

## **Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı**

### **1. Kan ve kan ürünlerinin özellikleri, saklama koşulları ve özel işlemler**

#### **1.1. Kan Bağışı:**

Kan bağışı, gönüllülük esasına dayanır. Bağışçılar, sorgulama, fizik muayene ve hematolojik laboratuvar tetkik aşamalarından geçerler. Uygun bulunanlardan bağış kabul edilir. Ulusal Kan ve Kan ürünleri Rehberinde örnek bir bağışçı sorgu formu bulunmaktadır (1). Kan bağışı tam kan ya da aferez yöntemiyle yapılır. Tam kan donasyonu yapılan kanlar santrifüj edilerek komponentlerine ayrıştırılır. Mikrobiyolojik tarama testleri (HBV, HCV, HIV ve sifiliz) ve kan grubu tiplendirmesi yapılır. Ayrıca ilk kez kan/kan bileşeni bağışlayan tüm bağışçılar ile son bağışından bu yana gebelik veya transfüzyon öyküsü olan bağışçılara, klinik açıdan önemli eritrosit antikorlarına yönelik antikor taraması uygulanır (1). Kan ve kan ürünleri tiplerine göre kan saklama dolabı, derin dondurucu ya da inkübatörde uygun süre ve derecede saklanır

#### **1.2 Kan ürünleri:**

Genel olarak tüm kan ürünleri kan bankası dolabından çıkış yapıldıktan sonraki 30 dk içinde iade edilirse kabul edilip uygun saklama koşulunda saklanarak yeniden kullanılabilir. Bu süre aşılsa ürünün geri kabulü mümkün değildir. Tüm kan ürünleri (Granülosit konsantresi hariç) transfüzyon seti ve filtresi ile verilir.

**1.2.1. Tam kan:** İlk bağış sırasında alınan kandır. İlk ana torba içindeki solüsyon sayesinde (CPD; sitrat, fosfat ve dekstroz) 21 gün kan saklama dolabında 2-6°C'de saklanabilir. Eğer adenin içeren bir solüsyon varsa 35 gün saklanabilir (CPDA1). 450 ± %10mlt hacmi vardır. İçerdiği Hb miktarı >45 gr/torba olmalıdır (1-4). İlk 24 saatte 20-24°C'de saklandığında taze tam kan olarak kullanımı mümkündür ancak kan saklama dolabında bekledikçe labil pıhtılaşma faktörleri azalır ve trombositler aktive olabilir (5).

**1.2.2. Eritrosit konsantresi:** Eritrosit konsantresinin (EK) miktarı 280 ± 50 ml dir. CPD'li bileşende bileşenin Htc değeri %65-85 arasında olmalıdır. CPDA1 içeriyorsa Htc <%80 dir. İlave solüsyonlar eritrositlerin ömrünü, hemolizi azaltarak uzatır. SAG-M (salin, adenin, glukoz ve mannitol) solüsyonu eklendiğinde eritrositlerin raf ömrü 42 güne kadar çıkar. Torbanın Htc değeri %55-65 arasındadır. Isı kontrollü dolaplarda 2-6°C'de saklanır. EK'de ünite başına 1x 10<sup>6</sup> lökosit bulunmaktadır (4). Bir ünite EK ortalama 2 saatte transfüze edilir. Kan bankası dolabından çıktıktan transfüzyon sonlanana kadar geçen süre 4 saati aşmamalıdır.

**1.2.3. Trombosit konsantresi:** Trombosit konsantreleri (TK) trombosit inkübatöründe 20-24°C de 5 gün saklanır. Bu süre aşılsa bakteriyel kontaminasyon riski artar. Bakteriyel kontaminasyon olup olmadığı kesin olarak teyid edilebilirse raf ömrü 7 güne çıkarılabilir (4). Saklama süresinde trombositlerde morfolojik ve fonksiyonel

değişiklikler hızla meydana gelir ve trombositler metabolik olarak aktif hale gelir. Trombosit torbaları gaz geçirgendir. Trombosit inkübatörü içinde ajitatörde saklanmak zorundadır. Ajitator olmazsa raf ömrü 24 saattir. Random TK (RTK) tam kandan elde edilir. Hacmi 50-60 mlt dir. İçerisinde  $\geq 60 \times 10^9$  trombosit içerir. Dört veya altı farklı aynı grup RTK bir torbada birleştirilerek havuz trombosit konsantresi (HTK) elde edilir. İçerisinde  $2 \times 10^{11}$ /ünite trombosit olmalıdır. Bir HTK ortalama 30 dakikada transfüze edilir. İnkübatörden çıktıktan sonra en kısa sürede transfüze edilmelidir.

**1.2.4. Taze donmuş plazma:** Taze donmuş plazma (TDP) elde edildikten sonra faktör aktivitelerinin devamı için tam kan bağışından sonraki 6 saat içinde dondurulmalıdır. Eksi 18 ve -25 arasında 3 ay, - 25 dereceden daha düşük ısılarda 36 ay saklanabilir. TDP, 30-36°C de eritildikten sonra kullanılır. Eritildikten sonra 24 saat boyunca 2-6°C de kan saklama dolabında saklanabilir. Oda ısısında (20-24 °C) 6 saat saklanabilir. TDP 200-330 ml dir. Bir ünite TDP ortalama 30 dk da transfüze edilir.

**1.2.5. Kriopresipitat:** TDP'den elde edilir. TDP ile aynı şartlarda saklanır. 30-40 mlt hacminde dir. Torba başına 70 İU Faktör VIII, 140 mg fibrinojen, 100 vWF, 170 İU vWF-ristosetin kofaktör ve 60 İU Faktör XIII bulunur. Çözülmüş kriopresipitat labil koagülasyon faktörlerinin korunabilmesi için en kısa sürede kullanılmalıdır (6).

#### **1.2.6. Aferez ile elde edilen kan ürünleri**

Aferez yolu ile trombosit, plazma, eritrosit ve granülosit elde edilebilir.

Bir ünite aferez trombosit konsantresi içinde trombosit miktarı en az  $2 \times 10^{11}$ , lökosit miktarı ise en fazla  $1 \times 10^6$ /ünite olmalıdır (4). Hacmi yaklaşık 250 ml dir. Uygun bağışçılardan, bir aferez işlemiyle 2-3 aferez trombosit konsantresi elde edilebilir. Saklama ve transfüzyon koşulları HTK ile aynıdır.

Granülosit konsantreleri (GK) ünite başına en az  $1 \times 10^{10}$  granülosit içermelidir. En fazla 500 mlt hacminde dir. GK, ABO ve Rh uygun verilir. Ürün eritrosit kontaminasyon riski nedeniyle mutlaka ABO uyumlu, çapraz karşılaştırma yapılmış olmalıdır (7). Işınlanmış olarak kullanılır. Tercihen hazırlandıktan sonra hemen verilmelidir. 20-24°C de 24 saatten fazla saklanmaz. Transfüze edilirken transfüzyon filtresi ve lökosit filtreleri kullanılmaz.

### **1.3. Kan bileşenlerine uygulanan özel işlemler**

**1.3.1. Kan depolama öncesi lökosit filtrasyonu:** Kan bileşenlerindeki lökositler nonhemolitik febril transfüzyon reaksiyonları, HLA alloimmunizasyon, trombosit refrakterliği ve lökotropik virüslerin (EBV, CMV) geçişinde rol alır. Bu nedenle kan ürünlerinden lökositlerin uzaklaştırılması bu reaksiyonların gelişmesini azaltır. Avrupa Birliği Standartlarında lökosit depleksyonu 4 log depleksyonu (%99,99 depleksyon) sağlayan lökosit filtreleri ya da aferez cihazları ile sağlanabilir (3). Türkiye, Avrupa Birliği standartlarını uygulamaktadır. Günümüzde kan torbasına birleştirilmiş lökosit filtreleri bulunmaktadır. Eritrosit konsantreleri kadar trombosit konsantrelerinden de lökositler arındırılır. Transfüzyon öncesi lökosit filtreleri de kullanılabilir ancak tercih edilmez.

**1.3.2. Kan ışınlaması:** Hücrel kan komponentleri (EK, TK ve GK) transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığından (T-GVHH) korunmak için ışınlanır ve bu sayede lenfositler inaktif hale gelir. TDP ve kriopresipitat ışınlanmaz. Plazmada bir miktar lenfosit bulunur ancak dondurma ve çözme işlemleri sırasında lenfositler canlılığını kaybeder. Işınlanan alanın merkezinde doz en az 25 grey (Gy) olmalı, 50 Gy i aşmamalıdır. Ulusal Rehberimize göre eritrositler hazırlandıktan sonra 14 güne kadar ışınlanabilir. Işınlandıktan sonra da en fazla 14 gün saklanabilir (1,8). AABB ve EDQM kılavuzlarında daha geniş zaman aralıkları için ışınlama önerileri mevcuttur (8). Yenidoğanda ve intrauterin transfüzyonda hiperkalemi riskinden dolayı ışınlama sonrası EK ilk 24 saate kullanılmalıdır. Hücrel kan komponentleri (EK, TK ve GK) transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığından (T-GVHH) korunmak için ışınlanır ve bu sayede lenfositler inaktif hale gelir. TDP ve kriopresipitat ışınlanmaz. Plazmada bir miktar lenfosit bulunur ancak dondurma ve çözme işlemleri sırasında lenfositler canlılığını kaybeder. Işınlanan alanın merkezinde doz en az 25 grey (Gy) olmalı, 50 Gy i aşmamalıdır. Işın etiketi ile etkin ışınlama sağlandığının kontrolü sağlanmalıdır.

**Mutlak** ışınlama endikasyonları Tablo 1’de gösterilmiştir (7-9).

Tablo 1: **Mutlak** ışınlama endikasyonları

Hasta Grubu	Klinik Durum
<b>Genel transfüzyon pratiği</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yönlendirilmiş donasyon (birinci veya ikinci derece akrabalarından alınan kan ve kan bileşenleri)</li> <li>• HLA seçili/uygun trombositler</li> <li>• Granülosit transfüzyonları</li> <li>• Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar (fludarabin, kladribin, deoksikoformisin, bendamustin, klofarabin)</li> </ul>
<b>Gebelik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrauterin, fetal transfüzyon</li> </ul>
<b>Yenidoğanlar*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yenidoğan kan değişimi (Exchange transfüzyon)</li> <li>• Öncesinde intrauterin transfüzyon almış olanlar</li> <li>• Kompleks konjenital kardiyak anomaliler <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 22q11 delesyonu dışlanana kadar</li> <li>○ 22q11 delesyonu saptanan hastalar</li> </ul> </li> <li>• Konjenital hücrel immün-yetmezlik (T-hücre)</li> <li>• Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan; 4. aya kadar</li> </ul>
<b>Hematoloji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut lösemi</li> <li>• Aplastik anemi (ATG ve/veya alemtuzumab ile immünespresif tedavi alanlar)</li> <li>• CAR-T hücre alıcıları</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hodgkin Lenfoma; tedavinin herhangi bir aşamasında ve kişinin yaşamı boyunca</li> <li>• Non-Hodgkin lenfoma (pürin analogları gibi immüsupresif ajanlarla tedavi edilmiş hastalar)</li> </ul>
<b>Allojeneik kök hücre nakli Alıcılar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazırlama rejiminden itibaren en az nakil sonrası 6. aya kadar</li> <li>• Kronik graft versus host hastalığı (GvHH) olan</li> <li>• İmmüsupresif tedavi alan hastalar</li> </ul>
<b>Allojeneik kök hücre nakli Vericiler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kök hücre toplanmasından bir hafta önce ve kök hücre toplanma sürecinde</li> </ul>
<b>Otolog kök Hücre nakli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kök hücre toplanmasından bir hafta önce başlanarak nakil sonrası 3. aya kadar, total vücut ışınlama uygulanmışsa 6. aya kadar</li> <li>• Gelecek bir zamanda otolog reinfüzyon yapılacak hastalarda kök hücre toplanmasından bir hafta önce ve kök hücre toplanma sürecinde</li> </ul>
<b>Solid Organ transplant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazırlama rejiminde alemtuzumab alan hastalar</li> </ul>

\* Rutin uygulamada, konjenital immün yetmezlik yenidoğan döneminde dışlanamadığından dolayı yenidoğandaki tüm kan bileşenlerini ışınlanmaktadır.

**1.3.3. Yıkama:** Temelde selüler ürünlerden plazma proteinlerini uzaklaştırmak için uygulanır. Kan ürünleri ile ciddi (grade 2-3) alerjik reaksiyonlarda, Ig A eksikliğinde anti Ig A antikorları varlığında, neonatal transfüzyonda anneden transfüzyon yapılacaksa anti-HPA-1a antikorlarını uzaklaştırmak için uygulanır. EK'ya %0,9 luk NaCl eklenerek ve santrifüj edilerek sıvı kısmının uzaklaştırılmasıyla elde edilir. EK'nın Htc değeri değişmez. Yıkama işlemi açık sistemle yapılmışsa raf ömrü 24 saat iken, kapalı sistem kullanılmışsa, kullanılan sisteme göre daha uzun süre saklanabilir.

**1.3.4. Dondurma:** Çoğunlukla EK için yapılır. Kriyoprotektif ajan olarak gliserol kullanılır. Eksi 65 °C'den daha düşük ısılarda 10 yıl saklanabilir. Düşük gliserol yöntemiyle elde edildiğinde sıvı azot tanklarında -140 ila -150°C'de saklanabilir. Kullanılacağı zaman ürün 37 °C'de çözülür. Gliserol yıkamayla uzaklaştırılabilir. Günümüzde gliserolün eklendiği ve çıkartılabildiği kapalı sistemler geliştirilmiştir. Degliserolize edildikten sonra 2-6°C'de açık sistemde 24 saat, kapalı sistemde 14 gün saklanabilir. Hacmi en az 185 ml dir. Htc miktarı EK ile aynıdır. Ürünün ozmolaritesi en fazla 340 mOsm/L olmalıdır. Trombositler de dondurulabilir. Kriyoprotektif ajan olarak dimetilsülfoksit kullanılır. Dondurulduktan sonra 2 yıl saklanır. Bir yıldan fazla saklanacaksa, -150°C tercih edilir. Bir yıl altında saklanacaksa -80°C yeterlidir.

**1.3.5. Havuzlama:** Özellikle kan bağıışı sonrası elde edilen TK lardan elde edilir. ABO / Rh identik 4-6 TK bir torbada birleştirilir. Kriopresipitatlar da havuzlanarak saklanabilir (6).

**1.3.6. Volüm azaltma:** EK ve TK'de mümkün olur. Random TK için dolaşım yüklenmesi olan hastalarda, anti AB miktarı azaltılmak istenirse ve intrauterin transfüzyonlarda yapılabilir. Ünite başına 10-15 mlt azaltılır. Aferez TK'da 90-250 mlt işlem sırasında azaltılabilir. Trombosit miktarı ise  $45-85 \times 10^9$  /torba olmalıdır. Ancak trombositlerin aktif hale gelme ve agrege olma riski vardır. Volüm azaltılmış EK'nın Htc %70-85 olmalıdır. Lökosit içeriği filtre ile azaltılmalıdır. Her iki ürün de intrauterin kullanılacaksa ışınlanmalıdır. EK 24 saat içerisinde, TK ise 6 saat içinde kullanılmalıdır.

**1.3.7. Isıtma:** EK için uygulanır. Normalde EK'nın ısıtılmasına gerek yoktur ancak hızlı ve çok miktarda transfüzyon yapılacaksa EK'ne özel ısıtıcılar ile 36-37°C ısıtılması gerekir.

**1.3.8. Yenidoğanda kan değişimi (exchange transfüzyon) için hazırlanan kan bileşenleri:** Yenidoğanda kan değişimi taze tam kan ya da altta yatan klinik duruma göre uygun kan grubundan EK ve TDP ile yapılabilir. Genellikle kan bankası tarafından eritrosit ile plazma, hematokrit düzeyini %50-60'a indirecek şekilde karıştırılır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerileri doğrultusunda Rh uyuşmazlıklarında düşük anti-A ve anti-B titrelili O negatif EK ve AB plazma, ABO uyuşmazlıklarında ise anne ve bebeğin Rh grubuna uyumlu O grubu EK ve sıklıkla AB plazma kullanılabilir (10).

**1.3.9. Pediatrik eritrosit konsantreleri ve pediatrik TDP:** Kan ürünleri 3-8 transfer torbası ile küçük hacimlere bölünmüş halde temin edilebilir. Fazla donör teması istenmeyen ve küçük volümde transfüzyon yapılacak pediatrik hastalar için tek bir EK hasta adına ayrılıp, steril hortum birleştirme cihazları ile küçük volümlere bölünerek kullanılabilir.

Kaynaklar:

1. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Örüç, İdil Yenicesu, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016.
2. Dumont LJ, Papari M, Aronson CA. Whole Blood Collection and component Processing. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM (eds). Technical Manual. 18th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2014.
3. Sharma RR, Marwaha N. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. Asian J Transf Sci 2010; 4: 3-8.
4. Kan Hizmet Birimleri İçin Ulusal Standartlar Rehberi, Sağlık Bakanlığı, 2016.
5. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components Recommendation No. R (95) 15 19th Edition European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
6. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their

handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. British J Haematol 2018; 181: 54-67

7. Kanın Uygun Klinik Kullanım Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Örüç, İdil Yenicesu, Türker Çetin, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020.

8. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs P. Guidelines on the use of irradiated blood components. British J Haematol 2020; 191: 704-24

9. Recommendations for Use of Irradiated Blood Components in Canada [https://nacblood.ca/sites/default/files/202108/Recommendations\\_Irradiated\\_Blood\\_Components.pdf](https://nacblood.ca/sites/default/files/202108/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf).

10. Çoban A, Türkmen MK, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve tedavi Rehber, 2022 Güncellemesi, Güneş Tıp Kitabevleri, 2022.

## 2. Kan grupları: ABO kan grubu, RH kan grubu, Klinik önemi olan diğer kan grubu antijenleri

Antijenlerin insan vücudunda antikor oluşturma kapasitesine immünojenite denir. Eritrosit yüzeyindeki kan grup antijenleri, gerek ABO kan grup sisteminde olduğu gibi doğal antikorları yoluyla ve gerekse Rh ve diğer kan grup sistemlerinde olduğu gibi immün antikorların (allo-antikor) oluşumunu tetikleyerek, immün-hemolize neden olabilmektedir.

Halen 45 kan grup sistemine ait 351 kan grup antijeni tanımlanmıştır (<https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupsystems.html>, <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupantigenswithinsystems.html>) . Bir kan grup sistemi tek bir gen veya birbiriyle bağlantılı homolog genler tarafından kalıtılır ve özgün antikorları aracılığıyla serolojik olarak tanımlanır. Kan grup tiplemesi için kullanılan serolojik test yöntemi, eritrosit antijeni ve özgün antikorları arasında hemaglutinasyon reaksiyonu temeline dayanır. Serolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda, kan grup genotiplemesi yardımcı olabilmektedir.

Hastalar ve bağışçıların, major kan grup antijenleri olarak kabul edilen, **ABO** ve **Rh(D)** antijenleri için rutin olarak test edilmeleri, transfüzyon güvenliği için gereklidir. Ancak ABO ve Rh(D) uyumsuzluğu olmaksızın da, RhCE (*C,c,E,e,Cw*), Kell (*K,k*), Kidd (*Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>*), Duffy (*Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>*), MNS (*M,S,S,s*) gibi eritrosit antijenlerine karşı antikorlarla ilişkili olarak immün hemolitik transfüzyon reaksiyonları gelişebilmektedir.

Kan grup antijenleri, protein, glikoprotein veya glikolipid yapıda olabilir. Kan grup polimorfizmi temel olarak bir makromolekülün var veya yok olması (ör; RhD) veya molekülde tek bir aminoasit değişimi (ör; Fy<sup>a</sup> ve Fy<sup>b</sup>) ya da tek bir monosakkarid farkı (ör; A ve B) şeklinde ortaya çıkar.

### 2.1. ABO Kan Grubu:

H antijen, A ve B antijenlerinin öncüsüdür. H antijeni oluşumunda rol alan  $\alpha$ -1,2-L-fukoziltransferaz geni (FUT1) 19. kromozomda yer alırken, ABO allelleri 9. kromozomda yer alan 7 ekzon tarafından kalıtılır. ABO geni 3 allel kodlar, A alleli, A transferazı (GalNac-

transferaz) kodlar. A transferaz, H antijenine N Asetil-D Galaktoz ekleyerek A antijenini oluşturur. B alleli, B transferazı (Gal-transferaz) kodlar. B transferaz, H antijenine D Galaktoz ekleyerek B antijenini oluşturur. O allelinde her 2 enzimatik aktivite de yoktur ve sadece H geni tarafından kodlanan H antijeni tarafından temsil edilir.

Böylece ABO kan grubu dört fenotip ile temsil edilir: A, B, AB ve O. Genotipik olarak A fenotipi, A/A veya A/O, B fenotipi, B/B veya B/O, AB fenotipi A/B ve O fenotipi O/O allelik yapıda olabilir. ABO kan grubu diğer kan gruplarından farklı olarak, eritrosit yüzeyinde bulunmayan A veya B antijenik özellikle ilgili olarak plazmada doğal antikorlarını bulundurur (Tablo 2).

ABO antikorları yaşamın 3. ayından itibaren saptanmaya başlanır ve titreleri giderek artarak 5-10 yaşta erişkin seviyelere ulaşır. A ve B grup bireylerde Anti-A ve Anti-B molekülleri temel olarak IgM yapısındadır. O grubu bireylerin serumunda Anti-A ve Anti-B yanısıra, hem A ve hem de B antijenleriyle çapraz-reaktiviteye sahip Anti-A,B antikorlar bulunur ve temel olarak IgG yapısındadır ancak kısmen IgM ve IgA yapısında olabilir.

**Tablo 2:** ABO grubun toplumda sıklığı, eritrosit antijenleri, serum antikorları ve genotip

ABO grup	Sıklığı (%)	Eritrosit antijenleri	Serum antikorları	Genotip
A	40	A	Anti-B	A/A veya A/O
B	11	B	Anti-A	B/B veya B/O
AB	4	A ve B	Yok	A/B
O	45	Yok	Anti-A,B	O/O

ABO kan grup sistemi en önemli kan grup sistemidir. Çünkü IgM yapısında doğal antikorları nedeniyle uygunsuz transfüzyonda ölümlerle sonuçlanabilen intravasküler akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR) gelişir. ABO kan grubunun hem eritrosit yüzeyindeki A/B antijenlerini tanımlayan antiserumlar ile (forward gruplama) ve hem de plazma antikorlarını tanımlayan A1/B eritrositler ile (reverse gruplama) çift yönlü tespit edilerek doğrulukla tanımlanması çok önemlidir.

**2.1.1. Bombay fenotipi:** FUT1 geninin homozigot mutasyonlarında, ABO genotipinden (A veya B transferaz geni olup olmadığından) bağımsız olarak, eritrosit yüzeyinde H antijeni yoktur. Serolojik fenotipleri O grubu ile uyumludur. Bombay fenotipe sahip bireyler H antijenine karşı anti-H antikorlar bulundurur ve bunlar O grup eritrositlerde var olan H antijeni ile reaksiyona girerler. Bu nedenle sadece Bombay grubu kişilerden kan alabilirler.

**2.1.2. A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> bireyler:** Grup O bireylerde H antijeni eritrosit yüzeyinde güçlü bir şekilde temsil edilir. A<sub>1</sub> veya B grup bireylerde H antijenin tamamı A veya B yapısına dönüştürülmüştür. A<sub>1</sub> kan grubu toplumda en sık A alleli iken, A<sub>2</sub> allele sahip bireyler eritrosit yüzeyinde A antijeni bakımından hem sayısal hem de niteliksel farklar taşır. A<sub>2</sub> bireylerin A konvertazı H antijeninin tamamını A yapısına dönüştüremez. A<sub>2</sub> bireylerin %2'si ve A<sub>2</sub>B bireylerin %25'i anti-A<sub>1</sub> antikor oluşturabilir ve A<sub>1</sub> ve A<sub>1</sub>B eritrositler ile reaksiyon verirler.

Lektinler, eritrosit yüzeyinde A<sub>1</sub> ve H antijenik yapılarıyla hemaglutinasyon oluşturan bitki ekstraktlarıdır. A<sub>2</sub> ve diğer A varyantları tanımlamada önemlidirler. A<sub>1</sub> bireyler, A<sub>1</sub> lektin ile +4 reaksiyon verirken H lektin ile reaksiyon vermezler. Buna karşın, A<sub>2</sub> bireylerin eritrositleri A<sub>1</sub> lektin ile reaksiyon vermezken, H lektin ile +3 reaksiyon gösterir. Yine O grup bireyler H lektin ile +4 reaksiyon verirken, Bombay fenotip bireylerde H antijeni olmadığından, H lektin ile reaksiyon vermezler (Tablo 3).

**Tablo 3.** ABO alt gruplarının serolojik reaksiyonları

ABO	Direk (forward) gruplama		Lektin ile eritrosit reaksiyonu		Karşıt (reverse) gruplama	
	Anti-A	Anti-B	A1	H	A1	B
A <sub>1</sub>	+4	-	+4	-	-	+4
A <sub>2</sub>	+4	-	-	+3	-	+4
B	-	+4	-	-	+4	-
O	-	-	-	+4	+4	+4
A <sub>3</sub>	+2	-	-	+3/4	-	+4
O <sub>Bombay</sub>	-	-	-	-	+4	+4
Cis-AB	+4	+2	-	+2	-	-

**2.1.3. ABO nadir subgruplar:** Diğer A subgrup fenotipleri A<sub>3</sub>, Aend, Ax, Am, Ay, and Ael'dir. B subgrupları – B<sub>3</sub>, Bx, Bm, and Bel – çok daha nadir görülür. Cis-AB nadir bir ABO varyantıdır. Tek bir ebeveynden kalıtılan allel, A ve B glikozil transferaz aktivitelerini birlikte taşımakta ve diğer ebeveynden gelen allel özelliğine göre farklı fenotipik özellikler göstermektedir. Serolojik olarak, karşı allel O olduğunda, çoğu kez A<sub>2</sub>B<sub>3</sub> fenotipi gösterir ve ABO grup tanımlamada güçlüğü neden olur.

## 2.2. Rh Kan Grubu

Rh kan grup sistemi, ABO grup sisteminden sonra kan güvenliği açısından en önemli ikinci gruptur. Rh fenotipleri, D antijenini kodlayan RHD ve C,c,E,e antijenlerini kodlayan RHCE genleri tarafından kontrol edilir. D/d, C/c, E/e olmak üzere üç çift allel 8 fenotip olarak karşımıza çıkabilmektedir; DCE, dce, DcE, Dce, dCE, dCe, DCE ve dCE. Beyaz ırkta, DCE (%42), dce (%39) ve DcE (%14) ile en sık allellerdir.

Transfüzyon tıbbında D antijeni Rh kan grubundaki en önemli antijendir. Batı toplumlarında bireylerin %82-86'sı, Afrika'da %95'i ve uzak doğuda ise %100'ü RhD pozitiftir. D antijen negatif bireylerde D proteini bulunmamaktadır. Bu bakımdan 'd' bir antijeni değil, 'D' antijeninin bulunmadığını ifade eder. Anti-D doğal bir antikor değildir. Ancak RhD negatif bir bireyde RhD pozitif gebelik veya RhD pozitif transfüzyonla kazanılır. RhD negatif birey RhD pozitif eritrosit alırsa, en az %30'u anti-D geliştirir. Anti-D, RhD pozitif eritrosit transfüzyonlarında AHTR'den ve RhD pozitif bebekte, fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığından (FYHH) sorumludur.

### *D varyantları*

Temel olarak iki tip varyanttan söz edilebilir.

**1. Zayıf D:** (eskiden Du olarak ifade edilirdi) D antijeni tüm epitoplarıyla tam olarak eritrosit yüzeyinde temsil edilir ancak antiserumu (Anti-D) ile zayıf reaksiyon verir.



Muhtemelen D antijeninin sitozolik kısmında gelişen bir aminoasit (AA) değişimi söz konusudur. Eritrosit yüzeyindeki antijenik özellikler tam korunduğundan, bu bireyler D antijenik yapısına karşı antikor geliştirmezler. Genotipik olarak Tip1-76 arasında Zayıf D tanımlanmıştır.

**2.Parsiyel D:** RhD proteininin ekstraselüler yapısında aminoasit değişimi D antijeninin eritrosit yüzeyinde epitop ya da epitopların kaybına neden olur. Parsiyel D antijeni bulunduran bireyler, normal D antijenik yapısı ile karşılaştıklarında, anti-D geliştirebilirler. Parsiyel D antijenleri, DI-DVI arasında tanımlıdır. DI, DII ve DIII parsiyel D varyantlarının, anti-D geliştirme özelliği taşımadığı ve RhD pozitif olarak kabul edilmelerinin uygun olduğu değerlendirilir. DVI, antijenik olarak en fazla epitop kaybına uğramıştır ve böyle bireyler normal RhD eritrositlerin dolaşımına girmesi halinde Anti-D geliştirebilir. Bu nedenle DVI varyant D antijeni taşıyan bireyler, hasta ise RhD negatif ancak bağışçı ise RhD pozitif olarak kabul edilir.

### 2.3. Diğer klinik öneme sahip kan grup antijenleri

ABO ve Rh D en büyük klinik öneme sahip antijenler olmakla beraber, bu antijenler dışında kalan diğer kan grubu sistemleri değişik derecelerde klinik ve biyolojik önem taşımaktadır. Ayrıca eritrosit yüzeyinde toplumda yüksek/düşük görülme sıklığı olan çok sayıda antijen mevcuttur. Klinik önemin belirleyicisi, antijene karşı immün sistemin antikor oluşturma ve bu antijen antikor reaksiyonunun hemolitik potansiyelidir.

#### 2.3.1. Kell Sistemi

Kell sistemine ait K antijeni (KEL1) kuzey Avrupa toplumunda %9 sıklıkta iken, k (KEL2) antijeni ise tüm toplumlarda çok yüksek sıklıktadır. Kp<sup>a</sup> (KEL3) beyaz ırkta sadece %2 iken, Kp<sup>b</sup> (KEL4) toplumda yüksek oranda saptanır. Bu sistemdeki en önemli antijenik yapı olan “K” terminolojik olarak hatalı olmakla birlikte bazı kaynaklarda ve testlerde sistem ile aynı isimle Kell olarak geçebilir.

Kell sistem antikorları fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (FYHH) ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına neden oldukları için klinik öneme sahiptir. IgG, glikoprotein yapısındadırlar ve ABO, RhD'den sonra en sık görülen eritrosit antikorlarıdır. Bu bakımdan kız çocuklar ve doğurganlık çağı kadınlarda K antijen negatif ise, K negatif eritrosit ile transfüzyonlarının sağlanması önerilir.

*McLeod sendrom ve kronik granulomatöz hastalık:* McLeod sendrom, kaslar ve nörolojik bozukluklara eşlik eden akantositoz ile karakterli, X'e bağlı kalıtılan ve bu nedenle hemen daima erkeklerde görülen bir durumdur. XK genindeki mutasyon ve delesyonlar sonucu Kx antijeni eksprese edilememektedir. Bu antijen Kell glikoproteinine bağlıdır. McLeod sendromlu kişilerde Kell antijenleri zayıf eksprese edilmekte, Km (KEL20) ve Kx antijenleri ise bulunmamaktadır. Benzer durum X'e bağlı kronik granulomatöz hastalıkta da görülür. Bu olgular transfüze edildiklerinde anti-Kx ve anti-Km antikorları üretirler ve bu yüzden mümkünse bu hastaların transfüzyonundan kaçınılmalıdır.

#### 2.3.2. Duffy sistem

Duffy geni (Fy) tarafından, Fy<sup>a</sup> (FY1) ve Fy<sup>b</sup> (FY2) glikoprotein yapısında antijen kodlanmaktadır. Fy<sup>a</sup> ve Fy<sup>b</sup> papain, ficin gibi protolitik enzimlere karşı çok duyarlıdır ve kolayca yıkılırlar. Ancak tripsine karşı direnç taşırlar.

Anti-Fy<sup>a</sup> görece daha sık bir antikor iken anti-Fy<sup>b</sup> nadir görülür. Doğal olarak ortaya çıkmaları çok nadirdir. Anti-Fy<sup>a</sup> ve anti-Fy<sup>b</sup> akut ve geç hemolitik transfüzyon reaksiyonlarından sorumludur. Genellikle ılımlı bir hemoliz beklense de bazıları ölümcül sonuçlanabilir. Değişik şiddetlerde FYHH'den de sorumludurlar.

Duffy antijeni, *Plasmodium vivax* merozoitleri için reseptör özelliği taşımaktadır. *Fy Null* yani Fy (a-b-) eritrositler *P. Vivax* sıtmasına dirençlidirler. *Fy Null* fenotip Afrika'da %70 oranında görülmektedir.

### 2.3.3. Kidd sistem

Jk<sup>a</sup> ve Jk<sup>b</sup> alleleri toplumda benzer sıklıkta görülmektedirler. Kidd antikorları (IgG veya IgG+IgM olabilirler) akut ve şiddetli HTR'ye neden olabilirler, gecikmiş HTR'nin de yaygın nedenidirler. FYHH'ye çok nadiren neden olmaktadırlar.

### 2.3.4. MNS sistem

MNS 46 antijenden oluşan kompleks bir kan grup sistemidir. Rh antijen sistemine benzer şekilde; iki homolog gen GYPA ve GYPB tarafından kodlanan glikoforin A (GPA) ve glikoforin B (GPA) arasındaki rekombinasyondan kaynaklanmaktadır.

*M (MNS1)* ve *N (MNS2)*; *anti-M* ve *anti-N*; Beyaz ırkta M+N- %28, M+N+ %50 ve M-N+ %22 görülen fenotiplerdir. Anti-M, doğal olarak ortaya çıkan ve sık karşılaşılan bir antikor iken anti-N oldukça nadirdir. Anti-M ve anti-N antikorların büyük kısmı 37°C'de aktif olmadıklarından klinik öneme sahip değildirler. Uygunluk testlerinde oda ısısının elimine edildiği koşullarda antikor tarama ve çapraz karşılaştırmada saptanmazlar. M ve N antikorlarının 37°C'de aktif olmaları halinde kullanılacak EK ilgili antijeni taşımamalıdır. Çok az olarak anti-M ve anti-N akut ve gecikmiş HTR nedeni olabilir ve çok nadiren FYHH'den sorumlu olabilirler.

*S (MNS3)* ve *s (MNS4)*; *anti-S* ve *anti-s*; Beyaz ırkta S+s- %11, S+s+ %44 ve S-s+ %45 sıklıkla görülen fenotiplerdir. Anti-S ve anti-s genel olarak IgG yapısında ve 37°C'de aktiftirler. HTR ve şiddetli FYHH'den sorumlu olabilirler.

### 2.3.5. I Sistem

**I** bu sistemin tek antijendir. **I** geni (GCNT2) β1,6-Nasetil glukozaminiltransferaz enzimini üretir. Bu enzim, düz karbonhidrat zincirlerinin (N-asetilaktozamin) dallanmasını katalize etmektedir. Düz zincirler **i** antijeni eksprese ederler. Yenidoğanların eritrositleri **I** antijeni bulundurmazlar ancak güçlü bir şekilde **i** antijeni eksprese ederler. Oligosakkarit zincirler dallandığında **i** ekspresyonu zayıflarken, **I** ekspresyonu 6-18 ayda en yüksek seviyelerine ulaşır. GCNT2 genini inaktive eden mutasyonları homozigot olarak taşıyan bireyler, **i** antijenini asla **I** antijenine çeviremez ve **adult-i** fenotipine sahip olup **anti-I** üretirler. Bu antikorlar IgM yapısında ve nadiren 37°C'de reaktiftirler.

Potent **anti-I** otoantikörleri hemolitik olabilir ve soğuk aglütinin hastalığı (CHAD) nedenidir. **Anti-i** otoantikörleri ise genellikle enfeksiyöz mononükleoz hastalarında ortaya çıkar.

**2.3.6. Dombrock Sistem** (Do<sup>a</sup> ve Do<sup>b</sup>) null Do(a-b-) fenotip HTR'den sorumludur.

**2.3.7. Colton Sistem** Co<sup>a</sup> yüksek frekanslı bir antijen iken Co<sup>b</sup> beyaz ırkta %8 sıklıkla karşılaşılır. Anti-Co antikörler şiddetli FYHH ve HTR'den sorumludur.

**2.3.8. JR ve Lan sistem** JR ve Lan antijenleri yüksek frekanslı antijenlerdir. Anti-Jr<sup>a</sup> ve anti-Lan antikörleri HTR'ye ve anti-Jr<sup>a</sup> antikörü şiddetli FYHH'ye neden olur.

Tüm bu antijen sistemlerinin yanında, belli bir antijen sistemine ait olmayan toplumda yüksek frekanslı antijenler mevcuttur. Bu antijenlere karşı antikör gelişmesi şiddetli HTR'ye yol açarak transfüzyonu olanaksız kılabilmektedir (ör; anti-AnWj).

### **2.3.9. Lewis sistem**

Lewis antijenleri karbonhidrat yapıda glikolipidler üzerinde taşınan antijenlerdir. Diğer kan grup antijenlerinin aksine, eritroid hücreler tarafından üretilmez, plazmadan eritroid hücreler üzerine eklenirler. Le<sup>a</sup> (LE1) ve Le<sup>b</sup> (LE2) olmak üzere iki temel antijene sahiptirler ancak bu antijenler birbirinin alleli değildir. Sadece Le (a-b-) bireyler (beyaz ırkın %6'ı) anti-Le antikörler üretebilirler ve 37<sup>0</sup>C'de nadiren aktif olduklarından klinik öneme sahip kabul edilmezler.

Benzer şekilde **Lutheran** (Lu<sup>a</sup> ve Lu<sup>b</sup>), **P1, Yt, Xg, Landsteiner–Wiener (LW), Kromer, Knops ve Indian** antijenleri de klinik öneme sahip olmadıklarından burada ayrıntılı bilgi verilmemiştir.

Bu yazının hazırlanmasında yararlanılan kaynak ve okunması önerilebilecek yayın ve web siteleri aşağıda sunulmuştur.

**Temel Kaynak:** Essential Guide to Blood Groups. Geoff Daniels and Imelda Bromilow, 3<sup>rd</sup> Ed. Wiley Blackwell, UK. p 22-64.

### **Önerilen Kaynaklar:**

1. Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. Blood 2009; 114: 248–256.
2. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. Blood 2010; 115: 4635–4643.
3. Burton NM, Anstee DJ. Nature, function, and significance of Rh proteins in red cells. Curr Opin Hematol 2008; 15: 625–630.
4. Daniels G. Functions of red cell surface proteins. Vox Sang 2007; 93: 331–340.
5. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. Hum Genet 2009; 126: 729–742.
6. Daniels G. Variants of RhD – current testing and clinical consequences. Br J Haematol 2013; 161: 461–470.
7. Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. Transfusion 2010; 50: 281–289.

8. Daniels G, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jørgensen J, Judd WJ, Levene C, Lomas-Francis C, Moulds JJ, Moulds JM, Moulds M, Overbeeke M, Reid ME, Rouger P, Scott M, Sistonon P, Smart E, Tani Y, Wendel S, Zelinski T. Blood group terminology 2004. Vox Sang 2004; 87: 304–316, updated Storry et al. Vox Sang 2011; 101: 77–82.
9. Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. Transfus Med Rev 2007; 21: 58–71.
10. Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz, LM (eds). Technical Manual. 20th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2020.
11. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. Immunohematology 2009; 25: 48–59.
12. Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. Transfusion 2004; 44: 1663–1673.

### 3. Transfüzyon öncesi uygunluk testleri ve serolojik testler

Transfüzyon öncesi uygunluk testleriyle, serolojik yöntemler kullanılarak tam kan ve eritrosit konsantrelerinin transfüzyona uygunluk durumlarının test edilmesi ve immün-kaynaklı hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi amaçlanır. Bu kapsamda uygulanan testler şunlardır: (1, 2) :

#### 3.1. Alıcı ve Vericinin ABO ve Rh(D) Gruplaması

Transfüzyon öncesi uygunluk testlerinin en önemlisi ABO gruplandırılmasıdır. ABO grup tayini direkt (forward) ve karşıt (reverse) gruplama sonuçlarına göre yapılır (3) Direkt (forward) gruplamada hasta eritrositleri monoklonal anti-A, anti-B ve istenirse anti-AB reaktifleri, reverse (karşıt) gruplamada ise A<sub>1</sub> ve B grubu eritrositler kullanılır. ABO grup tayininde direkt (forward) ve karşıt (reverse) gruplama sonuçlarının birbiriyle uyumlu olması istenir (Tablo 4). (4, 5)

Tablo 4: ABO Kan gruplaması					
	Direkt gruplama (forward veya hücre gruplaması da denilir)			Karşıt gruplama (Reverse veya serum gruplaması da denilir)*	
Kan grubu	Anti A serumu ile eritrositin verdiği reaksiyon	Anti B serumu ile eritrositin verdiği reaksiyon	Anti AB serumu ile eritrositin verdiği reaksiyon	A grubu eritrosit ile plazmanın verdiği reaksiyon	B grubu eritrosit ile plazmanın verdiği reaksiyon
A	+	-	+	-	+
B	-	+	+	+	-
AB	+	+	+	-	-
O	-	-	-	+	+

\*Yenidoğanda ilk 4 ay antikor üretimi olmadığından karşıt gruplama (plazmada anti-A ve Anti-B varlığı) yapılmaz. İmmünsüpresif tedavi alanlar, organ/doku nakli olguları ve yaşlılarda doğal antikor üretimi baskılanmış olabileceğinden karşıt gruplama direkt gruplama sonucunu desteklemeyebilir

Rh tiplendirmesi, D antijeninin varlığını ya da yokluğunu ortaya koymak için yapılır. Eritrosit hücrelerinin anti-D serumu ile test edilmesi ile elde edilen sonuç pozitif ise sonuç “RhD pozitif” olarak kayıt altına alınırken testi negatif olanlar için varyant D tayinine yönelik ek test (zayıf D testi) uygulanır. Zayıf D testi negatif ise sonuç “RhD negatif” olarak değerlendirilir. Zayıf D testi pozitif ise yanlış pozitifliğin önüne geçebilmek için direkt coombs (DC) testi çalışılması önerilir. Zayıf D testi pozitif çıkan kan bağışçılarının kan grubu “RhD pozitif” olarak kayıt altına alınır.

Rh D tayini için kullanılan kitler aynı kartta Rh D varyant tayini yapabileceği gibi alıcı (hasta) ve verici için ayrı ayrı seçilebilir. Rh D varyant kişi alıcı ise Rh negatif, verici ise Rh pozitif olarak kabul edilir.

Alıcı için Rh D tayini: Alıcının RhD tespiti için kullanılacak antiserum DVI kategori RhD antijeni ile hemaglutinasyon vermemelidir. Çünkü hastada mevcut varyant D nedeni ile hastayı RhD pozitif olarak tanımlamak ve RhD pozitif eritrosit süspansiyonu vermek anti-D geliştirmesine neden olabilecektir.

Kan bağışçısı için RhD tayini: Verici Rh D tespiti için kullanılacak antiserum ise DVI kategori RhD antijeni ile hemaglutinasyon verebilmelidir. Çünkü bağışçı DVI varyant tanımlanamaz ve RhD negatif olarak kabul edilirse, bu ürün RhD negatif hastaya transfüze edildiğinde, hasta anti-D geliştirebilir. (4, 5)

### **3.2. Antikor tarama**

ABO dışında kalan eritrosit antijenlerine karşı immünizasyon varlığını taramak amacıyla yapılır. Bu amaçla ticari olarak hazırlanan 2 -4'lü O grubu hücreli antikor tarama setleri kullanılır. Antikor tarama testi pozitif çıktığında antikor tanımlama testine geçilmelidir (5)

Alıcıda antikor tarama testini her planlanan transfüzyon öncesi gerçekleştiren laboratuvarlar, antikor tarama negatif olgularda kan gerekli olduğunda ‘hızlı çapraz karşılaştırma’ yapabilir. Bu durumda antikor tarama testinin 72 saatte bir yenilenmesi gerekir. Ancak antikor tarama testini gerçekleştiremeyen laboratuvarlar transfüzyon öncesi uygunluk için mutlaka AHG’li çapraz karşılaştırma testi (ÇK) uygulamalıdır (bkz 3.4.1) (4)

Antikor tarama testinde kullanılan primer yöntem indirek antiglobulin testi (İAT) dir. İAT pozitif olması, hasta plazmasında ABO doğal antikorları dışında, diğer eritrosit antijenlerinden bir veya birden fazlasına karşı antikor üretimine (immünizasyon) işaret eder. Allo-antikorlar, kişinin kendi eritrositlerinde bulunmayan eritrosit antijenlerine karşı gelişir. İAT pozitif bulunan hastada antikor tanımlama yapılmalıdır. Özellikle sık veya düzenli transfüzyon planlanan hastalarda allo-antikor geliştirme olasılığı daha yüksek olduğundan, bu olgulara hastanın Rh (DCcEe) ve K antijenik yapıları bakımından uyumlu eritrosit konsantresi transfüzyonu önerilmektedir. Bunun için transfüzyon öncesi hasta eritrositleri Rh (DCcEe) ve K antijenleri yönünden taranır. Eritrosit konsantresi seçiminde, bu antijenler içinde hastanın eritrositlerinde bulunmayanların (negatif saptananların), transfüze edilecek eritrositte de bulunmaması (negatif olması) sağlanır. Enzimli ortamda antikor tarama bazı

antikorların düşük titrede iken saptanmasına yardımcı olabilir ancak rutin kullanımı gerekli değildir (3-5).

### ***3.3. Tiplendirme ve Tarama (Type and screen)***

Girişimsel işlemler öncesi hazırlık amacıyla İAT ÇK yaparak EK rezerve etmek yerine, alıcının ABO ve Rh D kan grubu tayini ve antikor taraması çalışılarak kayıt altına alınabilir. Transfüzyon ihtiyacı doğduğunda “acil çapraz karşılaştırma” veya “elektronik çapraz karşılaştırma” ile kan çıkışı yapılabilir. (5)

### ***3.4. Çapraz karşılaştırma testi***

ABO/D tiplendirme ve antikor tarama işlemlerini takiben hasta serum/plazması ile bağışçı eritrosit konsantrisi arasındaki uygunluğun teyidi için çapraz karşılaştırma (ÇK) testi yapılır.

#### ***3.4.1. Serolojik çapraz karşılaştırma testleri***

a) Immediate spin (acil) çapraz karşılaştırma: Antikor tarama testi negatif ve antikor pozitifliği öyküsü olmayan alıcılarda sadece ABO uygunsuzluğunu yakalamaya yönelik yapılan serolojik bir testtir. Alıcı plazması ile kan bileşeninden alınan eritrosit hücreleri karşılaştırıldıktan sonra oda ısısında (inkübasyonsuz) hızlı santrifüjasyon aşamasını takiben oluşan aglütinasyon/hemoliz'in gözlenmesi esasına dayanır. Negatif sonuçlar ABO uygunluğunu gösterirken pozitif sonuçlarla ilişkili ilave testlerin yapılması gerekir.

b) IAT çapraz karşılaştırma: Verici eritrositlerinin, hasta plazmasıyla 37°C'de inkübe edilip, insan anti-human globulin (AHG) eklenerek santrifüj edilmesi ve uygunluğunun değerlendirilmesidir. Esasen antikor tarama testinin çalışmadığı ya da pozitif sonuçlandığı durumlarda yapılması gerekir. Ancak, teknik ya da yöntemsel hatalar nedeni ile tespit edilememiş antikor endişesi, bağışçıdaki düşük frekanslı antijen varlığı ve buna karşılık gelen antikorun alıcıda bulunma olasılığı gibi durumlar göz önünde bulundurularak antikor tarama ve tanımlama çalışılmış olsa bile uygunluk testleri kapsamında bu test genellikle çalışılmaktadır. Genel olarak IAT çapraz karşılaştırma testi kan kullanıma sunulmadan önce yapılır (4).

c) Enzimli ortamda çapraz karşılaştırma: Çapraz karşılaştırma testinin ficin, papain gibi enzimlerin bulunduğu ortamda yapılması bazı kan grubu antijenlerinin (MNSs ve Duffy) reaksiyonlarının azalmasına bazılarının ise kuvvetlenmesine neden olur. Bu özellik antikor tanımlama esnasında kullanılır. Enzimli ÇK daha önceden enzimle kuvvetlenen antikor olduğu bilinen hastalarda kullanılabilir. Rutin uygunluk testleri kapsamında enzimli ÇK yapılması önerilmemektedir.

#### ***3.4.2. Elektronik çapraz karşılaştırma***

Alıcının kan grubunun en az iki farklı kan örneğinde çalışıldığı ve kayıtların elektronik ortamda saklandığı durumda, alıcının son 72 saat içerisinde antikor tarama testi negatif ise elektronik çapraz karşılaştırma yapılarak ve sadece ABO uyumuna bakılarak kan

bileşenin transfüzyon için uygun olduğuna karar verilebilir. Elektronik ÇK uygulanabilmesi için yüksek düzeyde veri güvenliği sağlayan sistemlerin kurulmuş olması gereklidir (5).

### **3.5. Antiglobülin Testler (Coombs Testi)**

#### **3.5.1. Direkt antiglobülin testi (DAT)**

DAT, eritrosit yüzeyinde yer alan antijenlerin IgG ya da kompleman komponentleriyle kaplanmış (sensitize) olduğunun tespit edilebilmesi amacıyla yapılır. Hastadan alınan eritrositler Coombs serumu yani polispesifik olarak IgG ve komplemana bağlanabilen antikor içeren serumla 37 °C'de karşılaştırılır. Bu şekilde antikorlara karşı antikorlar kullanılarak, eğer eritrosit yüzeyindeki eritrosit antijenlerine bağlı antikorlar varsa, aglütinasyon şeklinde görünür hale gelmeleri sağlanır. Pozitif test sonuçları, hücreleri sensitize eden proteinlerin spesifik tipini tespit etmek için monospesifik anti-IgG ve monospesifik anti-C3d'nin kullanıldığı DAT paneli ile ileri teste tabi tutulur. DAT testinin pozitif tespit edilebildiği bazı klinik tablolar şunlardır (5):

- a. Yenidoğanın hemolitik hastalığı,
- b. Hemolitik transfüzyon reaksiyonu,
- c. Otoimmün ve ilaca bağlı gelişen hemolitik anemiler.

IgG ve C3d beraber pozitif ise, bu antikorun eritrosit yıkımı yapma olasılığını yükseltir. Sadece C3d pozitifse bu antikorun IgM karakterinde olduğunu düşündürür. Polispesifik test pozitif olduğu halde C3d ve IgG serumu ile reaksiyon gözlenmiyorsa IgA tipi antikorlar eritrosit antijenlerine bağlanmış olabilirler. Allo-antikoru olan kişiler, son 3 ay içinde transfüzyon aldılarsa halen dolaşımda bulunan verici eritrositlerine bağlanmış allo-antikorlar nedeniyle de DAT pozitif bulunabilir. Hipergamaglobulinemi, geçirilmiş HCV enfeksiyonu gibi nedenlerle veya nonspesifik olarak DAT (IgG) testi pozitif sonuçlanabilir.

#### **3.5.2. İndirekt antiglobülin testi (İAT)**

Bu test tekniğinde önce antijen antikor reaksiyonunun *in vitro* ortamda oluşması sağlanır, daha sonra reaksiyon varsa DAT'da olduğu gibi ortama AHG eklenerek görünür hale getirilir. Genel olarak serumda serbest olarak dolaşan IgG tipi antikorların tespiti için kullanılmaktadır. İAT'ın kullanıldığı durumlar şunlardır (5):

- a. Alıcı plazmasında verici eritrositlerine karşı antikor varlığının tespiti (Çapraz karşılaştırma testi)
- b. Plazmada bazı bilinen eritrosit antijenlerine karşı antikor olup olmadığının saptanması (Antikor tarama ve tanımlama testleri).
- c. Bilinen anti-serumlar kullanılarak eritrosit hücrelerinin fenotipinin belirlenmesi (ör.; Kell tiplendirme, zayıf D tespiti).
- d. Antikorların titrasyonu (artan dilüsyonlardaki reaksiyon gücüne bakılması).

### **3.6. Antikor Tanımlama**

Antikor tarama testiyle tespit edilen antikorun tanımlanması ve klinik öneminin belirlenmesi için yapılan testtir. Burada kullanılan panel, antikor tarama testine benzer şekilde en sık antijen spesifitesine sahip "O" grubu ticari eritrositlerden oluşmaktadır. Bu prosedürde genellikle 11- 20'li eritrosit panelleri kullanılır. Her bir eritrosit ile hasta serum/plazmasının verdiği aglütinasyon reaksiyonu ve reaksiyonun enzim ve ısı ile

gösterdiği değişiklikler değerlendirilerek antikorun hangi eritrosit antijenine karşı olduğu aydınlatılmaya çalışılır ( 4 ) .

Antikor tanımlama testinin değerlendirilmesinde hastanın kendi serum/plazmasıyla eritrositlerinin karşılaştırıldığı oto-kontrol test sonucu da göz önünde bulundurulmalıdır. Oto-kontrol testi pozitif ise hasta serumunda bulunan oto-antikorlar antikor tanımlama testi için kullanılan eritrositler ile de bağlanarak tüm test tüpleri veya kuyucuklarda pozitif reaksiyona (panreaktif) neden olacaktır. Soğukta reaksiyon veren oto-antikorlar, testin oda ısısında çalışılan aşamalarında test eritrositlerine bağlanarak pozitif reaksiyona neden olabilirler. İlaça bağlı antikorlar da tüm test tüp/kuyularında reaksiyona neden olabilirler. Oto ve allo-antikorların bir arada bulunduğu durumlarda adsorbsiyon yöntemleri ile oto-antikorlar ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra allo-antikor tanımlama testi tekrarlanır. Allo-antikoru olan hasta 3 aydan yakın bir zamanda ilgili antijen pozitif (uygunsuz) transfüzyon aldysa da otokontrol pozitif çıkabilir (4).

Antikor tanımlama yaparken hasta öyküsü de dikkate alınmalıdır. Transfüzyon ya da gebelik öyküsüne sahip hastalar kendi eritrositleri dışındaki eritrositlerle karşılaşmış olduğundan antikor üretme potansiyeline sahiptir. Bu öyküye sahip olmayan hastalarda özellikle doğal yollardan oluşan antikorlardan (anti-M, anti-Le<sup>b</sup> gibi) şüphelenilmelidir. IVIG, RhDIg gibi tedavi alan hastalarda bu antikorlar pasif yolla anti-A, anti-B, anti-D gibi antikorların geçişine neden olabilmektedir. Ayrıca, son üç ay içerisinde transfüzyon yapılmış bir hastada DAT'ın pozitif olarak saptanması gecikmiş tip hemolitik transfüzyon reaksiyonunu gösterir.

Kaynaklar :

1. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Örüç, İdil Yenicesu, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016.

2. Hemovijilans Hemşireliği ve Transfüzyon Güvenliği, Transfüzyon İmmünohematolojisi, Editör: Mustafa Altındış, Nobel Akademik Yayıncılık, 2022, Ankara, Türkiye.

3. Modern Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Uygulamaları, Çeviri Editörleri: Soner Yılmaz, Dilek Gürlek Gökçebay, Nigar Ertuğrul Örüç, Hipokrat Tıp Kitapevi, 2021, Ankara, Türkiye.

4. ISBT Sciences Series Special Issue: Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient, 2020 Volume 15; Issue S1:1-333.

5. Downes KA, Shulman IA. Pretransfusion Testing. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM (eds). Technical Manual. 18th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2014.

#### **4. Uygunluk testlerinde karşılaşılabilecek sorunlar ve çözümleri**

##### **4.1. Kan grubu belirlenmesindeki güçlükler**



Kan grubu tam olarak tayin edilemediğinde transfüzyon sırasında güçlükler yaşanabilir.

#### **4.1.1. A kan grubunun subtipleri**

Bu hastalarda A grup EK ile transfüzyon yapılırsa anti-A oluşma ihtimali vardır. Hangi subtip olduğu ile ilişkili olarak anti-A oluşma ihtimali değişir. Karşıt grupta, A1 hücrelerle aglütinasyon olarak gözlenen, Anti-A1 varlığında O grup ile transfüzyon uygundur. Hangi subtip olduğu ile ilişkili olarak anti-A1 oluşma ihtimali değişir. En güvenli olan bu hastalarda ÇK uyumlu O grup EK ile transfüzyon yapmaktır. A (alt grup)B olgular ise B EK ile transfüze edilirler.

#### **4.1.2. D varyantlar**

Parsiyel veya zayıf D antijeni taşıyan kişiler D varyant olarak adlandırılır (1). Halihazırda Türkiye’de kullanımda olan serolojik testler aracılığı ile parsiyel D ile bazı zayıf D tipleri tam olarak ayırlanamamaktadır. Ayrıca genetik testler de günlük klinik kullanımda olmadığından, RhD grup tayininde şüphe varsa bu alıcıları Rh D negatif olarak kabul etmek gerekir.

#### **4.1.3. Allojenik hematopoietik kök hücre (AHKH) alıcıları**

Farklı kan grubundan allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKH) yapılan hastalarda çift popülasyonlar veya karışık alan reaksiyonları izlenebilir. Transfüzyon merkezinin bu durumdan haberdar edilmesi gereklidir. Bu hastalarda alıcı kan grubu vericinininki ile yer değiştirene kadar EK, TDP ve TK transfüzyonunda önerilen verici grupları tablo 5’de özetlenmiştir.

### **4.2. Soğuk aglütinin varlığı**

Soğuk agglutininler, vücut ısısından daha soğuk ortamlarda aktif olan ve tipik olarak eritrositlerdeki I ve i antijenlerine bağlanan sıklıkla Ig M yapısındaki antikorlardır. Sağlıklı popülasyonda çok düşük titrelerde bulunabilir ve klinik önemi yoktur. Ancak yüksek titrede ve geniş termal amplitüde sahip yani antikorun antijene bağlanabildiği ısı aralığı vücut ısısına yaklaşan soğuk agglutinin varlığı, agglutinasyona ve klinikte ciddi hemolize neden olabilir. Soğuk agglutinin şüphesi olan olgularda, hastanın ayrıntılı hikayesi, klinik bilgisi, laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilmelidir.

Kan merkezine gelen örneklerin mikroskopik ve makroskopik incelemesinde agglutinasyon görülmesi soğuk agglutinin varlığı açısından uyarıcı olabilir. Hastalarda direkt antiglobulin C3d testi kuvvetli pozitifdir. Soğuk agglutinin varlığı, kan grubu belirlenmesi sırasında yanlış pozitifliklere ve forward reverse uyumsuzluklarına neden olabilir. Bu durumda, hasta örneğinin, 37 °C’ye ısıtılması ve eritrositlerin 37 °C ‘deki salin ile yıkanması, agglutinlerin deaktivasyonunu ve uzaklaştırılmasını sağlayarak uyumsuzluğu ortadan kaldırabilir. Benzer şekilde, aglütinin varlığı İAT ve antikor tanımlama testlerinde de tüm test kuyucuklarında ve kontrol kuyucuğunda pan- reaktif pozitifliğe neden olabilir. Bu

durumda yine serumun ısıtılarak çalışılması saptanan pozitifliklerde düşüşe neden olabilir (2).

### 4.3. Çapraz karşılaştırma uygunsuzluğuna yaklaşım

Çapraz karşılaştırmada uygunsuzluk yaşıyorsa ilk yapılması gereken alıcı ve vericinin kan gruplarını bir kez daha kontrol etmek ve ÇK için doğru örnekte test yapıldığına emin olmaktır.

ÇK uygunsuzluğu transfüze edilen EK'ye karşı alıcının plazmasında beklenmedik bir antikorun varlığını gösterir. Klinisyenin bu durumda aşağıdaki soruların cevaplarını araması gerekir (3).

a). **Hasta hiç transfüzyon almış veya gebelik geçirmiş midir? Bu sorunun yanıtı evet ise bu son 3 ay içerisinde midir?** Bu soru ile hastanın allo-antikor oluşturma ihtimali sorgulanmaktadır. Eğer hasta daha önce hiç yabancı eritrosit antijeni ile karşılaşmamışsa ve plazmasında eritrositlerle reaksiyona giren bir antikor varsa bunun oto-antikor veya ilaca bağlı antikor olduğu düşünülür. Hasta yabancı eritrositler ile son 3 ay içinde karşılaşmışsa bu eritrositler alıcıda dolaşımında “var” olabilirler.

b). **Hastanın halihazırda hemolizi var mıdır?** Bu soru ÇK uyumsuzluğuna yol açan antikorun klinik olarak hemolize neden olup olmadığını sorgulamaktadır.

c). **Hastanın DAT ve antikor tarama ve tanımlama sonuçları nedir?** Kan bankasından bu sonuçların pozitif veya negatif olduğunun öğrenilmesi yeterli değildir. Pozitifse pozitiflik derecesi ve pozitiflik paterni de öğrenilmelidir. Bu sonuçların yukarıdaki sorular ile birlikte değerlendirilmesi yoluyla hastada antikorun oto veya allo antikor veya her ikisinin birlikte olup olmadığına karar verilmeye çalışılır.

Eğer hastanın öncesine ait transfüzyon/gebelik öyküsü yoksa ve DAT ve antikor tarama testi (AT) pozitif ise bunun oto-antikor veya ilaca bağlı antikor olduğu düşünülür. Burada AT testinde DAT'a benzer pozitiflik derecesinde ve her test kuyucuğunda eşit derecede reaksiyon görülmesi beklenir (Resim 1). Bu hastada hemolitik anemi de tabloya eşlik ediyorsa otoimmün hemolitik anemi (OİHA) tanısı konmuş olur. Böyle bir hastada transfüzyon endikasyonu varsa ÇK uyumlu EK bulmak için vakit kaybetmenin gereği yoktur. Bu tip antikorlar EK'deki eritrositler ile de reaksiyon vereceğinden konvansiyonel yöntemler ile ÇK uyumu test edilemez. Hastanın kan grubu tayininde bir sorun yoksa hasta ile aynı kan grubundan ÇK uyumsuz EK yakın takip ile transfüze edilmesi önerilir. OİHA'da hastanın transfüze edilen eritrositleri kendi eritrositlerini hemoliz ettiği hızda yıkması beklenir. Bu bakımdan olabildiğince transfüzyondan kaçınarak antikor üretimini azaltan tedavilerin uygulanması ile hemolizin kontrol altına alınması önerilir. Transfüzyon yapılacaksa yüksek volüm transfüzyonlardan kaçınılması gerekir.

Eğer hastanın DAT ve AT pozitifse ve transfüzyon/gebelik öyküsü varsa ancak bu öykü 3 aydan daha eski ise bu koşulda yine oto-antikor olduğu düşünülür. Ancak oto-antikora eşlik eden bir allo-antikor olup olmadığının anlaşılması için antikor tanımlama yapılması, elüsyon ve adsorbsiyon teknikleri ile durumun aydınlatılması gerekir (2). Bu

işlemlerin yapılamadığı merkezlerde antikor tanımlamada otokontrolden farklı güçte (pozitiflik derecesi farklı olan) reaksiyonlar görülmesi oto-antikora eşlik eden allo-antikor olduğu konusunda ipucu verebilir (Resim 2). Ancak oto-antikor çok kuvvetli ise allo-antikoru maskeleyebilir. Oto ve allo-antikorum birlikte olduğu durumda hastaya mutlak transfüzyon gerekli ise ve yukarıda bahsedilen testler çalışılmıyorsa ÇK'da en az uyumsuz olan (pozitiflik derecesi en düşük olan) EK yakın takip ile transfüze edilebilir.

Eğer hastanın transfüzyon/gebelik öyküsü varsa ve DAT negatif ve AT pozitif ise, hastada allo-antikor varlığı düşünülür. Burada AT'nin allo-antikorum reaksiyon verdiği hücreler ile ilişkili olarak farklı kuyucuklarda farklı derecede pozitiflikler veya bazı kuyularda pozitif, bazı kuyularda negatif reaksiyon vermesi beklenir (Resim 3). Antikor tarama pozitif olan tüm hastalara antikor tanımlama çalışılması ve var olan antikorum hangi antijenik yapı veya yapılar karşı oluştuğunun saptanması gerekir. Transfüzyon planlanırken bu antijenik yapıyı içermeyen EK ile ÇK yapılır. Allo-antikor ileride serumdan kaybolursa bile hastanın sonraki tüm transfüzyonlarında EK'nın ilgili antijenik yapı bakımından negatif olarak seçilmesi gerekir. Antikor tanımlama yapılamayan merkezlerde ÇK yapılan EK sayısı artırılarak ÇK uygun olan EK ile transfüzyon planlanması önerilir. Bazen çoklu veya sık görülen antijenik yapılar karşı antikor oluştuğunda ÇK uygun EK bulmak mümkün olmayabilir. Böyle bir durumda mutlak transfüzyon gerekli ise hastanın eritrosit antijenleri mümkün olan en geniş şekilde tiplendirilir ve hastadaki negatif antijenleri içermeyecek şekilde EK seçilerek bu EK ile transfüzyon yapılır. Burada Rh DCcEe, K, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, Ss uyumu sağlanması önerilir (4). Allo-antikor varlığında ÇK uyumsuz transfüzyonda alıcıdaki antikorum ve vericideki antijenin gücü hemolizin derecesini belirler. Böyle bir transfüzyon ciddi akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu ile sonuçlanabileceği gibi hiçbir klinik oluşturmayabilir. Bu tahmin edilemezlik nedeniyle allo-antikor varlığında özellikle geniş antijen uyumu sağlamak mümkün olmadıysa, ÇK uyumsuz transfüzyon, hayati tehdit eden anemi yoksa yapılmamalıdır.

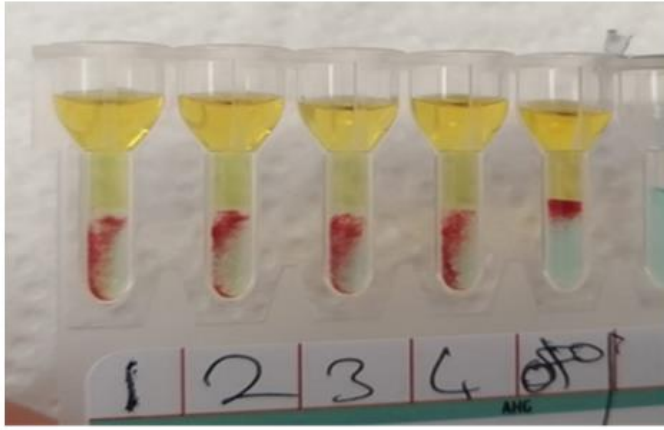
Eğer hastanın transfüzyon/gebelik öyküsü 3 aydan daha kısa bir süre içindeyse ve DAT ve AT pozitifse, bu durumda DAT pozitifliğine yol açan eritrositler transfüzyon yolu ile gelen yabancı eritrositler olabilir. Bunun ortaya konması için elüsyon tekniği ile eritrosit üzerindeki antikorların ayrılması ve elüattan antikor tanımlama çalışılması gerekir. Bu hastalarda AT ve antikor tanımlamada negatif ve pozitif kuyucukların bir arada bulunması da DAT pozitifliğine yol açan antikorların allo-antikorlar olduğu konusunda ipucu verir. Böyle bir hastada hemoliz eşlik ediyorsa gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu düşünülür. Transfüzyon gerekli ise yukarıda belirtilen allo-antikor varlığında transfüzyon konusundaki öneriler uygulanır.

Tablo 5: Grup Uyumsuz AHKH'de Transfüzyon Önerileri (Türk Hematoloji Derneği sitesinden alınmıştır)

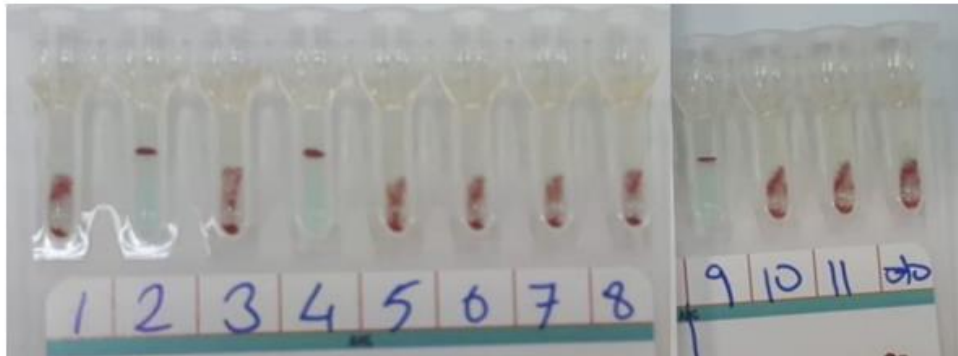
	ALICI	VERİCİ	ERİTROSİT*	PLAZMA	TROMBOSİT*	
					1. Tercih	2. Tercih
	O	A	O	A	A	AB,B,O
	O	B	O	B	B	AB,A,O

Majör uyumsuz nakil	O	AB	O	AB	AB	A,B,O
	A	AB	A,O	AB	AB	A,B,O
	B	AB	B,O	AB	AB	B,A,O
Minör uyumsuz nakil	A	O	O	A	A	AB,B,O
	B	O	O	B	B	AB,A,O
	AB	O	O	AB	AB	A,B,O
	AB	A	A,O	AB	AB	A,B,O
	AB	B	B,O	AB	AB	B,A,O
Karşılıklı uyumsuz nakil	A	B	O	AB	AB	B,A,O
	B	A	O	AB	AB	A,B,O

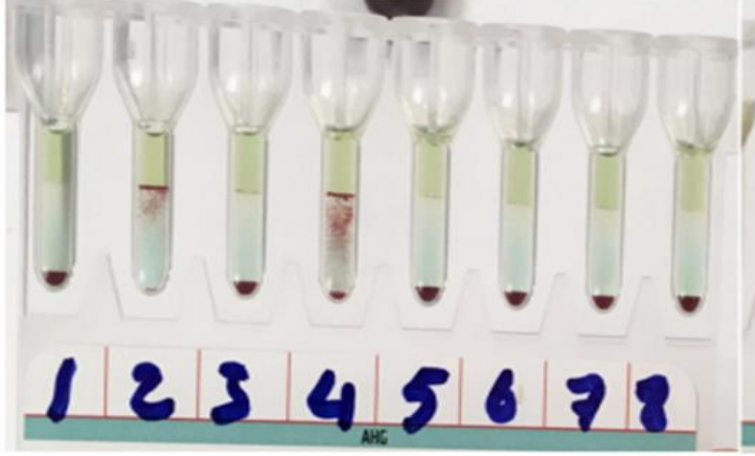
\*Tercih sırasına göre virgülle ayrılmıştır. Transfüzyon önerileri, hematopoietik kök hücre nakli sonrası dönem içindir. Alıcıda verici eritrositlerine karşı antikorlar (anti-A, anti-B) kaybolduktan, ve verici kan grubunu taşıyan eritrositler alıcıda belirmeye başladıktan sonra alıcının kan grubu değişikliği gerçekleşmiş kabul edilir.



Resim 1: Otoantikor şüphesi



Resim 2: Otoantikor ve alloantikor birlikteliği



Resim 3: Alloantikor şüphesi

Kaynaklar:

1. Huang CH, Liu P, Cheng JG. Molecular biology and genetics of the Rh blood group system. *Semin Hematol* 2000;37:150-165.
2. Walker PS, Hamilton Jr. Identification of Antibodies to Red Cell Antigens In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM (eds). *Technical Manual*. 18th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2014.
3. Andıç N. Practical Solutions for Problems in Red Blood Cell Compatibility Testing. *Turkish Journal of Hematology* 2022;39:55-60.
4. Storry JR. Other blood group systems and antigens. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM (eds). *Technical Manual*. 18th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2014.

## 5. ABO Rh D uyumsuz transfüzyon

### 5.1. Eritrosit Konsantrisi

ABO uyumsuzluğu iki şekilde ortaya çıkabilir.

**Major uyumsuzluk:** Alıcı doğal antikorlarının transfüze edilen eritrositlerin yıkımına yol açan uyumsuzluktur (Örnek; O grubu alıcıya, A veya B eritrosit transfüzyonu ya da A grubu alıcıya B veya B alıcıya A eritrosit transfüzyonu). Bölüm 3’de anlatılan uygulamalar bunun önlenmesi için yapılmaktadır.

**Minor uyumsuzluk:** Transfüze edilen plazmadaki doğal antikorların alıcı eritrositleri yıkımına yol açacak uyumsuzluktur (ör; O bağışçısı kanının A veya B bireye transfüzyonu). Bu tam kan kullanımında klinik olarak önemli sorunlar oluşturabilir. EK’de plazma çok azaltıldığı için genelde sorun oluşturmaz.

En sık uygulandığı durum; EK transfüzyonunun dakikalar içerisinde yapılması gerektiği ve alıcının kan grubu tayini ve ÇK yapılması için yeterli zaman olmadığı

acil/kanamalı hastalardaki O RhD(-) EK transfüzyonudur. Bu şekildeki bir transfüzyon acil durumlarda hayat kurtarıcı olabilir ancak tam güvenli değildir. Alıcı daha önce gebelik geçirdiyse ve/veya transfüzyon aldıysa kendinde olmayan bir eritrosit antijenine karşı antikör geliştirmiş ve O Rh D(-) EK da bu antijenik yapıyı içeriyor olabilir. Bu durumda akut veya gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişebilir. ÇK yapılmamış O RhD(-) EK transfüzyonu yapan hekimin bu sorumluluğu aldığını bildirmesi gerekir. Eğer hastaya 5 üniteden daha fazla O RhD(-) EK transfüze edilmiş ise transfüzyona O RhD (-) EK ile devam edilmesi, aksi takdirde grubu tespit edilir edilmez, ÇK uygunluğu aranarak kendi grubu ile EK transfüzyonlarının sürdürülmesi önerilir (1).

Hastanın kendi kan grubundan kan bulunamadığı durumlarda O grubu EK ÇK yapılarak verilebilir. AB grubu kişiler A veya B grubundan ÇK uyumlu EK alabilirler.

RhD(+) kişiler RhD(-) kişilerden EK alabilirler. RhD(-) bir kişiye RhD(+) 1 ünite EK verilmesi halinde %80'e varan oranda anti-D oluşma riski mevcuttur (2). RhD(-) doğurganlık çağında kadın RhD(+) EK alır ise 2.5-15 ml için 300 mcg, 15ml'den fazla transfüzyonda ml başına 20 mcg anti-D immunglobulin yapılması anti-D oluşumunu önleyebilir. Transfüzyon sonrası 72 saat içinde ilacın uygulanması, çoklu enjeksiyon yapmak gerekirse 3 gün içerisinde belli aralar ile enjeksiyon yapılarak toplam dozun tamamlanması önerilir. Verilen dozlar ülkemizdeki IM preparatlar için geçerlidir (3,4). Yüksek volümde transfüzyon halinde verilmesi gereken anti-D immunglobulin dozu yüksek miktarlara ulaşacağından hem enjeksiyona bağlı yan etki ihtimali hem de hemolitik reaksiyon oluşma ihtimali artacaktır. Bu hastaların yakın takip edilmesi gereklidir.

A, B, H antijenlerinin çeşitli kalıtsal varyasyonlarında, kazanılmış B veya kaybolan B tablosunda, kimerizm halinde, düz ve ters gruplamanın birbiriyle uyumlu olmaması, reaksiyon şiddetlerinin zayıf olması nedeniyle kan grubu tayininde güçlükler yaşanabilir. Bu kişilerde, ÇK'nın uyumlu olması koşulu ile O grup EK tercih edilebilir.

Daha önce farklı grup eritrosit alanlarda çift popülasyon görülebilir. Örneğin, A grup bir kişiye O grup kan verildiğinde düz gruplamada, anti A ile reaksiyona giren bir grup ile reaksiyona girmeyen bir grup aynı tüp/kuyucukta birlikte izlenir. Farklı gruptan EK alımı sonrası testlerin bu şekilde etkileneceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Farklı kan grubundan allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yapılan hastalarda nakil sonrası alıcının ABO kan grubu, vericinininkine dönüşecektir. Engrafman sonrası antijenik yapı değişene ve vericinin antijenlerine karşı olan anti A ve B antikörleri kaybolana kadar özel bir transfüzyon stratejisi izlemek gerekir. Öneriler tablo 5'te bildirilmiştir.

## **5.2. Trombosit Konsantrisi :**

Trombositlerde ABO antijenik yapısı zayıf olarak bulunmaktadır. TK'de saklama solüsyonu ile birlikte vericinin plazması da bulunur. TK 5 gün saklanabildiğinden stok sıkıntısı sıklıkla yaşanmaktadır. Eğer verici ile eş ABO grup TK bulunamıyorsa ikinci sırada alıcıdaki A, B antijenik yapısına karşı antikör içermeyen plazmaya sahip TK tercih edilir. Örneğin A grubu alıcı, AB grubu verici. Böyle bir durumda alıcıdaki antikörler nedeniyle vericinin trombositlerinin ömrünün daha kısa olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir (5). Tekrarlayan TK transfüzyonlarında alıcıdaki izohemaglutinin (Anti-A ve B) yapımı uyarıldığından trombosit refrakterliği oluşabilir. Acil durumlarda, ABO uyumlu TK

bulunamıyorsa, vericide alıcı AB yapısına karşı antikor içeren TK transfüzyonu da yapılabilir. Örnek: A grubu alıcı, O grubu verici. Bu durumda alıcıda hemoliz gelişimi riski mevcuttur. Özellikle vericide antikor titresi fazlaysa, fazla miktarda transfüzyon yapıldıysa ve alıcının plazma hacmi küçükse (düşük kilolu hastalar) klinik olarak belirgin hemolitik anemi gelişebilir (6). Risk, 1/3000-1/10 000 arasında bildirilmektedir (6). Literatürde hayatı tehdit eden hemoliz vakaları mevcuttur (7,8). Hemoliz tablosu oluşmadan alıcıda geçici direkt coombs pozitifliği de gelişebilir. Uyumsuz izohemaglutininin içeren plazmaya sahip TK mecburen verilecekse ürünün kullanım öncesi santrifüj edilip plazması ayrılarak kullanılması da mümkündür ancak bu, bir miktar trombosit kaybına da yol açabilir ve birçok merkezde teknik nedenler ile uygulanamayabilir. Diğer bir yol da vericide izohemaglutininin titresine bakılması ve yüksek titreli olanların tercih edilmemesidir. Özellikle Anti-A titresi 1/200 ve üzeri olanlarda risk artmıştır (6).

AHKHN alıcılarında EK transfüzyonunda olduğu gibi TK'da da alıcı ve verici kan gruplarına özel transfüzyon stratejileri uygulamak gerekir (Bakınız tablo 5).

Trombositlerde Rh antijenik yapısı yoktur. Rh D(-) hastalara Rh D(-) TK verilmesinin nedeni az miktarda da olsa süspansiyonun içerisine eritrosit karışmış olabileceği endişesidir. Trombosit alıcılarının çoğunun immünsüpresif olduğu düşünülecek olursa anti-D oluşma ihtimali oldukça düşüktür. Anti-D oluşsa bile ilerideki EK transfüzyonlarında hasta zaten RhD(-) ürün alacağından sorun yaratmayabilir. Ancak doğurganlık çağındaki RhD(-) kadın ve kız çocuklarında anti-D oluşursa ilerideki gebeliklerde sorun oluşturacağından bu alıcılarda RhD(-) ürün verilmesi gerekir. Eğer mecburen RhD(+) TK verilirse arkasından bir doz Anti-D antikor yapılması önerilmektedir (1). Bu bir doz sonraki 3 hafta veya plazmadan anti-D kaybolana kadar yapılan transfüzyonlarda da koruyucu olacaktır (7).

### **5.3. Taze donmuş plazma:**

Taze donmuş plazma (TDP), ABO eş veya ABO uyumlu (vericide, alıcının A veya B antijenine karşı antikor içermeyen) olarak transfüze edilebilir. AB grubu plazma için genel vericidir. Acil durumlarda, hastanın kan grubu bilinmiyorsa ve bakılması için yeterli vakit yoksa AB grubu TDP kullanılabilir. TDP'de, Rh D tiplemesinin önemi yoktur.

### **5.4. Kriyopresipitat:**

TDP gibi ABO eş veya ABO uyumlu transfüzyon yapılabilir. Acil durumlarda grup uyumu aranmaz. Ancak plazma hacmi küçük hastalara yüksek volümde ABO uyumsuz transfüzyonda hemoliz riski yaratabilir. Rh uyumunun önemi yoktur (9).

### **5.5.Solid organ, doku nakilleri:**

ABO antikorları böbrek, karaciğer ve kalp naklinde hiperakut rejeksiyon nedeni olabilmektedir. Ancak kornea, deri ve kemik nakillerinde göz ardı edilebilmektedir.

Solid organ minör uyumsuz nakilde (ör: O organ, A alıcı), nakledilen dokudaki lenforetiküler yapılar nakilden 5-15 gün sonra IgG yapısında anti-A, anti-B üretebilir. 'Gezgin lenfosit sendromu' olarak adlandırılan bu antikor üretimi 3 ay kadar sürebilir. Neden oldukları hemoliz bazen şiddetli olup böbrek yetmezliği hatta ölümle sonuçlanabilir (10).

Kaynaklar

1. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Özüç, İdil Yenicesu, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016.
2. Ayache S, Herman JH. Prevention of D sensitization after mismatched transfusion of blood components: toward optimal use of RhIG. Transfusion. 2008 Sep;48(9):1990-9
3. <https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/b4079ede99878.pdf>,
4. <https://www.fda.gov/media/77860/download?attachment>
5. Pavenski K et al. Posttransfusion platelet count increments after ABO-compatible versus ABO-incompatible platelet transfusions in noncancer patients: an observational study. Transfusion 2010;50:1552-60.
6. Nester T, Jain S, Poisson, J. Hemotherapy Decisions and Their Outcomes In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM (eds). Technical Manual. 18th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2014.
7. Larsson LG. Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion. Transfusion. 2000 Aug;40(8):902-6
8. Swain F et al. Acute haemolytic reaction secondary to an ABO minor mismatched platelet transfusion from a group A blood donor. Transfus Med. 2019;29:133-135.
9. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, Menitove JE, Mintz PD. Review of current transfusion therapy and blood banking practices Blood Rev. 2019 Nov;38:100593.
10. Yazer MH, Triulzi DJ. Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation. Curr Opin Hematol. 2007 Nov;14(6):664-70.

## **6. Kan ve Kan Ürünlerinin Transfüzyonu Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar**

Kan ve kan ürünleri kanununa göre kan transfüzyonu sorumluluğu hekime aittir (1). Bu nedenle transfüzyon istemi, order verilmesi, komplikasyon tespiti ve yönetimi, ilgili resmi evrakların doldurulması ve bildirimimin hekim tarafından yapılması gereklidir.

### **6.1. Transfüzyon İsteminin Yapılması ve Test Numunelerinin Alınması:**

Transfüzyon istemi, hastane sisteminde tanımlanmış tıp doktoru tarafından yazılı ya da elektronik olarak yapılabilir. İstem formlarında kan bileşeninin kullanılacağı tarih, saat, sayı ve/veya hacim, bileşen tipi, uygulanması istenen ek işlem (örneğin; yıkama, ışınlama), transfüzyon endikasyonu ile birlikte hastanın transfüzyon ve gebelik öyküsüne ait bilgiler yer almalıdır.

Uygunluk testi için alınan numunelerde en az hastanın tam adı ve soyadı, doğum tarihi (gün/ay/yıl) ve protokol numarasına ilişkin bilgiler yer almalıdır. Numunelerin etiketlenmesi ya da tüpün üstüne gerekli bilgilerin yazılması hasta başında yapılmalıdır. Daha önceden transfüzyon yapılmış olan hastalarda transfüzyonun üstünden 3-14 gün



geçmişse transfüzyondan 24 saat önce, 15-28 gün geçmişse 72 saat önce, 29 gün-3 ay geçmişse 1 hafta öncesinden test numunesi alınması yeterlidir (2). Kronik transfüzyon alıcılarının allo-antikör gelişimi açısından 72 saatte bir taramaları gerekmektedir.

## **6.2. Hasta kayıtlarının gözden geçirilmesi**

Uygunluk testlerine geçilmeden önce transfüzyon istemi yapılan hastanın yazılı ya da elektronik ortamda transfüzyonla ilgili bazı bilgilerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda transfüzyon yapılacak hastanın ABO ve Rh kan grubu, önceden tespit edilmiş ve klinik olarak önem arz eden antikör varlığı, geçirilmiş transfüzyon reaksiyonu ve özel transfüzyon gereksinimleri ile ilgili bilgiler yazılı ya da elektronik ortamdan kontrol edilmelidir. Tespit edilen kan grubunun önceki kayıtlarla uyuşmadığı durumlarda numunenin doğru kişiden ve uygun olarak alınıp alınmadığı bilgisi sorgulanmalı, gerek duyuluyorsa yeni numune talebinde bulunulmalıdır (3). Önceki kayıtlara göre antikör varlığı gösterilmiş olan hastalarda, yeni yapılacak transfüzyon için bu antikora karşılık gelen antijeni içermeyen eritrosit konsantreleriyle ÇK yapılmalıdır. Çapraz karşılaştırma hem alıcı ile verici arasında son bir kez daha ABO kan grubu kontrolü yapılmasını hem de alıcının serumunda vericinin eritrositlerine karşı reaksiyon verebilecek bir antikörün var olup olmadığının kontrolünü sağlayacak şekilde düzenlenmiş kitlerle çalışılmalıdır.

## **6.3. Kan ürünlerinin kliniğe taşınması**

Kan ürünlerinin kan bankasından çıkışı esnasında doğru kan ürününün doğru kişiye çıkışı yapıldığından emin olunması için gerekli önlemler alınmalıdır. Kan ürünleri yetkili personel tarafından ısı kontrollü kan taşımaya uygun çantalarda taşınmalıdır. Teslim alındıktan sonra en kısa sürede transfüzyonun yapılacağı yere ulaştırılması gerekir. Tüm kan ürünleri kan bankası dolabından çıkış yapıldıktan sonraki 30 dk içinde iade edilirse kabul edilip uygun saklama koşulunda saklanarak yeniden kullanılabilir. Bu süre aşılsa ürünün geri kabulü mümkün değildir (2).

## **6.4. Order (transfüzyon talimatı) verilmesi:**

Kan ürünü için istem yapılması veya transfüzyon izlem formunun imzalanması order verildiği anlamına gelmez. Transfüzyon yapılacak kan ürününün hangisi olduğu, kaç ünitenin, kaç saatte/dakikada transfüze edileceği, öncesinde veya sonrasında özel bir ilaç uygulanıp uygulanmayacağına dair bir belgenin hekim tarafından yazılı veya elektronik olarak düzenlenip imzalanması gereklidir. Hemşire transfüzyonu başlatmadan önce bu belgeyi görmelidir.

## **6.5. Transfüzyonun başlatılması:**

Transfüzyona başlamadan önce, transfüzyon hakkında hastaya bilgi verilmeli, soru sormasına fırsat tanınmalı, aydınlatıcı açıklama yapılmalı ve hastanın yeterince bilgilendiğinden emin olunmalıdır. Bu süreç bilgilendirilmiş onam formunun imzalatılmasıyla tamamlanır. Hasta 18 yaşın üstünde ve bilinci yerinde ise bu formu kendi

onaylamalıdır. Aksi durumda onay hastanın birinci derece yakını tarafından yapılmalıdır (Anne, baba, kardeş, eş, çocuk) (2).

Hastanın ve transfüzyonu yapılacak kan ve kan bileşeninin doğru olarak tanımlanması çok önemlidir. Bu basamak, kritik bir hatanın saptanabileceği son fırsattır. Bu nedenle iki yetkili personel (1. kişi hemşire, 2. kişi hekim) tarafından, hasta başında karşılıklı kontrol edilerek uygulanmalıdır. Bu aşamada en önemli basamak kimlik bilgilerinin (ad soyad, TC, dosya numarası) kontrolüdür. Hasta kartı ve bilekliğindeki bilgiler ile izlem formu ve kan ürünü torbası üzerindeki bilgilerin aynı olduğunu görmek ve bunu bilinci açıksa hastaya da sorarak teyid etmek gerekir. Diğer kontrol edilmesi gereken parametreler Ulusal Hemovijilans Rehberi 2020’de verilen örnek formda görülebilir (resim 4) (4).

Transfüzyona başlanmadan önce, hastanın başlangıç vücut ısısı, kan basıncı, nabız ve solunum sayısı kaydedilir. Transfüzyonu başlatan kişi; transfüzyona başlanan günü, saati, transfüze edilen bileşeni, transfüzyon hacmini ve torba numarasını kaydeder.

Tam kan, eritrosit ve trombosit konsantreleri, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat, içerdikleri fibrin parçaları ve partiküller nedeniyle 170-200 µm çaplı filtreli setlerle uygulanır (5). Oda ısısında uygulanan kandaki fibrin ağları ve hücre kalıntıları bakteriyel üreme için uygun bir ortam oluşturduğundan, kan transfüzyonu uygulanan transfüzyon seti ve iğnesi 4 saatten daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Transfüzyonu planlanan hastanın damar yolu açılmış olmalıdır. Önceden damar yolunun hazırlanması, kan merkezinden kanın çıkışını takiben kısa sürede transfüzyona başlanmasına olanak sağlayacaktır. Transfüzyon için kullanılacak damar yolu olabildiğince geniş çaplı olmalıdır. Eritrositlerin küçük lümeninden basınç altında infüzyonu ile hemolize neden olmamak için küçük çocuklarda en az 22G (mavi), erişkinde en az 20G (pembe) intraket kabul edilebilir (5,6). Kan transfüzyonunda santral kateter kullanılıyor ise, transfüzyon süresince santral venöz basınç ölçülmemelidir. Santral venöz basınç ölçülmeden önce transfüzyon tamamlanmış ve kateter %0,9 NaCl ile yıkanmış olmalıdır. Tam kan, eritrosit ve trombosit konsantrelerinin transfüzyonunda, transfüzyon setinin doldurulması veya yıkanması için %0,9’luk NaCl dışında başka bir solüsyon kullanılmamalıdır.

#### **6.6. Transfüzyonun izlemi ve sonlandırılması:**

Kan bileşenlerinin transfüzyonu sırasında hastanın dikkatle gözlenmesi zorunludur. Özellikle ciddi transfüzyon reaksiyonlarının görülme olasılığının daha yüksek olduğu transfüzyonun başlangıç dakikaları önemlidir. Transfüzyonun başlatılması, izlenmesi ve sonlandırılması sürecinde, transfüzyon izlem formu Ulusal Hemovijilans rehberinde belirtilen esaslara uygun olarak kullanılır. Transfüzyon öncesi hastanın yaşamsal bulguları ölçülüp kaydedilir. Transfüzyon ile yetkilendirilmiş personelin transfüzyonun ilk 15 dakikası boyunca hastaya refakat etmesi zorunludur. Hasta transfüzyon ile ilgili yan etkilerinin bulguları konusunda bilgilendirilir. Bunlardan herhangi birinin ortaya çıkması durumunda transfüzyon ile yetkilendirilmiş kişiye bilgi vermesi konusunda uyarılır. Transfüzyonun ilk dakikalarında infüzyon hızı yavaş olmalıdır. Transfüzyonun 15. dakikasında, yaşamsal bulgular tekrar değerlendirilir. Eğer bir sorun yoksa transfüzyon hızı

arttırılarak, kan bileşeninin istendiği sürede infüzyonunun tamamlanması sağlanır. Transfüzyonun tamamlandığı saat kaydedilir.

Kan bileşenleri, klinik etkinlik ve güvenlik açısından, önerilen sürede transfüze edilir. Eritrosit konsantrisi için saklama ortamından çıktıktan sonra transfüzyon tamamlanana kadarki süre 4 saati aşmamalıdır. Trombosit konsantrisi transfüzyonu için kritik bir süre olmamakla beraber, normalde 30 dakikada transfüze edilir. Taze donmuş plazma, 37 °C özel kan ısıtıcılarında 15-20 dakikada çözündürülür ve çözüldükten sonra 4 saat içinde transfüzyon tamamlanmış olmalıdır. Transfüzyon süresi 30 dakikadır. Transfüzyon süresince her 30 dakikada bir ve tamamlanmasını izleyen birinci saatte yaşamsal fonksiyonlar tekrar kaydedilmelidir.

Transfüzyon sonlandırıldıktan sonra transfüzyon izlem formunun bir kopyasını hemşire hemovijilans ekibine ulaştırır. Bu kayıtların saklanması gereklidir.

Ek-15: Kan Bileşeni Transfer ve Transfüzyon İzlem Formu

HASTA BİLGİLERİ							
Adı ve Soyadı:		İstik tarihi:		İstik Yapan Klinik:			
Protokol No:		İstenen Bileşen:		Hasta Kan grubu:			
TC Kimlik No:		Cinsiyet:		<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E			
Doğum Tarihi:							
BİLEŞEN BİLGİLERİ							
Bileşen ISBT No:		Bileşen ABO/Rh Grubu:		Bileşen Miktarı:			
<input type="checkbox"/> Tam kan		<input type="checkbox"/> Aleröz eritrosit konsantrisi		<input type="checkbox"/> Taze Plazma			
<input type="checkbox"/> Eritrosit konsantrisi		<input type="checkbox"/> Aleröz trombosit konsantrisi		<input type="checkbox"/> Kriyopresipitat			
<input type="checkbox"/> Trombosit konsantrisi		<input type="checkbox"/> Aleröz granülosit konsantrisi		<input type="checkbox"/> Kriyopresipitat, uzaklaştırılmış plazma			
<input type="checkbox"/> Taze Donmuş Plazma		<input type="checkbox"/> Diğer:					
BİLEŞEN ÖZELLİKLERİ							
Çapraz karıştırmaya		<input type="checkbox"/> İyileşmiş		<input type="checkbox"/> CMV Negatif			
<input type="checkbox"/> Uygun <input type="checkbox"/> Uygun değil <input type="checkbox"/> Yapılmadı		<input type="checkbox"/> Yok		<input type="checkbox"/> HLA uygun			
Hasta banyo filtresine		<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok		<input type="checkbox"/> Oteleş			
<input type="checkbox"/> Bülfi cost uzaklaştırılmış		<input type="checkbox"/> Bölünmüş					
<input type="checkbox"/> Lökosit azaltılmış		<input type="checkbox"/> Diğer eritrosit antijenleri uygun. (Başka eritrosit antijenlerinin uygun olduğu belirtilmelidir)					
<input type="checkbox"/> Diğer:							
TEDARİKÇİ BİLGİLERİ							
<input type="checkbox"/> Bölge Kan Merkezi		<input type="checkbox"/> Hastane Transfüzyon Merkezi		<input type="checkbox"/> Diğer:			
TRANSFER ÖNCESİ BİLEŞEN KONTROLÜ							
Bileşen renk kontrolü		<input type="checkbox"/> Uygun <input type="checkbox"/> Uygun değil					
Pdt		<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var					
Hemoliz		<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var					
Ser kullanma tarihi		<input type="checkbox"/> Uygun <input type="checkbox"/> Uygun değil					
BİLEŞEN TRANSFER BİLGİLERİ							
İstemi karşılayan/teslim eden personelin Adı-Soyadı, imzası:							
Bileşenin Transfüzyon Merkezinden Çıkış Tarihi: ...../...../..... Saati: .....							
Transferi yapan personelin Adı-Soyadı, imzası:							
Klinikte tedavisi alan personelin Adı-Soyadı, imzası:							
Bileşenin Kliniğe Geliş Tarihi: ...../...../..... Saati: .....							
TRANSFÜZYON ÖNCESİ KONTROLÜNAY							
TRANSFÜZYON BİLGİ KONTROLÜ	1.Kişi (Hemşire)	2.Kişi (Hekim)	BİLEŞEN KONTROLÜ	1.Kişi (Hemşire)		2.Kişi (Hekim)	
Hasta kimlik kontrolü	<input type="checkbox"/> Yapıldı	<input type="checkbox"/> Yapıldı	Bileşen renk kontrolü	<input type="checkbox"/> Uygun	<input type="checkbox"/> Uygun Değil	<input type="checkbox"/> Uygun	<input type="checkbox"/> Uygun Değil
Hasta Bileşen kan grubu kontrolü	<input type="checkbox"/> Yapıldı	<input type="checkbox"/> Yapıldı	Pdt	<input type="checkbox"/> YOK	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<input type="checkbox"/> VAR
Çapraz Karıştırmaya Kontrolü	<input type="checkbox"/> Yapıldı	<input type="checkbox"/> Yapıldı	Hemoliz	<input type="checkbox"/> YOK	<input type="checkbox"/> VAR	<input type="checkbox"/> YOK	<input type="checkbox"/> VAR
Bileşen Numarası Kontrolü	<input type="checkbox"/> Yapıldı	<input type="checkbox"/> Yapıldı	Ser Kullanma Tarihi	<input type="checkbox"/> Uygun	<input type="checkbox"/> Uygun Değil	<input type="checkbox"/> Uygun	<input type="checkbox"/> Uygun Değil
KONTROL EDENLER	Hemşire Kaşe/İmza			Hekim Kaşe/İmza			

Resim 4: Kan Bileşeni Transfer ve Transfüzyon İzlem Formu:

KAYNAKLAR

1. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu,  
<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2007/05/20070502-1.htm>
2. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Özüç, İdil Yenicesu, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016.
3. ISBT Sciences Series Special Issue: Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient, 2020 Volume 15; Issue S1:1-333.
4. Ulusal Hemovijilans Rehberi, Sürüm 2 Editörler: Nigar Ertuğrul Özüç, İdil Yenicesu, Abdullah Öztürk, Ülku Kodaloğlu Temur. T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020
5. Kanın Uygun Klinik Kullanım Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Özüç, İdil Yenicesu, Türker Çetin, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020.
6. Maynard K. Administration of Blood Components In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM (eds). AABB Technical Manual. 18th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2014.

## 7. Yenidoğanın Hemolitik Hastalığında Transfüzyon

### 7.1. Yenidoğanın Hemolitik Hastalığının Nedenleri:

#### 7.1.1. İmmün nedenler

Maternal immünooglobulin G (IgG) karakterindeki isoaglutininler (annenin plazmasındaki anti-A ve/veya anti-B) veya maternal allo-immünizasyon ile ilişkilidir (Örn, AntiK, anti-e, antiD.) (1,2). Maternal antikörlerin fetüs ve yenidoğandaki klinik sonuçları Tablo 6 'da izlenebilir.

Tablo 6: Yenidoğanın immün hemolitik hastalığında sorumlu maternal antikörler

Maternal isoaglutinin/alloantikör	İntrauterin hemoliz	FYHH
O grubu anne (Anti-A ve Anti-B)	Hayır	Evet
Anti-D, Anti-c, Anti-K	Evet	Evet
Anti-E, Anti-C, Anti-e	Tek başına hayır	Evet
<b><i>FYHH: Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı</i></b>		

#### 7.1.2. Non-immün nedenler

HbH hastalığı, eritrosit enzim eksiklikleri veya membran bozuklukları, konjenital/neonatal enfeksiyonlar.

### 7.2. Transfüzyon öncesi uygunluk testleri ve ürün seçimi:

Bebekte hemoliz nedeni olan antikörlerin kaynağı maternal plazmadır. Bebekten yeterli plazma alınamazsa anne plazması ile de antikör tarama ve tanımlama çalışılabilir (3).

#### 7.2.3. Bebek kan grubu ve DAT

Anne O grup ve/veya RhD negatif veya İAT (allo-antikor) pozitif ise bebekte ABO-Rh tipleme ve DAT yapılır. Bebek antikor üretemeyeceği için ters gruplama yapılmaz. ABO ilişkili FYHH'da DAT çok zayıf veya negatif bulunabilir. RhD ilişkili FYHH'da ise DAT pozitifdir. DAT pozitifliği FYTabloHH gelişimi için bir göstergedir ancak hastalığın şiddetinin göstergesi değildir (4,5).

Yenidoğan transfüzyonunda kullanılacak kan ürünlerinin seçimi Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7:** Yenidoğan transfüzyonunda bileşen seçimi

	Bebek grup	Anne grup	Eritrosit konsantrisi grup	Trombosit grup	Plazma grup
<b>ABO uyumsuzluğu varsa</b>	O	A veya B	O	O	O
	A	O veya B	O	A veya AB	A veya AB
	B	O veya A	O	B veya AB	B veya AB
	AB	O A B	O O veya A O veya B	AB	AB
<b>Rh D uygunsuzluğu nedeniyle YDHH varsa</b>	RhD pozitif	RhD negatif	RhD negatif (ABO yukarıdaki gibi)	ABO yukarıdaki gibi	ABO yukarıdaki gibi
<b>Diğer kan grubu uyumsuzluğu (anti-K, anti-E..) nedeniyle YDHH varsa</b>			İlgili antijen için negatif (ABO yukarıdaki gibi)	ABO yukarıdaki gibi	ABO yukarıdaki gibi
YDHH : yenidoğanın hemolitik hastalığı					

### 7.3. Kan değişimi

#### 7.3.1. Endikasyonları ve amaçları

Bebekte bilirubin ensefalopatisi bulguları varsa veya yoğun fototerapi ve IVIG tedavisine rağmen serum bilirubin düzeyi, bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksisite

risk faktörlerine göre belirlenen bilirubin eğrilerindeki eşik değerlere ulaşmış ise kan değişimi uygulanır.

### **7.3.2. Kan değişiminde bileşen seçimi**

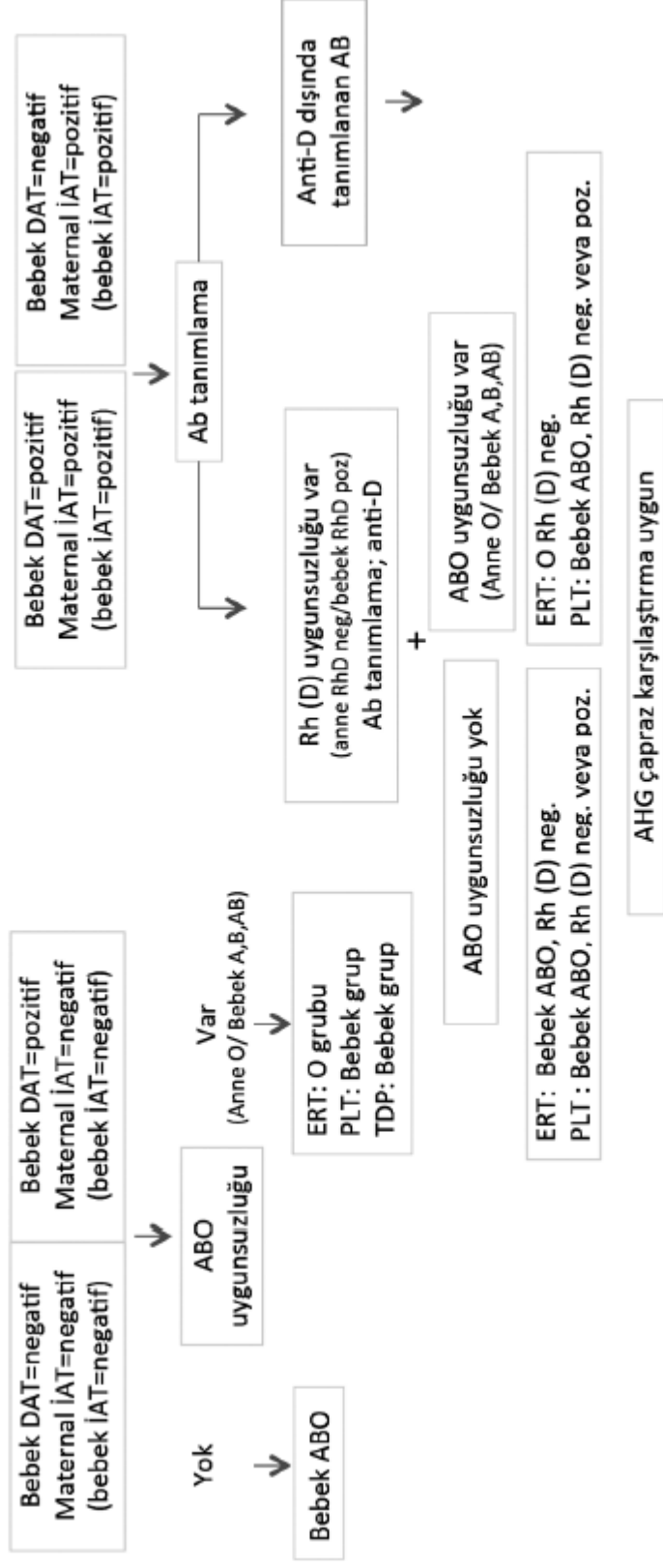
Üç tip kan bileşeni kullanılabilir.

- Lökositi azaltılmış tam kan
- Lökositi azaltılmış tam kan, plazma ayarlanmış: Santrifüj edilerek hematokriti %50-60 olacak şekilde supernatan uzaklaştırılır.
- Lökositi azaltılmış EK, TDP içinde süspanse edilmiş: Santrifüj edilerek supernatan uzaklaştırılır ve hematokriti %50-60 olacak şekilde TDP eritilerek eklenir. EK ve TDP anne ve bebekle ABO uyumlu olmalıdır.

### **7.3.3. Kan değişiminin genel ilkeleri**

- Kan değişimi için tam kan kullanılacaksa taze tam kan olmalıdır (< 24 saat)
- Kan değişimi için kullanılacak kan 25 Gy ile ışınlanmalı ve ışınlanmış bileşen 24 saat içinde kullanılmalıdır.
- Kan değişiminde kullanılacak kan, kan ısıtıcısında veya oda ısısında ısıtılır.
- Hiperbilirubinemi tedavisinde çift hacimli kan değişimi yapılır. Term bebekte tahmini kan volumü 85 mL/kg, pretermde 100 mL/kg'dır. İki volüm kan ürünü ile (gestasyon yaşına göre 160-200 mL/kg) kan değişimi yapıldığında eritrositlerin %85-90'ı ve bilirubinin %50'si uzaklaştırılmış olur.
- Kan bileşenleri 5 günden daha eski olmamalıdır.
- Lökosit predepozit azaltılmış ( $<1,0 \times 10^6$ /ünite) olmalıdır.
- Bebek A veya B grubu iken seçilen bileşen O grubu ise anti-A ve anti-B titrelerinin  $<1/256$  olması uygundur.
- SAG-M içeren EK kullanılırsa, bebek muhtemel rebound hipoglisemi için monitörize edilmelidir.

Yenidoğan transfüzyonu ve kan değişimi için kan ürünü seçimi Şekil 1'de görülmektedir (3,6).



**Şekil 1.** Yenidoğan transfüzyonu ve exchange transfüzyon için kan ürünü seçimi

DAT: Direkt antiglobülin test, İAT: İndirekt antiglobülin test

## KAYNAKLAR :

1. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. Archives Of Disease In Childhood Fetal And Neonatal Edition. 2007;92(2):F83-8.
2. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sanguinis. 2015;109(2):99-113.
3. Ree IMC, Smits-Wintjens V, van der Bom JG, van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. Expert Review Of Hematology. 2017;10(7):607-16.
4. Gokhale SG, Ranadive M, Chouhan R, Gokhale S. Maternal-neonatal transfusion compatibility irrespective of ABO mismatch--a prospective observational study. The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal Of The European Association Of Perinatal Medicine, The Federation Of Asia And Oceania Perinatal Societies, The International Society Of Perinatal Obstet. 2014;27(4):397-401.
5. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi (<http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2022/09/Turk-Neonatoloji-Dernegi-Sarilik-Rehberi-2022-Guncellemesi.pdf> )
6. Kanın Uygun Klinik Kullanım Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Örüç, İdil Yenicesu, Türker Çetin, 2020, T.C. Sağlık Bakanlığı.

## 8.Trombosit Refrakterliği ve Çözüm Önerileri:

### 8.1.Trombosit refrakterliğinde tanı:

Trombosit refrakterliği (TR), trombosit transfüzyonu sonrası beklenen trombosit sayısındaki artışın olmamasıdır (1). Beklenen trombosit artışı temel olarak verilen trombosit sayısı ve transfüze edilen trombositlerin vücuttaki dağılımına bağlıdır. Beklenen trombosit artışı farklı yöntemlerle hesaplanabilir. Bunlardan biri düzeltilmiş sayım artışı (*corrected count increment-CCI*)'dır ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır.

$$CCI = \frac{\text{Transfüzyon sonrası trombosit sayısı} - \text{Transfüzyon öncesi trombosit sayısı/L} \times VYA^* (m^2)}{\text{Transfüze edilen trombosit sayısı} (10^{11})}$$

\*VYA: Vücut yüzey alanı

İki ayrı ölçümde 72 saatten daha az beklemiş ABO uyumlu trombosit süspansiyonu ile yapılan transfüzyon sonrası CCI değerinde 10 - 60.dakikada  $7,5 \times 10^9 /L/ m^2$  'den ve 18-24. saatte  $5 \times 10^9 /L/ m^2$  'den daha az artış olması trombosit refrakterliği olarak tanımlanabilir (2). Verilen ürünlerdeki trombosit sayısı aferez ürünler için  $2-3 \times 10^{11}$ , ülkemizde kullanılan dörtlü havuz trombosit konsantresi için  $2 \times 10^{11}$  alınabilir (1).



Örnek, VYA : 1.8 m<sup>2</sup> olan bir hastanın transfüzyon öncesi trombosit değeri 12 X 10<sup>9</sup>/L'dir. 1 Ü havuzlanmış trombosit konsantresi verildikten sonra trombosit sayısı 1. saatte 18 X 10<sup>9</sup>/L ve 24. saatte ise 20 X 10<sup>9</sup>/L olarak ölçülmüştür.

Değerleri üstte belirtilen formülde yerine koyacak olursak :

$$CCI = ( 18-12 \times 10^9/L ) \times 1.8 / 2 \times 10^{11}$$

Elde edilen sonuç 7,5 X 10<sup>9</sup> /L/ m<sup>2</sup> 'den küçük olduğu için bu hastada refrakterlik mevcuttur.

Kullanılan bir başka hesaplama ise 'trombosit artış oranı'dır. Trombosit artış oranı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir. Bu oran ilk 60 dakikada %20'nin; 18-24. saatte ise %10'nun altında ise refrakterlik düşünülmelidir.

$\text{Trombosit artış oranı} = \frac{\text{Trombosit artışı (x10}^9\text{/l) x total kan volumu (L) x 100}{\text{Transfüze edilen trombosit miktarı (x10}^{11}\text{)}}$
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 8.2. Trombosit refrakterliğinin nedenleri:

Trombosit refrakterliğinin nedenleri ikiye ayrılarak incelenmektedir ( Tablo 8) (3,

4).

a) İmmün nedenler

b) İmmün olmayan nedenler

İmmün olmayan nedenler vakaların 2/3'ünde tespit edilirken, immün nedenler 1/3 vakada gözlenir. Olgularda her iki nedenin de birlikte bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Tablo 8:Trombosit refrakterliğinin nedenleri

<p><b><u>İmmün olmayan nedenler</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artmış trombosit kullanımı (Trombotik mikroanjiopatiler, yaygın damar içi pıhtılaşma)</li><li>• Aktif/masif kanama</li><li>• Splenomegali/dalakta sekestrasyon</li><li>• Graft versus host hastalığı / veno-oklüziv hastalık</li><li>• İlaçlar</li><li>• İnfeksiyon/sepsis/ateş</li><li>• Artmış inflamasyon</li></ul>
<p><b><u>İmmün nedenler</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sınıf I insan lökosit antijenlerine (HLA) karşı gelişmiş antikorlar (en sık)</li><li>• İnsan trombosit antijenlerine (HPA) karşı gelişmiş antikorlar</li><li>• ABO uyumsuz trombosit konsantresi transfüzyonu</li><li>• Otoimmün nedenler</li><li>• İlaç-glikoprotein kompleksine karşı gelişmiş antikorlar</li></ul>

Hastada immün ve immün olmayan nedenlerin ayrımı için hesaplamalardan elde edilen veriler kullanılabilir. İmmün nedenlere bağlı TR'de trombositler hemen yıkılacağı için 10-60. dakikalarda ve 24. saatte hesaplanan her iki değer de düşük izlenir.

Öte yandan immün olmayan nedenlere bağlı TR’de ise transfüzyon sonrası ilk 1 saat içinde trombosit artışı gözlenirken 24 saat içinde hızlı bir düşüş görülür (1).

### **8.3.Trombosit refrakterliği olan hastaya yaklaşım:**

İmmün olmayan nedenlerin hastaların 2/3’ünde bulunduğu unutulmamalı ve öncelikle bu nedenler araştırılmalı ve düzeltilebilecek nedenler ortadan kaldırılmalı veya tedavi edilmelidir (1, 5). İmmün nedenlere bağlı TR düşünülen hastalarda öncelikle TR’e neden olabilen anti-HLA ve anti-HPA antikorlarının tespit edilmesi önerilmektedir ancak ülkemizde bu testler pek çok merkezde mevcut değildir. İmmün nedenlere bağlı TR gelişen hastalarda çözüm için 3 yöntem kullanılabilir (1, 6, 7).

#### **8.3.1. Trombosit çapraz karşılaştırma uygun ürün ile transfüzyon**

Trombosit çapraz karşılaştırma ile alıcının serumunda vericinin trombosit antijenlerine karşı antikor olup olmadığı değerlendirilir. Bu yöntem ile antikorun tipinin tayini gerekmemektedir ve anti-HLA yanında anti-HPA’ya bağlı antikor varlığında da test pozitif sonuçlanabilir. Ancak çok sayıda antikor ile sensitize olan hastada uyumlu trombosit bulunması kolay değildir ve bu yöntemin uygulanabilmesi için geniş bir aferez trombosit konsantresi stoğuna ve özel kitlelere ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizde pek çok merkezde bu çalışma yapılamamaktadır.

#### **8.3.2.Varolan alloantikorun tespit edilerek o antijen negatif trombosit konsantresi ile transfüzyon**

Bu yöntemde alıcıdaki immün refrakterliğe neden olan antikorların hangi HLA ve HPA’lara karşı geliştiği tespit edilir ve o antijeni taşımayan vericiden alınmış trombosit konsantresi kullanılır. Ancak Türkiye’de bu antikorları tespit edebilen merkez sayısı oldukça sınırlıdır. Bunun yanında HLA/HPA uyumlu trombosit konsantresi bulunabilmesi için antijenik yapısı belirlenmiş trombosit donör havuzu ülkemizde mevcut değildir.

#### **8.3.3.HLA ve /veya HPA uyumlu trombosit konsantresi ile transfüzyon**

Bu seçeneğin uygulanabilmesi için öncelikle HLA-A ve B ve mümkünse HPA antijen tiplendirilmesinin yapılması ve uyumlu antijen taşıyan ürün ile transfüzyon planlanması gerekmektedir. Türkiye’de bu antijenlerin tiplendirilmesi yine çok sınırlı sayıda merkezde yapılmaktadır. Bu testleri uygulayabilen merkezlerde HLA-A ve B 4/4 uyumlu donörden hazırlanan ürün ile transfüzyon bir seçenek olarak kullanılabilir. Ancak Türkiye’de HLA tiplendirilmesi yapılmış bir trombosit konsantresi donör havuzu mevcut değildir. Bu durumda HLA ve HPA antijenitesinin uyumlu olma olasılığı en yüksek olan grup olarak hastanın yakın akrabaları verici olarak kullanılabilir. Ancak bu durumda transfüzyon ilişkili graft versus host riski nedeniyle ürünün ışınlanması gereklidir. Ayrıca bu yöntem ile transfüzyon sonrasında diğer minör HLA antijenlerine karşı gelişebilecek antikorlar nedeni ile ileride planlanabilecek bir allojeneik kök hücre naklinde graft versus host hastalığı riski de yükselebilmektedir (1,7).

#### **8.3.4.Uygulanabilecek diğer seçenekler:**

1. **IVIG infüzyonu:** Yapılan bir çalışmada, trombosit transfüzyonu öncesi IVIG infüzyonu ile 1. saatte trombosit sayılarındaki düşüş engellenebilmesine rağmen; 24. saat CCI üzerindeki etkinliği gösterilememiştir. IVIG infüzyonu ile ilgili literatürde kısıtlı veri olması nedeniyle klinikte kullanımına ait öneriler net değildir (1, 8).

2. **Steroid tedavisi:** Özellikle malignitesi ve otoimmün hastalığı olan olgularda otoantikörlara bağı TR gelişebileceğı de akılda tutulmalıdır. Bu durumda steroid tedavisi IVIG ile kombine veya monoterapi olarak TR tedavisinde kullanılabilir.

3. **Ritüksimab:** TR olgularında Ritüksimab (100-375 mg/m<sup>2</sup> haftada bir) kullanımı plazmaferez ve IVIG ile kombine veya monoterapi olarak literatürde bildirilmiştir (9, 10). Ancak öneri olarak tanımlanması için yeterli veri mevcut değildir.

4. **Plazmaferez/immünadsorpsiyon:** Plazmaferez vaka bazında ritüksimab ve IVIG ile kombine veya tek başına olarak literatürde kullanılmıştır. Ancak öneri olarak tanımlanması için yeterli veri mevcut değildir (9, 11).

5. **Uzun süreli trombosit infüzyonu:** Vaka serilerinde altı saatlik trombosit konsantresi transfüzyonlarının özellikle 24.saat trombosit sayılarını etkin olarak arttırabileceğı görülmüştür (12). Ancak bakteriyel kontaminasyon riskinin artabileceğı göz önünde tutulmalıdır. Verilen trombosit miktarı da artırılabilir ancak bu yöntemle yeni alloantikörların gelişme riski göz önünde tutulmalıdır.

6. **Eculizumab:** Az sayıda hastayı içeren bir çalışmada 1200 mg eculizumab infüzyonu sonrasında ilk 48 saatte yapılan transfüzyon sonrasında olumlu sonuçlar elde edilmiştir (13).

7. **Trombosit konsantresi seçimi:** İmmün nedenlere bağı TR'de havuz trombosit konsantresi antijenik çeşitliliğı nedeniyle aferez trombosit tercih edilebilir ancak yeni alloantikörlar gelişebileceğı de göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **8.4. Trombosit refrakterliğinin önlenmesi:**

İmmün nedenlere bağı gelişen TR'de özellikle Türkiye şartlarında etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Bu nedenle TR'nin önlenmesi önem taşımaktadır. Özellikle immünolojik maruziyeti azaltmak amacıyla lökosit azaltılmış ürün kullanılması ve gereksiz transfüzyondan kaçınılması klinikte en etkin yöntemler olarak görülmektedir. Havuz trombosit kullanımının ise alloimmünizasyondaki olumsuz etkilerine dair literatürde bir görüş birliğı yoktur (1). İmmün olmayan nedenlere bağı TR'nin daha sık gözleendiğı göz önünde bulundurulmalı ve alta yatan nedenleri tedaviye yönelik bir yaklaşım izlenmelidir.

#### **8.5. Trombosit refrakterliği tanısı olan hastalarda kanamanın tedavisi:**

Yukarıda bahsedilen yöntemlerin yanında aktif kanaması olan hastalarda traneksamik asit ve hayatı tehdit eden kanamalarda endikasyon dışı onayı ile rekombinant aktive faktör VII preparatları da kullanılabilir.

#### **Kaynaklar:**

1. Youk HJ, Hwang SH, Oh HB, Ko DH. Evaluation and management of platelet transfusion refractoriness. Blood Res. 2022 Apr 30;57(S1):6-10.

2. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. Tissue Antigens. 2012 Apr;79(4):237-45

3. Legler TJ, Fischer I, Dittmann J, Simson G, Lynen R, Humpe A, Riggert J, Schleyer E, Kern W, Hiddemann W, Köhler M. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol.* 1997 Apr;74(4):185-9.
4. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008;142:348-60.
5. Cohn CS. Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020:527-32.
6. Kopko PM, Warner P, Kresie L, Pancoska C. Methods for the selection of platelet products for alloimmune –refractory patients. *Transfusion* 2015;55: 235-44.
7. Saris A, Pavenski K. Human Leukocyte Antigen Alloimmunization and Alloimmune Platelet Refractoriness. *Transfus Med Rev.* 2020 Oct;34(4):250-257
8. Kickler T, Braine HG, Piantadosi S, Ness PM, Herman JH, Rothko K. A randomized, placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1990;75:313-6.
9. Cid J, Magnano L, Acosta M, Alba C, Esteve J, Lozano M. Rituximab, plasma exchange and intravenous immunoglobulins as a new treatment strategy for severe HLA alloimmune platelet refractoriness. *Platelets.* 2015;26(2):190-4.
10. Yu QH, Shen YP, Ye BD, Zhou YH. Successful use of rituximab in platelet transfusion refractoriness in a multi-transfused patient with myelodysplastic syndrome. *Platelets.* 2015;26(2):195-6.
11. Novotny VM. Prevention and management of platelet transfusion refractoriness. *Vox Sang.* 1999;76(1):1-13.
12. Narvios A, Reddy V, Martinez F, Lichtiger B. Slow infusion of platelets: a possible alternative in the management of refractory thrombocytopenic patients. *Am J Hematol.* 2005 May;79(1):80
13. Vo P, Purev E, West KA, et al. A pilot trial of complement inhibition using eculizumab to overcome platelet transfusion refractoriness in human leukocyte antigen allo-immunized patients. *Br J Haematol* 2020;189:551-8.

## 9. Transfüzyon reaksiyonlarına yaklaşım

Ulusal hemovijilans rehberimize göre (2020), kan ve kan bileşenlerinin toplanması, test edilmesi, işlenmesi, depolanması, dağıtımı ve transfüzyon süreci ile ilgili olarak ortaya çıkan ve bağışçı veya alıcıda istenmeyen reaksiyona yol açabilen durum “*istenmeyen olay*”; kan bağıışı sırasında bağışçılarda veya kan veya kan bileşeninin transfüzyonu ile ilişkili olarak hastada ortaya çıkan beklenmeyen ve istenmeyen durum ise “*istenmeyen reaksiyon*” olarak tanımlanmıştır. (1-2) Kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonuna bağlı her türlü istenmeyen etki genel olarak “*transfüzyon komplikasyonu*” olarak adlandırılır. (3-4)

Transfüzyon komplikasyonları nadir de olsa ölümle sonuçlanabilir (0.6-2.3/milyon) (5). Bu nedenle de klinisyenlerin transfüzyon komplikasyonlarını tanıması ve gerekli müdahale ve önlem yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmaları büyük önem taşımaktadır.

### 9.1.Sınıflandırma

Transfüzyon komplikasyonları ortaya çıkış zamanına göre “erken/akut” ve “geç”; oluş mekanizmalarına göre “immünolojik” ve “immünolojik olmayan” olarak sınıflandırılabilir (Tablo 9) (1-4).

**Tablo 9:** Transfüzyon komplikasyonları

<b>AKUT/ERKEN (&lt; 24 saat)</b>	<b>GEÇ (&gt;24 saat)</b>
<b><i>İmmünolojik</i></b>	<b><i>İmmünolojik</i></b>
Hemolitik transfüzyon reaksiyonu	Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu
Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu	Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı
Alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar	Transfüzyon sonrası izlenen purpura
Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)	Transfüzyon ilişkili immün modülasyon
<b><i>İmmünolojik olmayan</i></b>	<b><i>İmmünolojik olmayan</i></b>
Transfüzyon ilişkili sepsis	Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi
Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO)	Transfüzyonla geçen enfeksiyonlar
Hipotansiyon (ACE inhibitörü kullanımı ile ilişkili)	Bakteri ve parazit enfeksiyonları
Non-immün hemoliz	Viral enfeksiyonlar
Metabolik değişiklikler	Prionlar
Hipotermi	
Hava embolisi	

## 9.2. Klinik ve laboratuvar bulgular

Transfüzyon reaksiyonları hafif klinik tablodan hayatı tehdit eden ve ölüme sonuçlanabilen ağır bir klinik tabloya kadar geniş bir yelpazede izlenebilir. En sık görülen transfüzyon reaksiyonları; ürtiker (%1-3) ve febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonudur (FNHTR) (%0.1-1). Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR) ve transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO) transfüzyona bağlı mortalitenin en sık üç sebebinin oluşturur. Bunu transfüzyon ilişkili sepsis ve anafilaksi izler (3-4).

Akut transfüzyon reaksiyonları transfüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde gelişen komplikasyonları kapsar (Tablo11). Genellikle birçok reaksiyon ateş ve titreme gibi özgül

olmayan yakınmalarla başlar. **Ciddi ve hayati tehdit eden reaksiyonların birçoğu ise transfüzyonun ilk 15 dakikasında gerçekleşir.** Öte yandan hastanın altta yatan klinik durumuna bağlı olarak da benzer yakınma ve bulgular gelişebilir. Bu sebeple, akut transfüzyon reaksiyonu şüphesinde hasta hemen değerlendirilmeli, ayırıcı tanı yapılmalı, gerekli önlem, tetkik ve tedaviler vakit kaybetmeden uygulanmalıdır (Şekil 2) (1-4).

### ***9.2.1. Akut transfüzyon reaksiyonundan şüphe duyulması gereken durumlar:***

Aşağıdaki durumlarda transfüzyon reaksiyonundan kesinlikle şüphe edilmelidir ancak hastanın transfüzyon başladıktan sonra “**kötü hissetmesi**” bile hekim açısından uyarıcı olmalıdır. Beklenenin aksine en ciddi reaksiyonlardan biri olan AHTR’de transfüzyon sırasında hastada hiçbir belirti olmayabilir (6).

- Ateş yüksekliği

Ateş yüksekliği; AHTR, transfüzyon ilişkili sepsis, TRALI ya da FNHTR’nin bir bulgusu olabileceği gibi altta yatan hastalığa da bağlı olabilir. FNHTR tanısı için diğer nedenlerin dışlanması gerektiği akılda tutulmalıdır. Ürtiker, anafilaksi, ACE inhibitörüne bağlı hipotansif reaksiyonlar ya da TACO’da ateş yüksekliği beklenmez.

- Titreme

- Solunum sıkıntısı, öksürük, dispne, wheezing

- Hiper/hipotansiyon

- Karın/göğüs/sırt/yan ağrısı

- İnfüzyon yerinde ağrı duyulması

- Cilt bulguları: döküntü, kızarıklık, ürtiker, kaşıntı, lokalize ödem

- Sarılık, hemoglobinüri

- Bulantı/kusma

- Anormal kanama

- Oligüri/anüri

- Bilinç kaybı

Geç transfüzyon reaksiyonları transfüzyonun ilk 24 saatinden sonra ve genellikle 3-30. günler arasında gelişir. Transfüzyon sonrası dönemde izlendiği için bulgular her zaman transfüzyonla ilişkilendirilemeyebilir ve gözden kaçabilir. Bunlar arasında; transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı nadir gözükse de ancak mortalitesi çok yüksek olan (> %90) bir komplikasyondur (Tablo 12) (3-5, 7-8).

### ***9.2.2. Akut transfüzyon reaksiyonu şüphesinde yapılması gerekenler:***

- Transfüzyonun durdurulması

- İntravenöz yolun %0.9 NaCl ile açık tutulması

- Kan bileşen bilgilerinin ve hasta kimlik bilgilerinin gözden geçirilmesi, doğrulanması

- Hastanın ateş, ürtiker, anjiyödem, hiper/hipotansiyon, solunum bulgular açısından değerlendirilmesi

- Kan bileşeninin renk değişikliği, pıhtı, hemoliz açısından değerlendirilmesi
- Transfüzyon merkezi ile derhal iletişime geçilmesi ve lüzum halinde gerekli laboratuvar araştırmaları için infüzyon seti ile birlikte kan bileşeni ve hastadan alınan kan örneklerinin çalışılması (Şekil 2) (3-5, 7-8).

### ***9.2.3. Transfüzyon ilişkili istenmeyen reaksiyonların derecesine göre klinik yaklaşım***

Ulusal hemovijilans rehberimize göre transfüzyon ile ilişkili istenmeyen reaksiyonların ciddiyet derecelendirmesi Tablo 13’de gösterilmiştir (1).

#### ***a).Hafif reaksiyonlar (Derece 1)***

Başka bir belirti ya da bulgu olmaksızın sadece ateş yüksekliği olması (vücut sıcaklığının  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  olması veya bazalden 1-2  $^{\circ}\text{C}$  artış olması) ya da kaşıntı/ürtiker/döküntü olması **hafif reaksiyon** olarak değerlendirilir. Bu durumda semptomatik tedavi (ateş yüksekliğine yönelik parasetamol, alerjik reaksiyonlara yönelik antihistaminik) önerilir ve yakın gözlem ve sık vital takibi yapılır. Yakınma ve bulgularının gerilemesi ve ek yakınma/bulgu gelişmemesi durumunda transfüzyona aynı ürünle ve yakın takiple devam edilebilir, reaksiyon tekrarlırsa aynı ürün kullanılmamalıdır (1-5,7-8).

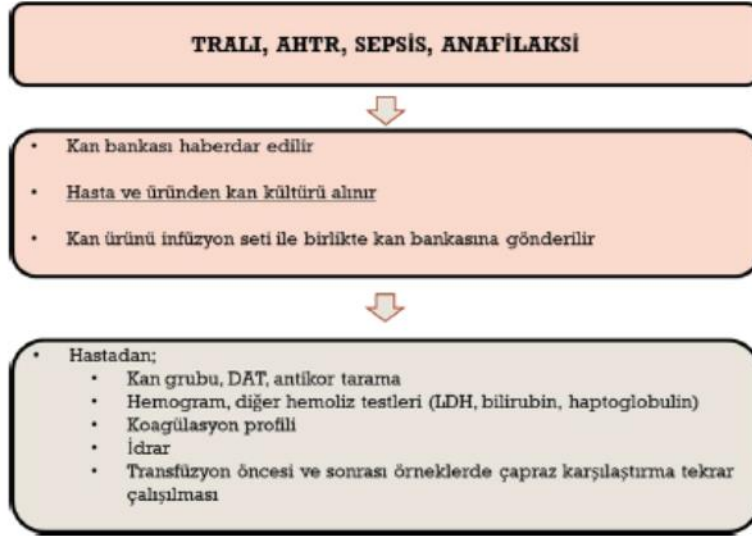
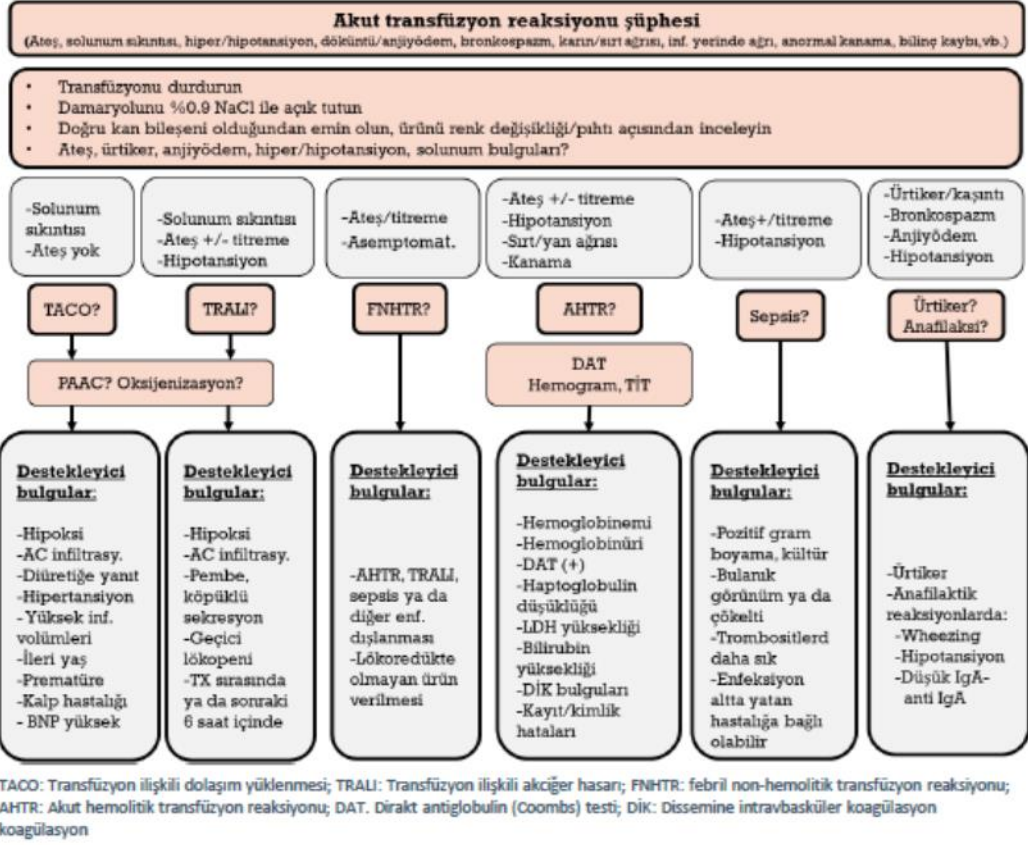
#### ***b).Orta şiddette reaksiyonlar (Derece 2)***

Vücut sıcaklığının  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  veya bazalden  $\geq 2^{\circ}\text{C}$  artış olması ve/veya ürtiker/kaşıntıdan başka üşüme, titreme, bulantı, kusma, anjiyödem gibi yakınma ve bulgularının da olduğu durumlar **orta şiddette reaksiyon** olarak değerlendirilir. Bakteriyel kontaminasyona bağlı transfüzyon ilişkili sepsis, hemolitik transfüzyon reaksiyonu ve altta yatan hastalık (febril nötropeni) göz önünde bulundurulmalıdır. Semptomatik tedaviye yanıt vermesi yaşamı tehdit edici ciddi reaksiyon olasılığının düşük olduğunu gösterir ama transfüzyona aynı ürünle devam edilmemeli, kan bankası ile iletişime geçip hastadan ve kan bileşeninden gerekli tetkikler gönderilmelidir (Şekil 2) (1-5,7-8).

#### ***c). Şiddetli reaksiyonlar (Derece 3,4)***

Yaşamı tehdit eden havayolu, solunum ve/veya dolaşım problemleri varlığı ve/veya yanlış transfüzyonuna ait bir kanıt olması durumu şiddetli reaksiyon olarak adlandırılır. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyon ilişkili sepsis, anafilaktik reaksiyon ve TRALI yaşamı tehdit eden şiddetli reaksiyonlardır. Hastaya gerekli acil müdahale yapılır ve kan bankası ile iletişime geçilerek gerekli tetkikler gönderilir (Tablo 10, Şekil 2) (1-5,7-8).

Transfüzyon komplikasyonlarını azaltmanın en etkin yolu transfüzyonun ancak gerekli olduğunda ve uygun koşullarda yapılmasıdır. **Transfüzyon kararı alınırken hastada gerçekten transfüzyon ihtiyacı olup olmadığı, eğer bu ihtiyaç var ise gerek duyulan bileşenin hangisi olduğu, ek işlem gerekip gerekmediği, uygulanacak bileşenin miktarı ve süresi ve hastaya yararı/zararının ne olduğu mutlaka gözden geçirilmelidir (1-4).**



**Şekil 2** Akut transfüzyon reaksiyonlarına yaklaşım

UpToDate sitesinden uyarlanmıştır; <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-a-suspected-acute-transfusion-reaction#H5406721>



**Tablo 10:** Akut transfüzyon reaksiyonları: Özellikleri ve tedavi yaklaşımları

	Sıklık	Klinik bulgular	Tanısal yaklaşım	Tedavi/profilaksi yaklaşımı
<b>AHTR (Eritrosit, plazma, nadiren trombosit)</b>	1:76000	<b>Ateş</b> , titreme, sırt ağrısı, anksiyete <b>hipotansiyon</b> , hemoglobüri, DİK	-Bileşen ve hasta kimlik kontrolü -Kan bileşen inspeksiyonu -Hasta kan grubu ve çapraz karşılaştırma test tekrarı (transfüzyon öncesi ve sonrası örneklerle) -Direkt antiglobulin testi -Hemoliz testleri (LDH, bilirubin, haptoglobulin) -DİK'e yönelik testler -Üre, kreatinin, elektrolitler -İdrar (hemoglobüri) -Hemogram takibi	-İdrar çıkışının sağlanması (>1 ml/kg/saat) -Analjezik -Vazopresör -Gerektiğinde DİK'e yönelik hemostatik kan ürünleri (trombosit, TDP vb.)
<b>-Ürtiker -Anafilaktik reaksiyon (Eritrosit, trombosit, plazma ürünleri)</b>	-% 1-3 -1:20000- 1:50000	- Anksiyete Ürtiker, anjiyödem, <b>hipotansiyon</b> , bronkospazm	-Klinik bulgular -Hipoksemi -Hemolizin dışlanması -IgA eksikliğinde anti-IgA varlığı	-Trandelenburg pozisyonu -Sıvı -Oksijen desteği -Adrenalin -Antihistaminik -Beta-2 agonistler -Kortikosteroid
<b>TRALI (Eritrosit trombosit, plazma ürünleri)</b>	1:1200- 1.190000	-Transfüzyondan sırasında ya da sonraki 6 saat içinde gelişir <b>-Ateş, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, hipoksemi</b>	-Hipoksi -Akciğer filminde bilateral infiltrasyon (pulmoner ödem) -Hemoliz, TACO ve bakteriyel enfeksiyon dışlanması -Geçici lökopeni, eozinofili (Antinötrofil, anti-HLA antikorları)	-Oksijen -Gerektiğinde ventilasyon/yoğun bakım desteği -Donör kısıtlaması
<b>TACO (Eritrosit, trombosit, plazma ürünleri)</b>	<% 1	-Solunum sıkıntısı, ortopne, öksürük, taşikardi, <b>hipertansiyon</b> , baş ağrısı -Transfüzyon sonu veya sonraki 6 saat içinde	-Hipoksi -Akciğer filminde bilateral infiltrasyon -BNP yüksekliği -Santral venöz basınç yüksekliği	-Oturur pozisyona alınması -Oksijen -Diüretik (furosemid) -Yavaş transfüzyon -Gereksiz transfüzyondan kaçınılması
<b>Sepsis/bakteriyel infeksiyon (Trombosit en sık, eritrosit)</b>	Trombosit: 1:50000 Eritrosit: 1:5 milyon	-Transfüzyonun ilk 4 saati içinde	-Bileşen inspeksiyonunda renk değişikliği	-Geniş spektrumlu antibiyotik -Destek tedavisi

		- <b>Ateş</b> , titreme, taşikardi, <b>hipotansiyon</b>	-Kan kültürü (bileşenden de) -Gram boyama -Hemolizin dışlanması -Akut faz cevabı	
<b>Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu (Tüm kan bileşenleri)</b>	%0.1-1	-Ateş / titreme	-Hemoliz ve diğer nedenlerin dışlanması	-Tedavide parasetamol ile ateş düşürülmesi -Önlem olarak lökoredükte bileşen kullanılması
<b>Hipotansiyon (ACE inhibitörü kullanımı ile ilişkili)</b>		-Yüzde kızarıklık, hipotansiyon	-ACE inhibitörü kullanımı -Hemoliz ve diğer nedenlerin dışlanması	-ACE inh. kullanılmaması -Hasta başı lökosit filtresi kullanılmaması
<b>Non-immün hemoliz</b>	Nadir	-Kanın kimyasal ya da fiziksel hasar görmesi	-İmmün hemolizin dışlanması	
<b>Hava embolisi</b>	Nadir	Öksürük, dispne, göğüs ağrısı, şok	-Sinüs taşikardi -EKG anormallikleri -Hipoksemi, hiperkarbi -Hemodinamik değişiklikler	-Sol lateral dekübit pozisyon -Oksijen -Gerektiğinde ventilasyon/yoğun bakım desteği -Hiperbarik oksijen
<b>Diğer (Hipotermi, metabolik değişiklikler)</b>	Nadir	Hipotermi, hiperkalemi, hipokalemi, hipokalsemi, alkaloz, asidoz	-Masif transfüzyon komplikasyonları	-Hipotermi için önlenmesi için ısıtıcılar kullanılabilir

*TACO: Transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi; TRALI: Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı; FNHTR: Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu; AHTR: Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu.; DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon*

**Tablo 12:** Geç transfüzyon reaksiyonları: Özellikleri ve tedavi yaklaşımları

	<b>Sıklık</b>	<b>Klinik bulgular</b>	<b>Tanısal testler</b>	<b>Tedavi/profilaksi yaklaşımı</b>
<b>Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu</b>	1:2500-1.11000	-Ateş yüksekliği, hemoglobinde düşme, hafif sarılık -Transfüzyondan sonra 3-30. günler arasında	-Antikor tarama -Direkt antiglobulin testi -Hemoliz testleri	-Antikor tanımlama -Grup uygun transfüzyon
<b>Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı</b>	Nadir	-Eritrodermi, makülopapüler döküntü, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, hepatit, pansitopeni, ateş -Transfüzyondan 3-4 hafta sonra	-Cilt biyopsisi -HLA doku tiplendirme -Moleküler kimerizm analizi	-Önlem olarak kan bileşenlerinin ışınlanması
<b>Transfüzyon sonrası purpura</b>	Nadir	-Trombositopenik purpura -Transfüzyon sonrası 8-10. günde	-Antitrombosit antikor varlığı	-IVIG -HPA1a negatif trombosit -Plazmaferez
<b>Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi</b>		-Diyabet, siroz, kardiyomyopati	-Serum ferritin -Karaciğer enzimleri -Endokrin fonksiyon testleri	-Demir şelatörleri
<b>Transfüzyon ilişkili immün modülasyon</b>		-Allojeneik kan transfüzyonu ile nakledilen çözünebilir ve hücre ilişkili formlardaki yabancı antijenlerin alıcının immün sisteminde değişikliğe yol açması -İmmün supresyon?		-Transfüzyon stratejilerinin gözden geçirilmesi -Kan ürünü manipülasyonu (lökosit depleasyonu, plazma uzaklaştırılması)

**Tablo 13:** Transfüzyon ile ilişkili istenmeyen reaksiyonların ciddiyet derecelendirmesi

<b>Ciddiyet Derecesi</b>	<b>Açıklama</b>
<b>Derece 1 Ciddi olmayan reaksiyonlar</b>	Hastaya tıbbi müdahale yapılmasını gerektirebilen ancak müdahale yapılmısa da vücut fonksiyonlarında bozulmaya veya kalıcı bir hasara yol açmayan şiddette reaksiyonlardır.
<b>Derece 2 Ciddi reaksiyonlar</b>	Hastanın; <ul style="list-style-type: none"><li>• Hastaneye yatışını gerektiren ya da</li><li>• Hastanede yatış süresini uzatan ya da</li><li>• Kalıcı veya belirgin sakatlık veya iş görmezliğe yol açan ya da</li><li>• Vücut fonksiyonlarında bozulma veya kalıcı hasarı önlemek için tıbbi veya cerrahi müdahale gereksinimine neden olan şiddette reaksiyonlardır.</li></ul>
<b>Derece 3 Yaşamı tehdit eden reaksiyonlar</b>	Transfüzyonu takiben ölümü önlemek için ciddi müdahale gereksinimi (vazopresörler, entübasyon, yoğun bakım) doğuracak şiddette reaksiyonlardır.
<b>Derece 4 Ölüm</b>	Hastanın ölümüne neden olan transfüzyon reaksiyonlarıdır.

### **Kaynaklar**

1. Ulusal Hemovijilans Rehberi, Sürüm 2 Editörler: Nigar Ertuğrul Öruç, İdil Yenicesu, Abdullah Öztürk, Ülkü Kodaloğlu Temur.T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020
2. Kanın Uygun Klinik Kullanım Rehberi, Editörler: Nigar Ertuğrul Öruç, İdil Yenicesu, Türker Çetin, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020
3. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet. 2016 ;388(10061):2825-2836.
4. Mazzel CA, Poporsky MA, Kopko PM. Non-infectious complications of blood transfusion. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM (eds). Technical Manual. 18th Edition. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2014.
5. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009 Apr 9;113(15):3406-17.
6. Andıç N, Teke HÜ, Gündüz E. Plasma exchange in acute hemolytic reaction due to ABO-incompatible erythrocyte concentrate transfusions: Single center experience. Transfus Med. 2023 Oct;33(5):409-412.

7. Eder AF, Chambers LA. Noninfectious complications of blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:708-18.
8. Booth C, Allard S. Blood transfusion. *Medicine (Baltimore)*. 2017;45(4):244-250.