antijenleridir. Bu üç antijene karşı doğal yollar ile gelişen antikolar diğer antijenlere karşı gelişen antikorlara göre çok daha sık görülmektedir. A ve B antijenlerinin birini veya ikisini taşımayan bireylerin plazmasında doğada sık bulunan bakterilerin antijenlerindeki moleküler benzerlik nedeniyle bu antijenleri hedefleyen ve kompleman sistemini aktive ederek hemoliz tetikleyebilen antikolar bulunmaktadır. D grubuna karşı antikolar, D antijeni taşımayan bir gebenin D antijeni taşıyan fetüsün dokularıyla teması sonrası gelişebilmektedir. Bu üç kan grubu dışında daha nadir de olsa C, c, E, e, Fya-Fyb (Duffy), K-k (Kell), Jka-Jkb (Kidd) gibi bazı diğer antijenleri hedef alan antikolar ile AHTR gelişebildiği bilinmektedir (9). Eritrosit antijenlerinin bir kısmına ait özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Eritrosit Kan Grubu Sistemleri (11,12)

| Kan Grubu Sistemi | Antijen | Doku Dağılımı | Antikor | Klinik Önemi |
|-------------------|---------------------------------------|---|------------|---|
| ABO | A, B, H | Eritrosit, trombosit, endotel, epitel | IgM | Majör kan grubu antijeni, HTR |
| Rhesus | D, C, c, E, e, | Eritrosit, trombosit | IgG | HTR, YHH |
| Glob | P, LKE | Eritrosit, epitel | IgG | PSH, Shiga toksin/ <i>E.coli</i> /parvovirus reseptörü |
| I | I, i | Tüm hücre membranları | IgM | Otoimmün hemolitik anemi, soğuk aglutinin |
| Kell | K, k | Eritrosit | IgG | HTR, YHH |
| Kidd | Jka, Jkb | Eritrosit, renal medulla | IgG | HTR, YHH |
| Lewis | <i>Le^a, Le^b</i> | Eritrosit, plazma | IgM/IgG | Nadiren HTR, transfüzyon öncesi taramalarda en sık uyumsuzluk nedeni |
| Duffy | Fya, Fyb | Eritrosit, endotel, serebellum | IgG | HTR, YYH, Plasmodium vivax reseptörü |
| MNS | M, N, S, s, U | Eritrosit | IgG | Anti-S/ s/ U ile HTR, YYH |

2.4. Çapraz karşılaştırma nedir / nasıl yapılır ?

AHTR'nin önlenmesinde en önemli adım uygun kan ürününün seçilmesidir. Uygulanması planlanan kan ürünü ile alıcının ABO ve Rh (D) kan grubu uyumu, alıcının plazmasında eritrosit antijenlerine karşı antikor taranması (indirekt coombs) ve uygulanması planlanan kan ürünü ile alıcı plazması arasında yapılan çapraz karşılaştırma, AHTR'ye yol açma olasılığı en az kan ürününün bulunması amacıyla en sık kullanılan yöntemlerdir. ABO (A ve B antijenleri) ve Rh (D antijeni) kan grubu uyumlu transfüzyonların uygulamaya geçmesi AHTR gelişme ihtimalini büyük ölçüde azaltmıştır (10) ve günümüzde de acil transfüzyon ihtiyacı olduğu durumlarda bu uyumun varlığı transfüzyonun yapılabilmesi için yeterli kabul edilmektedir. Elektif şartlarda yapılan eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarında ise diğer eritrosit antijenlerine karşı antikorlarla gelişebilecek AHTR ihtimalini daha da

azaltmak için (13–15), antikor taraması ve çapraz karşılaştırma testlerinin yapılması istenmektedir. Antikor tarama testinde alıcı plazmasında ABO dışındaki herhangi bir eritrosit antijenine karşı antikorun varlığı araştırılır (11). Bu taramada bir antikor tespit edilmesi durumunda antikorun hangi antijene karşı olduğu tanımlanır (11). Tanımlanan antikorun klinik olarak anlamlı bir hemolize yol açma olasılığı varsa söz konusu kan grubu antijenini taşımayan bir donörden elde edilen eritrosit süspansiyonu uygulanmalıdır (11). Ancak bazı antikorların klinik anlamı gösterilmemiştir. Böyle durumlarda majör kan grubu uyumunun varlığı transfüzyon için yeterli kabul edilebilir (11).

2.4.1.Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma

Çapraz karşılaştırma testinde alıcı plazması ve donör eritrositleri inkübe edilerek in-vitro antikor-antijen etkileşiminin olup olmadığı araştırılmaktadır (10,11). Antikor bağlanmış eritrositlerin kümelenmesine yol açarak etkileşimin gözlenmesine olanak sağlamak amacıyla indirekt aglütininler (Coombs) ortama eklenmektedir (10,11) (Şekil 2).

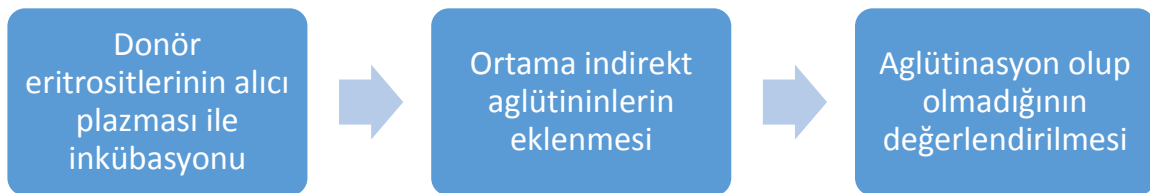
2.4.2. Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma

Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma yönteminin duyarlılığını arttırmak amacıyla tasarlanmış bir transfüzyon öncesi tarama testi de enzimli ortamda çapraz karşılaştırma testidir. Bu yöntemde donör eritrositleri alıcı plazması ile inkübe edilmeden önce papain, tripsin, bromelain ya da ficin enzimlerinden biriyle inkübe edilir (11,13). Özellikle Lewis, Rh, I, P, Kidd kan grubu sistemi antijenlerini hedefleyen antikorların taramasında enzimli ortamda inkübasyonun duyarlılığı artırdığı bilinmektedir (11,16).

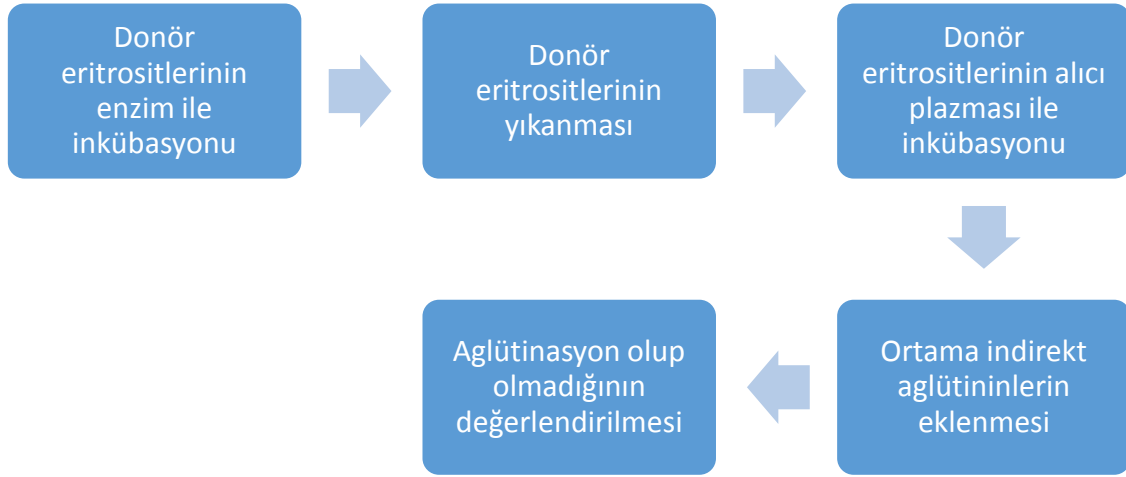
Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma yönteminin AHTR gelişimini öngörmedeki etkinliğiyle ilgili bilgi çoğunlukla laboratuvar çalışmalarına dayanmakta ve yalancı pozitifliklerin çok sık olduğu ileri sürülmektedir (17–19). Bu yalancı pozitiflik oranları değerlendirildiğinde, eritrosit süspansiyonu transfüzyonları öncesi enzimli ortamda çapraz karşılaştırma yöntemi maliyet-etkin görülmemekte ve birçok kan merkezinde artık rutin olarak uygulanmamaktadır. Literatürde izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuz kan ürünleri ile transfüze edilmiş hastaların klinik sonuçlarını değerlendiren tek bir çalışma bulunmaktadır. 1993 yılında yapılan bu retrospektif analizde izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuz eritrosit süspansiyonu uygulanmış 19 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve bir adet gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu tespit edilmiştir (18).

Eritrosit antijenine karşı oluşmuş antikorların yalnızca bir kısmının AHTR ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. A, B, Rhesus (D, E/e, C/c), Duffy(Fya/Fyb), Kell (K/k), Kidd (Jka/Jkb), S/s, U antijenlerini hedefleyen antikorlar her zaman klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Lewis (Lea, Leb), MN, P1, Xga, Cartwright (Yta), Bg, York, Cha/Rga, Sda antijenlerini hedefleyen antikorlar ise genellikle klinik olarak önemsiz kabul edilmektedir (11).

Eritrosit antijenlerine karşı oluşturulmuş antikorların tespit edilmesinde eritrositlerin bir enzim ile muamele edilmesinin duyarlılığı artırabileceği, ilk olarak 1947 yılında Morton ve Pickles'ın tripsin enzimini kullanarak yaptığı çalışmada gösterilmiştir (20). İlerleyen yıllarda papain, ficin, bromelain enzimlerinin de kullanıldığı çalışmalar ile Rhesus, Lewis, Kidd, I, P başta olmak üzere bazı kan grubu antijenlerini hedefleyen antikorların tespit edilebilmesinde duyarlılığın artırılabilmesi için eritrositlerin öncelikle bir enzim ile muamele edilmesinin gerektiği anlaşılmıştır (13–15,21). Bu yöntem 2 evreden oluşmaktadır (Şekil 3). Birinci evrede eritrositler bahsedilen enzimlerden biriyle inkübe edilir. İkinci evrede yıkanarak enzimden arındırılan eritrositler, antikor varlığının tespit edilmeye çalışıldığı plazma ve aglütinasyonu gösterme amacıyla eklenen indirekt aglütininler ile inkübe edilir. Testin sonunda aglütinasyon olup olmadığı incelenir. Eritrositlerin enzim ile işlenmesinin antikor tespitindeki duyarlılığı artırmasında etkili olduğu düşünülen biyokimyasal değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Coombs'lu Ortamda Çapraz Karşılaştırma



Şekil 3. Enzimli Ortamda 2 Evreli Çapraz Karşılaştırma

Tablo 2. Eritrositlerin Enzimle Muamelesi Sonrası Antikor Tespitinin Duyarlılığını Arttıran Biyokimyasal Değişiklikler (13,21–23)

1. Sialik asit başta olmak üzere bazı moleküllerin uzaklaştırılması membrandaki negatif elektriksel yükün azaltılmasını sağlamak ve eritrositlerin aglütinasyonunu kolaylaştırmaktadır.
2. Bazı antijenlerin yakınında bulunan ve antikor bağlanmasını engelleyen moleküllerin uzaklaştırılarak antikor antijen etkileşimine olanak sağlanmaktadır.
3. Antikorların antijene bağlanabileceği reseptör sayısı artmaktadır.
4. Diğer moleküller tarafından maskelenmiş kriptik antijenlerin yüzeye çıktığı düşünülmektedir.

2.5. Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma ile ilgili laboratuvar ve klinik veriler

Enzimli ortamda antikor tarama yönteminin laboratuvar ortamında eritrosit antijenlerine bağlanabilen antikorların tespit edilmesindeki duyarlılığı arttırdığı 1950 ve 1960'lı yıllarda birçok çalışmada gösterilmiştir (13–15). Bu gelişme üzerine dünyada birçok kan merkezinde enzimli ortamda antikor tarama testi transfüzyon öncesi rutin tarama yöntemlerinden biri olarak kullanılmaya başlanmıştır (10,18). Yıllar içerisinde bu yöntemin yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğunun görülmesi ve izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluklarının klinik olarak anlamlı komplikasyonlara yol açamayabileceğinin gözlenmesi, enzimli çapraz karşılaştırmanın maliyet etkin bir uygulama olmadığı sonucunu getirmiştir (18,19,24).

1993 yılında Issitt ve arkadaşlarının transfüzyon öncesi taramalarda enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğunun klinik önemini araştırdıkları çalışmada 10.000 alıcı plazmasında enzimli ortamda antikor taraması ve tanımlaması yapılmış ve bunların 35'inde izole enzimli ortamda antijen ile etkileşim gösteren antikor tespit edilmiştir (18). Bu hastaların 19'unda var olan antikorun hedeflediği antijen bulunduran eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapılmıştır. Retrospektif olarak incelenen bu 19 hastanın 1'inde gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu tespit edilmiş ve bu hastanın ilk başta Coombs'lu ortamda yapılan antikor taramasının negatif sonuçlanmasına rağmen ilk başta izole enzimli ortamda tespit edilen antikorun sonraki taramalarda Coombs'lu ortamda yapılan çapraz karşılaştırmada da pozitif sonuç verdiği görülmüştür (18).

2001 yılında Castella ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, 72.543 çapraz karşılaştırmada tespit edilen 2267 uyumsuzluğun % 47'sinin izole enzimli ortamda uyumsuzluk olduğu ve izole enzimli ortamdaki uyumsuzlukların söz konusu çalışmada tespit edilen klinik olarak anlamlı antikorların sadece % 0.6'sına (10 örnekte anti-c, 2 örnekte anti-e) karşılık geldiği bildirilmiştir (24).

Enko ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı çalışmada 2.420 hastanın örneklerinde Coombs'lu ve enzimli ortamda antikor taraması yapılmıştır. Bu örneklerin 67'si her iki test sonucunda aglütinasyon gösterirken, 25 örnekte izole enzimli ortamda aglütinasyon gözlenmiş ve 6 örnekte izole Coombs'lu ortamda aglütinasyon gözlenmiştir. Coombs'lu ortamda antikor tarama testinde aglütinasyon gözlenen 73 örneğin 65'inde spesifik antikor tespit edilebilirken izole enzimli ortamda aglütinasyon gözlenen 25 örneğin yalnızca 11'inde spesifik antikor tespit edilebilmiştir. Araştırmacılar daha eski tarihlerde yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar bulunduğunu ve transfüzyon öncesi enzimli ortamda antikor taramanın yüksek yanlış pozitiflik oranları nedeniyle uygun olmadığını ifade etmişlerdir (17).

Hill ve arkadaşları tarafından yapılan 2016 tarihli çalışmada, Coombs'lu ortamda antikor taramış 12.000 örnekte 500 aglütinasyon tespit edilmiş olup bunların 102'sinde antikor tanımlama testlerinde özgülüğü olmayan antikorlar saptanmıştır. Bu 102 örneğin 97'sinde enzimli ortamda antikor tanımlama testleri yapılabilmüş ve bunların 25'inde özgül antikor tespit edilebilmiştir. Araştırmacılar, yanlış pozitiflikler nedeniyle kullanımı azalan enzimli ortamda çapraz karşılaştırma yönteminin, antikor tanımlama endikasyonu olduğu durumlarda kullanışlı olabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir (16).

Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma testi uyumsuz bulunan eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarının araştırcılar tarafından klinik olarak izlendiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. İn-vitro çalışmalar sonucunda klinik olarak anlamsız olduğu düşünülen transfüzyon öncesi izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma testi uyumsuzluğunun klinik sonuçlarının gözlenmesi ve in-vitro çalışmalarda elde edilen verilerin gerçek yaşam verileriyle doğrulanması gerekmektedir.



3. YÖNTEM

3.1. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'nde Kullanılan Çapraz Karşılaştırma Uygulaması

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'nde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu öncesinde yapılan taramalarda majör kan grubu uyumu aranmakta, Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma ve enzimli ortamda çapraz karşılaştırma düzenli olarak uygulanmaktadır. Klinik olarak endikasyonu olan durumlarda antikor tarama ve antikor tanımlama işlemi hem Coombs'lu ortamda hem de enzimli ortamda yapılabilmektedir. Çapraz karşılaştırma, antikor tarama/tanımlama işlemlerinde Johnson & Johnson firmasının Ortho cihazı kullanılmaktadır. Bu işlemde Jel-Kart yöntemi ve enzimli ortam testlerinde bromelain enzimi kullanılmaktadır.

3.2. Verilerin Toplanması

3 Ekim 2017 tarih ve 16804004-604.01.02-339411 sayılı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını takiben veriler toplanmaya başlanmıştır. Çalışmaya transfüzyon öncesi taramalarda majör kan grubu ve Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma testleri uyumlu, enzimli ortamda çapraz karşılaştırma testleri uyumsuz (izole enzim uyumsuz) eritrosit süspansiyonları ile transfüze edilmiş yetişkin hastalar dahil edildi.

3.3. Çalışmanın Tasarımı

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde eritrosit ve tam kan transfüzyonları öncesinde yapılan taramalarda majör kan grubu uyumu aranmakta, Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma ve enzimli ortamda çapraz karşılaştırma düzenli olarak uygulanmaktadır. Çapraz karşılaştırmada sonucunda Coombs uyumlu ancak enzim uyumsuz kan ürünlerinin transfüzyonu öncesinde genellikle ilgili birimlerden hematoloji konsültasyonu istenmekte ve hematoloji konsültasyonu sonrası söz konusu ürünlerin transfüzyonuna sonrasında hemoliz açısından dikkatli kontrol koşulu ile izin verilmektedir. Bu tür transfüzyonları takip eden dönemde hemoliz laboratuvar varlığının sorgulanması açısından biyokimya ve hemogram ile kontrol önerilmektedir.

Çalışmamız izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuz söz konusu transfüzyonların standart bir takip formu üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmesi

şeklinde tasarlanmıştır. Çalışma çerçevesinde hastalar, transfüzyon sonrası bu konuda eğitimli 2 İç Hastalıkları Uzmanlık Öğrencisi (araştırmacı) tarafından tıbbi olarak sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ek olarak, transfüzyon öncesi ve sonrası kan sayımı ve biyokimya sonuçları Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hasta Bilgi İşlem Sistemi ve hasta dosyalarından elde edildi.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi çalışanları ile irtibat kurularak izole enzim uyumsuz bir eritrosit süspansiyonu ürününün hastane kliniklerine kullanılmak üzere gönderildiği durumlarda araştırmacılara haber verilmesi sağlandı. Hastalar, transfüzyonu takip eden ilk 48 saat içinde standart bir transfüzyon takip formu (Şekil 4.) kullanılarak araştırmacılar tarafından değerlendirildi ve hastaların klinik seyirleri takip edildi. Kullanılan kan ürünleri ile ilgili verilere İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi kayıtlarından ulaşıldı. Hastalar ve kan ürünleri ile ilgili toplanan veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

ENZİMLİ ORTAMDA CROSS-MATCH UYUMSUZLUĞU BULUNAN KAN ÜRÜNÜ TRANSFÜZYONLARININ İZLEMİ OLGU RAPOR FORMU

Hasta adı ve soyadı (Baştan ilk 2 harf):

TC kimlik no:

Doğum yeri, tarihi:

Cinsiyet: Kadın Erkek

Transfüzyon yapılan birim/Reaksiyonun görüldüğü yer:

Kan grubu (Hasta):

A B AB O Rh(+) Rh(-)

Gebelik/abortsus:

Transfüzyon öyküsü:

Evet, ≤3 ay önce Evet, >3 ay önce

Evet, ≤3 ay önce Evet, >3 ay önce

Hayır Bilinmiyor

Hayır Bilinmiyor

Hasta immün düşkün mü?

Transfüze edilen kan ürünü:

Hayır Evet

Eritrosit süsp. Tam Kan

Bilinmiyor

Trombosit süsp Trombosit, havuzlanmış

Evet ise açıkla:

Tromboferez Taze dondurulmuş plazma

Kriyopresipitat Diğer: _____

Kan ürünü kodu: _____

Cross-match (Transfüzyon öncesi):

Cross-match (Transfüzyon sonrası):

Kan grubu uygun Cross-match uygun

Kan grubu uygun Cross-match uygun

Coombs'lu ortamda: uygun uygun değil

Coombs'lu ortamda: uygun uygun değil

Açıkla: _____

Açıkla: _____

Enzimli ortamda: uygun uygun değil

Enzimli ortamda: uygun uygun değil

Hastanın tanısı (tanıları):

Hastada transfüzyon endikasyonu:

Reaksiyonun gözleendiği tarih ve saat:

Premedikasyon yapılmış mı?

____/____/____, ____:____

Hayır Evet

Evet ise açıklayınız:

Reaksiyon sırasında/sonrası gözlenen bulgular:

Üşüme/titreme Kaşınma/ürtiker

(Sonrası ise tarih ve saat: _____)

Döküntü, diğer Nefes darlığı

Klinik belirti/bulgu yok

Bulantı/kusma Sarılık

Hipoksemi O₂Satürasyonu: _____

Ateş: Rx öncesi _____/sonrası _____

Ağrı ; Tanımlayınız: _____

Nabız: Rx öncesi _____/sonrası _____

Hemoglobinüri Oligüri

Sol. sayısı: Rx öncesi _____/sonrası _____

Kanama ; Tanımlayınız: _____

Kan bas.: Rx öncesi _____/sonrası _____

Şok

Diğer ; Tanımlayınız: _____

Akciğer ile ilişkili görüntüleme: (TRALI?)

Transfüzyon öncesi/esnasındaki ilaçlar:

İki taraflı infiltratlar: Var Yok

Anestezi, genel : _____

Başka bulgu varsa tanımlayınız:

Anestezi, lokal : _____

Antibiyoterapi : _____

Analjezik : _____

Antihipertansif : _____

Antidiyabetik : _____

Diğer : _____

Yüklenme bulgusu: Var Yok

Açıklayınız:

Transfüzyon öncesi laboratuvar

Tarih: ___/___/___ Saat: ___:___

Hb: _____ Hct: _____
Lökosit: _____ PNL: _____
Ttomboosit: _____ Retikülosit: _____
Üre: _____ Kreatinin: _____
Na: _____ K: _____
Kan Şekeri: _____ LDH: _____
ALT: _____ AST: _____
ALP: _____ GGT: _____
T. Bil: _____ D.Bil: _____
T.Protein: _____ Alb: _____
Haptogloblin: _____ CRP: _____
CPK: _____ ESH: _____
D. Coombs: _____ İ.Coombs: _____
PT: _____ aPTT: _____
Kriyoglobulin: _____
Paraprotein: _____
Seroloji: _____
HBsAg: _____ Anti-HBs: _____
Anti-HCV: _____ Anti-HIV: _____
Diğer: _____

Transfüzyon öncesi bilinen enfeksiyon öyküsü?Var Yok

Açıklayınız: _____

Transfüzyon öncesi aşı/immunoterapi öyküsü ?Var Yok

Açıklayınız: _____

Reaksiyon sonrası hastadan kan kültürü alınmış mı?Evet Hayır

Sonuç?, açıklayınız: _____

Transfüzyon(Tx) reaksiyonu için uygulanan tedaviTedavi gerekmedi Tx durduruldu Antihistaminik Antibiyotik CPR

Hastanın son durumu:

Geçerli değil Öldü, TR ile ilişkili Tx yeniden başlatıldı Kortikosteroid Oksijen inhalasyonu YBÜ izlemi Tamamen düzeldi Öldü, TR ile ilişkisiz **Transfüzyon sonrası laboratuvar**

Tarih: ___/___/___ Saat: ___:___

Hb: _____ Hct: _____
Lökosit: _____ PNL: _____
Ttomboosit: _____ Retikülosit: _____
Üre: _____ Kreatinin: _____
Na: _____ K: _____
Kan Şekeri: _____ LDH: _____
ALT: _____ AST: _____
ALP: _____ GGT: _____
T. Bil: _____ D.Bil: _____
T.Protein: _____ Alb: _____
Haptogloblin: _____ CRP: _____
CPK: _____ ESH: _____
D. Coombs: _____ İ.Coombs: _____
PT: _____ aPTT: _____
Kriyoglobulin: _____
Paraprotein: _____
Seroloji: _____
HBsAg: _____ Anti-HBs: _____
Anti-HCV: _____ Anti-HIV: _____
Diğer: _____

Transfüzyon öncesi bilinen allerji öyküsü?Var Yok

Açıklayınız: _____

Transfüzyon öncesi kan ürünü kullanım öyküsü?Var Yok

Açıklayınız: _____

Reaksiyon sonrası üründen kan kültürü alınmış mı?Evet Hayır

Sonuç?, açıklayınız: _____

Antipiretik Analjezik
Diüretik Vazopresör
PA Akciğer Entübasyon
Diğer, belirtiniz: _____

Sekel ile düzeldi; _____

SONUÇ:

Transfüzyon reaksiyonu (TR) gelişmedi
Kan grubu uyumsuz transfüzyon

Allerjik reaksiyon

Febril non-hemolitik TR
Hemolitik reaksiyon TR

Gecikmiş serolojik TR (yeni alloantikör)

Bakteriyel enfeksiyon

Viral enfeksiyon

Diğer enfeksiyon

Transfüzyon ile ilişkili yüklenme (TACO)

Transfüzyon ile ilişkili dispne (TAD)
Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)
Olası TRALI
Hipotansif reaksiyon
Posttransfüzyon purpurası (PTP)
Transfüzyon ile ilişkili GVHH
Aseptik menenjit
Bilinmiyor
Diğer

Açıklayınız: _____

Minör
Anafilaktoid
Anafilaktik şok

Akut
Gecikmiş

Neden?: _____

Açıklayınız: _____

Ürün enfekte
Ürün enfekte değil
Bilinmiyor
Ürün enfekte
Ürün enfekte değil
Bilinmiyor
Ürün enfekte
Ürün enfekte değil
Bilinmiyor

ACE kullanımı Var

Yok

| | | | | | |
|---|---|--------------------------------------|--|---|--|
| Severity of Adverse Event: <i>Please see reverse for definitions.</i> | <input type="checkbox"/> Grade 1 (Non-Severe) <input type="checkbox"/> Grade 2 (Severe) <input type="checkbox"/> Grade 3 (Life-threatening) <input type="checkbox"/> Grade 4 (Death)→ <input type="checkbox"/> Not Determined | Describe the circumstances of death: | Outcome of Adverse Event: <i>Please see reverse for definitions.</i> | <input type="checkbox"/> Death→ <input type="checkbox"/> Major or Long-Term Sequelae <input type="checkbox"/> Minor or No Sequelae <input type="checkbox"/> Not Determined | Relationship of transfusion to recipient's death: <input type="checkbox"/> Definite <input type="checkbox"/> Doubtful <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Ruled Out <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Not Determined |
|---|---|--------------------------------------|--|---|--|

Şekil 4. Olgü İzlem Formu

Tablo 3. Ulaşılması Hedeflenen Veriler

| <u>Kan Ürünüyle İlgili Veriler</u> | <u>Hastalarla İlgili Veriler</u> |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Kan ürününün kodu• Son kullanma tarihi• Kan grubu• Çapraz karşılaştırma sonuçları• Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğunun derecesi• Transfüzyonu erken sonlandırılan hastalarda tekrarlanan numunelerde antikor tarama ve antikor tanımlama testlerinin sonuçları | <ul style="list-style-type: none">• Yaş, cinsiyet, doğum yeri• Gebelik öyküsü• Eski transfüzyon öyküsü• Kronik hastalıklar ve ilaçlar• Akut hastalıklar ve transfüzyon endikasyonunun nedeni• Premedikasyon yapıp yapılmadığı• Transfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımı, üre, kreatinin, ast, ldh, bilirubin, haptoglobin değerleri• Hastaların transfüzyondan önce, transfüzyon sırasında ve transfüzyon sonrasındaki vital bulguları ve hasta dosyalarında belirtilen klinik seyirleri• Transfüzyon sonrası araştırmacı tarafından yapılan şikayet sorgusu• Şikayetleri olan hastalarda araştırmacı tarafından yapılan fizik muayene bulguları |

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen veriler 4 ayrı grupta sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmada transfüzyonun tamamlanıp tamamlanamadığı ve transfüzyon sonrası hastaların takip edilebildiği süre esas alınmıştır. Tablo 4.'te bu sınıflar ile ilgili bilgiler gösterilmektedir. Grup 1'deki transfüzyonlar sonrasında bu olgularla ilgili kan merkezinden infüzyonun erken sonlandırılmasını gerektiren durumun aydınlatılmasına yönelik yapılan çalışmalarla ilgili ek veriler de toplanmıştır. Grup 2'de değerlendirilen transfüzyonlarda hastalar transfüzyon sonrası araştırmacılar tarafından takip edilmiş olup bu hastaların transfüzyon sonrası klinik seyirleri, tam kan sayımı ve biyokimya değerleri beraber değerlendirilmiştir. Grup 3 ve 4'teki

hastalar infüzyon sonrası değerlendirildikten sonra takipleri klinik olarak yapılamayan transfüzyonları içermektedir. Elde edilen veriler çalışma danışmanı öğretim görevlilerine danışılarak, incelenen transfüzyonlar sonrasında AHTR gelişip gelişmediğine dair bir kanıya varılarak bahsedilen transfüzyon ile ilgili bilgiler kayıtlara alınmıştır.

Tablo 4. Transfüzyonun Tamamlanması ve Sonrasındaki Takip Süresine Göre Hasta Grupları

| İncelenen Gruplar | Özellikler |
|--------------------------|--|
| Grup 1 | Herhangi bir endikasyonla infüzyonun erken sonlandırıldığı transfüzyonlar |
| Grup 2 | İnfüzyonun tamamlandığı ve infüzyon sonrası hastanın yatışının en az 48 saat devam ettiği transfüzyonlar |
| Grup 3 | İnfüzyonun tamamlandığı ve infüzyon sonrası ilk 48 saat içinde taburcu edilen hastalara yapılan transfüzyonlar |
| Grup 4 | İnfüzyonun tamamlandığı poliklinik şartlarında yapılan transfüzyonlar |

4. BULGULAR

5 Kasım 2017- 15 Temmuz 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 45 hastaya çalışma kriterlerine uyan toplam 94 eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Çalışmaya dahil olan hastalar ile ilgili veriler Tablo 5'te gösterilmiştir. Transfüzyon öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Tablo 6 ve Tablo 7'de karşılaştırılmıştır. Toplanan verilerde transfüzyonlar AHTR ve GHTR gelişimi açısından Tablo 4'te belirtildiği üzere 4 farklı grupta incelenmiş, elde edilen bulgular Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışmaya Dahil Olan Hastaların Özellikleri

| | |
|--|-------------------------------|
| Hasta sayısı (n) | 45 |
| Cinsiyet (Kadın/Erkek) | 23/22 |
| Yaş (yıl) | Ortanca: 61 (Aralık: 19-83) |
| Transfüzyon Öncesi Hemoglobin Düzeyi (g/dl) | Ortanca: 7.9 (Aralık: 4.3-10) |
| Anemi Etiyolojisinde En Önemli Hastalık | (n) |
| • Solid organ malignitesi | 12 |
| • Perioperatif kanama | 8 |
| • Son dönem böbrek yetersizliği | 6 |
| • Gastrointestinal sistem kanaması | 5 |
| • Hematolojik Malignite | 4 |
| • Travma | 4 |
| • Hemoglobinopati | 2 |
| • Diğer | 4 |

Çalışmaya dahil edilen toplam 45 hasta ve 94 izole enzim uyumsuz transfüzyon içerisinde sadece Grup 1'de yer alan 3 hastada yapılan 3 ayrı transfüzyon erken sonlandırılmıştır. Bu 3 transfüzyon daha ayrıntılı olarak aşağıda irdelenmiş, bu 3 olgu ile ilgili laboratuvar sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

(Grup 1) 1. Transfüzyon: Tıbbi öyküsünde polipozis koli, polikistik over sendromu ve 18 yıl önce lenfoma olan 30 yaşında kadın hasta remisyonunda izleniyor. Progesteron ve multivitamin preparatları kullanıyor. Transfüzyondan 3 hafta önce yapılan kolonoskopide

polipektomi yapıldığı, sonrasında ateş ve karın ağrısı şikayetleriyle başvurduğu, 4 cm boyutunda pelvik apse tespit edildiği biliniyor. 23 Kasım 2017 tarihinde drenaj sonrası teikoplanin ve piperasilin-tazobaktam tedavisinin ikinci gününde cerrahi sonrası kanamanın, demir eksikliğinin ve kronik enflamasyonun sonucu olarak geliştiği düşünülen derin anemi nedeniyle eritrosit süspansiyonu transfüzyonu planlanmıştır. Yapılan tüm çapraz karşılaştırmalarda izole enzimli ortamda uyumsuzluk tespit edilmiş ve T003117060813 ürün kodlu enzimli ortamda +1 aglutinasyon görülen O Rh+ eritrosit süspansiyonu transfüze edilmiş. Hasta, araştırmacılar tarafından transfüzyondan 8 saat sonra yatağında değerlendirildi. Transfüzyon sırasında ateş gelişmesi üzerine transfüzyonun erken sonlandırıldığı fakat kan ürününden örnek alınmadığı öğrenildi. Hastanın transfüzyon öncesinde de ateş kliniğinin olduğu ve infüzyon sırasındaki ateşe sırt ve göğüs ağrısının eşlik etmediği, titreme olmadığı, idrar renginde koyulaşma olmadığı öğrenildi. Dosyaları incelenen hastayı takip eden hekimlerin yaşanan ateşi transfüzyon reaksiyonu olarak yorumlamadığı görüldü. Vital takiplerinde günde 4 kez tekrar eden ateş seyri gözlemlendi, hipotansiyon gözlenmedi. Transfüzyon sırasında çıkan ateşten sonra alınan kan örneklerinde santrifüj sonrası plazmanın sarı renkte olduğu görüldü. LDH, bilirubin, haptoglobin ve AST değerleri normal sınırlarda sonuçlandı ve önceki günlere göre belirgin değişiklik gözlenmedi. Antikor tanımlaması yapılan hastada spesifik antikor tespit edilemedi. Araştırmacılar tarafından günlük takip edilen hastanın drenaj ve antibiyoterapi başlangıcının 3. gününden sonra ateş yanıtının olduğu ve akut faz değerlerinin gerilediği gözlemlendi. İlk transfüzyon denemesinden 2 gün sonra yine izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma testi uyumsuz bir eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapıldı ve istenmeyen olay yaşanmadı, hemoglobin değeri 7.1g/dl'den 7.9g/dl'ye yükseldi, hemoliz parametrelerinde değişiklik olmadı. Apse tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar parametreleri düzelen hasta yatışının 3. haftası taburcu oldu. Bu hastada yapılan ilk transfüzyon sırasında gelişen febril reaksiyonun hemolitik bir istenmeyen olay olmadığı gösterildi ve ön planda altta yatan pelvik apseye bağlı olduğu düşünüldü.

(Grup 1) 2. Transfüzyon: 22 yaşında kadın hasta, gebelik 18. haftasında, ateş, kilo kaybı ve karın ağrısı şikayetleriyle araştırılmış ve retroperitoneal kitle tespit edilmiş, tanısal süreci devam eden hasta bu dönemde destek tedavisi amacıyla yatırılarak izlenirken demir eksikliğine ve kronik enflamasyona bağlı olduğu düşünülen derin anemi nedeniyle transfüzyon planlanmıştır. Yapılan tüm çapraz karşılaştırma sonuçları izole enzimli ortamda uyumsuz sonuçlanan hastaya 7 Mayıs 2018 tarihinde T002718084185 kodlu enzimli ortamda çapraz karşılaştırmada + 0.5 aglutinasyon gözlenen O Rh+ eritrosit süspansiyonu

uygulanmış. Hasta transfüzyon sonrası 12. saatte araştırmacılar tarafından yatağında değerlendirildi. İnfüzyonun ilk dakikalarında ateş, titreme şikayeti olan hastada transfüzyonun hemen durdurulduğu ve takibinde kan ürünü ve hastadan örnekler alınarak kültür, tekrar çapraz karşılaştırma ve biyokimyasal değerlendirme için tetkiklerin yapıldığı öğrenildi. Dosyası incelenen hastanın hemodinamisinin bozulmadığı, ve şikayetlerinin antihistaminik ve prednol tedavileri sonrası hızla düzeldiği öğrenildi. Hastanın şikayetleri sorgulandığında idrar renginde koyulaşma olmadığı, ateş ve titreme şikayetlerine göğüs-sırt ağrısının eşlik etmediği öğrenildi. Hastadan transfüzyon sırasında çıkan ateşten sonra alınan kan örneklerinde santrifüj sonrası plazmanın sarı renkte olduğu görüldü. LDH, bilirubin, haptoglobin ve AST değerleri normal sınırlarda sonuçlandı ve önceki günlere göre belirgin değişiklik gözlenmedi. Alınan kültürlerde üreme olmadı. Tekrarlanan çapraz karşılaştırma testi yine izole enzim uyumsuzluğu şeklinde sonuçlandı ve antikor tanımlamada spesifik antikor bulunamadı. Hastanın retroperitoneal kitlesinden yapılan örneklemede tüberküloz PCR testi pozitif sonuçlandı. Antitüberküloz tedavi ile izlenen hastanın kliniği düzelmeye eğilimine girdi. Bu hastada transfüzyon sırasında yaşanan istenmeyen olay FNHTR olarak yorumlandı.

(Grup 1) 3. Transfüzyon: 28 yaşında kadın hasta, üçüz gebelik ile izlenirken gebeliğin 27. haftasında plasenta dekolmanı nedeniyle acil sezaryene alındığı, üç fetüsün de intrauterin ölü bulunduğu öğrenildi. Cerrahi sonrası 1. günde perioperatif kanamaya bağlı olarak geliştiği düşünülen derin anemi nedeniyle transfüzyon planlandığı, yapılan tüm çapraz karşılaştırma testleri izole enzimli ortamda uyumsuz sonuçlanan hastaya T002718142391 kodlu enzimli ortamda çapraz karşılaştırma sonucu + 0.5 aglutinasyon gözlenen A Rh + eritrosit süspansiyonu uygulandığı öğrenildi. Hasta transfüzyon sonrası 16. saatte yatağında değerlendirildi. Enzimli ortam çapraz karşılaştırma sonucu pozitif olması nedeniyle "yavaş" uygulama planlanan hastada infüzyonun 5. saatinde hastanın kendini kötü hissetmesi üzerine transfüzyonun sonlandırıldığı öğrenildi. Hastanın vital bulgularında değişiklik olmadığı ve hastanın hekimleri tarafından yaşanan durumun bir transfüzyon reaksiyonu olarak yorumlanmadığı öğrenildi. Hastanın şikayet sorgusunda anlamlı bir bulgu tespit edilmedi. Acil cerrahi öncesi serum LDH değerine ulaşamadı. Ölü fetüs ve cerrahi girişime bağlı yüksek olduğu düşünülen AST değerlerinin transfüzyon sonrası alınan biyokimya parametrelerinde gerilemekte olduğu ve haptoglobin düzeyinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Transfüzyon sonrası alınan kan örneğinde santrifüj sonrası plazmanın sarı renkte olduğu görüldü. Cerrahi sonrası 2. gün yapılan çapraz karşılaştırmalarda uyumlu bulunan 2

eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilen hasta cerrahi sonrası 3. gün ek bir komplikasyon yaşanmadan taburcu edildi. Hemoliz bulgusu olmayan hastada transfüzyon reaksiyonu yaşanmadığı düşünüldü.

Tablo 6. Transfüzyonu Erken Sonlandırılan Hastaların Laboratuvar Sonuçları

| | 1. Hasta | 2. Hasta | 3. Hasta |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|
| <u>Hgb (g/dl)</u> | | | |
| transfüzyondan önce | 7.2 | 5.8 | 7.3 |
| transfüzyondan sonra | 7.1 | 6.7 | 7.1 |
| <u>LDH (İÜ/L)</u> | | | |
| transfüzyondan önce | 232 | 159 | - |
| transfüzyondan sonra | 176 | 187 | 494 |
| <u>AST (İÜ/L)</u> | | | |
| transfüzyondan önce | 11 | 7 | 41 |
| transfüzyondan sonra | 12 | 9 | 35 |
| <u>Haptoglobin (mg/dl)</u> | | | |
| transfüzyondan sonra | 319 | 277 | 36 |

* Normal Değerler: LDH = <250 İÜ/L, AST = <32 İÜ/L, Haptoglobin= 30-200mg/dl

Tamamlanan 91 transfüzyonun yapıldığı 19 hastada iki ünite; bir hastada da üç ünite eritrosit süspansiyonu, arka arkaya uygulanmıştır. Bu 20 olguda transfüzyonlar arasında tam kan sayımı kontrolü olmaması nedeniyle toplamda 70 transfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımına ulaşılmış; hemoglobin değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Grup 2'deki transfüzyonlarda hastaların tam kan sayımı kontrolleri transfüzyonu takip eden ilk 48 saat içinde yapılırken, Grup 3 ve Grup 4'teki transfüzyonlarda bu tetkik transfüzyondan sonraki 3-7 gün aralığında yapılmıştır. Grup 2'deki transfüzyonlarda infüzyon öncesi ve sonrası karşılaştırma için uygun biyokimya tetkiklerine ulaşılmış, LDH ve AST değerleri Tablo 6'da sunulmuştur. Grup 3 ve 4'teki hastalarda bu tetkiklere ulaşılamamıştır.

Grup 2'de değerlendirilen 68 transfüzyon 28 farklı hastaya uygulanmış olup bu transfüzyonlar istenmeyen olay yaşanmadan tamamlanmıştır. Bu gruptaki transfüzyonlar yatan hastalara uygulanmıştır ve bu hastaların yatışlarının transfüzyon sonrası en az 48 saat daha devam etmiş olması araştırmacıların bu hastaların klinik seyirlerini ve laboratuvar parametrelerini takip edebilmesine olanak sağlamıştır.

Grup 2'deki üç transfüzyon sonrası yapılan kan tetkiklerinde anlamlı LDH artışı gözlenmiştir. Bu hastaların ikisinde transfüzyon öncesi ve sonrası kan örnekleri arasında aynı zamanda koroner arter bypass cerrahisi yapıldığı, diğer hastada ise metastatik sarkom nedeniyle sitotoksik kemoterapi uygulandığı bilinmektedir. Bu üç hastada transfüzyonlar sorunsuz tamamlandı. Sternotomi uygulanan hastalarda CK artışının LDH artışına oranla belirgin olduğu gözlemlendi. Hemoglobini gelişmeyen hastaların Hgb ve bilirubin takipleri, klinik seyirleriyle birlikte değerlendirildiğinde bu üç hastada hemolitik reaksiyon gelişmediği kanısına varıldı.

Tablo 7. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçları

| Laboratuvar Değeri | Transfüzyon Öncesi | Transfüzyon Sonrası |
|----------------------------------|--|---|
| Hemoglobin (g/dl) n=70 | Ortalama: 7.87 Ortanca:7.9 Aralık: 4.3-10 SS:1.17 | Ortalama: 9.12 Ortanca: 9.2 Aralık: 5.7-12.1 SS:1.34 |
| LDH (İÜ/l) n=45 | Ortanca: 257 Aralık: 153-785 | Ortanca: 261 Aralık: 142-850 |
| AST (İÜ/l) n=43 | Ortanca: 27 Aralık: 8-173 | Ortanca: 25 Aralık: 8-191 |

* Normal Değerler: LDH = <250 İÜ/l /L, AST = <32 İÜ/l

Grup 2'de yer alan transfüzyonların takiplerinde AHTR gelişmemiştir. GHTR lehine bir bulgu saptanmamasına rağmen bu olasılık çalışmanın etik altyapısı gereği hasta yönetimine müdahale etmeyerek veri toplandığı için dışlanamamaktadır. Transfüzyon sonrası yatışı 10. günün sonunda devam etmekte olan hastaların tümünün hayatta olduğu gözlenmiş ve takipleri sonlandırılmıştır.

Grup 3'te yer alan 9 transfüzyon 8 farklı yatan hastaya uygulanmış olup bu hastalar transfüzyon sonrası 48 saat içinde taburcu edilmiştir. Bu hastalarda ulaşılması hedeflenen verilerin bir kısmına ulaşılamamıştır. Bu transfüzyonlar sonrası ulaşılabilen veriler değerlendirildiğinde hastaların vital seyirlerinde, klinik hekimleri tarafından hasta

dosyalarına yazılan notlarda ve araştırmacılar tarafından transfüzyon sonrasında yapılan Őikayet sorgusunda AHTR geliştiğini dűřündürcek herhangi bir bulgu tespit edilmemiştir; fakat bu olasılık transfüzyon sonrası ikinci gűn biyokimya ve tam kan sayımı parametrelerine ulaşılamaması ve ikinci gűn Őikayet sorgularının yapılamamış olması nedeniyle dışlanamamaktadır. Bu hastalarda GHTR gelişip gelişmediğine yűnelik yorum yapılamamaktadır.

Grup 4'te yapılan 14 transfüzyon 9 farklı hastaya yapılmış olup bu transfüzyonlar poliklinik Őartlarında yapılmıştır. Bu hastalar klinik olarak takip edilememiş olup araştırmacılar tarafından infüzyon sırasında değerlendirilmiş ve infüzyon sonrası vital bulgularına ulaşılabilmemiştir. Bu hastalarda infüzyon sırasında istenmeyen herhangi bir olay yaşanmazken, vital bulgularında bozulma yaşanmamıştır. Hastane sisteminden yapılan sorgulama ile bu hastalar içinde transfüzyonu takip eden 1 ay içinde hayatını kaybeden olmadığı bilgisine ulaşılmıştır. Bu gruptaki hastalarda AHTR geliştiği yűnűnde bir bulgu tespit edilememiş olsa da bu ihtimal dışlanamamaktadır. Bu hastalarda GHTR gelişip gelişmediği konusunda yorum yapılamamaktadır.

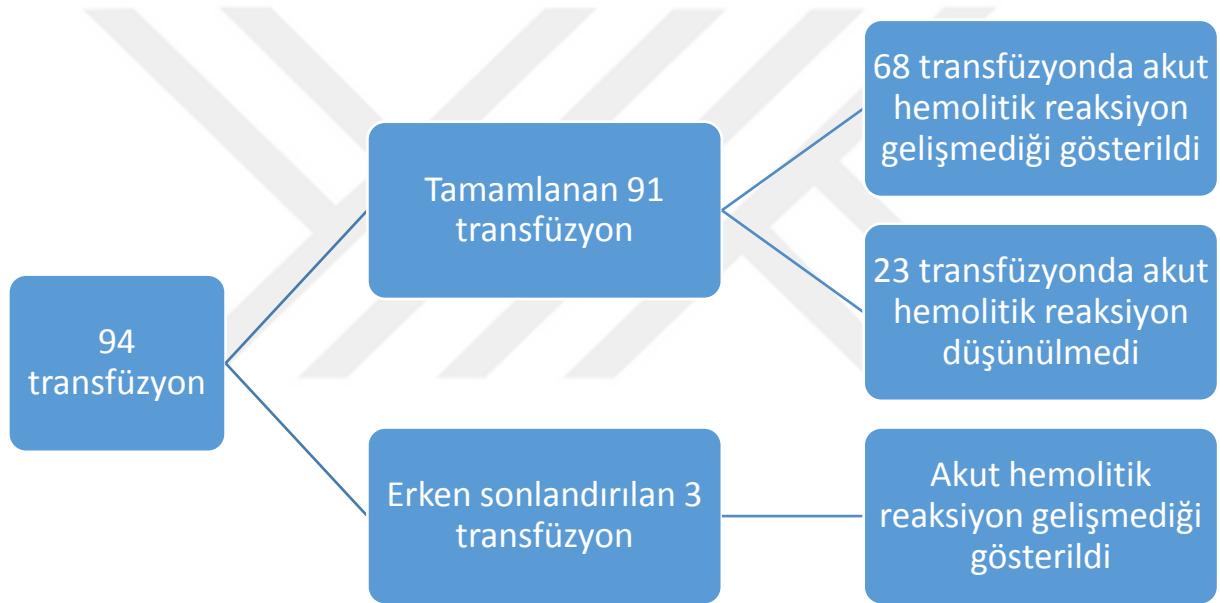
Tablo 8. İncelenen Gruplarda Elde Edilen Bulgular

| İncelenen Gruplar | Hasta Sayısı | Toplam Transfüzyon Sayısı | İstenmeyen Olaylar |
|--------------------------|---------------------|----------------------------------|--|
| Grup 1 | 3 | 3 | 1 FNHTR AHTR yaşanmadı GHTR tespit edilmedi |
| Grup 2 | 28 | 68 | AHTR yaşanmadı GHTR tespit edilmedi |
| Grup 3 | 8 | 9 | AHTR tespit edilmedi GHTR konusunda bilgi yok |
| Grup 4 | 9 | 14 | AHTR tespit edilmedi GHTR konusunda bilgi yok |

Eritrositlere karşı antikorlara bağlı olmadığı bilinen ve çalışmada űzel olarak sorgulanmayan TRALI, post transfüzyon purpura, GVHH, TACO gibi istenmeyen olaylara bu çalışmada rastlanmamıştır fakat hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları açısından elde edilen veriler ile daha fazla yorum yapılamamaktadır.

5. TARTIŞMA

Çalışma süresi boyunca İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde uygulanan 94 ünite major kan grubu uyumlu, Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma uyumlu, enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuz eritrosit süspansiyonu transfüzyonu değerlendirilmiştir. Bu transfüzyonların 71'inde ulaşılması hedeflenen verilere ulaşılmış ve AHTR gelişmediği kanısına varılmıştır. Hedeflenen verilerin tümüne ulaşamayan 23 transfüzyonda ise AHTR geliştiğine dair bulgu saptanmamıştır. 94 transfüzyonun birinde FNHTR yaşandığı düşünülmüştür (Şekil 4). Bunun dışında çalışma boyunca transfüzyon ile ilişkili istenmeyen olay geliştiğine dair bulgu tespit edilmemiştir.



Şekil 5. İncelen Transfüzyonlarda AHTR Değerlendirmesi

AHTR, eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarının en korkulan komplikasyonlarından biridir. Günümüzde eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda AHTR sıklığının 1/70.000 olduğu düşünülmektedir (9). Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma testinin transfüzyon öncesi uygulanmasının amacı AHTR gelişimini önlemeyi amaçlayan Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma testinin duyarlılığını arttırmaktır (16,25). Bu yöntem yalancı pozitiflik oranlarındaki yükseklik nedeniyle eleştirilmekte ve birçok otorite tarafından transfüzyon öncesi taramalar arasında önerilmemektedir (18,19,24). Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma

yönteminin yalancı pozitiflik oranlarının yüksek oluşunun yarattığı sorunlar arasında, maliyet artışı, transfüzyon uygulamasında gecikme, eritrosit süspansiyonunun hazır bulundurulması gereken girişimlerin ertelenmesinden söz edilebilir.

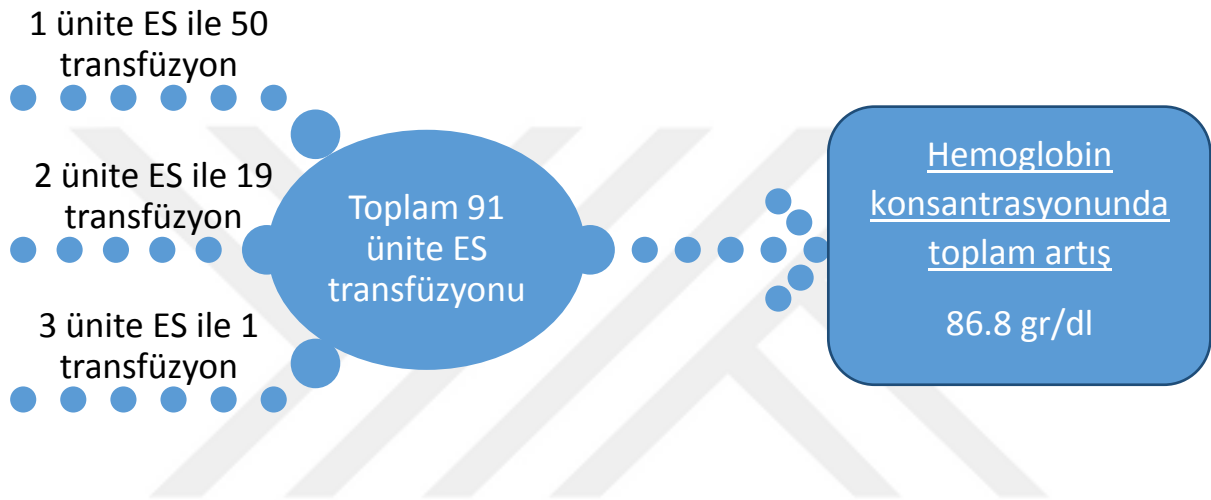
Issitt ve arkadaşlarının 1993'te yayınladığı çalışmada 19 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada, enzimli ortamda çapraz karşılaştırma testinin transfüzyon öncesi taramada bir adet GHTR'yi öngördüğü fakat yüksek yalancı pozitiflik oranları ve GHTR'nin genel olarak selim seyri göz önüne alındığında bu testin kullanışsız olduğu ileri sürülmüştür (18). Bu düşünceye benzer yargılara varan laboratuvar çalışmaları vardır (17–19,24).

AHTR gelişen hastaların büyük çoğunluğunda kan ürünü infüzyonu devam ederken klinik bulguların başladığı bilinmektedir. 94 transfüzyonun 91'inde infüzyon sırasında herhangi bir klinik sorun gelişmediği ve bu transfüzyonların sorunsuz tamamlandığı belgelenmiştir. İnfüzyon sırasında istenmeyen olay düşündürecek klinik bulgu gelişmemiş olması AHTR gelişmediğine işaret ederken söz konusu 91 transfüzyonun 68'i klinik olarak takip edilmiş ve laboratuvar verilerine ulaşılarak akut hemolitik reaksiyon gelişmediği gösterilmiştir (Tablo 8). Transfüzyonun erken sonlandırıldığı üç hastanın klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları (Tablo 6), klinik seyirleri beraber değerlendirildiğinde bu üç hastada akut hemoliz gelişmediği gösterilmiştir.

Hemolitik reaksiyonların laboratuvar değerlendirmesinde yeri olan ve rutin pratikte de sık istenen tetkiklerin arasında, tam kan sayımı, LDH, bilirubin, AST sayılabilir. Hasta yönetimine müdahale edilmeden veriler toplanan bu çalışmada, klinik değerlendirmeler ve bu değişkenler olgu bazında AHTR gelişip gelişmediği konusunda karar vermekte kullanılmıştır. Hemoliz açısından şüphede kalınan bazı olgularda haptoglobin, antikor tarama ve antikor tanımlama testlerinden faydalanılmıştır. Bu laboratuvar verileri aşağıda irdelenmiştir.

Yetişkin hastalara yapılan bir ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarında Hgb konsantrasyonundaki beklenen artış 1 g/dl'dir (11). Tamamlanan 91 transfüzyonun laboratuvar değerlendirmesinde transfüzyon öncesi ve sonrası Hgb düzeyindeki artışın aritmetik ortalaması 1.25 olarak bulunmuştur. Bu oran yüksek olarak gözükse de 19 hastada arka arkaya iki ünite, bir hastada da arka arkaya üç ünite eritrosit süspansiyonu infüzyonu yapıldığı ve bu transfüzyonlar arasında tam kan sayımı kontrolü yapılmadığı kaydedilmiştir. Söz konusu 91 transfüzyonun sağladığı hemoglobin artışı toplamda 70 adet tam kan sayımı ile hesaplanmıştır. Bütün transfüzyonlar sonrası sağlanan Hgb artışı toplam olarak değerlendirildiğinde 91 ünite eritrosit süspansiyonu ile sağlanan Hgb konsantrasyonu

artışının 86.8 g/dl olduğu gözlenmiştir (Şekil 5). Bu artış beklenen hemoglobin konsantrasyonu artışına yakın benzerlik göstermektedir. Yaş, anemi etiyolojisi ve komorbid hastalıklar açısından oldukça heterojen bir popülasyonda (Tablo 5) veriler bir araya getirildiğinde sağlanan bu Hgb konsantrasyon artışının beklenen düzey ile uyumlu olması izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğunun transfüze edilen eritrositlerin kısa dönemde yıkımının hızlanmasını öngörmeye başarısız olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 6. Tamamlanan 91 Transfüzyon Sonrası Hemoglobin Konsantrasyonunda Gözlenen Artış

Transfüzyon öncesi ve sonrası biyokimya tetkiklerine ulaşılarak karşılaştırma yapılabilen olgularda, hemolizin sık kullanılan belirteçlerinin ortanca değerlerinde anlamlı bir artış göze çarpmamaktadır. Bu durum Hgb konsantrasyonunda tespit edilen artışa paraleldir. LDH ve AST sonuçlarının ortancaları değerlendirildiğinde anlamlı bir artış olmadığı görülmektedir (Tablo 7). Bu durum genel olarak hemolitik reaksiyon yaşanmadığını desteklemekle birlikte tek başına yeterli değildir. İncelenen üç transfüzyondan sonra anlamlı LDH artışı tespit edilmiş fakat bu artışın hemolize bağlı olmadığı gösterilmiş; iki hastada sternotomi uygulanan cerrahiye, bir hastada ise sitotoksik kemoterapiye bağlı olduğu düşüncesine varılmıştır.

10 yıllık süreçte gelişmiş transfüzyon ile ilişkili 355 ölümün değerlendirildiği 1990 tarihli yazıda, majör kan grubu dışındaki antijenleri hedefleyen antikorlar ile gelişen hemolitik reaksiyonlara bağlı 9 ölüm gerçekleştiğini ifade etmiştir (26). Ölümle sonuçlanan bu hemolitik olayların 5'inde Kell, birinde Duffy, birinde Kidd antijenlerine bağlanan antikorlar tespit edilmiştir. Diğer iki hastada Kell, Kidd ve E antijenlerine bağlanabilen birden fazla antikor olduğu görülmüştür (26). Enzimli ortamda antikor taranması ve tanımlanmasının Lewis, P, I, E, Kidd antijenlerine bağlanan antikorları tespit etmede Coombs'lu ortama göre daha duyarlı olduğu Kell ve Duffy antijenlerine bağlanan antikorları tespit etmede daha az duyarlı olduğu bilgisi (17,27) göz önüne alındığında enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğunun bu 9 ölümün sadece 2'sinde uyarıcı olabileceği görülmektedir.

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesinde yaşanan en büyük kısıtlılık, retrospektif tasarım nedeniyle transfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımı tetkiklerinin zamanlamalarının homojen olmayışı ve biyokimya tetkiklerine istikrarlı bir şekilde ulaşamaması olmuştur. Antikor tarama ve antikor tanımlama testleri izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğunun yorumlamasında kullanılacak önemli verilerdir. Çalışmanın maddi kısıtlılıkları ve etik temelleri nedeniyle sadece transfüzyonun erken sonlandırıldığı iki hastada bu testler kullanılabilmiş ve spesifik antikor tespit edilmemiştir.

Verilerin değerlendirilmesini zorlaştıran bir diğer konu da değerlendirilen hasta popülasyonunun heterojen oluşudur. Değerlendirilen hastalar içerisinde major cerrahi geçiren, yaygın metastatik malignitesi olan, ağır immünoşüpresif tedaviler alan hastalarda ve bağ dokusu hastalığı olan olgularda laboratuvar ve klinik verilerin yorumlanmasında standartlar belirlenmesi oldukça güç olmakta ve çalışmada verilen bazı kararlarda uzman görüşünün ötesinde dayanak bulunmamaktadır.

6. SONUÇ

İzole enzimli ortam cross-match uyumsuzluğu olan eritrosit süspansiyonları ile yapılan 94 transfüzyonun takibinde hemolitik transfüzyon reaksiyonu tespit edilmemiştir. Literatürdeki eğilim, bu yöntemin transfüzyon öncesi taramada uygun olmadığı yönündedir. Ancak bu öneriyi destekleyen sadece bir klinik çalışma vardır; diğer çalışmalar laboratuvar çalışmaları düzeyindedir. Bu nedenle, söz konusu uygulamanın gerçek hayat verilerinin çıkarılarak tartışılmasının önemli olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da mevcut az sayıdaki literatür ile uyumlu olarak enzimli ortamda transfüzyon öncesi çapraz karşılaştırma testinin kullanışlı olabileceğini destekleyecek bir veriye ulaşamamıştır.

Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma ile önlenmesi amaçlanan durum Coombs'lu ortamda çapraz karşılaştırma ve antikor tarama testleri ile önlenemeyen AHTR'lerdir. Bu durumun görülme sıklığı oldukça düşüktür ve söz konusu test ile önlenemediğine dair veri bulunmamaktadır. Çalışmanın bulguları izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğu tespit edilmesi üzerine yapılan araştırmalar ve ertelenen girişimler nedeniyle harcanan maddi kaynakların korunması ve zaman kaybının önlenmesi gerektiğini savunan düşünceleri destekler niteliktedir. Daha fazla hasta sayısının dahil edileceği çok merkezli klinik çalışmalar ile konuya aydınlık getirilmesine ihtiyaç vardır.

7. TÜRKÇE ÖZET

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonları klinik pratikte sıklıkla kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Hemolitik transfüzyon reaksiyonları bu tedavi yönteminin en korkulan komplikasyonlarından. Hemolitik reaksiyonları önlemek amacıyla yapılan tarama testlerinden enzimli ortamda çapraz karşılaştırma yöntemiyle ilgili bilgiler laboratuvar çalışmaları düzeyinde zengin olmakla birlikte konuyla ilgili klinik bilgi sınırlıdır. Çalışmamızda enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğu gözlenen eritrosit süspansiyonuyla yapılan transfüzyonların klinik sonuçlarını gözlemlemeyi ve komplikasyonlarını incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Hastanesi'nde transfüzyon öncesi yapılan taramalarda izole enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uyumsuzluğu gözlenen eritrosit süspansiyonuyla transfüze edilmiş yetişkin hastalar dahil edildi. Hastalar ve hasta dosyaları, transfüzyonu takip eden ilk 48 saat içinde standart bir transfüzyon takip formuyla araştırmacılar tarafından değerlendirildi ve takip edildi. Hastaların tıbbi öyküleri, transfüzyon endikasyonları, kullandıkları ilaçlar, transfüzyon öyküleri, transfüzyon öncesinde ve sonrasında yapılan kan tetkikleri, transfüzyon sonrası klinik seyirleri ve kan ürününün özellikleriyle ilgili ulaşılabilen tüm veriler toplandı.

Çalışma boyunca 45 hastaya, çalışma kriterlerine uyan toplam 94 adet transfüzyon yapıldı. Bunların 71'inde hastalar transfüzyon sonrası en az 48 saat takip edildi, hedeflenen verilere ulaşıldı. Söz konusu 71 transfüzyon sonrası hiçbir hastada hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişmedi. 3 transfüzyonun erken sonlandırıldığı öğrenildi. Bu transfüzyonlarla ilgili yapılan araştırmalarda hemolitik reaksiyon olmadığı gösterildi. Takiplerinde ulaşılması hedeflenen verilerin tümüne ulaşılamayan 23 transfüzyonda istenmeyen olay saptanmadı.

İzole enzimli ortam çapraz karşılaştırma uyumsuzluğu varlığında yapılan transfüzyonlarda hemolitik reaksiyon gözlenmemiştir. Yapılan transfüzyonlarla hedeflenen hemoglobin artışı sağlanmıştır. Bu veriler, transfüzyon öncesi enzimli ortamda çapraz karşılaştırma uygulamasının klinik yararlılığı olmadığını düşündürmüştür. Konuyla ilgili daha çok sayıda hastayla yapılacak geniş çaplı, çok merkezli klinik çalışmalara gereksinim vardır.

8. SUMMARY

Packed red blood cell (PRBC) transfusion is an important and frequently used treatment modality. Hemolytic reactions are among the most feared complications. Enzyme phase cross-match is one of the screening tests which is used to prevent hemolytic reactions. Laboratory studies regarding the feasibility of this test are ample, however, clinical data are limited to a single study. This study aims to investigate the clinical consequences and complications of isolated enzyme-phase cross-match incompatible PRBC transfusions.

Adult patients transfused with isolated enzyme-phase cross-match incompatible PRBC products at Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty were included in the study. Researchers evaluated the patients within 48 hours of the transfusions using a standard survey and followed their clinical progress. All available information on medical history, transfusion indications, medication, blood tests, clinical progress of the patients and information on the blood product were attained.

A total of 94 eligible transfusions in 45 patients were evaluated during the study period. 71 of these transfusions were followed for at least 48 hours and objectives were met. No hemolytic reactions have been noticed in those 71 transfusions. Three transfusions were terminated prematurely, further investigations ruled out hemolytic reactions. Data collection in 23 transfusions was suboptimal with no sign of adverse reactions.

No hemolytic reactions were detected in the PRBC transfusions performed in an isolated enzyme-phase cross-match incompatible setting. This is suggestive of a lack of benefit for pre-transfusion screening with the enzyme-phase cross-match. Multi-center studies with higher number of patients are needed.

9. KAYNAKLAR

1. Lower R. An account of the experiment of transfusion, practiced upon a man in London. 1667. Yale J Biol Med. 2002;75(5–6):293–297; discussion 292.
2. Blundell J. Experiments on the transfusion of blood by syringe. Med Chir Trans. 1818;9:56–92.
3. Lister J. On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery. Br Med J [Internet]. 1867 Sep 21 [cited 2019 Jan 3];2(351):246–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20744875>
4. Rosendaal FR, Reitsma PH. Karl Landsteiner. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1023.
5. Transfüzyonunun K, Tanju T, İstanbul A, İstanbul Ü, Fakültesi T, Dalı HB. Kan-Transfüzyonunun-Tarihcesi-Tanju-Atamer. 1957;148–54. Available from: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/399/kan-transfuzyonunun-tarihcesi-tanju-atamer.pdf>
6. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. Transfusion [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Jan 3];44(1):10–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692961>
7. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Br J Haematol [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Jan 3];152(1):35–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083660>
8. Frick PG. Delayed Transfusions: Alloimmunization A Prospective. 2019;62(2):473–9.
9. Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. 2008;346–53.
10. Cross-matches F. Red Cell Compatibility Testing : A Perspective for the Future. 1996;X(2):118–30.
11. All B. Technical Manual. 2005.
12. Nydegger UE, Tevaeearai H, Berdat P, Rieben R, Carrel T, Mohacsi P, et al. Histo-blood group antigens as allo- and autoantigens. Ann N Y Acad Sci. 2005;1050:40–51.

13. DODD BE, EELES DA. Rh antibodies detectable only by enzyme technique. *Immunology*. 1961;4:337–45.
14. Berthier MG, Woo LJ. Detection of Atypical Antibodies in Erythrocytes. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1954 Dec 1 [cited 2019 Jan 3];24(12_ts):1419–23. Available from: https://academic.oup.com/ajcp/article/24/12_ts/1419/4821390
15. Wratten BE. investigation into the. 1962;
16. Hill BC, Hanna CA, Adamski J, Pham HP, Marques MB, Williams LA. Ficin-treated red cells help identify clinically significant alloantibodies masked as reactions of undetermined specificity in gel microtubes. *Lab Med*. 2017;48(1):24–8.
17. Enko D, Habres C, Wallner F, Mayr B, Halwachs-baumann G. Frequencies and Specificities of “ Enzyme-Only ” Detected Erythrocyte Alloantibodies in Patients Hospitalized in Austria : Is an Enzyme Test Required for Routine Red Blood Cell Antibody Screening ? 2014;2014.
18. Issitt PD, Combs MR, Bredehoeft SJ, Campbell ML, Heimer M, Joyner L, et al. Lack of clinical significance of “enzyme-only” red cell alloantibodies. *Transfusion* [Internet]. 1993 Apr [cited 2019 Jan 3];33(4):284–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8480348>
19. Pereira A, Mazzara R, Gelabert A, Castillo R. Two-stage papain-indirect antiglobulin test and LISS direct agglutination are not appropriate for pretransfusion screening for unexpected antibodies. *Haematologica* [Internet]. [cited 2019 Jan 3];76(6):475–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1820984>
20. MORTON JA, PICKLES MM. Use of trypsin in the detection of incomplete anti-Rh antibodies. *Nature* [Internet]. 1947 Jun 7 [cited 2019 Jan 3];159(4049):779. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20342442>
21. Produced E, Human T, Cell RC. Properties of the. 2019;350–7.
22. Fernandes HP, Cesar CL, Barjas-Castro M de L. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2011;33(4):297–301. Available from: <http://www.rbhh.org/?doi=10.5581/1516-8484.20110080>
23. DAUSSET J. The agglutination mechanism of trypsin modified red cells. *Blood*

- [Internet]. 1952 Aug [cited 2019 Jan 3];7(8):816–25. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14934765>
24. Castellá D, Cid J, Panadés M, Martín-Vega C. One thousand seventy antibodies detected only by a 2-stage papain test: wanted and unwanted positive reactions. *Immunohematology* [Internet]. 2001 [cited 2019 Jan 3];17(4):122–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15373578>
 25. Reisner R, Butler G, Bundy K, Moore SB. Comparison of the polyethylene glycol antiglobulin test and the use of enzymes in antibody detection and identification. *Transfusion* [Internet]. 1996 Jun [cited 2019 Jan 3];36(6):487–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669077>
 26. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* [Internet]. 1990 Sep [cited 2019 Jan 3];30(7):583–90. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2402771>
 27. Brigid SM. The Use of Papain and Bromelin in Blood Bank Screening Procedures: An Evaluation and Comparison with Standard Technics. *Transfusion* [Internet]. 1961 Sep 10 [cited 2019 Jan 3];1(5):321–30. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1537-2995.1961.tb00064.x>