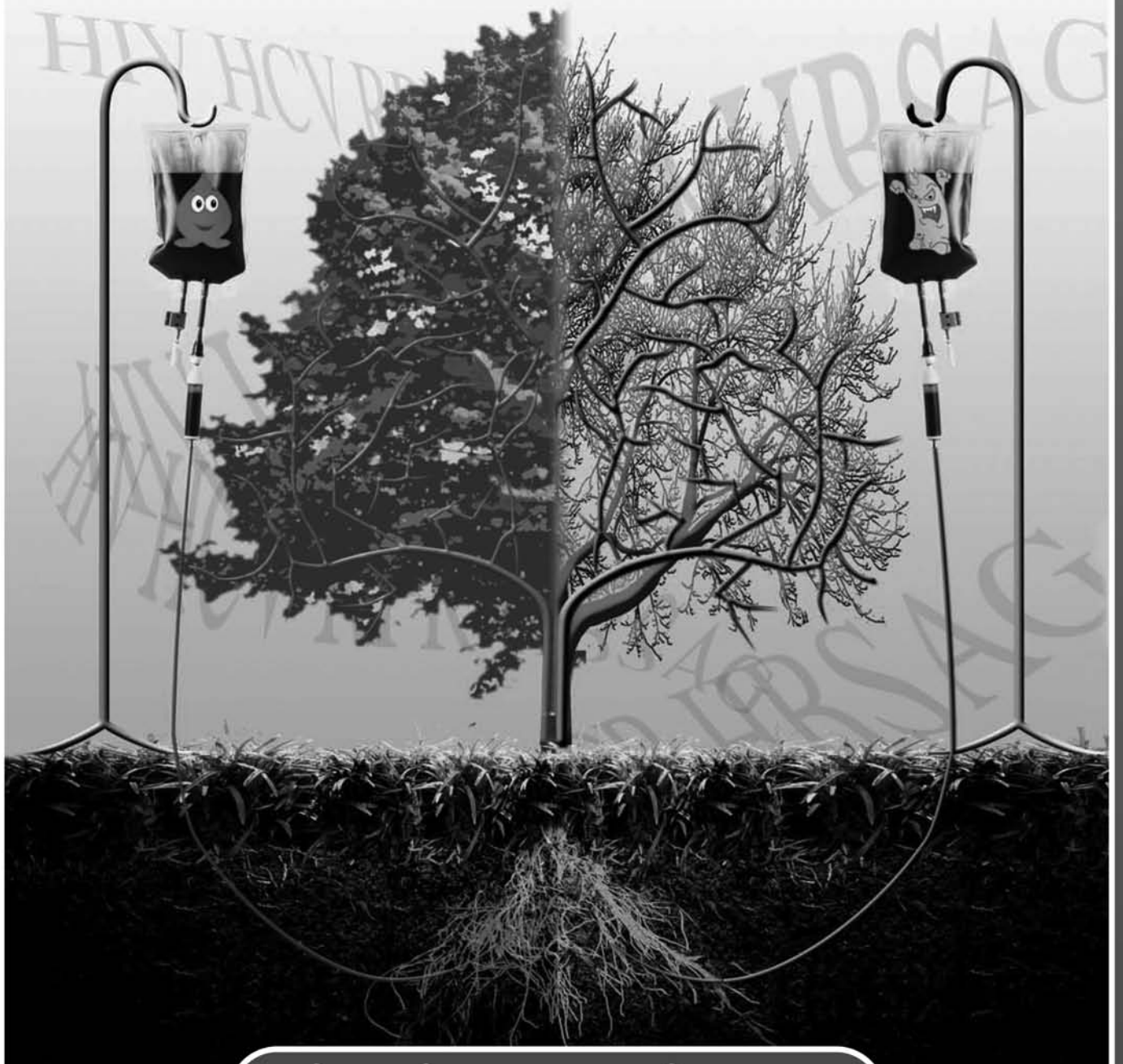
ULUSAL KAN MERKEZLERİ ve TRANSFÜZYON TIBBI KURSU XII

03-07 Kasım 2009 / WOW Kremlin Palace - Antalya



İLERİ KURS KİTABI

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği
Bağdat Cad. Kumbaracılar Çıkmazı
Birlik Apt. B Blk. No:16/24
Feneryolu 34724 Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 414 44 17 (pbx)
Faks: (0216) 414 44 19
Web: www.kmtd.org.tr
e-mail: kmtd@kmtd.org.tr

Türk Kan Vakfı
Bağdat Cad. Kumbaracılar Çıkmazı
Birlik Apt. B Blk. No:16/26
Feneryolu 34724 Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 330 72 72 (pbx)
Faks: (0216) 336 41 43
Web: www.kan.org.tr
e-mail: kan@kan.org.tr

Hazırlık
Mavi Kare Reklamcılık (0212) 266 55 31

Baskı
Nakış Ofset (0212) 613 87 37

Bu kitapta yayımlanan yazılı dokümanların bir kısmının ya da tamamının herhangi bir ortamda yeniden yayımlanması için Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Yönetim Kurulu ile Türk Kan Vakfı Yönetim Kurulu'nun yazılı izinlerinin bulunması şarttır.

DÜZENLEYENLER

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON DERNEĞİ
TÜRK KAN VAKFI

ONURSAL BAŞKAN
Sağlık Bakanı Prof. Dr. Recep AKDAĞ

ONUR KURULU
Prof. Dr. Nihat TOSUN
Yrd. Doç. Dr. Hakkı YEŞİLYURT
Doç. Dr. İrfan ŞENCAN
Prof. Dr. Kaya KILIÇTURGAY
Prof. Dr. Tekin KANRA
Prof. Dr. Şükrü CİN

DÜZENLEME KURULU

BAŞKAN
Prof. Dr. Mahmut BAYIK

GENEL SEKRETER
Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN

ÜYELER
Uzm. Dr. Hüsnü ALTUNAY
Prof. Dr. Yeşim AYDINOK
Dr. S. Haldun BAL
Uzm. Dr. Rukiye BERKEM
Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ
Doç. Dr. Yasemin HEPER
Prof. Dr. İhsan KARADOĞAN
Uzm. Dr. Esra KARAKOÇ
Dr. Tufan KUMAŞ
Uzm.Dr. Reha MASATLI
Prof. Dr. Birsen MUTLU
Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK
Uzm. Dr. Nil Banu PELİT
Dr. Nuri SOLAZ
Prof. Dr. Okan TÖRE
Prof. Dr. İdil YENİCESU

Editörler

Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN
Prof. Dr. Mahmut BAYIK
Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ
Uzm. Dr. Nil Banu PELİT

Sevgili Kan Bankacılar;

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği ve Türk Kan Vakfı 3 - 7 Kasım 2009 tarihinde Sağlık Bakanlığımızla birlikte XII. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursunu gerçekleştiriyor. Kurslar bilimsel konulardaki gelişmelerin tüm katılımcılarla birlikte paylaşıldığı, değerlendirildiği ve sorgulandığı platformlardır.

Kursumuza Kan Bankacılığı ile ilgili tüm kurum ve kuruluş çalışanları katılmaktadır. Üniversite ve eğitim hastaneleri kan bankalarının, Türk Kızılayı'nın, özel sektöre ait transfüzyon birimlerinin çalışanları, kanı kullanan hekimler, konu ile ilgili endüstri temsilcileri, Sağlık Bakanlığımızın temsilcileri kursa katılmaktadır. Dolayısı ile konu ile ilgili bütün kesimleri bir araya toplayan kurslarımız, "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" alanında çalışanların bir araya geldiği, sorunlarını tartıştığı, bilgi alışverişinde bulunduğu ve sosyal yönünde birlikte yaşandığı bir bütünlük içermektedir. Kurs sırasındaki yoğun bilgi alışverişinin yanısıra kan merkezinin çalışanları birbirleriyle tanışmış, bir taraftan bilimsel gelişmeleri izlemekte diğer taraftan sosyal ve kültürel anlamda da hoşça vakit geçirmektedir.

Bu yıl yine iki farklı kurs eş zamanlı yürütülecektir. "Temel Kurs", kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı alanında çalışan ancak bu kurslara ilk kez katılanlara yöneliktir. Katılımcının mesleği ya da görevi önemli değildir. Temel kurs denilmesinin nedeni aynı içerikle hazırlanan temel konuların farklı konuşmacılar tarafından katılımcılara aktarılmasıdır. Hedef; bu alanda çalışanlara standart bir başlangıç eğitiminin verilmesidir. İçerik aynı olduğundan bu kursa mükerrer katılım önerilmemektedir. "İleri Kurs" ta her yıl farklı konular işlenmekte, bazen temel bazen de güncel yaklaşımlardan yararlanılabilmektedir. Bu yılın konusu: Transfüzyon Pratiği ve Transfüzyonla İlgili Yan Etkilerdir. Konuyu seçmemizin nedeni; transfüzyon sırasında veya transfüzyon sonunda meydana gelebilecek erken veya geç yan etkiler konusunda sizleri daha ayrıntılı bilgilendirerek ve klinisyenlerle olan ilişkilerinizde bu bilgileri kullanmanızı amaçlıyoruz. Kurs sırasında değerli konuşmacılarımız bu konudaki sorunlarımıza çözüm getirecekler, hazırladıkları olguları bizlerle paylaşacaklardır.

Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı tüm katılımcılarımızın katkıları ile ülkemizde yoluna yeni alanlar ve gelişmelerle devam etmektedir. Gelişmeleri yakından takip edebilmek, çağdaş bilimin getirilerini hastalarımızın hizmetine sunabilmek için bilimin rehberliğinde çalışmalarımıza devam edeceğiz. Hepinize başarılar dileriz.

Uzm. Dr. Ramazan Uluhan
Kurs Düzenleme Kurulu Genel Sekreteri

Prof. Dr. Mahmut Bayık
Kurs Düzenleme Kurulu Başkanı

Değerli katılımcılar,

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği'nin 1997 yılından bu yana düzenlemekte olduğu "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Kursu"nun onikincisinde birlikte olmaktan mutluyuz.

Bu kurs kitabı Transfüzyon Pratiği ve Transfüzyonla İlgili Yan Etkileri içermektedir. Kitabın yazarlarına ve emeği geçenlere teşekkür ederiz.

Kursun her yönüyle başarılı ve verimli geçmesi, kurs kitabının sizlere kaynak oluşturabilmesi dileğiyle.

Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu XII Editör Grubu

İLERİ KURS PROGRAMI

03 Kasım 2009 Salı

15:00 - 16:00	**Açılış Töreni**	
16:00 - 16:30	**Kahve Arası - ROCHE DİAGNOSTİC**	
16:30 - 18:00	**AÇILIŞ PANELİ**	
	Kan Bankacılığında Yeni Yapılanma	***Oturum Başkanı :*** *İrfan Şencan*
	Kanun, Yönetmelik ve Rehbere Giden Süreç	*Mahmut Bayık*
	Geçiş Süreci ve Eğitim	*Ramazan Uluhan*
	Yeni Yapılanmada Kızılay'ın Rolü	*Ömer Taşlı*
18:00 - 18:30	**Kahve Arası -GİRGİN MEDİKAL**	
20:00 - 21:30	**Akşam Yemeği**	
21:30 - 24:00	**Sosyal Program - Yaşar**	

04 Kasım 2009 Çarşamba

09:00 - 09:45	**KONFERANS**	
	Transfüzyon Tıbbında Risk Yönetimi ve Transfüzyon Güvenliğini Artırmak İçin Hemovijilans Verilerinin Kullanılması	***Oturum Başkanı :*** *Sevinç Yılmaz, Meral Sönmezoğlu*
09:45 - 10:15	**Kahve Arası - BİOCOR BOSPHORUS**	
10:15 - 11:45	**PANEL**	
	Kan Bankacılığında Kalite Sistemi ve Olay/Hata Bildirimi	***Oturum Başkanı :*** *Gürol Emekdaş*
	Kan Bankacılığında En Sık Görülen Hatalar ve Yasal Sorumluluklar	*Hülya Bilgen*
	Çevre, Cihaz, Ekipman ve Materyallerin Yönetimi ve Kaliteye Etkisi	*Cihan Kanış*
	Olay/Hata Yönetimi	*Nilay Vurgun*
11:45 - 12:30	**Uydu Sempozyum - BİOCOR BOSPHORUS**	
12:30 - 14:00	**Öğle Yemeği**	
14.00 - 15.30	**PANEL**	
	Transfüzyon ve Viral Enfeksiyonlar	***Oturum Başkanı :*** *Şadi Yenen*
	Viral Enfeksiyonlarda Algoritmalar	*A.Esra Karakoç*
	İklim ve Vektör Bağımlı Güncel Viral Enfeksiyonlar	*Ayşen Gargılı*
	Viral Enfeksiyonlarda Moleküler Yöntemler ve Yeni Yaklaşımlar	*Selim Badur*
15:30 - 16:00	**Kahve Arası - BİOCOR BOSPHORUS**	
16:00 - 17:30	**PANEL**	
	Transfüzyon ve Diğer Enfeksiyonlar	***Oturum Başkanı :*** *Okan Töre*
	Virus Dışı Transfüzyon Enfeksiyonları	*Emel Yılmaz*
	İnaktivasyon Yöntemleri	*Yasemin Heper*
	Enfeksiyon Riskini Azaltma Yöntemleri	*Halis Akalın*
17:30 - 18:15	**Uydu Sempozyumu - ROCHE DİAGNOSTİC**	
20:00 - 21:30	**Akşam Yemeği**	
21:30 - 24:00	**Sosyal Program - Yonca Lodi**	

05 Kasım 2009 Perşembe

09:00 - 09:45	**KONFERANS**	
	TRALI	***Oturum Başkanı :*** *İdil Yenicesu, İmdat Dilek*
09:45 - 10:15	**Kahve Arası - ABBOTT**	
10:15 - 11:45	**PANEL**	
	Enfeksiyon Dışı Transfüzyon Reaksiyonları-I	***Oturum Başkanı :*** *Zümrüt Uysal*
	İmmün Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları	*Yeşim Aydınok*
	Transfüzyon ve İmmün Modülasyon	*Gülsüm Özet*
	Diğer İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları	*Levent Ündar*
11:45 - 12:30	**Uydu Sempozyum - ABBOTT**	
12:30 - 14:00	**Öğle Yemeği**	

İLERİ KURS PROGRAMI

14.00 - 15.30	**PANEL**	
	Enfeksiyon Dışı Transfüzyon Reaksiyonları-II	***Oturum Başkanı :*** *Duran Canatan*
	Transfüzyonun Metabolik ve Fiziksel Komplikasyonları	*Fatih Demirkan*
	Transfüzyona Bağlı Demir Yüklenmesi	*Duran Canatan*
	Akut Transfüzyon Reaksiyonu Yönetimi	*Mehmet Ertem*
15:30 - 16:00	**Kahve Arası - ABBOTT**	
16:00 - 17:30	**PANEL**	
	Transfüzyon Pratiği	***Oturum Başkanı :*** *Ramazan Uluhan*
	Transfüzyon Ekibi ve Hastane Transfüzyon Komiteleri	*Nil Banu Pelit*
	Transfüzyon Uygulamalarının Temel Kuralları ve Geri Bildirim	*Naci Tiftik*
	Yeni Doğanda Transfüzyon Uygulamaları	*Davut Albayrak*
	Cerrahi Olgularda Transfüzyon Pratiğinde Gelişmeler	*Suat Buket*
17:30 - 18:15	**Uydu Sempozyum - GİRGİN MEDİKAL**	
20:00 - 21:30	**Akşam Yemeği**	
21:30 - 24:00	**Sosyal Program - Betül Demir**	

06 Kasım 2009 Cuma

	Dr. Nilgün Sönmez ACAR Sempozyumu	
09:00 - 09:45	**KONFERANS**	
	Kök Hücre: Yaşamın Sırrı	***Oturum Başkanı :*** *Şükrü Cin* *Mahmut Bayık*
09:45 - 10:15	**Kahve Arası - MİKROMED**	
10:15 - 11:45	**PANEL**	
	Kök Hücre ve Kan Bankacılığı	***Oturum Başkanı :*** *Sema Anak*
	Kök Hücre Kan Bankacılığında İnnovatif Bir Süreç midir?	*Gülyüz Öztürk*
	Allojenik Kordon Kanı Bankacılığında Umutlar	*İhsan Karadoğan*
	Kök Hücre Bankacılığında Türkiye'de Yasal Durum	*Ercüment Ovalı*
11:45 - 12:30	**Uydu Sempozyum - BİOMERİEUX**	
12:30 - 14:00	**Öğle Yemeği**	
14:00 - 15:30	**PANEL**	
	Kan Bağışında Komplikasyonlar	***Oturum Başkanı :*** *Mahmut Baykan*
	Kan Bağışçısında Gözlenen Yan Etkiler	*Nuri Solaz*
	Enfekte Kan Bağışçısına Yaklaşım	*Birsen Mutlu*
	Toplumda Kan Bağışı Konusunda Yanlış Bilinenler	*Kamil Aksoy*
15:30 - 16:00	**Kahve Arası - MİKROMED**	
16:00 - 17:30	**PANEL**	
	Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Ulusal Rehberi	***Oturum Başkanı :*** *Canan Oruç* *Kan ve Kan Ürünleri Kurulu*
20:00 - 24:00	**Gala Gecesi - Zeliha Sunal ile Gala Yemeği**	

07 Kasım 2009 Cumartesi

09:00 - 10:30	**KAPANIŞ OTURUMU**

TEMEL KURS PROGRAMI

03 Kasım 2009 Salı

15:00 - 16:00	**Açılış Töreni**	
16:00 - 16:30	**Kahve Arası**	
16:30 - 18:00	**AÇILIŞ PANELİ**	
	Kan Bankacılığında Yeni Yapılanma	***Oturum Başkanı :*** *İrfan Şencan*
	Kanun, Yönetmelik ve Rehbere Giden Süreç	*Mahmut Bayık*
	Geçiş Süreci ve Eğitim	*Ramazan Uluhan*
	Yeni Yapılanmada Kızılay'ın Rolü	*Ömer Taşlı*
18:00 - 18:30	**Kahve Arası - GİRGİN MEDİKAL**	
20:00 - 21:30	**Akşam Yemeği**	
21:30 - 24:00	**Sosyal Program - Yaşar**	

04 Kasım 2009 Çarşamba

09:00 - 09:45	**Kursun Tanıtımı ve Genel Değerlendirme**	***Oturum Başkanları***	*: Ramazan Uluhan, Rukiye Berkem*
09:45 - 10:15	**Kahve Arası - BİOCOR BOSPHORUS**		
10:15 - 11:45	**Kan Merkezi Alt Yapısı ve Yönetimi**	***Oturum Başkanı***	*: Reha Masatlı*
	Kan Merkezi Personelinin Görev ve Sorumlulukları	***Konuşmacı***	*: Haldun Bal*
	Bina ve Teknik Donanım		
	Kan Merkezi Yönetimi		
11:45 - 12:30	**Uydu Sempozyum - BİOCOR BOSPHORUS**		
12:30 - 14:00	**Öğle Yemeği**		
14.00 - 15.30	**Kan Bağışçısı**	***Oturum Başkanı***	*: Armağan Aksoy*
	Bağışçı Kazanım Programları	***Konuşmacı***	*: Metin Kalender*
	Bağışçı Seçimi		
	Kan Alma ve Bağışçı Reaksiyonları		
15:30 - 16:00	**Kahve Arası**		
16:00 - 17:30	**Kan Merkezlerinde İmmünohematolojik Testler**	***Oturum Başkanı***	*: Nafiz Koçak*
	Kan Grubu Antijenleri	***Konuşmacı***	*: Güçhan Alanoğlu*
	Kan Grubunun Saptanması		
	Transfüzyon Öncesi Uygunluk Testleri		
	Antiglobulin Testler		
17:30 - 18:15	**Uydu Sempozyum - ROCHE DİAGNOSTİC**		
20:00 - 21:30	**Akşam Yemeği**		
21:30 - 24:00	**Sosyal Program - Yonca Lodi**		

05 Kasım 2009 Perşembe

09:00 - 09:45	**Kan Merkezlerinde Kayıt**	***Oturum Başkanı***	*: Fatma Sırmatel*
		Konuşmacı	*:Tufan Kumaş*
09:45 - 10:15	**Kahve Arası - ABBOTT**		
10:15 - 11:45	**Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar**	***Oturum Başkanı***	*: Rukiye Berkem*
	Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar	***Konuşmacı***	*: Nur Arditi Benzonana*
	Mikrobiyolojik Tarama Testleri		
11:45 - 12:30	**Uydu Sempozyum - ABBOTT**		
12:30 - 14:00	**Öğle Yemeği**		
14.00 - 15.30	**Kan Bileşenleri ve Transfüzyon Pratiği**	***Oturum Başkanı***	*: Fuat Çetinkaya*
	Kan Bileşenlerinin Hazırlanması, Saklanması ve Nakli	***Konuşmacı***	*: Yüce Ayhan*
	Aferez		
	Transfüzyon Pratiği ve Uygulamaların Takibi		

TEMEL KURS PROGRAMI

15:30 - 16:00	**Kahve Arası - ABBOTT**		
16:00 - 17:30	**Transfüzyon Endikasyon ve Reaksiyonları** Erişkin ve Pediatrik Hastalarda Transfüzyon Özel Transfüzyon Uygulamaları (Masif, Otolog vb) Transfüzyon Komplikasyonları	***Oturum Başkanı*** ***Konuşmacı***	*: Abdurrahman Kara* *: Sami Kartı*
17:30 - 18:15	**Uydu Sempozyum - GİRGİN MEDİKAL**		
20:00 - 21:30	**Akşam Yemeği**		
21:30 - 24:00	**Sosyal Program - Betül Demir**		

06 Kasım 2009 Cuma

09:00 - 09:45	**Biyoemniyet**	***Oturum Başkanı*** ***Konuşmacı***	*: Bülent Eser* *: Mehmet Yay*
09:45 - 10:15	**Kahve Arası - MİKROMED**		
10:15 - 11:45	**Kalite Yönetim Sistemi**	***Oturum Başkanı*** ***Konuşmacı***	*: Hüsnü Altunay* *: Şükriye Akkoyun*
11:45 - 12:30	**Uydu Sempozyum - BİOMERİEUX**		
12:30 - 14:00	**Öğle Yemeği**		
14:00 - 15:30	**Kapanış ve Değerlendirme**	***Oturum Başkanları***	*: Ramazan Uluhan* *Rukiye Berkem*
15:30 - 16:00	**Kahve Arası - MİKROMED**		
16:00 - 17:30	**PANEL** **Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Ulusal Rehberi**	***Oturum Başkanı*** *: Canan Oruç* *Kan ve Kan Ürünleri Kurulu*	
20:00 - 24:00	**Gala Gecesi - Zeliha Sunal ile Gala Yemeği**		

07 Kasım 2009 Cumartesi

09:30 - 11:00	**KAPANIŞ OTURUMU**		

BİLİMSEL KURUL	YAZIŞMA ADRESİ
Prof. Dr. Halis AKALIN	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, BURSA
Uzm. Dr. İlkay AKDİK	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Hem. Şükriye AKKOYUN	Türkiye Kızılay Derneği Çapa Kızılay Kan Merkezi, İSTANBUL
Dr. Armağan AKSOY	Türkiye Kızılay Derneği, Kan Hizmetleri Müdürlüğü, ANKARA
Dr. Kamil AKSOY	Antalya Atatürk Devlet Hastanesi Başhekim Yard., ANTALYA
Yrd. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, ISPARTA
Prof. Dr. Davut ALBAYRAK	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, SAMSUN
Doç. Dr. Mustafa ALTINDİŞ	Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Kan Merkezi, AFYON
Uzm. Dr. Hüsnü ALTUNAY	Türkiye Kızılay Derneği Çapa Kızılay Kan Merkezi, İSTANBUL
Yrd. Doç. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Aferez Ünitesi, KAYSERİ
Prof. Dr. Sema ANAK	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji BD, İSTANBUL
Uzm. Dr. Bülent ARINÇ	Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Önder ARSLAN	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Kan Merkezi, ANKARA
Doç. Dr. Faruk AYDIN	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, TRABZON
Prof. Dr. Yeşim AYDINOK	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji BD, Kan Merkezi, İZMİR
Dr. F. Yüce AYHAN	Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kan Merkezi, İZMİR
Prof. Dr. Selim BADUR	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Çapa, İSTANBUL
Dr. Haldun BAL	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, BURSA
Prof. Dr. Mahmut BAYIK	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, İSTANBUL
Prof. Dr. Mahmut BAYKAN	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, KONYA

Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, GAZİANTEP
Uzm. Dr. Nur Arditi BENZONANA	Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Rukiye BERKEM	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, ANKARA
Dr. İsmet BEYCAN	Fatih SSK Vakıf Guraba Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Yrd. Doç. Dr. Hülya BİLGEN	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Suat BÜKET	İzmir Kent Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, İZMİR
Prof. Dr. Filiz BÜYÜKKEÇECİ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, İZMİR
Prof. Dr. Duran CANATAN	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji BD, Kan Merkezi, ISPARTA
Uzm. Dr. Aslıhan CANDEVİR	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi, Kan Merkezi, ADANA
Prof. Dr. Şükrü CİN	Özel Mesa Hastanesi, ANKARA
Uzm. Dr. Fuat ÇETİNKAYA	S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji - Onkoloji BD, İZMİR
Hem. Nilay Vurgun DİKİCİ	Türkiye Kızılay Derneği Çapa Kızılay Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. İmdat DİLEK	S.B. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, ANKARA
Uzm. Dr. Alaattin DİLSİZ	T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, ANKARA
Dr. İsmail Hakkı DÜNDAR	Türkiye Kızılay Derneği İzmir Kızılay Kan Merkezi, İZMİR
Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, MERSİN
Prof. Dr. Mehmet ERTEM	Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji BD, ANKARA
Doç. Dr. Bülent ESER	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kan Merkezi, KAYSERİ
Uzm. Dr. Nigar ERTUĞRUL	S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, ANKARA
Prof. Dr. Ayşen GARGILI	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, İSTANBUL

Uzm. Dr. Ece GÜL	Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, ANKARA
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÜL	Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, KAHRAMANMARAŞ
Prof. Dr. Türkiz GÜRSEL	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji BD, ANKARA
Uzm. Dr. Ayla HAVUK	S.B İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İZMİR
Doç. Dr. Yasemin HEPER	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, BURSA
Uzm. Dr. Mine IŞIK	S.B. Etlik Araştırma Hastanesi, ANKARA
Uzm. Dr. Binali İÇTEN	Fethiye Devlet Hastanesi, Kan Merkezi, MUĞLA
Dr. Metin KALENDER	Türkiye Kızılay Derneği, Kan Hizmetleri Müdürlüğü, ANKARA
Elk. Müh. Cihan KANIŞ	Türkiye Kızılay Derneği, Kan Hizmetleri Müdürlüğü, ANKARA
Uzm. Dr. Abdurrahman KARA	S.B. Doktor Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kan Merkezi, ANKARA
Prof. Dr. İhsan KARADOĞAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, Kan Merkezi, ANTALYA
Uzm. Dr. Esra Alp KARAKOÇ	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, ANKARA
Prof. Dr. Sami KARTI	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji BD, İSTANBUL
Prof. Dr. Sabri KEMAHLI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji BD, Serpil Akdağ Kan Merkezi, ANKARA
Uzm. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ	T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, ANKARA
Prof. Dr. Ahmet KOÇ	Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kan Merkezi, ŞANLIURFA
Doç. Dr. Nafiz KOÇAK	Derince Asker Hastanesi Başhekimi, KOCAELİ
Uzm. Dr. Erdoğan KOŞAN	Türkiye Kızılay Derneği, Çapa Kan Merkezi, İSTANBUL
Dr. Tufan KUMAŞ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, BURSA
Uzm. Dr. Duru MALYALI	S.B. Ümraniye Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İSTANBUL
Uzm. Dr. Reha MASATLI	S.B. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, İSTANBUL

Dr. Erhun MERDANOĞULLARI	S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof . Dr. Birsen MUTLU	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, KOCAELİ
Uzm. Dr. Özcan NAZLICAN	S. B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kan Merkezi, İSTANBUL
Ecz. Canan ORUÇ	T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Kan Hizmetleri Şube Müdürlüğü, ANKARA
Doç. Dr. Feza OTAĞ	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, MERSİN
Prof. Dr. Ercüment OVALI	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, TRABZON
Dr. Şaban ÖZBAYBURTLU	Türkiye Kızılay Derneği, Zeynep Kamil Kan Merkezi, İSTANBUL
Dr. Gökhan ÖZBOZ	Türkiye Kızılay Derneği, Gaziantep Kan Merkezi, GAZİANTEP
Prof. Dr. Osman ÖZCEBE	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, Kan Merkezi, ANKARA
Doç. Dr. Gülsüm ÖZET	S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği, ANKARA
Uzm. Dr. Ahmet ÖZSANCAK	Antalya Devlet Hastanesi, Kan Merkezi, ANTALYA
Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji BD, Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Nil Banu PELİT	Acıbadem Sağlık Grubu Hastaneleri, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Fatma SIRMATEL	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, BOLU
Dr. Hakan SİREK	S.B. Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, ANKARA
Dr. Nuri SOLAZ	Galipdede Sok. No:9/5, Çankaya, ANKARA
Uzm. Dr. Kadriye SOVUKSU	Antakya Devlet Hastanesi, Kan Merkezi, HATAY
Doç. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Rana İÇEL SUCU	S.B. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Doç. Dr. İrfan ŞENCAN	T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, ANKARA
Uzm. Dr. Güneş ŞENOL	Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İZMİR
Ömer TAŞLI	Türkiye Kızılay Derneği, Genel Müdürlüğü, ANKARA

Doç. Dr. Naci TİFTİK	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, Kan Merkezi, MERSİN
Prof. Dr. Okan TÖRE	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, BURSA
Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN	S.B. Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Rüçhan ULUTÜRK	S.B İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İSTANBUL
Prof. Dr. Zümrüt UYSAL	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatri Hematoloji BD, ANKARA
Prof. Dr. Birsen ÜLKÜ	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, İSTANBUL
Prof. Dr. Levent ÜNDAR	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji BD, ANTALYA
Doç. Dr. Tevfik YAVUZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Abdüssamed DİK Kan Merkezi, DÜZCE
Dr. Ayla YAVUZ	Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, TRABZON
Bio. Mehmet YAY	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, KAYSERİ
Prof. Dr. Şadi YENEN	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, İSTANBUL
Prof. Dr. İdil YENİCESU	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Merkezi, ANKARA
Doç. Dr. Emel YILMAZ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, BURSA
Bio. Ayşe Onur YILMAZ	Türkiye Kızılay Derneği Çapa Kızılay Kan Merkezi, İSTANBUL
Uzm. Dr. Sevinç YILMAZ	S.B. Yüksek İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kan Merkezi, ANKARA
Halil YILMAZSUR	T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Kan Hizmetleri Başkanlığı, ANKARA
Prof. Dr. Bülent ZÜLFİKAR	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji BD, İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

	Yazar	Sayfa
Kan Bankacılığında Yeni Yapılanma		
Kanun, Yönetmelik ve Rehbere Giden Süreç	Prof. Dr. Mahmut BAYIK	21
Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbında Eğitim	Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN	25
Transfüzyon Tıbbında Risk Yönetimi ve Transfüzyon Güvenliğini Artırmak İçin Hemovijilans Verilerinin Kullanılması	Doç. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU	31
Kan Bankacılığında Kalite Sistemi ve Olay/Hata Bildirimi		
Kan Bankacılığında En Sık Görülen Hatalar ve Yasal Sorumluluklar	Uzm. Dr. Hülya BİLGEN	36
Çevre, Cihaz, Ekipman ve Materyallerin Yönetimi ve Kaliteye Etkisi	Dr. Cihan KANİŞ	42
Olay/Hata Yönetimi	Hem. Nilay VURGUN	56
Transfüzyon ve Viral Enfeksiyonlar		
Viral Enfeksiyonlarda Algoritmalar	Uzm. Dr. A. Esra KARAKOÇ	65
İklim ve Vektör Bağımlı Güncel Viral Enfeksiyonlar	Prof. Dr. Ayşen GARGILI	78
Viral Enfeksiyonlarda Moleküler Yöntemler ve Yeni Yaklaşımlar	Prof. Dr. Selim BADUR	82
Transfüzyon ve Diğer Enfeksiyonlar		
Virus Dışı Transfüzyon Enfeksiyonları	Doç. Dr. Emel YILMAZ	84
İnaktivasyon Yöntemleri	Doç. Dr. Yasemin HEPER	88
Enfeksiyon Riskini Azaltma Yöntemleri	Prof. Dr. Halis AKALIN	94
TRALI	Prof. Dr. İdil YENİCESU	96
Enfeksiyon Dışı Transfüzyon Reaksiyonları-I		
İmmün Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları	Prof. Dr. Yeşim AYDINOK	98
Transfüzyon ve İmmün Modülasyon	Uzm. Dr. Gülsüm ÖZET	105
Diğer İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları	Prof. Dr. Levent ÜNDAR	111
Enfeksiyon Dışı Transfüzyon Reaksiyonları-II		
Transfüzyonun Metabolik ve Fiziksel Komplikasyonları	Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN	118
Transfüzyona Bağlı Demir Yüklenmesi	Prof. Dr. Duran CANATAN	122
Akut Transfüzyon Reaksiyonu Yönetimi	Prof. Dr. Mehmet ERTEM	130
Akut Transfüzyon Reaksiyonları Yönetimi İzlenmesi Gereken Yollar	Prof. Dr. Mahmut Bayık	134
Transfüzyon Pratiği		
Transfüzyon Ekibi ve Hastane Transfüzyon Komiteleri	Uzm. Dr. Nil Banu PELİT	137
Transfüzyon Uygulamalarının Temel Kuralları ve Geri Bildirim	Doç. Dr. Naci TİFTİK	142
Yeni Doğanda Transfüzyon Uygulamaları	Prof. Dr. Davut ALBAYRAK	145
Cerrahi Olgularda Transfüzyon Pratiğinde Gelişmeler	Prof. Dr. Suat BÜKET	152
Kök Hücre: Yaşamın Sırrı	Prof. Dr. Mahmut BAYIK	157
Kök Hücre ve Kan Bankacılığı		
Kök Hücre Kan Bankacılığında İnnovatif Bir Süreç midir?	Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK	172
Allojenik Kordon Kanı Bankacılığında Umutlar	Prof. Dr. İhsan KARADOĞAN	182
Kök Hücre Bankacılığında Türkiye'de Yasal Durum	Prof. Dr. Ercüment OVALI	186
Kan Bağışında Komplikasyonlar		
Kan Bağışçısında Gözlenen Yan Etkiler	Dr. Nuri SOLAZ	192
Enfekte Kan Bağışçısına Yaklaşım	Prof. Dr. Birsen MUTLU	194
Toplumda Kan Bağışı Konusunda Yanlış Bilinenler	Dr. Kamil AKSOY	196

KANUN, YÖNETMELİK ve REHBERE GİDEN SÜREÇ

Prof. Dr. Mahmut BAYIK

Kan ve kan ürünleri, insan yaşamı için yaşamsal önem taşıyan biyolojik ilaçlardır. Her ne kadar yapay kan için çalışmalar yapılıyorsa da henüz klinikte yapay kan kullanımı devreye girmemiştir. Bu durumda ihtiyacı olan hastalarda kan kullanımı tedavi edici ve hatta bazı durumlarda hayat kurtarıcı olurken, kan ve bileşenlerinin transfüzyonuna bağlı olası komplikasyonlar ciddi ve bazen da yaşamı tehdit eden sorunlara neden olabilmektedir. Bu nedenle bir hekim transfüzyon kararını alırken son derece dikkatli olmalıdır. Ancak gerektiği zaman, gerektiği kadar transfüzyon yapılmalıdır. Bu bakımdan hastanın da kendisine verilen kan ve bileşenlerinin ona gerektiği için verildiğinden emin olması ve bu transfüzyona rıza göstermesi gerekmektedir. Bu da önce hastayı aydınlatma ve sonrasında da onam formu alınması ile belgelenir.

Bu kadar yaşamsal ve fakat tehlikeli olabilen bir biyolojik ilacın kullanımı da bu konuda azami dikkatin gösterilmesini gerektirir. Bunun için hastaya verilecek kanın bazı hastalıkları bulaştırma riskinin olmadığı gösterilmelidir. Bu nedenle de kan bağışçısının (donörün) kanla bulaşabilecek bazı hastalıkları taşıyıp taşımadığını önceden anlamak üzere bazı serolojik testler yapılır. Bugün için HBsAg, Anti-HIV, Anti-HCV ve VDRL (RPR) testlerinin yapılması zorunludur. Ancak bu testlerle değerlendirilen sifiliz, hepatit B ve C, HIV enfeksiyonlarının dışında kanla bulaşabilecek pek çok viral, bakteriyel, parazitik enfeksiyon vardır. Üstelik bunları test etmeye yönelik serolojik veya moleküler tetkikler de yapılmamaktadır. Öte yandan serolojik olarak testlerini yaptığımız hastalıklar için de testlerin negatif çıkması bağışçıda bu hastalıkların olmadığını, hastalık bulaştırmayacağını %100 göstermez. Pencere dönemi denilen ve testlerin henüz pozitifleşmediği dönemlerde yapılan serolojik incelemeler, bağışçı hastalık etkenini taşısa bile negatif çıkabilir. Ayrıca kullanılan test kitlerinin tanımadığı suşlarla enfekte bağışçıları da tespit etmek mümkün olmayabilir. Bu durumda hiçbir kan transfüzyonunun enfeksiyon bulaşı yönünden tamamen emniyetli olduğu söylenemez. Ancak kan ve kan bileşeninin en güvenli olabilmesi için alınacak tedbirler vardır.

Ülkemizde kan bankacılığı, 1957 yılında Kızılay tarafından açılmış kan bankaları ile başlamıştır. Daha sonraları hastane kan bankaları devreye girmiştir. O devirlerde kan, içinde asit sitrat, dextroz, bulunan cam şişelerde toplanırdı ve sadece tam kan transfüzyonu yapılırdı. Ülkemizde plastik torbalara kan toplanması 1960'lı yılların sonuna, kanın bileşenlere ayrılarak kullanılması ise 1980'li yılların ikinci perioduna rastlar. Bu konuda özel bir eğitimin verilmeyişinin de etkisi ile 1990'lı yılların ikinci perioduna kadar da her türlü kan bileşeni ihtiyacı da sadece tam kan transfüzyonları ile karşılanmaya çalışılmıştır.

Kan, ancak başka bir insan tarafından bağışlanırsa vardır. Uzun seneler kana ihtiyacı olan hastaların kanları hasta yakınlarının çevrelerindeki dostları ve akrabalarından oluşan bir topluluk tarafından karşılanmaya çalışıldı. Toplumda kan bağışının önemi konusunda bir bilinç uyandırmaya yönelik eğitim çalışmaları yapılmadı. Toplumsal bilinç sadece depremler ve savaş anlarında yaralıların yardımına koşmak için var oldu. Bu dönemlerde kan bankaları önüne yığılan halktan alınan kanlar da ihtiyacın çok üzerinde olduğundan kullanılamadan imha oldu. Kısaca kan toplama konusunda da ciddi organizasyon bozuklukları oldu. Bunun böyle olması da kaçınılmazdı. Çünkü kan banklarını yönetenler de bu konuda eğitim almış kişiler değillerdi. Toplumdan kan toplama konusunda en organize kuruluş olan Kızılay da bu görevini uzun seneler askeri birliklerden kan toplamak şeklinde yerine getirdi. Öyle ki her Türk genci neredeyse ilk ve son kez askerde iken kan bağışı yapmış oldu. Bugünkü anlayış içinde bu bağışlar zorunlu ve zorlamalı kan bağışları olarak kabul edilebilir.

İşte bu şartlar içinde başlangıçta durum idare edilebilir vaziyette iken hekimlerin kanı daha çok kullanmaları sonucu artan ihtiyaç karşılanamaz olunca bazı özel kuruluşlar kan toplamaya, bu kanlardan ürünler elde etmeye başladılar. Bu onlar için de çok kar getiren bir iş oldu. Bu kadar karlı işi kesintisiz sürdürebilmek için de hemen hemen önlerine

gelen her bağışçıdan çoğu kez para karşılığı özensiz, kontrolsüz ve düzenli olmayan kan alımlarına başladılar. Bu durum giderek bir sağlık skandalına dönüştü. O devirlerde kan bağışı ve kan bankalarının organizasyonu konusunda herhangi bir yasal düzenleme yoktu. Oluşan bu tehlikeli durumu önlemek ve konuyu yasal zeminde kontrol edebilmek için 25.06.1983 tarihinde 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu ve Yönetmeliği çıkarıldı. Bu kanunla özel kan bankacılığı tamamen yasaklandı ve altı ay içinde tasfiye edilmeleri kararlaştırıldı. Bu kanun, 3/a maddesi ile "Kan temininde bağış yolu esas olmakla birlikte gerektiğinde ücretle de alınabilir" diyerek paralı bağış yolunu tamamen kapayamadı. 3/d maddesi ile de "Kan temininde gerekli özendirici tedbirlerin alınması esastır" diye bağışçı organizasyonu konusunda kapıyı açtı. 3/f maddesi ile "Tıp fakülteleri ve eğitim hastanelerinde kan merkezi, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nın (SSYB) tespit edeceği diğer hastanelerde kan merkezi veya kan istasyonu açılması zorunludur" diyerek kan bankaları ve kan istasyonlarının hangi kamu kuruluşları tarafından açılabileceğini tarif etti. 3/g maddesi ile "Gerçek kişilerle özel hukuk tüzel kişileri Sağlık Bakanlığı'ndan izin almak ve aynı bakanlıkça belirlenen esaslara uymak kaydıyla sadece test serumu, plazma ve plazma ürünleri üretim faaliyetinde bulunabilirler" diyerek özel sektörün bakanlıktan izin almak kaydı ile plazmayı işleyebileceğini karara bağlamış oldu. 3/h maddesi ile de "Kan ve kan ürünleri ile ilgili yürütmekte olduğu hizmetleri geliştirmek amacıyla Türkiye Kızılay Derneği'ne imkanlar ölçüsünde devletçe mali ve personel desteği sağlanır" diyerek kan bankacılığı konusunda Kızılay'a öncelik ve destek vermiş oldu. Kanun, ayrıca bakanlığın görev ve yetkilerini tanımlayarak ruhsatlandırma, hizmet standartları ve çalışma esaslarının belirlenmesi, denetleme fonksiyonları, kanla ilgili gönüllü faaliyetleri teşvik etmek ve eğitim dahil organizasyonu sağlamak, olağanüstü haller, seferberlik ve savaş halleri için stokları oluşturmak, kan ve kan ürünlerinin israfını önleyici tedbirleri almak ve aldırmak konularında bakanlığa görevler veriyordu. Bu kanunla "Kan programını tespit etmek, sağlık planlamasına uygun olarak kan ve kan ürünleri çalışma ve uygulamalarının geliştirilmesini sağlamak ve bu konuda karşılaşılan sorunların çözüm yollarını belirlemek amacıyla istişari mahiyette görüşlerini bildirmek üzere kan ve Kan Ürünleri Danışma Kurulu kurulmuştur" diyerek yılda en az iki kere SSYB'nın çağrısı ile toplanmak üzere bir danışma kurulu kuruldu.

Bu kanunla ilişkili yönetmelik 25.11.1983 tarihinde 18232 sayılı resmi gazetede yayınlanarak yürürlüğe girdi. Bu yönetmelikle kan merkezleri A ve B tipi kan merkezleri olarak sınıflandırarak bu kan merkezlerinin mekan, donanım, personel yapılanmasını tarif etti. Tutulması gereken kayıtları ve defterleri tarif etti. Bağışçı seçimi ile ilgili şartları, kanın alınması, saklanması, taşınması, israfının önlenmesi ile ilgili hükümleri hatta transfüzyon indikasyonlarını tanımladı. Kan ürünleri üretim laboratuvarlarının açılması, ruhsatlandırılması, donanım, personel yapılanması, denetim esaslarını belirledi.

Zamanı için ileri adımlar içeren bu kanun maalesef içeriği müsait olmasına rağmen uygulamada gerekli özeni göremedi. Öncelikle her şeyin başında gelen eğitim konusunda gerekli organizasyon yapılmadı. Tıp Fakülteleri bu konuda yeterince özenli davranmadı. Münferit eğitim faaliyetleri bir organizasyon içinde yapılmadı (Tıp Fakültelerinde hala bu konuda organize bir çalışma yoktur). Bağışçı organizasyonu ve kan bağışının önemi konusunda toplum bilinçlendirilmesi için çalışılmadı. Ulusal kan politikası oluşturulması konusunda hiçbir çalışma yapılmadı. Kan Danışma Kurulu başlangıçta senede iki kez toplansa bile sonradan düzenli toplantılar yapılmadı ve kurul tek görev olarak uygulamadaki aksaklıkların tartışılıp yargılandığı bir organ haline geldi. Danışma kurulu Bakanlığı bilimsel olarak yönlendirecek beceriyi gösteremedi. Kısaca kanun olanaklar vermesine rağmen Bakanlık kontrolü sağlayacak bilimsel yönetim, organizasyon ve denetimi yapamadı. Bu şartlar altında bir de özel hastanelerin kurulması, sayılarının artması ve spesifik branşlarda özel hastanelerin kurulmasıyla bu hastaneler de (özel kurumların kan bankaları kurması, kan almaları yasak olmasına rağmen) kullandıkları kanları kendileri temin eder hale geldiler. Bakanlık Özel Hastanelerde kurulan bu kan bankalarına müdahalesi halinde ortaya çıkacak açığı nasıl kapatacağı konusunda yetersiz kaldığından ve çare üretemediğinden bu durumu görmemeyi tercih etti.

Bu arada kan bankacılığının apayrı eğitim gerektiren bir bilim dalı olduğu anlaşılmadığından ve bu konuda hiçbir eğitim verilmediğinden kan bankalarına atama ile müdür olarak getirilen hekimler ya kan bankasının başını bekler durumda görevlerini sürdürdüler ya da kendi çabaları ile konu hakkında bilgilenmeye, bir şeyler yapmaya çalıştılar. Ancak kan bankalarının ve transfüzyonun önemini kavramayan yöneticilerin elinde kan bankalarını yönetecek bilgi ve beceriyi kazanmadan başka görevlere atandılar. Kan bankaları da hastanelerin en alt katlarında küçük odalarda bir ma-

sa, birkaç tutulması gereken kayıt defteri, küçük bir kan grubu tayin laboratuvarı, birkaç kan alma koltuğu ve bir buzdolabı ile faaliyet gösteren birimler halinde kaldı.

1996 yılında bu şartlar altında sorunlarını tartışmak, birbirleriyle tanışmak isteyen kan bankası yöneticileri KMTD "Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği"ni kurdu. Dernek üye ve yöneticileri konu hakkında hiç yapılmayan eğitim faaliyetlerini önce birlikte düzenledikleri seminerlerde sonra da ulusal kurslarda yürütmeye başladılar. Değişik konuları ana başlık yaparak pek çok konuda eğitim verdiler. Çeşitli bilimsel konuları tartıştıkları konferans, seminer, sempozyumları kitaplar halinde bastılar. İki Ulusal kongre yaptılar. Bir Uluslararası kongreye Türkiye'de ev sahipliği ve liderlik yaparak organize ettiler. Hemşire ve teknisyenlerin yetişmesi için eşzamanlı olarak yürütülen "Temel Kurs" programları düzenlediler. Daha sonra isminin başına Türkiye kelimesini de alan TKMTD bu sene 12.'si düzenlenen "Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu"nu yapıyor. TKMTD ayrıca bir süre "Blood Banking and Transfusion Medicine" isimli bilimsel dergiyi çıkarmıştır. Kısa zaman öncesine kadar da "Damla" isimli bülten yayınlamıştır. Web sayfamızın içeriğinin zenginleşmesi üzerine bu bültenin basımı da bir süredir yapılmamaktadır.

TKMTD kurulduğu zaman Türkiye'de transfüzyon konusunun hekimler arasında fazla bilinmediği, transfüzyon endikasyonları, komplikasyonları, pratiği, kan bankası ile ilişkiler konusunda ciddi açıklar olduğunu gördü. Öyle ki transfüzyon tıbbı artık bileşen kullanmaya yönelmişken Türkiye'de tam kan kullanma oranı %95'in üzerindeydi. Bunun üzerine TKMTD, Sağlık Bakanlığı ile işbirliği halinde Türkiye'yi il il dolaşarak "Kan ve Kan Ürünleri-Transfüzyon Uygulamaları" başlığı ile sempozyumlar düzenledi. Bugüne kadar 63 ilde ve Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde 93 adet sempozyum yapılmıştır. Bu eğitime katılanlara sertifika verilmiş, ücretsiz olarak sempozyum kitapları dağıtılmıştır. Bugün bu eğitimler sayesinde Türkiye'de tam kan kullanma oranı bazı yerlerde %0'a kadar inmiştir. Türkiye ortalaması yaklaşık %20 dolaylarındadır.

Bütün bu eğitim faaliyetleri sonunda TKMTD bu konuda bir okul niteliği kazanmıştır. Dernek pek çok kişinin bilimsel konularda danıştığı, eğitildiği ve çözüm bulduğu bir merkez olarak çalışmaktadır. Bu konuda üzüntümüz "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı"nın ayrı bir bilim dalı olduğunun ve bu konuda uzman hekimler yetiştirmek gereğinin henüz kabul edilmemiş olmasıdır.

TKMTD Dünya'da Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" ile ilgili gelişmeleri yakından takip etmiştir. Kan Bankacılığı ile ilgili standardizasyon, kalite, standart işletim prosedürlerinin kullanımı, hemovijilans, izlenebilirlik konuları TKMTD'nin çabaları ile tanınır olmuştur. Bu konularda eğitim ve bilgilenmeler sonucu kan bankalarında kalite artmış, verim çoğalmıştır. Öte yandan kurslarda "Kan Bankalarının Yapılanmaları ve Organizasyonu" konuları da işlenmiştir. TKMTD'nin 2005 yılında yaptığı ve 2007 yılında tekrarladığı ülke çapındaki anketin bilimsel değerlendirmeleri sonucunda büyük kapasiteli kan merkezlerinin daha az imha oranı ile çalıştığı, yaptığı işlemlerde daha standart ve kaliteli uygulamalar yaptığı, bağlı bulunduğu hastanelerde bileşen kullanma oranlarının daha yüksek olduğu, maliyetlerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Dünyadaki sonuçların da benzer olduğu bilinmektedir. Bu kurslar sonrası ilk kez "Bölgesel Kan Merkezleri" kavramı konuşulmaya başlanmıştır.

TKMTD'nin ana eğitim konularından birisi de güvenli kan olmuştur. Bu yazının başında da belirtildiği gibi bağışçıya uygulanan testler ne olursa olsun mutlak güvenli kana ulaşmak mümkün değildir. Urfa'da oluşan ve kamuoyunda çok tartışılan "AIDS'li kan" olayından sonra bağışçı sorgulamasının önemi anlaşılmıştır. Bunun üzerine Sağlık Bakanlığı'nda yapılan toplantıda bağışçı sorgulamasının önemi gündeme gelmiş ve o sırada TKMTD tarafından hazırlanmış ve 32 maddeden oluşan "Bağışçı Sorgulama Formu"nun bütün Türkiye'de uygulanması kabul edilmiştir. Ancak güvenli kana ulaşmada bağışçının sorgulanması önemli olsa da tek başına yeterli değildir. Bağışçının özellikleri de önemlidir. "Gönüllü, Karşılıksız, Düzenli" bağışçı grubu, hasta yakınlarının bulduğu "Yönlendirilmiş Bağışçılar" ve "Para Karşılığı Bağış Yapanlar" grubuna göre en güvenilir bağışçı grubudur. Dünya Sağlık Teşkilatı da 14 Haziran 2000 Dünya Kan Bağışçısı Gününün sloganını da "Güvenli Kan Benimle Başlar" yaparak güvenli kan için "Gönüllü, Karşılıksız, Düzenli" bağışçıların önemini vurgulamıştır. Bu tür bağışçıların bulunması için çok iyi bir bağışçı organizasyonu yapılması, toplumda kan bağışı için bilinç uyandırılması lazımdır.

Bütün bu bilgilerin ışığında "Kan Bankacılığı" konusunda mevcut organizasyonun ülkenin ihtiyaçlarını karşılayamadığı anlaşılmıştır. Yeni bir yapılanma modeli; yukarıda anlatılanlar ışığında bölgesel kan merkezleri kurularak, bunlar

eliyle yürütülecek iyi bir gönüllü bağışçı organizasyonu, toplumda bağışçı olma yönünde bilinç uyandırılması yönünde çabalardan oluşmalıdır. Bölgesel kan merkezleri kanı toplamak için bağışçı merkezleri de kuracaklardır. Bölgesel kan merkezleri, topladıkları kana gruplama, serolojik testlerle tarama, kanı bileşenlerine ayırma işlemleri yaptıktan sonra sorumlu olduğu hastanelerde kurulu transfüzyon merkezlerinin kan ihtiyacını temin edecek, hastane transfüzyon merkezleri de bölgesel kan merkezlerinden aldıkları kanın hastaya verilmesi için uygunluk testleri, problemli vakalarda immünohematolojik testleri yapacaklar, Hastane Transfüzyon Komitesi ile hastanelerinde doğru kan kullanımını sağlayacaklar, kalite ve standartların sağlanması, hemovijilans, izlenebilirlik, transfüzyon pratiği konularında çalışacaklardır.

Yukarıda anlatılanların ışığı altında uzun süre üzerinde çalışılan yeni 5624 sayılı "Kan ve Kan Ürünleri Kanunu" 11.04.2007 tarihinde çıkarak yürürlüğe girmiştir. Bu kanunun 3/b maddesi ile "karşılıksız, gönüllü bağış" esas alınmıştır. 3/c maddesi ile bağışçı ve alıcının izlenmesi (izlenebilirlik) şartı getirilmiştir. Bağışçı ve alıcıdaki komplikasyonların bildirilmesi zorunluluğu getirilmiştir (hemovijilans). Her türlü verinin saklanması ve bunların ne kadar süreyle saklanacağına dair süreler bildirilmiştir (kayıtların saklanması). Bağışçı sorgulama formu ve serolojik testler için ayrılan serum örneklerinin 1 sene süreyle saklanması zorunluluğu getirilmiştir. 3/d maddesi ile plazmadan ürün elde edilmesi için plazmanın yurtdışına gönderilmesi veya yurt dışından plazma ithalatı Bakanlığın iznine bağlanmıştır. 3/e maddesi ile hizmet birimlerinde kalite güvence programları yürütülmesi zorunluluğu getirilmiştir. 3/f maddesi ile bağışçı ile ilgili bilgilerin gizliliği esası getirilmiştir.

Kanunun 4. maddesi ile Bakanlığa bilimsel destek sunmak üzere "Kan ve Kan Ürünleri Kurulu" kurulmuştur. Yine kanunun 5/1 maddesi ile hizmet birimleri Transfüzyon Merkezleri, Kan Bağışı Merkezleri, Bölge Kan Merkezleri olarak belirlenmiştir. 5/2-b maddesi ile de bölge kan merkezlerinin ancak kamu kurum ve kuruluşları ile Kızılay tarafından açılabileceği belirtilmiştir. Kanunla ruhsatlandırma, denetim ve ceza işlemleri tarif edilmiştir. Geçici madde ile 6 ay içinde yönetmeliğin çıkarılması, bir yıl içinde de kan bankalarının hizmet birimi olarak yasaya uygun yapılanmaya gelmesi öngörülmüştür. Buna göre 4.12.2008'de yeni yönetmelik yayınlanmıştır.

Bu dönemde gelen bir yenilik de "Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi" nin yayınlanmasıdır. Esasen bütün ileri ülkelerin konu ile ilgili rehberleri vardır ve uygulamalar bu rehberlere göre yapılır. Daha bu kanun gündeme gelmeden önce de TKMTD bu konuda çalışmalar yapmıştır. Bunun için İngiltere'nin kullandığı Rehberin 7. baskısı üzerinde çalışmak üzere Türkçe'ye çevrilerek oluşturulan çalışma gruplarında tartışılmıştır. Avrupa Konseyinin yayını olan "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components" 14. baskısı (2008 yılı) gerekli izinler alındıktan sonra "Kan bileşenlerinin hazırlanma ve kalite güvencesi rehberi" adıyla basılmış ve ücretsiz dağıtılmıştır. ABD'nin kullandığı "AABB Technical Manual" isimli rehber de çalışmalarımızda kullanılmıştır. Yeni kanunun çıkmasından sonra bu rehberlerin ışığında ulusal bir rehber hazırlanması gündeme gelmiş ve hepsi de TKMTD üyesi olup bundan önce de çeşitli rehberler üzerinde çalışmalar yapmış kişilerden oluşan bir bilimsel kurul oluşturularak ulusal rehber yazılmıştır. Bu rehber "Kan ve Kan Ürünleri Kurulu" ve "Bilimsel Kurul"un ortak toplantılarında elden geçirilerek son şeklini almış ve Temmuz 2009 tarihinde yayınlanmıştır. Rehber her sene gözden geçirilerek "Kan ve Kan Ürünleri Kurulu" tarafından yeni baskıları yapılacaktır.

Bütün bu çalışmalardan sonra işin uygulama kısmına gelinmiştir:

Kızılay tüm ülkeye kan ve bileşenlerini dağıtmaya tek aday olduğunu ve bütün Türkiye'de Bölgesel Kan Merkezlerinin hepsinin de Kızılay tarafından kurulmasına aday olduğunu ilan etmiş ve bu isteği hükümetten de destek bulmuştur. Gerçektende şu anda bağışçı organizasyonu konusunda en deneyimli kurumdur. Yapılanmasını da buna göre yapmaktadır. Ancak bugünkü rakamlarıyla Kızılay'ın topladığı kanların ülkenin tüm kan ihtiyacını karşılamadığı da bilinmektedir. Kızılay bu konuda zamana yayılmış bir planla 2014 yılına kadar kademeli olarak tüm ülkenin ihtiyacını karşılayacağını bildirmektedir. Bu geçiş sürecinde çalışan Kan Bankalarının yasada belirtilen tarifin dışına çıkarak bağışçılardan kan toplama durumu doğmaktadır ki bunun yaratacağı yasal ve idari sorunlara çözüm bulunması gerekmektedir. Personelin iş tanımları ve nitelikleri konusunda rehberde belirtilen hususlara uymayan ve yıllardır görevlerini yürütmekte olan kişilerin yeni duruma göre ne olacakları belirsizliğini korumaktadır.

Bütün bu sorunlarda kan bankalarını ve çalışanlarını yasal yönden sorumlu durumdan kurtaracak düzenlemelerin yapılması şarttır.

KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZYON TIBBINDA EĞİTİM

Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN

Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneğinin kurulmasına karar verilen 1994 yılından itibaren kendi aralarında ve hastanelerde yaptıkları seminerleri saymazsak, ülkemizde kan bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Konusunda 1997 yılına kadar herhangi bir standart eğitimden bahsedemeyiz. Hatta bırakın standart eğitimi nerdeyse hiç eğitim yapılmadığını rahatlıkla söyleyebiliriz.

1997 yılından itibaren Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği ve Sağlık Bakanlığı beraberce yapmış olduğu kurs ve kongreler ile kan bankasında çalışan personelin eğitimlerine başlamışlardır. 1998 yılından itibaren de klinisyenlere yönelik eğitim çalışmalarıyla devam etmişlerdir. Bugüne kadar 50'nin üzerinde ilde 100'ün üzerinde sempozyum düzenleyerek aşağıdaki konularda klinisyenlerin eğitimine katkıda bulunmuşlardır.

Kan ve Kan Ürünleri - Transfüzyon Uygulamaları

Kan ve Kan Bileşenleri Tanımı, Özellikleri
Transfüzyon Endikasyonları
Transfüzyon Pratiği
Transfüyon Komplikasyonları
Kan Bankası Klinik İlişkileri Sorunlar ve Çözümleri

Kurslar, sempozyumlar v e denetimler sırasında yapılan gözlemler sonucunda ülkemizde transfüzyon tıbbı eğitimi konusunda aşağıdaki eksiklikler saptanmıştır.

1. Mezuniyet öncesi tıp eğitiminde konuya gereken önemin verilmemesi,
2. Yüksek Lisans-Doktora ve Uzmanlık eğitiminin henüz kurumsallaşmamış olması ve gerçek uzman gereksinimininin belirlenmemiş olması,
3. Kan Merkezlerinde çalışan hekimlerin eğitimleri konusunda son 6 yılda önemli atılımlar olmasına karşın henüz yeterli düzeyde olmaması,
4. Kan kullanıcısı olan hekimlerin konuyla ilgili bilgilerinin yetersiz olması,
5. Kan Merkezlerinde çalışan hekim dışı personelin eğitimlerine başlanmış olmakla birlikte tam olmaması ve bu işte çalışacak personelin ancak göreve başladıktan sonra konu hakkında eğitim almaları,
6. Ülke verilerini ortaya koyacak çok merkezli çalışmaların yeterli olmaması,
7. Ülke gereksinimi olan plazma fraksinasyon tesisinin kurulmamış olması ve laboratuvar kitleri üretimi konusunda bir çalışma olmaması.

Sağlık Bakanlığı 4.6.2005 tarihli ve 2583 sayılı Resmi Gazete'de **"Kan Merkezleri ve İstasyonlarında Görev Yapacak Sağlık Personelinin Eğitimi ve Sertifikalanması"**na dair bir tebliğ yayınlamıştır. Burada: Sağlık kurum ve kuruluşlarında, Üniversitelerini Tıp Fakültelerinde ve Türkiye Kızılay Derneği Kan Merkezlerinde görev yapan pratisyen hekim, biyolog, kimyager ile tercihen sağlık alanında eğitim veren en az iki yıllık yüksek okul veya fakülte mezunu hemşire, sağlık memuru, ebe, laboratuvar teknisyeni ünvanına haiz sağlık personeli, görev yaptıkları kurumlar aracılığıyla kan transfüzyonu eğitimine müracaat ederler denilmektedir. Buna göre eğitimler ve sertifikalandırma bugünde devam etmektedir. Oysa kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı çok önemli olup mutlaka uzmanlık branşı olmalıdır.

Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Ana Uzmanlık Dalının Kurulması İçin:

Gerekçeler:

1- Ülkemizde kan merkezleri sadece kan toplayıp dağıtan merkezler olarak kurulmuş olup, bu durum çağımızda çok yetersiz bir fonksiyon olarak kalmıştır.
2- Kan merkezlerinin günümüzdeki fonksiyonları aşağıdaki maddelerde özetlenebilir:
   a- Bağışçı teşvik programları geliştirerek düzenli ve güvenli bağışçı kitlesi sağlamak,
   b- İhtiyaca uygun yeterli miktarda kan sağlamak ve serolojik tarama testlerini yapmak,
   c- Kan bileşeni ve fraksinasyona uygun ürün hazırlamak (eritrosit ve trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat vd)
   d- Gerektiğinde ve uygun şartlarda kan ürünleri (Albümin, Faktör VIII ve diğer faktör konsantreleri, immünglobulinler, hiperimmunglobulinler vd) elde etmek
   e- İmmünohematolojik çalışmalar (nadir kan grubu, alloantikorların tespiti, eritrosit fenotiplemesi)
   f- Doku grubu tespiti (HLA doku grupları)
   g- Hematopoetik öncül hücre çalışması
   h- Aferez işlemleri
   i- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonunu gerçekleştirmek, transfüzyon reaksiyon ve sonuçlarını takip etmek
   j- Kemik ve doku bankacılığı hizmetleri
3- Yukarıdaki maddede özetlenen fonksiyonların pek çoğu ülkemizde çok az sayıda kan merkezinde uygulanmaya çalışılmaktadır.
4- Ülkemizde transfüzyonla bulaşan enfeksiyon hastalıklarının prevalansı oldukça yüksektir. Bu enfeksiyonlardan (Hepatit B, Hepatit C gibi) korunmanın temel yolu güvenilir kan ürünlerinin hazırlanması ile bu da güvenilir kan merkezleriyle mümkündür.
5- Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı'nın Avrupa'da pek çok ülkede ana dal olarak kabul edildiği bilinmektedir. Avrupa Birliği ile entegrasyon çalışmaları çerçevesinde ülkemizde de böyle bir ana uzmanlık dalının kurulması gerekli hale gelmiştir.
6- Ülkemizin bu gelişmelere uyum sağlayabilmesi ancak Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı ana uzmanlık dalının kurulması ile mümkündür. Bu sayede aşağıda belirtilen dezavantajlar da ortadan kaldırılabilecektir:
   a- Tıp eğitimi sırasında Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı konusundaki eğitimin yetersizliği
   b- Yanlış ve/veya eksik uygulamaların insan sağlığı üzerine tehlikeli boyutlarda olumsuz etkileri
   c- Pek çok kan ürününün yurt dışından büyük paralarla temini ve üstelik bunların bilinçsiz kullanımı
   d- Ülkemizin bazı gelişmiş ülkelerin pazarı haline gelmesi ve büyük döviz kayıplarının oluşması
   e- Tek bir ünite kanın değişik bileşenlerden birkaç hastanın ihtiyacı karşılanabilecekken, eğitim yetersizliği sonucu tam kan olarak kullanımı ile oluşan kan gibi değerli bir kaynağın israfı
   f- Bilinçsiz kullanım sonucu oluşan (miadı dolan veya enfekte kan ve kan ürünlerinin neden olduğu) çevre kirliliği.
   g- Kan bankalarının yönetim ve işletmesinden sorumlu uzman doktor eksikliği.
7- İleri akademik çalışmalar: "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı"nın ayrı bir uzmanlık dalı olması ile "Sağlık Bilimleri Enstitüleri" bünyesinde bu ana dalın başkanlığında master ve doktora programları verilebilecektir. Bilimin gelişmesi ve ileri ülkeler seviyesine gelebilmek için araştırma faaliyetleri çok önemlidir. Bu faaliyetler ise genellikle master ve doktora programları içinde yürütülmektedir. Sadece bu neden bile "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" ana dalı kurulması için yeterli bir gerekçe olarak görülmelidir.

ÖNERİLER

A. Kan bankacılığı konusu transfüzyon tıbbı kavramı da alınarak ve **"Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı"** Ana Dalı olarak kurulmalıdır.

Gerekçe: Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı gerek içerdiği konular, gerekse sosyal, tıbbi, hukuksal yönleriyle ta-

mamen mültidisipliner bir konudur. Bu bilim dalı halen mevcut hiçbir bilim dalı tarafından tamamen veya büyük kısmıyla kucaklanamayacak kadar farklı alanlarda eğitimi gerektirmektedir. Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı uzmanlığı eğitimi Hematoloji, İmmünoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Mikrobiyoloji, Genetik, Halk Sağlığı, İstatistik, Sosyoloji, Hukuk gibi bilim dallarının konularını kapsamaktadır. Bu konuda tamamen ilgili bilim dallarının da yardımı alınarak ayrı bir eğitim programı ile sadece bu konuda uzman kişiler yetiştirmeye yönelik **"ANA DAL"** kurulması için çalışılmalıdır. Nitekim "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" pek çok ülkede (Kuzey Amerika, Avrupa, Balkanlar, Türki Cumhuriyetler, Asya ve Afrika'daki ülkeler) ayrı bir uzmanlık dalıdır. Bu konuyla ilgili bilgiler internette, education ya da curriculum & transfusion, transfusion medicine, transfusiology gibi kelimeler kullanılarak tarandığında "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı"nın oldukça geniş bir şekilde ve yıllardır ayrı olarak işlendiği görülecektir. TKMTD kurulduğu yıldan (1996) bugüne kadar konunun multidisipliner olduğu ancak ayrı bir uzmanlık dalı olarak tababet uzmanlık tüzüğünde yer alması gerektiğini savunmaktadır. Gerek eski 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu ve ilgili yönetmelikte gerekse yeni 5624 nolu kanun ve ilgili yönetmelikte kan merkezi sorumluluğu için ayrı bir uzmanlık dalı gösterilemediğinden halen Türkiye'de çeşitli branşlardan uzman hekimler ya da pratisyen hekimlerce bu görev sürdürülmektedir. Oysa ki kan güvenilirliği ve dolayısıyla kan bankacılığı, Council of Europe, WHO, World Bank gibi birçok uluslararası kurum, kuruluş ve organizasyonlar tarafından üzerinde son derece titizlikle durulan konuların başında gelmektedir. Tababet Uzmanlık Tüzüğü'ndeki değişiklik ve güncellemelerin 1928-1973 ve 2002 yıllarında yapılmış olduğuna (30-50 yıl arayla) dikkate alındığında ise kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı şeklinde ayrı bir uzmanlık dalının mutlaka hazırlanacak yeni tüzükte yer alması gerekliliği ortaya çıkacaktır.

Eğer bu uzmanlık dalı bir yan dal olarak düşünülecek olursa "Kan Bankacılığı" ortalama 5 senelik başka bir tıpta uzmanlık eğitiminin peşine 2 yıl daha yan dal eğitimi verilerek 7 senede tamamlanacak bir uzmanlık olacaktır. Bu durumda 7 senelik eğitim almış ve ana dal uzmanlığı başka bir branş olan bir kişiyi tek işi "Kan Bankacılığı" olarak 24 saat çalıştırmak mümkün olmayacaktır. Sonuçta bu yan dal kan bankacılığı, ana dal fonksiyonlarının peşinde koşan bir hekimin yan işi olarak kalmaktan öteye gidemeyecektir. Ayrıca açıkça görülüyor ki bu bilim dalını sadece bir **"Ana Dal"**ın yan dalı olarak belirlemek hem ciddi kargaşaya neden olacak, hem de bu takdirde bu eğitimi alanların konu ile ilgili alanlarda çalışmama potansiyelini yaratacaktır. Bu haliyle de "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" alanında **"Yan Dal"** olarak yapılacak bir düzenleme mevcut kargaşa ve sahipsizliğe çözüm olmayacaktır.

SONUÇ: "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" yan dal değil bir ana dal olarak ayrı bir uzmanlık dalı olmalıdır. Eğitimi pratisyenlik sonrası başlamalı ve bu dalda uzman yetiştirilmek üzere TUS sınavı ile asistan alınmalıdır.

Halen Çalışmakta Olan Kan Bankacıların Durumu: Bu konuda yeni uzmanlar yetişene kadar boşluğu kapamak ve "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" ana dalında eğitim verecek kişileri belirlemek için bir düzenleme yapmak gereklidir. Bu alanda halen çalışmakta olan ve büyük bir özveri ile konularında ileri düzeyde bilimsel yetkinliğe ulaşmak için çaba gösteren hematoloji, iç hastalıkları, pediatri, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji branşlarından uzman hekimlerden oluşan geniş çeşitlilikte bir grup vardır. Bu kişilerin bilimsel seviyeleri son derece de yüksektir. Bahsedilen kişilerin çoğu konuyla ilgili pek çok kursa ve kongreye katılmış, kurs veya kongrelerin düzenlenmesinde katkılarda bulunmuş, bu kurs ve kongrelere konuşmacı olarak katılmış hatta uluslararası kongrelerde sözlü sunumları ve konferansları ile davetli konuşmacı olmuşlardır. Bu kişilerin pek çok yayında da adı vardır. Bu hekimlerden yararlanmak ve bunlara şimdiye kadar yaptıkları katkılarından dolayı böyle bir uzmanlık ünvanı vermek çok önemlidir. Bu nedenle söz konusu branşlardan uzman hekimlere aşağıda tabloda önerilen rotasyonlar yaptırılarak "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Uzmanı" olmaları sağlanmalıdır.

Önerilen Model:

ANA DAL	SÜRE	ROTASYON
Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı (Pratisyen hekimler için)	4 yıl	5 ay İmmünoloji 8 ay Klinik Mikrobiyoloji 9 ay Hematoloji 2 ay Acil Tıp
İç Hastalıkları Uzmanları için	6 ay	6 ay Klinik Mikrobiyoloji
Hematoloji Uzmanları için	6 ay	6 ay Klinik Mikrobiyoloji
Pediatri Uzmanları için	6 ay	6 ay Klinik Mikrobiyoloji
Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanları için	6 ay	4 ay Hematoloji 2 ay İmmünoloji
Mikrobiyoloji Uzmanları için	6 ay	4 ay Hematoloji 2 ay İmmünoloji

B. "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Uzmanlığı" bir **Ana Dal** olarak değil de bir **"Yan Dal"** olarak yeni hazırlanacak "Tıpta Uzmanlık Tüzüğü"nde yer alacak ise konu ile ilgili belli ana dal uzmanları tarafından edinilebilecek bir yan dal uzmanlığı olarak düzenlenmelidir. Bu ana dal uzmanlıkları İç Hastalıkları, Pediatri, Hematoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Mikrobiyoloji branşları olmalıdır.

Öneri: Ülkedeki mevcut kan merkezlerinde en az 5 yıl deneyimi olan uzman hekimlere branş farkı gözetmeksizin eğitimle ilgili eksiklerini tamamlamak üzere 4-6 ay rotasyona tabi tutularak, konu ile ilgili alanda yaptığı çalışmalar ve yayınlar, katıldığı kurs ve kongreler incelenerek **"Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Uzmanlığı"** verilmelidir.

Gerekçe: Bu konuda uzmanlar yetişene kadar boşluğu kapamak ve "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" ana dalında eğitim verecek kişileri belirlemek için, yukarıda da belirtildiği gibi bu alanda halen çalışmakta olan ve büyük bir özveri ile konularında ileri düzeyde bilimsel yetkinliğe ulaşmak için çaba gösteren hematoloji, iç hastalıkları, pediatri, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji branşlarından olan, bilimsel seviyeleri son derece de yüksek, konuyla ilgili pek çok kursa ve kongreye katılmış, bu kurs ve kongrelerin düzenlenmesinde katkılarda bulunmuş, bu kurs ve kongrelere konuşmacı olarak katılmış uzman hekimlerden yararlanmak ve bunlara şimdiye kadar yaptıkları katkılarından dolayı bir yan dal uzmanlık ünvanı verilmelidir.

Ayrıca hizmet içi eğitimlere de önem verilmelidir.

Kan Bankacılığında Klinisyene Yönelik Hizmet İçi Eğitim:

Kan bankacılığı **sosyal, idari** ve **tıbbi** bölümleri olan 3 ayrı bilimsel disiplindir. Bu nedenle kendine özgü bir eğitim içeriği vardır. Etkin kan bankacılığı hizmeti verilebilmesi için bu 3 bilimsel disiplin konularında kan bankası ve kan kullanan tüm birimlerde çalışanlara eğitim verilmelidir.

Bir çeşit ilaç üretim merkezi olan kan bankasındaki uygulamaların klinik çalışanlarınca da bilinmesi, sadece hastalara daha etkin kan/kan ürünü desteği verilmesini sağlamayacak, ayrıca ülkemiz gibi yönlendirilmiş bağışçının yaygın olduğu yerlerde hasta yakınlarınca doğru bağışçı adayı temin edilmesine de katkıda bulunacaktır. Bu nedenle klinik çalışanlarına, kan bankası ile işbirliği yapılarak belirli aralıklarla hizmet içi eğitim verilmelidir.

Bu hizmet içi eğitim 2 ana başlık halinde planlanabilir:

I- Kan Bankası ve kliniklerde çalışan tıbbi personelin (hemşire, doktor) katılacağı ortak temel kavramlar

II- Kliniklere özgü konular (pediatri, organ nakli, kadın-doğum, kalp damar cerrahisi, hematoloji, onkoloji, vb.).

I- Kan Bankası ve Kliniklerde Çalışan Tüm Personelin Bilmesi Gereken Konular

a. Donör Değerlendirme Kriterleri

b. Yapılması Gereken Zorunlu Testler

- İmmünohematolojik testler:
- Kan grubu:
- Cross-match (Çapraz karşılaştırma)
- Serolojik testler:

c. Kan Komponentlerinin Saklanması:

d. Kanın Taşınması:

e. Transfüzyona Karar Verilmesi

f. Transfüzyona Hazırlanmak:

g. Transfüzyonun Takibi:

II- Kliniğe Özgü Konular veTransfüzyon Pratiğinde Özel Uygulamalar

Cerrahide Transfüzyon
Otolog Transfüzyon
Acil Transfüzyon
Masif Transfüzyon
Pediatride ve Neonatal Dönemde Transfüzyon
Hemaferez
Kadın - Doğumda Transfüzyon
Kalp Damar Cerrahisinde Transfüzyon
Onkolojide Transfüzyon (Tıbbi / Radyasyon / Cerrahi)
Transplantasyon Cerrahisinde Transfüzyon

EĞİTİMDE KULLANILACAK YÖNTEMLER

Eğitim planları yapılırken konu, yukarıda belirtilen 2 ana başlıkta ele alınmalı ve kliniklerdeki tüm tıbbi personelin bilmesi gereken konular olmalıdır. Bu alandaki gelişmelerin aktarılacağı eğitim seminerleri hastane transfüzyon komitesinin koordinasyonunda yapılmalıdır. Seminerlerin sıklığı her birim tarafından kendi özelliklerine göre belirlenmelidir (örneğin; yeni asistanlara bir haftalık kan bankası rotasyonu, eski çalışanlara yarım günlük kan bankasının yerinde tanıtımı, hemşirelere yerinde temel teorik ve pratik eğitim, vb).

Her branşa ait kongrelerde o branşa ait transfüzyonla ilgili bilgilerin aktarılabileceği özel oturumların ve TKMTD (Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği) kongrelerinde her branşa ait özel sempozyumların düzenlenmesi. Bu çalışmalar TKMTD ve ilgili branşların bilimsel derneklerinin işbirliğinde yapılmalıdır.

Kan ve Kan Ürünlerini Hazırlayan Personel Eğitimi:

Kan merkezi personelinin hizmet içi eğitimi ile ilgili olarak Avrupa Birliği de bir takım kurallar benimsemiştir: Aşağıda özetlenmiştir.

1. Kan ve kan komponentlerinin toplanması, test edilmesi, işlenmesi, depolanması ve dağıtımında doğrudan görev yapan tüm personele, zamanında ve gerekli eğitim verilecektir.
2. Personel işe yeni alındığında ve daha sonra yılda en az bir kez eğitim alacaktır. Eğitim, görev değişikliği veya transferi yapıldığında ve yeni bir teknolojinin uygulamaya konulmasında tekrarlanacaktır.
3. Eğitimin yeterliliği periyodik olarak en az 2 yılda bir değerlendirilecektir.
4. Her personele, bilinmesi gereken konuları belirten aşağıdaki "eğitim rehberi" verilecektir.

Sonuç olarak; Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı önemli bir branş olup mezuniyet öncesi, mezuniyet sonrası, hizmet içi kan bankası çalışanlarının (doktor ve hekim dışı personel) bu konuda eğitimlerini tamamlamaları büyük yarar sağlayacaktır.

BAŞVURULACAK KAYNAKLAR:

1) Bayık M; Pratisyen Hekimlerin Kan Bankacılığı Eğitimi; Sağlık Bakanlığı Resmi Yazı; İstanbul; 25.09.2006.
2) Berkem R; Transfüzyon Tıbbında Temel Eğitim, II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; 2007:170-175.
3) Cin Ş; Tıp Fakültelerinde Eğitim; Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbında Standartlar ve Kalite Kursu 2002; 183-187
4) Commission of the European Communities: Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council. Brussels, 13.12.2000. 2000/0323 (COD).
5) Folléa G, Bigey F, Dréno J, Vives C, Cazenave JP. Staff certification for mobile blood collection units Transfus Clin Biol. 1998 Apr;5(2):112-22.
6) Gürsel T. Kan Merkezlerinde Hizmet İçi Eğitimi, Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Eğitimi, Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbında Kalite ve Srandartlar Kursu 2002, Kurs Kitabı s191-193. 17-22 Ekim 2002, Antalya.
7) Harvey E, Hewison C, Nevalainen DE, Lloyd HL. Maintaining quality in blood banking. Blood Rev. 1995 Mar; 9(1):15-24.
8) Kemahlı S; Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Eğitim Ulusal Politikası Nasıl Olmalıdır?; Ulusal Kan Politikası ve Rehberler Kursu ; 2004: 50-59.
9) Kılıç. N.B; Klinisyenlerin Hizmet İçi Eğitimi; Kan Bankaçılığı ve Transfüzyon Tıbbında Standartlar ve Kalite Kursu 2002; 189-190.
10) Koçak N; Transfüzyon Tıbbında Hizmet İçi Eğitim; II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; 2007:188-190.
11) Özet G; Transfüzyon Tıbbında Mezuniyet Sonrası Eğitim; II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; 2007:176-187.
12) Proceedings of the ISBT 3rd Regional 2nd (European) Congress, Prague, 1991, Mc Clelland DBL Teaching transfusion medicine to medical undergraduates, Teaching and education in transfusion medicine, Ed by Rossi U., Cash JD. Council of Europe, Commission of the european comminities.
13) Proceedings of the ISBT 5th Regional 4th (European) Congress, Venezia, 1995, Manny N., Introductory review on transfusion medicine teaching 1119-1126.
14) Toy P. The transfusion audit as an educational tool. Transfus Sci. 1998 Mar;19(1):91-6.
15) Toy PT. Audit and education in transfusion medicine. Vox Sang.1996;70(1):1-5.
16) Transfusion service manuel of standart operating procedures,training guides and competence assessment tools. Bethesda, MD. American Association of Blood Banks,1996.
17) Uluhan R; Kan Transfüzyonu Uzmanlarının Eğitimi İçin Müfredat Modelinde R (85) 5 nolu Tavsiye; Ulusal Kan Politikası ve Rehberler Kursu ; 2004: 60-64
18) Uluhan R; Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Uzmanlığı; Ulusal Kan Politikası ve Rehberler Kursu; 2004: 65-73.

TRANSFÜZYON TIBBINDA RİSK YÖNETİMİ VE TRANSFÜZYON GÜVENLİĞİNİ ARTIRMAK İÇİN HEMOVİJİLANS VERİLERİNİN KULLANILMASI

Doç. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU

Kan transfüzyonu, invazif tıbbi girişimler içinde en güvenli olanlardan biri olsa da günümüze kadar birçok bildirim, transfüzyonla ilişkili ölümler ve olası riskleri ortaya çıkarmıştır. Gerçek verilere ulaşmak, kanla bulaşan hastalıkların bilinmesi, transfüzyon takibinin yapılması, bazı hastalıkların transfüzyonla ilişkisinin kurulmasını beklemeyi gerektirmiştir. Kan transfüzyonu ile ilişkili risklerin tanımlanması, transfüzyonun takibi ve bildiriminin iyi yapılması ile gerçek riskler ortaya çıkarılabilmiş ve tarifleri yapılmıştır.

İlk kez 1990 yılında transfüzyon yapılan merkezlerde işlemi yapacak personelin eğitimli ve deneyimli olması, yazılı talimatlar olması, hataları tanıma ve yönetme eğitimi verilmesi; son olarak da güvenli transfüzyonu hedef alan önlemlerin uygulanması zorunluluğu dile getirilmiştir.

Hemovijilans terimi 1990'larda Fransa'da farmakovijilans teriminden türetilen bir sözcük olup Yunan-Latin kökenli "kana önem verme" anlamında kullanılmıştır. 1990-2000 yılları arasında ABD'den ve 1996-1998 arasında İngiltere'den ilk bildirimler yapılmış ve transfüzyonun riskleri, izlenme gereği açıkça ortaya konmuştur (1,2,3). 1994'de çıkarılan bir kanunla Fransa'da hemovijilans terimi tanıtılmış ve ilk zorunlu transfüzyon izlemi ve bildirimi başlatılmıştır. Fransa'dan sonra İngiltere, Yunanistan, İsviçre, İrlanda, Lüksemburg, Hollanda ve İsveç'de ulusal hemovijilans sistemleri kurulmuştur.

Daha sonra bu terimin çeşitli tarifleri yapılmıştır.

2001/83/EC sayılı Avrupa Kan Direktifi'nde 5. bölüm tamamen hemovijilans kavramına ayrılmış ve aşağıdaki gibi tarif edilmiştir:

"Kan bağışçısı veya alıcısında ciddi yan etki veya beklenmeyen olay veya tepkiler ile ilgili bir dizi organize sürveyans işlemleridir." Direktifte kanın toplanmasından kullanımına kadar her türlü ciddi yan etki ve beklenmeyen olayların kayıt altına alınması, izlenmesi ve sonuçların değerlendirilmesi için ortak bir sistem olması gerektiği belirtilmiştir.

30 Eylül 2005 tarihli 2005/61/EC sayılı "kanın izlenebilirliği ve ciddi yan etki ve reaksiyonların bildirimi konulu Komisyon Direktifinde "izlenebilirlik" her ünite kanın alındığı bağışçıdan son kullanıcıya kadar (alıcı hasta, tıbbi ürün üreticisi veya atık) izlenebilmesi olarak tarif edilir (4).

2005/61/EC sayılı Avrupa Komisyonu Direktifine göre toplanması gereken bilgiler;

- Transfüzyon yapılan toplam hasta sayısı,
- Kullanılan kan ve kan ürünü sayısı,
- Kan ve kan ürünü sağlanan bağışçı sayısı,
- Yan etki/ reaksiyon insidansı.

Bu bilgiler 30 yıl süreyle saklanır ve verilerle risk analizi yapılır (6).

Verilerin toplanması ile;

1- Transfüzyon zincirinin analizi yapılır,
2- Yan etki ve son anda önlenmiş hatalar tanınır,
3- Eğitim planlanır,
4- İşlemlerin tanımlanması ve yapılanması yapılır.

1997 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde kan güvenliğini artırmak için Fransa'da ilk "Avrupa Hemovijilans Semine-

ri" düzenlendi. 1998'de "Avrupa Hemovijilans Ağı-EHN" kuruldu ve takip eden yılarda Hemojilans Seminerleri düzenlenerek ülke bazında veriler ve yeni düzenlemeler tartışıldı (7). Buna göre EHN'e bildirilecek transfüzyon yan etkiler;

1- Hızlı bildirim/erken uyarı (rapid alert)

2- Kan bileşen transfüzyonunun yan etkisi olarak iki bildirim sistemi tanımlandı (8).

Ülkemizde 2007 yılında Kan ve Kan Ürünleri Kanunu yayınlandı. 2009 yılında Kanun ve Yönetmelik'te sözü geçen "Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi"nde Hemovijilans tanımı;

"Hemovijilans, kan bağışçısı veya alıcılarda ortaya çıkan istenmeyen ciddi etki ve olaylar ile kan bağışçılarının epidemiyolojik takibinin sağlandığı işlemlerin bütününü tanımlamaktadır". Hemovijilansın ana hedefi, istenmeyen ciddi olay ve etkilerin tekrarını engellemektir. Bu amaçla; Sağlık Bakanlığı, önleyici ve düzeltici faaliyetleri başlatmak üzere Bölge Kan Merkezi ve Transfüzyon Merkezi sorumluları ile temasa geçer. Hemovijilans aynı zamanda bir erken uyarı sistemi ile birleştirilmelidir (9).

Transfüzyonla ilişkili istenmeyen olayların ciddiyeti 2007 yılında yapılan ISBT-EHN Hemovijilans Çalışma Grubu toplantısında tartışılarak Uluslararası Standart Terminoloji önerildi.

ISBT Standartlarına göre transfüzyon reaksiyon sınıflaması;

A) Sınıflandırma

1- Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (HTR);
   - a- Akut HTR (24 saat içinde)
   - b- Gecikmiş HTR (24 saat-28 gün)
   - c- Gecikmiş serolojik transfüzyon reaksiyonu (alloimmünizasyon)

2- Non-hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (NHTR);
   - a- Febril NHTR
   - b- Allerjik Reaksiyon
   - c- TA-GvHD (Transfüzyonla İlişki Graft Versus Host Hastalığı)
   - d- Transfüzyon sonrası purpura (TSP)
   - e- TRALI
   - f- TACO
   - g- Hipotansif Transfüzyon Reaksiyonu

3- Diğer Transfüzyon Reaksiyonları
   - a- Hemosideroz (demir birikimi)
   - b- Hiperkalemi (potasyum birikimi)
   - c- Sınıflandırılamayan Transfüzyon Reaksiyonları

B) Ciddiyet İndeksi;

1- Derece (Ciddi olmayan):
   - Alıcıya tıbbi girişim yapmak gereken ancak kalıcı hasar bırakmayan.

2- Derece (Ciddi):
   - Alıcının hastanede yatmasını ya da yatışını uzatmasını gerektiren, direkt olarak transfüzyonla ilişkili olay ve/veya
   - Kalıcı veya önemli bir hasara veya kapasite düşüklüğüne yol açan yan etki; veya
   - Kalıcı hasar veya vücut fonksiyon kaybını önlemek için tıbbi veya cerrahi girişime gereksinim doğuran yan etki.

3- Derece (hayatı tehdit eden):
   - Alıcının transfüzyon sonrası ölümünü engellemek için major girişim yapılmasına neden olan (vazopressör, entübasyon, yoğun bakım ünitesinde tedavi).

4- Derece (Ölüm)

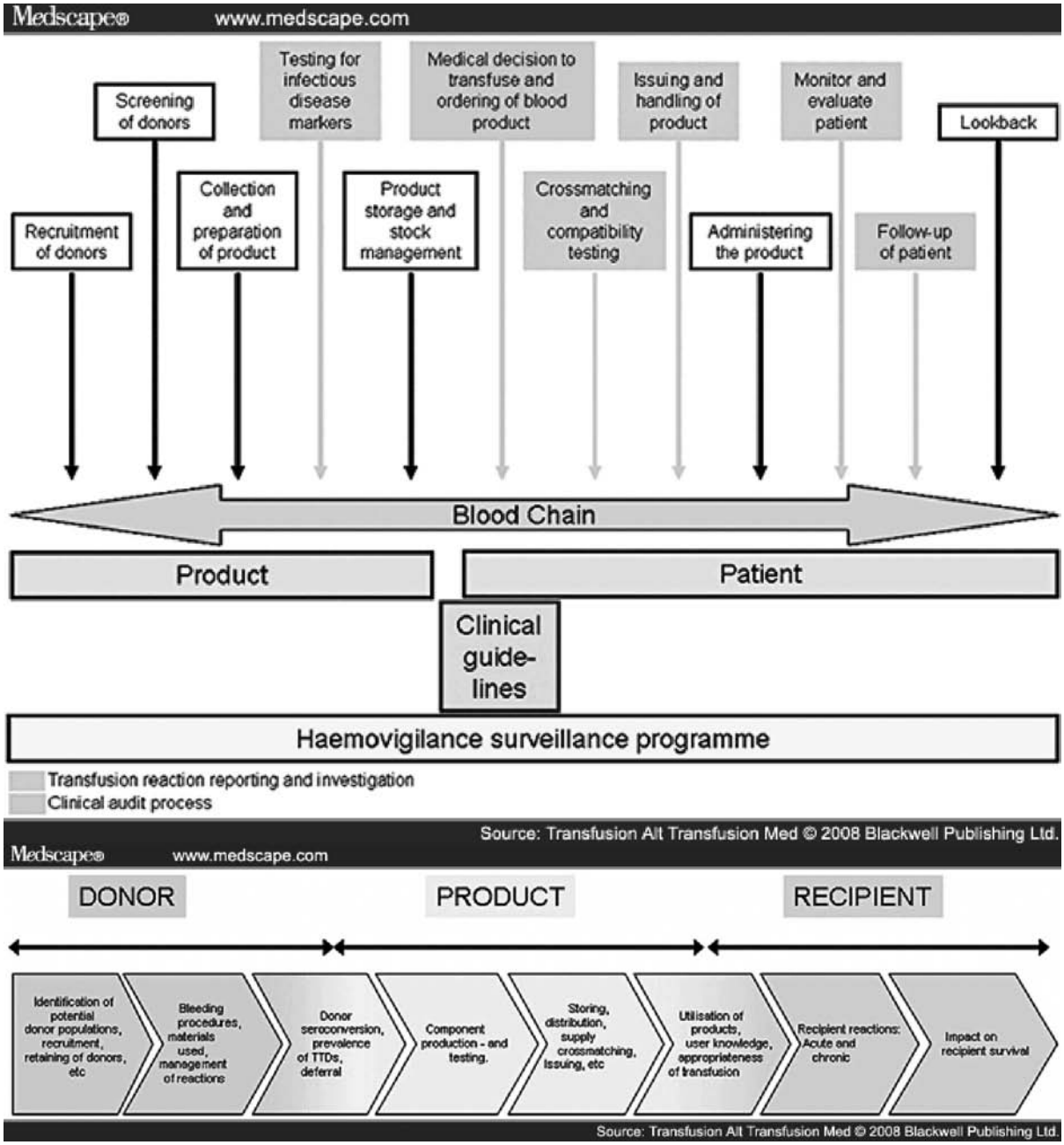
C) İstenmeyen Etki Olasılık Seviyeleri:

Kesin (şüphesiz) : İstenmeyen ciddi etkiyi kan ve kan bileşeni ile ilişkilendirmek için mantıklı şüphenin ötesinde kesin kanıt olduğunda.

Mümkün (yüksek olası) : Kanıtlar açıkça istenmeyen ciddi etkiyi kan ve kan bileşeni ile ilişkilendirme yönünde olduğunda.

Olası : Kanıtlar, istenmeyen ciddi etkiyi kan ve kan bileşeni ile veya başka bir olasılıkla ilişkilendirme için yetersiz olduğunda.

Mümkün değil (şüpheli) : Kanıtlar açıkça istenmeyen ciddi etkiyi kan ve kan bileşeni dışında başka bir neden ile ilişkilendirme yönünde olduğunda.



Bu veriler Sağlık Bakanlığı'nda ulusal düzeyde toplanmalı, veri tabanına yerleştirilmeden standart veri düzenlemesi yapılmalı, analizi yapılmalı, sonra kurumsal, bölgesel ve ulusal düzeyde veri analiz sonuçları değerlendirilmeli, sonuçların kurumlara geri bildirimi yapılmalı ve hata düzeltme, önlem alma ve tekrarlama önlenmelidir. Kalite iyileştirme için en önemli veriler bu analiz sonuçları ile alınabilir.

Bu konudaki en önemli sonuçlar 1990'lardan sonra hemovijilans uygulaması ve bildirimlerin analizi ile alınan önlemlerle olmuştur (10). Özellikle İngiltere'nin sistemi Serious Hazards of Transfusion (SHOT, www.shotuk.org), Fransa'nın AFSS-AFP (www.afssaps.sante.fr), Holanda'nın TRIP (www.tripnet.nl) sonuçlarından elde edilen verilerdir. Bu verilere bakıldığında kan transfüzyon zincirinde ciddi yan etkilerin çoğu hastanede ve %50'si kan verme sırasında olmaktadır. Bu veri analizlerinden sonra iki önemli değişiklikle;

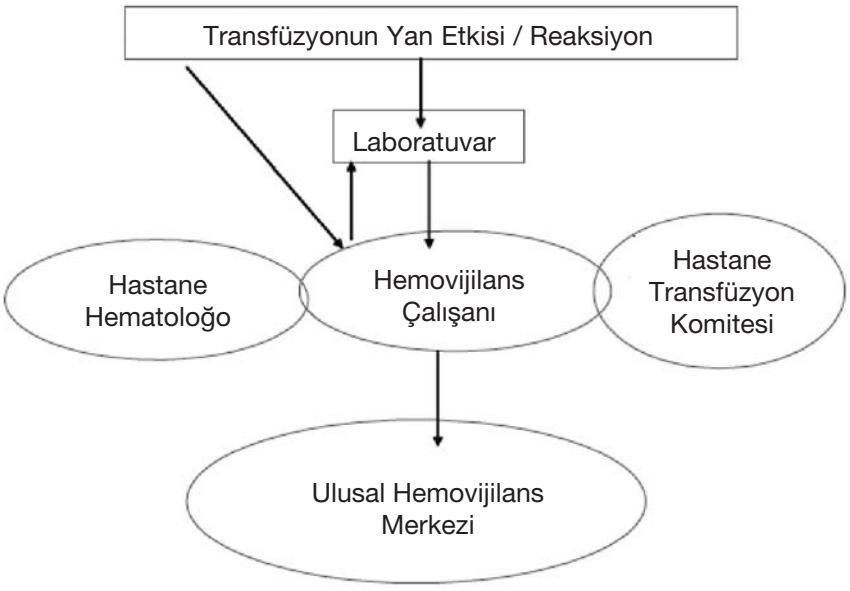
1- Bağışçıdan kan alma sırasında dezenfektanlı gazlı bez kullanımı ile trombositlerin deri florasından kontaminasyonu önlenebilmiştir.

2- Sadece erkek bağışçı plazması kullanılarak TRALI olguları azaltılmıştır.

EHN Sonuçlarına Göre Yeni Hedefler;

- ISBT işbirliği ile tüm hemovijilans sistemlerinde ciddi yan etki ve reaksiyon bildirimlerinde standart tanımların kullanılması,
- Bağışçı-vijilans çalışmalarının başlatılması ve yapılandırılması,
- Hemovijilansın globalizasyonu ile dünyada kan güvenliğini sağlamak (ABD, Japonya, Kanada ve Avusturalya da katılmıştır),
- Akılcı ve doğru kan kullanımını sağlamak.

Hemovijilans Bildirim Sistemi



KAYNAKLAR

1. Sazama K. Reports of 344 transfusion-associated deaths:1976 through 1985. Transfusion 1990;30:583-590.
2. Linden J.V. et al. A report of 104 transfusion errors in New York State. Transfusion 1992;32:601-606.
3. Williamson L.M., Love S, Love E et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first annual reports. British Medical Journal 1999;319:16-19.
4. COMMISSION DIRECTIVE 2005/61/EC of 30 September 2005 "implementing Directive 2002/98/EC" of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events. 1.10.2005 Official Journal of the European Union
5. Rossi U. Haemovigilance based on quality: a challenge for scientific and professional engagement. Basic clinical and organisational requirements for an effective haemovigilance. Proceedings of the ESTM residential course. 2002;35-44.
6. Blood Transfusion in Europe. The White Book 2005. EuroNET-TMS
7. Faber J-C. Wolrdwide overview of existing haemovigilance systems. Transfus Apheresis Sci 2004;31:99-110.
8. Faber J-C. Haemovigilance in Europe: the European haemovigilance network. Transf Clin Biol 2001;8:285-290.
9. Hemovijilans. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı 2009.
10. *De Vries,* R. R.P. Haemovigilance:Recent achievements and developments in the near future: Vox Sanguinis. 96 Supplement 1:14, April 2009.

KAN BANKACILIĞINDA EN SIK GÖRÜLEN HATALAR VE YASAL SORUMLULUKLAR

Dr. Hülya BİLGEN

İnsanın içinde bulunduğu tüm işte hata kaçınılmaz bir risktir. Hata; istemeyerek ya da bilmeden, kasıt olmaksızın yapılan kusur olarak tanımlanabilir. Hatalar, planlanmış bir işin amaçlandığı şekilde tamamlanmaması ya da planlama hatası, bilgisizlik sonucu karşımıza çıkar. Sağlık hizmeti sunumu hekiminden hemşiresine, sekreterinden güvenlik görevlisine kadar otuz civarında farklı meslek gruplarının uyum içinde çalışmak zorunda oldukları karmaşık bir yapıdır. Hizmeti sunarken esas olan hastaya zarar vermemektir. Tıbbi hata ve kusurlar görmezden gelinmemeli, kayda geçirilmeli, ölçülmeli, analiz edilmeli ve iyileştirilmelidir. Tüm sağlık kuruluşlarında isteğe bağlı veya zorunlu tıbbi hata bildirim sistemi kurulması ve "hasta güvenliği" kültürünün yaratılması hataların önlenmesini sağlayacaktır.

Hasta güvenliğinin kurumsal kültürünün bir parçası olan kurumlarda yapılması gerekenler şunlardır:

1. Yüksek riskli ve hata yapılabilecek aktivitelerin belirlenmesi,
2. Tıbbi hataların korkusuzca ve çekinmeden bildirilebildiği ve cezalandırılmadığı bir ortamın yaratılmış olması,
3. Riske açık uygulamalarda her düzeyde çözümlerin üretilebiliyor olması,
4. Hasta güvenliği konusunda kurumun kaynak ayırması.

Diğer yandan sağlık çalışanları mesleki uygulamalarından dolayı yasalar karşısında sorumludur. Bu yüzden sadece uzmanlık alanı ile ilgili tıbbi klasik bilgileri bilmek ve uygulamak zorunda olması yeterli olmayıp temel hukuk bilgilerine de sahip olunması gereklidir. Yasalar olduğu sürece sorumluluk da var olacaktır. Sorumluluk duygusu hukukun üstünlüğünün vazgeçilmez bir unsurudur. Sağlık çalışanı, ister insan kaynaklı isterse cihaz ve teknolojik kaynaklı olsun, herhangi bir hata sonucu hastaya zarar vermişse kusurlu sayılır. Ceza hukuku " Kusursuz suç olmayacağını, bağışlanabilir kusurun söz konusu olmadığını" belirtir. Kusur, olması gereken davranışta gösterilen irade eksikliğidir.

Hasta güvenliği ve disiplin ilişkisinde dört adet kusur çeşidi vardır; insan hatası, dikkatsizlik, kayıtsızlık ve kasıtlı olarak kurallara uymamak. Tümü bir olayda olabileceği gibi tek tek de olabilir.

İnsan hatası: Eğer bir kişi hakkında yapması gerekenden farklı bir şey yaptığı genel kanısı var ise bu insan hatasıdır. Yolda giderken dönmesi gereken bir çıkışı kaçırması ya da çilekli dondurma yerine çikolatalı alması gibi tanım eşiği düşük işler hata olarak ele alınır. Sağlık uygulamalarında bu gibi hatalara sık rastlanır. Sağlık çalışanı niyet etmediği istemediği halde hastaya zararı büyük olsa da hata yapabilir.

Dikkatsizlik: Bir girişim sırasında yapılmaması gerekeni yapmaktır. Kan grubunu kontrol etmeden transfüzyon yapmak gibi. Dikkatsizlik yasal bir terimdir. Dikkatsiz olan zararın bedelini öder. İstenmeyen bir durumun oluşmasına neden olacak riski bilerek göze almaktır.

Kayıtsızlık, özen eksikliği: Dikkatsizlik ve tedbirsizlik dışında evrensel tıp değerlerini uygulamamak. Genellikle büyük dikkatsizlik olarak tanımlanır. Dikkatsizlikten niyet farkı vardır.Kayıtsızlıkta bilinçli ihmal vardır.

Kasıtlı olarak emir ve yönetmeliklere uymamak: Kişi işini yaparken bilerek, kasıtlı olarak bir kuralı, prosedürü ihlal eder.

Bu dört durumu çeşitli senaryolara uygularsak;

1. Senaryo: Hafıza Hatası

Bir teknisyene gruplama ve cross match testi için bir örnek gelir. Bilgisayardan hasta bilgilerini alırken ekranda bu hastanın otolog ürünlerinin hazır olduğu bilgisi görülür.

Teknisyen dolaptan otolog kanları almaya giderken bir arkadaşı bir antikor tanımlama problemi için soru sorar. Birkaç dakikasını arkadaşının sorusuna harcar. Bitirdiğinde dolaba 2 ünite A Rh + ürün almak için gittiğini anımsar ve 2

ünite otolog kan yerine homolog kan alır. İki homolog kan için cross match yapar ve hasta için etiketler. Kan dağıtım elemanı istek kağıdını alır ve raftan 2 üniteyi almaya gider. Bilgisayar kayıtlarına baktığında hastanın 2 ünite otolog kanının hazır olduğunu görür. Otolog kanların hazırlanması için bir miktar gecikme ile hastaya 2 ünite otolog kan çıkışı yapılır.

Bu basit bir hafıza hatasıdır, sistem hatayı yakalar. Bununla beraber teknisyen hata yapmıştır ve sisteme güvenmek zorundadır. Teknisyene uygulanacak disiplin yaklaşımı nasıl olacaktır? Dört kusur yaklaşımı ile hata değerlendirilirse

Kusur tipi	**Tanımı**	**Bu olaya uygulama**	**Mantığı**
İnsan hatası	Yapması gerekenden farklı bir iş yaptı	Evet	Otolog yerine homolog ürün aldı
Dikkatsizlik	Gereken dikkati göstermedi. Riskin farkında olmalı	Evet	Doğru kanı almalıydı
Kayıtsızlık	Bilinçli dikkatsizlik	Hayır	Soru ile işi aksadığında riskin farkında değil
Kasıt	Bilerek kural ihlali	Hayır	Kasıt yok

Hatadan öğrenilecek sistemin tekrar kontrolu olası kılması ve işin kesilme riskinin anlaşılması.

2. Senaryo: Yanlış yerleştirilmiş tüp

Yeni flebotomist sabah erken vardiyasında serviste kan numunelerini almaktadır. Bayan Yılmaz'ın istek kağıdı ve bilekliğini kontrol eder, numuneyi alır. Bayan Yılmaz odanın ışıklarından çok rahatsız olmuştur. Kızar. Felebotomist yatak başı etiketleme için katı kuralı bilmektedir. Ancak bayan Yılmaz'ı daha fazla kızdırmamak için ışığı söndürür ve hemşire deskinde etiketlemeye karar verir. Hemşire deskinde etiketlemeye başlar. Ancak başka bir hemşire etiketsiz bir tüp ile o sırada gelmiş ve tüpü bırakmıştır. Flebotomist o tüpü de bayan Yılmaz olarak etiketler. Bayan Yılmaz yeni bir hastadır ve kan grubu bilinmemektedir. Yanlış etikete göre kan grubu belirlenir ve cross match yapılır. Bayan Yılmaz da transfüzyon sonrası reaksiyon gözlenir.

Bu senaryoda birinci vakada olmayan prosedürün bilindiği halde uygulanmaması vardır. Burada ilk senaryoda olduğu gibi hastasına en iyi şekilde hizmet etmek isteği vardır. Numuneyi güvenli bir şekilde almaya çalışmakta ama aynı zamanda hastasının konforunu da düşünmektedir. Sistem güvenliği açısından yatak başında etiketlemeyi yapmayarak prosedürü ihlal etmiştir. Bu olayın sonucu ne olmalıdır? Buradan başkaları ne öğrenebilir?

Senaryo analiz edildiğinde:

Kusur tipi	**Tanımı**	**Bu olaya uygulama**	**Mantığı**
İnsan Hatası	Yapması gerekenden farklı bir iş yaptı	Evet	Yanlış etiketleme
Dikkatsizlik	Gereken dikkati göstermedi. Riskin farkında olmalı	Evet	Doğru etiketlemeliydi
Kayıtsızlık	Bilinçli dikkatsizlik	Hayır	Kural ihlali var fakat hemşire deskinde böyle bir karışıklık olacağını tahmin etmedi.
Kasıt	Bilerek kural ihlali	Evet	Prosedür yatakbaşı etiketleme. Flebotomist prosedürü bilmekte fakat uygulamamaktadır.

Disiplin açısından bakıldığında zor bir durum olmakla beraber böyle bir karışıklık tekrarı olmaması için gerekli iyileştirici eylemler yapılmalıdır.

3. Senaryo: Kayıtsız, Özensiz Teknisyen

Transfüzyon servisinin gece vardiyasında 3 personel vardır. 2'si laboratuvar teknisyeni 1'i sorumlu personel. Laboratuvar teknisyenlerinden biri bir ünite kanı hastaya çıkış için hazırlamaktadır. Prosedür, 2 teknisyenden birinin görevi diğerinin yaptığını kontrol etmesidir. 2'nci teknisyen yemeğe çıkmış ve sorumluyu kontrol edici olarak bırakmıştır. Kanı çıkışa hazırlayan teknisyenin sorumlu ile kişisel problemi vardır. Sorumlu ile konuşmamaktadır ve üniteyi kontrol ettirmemeyi seçer. Yemeğe çıkan teknisyenin adı ile kontrol dokümanını tamamlar ve kanı hastaya çıkar. Doğru ünite verilmiştir, hastaya zarar yoktur. Bununla beraber 2'nci teknisyen kendi parafının kullanıldığını fark eder ve sorumluya raporlar. Bu olay üç senaryo içinde en suçlu davranıştır. Bu olayda teknisyene karşı hem analitik hem de duygusal reaksiyon veriyorsunuzdur. Bu vakada fark çalışanın aldırmaz tavrıdır. 2'nci senaryodaki flebotomist de kurallara uymamıştır fakat 3. senaryodaki teknisyenin daha suçlu hissedilmesi; aldırmaz tavrıdır. Disiplin sistemi araştırmaları da çoğu kişinin kurallara uymamasından ziyade başkaları için risk oluşturma davranışına tepki göstermektir. Trafikte de şeritlerde slalom yaparak giden birisine kurallara uymaması yönüyle değil de tehlike oluşturması yönüyle reaksiyon verilmektedir. Bu olay 4 kusura göre değerlendirildiğinde

Kusur tipi	**Tanımı**	**Bu olaya uygulama**	**Mantığı**
İnsan Hatası	Yapması gerekenden farklı bir iş yaptı	Belki	İnsan hatası daha masum suçlar içindir.
Dikkatsizlik	Gereken dikkati göstermedi. Riskin farkında olmalı.	Evet	Teknisyen riskin farkında olmakla kalmayıp ayrıca biliyordu.
Kayıtsızlık	Bilinçli dikkatsizlik	Evet	2'nci kontrolü alması gerektiğini biliyor fakat, kişisel problemi nedeniyle riski bilerek ve farkında olarak aldı.
Kasıt	Bilerek kural ihlali	Evet	Prosedürü biliyor ve başkasının yerine sahte imza atıyor.

Bu olayda hastaya zarar verilmemiş olması hatayı ortadan kaldırmaz. Disiplin açısından bakıldığında hatanın analizi bu 4 kusur yöntemine göre yapıldığında daha doğru sonuç elde edilebilir. Disiplin, karar verme stratejileri de kurumlar arasında farklılık gösterebilir. Sonuca dayalı, kurala dayalı ve riske dayalı disiplin uygulama yöntemleri vardır.

Ülkemizde kusurlar taksirli suç kapsamına girer.

TAKSİRLİ SUÇ: Kişi eyleminden doğacak sonucu bilmekte, bu sonucu istememekte, ancak gerekli önlemleri almamakta veya yetersiz kalmaktadır.

Taksirli suç kapsamındaki kusurlar:

KASITLI SUÇ: Kişi eyleminin sonuçlarını bilmekte buna rağmen bilerek ve planlayarak eylemini uygulamaktadır. Örneğin, ötenazi. Hekimlikte taksirli suçlar, hatalı hekimlik uygulaması olarak karşımıza çıkar. Buna hekimliğin kötü uygulanması veya yaygın deyişle **MALPRAKTİS** denir. Yeni Türk Ceza Kanunu'nda taksirli suçlar kapsamında tedbirsizlik ve özen eksikliği malpraktis olarak nitelendirilir.

KOMPLİKASYON: İzin verilen risk olarak tanımlanır. Her tıbbi girişimin kabul edilebilir sapma ve riskleri vardır. Bunlara komplikasyon denir ve kusur sayılmazlar. Örneğin; acilde uygun grup kan transfüzyonundan sonra hastada TRALI gelişmesi gibi. Eğer komplikasyon 1) zamanında farkedilmezse, 2) farkedilmesine rağmen gerekli önlemler alın-

mazsa, 3) farkedilip önlem alınmasına rağmen yerleşmiş standart tıbbi girişimde bulunulmazsa, malpraktis söz konusu olur.

Hekim ve Sağlık çalışanlarının yasalar karşısındaki sorumlulukları ise 4 grupta toplanır:

Cezai sorumluluk (adli yargı-ceza davası)

Hukuki sorumluluk (adli yargı-hukuk davası)

İdari sorumluluk (kurum içi soruşturma)

Mesleki sorumluluk (Tabip odası onur kurulu)

Cezai Sorumluluk: Ceza mahkemelerinde hekimler, hatalı hekimlik uygulamalarından dolayı iki maddeden yargılanır. 5237 sayılı yeni TCK'nun 89'uncu maddesi; taksirle başkasının vücuduna acı veren veya sağlığının ya da algılama yeteneğinin bozulmasına neden olan kişi 3 ay-1 yıl hapis cezası veya adli para cezası, duyu veya organlardan birinin işlevinin sürekli zayıflaması, kemik kırılması, sürekli konuşma zorluğu, yüzünde sabit iz varsa veya prematüre doğuma neden olmuşsa, ceza yarısı oranında arttırılır, iyileşmesi olanaksız bir hastalık veya *bitkisel hayata,* duyu ve organ fonksiyon kaybına, konuşma ve çocuk yapma yeteneğinin kaybolmasına, *düşüğe,* yüzün sürekli değişimine neden olmuşsa ceza bir kat arttırılır.

TCK'nun 85'inci maddesi'nde taksirle bir insanın ölümüne neden olan kişi, 2 yıldan 6 yıla kadar hapis cezasına çarptırılır (ERTELEME olabilir). Her iki madde de taksirli suçları içerir. Ötenazi, kasten adam öldürmek suçunu oluşturur. TCK'nun 81'inci maddesi gereği müebbet hapis cezası gerektirir. Ayrıca 82'nci madde ile nitelikli haller ve 83'üncü madde ile ihmali davranışla kasten ölüme sebebiyetten 15-30 yıl ağır hapis cezası öngörülmektedir. Yeni TCK'nun 22'inci maddesindeki bilinçli taksir kavramı yenidir ve sorun olabilecek bir düzenlemedir. Kişinin öngördüğü neticeyi istememesine karşın, neticenin meydana gelmesi halinde bilinçli taksir vardır. Bu halde taksirli suça ilişkin ceza üçte birden yarısına kadar artırılır. 53'üncü maddede kişi, *kasten* işlemiş olduğu suçtan dolayı hapis cezasına mahkumiyet sonucu bir kamu kurumunun veya kamu kurumu niteliğindeki meslek kuruluşunun iznine tabii bir mesleği kendi sorumluluğu altında *serbest meslek erbabı olarak icra etmekten yoksun bırakılır.* (SÜRESİZ)

Meslekten men (3 ay-3 yıl); belli bir meslek veya sanatın gerektirdiği dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırılık dolayısıyla işlenen *taksirli suçtan* mahkûmiyet hâlinde, üç aydan az ve üç yıldan fazla olmamak üzere, bu *meslek* veya sanatın *icrasının yasaklanmasına karar* verilebilir (geçici). Bir diğer sıkıntılı madde de 280'inci maddedir. *Suç bildirme:* Görevini yaptığı sırada bir suçun işlendiği yönünde bir belirti ile karşılaşmasına rağmen, durumu yetkili makamlara bildirmeyen veya bu hususta gecikme gösteren sağlık mesleği mensubu, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

Hukuki Sorumluluk: Hukuk davaları ceza davalarının sonucuna bağlı değildir (Borçlar Kanunu 53. madde). Hekimin kusuru nedeniyle zarardan sorumlu tutulabilmesi için, yaptığı girişim ile oluşan zarar arasında sebep-sonuç ilişkisi bulunmalıdır. Bu duruma illiyet (nedensellik) bağı denilmektedir. Zarar, illiyet bağı ve kusurun kanıtlanması zarar görene (hasta ve yakınlarına) aittir (Borçlar Kanunu 41'inci madde). Yine Borçlar Kanunu 43'üncü maddeye göre maddi ve manevi tazminat söz konusudur. Maddi tazminat içinde; çalışma gücü kayıpları, tedavi ve cenaze giderleri, destekten yoksun kalma gibi unsurlar yer alır. Manevi tazminat ise kişinin yaşam ve sağlığı ile uğradığı kaybın yanı sıra onur, saygınlık, sır açıklanması, özgürlüklerin kısıtlanması gibi manevi değerlerin kaybında söz konusu olur.

Anayasa'nın 129. maddesi 5. fıkrasına göre memurlar ve diğer kamu görevlileri hakkında, görevleri sırasında işledikleri kusurlardan doğan tazminat davaları kendilerine rucu edilmek (dönmek) kaydıyla idare aleyhine açılır. Ceza davaları, özel hastane, serbest çalışan ve özel konumu olan kamu kurumu niteliğindeki Kızılay vb. kurumlarda çalışan hekime doğrudan, kamuda çalışan hekime ise yasada belirlenmiş bir kurul izni sonucu açılır.

İdari Soruşturma: Kamu veya özel kurum içi yapılan soruşturmadır. Kamudakiler için Devlet Memuru Kanunu'nun Disiplin Yönetmeliği'ne göre yapılır. Uyarı, maaş kesme, kademe ilerlemesinin durdurulması, kurumdan ihraç gibi cezaları içerir.

Mesleki Soruşturma: Meslek örgütleri ve Tabip Odalarının yürüttüğü soruşturma ve yargılamalardır. Oda yönetim kurulu kararıyla, Onur Kurulu'nca yapılır. Bu kararların temyiz mercii TTB Yüksek Onur Kurulu'dur. Odaya üye olsun, olmasın, sivil-asker tüm hekimler meslek örgütü tarafından sorgulanma ve yargılanmaya tabii tutulurlar. Bu yargılama sonunda hekim kusuruna göre uyarı, para cezası, 15 gün-6 ay geçici meslekten men cezasına çarptırılabilirler. Üç kez

meslekten men cezası alan bir hekim o bölge içinde hekimlik yapamaz. Sağlık Bakanlığı'nın önerisi ve yüksek onur kurulu kararıyla ömür boyu meslekten men cezası verilebilir.

Meslekten alıkoyma-men cezası vermeye yetkili tek kurum Tabip Odası Onur Kurulu ve bununla ilişkili olarak TTB Yüksek Onur Kurulu idi. Ancak 5237 sayılı yeni TCK ile bu yetki savcı ve hakimlere, yani mahkemelere bırakılmıştır.

Yüksek Sağlık Şurası: Sağlık mensuplarının kusurlu olup olmadığına, kusur varsa ne oranda olduğuna, karar verir. Hekimler hakkındaki CEZA davalarında bilirkişilik görevi gören bir danışma kuruludur. Kararı bağlayıcı değildir. Yargı isterse bilirkişi raporu isteyebilir. Yüksek Sağlık Şurası'nda kararlar dosya üzerinden verilir. İlgililerin muayenesi ve dinlenmesi söz konusu değildir.

Adli Tıp Kurumu: Ölüm nedenini belirler. Dosya üzerinden karar verir, maddi delilleri esas alır.

Yukarıda belirtilen tüm sorumlulukların getireceği olumsuzluklardan uzak kalabilmek için tüm çalışanların kurallara uymaları gerekmektedir. Kural ve kanunları bilmek yanında nerelerde hataların olabileceğini bilerek gereken özen ve önlemi almak elzemdir.

Transfüzyon tıbbında hata, bağışçı seçiminden kanın hastaya transfüzyonuna kadar olan tüm aşamalarda olabilir. Bu yüzden risk yönetimi yapılarak olası riskler belirlenir. Transfüzyon tıbbında hata oluşum yerlerini ve riskleri beş grupta toplayabiliriz.

1. Kan ve kan bileşenleri sağlayıcıları
2. Hekimlerin kan ve kan bileşeni isteği, kararı
3. Transfüzyon merkezleri
4. Kanın hastaya transfüzyonu
5. Transfüzyon pratiği analizi

Hataların belirlenmesi için ana başlangıç hata bildirim sistemi ve hatanın kabul edilmesidir, daha sonra kaçınma ve hatanın ortadan kaldırılmasına sıra gelir. Ülkemizde yeni oluşturulan ulusal kan ve kan ürünleri rehberi, hata bildirimi, hemovijilance kavramları ile durum daha iyi anlaşılacaktır. Dünyadaki verilere, SHOT analizlerine baktığımızda hataların büyük çoğunluğunun yanlış kan bileşeninin transfüzyonuna bağlı olduğunu görüyoruz. Bunların büyük çoğunluğu da kayıt hataları, yanlış numune alınmaları olup bu hatalar yıllardır devam ediyor. Hataların %70'i klinikte gerçekleşiyor. 2001'de neredeyse hata bildirimlerinin de yapılmaya başlamasıyla 3503 olayın 1976'sının (%56) numune alınmasında olduğu tespit edilmiştir. Hataların %30'u transfüzyon merkezinde gerçekleşmektedir. Yanlış numune test edilmesi, yanlış kanın buzdolabından alınması, servise gönderilmesi, test yanlışlıkları gibi hataların çoğunluğu mesai saatleri dışında gerçekleşmiştir. Transfüzyon zincirindeki fatal sonuçlanan hataların %40'ı da hastaya yatak başı transfüzyon sırasında, yanlış kimlik nedeniyle olmaktadır. New York'ta Linden ve arkadaşlarının makalesinde hatalı transfüzyon oranı 1999'da 1/12.000 olarak bulunmuş, bu hataların %58'i kan merkezi dışında, %25'i kan merkezinde, %17'si ise kan merkezi ve dışında birlikte tespit edilmiştir. Japonya'da Fujii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2000-2005 yılları arasında 1355 hastaneden toplanan verilerde ABO uygunsuz transfüzyonun en önemli nedeni, yatak başı kimlik belirleme hatası olarak %45 oranında bulunmuştur. Hatalar listelenmekle hiçbir zaman bitmeyecektir. Hataların önlenebilmesi için de hataların suçlanmadan kaydı, analizi ve esas nedenlerin ortaya çıkarılması gerekmektedir. Toplam kalite yönetiminin bir parçası olarak sağlık uygulamalarında kalite kültürü ve bilincinin yerleşmesi ile hatasıza yakın çalışmalar yapılabilir. Ancak son yıllarda ekonomik olarak kalite kontrol sistemlerine ödenen miktarlar giderek artmakta ve oldukça yüklü maliyetlere ulaştığı da bilinmektedir.

Hata ve cezadan koruyan faktörleri özetlersek:

- Düzgün kayıt tutulması ve saklanması
- Sadece rıza alınması yeterli değildir, bilgilendirme de gereklidir (Bilgilendirilmiş Rıza-Aydınlatılmış Onam)
- Tıpta benimsenmiş klasik bilgilere sahip olmak ve buna uygun davranmak
- Diğer sağlık çalışanları ile işbirliği içinde çalışmak
- Personelinin hatalarından da sorumlu olduğunu bilmek
- Bilinmesi gerekeni bilmemek sorumluluk getirdiğinden mevzuatı, yasaları bilmek

- Olası komplikasyon veya olumsuzluğun üstesinden gelinemiyorsa konsültasyon veya ileri merkeze sevk mekanizmasını kullanmak
- Hasta haklarına saygılı davranmak.

KAYNAKLAR

1. AuBuchon JP, Kruskall MS. Transfusion safety: realigning efforts with risks. Transfusion 1997; 37: 1211-6.
2. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. Transfusion 2000; 40: 1207-13.
3. Schreiber GB, Busch MP, Kleinmann SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 334: 1685-90.
4. Busch MP, Kleinman SH, Jackson B, et al. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. Transfusion 2000; 40: 143-59.
5. Rachel JM, Plapp FV. Bedside blood grouping. Med Lab Sci 1990; 47: 330-6.
6. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths through 1985. Transfusion 1990; 1996; 30:583-90.
7. Linden JV, Kaplan HS. Transfusion errors: causes and effects. Transfus Med Rev 1994; 8: 169-83.
8. Myhre BA, McRuer D. Human error - a significant cause of transfusion mortality. Transfusion 2000; 40: 879-85.
9. Marx D. Medical Event Reporting system for Transfusion Medicine, Patient Safety and the "Just Culture". 2001.
10. Polat Oğuz, Adli Tıp 1. Baskı İstanbul Kardeşler Matbaası, 2000.
11. Çelik M, Anestezi ve reanimasyon uzmanının yasal sorumlulukları. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2002; 30 :100-104.
12. Moore S. Breanndan, Arch Pathol Lab Med—Vol 127, November 2003;1517-1522.
13. Fujii Y. et al. ABO-incompatible blood transfusion in Japan. Vox Sanguinis (2009).

ÇEVRE, CİHAZ, EKİPMAN VE MATERYALLERİN YÖNETİMİ VE KALİTEYE ETKİSİ

Dr. Cihan KANİŞ

Çevre, cihaz, ekipman ve materyallerin yönetimi ve kaliteye etkisi, günümüzde genel olarak BİYOMEDİKAL diye adlandırılmaktadır.

Tüm dünyada kabul görmüş ve kan bankacılığı alanında uygulanmakta olan kalite yönetim sistemleri; biyomedikal standartları ve prosedürlerinin oluşturulması ve takip edilmesi konusu üzerinde önemle durmaktadır.

Başlıca Standartlar:

- ISO 9001:2008 KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ
- ISO 15189:2003 LABORATUVAR AKREDİTASYONU
- JOINT COMMISSION INTERNATIONAL (JCI)

ISO 9001:2008

7. ÜRÜN GERÇEKLEŞTİRME

7.5. ÜRETİM VE HİZMETİN SUNUMU

7.5.5. ÜRÜNÜN MUHAFAZASI

Kuruluş şartlara uygunluğun sürekliliğini sağlamak için, iç proses süresince ve istenen yere teslim edilinceye kadar ürünü muhafaza etmelidir. Bu muhafaza, uygulanabildiği ölçüde; tanımlamayı, taşımayı, ambalajlamayı, depolamayı ve korumayı içermelidir. Muhafaza, ürünü teşkil eden parçalara da uygulanmalıdır.

7.6. İZLEME VE ÖLÇME DONANIMININ KONTROLÜ

Kuruluş ürünün belirlenen şartlara uygunluğuna ilişkin kanıt sağlamak üzere gerçekleştireceği izleme ve ölçmeleri ve bunun için gereken izleme ve ölçme donanımını belirlemelidir.

Kuruluş, izleme ve ölçmelerin yapılabilmesini ve bunların izleme ve ölçme şartları ile tutarlı olmasını güvence altına alacak prosesleri oluşturmalıdır.

Gerekli olduğu yerlerde, sonuçların geçerliliğinden emin olunması için ölçme donanımı;

a) Belirtilmiş aralıklarla veya kullanımdan önce, uluslararası veya ulusal ölçme standartlarına izlenebilir ölçme standartları ile kalibre edilmeli veya doğrulanmalı veya her ikisi de uygulanmalıdır. Bu tipte standartların bulunmadığı yerlerde, kalibrasyon ve doğrulamada esas alınan hususlar kaydedilmelidir.
b) Gerekli oldukça ayarlanmalı veya yeniden ayarlanmalıdır.
c) Kalibrasyon durumunu belirlemeye imkan verecek şekilde tanımlanmış olmalıdır.
d) Ölçme sonuçlarını geçersiz kılabilecek ayarlamalara karşı emniyete alınmalıdır.
e) Taşıma, bakım ve depolama sırasında oluşabilecek hasar ve bozulmalara karşı korunmuş olmalıdır.

İlave olarak kuruluş, donanımın şartlara uygun olmadığı görüldüğünde, önceden yapılmış ölçme sonuçlarının geçerliliğini değerlendirmeli ve kaydetmelidir. Kuruluş, donanım ve bu durumdan etkilenen ürünle ilgili gereken tedbiri almalıdır.

- Kalibrasyon ve doğrulama sonuçlarının kayıtları muhafaza edilmelidir.
- Belirtilmiş şartların izlenmesi ve ölçülmesinde bilgisayar yazılımı kullanıldığında, yazılımın istenen uygulamayı yerine getirme yeteneği teyit edilmelidir. Bu işlem ilk kullanımdan önce gerçekleştirilmeli ve gerekli oldukça yeniden teyit edilmelidir.

ISO 15189:2003

LABORATUVAR CİHAZLARI

- Laboratuvar, istenilen hizmetleri yerine getirebilmek için tüm cihazlarla donatılmış olmalıdır (örnek alımı, örnek hazırlama ve süreç içerisinde işleme alma, analiz etme ve depolama buna dahildir). Laboratuvarın kontrolü sürekli kendinde olanların dışında cihaz kullanmasının gerektiği durumlarda laboratuvar yönetimi bu uluslararası standartın koşullarının yerine getirilmesini sağlamalıdır.
- Cihaz seçiminde enerji kullanım düzeyi ve atık uzaklaştırma gibi çevresel sorunlar dikkate alınmalıdır.
- Cihazların ilgili analizlerle bağlantılı olarak istenilen performansı gösterebileceği ve spesifikasyonlara uyabileceği kanıtlanmalıdır (montaj sırasında ve rutin kullanımda).
- Laboratuvar yönetimi cihazların, belirteçlerin ve analitik sistemlerin kalibrasyonlarının doğru bir şekilde ele alındığını ve işlevlerinin doğruluğunu düzenli olarak izleyen ve kanıtlayabilen bir program geliştirmelidir. Aynı zamanda önleyici bakım için dokümante edilmiş ve kayıt altında tutulan, en azından üretici önerilerini izleyen bir programı bulunmalıdır.
- Bu gerekliliği tamamen ya da kısmen karşılayabilecek şekilde eğer varsa üreticinin ilgili standartlara uyulmasını sağlamak üzere talimatlarında, kullanıcı el kitabı veya diğer dokümanlarında belirtilen düzenli kalibrasyon aralıkları bu tür bir programı oluşturmada kullanılabilir.
- Her cihaz tek tek ve kendine özgü bir kod ile etiketlenmeli, işaretlenmeli veya başka bir şekilde tanımlanmalıdır.

Analizlerin yapılmasında katkısı olan her cihaz için kayıt tutulmalı bu kayıt aşağıdakileri içermelidir:

a) Cihazın kimliği
b) Üreticisinin adı, tip kimlik ve seri numaraları veya diğer özgün kimlik tanımı
c) Uygulanabilirse, üreticide temas kurulabilecek kişinin adı ve telefon numarası
d) Teslim alındığı tarih ve hizmete alındığı tarih
e) Uygulanabilirse, cihazın mevcut konumu
f) Teslim alındığı andaki durumu (örn. yeni, kullanılmış, yenilenmiş)
g) Varsa üretici talimatları ya da saklama koşullarına gönderme
h) Cihazın kullanıma uygunluğunu teyit eden cihaz performans kayıtları
i) Uygulanan ve gelecekte planlanan bakım
j) Cihazda ortaya çıkan hasar, bozulma, üzerinde yapılan değişiklik veya tamir
k) Varsa yerine yeni cihaz alma için öngörülen tarih

Madde h'da atıfta bulunulan performans kayıtları tüm kalibrasyon ve doğrulama rapor veya sertifikalarının kopyalarını tarih, saat ve sonuçlarıyla, ayarlamalarıyla, kabul kriterleri ve gelecek kalibrasyon veya doğrulama zamanı ile uygulanabiliyorsa bakım ve kalibrasyon arasında geçen sürelerde kontrol sıklıklarını bu standart maddesini kısmen ya da tamamen karşılayabilecek şekilde içermelidir.

- Bu kayıtlar saklanmalı ve cihazın yaşam süresi boyunca ya da kanun veya yönetmelik tarafından talep edildiğinde hazır olmalıdır.
- Cihaz ancak yetkili personel tarafından çalıştırılmalıdır. Cihazın kullanım ve bakımı ile ilgili kitap ve talimatlar erişilebilir olmalıdır.
- Cihazların güvenli bir şekilde kullanımı için bakımları yapılmış olmalıdır. Bu, elektriksel yönden emniyetlerinin, acil durdurma devrelerinin incelenmesini, kimyasal, radyoaktif ve biyolojik maddelerin yetkili personel tarafından taşınması ve uzaklaştırılmasını içermektedir.
- Cihazın bozuk olduğu saptandığında hizmet dışına alınmalıdır, açıkça işaretlenmeli ve tamir edilinceye ve kalibrasyon, doğrulama ve sınamalarla belirlenen kabul kriterine uygun çalıştığı kanıtlanana kadar uygun bir şekilde depolanmalıdır. Laboratuvar bu bozukluğun etkilerini önceki kontrolleri inceleyerek sınamalıdır. Laboratuvar hizmete, tamire vermeden, hizmet dışı bırakmadan önce cihazı kontaminasyondan arındırmak üzere makul önlemleri almalıdır.

- Cihaz ile çalışacak kişiye kontaminasyonu azaltmak üzere bir önlemler listesi sağlanmalıdır. Laboratuvar tamirler için yeterli alan ve koruyucu kişisel araçları sağlamalıdır.
- Laboratuvarın kontrolündeki kalibrasyon veya doğrulama gerektiren cihazlar kalibrasyon/doğrulama durumunu, yeniden kalibre etme/doğrulama tarihini göstermek üzere etiketlenmelidir.
- Cihaz, laboratuvarın direkt kontrolünden kaldırıldığında veya tamir veya bakımı yapıldığında tekrar laboratuvar kullanımına verilmeden önce tatmin edecek şekilde çalıştığının kontrolü sağlanmalıdır.
- Analiz verilerinin toplanması, süreç içerisine girmesi, kayıt edilmesi, raporlanması depolanması veya görsel ortama getirilmesi için bilgisayar veya otomatik analiz cihazları kullanıldığında laboratuvar aşağıdakileri temin etmelidir:
  a) Bilgisayar yazılımının takılan ek koruma cihazı ile birlikte dokümante edilerek tesis içerisinde kullanıma uygun olduğu uygun bir şekilde doğrulanmalıdır.
  b) Verilerin bütünlüğünün her zaman korunması için prosedürler oluşturularak uygulanmalıdır.
  c) Bilgisayar ve otomatik cihazların düzgün çalışması için bakımları yapılmalı ve veri bütünlüğü için gerekli çevre ve çalıştırma koşulları sağlanmalıdır.
  d) Bilgisayar programlarının ve rutinlerinin yetkisiz erişimi, değişikliği ve yok etmeyi önlemek üzere yeterince korunmalı sağlamalıdır.
  e) Laboratuvar cihazların bozulma ve kontaminasyonunu önlemek üzere doğru taşınması ve depolanması için prosedürler geliştirmelidir.
  f) Kalibrasyonlarda düzeltme faktörlerinde artış görülmesi durumunda laboratuvarın önceki düzeltme faktörlerinin düzgün bir şekilde güncellendiğini kontrol için prosedürleri olmalıdır.
  g) Donanım, yazılım, referans malzemeleri, sarf malzemeleri, belirteçler ve analiz sistemleri dahil olmak üzere cihazlar analiz sonuçlarının geçersiz olmasına yol açacak şekilde ayarlamalardan veya fiziksel müdahalelerden korunmalıdır.

JOINT COMMISSION INTERNATIONAL (JCI)

RSM: Resource Management

RSM.4.2. Kalibrasyon, kalibrasyon doğrulaması, fonksiyon kontrolleri ve koruyucu bakım, aletlerde ve analitik sistemlerde yapılmaktadır (en az üretici tavsiyelerine göre).

RSM.4.2'nin Amacı

Laboratuvar liderleri, aletler, ayıraçlar ve analitik sistemlerin tam fonksiyonu ve kalibrasyonunu düzenli olarak göstermek ve izlemek için bir program sağlarlar. Bu program ayrıca ekipmanın her bir parçası için belirlenmiş aralıklarda koruyucu bakımı da içerir. Minimum yapılan prosedürler, kural ve düzenlemeler tarafından gerekli veya üretici tarafından tavsiye edilenlerdir. Tüm gerekli doğrulama kontrolleri ve önlem bakımları, aletler ve test metotları, performans beklentilerini karşılamadığında düzeltici eylemler sırasında belgelenmiştir.

Ek olarak, ekipman periyodik yoklama, test ve bakım sırasında değerlendirilmektedir. Aşağıdakiler yapılır ve belgelenir:

- Su banyoları, ısıtıcı bloklar, soğutucular ve dondurucular gibi ısı kontrolü yapılan alanlar ve ekipmanların günlük izlenmesi yapılır.
- Otomatik veya manüel volumetrik ekipmanın değerlendirmesi yapılır.
- Mekanik zamanlayıcıların doğruluğu için periyodik olarak kontrol edilir.
- Mikroskoplar temiz tutulur, periyodik olarak bakımı yapılır ve optik düzeni için kontrol edilir.
- Termometreler kullanmadan önce uygun ve standardize edilmiş bir termometre karşısında kontrol edilir.
- Santrifüjler, zorunlu yapılan karakteristikler için periyodik olarak kontrol edilir.
- Tüm sterilizörler, tam performans için kontrol edilir.
- Tam kalibrasyon ve fonksiyonlarının gösterilmesi için aletlerin, ayıraçların ve analitik sistemlerin düzenli izlen-

mesi için belirlenmiş bir program olmalıdır.
- Bu program her bir alet veya diğer ekipman için belirlenmiş aralıkta koruyucu bakımı kapsar.
- Laboratuvar minimum kural ve düzenlemeler tarafından istenilen veya üretici tarafından tavsiye edilen prosedürleri yapar (hangisi daha zorunlu ise).
- Tüm gerekli doğrulama kontrolleri ve önlem bakımları, aletler ve test metotları performans özelliklerini karşılamadığında başlatılacak düzeltici eylemler belgelenmiştir.

RSM.4.3 Laboratuvar, her bir alet veya ekipmanı tanımlar.

RSM.4.3'ün Amacı

Laboratuvarın, her bir ekipman parçasını tanımlamak için bir yöntemi vardır.

RSM.4.4 Geçmiş bir kayıt, laboratuvar tarafından kullanılan her bir analitik alet ve ekipman parçası için korunmaktadır.

RSM.4.4'ün Amacı

- Her bir alet ve laboratuvar ekipmanı parçası için bir kayıt vardır. Bu geçmiş kayıtta, diğer kendine özgü belirteçlerin bir seri numarası, ekipman tipi, üreticinin adı ile ekipman tanımlanır.
- Kayıtlar, ekipmanın büyük bir tamir ya da değişiklik yapılması gibi tüm onayları, performans testlerini ve bakım performanslarını içerir. Eğer dışarıdan kişisel veya organizasyon bakımları veya ekipman tamiri yapılmışsa, temas bilgileri mevcuttur. Mümkün olduğunda üreticilerin talimatları veya yönergeleri sağlanmaktadır.
- Detaylandırılan kayıtlarda belirlenmiş günlük, haftalık veya aylık performans testleri ve fonksiyon kontrolleri, uygun kural ve düzenlemeleri karşılayan daha sıkı gereksinimler olmadıkça en az iki yıl için sürdürülmektedir. Büyük tamirlerin, parçaların yer değişimlerinin ve altı aylık veya yıllık kalibrasyon kontrolleri ve koruyucu bakım kayıtları, aletin ömrü için sürdürülmelidir.

Tüm girişler (servise sağlandığı ve yerleştirildiği ekipman tarihi ve kullanımdan kalktığı tarihi içerir), tarihlendirilmektedir ve ekipmanda iş yapan kişinin kimliğini içerir.

RSM.4.5 Ekipman yalnızca yetkili ve yeterli personel tarafından kullanılmaktadır.

RSM.4.5'in Amacı

Ekipmanı kullanan personel, yeterli olmak için oryante olmuş ve değerlendirilmiştir. Ek olarak, ekipmanın bakımı ve kullanımı için güncel açıklamalar, laboratuvar personeline uygun kolaylıktadır.

RSM.4.6'nın Amacı

- Ekipman, ekipman güvenliğini değerlendiren yetkililerinden biri tarafından değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme, elektrik güvenliği ve çalışan acil durma cihazları için bir kontrolü içerir. Üreticinin talimatları izlenir. Güvenli olmayan ekipman, tamir edilene kadar kullanımdan kaldırılır.
- Dekontamine ekipmanların tam servisi veya imhası için bir yöntem vardır. Eğer ekipman yerinde tamir edilirse uygun alan ve personel koruyucu ekipman bu çalışma için sağlanır.

ULUSAL KAN VE KAN ÜRÜNLERİ REHBERİ – 2009

KISIM C: KAN HİZMETLERİ BİRİMLERİ İÇİN KALİTE SİSTEMİ

BÖLÜM 1: KALİTE SİSTEMİ

C 1.5 EKİPMAN VE MATERYALLER

Kan hizmet biriminde kullanılan ekipmanın düzenli aralıklarla temizlik, bakım ve kalibrasyonları yapılmalı ve kaydedilmelidir. İlgili kayıtlar kontrol edilmeli ve izlenmelidir. İzleme ve takip denetlenmelidir.

GÖRÜLMEKTEDİR Kİ BÜTÜN STANDARTLAR,

- CİHAZ SEÇİMİ
- ENVANTER TAKİBİ VE İZLENEBİLİRLİK
- ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME
- CİHAZLARA AİT KARNELER
- BAKIM VE KALİBRASYON PROSEDÜRLERİNİN OLUŞTURULMASINI ÖNGÖRMEKTEDİR.

CİHAZ SEÇİMİ

- Cihaz seçiminde enerji kullanım düzeyi ve atık uzaklaştırma gibi çevresel sorunlar dikkate alınmalıdır.
- Cihazların ilgili analizlerle bağlantılı olarak istenilen performansı gösterebileceği ve spesifikasyonlara uyabileceği kanıtlanmalıdır (montaj sırasında ve rutin kullanımda).

ENVANTER TAKİBİ VE İZLENEBİLİRLİK

a) Cihazın kimliği;
b) Üreticisinin adı, tipi, kimlik ve seri numaraları veya diğer özgün kimlik tanımı;
c) Uygulanabilirse, üreticide temas kurulabilecek kişinin adı ve telefon numarası, e-mail adresi;
d) Teslim alındığı tarih ve hizmete alındığı tarih;
e) Uygulanabilirse, cihazın mevcut konumu;
f) Teslim alındığı andaki durumu (örn. yeni, kullanılmış, yenilenmiş);
g) Varsa üretici talimatları ya da saklama koşullarına gönderme;
h) Cihazın kullanıma uygunluğunu teyid eden cihaz performans kayıtları;
i) Uygulanan ve gelecekte planlanan bakım,
j) Cihazda ortaya çıkan hasar, bozulma, üzerinde yapılan değişiklik veya tamir;
k) Varsa yerine yeni cihaz alma için öngörülen tarih.

KAZANDIRDIKLARI

- Geçmişte kullanılan malzemelere ait teknik bilgilere kolay ulaşım,
- Gereğinden fazla ihtiyaç tespitinin engellenmesi,
- Geleceğe yönelik planlamalarda kolay fizibilite,
- Belirlenmesi gereken kritik stok seviyelerinin kolay planlanması,
- Miyatlı malzemeler için ilk giren-ilk çıkar uygulamasının kolay yapılabilmesi,
- Kullanım fazlası olan cihazların kullanıma ihtiyaç duyacak yerlere transferi ile maddi tasarruf sağlanması,
- Geçmiş bakım bilgileri ile cihazın ekonomik ömrü kıyaslanarak verimlilik değerlendirilmesi yapılması,
- Tıbbi cihaz veya kullanıcısı için performans değerlendirmesi yapılabilmesi,
- Cihazların ekonomik ömürleri çerçevesinde gelecek yıllara ait planlamalarda kolaylık sağlanması.

AKREDİTE BİR KAN MERKEZİ VE LABORATUVAR İÇİN;

- Laboratuvar, ISO 9001:2008 Kalite Yönetim Sistemi şartlarını sağlayan bir sisteme sahip olmalı,
- Laboratuvar, testlerin yapılabilmesi için kalibrasyonu yapılmış cihaz ve donanıma sahip olmalı,
- Laboratuvarda çalışacak yetkinlikte personele sahip olmalı,
- Laboratuvarda testlerin yeterliliğini olumsuz yönde etkileyecek bütün eksiklikler giderilmiş olmalı.

BAKIM VE KALİBRASYON

KALİBRASYON;

Bir ölçü aleti veya ölçme sisteminin gösterdiği veya bir ölçüt/ölçeğin ifade ettiği değerler ile, ölçülenin bilinen değerleri arasındaki ilişkinin belli koşullar altında belirlenmesi için yapılan işlemler dizisidir.

Alıp, üretip hizmete sunulan kanların test ve ölçümlerinin doğruluğunun bir ispatıdır.

KAN MERKEZLERİNDE KULLANILAN TIBBİ CİHAZLARA AİT BAKIM-KALİBRASYON PLANI

CİHAZ ADI	KONTROL YÖNTEMİ	KONTROL SIKLIĞI	İŞİ YAPAN	KONTROL KAYDI
Benmari	Sıcaklık (37°C) ve Genel Kontrol	Her kullanımda	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Homojenite (4 bölgede)	**6 Ayda 1**	**BM**	**Benmari Cihazı Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
Buzdolabı, kan saklama dolabı	Sıcaklık (2°C - 6°C) ve Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Sıcaklık Değişim Eğrileri	Her hafta (4 saatlik periyotlar halinde)	Kullanıcı	Kan Buzdolabı Haftalık Sıcaklık Kontrol Cetveli
	Alarmlar ve Sıcaklık	**6 ayda 1**	**BM**	**Kan Buzdolabı Sıcaklık Ölçümleri Formu**
Derin Dondurucu (Plazma)	Sıcaklık (-86°C) ve Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Sıcaklık Değişim Eğrileri	Her hafta (4 saatlik periyotlar halinde)	Kullanıcı	Derin Dondurucu Haftalık Sıcaklık Kontrol Cetveli
	Alarmlar ve Sıcaklık	**6 ayda 1**	**BM**	**Derin Dondurucu (Plazma) Sıcaklık Ölçümleri Formu**
ELISA Immunoassay Analyzer	Referans örnek	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Cihaza Ait Servis Kitabında Yapılması Gereken Uygulamalar	**6 Ayda 1**	**Firma**	**Firma Tutanağı**
Etüv	Sıcaklık (37°C) ve Genel Kontrol	Her Kullanımda veya Günlük	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Sıcaklık (37°C)	**6 Ayda 1**	**BM**	**Etüv Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
Hemogram Cihazı (Kan Sayım Cihazı)	**Cihaza Ait Servis Kitabında Yapılması Gereken Uygulamalar**	**6 Ayda 1**	**Firma**	**Firmanın Tutanağı**
	Referans örnek	Her gün	Kullanıcı	Cihazdan Alınacak Çıktılar
Immunoassay Analyzer	Referans örnek	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Cihaza Ait Servis Kitabında Yapılması Gereken Uygulamalar	**Yıllık**	**Yetkili Firma**	**Firmanın Tutanağı**
İnkübatör	Sıcaklık (22°C)	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Sıcaklık (22°C) (Homojenite)	**6 Ayda 1**	**BM**	**İnkübatör Cihazı Sıcaklık Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümler Formu**
İnkübatör (Kan Grubu Tetkik Cihazı)	Sıcaklık (37°C)	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Sıcaklık (37°C) (Homojenite)	**6 Ayda 1**	**BM**	**İnkübatör Cihazı Sıcaklık Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümler Formu**
Kan Nakil Kutusu	Sıcaklık (4°C – 6°C)	Her çıkışta	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Kan Çalkalama ve Tartı Cihazı	**Çalkalama ve Ağırlık (450 ml) Kontrolü**	**2 ayda 1**	**BM**	**Kan Çalkalama ve Tartı Cihazı Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Mikro Okuyucu	Dalga boyu	Her çalışma	Kullanıcı	Çıktı şeklinde ve deftere işleniyor
Mikro Yıkayıcı	Anti-D duyarlı hücreler	Her çalışma	Kullanıcı	Çıktı şeklinde ve deftere işleniyor
Pipet	Boya veya izotop işaretli protein	Her pipet ucu paketinde	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Hacim ve Ağırlık	**6 Ayda 1**	**BM**	**Ayarlanabilir –Sabit Hacimli Otomatik Mikropipet Kalibrasyon Ölçümleri Formları**
Plazma Ayırıcı (Ekstraktör)	Mekanik Aksamı	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu

Rotator	**Devir (rpm) - Timer**	**Yıllık**	**BM**	**Rotator Cihazı Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Santrifüj, masa tipi	**Devir (rpm) ve Zamanlayıcı**	**Yıllık**	**BM**	**Santrifüj Cihazı Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Santrifüj (Kan Grubu Tetkik Cihazı)	**Devir (rpm) ve Zamanlayıcı**	**Yıllık**	**BM**	**Santrifüj Cihazı Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Soğuk Oda	Sıcaklık Değişim Eğrileri	Her Hafta (4 saatlik periyotlar halinde)	Kullanıcı	Soğuk Depo Haftalık Sıcaklık Kontrol Cetveli
	Genel Kontrol	Günlük	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
	Alarmlar ve Sıcaklık (Homojenite)	**6 ayda 1**	**BM**	**Soğuk Oda Koruyucu Bakım ve Sıcaklık Ölçümleri Formu**
Soğutmalı Santrifüj	**Devir (rpm), Zamanlayıcı ve Sıcaklık**	**Yıllık**	**BM**	**Santrifüj Cihazı Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Ekrandan Sıcaklık Kontrolü Ve Genel Kontrol	Her Kullanımda	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Tansiyon Aleti	**Basınç Kaçakları ve Manometre**	**Yıllık**	**BM**	**Tansiyon Aleti Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Tartı (kan)	**Ağırlık (1 g - 6 kg)**	**6 ayda bir**	**BM**	**Tartı (Kan) Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Tartı (insan)	**Ağırlık (max:140 kg)**	**Yıllık**	**BM**	**Tartı (İnsan) Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Termometre, infrared (Ateş Ölçme İçin)	**Sıcaklık (36°C, 37°C ve 39°C)**	**Yıllık**	**BM**	**Termometre Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
Trombosit Ajitatörü	**Çalkalama Sıklığı**	**3 ayda 1**	**BM**	**Trombosit Ajitatörü Korucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Tüp Kapama Cihazı	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Plazma Şoklama Cihazı	**Sıcaklık**	**6 ayda 1**	**BM**	**Plazma Şoklama Cihazı Koruyucu Bakım ve Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Tam Otomatik Kan Gruplama Cihazı	**Cihaza Ait Servis Kitabında Yapılması Gereken Uygulamalar**	**6 ayda 1**	**Firma**	**Firmanın Tutanağı**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Koagulometre	**Cihaza Ait Servis Kitabında Yapılması Gereken Uygulamalar**	Yılda 1	**Firma**	**Firmanın Tutanağı**
	Genel Kontrol	Her gün	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
PH Metre	Kontrol Solüsyonu pH 4-7, 7-10	Her Kullanımda	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu
Steril Birleştirme Cihazı	**Cihaza Ait Servis Kitabında Yapılması Gereken Uygulamalar**	**6 Ayda 1**	**Firma**	**Firmanın Tutanağı**
	Genel Kontrol	Haftada 1	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu

Isı Nem Ölçer	**Sıcaklık ve Nem Ölçümü**	**6 Ayda 1**	**BM**	**Isı Nem Ölçer Kalibrasyon Ölçümleri Formu**
Spektrofotometre	**Cihaza Ait Servis Kitabında Yapılması Gereken Uygulamalar**	**Yılda 1**	**Firma**	**Firma Tutanağı**
	Kontrol Serumları ile Çalışma	Her Çalışmada	Kullanıcı	Cihaz Bakım Kayıt Formu

Kalibrasyon, yetkin teknik personel (Biyomedikal veya firma) tarafından yapılmalıdır. Bakım ise kullanıcı tarafından yapılmalıdır. Tabloda "İŞİ YAPAN" sütununda "KULLANICI" yazan kısımlar bakım olarak değerlendirilmelidir. "BM (biyomedikal) veya FİRMA" yazıyor ise uluslararası standartlardaki kalibrasyon planlarının periyotları olarak değerlendirilmelidir.

Referanslar:

- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components (13 th edition) – Council of Europe Publishing
- Cihazların Servis Kitapları ve Firma Beyanları

Tıbbi cihazlarda belirlenen süreler çerçevesinde bakım ve kalibrasyon yapılması durumunda;

- Cihazda meydana gelebilecek arızalara önlem alınması,
- Yüksek maliyetli bakım faturalarının en aza indirilmesi,
- Mevcut cihazlarının aktif kullanılabilirliğinin tespiti,
- Kullanıcı personelin güvenliği,
- GÜVENİLİR ÖLÇÜM VE TEST SONUCU ALINMASI,

sağlanacaktır.

KISACA;

Sağlık kuruluşu, tıbbi cihazların kullanıma hazır ve doğru çalıştığından emin olmak için tıbbi cihaz envanterini hazırlayacak, tıbbi cihazları düzenli olarak takip edecek, kullanımına ve şartlarına uygun olarak test edecek ve koruyucu bakımını sağlayacaktır. Ayrıca bunların hepsini kayıt altına alacaktır.

Cihazlar yaşına ve kullanımına uygun olarak veya üreticinin talimatları doğrultusunda yeni alındığında ve sonrasında devam eden süreçlerle incelenmeli ve test edilmelidir. Muayene ve test sonuçları kaydedilmelidir. Bu kayıtlar, bakımın devamlılığını sağlar ve iyileştirmeler ile diğer değişiklikleri yapmak için cihaz yatırım planlamasında yardımcı olacaktır.

TIBBİ ATIKLAR

Çevre ve Orman Bakanlığı tarafından 22/07/2005 tarih ve 25883 sayılı kanun ile yürürlüğe konulan **Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği** kapsamında ele alınmaktadır.

TIBBİ ATIKLARDA YÜKÜMLÜLÜK

Bu kanunla, Tıbbi atık üreticilerinin yükümlülükleri;

a) Atıkları kaynağında en aza indirecek sistemi kurmakla,

b) Atıkların ayrı toplanması, taşınması ve geçici depolanması ile bir kaza anında alınacak tedbirleri içeren ünite içi atık yönetim planını hazırlamak ve uygulamakla,

c) Tıbbi, tehlikeli ve evsel nitelikli atıklar ile ambalaj atıklarını birbirleri ile karışmadan kaynağında ayrı olarak toplamakla,

d) Tıbbi atıklar ile kesici-delici atıkları toplarken teknik özellikleri bu Yönetmelikte belirtilen torbaları ve kapları kullanmakla,

e) Ayrı toplanan tıbbi ve evsel nitelikli atıkları, sadece bu iş için tahsis edilmiş araçlar ile ayrı ayrı taşımakla,

f) Atıkları geçici depolamak amacıyla geçici atık deposu inşa etmek veya konteyner bulundurmakla, yataksız ünite olması durumunda ise atıklarını en yakındaki geçici atık deposuna/konteynerine götürmek veya bu atıkları toplama aracına vermekle,

g) Tıbbi atıkların yönetimiyle görevli personelini periyodik olarak eğitmekle/eğitimini sağlamakla,

h) Tıbbi atıkların yönetimiyle görevli personelinin özel giysilerini sağlamakla,

i) Tıbbi atıkların toplanması, taşınması ve bertarafı için gereken harcamaları atık bertarafçısına ödemekle,

j) Oluşan tıbbi atık miktarı ile ilgili bilgileri düzenli olarak kayıt altına almak, yıl sonu itibari ile valiliğe göndermek, bu bilgileri en az üç yıl süre ile muhafaza etmek ve talep edilmesi halinde bakanlığın incelemesine açık tutmakla, yükümlüdürler.

TIBBİ ATIKLARIN TOPLANMASI

- İlgili sağlık personeli (özellikle doktor) tarafından diğer atıklar ile karıştırılmadan ayrı olarak biriktirilir. Toplama ekipmanı, atığın niteliğine uygun ve atığın oluştuğu kaynağa en yakın noktada bulunur. Tıbbi atıklar hiçbir suretle evsel atıklar, ambalaj atıkları ve tehlikeli atıklar ile karıştırılmaz.
- Tıbbi atıkların toplanmasında; yırtılmaya, delinmeye, patlamaya ve taşımaya dayanıklı; orijinal orta yoğunluklu polietilen hammaddeden sızdırmaz, çift taban dikişli ve körüksüz olarak üretilen, çift kat kalınlığı 100 mikron olan, en az 10 kilogram kaldırma kapasiteli, üzerinde görülebilecek büyüklükte ve her iki yüzünde Uluslararası "Biyotehlike" amblemi ile "DİKKAT TIBBİ ATIK" ibaresini taşıyan kırmızı renkli plastik torbalar kullanılır. Torbalar en fazla $^3/_4$ oranında doldurulur, ağızları sıkıca bağlanır ve gerekli görüldüğü hallerde her bir torba yine aynı özelliklere sahip diğer bir torbaya konularak kesin sızdırmazlık sağlanır. Bu torbalar hiçbir şekilde geri kazanılmaz ve tekrar kullanılmaz. Tıbbi atık torbalarının içeriği hiçbir suretle sıkıştırılmaz, torbasından çıkarılmaz, boşaltılmaz ve başka bir kaba aktarılmaz.
- Tıbbi atıkların basınçlı buhar ile sterilizasyon işlemine tabi tutulması durumunda atıklar otoklav torbaları ile otoklavlanabilir kesici-delici tıbbi atık kaplarına konulur. Otoklav torbalarının yukarıda belirtilen teknik özelliklerin yanı sıra 140°C'ye kadar nemli-basınçlı ısıya dayanıklı ve buhar geçirgenliğine sahip olması zorunludur.
- Sıvı tıbbi atıklar da uygun emici maddeler ile yoğunlaştırılarak yukarıda belirtilen torbalara konulur.
- Kesici ve delici özelliği olan atıklar diğer tıbbi atıklardan ayrı olarak delinmeye, yırtılmaya, kırılmaya ve patlamaya dayanıklı, su geçirmez ve sızdırmaz, açılması ve karıştırılması mümkün olmayan, üzerinde "Uluslararası Biyotehlike" amblemi ile "DİKKAT! KESİCİ ve DELİCİ TIBBİ ATIK" ibaresi taşıyan plastik veya aynı özelliklere sahip lamine kartondan yapılmış kutu veya konteynerler içinde toplanır. Bu biriktirme kapları, en fazla $^3/_4$ oranında doldurulur, ağızları kapatılır ve kırmızı plastik torbalara konur. Kesici-delici atık kapları dolduktan sonra kesinlikle sıkıştırılmaz, açılmaz, boşaltılmaz ve geri kazanılmaz.

CİHAZ, EKİPMAN ve MATERYALLER

Donanımın sayısal yeterliliği hizmet birimlerinin kapasitelerine göre ayarlanır.
BÖLGE KAN MERKEZİ (BKM)
KAN BAĞIŞI MERKEZİ (KBM)
TRANSFÜZYON MERKEZİ (TM)

BKM'NİN DONANIMI:

- **Kan Bağış Salonu**
  - Hemogram Cihazı / Tansiyon Aleti / Steteskop / Terazi / Ateş Ölçer
  - Kan Çalkalama ve Tartı Cihazı / Hortum Kapama Cihazı
  - Kan Sıyırma Pensi / Kan Alma Yatağı / Acil Müdahale Donanımı
- **Laboratuvar (Tarama-Gruplama-Doğrulama)**
  - Distile Su Cihazı / Isı Nem Ölçer / Pipetler / Masaüstü Santrifüj
  - Otomatik ve/veya Manüel Kan Gruplama Sistemleri

- o Kit Saklama Dolabı / Derin Dondurucu (Şahit Numune için) / Etüv
- o Mikroskop (tüp yöntemi kullanılıyor ise) / Mikro veya Makro ELISA Sistemleri

- **Kalite Kontrol Laboratuvarı**
  - o Spektrofotometre / Koagulometre / Ph Metre / Isı Nem Ölçer
  - o Kit Saklama Dolabı / Derin Dondurucu / Trombosit İnkübatörü ve Ajitatörü
  - o Hemogram veya Kan Sayım Cihazı / Hortum Kapama Cihazı / Tartı (Kan)
- **Kan Bileşeni Hazırlama Bölümü**
  - o Ekstraktör (otomatik veya manuel) / Hortum Birleştirme Cihazı
  - o Hortum Kapama Cihazı / Isı Nem Ölçer / Trombosit İnkübatörü ve Ajitatörü
  - o Soğuk Odalar veya Kan Saklama Dolapları (karantina ve depo bölümleri için ayrı)
  - o Derin Dondurucu / Plazma Şoklama Cihazı / Soğutmalı Santrifüj / Tartı (Kan)

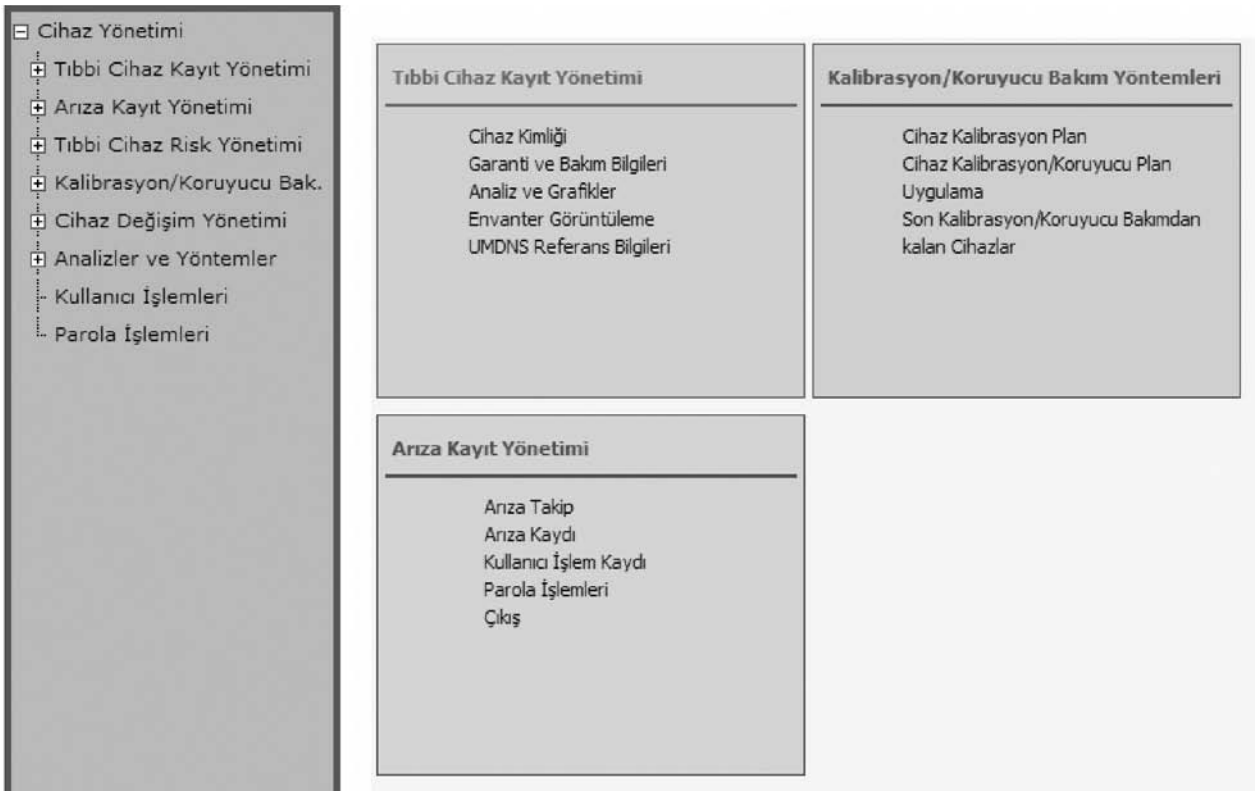
KBM'NİN DONANIMI:

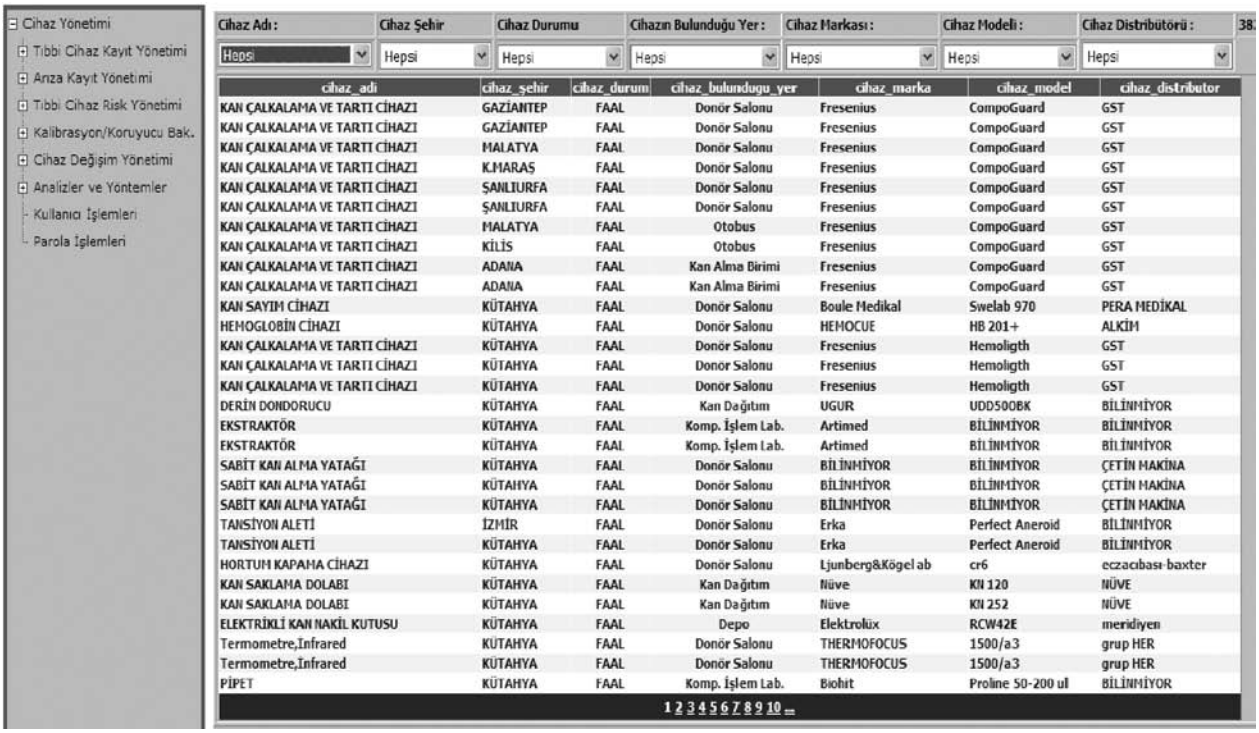
- o Hemogram veya Kan Sayım Cihazı / Ateş Ölçer / Tansiyon Aleti / Steteskop
- o Terazi / Kan Çalkalama ve Tartı Cihazı / Hortum Kapama Cihazı
- o Hortum Sıyırma Pensi / Kan Saklama Dolabı / Numune Saklama Dolabı
- o Trombosit İnkübatörü / Elektrikli Kan Nakil Kutusu / Elektriksiz Kan Nakil Kutusu
- o Kan Alma Yatağı / Acil Müdahale Dolabı

TM'NİN DONANIMI:

- Otomatik ve/veya Manuel Kan Gruplama Sistemleri / Hortum Kapama Cihazı
- Mikroskop (tüp yöntemi kullanılıyor ise) / Hortum Sıyırma Pensi
- Derin Dondurucu / Plazma Eritme Cihazı / Kan Saklama Dolabı
- Trombosit İnkübatörü ve Ajitatörü / Kit Saklama Dolabı / Kan Nakil Kutusu

ENVANTER TAKİBİ VE İZLENEBİLİRLİK İÇİN BİLGİSAYAR YAZILIMI ÖRNEĞİ:



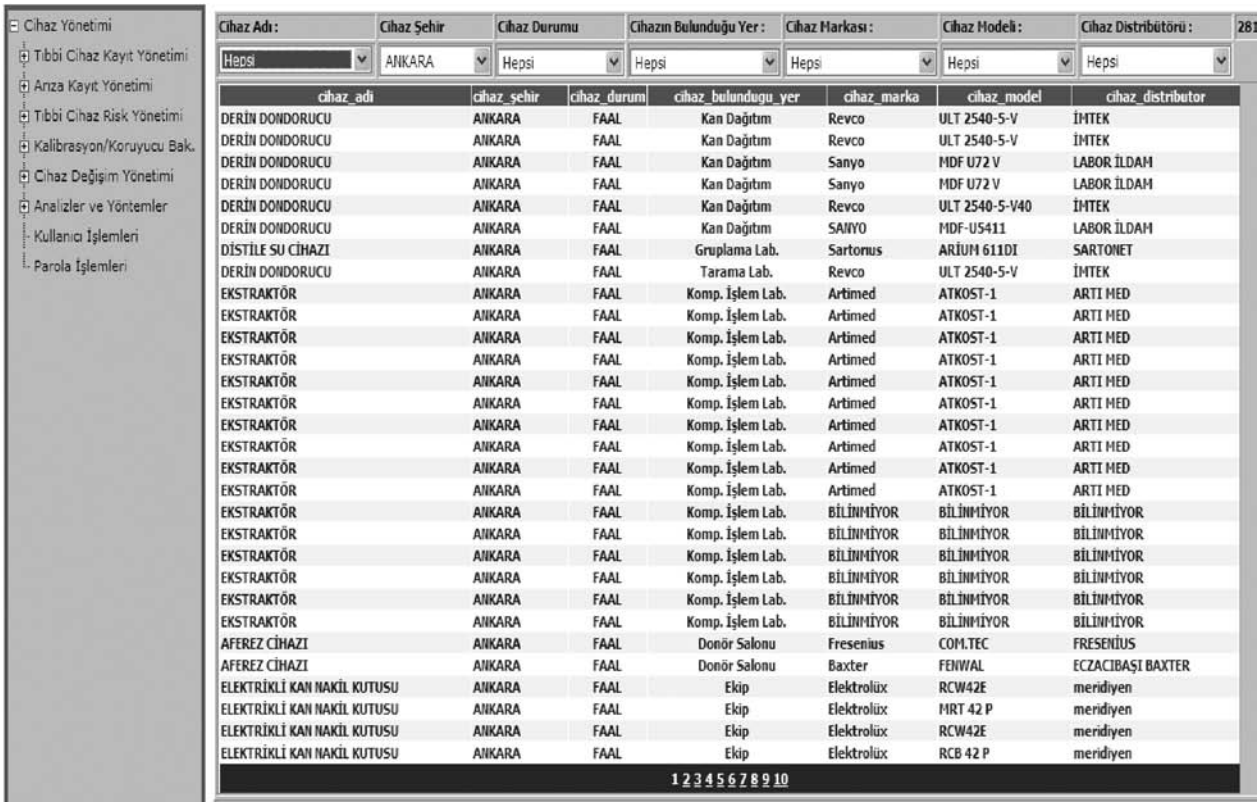


- Cihaz Yönetimi
  - Tıbbi Cihaz Kayıt Yönetimi
  - Arıza Kayıt Yönetimi
  - Tıbbi Cihaz Risk Yönetimi
  - Kalibrasyon/Koruyucu Bak.
  - Cihaz Değişim Yönetimi
  - Analizler ve Yöntemler
  - Kullanıcı İşlemleri
  - Parola İşlemleri

Cihaz Adı:	Cihaz Şehir	Cihaz Durumu	Cihazın Bulunduğu Yer:	Cihaz Markası:	Cihaz Modeli:	Cihaz Distribütörü:
Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi

cihaz_adi	cihaz_şehir	cihaz_durum	cihaz_bulunduğu_yer	cihaz_marka	cihaz_model	cihaz_distributor
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	GAZİANTEP	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	GAZİANTEP	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	MALATYA	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	K.MARAŞ	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	ŞANLIURFA	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	ŞANLIURFA	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	MALATYA	FAAL	Otobus	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	KİLİS	FAAL	Otobus	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	ADANA	FAAL	Kan Alma Birimi	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	ADANA	FAAL	Kan Alma Birimi	Fresenius	CompoGuard	GST
KAN SAYIM CİHAZI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	Boule Medikal	Swelab 970	PERA MEDİKAL
HEMOGLOBİN CİHAZI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	HEMOCUE	HB 201+	ALKİM
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	Hemoligth	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	Hemoligth	GST
KAN ÇALKALAMA VE TARTI CİHAZI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	Hemoligth	GST
DERİN DONDORUCU	KÜTAHYA	FAAL	Kan Dağıtım	UGUR	UDD500BK	BİLİNMİYOR
EKSTRAKTÖR	KÜTAHYA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
EKSTRAKTÖR	KÜTAHYA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
SABİT KAN ALMA YATAĞI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	ÇETİN MAKİNA
SABİT KAN ALMA YATAĞI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	ÇETİN MAKİNA
SABİT KAN ALMA YATAĞI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	ÇETİN MAKİNA
TANSİYON ALETİ	İZMİR	FAAL	Donör Salonu	Erka	Perfect Aneroid	BİLİNMİYOR
TANSİYON ALETİ	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	Erka	Perfect Aneroid	BİLİNMİYOR
HORTUM KAPAMA CİHAZI	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	Ljunberg&Kögel ab	cr6	eczacıbası-baxter
KAN SAKLAMA DOLABI	KÜTAHYA	FAAL	Kan Dağıtım	Nüve	KN 120	NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI	KÜTAHYA	FAAL	Kan Dağıtım	Nüve	KN 252	NÜVE
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU	KÜTAHYA	FAAL	Depo	Elektrolüx	RCW42E	meridiyen
Termometre,İnfrared	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	THERMOFOCUS	1500/a3	grup HER
Termometre,İnfrared	KÜTAHYA	FAAL	Donör Salonu	THERMOFOCUS	1500/a3	grup HER
PİPET	KÜTAHYA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Biohit	Proline 50-200 ul	BİLİNMİYOR

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...

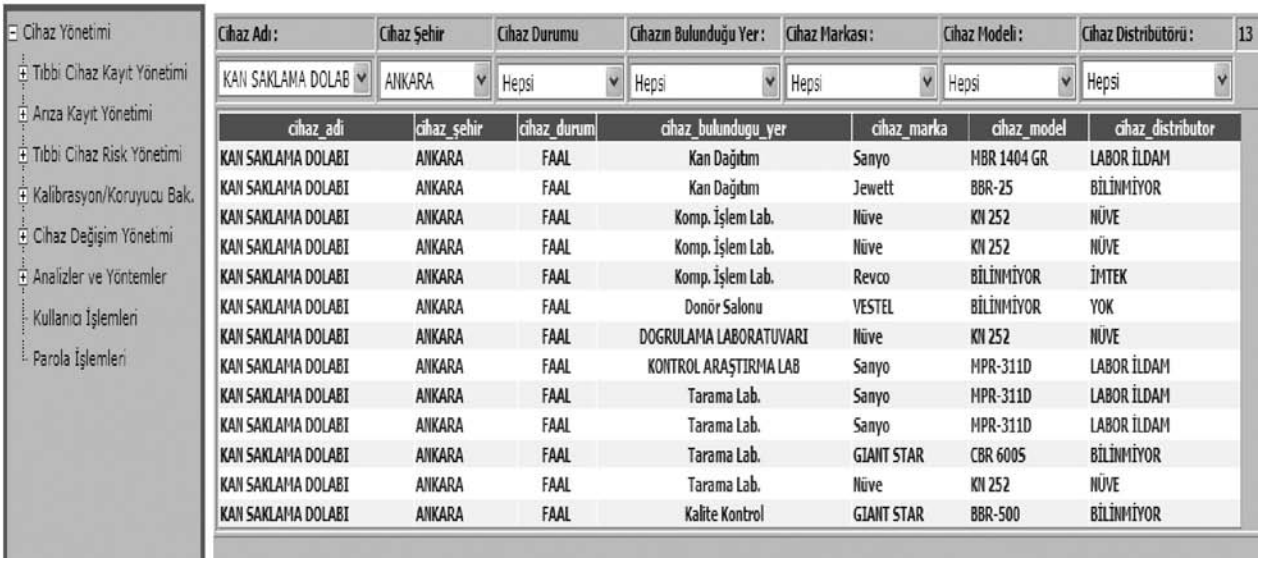


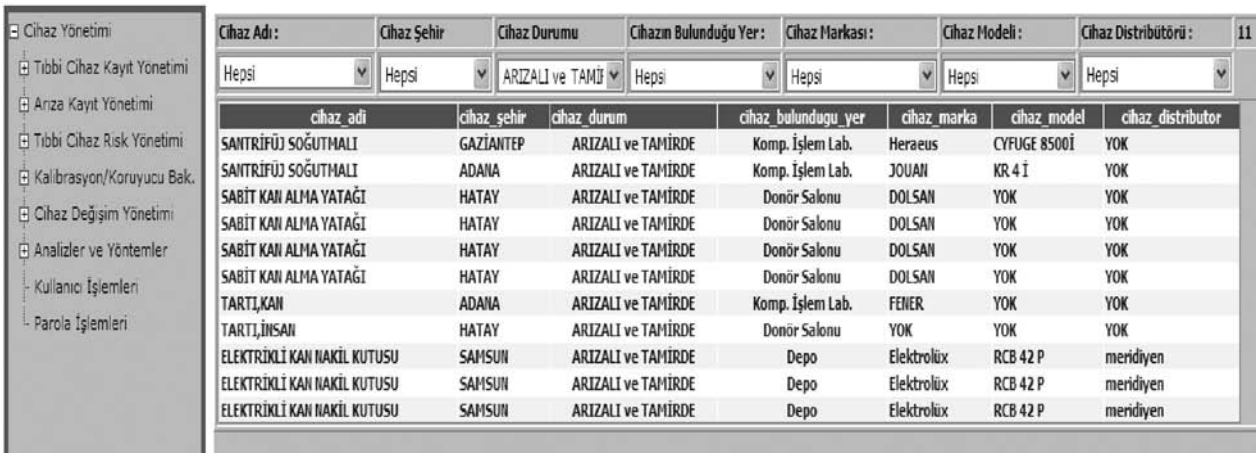
- Cihaz Yönetimi
  - Tıbbi Cihaz Kayıt Yönetimi
  - Arıza Kayıt Yönetimi
  - Tıbbi Cihaz Risk Yönetimi
  - Kalibrasyon/Koruyucu Bak.
  - Cihaz Değişim Yönetimi
  - Analizler ve Yöntemler
  - Kullanıcı İşlemleri
  - Parola İşlemleri

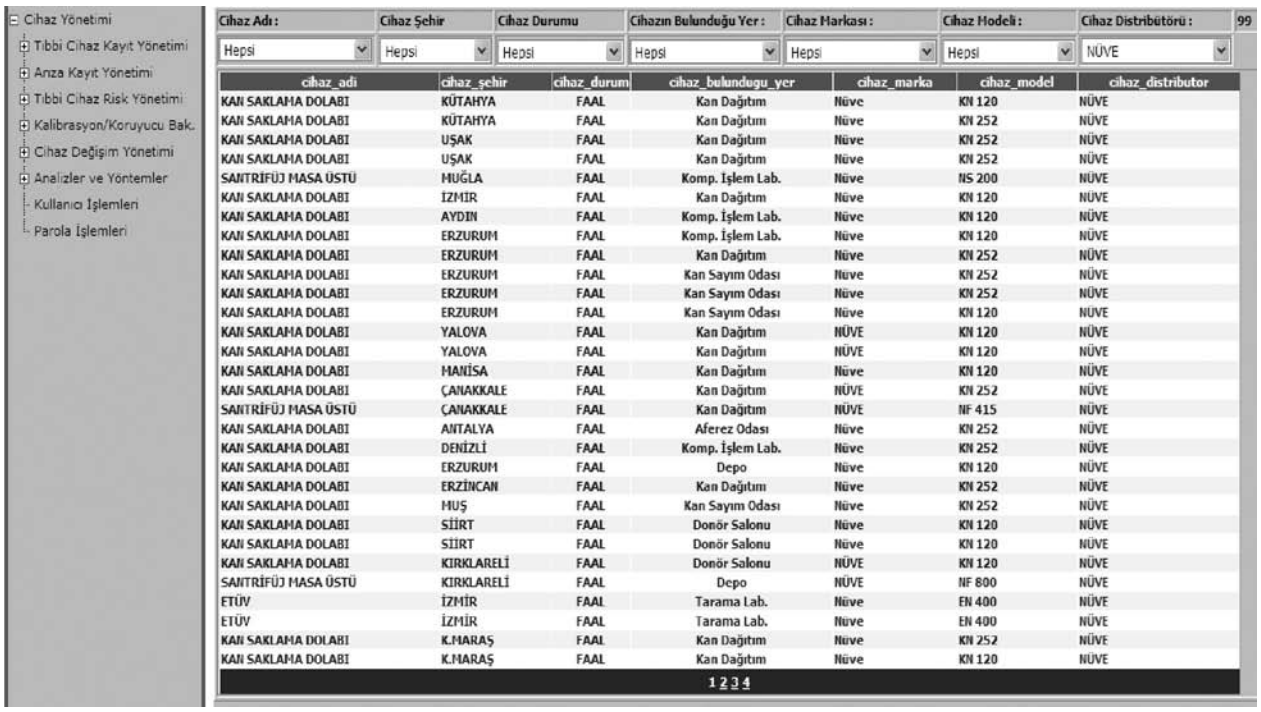
Cihaz Adı:	Cihaz Şehir	Cihaz Durumu	Cihazın Bulunduğu Yer:	Cihaz Markası:	Cihaz Modeli:	Cihaz Distribütörü:
Hepsi	ANKARA	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi

cihaz_adi	cihaz_şehir	cihaz_durum	cihaz_bulunduğu_yer	cihaz_marka	cihaz_model	cihaz_distributor
DERİN DONDORUCU	ANKARA	FAAL	Kan Dağıtım	Revco	ULT 2540-5-V	İMTEK
DERİN DONDORUCU	ANKARA	FAAL	Kan Dağıtım	Revco	ULT 2540-5-V	İMTEK
DERİN DONDORUCU	ANKARA	FAAL	Kan Dağıtım	Sanyo	MDF U72 V	LABOR İLDAM
DERİN DONDORUCU	ANKARA	FAAL	Kan Dağıtım	Sanyo	MDF U72 V	LABOR İLDAM
DERİN DONDORUCU	ANKARA	FAAL	Kan Dağıtım	Revco	ULT 2540-5-V40	İMTEK
DERİN DONDORUCU	ANKARA	FAAL	Kan Dağıtım	SANYO	MDF-U5411	LABOR İLDAM
DİSTİLE SU CİHAZI	ANKARA	FAAL	Gruplama Lab.	Sartorius	ARİUM 611DI	SARTONET
DERİN DONDORUCU	ANKARA	FAAL	Tarama Lab.	Revco	ULT 2540-5-V	İMTEK
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	Artimed	ATKOST-1	ARTI MED
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
EKSTRAKTÖR	ANKARA	FAAL	Komp. İşlem Lab.	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR	BİLİNMİYOR
AFEREZ CİHAZI	ANKARA	FAAL	Donör Salonu	Fresenius	COM.TEC	FRESENİUS
AFEREZ CİHAZI	ANKARA	FAAL	Donör Salonu	Baxter	FENWAL	ECZACIBAŞI BAXTER
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU	ANKARA	FAAL	Ekip	Elektrolüx	RCW42E	meridiyen
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU	ANKARA	FAAL	Ekip	Elektrolüx	MRT 42 P	meridiyen
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU	ANKARA	FAAL	Ekip	Elektrolüx	RCW42E	meridiyen
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU	ANKARA	FAAL	Ekip	Elektrolüx	RCB 42 P	meridiyen

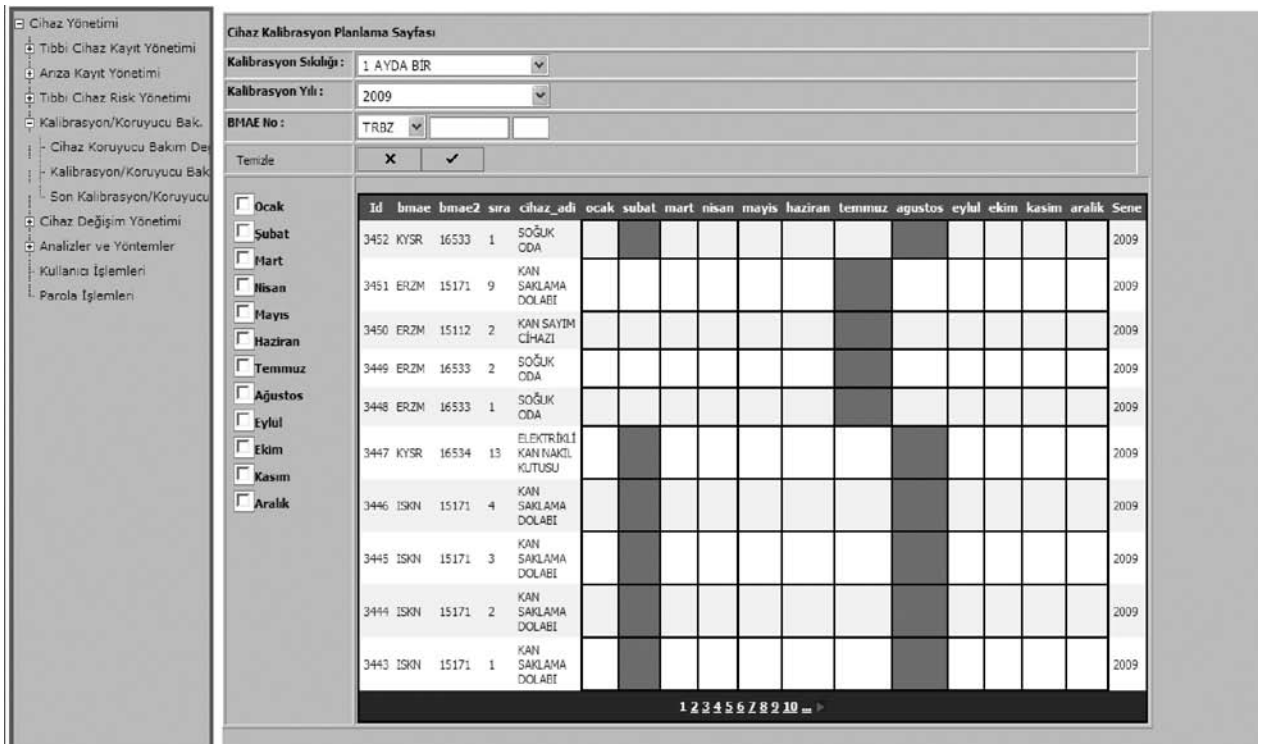
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10


Cihaz Yönetimi
Tıbbi Cihaz Kayıt Yönetimi
Arıza Kayıt Yönetimi
Tıbbi Cihaz Risk Yönetimi
Kalibrasyon/Koruyucu Bak.
Cihaz Değişim Yönetimi
Analizler ve Yöntemler
Kullanıcı İşlemleri
Parola İşlemleri
Cihaz Adı: Cihaz Şehir Cihaz Durumu Cihazın Bulunduğu Yer: Cihaz Markası: Cihaz Modeli: Cihaz Distribütörü: 13
KAN SAKLAMA DOLAB ANKARA Hepsi Hepsi Hepsi Hepsi Hepsi
cihaz_adi cihaz_şehir cihaz_durum cihaz_bulundugu_yer cihaz_marka cihaz_model cihaz_distributor
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Kan Dağıtım Sanyo MBR 1404 GR LABOR İLDAM
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Kan Dağıtım Jewett BBR-25 BİLİNMİYOR
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Komp. İşlem Lab. Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Komp. İşlem Lab. Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Komp. İşlem Lab. Revco BİLİNMİYOR İMTEK
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Donör Salonu VESTEL BİLİNMİYOR YOK
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL DOGRULAMA LABORATUVARI Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL KONTROL ARAŞTIRMA LAB Sanyo MPR-311D LABOR İLDAM
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Tarama Lab. Sanyo MPR-311D LABOR İLDAM
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Tarama Lab. Sanyo MPR-311D LABOR İLDAM
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Tarama Lab. GIANT STAR CBR 6005 BİLİNMİYOR
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Tarama Lab. Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ANKARA FAAL Kalite Kontrol GIANT STAR BBR-500 BİLİNMİYOR


Cihaz Yönetimi
Tıbbi Cihaz Kayıt Yönetimi
Arıza Kayıt Yönetimi
Tıbbi Cihaz Risk Yönetimi
Kalibrasyon/Koruyucu Bak.
Cihaz Değişim Yönetimi
Analizler ve Yöntemler
Kullanıcı İşlemleri
Parola İşlemleri
Cihaz Adı: Cihaz Şehir Cihaz Durumu Cihazın Bulunduğu Yer: Cihaz Markası: Cihaz Modeli: Cihaz Distribütörü: 11
Hepsi Hepsi ARIZALI ve TAMİ Hepsi Hepsi Hepsi Hepsi
cihaz_adi cihaz_şehir cihaz_durum cihaz_bulundugu_yer cihaz_marka cihaz_model cihaz_distributor
SANTRİFÜJ SOĞUTMALI GAZİANTEP ARIZALI ve TAMİRDE Komp. İşlem Lab. Heraeus CYFUGE 8500İ YOK
SANTRİFÜJ SOĞUTMALI ADANA ARIZALI ve TAMİRDE Komp. İşlem Lab. JOUAN KR 4 İ YOK
SABİT KAN ALMA YATAĞI HATAY ARIZALI ve TAMİRDE Donör Salonu DOLSAN YOK YOK
SABİT KAN ALMA YATAĞI HATAY ARIZALI ve TAMİRDE Donör Salonu DOLSAN YOK YOK
SABİT KAN ALMA YATAĞI HATAY ARIZALI ve TAMİRDE Donör Salonu DOLSAN YOK YOK
SABİT KAN ALMA YATAĞI HATAY ARIZALI ve TAMİRDE Donör Salonu DOLSAN YOK YOK
TARTI,KAN ADANA ARIZALI ve TAMİRDE Komp. İşlem Lab. FENER YOK YOK
TARTI,İNSAN HATAY ARIZALI ve TAMİRDE Donör Salonu YOK YOK YOK
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU SAMSUN ARIZALI ve TAMİRDE Depo Elektrolüx RCB 42 P meridiyen
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU SAMSUN ARIZALI ve TAMİRDE Depo Elektrolüx RCB 42 P meridiyen
ELEKTRİKLİ KAN NAKİL KUTUSU SAMSUN ARIZALI ve TAMİRDE Depo Elektrolüx RCB 42 P meridiyen


Cihaz Yönetimi
Tıbbi Cihaz Kayıt Yönetimi
Arıza Kayıt Yönetimi
Tıbbi Cihaz Risk Yönetimi
Kalibrasyon/Koruyucu Bak.
Cihaz Değişim Yönetimi
Analizler ve Yöntemler
Kullanıcı İşlemleri
Parola İşlemleri
Cihaz Adı: Cihaz Şehir Cihaz Durumu Cihazın Bulunduğu Yer: Cihaz Markası: Cihaz Modeli: Cihaz Distribütörü: 99
Hepsi Hepsi Hepsi Hepsi Hepsi Hepsi NÜVE
cihaz_adi cihaz_şehir cihaz_durum cihaz_bulundugu_yer cihaz_marka cihaz_model cihaz_distributor
KAN SAKLAMA DOLABI KÜTAHYA FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI KÜTAHYA FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI UŞAK FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI UŞAK FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 252 NÜVE
SANTRİFÜJ MASA ÜSTÜ MUĞLA FAAL Komp. İşlem Lab. Nüve NS 200 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI İZMİR FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI AYDIN FAAL Komp. İşlem Lab. Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ERZURUM FAAL Komp. İşlem Lab. Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ERZURUM FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ERZURUM FAAL Kan Sayım Odası Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ERZURUM FAAL Kan Sayım Odası Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ERZURUM FAAL Kan Sayım Odası Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI YALOVA FAAL Kan Dağıtım NÜVE KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI YALOVA FAAL Kan Dağıtım NÜVE KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI MANİSA FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ÇANAKKALE FAAL Kan Dağıtım NÜVE KN 252 NÜVE
SANTRİFÜJ MASA ÜSTÜ ÇANAKKALE FAAL Kan Dağıtım NÜVE NF 415 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ANTALYA FAAL Aferez Odası Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI DENİZLİ FAAL Komp. İşlem Lab. Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ERZURUM FAAL Depo Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI ERZİNCAN FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI MUŞ FAAL Kan Sayım Odası Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI SİİRT FAAL Donör Salonu Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI SİİRT FAAL Donör Salonu Nüve KN 120 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI KIRKLARELİ FAAL Donör Salonu NÜVE KN 120 NÜVE
SANTRİFÜJ MASA ÜSTÜ KIRKLARELİ FAAL Depo NÜVE NF 800 NÜVE
ETÜV İZMİR FAAL Tarama Lab. Nüve EN 400 NÜVE
ETÜV İZMİR FAAL Tarama Lab. Nüve EN 400 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI K.MARAŞ FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 252 NÜVE
KAN SAKLAMA DOLABI K.MARAŞ FAAL Kan Dağıtım Nüve KN 120 NÜVE
1 2 3 4

BAKIM VE KALİBRASYON TAKİBİ İÇİN BİLGİSAYAR YAZILIMI ÖRNEĞİ:



C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
ADNA	15305	1	KAN ÇALKALAMA VE TARTI CÄ°HAZI		■		■		■		■		■		■	2009	ADANA
ADNA	13461	1	TARTI,Ä°NSAN		■											2009	ADANA
ADNA	15304	2	TROMBOSÄ°T AJÄ°TATÖRÜ		■			■			■			■		2009	ADANA
ADNA	15304	1	TROMBOSÄ°T AJÄ°TATÖRÜ		■			■			■			■		2009	ADANA
ADNA	12059	5	ISI NEM ÖLÇER		■											2009	ADANA
ADNA	12059	4	ISI NEM ÖLÇER		■											2009	ADANA
ADNA	12059	3	ISI NEM ÖLÇER		■											2009	ADANA
ADNA	12059	2	ISI NEM ÖLÇER		■											2009	ADANA
ADNA	12059	1	ISI NEM ÖLÇER		■											2009	ADANA
ADNA	12112	2	Ä°NKÜBATÖR		■											2009	ADANA
ADNA	12112	1	Ä°NKÜBATÖR		■											2009	ADANA
ADNA	10780	2	SANTRÄ°FÜJ MASA ÜSTÜ		■											2009	ADANA
ADNA	10780	1	SANTRÄ°FÜJ MASA ÜSTU		■											2009	ADANA
ADNA	13106	5	TANSÄ°YON ALETÄ°		■											2009	ADANA
ADNA	13106	4	TANSÄ°YON ALETÄ°		■											2009	ADANA
ADNA	13106	3	TANSÄ°YON ALETÄ°		■											2009	ADANA
ADNA	13106	2	TANSÄ°YON ALETÄ°		■											2009	ADANA
ADNA	13106	1	TANSÄ°YON ALETÄ°		■											2009	ADANA
ADNA	10261	2	TARTI,KAN		■											2009	ADANA
ADNA	10261	1	TARTI,KAN		■											2009	ADANA
ADNA	15117	3	SANTRÄ°FÜJ SOÄžUTMALI		■											2009	ADANA
ADNA	15117	2	SANTRÄ°FÜJ SOÄžUTMALI		■											2009	ADANA
ADNA	15117	1	SANTRÄ°FÜJ SOÄžUTMALI		■											2009	ADANA
ADNA	15171	5	KAN SAKLAMA DOLABI												■	2009	ADANA
ADNA	15171	4	KAN SAKLAMA DOLABI												■	2009	ADANA
ADNA	15171	3	KAN SAKLAMA DOLABI												■	2009	ADANA
ADNA	15171	2	KAN SAKLAMA DOLABI												■	2009	ADANA
ADNA	15171	1	KAN SAKLAMA DOLABI												■	2009	ADANA
ADNA	15144	6	DERÄ°N DONDORUCU		■		■		■		■		■		■	2009	ADANA
ADNA	15144	5	DERÄ°N DONDORUCU		■		■		■		■		■		■	2009	ADANA
ADNA	15144	4	DERÄ°N DONDORUCU		■		■		■		■		■		■	2009	ADANA
ADNA	15144	3	DERÄ°N DONDORUCU		■		■		■		■		■		■	2009	ADANA
ADNA	15144	2	DERÄ°N DONDORUCU		■		■		■		■		■		■	2009	ADANA
ADNA	15144	1	DERÄ°N DONDORUCU		■		■		■		■		■		■	2009	ADANA
ADNA	15146	5	HEMOGLOBÄ°N CÄ°HAZI													2009	ADANA
ADNA	15144	7	DERÄ°N DONDORUCU	■						■						2009	ADANA
ADNA	15305	2	KAN ÇALKALAMA VE TARTI CÄ°HAZI	■		■		■		■		■		■		2009	ADANA
ADNA	15305	3	KAN ÇALKALAMA VE TARTI CÄ°HAZI	■		■		■		■		■		■		2009	ADANA
ADNA	15305	1	KAN ÇALKALAMA VE TARTI CÄ°HAZI	■		■		■		■		■		■		2009	ADANA
ADNA	16534	18	ELEKTRÄ°KLÄ° KAN NAKÄ°L KUTUSU													2009	ADANA
[illegible]	[illegible]	19	KAN ÇALKALAMA VE TARTI CÄ°HAZI	■		■		■		■		■		■		2009	ADANA

REFERANSLAR:

- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components (13 th edition) – Council of Europe Publishing

- TS-EN ISO 9001:2008 Kalite Yönetim Sistemleri Şartları

- ISO 15189:2007 Tıbbi Laboratuvarların Akreditasyonu Standardı

- Joint Commission International (JCI) Akreditasyonu Standartları

- Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi – 2009

- Çevre ve Orman Bakanlığı tarafından 22/07/2005 tarih ve 25883 sayılı kanun ile yürürlüğe konulan Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği

OLAY / HATA YÖNETİMİ

Hem. Nilay VURGUN DİKİCİ, Zülal AKALIN, Duygu OĞAN, Dr. Armağan AKSOY

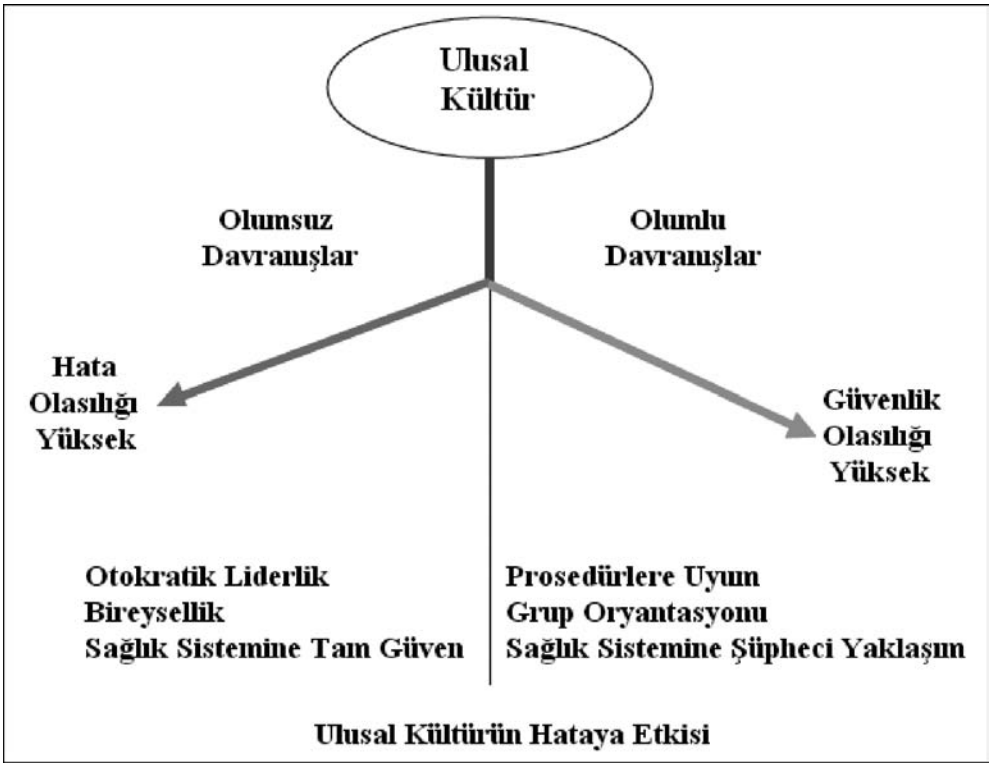
Sağlık sektöründe **Hata ve Olay Yönetimi,** kalite yönetiminin göz ardı edilmemesi gereken önemli konularındandır. Kalite çalışmaları, temelde **sıfır hata**ya ulaşmaya, ilk defasında ve her defasında doğru uygulama yapılmasının sağlanmasına odaklanmıştır. Fakat hem hizmet, hem de üretim sektöründe, zaman zaman hataların yaşandığını görebilmekteyiz. Çünkü hepimizin bildiği gibi, insan faktörünün olduğu her alanda hata yapılması ne yazık ki olasılık dâhilindedir. Insitute of Medicine, 'To Err Is Human' raporuna göre tıbbi hatalar sonucunda Amerika'da her yıl **44.000–98.000** kişi ölmektedir.

Bu noktada **Hata Yönetimi** konusu gündeme gelmektedir. **İstenmeyen Olay** (sentinel event) ise yüksek risk ve problem eğilimi olan, ölüme sebebiyet verebilecek olayları kapsamaktadır. Her hata ölüme sebebiyet vermeyebilir, ama her istenmeyen olay ölüme sebebiyet verebilecek derecede ciddiyet içerir.

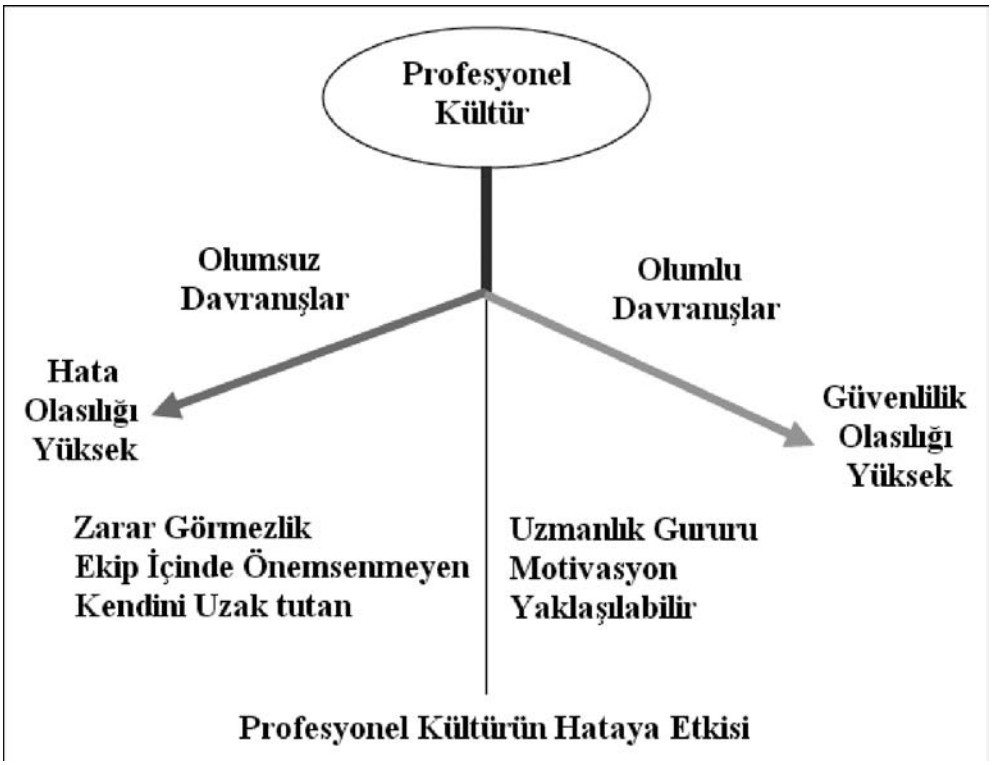
Tıbbi hatalar, sağlık sisteminin doğrudan bir kalite göstergesidir ve bu sebepledir ki hataların azaltılması için ölçüm yapılmalı, ölçümler sonrasında da iyileştirme çalışmaları planlanarak uygulanmalıdır. Yapılan araştırmalar, tıbbi hatanın yanında neredeyse hata (near-miss) kavramının da oldukça önemli olduğunu, 300 benzer neredeyse hatanın bir hataya yol açtığını göstermektedir.

Kan bağışı ve transfüzyon hatalarına baktığımızda da benzer bir durumla karşılaşmaktayız. Büyük bir hata öncesinde, yaşanan neredeyse hatalar aslında yaşanacak olaya işaret etmiş, diğer bir deyişle "hata geliyorum demiştir". Önemli olan bunu fark etmeyi, ortaya çıkarmayı sağlayacak alt yapının, yani hasta güvenliği kültürünün benimsenmesi ve hemen her gün yaşanan hataların görmezden gelinmemesidir.

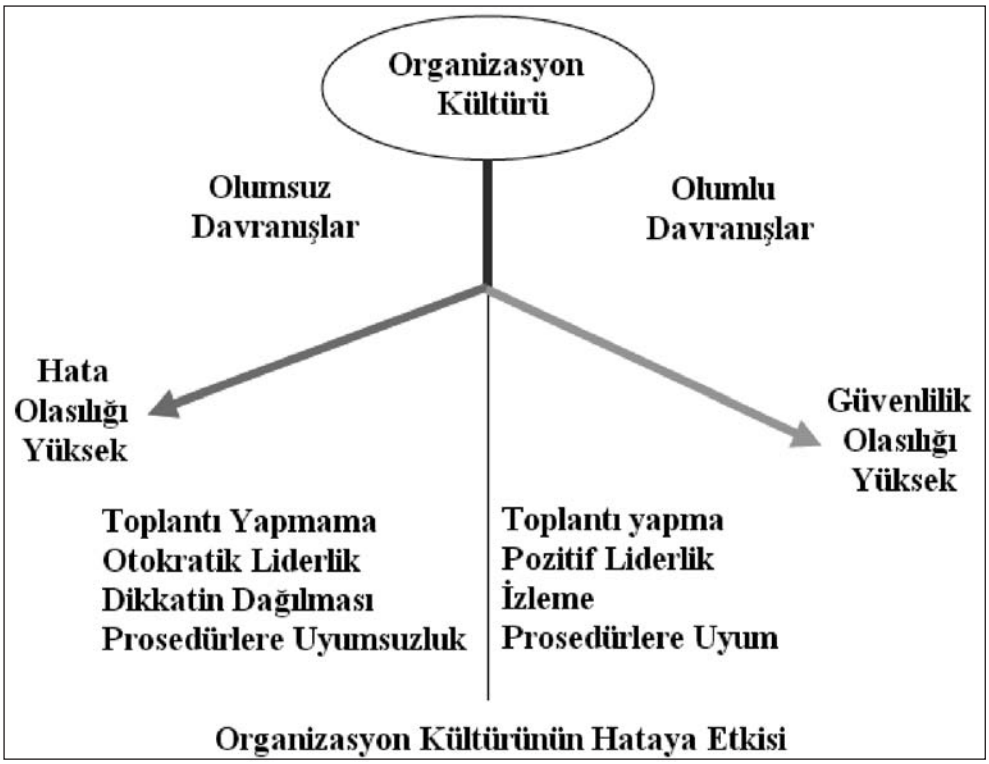
Hasta güvenliği kültürünün oluşmasında ulusal, profesyonel ve organizasyonel kültür etkilidir.



Ulusal Kültürün Hataya Etkisi



Profesyonel Kültürün Hataya Etkisi



Organizasyon Kültürünün Hataya Etkisi

Hata ve Olay Yönetimi sürecinde asıl hedef hataları önlemektir. Bu koşulun mümkün olmadığı veya uygulanabilir olmadığı durumlarda, hedef mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde hatayı bulmak ve etkisini en aza indirmek, tekrarını önlemektir. Hata yönetimi süreci;

- Risk odaklı olmalıdır.
- Veri analizi mümkün olduğunca otomatikleştirilmelidir.
- Süreci geliştirmek için, hata bilgilerinden yararlanılmalıdır.
- Hatalar genelde kusurlu, bozuk süreçlerden kaynaklandığı için bu süreçler değiştirilmelidir.

Hata önleme, sistemdeki büyük riskleri bulmakla başlamalıdır. Önemli risklerin tanımlanmış olması, takımın en fazla etkiyi yapacak hataların ne olduğunu görmesini sağlar. Daha sonra bu riskleri önlemek için stratejiler geliştirilebilir. Hata önlemedeki ana adımlar şu şekildedir:

Yukarıda da vurgulandığı gibi, **Hata ve Olay Yönetimi Sistemi**nin bir kuruma kazandırılabilmesi için, öncelikle hasta güvenliği kültürünün oluşturulması gerekmektedir.

Türkiye'de kalite bilincinin yaygınlaşması, hasta güvenliği kültürünün gelişmesine de destek sağlamaktadır. Bir sağlık kuruluşu, **Hata ve Olay Yönetimi Sistemi**ni destekleyen bir kültür oluşturmak istiyorsa;

- Hata, kurumdaki her ilgili çalışan tarafından raporlanabilmeli, güven ortamı yaratılmalıdır.
- Raporda uygunsuzluğa sebep olan kişinin ismi geçmemelidir. Çünkü odakta, sebep olan kişi değil, hata / olay vardır.
- Hata / olay bildirimi sonrasında, cezalandırıcı olmayan bir raporlama sistemi oluşturulmalıdır.
- Risk azaltma stratejileri geliştirmelidir.
- Süreçler ve ekipmanlar standardize edilmelidir.
- Etkili bir iletişim sağlanmalıdır.
- Yeterli ve etkili personel alımı yapıldığından emin olunmalıdır.
- Tüm çalışanlara 'ekip çalışması eğitimi' verilmelidir. Ayrıca, hata bildirim kültürünün gelişmesi için, yeterli sayıda ve düzenli aralıklarla eğitimler verilmesi gerekmektedir. Sadece kurum çalışanlarına eğitim vermek yeterli değildir. Yöneticiler de eğitimlere dâhil edilmelidir. Yöneticilerin desteğini almadan yapılan bütün iyi niyetli çalışmalar zamanla birbirini şikâyet etme, suçluyu bulma ve cezalandırma süreçlerine dönüşecektir. Yöneticilerin dâhil edilmediği bir **Hata / Olay Bildirim Sistemi** düşünülemez. Kurum güvenlik kültürünün oluşabilmesinde pasif etken gibi görülen hasta ve hasta yakınları takımın bir parçası oldukları ve daha fazla kalite talep etmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Hataların raporlanması, değerlendirilmesi ve düzeltici faaliyetleri içine alan bir sistem çalışanların görüşleri alınarak oluşturulmalıdır. Hataların raporlanması, raporların toplanması ve değerlendirilmesinde gizlilik ilkesine özen gösterilmelidir. Hataların önlenmesi veya düzeltilmesi için üst yönetimle paylaşım sonrası cezalandırıcı olmayan yaptırımlar uygulanmalıdır. Şu unutulmamalıdır ki, herkes hata yapabilir.

Hata / Olay Bildirimi konusunu genel itibariyle irdeledikten sonra, Kızılay Kan Hizmetleri Faaliyet Alanı kapsamında hayata geçirilen **Hata / Olay Bildirim Sistemi** çalışmamıza ait sonuçları sunmak istiyoruz.

Türk Kızılayı Kan Hizmetleri Faaliyet Alanı Kalite Koordinatörlüğü;

- ISO 9001:2008 Kalite Yönetim Sistemi
- Joınt Commıssıon Internatıonal (JCI) Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonu
- ISO 15189:2007 Tıbbi Laboratuvarlarda Kalite ve Yeterlilik İçin Özel Gereklilikler akreditasyonu standartlarını kuruma kazandırma ve devamlılığını sağlama kapsamında faaliyet göstermektedir.

Yukarıdaki 3 standardın da içerdiği gereklilikler kuruma güvenirliği ve güvenliği artırıcı yönde fayda sağlamakta, uygunsuzluk durumunda yapılması gereken faaliyetleri tanımlamaktadır. Bu amaçla, daha önce vurgulanan ve hasta güvenliği kültürünün oluşması için gereken tüm gereklilikler yerine getirilmiş, Joint Commission International (JCI) Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonu ve ISO 15189:2007 Tıbbi Laboratuvar Kalite ve Yeterlilik İçin Özel Gereklilikler standardı ile uyumlu "Kalite İndikatörleri" belirlenmiştir.

ÖLÇÜLECEK FAALİYETLER DEĞERLER	2008 YILI HEDEFLERİ	2008 YILI HEDEFLERİNİN GERÇEKLEŞME DURUMU	2009 YILI HEDEFLERİ
Kan Bağışçısı Memnuniyet Oranı	%95 memnuniyet oranına ulaşmak	%98 memnuniyet oranına ulaşıldı (Merkez) %97 memnuniyet oranına ulaşıldı (Ekip)	%99 memnuniyet oranına ulaşmak
Kurumsal Kan Bağışçısı Memnuniyet Oranı	%95 memnuniyet oranına ulaşmak	%92,7 memnuniyet oranına ulaşıldı.	%95 memnuniyet oranına ulaşmak
Anlaşmalı Sağlık Kuruluşu Memnuniyet Oranı	%95 memnuniyet oranına ulaşmak	%88 memnuniyet oranına ulaşıldı.	%95 memnuniyet oranına ulaşmak
İV Girişim Sonrası Gelişen Komplikasyon Oranı	%0,1 IV Girişim Komplikasyon Oranına ulaşmak.	Yaklaşık olarak % 0,1 oranında gerçekleşti.	%0,05 IV Girişim Komplikasyon Oranına ulaşmak.
Kan Bağışçısı Sorgulama Formu'nun Eksik Doldurulma Oranı	%0 **Kan Bağışçısı Sorgulama Formu**'nun Eksik Doldurulma Oranına ulaşmak.	Ayrıntı, **Süreç Performansı Ölçüm Yazılımı**nda belirtilmektedir. Tespit edilen uygunsuzluk kapsamında iyileştirme başlatıldı.	%0 Kan Bağışçısı Sorgulama Formu'nun Eksik Doldurulma Oranına ulaşmak.
Şiddetli Kan Bağışçısı Reaksiyon Oranı	%0,01 Şiddetli Kan Bağışçısı Reaksiyon Oranına ulaşmak.	%0,002 oranında gerçekleşti.	%0,001 Şiddetli Kan Bağışçısı Reaksiyon Oranına ulaşmak.
Düşme ve Yaralanma Oranı	%0 Düşme ve Yaralanma Oranına ulaşmak.	Bu konuda bildirim olmadı. Sonuç % 0	%0 Düşme ve Yaralanma Oranına ulaşmak.
Kan İle Korunmasız Temas Oranı	%0 Kan İle Korunmasız Temas Oranına ulaşmak.	%0.6 oranında görüldü. Tespit edilen uygunsuzluk kapsamında önlem alındı.	%0 Kan İle Korunmasız Temas Oranına ulaşmak.
Etiketleme Hata Oranı	%0 Etiketleme Hata Oranına ulaşmak.	%0,001 Grup Tipleme Hata Oranına ulaşıldı. Tespit edilen uygunsuzluk kapsamında iyileştirme başlatıldı.	%0 Etiketleme Hata Oranına ulaşmak.
Grup Tipleme Hata Oranı	% 0 Grup Tipleme Hata Oranına ulaşmak.	% 0,001 Grup Tipleme Hata Oranına ulaşıldı. Tespit edilen uygunsuzluk kapsamında iyileştirme başlatıldı.	% 0 Grup Tipleme Hata Oranına ulaşmak.
Ön Grup Tipleme Hata Oranı	------	% 0,7 Ön Grup Tipleme Hata Oranına ulaşıldı. Tespit edilen uygunsuzluk kapsamında iyileştirme başlatıldı.	% 0,3 Ön Grup Tipleme Hata Oranına ulaşmak.

ÖLÇÜLECEK FAALİYETLER DEĞERLER	2008 YILI HEDEFLERİ	2008 YILI HEDEFLERİNİN GERÇEKLEŞME DURUMU	2009 YILI HEDEFLERİ
Miadı geçen kan bileşeni oranı	%0 Miadı geçen kan bileşeni oranına ulaşmak.	TDP: % 0,08 ES: % 0,4 TS: % 27 miyad imhası oldu.	Aşağıda belirtilen AABB ortalamalarının üzerine çıkmamak. TS için %25 ES için %5 TDP için %5
İmha Edilen Kan-Kan Bileşeni Oranı	Test pozitiflikleri, kalite kontrol için ayrılan bileşenler ve diğer sebepler düşünülerek, yıl içinde en fazla, % 5 ES % 10 TDP % 20 TS'nin imhasının gerçekleşmesi.	TDP: % 19 ES: % 3,48 TS: % 36,31	Test pozitiflikleri, kalite kontrol için ayrılan bileşenler ve diğer sebepler düşünülerek, yıl içinde en fazla, % 2 ES % 10 TDP % 20 TS'nin imhasının gerçekleşmesi.

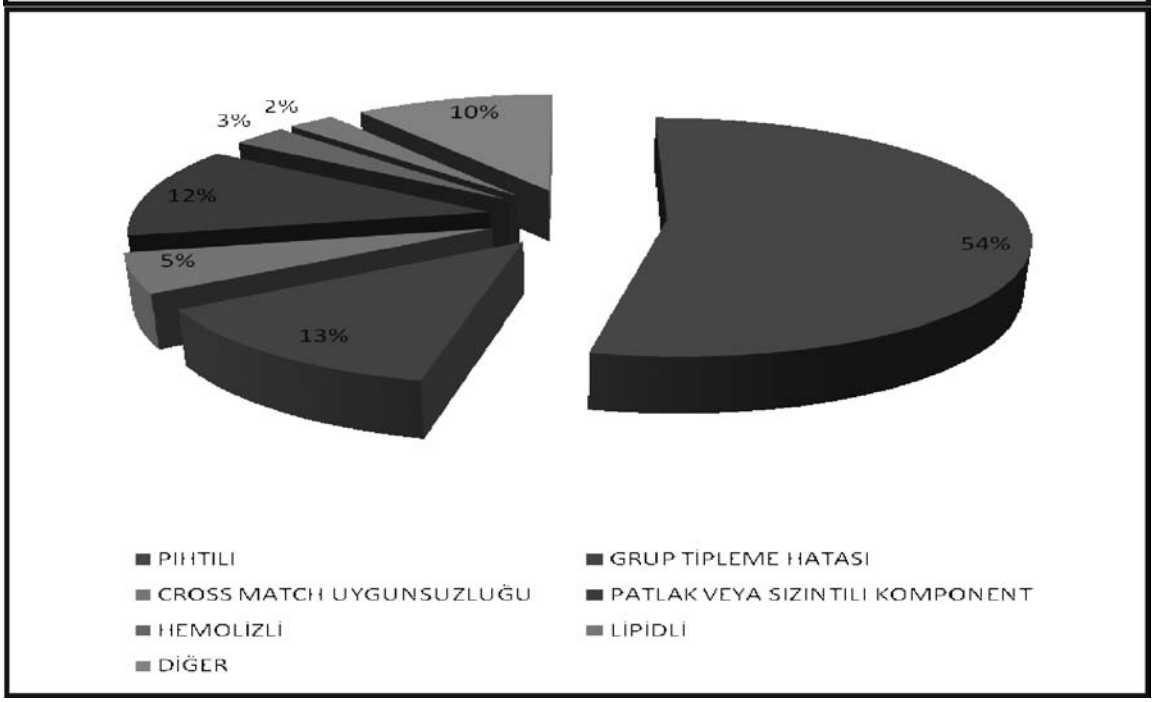
Kalite indikatörlerine yönelik veriler, **İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi** ve **Hata / Olay Bildirim Sistemi** ile sağlanmıştır.

İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi Nisan 2005'de kurulmuş, personelden, aniden gelişen ve ölüme sebebiyet verebilecek istenmeyen bir olayla karşılaştıklarında **İstenmeyen Olay Bildirim Formu** ile bildirimde bulunmaları istenmiştir. İlk veriler toplanmaya başlandığında, çalışan yaptığı hatayı bildirip bildirmemekte kararsız kalmış ve çoğu kez bildirmemiştir. Fakat zaman geçtikçe ve bildirilen hatalar sonrasında iyileştirmenin gerçekleştiğini gördükçe bu sisteme sahip çıkılmıştır.

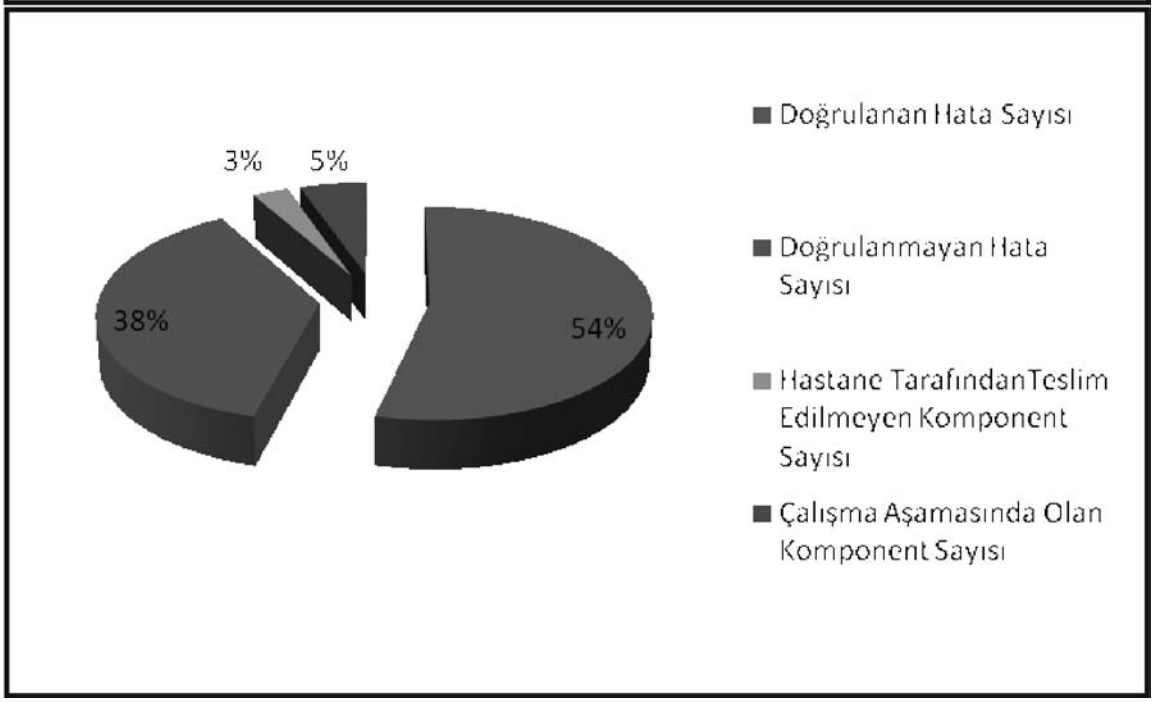
Kan bileşeni sağladığımız hastanelere yönelik hata yapabileceğimiz ihtimali de göz önünde bulundurularak, hastaneleri de kapsayan **Hata / Olay Bildirim Sistemi** ise Ocak 2007'de kurulmuştur.

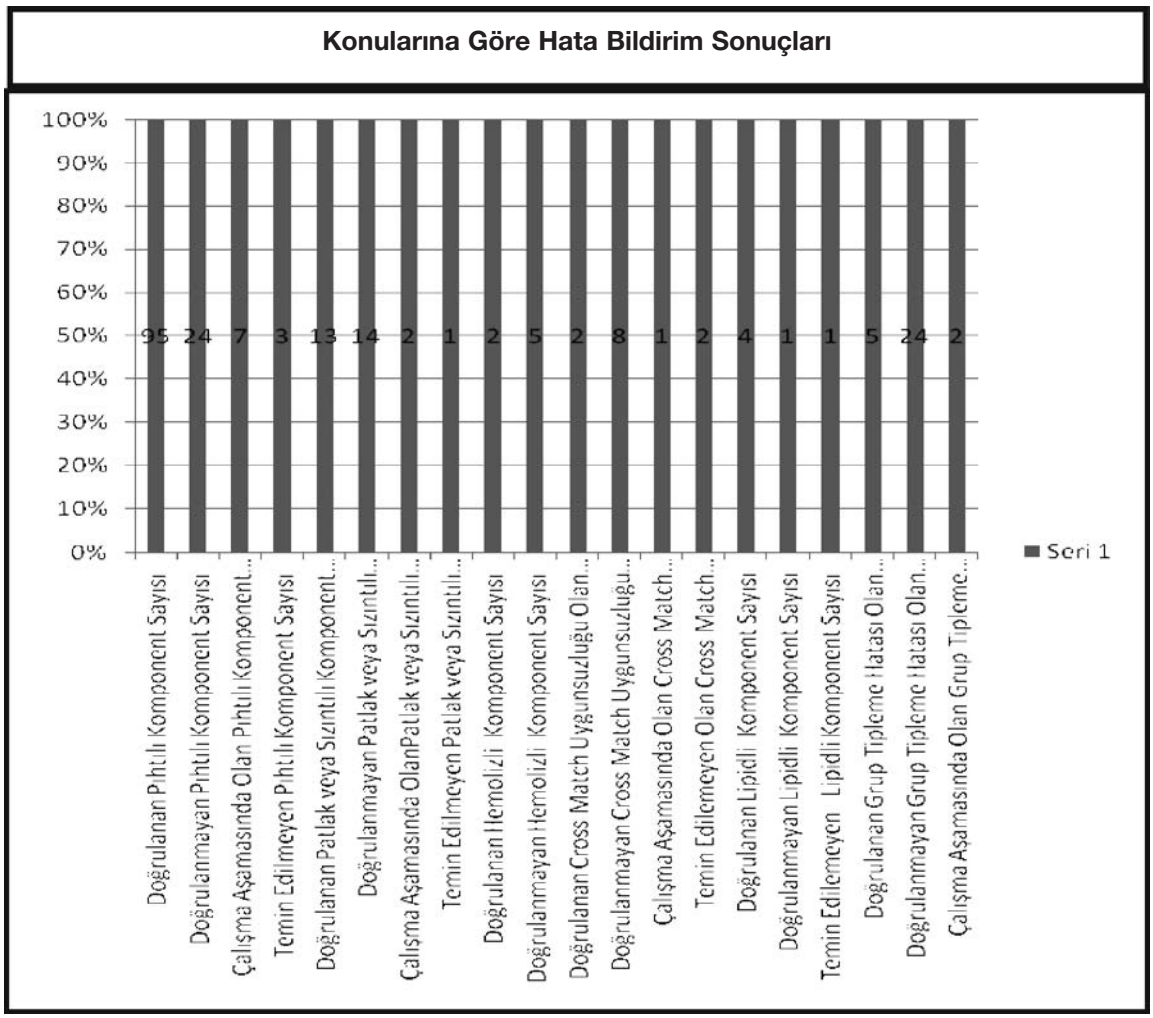
Hata / Olay Bildirim Sistemi kapsamında, kalite uzmanları tarafından, protokol yapılan tüm hastanelere süreç anlatılmış, **Ocak-Ağustos 2009** ayları arasında, aşağıdaki grafiklerde belirtildiği şekilde, Türkiye genelinde **93** hastaneden toplam 216 hata bildiriminde bulunulmuştur.

Hastaneler Tarafından Bildirilmiş Konulara Göre Hata Bildirim Yüzdeleri



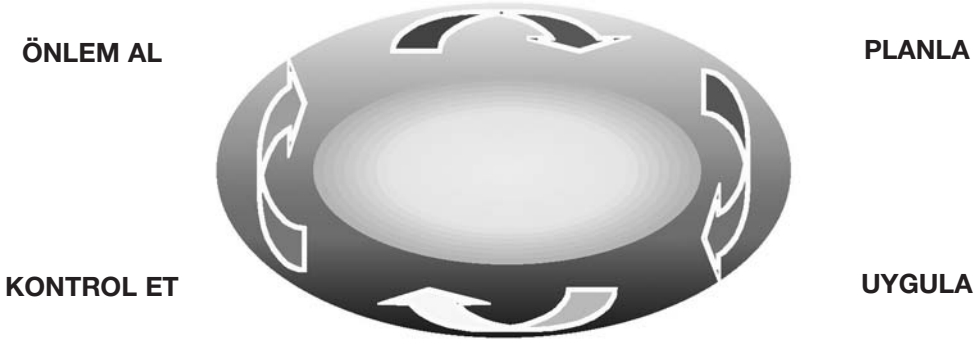
Hastaneler Tarafından Bildirilmiş Olan Hata Bildirim Sonuç Yüzdeleri





SÜREKLİ PERFORMANS İYİLEŞTİRME

Kalite çalışmalarının hataya bakış şekli, hatayı tespit ettikten sonra en kısa sürede düzeltmek, ardından sebep/sebeplerini tespit etmek, hatanın bir kez daha tekrar etmesini önlemek için düzeltici faaliyeti uygulamaya geçirmek ve böylelikle sürekli iyileştirmeyi sağlamaktır. Sürekli iyileştirme PUKÖ Döngüsü (Planla, Uygula, Kontrol Et, Önlem Al) esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

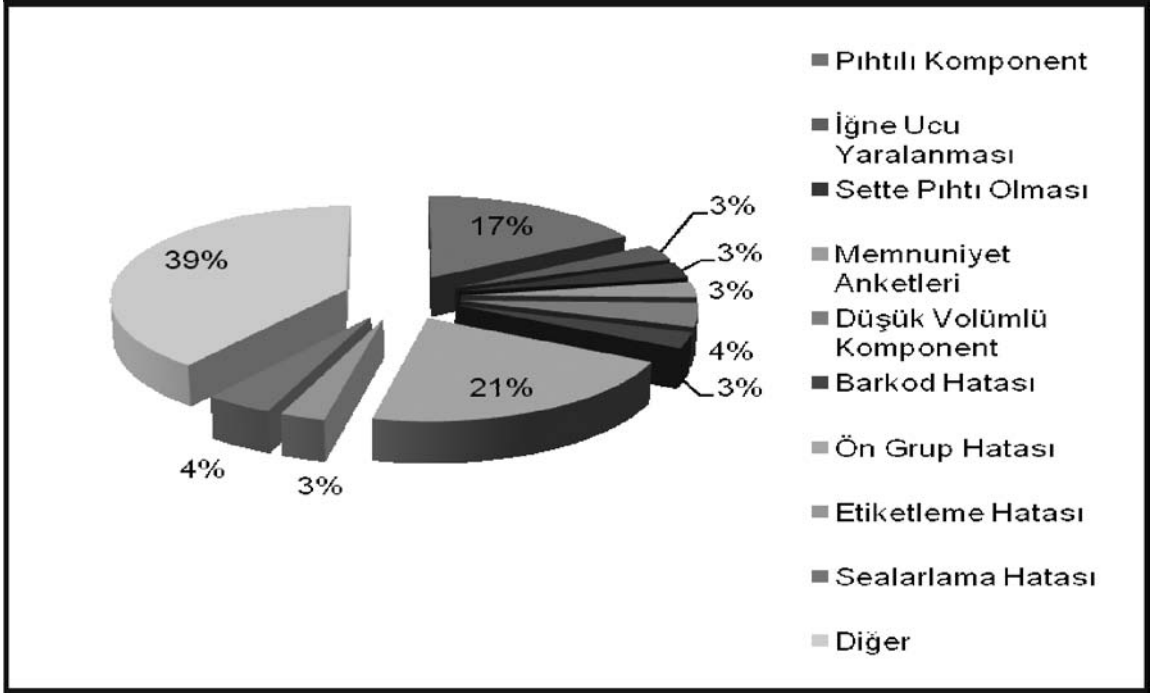


Kalite Yönetim Sisteminin temel amacı olan sürekli iyileştirme çalışmaları, "Süreç Performansı Ölçüm Sistemi" ile izlenmekte ve kurum çapında yaygınlaştırılmaktadır. Hem **Hata / Olay Bildirim Sistemi** hem de **İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi** ile bildirilen hata ve olaylara yönelik performans iyileştirme çalışmaları başlatılmıştır.

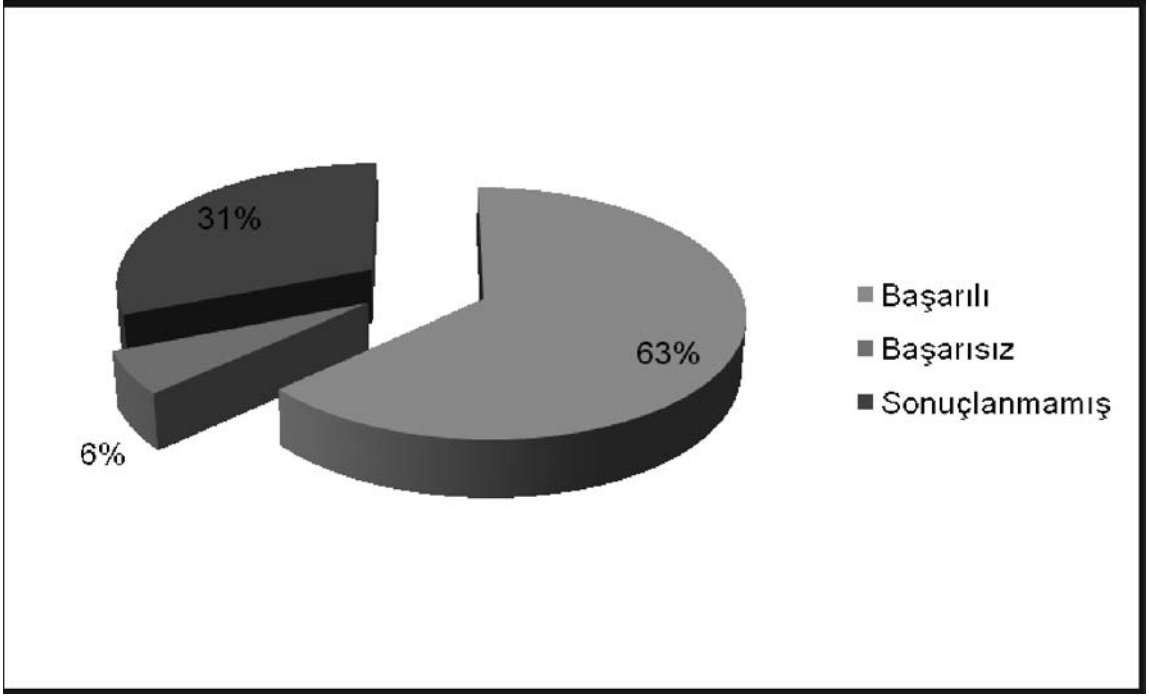
93 hastane tarafından **Hata Bildirim Formu** bildirilen ve doğrulanan % 54'lük dilimde yer alan hatalar hakkında ve

personel tarafından **İstenmeyen Olay Bildirim Formu** ile bildirilen konularda ilgili kalite indikatörünün hedef değerinin dışına çıkan sonuçlarla karşılaşıldığında, **"Süreç Performansı Ölçüm Yazılımı"** üzerinden performans iyileştirme çalışması başlatılmıştır.

Performans İyileştirme Çalışması Başlatma Konuları ve Yüzdeleri



Performans İyileştirme Çalışması Sonuçları



Performans iyileştirme aşamasında hata;

- Eğitim eksikliğinden kaynaklandığında, personele yönelik eğitim tekrarı yapılmıştır.
- Personelin oryantasyon süresinin kısa olmasından kaynaklandığında, oryantasyon süresi uzatılmıştır.
- Tıbbı cihaz eksikliğinden kaynaklandığında, yeni tıbbi cihaz alımı yapılmıştır ve alım yapılmaya devam edilmektedir.
- Tıbbi cihazın kalibrasyon ve bakımının aksamasından kaynaklandığında, tıbbi cihaz kalibrasyon ve bakımının daha titizlikle yapılması sağlanmıştır.
- Personel sayısındaki eksiklikten kaynaklandığında, personel sayısı arttırılmıştır.

Doğrulanmayan % 38 hata için ise ilgili hastaneler ile irtibata geçilerek iyileştirme yapmaları sağlanmış ve iyileştirme amaçlı olarak, bazı hastanelerden gelen talep üzerine kanın klinik kullanımı hakkında eğitim verilmiştir.

Sonuç olarak, **Hata / Olay Bildirim Sistemi** ile **İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi** çalışmalarımız, hem kurumumuzun hem de kan bileşeni sağladığımız hastanelerin kendilerini sürekli iyileştirmesini sağlamıştır.

KAYNAKÇA

- Joint Commission International (JCI) Medical Laboratory Accreditations Standards, 2003.
- Joint Commission Resources 2005–2006 Compliance Assessment Checklist for Laboratories.
- Joint Commission Resources 2005–2006 Accreditation Process Guide for Laboratories.
- ISO 15189:2007 Medical Laboratories - Particular requirements for quality and competence.
- ISO 9001:2008 Kalite Yönetim Sistemi Standardı.
- Institute of Medicine, To err is human, Building a safer health system, National Academies Press, Washington, DC (2000).
- Best Practices of Defect Prevention, Latha Rajesh.
- The Origins of Accidents, 1926, Herbert Heinrich.
- Error Management as Organisational Strategy, University of Texas Aerospace Crew Research Project Austin, Texas USA, Robert L. Helmreich.

TRANSFÜZYON VE VİRAL ENFEKSİYONLAR
VİRAL ENFEKSİYONLARDA ALGORİTMALAR

Uzm. Dr. A. Esra KARAKOÇ

Kan Transfüzyonu ve Viral Enfeksiyonlar

Arta Kalan Risk

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV-1/2), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit B virüsü (HBV)'nün kan ve kan bileşenleri ile bulaşı tüm dünyada son on yılda önemli oranda azalmıştır. Bunu sağlayan etkenler duyarlı testler ve test yöntemlerinin geliştirilmesi, uluslararası kuruluşlarca onay alması, bunların birçok ülkede hiçbir sağlık alanında benzeri olmayan şekilde en küçük riski önlemek üzere uygulamaya konması, uygulamaların yasal zorunlulukların önünde gitmesi ve konu ile ilgili yapılan çeşitli araştırmalarla gelişmelerin sürdürülmesidir. Viral antikorlar, antijenler ve nükleik asitlerin araştırılmasında kullanılan ileri yöntemlerin sağladığı transfüzyonla bulaşan viral enfeksiyon oranlarındaki düşüşe rağmen riskin sıfır olduğunu söylemek mümkün değildir. Arta kalan risk, uygulanan mikrobiyolojik tarama testlerine rağmen halen kan veya kan bileşeninin transfüzyonu ile ortaya çıkabilecek enfeksiyon riskini ifade eder. Arta kalan risk, enfeksiyonun toplumdaki ve düzenli bağışçılardaki prevalansına, kullanılan yöntemlerin ve testlerin pencere dönemini yakalamada gösterdikleri duyarlılığa bağlıdır.

Arta Kalan Riskin Sebepleri

HIV, HCV ve HBV bulaşında arta kalan riskin sebepleri; enfeksiyon göstergelerinin tespit edilemediği pencere dönemi bağışları, immünovaryant viral suşları taşıyan kan bağışçıları, çeşitli sebeplere bağlı olarak antikor yanıtının meydana gelmediği persistan antikor negatif (immünsessiz) taşıyıcılar, laboratuvar hataları ve HBV'de geç enfeksiyon döneminde meydana gelebilen bulaş ihtimalidir. HIV ve HCV bulaşındaki en önemli risk pencere dönemi bağışlarıdır. HBV'de risk, virüsün çoğalma hızı ve buna bağlı virüsü tespit etmede kullanılan testlerin yetersiz kalmasından dolayı her zaman diğer iki virüsten daha yüksek tespit edilmiştir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu orta ve yüksek endemisiteye sahip ülkelerde hem pencere dönemi hem de geç enfeksiyon dönemi ve okkult HBV'nin bulaş riski oluşturduğu gösterilmiştir.

Testlerin Seçilmesi

Kanın viral güvenliğinin sağlanması transfüzyon tıbbı yönünden önemli önceliklerden biridir. Ancak viral güvenliği sağlamanın tek bir yöntemi olmadığı gibi riski sıfıra indirmek de mümkün değildir. Ülkelerin kan bağışlarında uyguladığı testler farklılıklar göstermektedir (Tablo 1). Gelişmiş ülkeler hiçbir sağlık uygulamasında benzeri olmayan maliyet etkinlik oranları ile bazı testleri uygulamaya sokmuş durumdadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise yöntemlerin özellikleri, lokal epidemiyolojik veriler, tarama laboratuvarlarının kapasitesi, kanın taranmasına ayrılan bütçe ve sağlık alanındaki öncelikler dikkate alınarak en iyi tarama stratejileri oluşturulmalı ve risk takibi ile birlikte maliyet etkinlik çalışmaları yapılarak yeni stratejiler geliştirilmelidir.

TABLO 1. KAN BAĞIŞÇILARININ VİRAL TARANMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER
Serolojik tarama (SS)
SS + havuzlanan örneklerde (minipool) nükleik asit amplifikasyon (NAT*) testleri
SS + minipool (MP) NAT-p24 (HIV için)
SS + tek örnekte (ID) NAT-p24
SS + ID NAT-p24 / anti-HBc

*HIV-1, HCV, HBV için

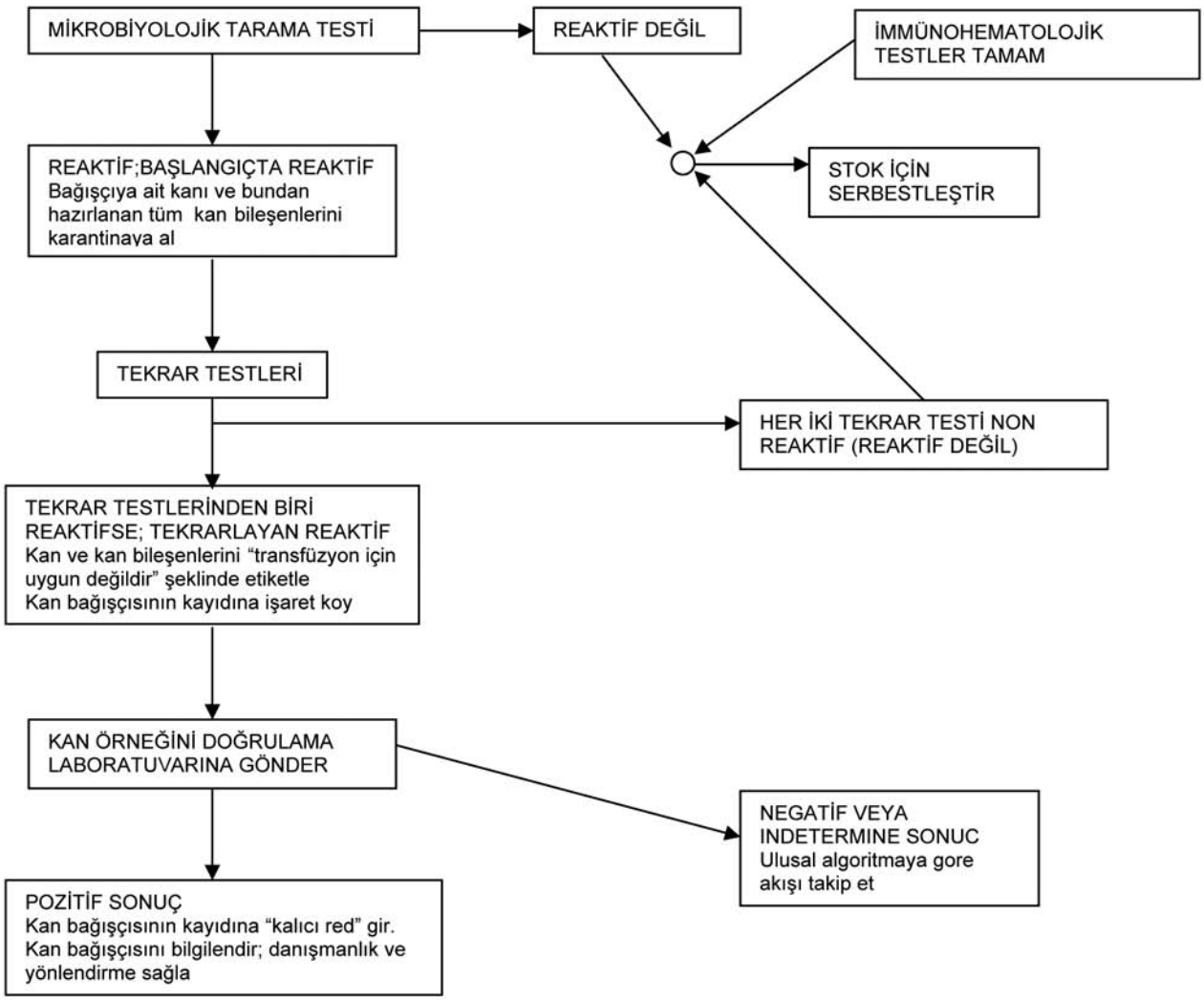
Ülkemizde Uygulanan Mikrobiyolojik Tarama Testleri

Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği'ne göre ülkemizde bağış kanlarında uygulanması zorunlu viral tarama testleri HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV 1/2'dir. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi'ne göre mikrobiyolojik tarama testlerinin çalışılmasında Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış test kitleri kullanılmalı, testler üreticinin talimatlarına göre çalışılmalıdır. Uluslararası standartlara göre bunların aynı zamanda kan bağışı ve kan bağışçısı taraması yönünden uygunluğu üretici tarafından beyan edilmiş ve onaylanmış kuruluşlarca geçerliliği onaylanmış, belgelenmiş olmalıdır.

Tarama Testlerinde Tekrarlayan Reaktiviteye Bakılması

Tam kan ve kan bileşenlerinin bağışçılarının serolojik taramasında HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV 1/2 viral göstergeleri ELISA yöntemi ile araştırılır. HBsAg'nin taranmasında kullanılan kitlerin duyarlılığı 0.5 ng/ml'nin altındadır. HIV 1/2 antikorlarını araştıran kitler HIV subtip O duyarlılığına sahip olmalıdır. İlk test sonucu non-reaktifse (reaktif değilse), ünitenin aranan gösterge yönünden negatif olduğu kabul edilir; ünite transfüzyon için veya bileşenlere ayrılmak için kullanılabilir. İlk test sonucu reaktifse ünitenin aranan gösterge yönünden başlangıçta reaktif olduğu kabul edilir. Bağışçı kan örneği, ilk test için kullanılan test kiti ile iki ayrı kuyuda tekrar test edilir. Tekrar testlerinin her ikisi de non-reaktifse (reaktif değilse), ünitenin aranan gösterge yönünden negatif olduğu kabul edilir; ancak ünite transfüzyon için veya bileşenlere ayrılmak için kullanılmaz bağışçı tekrar kan bağışında bulunabilir. Tekrar testlerinin her ikisi veya en az birisi reaktif ise, sonuç tekrarlayan reaktif olarak kabul edilir; ünite transfüzyon veya bileşenlere ayrılmak için kullanılamaz; kan bağışçısı geçici red kapsamına alınır; ancak bağışçının bilgilendirilmesinden önce tekrarlayan reaktif sonucun viral enfeksiyonu gösteren yöntemler kullanılarak doğrulanması gerekir. Doğrulanmış viral enfeksiyon tespit edilen kan bağışçıları kalıcı red kapsamına alınır (Şekil 1). HBsAg ELISA testinin doğrulanmasında üreticinin önerilerine göre nötralizasyon testi kullanılmalıdır. Nötralizasyon testi ile doğrulanmayan HBsAg ELISA sonucu elde edildiğinde kan bağışçısının HBV enfeksiyonu yönünden tekrar değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

ŞEKİL 1. KAN BAĞIŞÇISINDA UYGULANAN ZORUNLU MİKROBİYOLOJİK TARAMA TESTLERİ İÇİN İNGİLTERE KAN TRANSFÜZYON MERKEZLERİNİN ALGORİTMASI



Testlerin Özellikleri

Transfüzyon riskini azaltmak üzere serolojik taramada kullanılan test kitlerinin duyarlılıkları yıllar içerisinde artırılmakta ve performansları geliştirilmektedir. ELISA testlerinde "jenerasyon" olarak tanımlanan değişiklikler meydana gelmektedir. Birinci jenerasyon, HIV-1 virüsüne ait lizatları içeren HIV antikor tarama testlerinden sonra virüse ait doğal proteinler yerine rekombinant ve sentetik peptid antijenlerin kullanıldığı ikinci jenerasyon testler ve ardından class spesifik antikor yakalama ve antijen sandviç üçüncü jenerasyon testler HIV taramalarında kullanıma girmiştir. Bu testlerle enfeksiyöz pencere döneminin 20-30 (ort.22) gün olduğu öngörülmektedir. Klonlanmış viral proteinleri içeren birinci jenerasyon HCV antikor testlerinden sonra rekombinant viral antijenler eklenerek ikinci ve üçüncü jenerasyon testler geliştirilmiştir. Preserokonversiyon pencere dönemi HCV'de 40-60 (ort.66) gün olarak öngörülmektedir. Antijen ve antikorun birlikte bakıldığı "antijen-antikor kombo" testler özellikle tanısal yönden akut enfeksiyonu tespit etmede avantajlıdır. HIV antijen antikor kombo testlerin pencere dönemini 3-5 gün kısalttığı, HCV'de ise bu testlerle sağlanan pencere dönemindeki kısalmanın 26 gün olduğu bildirilmektedir. Antijen antikor kombo testlerin kan bankacılığında kullanılmaları durumunda doğrulama algoritmaları buna göre düzenlenmelidir. NAT'ın kullanıldığı ülkelerde bu testlerin kullanımına ihtiyaç bulunmadığı, ancak NAT yapılmıyorsa enfeksiyonun epidemiyolojisine göre kullanılmalarının kan güvenliğine önemli katkılar sağlayabileceği bildirilmektedir.

Transfüzyonun viral güvenliği için bağışçıların taramasında nükleik asit amplifikasyon (NAT) testlerinin kullanılması plazma endüstrisi tarafından gündeme getirilmiştir. Bazı plazma ürünleri üreticileri 1997'de plazma havuzlarında gönüllü olarak NAT testlerinin çalışılmasını başlatmışlardır. Avrupa Birliği 1999'da plazma ürünlerinin taranmasında HCV NAT testinin çalışılmasını zorunlu kılmış, 2004'de Amerika'da FDA tarafından HIV-1 ve HCV NAT için endüstriye rehber doküman hazırlanmış, kan ve kan bileşeni bağışçılarının test edilmesi, test algoritmaları, test sonuçlarına göre kan bağışçılarının ve bağış ünitelerinin yönetilmesi konuları ele alınmıştır . Kan bankalarında kullanımı onaylanmış HIV-1 ve HCV NAT tarama testlerinin yanında ikili (HIV-1 / HCV) ve üçlü (HIV-1/ HCV / HBV) NAT tarama testleri de vardır. MP NAT tarama testleri ile pencere dönemindeki kısalma HIV-1 RNA ile antikor testlerine göre 11-15 gün, HIV-1p24 antijen testine göre 5-9 gün; HCV NAT ile 50-60 gündür. Almanya, Fransa, İngiltere gibi birçok Avrupa Birliği ülkesi, ABD, Kanada, Yeni Zelanda, Avustralya gibi birçok ülkede HIV ve HCV NAT kan bağışlarında zorunlu testler kapsamına girmiştir; Japonya'da bunların yanı sıra HBV NAT zorunlu testler kapsamındadır; 1999'da 500'lük plazma havuzlarında başlanan HBV NAT taramaları bugün 20'lik havuzlarda sürdürülmektedir. HBV enfeksiyonunun yüksek endemisite gösterdiği Japonya'da 50 örneklik plazma havuzlarında denenen multipleks NAT ile tek başına HBsAg taramasından daha yüksek duyarlılığa ulaşıldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde HBV enfeksiyonunun orta ve yüksek endemisite gösterdiği Hindistan, Endonezya, Singapur, Tayland, Kore vb. ülkelerde HBV NAT'ın tek başına pozitif tespit edildiği kan bağışçılarının, düşük endemisite ülkelerinden 10-100 misli fazla olduğu bildirilmektedir.

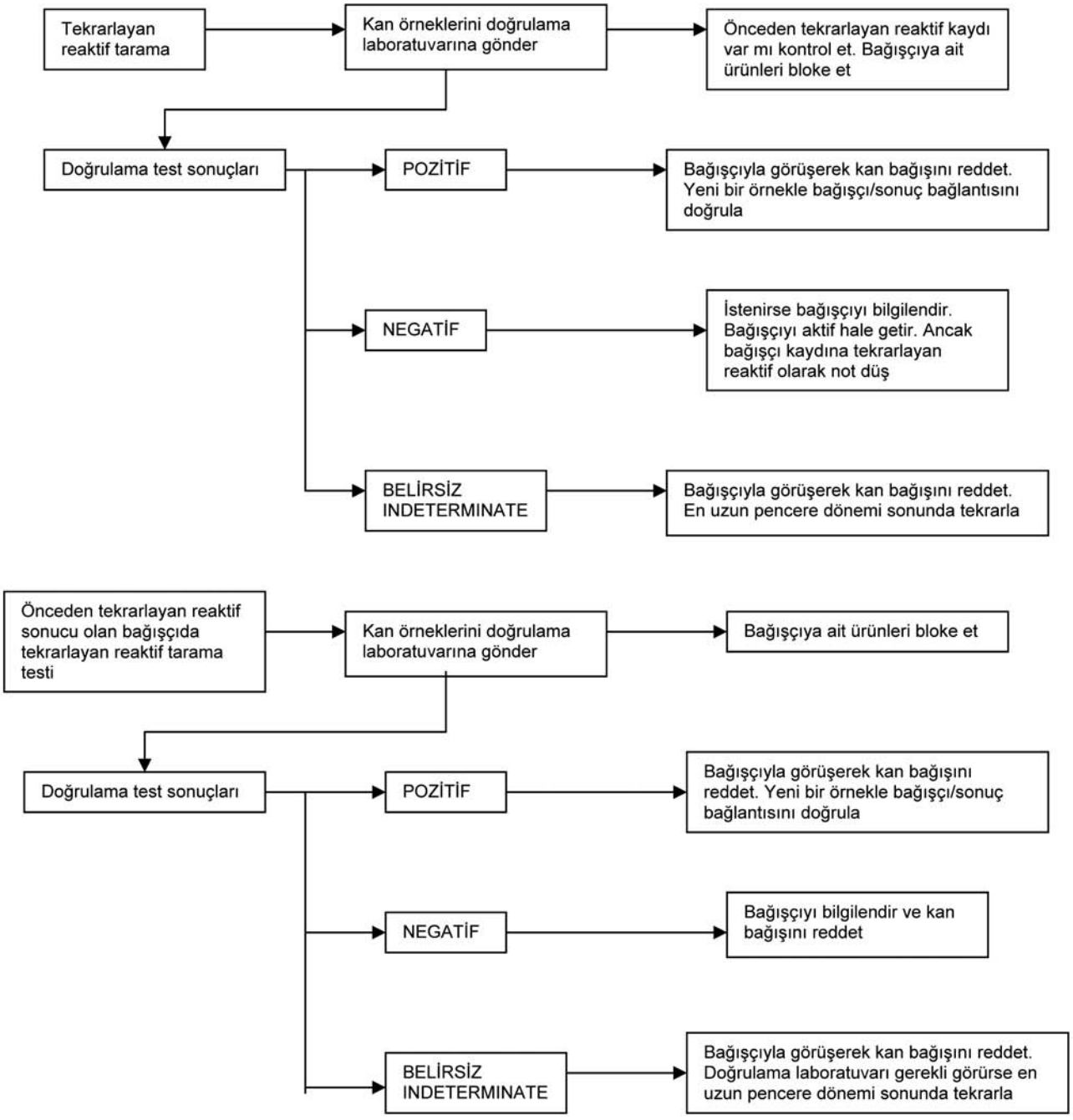
HBV enfeksiyonunun düşük prevalans gösterdiği Almanya, ABD, Kanada gibi birçok ülkede anti HBc taraması kanın viral güvenliği yönünden ek bir zorunlu testtir. Anti-HBc'nin tarama testlerine eklenmesi HBV enfeksiyonu yönünden kan güvenliğini artırmakla birlikte anti-HBc taramada kullanılan kitlerin özgüllüğünün yeterli olmaması tutarsız sonuçlara yol açabilmektedir. Başlangıçta anti-HBc reaktif örneklerin yalnız %32'sinde tekrarlayan reaktivite elde edilmektedir. Nonspesifik anti HBc reaktif tespit edilen bağışçıların reddedilmesi gereksiz olarak sağlıklı kan bağışçılarının kaybına yol açabilir. Anti-HBc reaktivitesinin geçirilmiş HBV enfeksiyonunun göstergesi olarak doğrulanmasını sağlayan bir algoritma henüz önerilmemiştir. Anti-HBc pozitif kan bağışlarının 1/50 000 olarak öngörülen HBV enfeksiyon riskinden dolayı reddedilmelerinden ötürü ABD'de uygulamaya konduğu 1987'den sonra yarım milyondan fazla, Kanada'da 2005'den sonra %0.7, Almanya'da %2, Yeni Zelanda'da %6.7 bağışçı kaybına sebep olduğu bildirilmiştir. Japonya anti HBc pozitif kan bağışçılarının anti HBs titresi 200 mIU/ml'nin üzerinde ise ve HBV DNA negatifse bağışları kabul etmektedir. Japonya'da MP NAT ve ID NAT taramasına rağmen transfüzyonla HBV bulaşları meydana gelmiştir; aynı zamanda anti HBc taramasının pencere dönemi bulaşlarını önlemede yetersiz olduğu bildirilmiştir. HBV enfeksiyonunun orta ve yüksek prevalans gösterdiği ülkelerde anti-HBc taraması diğer viral göstergeleri negatif kan bağışçılarının yüksek oranlarda reddine yol açacaktır.

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyon riskini Almanya HIV-1 için 1 / 5 540 000, HCV için 1 / 4 400 000, HBV için MP NAT ile 1 / 620 000 ve ID NAT ile 1 / 820 000 olarak; ABD aynı riskleri sırasıyla 1 / 4 700 000, 1 / 3 100 000 ve HBV için serolojik tarama-anti HBc ile 1 / 82 000 olarak bildirmiştir. İngiltere'den yapılan bildirimde ise 1993-2001 yılları arasındaki kan stoklarının viral riski HBV için 1 / 260 000, HIV için 1 / 8 000 000 olarak; HCV içinse 1993-1998 arasında 1 / 520 000 ve 1999-2001 arasında 1 / 30 000 000 olarak bildirilmiştir.

Kan Bağışçısı ve Viral Enfeksiyonlar

Kan bağışçısından alınan kan örneğinde uygulanan tarama testleri tekrarlayan reaktif sonuç verirse kan örneğinin doğrulama laboratuvarına gönderilmesi ve doğrulama için ek testler yapılması gereklidir. Elde edilen doğrulama sonuçlarına göre kan bağışçısının bilgilendirilmesi ve ünitenin kullanılması için algoritma T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi'nde belirtilmiştir (Şekil 2). Bu aşamada bağışçı kayıtlarının incelenmesi, bağışçıya ait ürünlerin bloke edilmesi, bağışçının tıbbi değerlendirmesi, bilgilendirilmesi, danışmanlık verilmesi, ilgili sağlık kuruluşlarına yönlendirme yapılması ve tutarsız sonuçlar varsa önceden belirlenmiş kriterlere göre kan bağışçısının tekrar kan bağışına uygunluk yönünden değerlendirilmesi önemlidir.

ŞEKİL 2. DOĞRULAMA TESTİ SONUÇLARINA GÖRE KAN BAĞIŞÇISININ BİLGİLENDİRİLMESİ VE BAĞIŞ ÜNİTESİNİN KULLANILMASI İÇİN ULUSAL ALGORİTMA



Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Yorumlanması

Kan bağışçısında viral enfeksiyonun serolojik kanıtının bulunduğundan söz edebilmek için tarama testinde elde edilen tekrarlayan reaktif sonucun daha spesifik serolojik testlerle (örn.RIBA, yüksek duyarlılık ve özgüllükte ek ELISA testleri, WB vb.) veya NAT ile doğrulanması gerekir. Bu kural HBV, HCV, HIV antijen ve antikor tarama testlerinin tümü için geçerlidir. Dolayısıyla doğrulama laboratuvarları bu virüsler için rutin olarak uyguladıkları ek testleri içeren algoritmalara veya refleks test akışlarına sahip olmalıdırlar.

Viral enfeksiyonların prevalansının normal popülasyondan düşük olduğu kan bağışçılarında hatalı pozitif test so-

nuçlarına yüksek oranlarda rastlanır. Asemptomatik bireylerde, enfeksiyonla ilgili herhangi bir bulgusu bulunmayanlarda ve ilk kez test yapılanlarda bu durum özellikle dikkat çekicidir.

HCV'de tarama testi tekrarlayan reaktif bulunan örneklerde, anti HCV için ek serolojik test olarak strip immunoblot testler, rekombinant immunoblot (RIBA) testler kullanılır; bu test ile elde edilen sonuçlar pozitif, indeterminate veya negatif olarak değerlendirilir. Pozitif RIBA testi sonucu HCV antikorunun pozitif olduğuna işaret eder. Ancak anti HCV'nin varlığı geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyonlar arasında ayırım yaptırmaz; bu bağışçıların virüsün ve karaciğer hastalığının varlığı yönünden tıbbi değerlendirme ve danışmanlığa ihtiyaçları vardır.

Negatif RIBA testi sonucu anti-HCV'nin negatif olduğuna işaret eder; ancak enfeksiyonun erken dönemlerinde (antikor oluşmadan serokonversiyon safhasında) ilk haftalar anti HCV hatalı negatif sonuç verirken, virüsle karşılaşmadan 1-2 hafta sonra HCV RNA tespit edilebilir. Nadir orandaki hastada serokonversiyon aylarca gecikebilir. Bazı kişilerde ise HCV enfeksiyonu iyileştikten sonra anti HCV tespit edilebilen düzeylerin altına iner. Bazı kronik HCV enfeksiyonu bulunan kişilerde ve immünosupresif hastalarda anti HCV sürekli negatiftir ve HCV RNA enfeksiyonun tek göstergesidir.

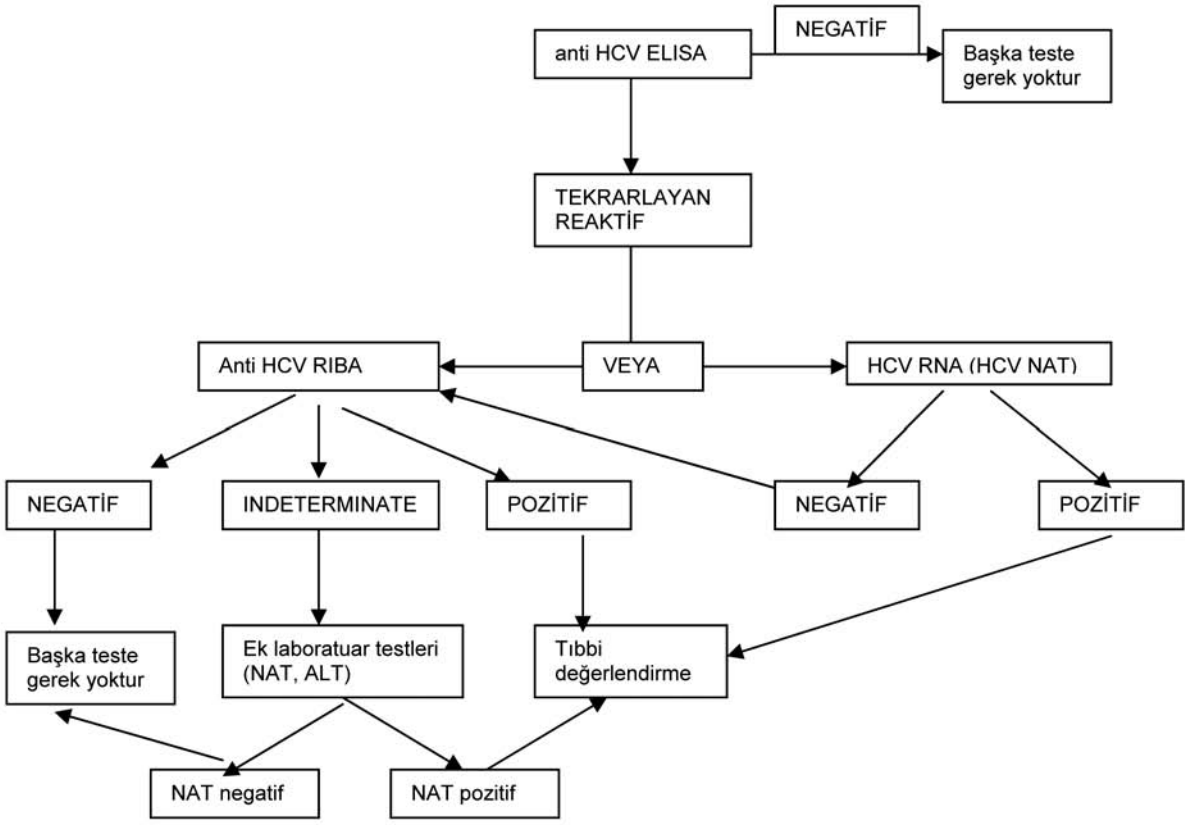
Indeterminate RIBA, anti HCV sonucunun belirlenemediğine işaret eder. Yakın zamanda enfekte olmuş ve serokonversiyon aşamasındaki hastalarda ve HCV ile kronik enfeksiyonu bulunan bireylerde indeterminate RIBA sonucu elde edilebilir. Indeterminate RIBA aynı zamanda hatalı tarama testi sonucuna da işaret edebilir (Tablo 2).

TABLO 2. HCV ENFEKSİYONU GÖSTERGELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HCV antikorunun durumu	Test sonuçları	Değerlendirme	Yorum
Anti HCV pozitif	Anti HCV tarama testi pozitif ve RIBA veya NAT pozitif	Aktif veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir	HCV RNA pozitif sonuç aktif enfeksiyonu gösterir; ancak tek bir HCV RNA negatif sonuçla yorum yapılamaz
	Anti HCV tarama testi pozitif, NAT negatif, RIBA pozitif	Tüm anti HCV pozitif bağışçılar bilgilendirilmeli ve danışmanlık verilmelidir	
Anti HCV negatif	Anti HCV tarama testi negatif	Enfeksiyonun bulunmadığını gösterir	-
	Anti HCV tarama testi pozitif, RIBA negatif		
	Anti HCV tarama testi pozitif, NAT negatif, RIBA negatif		
Anti HCV indeterminate (belirsiz)	Anti HCV tarama testi pozitif, RIBA indeterminate (belirsiz)	HCV antikor durumunun kesin olarak belirlenemediğini gösterir NAT yapılmamışsa, en erken bir ay sonra anti HCV antikorunun durumunu belirlemek için kan örneği alınmalı, testler tekrarlanmalıdır.	Kan bağışçılarında HCV enfeksiyonu prevalansı düşüktür ve hatalı pozitif sonuç olasılığı yüksektir. Yakın zamanda enfekte olmuş bireyde serokonversiyon aşaması olabilir; bu kişiler genellikle HCV RNA pozitiftir HCV ile kronik enfeksiyonu bulunan kişilerde persistan bir serolojik bulgu olabilir; bu kişiler genellikle HCV RNA pozitiftir.

Şekil 3'de CDC'nin asemptomatik kişilerde HCV enfeksiyonu tanısı için önerdiği algoritma gösterilmiştir.

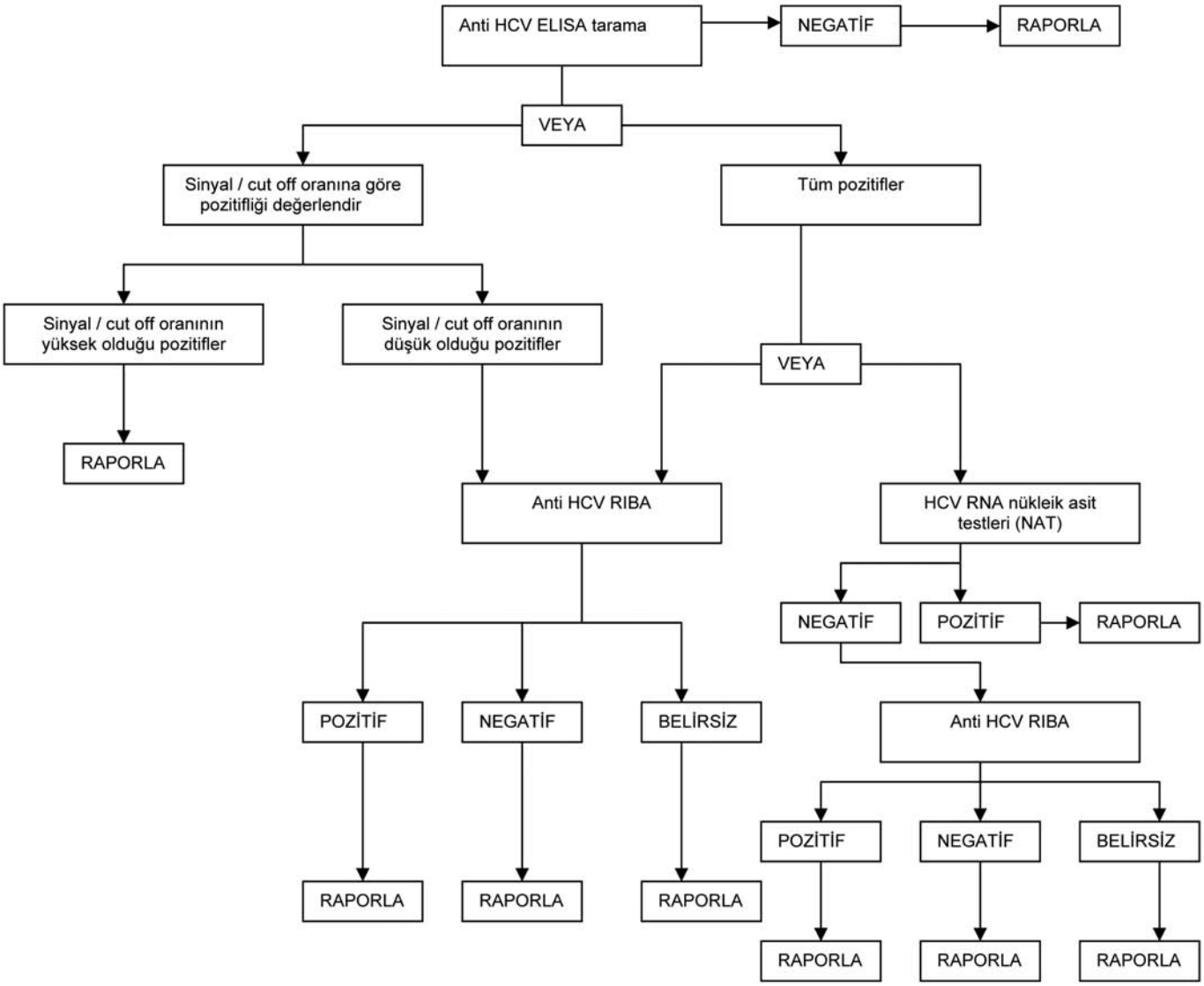
ŞEKİL 3. ASEMPTOMATİK KİŞİLERDE HEPATİTİS C VİRÜSÜNÜN OLUŞTURDUĞU ENFEKSİYONLAR İÇİN CDC'NİN ÖNERDİĞİ TEST ALGORİTMASI



Gönüllü kan bağışçılarının anti HCV ELISA test sonuçlarının analizi yapıldığında, tekrarlayan reaktif ELISA sonuçlarında elde edilen sinyal / cut off oranlarının ek testlerde pozitif sonuç elde edilmesi ile ilişkisi bulunduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan reaktif sonuç elde edilen 24 700 kan bağışçısının sinyal / cut off oranları RIBA sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Örneklerin % 64'ü RIBA pozitif tespit edilmiştir. Sinyal / cut off oranlarına (s/co) göre RIBA pozitiflik yüzdeleri değerlendirildiğinde, s/co 1.0-2.9 olan grupta RIBA pozitiflik oranı % 5.8; 3.0-3.4 olan grupta % 37.1; 3.5-3.7 olan grupta % 67; 3.8-3.9 olan grupta % 88.1 ve ≥ 4.0 olan grupta % 94.1 olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarla birlikte, anti HCV ELISA tarama testinde ≥ 3.8 s/co oranının yüksek olasılıkla (≥ % 95) RIBA pozitifliğine işaret ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu kişilerde aynı zamanda HCV RNA pozitif saptanma olasılığı da yüksek olmaktadır. Kemiluminesan ELISA (CIA) sistemleri ile 167 kan bağışçısında yapılan benzer bir çalışmada tekrarlayan reaktivitenin RIBA ile doğrulanma oranı % 74.2 bulunmuştur. Bu çalışmada da CIA ile elde edilen s/co oranları arttıkça RIBA pozitiflik oranları da yükselmiştir; CIA ile elde edilen ortalama s/co oranları ELISA'dan yüksek bulunmuş; benzer şekilde RIBA pozitifliği ile yüksek olasılıkla (≥ % 95) örtüşen s/co oranları CIA için ≥ 8.0 olarak tespit edilmiştir. Ancak kan bağışçıları gibi düşük prevalansa sahip gruplarda düşük s/co değerlerine daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır.

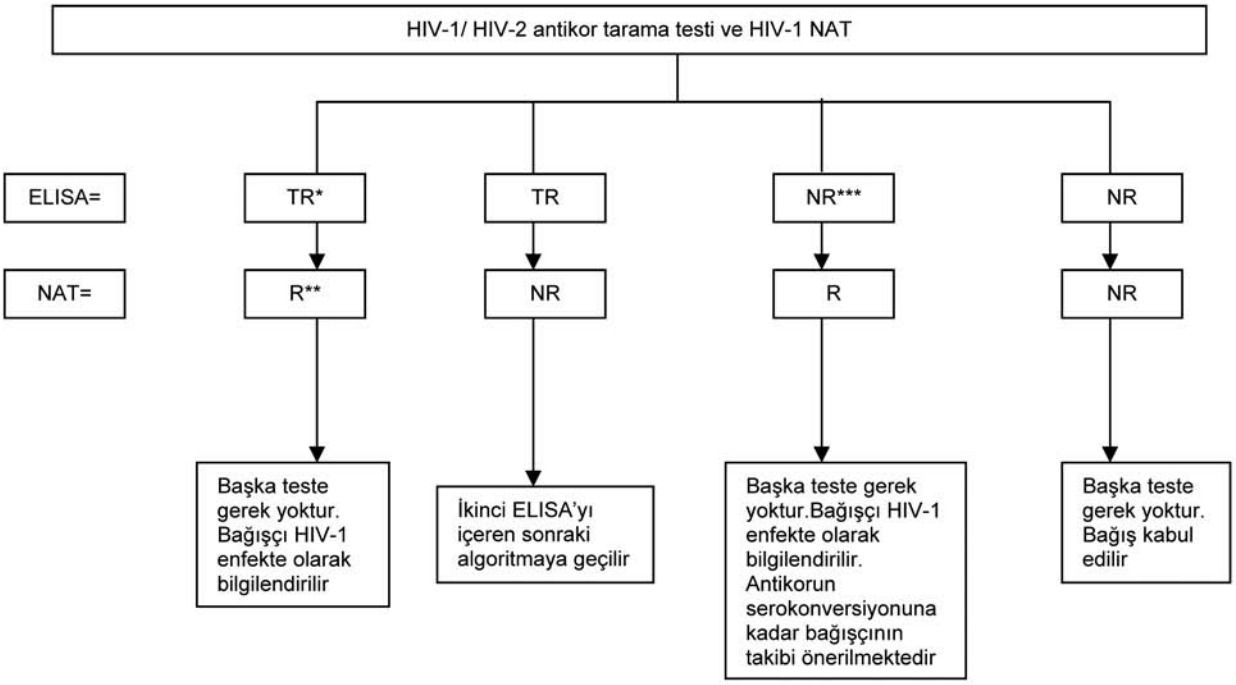
Anti HCV pozitif örneklerde s/co değerleri dikkate alınarak ve alınmaksızın olmak üzere, CDC tarafından önerilen ek test çalışma algoritması Şekil 4'de anlatılmıştır.

ŞEKİL 4. HCV ANTİKORLARININ TEST EDİLMESİ VE SONUÇLARIN RAPORLANMASI İÇİN CDC'NİN ÖNERDİĞİ LABORATUVAR ALGORİTMASI



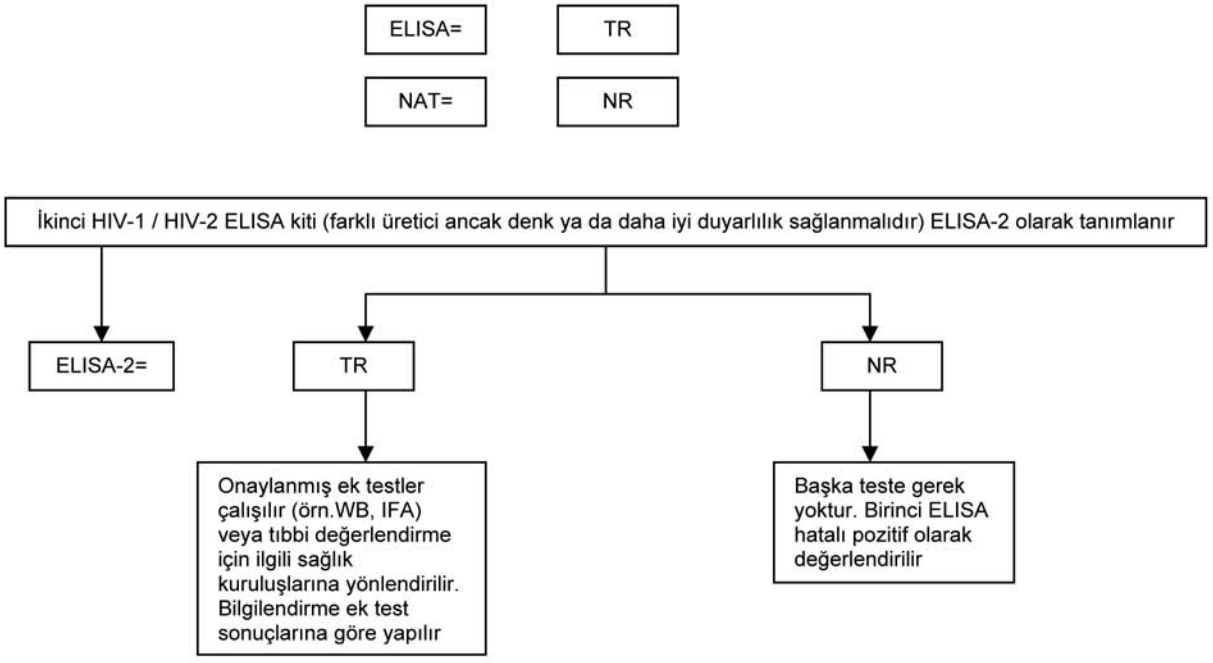
HIV'de antikor testleri tekrarlayan reaktif bulunduğunda uygulanabilecek testler western blot (WB) ve immunofluoresan testlerdir. HIV-1 WB duyarlılık ve özgüllük sorunları HIV'de ek test algoritmalarına NAT ile birlikte alternatif (ikinci) ELISA yaklaşımının girmesine yol açmıştır. NAT testleri ile birlikte ikinci bir ELISA testinin uygulanması HIV'de ek test algoritmalarını değiştirmiştir (Şekil 5 ve 6).

ŞEKİL 5. AMERİKAN KAN BANKALARI BİRLİĞİ'NİN HIV1/HIV-2 ANTİKORU VE HIV-1 NAT TARAMA ALGORİTMASI



* :tekrarlayan reaktif
** :reaktif
*** :nonreaktif (reaktif değil)

ŞEKİL 6. AMERİKAN KAN BANKALARI BİRLİĞİ'NİN İKİNCİ ELISA İÇEREN HIV DOĞRULAMA ALGORİTMASI



Ek test algoritmalarında kullanılan alternatif ELISA yaklaşımında, tekrarlayan reaktif serum örneğinde HIV 1/2 antikorları ikinci bir ELISA kiti ile araştırılır; burada kullanılan kitin duyarlılığının ilk HIV 1/2 kitinden düşük olmaması gerekir. Ancak ek test algoritmasına proviral DNA'yı araştıran testler de dahil olmak üzere ikinci bir NAT testi eklenmesinin herhangi bir katkısı yoktur.

Amerikan kan bankaları, kan bağışçılarının HIV 1/2 tekrarlayan reaktif sonuçlarının doğrulanmasında kullanılan ek test algoritmalarında ikinci ELISA testinin kullanılmasını araştırmışlardır. Üç yıl sürdürülen araştırmada Amerika'daki kan stoklarının % 70'ini içeren ve 7 884 tekrarlayan reaktif HIV1/HIV-2 ELISA sonucunun ikinci ELISA testi ile tekrar edildiği çalışılmada, WB pozitif tespit edilen hiçbir örnekte ikinci ELISA testi hatalı negatif sonuç vermemiştir.

HBV taramasında tekrarlayan reaktif sonuç elde edilen örneklerde doğrulama laboratuvarının en az spesifik nötralizasyon testi çalışması ve kan bağışçısının HBc antikorunun durumunu belirlemesi önerilmektedir. HBsAg nötralize edilebiliyorsa, anti HBc varlığından bağımsız olarak HBV enfeksiyonunun varlığı doğrulanır. Enfeksiyonun yakın zamanda geçirilip geçirilmediğini belirlemede anti HBc IgM araştırılabilir.

Kan Bağışçısının Test Sonuçları Konusunda Bilgilendirilmesi ve Danışmanlık Verilmesi

Kan bağışçılarının tarama testlerinde elde edilen tekrarlayan reaktif sonuçların ek testlerle doğrulanması kan bağışçılarının bilgilendirilmesinde ve kan bağışçılarına test sonuçları konusunda danışmanlık verilmesinde son derece kritiktir. Belirsiz (indetermine) veya hatalı pozitif bir test sonucu konusunda bilgilendirilen kan bağışçıları aşırı düzeyde kaygı ve zihinsel karmaşa yaşamaktadırlar.

Onbeş farklı kategoride tarama ve doğrulama testi sonucu bildirilen 4 141 kan bağışçısının 28 soruluk bir anketle değerlendirildiği bir araştırmada kan bağışçılarının % 81'i bildirimle birlikte zihinlerinin karıştığını, % 75'i ise duygusal travma yaşadığını bildirmiştir. Anket ile ulaşılan kan bağışçılarının % 27'si enfeksiyon bildiriminden sonra ileri bilgi almak üzere kan merkezine başvurduğunu; % 60'ı sonucu bir başka sağlıkçı ile görüştüğünü ve kalıcı red alan kan bağışçılarının sadece % 73'ü durumlarını kavradıklarını bildirmişlerdir.

Kan bağışçısının test sonuçları konusunda bilgilendirilmesinin amaçları:

1. Enfeksiyonu bulunan kan bağışçılarını ilgili sağlık birimlerine yönlendirmek.
2. Enfeksiyonu bulunan kan bağışçılarının tekrar kan bağışında bulunmalarını önlemek.
3. Belirsiz (indetermine) veya çelişkili sonuçları bulunan ve geçici red alan kan bağışçılarını ilgili test sonuçları yönünden takip etmek ve aydınlatmak.

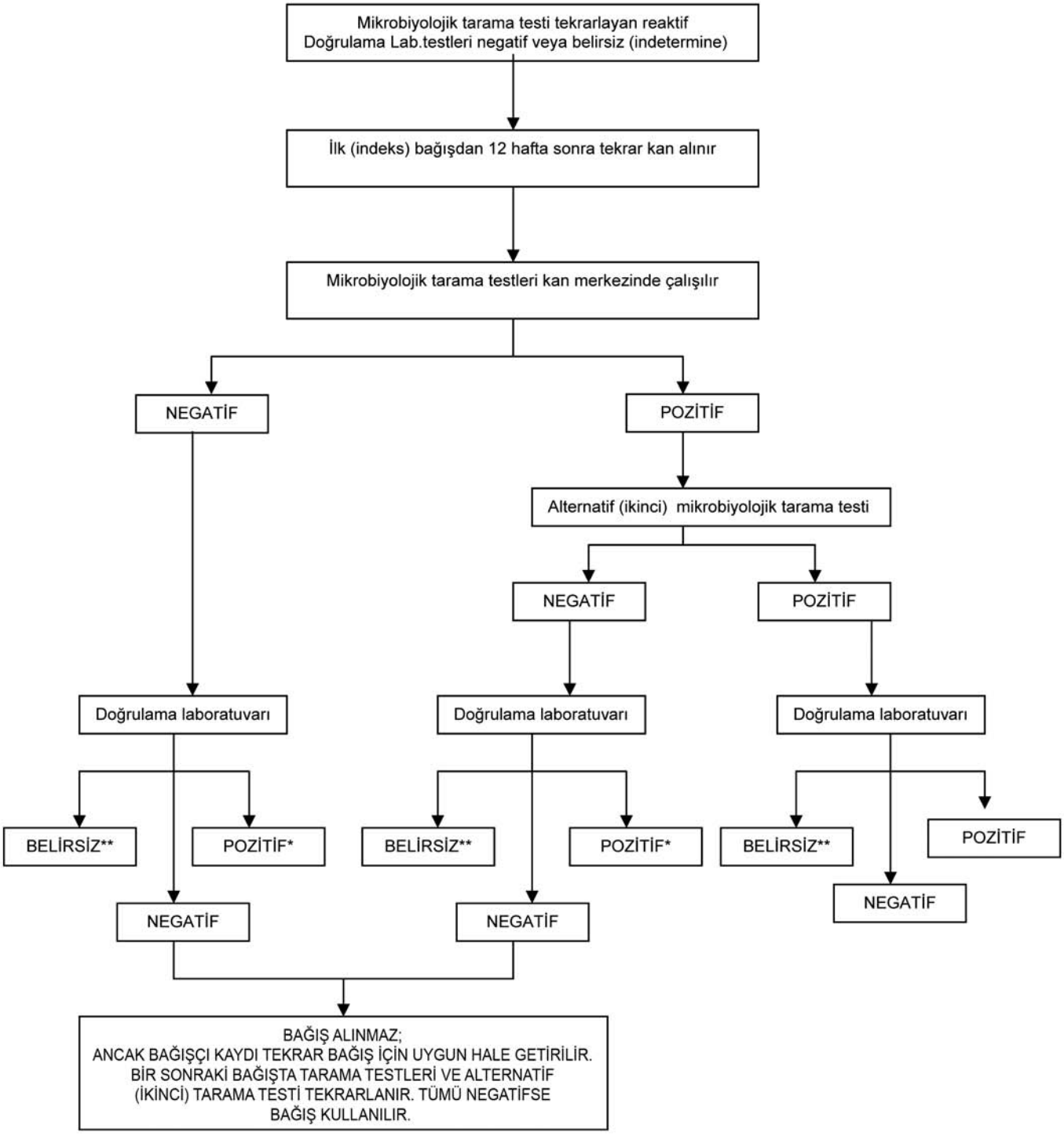
Kan bağışçısının test sonuçları konusunda bilgilendirmesinin yazılı olarak mektupla, mektubun doğrudan kan bağışçısına ulaşacağından emin olunarak ya da yüzyüze görüşme ile yapılması önerilmektedir.

Test sonuçları belirsiz (indetermine) veya tutarsız (çelişkili) olan kan bağışçılarının tekrar kan bağışında bulunmaları konusunda karar verilmesi-Reentry / Reinstatement: Mikrobiyolojik tarama testleri tekrarlayan reaktif bulunan kan bağışları bloke edilerek transfüzyonda ve ürün yapımında kullanılmaz; kan bağışçısının dosyasına tekrarlayan reaktivite kaydedilir; bağışçı geçici red kapsamına alınır. Doğrulama testlerinin veya ek testlerin sonuçlarına göre kan bağışçısının kalıcı reddine karar verilebilir. Ancak doğrulama testleri negatif sonuçlanır ya da ek test sonuçları arasında tutarsızlık meydana gelirse tekrarlayan reaktif sonucun hatalı pozitif bir test sonucu olma olasılığı vardır. Bu durumda kan bağışçısının belli bir süre sonra testleri tekrarlanarak kan bağışı yapıp yapamayacağı konusunda karar verilmesi gerekir. İlk tarama örneği ile takip örneği arasında geçmesi gereken süre İngiltere standardına göre en az 12 haftadır. Amerika standartları bu süreyi HIV için sekiz hafta ve HCV için altı hafta olarak bildirmektedir. Kan bağışçısından alınan yeni kan örneğinde tarama testleri reaktif değilse, ek testler de negatif sonuç verirse kişiden tekrar kan bağışı alınabilir. Ancak bağış esnasında da testlerin tekrarlanması ve böylece iki seri negatif test sonucu bulunması gerekli görülmektedir. Bu konularda ulusal test algoritmalarının belirlenmesine ihtiyaç vardır (Şekil 7).

ABD'de yıllık yaklaşık 14 000 kan bağışçısının tekrarlayan reaktif ELISA sonucu ve HIV veya HCV antikorlarına karşı negatif veya belirsiz (indetermine) ek test sonuçlarına göre belirsiz bir süre için kan bağışından men edildiği bildirilmektedir. Bu ülkelerde indetermine serolojik redlere ek olarak HIV RNA ve HCV RNA bakılması için minipool NAT'ın uygulamaya girmesinden sonra yüzlerce kan bağışçısının da hatalı NAT pozitiflikleri ile reddedildiği düşünülmektedir.

Çelişkili ya da belirsiz test sonuçlarını ya da hatalı reaktivite gösteren sonuçları aydınlatmak için kan merkezi eşit

ŞEKİL 7. İNGİLTERE KAN TRANSFÜZYON MERKEZLERİNİN ÇELİŞKİLİ YA DA BELİRSİZ TEST SONUÇLARINDA TEKRAR BAĞIŞA KABUL İÇİN ALGORİTMALARI



*: Test sonuçlarını kan bağışçısının dosyasına kaydet; "KALICI RED RİSKİ VARDIR" ibaresi koy; kan bağışçısını bilgilendir, danışmanlık ver.
**: Test sonuçlarını kan bağışçısının dosyasına kaydet; kan bağışçısını tekrar kabul için takibe al.

ya da üstün duyarlılıkta ve kanın mikrobiyolojik taraması için onaylanmış ikinci bir kiti kan merkezinde rutin olarak uygulayabilir ya da işaretlenmiş kan bağışçılarının taramasında kullanabilir. Test sonuçlarına göre kan bağışçısı tekrar kabul edilse de, kayıtları, viral göstergenin önceki hatalı reakvitesini belirtecek şekilde muhafaza edilmelidir.

Nötralizasyon ile doğrulanamayan HBs Ag ya da tutarsız HBsAg, HBV DNA ve anti HBc sonuçları bulunan kan bağışçılarının tekrar kan örneği altıncı ayda alınmalıdır.

Kan bağışçısının test sonuçları HIV, HCV ya da HBV ile enfeksiyona işaret ederse, kan merkezinde yapılması gereken işlemlere "lookback" denir. Bu işlemler aynı zamanda kan bağışçısının pencere döneminde tarama testleri negatifken yapmış olduğu önceki bağışları kapsar. Bunlar; stokta bulunan, halen kullanılmamış, gün içindeki bağışların karantinaya alınması, kan dağıtılan merkezlerin bağışçıya ait, zamanı içindeki bileşenler konusunda bilgilendirilmesi, kan bağışçısının ileri testlerinin yapılması, önceki bağışların etiketlerinin değiştirilmesi ve imha edilmesi ile bağışçıdan daha önce kan almış olan alıcıların bilgilendirilmesi işlemleridir.

KAYNAKLAR

1. Laperche S. Antigen antibody combination assays for blood donor screening: weighing the advantages and costs. Editorial. Transfusion 2008; 48: 576-579.
2. Schmidt M, Nübling CM, Schblauer H, et al. Anti HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti HBc tests. Vox Sanguinis 206; 91: 237-243.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Department of Health and Human Services. Guideline for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Morbidity and Mortality Weekly Report 2003; 52 (No.RR-3): 1-13.
4. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, et al. Cost effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. Vox Sanguinis 2004; 86: 28-40.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Eligibility determination for donors of human cells, tissues and cellular and tissue based products. August 2007: p21-26.
6. Kleinman S, Wang B, Wu Y, et al. The donor notification process from the donor's perspective. Transfusion 2004; 44: 658-666.
7. Blood products advisory committee. Reentry for donors deferred because of HIV or HCV NAT or serological test results. 69th meeting-June 14-15 2001.
8. Soldan K, Barbara JAJ, Ramsay ME, Hall AJ. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. Vox Sanguinis 2003; 84: 274-286.
9. Centers for Disease Control and Prevention: Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Nucleic acid testing for human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus: Testing, product disposition, and donor deferrel and reentry. July 2005:p1-24.
10. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, et al. Impact of a policy to permit the return of donors repeat-reactive to the Abbott Prism antibody to hepatitis B core antigen assay. Transfusion 2009; 49: 271-277.
11. Christensen PB, Titlestad IL, Homburg KM, et al. Hepatitis B core antibodies in Danish blood donors: a surrogate marker of risk behaviour. Vox Sanguinis 2001; 81: 222-227.
12. Bhatti FA, Ullah Z, Salamat N, et al. Anti hepatitis B core antigen testing, viral markers and occult hepatitis B infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. Transfusion 2007; 47: 74-79.
13. Niederhauser C, Taleghani BM, Graziani M. Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion transmitted-hepatitis B virus. Swiss Med Wkly 2008; 138 (9-10): 134-141.
14. Lucey C. Brief report on the United States Food and Drug Administration Blood Products Advisory Committee recommendations for management of donors and units testing positive for hepatitis B virus DNA. Vox Sangui-

nis 2006; 91: 331-335.
15. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative donations intercepted by anti hepatitis B core antigen testing: the Canadian blood services experience. Transfusion 2007; 47: 1809-1815.
16. Comanor L, Holland P. Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas. Vox Sanguinis 2006; 91: 1-12.
17. Minegishi K, Yoshikawa A, Kishimoto S, et al. Superiority of mini pool nucleic acid amplification technology for hepatitis B virus over chemiluminescence immunoassay for hepatitis B surface antigen screening. Vox Sanguinis 2003; 84: 287-291.
18. Barreto AMCE, Takei K, Sabino EC, et al. Cost effective analysis of different algorithms for the diagnosis of hepatitis C virus infection. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2008; 41: 126-134.
19. Kleinman SH, Stramer SL, Brodsky JP, et al. Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. Transfusion 2006; 46: 695-702.
20. Contreras AM, Tornero-Romo CM, Toribio JG, et al. Very low hepatitis C antibody levels predict false positive results and avoid supplemental testing. Transfusion 2008; 48: 2540-2548.
21. Li L, Chen PJ, Chen MH, et al. A pilot study for screening blood donors in Taiwan by nucleic acid amplification technology: detecting occult hepatitis B virus infections and closing the serologic window period for hepatitis C virus. Transfusion 2008; 48: 1198-1206.
22. http://www.aabb.org/Content/Newsletters_and_Journal/AABB_Regulatory_Update/.
23. TC Sağlık Bakanlığı. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi. Temmuz 2009.

İKLİM VE VEKTÖR BAĞIMLI GÜNCEL VİRAL ENFEKSİYONLAR

Prof. Dr. Ayşen GARGILI

Vektörlerle bulaşan enfeksiyonlar insan sağlığını tehdit eden hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu grupta bulunan arboviruslar 500 kadar farklı virus tipini kapsar, tropikal ve subtropikal ülkelerde yaygındır. Kan emici artropodlar tarafından bulaştırılırlar, vektörleri olan artropodlara zarar vermezler ve doğada genellikle vektör arthropod ile doğal yaşamdaki konakları arasında sınırlı bir döngüleri vardır. Viral etkenler, artropod vektörlerin dokularında çoğalma özelliğine sahiptir ve özellikle tükrük bezlerinde konsantre olurlar. Arboviruslar, *Togaviridae, Bunyaviridae* ve *Flaviviridae* ailelerinde yer almaktadır. Bunyaviruslar, RNA viruslarının en geniş ailesidir ve 350 den fazla izolatı vardır. *Bunyaviridae*'de bulunan türler negatif anlamlı tek iplikli RNA içerir ve 3 parçalı sirküler genomları vardır. Bu ailede *Orthobunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus* ve *Tospovirus*'lar bulunmaktadır. *Orthobunyaviruslar, nairoviruslar* ve *phleboviruslar* vektör artropodlarla bulaşır. *Hantaviruslar* doğal yaşamda rodent konaklarında persistan enfeksiyon oluşturur ve bunların sekret ve ekskretleri ile insanlara bulaşır. Ülkemizde saptanan arboviral enfeksiyonlardan Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virusu, Puumala virus, Naples ve Toscany virusları bu ailede yer almaktadır. Bu enfeksiyonların ortaya çıkışı, özellikle salgınların oluşması iklim değişiklikleri ile de ilişkilidir. Vektör olan sivrisinek, kene gibi artropodların ve doğal hayatta taşıyıcı konak olan küçük memelilerin yaşam alanları, biyolojileri ve insan-vektör teması iklim yapısı ve değişiklikleri ile yakından ilişkilidir. Ülkemizde saptanmış ve potansiyel olan iklim ve vektör ilişkili viral enfeksiyonlar tabloda verilmiştir.

Virus	Hastalık	Vektör	Yayılış	Saptandı/Potansiyel
Orthobunyavirus				
La Crosse	Ensefalit	Sivrisinek	Kuzey Amerika	
Ngari	Kanamalı ateş	Sivrisinek	Afrika	
Oropouche	Ateş	Karasinek	Güney Amerika	
Tahyna	Ateş	Sivrisinek	Avrupa	Potansiyel
Hantavirus				
Hantaan	Kanamalı ateş	Rat	Güneydoğu Avrupa, Asya	Saptandı
Seoul	Kanamalı ateş	Rat	Tüm dünyada	
Puumala	Kanamalı ateş	Rat	Batı Avrupa	Saptandı
Sin Nombre	Kardiyopulmoner sendrom	Rat	Kuzey Amerika	
Nairovirus				
CCHF	Kanamalı ateş	Kene	Güneydoğu Avrupa, Asya, Afrika	Saptandı
Phlebovirus				
Rift Valley Fever	Ateş	Tatarcık	Afrika	Potansiyel
Sandfly Fevers	Ateş	Tatarcık	Güneydoğu Avrupa, Afrika	Saptandı

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* türü içinde tanımlanan virüsün etken olduğu, % 3-30 mortalite ile seyreden ciddi bir hastalıktır. Kene ile bulaşan viruslar içinde en yaygın coğrafi dağılımı gösterir ve tıbbi önemi olan arboviruslar içinde denge ateşi virusundan sonra en yaygın olarak görülen virustur.

İnsanlar, kenelerin ısırması, hastalığın akut safhasında olan bir hasta veya viremik hayvanların doku veya kanına temas sonucu enfeksiyonu alırlar. Bunyaviridae ailesinden Rift Vadisi ateşi, KKKA ve Hanta virus biyoterörizm ajanları arasında sayılmaktadırlarlar. Klinik bulgular arasında kanamalar, miyaljiler ve ateş ön plandadır. Yaygın coğrafi dağılımı, yüksek mortalite ile seyretmesi ve etkenin biyoterorizm ajanı olarak kullanılabilme özelliği, KKKA virus (KKKAV) enfeksiyonunu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkarmaktadır. Son beş yıl içinde KKKAV bildirilerinde ciddi bir artış gözlenmektedir.

Olgular, aktif çalışma yaşında olan ve bu nedenle kene popülasyonuna daha çok maruz kalan, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar arasında yoğunlaşmaktadır. Ülkemizdeki salgında olguların %90'ı çiftçidir. Sağlık çalışanları en çok etkilenen ikinci grubu oluşturmaktadır. Mezbaha ve çiftlik çalışanları da enfeksiyondan etkilenmektedirler. Ülkeler arasında, kadınların tarımsal çalışmalara katılma oranına bağlı olarak kadın ve erkek oranı farklılık gösterebilir. Türkiye'de bu oran hemen hemen eşittir.

KKKA enfeksiyonunun tipik seyri 4 ana bölümde tanımlanır: inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemler. *İnkübasyon* dönemi, kenenin ısırması ile hastalık gelişmesi arasındaki süredir ve kesin bir rakam vermek güç olsa da 3-7 gün olarak bildirilmiştir. Hastaların %50-60'ında kene ısırma öyküsü vardır. *Prehemorajik* dönem, ani ateş yükselmesi (39 - 41 °C), başağrısı, miyalji, baş dönmesi ile karakterizedir. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Ek belirtiler, ishal, bulantı ve kusmadır. Yüz, boyun ve göğüste hiperemi, konjonktivit bu dönemde görülür. Bu dönem 1-7 gün sürer. *Hemorajik dönem*, kısadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3 ve 5. günlerinde başlar. Kanama, hastalığın büyük çoğunluğunda hastalığın başlamasından sonra 5-7 gün içinde ve hastanede yattıkları sırada gelişir. Ateş yüksekliği ile kanamanın başlaması arasında ilişki yoktur. Kanama bulguları peteşi, mukoz membranlar ve derideki büyük hematomlar arasında değişir. Vajina, dişeti ve beyin kanamaları bildirilmiştir. En sık görülen kanamalar burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal), genital (vajinal), uriner sistem (hematuri) ve solunum yolları (hemoptizi) kanamalarıdır. Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Hastaların üçte birinde karaciğer ve dalak büyüklüğü bildirilmiştir. *Konvelesan dönem* hastalığın görülmesinden 10-20 gün sonra başlar. Hastanede kalma süresi yaklaşık 9-10 gündür. Konvelesan dönemde değişken nabız, taşikardi, geçici saç dökülmesi, polinörit, solunum güçlüğü, kserostomi, zayıf görme, işitme ve hafıza kaybı bildirilmiştir, ancak bu bulguların hiçbiri Türkiye'deki salgında görülmemiştir. Hastalığın relapsı yoktur.

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Viral hemorajik ateşlerin (VHA) ortak özelliği antiviral yanıtı başlatan hücrelere saldırılması ve konağın immun yanıtının bozulmasıdır. Hasar, virusun replikasyonu ile birlikte immun ve vasküler sistemin zarar görmesi ile birlikte gerçekleşir.

Patogenezde endotel enfeksiyonu en önemli basamaktır. Endotel iki şekilde hedeflenir; dolaylı olarak viral veya virusun yönlendirdiği konak kökenli faktörlerin endotel aktivasyona ve disfonksiyona yol açması ve/veya, doğrudan vürusun enfeksiyonu ve endotel hücreleri içinde çoğalması.

Türkiye'den bildirilen olgular arasında, 14 hastanın yedisinde (%50) reaktif hemofagositoz saptanmış ve KKKA enfeksiyonunda sitopeni görülmesinde hemofagositozun önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Sitokinlerden Th1 grubunun stimulasyonu ile monositlerin aktivasyonu, gama interferon, tümör nekroz faktörü alfa (TNF alfa), interlökin (IL)-1 ve IL-6'nın aktivasyonu hemofagositik lenfohistiyositozun muhtemel mekanizması olarak tanımlanmıştır. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, ölen hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF-α düzeylerinin sağ kalan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Erken tanı hastalara müdahale ve nozokomiyal enfeksiyonun önlenmesi açısından çok önemlidir. Ayırıcı tanı listesi coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte bakteriler, viruslar ve enfeksiyon dışı etkenleri kapsar . Pulmoner tutulum, ensefalit benzeri klinik tablolar ön planda değildir. Ayrıca, ateş ve hastalık gelişimi akut seyirli olduğundan öyküsü 2-3 haftayı bulan hastalarda tanıdan uzaklaşılır. Örnek olarak, KKKA, nedeni bilinmeyen ateşlerin klasik tanımı içinde yer almaz.

Hastalığın başlamasından 7 gün sonra ELISA ve IFA testleriyle IgM ve IgG antikorları saptanabilir. Spesifik IgM dü-

zeyi enfeksiyondan 4 ay sonra saptanamayacak kadar azalır, ama IgG düzeyleri 5 yıl boyunca saptanabilir. Yeni bir enfeksiyon, çift örnekli serumda 4 kat titre artışı veya tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ile tanımlanır. ELISA yöntemleri, IFA ve nötralizasyon testlerinden daha özgün ve duyarlıdır.

Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi KKKAV enfeksiyonun hızlı tanısında tercih edilmesi gereken yöntemdir. Yöntem son derece özgün, duyarlı ve hızlıdır. Daha ileri bir gelişme olarak, kontaminasyon oranı daha düşük, daha duyarlı ve özgün otomatik gerçek zamanlı (real-time) yöntemler geliştirilmiştir.

Risk Grupları ve Korunma

Kene ısırmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, sık sık kene ısırıklarını kontrol etmek, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler. Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvan kesimi yapan işçiler hastalığa yakalanabilirler.

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vajina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların takibi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKA enfeksiyonu bulaşı ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir.

Enfekte kana maruz kalan sağlık çalışanlarının %8.7'sinde ve iğne yaralanması olanların %33'ünde hastalık gelişmektedir. Perkütan yaralanma en yüksek bulaştırıcılık oranına neden olur. Hastalığın bulaşmasında diğer önemli risk faktörleri, gastrointestinal kanamanın önlenmeye çalışılması ve tanısı konulmamış hastaların acil serviste ameliyata alınmasıdır. Enfeksiyonun havayoluyla bulaşı Rusya'da bazı olgularda kuşkulanılmış olsa da, dokümante edilmemiştir. Bir anneden çocuğa geçiş bildirilmiştir. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 2005 yılında enfekte anneden fetusa geçiş olan iki gebe olgu saptanmıştır.

Eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri mutlaka kullanılmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin efektif olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki salgından sonra risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında enfeksiyon saptanmamıştır. Bu durum, bariyer önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Yaklaşık 30 yıl önce, enfeksiyonun endemik olduğu bir bölgede sağlık çalışanları ve ordu personeli arasında bir aşılama programı uygulanmış, bu uygulama sonucunda olguların ve ölüm oranının azaldığı bildirilmiş olmakla birlikte, deneyim belirli bir dönem ve bir ülke ile sınırlıdır.

KAYNAKLAR

1. Ergonul O, Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective, NL (Dordrecht), Springer, 2007.
2. Ergonul O, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Lancet Infect Dis 2006; 6: 203-214.
3. Ergonul O, Ozdarendeli *A. Bunyavirusler*, Zoonozlar, M. Doganay and N. Altıntaş, Editörler. 2008, Bilimsel Tıp. p. 475-511.
4. Ertek M, and Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey, January-May 2009. Euro Surveill, 2009. 14(20).
5. Estrada-Peña A, Zatansever Z, Gargili A, Aktas M, Uzun R, Ergonul O, Jongejan F. Modeling the spatial distribution of crimean-congo hemorrhagic fever outbreaks in Turkey. Vector Borne Zoonotic Dis. 2007 Winter;7(4):667-78
6. Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2009;2009:593232. Epub 2009 Jan 4.
7. Midilli K, Demiroglu Z and Ergonul O. *Phlebovirus in Adana Region of Turkey. in KLIMIK 2009.* 2009. Antalya.
8. Morse S.S., Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis, 1995. 1(1): p. 7-15.
9. Watts D.M., et al., *Crimean-Congo hemorrhagic fever. In Monath TP, editor. The arboviruses: epidemiology*

and ecology. Vol. 2. 1988, Boca Raton, FL, USA: CRC. 177-260.

10. Vatansever Z., et al., *Crimean Congo Hemorrhagic Fever in Turkey, in Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective,* Ergonul O. and Whitehouse C.A., Editors. 2007, Springer: Dordrecht (NL). p. 59-74.

VİRAL ENFEKSİYONLARDA MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Prof. Dr. Selim BADUR

Son yıllarda teknolojideki gelişmelere paralel olarak enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan yöntemlere her gün bir yenisi eklenmekte; testlerin duyarlılık ve özgüllükleri gittikçe artmaktadır. Özellikle moleküler tekniklerin devreye girmesinin doğal sonucu olarak bir yandan geçmiş yıllarda etkeni belirlenemeyen patolojilerden sorumlu mikroorganizmalar saptanmakta, kantitatif uygulamalar ile tedavinin izlenmesi mümkün olmakta; bir yandan da yanıtsızlık sorununa açıklık getirecek direnç mekanizmaları belirlenmekte, çeşitli mutasyonların ne getirip ne götürdükleri ortaya konmaktadır. Nitekim özellikle Hepatit B (HBV) ve C (HCV) virüsleri ile Human immunodeficiency virus (HIV) için kantitatif moleküler yöntemlerin devreye girmesi sayesinde, söz konusu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların progresyonunun anlaşılması, tedavi endikasyonunun konması ve tedavi etkinliğinin izlenmesi alanlarında büyük adımlar atılmış; filogenetik analizler ile enfeksiyon kaynağının izinin sürülmesi ve epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesi mümkün olmuştur. Ancak hemen belirtmem gerekir ki, tüm bu gelişmeler her ne kadar konu ile ilgili birçok soruya yanıt bulmamızı sağlasa da, bu kez karşımıza yeni bilinmeyenler çıkmakta ve bilimin gereği olarak üzerinde düşünülmesi ve çözüm bulunması gereken noktaların sayısı, azalmak yerine artmaktadır.

Bu bağlamda son yıllarda kavram karışıklığına neden olan bir olguyu, moleküler tekniklerin devreye girmesi ile bir sorun olarak karşımıza çıkan **okült hepatit B enfeksiyonlarını** örnek olarak ele almak; HBsAg incelemesi negatif bulunan ancak serumlarında ya da karaciğer dokularında HBV-DNA saptanan ve "sessiz" HBV enfeksiyonları olarak gruplandırılan bu tabloyu irdelemek uygun olacaktır (1).

Henüz serumda HBsAg saptanabilir düzeye erişmeden önce, kısaca "erken-akut preserokonversiyon dönemi" olarak bilinen aşamada söz konusu olan HBV-DNA pozitifliği dışında, DNA varlığının ve farklı serolojik paternlerinin HBsAg negatifliğine eşlik ettiği bilinmektedir. İşte bu tip tablolar söz konusu olduğunda kan örneğinin bulaşa yol açıp açmadığı konusu gündeme gelir. Yıllar önce primatlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda bu tip olguların en azından bir bölümünde düşük düzeyde viral replikasyonun söz konusu olduğu ve bulaşa yol açabilecekleri gösterilmiştir (2). İnsanlarda ise akut hepatit sonrası klinik iyileşme gösteren olguların küçük bir bölümünde, bağışıklığın göstergesi sayılan serolojik markırların varlığına rağmen eser miktarda HBV saptanmıştır (3). Karaciğer nakillerinden sonra ise antijen negatif ancak Anti-HBc ve/veya HBV-DNA pozitif vericilerden organ alan hastalarda HBV enfeksiyonunun oluştuğu gözlenmiştir (4). Sonuçta akut ya da kronik HBV enfeksiyonları sonrası iyileşen olguların bir bölümünün karaciğer ya da serumlarında düşük düzeyde de olsa HBV-DNA pozitifliğine rastlanabileceği anlaşılmıştır. Nitekim klinik olarak iyileşmeden yıllar sonra bazı olgularda persiste eden spesifik Tc hücrelerinin gösterilmiş olması, yıllar sonrasında da düşük düzeyde viral replikasyonun gerçekleştirdiği antijenik uyarının söz konusu olduğunun kanıtıdır (3).

Bu tip olgulardaki HBsAg negatifliğini iki farklı açıdan değerlendirmek gerekir:

a)- HBsAg yoktur (mutasyon sonucu antijen ekspresyonu bloke edilmiştir; HCV ile koenfeksiyona bağlı olarak HBV replikasyonu ya baskılanmış ya da protein sentezi engellenmiştir; polimeraz bölgesinde oluşan mutasyonlara bağlı olarak üretim yapmayan atipik bir replikasyon söz konusudur);

b)- HBsAg vardır ancak saptanamamaktadır (major hidrofilik "loop" bölgesinde mutasyon ya da sirküle eden immün kompleksler içinde "görülmez" kılınma).

Hangi nedenle ve hangi serolojik kombinasyonlarla karşımıza çıkarsa çıksın bu tip olgular: hem kliniklerde ve özellikle hemodiyaliz hastalarında tanıyı güçleştirmesi nedeniyle; hem de kan bankalarında alıcı güvenliğini aksatması açısından sorun yaratmaktadır.

Kan bankacılığı açısından değerlendirdiğimizde, bu tip bir sorunun boyutu, hem endemisite farkı gösteren ülkeler arasında, hem de kullanılan testlerin (NAT teknolojisi dahil) özelliklerine göre farklılık arz eder. Ayrıca bağışçı grubu

irdelenirken, bu grubun özellikleri, (ilk kez kan verenlerden mi oluşuyor, yoksa profesyonel bağışçılar mı söz konusu) sorunun boyutunu değiştiren bir diğer faktördür. Sonuçta okült HBV enfeksiyonu dendiğinde HBsAg negatif ancak Anti-HBc pozitif örnekler gündemde olduğundan, kor antikorlarının araştırıldığı testin duyarlılığı ve özellikle özgüllüğünün dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Tüm bu gerçekler göz ardı edilmeksizin, konuya bir bütün olarak baktığımızda, kan bağışçıları arasında okült HBV enfeksiyonu sıklığının %0-4,6 arasında değişmekte olduğu görülmektedir (5).

Konuya tanıda kullanılan testler açısından baktığımızda, okült HBV enfeksiyonlarını saptamada kullanılan moleküler yöntemlerin özelliği ayrı bir önem arz eder. Örneğin serum yerine plazma örnekleri ile çalışılması; nükleik asit testleri için HBV'nin iki farklı gen bölgesine (X geni, prekor/kor geni ve/veya S geni) ait primerlerin kullanılması; duyarlığı arttırmak amacıyla örnek hacminin büyük tutulması ya da ultrasentrifügasyon ile yoğunlaştırılması, doğru sonuç alınabilmesi için farklı ekipler tarafından önerilen yaklaşımlardır. Bu tür uygulamaların önemini belirlemek için prekor/kor bölgesi primerleri ile negatif, S bölgesi primerleri ile pozitif sonuç alınan iki olgunun bildirildiği çalışmayı (6); X ve kor bölgesi primerleri kullanıldığında %73,7 oranında okült HBV tanısı alan bağışçı grubunda, X ve S gen bölgelerine ait primer çifti kullanıldığında pozitifliğin %26,3 olarak belirlendiği araştırmayı (7) örnek olarak verebilirim.

Bu arada farklı esaslara dayanan serolojik testler ile moleküler tanı yöntemlerinin "ilişkilerini" kısaca hatırlamakta yarar olduğunu düşünüyorum. Günümüzde kullanımda olan HBsAg testlerinde: <0,1-0,62 ng HBsAg/ml oranında antijen saptayan yöntemlerden yararlanıldığını; bu miktarın <0,1 IU/ml ya da <100 pg/ml'nin eşdeğeri olduğu ve $2x10^7$ subviral HBsAg partikülüne yani $5x10^6$ viriyona tekabül ettiğini biliyoruz. Söz konusu olan bu testler bilinen tüm genotipleri ve subtipleri saptamalarına karşın, S geninde oluşacak tüm mutasyonları tanımada yetersiz kalabilmektedirler. Ancak tüm akut veya kronik HBV olgularında en az 50.000 ng/ml HBsAg bulunduğu bilindiğinden mutasyonları belirleyememe sorunu dışında serolojik testlerde herhangi bir duyarlılık sorunu yaşanmadığı kabul edilir. HBV-DNA saptama yöntemlerinde ise 1pg DNA'nın, 283.000 kopye ya da genom ekivalan (geq) HBV'ye eş değer olduğu bilinmektedir. Günümüz teknolojisinde HBsAg testlerinin 4 kopye ya da geq/IU'lik sınır değerinin, 720-2763 kopye/ml (180-691 IU/ml)'ye eş değer olduğu kabul edilmektedir. Ancak testler arası kıyaslamalarda sadece yukarıdaki sayısal değerlere bakarak karşılaştırma yapmanın her zaman doğru bir yaklaşım olmadığı da bilinmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında kullanımdaki duyarlılığı yüksek HBsAg testlerine rağmen, özellikle kan bankacılığı açısından HBV taramalarında "sıfır risk" kavramının söz konusu olmadığını; kullanılan testlerin özelliklerine ve bölgenin endemisite özelliklerine göre değişen oranlarda (Anti-HBs varlığında bile) bulaş riski varlığının söz konusu olduğunu ve sonuçta bu örnekten hareketle moleküler tanı testlerinin önemini bir kez daha vurgulamak uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1- Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. Transfusion 2008;48: 1001.

2- Liang TJ, Blum HE, WandsJR. Characterization and biological properties of a hepatitis B virus isolated from a patient without hepatitis B virus serologic markers. Hepatology 1990;12: 204.

3- Penna A, Artini M, Cavalli A et al. Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. J Clin Invest 1996;98: 1185.

4- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR et al. Transmission of hepatitis b by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology 1997;113: 1668.

5- Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. J Clin Virol 2006;36: S33.

6- Owiredu WK, Kramvis A, Kew MC. Hepatitis B virus DNA in serum of healty black african adults positive for hepatitis B surface antibody alone: possible association with recombination between genotypse A and D. J Med Virol 2001;64: 441.

7- Hui CK, Sun H, Au WY, Lie AK et al. Occult hepatitis b virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. J Hepatol 2005;42: 813.

VİRUS DIŞI KAN TRANSFÜZYONU İLE BULAŞAN ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Doç. Dr. Emel YILMAZ

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, günümüzde medikal ve cerrahi tedavilerin vazgeçilmez tamamlayıcısıdır. İkinci Dünya Savaşında transfüzyon uygulamalarının başlaması ile transfüzyon ile bulaşan enfeksiyon hastalıklarına dikkatler yoğunlaşmıştır. Transfüzyon ile enfeksiyon bulaşını önlemeye yönelik uygulamalara ve gelişen teknolojilere rağmen güvenli transfüzyon henüz olası değildir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından güvenli kan; verildiği kişide herhangi bir tehlike ya da hastalık oluşturmayan, enfeksiyon etkenlerini veya zararlı yabancı maddeleri içermeyen kan olarak tanımlanmaktadır. Güvenli kanın en önemli parametrelerinden biri nonenfeksiyöz özellikte olması kabul edilse de, enfeksiyon etkenlerini bugün için sıfırlamak mümkün gözükmemekte, ancak minimum düzeylere düşürülmeye çalışılmaktadır.

Kan ve Kan Ürünleri İle Bulaşan Enfeksiyon Etkenleri

Viral, bakteriyel, paraziter ve fungal çok sayıda enfeksiyon etkenlerinin transfüzyon ile bulaştığı bilinmektedir. Virüsler başta olmak üzere bakteriler, parazitler, riketsiyalar ve funguslarda az da olsa transfüzyonla bulaşırlar. Viruslar dışında sıtma, sifiliz, Chagas hastalığı, bruselloz, nonspesifik bazı bakteriler bunlardan birkaçıdır (1) (Tablo 1). Transfüzyon ile bulaşan enfeksiyon etkenlerinin ortak özellikleri: kan dolaşımında uzun süre kalabilmeleri, taşıyıcılık ya da latent enfeksiyon durumuna geçebilmeleri, kuluçka sürelerinin uzun olması, belirtisiz hastalığa neden olabilmeleri, depolanmış kanda uzun süreler için dayanıklılıklarını koruyabilmeleri ve çoğu plazma katmanlarında da varlıklarını sürdürebilmeleridir.

Tablo 1. Transfüzyonla bulaşabilecek virus dışı enfeksiyon etkenleri (literatürde yayınlananlar)

Bakteriler	*Treponema pallidum* *Borelia burgdorferi* *Brucella spp* *Yersinia enterocolitica* *Staphylococcus spp* *Pseudomonas spp* *Serratia spp* *Salmonella spp* *Campylobacter spp* *Streptococcus spp* *Anaplasma spp* *Pasteurella multocida*
Riketsiyozlar	*Rickettsia rickettsii* *Coxiella burnettii*
Parazitler	*Plasmodium spp* *Toxoplasma gondii* *Trypanasoma cruzi* *Babesia spp*
Mantarlar	
Prionlar	

Bakteriler:

Kan ve kan ürünleri ile %0,2-0,5 oranında bakteriyel bulaş olabilmektedir. Bakteriyel bulaş ya dışardan bir kontaminasyon ya da vericide bakteriyemi şeklinde olabilir. Kan alımı sırasında kapalı sistemin olması, kan torba ve bağlantılarının dispozıble plastikten yapılması ve kanın saklanabileceği buzdolaplarının yaygınlaşması kan transfüzyonu ile bakteriyel enfeksiyonların azalmasında büyük rol oynar. Saklanmakta olan kandaki bakterilerin ilk 12 saat içinde antikorlar, kompleman, fagositler ile ortadan kaldırılması mümkündür. Soğukta birçok patojen bakterinin üremesi de durabilmektedir. Ancak *Yersinia spp*'de olduğu gibi bazı bakteriler soğukta üremeye devam etmektedir. Antikoagulan olarak kullanılan sitratın da birçok patojen bakteriler üzerine inhibitör etkisi vardır. *Citrobacter* gibi sitratı kullanabilen bakteriler için bu söz konusu değildir (2, 3).

Dışardan kontaminasyon: kanı alırken, saklama sırasında veya kanı verirken olabilir. Flebotomi sırasında iğne iç çapı kadar bir deri parçası kopabilir ve bakteriler set içine taşınabilir. Nadiren de olsa kan alma seti ya da antikoagulan madde kontamine olabilir. Ayrıca kan verme sırasında, alıcının derisi ya da steril olmayan kan verme seti ile de bakteriyel kontaminasyon söz konusudur. Yavaş infüzyon sırasında kan, oda sıcaklığında bakterilerin daha kolay çoğalması ile kaynak oluşturabilmektedir. Kontaminan bakterilerden en sık rastlanan Gram negatif çomaklar, difteroid çomaklar, stafilokoklar ve enterokoklardır (3-5).

Bağışçıdaki bakteriyemi: Diş çekimi, apse vs ile oluşan geçici bakteriyemi ya da bruselloz, salmonelloz, yersinyoz, *Campylobacter* ve spiroket enfeksiyonları, sifiliz, rekürren ateş, Lyme hastalığı, riketsiyoz (Q ateşi, kayalık dağlar benekli ateşi), *Anaplasma spp, Pasteurella multocida*'ya bağlı asemptomatik bakteriyemisi var ise kan transfüzyonu sırasında geçiş olabilmektedir.

En riskli ürün, oda ısısında saklandığından trombosit süspansiyonudur. Tromboferez ile hazırlanan trombosit süspansiyonlarında kontaminasyon riski düşüktür.

Gram negatif bakterilere bağlı kontaminasyonlarda açığa çıkan endotoksin nedeniyle ölüm riski gram pozitiflere göre daha fazladır. Bakterilerle kontamine olmuş kan ürünlerinin transfüzyonu sonrası gelişen reaksiyonlarda ateş, titreme, hipotansiyon, bulantı-kusma, taşikardi, oligüri, solunum sıkıntısı, baş ve sırt ağrısı, DİK, şok sık görülen semptom ve bulgulardır. Çoğu zaman yanlış kan transfüzyonu olarak değerlendirilmektedir. Böyle bir durumda hemen transfüzyon durdurulmalı, örnek, kan uyuşmazlığı yanında mikrobiyolojik açıdan da değerlendirilmelidir. Hastadan ve verilen kandan kültür alınmalı, ardından hemen uygun tedavi başlanmalıdır. Kan ve bileşenleri verilmeden önce torbaların sıvı kısmı renk değişikliği, bulanıklık açısından değerlendirilmelidir (2, 3, 6-9).

Parazitler:

Transfüzyon yolu ile bulaşan ilk sıtma olgusu 1911 yılında Woolsey tarafından bildirilmiştir (10). İlk olgudan sonra 1938 yılına kadar toplam 29 olgu bildirilmiş ve bu olgularda dikkati çeken noktalar kan bağışçıların çoğunun sıtmanın endemik olduğu bölgelerde kısa ya da uzun süre önce bulunmaları, bir kısmının daha önce sıtma geçirmiş olması ve çoğunun asemptomatik oluşudur (11). 1969 yılında trombositlerle bulaşma ileri sürülmüş ve deneysel çalışmalarda *Plasmodium*'ların memeli trombositlerine girebildiği, ayrıca konsantre lökosit transfüzyonu ile bulaşan bir sıtma olgusunda, parazitli eritrositlerle kontamine lökositlerin buna neden olduğu gösterilmiştir (12, 13). Dünya çapında verilere bakıldığında transfüzyona bağlı sıtma olgularının yaklaşık %50'sinde *P malariae* ilk sırada yer alırken, *P vivax* ve *P falciparum* 2. ve 3. sırada yer almaktadır (14). Türkiye'de de kan transfüzyonu ile bulaşan sıtma olguları bildirilmiştir (15).

Transfüzyon sonrası sıtmanın inkübasyon süresi genellikle *P falciparum* sıtmasında 12 gün, *P vivax*'da 3-4 hafta veya *P malariae*'da olduğu gibi daha uzun da olabilir. *P malariae* asemptomatik bir taşıyıcıda yıllarca kalabilir. Bu yüzden *P malariae*'lı asemptomatik bir bağışçının gözden kaçma ve transfüzyonla bulaştırma riski çok fazladır (16). Bu duruma göre sıtma enfeksiyonu geçirmiş olanların, tedavi kesildikten sonra veya bu bölgeyi terk ettikten 3 yıl sonra eğer belirti göstermiyorlarsa ve ayrıca endemik bölgeden gelenlerin, bu bölgeden geldikten 3 yıl sonra belirti göstermiyorlarsa bağışçı olarak kabul edilebilecekleri belirtilmiştir (14). İlk önlem bağışçı sorgulamasıdır. Ayrıca potansiyel bağışçıların spesifik ve duyarlı serolojik test vasıtasıyla taranması da söz konusudur. Bunlar arasında en çok kullanılan IFA ve ELISA'dır. Ancak serolojik yöntemler pratik değildir ve endemik bölgelerde yararı tartışmalıdır.

Transfüzyon ile bulaş olursa sıklıkla sıtma şiddetli hatta öldürücü olabilir. Özellikle hamile ve splenektomili hastalarda ölümcül olabilir. Sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde tüm bağışçılara klorokin verilmesi tedbirler arasında yer almakla birlikte klorokin direnci sorunu karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle Afrika'da klorokin direncinin olduğu bölgelerde profilaksinin sadece transfüzyondan sonra belirti gösteren hastalara yapılması önerilmektedir (16-20).

Babesiyoz:

Babesia microti'nin etken olduğu sıtmaya benzeyen kenelerle bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Genellikle splenektomili hastalarda görülen enfeksiyondur. Babesiyoz, immun direnci yeterli olan ve 40 yaşın altındaki kişilerde nadiren semptomatik olduğundan bağışçıların taşıyıcı olup olmadığı anlaşılamamaktadır. Düşük parazitemi durumunda bağışçı kanları mikroskopik olarak gözden kaçabilmektedir. Bu yüzden babesiyozun endemik olduğu bölgelerden gelen, babesiyoz geçirmiş olan kişiler bağışçı olarak Amerikan Kan Bankaları protokolünde yer almamaktadır (18, 20-22).

Toksoplazmoz:

Genellikle immunsüprese kişilerde fırsatçı enfeksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Parazitemi daha çok hastalığın akut döneminde görülmektedir, ancak geç dönemde de parazitemin olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar yüksek anti-toksoplazma antikorlarına sahip bağışçılardan seronegatif alıcılara kan bileşeni transfüzyonu yapılmasını önermemektedirler. Depolanmış kanda 50 gün kadar canlılığını koruduğu bildirilmektedir (23, 24).

Chagas Hastalığı:

Chagas hastalığı ya da Amerikan tripanasomiyazı, Güney ve Orta Amerika'da daha çok görülen, kan transfüzyonu ile bulaşma ihtimali oldukça yüksek olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Bazı bireyler asemptomatiktir, ancak 10-30 sene parazitemi devam edebilmektedir. Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde kan bağışçılarında %15'i kompleman fiksasyon testi ile pozitif bulunmakta ve bu bağışçılardan transfüzyon için kan alındığında %25 oranında Chagas hastalığı ortaya çıkmaktadır. Tripanazomlar buzdolabında aylarca canlılıklarını devam ettirebilmektedirler. Sağlıklı görünen bağışçıların yıllarca kanlarında tripanazomların olması kan bankaları için problem oluşturmaktadır (18).

Kala-azar: Leishmania donovani, visseral layşmanyoz etkenidir. Mononükleer fagositer hücre içinde yaşarlar ve nadiren transfüzyonla bulaşabilir (25).

Ayrıca kan paraziti olan nematodların yaygın olduğu ülkelerde bağışçılar asemptomatik olabileceğinden transfüzyona bağlı mikrofilarya enfeksiyonları görülebilmektedir. Yapılan bir araştırmada Loa Loa mikrofilaryasının transfüzyondan 4 gün sonrasına kadar kanda bulunduğu ve alıcıda yıllarda yaşayabildiği gösterilmiştir (18, 26).

Fungal Etkenler:

Fungemi hemen daima semptomatik kişilerde olduğundan bu kişiler zaten bağışçı olamazlar. Ancak kan ve ürünlerinin kontaminasyonu sonucunda *Aspergillus spp, Penicillium spp* gibi küf mantarları ve *Candida* türleri ile enfeksiyonların olabildiği bildirilmiştir (24).

Prion Enfeksiyonları:

Prionlar enfeksiyöz proteinler olarak bilinir. Sığır Bovine Transmissible Spongiform Encephalopathies (BSE) zoonoz gibi insana bulaşarak Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) varyant formunu oluşturur. Sığır BSE ajanının etler aracılığı ile insanlara bulaştığı düşünülmektedir. Ayrıca iatrojenik olarak dura mater transplantasyonu, hipofiz kaynaklı hormon, kan ve kan ürünleri ya da prion ile kontamine cerrahi aletler bulaş kaynağı olabilir.

Ailede familial CJD, GSS (Gerstmann-Straussler Syndrome), FFI (Fatal Familial Insomnia) olgusu olan kişiler, geçmişte hipofiz kaynaklı hormon tedavisi alan ya da duramater grefti uygulanmış kişiler kan bağışçısı olmamalıdırlar (27).

Transfüzyon ile çok sayıda enfeksiyonun bulaştığı bilinmekle beraber, transfüzyon öncesinde tümünün taranması mümkün olmadığı ve hiçbir tarama testi ile bulaş riskinin sıfırlanamadığı bilinmelidir. Taranan enfeksiyonlar, test yöntemleri epidemiyolojik özellikler ve gelişmişlik düzeyi ile ilgili olarak ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Bunlar göz önüne alınarak geliştirilmiş ''Bağışçı Sorgulama Formu''nun her bağışçı için titizlikle doldurulması, gereksiz transfüzyondan kaçınılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alter HJ: Emerging, re-emerging and submerging infectious threats to the blood supply, Vox Sang 2004; 87 (Suppl 1): S 56-61.
2. Jones BL, Saw MH, Hanson MF, Mackie MJ, Scott J, Murphy WG. Yersinia enterocolitica septicaemia from transfusion of red cell concentrate stored for 16 days. J Clin Pathol 1993; 46: 477-8.
3. Eraksoy H. Kan transfüzyonuna bağlı bakteri infeksiyonları ve sifilis. Klimik Derg 1990; 3: 65-7.
4. Braude AI, Carey FJ, Siemnienski J. Studies of bacterial transfusion reactions from regrigerated blood: properties of cold-growing bacteria. J Clin Invest 1955; 34: 311-25.
5. Stramer S L. Current risks of transfusion-transmitted agents. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 702-7.
6. Kılıç S, Yılmaz GR, Komiya T, Kurtoğlu Y, Karakoç E A. Prevalence of Coxiella burnetii antibodies in blood donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. New Microbiol 2008; 31: 527-34.
7. CDC. Anaplasma phagocytophilum transmitted through blood transfusion-Minnesota, 2007. MMWR 2008; 24: 1145-8.
8. Bryant BJ, Cantilena CC, Ahlgren A, et al. Pasteurella multocida bacteremia in asyptomatic plateletpheresis donors: a tale of two cats. Transfusion 2007; 47: 1984-9.
9. Traore A N, Delage G, McCombie N et al. Clinical and laboratory practices in investigation of suspected transfusion-transmitted bacterial infection: a survey of Canadian hospitals. Vox Sanguinis 2009; 96: 157-9.
10. Woolsey G. transfusion for permisious anemia: two cases. Ann Surg 1911; 53: 132-4.
11. Wright F H. Accidental transmission of malaria through the injection of whole blood. J Pediatr 1938; 12: 327-49.
12. Fajardo L F. Malarial parasites in mammalian plateletes. Nature 1973; 243: 298-9.
13. Fajardo L F. Malarial parasites within human platelets. JAMA 1974; 229: 1205-7.
14. Guerrero I C, Weniger B C, Schulta M G. Transfusion malaria in the USA, 1972-1981. Ann Intern Med 1983; 99: 221-6.
15. Sellioğlu B. Transfüzyonla bulaşan beş Plasmodium malariae olgusu. Mikrobiol Bült 1986; 20: 95-100.
16. Wells L, Ala F A. Malaria and blood transfusion. Lancet 1985; 8: 1317-18.
17. Camazine B. Transfusion-associated malariae. Lancet 1985; 6: 37.
18. Camberland M E. Emerging infectious agents: Do they pose a risk to safety of transfused blood and blood products. Clin Infect Dis 2002; 34: 797-805.
19. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti ABF et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. Biologicals 2009; 37: 71-7.
20. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. Curr Opin Hematol 2007; 14: 671-76.
21. Smith R P, Evans A T, Popovsky M, Mills L, Spielman A. Transfusion-acquired babesiosis and failure of antibiotic treatment. JAMA 1986; 256: 2726-7.
22. Marcus L C, Valigosky J M, Fanning W L, Joseph T, Glick B. A case report of transfusion –induced babesiosis. JAMA 1982; 248: 465-7.
23. Siegel S E, Lande M N, Gelderman A H et al. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. Blood 1971; 37: 388-94.
24. Avcı İY, Turhan V, Çınar E. Kan nakli ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları. T Klin J Med Sci 2000; 20: 317-24.
25. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. J Translational Med 2007; 5: 1-11.
26. Aubochon J P, Dzik W H. Survival of Loa loa in banked blood. Lancet 1983; 19: 647-8.
27. Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. Transfusion Med Rev 2008; 22: 58-69.

İNAKTİVASYON YÖNTEMLERİ

Doç. Dr. Yasemin HEPER

Transfüzyonunun pek çok istenmeyen etkisinin olduğu iyi bilinmektedir. Transfüzyon tıbbının temel hedefi bu olumsuz etkileri minimale indirmek ve transfüzyon güvenliğini, yani "güvenli kan"ı sağlamaktır. Günümüzde dikkatli bağışçı seçimi, son derece duyarlı serolojik ve immunohematolojik testler, nükleik asit amplifikasyon teknolojisinin (NAT) kan bankacılığında yer bulması, kan bileşeninin elde edilişi ve saklanması ile ilgili titiz uygulamalar ve mevcut gelişmiş teknolojiler yanında; kanın lökositlerden arındırılması, gerektiğinde ışınlanması, plazmaya karantina uygulanması gibi yöntemler transfüzyon güvenliğinde dev adımlar atılmasını sağlamış ve enfeksiyon/enfeksiyon dışı pek çok istenmeyen etkinin önüne önemli ölçüde geçilebilmiştir. Enfeksiyon bulaş riskinin, en azından standart yöntemleri uygulayan gelişmiş ülkelerde son derece düşük olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Ancak geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde durum biraz farklıdır. Sonuçta transfüzyon ile bulaşabilen enfeksiyonlar halen güncelliğini korumaktadır (1).

Bilindiği gibi, transfüzyon ile bulaşabilen çok farklı mikroorganizmaların varlığına rağmen kan bankacılığında rutin tarama testleri ile sadece birkaç enfeksiyon hastalığı taranmaktadır. Öte yandan prionlar, SARS, Batı Nil Virusu, Chikungunya virus gibi transfüzyonla geçişi yeni sorun olan etkenler tarama testleri ve bağışçı seçimi ile ilgili yeni tartışmalara yol açmaktadır. Her etkenin taranamayacağı gerçeği yanında, duyarlılık sınırları gibi testlere, ya da pencere dönemleri gibi hastalıkların doğal seyirlerine ait türlü nedenlerle, tarama testleri negatif çıkan kanın taranan enfeksiyonu bulaştırmayacağı da garantilenemez. Bağışçıdaki enfeksiyonlar nedeniyle kana geçen mikroorganizmalara ek olarak, kan bileşenleri hazırlanması veya saklanması aşamalarında da kontamine olabilir ve ciddi septik komplikasyonlara yol açabilir. En azından gelişmiş ülkelerde tarama testlerinde ulaşılan teknolojiler sonucunda kan bileşenlerinin bakteriyel kontaminasyonuna bağlı komplikasyonların, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların çok önüne geçtiğini bildiren çok sayıda yayın mevcuttur.

Tüm bu özetlenenler, kan bileşenlerinin ve kan ürünlerinin mikroorganizmalar açısından tam güvenli bir hale getirilmesi için, ilaç endüstrisinde olduğu gibi bazı sterilizasyon, daha doğru bir ifadeyle "patojen inaktivasyon" (Pİ) işlemlerine tabi tutulması durumunda sorunun çözülebileceğini akla getirmektedir. Özellikle HIV sonrası dönemde bu konudaki çalışmalar büyük bir hız kazanmıştır.

Pİ, plazma fraksinasyon tesislerinde, endüstriyel olarak üretilen albümin, faktör preparatları, gammaglobulin preparatları gibi dayanıklı plazma ürünlerinde değişik inaktivasyon ve eliminasyon basamakları şeklinde yıllardan beri uygulanmaktadır (2). Çok daha yeni olarak kan bankalarında elde edilen eritrosit suspansiyonu (ES), trombosit suspansiyonu (TS), taze donmuş plazma (TDP) gibi labil kan bileşenlerine uygulanabilecek çeşitli Pİ yöntemleri üzerinde de çalışmalar başlamıştır (3-7). Henüz tüm kan bileşenlerine uygulanabilecek evrensel bir yöntem geliştirilememişse de, TDP ve çok yeni olarak TS ile sınırlı olmak üzere bazı ülkelerde klinik kullanıma giren birkaç yöntem mevcuttur.

Pİ yöntemlerinin tüm kan bileşenlerinde rutin kullanıma girebilmesi için öncelikle şu sorunlar aşılmaya çalışılmaktadır:

1- Tüm mikroorganizmaları, hatta prionları etkileyebilmelidir. Özellikle küçük zarflı virüsler bu açıdan sorun oluşturmaktadır.
2- Toksik, teratojenik, mutajenik olmamalıdır.
3- Üründen tekrar uzaklaştırılabilmeli ya da zararsız metabolitlere dönüşmelidir.
4- Kan bileşeninin kalitesini ve terapötik etkinliğini olumsuz yönde etkilememeli, yani kan hücreleri ve plazma proteinleri zarar görmemelidir.
5- İmmunizasyona yol açabilecek yeni antijenler oluşturmamalıdır.

6- Kolay uygulanabilir olmalıdır.
7- Ucuz olmalıdır.

Pİ yöntemlerinin TDP ve daha sınırlı olmak üzere TS'larında giderek rutin uygulamaya girebilecek hale gelmesi, gerek Avrupa gerekse Kuzey Amerika'da deneyimlerin artmaya başlaması konunun daha geniş boyutlarda, özellikle de uygulama açısından tartışılmasına yol açmıştır. Pİ, son olarak 2008 yılında Norveç'de düzenlenen bir uluslararası forumda A'dan Z'ye ele alınmıştır (8-12). Mart 2007'de Kanada Kan Servisi (Canadian Blood Sercice) ve Hema-Quebec, Pİ ile ilgili iki gün süren önemli bir uluslararası konsensus konferansı düzenlemiştir. Bu konferansta tartışılan konular tam metin olarak, konferansın sonunda varılan kararlar da rapor haline getirilerek yayınlanmıştır (13-15). Bu konferansta, en azından gelişmiş ülkelerde transfüzyonun enfeksiyon dışı komplikasyonlarının enfeksiyöz komplikasyonlarından çok daha fazla sorun oluşturduğuna dikkat çekilerek; bu yöntemlerin hangi kriterlere göre, nasıl uygulamaya konulacağı, kriterlerin bileşen türü veya hasta popülasyonuna göre değişip değişmeyeceği, yöntemin güvenilirlik ve etkinliğinin nasıl değerlendirileceği, uygulamaya konulacak ise bunun ne şekilde başlatılıp izleneceği, bağışçı değerlendirilmesi ve tarama testlerinde nelerin değişebileceği, maliyet-etkinliğinin nasıl değerlendirileceği ve konu ile ilgili bilimsel çalışmaların hangi sorulara yanıt araması gerektiği detaylı olarak tartışılmıştır. Konuyla ilgilenenlerin bu yayınları okuması yararlı olacaktır.

İNAKTİVASYON YÖNTEMLERİ

Plazma fraksinasyon ürünleri ve kan bileşenlerinde patojenlerin yok edilmesi düşüncesi temel olarak HIV, HCV ve HBV gibi transfüzyonla bulaşan majör etkenlere yönelik olarak doğmuşsa da, çok sayıda virus, bakteri, parazit, hatta prionların transfüzyon ile bulaşabildiklerinin gösterilmesi, hedeflenen etkenlerin spektrumunun genişlemesine yol açmıştır. Dahası, rutin tarama testleriyle taranmakta olan HIV, HCV ve HBV'nin nadir de olsa tarama testlerinden kaçtığı durumlarda genellikle zaten çok düşük miktarlarda bulunduğu, ancak taranmayan etkenlerin büyük miktarlarda bulunabileceği belirtilmektedir (5). Özellikle de zarfsız virusların inaktivasyon yöntemlerinden daha zor etkilendiği bilinmektedir. Günümüzde Pİ ile tüm mikroorganizmaların (virus, bakteri, protozoon), hatta prionların da yok edilmesi hedeflenmektedir.

Patojen İnaktivasyonunun Etkinliğini Değerlendirmek:

Kan ürünlerinde viral inaktivasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi güçtür. Bakteri ve parazitlerin viabilitesini değerlendirmek, viruslara göre çok daha kolaydır. Transfüzyon açısından önemli viruslardan HBV, HCV ve Parvovirus B19 in-vitro olarak üretilememektedir. Bu nedenle; inaktivasyon yöntemlerinin bu viruslara etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla bazı model viruslar veya hayvan modelleri kullanılmaktadır. Alternatif olarak yüksek viremili bağışçılardan alınan kanlara inaktivasyon yöntemleri uygulandıktan sonra kalan rezidü viruslar NAT ile de taranabilmektedir. Virusun bulunduğu kompartıman da önemlidir. Plazmada serbest bulunan viruslar, hücre içinde ya da hücre genomuna entegre halde bulunan viruslar inaktivasyon yöntemlerinden farklı oranlarda etkilenebilirler (4). Yöntemlerin virüsleri azaltmadaki etkinlikleri log olarak hesaplanmaktadır. 2 log azaltma virusun %99 oranında, 4 log azaltma ise %99,99 oranında yok edilmiş olduğunu ifade etmektedir. Plazma fraksinasyonunda uygulandığı gibi, birden fazla viral inaktivasyon yönteminin bir arada kullanılması durumunda additif bir etki söz konusudur. 4 log + 4 log = 8 log azalma gibi. Ancak %100 bir inaktivasyonu gösterebilmek mümkün değildir (16).

Plazma Fraksinasyonunda Pİ (6,17)

Bu grupta plazma fraksinasyonu ile elde edilen albümin, immun globulinler, faktör preparatları, fibrin yapıştırıcı gibi çeşitli plazma proteinleri (stabil ürünler) yer almaktadır. Bu ürünlerde üretim aşamasında pastörizasyon, kuru veya nemli ısı, Solvent/Deterjan (S/D), pH4, sulfonasyon, β-propiolakton ve nanofiltrasyon gibi yöntemler ile Pİ uygulanmaktadır. Sıklıkla farklı basamaklarda birden fazla yöntem kullanılmaktadır. Viruslar açısından bu yöntemlerden sadece na-

nofiltrasyon ve kısmen de kuru/nemli ısı ile inaktivasyon zarfsız virusları etkileyebilmekte, kalanları sadece zarflı virusları inaktive etmektedir. Diğer mikroorganizmalarda inaktivasyon tamdır. Fraksinasyon yöntemlerinin (Cohn fraksinasyon, kromatografik yöntemler, filtrasyon gibi) kendilerinin de inaktivatör etkisi vardır. İşlemlerde kullanılan ayrıştırma ve saflaştırma teknikleri ile inaktivasyonda kullanılan maddeler de tekrar uzaklaştırılmaktadır. En az 15 yıllık geçmişi olan bu yöntemler standardize ve valide edilmiş, rutin olarak uygulanmaktadır. Plazma fraksinasyon ürünleri ile viral bulaş riski, karantina, viral inaktivasyon teknikleri ve NAT'ın birlikte uygulanması sonucunda, sıfır olmasa da minimal kabul edilmektedir.

Labil Ürünlerde Pİ (7, 9, 11, 17-20)

Stabil ürünlere göre çeşitli güçlükler vardır. Özellikle hücresel elemanlar sorun oluşturmaktadır. TDP, hücresel eleman içermemesi nedeniyle ES ve TS'na göre avantajlıdır. Zarar görecek hücresel eleman içermemesi nedeniyle pek çok kimyasal veya fotokimyasal yöntem, iyonizan radyasyon ve fiziksel metodlar TDP'ya uygulanabilmektedir. Günümüzde Pİ en yaygın olarak TDP'de kullanılmaktadır.

TDP için S/D (solvent / deterjan) ile inaktivasyon ve metilen mavisi ile fotoinaktivasyon olmak üzere iki yöntem Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde onay alarak klinik kullanıma girmiştir. Metilen mavisi, mutajenik olabileceğinin gösterilmesi sonucunda bazı ülkelerde kullanımdan kaldırılmıştır. Viruslar açısından kıyaslandığında; metilen mavisi ile fotoinaktivasyon zarfsız viruslara da sınırlı bir etki gösterirken, S/D yöntemi ile sadece zarflı viruslar inaktive olmaktadır. TDP için bir psörolen olan S-59 + UVA ile fotoinaktivasyon, riboflavin ile fotoinaktivasyon, pastörizasyon, gamma-irradiasyon, UVC ile irradiasyon ve İnactin (Etilenimin) ile kimyasal inaktivasyon halen üzerinde en çok çalışılan diğer inaktivasyon yöntemleridir.

ES ve TS için henüz klinik kullanıma yaygın olarak girmiş bir yöntem bulunmasa da umut verenler vardır. ES ve TS'larında hücrelerin terapötik etkinliğinde nükleik asitlerin bir rolünün olmaması nedeniyle, inaktivasyon için hedef olarak özellikle mikroorganizmaların nükleik asitleri seçilmiştir. Psöralenler, riboflavin, metilen mavisi, dimetil metilen mavisi, merosiyanin veya fitalosiyanin gibi siyaninler kullanılarak, farklı dalga boylarında ışık ile gerçekleşen fotoinaktivasyon yöntemleri, FRALE (S-303) ve İnaktin (PEN 110) olmak üzere de iki kimyasal yöntem, ES ve TS'ları için en çok umut vadeden yöntemler olmuştur. Psöralen ve Riboflavin ile fotoinaktivasyon yöntemleri TS için Avrupa'da onay almış ve pazarlanmaktadır. ES için umut vadeden FRALE ve İnaktin'in eritrositlerde neoantijenler oluşturarak duyarlanmaya yol açmaları hayal kırıklığı yaratmıştır. ES için de en fazla umut vadeden yöntem Riboflavin ile fotoinaktivasyon olarak gözükmektedir.

Solvent / Deterjan Yöntemi:

TDP'de başarıyla kullanılmaktadır. Plazmalar havuzlanır ve 30°C'de %1 tri(n-bütil) fosfat ve %1 Triton X-100 ile en az 4 saat işlem görür. Reagenler, soya yağı ekstraksiyonu ve hidrofobik kromatografi ile uzaklaştırılır. Hidrofobik kromatografinin Prionları da uzaklaştırdığı gösterilmiştir. İşlem sonunda artık lökosit, bakteri ve parazitler steril filtrasyon ile uzaklaştırılır. Dondurularak veya liyofilize edilerek saklanır. Zarfsız viruslara etkisizdir. Yakın zamanlarda küçük havuzlara veya tek tek TDP'lere uygulanabilen daha basit bir yöntem de geliştirilmiş ve Mısır'da denenmeye başlanmıştır.

Bu yöntemde plazma proteinlerinin aktivitesi %90'ın üzerinde korunur. Ancak protein S, alfa-1 antiplazmin ve yüksek moleküllü von Willebrand faktörde bir miktar kayıp olduğundan, bu plazmalar kriyopresipitat hazırlamak için uygun değildir.

Herhangi bir toksik etki veya yan etki bildirilmemiş, tersine TDP'ye göre komplikasyon sıklığının daha az olduğu görülmüştür.

Metilen Mavisi:

Fenotiyazin olan metilen mavisi ile inaktivasyon, TDP için bazı ülkelerde kullanılmaktadır. ES için de bir metilen mavisi derivesi olan dimetil metilen mavisi ile inaktivasyon çalışma aşamasındadır. Plazma, 1µM metilen mavisi ve gö-

rünür ışık ile, kullanılan ışığa göre 20 dakika - 1 saat işlem görür. Oksijen varlığında güçlü bir redoks potansiyeli olan metilen mavisi fotosensitör olarak etki eder, ancak mekanizması tam bilinmemektedir. Hem DNA, hem virusların yüzey yapılarına bağlanır. Artık metilen mavisi plazmadan absorbant bir filtre ile uzaklaştırılabilir. Dondurularak saklanır. Tek tek plazmaya uygulanır, havuzlama gerekmez. HBV ve hücre içi patojenlere (örneğin HIV'e) etkisi çok iyi değildir. Bu nedenle plazmanın işlem öncesi hücreden arındırılması gerekmektedir. Parvovirus B 19'u inaktive edebildiği gösterilmiştir, ancak zarfsız viruslara etkisi biraz daha zayıftır. Fenotiyazinler prion proteinleri ile de etkileşime girmektedir.

Bu yöntemde fibrinojen ve Faktör VIII'de %30 kayıp olduğu, ancak bunun terapötik sonuçlara yansımadığı bildirilmiştir. Kriyopresipitat hem hipofibrinojenemi hem de von Willebrand hastalığında kullanıma uygundur.

Bakteri ve virus DNA'sında, lenfoma hücre kültüründe mutajen olduğu gösterilmiş, ancak farelerde genotoksite saptanmamıştır. Pİ için kullanılan doz, methemoglobinemi tedavisi için verilen dozun %1'inden azdır. İn-vitro mutajen etkisi nedeniyle artık metilen mavisinin filtre ile uzaklaştırılması tercih edilmektedir.

S-59 + UVA:

TDP ve TS için geliştirilmiştir. S-59 (amotosalen) bir psöralen olup ve UVA varlığında DNA ve RNA'ya kovalent olarak bağlanarak, replikasyon ve transkripsiyonu durdurur. Hemoglobin UVA'yı absorbe ettiğinden ES'ları için uygun değildir. Plazmaya 150 µM S-59 katılır ve 3 dakika 3 J/cm^2 UVA uygulanır. İnaktif yıkım ürünleri 1 saatlik bir işlem ile bir diske adsorbe edilir. Havuzlama gerektirmez. HCV'ye çok etkili olduğu, ancak HBV'nin biraz daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Zarflı, zarfsız viruslara, bakterilere etkisi yanında hücre içine de son derece etkilidir. Lökositleri de inaktive eder. Lökosit inaktivasyonunun ışınlamadan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu etkisi özellikle TS için önemlidir. Hem Graft versus Host hastalığı, hem de sitokin salınımına bağlı non hemolitik febril reaksiyonları önler.

Plazma proteinlerinde %2-15, Faktör VIII'de %25 kayba yol açsa da terapötik sonuçlara etkisi yoktur. TS'na uygulandığında hastaların TS gereksiniminin %35 kadar arttığı, transfüzyondan 1 ve 24 saat sonra da dolaşımdaki trombosit miktarının kontrol grubuna göre % 25 daha düşük olduğu gösterilmiştir.

TS için Helinx/Intercept System (Cerus-Baxter) adı altında ticari olarak pazarlanmaktadır.

Pastörizasyon:

Plazmanın toplu olarak 10 saat süre ile 60 ºC'da veya tek tek 3 saat süre ile 50 ºC'da pastörizasyonu HIV için son derece etkilidir, ancak diğer viruslarda çok başarılı değildir. Özellikle HIV prevalansının çok yüksek olduğu ve tarama testlerinin yetersiz olduğu Afrika ülkeleri için uygun olabilir.

Riboflavin:

TDP, TS ve ES için Gambro-BCT tarafından geliştirilmiştir. 30 µM Riboflavin ve 12 dakika süreyle 12 J/cm^2 UVA ile işlem sonucunda elektron transfer mekanizmaları ve nükleik asit zincirinde kırıklar oluşturarak patojenler inaktive olmaktadır. Etkinlik derecesi farklı olsa da hem zarflı, hem zarfsız virusları inaktive etmektedir. Bakteriler ve protozoonlardan başka, lökositleri de etkilemektedir. Riboflavin vitamin B2 olup, bir yan etkisi olması beklenmemektedir. Ancak TDP'de %50'lere varan protein kayıpları söz konusudur. ES için en fazla umut vadeden yöntemdir. TS'da trombositlere olan etkisi kabul edilebilir sınırlardadır.

Gamma İrradiasyon:

TDP için çalışılmaktadır. İki şekilde; protein ve nükleik asitlerde kovalent bağları açarak ve reaktif serbest radikaller oluşturarak etki eder. Etkinliği uygulanan doz ile ilişkilidir. Virusidal dozlarda ciddi protein kaybı oluşturması önemli bir sorundur.

UVC Işık İle İrradiasyon:

Plazma fraksinasyonunda kullanımda olan bu yöntem, TDP için denenme aşamasındadır. UVC nükleik asidi bozar. Tek zincirli nükleik asitler daha duyarlıdır ve duyarlılık genom büyüklüğü ile artar. HIV, HCV ve HAV, HBV'ye göre

daha duyarlıdır. Bazı ısıya dirençli zarfsız virusları da inaktive eder, ancak UVC'ye rağmen HIV bulaşı bildirilmiştir. Proteinler de zarar görebilmektedir. Çok ince tabakalar halinde plazmaya uygulanması gerektiğinden pratik değildir. Bazı proteinlerde %30-40 kayba yola açar.

İnactine (PEN 110):

TDP ve ES için denenmektedir. Biri nükleik asit, biri guaninin N-7 pozisyonu ile kovalent bağlanan iki fonksiyonel ürünü olan kimyasal bir inaktivatördür. Nükleik asit halkasının açılmasına yol açar ve zincirin okunmasını engelleyen bir stop sinyalinin oluşmasına neden olur. ES lökositten arındırıldıktan sonra Inaktin eklenerek oda ısısında 6-24 saat bekletilir. İşlemden sonra ES'nun yıkanarak artık kimyasallar uzaklaştırılır ve additif solüsyon eklenerek saklanır. Zarflı - zarfsız viruslara, hücre içi patojenlere, bakterilere, protozoonlara ve lökositlere güçlü inaktivatör etkisi vardır. Ancak transfüzyon sonrası 35 ve 42. günlerde transfüze edilen eritrositlerin ömürlerinin %50 oranında kısaldığı saptanmıştır. Bu durum kronik transfüzyon gerektiren hastalar için bir sorun oluşturabilir. Ticari kiti Vitex-Pall tarafından INACTINE System adıyla hazırlanmıştır.

FRALE (S-303):

ES için denenmektedir. S-303 bir psöralendir. Aktif kısmı nükleik asitlere bağlanır ve pH'yı değiştirerek kimyasal yolla etki eder. Artık madde inaktif S-300'dür ve ES torbasında 42 gün kalan bir adsorban ile uzaklaştırılması gerekir. Zarflı-zarfsız viruslara, hücre içi patojenlere, bakterilere, protozoonlara ve lökositlere güçlü inaktivatör etkisi vardır. Eritrositlerde %3-5 kayba yol açsa da, eritrosit ömrünü kısaltmamaktadır.

ES için Helinx/Intercept (Cerus-Baxter) adıyla ticari bir kit olarak hazırlanmıştır.

Gerek İnactine, gerekse FRALE'nin eritrosit yüzeyinde neoantijenler oluşturduklarının ve bunlara karşı da alıcıda antikorların geliştiğinin gösterilmesi her iki sistemin önemli ve aşılması gereken bir sakıncasıdır.

SONUÇ

Pİ yöntemleri transfüzyonla mikroorganizma bulaşını ortadan kaldırmak gibi çok cazip görünen bir amaç için geliştirilmiş yöntemler olsa da henüz erken bir aşamasında olduğu söylenebilir. Günümüzde tüm bileşenlere uygulanabilecek, standart bir yöntem yoktur. Özellikle bileşenler ayrılmadan, tam kana uygulanabilecek bir yöntemin geliştirilmesi çok pratik olacaktır. Şimdilik kullanıma girmiş yöntemler TDP için metilen mavisi ve S/D ile inaktivasyon, çok daha yeni olarak da TS için S-59 / UVA'dır. Gelecek için en çok umut vadeden yöntem ise Riboflavin ile fotoinaktivasyon olarak gözükmektedir. Bileşenin terapötik özelliklerinin tam korunması, toksisite, uygulama kolaylığı vs gibi halen tam çözülememiş sorunlar mevcuttur. Ek olarak bu yöntemlerin tümü pahalı yöntemlerdir ve hiç birinin maliyet etkin olduğu gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. JAMA 2003; 289: 959-962.
2. Morgenthaler JJ. New developments in plasma fraktionation and virus inactivation. Vox Sang 2000, 78(S2): 203-204.
3. Corash L. Inactivation of viruses, bacteria, protozoa and leukocytes in platelet and red cell concentrates. Vox Sang 2000; 78(S2): 205-210.
4. Dodd RY. Pathogen inactivation: mechanisms of action and in vitro efficacy of various agents. Vox Sang 2002 83(S1): 267-270.
5. AuBuchon JP. Pathogen inactivation in cellular blood components: Clinical trials and implications of introduction to transfusion medicine. Vox Sang 2002 83(S1): 271-275.

6. Horowitz B. Pathogen inactivated transfusion plasma: Existing and emerging methods. Vox Sang 2002 83(S1): 429-436.
7. Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. Transfus Apheresis Sci 2008; 39: 75-82.
8. Seghatchian J. Current opinions on the role oh pathogen reduction thechnology in improving the viral safety of blood and derivates. Transfus Aperesis Sci 2008; 39: 49-50.
9. Solheim BG, Seghatchian J. The six questions of pathogen reduction technology: an overview of current opinions. Transfus Apher Sci. 2008;39:51-57.
10. Hellstern P. Fresh-frozen plasma, pathogen-reduced single-donor plasma or bio-pharmaceutical plasma? Transfus Apher Sci. 2008;39:69-74.
11. Seghatchian J, Walker WH, Reichenberg S. Updates on pathogen inactivation of plasma using Theraflex methylene blue system. Transfus Apher Sci. 2008;38:271-280.
12. Svae TE, Neisser-Svae A, Bailey A, Reichl H, Biesert L, Schmidt T, Heger A, Römisch J. Prion safety of transfusion plasma and plasma-derivatives typically used for prophylactic treatment. Transfus Apher Sci. 2008;39:59-67.
13. Webert KE, Cserti CM, Hannon J, Lin Y, Pavenski K, Pendergrast JM, Blajchman MA. Proceedings of a Consensus Conference: pathogen inactivation-making decisions about new technologies. Transfus Med Rev. 2008; 22:1-34.
14. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies - preliminary report of a consensus conference. Vox Sang. 2007; 93:179-182.
15. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. Transfusion. 2007;47:2338-2347.
16. Prowse C. Pathogens, plasma proteins and prions. Blood Banking and Transfusion Medicine 2003; 1(S1): 257-259.
17. Pathogen inactivation of labile blood products. Council of Europe Publishing. 2001.
18. Chapman J. Progress in improving the pathogen safety of red cell concentrates. Vox Sang 2000; 78(S2): 203-204.
19. Goodrich RP. The use of Riboflavin fort he inactivation of pathogens in blood products. Vox Sang 2000; 78(S2): 211-215.

ENFEKSİYON RİSKİNİ AZALTMA YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Halis AKALIN

Geçmişte transfüzyon ile enfeksiyon bulaşma riski, hastalar ve hekimler tarafından kaçınılmaz olarak kabul edilmekteyken, günümüzdeki beklenti sıfır risktir (1,2).

Yaklaşık 30 yıl önce transfüzyonla bulaşan HIV insidansı 1000 ünite başına 1'den fazla iken, günümüzde 2 milyon test edilmiş ve taranmış ünitede 1'den azdır (2).

Enfeksiyon açısından genel olarak toplam risk anlamlı olarak azalmış olsa da, transfüzyon ile enfeksiyon bulaşma riskini bağışçının durumu tayin etmektedir. Güvenli kan bağışçısı olabilmeyi belirleyen faktörler;

1. Enfeksiyonların epidemiyolojisi,
2. Sosyoekonomik durum,
3. Toplumun farkındalığı ve bağışçı olmayı kabullenmesi,
4. Bağışçı eğitimi, seçimi ve gönüllü bağışçı olunması,
5. Personelin eğitimi,
6. Bağışçı tarama testleridir.

Bağışçı tarama testleri ve diğer mümkün olan en yüksek teknolojinin kullanılabilmesi, en düşük riske ulaşmada büyük rol oynamaktadır (3).

Özellikle son 10 yılda yeni teknolojik gelişmelerin bu alanda da kullanılması ile güvenli kan transfüzyonu oranı hızla artmıştır.

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler;

1. Nükleik asit testleri (NAT),
2. Antikor ve antijeni birlikte saptayan testler,
3. Bakteri saptanması için geliştirilen yöntemler,
4. Bileşen filtrasyonu,
5. Aferez,
6. İnaktivasyon olarak özetlenebilir(3).

Allojenik kan transfüzyonuna alternatif yöntemlerin kullanılması da (otolog transfüzyon, cell saver yöntemi gibi) güvenli transfüzyona önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (3,4).

Trombosit süspansiyonu veya eritrosit süspansiyonlarının bakteriyel kontaminasyonu nispeten sıktır. Yapılan çalışmalar sonucu bu oran 100.000 ünite için 32.4 olarak hesaplanmıştır (2).

Bakteriyel kontaminasyon trombosit süspansiyonlarında daha sık olur. Bunun nedeni bakterilerin 20-24^{0}C'de daha kolay yaşayabilmeleri ve çoğalmalarıdır (1).

Kan bileşenlerinin bakteriyel kontaminasyonu; bağışçıdaki bakteriyemi, tam kan alınması sırasındaki kontaminasyon, kan torbaları kontaminasyonu ve kan işleme prosedürü sırasında olabilir (2).

Bazı çalışmalar transfüzyona bağlı septik tablonun yaklaşık olarak 10.000 transfüzyonda bir görülebileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte oldukça değişken rakamlar bildirilmiştir (5).

Bakteriyel kontaminasyonu azaltmak için alınabilecek önlemler 6 basamakta ele alınabilir. Bunlar;

1. Bağışçının uygun olması,
2. Kan işleme ve depolama süreçlerinin optimal olması,
3. Uygun cilt antisepsisi,
4. İlk 30-40 ml tam kanın torbadan çıkarılmasının, koagülaz negatif stafilokoklar gibi sık olarak kontaminasyon

nedeni olan cilt florası bakterileri ile kontaminasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bunun için özel torbalar geliştirilmiştir.

5. Bakteri saptama yöntemlerinin kullanılması: Henüz ideal bir yöntem yoktur.
6. İnaktivasyon (1,2,6).

Sonuç olarak transfüzyon ve enfeksiyon riski birlikteliği dinamik bir süreçtir ve hem enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojideki gelişmeleri izlemeyi hem de sağlıklı bir hemovijilans sistemini gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. Journal of Translational Medicine 2007;5:25.
2. Hillyer CD, Josephson CD, Blajhman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation. Joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003: 575-589.
3. Dodd R, Roth WK, Ashford P, Dax EM, Vyas G. Transfusion medicine and safety. Biologicals 2009;37:62-70.
4. Özbaran M, Durmaz İ, Hamulu A ve ark. Koroner arter bypass cerrahisinde "cell saver" yöntemi ile homolog kan kullanımının azaltılması. GKD Cer. Derg. 1995;3:36-39.
5. Synder EL, Dodd RY. Reducing thye risk of blood transfusion. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2001:433-442.
6. Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. Vox Sanguinis 2004;86:157-163.

TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ AKUT AKCİĞER HASARI (TRALI)

Prof. Dr. İdil YENİCESU

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), Amerika Birleşik Devletleri'nde transfüzyon ilişkili ölümlerin bir numaralı nedenidir. İlk kez 1983 yılında Mayo Klinik'ten Popovsky tarafından TRALI terminolojisi kullanılmıştır. TRALI yaklaşık olarak her 5000 transfüzyonda bir görülmektedir. Ölüm ile sonuçlanan TRALI vakalarına ise 6.6 milyonda 1-3 oranında rastlanır.

TRALI bir akut akciğer hasarı formudur. 1994 yılında toplanan Amerika-Avrupa konsensus konferansında akut akciğer hasarının tanımlaması aşağıdaki maddelere uygun olarak yapılmıştır.

- PaO2/FIO2 oranı 300 mm Hg'dan daha azdır.
- Ön-arka akciğer filminde bilateral akciğer ödemi bulguları vardır.
- Pulmoner arter basıncı 18 mmHg'den düşük veya klinikte sol arterial hipertansiyon bulguları yoktur.

Sepsis, pnömoni, mide içeriğinin aspirasyonu, ilaç intoksikasyonu, yanık, yaygın damar içi pıhtılaşma, şok, kardiopulmoner bypass ve masif transfüzyon akut akciğer hasarının ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörlerdir.

2005 yılında Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından TRALI daha önce akut akciğer hasarı olmayan kişide transfüzyonu takiben ilk 6 saat içinde akut akciğer hasarı semptomlarının başlaması olarak tanımlanmıştır.

TRALI immün aracılı bir oluşum olduğu için klinik bulguların ortaya çıkması zaman alabilir. Bu nedenle klinisyenler akut akciğer hasarının etiyolojisinde TRALI olabileceğini akla getirmelidirler. Tanımlaması oldukça kısıtlayıcı olduğu için hafif vakalar gözden kaçabilir. Tanı için bir teşhis yöntemi bulunmamaktadır. Diğer olası nedenler dışlanarak tanı konulur. Bu da tanı konmasını zaman zaman sıkıntıya sokmakta ve rapor edilen vaka sayısını azaltmaktadır.

TRALI transfüzyonu takiben ilk 6 saatte sıklıkla 1-2 saat içerisinde ortaya çıkan ciddi pulmoner ödem bulguları ile karakterizedir. Sıklıkla plazma içeren kan ürünü ile özellikle taze donmuş plazma ile oluşur. Dispne, ateş, hipotansiyon, taşikardi, takipne, siyanoz ve ciddi hipoksi izlenir.

Ayırıcı tanıda transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi (TACO), bakteriyel kontaminasyon ve anaflaktik transfüzyon reaksiyonu tartışılmalıdır. TACO'da hastanın solunum sıkıntısı vardır. Ancak ateş sıklıkla rastlanan bir bulgu değildir. En sık rastlanan klinik bulgular hipertansiyon, taşikardi, ayak sırtında ödemdir. TACO hastaları diüretik ile rahatlarlar. TACO ve TRALI'nin ayırıcı tanısında 'Brain natriuretic peptide'(BNP) düzeyi yardımcı olabilir. BNP bir nörohormon olup kalp kası tarafından üretilir. Akut olarak volüm yüklenmesi olduğu zaman kalp kası gerilir ve periferik kana BNP salınır. Transfüzyon öncesi ve sonrası BNP değerlerinin oranı ayırıcı tanıda sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yararlı bir testtir. Oran 1.5 ve üzerinde olduğu zaman TACO lehine alınmalıdır. Bakteriyel kontaminasyon sonucu hastalarda sıklıkla hipotansiyon, ateş ve vasküler kollaps izlenir. Solunum sıkıntısı nadir izlenen bir klinik bulgudur. Bakteriyel kontaminasyon sıklıkla trombosit ürünlerinde TRALI ise plazma içeren ürünlerde izlenir. Ayırıcı tanıda üründen alınan örnekte yapılan Gram boyama ve kültür yardımcı olur. Anaflaktik reaksiyonlarda da solunum sıkıntısı izlenmekle birlikte altta yatan neden pulmoner ödem değil bronkospazm ve laringeal ödemdir. Sıklıkla yüzde, gövdede ve boyunda eritem ve ürtiker izlenir. Hipotansiyon ciddidir ve transfüzyonun ilk dakikalarında ortaya çıkar.

TRALI tek bir etiyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaz. Sıklıkla tartışılan kan ürünündeki İnsan Lökosit Antijenlerine (HLA) karşı gelişen antikorların varlığıdır. HLA antijenleri insanlarda 6. kromozomda bulunan bir bölge tarafından kodlanmaktadır. Kişiye özel olan bu antijenlere karşı doğal olarak antikorlar meydana gelmez. Bu nedenle kadınlarda tekrarlayan gebelikler ile birlikte HLA antikoru gelişim riski artar. HLA antijenleri ikiye ayrılırlar. Birinci grupta sınıf I antijenler yer alır. Bu antijenler yabancı hücrelerin parçalanmasında yardımcı rol oynarlar. Sınıf II antijenler ise özel B hücrelerinin yabancı antijenlere karşı antikor oluşturmasında yardımcıdırlar. HLA antikorları sıklıkla transfüze edilen plazmada bulunur. Hastanın immün sistemi ile reaksiyona giren bu antikorlar sayesinde özellikle akciğer mik-

rovasküler yatağında geçirgenlik artar ve nötrofil sekestrasyonu oluşur. Nötrofillerin aktivasyonu da endotel hasarına, kapiller kaçağa ve masif pulmoner ödeme neden olur. Transfüzyon öncesi ve sonrası nötrofil sayılarının karşılaştırılması tanı açısından yardımcıdır. Ancak patognomik değildir. TRALI nedeni ile hayatını kaybeden hastaların otopsi bulgularında rastlanan lökositaz, intertisyel ve intra-alveolar ödem, hyalin membran oluşumu ve akciğer parankiminde hasar izlenir.

Akciğer grafisi akut respiratuvar distress sendromu ile uyumludur. Bilateral infiltrasyon mevcuttur. Bu infiltrasyonlar akciğerlerin beyaz görünmesine neden olur. TRALI ile izlenen hastaların tamamı çeşitli şekillerde oksijen desteğine ihtiyaç duyarlar. Bunların %72'si kısa süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterirken %20'sinde semptomlar 7 günden daha uzun sürer. Mortalite oranı tüm vakalar için %5 ile 10 arasında değişir.

İnsan nötrofil antijenlerine karşı gelişen antikorlar da TRALI olgularında suçlanmaktadır. İnsan nötrofil antijen 3a insanların %95'inde bulunmaktadır. HNA-3a'ya karşı oluşan antikorlar TRALI vakalarında en sık rastlanan nötrofil antikorlarıdır. Bu antikorlar nötrofilleri uyararak nötrofil aracılığıyla vasküler hasara neden olurlar.

TRALI olgularının %10'nunda antikorlar ile ilişkili bir patogenez gösterilememektedir. Bu vakalarda biyolojik aktif lipidler suçlanmaktadır. Bu biyolojik maddeler taze kanda değil depolanmış kanda bulunmaktadır. TRALI vakalarının transfüzyon sonrası kanlarında, öncesi ve kontrol grubuna göre daha yüksek miktarda biyolojik aktif lipid bulunmaktadır. Bu maddeler nötrofillerin uyarılmasını sağlar. Otolog transfüzyon yapıldığı halde TRALI gelişen vakalar bu mekanizmanın etkinliğini kanıtlamaktadır.

TRALI için kabul edilen diğer bir mekanizma da 'iki olay modeli'dir. Bu modelde TRALI'nin klinik bulgularının ortaya çıkması için iki olay gereklidir. İlk olay hastada nötrofillerin uyarılmasına neden olur. Bu olaylara örnek olarak enfeksiyon, sitokin kullanımı, cerrahi müdahale ve masif transfüzyon verilebilir. İkinci olay ise transfüze edilen ürün ile birlikte verilen antikorlar veya biyolojik aktif lipidler aracılığı ile oluşur.

TRALI'den şüphe edildiği zaman transfüzyon durdurulmalı ve kan merkezi uyarılmalıdır. Tedavi tamamen destek tedavilerden oluşur. Amaç; solunumu desteklemek ve hemodinamik tabloyu dengede tutmaktır. Steroid tedavisi tartışmalı ve etkinliği kanıtlanmamış bir tedavidir. TRALI tanısını destekleyecek hızlı tek bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. TRALI olduğu düşünülen vakalarda yapılacak testler hem pahalı hem de zaman alıcı testlerdir. En sık rastlanan antikorlar anti-HLA antikorları olduğu için ilk yapılması gereken vericinin kan örneğinde anti-HLA antikorlarının araştırılmasıdır. Eğer bu testin sonucu negatif ise HNA araştırılmalıdır. Eğer vericinin örneklerinde antikor testi negatif sonuçlanır ise hastada anti-lökosit antikorları araştırılmalıdır. Eğer vericinin ürünlerinde antikor tanımlanır ise bu vericiye ait tüm ürünler imha edilmeli ve bir daha bağışçı olarak alınmamalıdır. TRALI'nin tekrarlayan transfüzyonlarda tekrarlama olasılığı düşüktür. Ancak her hasta için geçerli olan en az sayıda transfüzyon bu vakalar için de geçerlidir. İngiltere'de TRALI vakalarını önlemek için kadın bağışçılar 2003 yılından beri plazma bağışçısı olarak kabul edilmemektedir. Kadınlardan alınan plazmalar fraksinasyon ürünü olarak kabul edilmektedirler. Bu önlemler ile İngiltere'de 2004-2006 yılları arasında hem görülen TRALI vakalarının sayısı azalmış hem de hiç fatal vaka görülmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. Transfus Med Rev. 2004; 18: 184-188.
2. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB.Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of anti-leukocyte antibodies. Am Rev Respir Dis. 1983; 128: 185-189.
3. Bernard G, Artigas A, Brigham K and the Consensus Committee. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-824.
4. Toy P, Popovsky MA, Abraham E. Transfusion-related acute lung injury: defination and review. Crit Care Med. 2005; 33: 721-726.

İMMUN HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Prof. Dr. Yeşim AYDINOK

Transfüzyon reaksiyonu, hasta tarafından infüze edilen kan ve kan ürününe karşı istenmeyen yanıt olarak tanımlanır. Bu reaksiyonlar, çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir.

- Hemolitik veya non-hemolitik
- Akut veya geç
- İmmun veya non-immun
- Enfeksiyonla ilişkili veya enfeksiyonla ilgili olmayan

Reaksiyon Tipi	Akut	Geç
İmmun	Hemolitik Febril non-hemolitik Ürtiker Anaflaktik Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı	Hemolitik Transfüzyonla ilişkili GVH hastalığı Posttransfüzyon purpura
Non-immun	Bakteriyel kontaminasyon Fiziksel eritrosit hasarı Sitrat toksisitesi Dolaşım yükü	Transfüzyonla geçen enfeksiyonlar Hemosiderozis

Transfüzyonun immunolojik reaksiyonları, hücresel immun yanıtın (ör; GVH hastalığı) veya antijen-antikor reaksiyonunun sonucu ortaya çıkar. Antijen-antikor reaksiyonlarında rol alan antikorlar; eritrosit, granulosit, trombosit gibi tüm kan hücrelerine karşı gelişebilir. Bu bölümde tartışılacak akut ve geç immun hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR), eritrosit antijenlerine karşı gelişen antikorlar nedeniyle, infüze edilen eritrositlerin intravasküler ve/veya ekstravasküler olarak immunolojik yıkımı ile ilişkilidir. Hemolitik transfüzyon reaksiyonları genellikle infüze edilen eritrositlere karşı alıcıda oluşan antikorların sonucu gelişmekteyse de bağışçı plazmasındaki antikorların, alıcı eritrositleri ile etkileşimi veya transfüze edilen bağışçı plazmasındaki antikorların bir diğer bağışçının eritrositleriyle etkileşimi (bağışçılar arası uyumsuzluk) sonucu da ortaya çıkabilir.

İnvivo Eritrosit Yıkımının Patofizyolojisi

A. Antikorun Eritrosit Yüzeyine Bağlanması:

İmmun HTR'nu başlatan, eritrosit antikoru ile ilgili antijenin etkileşimidir. Bu antijen-antikor kompleksi HTR ile ilişkili bir dizi olayın tetikleyicisidir. Eritrosit antikoru ve ilgili antijenin özellikleri, hemolitik transfüzyon reaksiyonunun şiddetinin temel belirleyicisidir.

Antikorun Özellikleri:

1. Antikor'un IgM veya IgG oluşu reaksiyonu etkiler. IgM yapısında antikorlar komplemanı klasik yoldan aktive eder ve transfüze edilen eritrositlerin vasküler komponent içinde yıkımına yani intravasküler hemolize neden olur. Böylece, serbest hemoglobin ve eritrosit stromasının plazmaya salınımı gerçekleşir. ABO antikorları eritrositlere 37°C'de bağlanabilirler. Ayrıca hem IgM ve hem de IgG yapısında ABO antikorları, komplemanı aktive edebilirler. IgG yapısında antikorlar, daha az sıklıkla komplemanı aktive ederler. Bununla beraber, mononükleer fagositlerin Fc reseptörleri ile etkileşerek eritrositin fagositozuna neden olurlar.

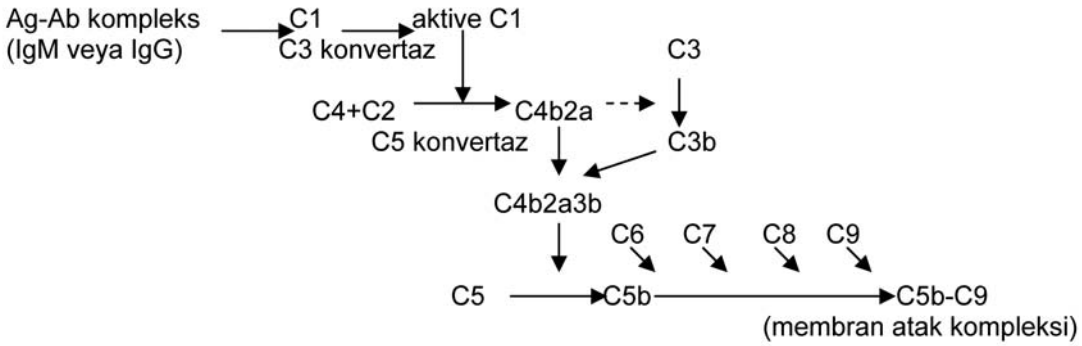
2. Eritrosit allo antikorlarının yoğunluğu hemolitik transfüzyon reaksiyonunun şiddet ve boyutunu etkiler. Daha yüksek konsantrasyonda (yüksek titre anti-A ve anti-B) dolaşan antikorlar, şiddetli klinik bulgulara neden olurlar.

Antijenin Özellikleri:

Eritrosit üzerindeki antijenlerin yoğunluğu (sayısı) ve dağılımı da hemolitik transfüzyon reaksiyonunun şiddetinin belirleyicisidir. Dağınık eritrosit yüzey antijenleri , daha az antikor molekülü bağlar ve şiddetli hemolitik epizod başlatma olasılığı azdır. Buna karşın, eritrosit yüzeyinde kümeler oluşturmuş eritrosit antijenlerinin komplemanı klasik yoldan aktive etme olasılığı daha yüksektir.

B. Kompleman Aktivasyonu:

HTR'da kompleman 3 alanda fonksiyon gösterir. Bunlar; opsonizasyon, anaflatoksin oluşumu ve eritrosit lizisidir. HTR'da klasik kompleman aktivasyonu, C1q aktivasyonunu başlatan IgM veya IgG yapısında antikorların varlığına gereksinim gösterir. Bu proses, C3'ün bölünmesine ve C3b'nin eritrosit membranına bağlanmasına ve nihayet membran atak kompleksinin oluşmasına ve eritrosit lizisine neden olur.



Kompleman aktivasyonu sonucu ayrıca opsonizasyon gelişir. Çünkü eritrosit membranına bağlı kompleman ürünleri mononükleer fagositik hücrelerce temizlenir.

Anaflatoksinler, kompleman aktivasyonu sonucu üretilen kompleman fragmanları (C3a, C4a, C5a) olup inflamasyonun potent indükleyicileridir. C5a düz kas kontraksiyonuna neden olur ki net etkisi bronkospazmdır. C3a ve C5a mast hücreleri ve bazofillerden vazoaktif aminlerin (serotonin ve histamin) salınımına ve nötrofillerin degranülasyonuna neden olur. Serotonin ve histaminin sistemik salınımının net etkisi , vazodilatasyon, vaskuler permeabilitede artış ve hipotansiyondur.

C. Mononükleer Fagositlerin ve Sitokinlerin Aktivasyonu:

İmmunglobulinler veya kompleman tarafından sensitize edilen eritrositler, mononükleer fagositik sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Bu fagositik hücreler, dalakta yer alan makrofajlardır ve karaciğerdeki Kupffer hücreleri de bu olaya katılabilir. Aynı zamanda interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) gibi sitokinlerin salınımına neden olur ki bu sitokinler, ateş, hipotansiyon, T ve B hücrelerin aktivasyonu, endotelial hücre aktivasyonu ile endotelial hücrelerden doku faktörü salınımı, nötrofillerden proteazların salınımı ile endotelial hasar gelişimi gibi HTR'nun sistemik etkilerine katkıda bulunur.

D. Koagülasyonun Aktivasyonu:

Dolaşan antijen-antikor kompleksi ve eritrosit stroması, Hageman Faktör (FXII) aktivasyonuna neden olur. Bunun sonucu olarak, kinin-kallikrein sistemi, intirinsik koagülasyon kaskadı ve fibrinolitik sistem aktivasyonu gelişir. Bu nedenle yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) çoğu kez akut HTR'a eşlik eder. YDİP'nın başlıca özellikleri, pıhtılaşma faktörlerinin (FV, FVIII ve fibrinojen) ve trombositlerin tüketimi ile diffüz mikrovasküler kanamalardır. Trombositlerin aktivasyonu ile PF3 salınır ki bu da koagülasyon sistemini aktive eder. YDİP'da mikrovasküler trombus, doku iskemisi ile sonuçlanır ki iskemik dokudan doku faktörünün salınımı, daha fazla trombin aktivasyonuna neden olur. Sonuçta, trombositopeni, hipofibrinojenemi ve fibrin yıkım ürünleri bu hastalardaki hemostatik profilin özellikleridir.

Prekallikreinden kallikrein aktivasyonu, yüksek ve düşük ağırlıklı kininojenden, bradikinin ve kallidin oluşumuna neden olur. Bu kininler, kapiller permeabilite artışı, arterioler vazodilatasyon ile hipotansiyona katkıda bulunurlar ki bunun sonucu mikrovasküler dolaşım bozulur.

E. Böbrek Yetmezliği:

Sistemik hipotansiyon, buna karşı gelişen nöroendokrin yanıtla, reaktif katekolaminlerin salınımı ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu, alfa adrenerjik reseptörden zengin damar yapılarına sahip organlarda (böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem ve cilt) vazokonstriksiyona neden olur. Renal vazokonstriksiyon ve YDİP sonucu intravasküler trombus oluşumunun kümulatif etkisi kortikal kan akımını bozar. Böylece gelişen renal iskemi geçici olabilir veya akut tubuler nekroz ve böbrek kaybına ilerleyebilir.

F. İntravasküler Hemolizin Diğer Sonuçları:

İntravasküler hemoliz sonucu açığa çıkan serbest hemoglobin, haptoglobin, hemopeksin ve albumin tarafından bağlanır. Bu proteinlerin bağlama kapasitesi aşılınca, serbest hemoglobin (hemoglobinemi) böbrek glomerullerinden süzülür ve renal tubullerden reabzorbe edilir. Renal tubullerin reabzorbsiyon kapasitesi aşılırsa, serbest hemoglobin idrarla atılır (hemoglobinüri).

İntravasküler hemolizle açığa çıkan hemoglobin veya haptoglobine bağlı hemoglobinin retikuloendoteliyal sistemde yıkımı veya fagositoza uğrayan eritrositlerden açığa çıkan hemoglobinin yıkımı ile indirek hiperbilirubinemi ortaya çıkar.

Akut ve Geç İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları iki formda ortaya çıkabilir. Akut HTR; transfüzyondan sonra ilk 24 saat içinde ortaya çıkabilmekle beraber genellikle transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında (saatler içinde) belirir. Buna karşın geç HTR; transfüzyonu izleyen günler ve hatta haftalar sonra klinik bulgularını verir. Geç HTR'nu da iki tiptir. İlk tip geç HTR' transfüzyondan birkaç hafta sonra gelişir. Bu tip geç HTR'da alıcıda, transfüze edilen antijene karşı yeni bir immun yanıt (allo-antikor) gelişmiştir (primer yanıt). İkinci tip geç HTR, transfüzyondan saatler-günler sonra gelişir. Burada önceden eritrosit antijenine karşı duyarlanmış alıcıda, bağışçı eritrositlerinde ilgili antijenle karşılaşma sonucu sekonder antikor (anamnestik) yanıtı gelişmesinin sonucu ekstravaskuler hemoliz gelişmesi söz konusudur. Akut ve geç HTR arasındaki temel farklar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

HTR	Akut	Geç
Klinik bulgular	Şiddetli bulgular hızla ortaya çıkar Ateş, titreme, kızarma, infüzyon alanında ağrı, taşikardi, takipne, bel ağrısı, hipotansiyon	Transfüzyondan 5-7 gün sonra Ateş (titremeli veya değil) Hb'de açıklanamayan düşüş Bazen hafif sarılık
Major komplikasyonlar	YDİP, böbrek yetmezliği, şok, ölüm	Yok
Patofizyoloji	Hasta veya örnek tanımlama ya da laboratuvar değerlendirme hatası ABO uygunsuz transfüzyon Kompleman aktivasyonu	Rh, Duffy, Kidd antijen sistemlerine karşı allo-antikor
İnsidans	1: 25 000 transfüzyon	1: 2 500 transfüzyon
Laboratuvar testler	Plazma serbest Hb artmış Serum bilirubin artmış (posttf 6 saat) Haptoglobin azalmış Hemoglobinüri DAT poz veya neg	Posttf Ab tarama (IAT) poz DAT poz Hb düşük

Akut İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu Etyolojisi:

- ABO uygunsuz (eritrosit, granülosit veya tam kan) transfüzyonlarda, alıcı plazmasındaki izoaglütininler (anti-A veya anti-B) akut HTR nedenidirler.
- Alıcı plazmasında, önceki transfüzyonlar veya gebelikte kazanılan, ABO dışındaki eritrosit antijenlerine yönelik beklenmedik antikorların bulunması durumunda, ilgili antijenin pozitif olduğu eritrosit, granülosit ve tam kan transfüzyonları daha nadir olarak akut hemoliz nedeni olabilirler.
- Taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonlarında, alıcı eritrosit (ABO) antijenlerine yönelik antikorlar da daha az sıklıkla, akut HTR oluşturabilirler.

Ancak bağışçı plazmasında izoaglütinin (anti-A ve anti-B) dışındaki diğer antikorların, alıcı eritrosit antijenleri etkileşiminde, akut hemoliz beklenen bir durum değildir. Çünkü izoaglütininler dışında kalan ve beklenmedik antikor (atipik antikor) olarak tanımlanan bu antikorlar, genellikle düşük titrededirler.

Eritrosit süspansiyonlarındaki plazma içeriği çok küçük bir volüm (yaklaşık 30 ml) oluşturduğundan, Minor ABO uygunsuz eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda, örneğin A alıcıya O grup verildiğinde, bağışçı eritrosit ünitesindeki anti-A önce aditiv solüsyon sonra alıcı plazma volümünde dilue olduğundan, klinik bir hemoliz nedeni olmaz. Bu bir massif transfüzyon dahi olsa, bu kez de alıcı eritrositlerinin yerini giderek bağışçı eritrositi alacağı için yine bir hemoliz beklenmez.

Geç İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu Etyolojisi;

Klasik geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu, ABO dışı eritrosit antijenlerine karşı, IgM yapısında antikor üretimi ile sonuçlanan, primer immun yanıttan aylar sonra alıcının tekrar aynı antijenle karşılaşması sonucu ortaya çıkar. Bu durumda, transfüzyondan 3-7 gün sonrasında IgG yapısında sekonder (anamnestik) yanıt ortaya çıkar. Bu sırada halen büyük miktarda bağışçı eritrositi dolaşımda bulunduğundan hemoliz meydana gelir. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonları genellikle, Rh, Kell, Kidd, Duffy ve MNS sistem antijenlerine karşı ortaya çıkan antikorlar ile gelişir.

İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonlarının Belirtileri

Çok küçük bir miktar ABO uygunsuz eritrosit transfüzyonunda (10 ml) dahi akut klinik bulgular oluşturabilirken, büyük volümlerde ABO uygunsuz eritrosit transfüzyonunda reaksiyonun şiddeti de artacaktır. ABO dışı diğer eritrosit antijenlerine karşı allo-immunizasyon sonucu geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu ise daha yavaş gelişir ve genellikle semptomları daha hafiftir.

Akut HTR'nun başlangıç semptomları çok spesifik değildir. Hastanın bilinci yerindeyse, genellikle, ajitasyon, titreme, infüzyon yerinde yanma, göğüs, karın veya sırt ağrıları, başağrısı, bulantı-kusma, takipne/dispne ortaya çıkar. Bilinçsiz (ör; anestezi altında) olguda da, akut HTR'nun yeterince objektif semptomları izlenir. Ateş (bazal ısının >1°C artışı), cilt değişiklikleri (kızarıklık, ödem, solukluk), taşikardi, hipotansiyon ve idrarda kırmızı renk gözlenmesi, akut HTR'nu düşündürmelidir. Bunu YDİP'nın işareti olan kanamalar ve böbrek yetmezliği bulgusu olarak anüri izler. Özellikle anestezi altındaki hastada, şok, hemoglobinüri ve yaygın mikrovasküler kanamalar ilk bulgular olarak ortaya çıkar.

Geç HTR semptomları da akut HTR'na benzer olabilmekle beraber genellikle daha hafiftir. Genellikle transfüzyondan bir hafta kadar sonra hemoglobinde düşüş (anemi ile ilgili semptomlar) ve hafif sarılık (skleralarda subikter) dikkati çeker. Bazen hemoglobinüri görülebilirse de genellikle böbrek yetmezliğine ilerlemez. Geç HTR nedeniyle ölüm çok nadirdir. Ancak altta yatan ciddi hastalığı bulunan kritik olgularda ölümcül sonucun hazırlayıcısı olabilir. Bazense geç HTR herhangi bir semptom oluşturmasa da serolojik olarak DAT pozitifleşmesi ya da önceden bilinmeyen atipik bir antikorun gelişmesi ile saptanabilir.

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonundaki belirti ve bulgular, diğer yaşamı tehdit eden, kan bileşeninin bakteriyel bulaşı ile ilişkili septik şok, IgA eksikliği olan olgulardaki anaflaktik reaksiyon ve transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarında (TRALI) da ortaya çıkabilir. Yine transfüze edilen kan ünitesinin hemolizli olması (yani kan torbası içinde serbest hemoglobinin açığa çıkması), termal, kimyasal, mekanik nedenlerle ilişkili olabilir ve akut hemolitik transfüzyon

reaksiyonunun klinik sonuçlarını doğurur. Transfüzyona eşlik eden ilaç infüzyonları ya da basınçlı pompalarla uygulanan transfüzyonlarda ise kan torbasında hemoliz olmamasına karşın, transfüzyon setinde hemoliz bulunacaktır. Ayrıca aynı bulgular, transfüzyondan tamamen bağımsız başka nedenlerle gelişmiş akut hemolizle ilişkili olabilir. Bu nedenle dikkatli bir ayırıcı tanı gereklidir.

İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonunun Laboratuvar Bulguları

Akut hemolizle ilişkili bulgulara sahip olgularda, hemoliz olasılığı mutlaka dışlanmalıdır. Bunun için antikoagülanlı kan örneği alınıp santrifüj edilir. Hasta plazmasında pembe renk değişikliği hemoliz varlığının göstergesidir. Genellikle 50 mg/dl üzerinde serbest hemoglobin varlığında renk değişikliği ortaya çıkmaktadır. Ancak örneğin, hemoliz yaratarak alınmasından kaçınılmalıdır.

İdrardaki kırmızı renk değişikliğinde ise hemoglobinüri ve hematüri ayırıcı tanısı gereklidir. İdrar santrifüj edildiğinde supernatanın berrak olup sedimentte eritrosit kitlesinin varlığı hematüri lehinedir. Ancak myoglobinüri de plazma ve idrarda kırmızı renk değişikliği oluşturabilir. Ayırımda, serbest hemoglobinin niceleyici tayini veya elektroforezden yararlanılabilir.

Plazmada haptoglobin miktarında azalma hemoliz için çok duyarlı bir göstergedir. Ancak karaciğerde üretilmekte olduğundan, karaciğer hasarı olan olgularda da düşük bulunabilir ve bir akut faz reaktanı olduğundan, inflamasyon varlığında hafif hemolizler gözden kaçabilir.

Hemolizde plazma LDH düzeyi yükselmektedir. Ancak LDH, böbrek, lenfatik sistem, karaciğer, trombosit, myokard gibi diğer dokularda da üretildiğinden, LDH düzeyleri ancak hemolizin diğer ölçütleri ile birlikte yorumlandığında değerlidir.

Akut hemolizin başlangıcından 1 saat sonra plazmada bilirubin seviyeleri yükselmeye başlar, 5-7 saat sonra pik yapar ve karaciğerin eliminasyon kabiliyetinde bir bozukluk yoksa yaklaşık 1 gün sonra normale döner. Artan bilirubin fraksiyonu indirekt bilirubindir ve buna paralel olarak idrarda ürobilinojen artar ancak bilirubin negatiftir.

Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında da, plazmada serbest hemoglobin belirebilir, haptoglobin azalabilir, bazı olgularda hemoglobinüri gözlenebilir ve transfüzyondan 1–2 hafta sonra açıklanabilir bir başka neden olmaksızın hemoglobin düşmüştür.

Akut HTR'nın daha ileri incelemesi için, hastadan alınan yeni antikoagülanlı ve düz kan örneği, transfüze edilen ünite içinde kalan ürün ile birlikte ve transfüzyon seti dahil kan merkezi laboratuvarına gönderilmelidir. Hastanın transfüzyon öncesi örneği ve çapraz karşılaştırma için kullanılan bağışçı kanı incelemenin tamamlanması için gereklidir. Transfüzyon reaksiyonu şüphesinin incelenmesinde testler, daha önce kan grubu ve çapraz karşılaştırma işlemlerini gerçekleştiren aynı teknisyen tarafından yapılmamalıdır.

İlk olarak, hastanın şüpheli transfüzyon öncesi ve transfüzyondan sonra alınan kan örneğinde ve torba kanda DAT yapılır. Hastanın DAT'i pozitif veya transfüzyon öncesinden daha güçlü pozitif ise, bağışçı kanında DAT'in negatif olduğu gösterildikten sonra, hemolitik transfüzyon reaksiyonunun nedeni olarak eritrosit uyumsuzluğundan şüphelenmelidir.

Bunu izleyen aşamada, hastanın transfüzyon öncesi ve yeni kan örneğinde, ayrıca transfüze edilen torba kandan ve çapraz karşılaştırma amacıyla kullanılan bağışçı kanından ABO ve Rh(D) tanımlama yapılmalıdır.

Eğer hasta grubunda hata veya örnek karışıklığı ya da yanlış torba etiketlemesi saptanırsa, hatalı kan ile transfüze edilme riski taşıyan bir başka hasta bulunup bulunmadığı araştırılır. Tüm hatalı kayıt ve sonuçlar, daha ileri bir hatadan kaçınabilmek için ivedilikle düzeltilir. Şüpheli transfüzyon reaksiyonunun tüm değerlendirme sonuçlarına ilişkin bir rapor hazırlanılarak hastanın hekimlerine verilir.

Eritrosit süspansiyonu nedenli HTR'da ileri inceleme ayrıca, alıcının transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen plazmasında antikor taramadır. Hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası plazma örneklerinin bağışçı eritrositleriyle çapraz karşılaştırması tekrarlanır. Eğer HTR'a neden olan ürün trombosit süspansiyonu veya taze donmuş plazmaysa, bağışçı plazmasında antikor tarama, reverse gruplama ile antikor tanımlama, transfüze edilen ürün plazması ile hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası elde edilen kan örneğindeki eritrositler arasında çapraz karşılaştırma yapılır.

Polispesifik DAT pozitif ise, monospesifik DAT yapılır (IgM, IgG, IgA, C3c, C3d) ve antikorun tanımlanabilmesi için hasta eritrositlerinden antikor elüsyonu yapılmalıdır. Plazmada antikor tarama ve /veya çapraz karşılaştırma pozitif ise antikor tanımlama yapılmalıdır. Eğer hastada saptanan antikorun ilgili antijeni hastanın transfüzyon öncesi örneğinde negatif ise, bu bir allo-antikora işaret eder. Ve HTR'dan bu antikorun sorumlu olduğunu göstermek için bağışçı eritrositlerinde bu antikorun yöneldiği antijenin pozitif olduğunun gösterilmesi gerekir.

Eğer eritrosit uygunsuzluğu saptanamamışsa, hemolizli kanın transfüzyonunun da benzer semptomları verebileceği akılda tutulmalı, kan torbası ve transfüzyon setinde de hemoliz araştırılmalıdır. Ayrıca, hastadan ve torba kandan alınan örneklerde bakteriyel kültür yapılmalıdır. Bazen transfüzyondan bağımsız olarak hastadaki sepsis, hemolitik reaksiyonun nedeni olabilir. HTR'dan şüphe edildiği halde herhangi bir antikor saptanamadıysa, transfüzyondan 2 hafta kadar sonra antikor tarama tekrarlanmalıdır.

Geç HTR'da DAT veya antikor tarama pozitifliği transfüzyondan birkaç gün sonra gelişebilir. Geç HTR'a neden olan alloantikoru, yeni gelişmiş bir otoantikordan ayırt edebilmek için, hastanın transfüzyondan önceki kan örneğinde ilgili antijenin varlığı araştırılır. Eğer hastada ilgili antijen negatif ise bu bir alloantikordur. Bu nedenle hastanın kan örneğinin +4°C'de en az 10 gün saklanmasında yarar vardır.

Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonunun Yönetimi

- Şiddetli akut transfüzyon reaksiyonunun nedenine bakılmaksızın transfüzyon derhal durdurulmalı ve damar yolu %0.9 NaCl ile açık tutulmalıdır.
- Hasta derhal hekimi tarafından muayene edilmeli ve değerlendirilmelidir.
- Hasta ve kan ürününün kontrolü ve ABO grup tekrarı sağlanmalıdır.
- Hastadan alınan yeni antikoagülanlı kan örneğinin santrifüjü yapılarak hemoliz şüphesi dışlanmalı ya da kanıtlanmalıdır.
- Hemoliz şüphesi güçlenirse, hastadan alınan transfüzyon sonrası kan örneği, kan torba ve seti kan merkezine iletilmelidir.

Akut ve şiddetli bir transfüzyon reaksiyonunda, temel yaşam desteği sağlanmalı ve bunun için hastanın derhal kan basıncı, kalp atım sayısı, solunum sayısı, pO_2 basıncı gibi yaşamsal fonksiyonlarının ve idrar çıkışının monitörize edilebileceği yoğun bakım ünitesine nakli gerçekleştirilmelidir.

Reaksiyonun tipine bakılmaksızın, kortikosteroid (prenizolon veya deksametazon) ve antihistaminik intravenöz olarak uygulanarak semptomlar kontrol altına alınmaya çalışılır. Gerekirse, ASA (asetil salisilik asit) içermeyen bir analjezik ve antipiretik (parasetamol gibi) ve sedatif uygulanabilir.

Enerjik olarak mücadele edilmesi gereken bulgu hipotansiyondur ve %0.9 NaCl bolusları ve santral venöz basınç ya da pulmoner kapiller köşe basınç izlemi altında volüm replasmanı ile dinamik bir müdahale gerçekleştirilir. Volüm replasmanına karşın kan basıncı yükseltilemiyorsa adrenalin uygulanır. Düşük doz (2–5 µg/kg/dk) dopaminin böbrek kan akımını olumsuz etkileyip etkilemediği konusundaki görüşler değişmektedir. Asidozu düzeltmek için kullanılacak $NaHCO_3$ iv uygulamada, renal fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkabilecek hipernatremiden kaçınmak üzere dikkatli bir denge gözetilmelidir. Hipoksik doku hasarından kaçınmak için oksijen, gerekirse ventilasyon ve uygun eritrosit desteği sağlanmalıdır.

Hemogram, kan gazı, kan biyokimyası, koagülasyon göstergeleri (PZ, APTZ, fibrinojen, D-Dimer, antitrombin) monitorize edilmelidir.

YDİP gelişimi laboratuvar test sonuçları izlenerek yönetilir. Heparin uygulaması, artmış kanama riski nedeniyle tartışmalıdır ve kesilmelidir. Antitrombin uygulaması, eğer düzey çok düşük bulunursa dikkate alınabilir. Taze donmuş plazma, fibrinojen ve trombosit süspansiyonları, diffüz kanamada yararlı olabilir. PZ ve APTZ normalin x1.5 katından uzun ise desteklenmelidir. Trombosit sayısı < 50 000/µl ise trombosit süspansiyonu verilmelidir.

Böbrek yetmezliğinden kaçınmak için, şok ile enerjik mücadele ve böbrek kan akımının sürdürülmesi esastır. Damar yatağı doldurulduktan sonra idrar çıkışı gözlenmezse, diüretik (frusemid) ile idrar çıkışı forse edilmelidir. Bir kaç saat içinde diüretiğe yanıt yoksa diüretik uygulama konusunda ısrar edilmemeli ancak hemodiyaliz veya hemofiltras-

yon başlatılmalıdır.

Yaşamı ağır tehdit altına alan akut HTR'da, exchange transfüzyonla, hem reaksiyonların tetikleyicisi antijen-antikor kompleksleri ve hasar görmüş eritrositler uzaklaştırılarak reaksiyon zincirinin kırılması sağlanabilir ve hem de uygun eritrositlerin verilmesi ile oksijen taşıma kapasitesi desteklenir.

Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonları genellikle dinamik bir yönetim ihtiyacı oluşturmuyorsa da koagülasyon durumu, hemogram ve böbrek fonksiyonlarının, olası bir sapmanın tespiti açısından izleminde yarar vardır.

İmmun Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonlarının Önlenmesi

Akut HTR'larının çoğu hasta, ürün veya örneğin tanımlanma hatalarından kaynaklanmaktadır. Bu basit hataların oluşmasını önleyecek algoritmlerin ve kontrol mekanizmalarının uygulanması önemlidir. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonlarından kaçınmak içinse, her transfüzyon uygulaması öncesi antikor tarama gerçekleştirilmeli, önceden bilinen eritrosit alloantikoru negatifleşmiş olsa ve çapraz karşılaştırma uygun görünse dahi, mutlaka ilgili antijen negatif kan verilmeye devam edilmelidir. Çapraz karşılaştırma için kullanılan örnek 3 günden daha eski olmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blaney KD, Howard PR. Advers Complications of Transfusion. Basic & Applied. Concepts of Immunohematology. MOSBY 2008; Chapter 12: 265–282.
2. Erwin S, Hemolytic Transfusion Reactions. Transfus Med Hemother 2008;35:346–353.
3. Talano JM, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP. Delayed Hemolytic Transfusion Reaction/Hyperhemolysis Syndrome in Children With Sickle Cell Disease. Pediatrics 2003;111: 661-665.

TRANSFÜZYON VE İMMÜNMODÜLASYON

Doç. Dr. Gülsüm ÖZET

Son yıllarda allojenik kan transfüzyonunun immünsupresyona yol açabileceği iddiası giderek önem kazanmaya başlamıştır. Bu sendrom transfüzyonla ilişkili immünmodülasyon (transfusion related immunmodulation TRİM) olarak adlandırılmıştır. TRİM biyolojik olarak önemli bir antite ise de mekanizması ve klinik önemi hala tartışmalıdır.

1970'lerin başında Opelz ve arkadaşları transplant öncesi allojenik kan transfüzyonu yapılan hastalarda renal allograft ömrünün daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Prospektif, çok merkezli çalışmada kadavra böbrek alıcılarında nakil öncesi transfüzyon yapılanlarda allograft yaşamı birinci yılda %90 bulunurken transfüzyon yapılmayanlarda %82 bulunmuştur. (p= 0.02). Bu olumlu etkinin (bir ünite dahi transfüzyon yapılsa da) 5. yılda devam ettiği izlenmiştir. Randomize kontrollü çalışma olmasa da gözlemsel insan ve hayvan çalışmaları sonucu transplant ünitelerinde nakil öncesi transfüzyon yapmak yaygınlaşmış ve bu uygulama HIV ve Hepatit C epidemilerinin ortaya konmasından sonra durdurulmuştur (1).

Ayrıca allojenik kan transfüzyonunun tekrarlayan düşüğü önlemede de yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bu yararlı etkileri tartışılırken Grant 1981'de kanser cerrahisinde perioperatif kan transfüzyonunun rekürrensi arttıracağı tezini ortaya atmıştır. Burada dayanak eğer transfüzyon alıcının immun sistemini baskılıyorsa bu durumda tümör büyümesi ve metastazların önlenemeyeceği varsayımıdır. Daha sonra operasyon sonrası enfeksiyonu ve ölümü arttırdığına dair pek çok görüş ortaya atılmıştır.

Mekanizma

Mekanizma net olarak ortaya konmamakla birlikte immünolojik olarak aktif, intakt bağışçı lökositlerinin, stok sırasında supernatan sıvıda biriken lökosit kaynaklı biyoaktif maddelerin ve solubl HLA moleküllerinin bu immünsupresyona yol açtığı yönünde çalışmalar mevcuttur.

Allojenik kan transfüzyonu alıcıda alloimmünizasyona veya immün toleransa neden olur. Transfüzyonla alıcı, vericinin antijen sunan hücrelerinin üzerinde (APC) bulunan HLA antijenleri de dahil olmak üzere pek çok antijenle karşılaşır. Bağışçı lökositlerinde alıcının HLA antijenlerinin olup olmaması, transfüzyonun alloimmünizasyona veya immun toleransa yol açıp açmayacağının belirleyicisi olabilir. Genellikle ortak bir tek antijen dahi varsa immün tolerans, tümü ile uyumsuz ise alloimmünizasyon gelişir (2).

Bunun dışında allojenik plazma içindeki solubl HLA antijenlerinin alıcının timik dolaşımına geçtiği ve verici antijenlerine karşı reaksiyon veren T lenfositlerinde klonal delesyon oluşturduğuna inanılmaktadır (3). Sık tekrarlayan düşükleri olan hastalara babanın lenfositleri verildiğinde embriyonun anne tarafından yabancı kabul edilmediği ve daha az düşüğe neden olduğu bildirilmektedir (4).

Sellüler ve solubl HLA antijenlerinin immunitesi bağışçı ve alıcı HLA uygunluğu yanında viabil bağışçı APC'si ve kostimulan sinyallerin varlığını gerektirir. Non viabil APC ve /veya uygun kostimulan sinyal olmaması durumunda T hücre yanıtsızlığı (anerji) ve immun tolerans oluşur (5).

İmmünsupresyon: Bağışçı ve alıcının HLA benzerliği bağışçı lökositlerinin alıcıda kalıcı olarak bulunmasına (mikrokimerizm) neden olabilir. Mikrokimerizm T helper 1 aracılı immun yanıtı baskılayan interlökinlerin (IL-4, IL-10 ve TGF-β) salgılanmasına yol açar. Th 1'ler tarafından sentezlenen IL-2, IL-12 ve IFN-γ'nın sentezinin bozulması sonucu hücresel immunite (makrofaj aktivasyonu, T hücrelerin sitotoksitesi ve nötrofil ve monositlerin sitotoksik fonksiyonu) baskılanır ve Th 2 tip immüniteye (humoral immünite) kayma olur. Bu baskılanma Crohn hastalığında transfüzyon sonrası nükslerde azalmanın altında yatan mekanizma olarak düşünülmektedir.

Transfüzyonla ilişkili mikrokimerizm transfüzyon yapılan travma hastalarının yaklaşık % 50'sinde izlenmiş ve bunun lökodeplesyon ile önlenmediği gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık % 10'unda tek bir ünite transfüzyonla kimerizm aylar ve yıllar içinde artarak dolaşan lökositlerin % 2 oranına ulaşabilir. Bu mikrokimerizm çok nadir de olsa transfüzyon ilişkili GVHD ile sonuçlanabilir. Mikrokimerizm, gebelik, karaciğer nakli ve yenidoğan kan değişiminden yıllar sonra da izlenebilir (6, 7).

Travma sonrası hastaların çoğunun sağlıklı olması nedeni ile operasyon sonrası artan enfeksiyon riski ve kardiak cerrahi sonrası artan mortalitenin tek başına mikrokimerizmle açıklanamayacağı belirtilmiştir.

Kan bileşenlerinin saklanması sürecinde ortaya çıkan biyolojik yanıt düzenleyicilerin de TRİM'in patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu mediatörler lökositlerin granüllerinde bulunur ve saklama süresi içinde salınımları artar. Bu biyolojik yanıt düzenleyicilerden en azından bazılarının (histamin, eozinofil katyonik protein, eozinofil protein X, TGF β, sFasL) nötrofil, sitotoksik T ve NK hücrelerini inhibe ederek immunsupresyona yol açtıkları gösterilmiştir.

Ghio ve arkadaşları 30 gün saklanan eritrosit ve 5 gün saklanan trombosit süspansiyonlarında solubl Fas –ligand (sFasL) konsantrasyonunun 20ng/ml'ye yükseldiğini ve bunun transfüzyonu sonucu sFasL moleküllerinin NK ve sitotoksik hücreler üzerindeki Fas ile bağlanarak virus ile infekte hücrelerin apoptozisinin engelleneceğini bildirmişlerdir (8).

Proinflamatuar mekanizma: TRALİ ile ilgili araştırmalar, allojenik kan özellikle lökosit içeren ürünlerin yan etkilerini proinflamatuar mekanizma ile oluşturdukları varsayımına yol açmıştır. Gerçek mekanizma henüz net değilse de pek çok bulgu akciğer ödeminin aktive olmuş nötrofiller tarafından salınan reaktif oksijen ürünleri ve proteolitik enzimler tarafından oluştuğunu düşündürmektedir. Kan bileşenlerinin saklanması sırasında açığa çıkan bioaktif lipid ve sitokinlerin alıcı nötrofilleri ve pulmoner endotel hücresini aktive ederek non – immun TRALİ'ye yol açtığı varsayılmaktadır (9).

TRİM'e yol açan mekanizma ne olursa olsun allojenik kan transfüzyonu:
- NK (natürel killer) hücrelerinin fonksiyonlarının bozulmasına;
- T lenfosit oranlarının değişmesine;
- Antijen sunumunun bozulmasına;
- Lenfosit blastogenezisinin baskılanmasına;
- Makrofajların fagositik fonksiyonlarının azalmasına yol açar (1).

Transfüzyon İlişkili İmmünmodülasyonun Klinik Etkileri

Olumlu: Renal allograft ömrünün uzaması, tekrarlayan düşüklerin önlenmesi, Crohn hastalığında akut atakların azalması.

Olumsuz: Kanser rekürrensinde artış olasılığı, perioperatif enfeksiyonda artış olasılığı , kardiak cerrahide erken mortalitede artış

Renal transplantlarda graft ömrünün uzaması en büyük randomize çalışma ile gösterilmişse de daha sonraki çalışmalar bu sonucu yeterince desteklememiştir. Bu nedenle güvenli çalışmalar olmadan transplant öncesi transfüzyon önermek henüz mümkün değildir.

Kanserde Relaps Riski

1981'de Gantt 'ın hipotezinden sonraki 30 yılda perioperatif transfüzyon ve kanser relaps riskini araştıran 100'ün üzerinde çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu randomize olmayan, gözlemsel ve retrospektifdir. Bunların yarısında transfüzyon yapılan hastalarda kanser rekürrensi veya buna bağlı ölüm daha sık bulunmuştur. Ancak transfüzyon gereken bu hastaların daha başlangıçta hastalıklarının daha yaygın olduğu veya ilave komorbiditelerinin olabileceği ve bu nedenle prognozun kötü olabileceği konusu tartışmalıdır.

Bu konuda 3 randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Ancak bunlarda da immün yanıtın rolünün gösterilemediği kolorektal kanseri olan hastalar seçilmiştir. Bu çalışmalarda cerrahi tipi, kullanılan ürün sayısı ve tipi benzerdir. Yapı-

lan metaanalizde transfüzyon yapılan hastalarda kanser rekürrensinde artış izlenmemiştir (10).

Deneysel hayvan çalışmalarında allojenik kan transfüzyonu ile tümör yaygınlığı arasındaki ilişki açık olarak gösterilmiştir. Yine bunların çoğunda nedenin allojenik lökositler olduğu tesbit edilmiştir.

Perioperatif Enfeksiyon Riski:

En az 17 randomize kontrollü çalışma ve 40 gözlemsel çalışma ile allojenik kan transfüzyonu ve postoperatif enfeksiyon riski araştırılmıştır. Ancak bunlar homojen olmadığı için metaanaliz yapılamamıştır.

12 randomize çalışmada lökodeplesyon yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırılmış ve hiç fark olmamasından 7.3 kat artmış riske kadar değişik sonuçlar bulunmuştur. İlginç olarak yeni çalışmalarda fark bulunmamıştır.

5 çalışmada otolog ve allojenik transfüzyon karşılaştırılmış ve metaanalizde fark bulunmamış, bu da olgu sayısının azlığına bağlanmıştır.

Taylor ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde transfüzyon yapılan grupta nazokomial enfeksiyon riskini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (11).

Erken Mortalite

Operasyon sonrası erken ölüm ile ilgili 12 randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Vamvakas yaptığı metaanalizde lökosit içeren ürünlerin kardiak cerrahi dışında olumsuz etkisini tesbit etmemiştir. Bir randomize çalışmada hastalar buffy – coat azaltılmış, stok öncesi ve yatak başı filtre ile lökositi azaltılmış ürün verilmek üzere üç kola ayrılmış ve ölüm oranı sırası ile % 7.9 , % 3.6 , % 3.3 bulunmuştur. (Tüm ürünler 13 gün dolayında saklanmıştır) (12).

Yine diğer bir randomize çalışmada filtre edilmiş, buffy coat azaltılmış ve azaltılmamış üç ürün karşılaştırılmış ve ölüm oranları sırasıyla %0.5, % 2.9, % 2.5 bulunmuştur (13).

Bilgin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lökositi azaltılmış ve azaltılmamış iki ürünü karşılaştırmışlar. İlginç olarak her iki grupta da multipl organ yetmezliği insidansını aynı bulmuşlar ancak buna bağlı ölüm sıklığını özellikle 3 üniteden fazla kan verilen hastalarda lökositi azaltılmamış grupta daha fazla bulmuşlardır. 69 hasta içeren bir çalışmada yine hastalar lökositi azaltılmış ve azaltılmamış gruba ayrılmışlar ve iki grup arasında mortalitede fark bulunmamış ancak ara analizde akciğer enfeksiyonlarının lökositi azaltılmış grupta anlamlı olarak daha az görülmesi nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır. (14) Gözlemlere göre lökosit yükü ve solubl mediatör miktarı ile değil verilen ünite sayısı arttıkça sonuç kötüleşmektedir. Bu da daha çok transfüzyona ihtiyacı olan ağır hastaların TRİM etkisine daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Ölüm nedenleri daha detaylı olarak incelendiğinde enfeksiyon artı multipl organ yetmezliğinden ölüm oranının lökosit azaltılmamış grupta daha sık olduğu bulunmuştur (15).

Doku hasarı ve yanık, mekanik ventilasyon ve hipovolemi gibi travmalarda oluşan ürünler ve ortaya çıkan doku artıkları (ısı –şok proteinleri, proteazlar gibi) makrofajlar üzerindeki sensörlerle (toll-like reseptörler) reaksiyona girerler ve hızla inflamatuar sitokin, stress hormonları ve kemokinlerin salınımına yol açar. Kortizol, serotonin, tümör nekroz faktör (TNF) -α, IL -1β, IL-6 ve IL -8 salınımı yanında koagulasyon ve kompleman sistemi de aktive olur. Bu faktörler sistemik inflamatuar yanıt sendromuna (SIRS) neden olur ve bunun karşılığında hemen kompensatuar anti-inflamatuar yanıt sistemi (CARS) aktive olur. CARS immün sistemi paralize edici etkiye sahiptir ve anti-inflamatuar sitokinler (TGF-β1, IL-4, IL-10 gibi) ve IL-12 – IFN -γ basamağının inhibisyonu ile karakterizedir. Eğer SİRS daha baskın olursa multipl organ yetmezliği gelişir.

Kardiak cerrahi sırasında kan, ekstrakorperal sistemle karşılaşır, hipotermi ve iskemi – reperfüzyon hasarı oluşur ve bunlara bağlı cerrahi sonrası SIRS oluşur. Lökositoz, kapiller kaçak ve organ disfonksiyonu oluşur. Genellikle uygun destek tedavi ile SIRS geri döner ve hasta iyileşir. Ancak SIRS ilerler ve CARS yetersiz kalırsa olay ilerler ve ölüme yol açabilecek multiple organ yetersizliği ortaya çıkar (15). Fransen ve arkadaşları kardiak cerrahi uygulanan 114 hastada ameliyat sonrası inflamatuar mediatörlerin konsantrasyonlarının artması ile allojenik kan transfüzyonu arasında ilişki göstermişlerdir (16).

Kardiak cerrahi sırasında ve sonrasında kan transfüzyonu yapılır. Cerrahi sırasında oluşan inflamatuar yanıt lökosit içeren kan transfüzyonu ile artar ve SIRS, CARS arasındaki denge SIRS lehine bozulur. Bu durum multiple organ yet-

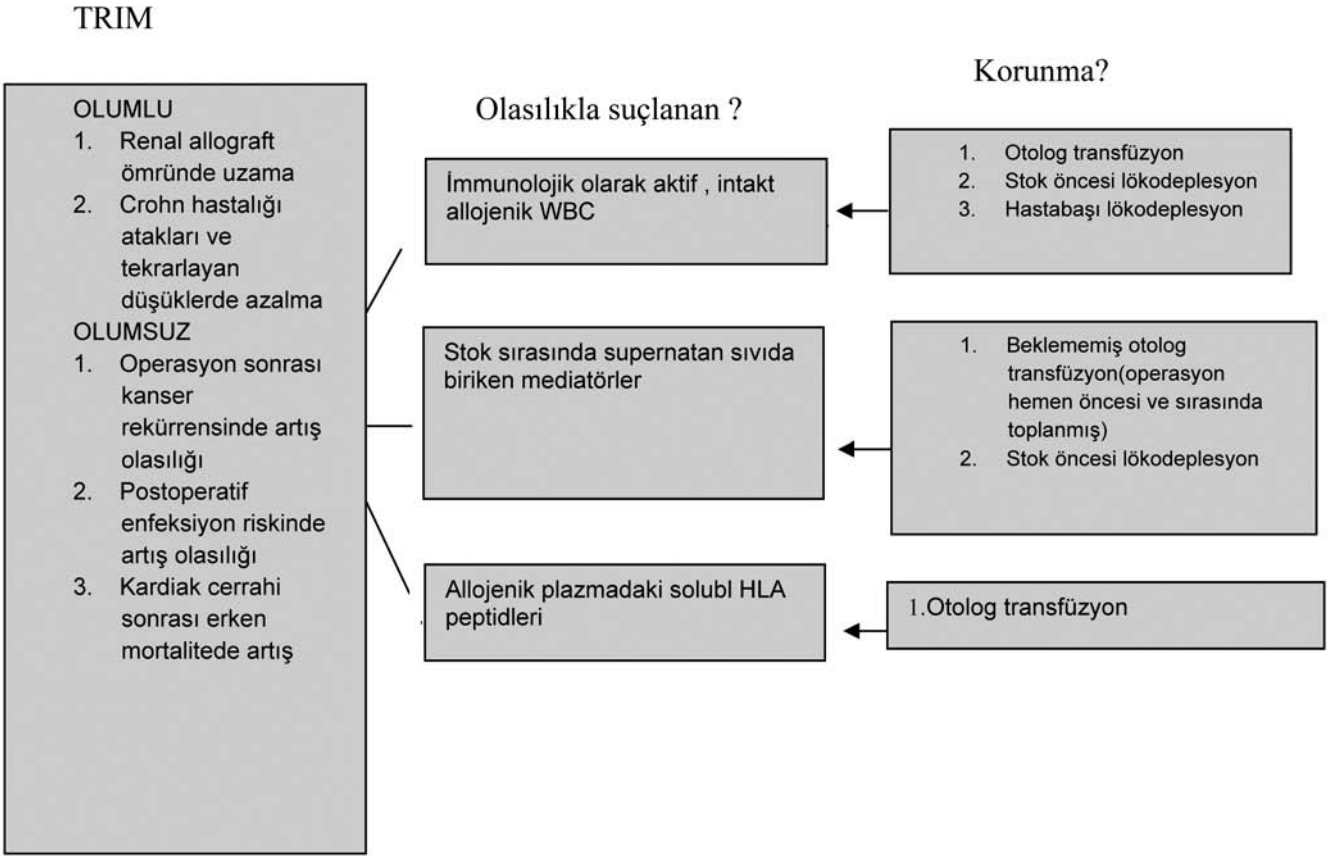
mezliği ve ölümle sonuçlanabilir. Gerek bu çalışmalar, gerekse TRALİ'de yapılan çalışmalar lökosit içeren kan bileşenlerinin yan etkilerini proinflamatuar mekanizma ile oluşturduğunu düşündürmektedir.

Sonuç

Transfüzyon tıbbında çalışmaları analiz etmek ve sonuç elde etmek çok zordur. Çünkü çalışma grupları heterojendir, üniversal olarak kabul edilmiş transfüzyon eşiği yoktur, kan bileşeni hazırlama metodları ülkeden ülkeye farklıdır. Pek çok ülkede üniversal lökosit azaltma işlemine geçilmiştir ve bu ülkelerde allojenik lökositlerin etkisini gösteren randomize çalışma yapılamamaktadır. Çalışmalar deplesyon **öncesi ve sonrası** olarak planlanmaktadır.

TRİM varlığı tartışmasız kabul edilmektedir ancak klinik önemi halen tartışmalıdır. Neden olarak başta lökositler olmak üzere solubl HLA peptidleri ve solubl biyolojik yanıt düzenleyicileri gösterilmektedir. Lökosit azaltma ve otolog transfüzyonla lökosite bağlı etkilerden, saklama öncesi lökosit azaltma ve beklememiş otolog transfüzyonla solubl biyolojik yanıt düzenleyicilerine bağlı etkilerden, otolog transfüzyonla solubl HLA peptidlerine bağlı etkilerden korunulacağı umulmaktadır (şekil 1).

Şekil 1: TRİM etkileri, olası nedenler ve korunma yolları



Vamvakas ve arkadaşları 22 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdikleri yazılarında lökosit deplesyonu ve otolog transfüzyonun TRİM risklerinden koruyucu olup olmadığını değerlendirmişlerdir.

Tüm çalışmaların sonucunda sadece kardiak cerrahide lökosit içeren ürün transfüzyonunun postoperatif erken ölüm hızını arttırdığı gösterilmiştir. Bunun dışında mevcut çalışmalarla lökosit içeren ürünlerin enfeksiyon ve kanser rekürrens riskini arttırdığı gösterilememiştir.

Yine Vamvakas yaptığı meta analizde otolog transfüzyonun TRİM etkilerine karşı koruyucu olmadığını göstermiştir. Bu durum muhtemelen otolog kanın 4- 6 hafta saklanması sırasında ortaya çıkan biyolojik yanıt düzenleyiciler nedeni iledir.

Universal lökoredüksiyon öncesi ve sonrası olarak yapılan retrospektif çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Üniversal lökoredüksiyonun enfeksiyon , kanser rekürrensini azalttığına dair net bir yorum yapılamaz.

Özetle bu kadar yayınlanmış veriye rağmen lökoredüksiyonun morbidite ve mortaliteyi azalttığı ispat edilememiştir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da kan bileşenlerinin hemen tümü filtre edildiği için bu ülkelerde randomize çalışma yapma imkanı kalmamıştır.

Her ne kadar istatiksel olarak ispatlanmadı ise de üniversal lökoredüksiyonun uygulanması için çeşitli nedenler vardır:

1- Yararlı olduğuna dair veri mevcuttur (kardiak cerrahide erken ölümün önlenmesinde),

2- lökoredüksiyon ile ilişkili risk son derece azdır,

3- lökositlerin transfüzyonunun belirgin bir yararı yoktur,

4- lökoredüksiyon febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını, alloimmünizasyonu ve CMV ve diğer lökotropik patojenlerin geçişini önler (7).

KAYNAKLAR

1- Simon H, Morris A B. Transfusion-related immunosuppression Anaesthesia and intensive care medicine. 2009, 10(5): 231-234.

2- Eleftherios C. Vamvakas, Morris A. Blajchman. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. Blood Reviews 2007, 21:327–348.

3- Naji A. Induction of tolerance by intrathymic inoculation of alloantigen. Current Opinion in Immunology 1996, 8(5): 704–709.

4- Mowbray J, Gibbings C, Liddell H et al. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. Lancet 1985, 1(8435): 941–9431.

5- Rothstein D, Sayegh M. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. Immunological Reviews; 2003, 196:85–108.

6- Reed W, Lee TH, Norris PJ, Utter GH, Busch MP. Transfusion-Associated microchimerism: a new complication of blood transfusions in severely ill patients. Semin Hematol; 2007, 44:24–31.

7- Felix B. Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology; 2008, 22(3): 503–517.

8- Ghio M, Contini P, Mazzei C, et al. Soluble HLA Class I, HLAClass II, and Fas ligand in blood components: a possible keyto explain the immunomodulatory effects of allogeneicblood transfusion. Blood; 1999, 93:1770–1777.

9- Silliman CC, Boshkov L, Mehdizadehkashi Z et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood; 2003, 101(2): 454–462.

10- Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and infection: meta-analysis of the randomized controlled clinical trials.Transfusion; 1996, 36: 175–186.

11- Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. Critical Care Medicine; 2006, 34(9): 2302–2308.

12- van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F, Harvey MS, Huysmans HA, Brand A: Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomizedclinical trial. Circulation; 1998, 97:562–568.

13- Wallis JP, Chapman CE, Orr KE, Clark SC, Forty JR: Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. Transfusion; 2002, 42:1127–1134.

14- Connery CP, Toumpoulis IK, Anagnostopoulis CE, Hillei Z, Rahman FG, Katritsis D, Swistel DG: Does leukofiltration reduce pulmonary infections in CABG patients? A prospective, randomizedstudy with early results and mid-term survival. Acta Cardiol; 2005, 60:285–293.

15- Bilgin YM, Brand A: Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade Vox

Sanguinis; 2008, 95:261–271.

16- Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W: Impactof blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. Chest; 1999, 116:1233–1239.

İMMÜNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI: DİĞERLERİ

Prof. Dr. Levent ÜNDAR

Hemolitik Olmayan Transfüzyona Bağlı Ateş Reaksiyonları
"Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (FNHTR)"

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

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

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

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

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

Eritrosit Transfüzyonları:

Ateşin şiddeti ile transfüze edilen lökosit sayısı ve alıcıdaki lökositlere karşı gelişmiş antikorların titresi arasında doğru bir orantı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca lökosit sayılarının ünite başına $0.25x10^9$'un altına indirilmesi ile daha önceki transfüzyonlarında FNHTR geçiren hastalarda bu durumun önlenebildiği de kanıtlanmıştır. FNHTR sırasında alıcıda HLA veya diğer lökosit antijenlerine karşı gelişmiş olan antikorların verici lökositleri ile reaksiyona girmesi sonrasında açığa çıkan başta IL-1 olmak üzere çeşitli pirojenler bu tablodan sorumlu tutulmaktadır. Ancak IL-1'in lökosit granüllerinde depolanmadığı ve hücre aktivasyonu ile sentez edilip salındığı bilindiği için verici kaynaklı lökositler FNHTR sırasında salınan pirojenlerin kaynağı olarak düşünülmemektedir. FNHTR sırasında vericinin lökosit antijenleri ile reaksiyona giren alıcıdaki antikorların komplemanı aktive ettiği ve oluşan antijen-antikor-komplemen komplekslerinin alıcının makrofaj sistemini aktive ederek pirojen salınımına yol açtığı düşünülmektedir. Bu me-

kanizmanın (antijen-antikor-kompleman komplekslerinin oluşması) lökositler dışında uygunsuz eritrosit ve trombosit transfüzyonları ile oluşan ateş gelişimini açıklamak için de geçerli olduğu ileri sürülmektedir.

Trombosit Transfüzyonları:

- FNHTR gelişiminde en önemli mekanizmanın trombositlerin 5 günlük saklanma döneminde lökositlerden salınan IL-1, IL-6 ve TNF gibi pirojen sitokinler olduğu kabul edilmektedir. Bu mekanizmayı destekleyen birçok gözlem bulunmaktadır:
- Trombositlerin saklama 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 filtrasyon yapılan yerlerde önemli ölçüde azalmaktadır. Bu kliniklerde transfüzyon sırasında ateş izlendiğinde hafife alınmamalı ve alıcıya yaşamı tehdit eden transfüzyon reaksiyonları yönünden çok daha ciddi bir şekilde yaklaşılmalıdır.

Transfüzyon sırasında vücut ısısının 1-1.5°C yükseldiği ve belirgin semptomların olmadığı hafif-orta derecede ateş reaksiyonlarının varlığında eritrosit transfüzyonu geçici olarak durdurulmalı ve özellikle hemolitik reaksiyonlar başta olmak üzere gerekli araştırmalar en fazla bir saat içinde hızla yapılmalıdır. Bu sırada hastanın rahatlaması için aspirin veya parasetamol verilmelidir. Trombositopenik hastalarda aspirin yerine sadece parasetamol kullanılmalıdır. Hemolitik transfüzyon reaksiyonu dışlanırsa ve araştırma için bir saatlik süre aşılmamışsa hasta rahatladıktan sonra transfüzyona devam edilebilir. Trombosit transfüzyonları sırasında izlenen hafif-orta derecedeki ateş reaksiyonlarında transfüzyon hızının yavaşlatılması, hastaya parasetamol verilerek rahatlamasının sağlanması ve ardından transfüzyonun tamamlanması genellikle yeterli olmaktadır. Eritrosit ya da trombosit transfüzyonları sırasında semptomlarla birlikte ve/veya tek başına vücut ısısının 1.5°C'den daha fazla arttığı şiddetli reaksiyonlarda transfüzyona devam edilmemeli, alıcılar bir yandan hemolitik reaksiyon açısından incelenirken diğer yandan bakteriyel kontaminasyon riski nedeni ile torbada gerekli kültür vb. araştırmalar da yapılmalıdır.

Eritrosit transfüzyonları sırasında FNHTR geçiren hastalara daha sonraki transfüzyonlarında 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. Lökositten arındırma işlemi sadece FNHTR'nı önlemek amacı ile yapılacaksa hedefin $5x10^8$ hücreden az olacak şekilde tutulması yeterlidir. Bu durum lökosit filtreleri aracılığı ile sağlanabileceği gibi çok daha ekonomik bir şekilde bileşen hazırlanması sırasında buffy-coat uzaklaştırılması yoluyla da yapılabilir. Benzer şekilde buffy-coat uzaklaştırılarak hazırlanan havuzlanmış trombosit konsantrelerinin rutin olarak kullanıldığı yerlerde FNHTR sıklığının %3-5 düzeyine düştüğü, eğer depolama öncesi lökosit filtrasyonu yapılıyorsa bu oranın %1'den az olduğu bilinmektedir.

Ürtiker ve Anaflaktik Reaksiyonlar

Kan bileşenlerinin transfüzyonu sonrasında farklı şiddette allerjik reaksiyonlara sıkça rastlanmaktadır. Genellikle kan bileşenlerinde bulunan plazmada yer alan proteinler ve nadiren diğer maddeler (ilaçlar vb.) rol oynamaktadır. Allerjik reaksiyonlar lokal deri reaksiyonları (ürtiker veya anjioödem) şeklinde kendini gösterebileceği gibi, hafiften anaflaktoid reaksiyon ve anaflaksiye dek değişen şiddette sistemik reaksiyonlar (hırıltılı solunum, nefes darlığı, yaygın ürti-

ker/anjioödem, obstrüktif larenks ödemi, şok, aritmi, bilinç kaybı) şeklinde de izlenebilmektedir.

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

Hafif derecelerde de olsa bu reaksiyonlar ile karşılaşılınca transfüzyon durdurulmalı ve reaksiyonun derecesine göre tedavi hemen planlanmalıdır. **Lokal ürtiker/anjioödem** varlığında ağız yoluyla antihistaminik verilmesi yeterlidir. **Hafif derecedeki sistemik reaksiyonlarda** (hırıltılı solunum, yaygın ürtiker/anjioödem) antihistaminik, salbutamol ve/veya inhaler steroid başlanabilir. **Orta derecedeki sistemik reaksiyonlarda** (hırıltılı solunum, nefes darlığı, obstrüktif larenks ödemi) yukarıdakilere ek olarak oral prednisolon veya IV hidrokortizon +/- IM adrenalin uygulanabilir. **Şiddetli sistemik reaksiyonlarda** (anaflaksi/anaflaktoid) ise mutlaka IM ya da yanıt alınamaz ise IV adrenalin (0.01 mg/kg) yaşam kurtarıcı olarak kullanılmalıdır. Bu tip reaksiyon geçiren kişilerde tedavi yaklaşımı hızla yerine getirilirken diğer yandan da tanısal amaçlı testlerin yapılması gerekmektedir. Bu amaçla kompleman/anaflatoksin düzeylerine bakılması, mast hücre degranülasyonunun saptanması için "mast cell tryptase" aktivitesinin ölçülmesi, alıcının IgA düzeyine bakılması ve eğer düşük bulunursa (< 0.05 mg/dL) anti-IgA antikor aranması ve IgE anti-latex testinin yapılması önerilmektedir.

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

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

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

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

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

TA-GVHD gelişiminde verici kaynaklı T-lenfositler ve sitokinlerin büyük önemi olduğu bilinmektedir. TA-GVHD geçiren hastaların periferik kanlarında alıcıya ait HLA class-I ve class-II antijenlerine karşı direkt sitotoksik yanıt veren verici kaynaklı CD8+ ve CD4+ klonlar üretilmiştir. Bu klonlar bir yandan perforin ve granzim gibi sitolitik mediatörler aracılığı ile direkt hücre ölümüne yol açarken, diğer yandan Fas ligand aracılığı ile de apopitozu indükleyerek hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Ayrıca direkt sitotoksik etki göstermeyip litik süpernatant üreten CD4+ klonlar da bu hastalarda saptanmıştır; bu litik süpernatant etkisinin anti-TNF-alfa antikorlar ile bloke edilebilmesi TA-GVHD gelişiminde sitokinlerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir. IL-1, IL-2, TNF ve gama-interferon konsantrasyonlarının TA-GVHD geçiren hastalarda önemli ölçüde yükseldiği bilinmektedir. Bu sitokinler, immün hücreler üzerine olan birçok uyarıcı etkilerinin yanında HLA moleküllerinin hücre yüzeyinde sunumunu 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. Ancak immün yetmezlikli hastalarda alıcı kilogramı başına 10^4 hücrenin de TA-GVHD gelişimi için yeterli olabileceği bilinmektedir. Kan merkezlerinde +4 °C ısıda depo edilen bileşenlerde lenfositlerin üreme yeteneklerini yaklaşık 20 gün süreyle koruyabildikleri gösterilmiştir. Oda ısısında saklanan trombositlerde de 5 gün süreli saklama sonrasında lenfositlerin aynı özelliklerini koruduğu bilinmektedir.

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

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

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

TA-GVHD gelişen hastalarda etkili bir tedavi yönteminin olmaması yüksek riskli durumlarda uygulanması gereken

proflaktik yaklaşımın önemini arttırmaktadır. Günümüzde kan bileşenleri içindeki lenfositlerin üremesine engel olabilecek en etkili yol γ-ışınlama yapılarak sağlanmaktadır. Torbaların her yerine en az 25 Gy olacak şekilde doz verilmesi genellikle yeterli olmaktadır. Uygulanan bu doz ile lenfositlerde DNA hasarı oluşmakta ve üreme yetenekleri kaybolmaktadır. 50 Gy üzerindeki dozlar hücre hasarına yol açabileceği için bu sınırın aşılmamasına özen gösterilmelidir. Kan bileşenlerinin ışınlanması için geliştirilmiş özel cihazların kullanılması önerilmektedir. Kalite kontrolünün sağlanması için belli aralarla dozimetre çalışmaları yapılmalıdır.

Lökosit filtresi kullanarak TA-GVHD gelişiminin önlenmesi rutinde kullanılan 3 ve 4 log yeni jenerasyon filtrelerle de tam olarak sağlanamamaktadır. Bu nedenle riskli durumlarda ışınlama yapılması kaçınılmaz olmaktadır. Benzer şekilde ışınlama ile bileşen içindeki lökositler yok edilmediğinden lökositlere bağlı gelişen transfüzyon reaksiyonlarından korunmak amacıyla ışınlanmış bileşenlerde de lökosit filtrelerinin kullanılması gerekmektedir. Ultraviole B ışınlaması antijen sunan hücrelerin inaktivasyonuna yol açarak HLA alloimmünizasyonunu azalttığı ve T-hücre yanıtlarını baskıladığı için TA-GVHD proflaksisinde kullanılabilmektedir.

Kan bileşenleri ışınlama gereksinimlerine göre 3 gruba ayrılmaktadır:

1- ***Taşıdıkları yüksek risk nedeni ile her alıcı için ışınlanması gerekenler:***
Bu gruba giren bileşenlerin 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 bileşenlerin mutlaka her alıcıda ışınlanmaları gerekmektedir. Ayrıca alıcı ile verici arasındaki HLA benzerliğinin TA-GVHD gelişiminde çok önemli rolü olduğu bilindiğinden tüm **akraba vericilerden hazırlanan hücresel bileşenler** ve trombosit refrakterliğinde **HLA uyumlu kişilerden hazırlanan trombosit** süspansiyonları her alıcıda ışınlanmalıdır.

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

3- ***Bazı hastalar için ışınlamanın yararlı olacağı bileşenler:***
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 koşularına göre kan bileşenlerinin ışınlanması konusunda rehberler hazırlaması önerilmektedir. Ülkemizde henüz böyle bir hazırlık bulunmamakla birlikte daha önce de değinildiği gibi akraba vericilerin çokluğu ve "taze" kan kullanma yönündeki eğilimin fazlalığı nedeni ile yukarıda adı geçen hasta gruplarında kan bileşenlerinin rutin olarak ışınlanması yararlı olabilir.

Kan bileşenlerini ışınlamanın bileşenin içeriği üzerine bazı olumsuz etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Gamma-ışınlama ile eritrositlerden hücre içi potasyumun kaybı en az iki kat artmaktadır. Bu nedenle ışınlanmış bileşenlerin potasyum içeriği beklenenden iki kat daha fazla olmaktadır. Santral kateter aracılığı ile hızlı transfüzyon yapılacak olan hastalarda, böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda ve intrauterin veya exchange transfüzyon uygulamalarında bu durum dikkate alınmalı ve gerekirse yeni ışınlanmış daha genç bileşenler 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 bileşenlerin **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 bileşenlerinin bu açıdan etiketlenmesi ve mümkünse radyasyona duyarlı işaretleyici kullanılması önerilmektedir.

Transfüzyon Sonrası İzlenen Purpura
"Post-transfüzyon purpura (PTP)"

PTP, transfüzyondan yaklaşık bir hafta kadar sonra trombosit sayısının hızla düşmesi ve kanama diatezinin başlaması şeklinde kendini gösteren nadir izlenen, ancak önemli transfüzyon reaksiyonlarından biridir. Görülme sıklığı 1/200 000 olarak tahmin edilmektedir. Bu reaksiyon önceden geçirilmiş gebelikler veya transfüzyonlar ile trombositlerde bulunan human platelet antijen (HPA)-1a olarak adlandırılan antijenine karşı alloantikor geliştiren HPA-1a negatif ve çoğu kadın olan alıcılarda izlenmektedir. HPA-1a pozitif trombositlerin transfüzyonu ile bu kişilerde sekonder immün yanıt oluşmakta ve alıcının trombositleri hızla azalarak şiddetli kanama diatezi oluşabilmektedir. Ancak nasıl olup da alıcının HPA-1a negatif trombositlerinin gelişen alloantikor tarafından yıkıldığı tam olarak bilinmemektedir. HPA-1a negatif alıcılarda gelişen anti-HPA-1a alloantikorunun hangi mekanizma ile alıcı trombositlerini de yıkıma uğrattığı bilinmemesine rağmen bazı laboratuvar çalışmalar ile desteklenmiş hipotezler öne sürülmektedir. Bunlardan biri transfüze edilen HPA-1a pozitif trombositlerden HPA-1a antijeninin salınması ve serbest antijenin giderek alıcının HPA-1a negatif trombositlerine adsorbe olması ve gelişen alloantikor ile alıcının bu trombositlerinin yıkılması mekanizması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Diğer bir hipotezde ise salınan HPA-1a antijeninin plazmada alloantikor ile immünkompleks oluşturduğu ve oluşan bu immünkompleksin trombositlere yapışarak onların yıkılmasına yol açtığı öne sürülmektedir. Trombosit transfüzyonunun HPA-1a antijenine karşı immün sistemi uyarması sırasında trombositlere karşı otoantikor üretimine de yol açtığını destekleyen görüşler ya da oluşan anti-HPA-1a antikorunun otolog trombositler ile çapraz reaksiyona girerek onların da yıkılmasına yol açtığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.

Batı toplumlarında HPA-1a negatif kişi sıklığı %2.5 olarak bildirilmektedir. Neonatal alloimmün trombositopenide olduğu gibi antikor yanıtının belirli bir HLA Class-II tipi (HLA-DR3*0101) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PTP tanısının kesin olarak konması için trombositlere özel antijenlere karşı gelişmiş 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.

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

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

PTP gelişen olgularda ölümle sonuçlanabilen kanamaya yatkınlık söz konusu olduğu için PTP tanısı düşünüldüğü an tedavi acilen başlatılmalıdır. Olguların azlığı nedeni ile randomize çalışmalar bulunmamasına rağmen günümüzde önerilen tedavi yaklaşımı, yüksek doz (2g/kg 2-5 gün içinde) intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulanmasıdır. Bu yaklaşım ile %85 olguda olumlu yanıt alınmaktadır. Steroidler ve plazma değişimi protokolleri, IVIG tedavisi rutin uygu-

lamaya girmeden önce kullanılan kısmen etkili yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Trombosit transfüzyonlarının yapılması trombosit sayılarını genellikle yükseltmemektedir. Ancak henüz IVIG tedavisinin etkisinin başlamadığı ve yaşamı, tehdit eden kanamaların varlığında yüksek doz trombosit verilmesinin yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Bu amaçla HPA-1a pozitif veya negatif trombosit seçilmesinin önemi olmadığı, HPA-1a pozitif trombosit verilmesi durumunda varolan tablonun ağırlaşmadığı bildirilmektedir.

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

KAYNAKLAR

1- British Committee for Standarts in Haematology. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. Transf Med 1998;8:59-71

2- Koppo PM, Holland PV. Transfusion related acute lung injury. Br J Haematol 1999;105:322-329

3- Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous. Transfusion 2001;41(3):317-322

4- Kluter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D.Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. Transfusion 1999;39(11-12):1179-1184

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

6- Blajchman MA. Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infections:do we have the answers yet. Transfusion 1997;37:121-125

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

8- Orlin JB, Ellis MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Curr Opin Hematol 1997;4(6):442-448

9- Hill GR, Krenger W, Ferrara JLM. The role of cytokines in acute graft-vs.-host-disease. Cytokines Cell Mol Ther 1997;3:257-266

10- British Committee for Standarts in Haematology. Guidelines for gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-vs.-host-disease. Transf Med 1996;6:261-271

11- Williams LM, Lowe S, Lowe EM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. Br Med J 1999;319(7201):16-19

12- Lucas GF, Pittman SJ, Davies S, Solanki T, Bruggemann K. Post-transfusion purpura (PTP) associated with anti-HPA-1a, anti-HPA-2b and anti-HPA-3a antibodies. Transfus Med 1997;7(4):295-299

TRANSFÜZYONUN METABOLİK VE FİZİKSEL KOMPLİKASYONLARI

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

Sitrat Toksisitesi

Hızlı kan transfüzyonları, depolanmış kan bileşenlerinde kullanılan sitratın, kalsiyum şelasyonu yapıcı özelliğinden dolayı iyonize kalsiyum düzeyinde geçici azalmaya neden olabilir. Masif transfüzyon, plazma değişimi veya aferez işlemleri gibi sitrat içeren büyük hacimlerde plazma transfüzyonu yapıldığı durumlarda sitrat toksisitesi görülebilir. Sitrat toksisitesi büyük miktarlarda plazmanın verildiği karaciğer transplantasyonunun bilinen bir komplikasyonudur.

Sitrat, karaciğer, iskelet kası, böbrek gibi mitokondriadan zengin dokularda hızla bikarbonata metabolize olur. Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalar kan bileşenlerinin transfüzyonunda sitrat infüzyonunu tolere ederler. Karaciğer, böbrek yetmezliği veya paratiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar ise sitrat toksisitesi için daha fazla risk taşırlar. Hipokalsemi klinik bulgularını şok ve hipotermisi olan hastalarda daha belirgin gösterir.

Sitrat toksisitesi klinik olarak hipokalsemi semptomları ile tanınır. Serum kalsiyum düzeylerinde düşme nörönal uyarılmayı artırır, santral sinir sisteminde solunum merkezinin CO_2'e hassasiyetini arttırarak hiperventilasyona neden olur. Miyokard kontraksiyonu iyonize kalsiyumun intraselüler hareketine bağlı olduğundan hipokalsemi kardiyak fonksiyonu azaltır. Periferal ve perioral parasteziler (Chevostek ve Trousseau bulguları bazen saptanabilir), kas spazmı, kramplar, bulantı, kusma, kardiyak aritmi, bradikardi, hipotansiyon ve şiddetli olduğunda tetani başlıca semptomlardır. Hipokalsemi serum plazma iyonize kalsiyum düzeyleri ölçülerek doğrulanabilir. EKG'de QT uzaması görülebilir ancak iyonize kalsiyum düzeyi ile doğrudan bir ilişkisi yoktur ve kalsiyum tedavisinin etkisini gözlemek için iyi bir kılavuz değildir. Sitrat, magnezyum ve çinko gibi diğer bivalan metalik katyonları da bağlar. Bu şekilde sitrat toksisitesi klinik olarak hipomagnezemiyle de kendini gösterebilir.

Hafif sitrat toksisitesi transfüzyon hızının azaltılması ile idare edilebilir. İnfüzyon hızını azaltmak imkansız veya etkili değilse ve hasta hipokalsemi semptom ve bulguları gösteriyorsa kalsiyum desteği gerekir. Kalsiyum desteğine karar vermek için en etkili yol eğer çabuk elde edilebiliyorsa serum iyonize kalsiyum düzeyini ölçmektir. Hiçbir şekilde kalsiyum direkt olarak kan ünitesine eklenmez çünkü torba içinde pıhtıların oluşumuna neden olur. Hafif sitrat toksisitesinde oral, progresyon halinde parenteral kalsiyum verilmelidir.

Hiperkalemi

Eritrositlerin soğuk ortamda saklanması, sodyum-potasyum-trifosfatazın eritrosit membranlarında inhibisyonuna ve kan bankasında saklanma süresi arttıkça ekstrasellüler potasyumun artışına neden olur. Plazma hacminin düşüklüğü nedeniyle bir ünite eritrosit süspansiyonunun ekstraselüler potasyum yükü taze ünitelerde 0.5 mEq , süresi dolan ünitelerde ise 5-7 mEq dır. Hızlı dilüsyon, hücre içine dağılım ve renal atılım ile transfüzyonlarda hiperkalemik bir etki görülmez. Hiperkalemi, renal yetmezlikli hastalarda ve kardiyak cerrahi ve exchange transfüzyon gibi fazla miktarda transfüzyonun gerekli olduğu yenidoğanlarda ve prematürelerde bir sorun teşkil edebilir. Diğer durumlarda hızlı transfüzyonlarda bile hiperkalemi geçici bir etki olarak gösterilebilir. Hasta bebekler ve risk altındaki erişkinlerde 5-14 günlükten daha eski eritrosit ünitelerinin transfüzyon için seçilmemesi veya yıkanmış eritrositlerin verilmesi tavsiye edilir.

Hipokalemi

Masif transfüzyon sırasında hipokalemi daha sık rastlanan bir problem olabilir. Kan bileşenlerindeki antikoagülan sitrat bikarbonata metabolize olduğunda alkaloz ve buna bağlı hipokalemi gelişebilir. Hipokalemi komplikasyonu eritrosit transfüzyonundan daha ziyade masif plazma transfüzyonundan sonra daha sık görülür.

Hipotermi

Hipotermi (vücut ısısının 35°C altında olması) büyük hacimde kan veya eritrosit transfüzyonu sonucu gelişebilir. Masif transfüzyon sırasında gelişen hipotermi kardiyak aritmi ve arreste neden olabilir. Santral venöz hattan transfüzyon yapılan az miktarda soğuk kan kardiotoksik olabilir. Her 5-10 dakikada bir verilen 1 ünite kan sağ atrium arkasına yerleştirilen özefageal bir probun ısısını 30°C'ye düşürmeye yeterli olmaktadır. Sino-atrial düğüm ısısının buna bağlı olarak düşmesi ventriküler fibrilasyonu başlatabilir. Rutin transfüzyonlarda kanın ısıtılmasına gerek yoktur ancak santral venöz kateterden soğuk kan transfüzyonu yapılmamalıdır. Erişkinlerde 50ml/kg/saat, çocuklarda 15 ml/kg/saat'den hızlı transfüzyonlarda ve yenidoğanların transfüzyonlarında kan ısıtılmalıdır. Kan ısıtılacaksa onay almış bir kan ısıtma cihazı kullanılmalı, ısıtma ısısı 42°C altında tutulmalıdır. Gereğinden fazla ısıtma, hemolize ve termal olarak hasarlanmış hücrelerin infüzyonu ise dissemine intravasküler koagülasyona ve şoka sebebiyet verebilir. Mekanik kan ısıtıcıları ile elde edilen maksimum akış hızı 850 ml/dk olmasına rağmen çoğunluğu 150 ml/dk'lık bir akış hızı sağlamaktadır. Mekanik kan ısıtıcılarına bir alternatif, transfüzyondan hemen önce kanın ılık fizyolojik serum ile karıştırılmasıdır. Bu yöntem de bir eritrosit ünitesini belirgin hemolize neden olmadan süratle ısıtır.

Hipervolemi

Transfüzyon sonucu ortaya çıkacak hipervolemi, kardiyak ve renal yetmezliği olan veya hali hazırda artmış kan hacmi olan kronik anemili hastalarda görülebilecek bir komplikasyondur.Yenidoğanlar ve küçük çocuklar gibi kısıtlı kan hacimlerine sahip hastalarda tranfüze edilen kan hacmi vücut kitlesi ve intravasküler kan hacmi ile orantılı olacak şekilde azaltılmazsa yine hipervolemi bulguları görülebilir.

Yüklenme bulguları ortaya çıkarsa transfüzyon durdurulmalı, diürez furosemid infüzyonu ile zorlanmalı, hastaya dik pozisyon verilerek gerekirse oksijen desteği sağlanmalıdır. Genel bir kural olarak rutin bir transfüzyonda transfüzyon hızı hiçbir şekilde 2-4ml/kg/saat'i geçmemeli, dolaşım yüklenmesi riski fazla olan hastalarda bu hız daha düşük (1ml/kg/saat) olmalıdır. Yüklenmesi fazla ve transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda bir ünite eritrosit daha küçük birimlere bölünerek, her birinin 4 saati geçmeyecek şekilde transfüzyonunun yapılması tavsiye edilebilir.

Koagülopati

Klasik çalışmalarda, asker ve sivil travma hastalarında 2-3 kan volümü değiştirecek (20-30 tam kan ünitesi) masif transfüzyon sonrası "mikrovasküler kanama" ile karakterize bir koagülopati tanımlanmıştır. Trombosit sayımları, koagülasyon zamanları ve seçilmiş koagülasyon faktörlerinin düzeyleri transfüzyon hacmi ile korele olmasına rağmen kanama ile ilişkileri basit bir dilüsyon modeli ile açıklanamamaktadır. Kanama diatezi geliştiren hastalardaki laboratuvar parametreleri ve çeşitli hemostatik bileşenlere karşı kanayan hastaların yanıtları trombosit defektlerinin koagülasyon faktör eksikliklerine göre kanamaya yol açmada daha etkili olduğunu göstermektedir. Mikrovasküler kanama tipik olarak trombosit sayısı 50-60.000/mm^3'e indiğinde gelişmektedir. Düşük fibrinojen ve trombosit düzeylerinin, PT ve aPTT yükselmelerine göre hemostatik defekti daha iyi belirlemeleri dilüsyona ek olarak tüketim koagülopatisinin de kanamada önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Özellikle hipotansif hastalarda, transfüzyondan çok şoka bağlı dissemine intravasküler koagülasyon kanamalardan sorumlu tutulabilir.

Yoğun transfüzyon alan travma ve cerrahi hastalarında trombosit sayısı, PT, aPTT ve fibrinojen düzeyleri izlenerek hastada kanamaya neden olan spesifik defekt tespit edildikten sonra trombosit veya taze donmuş plazma replasmanına geçilmelidir. Tromboelastografi de bu konuda yardımcı bir test olabilir.

Hava embolisi

Hava embolisi açık bir sistemde basınç altında kan transfüzyonu yapılıyorsa veya kan verme setleri ve torbalar değiştirilirken santral katetere hava girmesi sonucu olur. Bir erişkin için ölümcül olabilecek minimum hacim 100 ml dir. Öksürük,dispne, göğüs ağrısı ve şok semptomları olur. Hava embolisinden şüpheleniliyorsa, hasta başı aşağıya gelecek şekilde sol tarafına yatırılarak hava kabarcıklarının pulmoner kapaktan atılmasına çalışılmalıdır.

Mikroagregat Debrise Bağlı Reaksiyonlar

Mikroagregat debris, 20-120 µm çapındadır ve kanın saklanması sırasında oluşmuş hayatiyetini kaybetmiş trombositler, lökositler ve fibrin ağlarından ibarettir. Çapları nedeniyle mikroagregatlar standart 170-260 µm'lik kan filtreleri ile tutulamazlar.

1960'larda açık kalp cerrahisi ve kardiyopulmoner by-pass cerrahisi geçiren hastaların post-operatif dönemde post-perfüzyon sendromu geçirdiği gösterildi. Bu semptom kompleksi kısmen end-organ kapillerlerin mikroagregat debris ile tıkanmasına bağlanan serebral ve renal fonksiyon bozukluğu ile karekterize idi. Vietnam savaşında masif transfüzyon yapılan askerlerde respiratuvar distress sendromu (şok akciğeri) görülmesi ve otopside akciğerlerde periyodik asit- Schiff (PAS) pozitif materyal bulunması mikroagragat debrisin patogenezde rolü olduğunun delili olarak kabul edilmiştir. 1970 ve 1980'lerde ise mikroagregat debrisin kandan kaldırılmasının etkisi konusunda çalışmalar yapılmış ve 6 üniteye kadar mikroagregat filtresi kullanılmış kan transfüzyonunun kalça veya kardiyak cerrahide bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Günümüzde mikroagregat filtreleri kardiyopulmoner bypass pompaları dışında nadiren kullanılmaktadırlar.

Hipotansif Reaksiyonlar

Hipotansiyon, anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri kullanan ve yatakbaşı lökosit filtreleri ile lökositi azaltılmış trombosit süspansiyonları alan kişilerde ortaya çıkabilir. Bu durum negatif yüklü lökosit filtreleri arasından geçen kanda bradikinin oluşumuyla açıklanmaktadır. Faktör XII, intrinsik koagülasyon yolunda kontakt faktörler için önemli olan subendoteliyumu taklit edecek şekilde negatif yüklü filtre yüzeyinden geçerken aktive olur (FXIIa). FXIIa prekallikreini kallikreine çevirir, bu da yüksek molekül ağırlıklı kininojeni parçalayarak bradikinini oluşturur. ACE inhibitörleri alan kişilerde bradikinini yıkan kininaz-II enzimi inhibe edildiğinden hastaya verilen bradikinin biyolojik aktivitesi uzayacak ve hipotansiyona neden olabilecektir.

Bu reaksiyonlar, depolanma öncesi lökofiltrasyon yapılan kan bileşenlerinde görülmez çünkü bradikinin saklama sırasında kan torbası içinde süratle yıkılır. Bu reaksiyon daha sonra pozitif yüklü lökofiltreler ile de görülmüştür. ACE inhibitörleri alan hastalarda in vivo olarak ortaya çıkan bradikinini de yıkma kapasitesi azaldığından bu hastalar her türlü allerjik reaksiyon sonrası ortaya çıkacak bradikinine karşı hassastırlar. Bu hastalarda depolanma öncesi lökofiltre edilmiş ürünler tercih edilmeli veya hastalar geçici olarak ACE inhibitörlerini kullanmamalıdırlar.

Lökosit Azaltılmış Kan Bileşenlerine Karşı Oküler Reaksiyon: Kırmızı Göz Sendromu

Depolama öncesi spesifik bir lökofiltrasyon sistemi ile lökofiltre edilmiş (LeukoNet Prestorage Leukoreduction System; Hemasure, Marlborough, MA) eritrosit süspansiyonu alan bazı hastalarda bilateral konjunktival eritem geliştiği rapor edilmiştir. Konjunktival eritem, transfüzyonun ilk 24 saati içinde, rezolüsyon ise 2-21 gün (ortalama 5 gün) içinde oluşmuştur. Sorumlu tutulan filtre sisteminin üretimi durdurulmuş, diğer filtre sistemleri ile ise aynı reaksiyon rapor edilmemiştir. Bu sendromun semptomlarının filtrasyon setinden sızan allerjik veya toksik bir kimyasaldan kaynaklandığı düşünülmekle birlikte gerçek neden bulunamamıştır.

Plastisizer Toksisitesi

Plastisizerler sert polyvinyl kloride (PVC) plastiklerini daha esnek yapmak için kullanılan kimyasallardır. Kan saklama torbalarında kullanılan geleneksel plastisizer di-2-ethyl hexyl phthalate (DEHP) dir. Bu madde zamanla plastikten kana ve kan bileşenlerine karışır. DEHP metaboliti mono-2-ethyl hexyl-phthalate (MEHP) de saklama süresince birikir. DEHP içeren kanın transfüzyonu sonucu bu madde bir çok dokuya yayılır; en fazla birikim yağ dokusunda olur.

Bazı hayvan çalışmaları büyük miktarlarda DEHP'in toksik hatta karsinojenik olabileceğini göstermiştir. Bazı in vitro çalışmalarda ise MEHP'in negatif inotrop etkisinin olabileceği ve izole miyokard hücrelerinde irregüler kontraksiyonlar yapabileceği gösterilmiştir. Bazı transfüzyon alıcılarında antiplastisizer IgE'nin varlığı ve eritrosit membranlarına DEHP'in inkorpore olduğu gösterilmiştir. DEHP türü plastisizerlerin muhtemel yan etkilerine karşın bu maddelerin eritrosit membranını stabilize ettiği ve saklama sırasında trombositlerin morfolojik özelliklerini iyileştirdikleri de görülmüştür.

DEHP dışı bazı plastisizerlerin kana daha az karışabileceği bildirilmiştir. Örneğin PVC bazlı bir plastisizer de butryl tri-n-hexyl citrate (BTHC)'dir. DEHP'e oranla kana daha az miktarda kana karışır ve ona benzer şekilde anti-hemolitik etkisi vardır. Çalışmalar bu sitrat bazlı plastisizerin hem eritrosit hem de trombosit saklamak için uygun olduğunu göstermiştir. DEHP'nin insanda yol açabileceği muhtemel toksisitelere ait çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1- Hilyer, Silberstein, Ness, Anderson, Roback. Blood Banking and Transfusion Medicine. 2nd Edition Churchill Livingstone 2007.

2- Simon, Dzik, Snyder, Stowell, Strauss. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 3rd Edition Lippincott Williams and Wilkins 2002.

3- AABB Technical Manual 15 th edition. AABB press 2005.

TRANSFÜZYONA BAĞLI DEMİR YÜKLENMESİ

Prof. Dr. Duran CANATAN

Giriş: Demir, yaşamsal önemi olan eser element olması nedeni ile son yıllarda demir düzenlenmesinde ve metabolizmasında önemli ilerlemeler olmuştur. Demirin emilimi, taşınması, fonksiyonlarını yapması ve depolanması esnasında ya Ferröz (Fe^{+2}) veya Ferrik (Fe^{+3}) denilen oksidasyon durumunda hareket eder. Demirin elektron değişimi, redoks aktivitesi yararlı ve gerekli bir durum iken, demir fazlalığı durumunda oluşan serbest demir prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest radikaller hücreler için zararlı olmaya başlar (1).

Dünyada her yıl 14 milyon ünite kan toplanarak transfüze edilir. Yaşamı transfüzyonlara bağlı hastalıklarda, transfüzyonla verilen demir, transferrin kapasitesini aşarak serbest demir olarak dolaşır, kalp, karaciğer ve endokrin bezler gibi organlarda birikerek önemli mortalite ve morbidite artışına neden olur (2).

Demir metabolizması: Vücuda giren demir ile çıkan demir miktarı 1-2 mg'dır. Diyette demir, kırmızı ette bulunan hemoglobin ve myoglobulinden kaynaklanan hem demiri (Fe^{+2}) veya et dışı kaynaklardan alınan hem olmayan demir (Fe^{+3}) şeklindedir. Diyette bulunan Fe^{+3}, demir redüktaz enzimi ile Fe^{+2} şekline dönüştükten sonra divalan metal taşıyıcı - 1 (DMT1) ile duodenal enterositlere girer. Demir eksikliğinde; demir redüktaz ve DMT1 artarken, demir fazlalığında azalır. Emilimi takiben Fe^{+2}'in bir kısmı enterositlerde ferritin olarak depolanırken, geri kalanı tekrar demir oksidaz ile Fe^{+3} şekline dönüşür, ferroportin yolu ile plazmaya geçer, ferroportini ise hepsidin kontrol eder. Son zamanlarda hepsidinin enterositlerde, makrofajlarda, hepatositlerde ve plasenta hücrelerinde ferroportin ile beraber demir homeostazını sağladığı gösterilmiştir. Hepsidin demir eksikliği durumunda azalırken, demir fazlalığı durumunda artar. Plazmaya geçen Fe^{+3} transferrin ile taşınır, transferin demir kompleksi portal ven yolu ile karaciğere gelir, karaciğer hücrelerinde ve makrofajlarda transferin reseptörlerine (TFR) bağlanır, hepsidin kontrolunda ferroportin yolu ile hem sentezi için eritroblastlara gider ve ferritin olarak depolanır. Yaşlanmış eritrositler karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra hem demiri ortaya çıkar, ferritin olarak depolanır, gerektiğinde dolaşıma salınır. Transferine bağlanan demir (TBI)) toksik değil iken, transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) veya labil moleküler komponenti labil plazma demiri (LPI) toksiktir ve zararlı hidroksi radikallerin üretimine katılır (1,2,3).

Demir fazlalığı nedenleri: Demir fazlalığı kalıtsal demir metabolizması hastalıklarında veya edinsel düzenli kan transfüzyonlarında olmaktadır (1,4,5).

Kalıtsal demir metabolizması hastalıkları:

a. Herediter hemakromatozis
   i. Tip I - Klasik erişkin tip (HFE gen)
   ii. Tip II a- Jüvenil hemokromatozis (HJV gen)
   iii. Tip II b- Jüvenil hemokromatozis (HMAP gen)
   iv. Tip III – Erişkin tip (TFR2)
   v. Tip IV- Ferroporin hastalığı

b. Diğer genetik hastalıklar
   i. Ferritin gen mutasyonu (FTH ve FTL genleri)
   ii. Hipotransferrin ve atransferrinemia (TF gen)
   iii. Aserüloplazminemi (CP geni)
   iv. DMT1 gen muyasyonu
   v. Gracie sendromu (Fellman Sendromu) (BCS1L geni)
   vi. Tip III– Erişkin tip (TFR2)

II. Düzenli transfüzyon gerektiren hastalıklar
  a. Azalmış Eritrosit yapım nedenleri
    i. Aplastik veya hipoplastik anemiler
    ii. Myelodisplastik sendromlar
    iii. Kemik iliği infiltrasyon hastalıkları (Lösemi, nöroblastoma vb)
    iv. Kronik böbrek hastalığı
    v. Kemoterapi süresince
    vi. Displastik eritropoezis
  b. Artmış Eritrosit yıkım nedenleri
    i. Edinsel nedenler
      1. Mekanik nedenler
      2. Kronik yaygın damar içi koagülopati
      3. Dev hemanjgiom
      4. Kalp kapak defektleri
      5. Antikorlar
      6. Hipersplenizm
    ii. Kalıtsal nedenler
      1. Membran defektleri
      2. Enzim defektleri
      3. Hemoglobin defektleri: Talasemiler ve anormal hemoglobinler
  c. Kronik kan kayıpları
      1. Gizli kanamalar
      2. İdiopatik pulmoner hemosiderozis
      3. Paroksismal nokturnal hemoglobinüri
      4. Aşırı menstrual kanamalar ile seyreden koagülopatiler

Transfüzyonda Demir Birikimi:

Transfüzyonun istenmiyen etkileri; demir yüküne bağlı organ harabiyeti, eritrosit oto ve alloimmünizasyonu, endotel harabiyeti, bozulmuş mikrodolaşım, proinflamatuar ve immünomodülator etkileridir (6).

Bir ünite Eritrosit süspansiyonu (ES) 190-210 mg (ortalama 200 mg) hem demiri içerir. Günlük emilen demirin yüz katından fazla demir, bir transfüzyonda verilir. Transfüzyona bağımlı bir hastanın, ayda iki ES transfüzyonu ile yılda 24 ünite, dört yılda 100 ünite ES alması karşılığında 20 gr demir birikimine ve normal vücut demirinin yedi kat artmasına neden olur. Transfüze edilen eritrositlerin yaşamı, normal yaşam süresi 120 gün olan eritrositlere göre daha kısa olduğundan, makrofajlar tarafından fagosite edilerek, NTBI artmasına neden olur. Transfüzyondan 17-22 gün sonra NTBI ölçülebilir, NTBI dokularda serbest demir olarak depolanır. Tüm organlarda demir birikiminin toksik etkisi, superoksid veya hidrojen peroksit yolu ile (Fenton reaksiyonu) hidroksil radikallerden kaynaklanmaktadır. Karbonhidrat, protein ve DNA etkilenir, ayrıca lipid peroksidasyon ürünleri ile de kronik hücre toksisitesine ve DNA harabiyetine yol açar (1,2,7).

Demir yükünün etkileri: kronik transfüzyonlara bağlı demir karaciğer, kalp, pankreas, tiroid ve diğer endokrin bezlerde birikerek önemli morbidite ve mortalite artışına neden olur.

Karaciğer demir deposunun esas yeridir. Demir birikimi, karaciğer hücrelerinde mitokondrial şişme, mitokondrial membranlarda yırtılma ve hücre ölümüne yol açar. Aşırı demir birikiminin esas sekeli fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinomdur. Düzenli transfüzyon alan bir hastada, ilk transfüzyondan iki yıl sonra portal fibrozis olmuştur. Demir atıcı ilaç kullanmaz ise yaşamın ilk dekadında siroz oluşur. Karaciğerde kronik C hepatitine, insulin rezistans hepatik demir yükü sendromuna ve son olarak organ karaciğer hastalığına yol açar. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını ve metabolik sendromu demir yükü hızlandırır (8).

Transfüzyon sayısı, demir birikimi, yaş, yüksek ALT değerleri ile anti HCV pozitifliği arasında yakın ilişki gösteril-

miştir. Anti-HCV pozitif hastalarda şelasyon durumu tekrar gözden geçirilerek demir yükü azaltıldıktan sonra yeniden değerlendirilmelidir. Ayrıca HCV gibi virüslerin virulansını artırarak, daha hızlı siroz gelişimine yol açtığı gibi interferon tedavisine direnci de artırır (1,8,9).

Serbest demir çok düşük konsantrasyonlarda kalp hücrelerinde toksiktir. En genel formu hemosiderotik kardiyomyopatidir. Kardiyak demir kritik değerlere ulaşana kadar semptomsuz devam edebilir, aritmiler veya kalp yetmezliği ikinci veya üçüncü dekatta oluşur (1,8).

Demir yüklenmesine bağlı gelişen endokrin komplikasyonlar ise; pankreasta demir birikimi sonucu önce glukoz tolerans testinde bozulma arkasından diabetes mellitus gelişmesi, hipofiz bezinde demir birikmesi kısa boyla beraber büyüme hormon eksikliğine yol açar. Testis ve overlerde demir birikimi puberte gecikmesine ve infertiliteye, tiroidde birikim hipotiroidiye, paratiroidde birikim hipoparatroidiye, adrenalde birikim adrenal yetmezliğine sebep olur (1,8).

Deride birikim bronz renkte pigmentleşmeye ve erken yaşlanmaya neden olur. Kemiklerde demir birikimi yanında, kalsiyum fosfor dengesinin ve D vitamini metabolizmasının bozulması önce osteopeniye, sonra osteoporoza ve daha sonra fraktürlere yol açar, ayrıca büyük eklemlerde atropatiler görülür. Ciddi kas krampları ve kas ağrıları kaslarda demir birikiminden kaynaklanmaktadır.

Demir birikimi ile Yersinia ve Klebsiella gibi olağan olmayan enfeksiyonlar görülür. Yersinia, enterokolit, poliartrit, osteomyelit, endokardit, menenjit ve ciddi sepsise neden olur. Patojenlerin direncini artırdığı gibi hem hücresel hem de humoral immün sistemi etkiler. Humoral sistemde antikor, kompleman faktörleri ve sitokinlerin yanıtını azaltır. Hücresel sistemde T helper (CD8+) azalmasına ve T supressor (CD4+) artmasına yol açar. Ayrıca hücresel düzeyde fagositozun azalmasına neden olur (2).

Demir yükünün tanısı: Demir yükü tayininde klinisyen testin klinik değerini, uygulanabilirliğini, invazivliğini, validasyonunu ve fiyatını düşünerek karar vermelidir. Ferritin, karaciğer demir yoğunluğu (LIC), SQUID, MRI gibi yöntemler bu yönlerden karşılaştırılmıştır (Tablo 1) (10).

Tablo 1: Demir yükünün tayininde yöntemlerin karşılaştırılması (10)

Yöntem	İnvaziv	Fiyat	Sınırlama	Validasyon
Ferritin	Hayır	Düşük	Enfeksiyon, Enflamasyon	Evet
LIC	Evet	Orta	Fibrozis, Siroz	Evet
SQUID	Hayır	Yüksek	Uygulaması kolay değil	Evet
MRI	Evet	Yüksek	İdealist personel	Evet

1. Serum ferritin düzeyi en sık kullanılan,her yerde yapılabilen, invaziv olmayan en ekonomik testtir. Erkeklerde 300 ng/ml, kadınlarda 200 ng/ml üst sınır olarak kabul edilir, 1000 ng/ml üzeri demir yüklenmesi olarak değerlendirilir. 2500 ng/ml üzeri ise kardiyak demir yükü açısından yüksek risktir. Ferritin akut faz reaktanı olduğu için inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında artar, Vitamin C eksikliğinde azalır. Ayrıca kronik karaciğer hastalığında, malignensilerde, erişkin Stil hastalığında ve hemofagositik sendromda artar (1,2,11,12).

2. Serum total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve serum transferrin reseptör konsantrasyonu ölçülmesi transferin durumu için önemlidir (11).

3. Transferine bağlı olmayan demir ölçümü olarak labil plazma demiri (LPI) ve NTBI ölçümü çok önemlidir. Depolanmış kan süresi arttıkça NTBI miktarının da arttığı gösterilmiştir, 10 günden kısa süre beklemiş kanda NTBI minimal düzeyde iken, 17 günden sonra anlamlı miktarlara yükselmiştir. Ayrıca 25 gün depolandıktan sonra antioksidan kapasitesinde %30 azalma gösterilmiştir, bu da oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır (2). İtalya'da yapılan çok merkezli çalışmada 174 talasemi majorlu hastanın 145'inde (%83.3) NTBI yüksekliği gösterilmiş, transferrin saturasyonu ve artmış kardiyak siderosiz riski ile pozitif korelasyon gösterilir iken, serum ferritin ve karaciğer demir yükü (LIC) ile ko-

relasyon bulunamamıştır (7). Bir başka çalışmada ise NTBI, demir yüklü talasemik hastalarda demir yükünün önemli bir indeksi olarak belirlenmiş ve serum ferritin ve LIC ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir (13).

4. Karaciğer demir yoğunluğu ölçümü; vücut demirinin büyük kısmı karaciğerde depolandığından karaciğer demir yoğunluğunu göstermek çok önemlidir. Karaciğerden alınan biyopsi örneklerinden atomik absorbsiyon veya emisyon spektrometrisi ile kuru karaciğerdeki demir oranı ölçülür. Bu yöntemin invaziv olması nedeni ile hastaların uyum sorunu yaşaması, her yerde ölçüm olanağının bulunmaması, orta ve ağır karaciğer fibrozisi varlığında biyopsi örneğinin fibrotik bantlara gelmesi yanılgılara neden olabilir. Karaciğer demir yükünü sınıflamada total demir skoru, hepatosit demir skoru, portal demir skoru, demir yüklü talasemili ve orak hücre anemililerde aynı iken sinüsoidal demir skoru talasemili hastalarda daha fazla fibrozis nedeni ile düşük bulunmuştur (14,15). Talasemik ve orak hücreli hastaların karaciğer biyopsi örneklerinden mikroarray yöntemi ile demir yükü genleri çalışılarak hastaların demir yükünün transfüzyon dışındaki nedenlere bağlı olup olmadığı araştırılmış ve 12 aday gen bulunmuştur (16).

5. Magnetik Rezonans Görüntüleme (R2 MRI); 1.8 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerindeki demir düzeylerini doğru olarak saptayan bir teknik olarak standardizasyonu ve validasyonu sağlanmış bir yöntemdir. Karaciğer demir yoğunluğunun 3.2 mg/g üzerinde olması demir yükünü gösterir (12,17,18). Karaciğer, dalak, pankreas, kemik iliği ve myokarda demir dağılımı ile ilgili karaciğer ve kemik iliğinde R2 değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmasına karşın, pankreas ve myokard R2 değerleri ile bulunmamıştır (19).

6. Karaciğer demir yoğunluğunu gösteren diğer yöntemler ise, bilgisayarlı tomografi (BT), Nükleer rezonans skatering (NRS) ve Süper iletken kuantum interferans cihazı (SQUID) yöntemleridir. Ancak BT'nin güvenilirliği az, NRS klinik uygulaması sorunlu, SQUID ise güvenilir olmasına karşın pahalı ve uygulaması zor bir yöntemdir (1).

7. Kalp demir birikimi: Kardiyak T2* MRI gradient eko görüntüler ile kalp demir yoğunluğunu saptamada standardize ve valide edilmiş bir yöntemdir. MRI T2*'nin 20 milisaniye (ms) üzerinde olması normal, 14-20 ms hafif, 8-14 ms orta ve 8 ms altı ise ağır demir birikimini gösterir. Kalp yetmezliği bulunan olguların %90'nı da MRI T2* 8 ms altındadır. Karaciğer demir birikimi ile (MRI R2) kalp demir birikimi (MRI T2*) arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bazı olgularda karaciğer demir yükü fazla iken kalp demir yükü normal, bazı olgularda da karaciğer demir yükü düşük iken kalp demir yükü fazla bulunmuştur. Serum ferritin, karaciğer demir yoğunluğu ve kardiyak fonksiyonlar arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (12,17,18,20).

Demir yükünün yönetimi: Bir çok ülkede rehberler yayınlanmasına karşın farklı kaynakların önerileri bir araya getirildiğinde, kronik transfüzyon alan hastalarda demir yükü, erişkinlerde 120 ml/kg ES'na ulaşılması veya çocuklarda 10-12 ünite ES transfüzyonu verilmesi veya ferritin değerlerinin 1000 ng/ml üzerine çıkılması durumunda risklidir. ABD'de 21 kanser merkezinin ortak kararında myelodisplastik sendromda 20-30 transfüzyon sonrası veya ferritin 2500 ng/ml üzerine çıkması ile şelasyon tedavisi başlanması önerilmektedir. Demir birikimi ile komplikasyonlardan kaçınmak için ferritin düzeylerini 500-1000 ng/ml arasında tutmak gerekir. Serum ferritin düzeyi 15 yıl süre ile izlenen talasemi majorlu hastalarda 2500 ng/ml altında seyreden hastalarda kardiyak hastalıksız yaşam oranı %91 iken, 2500 ng/ml üstünde seyreden hastalarda %20'dir. Karaciğer demir yoğunluğunun ölçümüne, serum ferritin düzeylerinin gerçek vücut demirini yansıtmada yetersiz kaldığı durumlarda başvurulabilinir. Biyopsi örneği ile veya MRI R2 ile karaciğer demir birikimi 3.2 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerinde ise demir şelasyon tedavisine başlanır. Karaciğer demirinin 15 mg/g kuru karaciğer ağırlığı üzerinde olan olgularda kardiyak hastalık ve erken ölüm riski yüksek iken, 7-15 mg/g arasında olgular hepatik fibrozis ve diabetes mellitus gibi komplikasyonlar için risk taşır, 3.2-7.0 mg/g arasında olan heterozigot hemokromatozisli olgular komplikasyonsuz normal bir yaşam sürdürürler. Bu nedenle, kronik transfüzyon alan hastalarda karaciğer demir yükünü 3.2-7.0 mg/g düzeyinde tutmak hedeflenmektedir. Kardiyak demir açısından ise, kalp MRI T2* ölçümünün 20 ms üzerinde tutulması hedeflenir, 10 ms altı kardiyak riskin yüksek olduğunu gösterir (1,12,17).

Geçerli tedaviler flebotomi ve demir şelasyon tedavisidir.

Flebotomi: Herediter hemokromatozis gibi kalıtsal demir yüküne bağlı durumlarda uygulanır. Anemi nedeni ile kronik transfüzyon alan hastalarda kontrendikedir (1).

Demir şelasyon tedavisi: İdeal demir şelatörü; Fe^{+3} afinitesi ve spesifitesi yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon et-

kinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi, demirin geri salınımına izin vermeyen, negatif demir dengesi sağlayan, sadece demir uzaklaştıran, demir bağımlı enzim sistemleri ile etkileşmeyen, toksik olmayan, yan etkileri kabul edilebilir, hasta uyumu iyi ve kullanımı kolay olan şelatördür. Şelatörlerin hücre içindeki ve plazmadaki serbest demiri etkisiz hale getirmek için 24 saat süreli etkili olması istenir. Şelasyon etkinliği, verilen ilaç oranının demiri bağlayarak attığı miktarı yansıtır. Şelatörlerin etkinliğine bakıldığında, Desferrioksaminin %13, Deferipronun %4 ve Defasiroksun %27'dir (12,17,21).

Desferrioksamin: DFO (Desferal®): Desferrioksamin, altı dişli (hekzadentate) yapısı ile bir molekülü, bir demir atomunun altı koordinasyon alanını bağlayarak stabil bir demir şelatör kompleksi oluşturur. Bu kompleks, hidrofilik ve büyük ağırlıklı bir molekül olduğundan emilimi yoktur; yarılanma ömrü kısa (5-10 dk) olduğundan cilt altı ve damar yolu ile infüzyon tarzında verilir. Çocuklara 25-35 mg/kg/gün dozda başlanır, yaş ilerledikçe doz artırılır ve erişkinlere 50-60 mg/kg/gün dozuna çıkılır, haftanın yedi günü, 8-12 saat gidecek şekilde infüzyon yolu ile verilir. Serum ferritin düzeyleri 1000 ng/ml altında olan hastalarda toksisite riski yüksek olduğundan terapötik indeks hesaplanarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Terapötik indeks: Ortalama günlük DFO dozu (mg/kg)/serum ferritin düzeyi: <0.025 olmalıdır. Ortalama günlük doz: Önerilen DFO dozu x gün / hafta / 7 şeklinde hesaplanır. DFO, 500 mg'lık flakonlar halinde bulunur, distile su içinde eritelerek %10'luk solüsyon hazırlanır, özel pilli pompalar ile 8 -12 saatte gidecek şekilde veya tek kullanımlık infüsor pompalar sayesinde 24 veya 48 saat sürekli infüzyon tarzında uygulanır. İnfüzyon sırasında verilecek 200 mg C vitamini demir depolarını mobilize ederek demir atılımını artırır. Demir atılımı, idrar ve dışkı yolu ile olmaktadır.

Yan etkileri; işitsel sorunlara yol açabilir, bu nedenle şelasyon başlamadan önce ve her yıl odiometri yapılarak sensori-nöral işitme kaybı olup olmadığı kontrol edilir. Oküler sorun olarak, görme keskinliğinin azalması, gece körlüğü, ışık ve renk duyusu kaybı ve görme alanında sorunlar olabilir, bu nedenle yıllık göz konsültasyonu ve görme alanı testleri yapılmalıdır. Oküler ve işitsel sorunlar saptandığında tedaviye 3 ay ara verilir, semptomlar kaybolduktan sonra düşük dozlarda tekrar DFO başlanabilir. Lokal reaksiyonlar olarak, infüzyon yerinde şişlik, kızarıklık ve daha sonra pigmentasyon gözlenir. Lokal kortizon uygulanarak bu reaksiyonlar giderilir. Yersinia ve diğer enfeksiyonların riski demir yüklenmesi ile artar, DFO uygulaması ile daha da belirgin hale gelir. Karın ağrısı, ateş ve ishal olan olguları bu yönden incelemek gerekir. Büyüme ve kemik üzerine etkileri, demir yükünün az olduğu dönemlerde yüksek dozda DFO uygulaması ile görülür. Büyüme hızında azalma yanında raşitizme benzer kemik bulgularına rastlanır (1,5,10,12,17,21,22).

Deferipron: DFP (Ferriprox®, Kelfer®): DFP, iki dişli (bidenate) yapısında, bir demir atomunun altı koordinasyon alanını bağlamak için üç DFP molekülü gerekir, lipofilik yapıda küçük bir molekül olduğundan oral alınır, yarılanma ömrü 47-134 dk olduğundan üç bölünmüş dozda verilir. Lipofilik olması nedeni ile dokulara penetrasyonu yüksektir ve hücresel düzeyde mitokondrialarda demirin çözünmesini sağlar. DFP, 500 mg tabletler halinde bulunur, 75-100 mg/kg/gün dozunda, günlük doz üçe bölünerek verilir, tek başına her gün kullanıldığı gibi, kardiyak sorunu olan ağır demir yüklü hastalarda DFO ile kombine edilerek kullanılır. Kombine tedavide DFO haftanın 2-7 günü 40-60 mg/kg/gün dozunda, DFP ise 75 mg/kg/gün dozunda eş zamanlı tedavi şeklinde (her gün gündüz DFP gece DFO infüzyonu) veya alterne tedavi şeklinde (haftanın 4-5 günü DFP, 2-3 günü DFO) uygulanır.

Yan etkileri; Nötropeni ve Agranülositoz yapması en önemli yan etkisidir, DFP kullanımına başladıktan 7-10 gün sonra ortaya çıkabilir, genellikle ilk aylarda yakından izlenmelidir. Çok merkezli bir çalışmada nötropeni sıklığı %4.8, agranülositoz sıklığı %0.5 bulunmuştur. Absolü nötrofil sayısı yakından izlenir, $0.5x10^9$/L altına düşer ise DFP bir daha önerilmez. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, özellikle ALT düzeylerinde dalgalanmalar görülür, normalin 10 katını aştığında DFP kesilir, normal düzeye gelince tekrar başlanır. Artralji ve artrit yapabilir, ilaç kesilir non steroid antienflamatuar tedavi başlanır, bulgular geriledikten sonra tekrar başlanır. Bulantı ve kusma DFP'un en sık görülen yan etkileridir, başlangıçta sık karşılanmasına rağmen ileri dönemlerde tolerans gelişir. İlacın tok karnına alınması ve bol su içilmesi ile bu sorunlar giderilir. Ayrıca Çinko eksikliğine yol açtığı da bilinmektedir (1,5,10,12,17,21,22).

Deferasiroks: DFX(Exjade®): DFX üç dişli yapıda (tridentate) olduğundan bir demir atomunun altı koordinasyon alanını bağlamak için iki DFX molekülü gerekir. Suda erime özelliği ve yarılanma ömrünün uzun (8-16 saat) olması

nedeni ile sabahları tek dozda kahvaltı öncesi alınması yeterlidir.

DFX 125, 250, 500 mg'lık tabletler halinde bulunur, transfüzyon gereksinimine göre doz ayarlaması yapılır. Aylık transfüzyon sayısı, 2 ünite ES altında ise (<7 ml/kg/ay) 10 mg/kg, 2-4 ünite ES (7-14 ml/kg/ay) 20 mg/kg, 4 ünite ES'dan fazla ise (>14ml/kg/ay) 30 mg/kg dozunda başlanır. Aylık serum ferritin izlenerek ilaç dozunda ayarlamalar yapılabilir, ferritin 500 ng/ml altına düşerse ilaç kesilir.

Yan etki olarak serum kreatinin düzeyinde artış, başlangıç düzeyinin %33'ünü geçer ise doz azaltılır veya progressiv artış gözlenir ise ilaç kesilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal yan etkileri olabilir. Karaciğer enzimlerinde artış, ALT düzeyinde 5 kat artış %6 sıklıkta, 10 kat artış %2 sıklıkta görülmüştür. Bu durumda ilaç sonlandırılır, normal hale gelince tekrar daha düşük dozdan başlanır. Nadiren ürtiker tarzında cilt döküntüleri görülmektedir (1,5,10,12,17,21,22).

DFX, talasemi ve hemoglobinopatiler dışında, myelodisplastik sendromlar gibi transfüzyona bağlı anemilerde başarı ile kullanılmaktadır (23,24). Her üç şelatörün özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (5,10).

Tablo 2: Demir şelatörlerinin özellikleri:

Özellikler	Desferrioksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)
Alım yolu	Cilt altı veya damar yolu	Oral	Oral
Yarılanma ömrü	20 dk	2-3 saat	8-16 saat
Demir atılımı	İdrar/dışkı	İdrar	Dışkı
Doz aralığı	20-60 mg/kg/gün	50-100 mg/kg/gün	20-30 mg/kg/gün
İzlem	Yıllık odiometri ve göz muayenesi Aylık ferritin, 10 yaş üstü kardiak demir izlemi	Haftalık kan sayımı, aylık ALT izlemi, Aylık ferritin, 10 yaş üstü kardiak demir izlemi	Aylık kreatinin ve ALT izlemi, Aylık ferritin, 10 yaş üstü kardiak demir izlemi
Avantajları	Uzun süreli deneyim Demir depolarını yönetmede etkili, kardiyak hastalıkta yoğun tedavi veya DFP ile kombine tedavi	Oral alım Emniyet profili iyi Kardiyak demiri çıkarmada etkili, kardiyak hastalıkta DFP ile kombine tedavi	Oral alım, Günlük tek doz alımı, 24 saatlik etkisi, Kardiyak demiri çıkarmada etkili, Bir çok hematolojik hastalıkta kullanımı
Dezavantajları	Parenteral kullanımı İşitme, Göz ve kemik toksisitesi, Hasta uyumunun zayıf olması	75 mg/k günlük doz ile negatif demir balansını sağlayamaması, Agranülositoz riski	Uzun süreli deneyim olmaması, Renal fonksiyon izlemi, Tüm hastalarda yüksek dozlarda negatif demir balansı sağlayamaması

Şelatörlerin maliyet yarar analizine bakıldığında, Kore'de yapılan bir çalışmada 10 üniteden fazla transfüzyon alan 358 Akut Lösemili, 102 Lenfomalı, 58 Myelodisplastik Sendromlu, 46 Multipl Myelomlu ve 31 Kronik Lösemili hastanın demir yüküne bağlı gelişen kardiyomyopati, kalp yetmeliği, diabetes mellitus, karaciğer sirozu ve karaciğer kanserinin tetkik ve tedavi maliyetleri ile şelasyon maliyetleri karşılaştırılmış, şelasyon maliyetlerinin daha düşük olduğu hesaplanmıştır. Hastaların iş gücü kayıpları ile sosyal aktivite kayıpları bunun dışında tutulmuştur (25).

Sonuç olarak; sürekli transfüzyonlar ile vücuda giren demir, transferin taşıma kapasitesini aşar, demir serbest dolaşarak hem dokulara çöker, hem de radikaller oluşturarak organ harabiyetine yol açar. En çok etkilenen organlar kalp, karaciğer ve endokrin bezlerdir. Önemli morbidite ve mortalite artışına neden olur. Bunu önlemek için demir yükü ölçümü erken dönemde yapılarak demir şelasyon tedavilerine başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shander A, Capellini MD, Goodnough LT: İronoverload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. Vox Sanguinis, 2009, 1-13.
2. Ozment CP, Turi JL: İronoverload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1790:694-701.
3. Duca L, Delbini P, nava I, vaja V, Fiorelli G, Capellini MD: Mutation analysis of hepcidin and ferroportin genes in Italian prospective blood donors with iron overload. Am J Hematol, 2009, 84(9):592-593.
4. Brissot P. Diagnosis and current treatments for primary iron overload. Am J Hematol, 2007, 82:1140-1141.
5. Hershko C: Iron loading and its clinical implications. Am J Hematol, 2007, 82:1147-1148.
6. Novotny VMJ: Red cell transfusion in medicine: Future challenges. Transfusion Clinique et Biologique, 2007, 14:538-554.
7. Piga A. Filomeno L, Duca L, Roggero S, Vinciguerra T, Calabrese R, Hershko C, capellini MD: High non transferin boun iron levels and heart disease in thalassemia major.Am J Hematol, 2009, 84:20-33.
8. Pietrangelo A: Iron chelation beyond transfusion iron overload. Am J Hematol, 2007, 82:1142-1146.
9. Ameli M, beshaarti S, Nemati K, Zamani F. relationship between elevated liver enzyme with iron overload and viral hepatitis in thalassemia major patients in Norhern Iran. Saudi Med. J, 2008, 29(11):1611-1615.
10. Vermylen C. What is new in iron overload. Eur J Pediatr, 2008, 167:377-381.
11. Wood J: Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging. Am J Hematol,2007, 82:1132-1135.
12. Aydınok Y: Talasemide demir yükü ve şelasyon (Editörler) Canatan D, Aydınok Y: Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Tanı ve Tedavi. 2007 Antalya. sayfa:159-173.
13. Taher A, Musallam KM, El Rassi F, Duca L, İnati A, Koussa S, Capellini MD: Levels of non transferin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassemia intermedia. Br J Haematol, 2009, 146:569-572.
14. Ghugre Nr, Gonzalez-Gomez I, Butensky E, Noetzli L, Fischer R, Williams R, Harmatz P, Coates TD, Wood JC: pattern of hepatic iron distribution in patients with chronically transfused thalassemia and sickle cell disease. Am J Hematol, 2009, 84 :480- 483.
15. Callea F: Ironoverload and chronicallay transfused patients: numbers, sacles and clinical research. Am J Hematol, 2009, 84:471- 472.
16. Flanagan JM, Steward S, Hankins JS, Howard TM, Neale G, Ware RE: Microaary analysis of liver gene expression in iron overload patients with sickle cell anemia and beta thalassemia. Am J Hematol, 2009, 84(6):328-334.
17. Porter J: Concepts and goals in management of transfusional iron overload. Am J Hematol, 2007, 82:1136-1139.
18. Mavrogeni S: Evaluation of myocardial iron overload using magnetic resonance imaging. Blood Transfus. 2009, 7(3):183 -187.
19. Papakonstantinou O, Alexopoulou E, Economopoulos N, Benekos O, kattamis A, Kostaridou S, Ladis V, Efstathopoulos E, Gouliamos A, Kelekis NL: Assessment of iron distribution between liver, spleen, pancreas, bone marrow and myocardium by means of R2 relaxometry with MRI in patients with beta-thalassemia. J Magn Reson Imaging, 2009, 29(4):853-859.
20. Leung AW, Chu WC, Lam WW Lee V, Li CK: Magnetic rosonance imaging assessment of cardiac and liver iron load in transfusion dependent patients. Pediatr Blood Cancer, 2009, 17:1-6.
21. Capellini MD, Piga A. Current status in iron chelation in hemoglobinopathies. Curr Mol Med, 2008, 8(7):663-674.
22. Galanello R: New advances in iron chelation Hematologica, 2008, 2(1):194-200.
23. Jabbour E, Garcia-Manero G, Taher A, Kantarjian HM: Managing iron overload in patients with myelodisplastic syndromes with oral deferasirox therapy. Oncologist, 2009, 14(5):489-496.

24. Wimazal F, Nösslinger T, Baumgartner C, Sperr WR, Pfeilstöcker M, Valent P: Deferasirox induces regression of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. Eur J Clin Invest, 2009, 39(5):406-411.
25. Kim KH, Kim JW, Rhee JY, Kim MK, Kim BS, Kim I, Bang SM, Yoon SS, Lee JS, Han KS,Park S, Kim BK:Cost analysis iron related complications in a single institue. Korean J Intern Med. 2009, 24(1):33-36.

ENFEKSİYON DIŞI AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI VE YÖNETİMİ

Prof. Dr. Mehmet ERTEM

Kan ürünlerinin transfüzyonuna bağlı yan etkiler ne kadar istenmese de kaçınılmaz olarak gelişebilmekte ve bu istenmeyen sorunlara nasıl yaklaşılması gerektiğinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Örneğin yılda ortalama 14 milyon ünite eritrosit süspansiyonu ve 1.5 milyondan fazla trombosit transfüzyonu yapılan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) transfüzyona bağlı yan etkiler %10 oranında görülmektedir. Bu yüksek orandaki transfüzyona bağlı yan etkilerin sadece %20'si ciddi yan etki olarak tanımlanmakta ve hatta ABD'de transfüzyona bağlı yıllık ölüm sayısının yaklaşık 220 kişi olduğu tahmin edilmektedir. Transfüzyona bağlı yan etkileri kabaca 3 grupta toplamak mümkün olabilir: 1) Enfeksiyon komplikasyonları; 2) Non-enfeksiyöz akut transfüzyon komplikasyonları; 3) Non-enfeksiyöz geç transfüzyon komplikasyonları. Burada transfüzyona bağlı gelişebilen 3 temel grup komplikasyonlardan sadece enfeksiyon dışı nedenlere bağlı akut komplikasyonlara ve bunlara yaklaşıma değinilecektir.

Tablo 1. Transfüzyona bağlı non-enfeksiyöz akut komplikasyonlar

KOMPLİKASYONLAR	GÖRÜLME SIKLIĞI
Ateş Reaksiyonu (hemoliz veya enfeksiyona bağlı olmayan)	Eritrosit süspansiyonu ≈ % 1.1 Trombosit transfüzyonu ≈ % 1.6
Hemoliz	
Uygunsuz eritrosit verilmesine bağlı	1/30.000 Eritrosit süspansiyonu
Uygunsuz plazmaya bağlı	1/46.000 Plazma uyumlu trombosit transfüzyonu 1/5 Plazma uyumsuz trombosit transfüzyonu
Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı (TRALI)	1/140.000 Eritrosit süspansiyonu 1/16.000 Trombosit transfüzyonu
Alerjik Reaksiyonlar	
Hafif derecede	Eritrosit süspansiyonu ≈ % 0.4 Trombosit transfüzyonu ≈ % 4.0
Şiddetli, anaflaktik reaksiyonlar	1/25.000 Eritrosit süspansiyonu 1/2.500 Trombosit transfüzyonu
Koagulasyon Bozuklukları	Yeterli veri yok
Volüm Yüklenmesi	1/5.000 Transfüzyon
Elektrolit Bozuklukları	Yeterli veri yok

Ateş Reaksiyonu: Transfüzyondan sonra ateşin 1°C'den daha fazla yükselmesi, transfüzyona bağlı ateş reaksiyonu olarak tanımlanır. Genellikle ateşe titreme de eşlik eder. Ateş reaksiyonuna, transfüzyondan önce depolanma aşamasında ve lökositlere karşı antikor bulunduran hastalara transfüzyondan sonra verici lökositlerinden salgılanan pirojenik (ateşe yol açan) sitokinlerin veya lökosit içi bileşenlerinin yol açtığı kabul edilir. Özellikle oda ısısında saklanan trombositlerde lökositler fonksiyonlarını daha iyi sürdürdükleri için daha fazla pirojenik sitokin salgılayabilmekte olduklarından ateş reaksiyonuna trombosit transfüzyonlarından sonra daha sık rastlanmaktadır. Bu nedenlerle ateş reaksiyonunu azaltabilmek için en etkin yaklaşım kan ürünlerinde lökosit azaltma işleminin depolamadan önce yapılmasıdır. Depolama öncesi lökosit azaltma işleminin yapılması ile ateş reaksiyonunun yaklaşık %50 azaltılması mümkün olmaktadır. Ayrıca özellikle trombosit transfüzyonu öncesi veya daha önce eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası ateş reaksiyonu geliştirmiş hastalara transfüzyon öncesi ateş düşürücü olarak parasetamol verilmesi de önerilmektedir. Trans-

füzyona bağlı ateş reaksiyonlarının çok az sıklıkla rastlanan ama ölümcül olabilen bir nedeni de verilen kan ürününde bakteriyel kontaminasyon olmasıdır. Transfüzyona bağlı ateş reaksiyonu her ne kadar sıklıkla bakteriyel kontaminasyon ve hemoliz dışı nedenlerle gelişse ve bu durumda medikal açıdan büyük bir tehlike oluşturmasa da transfüzyonun bakteriyel kontaminasyon ve hemoliz olma riski nedeni ile acilen sonlandırılması ve bu açılardan laboratuvar incelemelerinin yapılması gerekmektedir. Transfüzyondan önce bütün kan ürünleri bakteriyel kontaminasyon bulgusu olarak bir renk değişikliği veya hava kabarcıkları var mı diye kontrol edilmeli ve ateş geliştiğinde de bunun yanı sıra hastada çok yüksek ateş, titreme, hipotansiyon, bulantı, kusma, hemoglobinüri, oliguri gibi bulgu ve semptomların bazılarının bile olması bakteriyel kontaminasyonu düşündürmelidir.

Uygunsuz Eritrosit Transfüzyonuna Bağlı Hemolitik Reaksiyon: Transfüzyona bağlı bu akut komplikasyonun en sık nedeni ABO kan grubu uygunsuz eritrosit süspansiyonunun yanlışlıkla transfüze edilmesidir. ABO uygunsuz eritrosit transfüzyonunun sıklığı tam bilinmemekle birlikte 14.000 ila 38.000 eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda bir olduğu tahmin edilmektedir. Transfüzyona bağlı ölümlerin en sık nedenini bu komplikasyon (1/1.3-1.7 milyon) oluşturmaktadır. ABO uygunsuz eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda akut damar içi hemolize anti-A ve anti-B isohemaglütininlerden daha çok IgM karakterindeki antikorlar yol açmaktadır. Bu hemolitik antikorlar, eritrositleri ozmotik olarak yıkıma uğratır ve bu da kompleman sisteminin aktive olmasına ve sonuçta damar içindeki eritrosit yıkımının daha şiddetlenmesine neden olur. Bu nedenle ABO uygunsuz kan transfüzyonunda hemoglobinüri ve hemoglobineminin eşlik ettiği damar içi hemoliz bulguları en önemli özelliktir. Kompleman aktivasyonu aynı zamanda anafilotoksinlerin, inflamatuvar sitokinlerin, histamin, bradikinin ve vazoaktif aminlerin salınmasına neden olur ve bunun sonucunda da ateş, hipotansiyon, göğüs ağrısı, wheezing, bulantı, kusma ve yaygın damar içi pıhtılaşması gelişebilir. Klinik daha da ağırlaşarak böbrek yetmezliği, dolaşım yetersizliği ve şok gelişebilir. ABO uygunsuz kan verilmesine bağlı ortaya çıkabilecek klinik bulguların derecesi değişken olmakla birlikte genellikle verilen uygunsuz kanın miktarına ve verilme hızına bağlı değişir. ABO kan grubu uygunsuz eritrosit süspansiyonu verilen hastaların yaklaşık yarısında (%47) hiçbir sorunla karşılaşılmazken %41'inde akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişmiş ve %2'si de bu nedenle kaybedilmiştir. Tedavi yaklaşımı açısından ABO uygunsuz kan verilmiş olduğu fark edildiğinde veya transfüzyon sırasında ateş, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, wheezing, idrar renginde koyulaşma (hemoglobinüri) gibi bulgular geliştiğinde öncelikle transfüzyonun acilen durdurulması gerekmektedir. Daha sonra hasta klinik olarak sağlıklı biçimde değerlendirilip gerekiyor ise böbrek perfüzyonunu, kan basıncını ve kardiak fonksiyonlarını dengede tutacak şekilde destek tedavinin (hidrasyon, furosemid, dopamine gibi) verilmesi önerilmektedir.

Uygunsuz Plazma Transfüzyonuna Bağlı Hemolitik Reaksiyon: Trombosit transfüzyonu için farklı kan grubundan ve plazma uygunsuz trombosit ürünü kullanıldığı zaman çok nadir de olsa hemolitik reaksiyon görülebilmektedir. Şu ana kadar plazma uygunsuz trombosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası rapor edilmiş sadece 20 hemolitik reaksiyon bulunmaktadır. Bunların büyük çoğunluğunda alıcı A, verici O kan grubunda ve vericideki anti-A isohemaglütinin seviyesi 1:1000 veya daha yüksektir. Genel olarak ABO kan grubu uygunsuz trombosit transfüzyonunun sorun yaratmayacağına inanılmakla birlikte transfüzyon alanında deneyimli bazı kişiler O kan grubu dışındaki hastalara farklı bir kan grubundan trombosit transfüzyonu yapılırken vericideki anti-A veya anti-B isohemaglütinin seviyesinin 1:256 veya daha düşük olmasına dikkat edilmesini bazıları da klinik açıdan önemli bir hemoliz gelişmediği için bu önleme bile gerek olmadığına inanmaktadırlar.

Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı (TRALI): Transfüzyon sırasında ani gelişen solunum sıkıntısı ile karakterize nadir olarak görülen ama ciddi sonuçları olabilen bir transfüzyon komplikasyonudur. Transfüzyona bağlı bu komplikasyon intravenöz immünglobulin (IVIG) dahil tüm kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra görülebilmektedir. Transfüzyon sonrası TRALI komplikasyonu gelişme sıklığı tam bilinmemekle birlikte 4.000 ila 560.000 ünite eritrosit transfüzyonunda 1 ve 430 ila 90.000 ünite trombosit transfüzyonunda 1 geliştiği tahmin edilmektedir. Nadir olarak görülse de transfüzyona bağlı ölümlerin yaklaşık %20'si TRALI nedeniyle olmaktadır ve tüm TRALI gelişen olguların %5 ila %25'i ölümle sonuçlanmaktadır. Bu komplikasyonun transfüze edilen kan ürününün içindeki anti-HLA (human lökosit antikoru) veya anti-HNA (human nötrofil antikoru) antikorlarının, muhtemelen nötrofilleri aktive eden lipid mediatörlerin, akciğer kapiller damarlarındaki lökositlere bağlanarak kompleman sistemini aktive etmesi ve bunun sonucun-

da da akciğer hasarı gelişmesi olduğu kabul edilmektedir. Çok gebelik geçirmiş kadın bağışçılarda anti-HLA ve anti-HNA antikorlarının daha sıklıkla bulunduğu ve bu açıdan daha yüksek risk içerdiği kabul edilmektedir. Bu sendrom transfüzyon başlangıcından sonraki 6 saat içinde gelişen ağır hipoksemi (oda havasında oksijen satürasyonunun %90'dan az olması), taşikardi/hipotansiyon, ateş ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon (non-kardiyojenik akciğer ödemi) olması ile karakterizedir. Tanı için hastada daha önceden olan bir akciğer hasarı veya sıvı yüklenmesinin olmaması gereklidir. Transfüzyon sonrası akut başlangıçlı gelişen solunum sıkıntısının 3 temel nedeni vardır: 1) TRALI; 2) Sıvı yüklenmesi; 3) Alerjik reaksiyon. Ayrıca konjestiv kalp yetmezliği, pulmoner embolizm, hızlı gelişen pnömoniler ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gibi durumlar da TRALI benzeri tabloya neden olabilirler. Bu nedenle transfüzyon sonrası solunum sıkıntısı geliştiğinde TRALI kesin tanısını koymak çoğu zaman güç olabilmektedir. Hastada transfüzyon sonrası ilk 6 saat içinde TRALI ile uyumlu bulgular gelişmesine karşın daha önceden bilinen akciğer hasarı, pnömoni tanısı varsa hastanın "olasılıkla TRALI" olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Transfüzyon sırasında TRALI gelişiminden şüphe edildiği zaman transfüzyon halen devam ediyorsa acilen sonlandırılmalı ve hastanın solunum, kardiak fonksiyonlarını destekleyecek ve tansiyonunu normal değerlerde tutacak şekilde destek tedavinin verilmesi önerilmektedir. Tanıyı kesinleştirebilmek adına da şu incelemelerin yapılması önerilir: 1) Akciğer direkt grafisi; 2) Oksijen satürasyonu; 3) Transfüzyon sonrası B-natriüretik peptid; 4) HLA sınıf I ve II fenotiplendirmesi. Verilen kan ürününde veya bağışçıda anti-HLA antikor tespit edilebilir ve bu antikorların hedefi olan antijenin alıcının lökositlerinde olduğu da gösterilebilirse veya hasta ile alıcı lökosit çapraz karşılaştırılması yapılıp sonucun pozitif olduğu gösterilebilirse kesin tanı daha net olarak konulabilir.

Alerjik Reaksiyonlar: Transfüzyon sonrası gelişen alerjik reaksiyonlar kliniğin ağırlığına göre hafif ve şiddetli alerjik reaksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hafif alerjik transfüzyon reaksiyonlarında transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında yaygın kaşıntı, ürtikeriyal döküntüler, eritem, yüzde kızarıklık ve anjioödem gibi klinik bulgular olur. Hafif alerjik reaksiyonlar eritrosit transfüzyonundan daha çok trombosit transfüzyonundan sonra (%0.4'e karşın %4.0) görülmektedir. Trombositlerin lökositten arındırılmış olup olmaması veya bunun depolanma öncesi yapılıp yapılmaması alerjik reaksiyon sıklığı üzerine etki etmemektedir. Tekrarlayan hafif alerjik transfüzyon reaksiyonları, transfüzyon öncesi antihistamin uygulaması ile önlenebilmektedir. Tüm transfüzyon alanlara antihistaminik verilmesi önerilmemekle birlikte özellikle trombosit transfüzyonu alanlardan daha önce alerjik reaksiyon geliştirmiş olanlara premedikasyon olarak verilmesi uygun olabilir. Şiddetli alerjik transfüzyon reaksiyonları daha az sıklıkla görülmekle birlikte ölüme kadar gidebilen ciddi klinik sorunlara yol açabilir. Şiddetli alerjik reaksiyonlarda göğüs ağrısı, dispne, wheezing veya stridor gibi solunum sistemi bulgularının yanı sıra hipotansiyon ve taşikardi de görülebilir. Bunun dışında bulantı, kusma veya diare gibi gastrointestinal bulgular da buna eşlik edebilir. En ağır olgularda bu klinik bulguların eşliğinde şok veya kardiyak arreste bağlı ölüm gelişebilir. Şiddetli alerjik reaksiyonların nedeni olarak en iyi bilinen, IgA eksikliği olan alıcılara yapılan transfüzyonlarda IgG karakterindeki anti-IgA antikorlar nedeni ile gelişen alerjik reaksiyonlardır. Ancak şiddetli alerjik reaksiyonların çoğunun nedeni anti-IgA antikorları olmayıp örneğin Japonya'da antihaptoglobin antikorlardır. Buna karşın alerjik reaksiyonlara neden olan faktör hastaların büyük çoğunluğunda bilinmemektedir. Transfüzyon sırasında şiddetli bir alerjik reaksiyon geliştiği takdirde transfüzyonun acilen durdurulması ve antihistaminik ve steroid tedavisinin yanı sıra destek tedavilerin uygulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Eder AF, Chambers LA. Noninfectious complications of blood transfusion. Arch Pathol Lab Med; 2007, 131:708-718.
2. Despotis GJ, Zhang L, Lublin DM. Transfusion risks and transfusion-related pro-inflamatory responses. Hematol Oncol Clin N Am; 2007, 21:147-161.
3. Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risk associated with transfusion of cellular blood components in Canada. Transf Med Rev; 2003, 17:120-162.
4. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. Transfusion; 2000, 40:1207-1213.

5. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion medicine: blood transfusion. N Eng J Med; 1999, 340:438-447.
6. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, et al. Peoceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. Transfus Med Rev; 2005, 19:2-31.
7. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a propective analysis of etiologil factors. Blood; 2003, 101:454-462.

AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI YÖNETİMİ İZLENMESİ GEREKEN YOLLAR

Prof. Dr. Mahmut Bayık

Akut transfüzyon reaksiyonları çok hafif reaksiyonlardan sonu ölümle biten reaksiyonlara kadar geniş bir yelpazede sıralanırlar. Aşağıda akut transfüzyon reaksiyonlarında izlenmesi gereken yolları bulacaksınız.

Yanlış Kan Transfüzyonu

Olası Nedenler:

1. Kan bankasından hastaya başka bir kan grubundan kan çıkışı yapılmış olabilir.
   a. Seri numaralarındaki benzerlik
   b. Hasta için çıkış yapılan kan ile test sonuçlarını gösteren çıkış kâğıdının üzerindeki bilgilerin karşılaştırılmadan kanın gönderilmesi
   c. Aynı anda birden fazla hastaya kan çıkışı yapılması ve bu arada kanların karışması
2. Kan transfüzyonunu yapacak ekibin algoritmayı izlememesi.
   a. Hastaya gelen kanın üzerindeki seri numarası ile gönderilen kan bankası çıktısı kâğıdın üzerindeki seri numarası aynı mı?
   b. Hastaya gelen kan ile gönderilen kan bankası çıktısı kâğıdın üzerindeki kan grupları aynı mı?
   c. Gönderilen kan bankası çıktısı kâğıdın üzerindeki hasta adı ile kanın verileceği hasta aynı mı? Hastanın bilinci açık olmayabilir. Bu durumda hastanın kimliği ile ilgili bilgilerin yazılı olduğu bilekliğinden kimlik kontrolü yapılmalıdır.
   d. Gönderilen kanın son kullanma tarihi uygun mu?
   e. Transfüzyonun izlenmesi ile ilgili hatalar.
      i. Transfüzyonun ilk dakikalarında transfüzyon çok yavaş yapılır. İlk 50 ml kan 15 dakikada yollanır.
      ii. Bu arada hasta çok yakından izlenir
      iii. Major hatalara bağlı reaksiyonlar hemen ilk dakikalarda çıkar
      iv. Hasta izlenmez ve hastada reaksiyon olmasına rağmen kan transfüzyonu devam ederse problem büyür

Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Huzursuzluk, sırt, göğüs ağrısı, ateş, solunum sıkıntısı
2. Bulgular: Ateş, ajitasyon, solunum sıkıntısı, koyu renkli idrar yapma, hipotansiyon hatta şok, ileri dönemde kanamalar

Akut Transfüzyon Reaksiyonu Görüldüğünde Yapılacaklar

1. Transfüzyonu durdur
2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
3. Hastadan idrar çıkışını artıracak tedbirler al (kristalloid sıvı yüklemesi, diüretik, mannitol verilmesi gibi)
4. Hastadan idrar çıkışını monitorize et
5. Kan torbasını ve hastadan aldığın kan örneklerini kan bankasına gönder.
6. Torba ve hastadan kan grubu, çapraz karşılaştırma testlerini yenile
7. Hastadan alınan kanın plazmasında serbest hemoglobin var mı test et
8. Hastadan alınan kanda direkt Coombs testi, LDH, tam kan sayımı iste
9. Hastaya koagülasyonla ilgili testleri (PT, aPTT, D-Dimer gibi) yap
10. Hastadan ve torbadan kan kültürleri al

Bakteri ile Kontamine Kan Verilmesi

Olası Nedenler:

1. Bağışçının doğru sorgulanmaması ve bakteremili bağışçıdan kan alınması
2. Donasyon sırasında cilt temizliğinin doğru yapılmaması sonucu ciltten kontaminasyon
3. Kanın uygun ısılarda saklanmaması (uzun süre oda ısısında kalması, yanlış ısıtmalar)
4. Kandan yanlış usullerle örnek alınması, bu sırada kanın kontamine edilmesi
5. Kan bankasından kan çıkışı yapılırken kanın fiziksel özelliklerinin kontrol edilmemesi (içinde bakteri üremiş kanda buffy coat ile plazma arasındaki çizgi belirsizdir, bakteri gaz da üretiyorsa torba şişmiştir, kanın rengi boz bulanıktır)
6. Transfüzyonu yapacak doktorun kanın fiziksel özelliklerini muayene etmemesi

Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Titreme ile yükselen ateş, huzursuzluk, solunum sıkıntısı
2. Bulgular: Ateş, hipotansiyon hatta şok, kanamalar, idrar çıkışında azalma, akut böbrek yetmezliği, DİK, ölüm

Yapılacaklar

1. Transfüzyonu durdur
2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
3. İntravasküler alanı serum fizyolojik ile doldur
4. İdrar çıkışını takip et
5. Kan ve torbadan kültür al
6. Parenteral yolla etkili ve yüksek doz antibiyotik başla

Ateş

Olası Nedenler:

1. Yanlış kan transfüzyonu
2. Bakteri kontaminasyonu sonucu akut bakteremi ve endotoksemi
3. Plazma proteinlerine karşı alerjik reaksiyon
4. Hastadaki donör lökositlerine karşı (allo)antikorların lökositleri lizisi ile pirojenlerin salınması (Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu=FNHTR)
5. Trombosit süspansiyonlarında ajitasyon sırasında salınan sitokinlerin hastada doğrudan ateş yapması
6. Donör eritrositlerine karşı hastadaki alloantikorların ekstravasküler hemoliz yapması (kuvvetli ise)
7. Torba ve setteki pirojen maddeler

Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Ateş (titreme ile gelebilir veya eşlik eden diğer bulgular-hipotansiyon, solunum sıkıntısı, idrar miktarında düşme, deri döküntüleri gibi- ateşin olası nedenleri hakkında fikir verebilir. FNHTR da tek başına ateş görülür)
2. Bulgular: Ateş ve olası nedenlere göre diğer bulgular

Yapılacaklar

1. Transfüzyonu durdur
2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
3. Olası nedenleri irdele. Hastanın genel durumu, vital bulguları stabil, herhangi bir solunum sıkıntısı yoksa, akut intravasküler hemolize ait laboratuvar bulgular yoksa, torba ve hastanın kan grubu ve çapraz karşılaştırmaları doğru ise FNHTR olabilir. Antipiretik ver. Hafif alerjik reaksiyondan şüpheleniyorsan antihistaminik, gerekiyorsa steroid ver ve transfüzyona kontrollü olarak yavaş hızla yeniden başla

Önleme

1. FNHTR ise hastaya transfüzyonlarda lökositten arındırılmış kan bileşenleri kullan
2. Bu amaçla lökosit filtreleri kullan

Alerjik Reaksiyonlar

Olası Nedenler

1. Plazma proteinlerine karşı alerjik reaksiyon
2. Hastanın IgA yetmezlikli olması (bilhassa ağır reaksiyonlarda)

Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Ateş, kaşıntı, deri döküntüleri, yüzde dudaklarda şişmeler, solunum sıkıntısı, ani bilinç kaybı
2. Bulgular: Ateş, ürtiker tarzında deri döküntüleri, anjionörotik ödem, solunum yollarının ödemle tıkanması, anaflaksi ve şok, aritmiler, ani ölüm

Yapılacaklar

1. Transfüzyonu durdur
2. Hastaya başka bir damar yolundan başka bir setle serum fizyolojik gönder
3. Reaksiyonun ağırlığına göre: Antipiretik, antihistaminik, steroid, adrenalin verilmesi
4. Hastayı IgA yetmezliği yönünden değerlendir

Önleme

1. Bundan sonraki transfüzyonlarında plazmadan arındırılmış eritrosit süspansiyonları ver (yıkanmış eritrosit süspansiyonları)
2. IgA yetmezliği olan hastaya IgA yetmezliği olan bağışçıdan hazırlanmış kan bileşenleri kullanılabilir

Akut Solunum Sıkıntısı

Olası Nedenler

1. Yanlış kan transfüzyonu
2. Alerjik reaksiyonlar
3. Bakteri ile kontamine kan verilmesi
4. Transfüzyondan 4–6 saat sonra ortaya çıkmışsa TRALİ

Semptom ve Bulgular

1. Semptomlar: Değişik derecelerde solunum sıkıntıları
2. Bulgular: Solunum sıkıntısı ve buna bağlı ortopne, huzursuzluk, takipne, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, arteryel veya kapiller parsiyel oksijen basıncında düşme, akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyonlar saptamak

Yapılacaklar

1. TRALİ dışındaki nedenler için yapılacaklar yukarıda anlatılmıştır
2. Maske ile oksijen vermek
3. TRALİ için mekanik ventilatöre bağlayarak hastayı uyutup solunum desteği vermek

Önleme

1. Daha sonraki transfüzyonlarda multipar veya çok kan transfüzyonu almış kadın bağışçılar kullanmamak.

TRANSFÜZYON EKİBİ VE HASTANE TRANSFÜZYON KOMİTELERİ

Uzm. Dr. Nil Banu PELİT

TANIM:

Hastane Transfüzyon Komitesi (HTK), transfüzyon uygulamalarının izlendiği odak noktadır. Bu komitenin etkili olabilmesi için alınan kararları uygulamaya koyan ve günlük transfüzyon uygulamalarını izleyen, verileri toplayan, denetimleri organize eden, yeterli alt yapıya sahip ve hasta güvenliği kurulları ile bağlantılı olarak çalışan Hastane Transfüzyon Ekibi (HTE) olmalıdır.

YASAL BOYUT:

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 1996 tarihinde bir genelge ile *"kan ve kan ürünlerinin kullanımı alanında çalışmalar yapmak, uygulamaların geliştirilmesini sağlamak ve karşılaşılan sorunları çözmek amacıyla Transfüzyon Komiteleri'nin kurulması"*nı istemiştir. Konuyla ilgili yeterli yapılanmanın olmaması üzerine 2004 yılında yeni bir genelge (07.05.2004/7456) ile HTK kuruluş amaçları, çalışma esasları ve görevleri hatırlatılarak *"Transfüzyon Komiteleri'nin" yenilenmesi, etkin olarak çalışmalarının sağlanması ve elde edilen verilerin muntazam olarak Bakanlığımıza gönderilmesi"* gerekliliği belirtilmiştir. 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu doğrultusunda oluşturulan Kan ve Kan Ürünleri Rehberi'nde ise HTK'nin kurulması **yasal bir zorunluluk** olarak belirtilmiştir. Genelgenin (07.05.2004/7456) ekinde yer alan "Transfüzyon Komitesi Kuruluş Amaçları ile Çalışma Esasları ve Görevleri" aşağıda belirtilmiştir.

ÇALIŞMA ESASLARI VE GÖREVLERİ

Hastanede transfüzyon pratiğinin tüm yönleri transfüzyon komitesi tarafından gözden geçirilmeli, politikalar oluşturulmalı ve denetlenmelidir.

1- Komite, kuruluşunu takiben, hastanedeki mevcut kan ve kan ürünleri kullanım durumunu irdelemeli ve mevcut verilere göre çalışma stratejileri ve öncelikli girişimleri belirlemelidir.

2- Transfüzyon uygulamalarının denetlenmesi için kriterler geliştirilmelidir.

3- Kan merkezinin istatistik raporları gözden geçirilip analiz edilmelidir.

4- Güvenli transfüzyonu sağlamak amacıyla;

a- Kan gruplaması, cross-match, antikor tarama ve tanımlama çalışmalarında kullanılan yöntemler,

b- Transfüzyonla bulaşan infeksiyonları önlemeye yönelik testlerde kullanılan yöntemler,

c- Kan ve Kan Komponentlerinin hazırlama tekniklerini ve hastanede kullanım oranları irdelenerek uygun politikalar oluşturulmalıdır.

5- Hastanede gözlenen transfüzyon reaksiyonları değerlendirilmeli, önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır.

6- Kan ve Kan Ürünleri kullanım durumu değerlendirilmeli, bu hasta bakımının kalitesini artıracak şekilde düzenlenmelidir.

7- Kan merkezinin, kan temini, kan alma, kan hazırlama ve kan işleme konularında yeterli ve güvenli çalışmasını sağlamak için gerekli personel ve ekipman durumu değerlendirilmeli ve eksiklerin giderilmesine yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

8- Transfüzyon yapılan servislerde işlemlerin tespit edilen standartlara uygun yapılıp yapılmadığı düzenli aralıklarla denetlenmelidir.

9- Problem oluştuğu gözlenen konularda denetleme tekrarlanmalı ve iyi yönde gelişmeler takip edilmelidir.

10- Hastane personelinin transfüzyon pratiği konusunda eğitilmesi sağlanmalı, hizmet içi eğitimin sürekliliği takip edilmelidir.

11- Kalite güvencesi konusunda gerekli olan durumlarda hastanenin diğer komite ve komisyonlarına tavsiyelerde bulunmalıdır.

Komite, yılda en az 4 kez, gerektiğinde daha sık toplanmalı, toplantılardan hastane personeli haberdar edilmeli, toplantıda alınan kararlar karar defterine kaydedilmeli ve raporlar hastane personeline sunulmalıdır.

TRANSFÜZYON KOMİTESİ

KURULUŞ AMACI

1- Kan ve kan ürünlerinin temini, kan komponentlerinin hazırlanma oranları, kanın saklanma ve kullanım güvenliği konularında hastane politikası oluşturmak,

2- Kan ve kan ürünlerinin kullanıldığı tüm olgularda transfüzyon endikasyonunu değerlendirmek,

3- Hasta ihtiyacını karşılama konusunda kan merkezinin yeterliliğini değerlendirmek,

4- Kan ve kan ürünlerine bağlı transfüzyon reaksiyonlarını değerlendirmek.

KURULUŞU

Hastane yönetimi, kan merkezi ve kan ürünleri kullanılan tüm bölümler ve kan merkezi transfüzyon komitesinde temsil edilmelidir.

1- Hastane başhekimi veya görevlendireceği bir başhekim yardımcısı komitede bulunmalıdır.

2- Kan merkezinden sorumlu doktor mutlaka komite üyesi olmalıdır.

3- Cerrahi, anesteziyoloji, dahiliye, pediatri, kadın hastalıkları ve doğum bölümlerinin temsilcileri ile eğer hastanede mevcut ise hematoloji, onkoloji, yenidoğan ünitesi, ortopedi, nefroloji (hemodiyaliz), kardiyovasküler cerrahi, kan merkezi laboratuvar uzmanı komitede yer almalıdır.

4- Yoğun transfüzyon yapan servisler ile kan merkezinden birer temsilci hemşire, istatistikler ve kayıtlar önem taşıyacağından bir istatistik veya arşiv görevlisi komitede bulunmalıdır.

5- Uzman sayısının bu yapılanmaya yeterli olmadığı hastanelerde bu konuda ilgi, istek ve bilgi birikimine sahip uzmanlar komiteyi oluşturmalıdır.

6- Konuya ilgi duyan sağlık personelinin toplantılara katılmasına izin verilmelidir.

Hastanenin kan kullanım politikasında doğrudan etkin olan kan merkezi sorumlu doktoru komitenin mutlak üyesi olmalıdır. Ancak başkan olması zorunlu değildir. Hastanede hematoloji uzmanı var ise, hematoloji uzmanının başkan olması tercih edilmelidir.

Belirtilen yasal boyut çerçevesinde tüm hastanelerde bulunması gereken HTK'nin kimlerden oluşacağı, ne sıklıkla toplanacağı, ne işler yapacağı oldukça nettir. Burada üzerinde durulacak konu ise HTK'nın neden gerekli olduğu ve etkinliğinin sağlanması için yapılması gerekenlerdir.

HTK NEDEN GEREKLİDİR?

Günümüz tıbbında artan tedavi seçenekleri transfüzyon uygulamalarına da yansımış, artan çeşitlilik beraberinde hatalı kullanımı getirmiştir. Hatalı kullanımı ortaya çıkarabilmek için transfüzyon uygulamaları denetlenmelidir. İlk kez Bock (1936) tarafından transfüzyon uygulamalarında doğru endikasyonun belirlenmesi gerekliliği ortaya atılmıştır. Ardından Fantus (1937), gereksiz transfüzyon sayısının çok fazla olduğundan yola çıkarak hastanesinde transfüzyon uygulamalarını izleyen multidisipliner bir komitenin oluşturulmasına öncülük etmiştir. 1960'lı yıllarda sertifikasyon ve akreditasyonun gündeme gelmesiyle beraber Hastane Transfüzyon Komiteleri tanımlanmış ve hastanelerde yerini almıştır.

Transfüzyon tıbbının temel amacı, hastanın gerçek ihtiyacı olan (doğru endikasyon) kan bileşenini, zamanında, yeterli miktarda, uygun maliyette ve en önemlisi güvenilir şekilde temin etmektir. Hasta güvenliği temel olacak şekilde yapılan tıbbi uygulamaların standardize edilmesi ve uygulamalardaki kalite standardının yükseltilmeye çalışılması gereklidir. Doğru uygulandığında yaşamı kurtaran transfüzyonun çok ciddi riskler taşıdığı ve her türlü önleme rağmen %100 güvenilir bir uygulamadan söz edilemeyeceği bilinmektedir. Diğer taraftan transfüzyona bağlı hata ya da risklerin çoğu önlenebilir olmasına rağmen bildirimin az olması önlemlerin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla transfüzyon pratiğinin standardize olması ve kalitesinin kontrol edilmesi kaçınılmaz bir zorunluluktur. Ulusal ve/veya uluslararası oluşturulmuş standartların hastanelerde uygulanmasını ve geliştirilmesini sağlayacak yapı ise HTK'dir.

Hastanelerin yapısı ve hizmet alanı farklılık gösterdiğinden genel transfüzyon ilkeleri doğrultusunda uygulamaları yönlendirmek HTK'nin görevidir. Örneğin yalnızca çocuk hastalara hizmet veren bir hastane ile çoğunlukla hematoloji hastalarına hizmet veren bir hastanenin transfüzyon uygulamaları, prensipte aynı olmakla beraber uygulama ve ürün çeşitliliği yönünden birbirinden ayrılır.

Transfüzyon uygulamalarında görevli personelin yasal açıdan korunması ve sorumluluğun paylaşılabilmesi için HTK gereklidir. Bazı durumlarda hastane kan merkezinin yapı ve işleyişi, personel yetkinliği ile servislerde transfüzyon uygulamalarını yapan kişilerin işleyiş ve yetkinliği parelellik göstermemektedir. Kan merkezlerinde yoğun emeklerle hazırlanan bileşenler basit hatalar nedeniyle imha edilmekte bazen de istenmeyen ciddi etkiler görülmektedir. Bu tür durumlarda kan merkezi ile klinik karşı karşıya kalabildiğinden HTK'ne, sorunların çözümü, olumsuzlukların giderilmesi ve hataların önlenmesinde önemli görevler düşmektedir.

HTK ETKİNLİĞİ NASIL SAĞLANIR?

HTK, yeni kurulduğunda toplantılardan tüm hastane personeli haberdar edilmeli ve belirlenen sorunların ilgilileri toplantılara özellikle davet edilmelidir. Yasal uygulamada belirtilen yılda 4 kez toplantı yerine ilk toplantılar, politikaların oluşturulması amacıyla daha sık yapılmalıdır. Alınan kararlar kısa, öz ve net olarak tutanak haline getirilmeli ve toplantı tutanakları tüm hastane personeline duyurulmalıdır.

Transfüzyon uygulamaları, prospektif ya da retrospektif olarak izlenebilir. Tercih edilen prospektif izlemdir. Bu sayede gereksiz transfüzyonlar ya da istemler önlenebilir; doğru, zamanında ve yeterli miktarda transfüzyon uygulamaları yapılmış olur. En önemlisi; gereksiz istemden ziyade tehlikeli uygulamalara neden olabilecek istemlerin önlenmesidir. Örneğin: TTP'li bir hastaya trombosit süspansiyonu istemi, pediatrik hastaya 4 ünite eritrosit süspansiyonu istemi gibi. Çoğu transfüzyon uygulamasında retrospektif izlemler yeterli olmaktadır. Retrospektif izlemler, gereksiz transfüzyon uygulamalarını önleyemese de olayın ardından yapıldığından hatalarla ilgili etkin bir eğitim yöntemidir. Bu izlemlerin yapılabilmesi için her bir transfüzyon uygulaması için: hekim istemi, endikasyon, onam formu, kimlik bilgileri kontrolü, kan bileşenine ait bilgiler, transfüzyon sırasında hastanın izlemi, transfüzyon öncesi ve sonrasına ait klinik ve laboratuvar bulgular, sonuç değerlendirmesi bulunmalıdır. HTK, transfüzyon uygulamasının izlenebilmesini sağlayan bu süreci tanımlayan politika ve prosedürleri oluşturmalıdır.

HTK, transfüzyon uygulamalarıyla ilgili güncel bilgileri ve gelişmeleri izlemelidir. Toplantılarda gündeme getirilen bu bilgiler kararlarda kalmayarak yaygınlaştırılmalı ve ilgili personele sürekli eğitim programları düzenlenmelidir.

Toplantılara hastane kalite biriminden temsilciler çağrılarak gerek kan merkezi çalışmaları gerekse transfüzyon uygulamaları belirlenen göstergelerle izlenmelidir. Hasta güvenliği kurullarına yapılan olay/hata bildirimler içerisinde kan merkezi ile ilgili olanlar HTK gündemine alınmalı, gerektiğinde hasta raporlarına ulaşılabilmelidir. Bu bildirimlerin takip ve doğrulamaları, sorgulama ya da cezalandırma havasında yürütülmemeli, tersine doğru uygulamalar motive edilerek hatalar eğitimle düzeltilmeye çalışılmalıdır. Aksi halde düzeltilmesi ya da önlenmesi gereken hataların bildirimleri yapılmayacaktır.

Kanın temini zor, insan kaynaklı bir hammadde olduğu sürekli işlenerek kan bileşenlerinin imhası üzerinde durulmalı, ek olarak maliyetin önemi vurgulanmalıdır.

Tüm bu çalışmaların yapılabilmesi için düzenli veri akışı olmalıdır. Verilerin sağlanması için hastane içerisinde ku-

rulu bir bilgisayar ağı olmalıdır. HTK, kan merkezi ve transfüzyon uygulamalarının takibini sağlayacak verileri belirlemeli ve bilgisayar programlarında yer almasını sağlamalıdır.

Toplantılara kanın temin edildiği bölge kan merkezlerinden temsilcilerin davet edilmesi, mümkünse hastaneler arası karşılaştırmalı çalışmalar yapılması, gelişmeye ve sorun çözmeye katkı sağlayacaktır.

HTK'nın yasal ve bilimsel olarak belirlenen bu görevleri etkin olarak gerçekleştirmesi ancak aktif ve küçük bir "icra" ekibiyle çalışarak mümkün olabilecektir. Bu ekip, Hastane Transfüzyon Ekibidir (HTE).

HASTANE TRANSFÜZYON EKİBİ

HTE, HTK'nın aldığı kararların uygulamaya konulmasını ve günlük transfüzyon uygulamalarının izlenmesini, transfüzyon uygulamalarına ait verilerin toplanmasını, denetimlerin organize edilmesini ve yapılmasını sağlayan aktif ekiptir. HTK ve hasta güvenliği kurulu ile bağlantılı çalışır. HTE, transfüzyon hemşiresi, transfüzyon merkezi sorumlusu, konsültan hematolog, kalite birimi görevlisi ve biyomedikal görevlisinden oluşur. Her ay ya da iki ayda bir toplantılar yaparak tutanakları HTK'ne iletir.

HTE'nin görevleri:

1. Hasta örneğinin alınması ve transfüzyon uygulamaları sırasında güvenliği sağlayacak dokümanların hazırlanmasını sağlamak
2. Kanın kullanımıyla ilgili HTK tarafından geliştirilen politikaların uygulanması izlemek, klinik ekibe destek vermek ve önerilerde bulunmak
3. Cerrahi kan istem şemasının uygulandığını takip etmek
4. Transfüzyon uygulamaları konusunda farklı alanlardaki personele eğitimler düzenlemek
5. Otolog transfüzyon tekniklerinin uygulanabilirliğini artırma çalışmaları yapmak
6. Klinik transfüzyon uygulamalarına destek veren çalışmalar yapmak
7. Kan bileşenlerinin kullanımıyla ilgili denetimler yapmak
8. Laboratuvar ve klinik alanlarda transfüzyonla ilgili yasal değişikliklerin uygulanmasını sağlamak
9. İstenmeyen ciddi etki ve olayları incelemek, bu olayların kökünde yer alan kayıt, teknik, yönetim ya da otomasyonla ilgili nedenleri ortaya çıkararak çözümler üretmek
10. Kanın temini ve kullanımı konularında bölge kan merkezi planlamalarıyla uyumu sağlamak
11. Stok yönetimini optimize etmek ve transfüzyon bütçesini izlemek
12. Gereksiz kan kullanımı ve imhasını azaltmak

HTE, HTK çalışmalarının etkinliğini artırır. Ekibin başarılı sonuçlara ulaşabilmesi için gerekli destek HTK tarafından verilmelidir. En önemli destekler arasında veri akışının sağlanması vardır. HTE, görevlerini yerine getirirken yazılı ve/veya otomasyon kayıtlarından maksimum düzeyde yararlanabilmelidir.

TRANSFÜZYON HEMŞİRESİ

1980'lerden sonra dikkatlerin transfüzyonla bulaşan viral enfeksiyonlara çevrilmesi, kan bankacılığında ciddi ilerlemeler kaydedilmesini sağlamış özellikle bağışçı seçimi, bileşenlerin hazırlanması ve test edilmesi konularında pek çok yenilik uygulamaya girmiştir. Ancak bilinen bir gerçek vardır ki transfüzyonun klinik tarafını oluşturan üç temel noktada hala ciddi sorunlarla karşılaşılmaktadır. Bu üç temel nokta: transfüzyon kararı, hastadan örnek alınması ve kayıt, hasta başı transfüzyon uygulamalarıdır. Transfüzyon sürecinin kan merkezi dışında geçen bölümünün aktif uygulayıcısı hemşiredir. Transfüzyonla ilgili kayıt ve uygulama hatalarının hasta güvenliğini ciddi boyutta tehdit etmesi nedeniyle bazı ülkelerde 2000'li yıllara girerken özel bir hemşirelik alanı tanımlanmış ve bu alana "transfüzyon ya da infüzyon hemşireliği" denilmiştir. Ülkemizde de bazı akredite sağlık kurumlarında bu yeni görev tanımıyla ilgili uygulamalar başlatılmıştır.

Transfüzyon hemşireliğinde amaç, kan ve kan bileşenleriyle kan ürünlerinin ulusal ve uluslararası standartlara uy-

gun ve güvenilir kullanımını sağlamak için sağlık personeli, hemşire ve laboratuvar personeli ile çalışmaktır. Görevleri, enfeksiyon kontrol hemşiresine benzer ve aşağıdaki gibidir:

- İyi uygulamalar yönünde ilgili tıbbi personeli eğitmek
- Tanımlanmış ve izlenebilir veriler üzerinden transfüzyon aktivitelerini denetlemek
- Transfüzyon uygulamalarıyla ilgili konularda araştırmalar yapmak, projeler geliştirmek ve koordinasyonu sağlamak
- Hasta ve transfüzyon uygulamalarıyla ilgili verileri toplamak

Transfüzyon hemşiresi, klinik doktor ve hemşireler, kalite birimi, hasta güvenliği kurulu ve kan merkezi ile çalışır. HTK'nın aktif ve mutlak üyesidir. Hemşirelik hizmetleriyle ilgili çalışmalarını hemşirelik hizmetleri sorumlusu/müdürüne, transfüzyon hizmetleriyle ilgili çalışmalarını ise kan merkezi sorumlusu/müdürüne rapor eder.

SONUÇ

Hastane transfüzyon komiteleri ve beraberinde çalışan ekip tarafından transfüzyon uygulamalarının izlenmesi ile transfüzyon uygulamalarındaki kalite artmakta, uygunsuz kullanım, komplikasyon ve ekonomik giderler azalmaktadır. Tüm bu çalışmaların hedefi, hasta güvenliği temel alınarak bilimsel gerçeklere dayanan doğru transfüzyon uygulamalarının yaygınlaştırılmasını sağlamaktır.

KAYNAKLAR:

1. Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer-reviewed literature, American Red Cross, May 2002.
2. Developing a National Policy and Guidelines on the Clinical Use of Blood, Recommendations. WHO/BLS/98.2
3. Clark P and Mintz P.D., Hospital Transfusion Committee and Quality Assurance, 1041-1061. ROSSI's Principles of Transfusion Medicine, Fourth Ed, AABB pres, 2009.
4. Johnson J; Goudie KJ; Hall RL. Extension of the Hospital Transfusion Team to Include a Transfusion Auditor Improves the Quality of Clinical Transfusion Medicine Whilst Proving Self-funding in Our Organisation. Transfusion Medicine, October 2006. V 16, S 1. p 43.
5. Karadoğan İ: Hastane Transfüzyon Komiteleri. I.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. Kongre/Kurs Kitabı.s: 57-63. 24-29 Eylül 2000, Kapadokya.
6. Kemahlı S. Hastane transfüzyon komiteleri. Klinik Gelişim. Cilt:14, Sayı:2, Özel Sayı, 2001. s:138-140.
7. Koçak N. Hastane transfüzyon komiteleri. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfizyon Tıbbı Kursu IX. Kurs Kitabı, 2006. s:222-225.
8. www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59805. Right patient, right blood: advice for safer blood transfusions.
9. www.transfusionguidelines.org.uk/index.aspx?Publication=BBT. Beter Blood Transfusion, Appropriate Use of Blood.
10. Brecher ME (editor): Technical Manual, 15th edition. American Association of Blood Banks. Chapter 21: Blood Transfusion Practices. Bethesda, Maryland, 2005.

TRANSFÜZYON UYGULAMALARININ TEMEL KURALLARI VE GERİ BİLDİRİM

Doç. Dr. Naci TİFTİK

Kan transfüzyonu çok sayıda personel ve servisi ilgilendirir. Kan merkezleri kadar hastanın doktoru, cerrah, anestezist, yoğun bakım doktorları, transfüzyon hemşiresi hatta kanı taşıyan personeli ilgilendirir. Transfüzyona katılanlar arasında tam bir işbirliği gerekir. Transfüzyon işlemlerinde geliştirilen prosedürlere herkes uymalıdır.

İdeal bir transfüzyon işlemi transfüzyon işlemi öncesinde yapılması gerekenlerle bir bütün oluşturur. Kan merkezinden kan çıkışı yapılmadan dikkat edilmesi gerekenler, kan merkezinden kan çıkışı ve transport, transfüzyon öncesi yapılması gerekenler, transfüzyon ve geri bildirim transfüzyon uygulamasında bir bütün oluşturur.

Kan merkezinden kan çıkışı yapılmadan dikkat edilmesi gerekenler: Bir hastaya kan verilecekse sırasıyla aşağıdaki adımlar atılmalıdır;

1- Doktor order'ı
2- Hasta onayı
3- Hasta eğitimi ve öyküsü
4- Damar yolu açılması
5- İhtiyaç halinde bazı cihazların kullanılması (Kan ısıtma cihazı, infüzyon sistemleri)

Doktor order'ı, kan istem formuyla yapılır. Formda hastanın adı soyadı, hastaya özgü belirteçler (doğum tarihi, dosya veya hasta numarası), bileşenin adı, bileşende herhangi bir özel işlem istenip istenmediği (yıkama, filtrasyon, ışınlama), istenen ünite sayısı yada transfüze edilecek volüm ve bileşenin transfüzyon hızı bulunmalıdır.

Transfüzyon için hasta onayı alınmalıdır. Hasta onam formu endikasyonları, riskleri, muhtemel yan etkileri, alternatif tedavileri içermelidir. Hastanın transfüzyonu kabul etme ya da reddetme hakkı vardır. Eğer hasta onay verecek durumda değilse, kanuni olarak vekili onay verebilir. Onay verecek kimse bulunmuyorsa ve transfüzyonun acil olduğu düşünülüyorsa, hasta onayı aranmaz. Medikal kayıtlar tutulmalıdır.

Hastanın transfüzyonla ilgili sorularına cevap verilmelidir. Hastanın transfüzyon reaksiyonunu düşündürebilecek mevcut semptomları incelenmelidir. Hastada transfüze edilecek bileşenle ilgili daha önce bir reaksiyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastada daha önce bir reaksiyon varsa hastanın doktoru bilgilendirilerek, herhangi bir ilaca ihtiyaç olup olmadığına ya da bileşenin işleme tabi tutulup tutulmamasına karar verilir.

Kan istem formunun doldurulmasıyla transfüzyon servisi hasta kan örneğini alır. Daha önce alınmış kan örneği 3 gün içinde kullanılabilir. 3 ay içinde gebelik ya da transfüzyon öyküsü olmayan hastalarda daha uzun süreli kan örnekleri de kabul edilebilir. Hasta kan örneği alındıktan hemen sonra, hasta başında etiketlenmelidir. Etiket üzerinde hastaya ait belirteçler, örneği alan personel ve kan örneğinin alındığı tarih bulunmalıdır. Kan istem formu ve kan örneğine göre, kan merkezi hastanın kanını hazırlar.

Transfüzyon öncesi doktor transfüzyon reaksiyonu düşünerek ilaç order'ı vermişse, kan merkezinden kan çıkışı yapılmadan ilaç uygulanmalıdır. Antipiretikler nonhemolitik febril reaksiyonu azaltmak için yaygın olarak kullanılmakta olsa da kullanımı tartışmalıdır. Genel kanı, daha önce febril reaksiyon varsa, antipiretik kullanılmalıdır. Antihistaminikler ise geçmişte hafif allerjik ve ürtiker reaksiyonu varsa uygulanabilir. Meperidin veya kortikosteroid daha ciddi allerjik reaksiyonlarda uygulanabilir. Premedikasyon, oral verilecekse transfüzyondan 30-60 dakika önce, intravenöz verilecekse 10 dakika önce uygulanmalıdır.

Damar yolu, kan hasta başına getirilmeden önce açılmış olmalıdır. Kullanılacak kateterin genişliği, kanın infüzyon hızına göre değişir. Genellikle 18-20 gauge iv kateter yeterlidir. Bebeklerde 22-24 gauge kateterler tercih edilir.

Kan hızla verilecekse, bebeklerde ve soğuk aglutinin hastalığı olanlarda kanın ısıtılarak verilmesi gerekir. Özellikle santral venöz yolla, soğuk bileşen hızla sağ atriuma verilirse hipotermiye bağlı olarak kardiak aritmi, netice olarak mor-

talite meydana gelebilir. Kan ısıtılırken, 42°C üzerine çıkılması hemolize yol açabilir. Kan mikrodalga fırınlarda ve sıcak su altında ısıtılmamalıdır.

İnfüzyon pompaları kanın istenilen sürede verilmesini sağlar. Ayrıca alarm sistemleri ile infüzyon sırasındaki aksaklıkları haber verir. Ancak infüzyon pompaları kanın hücresel elemanlarının harabiyetine yol açabilir. Bu nedenle özellikle hücresel elemanları etkilemeyen infüzyon pompalarının kullanılması gerekir. Basınçla kanı çok hızla infüze edebilen cihazlar sayesinde dakikada 70-300 ml kan transfüze edilebilir. Kana basınç uygulanması eritrositleri harap edebilir.

Transfüzyon yapılan alanda acil setinin hazır tutulması gerekir. Bunun içinde allerjik durumlarda kullanılabilecek antihistaminik ve adrenalin, %0.9'luk NaCl iv solüsyonu, oksijen kaynağı ve aspiratör bulunmalıdır.

Transfüzyon öncesi vital bulgular alınır. Özellikle ateş varsa transfüzyon reaksiyonundan ayırabilmek için ateşin düşmesi beklenir. Ayrıca ateş, kanın hücresel elemanlarını harap edebilir. Ateş düşürülmesi için antipiretikler tercih edilmelidir.

Kan merkezinden kanın çıkışı ve transport: Kan merkezi personeli kanı servise göndermeden kontrol etmelidir. Kanın rengi değişmişse, bulanık ise, köpük varsa, pıhtı varsa, torbanın bütünlüğü bozulmuşsa kanın çıkışına izin verilmemelidir. Kan merkezinden kan çıkışı yapılırken acil durumlar dışında 1 adetten daha fazla kan çıkışına izin verilmez.

Transport sırasında hasta isim ve numaralarına, ABO ve Rh kan grubuna, bağışçının ABO ve Rh kan grubuna, eğer yapılmışsa crossmatch testine, tarih ve zamana bakılır.

Bazen kan transfüzyonu ertelenebilir. Hasta başına gelen kan, kan merkezine geri gönderilmelidir. Kanın geri gelişi 30 dakikadan fazla sürmüşse, o kan yeniden kullanılmak üzere değerlendirilmez. Buzdolabından çıkan kan 10°C'den daha fazla ısınırsa, o kan tekrar kullanılmaz. Hasta kanları, kliniklerde muhafaza edilmemelidir.

Transfüzyon öncesi durum: Transfüzyonu gerçekleştirecek personelin hasta yatağı başında, kan gelir gelmez yapması gerekenler kan merkezinden kan çıkışı yapılmadan yapılması gerekenlerle aynıdır. Hastaya uygunsuz kan verilmesini önleyen son adımdır. Bu son adımda dikkat edilecekler;

1. Kanda renk değişikliği, köpük veya baloncuk, anormal bulanıklık, pıhtı veya kan torbasının bütünlüğünde bozulma olup olmadığına bakılır.
2. Hastanın isim ve hasta numaraları ile kan torbası üzerindeki etikette yazılı isim ve numaraların birbiri ile uyumlu olup olmadığına bakılır.
3. Doktor order'ı kontrol edilerek herhangi bir ilave işlem (filtre, yıkama) gerekip gerekmediğine karar verilir.
4. Hastanın kan grubu ile torba üzerindeki kan grubunun uygun olup olmadığına bakılır.
5. Kanın son kullanma tarihine bakılır.

Bunlarda herhangi bir anormallik varsa kan, hastaya verilmez. Burada gösterilecek dikkat, özellikle ABO uygunsuz kan transfüzyonunu engelleyecektir. ABD'nde eritrosit süspansiyonlarının yanlış hastaya verilme sıklığı 12.000'de 1'dir. Bunların da yarısının nedeni, hastadan crossmatch testi için kan örneği alınırken veya kan verilmesi sırasında hastaların karıştırılmasından kaynaklanmıştır. ABO uygunsuzluğuna bağlı ölüm riski de 800.000'de 1'dir.

Kan, kan verme setleriyle transfüze edilmelidir. Bu setlerle 170-260 mikrondan daha büyük partikül veya pıhtıların hastaya verilmesi engellenir. Kan verme setinden öncelikle kanın kendisi ya da %0.9'luk NaCl geçirilir. Tercih edilecek infüzyon setleri, gerektiğinde kanı by-pass yapabilecek %0.9'luk NaCl verilmesini sağlayan, Y setler olmalıdır.

Mikroagregat filtreleri 20-40 mikrondan daha büyük fibrinleri ve ölü hücre kümelerinden oluşan partikülleri filtre eder. Rutinde kullanılmaz. Cerrahi sırasında veya sonrasında toplanmış otolog kanın reinfüzyonunda tercih edilir.

Lökosit filtreleri ise eritrosit ya da trombosit süspansiyonlarına uygulanıp %99,9 ve üzerinde lökositleri filtre ederler. Ünite 5 x 10^6'dan daha az hücre içermelidir. Lökosit filtrasyonu febril reaksiyon insidansını, HLA alloimmunizasyon ve CMV geçiş riskini azaltır. Her filtre, üretici firma tarafından onaylanmadıkça her ünite için 1 adet olarak kullanılmalıdır. 2 eritrosit süspansiyonu için aynı filtre kullanılacaksa toplam transfüzyon süresi 4 saati aşmamalıdır. Hasta başı filtre kullanımı sırasında bazı hastalarda hipotansiyon gelişmektedir. Özellikle ACE inhibitörü kullanan hastalarda daha sıklıkla görülür. Böyle durumlarda transfüzyon derhal durdurulmalıdır. Kan depolanma öncesinde filtre edilerek hastaya verilmelidir.

%0.9'luk NaCl dışında hiçbir solüsyon kanla beraber verilmez. Dextroz içeren solüsyonlar eritrositleri hemolize uğratırken, ringer laktat solüsyonları kalsiyum içerdiklerinden sitrat ile etkileşerek pıhtılaşmaya yol açmaktadır. FDA kan ile %5'lik albumin ve plazma protein fraksiyonlarının birlikte verilmesinde sakınca olmadığını belirtmiştir.

Transfüzyon: Kan verme işlemine, kan verme seti tamamen %0.9'luk NaCl veya kan ile doldurulduktan sonra başlanır. Transfüzyondan önce herhangi bir ilaç ya da solüsyon gönderilmiş ise damar yolu %0.9'luk NaCl ile yıkanır. İnfüzyona ilk 15 dakikada 2 ml/dakika olacak şekilde yavaş başlanır. Transfüzyonu gerçekleştiren personel ilk 15 dakika hastanın yanından ayrılmaz. Ciddi reaksiyonlar, 10 ml kanla da meydana gelebilir. Hayatı tehdit edici reaksiyonlar çoğunlukla transfüzyonun ilk 15 dakikasında meydana gelir. Bu süre içinde reaksiyon meydana gelmemişse infüzyon hızı planlanan şekilde artırılır. Önerilen infüzyon hızları erişkinlerde eritrosit süspansiyonları için 150-300 ml/saat, taze donmuş plazma için 200-300 ml/saat ve trombosit süspansiyonları için 200-300 ml/saat dir. Kriopresipitat mümkün olduğu kadar hızlı verilir.

Transfüzyonu gerçekleştiren personel infüzyon boyunca hastayı takip etmelidir. Özellikle iv giriş yeri ve akım hızı yakın takip edilmelidir. Eğer akım hızı yavaşlamışsa, öncelikle damar yolu kontrol edilerek damar yolunun açık olup olmadığına, iv giriş yerinde şişmenin var olup olmadığına bakılır. Mümkünse infüzyon pompası aracılığı ile verilmesi denenir. Kan torbası daha yükseğe çıkarılır. Filtre içinde hava, pıhtı ve hücre debrislerinin olup olmadığına bakılır. Eğer kan çok yoğun ise %0.9'luk NaCl ile sulandırılabilir. Hastanın vital bulguları ilk 15 dakika içinde yakın takip edilmelidir. Transfüzyon boyunca kan torbası üzerindeki etiketler çıkarılmamalıdır.

Bir transfüzyon reaksiyonu düşünülüyorsa, transfüzyon derhal durdurulur. %0.9'luk NaCl verilir. Transfüzyonu gerçekleştiren personel etiket kontrolünü yapar. Hastanın doktoruna haber verir. Transfüzyon reaksiyon formu doldurulur.

Transfüzyon tamamlandığında hastanın vital bulgularına tekrar bakılır. Kan torbası damar yolundan çıkarılır. Hastanın vital bulguları 1 saat süreyle takip edilir.

Transfüzyon işlemi tamamen kayıt altına alınmalıdır. AABB kayıt altına alınacak minimum verileri standardize etmiştir.

1. Medikal order
2. Hasta onam formu
3. Bileşenin adı
4. Transfüze edilen bileşenin numarası
5. Transfüzyon günü ve saati
6. Transfüzyon öncesi ve sonrası vital bulgular
7. Transfüze edilen volüm
8. Transfüzyonu gerçekleştiren personelin adı soyadı
9. Herhangi bir transfüzyon reaksiyonu olup olmadığı

Sonuç olarak; kan transfüzyonu hayatı tehdit eden reaksiyonlara yol açabilir. Bu nedenle, hasta güvenliği için hastane transfüzyon prosedürleri yazılı hale getirilmelidir. Prosedürlerin yakın takibinin, transfüzyon reaksiyon sıklığını azaltacağı şüphesizdir. Transfüzyonların ve takiplerinin eğitimli personel tarafından yapılması hizmet kalitesini artıracaktır. Ülkemizde transfüzyon reaksiyonlarında geri bildirimin beklenenden çok daha az olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle hastanelerde hastane transfüzyon komiteleri ile koordineli çalışan transfüzyon ekiplerinin kurulması kaçınılmazdır.

YENİDOĞANDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Prof. Dr. Davut ALBAYRAK

Konumuz yenidoğanda transfüzyon kuralları, eritrosit, trombosit transfüzyonu ve plazma transfüzyonları, uterus içi dönemde transfüzyon, yenidoğanda kan ışınlama ve kan değişimi başlıkları altında işlenecektir.

YENİDOĞANDA TRANSFÜZYON KURALLARI

Yenidoğan yoğun bakım imkânlarının gelişmesi, kan kullanım sayısı artan yeni hasta gruplarını önümüze getirmektedir. Artan sayıda kan kullanımı söz konusudur. Bu bebeklerde fayda ile zararın en uygun seviyelerde tutulması, tehlikelerinin azaltılması, önlemlerin geliştirilmesi, kan kullanım kurallarının ve tetikleyici hemoglobin değerlerinin ve klinik bulguların üzerinde fikir birliği oluşturulması ihtiyacı vardır.

Uterus içi kan verme ve yenidoğanda kan değişimi ayrıca ele alınması gereken özelliklere sahiptir.

ERİTROSİT TRANSFÜZYONU

Yenidoğan dönemindeki bir bebeğe kan ve kan ürünü verme kararı alırken, yetişkinlerdeki kurallar geçerli olmakla birlikte yenidoğan ile yetişkin arasındaki bazı farkların dikkate alınması gerekir (1,2).

SAGM'li eritrosit süspansiyonları sabit hemoglobin-Hct değerlerine sahiptir. Bizim hastanemizde Hct %55±2 olarak bulunmuştur. Bu değerin Hemoglobin (Hb) olarak karşılığı 18 g Hb/dl eritrosit süspansiyonu (es) dir. 15 cc/kg SAGM eritrosit süspansiyonu verilen bir bebekte Hb'nin 3,4 g/dl artması beklenir.

Hb artışı =15 cc es/kg x 0.18 g Hb/cc es /(0.8 dl/kg =3,375 g/dl

Yenidoğan ve yetişkin transfüzyonunun farkları şunlardır:

1. Yenidoğanın ağırlığı düşüktür. Bu durum, aynı kan torbasının bölünerek tekrar tekrar kullanılmasına imkân verir. Kan torbasının aktarım hortumları steril hortum birleştiricilerle transfer torbalara birleştirilir ve kan, transfer torbaya istenen miktarda aktarılır. Torbanın bölünerek kullanılması, ana torbadan tekrar tekrar kan alınmasını sağlar, bebeğe fazla kan gönderilmesini önler ve çok sayıda vericiden kan almanın tehlikelerini azaltır.
2. Yenidoğanın kilo başına kan hacmi 80 ml olup erişkinden daha yüksektir. Bu durum, verilen kan ürünü ile beklenen artışın hesaplanmasında küçük bir farklılık yaratır. Yenidoğanın hemoglobin miktarı kısa zamanda büyük farklılıklar gösterir. Kordon kanında 16.8 g/dl'dir. Doğumun 24. saatinde 18.4 g/dl'e çıkar. İkinci ayın sonunda 11.5 g/dl'e düşer. Bu ayda normalin alt sınırı 9.0 g/dl olur. Preterm bebeklerde bu değer 7.0 g/dl'e kadar düşer. Bu sebeple, normal hemoglobin değerlerine tablolardan bakmak gerekir (3).
3. Yenidoğan ortalama kırmızı kan hücresi hacmi (MCV) 105 fl ve Hb F yüzdesi (%75) daha yüksektir. Bu değerler doğum ile değil, gebelik ayı ile ilgilidir. Yenidoğan bebekler transfüzyon almış iseler. bebeklerin MCV eğrisinde bebek ve verici MCV'lerini işaret eden çift hörgüç görünümü verir. Bu görünüm bebeğin transfüzyon aldığını tahmin etmemize yardım eder.
4. Yenidoğan kırmızı kan hücrelerinin hayat süresi kısadır. Bu, hem hücrelerin yapısından hem de yenidoğanda kilo başına dalak ve karaciğer hacminin erişkinlerden büyük olmasından kaynaklanır.
5. Yenidoğan kan grubu antijenleri yeterli olmakla birlikte erişkin seviyesinden daha azdır. Bu, anneden bebeğe geçen fakat yenidoğan kırmızı kan hücrelerini yıkmayan antikor titresinin vericinin kırmızı kan hücrelerini yıkabilmesi gibi bir farklılık yaratır. Bu sebeple verilecek kan grubu seçilirken annenin kan grubu dikkate alınmalıdır. Genellikle O grubu ve anti A titresi düşük kanlar seçilir.
6. Yenidoğanın plazmasındaki antikorlar genellikle anneden geçen antikorlardır. Bu durumda annenin alloimmunizasyonu, otoantikorları ve Anti-A ve Anti-B antikorları bebeğe geçer. Bunun sonucunda bebekte Coomb's (+)

hemolitik anemi, hiperbilüribinemi, ters gruplamanın anne kan grubunu yansıtması gibi önemli farklılıklara yol açar. Bu durumu açıklamada annede indirekt Coomb's testi yapılması fikir verir. Yenidoğanlarda kan grubu tayininde ters (reverse) gruplama bebeğin kan grubu hakkında fikir vermez. Aynı sebeplerle elektronik çaprazlama yenidoğanlar için uygun değildir (4,5).

7. O grubu annelerde Anti-A ve Anti-B antikorlarının çoğu Ig G yapısındadır ve bebeğe daha çok anti-A ve Anti-B geçer. Anne O, Bebek A veya B grubu ise bebekte hemoliz diğer gruplara göre daha fazla görülür. A grubunda anti-B ve B grubunda Anti-A antikorlarının çoğu Ig M yapısındadırlar. Ig M plasentadan geçmez.
8. Yenidoğan böbreği, işlev olarak yetişkinin gerisindedir. Fazla iyonların atılma yeteneğindeki azalmadan ve potasyum yüksekliği tehlikesinden dolayı verilen kandaki potasyum miktarlarına dikkat etmek gerekir. Potasyumu arttığı için bağışlandığı günden itibaren beş günden daha eski kan verilmemeli ve ışınlanmış kanlar aynı gün içinde verilmelidir. Aynı şekilde dolaşım yüklenmesi açısından takip gereklidir (4, 5,10,11).
9. Yenidoğanda pıhtılaşma faktörlerinin miktarları erişkin seviyesinden düşüktür. Bu sistemlerle ilgili ilaçlar verilirken (heparin, tPA gibi) bu durum dikkate alınmalıdır. İlgili faktörlerin miktarlarını mümkünse ölçmek ve gerekirse yerine koymak (taze donmuş plazma) gerekebilir.
10. Yenidoğanın düşük kilosu sebebiyle kan tetkikleri için alınan kanlar hastanın hemoglobinini düşürür. Yenidoğanlarda alınan kan hacimlerinin toplamını izlemek ve gerektikçe eritrosit süspansiyonu vermek gerekir (4-9).
11. Yenidoğan döneminde kemik iliğinde kırmızı kan hücresi üretimi geçici olarak duraklar. Bu kısmen, bebek kanının doğduktan sonra anne kanına göre daha yüksek kısmî oksijen basıncı ile karşılaşmasına bağlıdır. Kısmen kemik iliğinin uyum sağlamadaki yetersizliği etkili olur. Sonuçta anemiye yol açabilir. Alınan kan ile kaybedilen kırmızı kan hücrelerinin yeterince hızla yerine konulamaması kan ihtiyacını artırır.
12. Enfeksiyonlara karşı direnç ve bağışıklık geliştirme yetişkinden zayıftır. Bu sebeple yenidoğana verilecek kanlar düzenli kan verenlerden ve bir önceki kan bağışında tetkikleri temiz olanlardan seçilmelidir. Vericilerin CMV negatif olması (A derece tavsiye) ve üründeki lökositlerin torba başına $5X10^6$'dan az olması (C derece tavsiye) kuvvetle tavsiye edilir (4,5).
13. Yenidoğanlarda eritrosit süspansiyonu verme kararını tetikleyici değerler ve klinik bulgular yetişkinlerden farklıdır (1-9).
14. Yenidoğandaki yüksek hematokrit plazma/sitrat oranını bozar ve PT ve PTT'yi gerçeğe aykırı olarak uzatabilir. Yüksek hematokritli bebeklerde hesaplanarak, plazma oranını düzeltecek kadar fazla kan tüpe alınabilir (4,5).
15. Yenidoğanlarda kanama riski yüksekse veya girişim yapılacaksa INR ≥1,5 veya PTT oranı ≥ 1,5 olması 15 ml/kg taze donmuş plazma verme kararını tetiklemelidir (1-7).
16. Anne kanı, plazması ve trombosit süspansiyonları bebek HLA'sına karşı antikor taşıyabilir. Bunun sonucunda bebekte trombositopeni, lökopeni ve transfüzyona bağlı akut akciğer sendromu oluşabilir. Trombosit antijeni alloimmunizasyonuna bağlı trombositopeni için anne trombositleri verilmesi gerekiyorsa, trombositlerin yıkanarak verilmesi gerekir (12).
17. Preterm bebeklerde transfüzyonu tetikleyici değerler, miadında bebeklerden daha düşüktür (13-15).

UTERUS İÇİ DÖNEMDE BEBEĞE KAN TRANSFÜZYONU YAPILMASI

Uterus içi kan transfüzyonu, yeni doğacakları ilgilendiren özel bir uygulamadır. İşlemin sonuçları doğumdan sonra da bebeği etkilemeye devam eder. Kan vermenin kurallları, yenidoğan kuralları ve ek kurallardır. Bu dönemin de yenidoğanlardan bazı farkları vardır. Bu farklar şunlardır:

1. Bağışıklık ve kendi antijenlerini kendi antijeni olarak tanımlama işlemi oluşmaya devam etmektedir. Bu sebeple yenidoğanlara uygulanan tedbirlere ek olarak verilen antijenlerin "kendi antijenim" olarak tanımlanmasının sonuçlarını hesaba katmak gerekir. İntrauterin kan verilen bebekler, doğumdan sonra da bu kanın HLA antijenlerine karşı cevapsız kalırlar ve onların canlı lenfositleri ile greft versus host ile karşılaşırlar. Bu açıdan homozigot HLA taşıyan kardeş veya çocuğundan kan alan sağlam kişilerin durumu gibidirler. Verici lenfositleri alıcıyı yabancı olarak tanır fakat bebek onları kendisi kabul ettiğinden temizlemeye çalışmaz (3-5).

2. Uterus içi dönemde kan veren kişinin kanı, bebek doğduktan sonraki dönemde de greft versus host hastalığına yol açabilir, bu nedenle torbalar en az 25 Gy dozunda ışınlanmalıdır (1-6,13-15).
3. Uterus içi kan vericisinden alınan doku greftleri bebek tarafından atılmaz. Vericinin antijenleri timusta kendi antijeni gibi tanımlanmıştır (1,2).
4. Uterus içi dönemde verilen kırmızı kan hücresi torbaları gibi trombositler de mutlaka ışınlanmalıdır. Ayrıca alım ve işleme sürecinde lökositleri filtre ile uzaklaştırılmalıdır (1-6).
5. Bebek anne karnında olduğu için anneden bebeğe geçen antikorlar ve annenin yeni bir antijenle karşılaşması dikkate alınır. Bebek kan grubu biliniyorsa bebek kan grubu ve D antijeninden kan verilmesi planlanır. Bilinmiyorsa O Rh(+) kan planlanır. Annenin indirekt Coombs'u çalışılır. Pozitif ise annedeki antikorların özgül antijenlerini taşımayan vericiler seçilerek birinci kademe düzeltme yapılır. Verilen kanın anne serumu ile çapraz karşılaştırması uygun olmalıdır. Annenin Kell antijeni (K) negatif ise K(+) kan verilmesinden kaçınılır (1-4).
6. Bebek soğuğa ve kan hacmi değişikliklerine duyarlıdır. Verilecek kan oda sıcaklığında bekletilerek ısıtılmalı ve 5-10 ml/dak'ı geçmeyecek hızla verilmelidir.
7. Bebek viskozite artışına duyarlıdır. Verilecek kanın hematokriti %75'i geçmemelidir.
8. CMV negatif kan konusuna daha fazla titizlik gösterilir. Vericinin daha önce bir bağış yapmış ve transfüzyon sonrası bulaş olmamış olması istenir (4,6). Bugün birçok hastane CMV PCR çalışmaktadır. Vericilerde PCR yapılması daha güvenilirdir.
9. Torbadaki pıhtılaşma önleyici karışım CPD (dörtlü torbalarda ilk torbadaki antikoagülan) olmalıdır. SAG-mannitol ile yeterli tecrübe yoktur.

Tablo I. Dört ayın altındaki bebeklerde önerilen transfüzyon eşik değerleri (4).

İlk gün kansızlık	Hb 12 g/dl
Bir haftadaki kan kayıplarının toplamı/bebek kan hacmi	%10
Yoğun bakım alan yenidoğan	Hb 12 g/dl
Hızlı kan kaybı	Kan hacminin %10
Uzun süreli oksijen bağımlılığı	Hb 11 g/dl
Stabil hastada geç anemi	Hb 7 g/dl

Tablo II. Bebeklerde trombosit vermek için eşik değerler (5).

Kanamalı preterm ve normal yenidoğan	50 $X10^9$/l
Hasta preterm veya kanaması olmayan normal yenidoğan	30 X 10^9/l
Stabil preterm veya kanamasız sağlıklı yenidoğan	20 X 10^9/l

BEBEKLERDE KAN DEĞİŞİMİ

Kan değişimi, kanda bulunan bilirubin gibi zarar verici maddeleri atmak ve hacim yüklemesi yapmadan derin anemileri düzeltilmek amacı ile yapılır. Diğer kan değişimi sebepleri: kan viskozluğunun artışı, sepsis ve metabolik hastalıklardır. Bunlar daha seyrek kullanılan kan değişimi sebepleridir. Hct ≥ 65 olan hastalarda kanın viskozluğunda (akmaya direnmesi) belirgin bir artış olur. Bu durum kalp yetmezliği, serebral dolaşım yetersizliği bulguları ve tromboemboliye yatkınlık yaratabilir. Hiperviskozitede kısmi kan değişimi yapılır ve hematokrit < %55'e düşürülür. Sepsiste faydası gösterilememiştir.

Kan değişimleri, bebek kan hacminin 1 katı (80 ml/kg) ve 2 katı (160 ml/kg) ile yapılan değişimlerdir. Plazmadaki maddeleri uzaklaştırmak ve kan hacmini koruyarak Hb'i artırmak amaçları ile yapılır. En fazla yenidoğan billüribin yüksekliklerinde billüribinin beyne toksik etkisini önlemek için yapılır (16).

Bebek kan hacminin bir kat ile değiştirilmesi, kırmızı kan hücrelerinin %75'ini, iki kat ile değiştirilmesi %90'ını de-

ğiştirir. Billüribinin vücut dağılım hacmi, kan hacminden çok büyüktür. İki kat hacimli değişim vücuttaki billüribinin %50'sinin dışarıya atılmasını sağlar.

Kan değişiminde kan grubu uyumunda anne ters gruplaması ve indirekt Coombs testi önemlidir. Kısacası, verilen kanın eritrositleri anneden geçen anti-A, anti-B, anti-D ve diğer subgrup antikorları ile birleşecek antikorlar taşımamalıdır. Bunun için imkanları geniş olan kan merkezlerinde AB Rh(-) plazmalar stoklanır. Anti-A ve Anti-B titreleri yüksek olmayan O grubu kırmızı kan hücresi süspansiyonlarından Rh D uygun olan ve anne plazması ile çapraz karşılaştırması uyumlu olanlardan birisi seçilir. Süspansiyonun üzerinden plazması uzaklaştırılır ve AB plazma ile birleştirilerek Hct %60 olan bir kan karışımı elde edilir. Anti-A ve anti-B titrelerinin yüksek olmaması eritrosit süspansiyonu ile bebeğe geçecek antikorların bebek eritrositlerini yıkmasını önler. Anne plazması ile eritrositlerin çapraz karşılaştırması anneden geçen alt grup antikorları ile kümeleşmeyen torbaları seçmemizi sağlar. D(+) bebeklerde AB D(+) plazmalar da kullanılabilir. O grubu eritrosit süspansiyonu yoksa annenin ters gruplaması ile uyumlu kan grubu seçilir. Örnek anne A, bebek A ise A grubu, Anne AB ise bebeğin kendi grubu, Anne O bebek A ise, O grubu. Annede anti D (+) ise D(-) kan seçilir. Alt grup antikorları için alt grubu bilinen verici bulmak zor olduğundan, anne plazması ile çapraz karşılaştırması uyumlu olan kanlar seçilir. Eritrosit süspansiyonları potasyum seviyesi artışlarından dolayı, 5 günden eski olmamalıdır. Ayrıca, ışınlanmış iseler 24 saatten eski olmamalıdır. Yani ışınlamadan sonra 24 saati geçmemelidir (4,5).

Biz O grubu eritrositleri izotonik NaCL ile yıkadıktan sonra AB D(-) plazma ile birleştirmenin kan değişimi sayısını azalttığını gösteremedik. Bu sebeple eritrositlerin yıkanmasını önermiyoruz.

Kan değişimi için genellikle göbek toplardamarından kateter (veya steril beslenme tüpü) sokularak yapılır. Göbek toplardamarından girilemeyen durumlarda femoral venler kullanılabilir. 10-20 ml kan verilerek ve alınarak işlem tamamlanır. Sitrata bağlı hipokalsemiyi önlemek için arada kalsiyum glukonat yavaş ve kalp dinlenerek verilir. Çıkışta billüribin, elektrolitler, tam kan sayımı, kan kültürü alınmalı ve kan değişimi yapılmış bebekler yakından takip edilmelidir (16).

TROMBOSİT TRANSFÜZYONU

Trombosit transfüzyonları kanaması olan hastalarda tedavi edici, kanama riski yüksek hastalarda koruyucu olarak verilir. Yenidoğan yoğun bakım birimlerinde trombosit transfüzyonu en çok koruyucu amaçla verilir. Trombosit verilmesini tetikleyen değerler uzman görüşlerine dayanır. Karşılaştırmalı olgu sayısı azdır. Trombosit sayımının tetikleyici değer olarak seçilmesi uygulama kolaylığı sağlamakla birlikte, trombositlerin kanamayı önleyici etkisinin sayı yanında, ortalama trombosit hacmi, trombositlerin yeniliği, işlevi, konakta infeksiyon ve inflamasyonun varlığı gibi sebeplerden etkilendiği akılda tutulmalıdır (17-19).

Trombosit süspansiyonu 10-20 ml/kg dozunda verilir. Torbada 3 x 10^{11} trombosit veya üstü bulunmalıdır.

Trombosit sayısı yerine trombosit hacmini dikkate alan bir çalışmada trombosit transfüzyonu sayısı azaldığı halde kanama oranlarının artmadığı ve bazılarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU

Antimikrobiyal ilaçlar ve G-CSF uygulamaları ile kontrol altına alınamayan sepsis ve mantar enfeksiyonlarında kullanılabilir. G-CSF verildikten sonra Aferez+ dekstran sedimentasyon yöntemi ile granülositler ayrılabilir. Uygulamada en çok tepe taban (Topard bottom) torbadaki beyaz hücre tabakasının ışınlanarak kullanılması önerilmektedir. Başlangıç nötrofilleri nisbeten yüksek vericilerin torbaları seçilir. Aynı kan ABO ve D grubu lökositler ışınlanarak (25 Gy) kullanılmalıdır. Bu uygulamanın çoklu HLA antikoru geliştirmesi, CMV risk artışı ve amfoterisin B ile birlikte kullanıldığında yetişkin tip akciğer yetmezliği yapma riski göz önünde bulundurulmalıdır (20-22).

Önerilen doz 3 x 10^9 granülosit/kg'dır.

PLAZMA TRANSFÜZYONU

Plazma transfüzyonları pıhtılaşma faktörlerinin eksikliklerine bağlı kanamaların tedavisinde ve korunmasında söz konusu faktörlerin saflaştırılmış ticari şekli olmadığı veya ulaşılamadığı zamanlarda yaygın olarak kullanılır. Anti-trom-

bin III eksikliği, fibrinojen eksikliği ve faktör 10 eksikliği tek faktör eksikliklerine örnektir. Afibrinojenemide ticari fibrinojen preparatına ulaşılamadığı zaman kullanım bir örnektir. Faktör 10 eksikliği ise ticari saf faktörün olmadığı durumlara örnektir. Bunun dışında yaygın damar içi pıhtılaşma gibi çok sayıda faktörün eksik olduğu durumlarda plazma verilir. K vitaminine bağlı yenidoğanın kanamalı hastalığında hastalığın sebebi K vitamini eksikliğidir ve iv K vitaminine cevap alınır. Fakat aşırı mide-barsak kanaması ve beyin kanaması gibi hayatı tehdit eden ve K vitamini ile cevabın elde edilmesini beklemek için yeterli zamanın olmadığı durumlarda taze donmuş plazma verilir. Burada taze donmuş plazma K vitamini verilmesi ile cevabın oluşması arasındaki boşluğu doldurur (23,24).

Plazma 10-20 cc/kg dozunda verilir. Taze donmuş plazma, taze plazmadakine yakın miktarlarda faktör bulundurur.

Plazmanın kullanılıp terk edilen başka uygulamaları vardır. Taze donmuş plazma hacim kayıplarında yerine koyma tedavisi olarak kullanılmış ise de eritrosit transüzyonu ile birlikte kristalloid sıvıların kullanılması yaşama oranını daha fazla artırmıştır.

Sepsiste taze donmuş plazmanın taze komplemanın ve yetişkin antikorlarının desteği ile sepsis tedavisine katkısı olacağı düşünülmüş ise de başka mekanizmalarla mortaliteyi artırdığı görülmüştür.

Işınlama

Normal yeni doğanlarda bildirilen akraba kanı almamış TA-GVHD lerin çoğu, intrauterin transfüzyon ve intrauterin transfüzyon sonrası kan değişimi yapılmış bebeklerdir. Bu bebeklere verilecek bütün lökositli ürünler ışınlanmalıdır. Işınlama öncesi, eritrosit ve trombosit süspansiyonları filtre edilmelidir. Filtre edilmez ise ışınlama lenfosit çoğalmasını önlediği için TA-GVHD gelişmez fakat lenfosit antijenleri verildiği için o kişinin HLA antijenlerine karşı tolerans gelişir. Bu bebekler vericinin cilt greftini de atmazlar. Tepe taban torba ile kanın bufy coatı (beyaz tabaka) ayrılarak lökositi %60-80 azaltılmış eritrosit ve trombositin ikinci kademe olarak filtrelenmesi lökosit azaltmasının derinliğini artıracaktır. Taze donmuş plazmaların ışınlanması gerekmez.

Prematürelerde TA-GVHD nadir olarak bildirilmiştir. (25-27). Çok düşük doğum ağırlıklı prematüreler, ışınlamanın iyi olacağı fakat mutlak zorunluluğun olmadığı grubu meydana getirmektedir. Bu grupta doku uyumluluğu olmasa bile tolerans sebebiyle GVHD oluşumu söz konusudur. Uyumun yakınlığının riski artırdığı düşünülmektedir. Tek başına kan değişimi ve prematürelik ışınlama sebebi olarak gerekliliği belirli değildir ve ışınlanan kan alan hasta türlerinin genişletilmesinin getireceği fayda potasyum artışı ve dışarıda ışınlamanın yaratacağı gecikmeler açısından da tartışılmalıdır. Bu grupta zorunlu olan lökosit azaltma, nadir olan GVHD tehlikesini daha da azaltacaktır.

Işınlamanın zorunlu olduğu diğer bir grup, **yakın akrabalardan ve özellikle anne-baba ve kardeşlerden** yapılan kan transfüzyonlarıdır. %90-95 öldürücüdür (2,3,11). Alternatif kaynak bulma imkanı varken zamanla yarışılan bir acil durum yok iken, yakın bir akrabadan kan transfüzyonu yapmak kötü bir tıp uygulamasıdır. Zorunlu hallerde yakın akraba kanı veriliyorsa mutlaka filtrelenmeli ve ışınlanmalıdır. Bu tür GVHD diğerlerinden farklı bir sebebe bağlıdır. İnsanların çok az bir kısmı 6 HLA lokusu açısından homozigottur. Fakat, kardeş çocuklarının evlenmeleri halinde, bu risk büyüktür. Homozigot HLA'lı bir kişinin lenfositli kan ürünü, aynı HLA panelini heterozigot olarak taşıyan ve diğer kromozomunda başka alleller bulunan (haploidentik) bir kişiye verildiği zaman, vericinin lenfositleri alıcının hücrelerindeki yabancı haplotipe ait antijenleri tanırlar, hücresel immunite geliştirirler ve bu uyaran ile çoğalırlar. Buna karşılık, alıcının bağışıklık sistemi vericinin lenfositlerinde yabancı bir antijen görmediğinden onları kendisi kabul eder ve yok etmez. Bu sebeple, bu tür TA-GVHD, immunitesi sağlam ve yetişkin kişilerde de gelişir ve fatal seyreder. Verilen lenfositlerin çoğalma yeteneği yeterli ise, az miktardaki lenfositlerle de hastalığın gelişmesi mümkündür. Akraba olmayan ve aynı kapalı toplumdan gelmeyen kişiler arasında yapılan transfüzyonda, vericideki HLA antijenlerinin hepsinin alıcıda olması, fakat alıcıda, vericide olmayan fazladan HLA antijenlerinin olması halinde TA-GVHD gelişebilir. Japonya, ada toplumu olması sebebiyle böyle bir ihtimalin yüksek olduğu toplumu meydana getirmektedir. Fakat, akraba olmayanlardan yapılan transfüzyonlarda, HLA'sı olsa bile, HLA dışı antijenleri farklı olması beklenen alıcılarda bu HLA dışı antijenlerin farklı olmasının TA-GVHD'e karşı alıcıyı korumada yardımcı olması beklenir. Japonya ada halkı olmaları sebebiyle HLA benzerliğinin tesadüf olarak rastlaması ihtimali daha yüksek olan bir toplumu yansıtmaktadır. On-

ların kan ışınlama rehberleri bu farklılığı yansıtmaktadır.

Işınlama, kan merkezinde kan ışınlama cihazında yapılmalıdır. Kan merkezinde ışınlama cihazı olmayan yerlerde Radyoterapi cihazları da bu iş için kullanılabilir. Fakat merkez dışında yapılmasından dolayı zaman kaybı, randevu ve doz dağılımında dikkatsizlik risklerini taşır. Verilecek ışın dozu 25 Gy ve üstüdür (1-5). Kobaltlı cihazların yerini doğrusal hızlandırıcılı ışın tedavisi cihazlarının alması sebebiyle bu alternatif yol ortadan kalkmak üzeredir. Işınlama, potasyum kaçışını artırarak hiperpotasemi tehlikesini artırır. Bu sebeple ışınlanmış kanlar 24 saat içinde kullanılmamış ise yıkanarak kullanılmalıdır. (4,10)

KAYNAKLAR

1. Albayrak D, Uçar-Albayrak C. Yenidoğan ve çocuklarda kan ürünlerinin kullanımı. Türkiye Klinikleri Dahili Bilimler Dergisi. 2007; 3:111-120.
2. Uçar C. Pediatride kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi. 2005; 1:115-122.
3. Brugnara C, Platt OS. Neonatal hematology: the neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan DG, Orkin STT, Ginsberg D, Look AT (eds) Hematology of Infancy and Childhood, 7th edn. Philadelphia: Saunders, 2009, pp. 21-66.
4. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C et al. British Committee for standards in Transfusion Task ForceWriting Group. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124:433-453.
5. Mark E Brecher (ed) . in (ch 21) Blood transfusion practice. Technical manuel of AABB. 15 th edition. Bethesda.
6. Murray N A, Roberts I A G. Neonatal transfusion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004; 89:F101–F107.
7. Baer VL, Lambert DK, Schmutz N, Henry E, et al. Adherence to NICU transfusion guidelines: data froma multihospital healthcare system. J Perinatol, 2008; 28:492-497.
8. New HV. Paediatric transfusion Vox Sanguinis, 2006; 90:1-9.
9. Luban NLC: Neonatal red blood cell transfusions. Vox Sang, 2004; 87 (Suppl. 2):184-188.
10. Hall TL, Barnes A, Miller JR, Bethencourt DM, Nestor L: Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels. Transfusion, 1993; 33:606-609.
11. Harris B, Lumadue J, Luban NLC, Pollack M.Transfusion-related hyperkalemic arrest from irradiated packed red blood cells (abstract). Transfusion 1998;38(Suppl):69S.
12. Elbert C, Strauss RG, Barrett F et al. Biological mothers may be dangerous blood donors for their neonates. Acta Haematol, 1991; 85: 189-191.
13. Aldemir EY, Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Doğan A, Murat Z. Pretermlerde eritrosit transfüzyonunun sıklığı ve nedenleri. Türkiye klinikleri pediatri, 2006; 15:139-143.
14. Kuriyan M, Carson JL. Blood transfusion risks in the intensive care unit. Crit Care Clin 2004; 20: 237-253.
15. Bell, EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT et al. Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants. Pediatrics, 2005; 115:1685-1691.
16. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics, 2004; 114:297-316.
17. Dohner ML, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Null D Jr, et al. Very high users of platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. Transfusion, 2009; 49:869-872.
18. Strauss RG. Pretransfusion trigger platelet counts and dose for prophylactic platelet transfusions. Curr Opin Hematol, 2005; 12:499-502.
19. Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in trombocytopenic premature infants. J Pediatr, 1993; 123: 285-291.

20. Engelfriet CP, Reesink HW. International forum: Granulocyte transfusions. Vox Sanguinis, 2000; 79:59-66.
21. Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. J Infect Dis, 2001; 183:321-328.
22. Price T H, Bowden R A, Boeckh M, Bux J et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in haemapoietic stem cell transplantation. Blood, 2000; 95:3302-3309.
23. Norfolk DR, Glaser A, Kinsey S. American fresh frozen plasma for neonates and children. Arch Dis Child, 2005; 90:89-91.
24. Sutor AH, Von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K defiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH pediatrics/perinatal subcommitte international society on thrombosis and Haemostasis. Thromb haemost, 1999; 81:456-461.
25. Harte G, Payton D, Carmody F et al. Greft versus host disease following intrauterine and exchange transfusions for rhesus haemolitc disease. Aust NZJ Obst G,1997; 37:319-322.
26. Sanders MR, Graeber JE. Posttransfusion graftversushost diease in infancy. J Pediatr, 1990; 117:159-162.
27. Parshuram C, Doyle J, Lau W, Shemie SD. Transfusion-associated graft versus host disease. Pediatr Crit Care Med, 2002; 3:57-62.

CERRAHİ OLGULARDA TRANSFÜZYON PRATİĞİNDE GELİŞMELER

Prof. Dr. Suat BÜKET

Yapılan çalışmalar kalp cerrahisi geçiren olguların yaklaşık %15-20'lik bir bölümünün operasyonda kullanılan kan ve kan ürünlerinin yaklaşık %80'ine yakın kısmını tükettiğini göstermektedir. Kan yarar yanında riskleri de taşıyan bir araç olarak düşünüldüğünde kan ve kan ürünleri kullanımının bir protokole bağlanmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Yapılan klinik çalışmalar fazla kan transfüzyonu gerekebilecek yüksek risk profilini ortaya koymuştur. Bu altı yüksek risk profilini;

1- İleri yaş,
2- Preoperatif düşük eritrosit volümü (anemiye ya da düşük kiloya bağlı),
3- Preoperatif kullanılan antitrombotik ya da antiplatelet ilaçlar,
4- Kompleks reoperasyonlar,
5- Acil operasyonlar,
6- Nonkardiyak hasta komorbiditeleri olarak sıralıyabiliriz.

Bu hastalarda yapılacak preoperatif ya da perioperatif girişimler fazla kan kullanımına mani olabilecektir. Preoperatif girişimler olarak hastalara kullanılan antitrombosit ya da antitrombotik ilaçların operasyondan bir süre önce kesilmesi düşünülebilir. Perioperatif olarak uygulanabilecek girişimler ise; antifibrinolitik ilaç kullanımı, atan kalpte pompasız koroner bypass cerrahisi, cell saver cihazı kullanımı ve kan transfüzyonlarını uygun protokollere göre yapılmasıdır.

Kanıta dayalı kan kullanımını azaltan önlemler,

1- Preoperatif kan volümünü arttıran (eritropoetin), postoperatif kan kaybını azaltan (antifibrinolitik ilaçlar) ilaçlar,
2- Cell saver kullanımı,
3- Otolog predonasyon ve normovolemik hemodilüsyon gibi hastanın kanını operasyonun zararlı etkilerinden koruyan yöntemler,
4- Kan transfüzyonunda protokoller kullanımı ve
5- Tüm bu yöntemlerin multimodalite olarak kullanımıdır.

KALP CERRAHİSİNDE KAN KULLANIMI

Kalp cerrahisi tıp pratiği içinde kan ve kan ürünlerinin en fazla kullanıldığı grubu oluşturmaktadır (1). Kardiyovasküler cerrahinin her yıl artan sayıda hastaya uygulandığı düşünüldüğünde kan ve kan ürünleri kullanımını azaltan yöntemlerin bulunması toplam kan havuzunun etkili olarak paylaşılmasında büyük yarar sağlayacaktır. Bunun yanında allojenik kan transfüzyonuna bağlı riskler de önemli oranda azalacaktır. Kalp cerrahisinde pek çok ilaç perioperatif kan transfüzyonu uygulaması üzerine etki yapabilmektedir. Aprotinin ve diğer fibrinolitik ilaçlar kan kaybını azaltabilirken, aspirin ve antikoagülanlar kan kaybını arttırabilmektedir. Kalp cerrahisinde, kardiyopulmoner bypass'ta ve sonrasında kan kullanımını etkileyen faktörler, kan transfüzyon eşiği ve kan korumu yöntemlerinin kullanılıp kullanılmadığıdır (2,3). Cerrahinin yapıldığı kurumun deneyimi ve hemostaza verilen önem gibi cerrahi ayrıntılarda olay üzerinde etkili olmaktadır. Bu nedenle tüm ünitelerde transfüzyon eşiğinin protokollerle belirlenmesi büyük öneme sahiptir.

Aprotinin ve antifibrinolitik ilaçlar:

Aprotinin bir serin proteaz inhibitörüdür ve antifibrinolitik etkisinden bağımsız olarak kardiyopulmoner bypass sırasında trombosit fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi vardır. İlk olarak 1987 yılında reoperatif kalp cerrahisi geçiren

84 hastada bu amaçla kullanılmıştır ve bu yüksek riskli grupta kan kullanımında önemli oranda azalma sağlamıştır (4).

Aprotinin dozu bu olgularda:

2.000.000 kallikrein inaktivatör ünit sternatomi öncesi

2.000.000 kallikrein inaktivatör ünit pompa prime volümü içine

500.000 kallikrein inaktivatör ünit/saat hasta yoğun bakıma alınıncaya kadardır.

Yapılan bir metaanalizde üç ana antifibribrinolitik ajan olan aprotinin, transanemik asid ve epsilon aminokaproik asid karşılaştırılmıştır (5). Çalışmanın son noktaları, bir ya da daha fazla ünite eritrosit transfüzyonu, ortalama transfüzyon gereksinimi ya da kanama nedenli reoperasyona alınma olarak saptanmıştır. Hastaların büyük kısmında (5808) aprotinin kullanılmıştır ve aprotinin allojenik kan gereksinimini önemli oranda azaltmıştır (OR 0.44 %95 CI 0.27-0.73 p 0.001). Kan kullanımındaki azalma operasyonun primer ya da reoperasyon olmasından ve aspirin kullanıp kullanmamasından bağımsız olarak ortaya çıkmıştır. Aprotinin bunun yanında kanama nedenli reoperasyon oranını da belirgin olarak düşürmüştür (OR 0.31, %95 CI 0.25-0.39, p=0.0001). Benzer şekilde transanemik asidde transfüzyon yapılan hasta sayısını azaltmıştır (OR 0.5 %95 CI 0.34-0.76 p=0.0009) (5). Diğer antifibrinolitik ajan olan epsilon aminokaproik asid transfüzyon oranlarına büyük bir etkide bulunmamıştır (OR 0.2, CI 0.04-1.12).

Aprotinin ile ilgili yapılan çalışmalarda aprotininin yüksek oranda trombotik komplikasyonlara yol açabileceği uyarısı yapılmıştır. Plasebo kontrollü bir çalışmada Q dalgalı myokard enfarktüsü oranı, yüksek doz aprotinin kullananlarda %17.5 bulunurken bu oran kontrol grubunda %8.9 olarak saptanmıştır (6).

International Multicentre Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) çalışmasında primer koroner bypass cerrahisi uygulanan 870 hastada aprotinin kullanılanlarda daha yüksek oranda graft oklüzyon oranı saptanmıştır. Bu oran aprotinin grubunda %15.4, çalışma grubunda %10.9'dur (p= 0.03) (7). Bu çalışmada aprotinin kullanılan hastalarda hasta başına ortalama 0.98 ile 1.43 ünite arasında kan tasarrufu sağlanmıştır.

Kanada'da son olarak yapılan aprotinin çalışmasında çalışma grubundaki yüksek mortalite ve komplikasyon oranları nedeni ile çalışmaya erken son verilmiş ve aprotinin üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir. Aprotinin kullanılan hastalarda subklinik ya da klinik böbrek yetmezliğine de daha sık olarak rastlanılmaktadır. Bunun yanında aprotinin ile ikinci kez karşılaşan hastalarda %6 oranında allerjik reaksiyon görülebilmektedir (8). İki aprotinin kullanılımı arasındaki intervalin uzamasına paralel bu oran düşmektedir.

Yüksek riskli kalp cerrahisi hastalarında aprotinin ile lizin analoglarının karşılaştırıldığı çalışma, aprotinin kullanılan hastalardaki yüksek mortalite oranı nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Aprotinin grubunda masif kanama oranı %9.5 iken tranexamic asid grubunda bu oran %12.1 ve aminokaproik asid grubunda %12.1 olarak bulunmuştur. Herhangi bir nedenle 30 günlük ölüm oranı aprotinin grubunda %6, tranexamic asid grubunda %3.9 ve aminokaproik asid grubunda %4'tür (9).

Aspirin:

Aspirin en sık kullanılan ve greft açık kalma oranları üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiş antiplatelet ajandır. İlk defa ya da reoperatif koroner bypass geçiren hastalarda aspirin kanama miktarını arttırmaktadır (10,11). Aspirin trombositlerdeki siklooksijenazı irrevesibil olarak inhibe eder. Bu nedenle teorik olarak aspirin tedavisi, cerrahi girişimden bir hafta önce kesilmelidir. Bununla birlikte bu hastalarda aspirinin kesilmesi hastaları iskemik olaylara daha eyilimli ve duyarlı kılmaktadır. Bu da sonuçta fazla olmayan bir kanama riski karşısında artmış iskemik olaylarla karşılaşma riskini doğurmaktadır.

Yapılan çalışmalar aspirin kullanımının postoperatif kanamayı arttırmasına rağmen bu her zaman artmış allojenik kan kullanılımı ile birlikte gitmemektedir (10,11,12,13). Aspirin kullanan hastalarda cerrahi olmayan kanamaya bağlı revizyon oranları aspirin kullanmayanlara göre daha yüksektir (14). 8641 hastalık bir çalışmada aspirini kesilen hastalarda mortalite kesilmeyenlere göre daha yüksek olarak bulunmuştur (15). Bu nedenle aspirinin koroner bypass cerrahisi öncesinde kesilmesi önerilmemektedir.

Desmopressinin kan transfüzyonu üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir. Bununla beraber aspirin kullanan hastalarda desmopressin fayda sağlayabilir (16). Aspirin kullanan hastalarda perioperatif desmopressin kullanıldığında kan

ve kan ürünleri kullanımda azalma saptanmıştır.

Cell saver kullanımı:

Cell saver kullanımı, kardiyovasküler cerrahide allojenik kan kullanımını önemli oranda azaltmaktadır. Heparinizasyon sırasında cell saver kullanmak operasyon sahasındaki tüm kanamanın hastaya geri döndürülmesini sağlamaktadır. Hasta total heparinize olduğu için operasyon bölgesinden aspire edilen kan, kardiyopulmoner bypass devresine dönmekte debrisleri filtre edildikten sonra hastaya retransfüze edilmektedir. Pompadan çıkılıp kardiyopulmoner bypasa son verildiğinde bypass devresindeki tüm kan, hastaya geri verilip heparin protamin ile nötralize edilir.

Total heparinizasyon yapılıp kardiyopulmoner bypasa girilmeden önce ya da bypass sonrası protamin ile nötralizasyon sonrasında cell saver cihazı kullanılarak sahada akan kan kurtarılabilir. Bunun yanında erken postoperatif devrede göğüs drenlerinden sızan kan filtre edildikten sonra hastaya geri verilebilir. 2061 hastadan oluşan bir metaanalizde mediastenden sızan kanın hastaya retransfüzyonunun allojenik kan kullanımını belirgin olarak azalttığı kanıtlanmıştır (%95 CI 0.79-0.92). Sadece cell saver kullanımı da kan transfüzyon oranını düşürmüştür (%95 CI 0.77-0.93) (17).

ORTOPEDİK CERRAHİ:

Kan transfüzyonu gerektiren ortopedik müdahaleler daha çok primer ya da reoperatif artroplastilerdir. Rutin ortopedik cerrahi sonrasında allojenik kan transfüzyonu azaltan faktörler şunlardır:

Transfüzyon için daha düşük hemoglobin eşiğinin saptanması.

Perioperatif cell saver kullanımı.

Hipotansif tekniklerin ve lokal anestezinin kullanılması.

Kalp cerrahisi ve karaciğer cerrahisinde kullanımda olduğu gibi aprotininin ortopedik cerrahide de yan etkileri nedeni ile şüphe ile karşılanmaktadır. Bunlar anaflaktik komplikasyonlar ve antifibrinolitik özellikleri nedeni ile gelişebilecek trombotik olaylardır.

Transanemik asid:

Transanemik asid plasminojenin fibrine bağlanma noktasını bloke ederek fibrinolizi inhibe eder (18). İlk olarak jinekolojide menstruel kanamaları azaltmak amacı ile kullanılmıştır. Ortopedideki potansiyel kullanım alanı, lokal fibrinolitik aktiviteyi arttıran turnike kullanımı ile yapılan diz cerrahisidir (19,20). Transanemik asid bu olgularda 10-15 mg/kg dozda turnikenin kaldırılmasından hemen önce verilir. Transanemik asidin yarı ömrü iki saat olduğu için postopertif olarak ilave dozların verilmesinin teorik avantajları vardır (21). Diz cerrahisi geçiren hastalarda turnikenin kaldırılmasından önce transanemik asidin verildiği altı randomize kontrollü çalışmada kan kaybı ve kan transfüzyon gereksinimleri araştırılmıştır (22,23,24,25,26,27). Bu çalışmalarda kan kaybında %43-54 oranında azalma saptanırken hem transfüze edilen allojenik kan miktarında hem de transfüzyon yapılan hasta sayısında azalma saptanmıştır.

Transanemik asidteki temel sorun da aprotininde olduğu gibi trombotik komplikasyonlardır (24,28). Yapılan dar kapsamlı çalışmada hastalar derin venöz tromboz açısından dopler ile taranmış ve derin venöz tromboz sıklığında bir fark bulunamamıştır (23). Çalışmalar transanemik asid ile artmış derin venöz tromboz insidansını göstermemiş olmakla birlikte transanemik asidi ortopedik cerrahide geniş kapsamlı olarak güvenle kullanmadan önce daha geniş çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

Diz cerrahisinde ancak diğer kan koruma yöntemlerinin uygun olmadığı ve fazla miktarda kan kaybı beklenen olgularda transanemik asid kullanılabilir.

Desmopressin'in rutin ortopedik cerrahide kan kaybını azaltmak amacı ile kullanılması yönünde bir kanıt yoktur. Desmopressin von Willebrand gibi kanama defekti olan hastalarda uygulama alanı bulabilir.

Cell saver:

Yaradan drenlerle toplanan kanın yıkanmadan filtre edilerek hastaya transfüze edilmesi, büyük partikülleri elimine

eder fakat bakteriler üzerine bir etkisi yoktur (29,30). Yüksek volümlerde yapılan bu tür transfüzyonlardan sonra gelişen koagülopatilere ilişkin yayınlar vardır (31). Duncan 1500 cc'nin üzerindeki miktarların transfüze edilmemesi gerektiğini belirtmektedir (32). Enfeksiyona yol açmaması açısından toplanan kan, en geç altı saat içinde transfüze edilmelidir.

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU:

Karaciğer transplantasyonu aşırı kan kaybının eşlik ettiği bir cerrahi türüdür. Kolestatik ya da nonkolestatik karaciğer hastalığı nedeni ile ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan 164 olguda kan kaybını etkileyen faktörler ve rekombinant faktör VIIa'yı araştırmak amacı ile bir çalışma yapılmıştır. Child-Pugh klasifikasyonu, kan üre düzeyi, transplantasyonun yapıldığı yıl ve soğuk iskemi süresi multivaryant analizde transfüzyon gereksinimini belirleyen bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi karaciğer transplantasyon cerrahisinde, primer karaciğer hastalığının ağırlığına, verici karaciğerinin kalitesine, transplantasyon ekibinin deneyimine bağlıdır (33).

KAYNAKLAR

1- Chiavette J.A., Herst R., Freedman J, et al:A survey of red cell use in 45 hospitals in centarl Ontario, Canada. Transfusion 1996; 36:699-706.
2- Goodnough LT, Jonston MF, Toy PT:A variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. Transfusion Medicine Academic Award Group. JAMA 1991; 265:86-90.
3- Russell GN, Peterson S, Harper SJ, et al:Homologous blood usage and conservation tecshniques for cardiac surgery in The United Kingdom. BJM 1988; 297:1390-1391.
4- Rayston D, Bidstrup BP, Taylor KM, et al:Effect of aprotinin in need of blood transfusion after repeat open-heart surgery. Lancet 1987; 2:1289-1291.
5- Laupacis A, Ferguson D: Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood trasnfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Anesth Analg 1997; 85:1258-1267.
6- Cosgrove DM, Heric B, et al: apğrotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. Ann Thorac Surg 1992; 54:1031-1036.
7- Alderman EL, Levy JH, et al: Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results fron. The International Multicentre Aprotinin Graft Patency Experience(Image) trial. J Thorac Cardiovasc surg 1998; 116:716-730.
8- Dobkowski W: Risk benefit assessement for aprotinin in cardiac surgery patients. Drug safety 1998; 18:21-41.
9- Fergusson DA, Hebert PC, et al: A comparision of aprotinin and lysine analogues in high -risk cardiac surfery. N Engl J Med 2008; 358:2319-2331.
10- Taggart DP, siddiqui A, et al: Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blodd loss and transfusion requirements. Ann Thorac Surg 1990; 50:424-428.
11- Kallis P, Tooze JA, et al: Preoperative aspirin decreases platelet aggregation and increase postoperative blood loss- a prospective, randomised, placebo controlled double-blind clinical trial in 100 patients with choronic stable angina. Eur L Cardiothorac surg 1994; 8:404-409.
12- Reich DL, Patel GC, et al:Aspirin does not increase homologous blood requirements in elective coronary artery surgery. Anesth Analg 1994; 79:4-8.
13- Tuman KJ, McCarthy RJ, et al: Aspirin does not increase allojenik blood transfusion in reoperastive coronar y artery surgery. Anesth Analg 1996; 83:1178-1184.
14- Bashein G, Neesly ML, et al: Reoperative aspirin therapy reoperastion for bleeding after coronary artery bypass surgery. Arch Intern Med 1991; 151: 89-93.
15- Daceyb LJ, Munoz JJ, et al: Northern and transfusion in cementless knee arthroplaysty. J Arhroplasty 1992; 7:205-210.

16- Levi M, Cromheecke ME, et al: Pharmacologial strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgry: a meta analyses of clinicaly revelant endpoints. Lancet 1999; 354:1940-1947.
17- Huet C, Salmi LR, et al: A meta-analyses of effectiveness of red cell salvage to minimize perioperative allojenic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. Internaional satudy of Perioperative Transfusion (ISPOT) investigators. Anesth Analg 1999; 89:861-869.
18- Holaerts M, Lijnen Hr, et al: studies on the mechanism of antifibrinolytic action of tranexamic acid. Biochm Biophys Acta 1981; 673:75-85.
19- Kleneman L, Chakrabarti R, et al: Changes in haemostatic system after application of a tourniquet. Lancet 1977; 1:970-972.
20- Murphy WG, davies MJ, et al:The haemostatic response to surgery and trauma. Br L Anaesth 1993; 70:205-213.
21- Nilsson JM, Clinical pharmacology of aminocaproic acid and tranexamic acid. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol) 1980; 14:41-47.
22- Jansen AJ, Andreica S,et al: use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arhroplasty. Br j Anesth 1999; 83:596-601.
23- Zohar E, Fredman B, et al: A comperative study of the postoperative allojenic blood sparing affect of tranexamic acid versusu acute normovolemic haemodilution after total knee replacement. Anesth Analg 1999; 89:1382-1387.
24- Hippala ST, Strid LJ, et al: Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arhroplasty. Anesth Analg 1997; 84: 839-844.
25- Benoni G, Fredin H, et al: Fibrinolytic inhibition with tranxamic acid reducess blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. J Bone Joint Surg Br 1996; 78:434-440.
26- Hiippla S, Strid L, et al: Tranxamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. Br J Anesth 1995; 74:534-537.
27- Benoni G, Carlsson A, et al: Does tranxamic acid reduce blood loss in knee arhroplasty? Am j Knee Surg 1995; 8:88-92.
28- Howes JP, Sharma V, et al: Tranexamic acid reduces blood loss after knee arhroplasty. J Bone Joint Surg Br 1996; 78:995-996.
29- Gannon DM, Lombardi AV, et al: an evaluation of efficacy of postoperative blood salvage after total joint arhroplasty. A prospective randomised trial. J Arhroplasty 1991; 6.1089-1094.
30- Martin JW, Whiteside LA, et al: Postoperative blood retrieval.
31- Rakower SR, Worh MH, et al: Massive intraoperative autotransfusion of blood. Surg Gt-ynecol Obstet 1973; 137:633-636.
32- Duncan Se, Klebanoff G, et al: A clinical experience with intraoperative autotransfusion. Ann Surg 1974; 180:296-304.
33- Hendriks HGD, Van der Meer J, et al:Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requriments and the affects of autotrasnfusion of cell saver bloodin 164 consecutive patients. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2000;11:87-93.

KÖK HÜCRE: BİYOLOJİSİ VE KLİNİK KULLANIMI

Prof. Dr. Mahmut BAYIK

Leipzig'de 2001 yılında toplanan "doku kök hücreleri" çalışma grubu kök hücreyi tarif etmiştir. Bu tarife göre, bir dokuya ait kök hücre fonksiyonel olarak farklılaşmamış ve potansiyel olarak heterojen hücrelerdir. Bu hücreler:

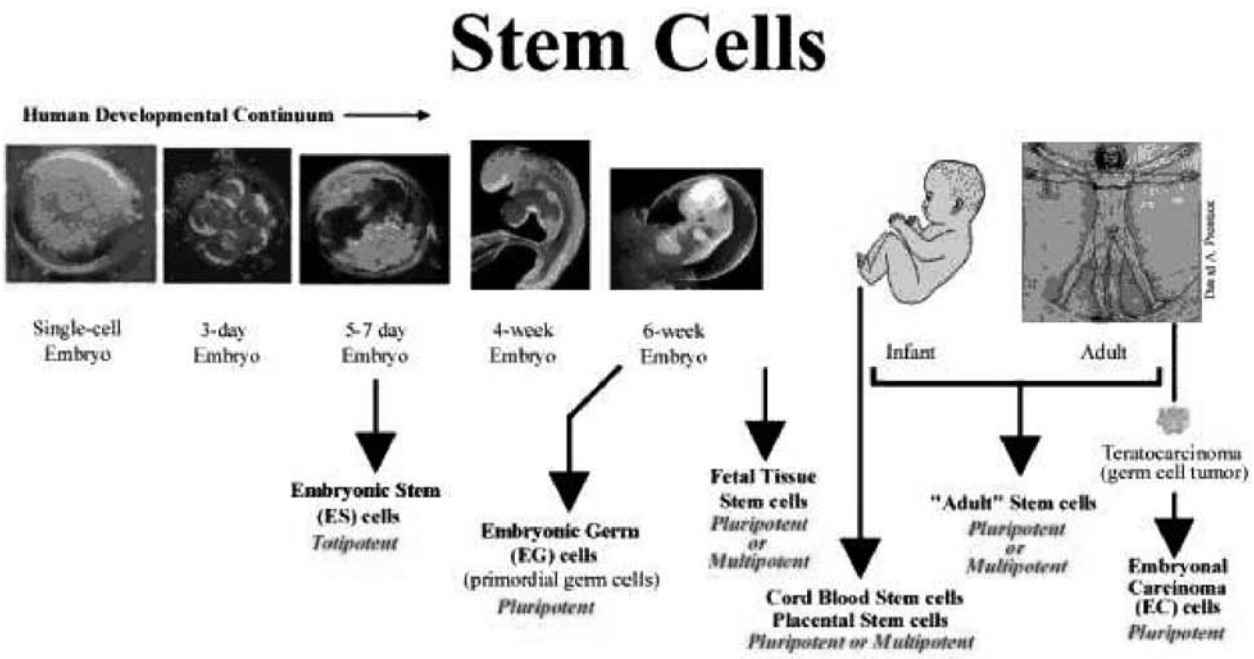
a. Uygun bir çevreye yerleşme,
b. Çoğalma,
c. Çok sayıda farklılaşmış yeni hücreler oluşturma,
d. Kendini yedekleme ve idame ettirme,
e. Bir hasar peşine yeni bir doku oluşturabilme

Yeteneğine sahiptirler. Kök hücreler bu özellikleri esnek ve geri dönüşümlü olarak kullanabilirler.

Şekil 1: Kök Hücre

Herhangi bir zamanda bu kriterleri tamamen taşıyan hücrelere gerçek kök hücreler, her ne kadar bu yetenekleri taşısa bile, belli bir zaman diliminde bu özelliklerin hepsini de göstermeyen hücreler potansiyel kök hücreler olarak adlandırılır. Kök hücreler çoğalma özelliklerini durdurup sessiz hale gelebilirler. Sessiz kök hücreler yeniden döngüye girip gerçek kök hücre haline dönebilirler (1).

Kök hücreler değişik yeteneklerdedirler. Totipotent kök hücreler tam ve fonksiyon gösteren bir canlıyı oluşturabilecek tüm hücre tiplerini oluşturabilirler (erken embryonel hücreler). Pluripotent kök hücreler pek çok doku tiplerini oluşturabilirler fakat fonksiyon gösteren bir canlı meydana getiremezler (embriyonel kök hücre dizinleri). Multipotent kök hücreler ise kısıtlı sayıda doku tipi oluşturabilirler (pek çok erişkin kök hücresi bu gruptandır) (2). Her ne kadar doku kök hücrelerinden o dokuya ait değişik hücreler yapılabilirse de (örneğin hematopoietik kök hücreden alyuvarlar, akyuvarlar, trombositlerin oluşması, nöral kök hücreden nöron, astrosit, oligodendrositlerin oluşması gibi) bu durum kök hücreden mutlaka pek çok hücre tipi oluşacak anlamına (pluripotent özellik) gelmemektedir. Örneğin kornea kök hücresinden sadece kornea hücreleri yapılır (1).

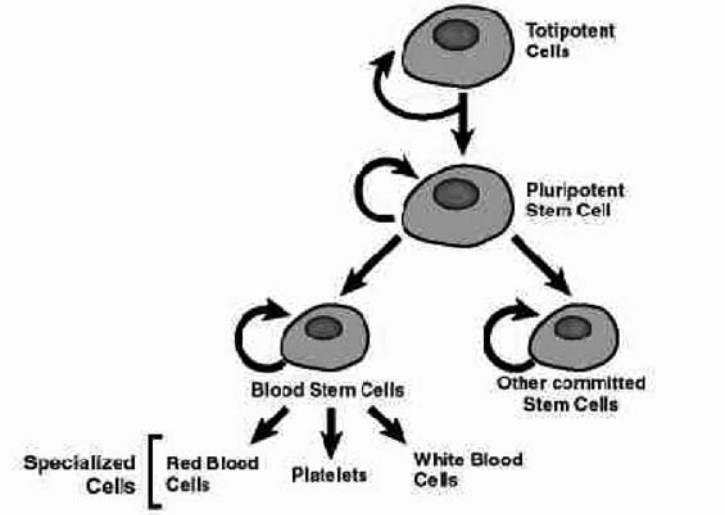


Şekil 2: Değişik yetenekteki kök hücreler

Yerleşme ve hasarlı dokuyu yeniden canlandırma kök hücrelerin iki önemli fonksiyonudur. Büyüme ortamı (çevresi), dokununun özelliklerine bağlı olarak farklı fonksiyonel ve yapıdadır. Kök hücreler büyüme ortamına göç eder ve oraya yerleşirler. Kök hücreler hasar görmüş bir alıcıya verildiğinde dokuyu fonksiyonel olarak yeniden canlandırabilirler. Kök hücrenin büyüme ortamına yerleşmeleri çok basamaklı bir olaydır (3). Örnek olarak Hematopoietik kök hücrelerin uygun büyüme ortamına yerleşmeleri kan dolaşımına verilen hücrelerin uygun büyüme ortamı olan kemik iliğine yerleşmeleri ile olur (5). Hematopoietik kök hücreler kemik iliğine geldiğinde öncelikle endotel hücrelerine yapışır. Bu yapışmada kök hücre üzerindeki LFA-1 ve VLA-4 yapışma molekülleri endotel üzerindeki ICAM ve VCAM yapışma moleküllerine bağlanır (LFA–1/ICAM ve VLA–4/VCAM–1) (3). Aynı anda endotel üzerinde sunulan SDF–1 gibi kemokinler aktive olmuş CD34+ kök hücre üzerinde çıkan ve kemokin reseptörü olan CXCR4 ile bağlanır ve yerleşme kök hücrenin transendotelyal migrasyonu ile devam eder (4). SCF (Stem Cell Factor) ve IL-6 da CD34+ hücrede CXCR4 sunulmasını sağlar.

Endotelden geçen kök hücre sessiz olarak kalacağı veya çoğalıp, farklılaşarak değişik kan hücrelerini oluşturacağı evine (mikroçevre) yerleşir. Bu özelleşmiş mikroçevrelerde kemik iliğine özgül hücreler (osteoblast, osteoklast…), stromal hücreler ve hücre dışı matriks bileşenleri ile hematopoietik kök hücre arasında bazı moleküller, faktörler ve sinyaller aracılığı ile yüksek düzeyde etkileşimler vardır. Bu özelleşmiş mikroçevreler **"Niş (Niche)"** olarak adlandırılır. Hematopoietik kök hücreler kemik iliğinde iki ayrı türde fakat birbiri ile bağlantılı niş'te yerleşir. Bu nişlerden birisi **endosteal niş** (osteoblastik niş), diğeri ise vasküler niş (endotelyal niş) tir. Endosteal niş'teki hücreler daha çok G_O fazında sessiz bekleyen, kendini yenileme potansiyelinde erken kök hücrelerken vasküler nişteki kök hücreler daha olgun, prolifere olabilen ve farklılaşmaya yatkın kök hücrelerdir (6).

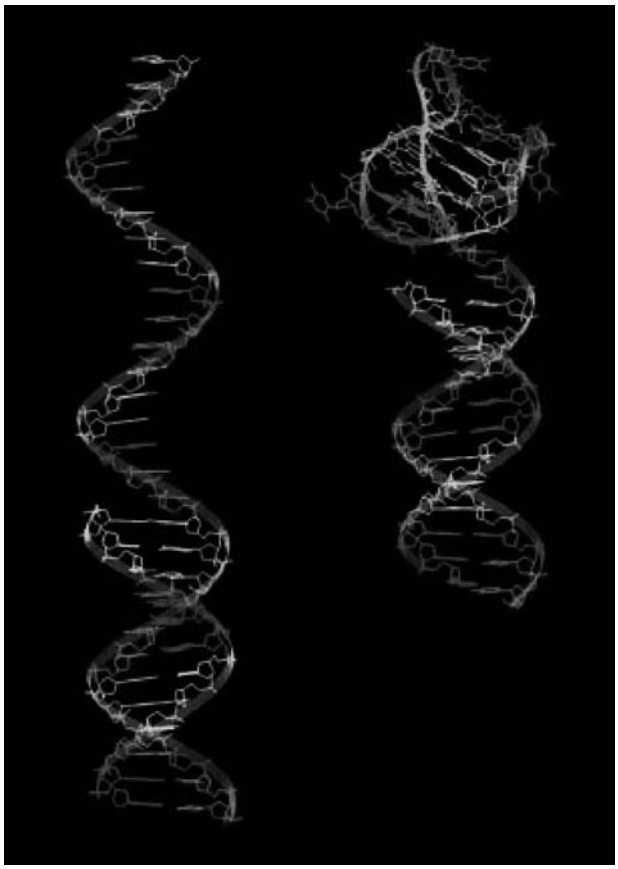
Kendini yedekleme ve çoğalma kök hücrelerin ana fonksiyonlarındandır. Bu özellikleri onları olgun, farklılaşmış hücrelerden ayırır. Kök hücreler kendilerini yedekledikten sonra çoğalmaktadırlar. Kök hücrenin kendini yedeklemesi asimetrik hücre bölünmesiyle sağlanır. Böylece bir kök hücre bölünürken hücrelerden birisi farklılaşmaya ve çoğalmaya başlarken diğeri kök hücre havuzunu sabit tutmak için yedeklenmiş hücre olarak kalır. Bu asimetrik bölünmede de mikroçevre ile etkileşim önemli rol oynamaktadır (8).



Şekil 3: Kök hücre her kademede kendini yedekledikten sonra çoğalır.

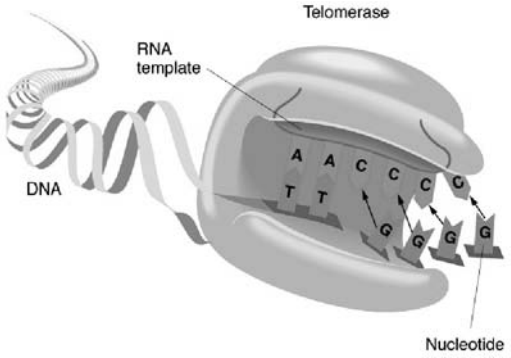
Ancak kök hücreler bile sonsuz sayıda çoğalamazlar. Kendini yedekleme ve çoğalma kapasitesi embriyonel kök hücrelerde erişkin (doku) kök hücrelerine göre daha iyidir. Bu özellik telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi ile ilgilidir.

Telomerler DNA dizileri ve beraberindeki protein yapılardan oluşmuş temel genetik yapılardır. Telomer kromozomun ucunda katlanır ve kromozomu füzyon ve genetik dengesizliklere karşı korur. Hücre çoğalması, çevresel faktörler ve reaktif oksijen yapıları gibi normal metabolizmanın yan ürünleri telomeri oluşturan DNA'da hasara yol açar.



Şekil 4: Telomer, DNA'nın ucunda quadruplex formunda kendi üzerine katlanmış telomer.

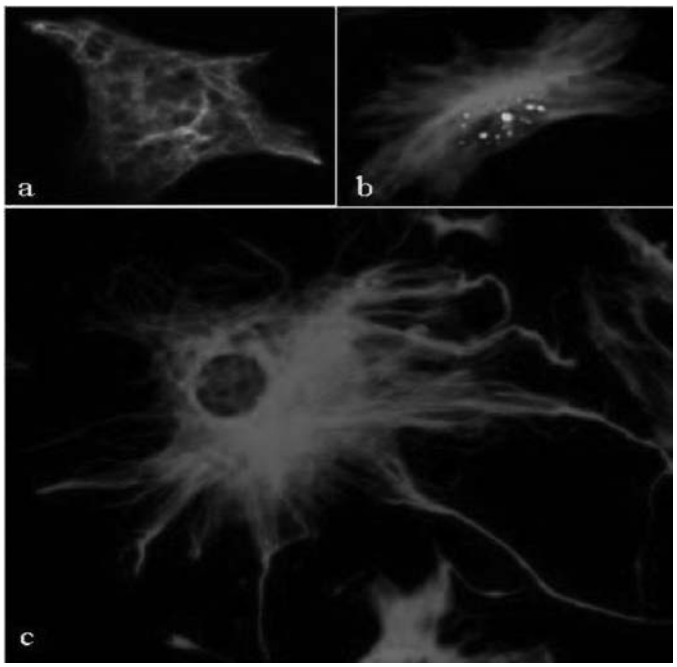
Telomerler oksidatif hasarlanmaya duyarlıdırlar. Telomer DNA'sındaki oksidatif hasarlanmanın tamir edilememesi telomer kaybına yol açar. Bir revers transkriptaz enzimi olan telomeraz telomerleri uzatır (9).



Şekil 5: Şematik olarak telomerazın telomeri uzatması.

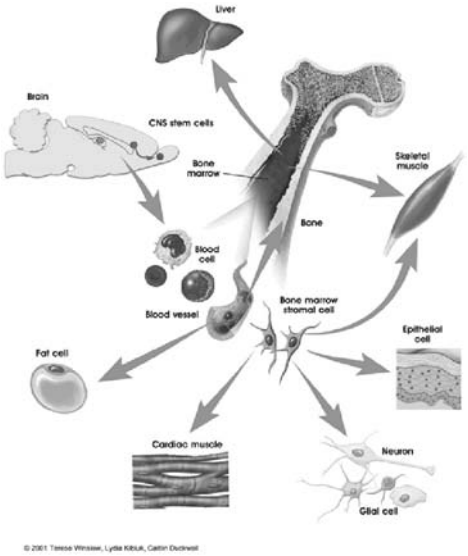
Telomeraz aktivitesi erişkin kök hücrelerle karşılaştırıldığında embryonel kök hücrelerde (EKH) daha yüksektir. EKH'ler yüksek telomeraz aktivitelerini korurlar ve uzun süre çoğalma yetenekleri gösterirler. Kültür ortamlarında sınırsız çoğalabilirler. Hatta 300 defadan fazla çoğalmadan sonra veya 1 seneden fazla pasaj yapılmasından sonra bile telomeraz aktiviteleri yüksek bulunmuştur (7).

Değişik dokularda o dokulara ait hücrelere farklılaşıp çoğalan erişkin kök hücreler (EKH) vardır. Örneğin insan nöral kök hücreleri (NKH) fenotipik olarak $CD133^{+}$ $CD24^{-}$ hücrelerdir ve nöron, astrosit ve oligodendrositleri oluştururlar (10).



Şekil 6: Nöral kök hücreden kaynaklanan astrosit, oligodendrosit ve nöron.

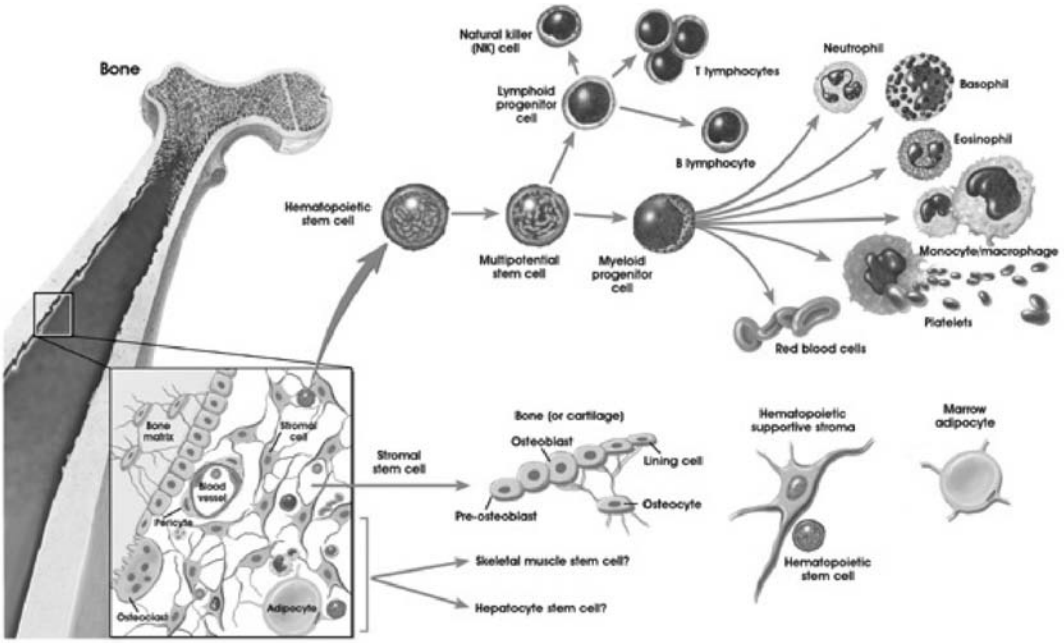
Gastrointestinal sistem kök hücreleri ise barsaktaki absorptif, sekretuvar ve endokrin hücreleri oluştururlar. Mezankimal kök hücreler (MKH) somatik mezoderm'den oluşmuştur ve kemik iliğinin stroma hücreleri gibi çeşitli mezankimal dokuların tamiri işini yaparlar. MKH'ler in vitro ve in vivo olarak yağ, kıkırdak, kemik, kas ve kalp kası hücreleri gibi mezankimal orijinli hücrelere dönüşürler (11,12).



Şekil 7: Mezankimal kök hücreden kaynaklanan hücreler.

Başka bir örnek de endotel öncü hücreleri (EÖH)dir. Kemik iliğinden kaynak alan $CD34^+$ endotel öncü hücreleri hem kemik iliği hem de periferik kandan elde edilebilirler. EÖH'ler kemik iliğinden mobilize olurlar ve iskemi yapılmış hayvan dokularında yerleşerek yeni damar oluşumunu gerçekleştirirler (13).

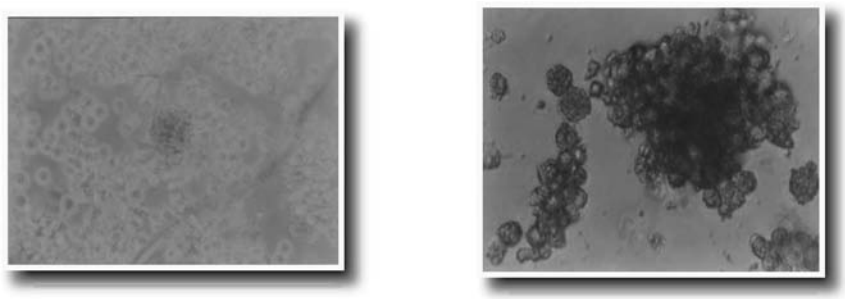
Hematopoietik Kök Hücre (HKH) ise tüm kan hücrelerini ve immün sistemin hücrelerini oluşturan kök hücredir. İnsanda HKH'ler $CD45^+$ $CD34^+$ DR^- lineage (yönlenme)$^-$ $CD38^-$ hücrelerdir. $CD34^+$ DR^- pluripotent kök hücreler $CD34^+$ DR^+ lineage$^-$ HKH ve DR^- stromal öncül hücreler oluşturan karışık bir farklılaşma gösterirler. Her ne kadar DR^+ hücreler DR^- hücreler göre daha çok farklılaşmış HKH sayılırlarsa da bu DR^+ hücreler hala bütün kan hücrelerini oluşturabilmektedirler. Bu nedenle gerçek kök hücre sayılırlar. Stroma hücreleri kemik iliği (Kİ) nin mikro çevresini oluştururlar. Stroma hücreleri ve hematopoietik hücreler aynı bir öncül hücreden oluşurlar. Bunun hemanjioblast olabileceği hipotezi vardır. Stroma hücreleri aktivasyon, çoğalma ve farklılaşmaya yön verecek gerekli büyüme faktörlerini oluştururlar (7).



Şekil 8: Hematopoietik kök hücreden kaynaklanan kan hücreleri. Çerçeve içindeki resimde hematopoietik mikroçevre görülüyor.

Dolaşımdaki kök hücreler Kİ'nin mikroçevresi ile temasa geçerek buraya yerleşirler. Bu yerleşme endotel ve HKH üzerindeki pek çok yapışma molekülü ile sağlanır. Kİ'ne yerleşen kök hücreler sessiz bir döneme girerler. Bu dönemde fibroblast morfolojisindedirler. Fibroblasta benzeyen bu hücreler CD34 antijeni taşımazlar. Sessiz dönemdeki bazı kök hücreler farklılaşma sinyallerine cevap verip çoğalır ve farklılaşırlar. Bu siklus transplantasyonla verilen kök hücrelerden oluşmuş olgun hücrelerin kanda değişik zamanlarda ortaya çıkmasına sebep olur (hematopoezin dalgalanmalı özelliği). Sessiz faz ayrıca HKH havuzunun yaşam boyu tükenmeden durmasını da sağlar (7).

HKH'ler in vitro kültür sistemlerinde koloniler oluşturabilirler. Kök Hücre Faktörü (KHF) nün İnterlökin 1 (IL–1), IL–3, veya IL–6 ile kombinasyonu HKH lerin önemli bir kısmının eritroid ve myeloid yönde çoğalmasına yol açar. KHF kemik iliğinde stroma hücrelerinden salınır ve hematopoietik kök hücre (HKH) üzerindeki c-kit antijenine bağlanır. KHF hematopoietik kök hücreleri sessiz fazdan çoğalma fazına geçirmek için gereklidir. Kültür ortamına eritropoietin, G-CSF, GM-CSF, veya M-CSF eklenmesi HKH'leri myeloid öncü hücrelere dönüştürürler. İn vitro olarak kullanılan en etkili kombinasyonlardan birisi $CD34^+$ hücreleri altı büyüme faktörü (IL–1, IL–3, IL–6, G-CSF, GM-CSF ve KHF) ile muamele etmektir (7).



Şekil 9: İn vitro ortamda kültür yapılmış hematopoietik kök hücre; solda eritroid, sağda granulosit makrofaj koloniler görülüyor.

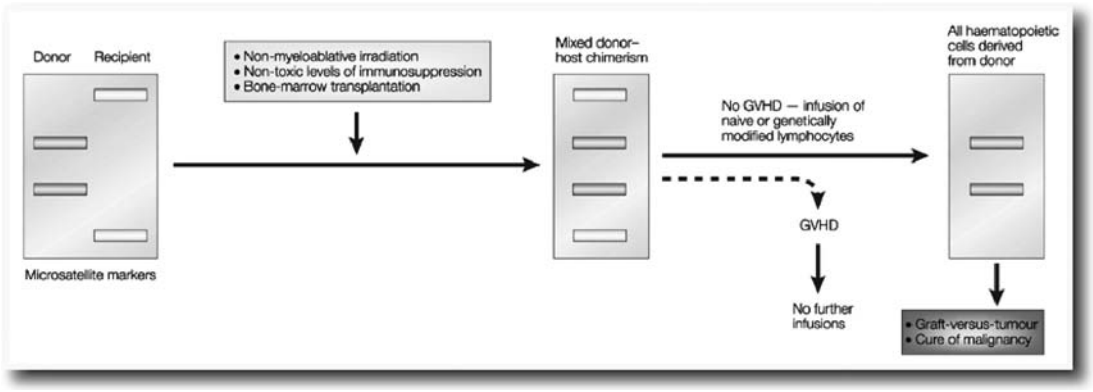
HKH'ler myeloablasyon yapılmış canlılarda hematopoezi yeniden canlandırabilirler. İnsan HKH'leri letal dozda ışınlanmış kombine immün yetmezlikli (SCID) farelerde kemik iliğini yeniden canlandırabilirler. Bu yeniden yapılanmış kemik iliğini oluşturan hücreler SCID fareyi yeniden canlandıran hücreler (SCID Repopulating Cells) (SRC) olarak adlandırılırlar. İn vitro kültürlerde bu hücreler long-term culture-initiating cells olarak adlandırılırlar.

HKH'nin iyi bilinen kaynakları kemik iliği (Kİ), periferik kan, göbek kordonu ve fetal karaciğerdir. Kemik iliği, HKH lerin esas bulunduğu yerdir. Diğer hücreler arasında bu hücreler $CD34^+$ hücrelerdir. HKH ler periferik kanda az miktarda bulunabilirler. Kemoterapi ve/veya büyüme faktörleri ile yapılan mobilizasyon rejimleri sonrasında periferik kandaki miktarları artar. Daha sonra aferez makineleri yardımı ile bu hücreler toplanabilir. Göbek kordonu HKH'nin bir diğer kaynağıdır (7,14). Bir göbek kordonundan yaklaşık 200 ml kan toplanabilir. Bu da 4×10^6 kadar myeloid öncül hücre içerir. Bilindiği gibi fetal hayatta esas kan yapılan yer karaciğerdir. Bazı çok özel durumlarda fetal hayatın 2-7. ayları arasında alınan fetal karaciğerden elde edilen kök hücreler transplantasyonda kullanılabilir (7).

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN) hematopoietik sistemin pek çok doğumsal veya kazanılmış ağır hastalıklarında kullanılan bir tedavi biçimidir (7, 15). HKH hastanın kendisinden toplanıp, ağır myeloablatif tedavinin peşine hematopoezi yeniden sağlamak üzere hastaya geri verilebilir. Buna otolog HKHN denir. Veya HKH başka bir sağlıklı insandan toplanır ve bir hastanın kemik iliğini yeniden canlandırmada kullanılabilir. Buna da allogeneik HKHN denir. Allogeneik HKHN donörleri HLA uyumlu kardeş, diğer aile üyeleri veya gönüllü aile dışı bireyler olabilir. Bugün dünyada gönüllü aile dışı bireylerin oluşturduğu bankalarda kayıtlı 7,5 milyon'un üzerinde kayıtlı donör vardır. Son 10 yılda HKHN için kullanılan HKH kaynağı kemik iliğinden (%19) periferik kana (%81) kaymıştır. Göbek kordonu kanı kullanımı da giderek artmaktadır (7).

Aile dışı bireylerden yapılan HKHN de giderek artmaktadır. Buna rağmen nakil için uygun donör bulamayan pek çok insan vardır. Teknik gelişmeler aile üyelerinden haploidentik (bir kromozomu benzer) HKHN'ni mümkün hale ge-

tirmiştir. Fakat bu tür tedavi pek çok T hücre ayıklama işlemi ve hastanın immünosüpressif tedaviler almasını gerektirir. HKHN çok toksik bir tedavidir. Myeloablatif hazırlama rejimlerinin toksik etkisi bu tedavi biçimini sadece genç hastalarda uygulanabilir hale getirmiştir. Bugün bu işlemi azaltılmış yoğunlukta hazırlama (non-myeloablatif) tedavi rejimleri yapmak mümkündür. Bu işlem erken toksisiteyi azaltır ve işlemin eskiden bilinen yaş limitlerinin üzerindeki hastalarda veya beraberinde bir organ toksisitesi bulunan hastalarda yapılabilmesine olanak verir. Bu tür HKHN'de azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi, donör hematopoietik kök hücrelerinin hastanın kendi hematopoietik kök hücreleri ile beraber kemik iliğinde yerleşmesine olanak tanır (donör-host mixed kimerizmi). Bu da hazırlama rejiminin toksisitesinin azalmasını sağlar ve hastanın nötropenik bir dönemden geçmemesine sebep olur.



Şekil 10: Düşük yoğunlukta hazırlama rejimi ile donör ve hastaya ait hücreler kemik iliğinde birlikte bulunur. Gerekirse donörden tekrarlanacak kök hücre infüzyonları ile hastada tümüyle donör kaynaklı hematopoez sağlanır.

Günümüzde otolog HKHN esas olarak lenfomalar ve solid tümörlerde kullanılırken allogeneik HKHN esas olarak lösemiler ve non-malign kalıtsal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu gruplarda aile dışı bireylerden yapılan HKHN'leri yaklaşık %30 kadardır (7).

Kök Hücre Plastisitesi

Doku'ya özgü bir kök hücrenin özel mikroçevre ortamlarında başka bir dokuya ait fonksiyon gören hücreleri oluşturabilme yeteneğine kök hücre plastisitesi denir. Bu tarifte iki önemli nokta vardır. Dokuya özgü bir kök hücre başka bir dokunun fonksiyon gösteren hücrelerini oluşturabilmektedir. Başka dokuya ait hücrelerin yeni dokuya yerleşebilmesi doku hasarı gibi özel mikroçevre değişikliklerini gerektirmektedir. Nakledilen erişkin kök hücreleri yeni yerleştiği yerde fonksiyonel olmalıdır (7).

Başlangıçta bir dokuya özgü kök hücrenin başka bir dokuya ait hücreleri oluşturmasındaki mekanizma transdiferansiyasyon olarak adlandırılırken bu terim artık kullanılmamaktadır. Çünkü bir transdiferansiyasyon olayı biyolojik olarak ispatlanmamıştır. Bunun yerine günümüzde **dönüşüm** kelimesini kullanmaktayız (16). Bu konuda en çok çalışma Hematopoetik Kök Hücre (HKH) ile yapılmıştır. Hayvan çalışmalarında HKH lerin beyin hücreleri, kas hücreleri, kalp kası hücreleri, hepatositler, epitel hücrelerine dönüşebildikleri gösterilmiştir (17-22). İnsan çalışmalarıyla da belli ölçüde HKH plastisitesi olduğu gösterilmiştir (23).

Her ne kadar HKH ler normal şartlarda bile değişik dokularda non-hematopoietik hücrelere farklılaşabilmekte ise de eğer bir doku hasarı ve inflamasyon varsa bu çok daha belirgin olmaktadır. Örneğin Orlic ve arkadaşları HKH lerin deneysel olarak enfarktüs yapılmış bir farenin kalp kası içine enjekte edildiğinde fonksiyonel kalp kası hücrelerine farklılaştığını göstermişlerdir (21).

Kök hücrenin plastisitesi için, başka bir dokuya dönüşebilme **gücü** ve **heterojenitesi** (mültipotent olması) çok önemlidir. Kök hücreler sadece kendilerine benzer hücre toplulukları yaratan (klonal olarak çoğalan) hücreler değildir. Bu hücreler uygun ortamlar ve salgılar (büyüme faktörleri vb.) varlığında değişik klonal topluluklar oluşturabilmektedirler. Örneğin fare hematopoietik kök hücre topluluğundan yedi büyüme faktörü ile uyarılarak yapılan kültürlerde 14 değ-

şik koloni türü elde edilmiştir. Bu nedenle artık kök hücre klonundan değil, kök hücre topluluğundan bahsedilmektedir (16). Plastisite için kök hücrenin dönüşeceği dokuya ait hücrelerle füzyonu ve böylece onun karakteristik özelliklerini kazandığı savı tamamen doğru değildir. Şüphesiz bu dönüşüm içinde füzyon olayları da olmakla beraber bu olay plastisitenin tek mekanizması değil, belki de ufak bir parçası, belki de hiç de şart olmayan bir kısmıdır (16).

Hematopoetik kök hücrenin (HKH) non-hematopoietik bir dokuya doğru dönüşümü pek çok faktöre de bağlıdır. Bu dönüşüm; yeni dokuda oluşan hasara (cinsi, genişliği, sayısı, zamanı), kimerizm durumuna (HKH'lerin sayısı, zamanlaması veya bunların sitokinlerle mobilizasyonu), HKH'nin veriliş şekline (direkt olarak organa, intravenöz veya intraarteryel), verilen HKH sayısına (zamanlama, tek bir infüzyon mu? Yoksa mültiol infüzyonlar mı?), Kemik iliğinden alınan kök hücrenin tipine (kemik iliği olduğu gibi verilebilir veya HKH, Mezankimal Kök Hücre veya diğer aksesuar veya inhibitör –stromal– hücreler verilebilir), HKH'nin fonksiyonel durumuna (hücre siklusunun neresinde olduğu gibi), beraberinde verilecek sitokinlere (hücreler üzerine mi verilecek yoksa host'a mı verilecek) bağlıdır (16).

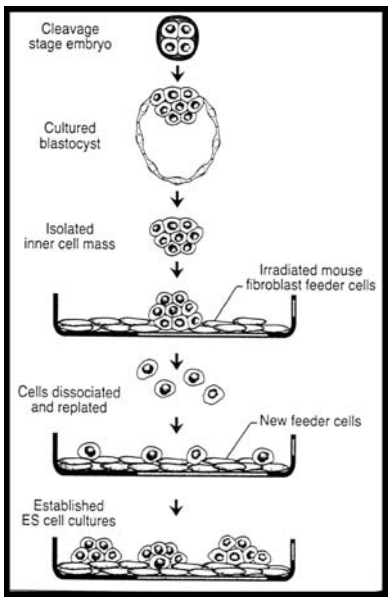
Embryonel Kök Hücre[7]

Embryonel kök hücreler blastosit dönemi erken memeli embriyolarından elde edilirler. Embryonel kök hücreler vücuttaki herhangi bir tam farklılaşmış hücreyi oluşturma yeteneğindedirler. Farklılaşmamış embryonel kök hücreler her üç germ tabakasından da kaynak alabilen hücreleri oluşturabilirler.

Şekil 12: Üç germ tabakası olan endoderm, ektoderm ve mezoderm'den kaynaklanan dokular.

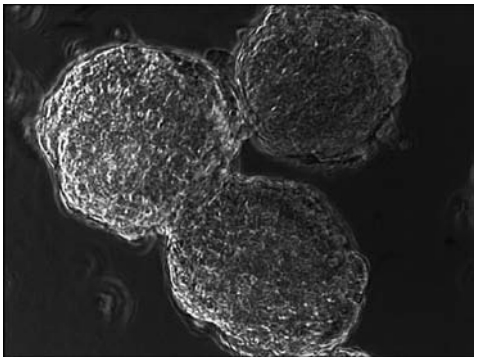
Herhangi bir şekilde oynanmamış blastosit dönemi embriyoda iç hücre kitlesi kısa sürede primitif ektodermi oluşturur.

İç hücre kitlesinden elde edilen embriyonel kök hücreler kültür ortamına ekilirlerse embriyonel kök hücre dizinleri elde edilebilir. Bu işlem embriyonel kök hücrelerin farklılaşmadan çoğalmalarını sağlayacak özel bir kültür ortamında gerçekleşir.



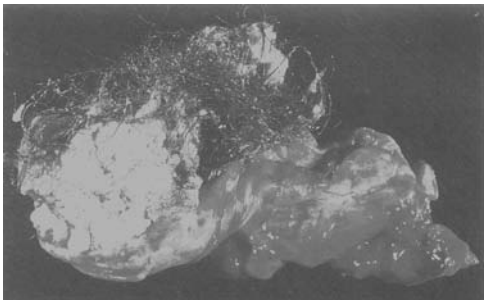
Şekil 13: Blastositin iç hücre kitlesi özel besi ortamlarında kültür yapılarak embriyonel kök hücre dizinleri elde edilir.

Besleyici tabakadan ayrılıp bir süspansiyon kültür ortamına alındığında embryonel kök hücreler farklılaşmış ve farklılaşmamış hücrelerden oluşan çok hücreli agregatlar halinde çoğalırlar. Bu agregatlara embriyoid body denir. İn vitro olarak farklılaşma tamamen disorganizedir ve aynı kültür ortamında bile bir embriyoid body'den diğerine farklılıklar gösterir.



Şekil 14: Embryoid body

Embriyonel hücrelerin kapasitesi in vivo deneylerle gösterilebilir. İnsan embriyonel kök hücrelerinin immün yetmezlikli farelere enjeksiyonu bazı benign teratomaların oluşumuna yol açar. Bu teratomaların içinde üç germ tabakasını da ilgilendiren ileri derecede gelişmiş doku tipleri vardır.



Şekil 15: Teratoma

Teratomaları oluşturan heterojen karışık dokuların içinden hücre ve dokuları ayırmak veya istenen doku türünü elde edebilmek için veya farklılaşmayı istenen yöne kanalize edebilmek için in vivo çalışmalar sürmektedir.

Embriyonel kök hücreler üç kaynaktan elde edilir.

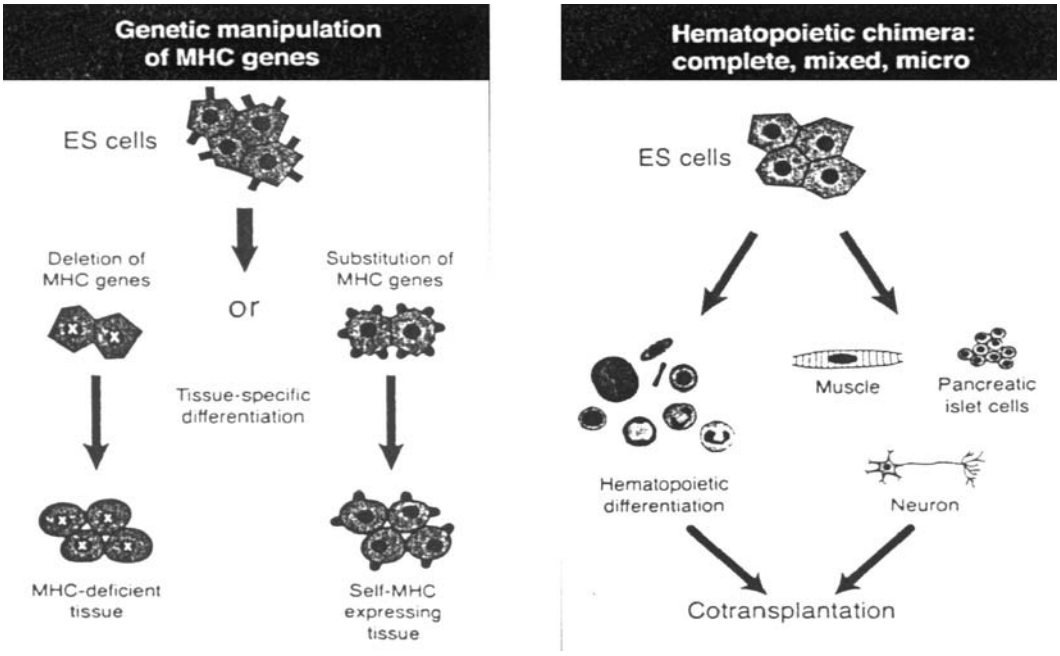
- Düşük yapılmış fetüsten (Kadavra kök hücreleri),
- İn vitro fertilizasyon çalışmaları sırasında kullanılmayıp artan embriyolardan (fazlalık embriyolar),
- Laboratuvarda sadece kök hücre elde etmek amacıyla yaratılan embriyolardan (araştırma embriyoları).

Embriyonel kök hücreler her üç germ tabakadan da kaynaklanan somatik hücreleri oluşturabilirler. Hayvan deneylerinde transplantasyondan sonra hasarlı dokulara yerleşen embriyonel kök hücreden oluşan öncül ve farklılaşmış hücrelerin dokuya özel fonksiyonları yerine getirebildikleri gösterilmiştir. Bu şekilde embriyonel kök hücrelerden nöronlar, kardiyomyositler, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, hematopoetik hücreler, osteojenik hücreler, epidermis, hepatositler, insülin yapan hücreler elde edilmiştir (24).

Embriyonel kök hücreler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Fakat bazı problemlerin çözülmesi gerekmektedir. Bunlar:

- Embriyonel kök hücreler kültürde çeşitli hücre tiplerine farklılaşırlar. Embryonel kök hücrelerin yönlenmiş farklılaşması ve istenen hücrelerin saf olarak elde edilebilmesi için metotlar geliştirilmelidir.
- Transplantasyondan sonra embriyonel kök hücreden kaynaklanan somatik hücrelerin dokuya uyumu ve dokuya özel fonksiyonları yapabildiği gösterilmelidir.
- Embriyonel kök hücreden kaynaklanan somatik donör hücrelerinin tümör yapmadığı gösterilmelidir. Her ne kadar embriyonel kök hücrelerden tümörler genellikle benign olsa bile biz tümör değil fonksiyon gösteren doku istemekteyiz.
- Sonuncu fakat önemsiz sayılmayacak bir diğer problem de embryonel kök hücreden oluşan donör hücreleri ile transplantasyonun yapıldığı canlının arasındaki immünolojik uyumsuzluktur.

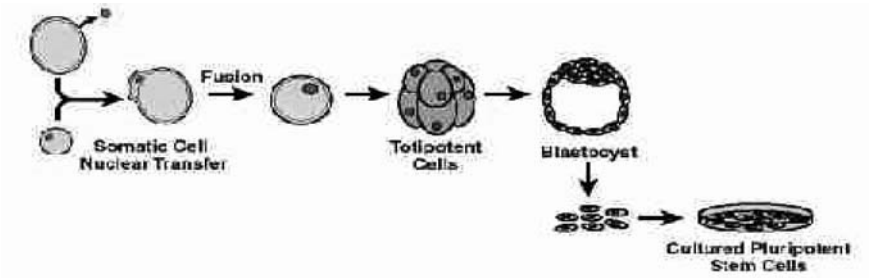
İmmünolojik uyumsuzluğu yenebilmeni çeşitli yolları vardır. Bunlardan birisi MHC klas I ve II genlerini çıkarmaktır. Böylece MHC geni taşımayan embryonel kök hücreden MHC taşımayan dokular üretilebilecektir. Bir diğer yol ise istenen MHC genlerini embryonel kök hücrenin içine sokmaktır. Böylece kişiye özgü MHC taşıyan dokular elde edilecektir. Üçüncü bir yol ise embryonel kök hücreden elde edilen hematopoietik hücreleri transplante edilmek istenen doku ile birlikte transplante etmektir. Buna hematopoietic kimerizm denir. Bu sayede oluşan immünolojik tolerans sorunu çözecektir.



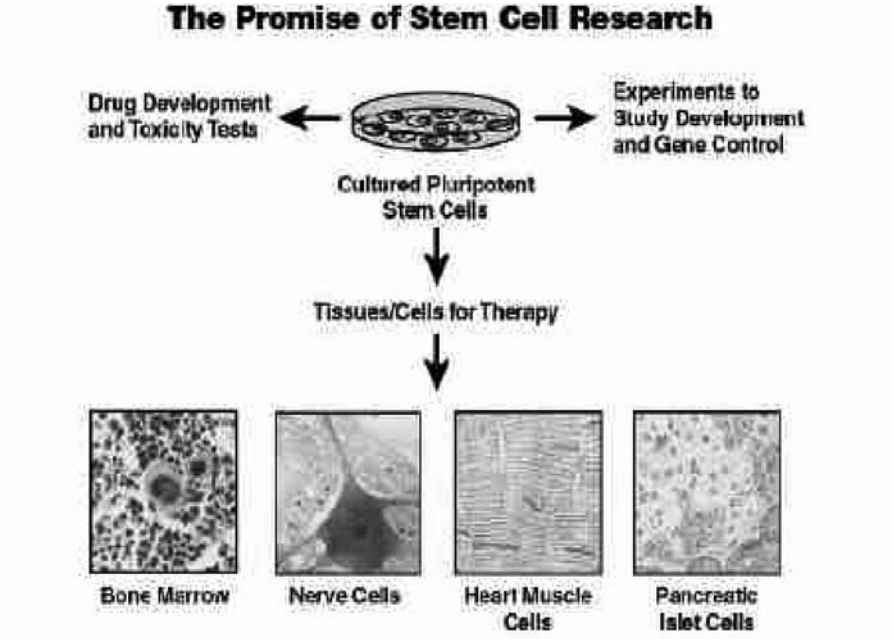
Şekil 16: İmmünolojik uyumsuzluğu kırabilmenin yolları.

Klonlama

İmmünolojik uyumsuzluk problemini çözecek son gelişme nükleer transfer teknolojisindeki ilerlemelerdir. Bu teknoloji ile ovum'dan çekirdeği çıkarmak ve çekirdeği çıkarılmış ovum'u hastanın sağlıklı bir somatik hücresi ile füzyon yaptırmak mümkündür. Bu embryonel kök hücreler immünolojik olarak uyumludur. Böyle bir hücre (mitokondriyal DNA hariç) hasta ile aynı genetik materyali taşır (mitokondriyal DNA ovum'un sahibi ile aynıdır). Füzyondan sonra diploid kromozom taşıyan ovum bir embriyo oluşturmak üzere bölünmeye başlar. Klonlanmış blastositin iç hücre kitlesinden elde edilen embryonel kök hücreler tedavide istenen hücre veya dokuları elde etmek üzere kültür yapılabilir.



Şekil: 17 Nükleer transfer teknolojisi ile klonlanmış blastositten embriyonel kök hücrelerin kültürü.



Şekil 18: Klon embriyonel kök hücreden tedavide kullanılmak üzere kültür ortamında çeşitli dokuların elde edilmesi.

Fakat bir takım etik problemler de vardır.

- Değişik ülkelerden pek çok gruplar embriyonel kök hücrelerin deneysel amaçlarla kullanılmasına karşıdır.
- Bazı gruplar embriyonel kök hücrelerle yapılan her türlü deneye tamamen karşı iken bazıları deney amaçlı üretilen embriyonel kök hücrelerle yapılan deneyleri ahlaki olarak tolere edebilmektedir.
- Bazı insanlar insan embriyosunun yaşayan bir canlı olarak her türlü hakka sahip olduğuna ve deney amacıyla kullanılamayacağına inanmaktadır.
- Pek çok gruplar insanın klonlanmasına karşıdırlar. Az bir grup insan tedavi amacıyla yapılan klonlamayı tolere etmektedirler.
- Bu insanların tartıştığı esas nokta somatik kök hücrelerin embryonel kök hücre ile aynı amaçlar için kullanılabileceğidir.

Her ne kadar nükleer transfer teknolojisi pek çok alanda çok başarılı olsa da bazı özel durumlarda hala başarısız

kalmaktadır.

Sonuç olarak kök hücre plastisitesinin tedavide kullanılmasının bazı teknik, biyolojik ve etik problemleri içeren uzun bir yol olduğunu söyleyebilirim. Bu problemlerin çözülmesinin 5-10 yıl daha zaman alacağı tahmin edilmektedir.

Kök Hücrelerin Klinik Amaçla Kullanılması

Nefropati, kalp yetmezliği, nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıklar toplumda sık görülür ve ölümcül seyreder. Çağımızın gelişmiş ilaç tedavileri ve organ nakillerine rağmen bu hastalıklarda mortalite ve morbidite hala çok yüksektir. Öte yandan organ nakilleri için yeterli (ve yasaya uygun) organ bulmanın olanaksızlığı da ortadadır. Bu durum kronik hastalıkların tedavisinde kök hücre tedavilerinin önemini artırmaktadır. Bu amaçla embriyonel kök hücreler ve/veya erişkin (somatik) kök hücre toplulukları kullanılmaktadır (25). Erişkin kök hücrelerin içinde klinik amaçla en çok HKH kullanılmaktadır (26).

Kardiyovasküler Hastalıklarda Kök Hücre Uygulamaları (26,27)

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2006 yılında yakın gelecekte miyokard onarımı için akut miyokard infarktüsü, kronik miyokard iskemisi ve kardiyomiyopati hastalıklarını hedef hastalıklar olarak belirlemiştir. TÜBA bünyesindeki kök hücre çalışma grubu bu hastalıklardan başka kritik bacak iskemileri, biyolojik kardiyak pace-maker (sinoatriyal, atriyoventriküler düğümler) fonksiyonları, kalp kapak hastalıklarının da kök hücre tedavileri için hedefler olabileceğini bildirmiştir (27). Ayrıca Kemik iliği kaynaklı kardiyak miyositlerin kalp nakillerinden sonra kronik kardiyak graft reddini önlemede faydalı olabileceğini göstermiştir (26). Kardiyovasküler hastalıklarda kök hücre tedavisinin etkinliği ilk kez Orlic ve arkadaşlarının çalışmasıyla gösterilmiştir (21). Genellikle otolog HKH nin az sayıda olguda da iskelet kası miyoblastlarının kullanıldığı (ki bu grup hastalarda tedavi sonrası aritmi daha çok görülmektedir) çalışmalarda kardiyologlar kök hücreyi G-CSF, GM-CSF veya SCF ile mobilize ederek veya koroner arter kataterizasyonla intrakoroner olarak uygularken kardiyovasküler cerrahlar operasyon sırasında miyokard dokusu içine direkt olarak uygulamışlardır. Bu tedavilere yanıt oranları farklıdır. Bazı hastalarda çok iyi yanıtlar vardır. Yanıtın daha az olduğu olgular ileri yaşta, diyabet, hipertansiyon hastaları, sigara içen hastalardır. HKH ler ayrıca iskemik damar hastalığına bağlı hasarların tedavisinde de başarı ile kullanılmıştır (28). Kardiyak hastalıklarda kök hücre tedavisinin potansiyel komplikasyonları da vardır. Bunlar arasında Hücre embolizasyonuna bağlı akut miyokard infarktüsü, elektrofizyolojik uyumsuzluk nedeniyle ciddi aritmiler, kontrol edilemeyen diferansiyasyon ve tümörogenesis, kardiyak skar dokusunda artış, kardiyak fonksiyonların bozulması sayılabilir (27).

Karaciğer, pankreas ve diğer gastrointestinal organ hastalıklarının kök hücre ile tedavisi (29)

Bugünkü bilgilerle karaciğerde yaygın fibrozisin olduğu ve karaciğerin üç boyutlu yapısının bozulduğu kronik karaciğer yetmezliğinde kök hücre tedavisinin yeri yoktur. Altın standart karaciğer naklidir. Kronik karaciğer yetmezliğine gidiş sürecinde de Kemik iliği kaynaklı mezankimal KH tedavisinin fibrozisi artırarak durumu kötüleştirme riski vardır. Kök hücreler geniş hepatektomi sonrası kalan karaciğer dokusunda yeterli hipertrofinin olmadığı durumlarda kullanılmış ve 13 olgu ile sınırlı kalsa da karaciğer rejenerasyonunun arttığı ve hızlandığı gözlenmiştir (30). Akut karaciğer yetmezliklerinde de allogeneik veya otolog hepatosit nakli denenmiştir. Spontan iyileşme potansiyeli de olan bu hastalıklarda tedavinin etkisini anlamak mümkün olmamıştır. Metabolik karaciğer hastalıklarının tedavisinde mevcut enzim eksikliklerinin gen tedavisi ile düzeltildiği otolog hepatositler kullanılmışsa da takip amacıyla incelenen örneklerde gen ekspresyonları gösterilememiştir (29).

Tip 1 diyabetin tedavisinde kök hücreler iki yöntemle kullanılabilir. Bunlardan birincisi pankreas veya pankreas dışı (hepatosit, kemik iliği gibi) kaynaklı kök hücrelerden beta hücreleri veya beta hücresi benzeri hücreler elde edilmesidir. İkincisi ise uygun şekilde çoğaltılan hücrelere insülin üretimi yaptıracak şekilde gen nakli yapılmasıdır. Her iki yöntem de henüz yeterince olgunlaştırılamamıştır (29).

Allojenik kemik iliği nakillerinden sonra hastalarda intestinal düzeyde donör kaynaklı intestinal hücrelere ve intestinal myofibroblastlara rastlanmıştır. Bu durum HKH nin intestinal epitelyumin rejenerasyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir (26).

Kemik iliği hücrelerinin santral sinir sistemi hastalıklarında kullanımı

İnsan fetal hematopetik kök hücreleri ($CD34^+$, $CD133^+$, $CD3^-$) uygun büyüme faktörleri eşliğinde kültür ortamında nöral progenitör hücrelere dönüşmektedir. Hayvan deneyleri ile de HKH lerin ve mezenkimal kök hücrelerin hayvanlarda nöral dokuları oluşturduğu gösterilmiştir. Deneysel olarak spinal kord hasarı yaratılmış farelerde allojenik kemik iliği hücrelerinin direkt olarak lezyon bölgesine verilmesi veya intravenöz uygulanması durumlarında nöronal aksonların remyelinizasyonu gösterilmiştir. Başka bir deneyde paraplejik sıçanlara mezankimal kök hücreler (MKH) verilmesiyle klinik olarak düzelme görülmüş fakat MKH'lerin nöral hücrelere dönüştüğü gözlenememiştir (26).

İnsan embryonik mezansefalonundan elde edilen dopaminerjik hücrelerin implante edildikleri Parkinson hastalarının beyinlerinde ölmeden kaldıkları ve dopamin yetersizliğini gidererek klinik düzelme yaptıkları gösterilmiştir (31). Bu tedavilerin problemi immünolojik rejeksiyondur. Öte yandan gerek fetus dokusuna ulaşma zorluğu ve fetus mezansefalonundan elde edilen hücrelerin dopamin üretme durumlarının farklılığı, gerekse implante edilen hücrelerin yaşam sürelerinin çok uzun olmaması nedeniyle tedavide kök hücrelerin kullanılması gündeme gelmiştir. Bu amaçla embryonel kök hücreler (EKH), nöral kök hücreler (NKH) veya mezankimal kök hücreler (MKH) kullanılır. Bu kök hücrelerden santral sinir sisteminin üç değişik hücresi, nöronlar, astrositler ve oligodendrositler elde edilir. Parkinson hastalığı modeli hayvanlarda yapılan deneylerde kök hücre nakli ile hastalıkta iyileşmeler sağlanmışsa da özellikle EKH kullanılan deneylerde sıçanların %44'ünde tümör oluşmuştur.

Hayvanlarda travmatik beyin hasarları ve iskemik beyin hasarlarının tedavisinde kök hücreler kullanılmıştır. Özellikle HKH lerin hasarlı bölgede neovaskülarizasyon yaptıkları, nöronları korudukları gösterilmiştir. Ancak bu hücrelerden oluşan nöronları fonksiyon olarak gerçek nöronların bütün özelliklerini gösteremedikleri anlaşılmıştır.

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalarında da HKH lerin intratekel enjeksiyonu yoluyla yapılan tedavide bir yan etki görülmemekle beraber istenen etki de sağlanmamıştır (26).

Mezankimal kök hücrelerin (MKH) klinik kullanımı (32)

MKH'lerin tedavide kulanılmasının pek çok avantajları vardır. Bunlar:

1. Hem konnektif doku hücrelerine (kas, yağ, kemik, kıkırdak, stromal hücreler, tendon, ligament), hem de diğer doku hücrelerine (nöron, hepatik, pankreatik hücreler) farklılaşma yeteneklerinin fazla olması,
2. Hasarlı hücre ile füzyon yeteneğinin olması,
3. Büyüme faktörleri, sitokin, kemokinler gibi biyoaktif maddeler salgılayarak hasarlı hücre/doku tamirine katkı sağlaması,
4. Migrasyon özellikleri sayesinde hasarlı dokuya ulaşabilmeleri,
5. İmmünosüpressif/non-immünojenik özellikte olmaları nedeniyle kullanımı için HLA doku uyumuna gerek olmaması,
6. Anjiogenik, antiapoptotik, anti-inflamatuar özellikleri ile doku onarımına katkıda bulunmaları,
7. Gen transferi kolaylığı ve dayanıklı olmaları nedeniyle gen tedavisi için uygun olmaları,
8. Enzimler salgılayabilmeleri nedeniyle kalıtsal hastalıklardaki enzim defektlerinin yerine konulabilmesinde kullanılmasıdır.

Buna karşılık sayıları çok az olduğu için GMP kurallarına uygun laboratuarlarda uzun süreli kültürler yapılarak çoğaltılmaları gereklidir. EKH lerin kültür yapılması sırasında kullanılan (FCS başta olmak üzere) maddelerin klinik kullanıma uygunluğu da ayrı bir sorundur. MKH lerin uzun süre canlılığı ve fonksiyonunu korumada yetersizliği nedeniyle tekrarlayan enjeksiyonlar gerekebilmektedir.

MKH ler klinik amaçla şu durumlarda kullanılmaktadır:

1. Allojenik HKHN den sonra gelişen ve steroid ve diğer immünosüpressif tedavilere refrakter ve mortalitesi çok yüksek ileri evre GVHH nın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır.
2. Otolog ve allogeneik HKHN de yeni gelişen hematopoezi destekleyerek özellikle nötrofil ve trombosit engraftmentını hızlandırmaktadır.
3. Haploidantik HKHN den 4 saat önce uygulanması durumunda engraftment sorununun aşıldığı ve olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

4. Rejeneratif potansiyelleri nedeniyle HKHN hastalarının hazırlık rejiminde aldıkları tedaviye bağlı organ hasarlarının tedavisinde de yeri vardır. Ayrıca hasarlı dokuların tamiri ile ilgili her alanda potansiyel olarak kullanımı mümkündür.
5. İmmünosupressif ve immünomodulatuar etkileri nedeniyle otoimmün hastalıkların tedavisinde özellikle multiple skleroz (MS), amyotrofik lateral skleroz (ALS) da tek başına veya HKHN ile beraber deneysel olarak kullanımına başlanmış, Crohn hastalığında ise faz III çalışmalar başlamıştır.
6. Pediatride özellikle kalıtsal hastalıkların tedavisinde gen tedavisinin uygulanabileceği zemin yaratmaktadırlar. Enzim eksikliğine bağlı kalıtsal hastalıklarda enzim salgılayan hücreler olarak tedavide kulanılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Loeffler M, Roeder I. Tissue stem cells definition, plasticity, heterogeneity, self-organization and models-a conceptinal approach. Cells Tissues Organs 2002; 171:8–26.
2. Smith McCall A, Revel M. The use of embryonic stem cells in therapeutic research: Report of the International Bioethics Committee (IBC) on the ethical aspects of human embryonic stem cell research. Paris, 6 April 2001
3. Peled A, Kollet O, Ponomaryov T et al. The chemokine SDF–1 activates the integrins LFA–1, VLA–4, and VLA–5 on immature human $CD34^+$ cells: role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NOD/SCID mice Blood 2000; 95:3289–3296.
4. Peled A, Grabovsky V, Habler L et al. The chemokine SDF–1 stimulates integrin-mediated arrest of $CD34^+$ cells on vascular endothelium under shear flow. J Clin Invest 1999; 104:1199–1211.
5. Chute John P. Stem cell homing. Current opinion in Hematology 2006; 13:399–406.
6. Çamurdanoğlu BZ, Kansu, E. Erişkin ve Hematopoetik kök hücreler. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 41–51.
7. Bayık M. Stem Cell as a Source of Life (Plenary Lecture). VIII European Congress of ISBT July 5–9, 2003. Blood Banking & Transfusion Medicine 1(1); Supplement 1 S9–17.
8. Can A. Kök hücre tanımları. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 15–22.
9. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells 2001; 19:193–204.
10. Verfaillie CM. Adult stem cell plasticity: dream or reality? Hematology 2002, ASH Education Program Book, Philadelphia, Pennsylvania December 6–10, 2002. p381–391.
11. Hughes S. Cardiac stem cells. Journal of Pathology 2002;197:468–478
12. Çetinkaya DU. Mezenkimal kök hücreler. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 53–62.
13. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997;275:964–967
14. Beksaç M. Kök hücre kaynağı olarak kordon kanı. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 29–39.
15. Arat M. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN). Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 69–75.
16. Quesenberry PJ, Abedi M, Aliotta J, Colvin G, Demers D, Dooner M, Greer D, Hebert H, Menon MK, Pimentel J, Paggioli D. Stem cell plasticity: an overview. Blood cells, Molecules, and Diseases 2004;32:1–4.
17. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI et al. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. Science 2000; 290:1775–1779.
18. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by single bone marrow-derived stem cell. Cell 2001; 105:369–377.
19. Mezey E, Chandross KJ, Harta G et al. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in

vivo from bone marrow. Science 2000; 290:1779–1782.
20. Ferrari G, Cusella-DeAngelis G, Coletta M et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. Science 1998; 279:1528–1530.
21. Orlic D, Kojstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410:701–705.
22. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. Science 1999; 284:1168–1170.
23. Körbling M, Katz RL, Khanna A et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral blood stem cells. N Engl J Med 2002; 346:738–746.
24. Gerecht-Nir S. The promise of human embryonic stem cells. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2004;18 (6):843–852.
25. Garry DJ, Masino AM, Meeson AP, Martin CM. Stem cell biology and therapeutic applications. Current Opinion Nephrology Hypertension 2003; 12:447–457.
26. Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. Stem Cells 2004;22:487–500.
27. Akar AR. Kardiyovasküler hastalıklarda kök hücre uygulamaları. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 77–85.
28. Durdu S, Akar AR, Arat M, Sancak T, Eren NT, Özyurda U. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangitis obliterans. Journal of Vascular Surgery 2006;44(4):732–739.
29. Özden İ. Karaciğer, pankreas ve diğer gastrointestinal organ hastalıklarının kök hücreler ile tedavisi. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 105–108.
30. Fürst G, Schulte am Esch J, Poll LW et al. Portal vein embolization and autologous CD 133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: Initial experience. Radiology 2007;243:171–179.
31. Şahin G, Kırık D. Parkinson hastalığında hücre tedavisinin bilimsel temelleri ve güncel uygulamalar. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 87–92.
32. Çetinkaya DU. Mezankimal kök hücrelerin klinikte kullanımı. TÜBA raporlar kitabı. 2009; Sayfa 99–103.

KÖK HÜCRE, HÜCRESEL TEDAVİ - REJENERATİF TIP

Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK

Uzun yıllar süren çalışmaların sonucunda pluripotent hematopoietik kök hücre (HKH) grubu saptanmıştır. Uzun süreli kemik iliği kültürleri de, HKH'lerin daha önce oluşturulmuş bir stromal tabakada kültüre edilebileceğini, bu nedenle kök hücrelerin çoğalmasının destekleyici stroma ile ilintili olduğunu göstermiştir. Bunu izleyen çalışmalar kök hücrenin yerleşme "homing" özelliğine yönelmiştir. Tüm bu çalışmalar, nadir ve az sayıdaki ancak esas kök hücre özelliklerini taşıyan hücreleri tanımlamaktır.

Genom projeleri devrinde, kök hücrenin genetik yapısı da tanımlanmıştır. Yenilenme genlerinin HKH'lerde çok yüksek oranda eksprese olduğu ve kompetisyon da bozulursa malign çoğalmalara neden olabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda, HoxB4, HoxA9, Bmi-1, FGF-1, Notch, Wnt gibi bazı proteinlerin kök hücre kaderini belirlediği gösterilmiştir, fazla eksprese edildiklerinde lösemiye yol açabileceği de saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar sonrası, hematopoietik kök hücrelerin nonhematopoietik dokulara değişebilme özelliği, plastisite ortaya konmuştur . İn vitro koşullarda erişkin kök hücrelerin hematopoetik kök hücre (HKH), mezenkimal kök hücre (MKH) ve nöral kök hücre (NKH) için ayrı ayrı çoğalması sağlanmıştır. MKH'ler adiposidler, kondrositler ve osteoblastlara farklılaşırken, fetal beyinden elde edilen NKH'ler nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklılaşıkları saptanmıştır. Ancak bu doku spesifik kök hücrelerde, HKH'lerin aksine, in vivo fonksiyonu ölçmek çok zordur; bunun tek dışında kalan doku karaciğer, MSS, testislerdir.

Kök Hücre

Bölünerek kendini yenileyerek sayılarını devamlı sabit tutan, kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş, görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan primitif nitelikte olan hücrelerdir (19).

Türleri :

a- Totipotent kök hücreler: Sınırsız farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme özelliğinde olan kök hücrelerdir. Bu hücreler embriyo, embriyo-sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo-dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleridir.

b- Pluripotent kök hücreler: Organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücrelerdir.

c- Unipotent kök hücreler: Çoklu yetili kök hücresi ve bu hücrelerin bölünmesi sonucu oluşan ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücrelerdir.

Kök hücre, hem kendini yenileme yeteneğine sahip, hem de özel hücre tiplerine dönüşebilir. Vücudun pek çok hücresi (kalp hücresi, deri hücresi v.b.) özel bir işlev için koşulandırılmıştır. Kök hücre özel bir hücreye dönüşmesi için uyarı alana kadar koşullanmamış olarak kalır. Çoğalabilme ve özelleşebilme özellikleri kök hücrelerin çok özel olmasını sağlar. İnsan ve hayvanlarda yürütülen çalışmalarda bir grup kök hücrenin vücuttaki herhangi bir hücre tipine değişim gösterebildiği belirlenmiştir. Bu kök hücrelere "pluripotent" hücre adı verilmiştir, çünkü bu hücrelerin bilinen 200 çeşit hücre tipinin tümüne değişme potansiyeli vardır. Bu özellikleri taşıyan hücrelerin kaynağı embriyo'lar ve fetal dokulardır. 1981'de, araştırmacılar laboratuvarda ilk kez fare embriyonik kök hücresini çoğaltmayı başardılar, ancak insan kök hücresiyle aynı sonucun sağlanması için 20 yıl gerekti. 1998'de ilk kez araştırıcılar erken insan embriyosundan pluripotent hücreyi izole etmişler ve kültürde çoğaltmayı başarmışlardır.

Erişkin tip Kök Hücre

Aynı zamanlarda, yeni bir hücre tipi daha tanımlandı: "erişkin tip kök hücre". Erişkin tip kök hücre, erişkinde diferansiye (özelleşmiş) bir dokuda (kan gibi) bulunan bir indiferansiye hücre grubudur. *Bu hücreler:*

a. Kaynaklandığı dokunun özelleşmiş hücre tiplerine dönüşebilir,

b. Vücutta kendini yenileyebilir,

c. Beyin gibi daha önce bu tip hücre içermediği düşünülen dokularda da saptanmıştır,

d. Kaynaklandığı dokunun hücreleri dışında başka dokuların hücrelerine de dönüşebilir, ör. Kemik iliği hücreleri kan ve immun hücrelere dönüşebildiği gibi, son zamanlarda ki bulgulara göre nöron benzeri dokulara da dönüşebilmektedir. Böylece erişkin tip kök hücre plastisitesi kavramı doğmuştur.

Erişkin tip kök hücre, genellikle bölünerek progenitor veya prekürsör hücreleri oluşturur, bunlar da diferansiye olarak veya gelişerek özel şekil ve görevli "olgun" hücrelere dönüşürler (Ör. Kas hücresi kasılması veya sinir hücresinin sinyal oluşturması). Erişkin tip kök hücre kaynağı, kemik iliği, kan, kornea ve retina, beyin, çizgili kas, diş pulpası, karaciğer, deri, gastrointestinal sistem mukozası ve pankreas olabilir. Yapılan çalışmalar genellikle hematopoetik doku kaynaklıdır; erişkin kök hücreler pek çok hastalıkta denenmiştir; bu aşamada tüm vücut hücrelerini oluşturabilecek bir kök hücre izole edilememiştir. Erişkin tip kök hücreler nadirdir ve tanınmaları, izole edilmeleri ve pürifikasyonları zordur. Transplantasyon için yeterli hücre sağlanması zordur ve erişkin tip kök hücreler kültürde sınırsız üremezler. Erişkin tip kök hücrelerin, son çalışmalarda, kemik iliği hücresinden nöron ve beyin hücrelerine dönüşebildiği gösterilmiştir, ancak "plastisite" tam olarak anlaşılamamıştır. Eldeki verilere göre, uygun ortamda, bazı erişkin tip kök hücreler "genetik olarak yeniden programlanabilir" ve başka dokuların özelliğini taşıyan hücreler üretebilir. Embriyo ve fetal doku kaynaklı kök hücreler klonal özelliktedir, ancak erişkin tip kök hücreler nadiren bu özelliği taşırlar. Diğer ilginç bir bulgu da, karma hücrelerin farklı dokular oluşturabilme özelliğidir (Ör. Yağ dokusu + kordon kanı hücrelerinden kan hücreleri, kemik hücreleri v.b. elde edilmiştir), ancak bu değişimde belki de yağ hücresindeki hematopoetik kök hücreler rol oynamaktadır .

Embriyonik / Pluripotent Kök Hücre

Embriyonik Kök Hücre, sonsuz üreme potansiyeline sahiptir; bu özellik erişkin kök hücrede yoktur. Pluripotent Kök Hücre, her üç germ tabakasından (mezoderm, endoderm ve ektoderm) hücreleri oluşturabilir. İnsanda pluripotent kök hücrenin tek kaynağı erken insan embriyoları ve gonadları oluşturacak fetal dokulardır. Embriyonik kök hücre "iç hücre grubu" denen hücre grubundan kaynaklanır; bu hücreler erken embriyo'nun (4 - 5 gün) blastosit denilen kısmıdır ve kültürde embriyonik kök hücreye dönüştürülebilir, ancak bu kültüre hücreler embriyo'nun normal gelişimindeki gibi hareket etmezler. Embriyonik germ hücre fetal dokudan, yani 5 - 10 haftalık fetusun gonadal alanındaki primordial germ hücrelerden elde edilir; gelişme ilerledikçe gonadal bölgeden testis ve over, primordial germ hücrelerden de yumurta ve sperm gelişir. Embriyonik kök hücreler ve embriyonik germ hücreler pluripotent'tir, ancak özellikleri farklıdır. Özetle embriyonik kök hücreler, totipotentdir, farklılaşma kendilerini yenileyebilme özelliğindedir, kültür ortamlarında farklılaşmadan 1-2 yıl üreyebilirler, telomeraz aktivitesi yüksektir, yüksek membran alkalen fosfataz aktivitesine sahiptirler, oct-4 transkripsiyonal faktörü ekspresyonu vardır ve hayvan deneylerinde teratom oluşturma özellikleri vardır.

Kök Hücre Biyolojisinde Niş

Kök hücrelerinin doku yenilenmesi, korunması ve onarımındaki rollerini düzenleyen özgün anatomik bölgelerdir. Niş, çoğunlukla ilişki kurduğu kök hücreleriyle yakın temas içindedir. Niş, kök hücrelerinin sayıca azalmasını engellerken aşırı proliferasyonunu da kontrol altında tutar. Kök hücrelerinin yaşamlarını farklılaşmadan sürdürmelerini sağlar. Tümör gelişiminde niş ile kök hücreler arasındaki etkileşimin bozukluğunu gösteren çalışmalar rapor edilmeye başlanmıştır. Nişin işlev bozukluğu çeşitli patolojik olayların kaynağı olabilir. Niş, doku homeostazında önemli unsurlardan biridir ve kök hücre ile yapılacak tedavilerde önemli hedef bölgelerinden birini oluşturabilir.

Kök Hücre Kullanım Alanları

Hematopoetik Kök Hücreler

Hematopietik kök hücre, kan ve kemik iliğinden izole edilebilen, kendini yenileyebilen, özelleşmiş hücrelere di-

feransiye olabilen, kemik iliğinden dolaşan kana geçen, programlı hücre ölümüne "apopitozis" girebilen bir hücredir. Kemik iliğinin 10-15.000 hücresinden 1'i kök hücredir. Kanda bu oran, 1/100.000'dir. Bu nedenle elde edilmesinde sitokinler (G-CSF) uyarıcı olarak kullanılmaktadır. Otolog, allojenik ve sinjenik KHT'lerde bu kök hücreler kullanılır. Periferik hücreler daha kolay elde edilir, daha hızlı engrafte olurlar, ancak son yıllarda kronik GvHH'a daha fazla neden olmaları çalışma alanlarında tartışmalara yol açmaktadır.

Göbek kordonu hücresi (GKK), 1980'lerin sonlarından beri kullanıma girmiştir. Fanconi aplastik anemili bir hastada ilk kez başarıyla kullanılmış ve kullanımı hızla artmıştır. Bu da allojenik GKK bankalarının kurulmasına yol açmıştır. GKK hücrelerinin, tüm germ tabakalarına ait hücreleri oluşturma yeteneği vardır. En çok kök hücre, erişkin kemik iliği ve dolaşımında mevcut olmakla birlikte genelde, erken gelişim dönemlerindeki dokulardan elde edilen HKH'ler, daha iyi çoğalmaları, yerleşmeleri ve immun sistem tarafından daha az rejekte edilmeleri nedeniyle transplantasyona daha uygundurlar. GKK hücrelerinde gestasyonla CD34+ hücre oranı düşmekle beraber, bu hücrelerin üzerindeki hücre-adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmaktadır. Erişkin kök hücresi ile GKK hücresi arasındaki en önemli fark kantitatiftir .

Hematopoetik kök hücrelerin kullanım alanları, yüksek doz KT'i takiben (maligniteler) hızlı hematopoetik toparlanma, KI'nin yeniden yapılandırılması (SAA, immün yetersizlikler), biyoterapi (immunoterapi, diğer kök hücrelere dönüşüm) olarak sıralanabilir . Diğer kök hücrelere dönüşümleri, ilk kez beyin, kas ve karaciğer hücreleri için gösterilmiştir.

Otoimmun Hastalıklar

Kök hücre kaynaklı tedaviler, otoimmun hastalıkların tedavisinde çok önemli açılımlar sunmaktadır. Buradaki en önemli sorun, özel hücre tiplerinin diferansiasyonunun nasıl sağlanacağı ve her tedavi yaklaşımı için hangi kök hücre tipinin kullanılacağıdır. Sitokinler ve inhibitörleri ile gen tedavisi halen gelişmektedir, ama gelecekte tedavi için yeni bir alan olacaktır .

Diabet (Diabetes Mellitus - Tip I)

Pankreasın insulin-yapıcı beta adacık hücrelerinin implantasyonu ile alınan başarılı sonuçlara rağmen, bazı riskler nedeniyle bu yaklaşım modelinin henüz insanlarda kullanımı yaygınlaşmamıştır. Embriyonik kök hücrelerinden beta-adacık hücrelerinin geliştirilmesiyle gerek miktar gerekse "immün tolerans" yönünden çok daha elverişli şartlar sağlanacaktır. Ancak henüz kontrollu bir uygulama yapılamamıştır. Erişkin tipi kök hücrelerin de insülin yapan hücrelere diferansiye olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, NOD farelerde hematopoietik KHT'nun diabeti önlediği, ancak hastalık oturunca adacık hücresi rejenerasyonuna katkıda bulunmadığı gösterilmiştir.

Sinir Sistemi

Günümüzde sinir sistemi hastalıklarının önemli bir kısmında tam şifa sağlayan tedavi yöntemleri geliştirilememiştir. Bunlar arasında Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve travmatik sinir kesileri gelmektedir. Nörolojik hastalıklarda harap olan yada kaybedilen hücre tipi farklı olmaktadır. Alzheimer hastalığında kolinerjik nöronlar, Parkinson hastalığında substansiya nigradaki dopaminerjik nöronlar, Amiyotrofik lateral sklerozisde ise santral ve periferal nöronlar, Huntington hastalığında medium spinal nöronlar, tahrip olur. Farklı patogenezler nedeniyle nörolojik hastalıklarda hastalığa göre hücre tedavisinin nasıl yapılacağının spesifikleştirilmesi gereklidir. Ör. Beyin yada spinal kord zedelenmesi olanlarda lezyon yerinde "neurite growth inhibitör molekül Nogo-A"'nın ekspresyonunun arttığı ve anti-Nogo A antikorları verilerek inhibisyonun kaldırılarak iyileşmenin sağlandığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir .

Nörolojide rejeneratif tıpta, embriyonik kök hücreleri, beyinden elde edilen nöral kök hücreleri, yetişkin kök hücreleri (Kemik iliğinden veya periferik kana G-CSF ile mobilize), yetişkin kök hücrelerinden elde edilen mezenşiyal kök hücreleri, fetal kök hücreleri kullanılmaktadır. İnsan embriyonik kök hücrelerinin nöronlara farklılaşabilmesi ve sinir kök hücrelerinin varlığının gösterilmesi nedeniyle belki sinir hücrelerini zedeleyen hastalıkların tedavisi mümkün ola-

bilecektir. Önceki yıllarda fetus beyin hücrelerinin nakli ile Parkinson hastalığının tedavisinde elde edilen başarılı sonuçlar belki embriyonik kök hücre teknolojisi yardımıyla gelişmeler göstermektedir. Embriyonik kök hücreler, gelişen embriyodan elde edilirler. Çoğalma potansiyelleri fazla olup teratom oluşumuna yol açma riskleri vardır. Embriyonik kök hücreleri pluripotent hatta totipotent olup, nörolojik hastalıkları iyileştirme potansiyeli yetişkin kök hücrelerinden daha fazladır. Amerikan Nöroloji Birliği; nörolojik hastalıklarda embriyonik kök hücre kullanımını ve tedavi edici klonlama için somatik hücre nukleus transferini bilimsel ve etik kurallar içinde yapılmak şartı ile desteklemektedir.

Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı, ilk hedef hastalıklardan olmuştur, ancak tek hücre tipini içermesine rağmen karmaşık bir yaklaşımı gerektirmektedir. Burada amaçlanan Dopamin yapan hücre transferidir. Dopaminerjik nöronların rejenere olmasının nondopaminerjik bulguları da düzelteceği kabul edilmektedir. Kök hücresinden dopamin salgılayan birçok hücre elde edilebilir. Her dopamin salgılayan hücre tedavide yararlı değildir ve bunların sadece belirli alt tiplerinin Parkinson hastalığı tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Embriyonel kök hücreler dopaminerjik nöron oluşturmada diğer kök hücrelere göre daha potent kabul edilmektedir. Embriyonal kök hücre naklindeki etik sorunlar nedeni ile klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır ve mezenşiyal kök hücre ve yetişkin stromal hücreleri gibi diğer nonnöral hücre çalışmaları da sürmektedir.

Spinal Kord Yaralanmaları

Spinal kord yaralanmaları, ABD'de 13-15.000/yıl iken, Türkiye'de 1.600-2.000/yıl sıklıktadır. Merkez sinir sisteminin rejenerasyon kapasitesinin olmaması kavramı bu gün hızla değişmektedir.

Ağır spinal kord yaralanmalarında çok farklı hücreler haraplanır; özellikle haraplanan nöronları zarar gören alanda yeniden çoğaltıp hedef dokularıyla doğru şekilde birleştirmek çok zordur. Ancak bu hastaların , kayıp fonksiyonlarını (kol-bacakta sınırlı hareket, mesane kontrolu, ağrıdan kurtulma) sınırlı olarak kazanmaları da büyük bir aşama ve başarı sayılmaktadır. Birçok yaralanmada, spinal kord aslında tam kesilmez, bazı sinyal taşıyan nöronlar kesintisizdir; ancak bu aksonlar mesaj taşıyamazlar, çünkü aksonları koruyan myelin kılıfı oluşturan oligodendrositler kaybolmuştur. Araştırıcılar bu myelin yapan hücreleri yerine koymaya yönlenmiş ve farede bunu başarmışlardır. Hayvan deneylerinde, kök hücrelerin zedelenmiş spinal korda transplante olup farklılaşacağı ve spinal kord zedelenmelerinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Nöral prekürsör hücreler akson tamiri yanı sıra motor sinir sisteminin rejenerasyonunu da sağlayabileği düşünülmektedir. GKK hücrelerinin de hematopoietik ve nöroglial progenitörleri in vitro olarak çoğaltabileceği gösterilmiştir.

Multipl Sklerozis

Multipl sklerozisde (MS) myelin ve myelin oluşturan oligodendrositlerin harabiyeti sonucu nörolojik fonksiyon kaybı ortaya çıkar ve akson kaybı ile demiyelinizasyon oluşur. MS da, tedavi stratejisi remyelinizasyon sağlamaya yöneliktir. İnsan beyninden elde edilen oligodentrosit progenitör hücrelerinin sınırlı miktarda çoğaldığı ve sayılarının az olduğu, türler arası önemli farklılıklar gösterdiği görülmüştür . İnsan fetal nöral kök hücreleri invitro oligodentrositlere farklılaştırılabildikleri gösterilmiştir. Etik sorun yanısıra rejeksiyonun fazla olması kullanım önerilerini kısıtlamaktadır. Aksonal oluşum hızının erişkin kök hücrelerinde fetal kök hücrelere göre daha fazla olması nedeniyle erişkin kök hücreleri öncelikle önerilmektedir.

MS, multifokal bir demiyelinize hastalık olduğundan tedavi stratejisinde lezyona hücre injeksiyonu pratik olarak zor olduğu için semptoma yönelik hedeflenmiş bölgelere hücre injeksiyonu düşünülmüştür. Klinik olarak sessiz plaklara hücre verilmesi remyelinizasyonu sağlayarak kronik harabiyeti önleyebilir. Hem erişkin, hem de embriyonal hücrelerle deneyler sürmektedir.

Huntington Koresi

Kalıtsal otozomal dominant geçen bir hastalıktır. Psikiyatrik ve nörolojik semptomlar başlangıçta mevcutken sonra-

sında kendini korea ve demans ile gösterir. İnsan fetal kök hücrelerinin hayan huntington koresi modellerinde anatomik ve davranışsal düzelme yaptığı gösterildi. Bu bulgular sonrası klinik olarak faz 1 çalışmalar başlamıştır.

Amiyotrofik Lateral Sklerozis

Klasik motor nöron hastalığı olup santral ve periferal motor nöronların kaybı ile karakterizedir. Bu hücreler, motor korteksden spinal korddaki sakral segmentlerdeki sinapslara uzanırlar ve en uzun aksonlara sahiptirler. Bu yüzden hücresel yerine koymanın nasıl etkili olacağı kavramı kolay anlaşılamaz. Ancak periferik ve intratekal kök hücre tedavileri klinik faz 1 çalışmaları başlamıştır ve bu tedavilerle aksonların uzaması beklenmektedir.

İnme (stroke)

İnme; nörolojik sakatlık ve ölümün en sık sebebidir. İskemiyi takiben olan iyileşmenin, nöronal plastisiteye yada nörogenezise ikincil olduğu düşünülmüştür. Hayvan deneylerinde kök hücreleri kullanılarak iyileşme elde edilmiştir. Hayvan modellerinde kemik iliğinden veya göbek kordonundan elde edilen kök hücrelerin bölgesel yada intravenöz verilmesi ile fonksiyonel iyileşme olduğu, periferik kök hücrelerin; kronik serebral iskemi yaratılan hastalarda intraserebral implante edildiğinde kök hücrelerin glial hücrelere farklılaştığı ve anjiogenezisin arttığı gösterilmiştir. Hayvanlarda orta serebral arterin tıkanması ile yaratılan iskemik modelde embiryonal kök hücrelerinden elde edilen nöral progenitör hücrelerin lateral striatuma implantasyonu ile implante edilen hücrelerin engrafte olduğu gösterilmiştir. Haraplanan hücrelerin yerine farklı kaynaklardan (embriyonik veya erişkin kök hücre, GKK hücresi ve genetik olarak değiştirilmiş hücre serileri) elde edilen sağlıklı hücreleri koyup fonksiyonu sağlamak en önemli hedef olmuştur.

Diğer taraftan Bang ve arkadaşları infarktlı hastalarda otolog mezenşiyal kök hücrenin intravenöz infüzyonunun kolay, emniyetli ve fonksiyonel iyileşme sağlayan bir tedavi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Orta serebral arter tıkanması oluşturularak serebral iskemi oluşturulan hayvan deneyinde ve subakut dönemde G-CSF ve SCF tedavisi verildiğinde önemli fonksiyonel iyileşme gözlenmiş dolayısıyla endojen kemik iliğinden mobilize olan kök hücrelerin ve beyindeki nöral kök hücrelerin etkisi ile ortaya çıktığını belirtilerek hematolojik büyüme faktörü kullanmanın inmeli hastalarda yeni bir tedavi stratejisi olabileceğini ileri sürülmüştür. İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise, akut inmeli hastalarda yapılan pilot çalışmada, inmenin 7. gününde 5 gün süre ile verilen G-CSF'in standart tedavi alan hastalara göre klinik skorlama ve MR daki metabolitik aktivite ölçümlerinde 6 aylık izlem süresinde önemli iyileşme yaptığı gösterilmiştir.

Kalp Hastalıkları

Akut veya kronik bir iskemik kalp hastalığı; geri dönüşümsüz olarak kalp hücre ölümüyle karakterizedir. Ülkemizde yapılan araştırmalara göre; yılda 140.000 kişi iskemik kalp hastalığı ve sonrasında gelişen kalp yetersizliğinden dolayı yaşamını yitirir. Koroner arter dallarının tıkanması sonucu kalp kasının zedelenmesi bölgesel kalp işlevlerinde önemli kayıplara yol açmaktadır. Son yıllarda, enfarktüs sırasında tıkanan damarın en erken dönemde açılması, yani reperfüzyonu; hastalarda çok önemli, olumlu iyileşmelere yol açmıştır. Stent uygulaması, balon anjiyoplasti ve cerrahi yöntemler bu konuda küçümsenmeyecek gelişmeler sağlamıştır, ancak halâ sorun tam çözülememiştir.

Temel amaç kalp kası hücre ölümünün hücre tedavisiyle engellenmesidir. Çeşitli donör hücrelerinin karaciğerde, böbrekte, beyinde, çeşitli organlarda o organın hücre tipine döndüğü, kalp dokusunda da kalp hücresine döndüğü bilinmektedir. Embriyonik kök hücrelerinin hasarlı bölgeye aktarılması ve kalp kası hücrelerine dönüşecek biçimde farklılaşmasıyla, kalbin yeniden normal işlevlerini yerine getirmesinin sağlanabilmesi düşünülmektedir. Kemik iliği kök hücrelerinde de kardiyomiyosite (kalp kası hücresine dönme) özellikleri mevcuttur. Kullanım alanları, kronik iskemik kalp hastalığı, akut miyokard infarktüsü, idiyopatik dilate kardiyomiyopati olarak tanımlanmaktadır. Hücreler hastaya doğrudan miyokarda enjeksiyon şeklinde, damar içi enjeksiyon olarak, miyoblast (çizgili kas hücreleri) transplantasyonu şeklinde ve sistemik olarak verilebilmektedir.

Miyokard infarktüsü (MI) sonrası kemik iliği hücrelerinin intrakoroner verilmesini araştıran BOOST (Bone marrow transfer to enhance STY-elevation infarct regeneration) randomize kontrollu klinik çalışmasında hücresel tedavi kolunda sonuçların daha iyi olduğu gösterişmiştir.

MAGIC çalışması'nda ise, MI sonrası, G-CSF uyarısı ile periferik kandan elde edilmiş kök hücrelerin intrakoroner (IK) infüzyonu uygulanmış; IK hücre infüzyonu yapılan grupta, egzersiz kapasitesinde, miyokard perfüzyonunda , LVEF'de anlamlı düzelme sağlandığı , sadece G-CSF uygulanan grupta ise stent içi restenoz olduğu gösterilmiştir.

Buerger's hastalığı, arteriosklerozis obliterans gibi damar hastalıklarında da kök hücre tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

Kemik Dokusu

İlk klinik çalışmalar osteogenesis imperfektalı çocuklardaki uygulamalardır. Daha sonra erişkin hematopoietik kök hücrelerin osteoblast prekürsörü olabileceği gösterildi.

Kıkırdak zedelenmesiyle ortaya çıkan osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarında embriyonik kök hücrelerinden elde edilecek "yeni" kıkırdak hücrelerinin bölgeye konulmasıyla; ameliyat veya travma sonucu zedelenen veya yok olan kemik dokusunun kök hücre aracılığıyla ikamesi, dolayısıyla bu hastalıkların başarıyla tedavileri beklentisi vardır. Ancak halen standart tedavi, otolog graftlardır. En önemli çalışma alanlarından birisi diş hekimliği, çene cerrahisi olmuştur.

Düz ve Çizgili Kas Dokusu

Bazı çalışmalarda, kemik iliği kaynaklı pluripotent kök hücrelerin bozulmuş kalp ve kas dokularına yerleşebildiğini göstermiştir, ancak yerleştikleri dokunun gen yapısının uyarıldığı konusunda veri azdır. KHT sonrası, kemik iliği kaynaklı pluripotent kemik iliği hücrelerinin hematopoetik sistemde yerleşip kas ve kalp kaslarının rejenerasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Hashimoto ve arkadaşlarının çalışmasında, myoblast kültürlerinden elde edilen bir hücre alt grubunun intramüsküler nakille kas bağcıklarını yapabileceği gösterilmiştir ancak farklı hastalık gruplarında (Duchenne musküler distrofi gibi) başarısı tartışmalıdır.

Patschan ve arkadaşları tarafından, kök hücreler ve endotelial progenitör hücreler, akut böbrek yetmezliğinde kullanılmıştır. Ricardo ve arkadaşları da erişkin kök hücreleri ile benzer bir deneme yapmışlardır.

Karaciğer Dokusu

Hematopoietik kök hücreden karaciğer dokusunun geliştiği gösterilmiştir. CD34+lin- kemik iliği kök hücrelerinin hepatosite dönüşebildiği gösterilmiştir.

Barsak Dokusu

Barsak dokusu geliştirmek amaçlı ilk çalışmalarda, direkt barsak dokusundan elde edilen hücreler kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, safra asidi malabsorbsiyonuna dayanan hayvan (sıçan) modelinde önce ince barsağın %25'i alınmıştır. Neonatal vericiden ileumdan kök hücre toplanmış ve jejunumda debride edilen bölgeye implante edilmiştir. 4 hafta sonra, işlevsel neomukoza gelişmiştir. Bu doku ileuma eklenmiş ve safra asidi atılım miktarı azalmıştır. Hücre-biyomateryal çalışmalarında, %36 engraftman elde edilmiştir. Aynı şekilde, kordon kanı ve kemik iliğinden elde edilen CD34+ kök hücrelerden de gastrointestinal epitel hücreleri elde edilmiştir .

Akciğer Dokusu

Akciğer dokusunda trakea, hava yolları ve alveollerde lokal kök hücreler differansiye olarak akciğer dokularını oluşturmaktadır. Bu farelerde çok sayıda çalışmayla da gösterilmiştir. Bugün çalışma safhasında olsa da, bazı hastalıklar kök hücre nakline adaydır. Bunlar arasında, kistik fibroz, asthma, idyopatik pulmoner fibroz, anfizem, ARDS ve pulmoner hipertansiyon sayılabilir .

Deri Dokusu ve Yara İyileşmesi

Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin, kollajen birikimine ve yara iyileşmesine yararı olduğu gösterilmiştir.

Etik Sorunlar

Kök hücre konusunda bugün için çok ciddi etik sorunlar ve tartışmalar vardır. Medya konuyu yakından izlemekte ve özellikle sansasyonel başlıkları ele almaktadır. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru özellikleri belirlenmeli, donör özellikleri saptanmalıdır. Etik değerlendirmelerde en önemli sorunlar, kök hücreleri kim uygulayacak, kök hücreler kime uygulanacak ve kök hücreleri kim hazırlayacak başlıklarıyla özetlenebilir. Farklı kök hücre kaynaklarına göre temel etik gereksinimler, erişkin kök hücreleri (Organ-Doku bağışına benzer şekilde vücut bütüncüllüğü, bilgilendirilmiş olur v.b.), kordon kanı kök hücreleri (Donörün (kadın veya çift) hücrelerin muhtemel kullanımı ve amaçlar hakkında bilgilendirilişi ve oluru), fetal dokular (Bilgilendirilmiş olur, doku elde etmeye yönelik düşük yada kürtaj olmayışı, gebeliği sonlandırma zamanı ve yönteminin fetal doku elde etme ile ilişkisizliği) için ayrı ayrı belirlenmelidir. Embriyonel kök hücrede etik tartışmalar esas olarak embriyo'nun kök hücre elde etme amacı ile parçalanması, embriyonun bir birey olup olmadığı sorunudur ayrıca insan klonlama ile ilgili etik ve moral kaygılar önemli boyutta devam etmektedir.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Regeneratif tıp kavramı yaşam biliminin metod ve prensiplerinin tıp ve mühendislik ile birleştirilmesini kapsayan multidisipliner, son yıllarda çok hızla gelişen bir alandır. Regeneratif tıbbın amacı hasarlı hücrenin onarılması, yerine konması ve hücrenin yeniden gelişmesinin sağlanması ile doku ve organların bozulan foksiyonlarının restore edilmesi olarak tanımlamıştır. Hücresel tedavi ve doku mühendisliği rejeneratif tıbbın temel çizgisini oluşturmakta ve tedavinin güvenilir, etkin, uygulanabilir ve sürdürülebilir olmasını belirler.

Bu grubun en önemli sorunları in vitro hücre kültürlerinde hücre çoğaltılması, implantasyon sonrası hücrelerin apoptozis sorunu, dokuda vaskularizasyon sorunu, biomateryalin taşıdığı problemler, klinik uygulamalarda moral ve etik sorunlar, hücre kültür süresinin uzaması ile ilgili ekonomik sorunlar olarak özetlenebilir.

Biyolojik materyalin standardizasyon sorunu hazırlama basamakları ile ilgili olabileceği bilinmekle birlikte kök hücrenin biyolojisi ile bilgilere her gü yenisinin eklendiği düşünüldüğünde bu alanda kontrol mekanizmalarının ne kadar zor işletilebileceği açıktır. Bu konuda GMP kuralları en katı şekilde uygulamaktadır.

Rejeneratif Tıp Tanımını Bugün İçin Temel Başlıkları

1- Doku mühendisliği
   Kök hücre (embriyonik ve embriyonik olmayan)
   Kök hücre niş'i
2- Embriyonik kök hücre
   Blastosit kaynağı ve terapötik klonlama
3- Embriyonik olmayan (erişkin) kök hücre
   Kemik iliğinden elde edilen stromal kök hücre
   Adipoz dokudan elde edilen kök hücre
   Ciltten elde edilen kök hücre öncülleri
   Amniotik sıvıdan elde edilen kök hücre
   Kordon kanından elde edilen kök hücre

ISSSCR (International Society for Stem Cell Research)'ın kök hücre klinik uygulama klavuzunda temel alanlar;

1- Hücre işlem - hazırlama ve pazarlama
2- Klinik öncesi çalışmalar
3- Klinik araştırmalar başlıklarında toplanmıştır.

İnsan kök hücresi ile tedavide güvenilir tedavi için geliştirilen standardize testler; ürün dayanıklılığı, stabilite, tümörijenisite, toksisite ve immünojeniteyi gösterecek şekilde düzenlenmiştir.

Rejeneratif tıp kavramında ISSCR'ın kök hücre klinik uygulama klavuzunda www.issscr.org adresinden bu klavuza

ulaşılması mümkündür) verilen ana presipler özetlenirse;

1- Bağımsız izlem ve değerlendirme
2- Gönüllü bilgilendirilmiş onam formu
3- Hasta monitorizasyonu ve yan etki raporlanması
4- Medikal innovasyon
5- Sosyal kural ve inançlar'ı kapsamaktadır.

Ülkemizde son dönemde yasal düzenlemelerle bölgesel kan merkezi ve gereklilikleri tanımlanmıştır. Kök hücre ile ilgili hazırlama standartlarının benzer laboratuvar standardizasyonunu ve organizasyonu, kalite güvencesini gerektirdiği dikkate alındığında dünyadaki diğer ülkelerin uygulamalarında görüldüğü gibi kaynak bütünlüğü sağlamak adına hücresel tedavi yaklaşımında kan organizasyonu birlikteliği uygun bir yaklaşım olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. vanOs R, Kamminga LM, de Haan G. Stem cell assays: Something old, something new, something borrowed. Stem Cells 2004;22;1181-90.
2. Morrison SJ, Weissman IL. The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cells is deterministic and isolatable by phenotype. Immunity 1994;1:661–73.
3. Reya T, Duncan AW, Ailles L et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. Nature 2003; 423:409–14.
4. Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. Nature 2003;423:255–60.
5. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow derived stem cells. Blood 2003;102:3483–93.
6. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature 2002;418:41–9.
7. Galli R, Gritti A, Bonfanti L et al. Neural stem cells: an overview. Circ Res 2003;92:598–608.
8. Asakura A, Rudnicki MA. Side population cells from diverse adult tissues are capable of in vitro hematopoietic differentiation. Exp Hematol 2002;30:1339–45.
9. Wulf GG, Luo KL, Jackson KA et al. Cells of the hepatic side population contribute to liver regeneration and can be replenished with bone marrow stem cells. Haematologica 2003;88:368–78.
10. Brinster RL, Avarbock MR. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11303–7.
11. National Institutes of Health Department of Health and Human Services. Stem cells: Scientific progress and future research directions. June 2001.
12. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells 2001;19:193-204.
13. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. Science 2006 31;311(5769):1880-5.
14. Laughlin MJ. Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults. Bone Marrow Transplant 2001;2:1-6.
15. Dzierzak E. Embryonic beginnings of definitive hematopoietic stem cells. Ann N Y Acad Sci 1999;872:256-62.
16. Surbek DV, Steinmann C, Burk M, et al. Developmental changes in adhesion molecule expressions in umbilical cord blood CD34+ hematopoietic progenitor and stem cells. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1152-7.
17. Lickliter JD, McGlave PB, DeFor TE, et al. Matched-pair analysis of peripheral blood stem cells compared to marrow for allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;26:723-8.
18. Lagasse E, Connors H, Al Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat Med 2000;6:1229-34.
19. Yamada S, Kojima I. Regenerative medicine of the pancreatic, cells. J Hepatobiliary Pancreat Surg

2005;12:218-26.
20. Blyszczuk P, Wobus AM. Stem cells and pancreatic differentiation in vitro. J Biotechnology 2004;113:3-13.
21. American Academy of Neurology; American Neurological Association. Position statement regarding the use of embryonic and adult human stem cells in biomedical research. Neurology 2005;64:1679-80.
22. Snyder BJ, Olanow CW. Stem cell treatment for Parkinson's disease: an update for 2005. Current Opinion in Neurology 2005;18(4):376–85.
23. Mc Guckin CP, Forraz N, Allouard Q, et al. Umblical cord blood stem cells can expand hematopoietic and neuroglial progenitors in vitro. Experimental Cell Reasearch 2004;295:350-9.
24. Pluchino S, Furlan R, Martino G. Cell-based remyelinating therapies in multiple sclerosis: evidence from experimental studies. Curr Opin Neurol. 2004;17(3):247-55.
25. Karussis D, Kassis I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: An overview of the preclinical experience. Clin Neurol Neurosurg. 2008 Mar 27 [Epub ahead of print].
26. McBride JL, Behrstock SP, Chen EY, et al. Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. J Comp Neurol. 2004;475(2):211-9.
27. Friedrich MJ. Experimental therapies hold promise for treating amyotrophic lateral sclerosis. JAMA. 2005; 293(9): 1048-9.
28. Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. CMAJ. 2006 Mar 28;174(7): 927-33. Epub 2006 Mar 3.
29. Bang OY, Lee JS, Lee PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. Ann Neurol. 2005;57(6):874-82.
30. Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, et al. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor celss and transition of bone marrow-derived neuronal cells. Circulation 2006;113:701-10.
31. Kondziolka D, Wechsler L. Stroke repair with cell transplantation: neuronal cells, neuroprogenitor cells, and stem cells. Neurosurg Focus. 2008;24(3-4):E13.
32. Yoon Y, Wecker A, Heyd L, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. J Clinical Investigation 2005; 115(2):326-38.
33. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet. 2004 Jul 10-16;364(9429):141-8.
34. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. Lancet. 2004 Mar 6;363(9411): 751-6.
35. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The ASTAMI randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects. Scand Cardiovasc J. 2005 Jul;39(3):150-8.
36. Herreros J, Prósper F, Perez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2003 Nov;24(22):2012-20.
37. Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, et al. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. Circ J. 2007 Feb;71(2):196-201.
38. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone-marrow derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. Nat Med. 1999 Mar;5(3):309-13.
39. Olmsted-Davis EA, Gugala Z, Camargo F, et al. Primitive adult hematopoietic stem cells can function as osteoblast precursors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Dec 23;100(26):15877-82. Epub 2003 Dec 12.
40. Angola CD, Wang Z, Storb R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation does not restore dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy dogs. Blood 2004;104:4311-18.

41. Ricardo SD, Deane JA. Adult stem cells in renal injury and repair. Nephrology 2005;10:276-82.
42. Austin TW, Lagasse E. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells. Mechanisms of Development 2003;120:131-5.
43. Ishikawa F, Yasukawa M, Yoshida S, et al. Human cord blood-and bone marrow- derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells. FASEB J. 2004 Dec;18(15):1958-60. Epub 2004 Oct 5.
44. Fathke C, Wilson L, Hutter J, et al. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. Stem Cells 2004;22:812-22.
45. Bajada S., Mazakova I, Richardson J. B., Ashammakhi N. Updates on stem cells and their aplications in regenerative medicine. J Tissue Regen Med 2008; 2: 169-183.
46. Guillott P.V., Cui W., Fisk N.M., Polak J.M. Stem cell differantiation and expansion for clinical applications of tissue engineering. J. Cell Mol Med 2007; 11: 935-944
47. Lensch M.W. Cellular reprogramming and pluripotency induction cellular. Br Med Bull 2009; 90: 19-35.
48. Polak D.J.M. Regenerative medicine: A primer for paediatricians. Early Hum Dev (2009), doi: 10.1016/j. Earlhumdev.2009.08.059.

ALLOJENİK KORDON KANI BANKACILIĞINDA UMUTLAR

Prof. Dr. İhsan KARADOĞAN

Kök Hücre Nedir?

Kendileri için uygun olan bir çevre içinde çoğalma, kendini yedekleme ve idame ettirme, çok sayıda farklılaşmış hücreler oluşturabilme ve dokuda hasar oluşması durumunda dokuyu yenileyebilme (onarma) yeteneklerine sahip olan hücrelere "kök hücreler" denir.

Kök hücreler bu özellikleri bakımından birkaç alt gruba ayrılırlar:

1- *Totipotent kök hücreler:* Tam ve fonksiyon gösteren bir canlıyı oluşturabilecek tüm hücre tiplerini oluşturabilirler (erken embriyonel hücreler).
2- *Pluripotent kök hücreler:* Pek çok doku tipini oluşturabilirler fakat fonksiyon gören bir canlı yapamazlar (embriyonel kök hücre dizileri).
3- *Multipotent kök hücreler:* Bazı doku tiplerini oluşturabilirler (erişkin kök hücreleri).

Değişik dokularda o dokulara ait hücrelere farklılaşıp çoğalan erişkin kök hücreleri vardır.

Örneğin: "Nöral kök hücreler" sinir siteminin bir çok hücresini oluştururken "gastrointestinal sistem kök hücreleri" ise barsakta fonksiyon gören bir çok hücreyi oluşturur. İnsanda tüm kan hücrelerini ve bağışıklık sistemi hücrelerini oluşturma yeteneğine sahip hücrelere **"hematopoietik kök hücreler"** adı verilir.

Hematopoietik Kök Hücre Nerede Bulunur?

Hematopoietik kök hücrelerin iyi bilinen kaynakları kemik iliği, vücut dolaşımındaki kan ve göbek kordon kanıdır. Bir göbek kordonundan yaklaşık 200 mL kan toplanabilir ve bu kan içinden yaklaşık 4 milyon kadar hematopoiteik kök hücre elde edilebilir. Göbek kordonundan elde edilen kök hücreler kısmen daha erken dönem hücreler oldukları için erişkinde bulunan diğer hematopoietik kök hücrelere göre daha fazla çoğalma ve daha uzun yaşama kapasitesine sahip oldukları yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

Hematopoietik Kök Hücre Hangi Hastalıkların Tedavisinde Kullanılır?

Kök hücreler günümüzde yaygın olarak başta kan ve kemik iliği kaynaklı kanserler olmak üzere çeşitli kanserlerde, kemik iliği ve bağışıklık sisteminin yetmezlik durumlarında ve bazı genetik geçişli ve maetabolik hastalıklarda tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Bu tedaviler sırasında kişinin kendi kök hücrelerinin kullanılması durumunda "otolog", doku uyumu olan başka kişilerin (kardeş, akraba vb.) kök hücrelerinin kullanılması durumunda "allojenik" kök hücre tedavisinden bahsedilmektedir.

Kordon Kanı Bankacılığı Nedir?

Kök hücre tedavilerinden birine gereksinim olması durumunda kök hücre kaynağı olarak kullanılmak üzere göbek kordonundan elde edilen kanın sıvı azot tankları içinde uzun süreli saklanması "Kordon Kanı Bankacılığı" olarak adlandırılmaktadır. Doğan bebeğin gereksinim olursa kendisi için kullanılmak üzere göbek kordon kanının saklanması "otolog kordon kanı bankacılığı"; kordon kanının doku grupları saptanarak gereksinimi olan herhangi biri için kullanılmak üzere saklanması ise "allojenik kordon kanı bankacılığı" olarak adlandırılır. Kordon kanının günümüz koşullarında 15 yıl kadar laboratuvar ortamında güvenle saklanabildiği gösterilmiştir.

Allojenik Kordon Kanı Bankacılığının Önemi ve Durumu Nedir?

Allojenik kordon kanı bankacılığı günümüzde en hızlı gelişen tıp alanlarından biridir.

Bunun başlıca nedeni kordon kanı nakillerinde son yıllarda izlenen önemli **katsal artışlar**dır.

- Kordon kanının bir kök hücre kaynağı olarak değerinin daha iyi anlaşılması,
- Kolaylıkla toplanabilmesi,
- Gereksinim olduğu dönemde (nakil için) hızla ulaşılabilmesi,
- Erişkin hastalar için de kullanılmaya başlaması,
- Daha düşük doku uyumu varlığında bile başarılı nakillerin yapılması,

nakil sayılarında izlenen artışın en önemli nedenleri (avantajları) arasında yer almaktadır.

Günümüzde tüm dünyada 350 bin den fazla allojenik kordon kanının yaklaşık 45 bankada saklandığı bilinmektedir ve bu sayının çok önemli bir bölümü son 5 yılda toplanmıştır. Bu kanların yarısı ABD kordon kanı bankalarında bulunmaktadır. Bu kanlar ile günümüzde 14 bin den fazla kordon kanı nakli yapıldığı bilinmektedir. Yapılan nakil sayıları genellikle bir önceki yılın 2 katı şeklinde logaritmik bir artış göstermektedir. Özellikle erişkin hastalara yapılan nakil sayılarında önemli artış olmuş ve % 30 düzeylerine kadar çıkmıştır. Japonya'da akraba dışı vericilerden yapılan kök hücre/kemik iliği nakillerinin yaklaşık yarısını kordon kanı nakillerinin oluşturduğu bilinmektedir.

Allojenik Kordon Kanı Nakillerinde Klinik Veriler Nedir?

HLA uyumlu kardeşten 21 yıl önce yapılan ilk kordon kanı naklinden sonra allojenik kordon kanı nakillerinde kordon kanı bankacılığı ile paralel önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Kordon kanı nakilleri günümüzde hem çocuk hem de erişkin hastalarda myeloablatif veya non-myeloablatif nakillerde başarıyla uygulanmaktadır. Gönüllü bağışçılardan yapılan kök hücre nakilleri ile kıyaslandığı zaman kolay ulaşılabilir olması, daha az HLA uyumu ile de yapılabilmesi, azınlık ırk ve etnik gruplar için alternatif oluşturması, beklenenden daha az graft versus host hastalığı izlenmesi ve tedavisinin daha kolay olması kordon kanı nakillerine olan ilginin artmasının başlıca nedenleri arasındadır.

Günümüzde kordon kanı nakillerini akraba dışı gönüllü bağışçı kök hücre nakilleri ile kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen birçok retrospektif analizde kordon kanı nakillerinin gerek çocuk gerekse erişkinlerde en az akraba dışı gönüllü bağışçı kök hücre nakilleri kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Hatta 6/6 uyumlu kordon kanı nakillerinin 8/8 uyumlu akraba dışı gönüllü bağışçı kök hücre nakillerinden daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Eapen ve arkadaşları 4-6/6 HLA-A,B ve DRB1 uyumlu kordon kanı nakli ile 8/8 uyumlu akraba dışı kemik iliği nakli yapılan 503 lösemili 16 yaş altı çocuğu değerlendirmişler ve 6/6 uyumlu kordon kanı nakillerinin altın standart kabul edilen 8/8 uyumlu kemik iliği nakillerinden daha iyi 5 yıllık hastalıksız yaşam olanağı sağladığını, 4-5/6 uyumlu kordon kanı nakillerinin ise eş düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde erişkinlerde de tam uyumlu kordon kanı nakillerinde hastalıksız yaşam olasılığının akraba dışı gönüllü verici kök hücre nakillerinden daha üstün olduğu Takahashi ve arkadaşlarının Japonya'da yaptıkları çalışmada bildirilmiştir. Roche ve arkadaşlarının erişkin hastalarda Avrupa'da yaptıkları değerlendirmede de 1 antijen uyumsuz kordon kanı nakillerinin tam uyumlu akraba dışı gönüllü verici kök hücre nakilleri ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Kordon kanı nakillerinde en önemli sorunlardan biri kök hücre sayısının az olmasıdır. Kordon kanı nakillerinin daha çok çocuklar ve düşük ağırlıklı erişkinler için uygulanmasının temel nedeni de budur. Ancak yapılan çalışmalarda kordon kanından elde edilen kök hücrelerin engraftman potansiyellerinin yüksek olduğunun gösterilmesi daha az kök hücre sayıları ile başarılı kordon kanı nakillerinin yapılabilmesini sağlamıştır. Özellikle doku uyumunun tam olması kök hücre sayısının azlığından doğan eksiği gidermektedir. Doku uyumunun 4-5/6 olduğu kordon kanı nakillerinde benzer başarıyı yakalamak için daha yüksek sayıda kök hücreye gereksinim bulunmaktadır. Bu amaçla New York Kordon Kanı Bankası 6/6 ve 5/6 uyumlu kordon kanı nakilleri için $>2.5 \times 10^7$/kg, 4/6 uyumlu kordon kanı nakilleri için $>5.0 \times 10^7$/kg çekirdekli hücre içeren ürünleri hedeflemektedir. Bu sorunun aşılmasında önemli adımlardan biri de çift kordon kanı kullanılarak yapılan nakiller ile yeterli kök hücre dozuna ulaşılmasıdır. Bu uygulama ile sonuçta 1 ürüne ait kök hücreler ile engraftman sağlanırken diğer ürün aplazi döneminde destek olmakta ve transplantasyona bağlı mortalite oranını azaltmaktadır. Yüksek riskli erişkin hematolojik maligniteli hastalarda çift doz kordon kanı nakilleri ile ba-

şarılı uygulamaların yapılabildiği ve % 57 oranında hastalıksız yaşam olasılığı kazanıldığı Wagner ve ark. tarafınca gösterilmiştir.

Kordon kanı nakillerinde izlenen diğer önemli bir avantaj ise akut ve kronik graft versus host hastalığı sıklığının daha az olmasıdır. Üstelik akraba dışı gönüllü bağışçı kök hücre nakilleri ile kıyaslandığı zaman graft versus host hastalığını daha kolay tedavi edilebilir olduğu Arora ve ark. tarafından gösterilmiştir.

Kordon kanı nakillerinde erken dönem mortalitenin en önemli nedenini enfeksiyonlar oluşturmaktadır. İmmünsüpressif tedavinin daha az yoğun uygulanması ve ATG tedavisinde kaçınılması yanında nötropenik ve erken post-transplant dönemde koruyucu antimikrobiyal tedavi ve destek tedavilerinin iyileştirilmesi en etkili yaklaşım olarak gözükmektedir.

Kordon kanı nakillerinde bir diğer dezavantaj ise relaps durumlarında hücresel tedavi uygulamalarının yapılamamasıdır. Bu nedenle hastalar nakil zamanı olarak hastanın remisyonda olduğu dönemin seçilmesinin önemi büyüktür, mümkün olduğunca ilerleyici ve aktif hastalık döneminde kordon kanı nakli yapılmasından kaçınılması önerilmektedir. İlginç bir şekilde çift doz kordon kanı uygulamalarında relaps riskinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Allojenik Kordon Kanı Bankacılığı İçin Umutlar Nedir?

Allojenik kordon kanı nakillerinin akraba dışı gönüllü bağışçı kök hücre nakillerine alternatif olması beklenmektedir. Nitekim gelişmiş ülkelerde bu beklenti doğrultusunda allojenik kordon kanı bankacılığı ve nakillerine olan ilgi ve yatırım hızla artmıştır.

Örneğin; 14 ulusal, 3 uluslar arası bankanın programa kayıtlı olduğu "National Marrow Donör Program" verileri incelendiği zaman:

- 10 milyon gönüllü kök hücre/kemik iliği vericisinin programa kayıtlı olduğu (300 bin/yıl yeni üye kayıtı gerçekleştiriyor);
- 2000 yılında yapılan kök hücre/kemik iliği nakli sayısını 5 yıl sonunda 2 katına çıktığı izlenirken, aynı dönemde kordon kanı nakli sayısının tam 10 kat arttığı;
  - 2000 → 1600 kök hücre/kemik iliği nakli + **30 kordon kanı nakli**
  - 2004 → 2400 kök hücre/kemik iliği nakli + **200 kordon kanı nakli**
  - 2005 → 3000 kök hücre/kemik iliği nakli + **300 kordon kanı nakli**
- kordon kanı bankası kapasitesinin 6 kat arttığı;
  - 2000 → 8 bin
  - 2001 → 14 bin
  - 2002 → 24 bin
  - 2003 → 30 bin
  - 2004 → 40 bin
  - **2005 → 46 bin**
- HLA A, B, DR uyumlu verici bulma şansının (20 bin kordon kanı içinde) yüksek olduğu;
  - 4/6 uyumlu bulma olasılığı % 100
  - 5/6 uyumlu bulma olasılığı % 80
  - 6/6 uyumlu bulma olasılığı % 20

izlenmektedir.

Ülkemiz Açısından Allojenik Kordon Kanı Bankacılığı İçin Durum Nedir?

Ülkemizde allojenik kordon kanı bankası bulunmamaktadır ve bu nedenle çok sayıdaki hastaya bu tedavi seçeneği sunulamamaktadır.

Ülkemizde yılda yaklaşık 400 allojenik kök hücre/kemik iliği nakli yapılmaktadır. Bu sayıya son bir kaç yılda ulaşılmıştır. Bu nakillerin hemen hemen hepsi kardeş/akraba vericilerden yapılmaktadır. Yurtdışında ise ağırlıklı olarak akraba dışı verici kullanılmaktadır. Ülkemizde akraba dışı verici ile yapılan nakil sayısı birkaç ile sınırlıdır.

Sadece ABD inde 1 yılda kordon kanı ile yapılan nakillerin sayısı ülkemizde yapılan kök hücre/kemik iliği nakille-

rinin toplam sayısını geçmiş durumdadır.

Ülkemizde yapılan kök hücre/kemik iliği nakilleri sayısı beklenenin çok altında olmasının başlıca nedenleri arasında aşağıdaki faktörler yer almaktadır:

- Transplantasyon merkezlerinin sayı ve kapasitelerinin düşük oluşu
- Allojenik gönüllü kök hücre/kemik iliği verici havuzunun olmayışı (Çapa Kemik İliği Bankası'nda sadece 30 bin kayıtlı verici bulunmaktadır ve bu kişilere gereksinim olduğunda erişim oranı ise çok düşüktür.)
- Allojenik kordon kanı bankasının olmaması
- Uluslarası taramalar ile uygun verici bulma işlem süresinin uzunluğu (birkaç ay), yüksek maliyet gerektirmesi (20-25 bin Euro nun üzeri) ve toplum farklılıkları nedeni ile uyum olasılığının azlığı

Sonuç;

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiği zaman allojenik kordon kanı bankacılığının gelişmiş ülkelerde akraba dışı gönüllü bağışçı havuzunun etkili bir alternatifi olacağı izlenimi edinilmektedir. Ancak ürün standardizasyonu, uygun doz ve doku uyumu seçimi, çift doz uygulamalar, ekpansiyon yöntemleri gibi hücre sayısını arttırmaya yönelik girişimler, uygun hazırlama ve immünsüpressif tedavi yöntemleri gibi birçok konunun çalışmalarla aydınlatılmasına gereksinim bulunmaktadır. Allojenik kordon kanı bankacılığının ülkemiz içinde kaçınılmaz bir yapılanma olması gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Cord Blood Biology, Immunology, Banking and Clinical Transplantation. Ed: Broxmeyer HE. AABB Press 2004
2. Barker JN. Umblical Cord Blood Transplantation: An Alternative to the Use of Unrelated Volunteer Donors? ASH Education Book, Hematology 2007; 55-61
3. Eapen M et al. Comparison of outcomes after transplantation of unrelated donor umblical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia. Lancet 2007;369:1947-54
4. Takahashi S et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. Blood 2004;104:3813-20
5. Rocha V et al. Transplants of umblical cord blood bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med 2004;351:2276-85
6. Wagner JE et al. Transplantation of unrelated donor umblical cord blood in 102 patients with malignant and non-malignant diseases. Blood 2002;100:1611-18
7. Arora M et al. Chronic graft versus host disease following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow transplant 2007;13:1145-52
8. Rodrigues CA et al. Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies. J Clin Oncol 2009;27:256-63

KÖK HÜCRE BANKACILIĞINDA YASAL DURUM

Prof. Dr. Ercüment OVALI

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

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

İşte bu yönetmelik Kordon kanı bankalarına önemli bir çeki düzen verdiyse de, çıkartılan yönetmeliğin tam olarak uygulanamaması nedeniyle hala sorunlar yaşanmaktadır. Bu sorunların başında da allojenik bankacılık yapmak isteyen üniversitelerin ve otolog bankacılık yapan özel bankaların GMP şartlarını ağır bulması nedeniyle yönetmeliğin adres olarak gösterdiği Eudralex cilt 4, Ek 1'deki cGMP şartlarını delme çabalarından kaynaklanmaktadır. Bu gün cGMP şartlarını yerine getiremeyen 3 banka bu nedenle maalesef ruhsat almış ve işlemlerine devam etmektedir. Bu nedenle de yönetmelik tartışmaya açılmıştır. Bu makalede Kordon kanı bankacılığının neden cGMP şartlarında yapılandırılması gerektiği tartışılmıştır. Bu konunun anlaşılabilmesi içinde ileri tıbbi tedavi ürünü, çok manüpleli - işlemli ürün, az manüpleli - işlemli ürün tanımları açıklanmış ve uluslararası yasalar burada özetlenmiştir.

İleri Tıbbi Tedavi Amaçlı Ürünler: Tanım, Sınıflandırma ve Ruhsatlandırma İlkeleri

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

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

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

İleri tedavi amaçlı ürünler, Avrupa Birliği'nde, Avrupa Parlemantosu'nun 2001/83 sayılı direktifine ve tanımlandığı 726/2004 nolu regulasyona tabidir (1,2).

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

İleri Tedavi Amaçlı Ürünler:
(ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCT)

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

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

1. Gen Tedavi Ürünleri:

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

2. Doku Mühendisliği Ürünleri:

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

Örnekler:
Apligraf(organogenesis-USA): hayvan kollagen matriks üzerine yerleştirilmiş bebek sünnet derisi fibroblastları.
Hyalograft(Fidia-AT): Hyalüronik asit matrix üzerine yerleştirilmiş otolog greft.
Bioseed-C(BioTissue Tech-AT): matrix üzerine yerleştirilmiş otolog kondrosit.

3. Somatik Hücre Tedavi Ürünleri:

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

Asıl amaç, hücre ve dokuların fonksiyonlarının rekonstrüksiyonu veya kontrolüdür.

Somatik hücresel tedavi ürünleri:

- **İnsan kaynaklıdır ve canlıdır.** (viable).
- Otolog ya da allojenik kaynaklı olabilirler.

Somatik hücre tedavi örnekleri: (4)

- Otolog ya da HLA uyumlu allogeneik hematopoietik kök hücreler,
- İmmunojenik hücre populasyonları: lenfosit türleri ya da dendritik hücreler,
- Hasarlı bir dokuya biyolojik fonksiyonlarının düzelmesi için uygulanacak modifiye dokuya özgü hücre populasyonları / Fibroblast / kondrosit,
- Mezenkimal kök hücre,
- Kordon kanı hematopoietik kök hücreleri,
- Otolog tümör antijeni ile yüklendirilmiş otolog dendritik hücreler - Tümör aşıları.

Endüstriyel ve Non-Endüstriyel İleri Tıbbi Ürünler:

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

Endüstriyel Ürün,

Yasalara uygun olarak, **ülke dışı pazarlarda** da olması hedeflenen, bir kaynaktan birden fazla insana ulaşmak üze-

re **seri üretimi** yapılan, endüstriyel olarak hazırlanan ya da endüstriyel bir işlem içeren (gen, hayvansal veya sentetik matriks, tıbbi cihaz gibi bir alt yapı üzerine üretim) bir metotla üretilen ileri tedavi tıbbi ürünleridir (2).

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

Non-endüstriyel ürün: Bir hastanede, uzman profesyonel hekimlerin sorumluluğunda, reçeteyle, hastaya özel, sipariş usulü ile hazırlanan, sadece o ülke içinde kullanılacak olan, özel kalite standartlarına göre, üretiminde endüstriyel bir komponentin bulunmadığı (gen, hayvansal veya sentetik matriks, tıbbi cihaz içermeyen) ileri tedavi tıbbi tedavi ürünlerdir (2).

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

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

Non-endüstriyel ürünler üretimleri esnasında kullanılan metotlar dolayısıyla iki kısma ayrılırlar:
- Az manipulasyon gerektirenler(minimal manipulasyon),
- Çok manipulasyon gerektirenler(More than minimal manuplation).

Az Manipulasyon: Otolog doku nakli olarak kullanılan aynı cerrahi prosedür içerisindeki ve hiçbir hücresel ayıklama, işleme, dondurma, işlemine maruz kalmayan doku ve hücreler (tekrar aynı kişiye nakledilmek üzere alınan dokular) için kullanılan tanımlamadır. Bu işlemler: (2)
- Aynı operasyon içinde alınan cilt, kemik damar, kıkırdak implantasyonları,
- Ameliyathanenlerin aseptik şartlarında, küçük bir manuplasyonla hastaya kullanıma hazır hale getirilen hücresel ayıklama ve dondurularak saklama işlemine tabii olmayan aynı gün kullanılacak otolog ve allogeneik kök hücre nakil ürünleri.

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

Çok manipulasyona örnek: (Tablo 1'e bakınız)

Tablo 1. Hücreler için manipulasyon derecelerine göre önerilen yasal düzenleme: (5)	
Donörün kemik iliğinden veya aferezle periferinden alınan ve hemen hastaya nakledilen hematopoietik kök hücreler için	(manipulasyon yok) Yasal düzenleme gerekmez
Donörün kemik iliğinden alınan hücrelerin dondurularak saklanması	cGMP gerektirir
Aferez yöntemiyle donörden alınıp dondurularak saklamaya alınan hematopoietik kök hücreler	cGMP
Donörden / hastadan alınan hücrelerin ayıklanması, üretilmesi, işlenmesi Tüp bebek işlemleri Hücresel immünoterapi ürünleri Kan bankacılığı Kordon kanı bankacılığı Diğer bireysel / non endüstriyel ürünler	cGMP ve diğer yasal düzenlemeler
Gen tedavi ürünleri ve/veya endüstriyel Ürünler	cGMP ve Ürün ruhsatı

İleri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırılması

İleri tıbbi ürünler AT ülkelerinde ruhsatlandırılırken ürün tipi, ürünün etkilediği popülasyon, endüstüriyel, bireysel olup olmaması ve üretiminde gereken manipulasyon tipine göre yapılan tanımlamalara göre ruhsatlandırılmaktadır. Bu ruhsat tipleri:

1- **Merkez ruhsatı:** Non-endüstüriyel, az manipulasyon gerektiren tedavi ürünlerinde ilgili merkezin gerekli aseptik koşulları sağladığı ve işlemi yapmaya yeterli olduğunu gösterir bir yetkilendirmedir. Örneğin Kemik iliği nakli merkezi ruhsatı.
2- **Üretim Yeri Ruhsatı:** Non-endüstüriyel, bireysel ancak çok manipulasyon gerektiren ürünlerin hazırlanabilmesi için işlemlerin yapıldığı yere verilen bu yerin cGMP kriterlerini taşıdığını ifade eden ruhsattır. Örneğin: Aferez ünitesi ruhsatı, IVF lab ruhsatı, kök hücre nakli hücre işleme laboratuvar ruhsatı, kordon kanı bankası ruhsatı, bireysel tedavi ürünleri üretim merkezi ruhsatı. (2004/23/EC sayılı AB direktifi (3) ile 1394/2007 sayılı AB Regulasyonu (2) hükümleri gereği bu merkezlerin yetkili bir otorite tarafından ruhsatlandırılması ve GMP koşullarına uygunluk ruhsatı alması gerekmektedir.
3- **Ürün Ruhsatı:** Üretim yeri ruhsatı olan merkezlerde üretilecek olan endüstriyel ürünlerin her biri için verilmesi gereken ürün ruhsatı olup, AB topluluğunda bu 2001/83 ve 13 kasım 2007 direktifleri ile şekillendirilmiş. Bizde ise beşeri tıbbi ürünler yönetmeliğinin kapsamına alınmıştır.

- **Bileşik Ürünler:**

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

Bir ürünün bileşik ürün olabilmesi için:

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

Bileşik ürünün doku/hücre kısmı canlı doku ve hücreler içermeli,

Bileşik ürünün cansız hücre veya doku içeren hücresel veya dokusal bölümü, insan vücudunda cihazın primer ola-

rak kabul edilen etkisinden sorumlu olmalıdır (2)**.**

Aslında buradaki ürünlerin diğer tanımı doku mühendisliği ürünleridir.

Ülkemizde Ruhsatlandırılmış Kordon Kanı Bankaları

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

Ülkemizde Kordon Kanı Bankacılığı İçin Çözülmesi Gereken Sorunlar:

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

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

İlgili AB Kanun ve Direktiflerinin Listesi ve Alanları:

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

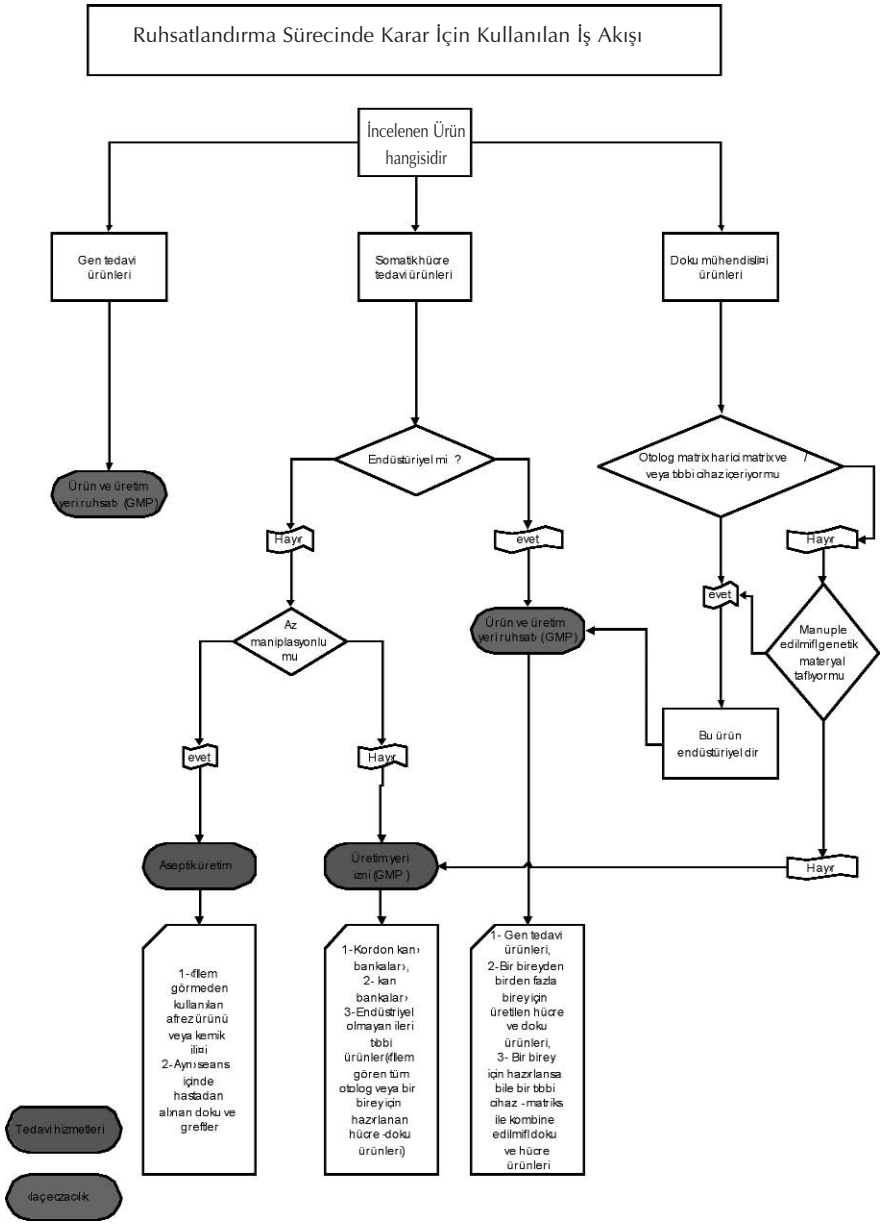
Bu üretilmiş ürünlerin başka direktiflerin kapsamına girdiği durumlarda, bu direktif sadece bağış, tedarik etme ve test etme aşamalarında uygulanmaktadır.

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

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

3. Directıve 2001/83/EC Of The European Parlıament And Of The Councıl Of 6 November 2001 On The Communıty Code Relatıng To medicinal Products For Human Use: Bu direktif, tıbbi beşeri ürün tanımının yapıldığı, AB ülkelerinin pazarlarında olması beklenen endüstriyel olarak yada endüstriyel bir işlem sürecinden geçerek hazırlanan yada üretilen ürünlerle ilgili hükümler içeren bir direktiftir.

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



KAYNAKLAR

1. Dırectıve 2001/83/Ec Of The European Parlıament And Of The Councıl Of 6 November 2001 On The Communıty Code Relatıng To medicinal Products For Human Use.
2. (EC) No: 1394/2007 of the European Parlıament and of the Councıl of NOVEMBER 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004).
3. İnsan Doku ve Hücrelerinin Bağışlanma, Tedarik, Test Etme, İşlenme, Korunma, Saklanma ve Dağıtım Aşamalarının Güvenlik ve Kalite Standartlarını Belirlemeye İlişkin 31 Mart 2004 tarih 2004/23/EC SAYILI AVRUPA PARLAMENTOSU VE KONSEYİ DİREKTİFİ.
4. European Medicines Agency. The manufacture and quality control of human somatik cell therapy medicinal product. Comittee for proprietary medicinal products (CPMP). 2001.
5. DMP Wall, HM Prince. Regulation of Cellular Therapies:The Australian perspective, Cytotherapy(2003) Vol.5 No:4,284-288.

KAN BAĞIŞÇISINDA GÖZLENEN YAN ETKİLER

Dr. N. Nuri SOLAZ

Yaşam hakkı gibi kutsal bir hakkın korunabilmesinde alternatifsiz yaşamsal önemi olan kan bileşenleri ve plazma ürünlerinin her hastaya gerektiğinde gerektiği sayıda güvenli bir şekilde temini ancak toplumun bu konuya ilgisi ve desteği ile mümkündür. Bu desteğin tesisinde ve sürdürülebilmesinde kan bağışçılarının "memnuniyeti" çok büyük öneme sahiptir. Herhangi bir nedenle kan bağışçısının kan bağışına devam etmemesi olabilecek en önemli yan etkidir.

Kan bağışı sırasında oluşan her türlü **"istenmeyen durum; kan bağışçısı açısından yan etki"** olarak kabul edilmelidir. Bu açıdan bakıldığında kan bağışında görülen yan etkiler 2 ana başlık altında ele alınmalıdır; tıbbi ve idari yan etkiler.

I - Tıbbi yan etkiler: Tıbbi yan etkiler sıklıkla 3 nedenden dolayı karşımıza çıkmaktadır; hipovolemi, vasovagal etki ve iğne girişi.

Bağışçı reaksiyonları ve nedenleri

Hipovolemi	Baş dönmesi, bayılma, diaforez, bulantı, kusma
Vasovagal etki	Bayılma, soğuk terleme, bradikardi, diaforez, solukluk
İğne girişi	Hematom, sinir yaralanması, lokal enfeksiyon, tromboflebit

Hafif dereceli reaksiyonlarda; sinirlilik, ateş basması, solukluk, terleme, hiperventilasyon, hipotansiyon, bulantı, kusma görülebilir.

Orta dereceli reaksiyonlarda; yukardaki bulgulara ek olarak; şuur kaybı, bradikardi, hızlı ve derin olmayan solunum görülebilir.

İleri dereceli reaksiyonlarda; tetani, konvülsiyon, kardiak ve/veya respiratuvar problemler görülebilir.

Tıbbi yan etkiler arasında yer alan iğne girişine bağlı en önemli yan etki **hematom**dur. Genellikle iğne çıktıktan sonra damar duvarının tamamen kapanmaması nedeni ile ortaya çıkar. Ancak çok nadirde olsa hematom iğne girişi sırasında yanlışlıkla arter yaralanması nedeniyle de olabilmektedir.

Tıbbi yan etkilerde tedavi:

1) Kan alımı hemen durdurulur, kemer, kravat gibi vücudu sıkan eşyalar gevşetilir.
2) Bağışçı Trandelenburg pozisyonuna getirilir. Bağışçının alnına ve ensesine soğuk kompres uygulanır, alkol veya amonyak koklatılır.
3) Ortama temiz hava akımı sağlanır.
4) Kusma olasılığı için bağışçının başı yana çevrilir, torba, kağıt havlu gibi malzeme hazırlanır.
5) Kan basıncı ve nabız takibi yapılır.
6) Hiperventilasyon varsa bağışçının torba içinden nefes alıp vermesi sağlanır.
7) Beklenen düzelme olmaz ise damar yolu açılarak serum fizyolojik verilir.
8) Daha ağır durumlarda damar yolu açık olarak bağışçı yakın tıbbi takip altında ileri müdahalelerin yapılabileceği bir merkeze nakledilir.
9) Tıbbi bağışçı komplikasyonları içinde ayrıcalığı olan hematomun önlenmesi için iğne damardan yavaş çıkarılmalı ve donörün kolu kıvrılmadan iğne yeri üzerine 10dk basınç uygulanmalıdır. Eğer hematom oluşmuş ise ba-

ğışçıda radial nabız kontrol edilir ve her hangi bir arterial yaralanma olmadığı teyid edilir. Bağışçıya hematomlu kolunu birkaç gün ağır işlerde kullanmaması önerilir. Hematom üzerine erken dönemde soğuk kompres veya alkol uygulanır. Bağışçı hematomun gerilemesi sırasında oluşacak renk değişikliği konusunda bilgilendirilir.

II - Sosyal ve idari bağışçı reaksiyonları: Bağışçının kan bağışladığı birimden personel, idari uygulama ve/veya fiziki koşullarla ilgili olarak memnuniyetsizlik duyması sosyal ve idari reaksiyonlar olarak değerlendirilmelidir. Donör bu nedenle kan bağışlamayı bırakabilir veya sıklığını azaltabilir. Bu durum temeli gönüllülük esasına dayalı kan bağışını için çok büyük öneme sahiptir. Kan alımı sırasında bağışçının yalnız bırakılması, konuyla ilgili sorularının cevaplandırılmaması, bağış sonrası yapması gerekenler hakkında bilgilendirilmemesi, donöre karşı gösterilen genel ilgisizlik, kan alınan yerin fiziki şartlarının kötü olması bu tür reaksiyonların görülmesinin belli başlı nedenlerindendir.

Sosyal ve idari kan bağış yan etkilerinde:

1) Kan bağış alanının fiziksel yapısının kolay ulaşılabilir, yeterli genişlikte, temiz, aydınlık ve havadar olması temin edilmelidir.
2) Öncelikle kan bağışı kabul edilen bölümde çalışan daha geniş kapsamda da tüm kan merkezi çalışanları (tıbbi ve idari personel) kan bağışçısına karşı nasıl davranılacağı konusunda eğitilmelidir.
3) Kan bağışçıları arasında yapılacak sürekli anketlerle verilen hizmet denetlenmelidir.

Sonuç olarak; ciddi maddi ve manevi çabalar sonucu kan bağışı konusunda ikna edilerek kan bağış alanına gelmesi sağlanan bireylerin burada yaşayacakları tıbbi, idari ve sosyal deneyimler çok önemlidir. Eğer bu deneyimler pozitif yönde olursa gönüllü kan bağışı temini olumlu yönde gelişmekte aksi olduğunda ise zaten kısıtlı olan kan bağış miktarı daha da azalabilmektedir.

KAYNAKLAR

1) Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kurs Kitabı (I); 1997, (II) /1998, (II)/1999.
2) I. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Kitabı; 2000.
3) Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Kursu Eğitim Notları; 2001. Türkiye Kızılay Derneği - Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği.
4) Transfusion Medicine J.McCullough ; 1998.
5) Donor Recruitment Strategies for Success, C. P. Mihalko, L. A. Botos; 1996.

ENFEKTE KAN BAĞIŞÇISINA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Birsen MUTLU

Günümüzde kan transfüzyonları hayat kurtarmak için sıklıkla başvurulan yöntemlerdendir. Ancak kan sağlanırken alıcıları da transfüzyona bağlı enfeksiyon etkenlerinden korumak amacıyla ''Bağışçı Sorgulama Formu'' ile anamnez alınmakta, etkenlerin serolojik testleri yapılmakta ve bu sırada enfeksiyon etkenlerini taşıyan bağışçılar saptanmaktadır. Bağışçılar çoğu zaman enfeksiyon etkenlerini taşıdıklarını bağış sırasında yapılan serolojik testler sonucu öğrenmektedir. Yıllarca sağlıklı yaşadığını düşünen kişilerin bu sonuçları öğrendikten sonra yapmaları gerekenler genellikle ne sağlık kuruluşlarınca ne de bağışçılar tarafından tam bilinmemekte, bilinse de tam uygulanamamaktadır. Oysa ki çoğunluğunu Hepatit B, Hepatit C gibi tedavi olabilen, tedavi olmazsa kronikleşen, siroz veya hepatosellüler karsinom gibi tablolara yol açabilen hastalıklar oluşturan etkenler için kişilerin uyarılması gerekmektedir. Bazen bu nedenlerle bağışçı kaybı yanında kişiler tedavi olanağını da kaybetmektedir. Aile taramaları yapılarak, aşılamalar ile yeni bulaşların önlenmesi de dikkat çekilmesi gereken bir noktadır. Test ücretinin karşılanması için sosyal güvencesi olmayan az sayıda bağışçı serolojik profillerini öğrenmek amacıyla da kan bağışında bulunmaktadır.

Genellikle kan bankaları son yıllarda çeşitli yollarla bağışçılarına seropozitif sonuçlarını bildirmekle beraber nasıl bir yol izlemeleri yönünde pek yardımcı olamamaktadır. Bağışçılara serolojik test sonuçlarının bildirileceği önceden anlatılarak bağışçı sorgulama formu doldurulurken doğru, ulaşılabilecek bir adres ve telefon numarası mutlaka alınmalıdır. Kan bankaları zaman zaman bildirim yolu ve bildirim için kullanacağı araç için (örneğin telefon mesajı) maddi kaynak bulma açısından sıkıntı yaşamaktadır. Sonuçların bildirilmesinde cep telefonları, e-posta, mektup kulanılmaktadır. ABD'de ve İngiltere'de bu tür bildirimler e- posta yoluyla yapılmaktadır. Seropozitif sonuçlar mutlaka kişinin kendisine ve gizlilik ilkesi ile bildirilmelidir. Bildirimde bu sonucun doğrulanması gerektiği belki de değişebileceği açıklanmalı, daha geniş bilgi için mutlaka sağlık kuruluşuna başvurması yönünde ikna edici olunmalıdır. Bazen yanlış pozitif sonuçlar kişinin ruhsal durumunu veya aile yaşamını derinden etkileyebilmektedir. Kan bankaları daha önceden bu tür geri çağrılar için bağışçıların başvuracağı sağlık kuruluşu, hastane bölümü veya poliklinik hekimleri ile yapılacak işlemler konusunda alt yapı hazırlamalıdır. Geri bildirimde mesajın kimden geldiği, hangi tarihli bağış olduğu ve pozitif sonucun doğrulanması için nereye başvurması açık olarak belirtilmelidir.

Bağışçıya sonuç bildirildiğinde kişiler bu uyarıya düşük oranda yanıt vermektedir. Sağlık kuruluşuna baş vurmama nedenleri olarak da; sevk zinciri sorunlarını, sosyal güvencenin olmamasını, bir kez test için ücret ödeyip, ileri tetkik için maddi olanağının olmamasını, bilinçsizlik, başkası için kan verdiğinden kendisini önemsememesini, doğrulama testlerinin pozitif saptanmasına karşın izlem önerisi verilmemiş olmasını ifade etmektedirler. Bunun yanında hangi sağlık kuruluşlarına ve hangi bölüme başvuracakları da sorun olmaktadır. Birinci basamak sağlık kuruluşları yoğun iş temposu veya bu etkenlere yönelik spesifik bilgi yetersizliği gibi nedenlerle başvurulara yanıt vermezken büyük hastanelerde bağışçılar başvuracak bölüme ulaşamaktadır.

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kan Bankası'nda hepatit B, hepatit C yönünden seropozitiflik saptanan kan bağışçılarının izlenmesi üzerine yaptığımız 20 aylık 15258 bağışçıyı kapsayan izlem çalışmasına göre; 279 (% 1.8) hepatit B, 90 (% 0.5) hepatit C seropozitif bağışçıdan sonucunu doğrulatmaya veya bilgi almaya Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine 92 (%32) bağışçı geri dönmüştür. İlk başvuru ve aydınlatılmalarından sonra 32 (%11) bağışçı değişik nedenlerle kan örneği vermemiş veya bir daha gelmemiştir. Yalancı pozitiflikler açıklanmış, taşıyıcılık açısından altı aylık izleme alınmış ve altı aylık izlem süresinden sonra taşıyıcılığı kesinleşen beş vaka hepatit tedavisine alınmıştır. Bir proje çerçevesinde tüm alt yapı hazırlanarak izlenen bu bağışçılarda bile büyük oranda kayıp yaşandığı görülmüştür.

Sonuç olarak; kan bankalarında saptanan seropozitif bağışçılara bu enfeksiyonların bulaş yolları, komplikasyonla-

rı, tanı ve tedavi olanakları hakkında daha açıklayıcı bilgi verilmelidir. Kişiler taşıyıcılıkları hakkında endişelendirilmeden sağlık kuruluşlarına başvurmaya ikna edilmelidir. Aile taramaları yapılmalı, gerçek taşıyıcılar için izlem planları geliştirilmelidir. İleri tetkiklerin yapılabilmesi için devletin kan bağışçılarında saptanan seropozitivitelerin izlemi için sosyal güvenlik kapsamına girebilecek algoritmalar düzenlemesinin, sosyal güvencesi olmayan bağışçılar için maddi kaynak yaratılmasının ve en kısa sürede pratik uygulamaya başlanmasının uygun olacağı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1- Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (IX).
2- Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (XI) Temel Kurs Kitabı.
3- Mutlu B ve ark. Kan bağışçılarında saptanan HBs Ag ve Anti- HCV seropozitifliğinde ulusal izlem politikalarının gerekliliği:18 aylık izlem sonuçları II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Özet Kitabı P03 - 08 p:258.

TOPLUMDA KAN BAĞIŞI KONUSUNDA YANLIŞ BİLİNENLER

Dr. Kamil AKSOY

Ülkemizin kan bağışı konusunda bulunduğu yer gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında iyi değildir. Bunun bir çok sebebi bulunmakla birlikte halk arasındaki yanlış inanışların da önemli nedenler arasında olduğu düşünülmektedir. Bu tür yanlış inanışlar yeterli ilgiyi azaltmakta potansiyel kan bağışını olumsuz etkilemektedir. Bu tür yanlış inanışların düzeltilmesi bağışçı kazanım programlarının hedefleri arasında yer almalıdır.

Kan bağışı ile ilgili olarak ülkemizde karşılaşılan yanlış inanışlardan sık görülenleri aşağıda irdelenmektedir.

***Kan verirsem kanım biter, kan bağışlarsam kansız kalırım, çok kan alınıyor.**

Kan bağışı sırasında alınan 1 ünite kanın hacmi antikoagülan solüsyon hariç yaklaşık olarak 450 ml'dir (±%10). Erkeklerde 5000-6000 ml, kadınlarda 4000-5000 ml (vücut ağırlığının %8'i) ortalama kan hacmi olduğu düşünülürse, bağışlanan 1 ünite tam kan vücuttaki kan hacminin %7,5-10'una karşılık gelir.

Alınan kan miktarı, bağışçının aşırı miktarda kan vermesini önlemek için torbadaki kan hacmini ölçen ve kanın antikoagülan solüsyonla karışmasını sağlayan kan çalkalama cihazları ile takip edilmektedir.

Bir ünite tam kan veren bağışçıda, hematokrit %3, hemoglobin 1g/dl azalır. Bağışçı güvenliği için bağış sonrası hemoglobin düzeyi 11g/dl altına düşmemektedir. Kan bağışının insanı kansız bırakacağı düşüncesi yanlıştır. Bağışdan önce yapılan muayenede rutin olarak hemoglobin ölçümü yapılmakta ve kan düzeyi düşük olan kişilerden kan alınmamaktadır. Kan bağışı öncesinde kabul edilir minimum hemoglobin düzeyleri; erkeklerde 13,5g/dl, kadınlarda 12,5g/dl'dir. İki bağış arasındaki ideal süre 12 hafta, asgari süre 8 haftadır. Erkekler yılda dört, kadınlar yılda üçü geçmeyecek şekilde kan bağışında bulunabilirler.

Bu bilgilerin ışığında kan bağışı ile insanların kanlarının bitmeyeceği, çok kan alınmadığı, kansız kalmayacakları bir gerçektir.

***Kan bağışlayınca kanım sulanır mı? Kan fazlalığına iyi gelir mi?**

Vücut kan bağışı sonrasında eksilen hacmi damar dışındaki sıvıyı damar içine geçirerek, saatler içinde dengeler. Hematokrit ve arteryel oksijen miktarındaki düşme kompansatuar mekanizmalar sayesinde oksijen transportunu ve doku oksijenlenmesinin zarar görmesini engeller.

Kemik iliğinden yeni kan hücrelerinin üretilmesi ile birlikte, bağış sonrası ilk birkaç günde azalan viskozite normale döner. Bu fizyolojik bir durumdur. Sağlıklı insanı hiçbir şekilde olumsuz etkilemez.

Normal hemoglobin değerleri yetişkin erkeklerde 13-18g/dl, kadınlarda 12-16g/dl'dir. Halk arasında kan fazlalığı diye tanımlanan polisitemi vb. viskozite problemi olan hastalarda eritrosit sayısı normalden yüksektir. Viskozite azaltılması için tedavi amacıyla kan alınması terapötik flebetomi işlemidir. Kan bağışı olarak kabul edilmez. Bu işlem sonrasında viskozite azalmasına bağlı hastalar rahatladıklarını ifade etmektedirler.

***Kan bağışlamak tansiyon yüksekliğini tedavi eder, kolesterol seviyesini düşürür, varislere iyi gelir mi?**

Kan bağışçısında sistolik kan basıncı 180mm Hg, diastolik kan basıncı 100mm Hg'yı aşmamalıdır. Tansiyon ölçümleri bu değerler arasında olan ve tedavi altındaki hipertansiyon hastaları kan bağışçısı olabilir.

Hipertansiyon oluşumunda etkili olan faktörlerden birisi de kan volüm fazlalığıdır. Bu fazla volümün oluşmasında değişik etmenler yer almaktadır. Artmış damar içi sıvı volümünün azaltılmasının tansiyonu düşürdüğü teorik olarak doğrudur. Kan bağışı ile birlikte bir miktar su kaybedilmekte ve tansiyon düşebilmekteyse de bu etkin ve kalıcı bir tedavi sağlamamaktadır. Geçmişte hipertansiyon ataklarında tedavi amacıyla hastalardan kan alınıp atılmışsa da günü-

müzde kan alınarak yapılan hipertansiyon tedavisinin etkin bir yararı olduğu düşünülmemektedir. Bu nedenle hipertansiyon ataklarında terapötik flebetomi tedavisi uzun bir süre önce terk edilmiştir.

Kan bağışının kolesterol seviyelerini düşürücü etkisi olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar kan bağışının kolesterolü etkilemediğini, bütün kanın kolesterol ile birlikte boşaltılsa dahi vücudun kolesterol yapmaya devam ettiğini, yağlı ve buna benzer yiyecekler yenirse kolesterolün artacağını ifade etmişlerdir. Diğer bir grup araştırmacı da vücutta demir azalmasına neden olan kan bağışı gibi durumların hem LDL oksidatif potansiyelinin hem de HDL ve apoA konsantrasyonunun artmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak bu konuda yapılan çalışma sayısı yetersizdir. Henüz kanıtlanmış bilimsel bir yararı olduğu ispatlanmamıştır.

Ayağındaki varisli damarlardan kan bağışı yapmak isteyen bir bağışçı ile karşılaşıldığı bildirilmektedir. Kan bağışlamanın, hele hele bu iş için varisli damarların kullanılmasının varis tedavisinde kesinlikle yeri yoktur.

***Kan vermek sıtmayı iyileştirir, sarılığa iyi gelir, kaşıntılarım geçer mi?**

Yalnızca sağlıklı kişilerden kan alınabilir. Tedavi amaçlı kan vermek için başvuran taşıyıcılar kalıcı olarak reddedilir. Sıtma öyküsü olanlar, son 6 ay içinde sıtma bölgesinde bulunmuş ve sıtmayla uyumlu fakat tanısı konmamış ateşli bir hastalığı olanlar, immünolojik testler yapılıp antikor negatif olduğunu gösterilmedikçe bağış için uygun donör olamazlar.

Özellikle polisitemili hastalarda alt ekstremitelerde ve vücutta kaşıntı hissi olur. Kan verince eritrosit azaltılıp kanın viskozitesi düştüğünden hastalar rahatladıklarını ifade etmektedirler. Ancak bu konuda bilimsel bir çalışma ve kan vermenin antihistaminik bir etkisi olduğunu gösterir bir veri yoktur. Geçmişte sarılık geçirenlerin kanının azaltılarak iyileştiği düşünülmüştür.

Kan bağışının, sıtma, sarılık ve kaşıntılı hastalıkları tedavi edici bilinen bir etkisi yoktur.

***Kan bağışı çok zaman alır**

İdeal kan bağışında flebetomi süresi 10 dakikadır. Kan bağışının toplam süresi, donör sorgulama formunun doldurulması, değerlendirilmesi, bağış sonrası gözlem vb. işlemlere bağlı olarak 30 – 40 dk civarında sürmektedir. Bu da bir insan hayatının kurtarılması için çok kısa bir süredir.

***Benden yaş geçti çok yaşlıyım.**

Bağışçıların yaşı 18 ile 65 arasında olmalıdır. İlk kez kan verecek olan bağışçılarda üst sınır 60'dır. Özel durumlarda (örn. nadir kan grupları için) 65 yaş ve üstü sağlıklı bağışçılardan yılda en fazla 1 kez olmak üzere kan alınabilir.

***Zayıfım kan verememem.**

Vücut ağırlığı ≥50 kg olan her sağlıklı birey kan verebilir.

***İlaç aldım kan veremez miyim?**

Sadece sağlıklı kişilerin kan bağışçısı olarak kabul edildiğini dikkate aldığımızda, bazı ilaçları kullanan kişiler kan bağışı yapmamalıdır. Bağış öncesinde kişinin kullandığı ilaçları doktora söylemesi gereklidir. İlaç kullanım sebebi, bağışçı reddini gerektiren bir hastalık da olabilir. Bağışçı kabulü konusunda, kan alan hizmet biriminin tıbbi personeli tarafından onaylanmış, sık kullanılan ilaçların bir listesinin yapılması önerilir.

***Kan bağışlarsam iştahım artar, kilo alırım, kilo veririm**

Halk arasında hala kan bağışının iştahı arttırdığı, kilo aldırdığı, zayıflattığına dair yanlış inanışlar vardır. Bu tür inanışların bilimsel dayanağı yoktur.

***Bağımlılık yapar bir kez kan bağışlayınca hep vermek gerekir.**

Kan bağışının bağımlılık yaptığı, konusunda bilimsel verilerle desteklenmiş bir durum söz konusu değildir.

*** Kan bağışlarsam halsiz kalırım, bayılırım.**

Kan bağışçısının uygunluğu değerlendirilirken, aç, yorgun, uykusuz kişilerden kan bağışı kabul edilmemelidir. Böyle durumlarda bağışçılarda halsizlik ve senkop atakları görülebilir. Bağışçılar tercihen kan bağışından en az 2 saat önce tam bir öğün yemiş olmalıdır. Bu nedenle oruçlu kişi kan bağışında bulunmamalıdır. Uzun süreli bitkinlik ve yorgunluğa neden olan meslekler de kan bağışçıları için zararlıdır ve bunlar bu işleri yapmadıkları zaman kan verebilirler. Kan bağışı yapılan günlerde ağır hobilerle uğraşılmamalıdır.

Kan bağışı sonrasında kişiler doktorların tavsiyesini dikkatle dinlemeli ve uygulamalıdır. Kan verme işlemi sonrasında kişi ayağa kalkmak için acele etmemeli, bağış sonrasında ayağa kalktıktan sonra ikram bölümünde bir süre dinlenerek, ikram edilen sıvıları almalıdır. Sigara kullanıyorsa kan bağışından sonra 30 dakika sigara içmemelidir. Sigara kullanımı, baş dönmesi ve bulantıya neden olabilir. Kan verildikten sonraki ilk 4 saat içinde her zaman olduğundan daha çok sıvı tüketmeye çalışılmalı, bir sonraki öğünden önce alkollü içecekler alınmamalıdır. Alkol, vücuttan sıvı kaybını arttıracağı için şikayetlere yol açabilir.

***Kan alırken bedavaya alıyorsunuz, verirken parayla mı satıyorsunuz?**

Kan bağışçısından alınan kan ve ürünleri için kişiye herhangi bir ücret ödenmez. Ancak bağışçının hemoglobin değerinin ölçümü alınan kanda çalışılması gerekli zorunlu mikrobiyolojik tarama testleri (HBsAg,Anti HIV, Anti HCV, Sifiliz), ABO –Rh kan grubu tayini, kan torbası ve diğer kullanılan sarf malzemelerinin karşılığı olarak, hastanın bağlı bulunduğu Sosyal Güvenlik Kuruluşları tarafından belirtilen çerçeveler içerisinde ilgili hastanelere ödeme yapılmaktadır.

Sosyal güvenceye sahip olmayan hastaların ödeme gücü varsa kendileri tarafından, yoksa yasal mevzuat dahilinde ilgili sosyal yardımlaşma merkezleri ve yeşil kart tarafından karşılanmaktadır. Sosyal güvenlik kurumundan alınan para giderlerin karşılığıdır. Kar amacı güdülmemektedir.

***Benim kanım sık bulunan bir kan grubundan bu nedenle ihtiyaç yoktur.**

Çok sık bulunan kan gruplarına ihtiyaçta aksine çok olmaktadır.

***Kanımı bir bayana verirseniz onun çocuğu bana benzer mi, Kan verince cinsel gücüm olumsuz etkilenir mi? (erkek bağışçılar sordu) Kan verdiğim kişi ile kardeş olurum (bu nedenle eşi için kan vermeyi ret edenler oldu)**

Etik, sosyolojik, tıbbi bir dayanağı olmayan yersiz hurafelerdir.

***Kan bağışında iğneler çok kalın ve çok can yakıyor.**

Genel olarak deneyimlerde negatif etkilenim "iğne acısı ve bayılma korkusu"ndan kaynaklanmaktadır. Kan bağışında kullanılan iğneler özel olarak silikon kaplı, 16 gauge kalınlığındadır. Ağrı yapabilir. Daha küçük çaplı iğneler eritrosit hemolizine neden olur. Bu insan hayatını kurtarmada katlanılabilir bir ağrıdır.

***AIDS bulaşır, hastalık bulaşır mı?**

Kan bağışında kullanılan kan torbaları ve iğneler kapalı sistemler olup tek kullanımlık, steril ve pirojensizdir. Enfeksiyonla bulaşı önlemek için damara girilmeden önce kullanılan antiseptik solüsyonun tamamen kuruması için en az 30 saniye beklenmeli veya cilt kuru ve steril bir gazlı bezle silinmelidir. İğne ile damara ilk denemede girilemezse, ikinci bir damara giriş yeni bir iğne ile ve farklı alandan yapılmalıdır.

Sonuç olarak;

Kan bağışlama davranışında dışsal etkenlerin de önemli rolü vardır. Toplumun kan bağışı konusunda iyi bilgilendirilmesi, kan bağışlamama nedenlerinin saptanması ve önlenmesi bağışçı kazanım programlarının temel stratejilerini oluşturmalıdır. Bu stratejilerin gerçekleştirilmesi için eğitim yapılmalıdır. Eğitim çalışmaları sırasında da yukarıda sözü edilen yanlış inanışlarda toplum belleğinden silinmelidir.

Böylece yanlış bilgilerin, batıl inançların, tedirginliklerin, ön yargıların önüne geçilerek toplumda kan bağışı konu-

sunda yeterli bilgi ve bilincin oluşturulması sağlanabilir. Bilinçli kan bağışçıları tedirginlik yaşamazlar, tabuları yoktur.

KAYNAKLAR

1. TC Sağlık Bakanlığı Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi 2009.
2. Mutlu B, II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi, Düzenli Kan Bağışının Organizasyonu.
3. Health's Disease and Condition content is reviewed by the Medical Review Board February 23, 2009.
4. Science Update, Blood Cholesterol, 21.7.2009.
5. Van Jaarsveld H, Beneficial effects of blood donation on high density lipoprotein concentration and the oxidative potential of low density lipoprotein Atherosclerosis, Volume 161, Issue 2, Pages 395-402.