

## TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE TRANSFÜZYONLA GEÇEN HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
ruluhan@superonline.com

Talasemi ve hemoglobinopatilerde yaşamın vazgeçilmez tamamlayıcısı olan kan transfüzyonu ile alıcılara bazı enfeksiyon etkenleri bulaşabilmektedir. Tüm transfüzyon alıcılarına bulaşabilen enfeksiyöz etkenler; bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar ve prionlar olarak sınıflandırılabilirse de, dünyanın değişik bölgelerinde klinik önem itibarıyla 30'a yakın farklı ajan tanımlanmıştır (1). Transfüzyon ile bulaşan hastalıkların başında viral hepatitler, sıtma, sifiliz ve AIDS gelmektedir (2-4) (Tablo I).

Transfüzyonla enfeksiyon bulaşı başlıca iki yolla olur: 1) Sağlıklı görünümdeki bağışçı kanlarında taşınan etkenin alıcıya bulaşı, 2) Kan ürünlerinin hazırlanması sırasında ortamdaki mikroorganizmalarını kontaminasyonu ile bulaş. Etkenin özelliğine göre bulaş şekli, kuluçka süresi, oluşturdukları klinik tablolar ve korunma yolları birbirlerinden çok farklılık gösterir.

Tablo-I : Transfüzyonla Bulaşabilen Başlıca Enfeksiyon Etkenleri

VİRÜSLER	BAKTERİLER	PARAZİTLER	RİKETSİYALAR	PRIONLAR
CMV	Borrelia	Babesia türleri	Rickettsia	
EBV	burgdorferi	Plasmodium	rickettsii	
HAV	Brucella melitensis	türleri	Coxiella burnetti	
HBV-HDV	Campylobacter	Toxoplasma		
HCV	türleri	gondii		
HGV	Pseudomonas	Trypanosoma		
HEV	türleri	cruzi		
HTLV 1-2	Salmonella türleri	Leishmania		
HHV-8	Serratia türleri	türleri		
HIV1/2	Staphylococcus			
Parvo-B19	türleri			
WNV	Streptococcus			
	türleri			
	Treponema			
	pallidum			
	Yersinia türleri			

Kan bankalarında genellikle dört etken; hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), Human Immunodeficiency Virüs (HIV), sifiliz etkeni Treponema pallidum taranmaktadır (5).

Plazmodia (Sıtma), Trypanasoma cruzi (Chagas Hastalığı) ve Batı Nil Virüsü (WNV) gibi diğer etkenler sadece belirli coğrafyalarda veya özel durumlarda (endemik bölgelere yakın zamanda yapılan yolculuklar, endemik olmayan ülkelerde endemik bölgelerden gelen vericilerin bağış yapması) taranmaktadır (2,3). Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr Virüs (EBV) gibi diğer ajanlar sadece özel alıcılara kan bileşenleri verilmesi amaçlandığında taranırlar. Son zamanlarda Prion hastalıkları kan transfüzyon pratiğinde çözülmesi gereken infeksiyöz tehdit olarak gündeme gelmiştir (6).

## **VİRÜS İNFEKSİYONLARI**

Transfüzyonla bulaşabilen infeksiyonları önlemeye yönelik alınan tedbirlerdeki ilerlemelere rağmen hala bu infeksiyonlarla karşılaşmaktayız (7,8). Tüm mikroorganizmalar transfüzyonla bulaşan infeksiyonlara neden olabilirlerse de uygulamada en fazla sorun oluşturan mikroorganizmalar virüslerdir. Transfüzyonla geçen viral infeksiyonlarda ortak özellikler; uzun bir kuluçka süresi, latent-persistan infeksiyon, kronik taşıyıcılık, asemptomatik seyir, pencere dönemi ve etkenin kan ve kan ürünleri saklama koşullarında canlılığını sürdürebilmesidir. En önemli sorun ise serolojik göstergelerin negatif olduğu pencere dönemlerinde bulaş riskinin söz konusu olmasıdır. Son yıllarda geliştirilen duyarlı tarama testlerine karşın bu dönemde viral göstergeler negatif olabilir (9,10). Transfüzyonla bulaşmada en fazla problem olan virüsler HBV, HCV, HIV-1 ve HIV-2'dir. Talasemi ve hemoglobinopatilerde de bu etkenler fazla saptanmaktadır (11). Bunları bazı coğrafi bölgelerde önem taşıyan İnsan T hücreli Lenfotropik Virüsü I ve II (HTLV-I ve HTLV-II) izler. Daha az sıklıkla posttransfüzyon infeksiyonlarına neden olan virüsler ise Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit D Virüsü (HDV), Hepatit G Virüsü (HGV), Transfüzyonla Bulaşan Virüs (TTV), İnsan Parvovirüs B 19 (HPVB19), CMV, EBV, İnsan Herpes Virüsü Tip 6 (HHV6), İnsan Herpes Virüsü Tip 8 (HHV8)'dir (12-18) .

Latent infeksiyonlar taşıyıcılığa benzerse de da bu tip infeksiyonlarda virüsün nükleik asidi konak hücre genomuna entegre olarak vücutta kalır. Bu şekilde infekte hücrelerin transfüze edilen kanda bulunması durumunda bulaşma gerçekleşir. Kan ve kan komponentlerinde bulunabilen lökositlerle taşınan ve bu yolla bulaşan CMV, EBV, HHV6, HHV8 infeksiyonlarında durum böyledir. Viral ajanlar, depolanan kan, kan komponenti ya da fraksinasyon ürününün saklanma koşullarında uzun süreler stabil kalabilir.

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaşabilen infeksiyon hastalıkları içinde belki de en önemlisi AIDS hastalığına yol açan HIV'dir. AIDS'in kan yolu ile de bulaştığının saptanması konuyu daha da önemli hale getirmiştir. Dünyadaki HIV bulaşının %3-5'i kan yolu ile olmaktadır. AIDS hastalığına yol açan bu virüsün günümüzde geliştirilen tarama testleri ile kan transfüzyonu yoluyla bulaş oranı oldukça düşmüş olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 ünite kan transfüzyonundan sonra 3.37, Fransa'da 3,4 bireyde HIV infeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (19,20). Kan merkezlerinde kullanılan tarama testleri ile virüs, alındıktan sonra en erken 25 gün sonra tanımlanabilmektedir (21-24). Erken dönem adı verilen bu dönemde de virüs rutin yöntemler ile saptanamadığından infekte bireyler bulaştırıcıdır. Genellikle infekte birey hastalığının farkında değildir. Kolay tanımlanan klinik bulgu bulunmadığı için infeksiyondan şüphelenmek mümkün değildir. Bu nedenle kan merkezlerinde, bağışçı olarak başvuran ve risk grubu (intravenöz ilaç

kullananlar, eşcinseller, çok sayıda cinsel partneri olanlar gibi) olduğu saptanan veya şüphelenilen bireylerden kan alınmaması gerekir.

Transfüzyon sonucu bulaşabilen ve öldürücü olabilen hepatit virüslerinin en yaygın olanı HBV'dir (3). Tam kan ve plazma ile hepatit bulaştığı Beeson'un transfüzyondan 1-4 ay sonra sarılık gelişen 7 olguyu bildirmesi ile 1943'de anlaşılmıştır (25). HBV'yi uzun süre taşıyan bireylerde portörlük gelişme şansı yüksektir. Üstelik bağışıklık gelişmeyen bireylerde kronikleşme veya kanser gelişimi riski de mevcuttur. Bu nedenle tüm dünyada transfüzyon öncesi tüm kan ürünlerinde HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg) araştırmak yasal bir zorunluluktur ve infekte kan hiçbir şekilde kullanılmaz, imha edilir. Daha önce posttransfüzyon hepatitleri arasında HBV'ye bağlı olanların oranı % 30 iken duyarlı yöntemlerin geliştirilmesi ile 1970'li yıllardan sonra bu oran % 5-10'a düşmüştür ve HBV'ye bağlı posttransfüzyon hepatitleri büyük bir çoğunlukla önlenemez olmuştur (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde duyarlı yöntemlerin geliştirilmesinden sonra her 63.000 ünite kan transfüzyonundan sonra bir HBV enfeksiyonunun geliştiği gösterilmiştir (26,27). Duyarlı yöntemlerle HBV yüzey antijeni (HBsAg) araştırılmasına rağmen kan transfüzyonu sonrası HBV bulaş riski vardır. Üstelik alınan kan ünitesi sayısı arttıkça bu risk de artmaktadır. Çünkü HBV ile infekte bireylerin serumunda HBsAg'nin saptanamadığı serolojik pencere döneminde bulunulması, düşük virüs miktarı gibi durumlar söz konusu olduğu gibi bu virüse karşı antikorlar gelişmiş olsa bile hala bulaştırıcı olabilir (28). Bu nedenle flebotomi öncesi bağışçiya daha önce sarılık geçirip geçirmediği sorulmalıdır ve sarılık öyküsü olanlardan kan alınmamalıdır. Bu yöntem ile posttransfüzyon HBV enfeksiyonu oranı daha da düşürülebilir. Ayrıca HBV'nün çekirdek (core) antijenine karşı oluşan antikorların (Anti-HBc) araştırılması da önerilmekte ve bazı ülkelerde bu antikorlar da araştırılmaktadır (29-31). Herhangi bir nedenle HBsAg pozitif kan veya kan ürünleri bir alıcıya verilmişse derhal Hepatit B Hiperimmünglobulini yapılmalıdır. Kandan elde edilen Faktör II, VII, VIII, IX, X ve plazma da aynı riski taşımaktadır. Infekte kan veya kan ürünlerinin verilmesinden 2 hafta-6 ay sonra enfeksiyon gelişir.

Eğer bir birey HBV'nü taşıyorsa HDV ile infekte olma şansına da sahiptir. Çünkü HDV ancak HBV varlığında enfeksiyöz özellik kazanır. Kan bağışçılarında HBsAg araştırılması aynı zamanda HDV bulaşma riskini de ortadan kaldırmaktadır (3).

Bugün için bilinen hepatit virüsleri içinde kronikleşme riski en yüksek olanı HCV'dir. Siroz ve karaciğer kanseri gelişme riski yüksektir. 1970-1980 yıllarında transfüzyon yapılan bireylerin %7-10'unda HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (32). HCV ile infekte kan ve kan ürünleri alan bireylerin %90'nından fazlası bu enfeksiyonu geçirme riskine sahiptir. 1990 yıllarında bu virüsü tanımlayan metotlar geliştirilmeye başlandıktan sonra transfüzyonla HCV bulaş riski % 0.03'e düşmüştür (33,34). Üçüncü kuşak tarama kitlerinin geliştirilmesinden sonra 103.000 transfüzyondan sonra 1 posttransfüzyon HCV enfeksiyonu geliştiği bildirilmektedir (26). HCV'ye bağlı hepatit geçiren olgularda nötralizan antikorlar gelişmediği için (laboratuvar incelemelerinde saptanan antikorlar nötralizan değildir) bu olguların tümü bulaştırıcıdır.

HGV, TTV ve SEN-V gibi virüslerin enfeksiyonları konusunda bilgilerimiz azdır ve oluşturdukları klinik tablolar çok iyi tanımlanmamıştır. Kan transfüzyonu ile bulaşabilirler. Fakat hepatit oluşturdukları konusunda şüpheler vardır (14-16).

Hepatit A, transfüzyonla bulaşan hastalıklar arasında çok nadir görülenidir (18). İnfeksiyonu geçiren bireyler, hastalığın ortaya çıkışından iki hafta önce ve iki hafta sonraki dönemde virüsü taşırlar ve virüs kanda çok kısa bir süre kalır. Hastalık sonrası bütün bireyler bağışık kalır. Bu nedenle portörlük söz konusu değildir. Ülkemizde yetişkinlerin büyük bir çoğunluğu HAV infeksiyonunu geçirmiş olmaları nedeniyle bağışıklar genellikle bağışiktır.

Kan transfüzyonu ile bulaşan virüslerden önemli olanlarından biri de CMV'dir (1,3). İmmün sistemi sağlıklı bireylerde kendini sınırlayan bir infeksiyona neden olan CMV, infeksiyonu geçiren bireylerde ömür boyu saptanır ve bulaştırma riski vardır. Özellikle taze kan transfüzyonu yapılan CMV ile infekte kanları alan alıcılarda transfüzyon sayısına bağlı olarak artan bir risk söz konusudur. İmmün sistemi baskılanmış veya organ nakli yapılan hastalarda (CMV pozitif veya negatif olsalar da) büyük risk söz konusudur. Bu tür alıcılarda hastalık ağır ve komplikasyonlarla seyrederek ve böyle hastalara verilecek kanlarda CMV araştırması yapılmalıdır. Kanların ışınlanması bulaşı engellemez.

EBV, HPVB19, HHV6 ve 8 gibi transfüzyonla bulaşan virüsler ile infekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra kuluçka dönemini takiben o virüse ait hastalık tablosu ortaya çıkar. Bu virüslerin bulaşı ile bakteri kontaminasyonlarında olduğu gibi septik, akut bir transfüzyon reaksiyonu gelişmez. Bu virüslere bağlı infeksiyonlar genellikle kendini sınırlayan infeksiyonlardır. İmmün sistemi baskılanmış hastaya transfüzyon yapılmadığı sürece risk olarak kabul edilmez. Ancak bu virüslere bağlı infeksiyonlar hastanın konforunu bozar (1,3).

Kan ve kan ürünleri ile bulaşan viral infeksiyonların pek çoğunun tedavisi için uygun ajan yoktur. İnfekte kan veya kan ürünlerinin verilmesinden sonra gama globulin preparatları her zaman yeterli değildir. Günümüzde HBV için hiperimmunglobulinler ticari olarak satılmaktadır. Aşılı veya hastalığı geçirmiş olan bireyler transfüzyona bağlı HBV infeksiyonlarından korunurlarsa da varyant virüslerle infekte olma riskleri vardır (35,36). CMV, EBV, HHV6, HHV8 gibi hücre içinde taşınan virüslerden korunmak için lökosit filtreleri kullanılarak yapılan transfüzyonlar koruyucu olabilir (37).

Son yıllarda geliştirilen Nükleer Amplifikasyon Teknikleri (NAT) ile viral nükleik asitler belirlenebilmekte ise de gerek maliyet gerekse araç-gereç gerektirmesi nedeniyle rutin tarama amacıyla kullanımları son derece tartışmalıdır (38). Transfüzyona bağlı viral infeksiyonlardan korunmanın en emin yolu gerektiğinde bireyin kendi kanının kendine transfüzyonudur (otolog transfüzyon). Ancak bu kanın rutin saklanma koşullarında raf ömrü uzun değildir. Eritrositler çok özel yöntemlerle dondurularak saklanabilirse de bu yöntem hem zahmetli hem de çok pahalıdır. Ancak transfüzyona ihtiyaç duyulacak bir operasyon geçirilmesinin söz konusu olduğu programlı ameliyatlardan bir ay öncesinden itibaren dört ünite kan bireyden alınarak kendisi için kullanılabilir (preoperatif otolog donasyon).

Transfüzyonla virüs bulaşının başlıca dört nedeni vardır; preserokonversiyon (pencere dönemi) bağış, virüslerin varyantları, atipik (immünolojik sessiz) serokonversiyon ve laboratuvar yanlışları (27). Bunlar içerisinde risk açısından en önemli olanı pencere dönemi bağışlarıdır. Pencere dönemi HBV için 50-60 gün (posttransfüzyon HBV infeksiyonlu olgularda); HCV için 2. kuşak tarama testleriyle 82 (54-192) gün, 3. kuşak testlerle 70 gün

ve HIV için antikor testleriyle 20-25 gün, antijen testlerinin (p24) eklenmesiyle de 16-17 gün olarak hesaplanmaktadır (10,24, 39-42).

## PARAZİT İNFEKSİYONLARI

Transfüzyonla bulaşan paraziter infeksiyonlar Sıtma, Babezyoz, Chagas' Hastalığı, Toksoplazmoz, Kala-azar ve Filariasis'tir. Ancak bunlar arasında sıtma ülkemiz kan bankacılığı açısından önem taşıyabilecek tek infeksiyondur (43).

## SITMA

Sıtma transfüzyona bağlı infeksiyonlardan ilk dikkati çeken hastalıktır (44). Transfüzyon sıtmasının insidansı milyonda 0.18 ile 50 arasında değişmektedir (sıtmanın endemik olduğu bölgelerde daha yüksek) (45). Ülkemizde ise son 2 dekatta 64 olgunun bildirimi yapılmıştır. (46) İnsanlarda sıtma etkeni olan beş tür Plasmodium bilinmektedir. Bunlar Plasmodium falciparum, P.vivax, P.ovale, P.malariae, P.knowlesi'dir. Sıtmanın transfüzyonla bulaşmasının nedeni infekte kan bağışçılarının yıllarca paraziti bünyelerinde taşıyabilmelerinden kaynaklanmaktadır. P.falciparum nadiren kanda 2 yıldan fazla kalmasına rağmen, 13 yıla kadar uzayan vakalar bildirilmiştir. P.malaria ise asemptomatik olarak kanda düşük düzeyde 40 yıl kadar kalabilir. P.vivax ve P.ovale için bu süre 6-8 yıldır. Endemik bölgelerden gelen kişilerde immünite nedeniyle parazitemi olduğu halde klinik bulgular görülmemektedir. Transfüzyon sıtması eritrositlere yerleşmiş bulunan aseksüel formları içeren asemptomatik bağışçılardan yapılan transfüzyon sonucu bulaşır. İnfeksiyonu meydana getiren minimum parazit miktarı bilinmemekle birlikte yapılan deneysel çalışmalarda P.vivax için ml'de 10 parazitin bulunması infeksiyonun meydana gelmesi için yeterli olmuştur. Geçiş, başlıca eritrosit içeren kan ürünleri ile olmakla birlikte eritrosit ile kontamine olmuş diğer kan ürünleri ile de olabilir. -700C'de saklanan gliserolize edilmiş ürünler bile eritildikten sonra infektif kalabilmektedirler. Liyofilize plazmadan geçiş söz konusu değildir. Saklanmış kanda canlı kalma süresi P.falciparum için 19 güne kadar uzayabilirken diğer parazitler için yaklaşık bir haftadır.

Kuluçka süresi ortalama 10-60 gündür. Başlangıçta spesifik olmayan klinik bulgular vardır. Ateş 2 hafta içinde türe özgü periyodik hal alır. Transfüzyon sıtmasında mortalite ve morbidite hastanın splenektomize olması, immün yetmezliğinin olması, malignite için tedavi alıyor olması ve erken serebral tutulumun olması gibi faktörlere bağlıdır. Transfüzyon sonrası başlayıp uzun süre devam eden ateşi olan hastalarda transfüzyon sıtması da düşünülmelidir. Tanı, klinik bulgular ve parazitin kanda gösterilmesi ile konur. Eğer klinik uyumlu ancak parazit gösterilemiyorsa yaşanan yer ve hastanın bulunduğu bölgenin özellikleri dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Transfüzyon sıtması genellikle uygun ilaç tedavilerine iyi yanıt verir. Parazit sadece eritrositlerde bulunduğu için primakin tedavisi gerekli değildir. Transfüzyon sıtmasında ekzoeritrositer dönem olmadığı için uygun tedavi sonrası nükslere rastlanmaz.

Türkiye'de 2857 sayılı kan ve kan ürünleri kanunu ve bu kanuna bağlı yönetmeliğin 23. maddesi gereği tüm kan bağışçılarında sıtma parazitinin araştırılması zorunludur. Ancak, Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 08.10.1997 gün ve B100THGO100004 sayılı genelgesinde bağışçı ayırımı yapılması ve sıtma yönünden risk

taşımadığı saptanan bağışçılarda rutin sıtma paraziti araştırma tetkiklerinin yapılmaması; ancak sıtma yönünden riskli bulunan bağışçılarda sıtma paraziti tarama uygulamasına devam edileceği bildirilmiştir.

### **BABEZYUZ**

Babesia, eritrositleri infekte eden bir parazit olduğu için eritrosit içeren ve eritrositle kontamine olmuş kan ve kan ürünlerinden bulaşabilir (47). Donmuş kan ürünleri de eritildikleri zaman infektivitelerini korurlar. Oda ısısında ve +40C'de 21 güne kadar canlılıklarını korudukları bildirilmiştir.

### **CHAGAS HASTALIĞI**

Chagas hastalığı; etkeni Trypanosoma cruzi olan, reduvid böceklerle bulaşan, daha çok ABD, Meksika ve Güney Amerika'da görülen bir parazitozdur (48). Transfüzyonla bulaşı etkileyen faktörler verilen kanın miktarı, kandaki parazit sayısı ve konağın immün durumudur.

### **BAKTERİYEL ETKENLER**

Bakteri içeren kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sonucu nadiren de olsa sepsis gelişebildiğinden ölüm riski taşınması, önemini artırmaktadır (49). Bakteriler, virüs ve parazitlere göre kan ve kan ürünlerini çok daha sık kontamine etmektedir (50). Kan ürünlerinin bakterilerle kontaminasyon riski yaklaşık % 0.2-0.5'dir, ancak bunların büyük bir kısmında bakteri sayısı çok az olduğundan klinik bir bulgu ortaya çıkmaz (51-54). Talasemili hastalarda Gram-negatif basiller; özellikle Yersina enterokolitika ve Klebsiella pneumoniae olmak üzere, Pseudomonas aeruginosa, Vibrio vulnificus, Acinetobacter baumannii, Streptococcus intermedium, Staphylococcus aureus, Escherichia coli ve Salmonella türleri infeksiyona neden olmaktadır. Bu etkenlerin ciddi infeksiyonlara neden olması bu hastalarda ciddi anemi, demir yüklenmesi, splenektomi uygulaması ve immün sistemdeki değişikliklerle de ilişkili bulunmuştur (6,55-59).

Transfüzyonda bakteriyel infeksiyonların seyrek görülme nedenleri arasında koruma solüsyonunda bulunan sodyum sitrat, plazmada mevcut bulunan hümmoral faktörler, kanda bulunan savunma hücreleri ve soğukta saklama (+4o) gibi faktörlerin pek çok kontaminan bakteriyi inaktive etmesi sayılabilir. Transfüzyonla bulaşan bakteriler endotoksinleri ve/veya toksinleri ile hemen daima benzer klinik tablolara yol açarlar. Klinik bulgu verecek mikroorganizma miktarı tam olarak bilinmemekle beraber 100 CFU/mL veya üzeri ölümcül reaksiyonlara neden olur.

Kan torbalarının, antikoagülan-koruyucu sıvıların veya kan alım setlerinin kontaminasyonu (üretim, nakil ve saklama sırasında uygunsuz koşullar, ambalaj yırtılması vb.) sonucu ortaya çıkabilir. Ayrıca yetersiz antisepsi nedeniyle bağışçının deri florası veya flebotomi bölgesindeki bir cilt lezyonundan kaynaklanan kontaminasyondan da kaynaklanabilir. Kanın santrifüjlenmesi, komponentlere ayrılması veya saklanması sırasında, transfüzyon öncesi hazırlık aşamasında ısıtma banyolarında, uygunsuz transporta bağlı olarak veya kanın takılması aşamasında da kontaminasyon oluşabilir.

Trombosit süspansiyonları hazırlanması sırasında kontaminasyon riski yüksektir. En iyi merkezlerde bile %5 oranında bakteri kontaminasyonu vardır (60,61).

Bağıışçındaki bakteriyemi (asemptomatik infeksiyon, küçük cerrahi/tanısal girişimler, diş çekimi, apse drenajı, endoskopilere bağlı vb) ya da önemsenmeyen odaklara (diş infeksiyonları, küçük apseler, diyare, osteomyelit vb) bağlı olarak kan kontamine olabilir.

Aseptomatik seyreden, transfüzyonla bulaşan bazı infeksiyon hastalıkları arasında bruselloz, salmonelloz, yersinyoz, campylobacter ve spiroket infeksiyonları sifiliz, rekürren ateş, Lyme hastalığı, riketsiyozlar (Q ateşi, Kayalık Dağlar benekli ateşi) sayılabilir (62-65). Bağıışçındaki gerçek aseptomatik bakteriyemi sonucunda bulaşabilen bakteriler başlıca Salmonella türleri ve Yersinia enterocolitica'dır. Buzdolabında üreme özelliği olan bu bakteriler psikrofilidir. Özellikle beklemiş kanda fatal infeksiyonlara neden olabilecek miktarlara ulaşabilmektedirler.

Kontamine kan infüzyonunun meydana getirdiği reaksiyonun ciddiyeti bakterinin tipine, miktarına ve konağa bağlı olarak değişir. Gram negatif organizmalar gram pozitiflere göre daha ciddi reaksiyon gösterirler. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksin makrofajların aktivasyonu için güçlü stimülatördürler. Aktifleşmiş makrofajlar, tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), interleukin-1beta (IL-1B), IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri salgırlar (66). Bu sitokinler septik şokta görülen sistemik etkileri meydana getirir. Gram negatif bakteri ile kontamine olmuş kan transfüzyonunda görülen septik şokta massif sitokin salınması bakterinin proliferasyonundan daha önemlidir. Beklemiş trombosit ve eritrosit süspansiyonlarında bakteriler daha yoğun hale gelmektedir. Bu nedenle 21 gün üzerinde beklemiş eritrosit ile 3 gün beklemiş trombosit süspansiyonlarında daha kolaylıkla bakteri reaksiyonları görülmektedir. İmmünsüpresyondaki konaklarda daha ağır tablolar ile karşılaşmaktadır.

### **BAKTERİYEL BULAŞTA TANI**

Klinik tablo, kan torbasındaki bakteri sayısı, bakterinin türü, kan torbalarının saklanma koşulları, hastanın immün sisteminin durumu ve antibakteriyel tedavi alıp almamasına bağlı olarak değişiklik gösterir.

Semptomlar çok kısa sürede başlar. Üşüme, titreme, ateş, bulantı, kusma, kanlı ishal, karın ağrısı, kas ağrıları, hipotansiyon, hemoglobinüri ve DIC gelişebilir. Özellikle üşüme, titreme, ateş ve hipotansiyon hekimi uyarmalıdır. Kontamine kan kullanımına bağlı febril reaksiyonlar transfüzyonun başlangıcından bir saat sonrasına kadar görülmemektedir. Oysa infüzyonun hızı reaksiyonun ciddiyetini etkileyebilir. Kontamine kan kullanılmış hastaların tanımlanması hasta şokta olsa bile birkaç saat alabilir. Deri genellikle sıcak ve pembedir (red shock). Erken tanı tedavide geç kalınmaması için gereklidir. Bakteriyemiden şüphelenildiğinde transfüzyona acilen son verilmeli, artan torba incelenmek üzere laboratuara gönderilmelidir. Hemokültür alınmalı, hastaya sepsis tedavisi uygulanmalıdır. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan veya kan ürünü direk boyalı preparatlar ile incelenmeli, aerob ve anaerob kültürler alınmalıdır (51,67,68).

Bağıışçı sorgulamasında ishal, kusma, ateş, ciddi farenjit şikayeti olanlar ile 7 gün içinde streptokoksik farenjit geçirenler reddedilmelidir. Rinit, konjunktivit, ateşsiz farenjiti olanlar ile viral üst solunum yolu infeksiyonu geçirenler ise bağıışçı olarak kabul edilebilir.

Tedavi: Transfüzyon durdurulur, kan torbası incelenmek üzere kan merkezine gönderilir. Gelen torbadaki kan örneği kan uyuşmazlığı yanında mikrobiyolojik açıdan da incelenmeli

[direkt boyalı preparatlar, aerob ve anaerob kültürler (+4°C, +22°C, +37°C)], hastadan kan kültürü alınmalı ve hastaya hemen septik şok tedavisi uygulanmalıdır. Kan ve kan komponentleri verilmeden önce torbaların sıvı kısmının renk değişikliği ve bulanıklık açısından dikkatle incelenmesi kontaminasyon konusunda çok önemli ipuçları verir.

Vericideki *Borrelia burgdorferi* (Lyme hastalığı etkeni), *Brucella* türleri, *Ehrlichia cafeeensis* ve *Rickettsia* türleri gibi hücre içi yaşama uyum sağlamış bakterilerin yol açtığı sessiz bakteriyemilerin de teorik olarak alınan kanın kontaminasyonundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir.

## **BAKTERİYEL İNFEKSİYONLARDA KORUNMA**

Ölüm riskinin yüksekliği nedeniyle bakteriyel kontaminasyon sorununda korunma çok büyük değer taşır. Genel hijyen kurallarına uyumun yanı sıra ambalajı sorunlu ekipmanlar kullanılmamalı, kan alınırken vericinin kolunda dezenfeksiyonu sağlama kurallarına kesinlikle uyulmalıdır. Antekübital fossadan kan almadan önce bu bölgede herhangi bir yara ya da yara izi olmadığına dikkat edilmelidir. Deriye izopropil alkol ve ardından iyodofor solüsyonu uygulamasının en etkin dezenfeksiyonu sağladığı bildirilmektedir. İyot alerjisi olanlarda klorheksidin glukonat ve izopropil alkol önerilmektedir. Yine bakteri kontaminasyonunun kontrolü için hastaya takılmak üzere kan saklama dolabından çıkartılan kanların üst kısmındaki plazma/sıvı kısım mutlaka hemoliz ve bulanıklık açısından gözden geçirilmelidir. Rengi koyulaşmış, plazma/sıvı kısmı bulanık ve/veya hemolizli görülen kanlar kesinlikle kullanılmamalı ve imha edilmelidir (50).

Kan ve kan ürünlerinin saklanma süresi uzadıkça kontaminasyon riski de artmaktadır. Kan alındıktan sonra lökositler uzaklaştırılmadan hemen 22°C'ye soğutulacak olursa ilk 16 saatte hazırlanan trombosit süspansiyonlarının kalitesi bozulmamakta ve ilk 24 saatte bakteri üremesi görülmemektedir. Alınan kandaki lökositlerin uzaklaştırılması ise muhtemelen bu hücrelerce yakalanmış bakterilerin de uzaklaşmasını sağlayarak saklanan kandaki bakteri çoğalmasını azaltmaktadır (50).

Saklanan kan ve kan ürünlerinde kontaminasyona neden olan bakterilerin inaktive edilmesi için de çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bunlardan 8-metoksipsoralen ve uzun dalga boylu UV ışık (fotokimyasal dekontaminasyon) serbest radikallerin oluşmasına yol açmakla suçlanmakta, gama ışınlarıyla ışınlama ise yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak, halen bakterilerle kontamine kan ürünlerinden korunma, bunları tarama ve/veya saptama amaçlı mükemmel yöntemler yoktur. Pratik, hızlı, maliyet-etkin yöntemler geliştirilinceye kadar elimizdeki kısmen yeterli ve sınırlı olanaklarla yetinmek zorundayız.

## **FUNGUS İNFEKSİYONLARI**

Fungemi hemen daima semptomatik olduğundan, bu kişiler bağıışçı olamazlar. Çok nadir olarak bulaşa neden olan bu mikroorganizmalar genellikle kontaminasyon sonucu problem yaratırlar. *Aspergillus* ve *Pencillium* gibi küf mantarları ile *Candida* türleri gibi mayalarla oluşan infeksiyonlar bildirilmiştir (69). Tedavi ve korunma önlemleri bakterilerde olduğu gibidir.

## PRION İNFEKSİYONLARI

Prionlar bilinen mikroorganizmalardan farklı olarak infeksiyöz proteinlerdir. Son yıllarda İngiltere'deki bir salgın (deli dana hastalığı) nedeniyle güncellenen prion hastalıklarının kan transfüzyonu ile geçebileceği konusu sağlık otoriteleri için uyarıcı olmuş ve özellikle plazma havuzlarının bu açıdan gözden geçirilmesi gündeme gelmiştir. Deneysel yolla insandan hayvana ve hayvandan hayvana geçirilebilen prionların transfüzyonla bulaşabileceği konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır (48). Buna karşın, ABD'de, deli dana hastalığının görüldüğü Avrupa ülkelerinde (Türkiye dahil) belli bir süreden fazla kalmış olanlar, bağışçı olarak kabul edilmemeye başlanmıştır.

## GENEL ÖNLEMLER

Kan bankası çalışanlarının korunması açısından tüm olguların (bağışçı ya da hasta örneklerinin) potansiyel olarak infeksiyon kaynağı olduğu düşünülerek aşağıdaki genel önlemlerin alınması yaygın kabul gören bir görüştür (50).

1. Her hasta ile temas öncesi ve sonrası eller usulüne göre yıkanmalıdır.
2. Sağlam deriden hiçbir mikroorganizma giremeyeceği pratik olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sağlık personelinin elinde veya hastada yara veya dermatit varsa, hastanın müküs membranlarına, hasta çıkartılarına, sekresyonlarına veya kanına temas etmek zorunluluğu varsa, eldiven giyilmeli ve eldiven çıkarıldıktan sonra da eller yıkanmalıdır.
3. Önlüksüz girişim ve muayene yapılmamalıdır.
4. Kan veya diğer vücut sıvılarının sıçrama olasılığı varsa koruyucu gözlük kullanılmalıdır.
5. Hasta için ayrı bir odaya gerek yoktur, ancak kan vb. ile çevrenin kirlenme riski varsa hasta ayrı odaya alınmalıdır.
6. Tekrar kullanılabilir malzemeler mekanik temizliği yapıldıktan sonra sterilize edilmelidir.
7. Kontamine iğne ve diğer kesici malzemeler ile çalışırken çok dikkat edilmelidir.
8. Resüsitasyon uygulaması yapılabilecek yerlerde çalışan kişiler ceplerinde maske ve eldiveni hazır bulundurmalıdır.
9. Kan ya da kan içeren vücut sıvıları yere döküldüğü zaman; üzerine 1/10 sulandırılmış çamaşır suyu dökülerek 30 dk bekletildikten sonra kağıt bir havlu ile silinmeli ve daha sonra bol sabunlu veya deterjanlı su ile kirlenmiş bölge yıkanmalıdır.
10. Açık yarası veya dermatiti olan personelin yara veya dermatiti iyileşene kadar hasta bakımı ve kontamine cihazlarla çalışması engellenmelidir.
11. Tüm bu önlemlerin titizlikle izlenmesi gerekir. Özellikle kan içeren her türlü vücut sıvı kontaminasyonunda yukarıdaki önlemler katı bir biçimde uygulanmalıdır.

## Sonuç olarak

Çok sayıda mikroorganizma kan ve kan ürünleri ile bulaşabilir. Bunların büyük kısmını önleyecek modern tarama testleri geliştirilmişse de bu testlerin bir kısmında çeşitli nedenlerden kaynaklanan yetersizlikler vardır. Bu yetersizliklerin aşılmasında çoğu zaman bağışçılardan alınacak iyi bir öykü en uygun ve en ucuz yöntem gibi görünmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş olan "BAĞIŞÇI SORGULAMA FORMU" nun her bağışçı için titizlikle uygulanması gerekir.

En güvenli transfüzyonun yapılmayan transfüzyon olduğu asla akıldan çıkarılmamalı ve asla endikasyonsuz transfüzyon yapılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar: Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kursu (VII) Kitabı, 2004
2. Dodd RY. Current viral risks of blood and blood products. *Ann Med* 2000; 32: 469-74
3. Mollison PL, Engelfret CP, Contreras M. Infectious agents transmitted by transfusion. *Blood Transfusion in Clinical Medicine* kitabında. Blackwell Science Ltd. UK, 1997, Sayfa: 509-57.
4. Van der Poel, Noel L, Barbara J, Dodd R. ISBT Working party on transmissible diseases: Report on the workshop ' Infectious-disease testing and quality control. *VOX Sang* 1996; 70: 53-60
5. Yenen OŞ. Transfüzyon öncesi yapılması gereken enfeksiyöz tarama testleri. "Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kursu (I) Kurs Kitabı. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi" kitabında 1997; 191-206
6. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis.* 2006 Apr;6(4):226-33.
7. Klein HG. Will blood transfusion ever be safe enough? *JAMA* 2000; 284: 238-40
8. Lopez L, Lopez P, Arago A, Rodriguez I, Lopez J, Lima E, Insagaray J, Bentancor N. Risk factors for hepatitis B and C in multi-transfused patients in Uruguay. *J Clin Virol.* 2005 Dec;34 Suppl 2:S69-74.
9. Gutierrez C et al. Hepatitis B virus DNA in blood samples positive for antibodies to core antigen and negative for surface antigen. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 768-70
10. Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. Nucleic acid testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. *Transfusion* 2000; 40: 143-59
11. Amarpurkar DN, Kumar A, Vaidya S, Murti P, Bichile SK, Kalro RH, Desai HG. Frequency of hepatitis B, C and D and human immunodeficiency virus infections in multi-transfused thalasseemics. *Indian J Gastroenterol.* 1992 Apr;11(2):80-1.
12. Holland PV. Old and new tests: Where will it end? *Vox Sang* 2000; 78(Suppl 2): 67-70
13. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *J Viral Hep* 1999; 6(Suppl 1): 6-15
14. Alter HJ et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-54
15. Lefrere JJ et al. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood* 2000; 95: 347-51
16. Umemura T et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001; 33: 1303-11

17. Azzi A et al. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transfus Med Rev* 1999; 13: 194-204
18. Hollinger FB et al. Posttransfusion hepatitis type A. *JAMA* 1983; 250: 2313-7
19. Glynn SA et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *JAMA* 2000; 284: 229-35
20. Rouzioux C et al. Contribution of nucleic acid amplification techniques to the safety of blood components in France. *Transfusion* 1998; 38: 989-90
21. Cohen DE, Walker BD. Human immunodeficiency virus pathogenesis and prospects for immune control in patients with established infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1756-68
22. Busch MP et al. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102: 117-24
23. Courouce AM et al. Effectiveness of assays for antibodies to HIV and p24 antigen to detect very recent HIV infection in blood donors. *AIDS* 1992; 6: 1548-50
24. Weber B et al. Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2235-9
25. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood and plasma. *JAMA* 1943; 121: 1332-4
26. Schreiber GB et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90
27. Busch MP et al. False-negative testing errors in routine viral marker screening of blood donors. *Transfusion* 2000; 40: 585-9
28. Douglas DD et al. Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen negative and antibodies to hepatitis B core antigen positive from a United State population with a low prevalence of hepatitis B serological markers. *Transfusion* 1992; 33: 212-6
29. Zervou EK et al. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001; 41: 652-8
30. Busch MP. Prevention of transmission of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections through blood transfusion by anti-HBc testing. *Vox Sang* 1998; 74(Suppl 2): 147-54
31. Regan FAM et al. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20000 units of blood. *Br Med J* 2000; 320: 403-6
32. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. "Mandell GL et al (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia" kitabında 2000; 1736-60
33. Uyttendaele S et al. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for anti-HCV antibodies. *Vox Sang* 1994; 66: 122-9
34. Barrera JM et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third generation ELISA. *Vox Sang* 1995; 68: 15-8
35. Jongerius JM et al. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998; 38: 56-9
36. Grethe S et al. Characterization of unusual escape variants of hepatitis B virus isolated from a hepatitis B surface antigen-negative subject. *J Virol* 1998; 72: 7692-6
37. Ohto H et al. Lack of difference in cytomegalovirus transmission via the transfusion of filtered-irradiated and nonfiltered-irradiated blood to newborn infants in an endemic area. *Transfusion* 1999; 39: 201-5

38. Pereira A, Sanz C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C: application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* 2000; 40: 1182-91
39. Gallarda JL, Dragon E. Blood screening by nucleic acid amplification technology: current issues, future challenge. *Mol Diagn* 2000; 5: 11-22
40. Peterson J et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative "window" phase of hepatitis C infection. *Vox Sang* 2000; 78: 80-5
41. Courouce AM et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion* 2000; 40: 1198-202
42. Lee SR et al. Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of "window-phase" blood donations. *Vox Sang* 2001; 80: 19-23
43. Gökırmak F. Kan Bankacılığı ve Sıtma. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (II). 15-20 Mart 1998 Bursa. Kurs kitabı. Sayfa: 69-75.
44. Kithcen AD, Chiodini PL. Malaria and blood transfusion. *Vox Sang*. 2006 Feb;90(2):77-84. Review
45. Van der Sluis JJ, Ten KFSW, Vazeoski VD. Transfusion syphilis, survival of *Treponema pallidum* in stored donor blood. II. dose dependence of experimentally determined survival times. *Vox Sang* 1985; 49: 390-9.
46. Sönmezoğlu M, Tranfüzyonla bulaşan sıtma. *Sendrom* 2002; 14: 115-8
47. Shulman IA. Parasitic infections and their impact on blood donor selection and testing. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:336-70
48. Vengelen-Tyler V, ed. Technical manual, 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996.
49. Dave J, Brett M, Lennon SM, Shields M. Sepsis associated with blood transfusion. *Lancet* 1996; 347: 1773.
50. Altunay H. Transfüzyonun İnfeksiyöz Komplikasyonları: Bakteriyel ve Parazitik Bulaş. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (III). 31 Ekim- 5 Kasım 1999 Antalya, Kurs kitabından, Sayfa: 79-83.
51. Goldman M, Blajchman MA. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfus Med Rev* 1991; 5: 73-83.
52. Barbara JA, Cantreras M. Infectious complications of blood transfusion. *Bacteria and parasites. BMJ* 1990, 300: 386-9.
53. Blajchman MA, Ali M, Richardson LH. Bacterial contamination of cellular blood components. *Vox Sang* 1994; 67 : 23-33.
54. Tabor E. Bacterial infections transmitted by blood. Infectious complications of blood transfusion kitabında. Academic Press. In. New York, 1982, Sayfa : 147-65.
55. Hasting JG, Batta K, Gourewtch D, Williams MD, Rees E, Palmer M, Smilie J. Fatal transfusion reaction due to *Yersinia enterocolitica*. *J Hosp Infect* 1994; 27: 75-9.
56. Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Nov-Dec;22(6):581-7.
57. Li CK, Shing MM, Chik KW, Lee V, Yuen PM. *Klebsiella pneumoniae* meningitis in thalassemia major patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Apr-May;18(3):229-32
58. Wang SC, Lin KH, Chern JP, Lu MY, Jou ST, Lin DT, Lin KS. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassemia major. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 1;37(7):984-8. Epub 2003 Sep 5.

59. Roussos A, Stambori M, Aggelis P, Kanavaki S, Garzonis P, Makarona M, Kapralos C, Karambela S, Dalamaga A, Ferti A. Transfusion-mediated *Yersinia enterocolitica* septicemia in an adult patient with beta-thalassemia. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(11):859-60.
60. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS. Septic reactions to platelet transfusions, a persistent problem. *JAMA* 1991; 266: 555-8.
61. Wagner SJ, Moroff G, Katz AJ, Friedman LI. Comparison of bacteria growth in single and pooled platelet concentrates after deliberate inoculation and storage. *Transfusion* 1995; 35: 298-302.
62. Tipple MA, Bland LA, Murphy MJ. Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with *Yersinia enterocolitica*. *Transfusion* 1990; 30: 207-13.
63. McQuiston JH, Childs JE, Chamberland ME, Tabor E and Working group on Transfusion Transmission of Tick-borne Diseases. Transmission of tick-borne agents of disease by blood transfusion: a review of known and potential risks in the United States. *Transfusion* 2000; 40: 274-84.
64. Tabor E. Parasitic infections (nonmalarial) transmitted by blood. Infectious complications of blood transfusion kitabında Academic Press. In. New York, 1982, Sayfa : 127-46.
65. Blanjchman MA, Ali M, Richardson LH. Bacterial contamination of cellular blood components *VOX Sang* 1994; 67: 23-33
66. Goldman M, Blajchman MA. Bacterial contamination. Ed. Popovsky MA. *Transfusion reactions.* AABB Press Bethesda, Maryland 1996. P:125-66.
67. MacAllister SK, Bland LA, Arduino MJ. Patient cytokine response in transfusion-associated sepsis. *Infect Immun* 1994; 62: 2126-8.
68. Goldman M, Long A, Roy G, Decary F. Incidence of positive bacterial cultures after donor call-back. *Transfusion* 1996; 36: 1035.
69. Tabor E. Bacterial infections transmitted by blood infectious complications of blood transfusion book Academic Press. In. New York, 1982 ; 147-65