



Tranfüzyon Reaksiyonları

Dr. İhsan KARADOĞAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Kan ve kan komponentlerinin infüzyonuna bağlı oluşan her türlü yan etki “transfüzyon reaksiyonu” olarak adlandırılmaktadır (Tablo I). Transfüzyonuna bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı % 1-6 arasında değişmektedir (1). Sık ve fazla sayıda transfüzyon almak zorunda kalan hastalarda yan etkiler daha çok izlenmekte ve bu oran hematoloji ve onkoloji hastalarında % 10 düzeylerine kadar çıkmaktadır. Oluşan yan etkilerin önemli bir bölümü hafif ve orta şiddette seyredip önemli bir sekel bırakmazken transfüzyon sonrası yaşamı tehdit eden ve ölümlü sonuçlanabilen komplikasyonlar da izlenebilmektedir. Yaşamı tehdit eden reaksiyonların oranının düşük olması klinisyenleri yanıltmamalıdır; çünkü, yılda sadece ülkemizde 2 milyonun üzerinde kan ve kan komponenti transfüzyonu yapıldığı göz önüne alınırsa % 1 gibi düşük bir oranın bile binlerce hasta anlamına geleceği açıktır. Transfüzyon pratiği ve kan bankacılığının standartlara uygun bir şekilde uygulandığı gelişmiş ülkelerde transfüzyona bağlı akut ölüm oranları yüzde 1-2 oranında bildirilmektedir (2). Ancak, transfüzyon reaksiyonlarının büyük çoğunluğunun yaşamı tehdit edebilme potansiyeli olduğundan iyi üretim ve transfüzyon uygulamalarının tam yapılamaması durumunda mortalite oranlarının önemli ölçüde artabileceği unutulmamalıdır.

Tranfüzyon reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre erken ve geç dönem reaksiyonlar olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Transfüzyon sırasında veya sonrasında saatlerde açığa çıkan yan etkiler “erken dönem”, transfüzyondan günler, haftalar ya da yıllar sonra açığa çıkan yan etkiler ise “geç dönem” reaksiyonlar olarak adlandırılmaktadır. Ek olarak transfüzyon reaksiyonları oluş mekanizmalarına göre “immünolojik transfüzyon reaksiyonları” ve “immünolojik olmayan transfüzyon reaksiyonları” şeklinde de sınıflandırılabilir.

Immünolojik reaksiyonların çoğu transfüze edilen eritrosit, trombosit, lökosit veya plazma proteinlerinde bulunan yabancı antijenlerin alıcılarda antikor üretimini uyarması ile oluşmaktadır. Bu şekilde oluşan

alloimmünizasyon ileri dönemlerde yapılan transfüzyonlar ile bu antijenlerin tekrar sunumu sırasında çeşitli immün reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Önemli immünolojik transfüzyon reaksiyonları arasında eritrosit antijen uyumsuzluğunun yol açtığı hemolitik reaksiyonlar; lökosit ve trombosit antijenlerinin yol açtığı ateş ve pulmoner reaksiyonlar; plazma proteinleri veya transfüzyon materyalinden kaynaklanan soluble antijenlerin yol açtığı allerjik veya anaflaktik reaksiyonlar; özellikle immün sistemi baskılı kişilerde bağışçı kaynaklı lenfositlerin yol açtığı “graft versus host hastalığı” yer almaktadır (Tablo I).

Immün olmayan transfüzyon reaksiyonları ise daha çok kimyasal veya fiziksel etmenler ile ya da kontamine olan enfeksiyon ajanları ile ortaya çıkmaktadır (Tablo I).

TABLO I: Transfüzyon reaksiyonlarının sınıflandırılması.

I- Immünolojik Tranfüzyon Reaksiyonları

- a. Hemolitik transfüzyon reaksiyonları
 - i. Erken dönemde gözlenen hemolitik transfüzyon reaksiyonları
 - ii. Geç dönemde gözlenen hemolitik transfüzyon reaksiyonları
- b. Hemolitik olmayan transfüzyona bağlı ateş reaksiyonları
- c. Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı
- d. Ürtiker ve anaflaktik reaksiyonlar
- e. Transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı
- f. Transfüzyon sonrası izlenen purpura
- g. Immünmodülasyon

II- Immünolojik olmayan transfüzyon reaksiyonları

- a. Metabolik değişiklikler (Hiperkalemi, Sitrat Toksikitesi)
- b. Hipotermi
- c. Dolaşım yüklenmesi
- d. Transfüzyona bağlı hemosiderozis
- e. Mikroagregatlar ve pulmoner emboli

III- Transfüzyonun enfeksiyöz komplikasyonları

- a. Transfüzyonla bulaşan bakteri ve parazit enfeksiyonları
- b. Transfüzyonla bulaşan virus enfeksiyonları
- c. Transfüzyonla bulaşan prion hastalıkları

İMMÜNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR) daha çok transfüze edilen bağışçı eritrositlerinin alıcıda varolan



çeşitli eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar aracılığı ile yıkılması sonucunda karşımıza çıkmaktadır. Nadiren transfüze edilen komponent içindeki antikorların alıcının eritrositlerini parçalaması yoluyla da HTR izlenebilmektedir. İmmün HTR'nın kliniği basit bir subklinik reaksiyondan yaşamı tehdit eden ölümcül bir reaksiyona kadar çok geniş bir yelpazede ve transfüzyondan sonra "erken" ya da "geç dönemde" karşımıza çıkabilmektedir. Bu farklılığı başlıca ilgili antijen ve antikorlara bağlı özellikler belirlemektedir. Gelişmiş ülkelerde erken dönem HTR'nın sıklığı 6200 transfüzyonda 1, geç dönem HTR sıklığı 1400 transfüzyonda 1 olarak bildirilmektedir ve ölümlerle sonuçlanan HTR'nın % 85 inden fazlasında ABO sistemini ilgilendiren basit tanımlama hataları bulunmaktadır (3,4).

Eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon

Eritrositlerin yüzeyinde günümüzde 600 den fazla tanımlanmış antijenik yapı bulunmaktadır. Transfüzyon ile alıcılara bağışçı kaynaklı farklı eritrosit antijenlerinin geçişine rağmen alloantikor gelişimi sık değildir ve yaklaşık % 1- 1.4 oranında rastlanılmaktadır (5,6). Çok transfüzyon yapılan kişilerde ise bu oran % 5-35 düzeylerine kadar çıkabilmektedir. Alloantikor gelişimine yol açan antijen sistemlerinin başında Rh antijenleri ve Kell (K) gelmektedir. Ayrıca Duffy (Fy) ve Kidd (Jk) antijenlerine karşı da antikorlar oluşabilmektedir. Diğer eritrosit antijenlerine karşı antikor gelişimi ise oldukça nadirdir (5,6). Bağışçı kaynaklı eritrosit antijenlerinin immün sistemi uyarma potansiyelindeki farklılıklar ve alıcının immün sisteminin yanıt verme gücü alloantikor gelişimini belirleyen önemli faktörlerdir.

Erken dönemde gelişen hemolitik transfüzyon reaksiyonları

Erken dönem HTR gelişebilmesi için alıcıda bağışçı eritrositlerine karşı hazır antikor bulunması ve oluşan antijen-antikor komplekslerinin özellikle komplemanın C5 den sonraki bölümünü aktive edebilmeleri gerekmektedir. Bu reaksiyonda eritrositler ağırlıklı olarak damar içinde parçalanmaktadır (7). Erken dönem HTR en sık ABO sisteminde yapılan tanımlama hatalarından kaynaklanmaktadır (3,4). ABO sisteminde alıcılarda kendinde bulunmayan antijenlere karşı doğal antikor bulunduğundan uygunsuz transfüzyon yapılması durumunda IgM yapısında olan bu antikorlar bağışçı kaynaklı eritrositlere yapışmakta ve komplemanı da aktive ederek damar içi hemolize yol açmaktadırlar. Komplemanı aktive edebilen K, Fya, Jka antikorları da nadiren erken dönem HTR na yol açabilmektedir.

Transfüze edilen komponent içinde bulunan antikorların alıcı eritrositlerini parçalaması yoluyla da erken dönem HTR gelişebilmektedir. Bu nadir izlenen durum daha çok A2 subgrubuna sahip bir vericide bulunabilen anti-A1 antikorlarının alıcıya nakli ile gerçekleşmektedir (5).

Erken dönem HTR kendini daha transfüzyonun ilk dakikalarında göstermektedir. 10-15 mL kan verilmesi ile genelde belirtiler başlar. Ateş ve titreme en sık izlenen başlangıç bulgularıdır. Sıkıntı hissi, nefes darlığı, bel ve sırt ağrıları, kan basıncında düşme ve taşikardi eşlik eden diğer bulgular olup reaksiyonun şiddetine bağlı olarak klinik hızla ağırlaşabilir, hipotansiyon, şok ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromunun tabloya eklenmesi ile multiorgan yetmezliği sonrasında ölüm izlenebilir. Anestezi altındaki hastalarda bu belirti ve bulgular maskelenebileceği için girişim yerlerinden kanama, hemodinamik değişiklikler ve intravasküler hemolize bağlı kırmızı renkli idrar ilk bulgular olabilir. Hastalara transfüze edilen uygunsuz eritrosit miktarının kliniğin şiddetinin belirlenmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Alıcıya 1 litre ve üzerinde uygunsuz kan verilmesi durumunda mortalite oranının % 45 in üzerinde olduğu bilinmektedir.

Erken dönem HTR'nın patofizyolojisinde oluşan antijen-antikor komplekslerinin önemli rolü bulunmaktadır. Bu kompleksler değişik yollarla birçok sistemi uyararak bradikinin, histamin, serotonin gibi çeşitli vazoaaktif mediatörlerin salınmasına yol açarlar ve bu şekilde kan basıncı düşerken birçok önemli organda iskemi belirtileri oluşmaya başlar. Diğer yandan oluşan antijen-antikor kompleksleri lökositleri, trombositleri ve koagülan proteinleri uyararak yaygın damar içi pıhtılaşmasını tetikler. Gerek oluşan vazomotor değişiklikler gerekse damarların pıhtı ile tıkanması sonrasında yaşamsal önemi olan organlarda yetmezlikler oluşur ve ölüme kadar giden tablo tetiklenebilir (8).

Erken dönem HTR'nın tedavisi zordur. İlk yapılması gereken erken dönem HTR dan şüphelenilmesi durumunda bile hemen transfüzyon durdurulmalı ve hastadan alınan kan örnekleri ile kan torbası gerekli testler için kan merkezi ve laboratuara gönderilmelidir. 30 mL uygunsuz eritrosit transfüzyonuyla bile ölümlerle sonuçlanan HTR bildirilmiş olmasına rağmen ölüm olguları genellikle 200 mL nin üzerinde yapılan transfüzyonlarda izlenmektedir (2,9). HTR şüphesi durumunda hastada hemen iyi bir hidrasyon sağlanmalı ve hastanın idrar miktarını saatte 100 mL nin üzerinde tutmaya ve renal dolaşımı korumaya yönelik IV sıvı, furosemide, mannitol, düşük doz dopamin gibi girişimler başlatılmalıdır. Eğer oligurik böbrek yetmezliği gelişmiş ise sıvı elektrolit



dengesi iyi ayarlanmalı ve gerekirse diyaliz yöntemlerine başlanmalıdır. Yaygın damar içi pıhtılaşmasına yönelik erken dönemde düşük doz heparin kullanılabilir ancak etkinliği kanıtlanmamış olan bu yaklaşımın bireyselleştirilmesi önemlidir. Taze donmuş plazma, kriopresipitat ve trombosit replasmanları ile tüketilen komponentler yerine konmalıdır. Klinik gidişin ağır olduğu olgularda plazma değişimi yapılabilir.

Erken dönem HTR durumunda damar içi hemolizi göstermeye yönelik biyokimyasal testler (LDH, bilirubinler, haptoglobulin, serbest hemoglobin, idrar analizi, vb.) yapılmalı ve kan merkezi immünohematoloji laboratuvarında alıcı ve bağışçının kan grupları tekrarlanmalı, direkt antiglobulin test çalışılmalı ve transfüzyon öncesi ve sonrası serum örnekleri ile çapraz karşılaştırma testleri tekrarlanmalıdır. Olası tanımlama hatalarına yönelik etiket bilgileri ve diğer tüm kayıtlar gözden geçirilmelidir.

Erken dönem HTR'nın önlenebilir bir durum olduğu unutulmamalıdır. İnsan faktörünü en aza indirecek kontrollü sistemlerin kullanılması ve transfüzyon pratiği açısından gerekli uygulamaların titizlikle yapılması büyük önem taşımaktadır.

Geç dönemde gelişen hemolitik transfüzyon reaksiyonları

Geç dönem HTR na genellikle transfüzyondan 2-10 gün sonra rastlanılmaktadır. Klinik olarak olguların üçte biri asemptomatik seyretmekte ve yapılan testler ile tanı konulmaktadır. Semptomatik olgularda ise klinik hafiftir. Ateş, bilirubin düzeylerinde hafif artış izlenebilir. Geç dönem HTR'nı akla getirecek önemli ip uçlarından biri transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyinin beklenenden daha kısa sürede azalmasıdır. Nadiren klinik olarak daha ağır seyirli olgular izlenebilir ve mortalite geç dönem HTR da beklenen bir durum değildir.

Direkt antiglobulin test erken dönemde pozitifdir. Ancak transfüze edilen eritrositler dolaşımdan uzaklaştırıldıktan sonra negatifleşir. Bu dönemde antikor tarama testi yapılırsa pozitif olması beklenir ve transfüzyon öncesi negatif olan antikor tarama testinin pozitifleşmesi geç dönem HTR varlığını gösterir. Geç dönem HTR dan en sık Kidd (Jk) ve Rh altgrup antijenlerine karşı gelişmiş olan antikorlar sorumludur. Anti-Kell ve anti-Duffy ikinci sıklıkta izlenen antikorlardır (10). Olguların % 10-20 sinde birden fazla antikor varlığı saptanmaktadır. Anti-Kidd antikor düzeyleri hızla azaldığı için tanılma açısından sorun yaratabilmekte ve genellikle alıcı sensitize

olduğu halde negatif olarak saptanmaktadır. Geç dönem HTR da izlenen immün yanıt sıklıkla anamnestic reaksiyon şeklindedir. Alıcı daha önceki transfüzyonlar sırasında eritrosit antijenlerine karşı sensitize olmuş ve antikor geliştirmiştir. Bu antikorların plazma düzeyleri genellikle transfüzyondan haftalar sonra antijenik uyarımın devam etmemesi nedeniyle azalmaktadır. Alıcılara tekrar transfüzyon gereksinimi olması durumunda azalmış olan plazma alloantikor düzeyleri nedeni ile transfüzyon öncesi uygunluk testlerinde alloantikor saptanamamaktadır. Transfüzyon ile aynı antijenlerin alıcıya tekrar sunulması durumunda alıcının immün sistemi hızla yanıt oluşturabilmekte ve transfüzyondan birkaç gün sonra IgG yapısında alloantikorlar plazmada belirlemektedir. Genellikle IgG yapısında olan bu antikorlar ile bağışçı kaynaklı eritrositler kaplanmakta ve antikor kaplı bu eritrositler başlıca RES hücreleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Eritrositlerin parçalanma yeri hücre içi (damar dışı) olduğu için erken dönem HTR da görülen ağır klinik tablo bu reaksiyonlarda izlenmemektedir.

Geç dönem HTR'nın büyük bölümünde tedavi gerekmemektedir. Semptomatik bazı olgularda hidrasyona dikkat edilmesi yeterlidir. Hastalara tekrar transfüzyon yapılması gerekiyorsa antikor tanımlaması yapılmalı ve ilgili antijeni taşımayan eritrositlerin transfüzyonu yoluna gidilmelidir.

İmmün mekanizmaların rol almadığı diğer hemolitik durumlar:

Kan bileşenlerinin saklanması sırasında oluşabilen bazı durumlarda eritrositlerin parçalanabileceği bilinmelidir. Kan torbalarının bakteriler ile kontaminasyonu durumunda torba içinde çok sayıda mikroorganizma üreyebilmekte ve bu sırada torba içindeki eritrositler parçalanabilmektedir (10). Oluşan bu değişikliklerin fark edilemeden transfüzyonu durumunda aynı erken dönem HTR olduğu gibi ağır ve mortal gidişli bir tablo ile karşılaşılabilir. Eritrositlerin dondurulması veya 40 santigrat derecenin üzerindeki ısılarla teması durumlarında parçalanacağı bilinmelidir ve bu kan bileşenlerinin yanlışlıkla transfüzyonu da ağır hemolitik tablo izlenmesine yol açabilir. Ayrıca eritrositler %5 dekstroz gibi hipotonik solüsyonlarla karşılaştırılmamalıdır. Bu durum eritrositlerin su alıp şişmesi ve parçalanması ile sonuçlanabilir.

Erken dönem immün HTR dan kuşku kullanılması fakat uygunsuz antijen-antikor saptanması durumlarında diğer mekanizmalarla oluşan hemoliz nedenleri ayırıcı tanı açısından düşünülmelidir.



Hemolitik Olmayan Transfüzyona Bağlı Ateş Reaksiyonları

“Febrile Non-Haemolytic Transfusion Reactions (FNHTR)”

Her türlü kan komponentinin transfüzyonu sırasında ateş reaksiyonuna sık rastlandığı bilinmektedir. Transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında hemoliz bulguları gibi belirgin bir neden olmaksızın vücut ısısının 1 santigrad dereceden daha fazla artması ile kendini gösteren ateş atağına FNHTR denmektedir. FNHTR aslında klinik açıdan hastaları bir miktar rahatsız etmesi dışında çok önem taşımamaktadır, ancak transfüzyon sırasında hemolitik transfüzyon reaksiyonları veya transfüzyona bağlı bakteriyel kontaminasyon gibi hasta yaşamını tehdit edebilen akut reaksiyonlar ilk belirti olarak kendilerini ateş reaksiyonu ile gösterebileceklerinden bu durum ayırıcı tanıda karışıklık yaratabilmektedir.

Lökosit içeriği azaltılmadan kullanılan eritrosit süspansiyonlarından sonra % 6.8, trombosit süspansiyonlarından sonra % 37.5 oranında FNHTR ile karşılaşıldığı prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (12).

Eritrosit transfüzyonlarından sonra izlenen FNHTR’na daha çok öncesinde transfüzyon ya da gebelik öyküleri olan kişilerde rastlanırken, bu durum trombosit süspansiyonlarından sonra izlenen FNHTR’nda belirgin değildir. Ateş yanında yüzde kızarma, taşikardi ve daha az oranda titreme en sık karşılaşılan belirti ve bulgulardır. Bu belirtilere eritrosit transfüzyonlarından sonra 0.5 ile 2 saat arasında rastlanırken trombosit transfüzyonlarından sonra daha erken dönemde izlenebilmektedir. Hafif-orta derecedeki reaksiyonlarda hastaların çoğunda ateş dışında başka bir belirti ya da bulguya rastlanmamaktadır. Ateş genellikle transfüzyonun sonlandırılmasından 2 – 12 saat sonra normale dönmektedir. Klinik belirtilerin şiddeti birçok değişken tarafından belirlenmektedir. Bunlar arasında transfüze edilen lökositlerin sayısı (eritrosit transfüzyonlarında) ve/veya sitokinlerin (trombosit transfüzyonlarında) miktarı, transfüzyonun uygulanış hızı ve alıcıdaki lökositlere karşı gelişmiş olan antikorların düzeyi gibi faktörler yer almaktadır (12,13).

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, hemoglobüri, 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 (14).

Eritrosit transfüzyonları: FNHTR’nın gelişiminde lökositlerin önemli rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. 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 önlenildiği 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 (15,16). 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 (14-16).

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 (15-19):

- Trombositlerin saklanama 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 (20,21). Bu gibi durularda transfüzyon sırasında ateş izlendiği zaman ateş varlığı hafife alınmamalı ve alıcıya yaşamı tehdit eden transfüzyon reaksiyonları yönünden çok daha ciddi bir şekilde yaklaşılmalıdır (22).

Transfüzyon sırasına vücut ısısının 1-1.5⁰C arasında 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 maksimum 1 saat içinde hızla yapılmalıdır. Bu sırada hastanın rahatlaması için aspirin veya parasetamol verilmelidir. Trombositopenik hastalarda aspirin yerine sadece parasetamol kullanılmalıdır. Eğer yapılan incelemelerde hemolitik transfüzyon reaksiyonu ekarte edilmiş ve 1 saatlik süre aşılmamışsa hasta semptomatik olarak rahatladıktan sonra transfüzyona devam edilebilir.

Trombosit transfüzyonları sırasına izlenen hafif-orta derecedeki ateş reaksiyonlarında transfüzyon hızının yavaşlatılması, hastaya parasetamol verilerek rahatlamasının sağlanması ve ardından transfüzyonun tamamlanması genellikle yeterli olmaktadır.

Eritrosit yada trombosit transfüzyonları sırasında semptomlarla birlikte ve/veya tek başına vücut ısısının 1.5 C dereceden daha fazla arttığı şiddetli reaksiyonlarda transfüzyona devam edilmemelidir, 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 lökositten fakir

eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilmektedir. Birçok gelişmiş ülke ve merkezde lökositten arındırma yöntemleri rutin olarak kullanılmaya başlandıktan sonra FNHTR sıklığının önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir (20). Lökositten arındırma işlemi sadece FNHTR'nı önlemek amacıyla ile yapılacaksa 5×10^6 hücreden daha az kalacak şekilde arındırma işlemi yapılmasına gerek bulunmamaktadır. Bu 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 yapıyorsa bu oranın % 1 den az olduğu bilinmektedir (21).

Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı

“Transfusion-related acute lung injury (TRALI)”

Başka bir nedene bağlı olmaksızın transfüzyondan sonra gelişen solunum sıkıntısı, hipoksi ve pulmoner infiltrasyonlar ile kendini gösteren şiddetli ve akut bir transfüzyon reaksiyonudur. Vericinin plazmasında bulunan lökositlere karşı gelişmiş antikorların transfüzyon ile alıcıya geçmeleri sonrasında pulmoner alanda lökostat ve lökosit aktivasyonu oluşmakta ve buna bağlı kapiller sızıntı ve pulmoner hasar gözlenmektedir (23,24).

Oldukça nadir izlenen bir komplikasyondur, ancak bu reaksiyonun birçok olguda tanınmaması nedeni ile tam olarak bildirilmediği düşünülmektedir (25). ABD’inde bu konu ile yakından ilgilenen bir merkezde TRALI görülme sıklığı 5000 transfüzyonda 1 olarak bildirilmektedir (26). Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekte ve her yaşta izlenebilmektedir.

TRALI transfüzyona başladıktan sonraki ilk 6 saat içinde gelişen solunum sıkıntısı şeklinde kendini göstermektedir. Şiddetli çift taraflı pulmoner ödem, hipoksi, ateş ve akciğer grafisinde orta ve alt zonlarda tipik perihiler ve nodüler gölgelenmeler izlenmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda aktif enfeksiyon varlığının, sitokin tedavisi uygulanmasının, operasyon geçirilmesinin veya masif transfüzyon yapılmasının hazırlayıcı faktör olarak rolü olabileceği bildirilmektedir. Bu komplikasyona tam kan, eritrosit konsantreleri, taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve trombosit konsantreleri gibi plazma içeriği yüksek olan komponentlerin transfüzyonundan sonra rastlanmaktadır.



TRALI'yi klinik olarak ARDS'den ayırmak olası değildir. Bu nedenle transfüzyondan kısa bir süre sonra gelişen ARDS tablosunda TRALI akla gelmelidir. ARDS'den farklı olarak TRALI kendini sınırlayan bir tablodur ve yeterli solunum desteği sağlanması durumunda genellikle 48-96 saat sonra kendiliğinden düzelmektedir. Kardiyak nedenlere bağlı gelişen pulmoner ödem tablosunun TRALI'den ayrılması gerekir. TRALI olan hastalarda santral venöz ve pulmoner wedge basınçlarının normal olması ayırıcı tanı için yardımcıdır.

Hastanın lökositleri ile reaksiyona giren HLA veya diğer lökositlere özel antijenlere karşı gelişmiş antikörlerin, verici veya transfüzyon yapılan komponentin plazmasında gösterilmesi ile tanı desteklenebilir.

TRALI varlığında % 90 oranında bağışçı plazmasında lökosit antikörleri gösterilebilmektedir. Çok doğum yapmış kadınların bağışçı olarak kullanılması bu antikörlerin en önemli kaynağını oluşturmaktadır (27). Bu antikörler alıcının lökositleri ile reaksiyona girmekte, pulmoner kapillerlerde lökostat ve kompleman aracılı lökosit aktivasyonu oluşmaktadır: Aktive lökositlerden salınan proteolitik enzimler ve toksik oksijen metabolitleri pulmoner kapillerlerdeki endotelde hasar oluşumuna yol açmaktadır. Ancak bazı olgularda lökositlere karşı gelişmiş antikörlerin gösterilememesi nedeni ile bu mekanizmanın tüm TRALI olgularını açıklamaya yetmediği düşünülmektedir.

TRALI gelişen olguları tedavisinde mutlaka hızlı bir şekilde solunum desteği sağlanmalıdır. Genellikle entübasyonun ardından oksijen verilmesi ve mekanik ventilasyona geçilmesi gerekmektedir. Steroidler her ne kadar kullanılmaktaysa da etkileri tartışmalıdır. Diüretik verilmesine gerek bulunmamaktadır. Destek tedavisi ile TRALI genellikle 48-96 saat içinde düzelmektedir, pulmoner infiltratların düzelmesi 1-4 gün içinde gerçekleşmektedir. Yaklaşık %20 olguda bu süre 1 haftaya kadar uzayabilmektedir. Kısa sürede düzelen hastalarda uzun dönem sekel izlenmemektedir. Mortalite oranı %5 olarak bildirilmektedir (24-26).

TRALI gelişiminin önlenmesi için daha önce bağışladıkları kan komponentlerinin transfüzyonu sonrasında alıcılarda TRALI gelişimi saptanan bağışçılardan bir daha donasyon yapılmaması gerekmektedir. Bunun dışında teorik olarak etkili ancak pratik uygulamada sıkıntı yaratan başka önlemler de alınabilir. Örneğin; çok doğum yapmış kadınlar bağışçı olarak kabul edilmeyebilir ancak bu uygulama yaklaşık %5 bağışçı kaybına yol açmaktadır; çok doğum yapmış kadınlar lökosit antikörleri açısından test edilebilir, ancak

maliyet ve testin kompleks yapısı sorun oluşturmaktadır; plazmaların havuzlanarak kullanılması antikör dilüsyonunu azaltacağı için TRALI açısından yararlı olabilir de transfüzyona bağlı enfeksiyon geçişi yönünden riski arttırmaktadır; kan komponentlerinden kapalı sistemle plazma uzaklaştırılarak da TRALI riski azaltılabilir ancak önemli ölçüde maliyet ve iş-zaman gücü kaybına yol açmaktadır.

Ürtiker ve Anafilaktik Reaksiyonlar

Kan komponentlerinin transfüzyonu sonrasında allerjik reaksiyonlara sık rastlanmaktadır ve klinik olarak bu reaksiyonların şiddeti farklılıklar göstermektedir (28,29). Genellikle kan komponentlerinde bulunan plazmada yer alan proteinlere ve nadiren diğer maddelere (ilaçlar vb.) karşı gelişen bu reaksiyonlarda immünolojik olan veya olmayan bazı mekanizmalar rol oynamaktadır. Allerjik reaksiyonlar lokal deri reaksiyonları (ürtiker veya anjioödem) şeklinde kendini gösterebileceği gibi, hafiften ağır derecelere kadar değişen şiddette sistemik reaksiyonlar (hırıltılı solunum, nefes darlığı, yaygın ürtiker/anjioödem, obstrüktif larenks ödemi, şok, aritmi, bilinç kaybı) şeklinde de izlenebilmektedir. Nadir izlenmekle birlikte anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlar transfüzyonun yaşamı tehdit edebilen komplikasyonları arasında yer almaktadır (29).

Anafilaktik reaksiyon mast hücre yüzeyinde bulunan IgE'nin kendine özel antijeni ile karşılaşması sonucu mast hücre degranülasyonunun yol açtığı yaşamı tehdit eden bir reaksiyondur (30). Bu nedenle gerçek anafilaktik 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. Anafilaktoid reaksiyonlar ise klinik olarak benzer olmakla birlikte oluş mekanizması açısından gerçek anafilaktik 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 anafilaktoid reaksiyonda IgA eksikliği olan kişide bulunan anti-IgA antikörlerinin transfüzyon sırasında alıcıya geçen IgA antikörleri ile kompleks oluşturması ve bu immünokomplekslerin komplemanı aktive ederek anafatoksinlerin (C3a ve C5a) açığa çıkması ile mast hücre degranülasyonu oluşabilmektedir (31). Anafilaktoid reaksiyonların gözlenebilmesi için antijen ile önceden karşılaşmak gerekmemektedir.



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 (anafilaksi/anaflaktoid) ise mutlaka IM yada yanıt alınmaz ise IV adrenalin (0.01 mg/kg) yaşam kurtarıcı olarak kullanılmalıdır. Bu tip reaksiyon geçiren kişilerde tedavi yaklaşımı hızla yerine getirilirken diğer yandan da tanısall 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. (32)

Bu reaksiyonların önlenmesi için plazmada bulunan protein vb. maddelere karşı allerjik reaksiyon geçiren kişilerde daha sonraki transfüzyonları sırasında yıkanmış eritrosit süspansiyonlarının kullanılması yararlı olmaktadır (32). 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 graft 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 (33,34). 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 bulunması nedeni ile transfüzyonun en

korkulan komplikasyonları arasında yer almaktadır (35). Bu nedenle TA-GVHD'nin önlenmesine yönelik girişimler büyük önem taşımaktadır. Risk taşıyan transfüzyonlarda kan komponentlerine 25 Gy dozunda γ -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 (33-36). 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 (36). 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 (33,37). 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 ligant aracılığı ile de apoptozu indükleyerek hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Ayrıca direkt sitotoksik etki göstermeyip litik süpernatant üreten CD4+ klonlarda bu hastalarda saptanmıştır, bu litik süpernatant etkisinin anti-TNF- β antikorlar ile bloke edilebilmesi TA-GVHD gelişiminde sitokinlerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir. IL-1, IL-2, TNF ve γ -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 arttırarak 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 (35). Ancak immün yetmezlikli hastalarda alıcı kilogramı başına 10^4 hücrenin de TA-GVHD gelişimi için yeterli olabileceği bilinmektedir (38). 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 kaybedilmektedir. 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 (34). Biyopsi bulguları spesifik tanı koydurucu olmamakla birlikte epidermal hücre diskerozu, 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 proplar veya alıcı ile verici arasında "variable number tandem repeat (VNTR)" profillerin karşılaştırılması gibi yöntemler ile kesin tanı konabilmektedir (34,39).

TA-GVHD gelişen hastalarda günümüzde önerilen standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (40,41). Olguların azlığı nedeni ile yeni tedavilerin etkisini değerlendirmek zor olmaktadır. Yüksek doz steroidler,

azathiopurine, 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 ip uçları bulunmaktadır.

TA-GVHD gelişen hastalarda etkili bir tedavi yönteminin olmaması yüksek riskli durumlarda uygulanması gereken proflaktik yaklaşımın önemini arttırmaktadır (33,34,42,43). Günümüzde kan komponentleri içindeki lenfositlerin üremesine engel olabilecek etkili yol 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 proflaksisinde 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 ışınlamalıdır.



2- Taşıdıkları düşük risk nedeni ile ışınlanması önerilmeyen kan komponentleri: Taze donmuş plazma, kriopresipitat 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 ışınlanması konusunda rehberler hazırlaması önerilmektedir (43). 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 ışınlanması yararlı olabilir.

Kan komponentlerini ışınlamanın komponentin içeriği üzerine bazı olumsuz etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (44). γ -ışınlama ile eritrositlerden hücre içi potasyumun kaybı en az 2 kat artmaktadır. Bu nedenle ışınlanmış komponentlerin potasyum içeriği beklenenden 2 kat daha fazla olmaktadır. Santral kateter arıcılığı 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 ışınlanması 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 ışınlanması 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-transfusion purpura (PTP)"

PTP transfüzyondan yaklaşık 1 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 (45). 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. 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.

Her ne kadar PTP daha çok orta ve ileri yaştaki kadınlarda gözüксе de nadiren erkeklerde de izlenebilmektedir (45). 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 kaybedilen 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 önceden



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 tanısının kesin olarak konması için trombositlere özel antijenlere karşı gelişmiş antikorların alıcıda gösterilmesi gerekmektedir. % 80-90 olguda HPA-1a antijenine karşı gelişmiş antikorlar gösterilebilmektedir. Ayrıca HPA-1b, HPA-3a, HPA-3b, HPA-4a, HPA-5b ve Nak^a antijenleri ile ilişkili PTP olguları da saptanmıştır (46).

HPA-1a negatif alıcılarda gelişen anti-HPA-1a alloantikörünün hangi mekanizma ile trombositopeni yaptığı bilinmemesine rağmen bazı laboratuvar çalışmaları ile desteklenmiş hipotezler öne sürülmektedir (45,47). 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 immünkompleks 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 antikorunun otolog trombositler ile çapraz reaksiyona girerek onların yıkılmasına yol açtığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.

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) 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 (49).

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 yada trombosit süspansiyonları kullanılmalıdır. Eğer bunlar sağlanamıyorsa lökositten arındırılmış kan komponentleri tercih edilmelidir.

II- İMMÜNÖLOJİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Metabolik değişiklikler

Eritrosit süspansiyonlarının kan merkezlerinde depolanması sırasında artan süreye paralel olarak Na-K pompasının etkinliğinin azalması ve artan eritrosit yıkımına bağlı torba içinde bulunan potasyum miktarı artar. Depolanmış kanda üç hafta içerisinde potasyum değerleri beş-altı katına kadar çıkabilir (50). Bu durum metabolik bir bozukluğu olmayan kişilerde genellikle sorun olmadan tolere edilir, ancak böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda, yenidoğanlarda ve massif transfüzyon uygulanan hastalarda hiperpotasemiye bağlı elektrokardiak değişiklikler ve kardiyak arrest oluşabilir (51,52). Tedavide kalsiyum glukonat, kalsiyum klorid veya katyon değiştirici resinler verilir. Daha az ciddi olgular glukoz infüzyonu, insülin ve bikarbonata yanıt verirler.

Bağışçılardan alınan kanın torba içerisinde pıhtılaşmasını önlemek için sıklıkla antikoagülan madde olarak sitrat kullanılmaktadır. Sitrat kanda bulunan iyonize kalsiyumu bağlama özelliğine sahiptir. Massif transfüzyonlar sırasında verilen yüksek sayıdaki kan ile alıcıya geçen sitrat miktarının fazla olduğu durumlarda, plazma değişimi yapılanlarda veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olup sitratı metabolize edemeyen hastalarda iyonize kalsiyum miktarı azalır ve semptomatik hipokalsemi izlenebilir (53). Ağız çevresinde uyuşmalar ve kas tremoru en sık izlenen belirtilerdir. Nadiren kardiyak aritmiler de izlenebilir. Hipokalsemiyi önlemek için dikkatli bir şekilde kalsiyum glukonat veya klorid verilmesi ile semptomlar düzelir.

Hipotermi

Hipotermi daha çok kısa sürede fazla miktarda kan komponentinin verildiği massif transfüzyon uygulamalarında izlenen bir durumdur (54). Yaşlı hastalar ve yeni doğanlar daha kolaylıkla etkilenebilmektedir.



Hızlı transfözyon ile vücut ısısının ani olarak düşmesi karaciğer metabolizmasını etkileyerek hipokalsemi gelişmesini kolaylaştırır ve kardiak aritmiler izlenebilir. Ek olarak trombosit fonksiyonları ve pıhtılaşma sistemi ile de etkileşerek koagülopati açısından ek sorun oluşturabilir. Özellikle hızlı transfözyon uygulamalarında, yaşlı ve yeni doğanlara yapılan transfözyonlarda ve genel durumu bozuk olan hastalarda kanın ısıtılarak verilmesi ile bu yan etki önlenir. Ancak bu işlem için özel olarak geliştirilmiş ısıtıcılar kullanılmalıdır. Uygun olmayan yöntemlerle yapılan ısıtma girişimleri kanın hemoliz olmasına yol açabilir.

Dolaşım Yüklenmesi

Transfözyon sırasında kan volümünün hızlı artışı, kalp ve akciğer kapasitesi sınırdaki hastalarda, derin anemi ile uzun süredir yaşamakta olan plazma volümü artmış hastalarda ve küçük bebeklerde dolaşım yüklenmesine yol açarak kalp yetmezliği ve akciğer ödemi gelişmesine yol açabilir. Transfözyon sırasında veya sonrasında öksürük, nefes darlığı, siyanoz, ciddi baş ağrısı, sistolik kan basıncında artış ve periferik ödem şeklinde kendini gösterir ve kalp yetmezliği bulguları saptanır. Bu reaksiyon transfözyon hızının azaltılması veya durdurulması, hastanın pozisyonunun değiştirilmesi, diüretik ve oksijen verilmesi ile düzeltilir. Ağır durumlarda flebotomi yapılarak aşırı volüm çıkarılır. Yetmezlik riski olan hastalarda infüzyonun çok yavaş olarak (1ml/kg/saat) yapılması, gerekirse mevcut ünitenin bölünerek birden fazla seferde verilmesi, transfözyon öncesi diüretik verilmesi ve/veya plazmaferez ile birlikte yapılması ile dolaşım yüklenmesi riski önlenir. Tam kan yerine konsantre eritrosit süspansiyonu kullanımı bu riski önemli ölçüde azaltır.

Transfözyona Bağlı Hemosiderozis

Transfözyona bağlı hemosiderozis çok sayıda transfözyon yapılan kronik anemili hastalarda izlenen bir durumdur (55,56). Bir ünite kan yaklaşık 250 mg demir içerir ve bu miktar sağlıklı bir erişkinin yaklaşık 1 yılda besinlerle aldığı demir miktarına yakındır. Demirin fizyolojik koşullarda vücuttan atılımını sağlayan bir mekanizma bulunmamaktadır. Bu nedenle kan kaybı olmaksızın çok sayıda eritrosit transfözyonu yapılan kronik anemili hastalarda vücutta artan demir çeşitli dokularda birikir ve kalp, karaciğer, endokrin yetmezlik ve bozukluklarına yol açarak uzun dönemde ciddi organ yetmezlikleri ile hastaların katbına neden olabilir. Bu açıdan riskli olan hastalara erken dönemde yoğun ve düzenli şelasyon tedavileri başlatılması büyük önem taşımaktadır.

Mikroagregatlar ve pulmoner emboli

Kan merkezlerinde depolanan kanlarda trombosit, lökosit ve fibrinden oluşan mikroagregatlar oluşabilir (57). Kan transfözyonu sırasında kullanılan standart kan verme setlerinde bulunan filtreler 170 µm pore çapındadır ve sadece büyük pıhtıları tutarlar, mikroagregat geçişini engelleyemezler. Fazla miktarda beklemiş banka kanının hastalara verilmesi ile transfözyon sonrasında kendini hipoksi ile giden akciğer yetmezliği şeklinde gösteren klinik durumlar tanımlanmıştır ve mikroagregatların bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle riskli durumlarda 40 µm çapında pore genişliğine sahip mikroagregat filtrlerinin kullanılması önerilmekle birlikte, etkinliği tam olarak kanıtlanabilmiş değildir.

KAYNAKLAR:

- Heddle, NM, Klama, LN, Griffith, L, et al (1993) . A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* ; 33:794
- Williams LM, Lowe S, Lowe EM, et al. (1999) Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *Br Med J*;319(7201):16-9
- Sazama, K. (1990) Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*; 30:583
- Moore, SB, Foss, ML. (2003) Ordering blood for the wrong patient--getting inside the minds of ordering physicians. *Mayo Clin Proc*; 78:1337
- A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. *Vox Sang*. 1996;71(4):216-20
- Allogeneic blood transfusions: benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. 2004 Aug 31;70:15-28
- Brand A. (2002) Immunological aspects of blood transfusions. *Transpl Immunol*. Aug;10(2-3):183-90
- Davenport Rd, Strieter RM, Kukel SI (1991). Red cell ABO incompatibility and production of tumour necrosis factor-alpha. *Br J Haematol*.;78(4):540-4
- Nichalls MD (1993) Transfusion: morbidity and mortality. *Anaesth Intensive Care*. Feb;21(1):15-9.
- Titlestad K, Gearsenij, Andersen H, Kristensen T (1997) Detection of irregular red cell antibodies: more than 3 years of experience with a gel technique and pooled screening cells. *Vox Sang* ;73(4):246-51
- Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol (Basel)*. 2002;108:59-67
- Heddle, NM, Klama, LN, Griffith, L, et al. (1993) A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion*; 33:794
- Enright, H, Davis, K, Gernsheimer, T, et al. (2003) Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: Experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion*; 43:1545
- Heddle NM (1999) Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol*. Nov;6(6):420-6
- Lin js, Tzeng CH, Hoo TC, Hu Hy, et al. (2002). Cytokine release in febrile non-haemolytic red cell transfusion reactions. *Vox Sang*.Apr;82(3):156-60



16. Stack, G, Snyder, EL. (1994) Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion*; 34:20
17. Tazzari PL, Bontadini A, Zamagni C, Ricci F, et al (2005). Febrile nonhaemolytic transfusion reaction caused by antibodies against human platelet antigen 5a. *Transfus Med*. 2005 Oct;15(5):443-4.
18. Heddle, NM, Klama, L, Singer, J, et al. (1994) The role of plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med*; 331:625
19. Muylle, L, Joos, M, Wouters, E, et al. (1993) Increased tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 1, and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates: relationship between TNF alpha and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion*; 33:195
20. King KE, Shirey RS, Thaman SK, Bensen-Kenedy D, et al. (2004). Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. Jan;44(1):25-9
21. Shanwell, A, Kristiansson, M, Remberger, M, Ringden, (1997) O. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion*; 37:678
22. Ezidiegwu CN, Lauenstein KJ, Rosales LG, Kelly KC, Henry JB (2004). Febrile nonhemolytic transfusion reactions. Management by premedication and cost implications in adult patients. *Arch Pathol Lab Med*. Sep;128(9):991-5
23. Koppo PM, Holland PV. (1999) Transfusion related acute lung injury. *Br J Haematol*;105:322-9
24. Webert KE, Blajchman MA (2005) Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*. Nov;12(6):480-7
25. Galiatsou E, Nakos G (2005). Transfusion-related acute lung injury: easy to misdiagnose or overlook. *Acta Anaesthesiol Scand*. Nov;49(10):1575
26. Gojic O, Moore SB (2005). Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc*. Jun;80(6):766-70
27. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. (2001) A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion*;41(3):317-22
28. Damen RE, Hoeltge GA (2003). Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med*. Mar;127(3):316-20.
29. Gilstad CW (2003). Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol*. Nov;10(6):419-23
30. Shimada, E, Tadokoro, K, Watanabe, Y, et al. (2002) Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion*; 42:766
31. Pineda, AA, Taswell, HF. (1975) Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: Report of four cases and a review of the literature. *Transfusion*; 15:10
32. O'shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, et al. (2004). Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. Jul;126(1):11-28
33. Higgins Mj, Blackall DP. (2005). Transfusion-associated graft-versus-host disease: a serious residual risk of blood transfusion. *Curr Hematol Rep*. Nov;4(6):470-6
34. Appleton AL, Sviland L, Pearsan AD, Wilkes J, et al. (1994). Diagnostic features of transfusion associated graft versus host disease. *J Clin Pathol*. Jun;47(6):541-6
35. Aoun E, Shamseddi A, chehal A, Obeid M, et al. (2003). Transfusion-associated GVHD: 10 years' experience at the American University of Beirut-Medical Center. *Transfusion*. Dec;43(12):1672-6
36. Transfusion-associated graft-versus-host disease with transfusion practice in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2000 Jun;41(3):377-80
37. Characterization of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion-associated graft-versus-host disease: Fas-mediated killing by CD4+ and CD8+ cytotoxic T-cell clones and tumor necrosis factor beta production by CD4+ T-cell clones. *Blood*. 1997 Feb 15;89(4):1440-5
38. Warwick RM, Seghatchian mj, Penny S, vickers M, et al. (1995). Clinical and laboratory aspects of TA-GVHD with reference to perinatal patients and gamma-irradiated red cell components. *Transfus Sci*. Jun;16(2):115-9
39. Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by genetic fingerprinting and polymerase chain reaction. *Transfusion*. 1992 Oct;32(8):766-70
40. OKT3 therapy for transfusion-associated graft-versus-host disease in a neonate. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Aug;39(4):462-5
41. Yasukawa M (1997). Treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Nippon Rinsho*. Sep;55(9):2290-5
42. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Jan;33(1):1-7
43. British Committee for Standards 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
44. Sharifi S, Dzik WH, Sadrzadeh SM (2000). Human plasma and tirilazad mesylate protect stored human erythrocytes against the oxidative damage of gamma-irradiation. *Transfus Med*. Jun;10(2):125-30
45. Gonzalez CE, Pengetze YM (2005). Post-transfusion purpura. *Curr Hematol Rep*. Mar;4(2):154-9
46. Lucas GF, Pittman SJ, Davies S, Solanki T, Bruggemann K. (1997) Post-transfusion purpura (PTP) associated with anti-HPA-1a, anti-HPA-2b and anti-HPA-3a antibodies. *Transfus Med*;7(4):295-9
47. Leitner, GC, Stiegler G, Hetz H, Horvath M, et al. (2002). Post-transfusion purpura without detectable antibodies: their adsorption from the plasma by multiple incompatible platelet transfusions. *Br J Haematol*. Jun;117(4):994-5
48. Shih MC, Liu TC, Lin II, Jaung SJ, Chang SG (2003). Gene frequencies of the HPA-1 to HPA-13, Oe and Gov platelet antigen alleles in Taiwanese, Indonesian, Filipino and Thai populations. *Int J Mol Med*. Oct;12(4):609-14
49. Loren AW, Abrams CS (2004). Efficacy of HPA-1a (PIA1)-negative platelets in a patient with post-transfusion purpura. *Am J Hematol*. Jul;76(3):258-62
50. Murthy BV, Waiker HO, Neelakanthan K, Majom Dask, (1999). Hyperkalaemia following blood transfusion. *Postgrad Med J*. Aug;75(886):501-3
51. Buntain SG, Pabari M (1999). Massive transfusion and hyperkalaemic cardiac arrest in craniofacial surgery in a child. *Anaesth Intensive Care*. Oct;27(5):530-3
52. Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels. *Transfusion*. 1993 Jul;33(7):606-9
53. Patra K, Starfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M (2004). Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr*. May;144(5):626-31
54. Heroly JF, De Moerloose P, Samana M, (2004). Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth*. Apr;51(4):293-310
55. Canatan D: (1999) Talasemili hastalarda kan transfüzyonu. *Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu(III)*. Antalya.
56. Olivieri NF and Brittenham GM: (1997) Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 89(3):739-761,
57. Removal of microaggregates from stored blood using various filters. *Transfusion*. 1984 Jan-Feb;24(1):88