

T1288



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TRANSFÜZYON REAKSİYONLARINDA SİTOKİNLERİN ROLÜ

T1288/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr.Şahsine GÜL AKKUŞ

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Akif YEŞİLİPEK

"Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir"

*"Bu tez, Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
96.01.01103 15 proje numarası ile desteklenmiştir"*

Antalya, 1998

İçindekiler

Sayfa No :

Giriş ve Amaç	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 28
Olgular ve Yöntem	29 - 30
Sonuçlar	31 - 41
Tartışma	42 - 47
Özet	48 - 49
Sonuçlar	50
Kaynaklar	51 - 58

KISALTMALAR

HTR	: Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
NHTR	: Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
DFO	: Desferrioksamin
KIT	: Kemik İliği Transplantasyonu
kD	: Kilodalton
LPS	: Lipopolisakkarit
IFN- α	: İnterferon Alfa
IFN- β	: İnterferon Beta
CFS	: Koloni Uyarıcı Faktör
MNH	: Mononükleer Hücre
APC	: Antijen Sunan Hücre
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
TÖ	: Transfüzyon Öncesi
RS	: Reaksiyon Anında
TS	: Transfüzyon Sonrası

GİRİŞ VE AMAÇ

Kan transfüzyonu sırasında oluşan reaksiyonlar, özellikle düzenli transfüzyon alan hastalarda önemli bir sorundur. Genel popülasyonda %0.2-6.8 arasında bildirilen eritrosit süspansiyonlarındaki transfüzyon reaksiyonu oranı, talasemi major gibi transfüzyona bağımlı hastalarda %45-50'lere çıkmakta ve yaşam kalitesini etkilemektedir (1,2,3). Bunlardan hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR) seyrek görülmekte, ancak ciddi tablolara yol açabilmektedir. Nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları (NHTR) ise daha sık karşımıza çıkmakta, transfüzyon reaksiyonlarının % 70'ini oluşturmaktadır (3,4,5).

Alıcı plazmasındaki antilökosit alloantikörlerin ve eritrosit süspansiyonlarındaki lökositlerin NHTR'da rol oynadığını gösteren pekçok çalışma yayınlanmıştır (5,6,7,8). Nötrofil aktivasyonunun patogeneizde rol oynadığı düşünülmüş fakat mekanizması tam olarak gösterilememiştir. Buradan yola çıkarak lökosit filtrelerinin kullanıma girmesi ile transfüzyon reaksiyon oranı oldukça azaltılmış, ancak tam olarak önlenememiştir (2,9,10). Transfüzyon reaksiyonları konusundaki yeni çalışmalar, inflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri, kompleman fragmanları, lökotrienler ve muhtemelen nitrik oksidin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (3,11,12,13).

Sitokinler, sistemik immün ve inflamatuvar olaylarda rol oynayan ve pekçok sistemi etkileyebilen biyolojik aktif maddelerdir (13,14). Transfüzyon reaksiyonlarında da invitro olarak etkili oldukları gösterilmiştir. Ateş, titreme, baş ağrıları gibi NHTR'da çok sık gözlenen belirtilerin bazı sitokinlerin intravenöz uygulanması ile de oluştuğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ancak bu sitokinlerin kaynağı ve

klirikte hangi basamakta etkili oldukları henüz gösterilememiştir (3,13,15).

Bu çalışmada amaç, düzenli eritrosit süspansiyonu alan talasemi majorlu hastalarda, transfüzyon öncesi, transfüzyon sonrası (reaksiyon olanlarda reaksiyon sırasında) hastaların plazmalarında ve eritrosit süspansiyon torbalarında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) düzeylerinin araştırılması ve bunlar ile transfüzyon reaksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Kan transfüzyonu çoğu kez yaşam kurtarıcıdır. Ancak, transfüzyon sırasında veya sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar bazen yaşamı tehdit edici boyutlara ulaşabilmektedir. Transfüzyon komplikasyonlarının bazıları, uygulama hatalarına bağlı olanlar, kanın hazırlanması sırasındaki önlemler ve cross ile ilgili işlemlerin titizlikle yapılmasıyla önlenebilirler (4,5,16).

Genel olarak transfüzyon komplikasyonları Tablo I'de sıralanmıştır;

Tablo I. Transfüzyon Komplikasyonları.

I- Transfüzyon Reaksiyonları
A) Hemolitik transfüzyon reaksiyonları
1- Akut HTR
2- Geç HTR
B) Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (NHTR)
1- Febril reaksiyonlar
2- Pulmoner ödem
3- Allerjik reaksiyonlar
4- Alloimmünizasyon
5- Posttransfüzyon purpura
6- Graft versus host hastalığı
II- Transfüzyonla Bulaşan Hastalıklar
- Hepatitler
- EBV, CMV
- AIDS
- Diğer (Chagas, sfiliz, malarya vs)
III- Diğer Komplikasyonlar
- Demir birikimi
- Antikoagülan yan etkileri
- Hava embolisi
- Mekanik hemoliz
- Uygulama hataları
. Bakteriyel kontaminasyon
. Konjestif kalp yetmezliği
. İnfüzyon öncesi eritrosit tahribi

TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Transfüzyon reaksiyonları, transfüzyon sırasında veya sonrasında rastlanan istenmeyen yan etkilerdir. Transfüzyon reaksiyonları; A) Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR) ve, B) Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (NHTR) olarak iki başlık altında incelenebilir (4,5,17). Transfüzyon reaksiyonlarının oluş mekanizması Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II. Transfüzyon Reaksiyonlarının Patogenezi.

. Alıcı eritrosit antikorlarına bağlı	→ Akut hemolitik
	→ Geç hemolitik
. Alıcı lökosit antikorlarına bağlı	→ Febril reaksiyonlar
. Alıcı ve donör lökosit antikorlarına bağlı	→ Pulmoner komplikasyonlar
. Plazma proteinlerine bağlı	→ Ürtiker, anafaksi
. Alıcı platelet antikorlarına bağlı	→ Posttransfüzyon purpura
. Donör lenfositleri	→ Graft Versus Host Hastalığı (GVDH)

A - HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI (HTR)

Hemolitik tip transfüzyon reaksiyonları akut veya gecikmiş tip olarak ortaya çıkabilir.

D) Akut HTR : Transfüzyonu takiben ilk 24 saatte ortaya çıkar. Genelde uygun olmayan kan transfüzyonu sonucu oluşur. Klinik bulgular genellikle ateş, titreme, infüzyon yerinde yanma hissi şeklinde başlar. Dispne, hipotansiyon, eklem ve sırt ağrısı gelişebilir. Bunu şok, generalize kanama, böbrek yetmezliği izleyebilir. Hemoglobinuri, kapiller kanama, oliguri, anuri meydana gelir. Transfüzyona bağlı ölümlerin yarısının sebebi HTR'dir (18,19).

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları komplemanı aktive eden IgM ve IgG grubu antikorların neden olduğu, şiddetli intravasküler hemoliz ile karakterizedir. En korkulan HTR, ABO uygunsuzluğuna bağlı gelişen akut intravasküler hemolizdir. Komplemanı aktive edebilen antikorlar ile intravasküler hemoliz meydana gelir (3,4,5). Eritrosit membranı üzerindeki antijen-antikor kompleksi Hageman faktörü de aktive ederek, kinin sistemi ve intrinsek yol aktivasyonuna neden olur.

Ekstravasküler hemoliz ile karakterize akut hemoliz reaksiyonlarında ise komplemanı aktive edemeyen antikorlar rol oynar. Bunlardan en iyi bilineni Rh sistemi antikorlarıdır (5,18).

HTR'da, anafilaksi, böbrek yetmezliği gibi ciddi tablolar gelişerek ölüme sonuçlanabileceği için hızlı ve doğru müdahale çok önemlidir. Önce transfüzyon durdurularak vital bulgular değerlendirilmeli, kan grubu ve çapraz karşılaştırma ile ilgili yanlışlık olup olmadığı kontrol edilmelidir. İdrarda ve serumda hemoglobinin varlığına bakılıp, karaciğer ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Önemli olan HTR'nunu NHTR'dan ayırt etmektir. Hastanın hidrasyonu sağlanmalı, şok ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına karşı önlemler alınmalıdır (3,4,5).

Prognoz daha çok, verilmiş olan kan miktarına, uyuşmazlığın derecesine ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

II) Gecikmiş tip HTR : Gecikmiş tip HTR ise transfüzyondan 3-10 gün sonra ortaya çıkabilir. Çoğu zaman klinik olarak farkedilmeyen bu reaksiyonlarda tanı koymak zordur. Alıcı eritrosit antikorlarına bağlı olarak veya önceki transfüzyon sırasında duyarlanmaya bağlı olarak bu reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Önceki transfüzyonlarla alloimmünizasyon vardır, ancak antikor düzeyi düşüktür. Reimmünizasyon ile antikor düzeyi yükselir ve hemoliz olur. Gecikmiş tip HTR'da ateş, anemi, bilirubin yüksekliği ve direkt coombs testi pozitifliği en sık rastlanan bulgulardır (3,4). Günler, haftalar sonra laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yükselir. Bu hastalarda hematokrit takibi yapılmalı, reaksiyon şiddetli ise karaciğer, böbrek fonksiyonları izlenmelidir (5,6).

B - HEMOLİTİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI (NHTR)

1 - Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Febril NHTR'nın direkt olarak, donör lökosit veya trombosit antijenlerine karşı alıcıda oluşan sitotoksik veya aglutine edici antikolar nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir (3,4,20). Oluşan antijen-antikor kompleksi, kompleman aktivasyonu ile granülositlerin lizisi ve vazoaktif madde salınımına ve endojen pirojenlerin salınımıyla reaksiyonun ortaya çıkmasına neden olur (7,20). Genellikle transfüzyon başlangıcından 30 dk sonra üşüme, titreme ile vücut ısısında 1°C'den fazla yükselme olmasıyla karakterizedir. Bazen kompleman aktivasyonu ile 5 dk'da flusing gelişebilir. Bazen de transfüzyondan sonraki 8 saat içinde olacak şekilde geç başlangıç gösterebilir. Febril NHTR tedavisiz 8-10 saat devam edebilir (4,20).

Febril NHTR, HTR ve kan ürünlerinin bakteriyel kontaminasyonu sonucu oluşan yüksek ateşten (40°C üzerinde) ayrılmalıdır.

Febril NHTR çok sayıda transfüzyon almış hastalarda daha sık görülür. Talasemi major gibi transfüzyona bağımlı hastalarda % 45-50'lere kadar yükselebilmektedir (1,2,21). Multiple gebelikler sonucu duyarlı hale gelmiş kadınlarda da sık görülür. Febril reaksiyon görülen 8 hastadan birinde sonraki transfüzyonda da reaksiyon görüldüğü bildirilmektedir (21). Febril NHTR meydana geldiğinde transfüzyon durdurulur. HTR ve bakteriyel kontaminasyon ekarte edilmelidir. Tekrarlayan febril NHTR'ları, antipretikler ile kontrol altına alınabilir. Kontrol edilemeyen febril NHTR olan hastalarda, transfüze edilen lökositleri %90 azaltan filtreler kullanılarak reaksiyon oranı azaltılabilmiş, ancak tam olarak önlenememiştir (16,17,22).

2 - Pulmoner Ödem

Alıcı veya donör plazmasında bulunan yüksek titredeki lökosit antikoları pulmoner ödeme neden olabilmektedir. Donör lökositlerine karşı olan alıcı antikoları veya alıcı granülositlerine karşı oluşan donör antikoları pulmoner dokuda granülosit agregasyonuna neden olurlar. Granülosit agregatlarına yapışan antikolar komplemanı aktive ederler ve pulmoner ödem gelişebilir. Ani başlayan solunum sıkıntısı ile karakterizedir, tedavi semptomatiktir. Mümkünse lökositten fakir kan verilmelidir (5,23).

3 - Allerjik Reaksiyonlar

Transfüzyona bağlı allerjik reaksiyonlar, genellikle kaşıntılı ürtiker, lokal eritem ve nadiren kardiovasküler sorunlar ile karakterizedir. İnfüze edilen plazma proteinlerinin neden olduğu düşünölen bu allerjik reaksiyonlar %1-2 oranında görölür (7,21). Allerji öyküsü olan hastalarda daha sıktır. Hafif reaksiyonlar antihistaminik ile giderilerek transfüzyona devam edilebilir. Ağır vakalarda ise yıkanmış eritrosit kullanımı yararlı olabilmektedir (4,16).

IgA eksikliği olan bazı vakalarda 10-15 ml tam kan verilmesi bile anafilaktik reaksiyona yol açabilir. Bu tip reaksiyon yüksek titrede anti-A'ya sahip olan hastalarda, transfüze edilen plazmadaki IgA'ya bağlı olarak görölür. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu kullanımı ile önlenabilir. Plazma veya plazmadan elde edilen ürünler verilecekse, IgA eksikliği olan kişiler donör olarak seçilmelidir.

4 - Alloimmünizasyon

Alloantikolar, bireyin daha önce kendi eritrosit antijenlerinden başka antijenler taşıyan eritrositlerle karşılaştığını ve bunun sonucunda bireyin immünolojik olarak bu yabancı antijenlere karşı antikor geliştirdiğini düşöndürür. Alloimmünizasyon, gebelik sırasında fetal eritrositlerin anneye geçerek, anneyi paternal antijenlerle uyarması veya önceki kan transfüzyonları ile oluşur (4,16,21).

Transfüzyondan sonra eritrosit antijenlerine karşı antikor gelişme riski yaklaşık %1-1.5 arasındadır. En sık anti-E, anti-kell antikolarına rastlanır. Alloimmünizasyon lökosit ve trombosit antijenleri ile de olabilir. Bu durumda verilen konsantre eritrosit veya trombosit süspansiyonundaki hücreler kısa sürede parçalanacağından, ilgili değerlerde beklenen yükselme görölmez. Talasemi majorlu hastalarda ise beklenen transfüzyon gününden önce, hastanın Hb düzeyleri düşer ve transfüzyon aralıkları kısalır (4,21).

5 - Posttransfüzyon Purpura

Transfüzyondan yaklaşık bir hafta sonra oluşan immün trombositopenidir. Genellikle Platelet A₁ (Pl A₁) antijeni eksik olan hastalarda meydana gelir ve geçirilmiş transfüzyon öyküsü vardır. Hamilelik döneminde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (4,24).

6 - Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)

İmmün yetmezliği olan hastalarda, donör lökositlerinin alıcıda engrafmanı ile ilgilidir. Doku lenfositleri, alıcının doku antijenlerini yabancı olarak algılar ve klinik bulgular ortaya çıkar. Hastalık akut veya kronik gelişebilir.

Akut tablo, genellikle transfüzyondan sonraki ilk 7-10 gün içinde ortaya çıkar. Tipik bulguları ateşle birlikte yüz ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde gelişen makulopapüler döküntü ile başlar. Bazen generalize eritem, hatta tedavi edilemeyen vakalarda ekfoliatif eritrodermiye dönüşebilir. Deri bulgularını izleyerek ishal, abdominal kramplar ve kusmalar ortaya çıkar. Önemli derecede sıvı, protein ve kan kaybı olabilir. Genellikle lenfopeni gelişir. Acil tedavi gerektiren ağır bir tablodur. Verilecek kan ürününün ışınlanması ile bu tablo önlenabilir (16,25).

Kronik GVHD'nın büyük kısmı akut tablodan sonra gelişir. Bazen de olay, transfüzyondan 30 gün sonra başlar. Ekstansör yüzlerde psödofoliküler döküntüler, alopesi, tırnak displazisi, kronik ekfoliatif dermatit, dil papillalarının kaybı, oral ülserasyonlar oluşabilir. Malabsorbsiyon, kilo kaybı, karaciğerde ilerleyici fibroz, fatal karaciğer hasarına yol açabilir. Hemolitik anemi, akciğerde fibroz, obstrüktif bronşiolit gelişebilmektedir. Fırsatçı bakteri ve mantar enfeksiyonları sekonder olarak eklenebilir. Mortalite hem akut, hem kronik formda çok yüksektir (%20-50).

II - TRANSFÜZYON YOLUYLA BULAŞAN HASTALIKLAR

Son yıllarda transfüzyona bağlı bakteriyel enfeksiyonlar çok nadir görülmektedir. Çünkü artık kan bankalarında kan alınması ve saklanması bakteriyel kontaminasyona izin vermeyen kapalı sistemler kullanılmaktadır (4,11).

Hepatit B bulaşması da, HBsAg pozitifliğinin saptanmasında kullanılan duyarlı yöntemlerin sayesinde azalmıştır. Ancak NonA, NonB ve delta hepatitlerinde risk hala yüksektir. Hepatit C için en yüksek risk grubu, ilaç bağımlıdır (%58). Daha önce transfüzyon alanlarda ise %2.8 bulunmuştur. Kan ürünleri alan hastaların hala %5-7'sinde hepatit gelişebilmektedir (26). Özellikle organ nakli yapılmış hastalarda sitomegalovirus ile enfeksiyon riski yüksektir (4,11).

Transfüzyon yapılan hastalarda edinsel bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS)'da gelişebilir. Toplam risk 1.000.000 transfüzyonda 1'dir. En sık pıhtılaşma faktör konsantreleri alan hemofilik hastalarda görülür (11,27).

EBV, babesiyoz, sıtma, chagas, Jacob Cruetfetz ve diğer nadir enfeksiyonlar da transfüzyonla geçebilmektedir.

III - DİĞER KOMPLİKASYONLAR

Verilen kan miktarıyla ilişkili olarak demir yüklenmesi, verilen antikoagülanlara bağlı yan etkiler görülebilir. Kanın uygun koşullarda saklanmaması, ısıtılması, uygun olmayan çözeltilerle temas etmesi, damardan distile su veya izotonik olmayan çözeltilerin verilmesi hemoliz meydana getirir. Transfüzyonun uzun sürmesi durumunda kanın ısısı, ortam ısısına yükselerek bakteriyel kontaminasyona neden olur. İntravenöz setlerin değiştirilmesi sırasında veya kan torbasına hatalı basınç uygulanması nedeniyle hava embolisi meydana gelebilir.

Kanın verilme hızı da çok önemlidir. Kısa sürede hızla verilmesi dolaşım yüklemesine ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Uygulama hatalarına bağlı bu komplikasyonlar, önlenemez olması nedeniyle transfüzyon işleminin titizlikle yapılması gereklidir.

TRANSFÜZYON REAKSİYONLARINI AZALTMAK İÇİN LÖKOSİTTEN FAKİR KAN KULLANIMI :

Lökositten fakir kan, Amerikan Kan Birliği tarafından gerçek lökosit sayısının %30'undan az lökosit ve gerçek eritrosit sayısının %70'inin üzerinde eritrosit olarak tanımlanmıştır (20).

Lökositten fakir kan elde etmek için santrifüj, hücre yıkama, degliserezasyon, filtrasyon yöntemleri uygulanabilir (Tablo III). Pekçok merkez tarafından filtrasyon yöntemi önerilmektedir (20,21,27).

Tablo III. Lökositten Fakir Kan Elde Etme Yöntemleri

	Beyaz Küre Azalması	Kırmızı Küre Kaybı
Santrifüj	% 72-76	% 20-30
Hücre yıkama	% 68-93	% 14-18
Degliserezasyon	% 95	% 20
Filtrasyon	% 95-99	% 5

Filtrasyona rağmen febril reaksiyonların görülmesinin nedeni olarak ;

- .. Yetersiz hasta başı filtrasyon,
 - .. Önceki transfüzyonlar sonucu alloimmünizasyon,
 - .. Lökositler dışında bazı biyolojik mediatörlerin varlığı,
- düşünülebilir.

BETA TALASEMİ MAJOR

Patogenezi ve Sıklığı : Hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması veya yetersiz miktarda yapılması ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir grup hastalığı içerir. Normal erişkinde hemoglobinin %96'sını HbA₁, %2.5-3.5'ünü HbA₂ ve %1'inden azını HbF oluşturmaktadır. HbA₁'in yapısı 2 alfa, 2 beta, HbA₂ 2 alfa, 2 delta zinciri ve HbF 2 alfa, 2 gama zincirinden oluşur. Bu zincirlerden herhangi birinin yapım eksikliği sonucunda diğerleri relatif olarak artar. Talasemiler β talasemiler ve α talasemiler olarak 2 büyük grup oluşturur. Delta ve gama zincirleri erişkinde total hemoglobinin çok az bir kısmını oluşturduğu için bu zincirlerin mutasyonu sonucu oluşan delta ve gama talasemiler genellikle semptom vermezler (4,28).

β talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren genetik hastalıklar arasında dünyada en sık görülenidir. En sık Akdeniz ülkelerinde, ekvatora yakın Uzakdoğu ülkelerinde ve Afrika'da bazı bölgelerde rastlanmaktadır. Uzakdoğu ülkeleri ve Afrika'da taşıyıcılık % 3-5 arasındadır, Akdeniz ülkelerinde daha sıktır. Birleşik Devletlerdeki zenci ve Akdeniz kökenlilerin ise %20'si talasemi taşıyıcısıdır (28,29).

Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında Türkiye genelinde % 2-3 olan β talasemi taşıyıcılık insidansının yöresel farklılıklar göstererek %0.6-10.7 arasında değiştiği izlenmektedir. Anabilim Dalımızın yaptığı bir tarama çalışmasında da Antalya'da beta talasemi taşıyıcılığı %10 olarak bulunmuştur (31).

β talasemide beta globin zincirinin yapılamaması sonucu, alfa zincir yapımı normal düzeyde olduğu için, alfa globin zincirinde relatif bir artma görülür. Artmış olan alfa globin zincirleri dimer şeklinde hücre içinde birikir. Fonksiyonel hemoglobin tetramerlerinin yapımında azalma sonucunda hemoglobin seviyesi düşer ve tüm talasemiler için karakteristik olan hipokromi ve mikrositoz oluşur. Eritrosit hücre zarına yapışan inklüzyon cisimleri hücrede zedelenmeye yol açar. Bu hücrelerin dalaktan geçişleri sırasında, bu kısımların alınmasıyla değişik şekilli eritrositler ortaya çıkar. İçinde inklüzyon ve membranda şekil bozukluğu olan hücreler dalakta ve retiküloendotelial sistem dokularında erkenden parçalanırlar. Bu nedenle yaşam süreleri, normal eritrositlere göre kısadır. Bunun sonucu olarak hemolitik anemi oluşur.

Inklüzyon içeren normoblastların normal gelişim devrelerine girmeden kemik iliğinde erkenden harabiyete uğramaları sonucunda inefektif eritropoez oluşur. Bu durum eritroid aktiviteyi daha da artırır. İnefektif eritropoez sonucu periferik kanda retikülosit sayısı çok yüksektir. Kemik iliğinde aşırı eritroid aktiviteye bağlı olarak kemik iliği genişler, fetal hayatta hematopoez yerleri olan karaciğer ve dalakta da hematopoez devam eder. Buna bağlı karaciğer ve dalakta büyüme olur (32,33).

Talasemide Moleküler Patoloji: α globin zincirinden sorumlu gen kümesi 16.kromozom, α dışı olanlar 11.kromozomdadır. β globin zincirinden sorumlu gen kümesi de 11.kromozomun kısa kolu üzerindedir. Beta gen kümesi, genin 5' bölgesinden yani proksimalinden distaline doğru embriyonik epsilon geni, Fetal Hemoglobin genleri, psödobeta, delta ve beta genlerini içerir. Beta globin geninde 3 ekson ve 2 intron (IVS) bulunmaktadır. Globulin zincirlerini şifreleyen dizilerin olduğu gen bölgelerine ekson, proteine dönüşmeyen bölgelere intron denilmektedir (4,33).

β talasemilerinde beta globin zincir sentezinin varlığı yada yokluğuna göre B^+ yada B^0 olarak adlandırılmaktadır. β talasemilerdeki moleküler defektler;

- 1- Transkripsiyon defektleri,
- 2- Prosesing defektleri,
- 3- Translasyon defektleri;
 - a. Tek bir nokta mutasyonu (missense mutasyon)
 - b. Kodon dizi kayması (frame shift) mutasyon
 - c. Okunamayan anlamsız (nonsense) kodon mutasyonu
- 4- Delesyona bağlı mutasyonlar : Daha çok delta-beta talasemi, gama-delta-beta talasemiler.

Şimdiye kadar talasemiye yol açan 150'den fazla mutasyon bildirilmiştir. En sık rastlanan IVS I-110 mutasyonudur. Türkiye'de ise en sık rastlanan mutasyonlar IVS I-110 ve IVS I-6 mutasyonlarıdır (4,33).

Klinik : Otozomal resesif geçişli olan β talasemiler, heterozigot β talasemi (talasemi taşıyıcılığı) ve homozigot β talasemi olarak sınıflandırılır. β talasemi taşıyıcıları klinik olarak asemptomatiktir. Homozigot β talasemi intermedia olarak ayrılır. Talasemi intermediada klinik seyir daha hafiftir, daha geç yaşlarda transfüzyon ihtiyacı gösterirler.

β talasemi major ilk kez 1925'de Cooley tarafından tanımlanmıştır. Bu nedenle Cooley anemisi olarak da adlandırılır. Yenidoğan döneminde hemoglobinin % 70-90'ını HbF oluşturmaktadır. HbF, β zinciri içermediği için bebekler normaldir. Genellikle 3 aydan sonra, gama gen yapımının azalıp β gen yapımının tam aktif hale geçtiği devrede anemi belirir ve hemoglobin düzeyleri çoğunlukla ilk 6 ay ile bir yıl arasında transfüzyon gerektirecek düzeylere iner. Hastalığın klinik seyri hastanın uygun transfüzyon ve demir (Fe) şelasyon tedavisi alıp almamasına bağlıdır. Uygun transfüzyon ve şelasyon tedavisi almayan hastalarda komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu hastalarda genellikle hemosiderozis sonucu kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve diğer endokrin organ yetmezlikleri gelişebilir. Splenektomi yapılanlarda ise septisemi riski vardır (33,34). Uygun transfüzyon almayan hastalarda, talaseminin tipik fizik bulguları ortaya çıkar. Büyüme-gelişme geriliği, burun kökünde basıklık, maksillaların belirginleşmesi ve alında genişleme sonucu da tipik yüz görünümü gelişir. Bu kemik değişiklikleri kafa, uzun kemik ve parmaklarda karakteristik radyolojik bulgular ile birlikte dir. Bunlar diploe mesafelerinde artma, fırçalaşma, uzun kemiklerde ve el parmaklarında trabekülasyonda artma ile karakterizedir. Uygun tedavi almayan hastalarda, hepatosplenomegali, cilt pigmentasyonunda artma gözlenebilir. Ağır anemiye bağlı komplikasyonlar olabilir. Kemik iliği genişlemesine bağlı uzun kemiklerin kortekslerindeki incelmeden dolayı spontan kırıklar olabilir. Maksiller kemik deformitelerine bağlı diş problemleri ile çiğneme bozuklukları gelişir. Ekstramedüller hematopoetik dokuların lokalizasyonları ile nörolojik bulgular görülebilmektedir. Epistaksis ve diğer hemostatik problemler gelişebilir. Hemosiderozis ve hiperürisemi sonucu eklemlerde ödem, artropati, sinovit, artralji, kas zayıflığı olabilir (35).

Renal tubuler disfonksiyona bağlı böbreklerde büyüme, orta derecede proteinüri ve mikroskopik hematüri, interstisyel nefrit, demir depolanmasına bağlı olarak meydana gelmektedir (34,35). Büyük ocuklarda safta tağları, kolesistit ve diyare oluğabilir. Kronik anemilerde görülen bacak ülserleri de görülebilir. Pubertal geliğimin gecikmesi veya olmaması, diabet mellit, adrenal yetmezlik, tiroid ve paratiroid fonksiyon bozuklukları geliğebilir. Talasemi majorlu hastalarda en sık ölüm nedeni kalp yetmezliğidir (33,35). Anemi ve myokarda demir birikimi sonucu myokard fonksiyon bozukluğu ve talasemik kardiomyopati meydana gelir. Kan transfüzyonları ile hemoglobin düzeyi normal düzeylerde tutularak kalpteki büyüme azaltılabilir. Fakat tekrarlayan transfüzyonlara bağlı olarak hayatın ikinci on yılında kardiyak hemosiderozis sonucu aritmi ve myokard disfonksiyonuna sekonder dirençli kalp yetmezliği ile hastalar kaybedilmektedir.

Belirli aralarla düzenli transfüzyon alan ve hemoglobin düzeyleri normal seviyede tutulan, iyi Şelasyon alan hastalarda büyüme ve geliğme normale yakındır ve hemosiderozis komplikasyonları daha seyrektr.

Laboratuvar bulguları : β talasemi majorde ağır anemi yanında periferik yaymada eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma, fragmentasyon vardır ve aneminin ağırlığı ile orantılı olarak normoblastlar grlr. Hemoglobin elektroforezinde β^0 talasemilerde HbA₁ bulunmamakta, yalnız HbA₂ ve HbF bulunmaktadır. β^+ talasemilerde ise HbA₂, HbF ve değiğik oranlarda HbA₁ bulunur.

Tedavi : β talasemili hastalarda, önceleri anemi ve hipoksiyi düzeltmek amacıyla hemoglobin 6-7 gr/dl civarında tutulurken güncel tedavi, WHO'nun önerdiği Şekilde, hipertransfzyon tedavisidir (36). Hipertransfzyon tedavisinde amaç; pretransfzyon Hb değerinin 9 gr/dl düzeyinde tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrosit verilmesidir. Ayrıca transfüzyonlar ve GIS'den artmığ demir

absorpsiyonuna bağlı gelişen hemosiderozisi önlemek için cilt altına pompa aracılığı ile Desferrioksanin (DFO) kullanılmaktadır (37,38).

Hb düzeyinin yüksek tutulması ile, endojen eritropoez tama yakın bir şekilde baskılanabilir. Endojen eritropoezin baskılanması ile kemik deformiteleri ve buna bağlı komplikasyonlar önlenmektedir. Transfüzyonun erken başlatılması ve uygun transfüzyon rejimi ile kardiomegali önlenmektedir. Ancak uygun transfüzyon yanında ęelasyon tedavisi düzenli yapılmazsa, myokarda Fe birikimine bağlı kalp yetmezliği ve ölüm meydana gelebilir (39). Hemoglobinin düşüşü beklenenden daha hızlı olan hastalarda ise eritrosit alloimmünizasyonu, hipersplenizm, transfüze edilen kanın eski olduğu gibi faktörler akla gelmelidir.

Transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi için, lökosit filtrelerinin kullanılması önerilmektedir. Bir seferde çok miktarda kan verilmesi veya hızlı verilmesi ile volüm genişlemesi ve hiperviskozite, tromboembolik komplikasyonlarla kalp yetmezliği ve konvülsiyonlara neden olabilmektedir.

Son yıllarda, özel tekniklerle hazırlanan genç eritrositler (neositler) verilmeye başlanmıştır. Böylece eritrositlerin daha uzun süre dolaşımda kalmaları sağlanarak, reaksiyon sıklığı azaltılmıştır. Aynı zamanda hemosiderozis düzeyinde de azalma sağlanmaktadır (38,39). Ancak bu işlemin pratik olmaması ve özel sistemlere gereksinim olması nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır.

Uygun transfüzyon rejimlerine rağmen, ortalama 8-9 yaş civarında hipersplenizm gelişmektedir. Hastaların yıllık transfüzyon ihtiyacı 250 ml/kg/yılı geçtiği zaman splenektomi önerilmektedir. Splenektomi transfüzyon ihtiyacını 150-180 ml/kg/yıla indirebilmektedir. Splenektomi 5-6 yaştan önce önerilmemekte ve splenektomili hastalarda pnömokok sepsisi olasılığı nedeniyle, splenektomiden 3-4 hafta önce polivalan pnömokok aşısı ve yaşam boyu penisilin profilaksisi önerilmektedir (29).

Şelasyon tedavisi : Şelasyon tedavisi yapılmayan β talasemi homozigot hastalarda, transfüzyonlara bağı olarak demir yüklenmesi yani sekonder hemosiderozis gelişmektedir. Hemosiderozis gelişen hastalar yaşamlarının 2. veya 3. on yılında organ yetmezliği ile ölürlür. Talasemi majorlu hastalarda en sık ölüm nedeni, miyokarda demir birikimine bağı gelişen kalp yetmezliği, ikinci sırada ölüm nedeni ise transfüzyonlarla geçen enfeksiyonlar ve demir depolanması nedeniyle gelişen karaciğer yetmezliğidir. Her bir ünite kan transfüzyonu ile yaklaşık 230 mg demir verilmektedir. Bir hastanın yılda ortalama 25-30 ünite transfüzyon aldığı kabul edilirse, hastalarda her yıl ortalama 4.5-5.5 gr kadar demir yüklemesi olacaktır. Demir düzeyi dokularda ve dolaşımda demir bağlama kapasitelerini aşınca serbest demir ortaya çıkmaktadır. Serbest demir oksijen radikallerinin yapımını arttırmakta, artmış oksijen radikalleri, hücre membran lipidlerini peroksidederek DNA ve diğeri hücre organellerinde harabiyet yapabilmektedir (30).

Bu amaçla DFO 1960'lardan beri kullanılmaktadır. Başlangıçta intramuskuler tek doz verilmesi yerine daha sonraları yavaş ve uzun süreli infüzyonunun çok daha etkin olduğu gösterilerek, demir düzeylerinin tehlikeli olmayan seviyelerde tutulması başarılmıştır. Desferrioksaminin 3 yaş altında kullanımı büyüme geriliği yapması nedeniyle önerilmemektedir. Ferritin düzeyi 1000 ng/ml düzeylerinde olduğunda DFO başlanmakta, 20-40 mg/kg/8-10 saatte ve 4-5 gün/hafta verilmektedir (37,38). Doz hastanın ferritin düzeyine göre ayarlanmaktadır. Desferrioksaminin pahalı olması ve uygulama kısıtlılığı nedeniyle ekonomik ve alımı kolay oral şelatatörler ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

Yeni tedavi yaklaşımları :

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) : İlk kez 1982 yılında Seattle'da talasemik bir İtalyan çocuğa KİT yapılmıştır.

Galimberti ve arkadaşları (40) 802 hastayı içeren serilerinde hepatomegali, biopside portal fibrozis ve düzensiz demir şelasyon tedavisini risk faktörleri olarak kabul etmişlerdir. Yalnız bir risk faktörünü içeren grup Class I, 2 risk faktörü olan Class II ve 3 risk faktöründe bulunanları Class III olarak ayırmışlardır. Survival Class I, II, III'de sırasıyla % 95, %84, %79 olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda

uygulanan hipertransfüzyon ve şelasyon tedavileri ile normal yaşamın devam ettirilebilir olması nedeniyle, pahalı ve mortalitesi yüksek olan kemik iliği transplantasyonu rutin uygulamaya henüz girmemiştir (36,41).

Gen tedavisi : Talasemide gen transferi henüz hayvan deneyleri aşamasındadır.

Hemoglobin F yapımının artırılması : Hidroxyure, 5-azacytidin, eritropoetin üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu tedavide amaç, gama zincir yapımını artırarak, çöken alfa zincirleri azaltmaktır. Hemoglobin düzeylerindeki artışın minimal olması ve yan etkileri nedeniyle kullanım alanına girmemiştir.

SİTOKİNLER

Sitokinler, beyaz küreler ve diğer birçok hücre tarafından salgılanan glikoprotein yapısında, normal ve patolojik durumlarda hücreler arası etkileşim de düzenleyici rol oynayan maddelerdir. Son 30 yıl içinde sitokinlerin moleküler yapısı ve biyolojik etkileri konusunda çok geniş bilgi edinilmiştir. Sitokinler ayrı bir grup sinyal iletim proteinleri olup, sadece lokal değil, sistemik immün ve inflamatuvar cevaplarda, yara iyileşmesi, hematopoez vb. pek çok olayda rol oynarlar. Birçok sitokinin biyolojik aktiviteleri birbiri ile ilişkili, sinerjik veya tamamlayıcı yöndedir (13,15,42,43).

Günümüze kadar 100'ün üzerinde, yapısal ve genetik olarak birbirine benzemeyen sitokin tanımlanmıştır. Bunların çoğu peptid ya da glikoprotein yapıda olup, molekül ağırlığı 6.000-60.000 kilodalton (kD) arasında değişir. Bunlar son derece güçlü yapılar olup, 10^{-10} , 10^{-15} μ konsantrasyonlarda bile hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterebilirler. Endokrin hormonlardan farklı olarak, özelleşmiş bezlerde üretilmez ancak çok değişik dokuların özelleşmiş hücrelerinde sentez edilebilirler. Birçok sitokin kanda ölçülebilir düzeylerde bulunur ve uzak hedef hücrelerde etki yeteneğine sahiptir. Bazı sitokinler ise lokal ya da yakın mesafede etki yeteneğine sahiptir. Bazıları parakrin etki yapar (42,43).

Her bir sitokin özel bir hücre tipi tarafından, spesifik bir uyarana cevap olarak sentezlenir. Diğer sitokinlerle koordine olarak bir stimulusa cevap olarak da sentezlenebilir. Sitokinler rekombinan DNA teknikleriyle üretilebilmekte ve potansiyel terapötik ajanlar olarak görülmektedir (42,43).

Çeşitli molekül gruplarını içeren 36 değişik karakterde sitokin bilinmektedir (3,13,42) :

- 1- İnterferonlar (IFN- α , β , γ),
- 2- İnterlökinler (IL1-13)
- 3- Koloni uyarıcı faktörler (G-CSF, GM-CSF, M-CSF, SCF),
- 4- Tümör nekrozis faktör (TFN- α , β),
- 5- Transforming growth faktör β , eritropoetin gibi diğer büyüme faktörleri.

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR (TNF)

TNF insanda 2 formda bulunur ; TNF- α ve TNF- β . Bunlardan TNF- α ilk tanımlanandır. Lipopolisakkarid (LPS) verilen hayvanların serumunda, bazı tümörlerde hemorajik nekroz yapabilen bir aktivite olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bazı parazitik hastalıklarla birlikte olan wasting (tükenme) sendromunda zayıflatıcı mediatör (kaşektin) olarak tanımlanmıştır. TNF- β ise aktive T lenfositlerinin bir ürünüdür ve lenfotoksin olarak da bilinir (42,44).

TNF- α 157 aminoasit uzunluğunda, molekül ağırlığı 17.400 kD, TNF- β ise 171 aminoasit uzunluğunda ve molekül ağırlığı 20.000 kD'dur. TNF- α ve β 'nin aminoasit düzeyindeki benzerliği %28, nükleotid düzeyinde %46'dır. Her ikisi de 6.kromozom üzerinde yerleşmiş MHC kompleksinde yer alan, 2 ayrı gen tarafından kodlanırlar (42,44).

TNF- α monosit ve makrofajlar tarafından, LPS, Sendai virus, tümör hücreleri, mikoplazmalar ve BCG'ye yanıt olarak üretilir. Lenfositler antijenlerle veya mitojenlerle uyarılarak TNF- β üretebilir, fakat lenfositler ve NK hücreleri de az miktarda TNF- α sentezleyebilirler. Diğer sitokinlerin pek çoğu da TNF- α için uyarıcıdır (42,44,45). TNF- α ve β aynı reseptör üzerine bağlanabilir ve aynı biyolojik cevabı oluşturabilirler (42,46).

TNF- α ve β 'ya ait yüksek afiniteli iki reseptör tipi tanımlanmıştır. Tip I reseptör 55.000 molekül ağırlığındadır. Tip I reseptörü sitotoksik aktivite ve fibroblast proliferasyonundan sorumludur. Tip II reseptör 75.000 molekül ağırlığında hem TNF- α , hem TNF- β 'ya, Tip I'den 10 kat yüksek afiniteyle bağlanır. Tip II reseptörü ise T lenfosit proliferasyonunu sağlar (46).

TNF reseptörlerinin geniş bir ekstrasellüler bağlanma halkası vardır. Hidrofobik transmembran kısmı ve sinyal iletim kuyruk kısmı vardır. TNF bu reseptörlere trimerler halinde bağlanır. Her bir trimer 2 ya da 3 Tip I ve II reseptörünü bağlar. Reseptörlerin bu ligand aracılıklı çapraz bağlanmasının sinyal iletimini başlattığı ve sonuçta protein fosforilasyon zinciri ile gen aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (45,46).

ETKİLERİ

TNF- α , IL-1 ile biyolojik etkileri açısından birbirinin yerine geçebilir.

Lokalize Hemorajik Swartzman Fenomeni : Bakterial lipopolisakarid (LPS) 24 saat aralıklarla iki kez aynı solid dokuya enjekte edilirse lokalize koagülasyon, hemoraji ve doku nekrozu meydana gelir. LPS'lerin indüklediği makrofajlardan salınan TNF enfarktlara ve tümör dokusunda nekroza sebep olur. Swartzman reaksiyonunun sistemik formu da vardır. LPS 2 doz İV verilirse dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) oluşur. Geniş tromboz kapillerleri tıkar, koagülasyon faktörleri tükenir, hemoraji, şok ve ölüm ile sonuçlanır. Bu, ağır bakteriel sepsisin TNF- α tarafından desteklendiğini düşündürür (44,47).

TNF- α , infeksiyonlara karşı nonspesifik yanıtta rolü olduğu düşünülen akut faz reaktanlarından, bazı plazma proteinlerinin hepatositlerdeki sentezi artırır. TNF- α tarafından yapımı artırılan plazma proteinleri; Haptoglobulin, C-Reaktif proteini, kompleman faktör C₃, α asit glikoprotein, faktör β , serum amiloid protein A ve P'dir. Aynı zamanda TNF, sitokrom P₄₅₀, plazma demir, çinko düzeyini azaltırken, kompleman komponenti C₃ ve bakır düzeyini artırır (42,48).

TNF endotelial hücreleri aktive eder. Bu da inflamasyon bölgesine nötrofil migrasyonunu artırır (42,44,47). Endotelial growth faktör

üretimini artırır ve anjiojenik aktiviteye sahiptir (42,44). TNF- α 'nın epitelial hücelere etkisi ise bilinmemektedir.

TNF- α tek başına ya da IL-1 ile sinerjistik olarak hipotalamus üzerinde endojen-pirojen etki yapar (48). Kortikotropin salgılatıcı faktörü artırarak ACTH salgısını artırır ve adrenalenden glikokortikoid üretimi artar. Glikokortikoidlerin negatif feed-back etkisiyle de TNF- α ve IL-1 sentezi baskılanır (42,43).

Osteoblastların ALP aktivitesini artırır. Böylece osteoblastların kemik rezorpsiyonu artar. Kondrositlerden kartilaj turnover'ını artırır (42,44). Fibroblastların proliferasyonu ve sinovyal hücrelerin proliferasyonunu artırır, artritlerde fibrozis ve kalınlaşmanın sebebi olarak gösterilir (42,49).

T hücre aktivasyonunu artırır. Buna bağlı her tür humoral ve hücre sel immün cevabı artırabilir. Bu yönde IL-6 ile de sinerjistik çalışırlar (44,50). Diğer sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu artırır, monosit ve makrofajlardan prostoglandin, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF üretimini uyarır. MHC sınıf II antijenlerinin tanımlanmasını artırır (42,50). TNF- α , kemik iliği stromal hücrelerinde ve makrofajlarda koloni uyarıcı faktör (CSF) üretimini artırır. Kök hücre çoğalmasını ise inhibe eder. TNF, IL-1 ile beraber kemik iliğinden nötrofil salınımını artırır. Eğer radyasyon uygulamasından önce verilirse radyasyon hasarına karşı kemik iliğini koruyucudur (47,49,50).

TNF- α interferon β üretimini artırarak indirekt olarak antiviral etki gösterir. Ayrıca pek çok tümör hücresinin büyümesini inhibe edip, bu hücreleri öldürme yeteneğine sahiptir. TNF- α 'nın bu etkisinin IL-1'den daha fazla hücre tipine karşı ve daha hızlı olduğu gözlenmiştir (45,50)

TNF- α 'ya bağlı kaşekside lipoprotein lipaz aktivitesinin artmasına bağlı lipoliz sorumludur. Rekombinant TNF infüzyonu memelilerde şok ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu değişiklikler akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akut tubuler nekroz, endotelial yüzeyde pıhtılaşma ve yaygın hemorajik nekroz şeklinde gözlenir (47,51,52).

TNF- α , IL-1 ve IL-6 ile pirojenik aktiviteye sahiptir (48). TNF- α 'nın bu etkilerinin açıklanması ve invitro hemolitik transfüzyon modellerinde artmış olduğunun gösterilmesi transfüzyon reaksiyonlarında rolü olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyöz ajanın varlığı veya doku hasarında 4-8 saat içinde TNF artışı gözlenip, 16-24

saatte de en üst seviyeye çıktığı gösterilmiştir. Uyaranın varlığına göre salınım süresi değişir. Kan transfüzyonunda ise 2 saatte maksimum seviyeye ulaştığı, 24 saat sonra bazal seviyeye indiği gösterilmiştir (3,42).

TNF- α 'NIN BİYOLOJİK ETKİLERİ

İmmünolojik etkileri

- T hücre aktivasyonunu artırır,
- T lenfositlerinde IL-2 reseptör tanımlamasını artırır,
- Lenfokin üretimini artırır,
- B lenfosit çoğalması ve antikor üretimini artırır,
- Makrofaj, nötrofil ve eosinofil aktivasyonu, nötrofil kemotaksisini artırır,
- Monosit ve makrofajlardan prostoglandin, IL-1, IL-6, GM-CSF ve IL-8 yapımını uyarır,
- MCH klas II antijeninin tanımlanmasını artırır.

Hematolojik Etkileri

- Kemik iliği stromal hücrelerinde ve makrofajlarda koloni uyarıcı faktörü (CSF) artırır.
 - Kök hücre çoğalmasını inhibe eder,
 - Kemik iliğinden nötrofil salınımını artırır.
- Transfüzyon reaksiyonlarında etkileri olabileceği düşünölmektedir.

Vasküler Etkileri

- TNF- α infüzyonu ile şok, hipotansiyon ve doku hasarı meydana gelir
- Akciğer ödemi, solunum yetmezliği,
- Akut tübüler nekroz,
- Endotelial düzeyde pıhtılaşma ve yaygın hemorajik nekroz.

Karaciğer Üzerine Etkileri

- Ateş ve inflamasyona yanıtta önemli olan karaciğerden salınan akut faz reaktanlarının salınımını sağlar (Haptoglobulin C-reaktif protein, kompleman faktör C₃, α asit glikoproteini, faktör β , serum amiloid protein A ve P)
- Sitokrom P₄₅₀'yi ise azaltır.

Diğer Etkileri

- Bakteri, virus ve tümör hücreleri üzerine öldürücü etkisi vardır,
- Fibroblast ve sinovyal hücre proliferasyonunu artırır,
- Kemik dokusunda kollogenazı, ALP'ı artırarak kemik rezorpsiyonuna yol açar,
- Yağ dokusunda lipoprotein lipazı artırıp, lipolizi hızlandırır,
- ACTH salınımı ve glikortikoid salınımı artırır.

İTERLÖKİN-6 (IL-6)

Çeşitli hücrelerde, pekçok aktiviteye sahip bir sitokindir. Major etkisi IL-1 ve TNF'nin etkilerini sinerjize etmektedir. İmmun cevabı bunlarla beraber stimüle eder.

İlk kez EBV tarafından uyarılan Mononükleer Hücre (MNH) kültürleri ve stafilokok aureus ile uyarılan B lenfosit kültürlerinde saptanmış ve interferon B₂ olarak adlandırılmıştır (42,53). Ancak 1987'de yapılan çalışmalarda rekombinant IL-6'nın IFN β₂'ye benzemediği, antijenik ve fonksiyonel olarak IFN β₂ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (42,53).

IL-6, 22.000-30.000 kD molekül ağırlığında değişik derecelerde glikolizasyon ve fosforilasyona sahip tek zincir bir polipeptiddir. 184 aminoasit içerir. G-CSF ile yapısal benzerliği vardır. Aktive T ve B lenfositleri, monosit, endotelial hücreler, astrosit, mezengial ve kemik iliği stroma hücreleri, epiteliyal hücreler ve fibroblastlar gibi pekçok hücre tarafından sentezlenir. IL-6 ekspresyonu; TNF, IL-1, PDG-F ve diğer T lenfosit aktivatörleri ile indüklenir. IL-6'nın uyarana cevap olarak monosit ve makrofajlardan 5. saatte, T lenfositlerde uyarandan 24-48 saat sonra en yüksek düzeyde salınımı olduğu, invitro gösterilmiştir. IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir (42,54).

Yüksek afiniteli IL-6 reseptörleri değişik hücrelerde yer almıştır. Makrofaj, myelomonositik hücreler, hepatosit, T hücreleri, aktive ya da EBV ile enfekte B hücreleri, plazma hücrelerinde yer alır. Tek bir hücre üzerinde 100-11.000 adet IL-6 reseptörü bulunur. Reseptörleri 2 glikoprotein zincirinden oluşur ve 468 aminoasit içerir. 80.000 molekül ağırlıklı IL-6 R-α zinciri sitoplazmik parçaya sahip değildir. IL-6'ya düşük afiniteyle bağlanır ve oluşan kompleks IL-6 Rβ zincirine yüksek afiniteyle bağlanır ve sitoplazmaya sinyal iletimi sağlanır. IL-6 Rβ 13.000 molekül ağırlığındadır. Son yıllarda IL-11, lökosit inhibitör faktör (LIF) vb reseptörlerinin IL-6 Rβ'ya benzediği gösterilmiştir. IL-6 Rβ bu reseptörlerin genel sinyal taşınım parçasıdır (42,46,53).

IL-6'NIN ETKİLERİ

IL-6 lenfositlerin son olgunlaşması üzerine olan etkisi ile diferansiyasyonu artırır. Immunglobulin üretimini artırır. Aktive B lenfosit reseptörlerini uyarır. İstirahat halindeki lenfositleri ise uyarmaz (42,43,49). Uyarılmış T lenfosit çoğalmasında ve sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında yardımcıdır. Bunu IL-2 reseptörlerini uyararak ve reseptör yapımını artırarak yapar. Makrofajların son farklılaşmasında da yardımcı uyarandır (42,50). IL-6, T helper hücrelerde IL-1 ve TNF'in mitojenik etkilerini de artırır.

Doku kültürlerinde myeloma ve hepatosit hücrelerinin çoğalmasını destekler. Hepatik akut faz cevabının en önemli indükleyicisidir. Akut faz yanıtı, inflamasyon ve doku hasarında vücudun sistemik reaksiyonlarını başlatır. Bunlar ateş, lökositoz, artmış vasküler geçirgenlik, plazma element ve steroid düzeylerinde değişiklik ve akut faz proteinleri artışı şeklindedir. Akut faz proteinlerinin karaciğerde sentezini kontrol eden faktörler IL-1, TNF- α , hepatosit uyarıcı faktör (HSF) ve IL-6'dır (42,53,55).

LIF ve IL-11 gibi hematopoezi stimüle eder. IL-6, IL-3 ile sinerjistik etki göstererek hematopoetik ana hücrenin biofazından G₁ fazına geçmesini sağlar. IL-6 myeloid M₁ hücre farklılaşmasını sağlayarak makrofajlara dönüşümünde rol oynar. Fagositozu uyardığı FC₈ ve C₃d reseptörlerinin uyarımını sağladığı gösterilmiştir. IL-6'nın trombopoezi stimüle ettiğini ileri süren çalışmalar vardır (42,55).

IL-6, LIF ile beraber nöral hücreler üzerine nörotrop etkiye sahiptir. Astrositlerde nöral büyüme ve gelişme faktörlerinin uyarımını sağlar. IL-1 ile beraber astrosit ve glioblastoma hücre çoğalmasında yardımcıdır (45,49).

Böbrek mezangial hücre çoğalmasında arttırdığı, mezengioproliferatif nefritte, lenf düğümlerinin plazma hücreleri ile yoğun infiltrate olduğu Castleman hastalığında, Lennert'in T hücreli lenfoması ve multiple myeloma hastalığında anormal yapımı olduğu gösterilmiştir. Malign B hücreli multiple myelomalar hem IL-6'yı üretir, hem IL-6'dan etkilenirler (49,53).

İTERLÖKİN-8 (IL-8)

IL-8, lökositler ve fibroblastlar için kemoatraktan özelliği olan yeni bir sitokindir. 10^{-8} , 10^{-11} konsantrasyonlarda aktivite gösteren bir grup kemokin içinde yer alır (42). Her bir kemokin özel bir hücre tipi tarafından sentezlenir ve kemoatraktif etkisi spesifiktir. 8.000-11.000 kD molekül ağırlığındadırlar. Kemokinler α ve β diye iki gruba ayrılırlar. α subgrubundakiler kromozom 4 üzerine yerleşmiş bir grup genle kodlanmıştır. Bunlardan biri de IL-8'dir. Kemokin ekspresyonunu indükleyen ajanlar makrofaj aktivatörleri, poliklonal mitojenler ve T hücrelerini aktive eden antijenlerdir. Ayrıca çeşitli proinflamatuvar sitokinler IL-11, IL-2, IFN- γ , TNF- α , PDGF çeşitli kemokinlerin potent indükleyicileridir. Kemokinler ise diğer sitokinlerin sentezini indüklemezler (42,56).

Kemokinler, birbiriyle %20-50 aminoasit sekansı benzerliğine sahip, yapısal olarak benzeyen reseptörlere bağlanırlar. 2 kemokin reseptör grubu vardır. Biri yalnız IL-8'i bağlar. İkincisi en azından 3 kemokini daha bağlar. IL-8 reseptörleri %70 diğerlerine ve rodopsin reseptör ailesine benzerler. Nötrofil ve bazofil yüzeylerinde binlerce sayıda bu reseptörler mevcuttur. Her türden inflamatuvar hücre ve fibroblastların inflame bölgeye çekilmesinde rol alırlar (42,43,46).

Etkileri :

- IL-8 projenik sitokinlerin etkisi ile özellikle monositlerden salınan ve nötrofil aktivasyonuna neden olan bir sitokindir.
- IL-8'in fizyolojik immün cevaptaki rolü kesin bilinmemektedir.
- IL-8 ve diğer kemokinlerin iv enjeksiyonu ile 2-3 saat içinde hızlı bir nötrofil birikim cevabı alınır. IL-8 ağır travmalı hastalarda ve romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında gösterilmiştir. Ayrıca septik şoktaki hastaların dolaşımında, psöriatik hastaların cilt ekstraktlarında da tespit edilmiştir (42,49).
- IL-8 akut inflamasyonun major katılanıdır. Kronik infamasyonda da kemokinlerin rolü olduğu gösterilmiştir.
- Kemokinler eosinofil toplanması, bazofil degranülasyonunda da rol oynar. Allerjik reaksiyonlarda ve parazitik enfeksiyonlarda rol oynar (42,44).

Vücuda giren antijen makrofaj tarafından alınarak istirahat halindeki T lenfositlerine klas II histokompabilite (DR) molekülü ile sunulur, aynı zamanda makrofaj tarafından TNF, IL-1, IL-6 salınımı olur. Her biri birbiri ile sinerjistik etkiyle spesifik etkilerini oluşturur (42,43).

TRANSFÜZYON REAKSİYONLARININ İMMÜNOLOJİK MEKANİZMASI

Hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına eritrosit membranı üzerindeki antijen antikor kompleksinin neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu kompleksler Hageman faktör (Faktör XIIa) ve komplemanı aktive ederler. Bunun sonucunda bradikinin salınımı artar, kapiller permeabilite artar, arterioler dilatasyon ve hipotansiyon meydana gelir. Kompleman aktivasyonu intravasküler hemoliz ve mast hücrelerinden histamin ve serotonin salınımını gerçekleştirir. Hageman faktör ve uygun olmayan eritrositler intrensek pıhtılaşma yolunu aktive eder ve DIC meydana gelir. Sistemik hipotansiyon sonucu renal vazokonstriksiyon ve intravasküler trombüslerin oluşması renal yetmezliğe neden olabilir. Kompleman aktivasyonu tam değilse reaksiyon şiddetli olmayabilir (4,5,13).

Ekstravasküler hemoliz, hassaslaşmış eritrositlerin dolaşımdan fagositik hücreler tarafından uzaklaştırılmasıyla açıklanmaktadır (3,13).

NHTR'nın patogenezi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Lökosit antikorlarının rolü 1950'lerin ikinci yarısında gösterilmiştir. Reaksiyona sebep olabilecek minimum lökosit sayısı 0.25×10^9 olarak bulunmuştur. Bu da 1 Ü kandaki lökosit içeriğinin yaklaşık 1/10'u kadardır (3,9).

Antilökosit antikorlar sitotoksik veya aglutine edicidir. Bu antikorlar lökosit üzerindeki antijenler ile kompleks oluştururlar. Böylece kompleman aktive olur. Buna bağlı olarak dolaşıma vazoaktif maddeler ve hücrelerin lizisi ile de endojen pirojenler salınır (9,11).

Granülositlerin febril reaksiyondaki major rolü son yıllarda tespit edilmiştir. Ancak lenfositten zengin, granülositleri azaltılmış kan da ağır reaksiyona neden olabilmektedir. Özellikle klas I antikorların sebep olduğu transfüzyon reaksiyonları; ateş, titreme, taşikardi, akut bel ağrısı,

flusing ve hafif hipotansiyondur. Ciddi vakalarda hemoglobinuri, oliguri, kapiller kanama ve şok meydana gelir (3,5,7).

Son yıllarda sitokinlerin etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla invitro transfüzyon modellerinde artan sitokin düzeyleri gösterilmiştir. Davenport ve arkadaşları (12), MNH tarafından üretilen sitokinlerin Rh alloantikorları ile kaplı eritrositleri sensitize ettiğini rapor etmişlerdir. Alloantikorların fiks olmayan komplemanlar olduğu, sitokin üretimini indüklediği gösterilmiştir (12,57).

İmmün sistemin allojenik stimülasyonu 3 immünolojik aktif hücre tipi arasında olur :

- 1) T lenfositleri,
- 2) B lenfositleri,
- 3) Makrofaj, antijen sunan hücre (APC).

İlk olarak alloantijen APC tarafından alınır, işlenir ve hücre dışına sunulur. Bu sunuş klas I ve II major histokompabilite ile bağlantılıdır. Bu şekilde sunulan alloantijenler T hücreleri tarafından tanınır ve değişik sitokinler hem APC hem T lenfositleri tarafından sentezlenir. Salınan sitokinler alloantijen spesifik lenfositlerin hızlı olarak çoğalması ve farklılaşmasına sebep olur ve sitokinler etkilerini gösterir (13,42).

Davenport ve arkadaşları (57,58) IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF'nin IgG ile kaplı eritrositlere cevap olarak salınımlarının arttığını ve ekstrasvasküler hemolize bağlı semptom ve bulguları açıkladığını ortaya koymuşlardır.

TNF- α ve IL-1 β 'nin invitro hemolitik transfüzyon reaksiyon modellerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Projenik özellikteki IL-6, IL-1 β , TNF- α ateş, üşüme ve titremenin gelişimini açıklar. IL-6 inflamasyonda akut faz yanıtını başlatır (59,60). Febril reaksiyon olanlarda IL-6 belirgin yüksek bulunmuştur (3,61). IL-8 ise nötrofil aktivasyonu ve sitokinlerin kemotaksisinde rol oynar (18). Ancak transfüzyon reaksiyonlarında bu sitokinlerin kaynağı henüz iyi bilinmemektedir (6,35,36).

Yapılan çalışmalarda lökosit sayısı ile sitokin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Depolanma süresi arttıkça sitokin seviyesinin arttığı da pekçok çalışmada gösterilmiştir. Depolanmış

trombosit konsantreleri ile yapılan çalışmalarda, febril reaksiyonların büyük kısmında artmış sitokin seviyeleri saptanmıştır (3,61,62).

Muyle'nin (3,61) çalışmasında, en yüksek reaksiyon oranı trombosit konsantrelerinde saptanmıştır (%3.69). Eritrosit süspansiyonlarında reaksiyon insidansı ise %0.15 bulunmuştur. Beyaz küresi azaltılmış eritrosit süspansiyonları ve trombosit konsantrelerinde bu oran daha düşük bulunmuştur (63). Buna rağmen reaksiyon öyküsü olanlarda beyaz küre sayısının azaltılmasının, reaksiyon meydana gelmesini tam olarak önleyememiştir (3,63).

Depolanma öncesi beyaz kürelerin azaltılmasının, reaksiyon oranını azalttığı, trombosit süspansiyonlarında yapılan başka çalışmalarda da gösterilmiştir (22,64,65,66). Özellikle III. jenerasyon plastik torbaların üretiminden sonra 3 yerine 5 gün trombosit konsantrelerinin depolanabilmesi de reaksiyon oranını arttırmıştır (3,9).

Kan ürünlerindeki artık beyaz küreler febril NHTR, alloimmunizasyon, enfeksiyon taşınımı (CMV) GVHD, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı, immünomodülasyondan sorumlu olabilir. Son yıllarda 3. jenerasyon filtreler, platelet ferezi ile lökosit sayısı 5×10^6 'nın altına düşürülebilmektedir. Ancak beyaz küre sayısının azaltılması için optimal zamanlamaya karar verilememiştir. Çok sayıda çalışmada, depolanma öncesi beyaz kürelerin azaltılmasının daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (9,11). Tüm bunlara rağmen, sitokinlerin hangi basamakta etkili olduğu ve kaynağı bilinmemektedir. Ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında Ocak 1996 - Ocak 1997 tarihleri arasında izlenen, 4 haftada bir düzenli kan transfüzyonu alan talasemi majorlu hastalar arasından NHTR saptanan 19 hasta (Grup I) ve reaksiyon olmayan 10 hasta (Grup II) alındı. Transfüzyon öncesi fizik muayeneleri normal olan olgularda, transfüzyon sırasında veya transfüzyonu takip eden 8 saat içinde vücut ısısında 1°C'den fazla yükselme, üşüme, titreme, baş ağrısı, ürtiker, kusma vb. semptomların olması NHTR olarak kabul edildi ve semptomlar kaydedildi. Tüm transfüzyonlarda hasta başı lökosit filtreleri kullanıldı.

Kan örnekleri ailelerin izni alınarak transfüzyon öncesi torbadan ve hastadan Grup I'de reaksiyon anında, Grup II'de ise transfüzyon sonunda olmak üzere toplam 3 kez EDTA'lı tüplere 8 cc olarak alındı. 15-20 dk +4°C'de bekletildikten sonra 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrılıp -60°C'de saklandı. Sitokin düzeylerinin saptanmasında ticari kullanımda olan TNF- α , IL-6, IL-8 Endpoint Enzyme Immunometric Assay, Milenia kullanıldı. Örnekler eş zamanlı ve çift kontrollü olarak çalışıldı.

Test edilecek sitokin düzeyi için monoklonal antikorla kaplı olan plastik plakalara standartlar ve serum örnekleri konularak inkübatöre alındı. Bağlanmayan antikor-enzim substratını ortamdaki uzaklaştırmak için plakalar yıkandı. Araştırılacak substrat eklendi ve yeniden inkübatöre alındı. Reaksiyon sülfirik asitle durdurularak plakalar uygun dalga boyunda okundu.

Her sitokin için ölçülen düzeyler alınarak eğriler elde edildi. Tüm örnekler çift olarak test edildi.

Olguların TNF- α , IL-6, IL-8 düzeylerinin saptanmasında kullanılan spesifik kitlerin duyarlılığı, TNF- α için 6pg/ml, IL-6 için 4 pg/ml, IL-8 için 3 pg/ml'dir.

Tüm sonuçlar için istatistiksel değerlendirme yapılırken, aynı grup içindeki değerlendirmelerde bağımlı gruplar arasında iki ortalama arası farkın anlamlılık testi olan "Simple t testi" kullanıldı. Grup I ve Grup II arasındaki değerlendirmelerde bağımsız gruplar arasında iki ortalama arası farkın anlamlılık testi olan "Paired t testi" kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup I ve Grup II'de, transfüzyon öncesi (TÖ) hastadan ve verilen eritrosit süspansiyonundan (ES) ve reaksiyon anında (RS) [Grup II'de transfüzyon sonunda (TS)] olmak üzere toplam 3 örnekte TNF- α , IL-6, IL-8 düzeyleri tablolarda gösterildi.

Grup I ve II'nin eritrosit süspansiyon torbalarındaki tüm sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca Grup I ve II'de transfüzyon öncesi tüm sitokin düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Grup I'de ES'da TNF- α ortalama \pm standart deviasyon (ort \pm SD) 31.7 \pm 11 pg/ml, TÖ 22.84 \pm 8.16 pg/ml, RS 56.55 \pm 35.3 pg/ml olarak saptandı (Tablo IV).

Tablo IV. Grup I Olgularının TNF- α Değerleri (pg/ml).

Olgu	Eritrosit süspansiyonundan	Transfüzyon öncesi	Reaksiyon anında
1	25	36	63
2	38	35	89
3	15	17	21
4	48	21	32
5	19	22	16
6	16	20	102
7	29	27	50
8	20	18	26
9	26	30	143
10	46	25	27
11	27	18	126
12	50	38	55
13	33	25	32
14	32	35	41
15	108	33	36
16	36	24	35
17	25	38	45
18	53	52	80
19	40	30	55
Ortalama \pm SD	31.7 \pm 11	22.84 \pm 8.16	56.55 \pm 35.3

Grup II'de verilen ES'da TNF- α ort \pm SD 30.8 ± 4.8 pg/ml, TÖ: 36.6 ± 6.1 pg/ml ve TS ise 38.1 ± 8.6 pg/ml olarak saptandı (Tablo V).

Tablo V. Grup II Olgularının TNF- α Değerleri (pg/ml).

Olgu	Eritrosit süspansiyonundan	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası
1	26	27	37
2	33	32	40
3	34	44	25
4	24	26	39
5	31	40	41
6	32	32	45
7	33	43	56
8	29	37	29
9	24	47	34
10	42	39	42
Ortalama	30.8 ± 4.8	36.6 ± 6.1	38.1 ± 8.6

Grup I'de ES'nda IL-6 ort \pm SD 27.17 ± 12.96 pg/ml, TÖ'nde 19.88 ± 7.7 pg/ml, RS'nda 31.9 ± 22.6 pg/ml saptandı (Tablo VI).

Tablo VI. Grup I Olgularının IL-6 Değerleri (pg/ml).

Olgu	Eritrosit süspansiyonundan	Transfüzyon öncesi	Reaksiyon anında
1	18	25	97
2*	24	27	878
3	14	25	118
4	25	25	73
5	18	18	22
6*	17	33	576
7	28	30	206
8	15	19	17
9	25	26	33
10	35	22	25
11	30	20	33
12	156	28	48
13	20	30	21
14	23	33	25
15	41	20	21
16	27	19	51
17	21	30	32
18	48	52	87
19	26	22	116
Ortalama	27.17 ± 12.96	19.88 ± 7.7	31.9 ± 22.6

* : 2 ve 6. hastanın reaksiyon sırasındaki değerleri normalden aşırı sapma göstermesi nedeniyle, 2 olgu istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Grup II'de ES IL-6 ort \pm SD 16.33 ± 4.09 pg/ml, TÖ: 22 ± 10.8 pg/ml ve TS: 20.11 ± 6.45 pg/ml olarak saptandı (Tablo VII).

Tablo VII. Grup II Olgularının IL-6 Değerleri (pg/ml).

Olgu	Eritrosit süspansiyonundan	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası
1	24	19	20
2	32	27	25
3	24	32	23
4	20	28	26
5	28	671	25
6	18	32	33
7	29	34	67
8	29	21	19
9	23	22	31
10	28	27	40
Ortalama	16.33 ± 4.09	22.0 ± 10.8	20.11 ± 6.45

Grup I'de ES IL-8 ort \pm SD: 24.56 \pm 6.83 pg/ml, TÖ: 22.06 \pm 4.41 pg/ml, RS: 58.25 \pm 49.46 pg/ml olarak saptandı (Tablo VIII).

Tablo VIII. Grup I Olgularının IL-8 Değerleri (pg/ml).

Olgu	Eritrosit süspansiyonundan	Transfüzyon öncesi	Reaksiyon anında
1	65	37	24
2	106	46	113
3	19	29	16
4	32	9	22
5	12	10	11
6	13	10	19
7	17	37	134
8	13	17	18
9	25	16	15
10	30	26	39
11	22	14	27
12	242	22	17
13	33	13	29
14	24	24	22
15	15	23	36
16	18	17	39
17	30	18	30
18	21	26	38
19	39	26	39
Ortalama	24.56 \pm 6.83	22.06 \pm 4.41	58.25 \pm 49.46

Grup II'de ES'nda IL-8 ort= 24.77 ± 4.02 pg/ml, TÖ: 26.8 ± 75.3 pg/ml, TS 29.8 ± 14.6 pg/ml olarak saptandı (Tablo IX).

Tablo IX. Grup II Olgularının IL-8 Değerleri (pg/ml).

Olgu	Eritrosit süspansiyonundan	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası
1	22	52	16
2	14	17	10
3	18	14	15
4	16	17	26
5	21	49	32
6	13	25	22
7	20	19	20
8	11	13	22
9	12	24	53
10	42	20	18
Ortalama	24.77 ± 4.02	26.8 ± 75.3	29.8 ± 14.6

Grup I'de TÖ ve RS'ndaki değerler karşılaştırıldığında, reaksiyon sırasında TNF- α , IL-6, IL-8 düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (TNF- α için $p < 0.01$, IL-6 ve IL-8 için $p < 0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Grup I'de Transfüzyon Öncesi ve Reaksiyon Sırasındaki Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Grup I	Transfüzyon öncesi ort \pm SD (pg/ml)	Reaksiyon sırasında ort \pm SD (pg/ml)	p
TNF- α	22.8 \pm 8.1	56.6 \pm 35	< 0.001
IL-6	25 \pm 4.4	58.2 \pm 4.9	< 0.05
IL-8	19.8 \pm 7.7	31.9 \pm 22	< 0.05

Grup II'de ise transfüzyon öncesi ve transfüzyon sonrası TNF- α , IL-6, IL-8 düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo XI).

Tablo XI. Grup II'de Transfüzyon Öncesi ve Transfüzyon Sonundaki Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Grup I	Transfüzyon öncesi ort \pm SD (pg/ml)	Transfüzyon sonu ort \pm SD (pg/ml)	p
TNF- α	36.6 \pm 6.1	38.1 \pm 8.6	> 0.05
IL-6	26.8 \pm 5.3	29.8 \pm 14.6	> 0.05
IL-8	22 \pm 10.8	20.1 \pm 6.4	> 0.05

Grup I reaksiyon sırasındaki sitokin düzeyleri ile Grup II'nin transfüzyon sonu sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında TNF- α , IL-6, IL-8 değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Grup I Reaksiyon Sırası ve Grup II Transfüzyon Sonu Sitokin Düzeyleri.

Sitokinler	Grup I reaks.sırası ort \pm SD (pg/ml)	Grup II transf. sonu ort \pm SD (pg/ml)	p
TNF- α	565 \pm 35	38.1 \pm 8.6	< 0.05
IL-6	58.2 \pm 49.4	29.8 \pm 14.6	< 0.05
IL-8	31.9 \pm 22	20.1 \pm 6.4	< 0.05

Torba kanındaki sitokin düzeylerinin reaksiyona etkisini araştırmak için torba kanındaki sitokin değerleriyle reaksiyon anındaki değerler karşılaştırıldığında Grup I'de TNF- α , IL-6 ve IL-8 değerleri reaksiyon anında belirgin yüksek saptanırken ($p < 0.05$) (Tablo XIII), Grup II'de tüm sitokin düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo XIV).

Tablo XIII Grup I'de Transfüzyon Öncesi Torba Kanı ve Reaksiyon Sırasındaki Sitokin Düzeyleri ve Karşılaştırılması.

Sitokinler	Torba kanı ort \pm SD (pg/ml)	Reaksiyon sırasında ort \pm SD (pg/ml)	p
TNF- α	31.7 \pm 11	56.5 \pm 35	< 0.05
IL-6	24.5 \pm 6.8	58.2 \pm 49.4	< 0.05
IL-8	27.1 \pm 12.9	31.9 \pm 22	> 0.05

Tablo XIV. Grup II'de Transfüzyon Öncesi Torba Kanı ve Transfüzyon Sonu Sitokin Düzeyleri ve Karşılaştırılması.

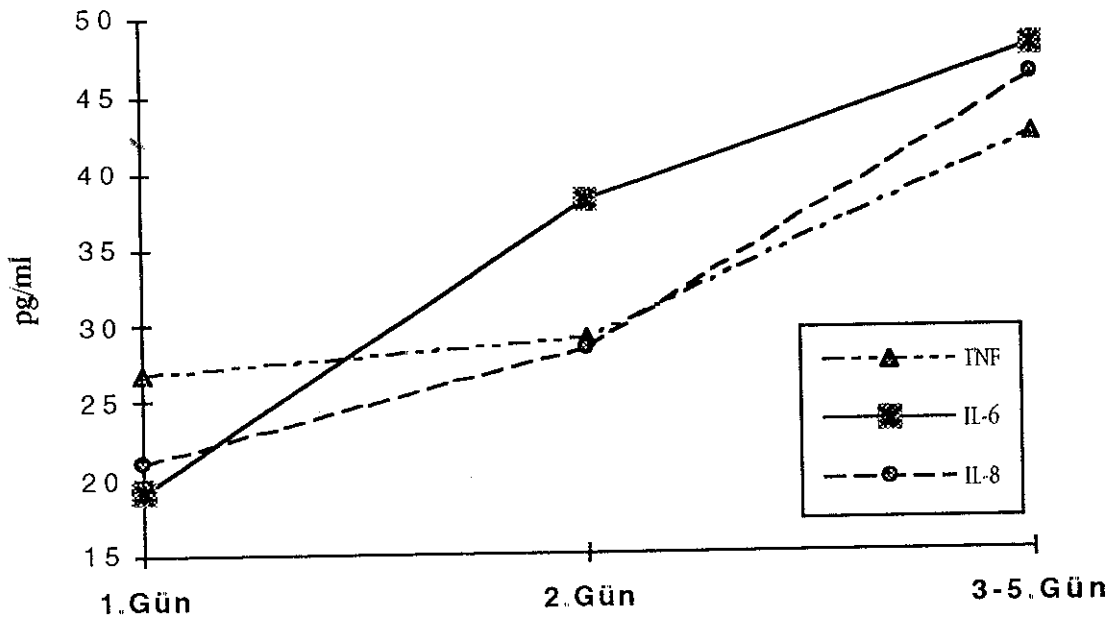
Sitokinler	Torba kanı ort \pm SD (pg/ml)	Transfüzyon sonu ort \pm SD (pg/ml)	p
TNF- α	30 \pm 4	38.1 \pm 8.6	> 0.05
IL-6	24.7 \pm 4	29.8 \pm 14.6	> 0.05
IL-8	16.3 \pm 4.09	20.1 \pm 6.4	> 0.05

Eritrosit süspansiyonlarında depolama süresinde artan sitokin düzeyleri literatürde bildirilmiştir (3). Bu yönden değerlendirmek üzere eritrosit süspansiyonu kan depolama sürelerine göre 1, 2 ve 3-5 günlük olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 gruptaki sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında depolama süresine paralel olarak sitokin düzeylerinde artış olduğu görüldü (Tablo XV, Grafik 1).

Tablo XV. Eritrosit Süspansiyonlarının Günlerine Göre Ortalama Sitokin Değerleri.

	1. Gün (pg/ml)	2. Gün (pg/ml)	3 - 5 . Günler (pg/ml)
TNF- α	26.7	29	42.2
IL-6	19.2	38.1	48
IL-8	21	28.4	46

Grafik 1. Depolanma Süresine Göre Sitokin Düzeylerinde Değişmeler.



Grup I'de NHTR'nın semptomları %73.6'sında ateş, %36.7'sinde kusma, %10.5'inde ürtiker, %15.7'sinde başağrısı olarak gözlemlendi.

1, 2 günlük olan eritrosit süspansiyonlarındaki NHTR oranı %56.1, 3 ve 5 günlük eritrosit süspansiyonlarındaki reaksiyon oranı ise % 75.7 idi. Bu da sitokin düzeylerinin yükselmesiyle transfüzyon reaksiyonları arasında pozitif korelasyon olduğunu düşündürmektedir, ancak olgu sayısının ve 3-5 günlük eritrosit süspansiyonu sayısının azlığı nedeniyle kesin bir yorum yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Transfüzyon reaksiyonları, yaşamlarını sürdürebilmek için sık kan transfüzyonuna ihtiyacı olan hastalar için önemli bir sorun yaratmaktadır. Transfüzyon reaksiyonlarının büyük kısmını oluşturan NHTR; ateş, titreme, ürtiker gibi hafif semptomlarla seyretmesine rağmen, pulmoner ödeme kadar ilerleyen bulgular da görülebilmektedir (3,5). Bu nedenle etyopatogenezleri tam olarak açıklanamayan HTR ve NHTR üzerinde çalışmalar devam etmektedir (3,11,13).

Lökosit antikorları ve granülositlerin transfüzyon reaksiyonlarındaki rolü 1960'lardan beri bilinmektedir. Bu nedenle lökosit filtreleri kullanıma girmiştir. Ancak lökositten fakir kan ürünleri ile reaksiyon sıklığı azalmasına rağmen tamamen önlenemediği görülmüş ve plazmadaki bazı bioaktif mediatörlerin patogeneze rolü olduğu düşünülmüştür (11,13). Son 30 yılda sitokinlerin etkilerinin daha iyi anlaşılması ile sitokinler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (3,11,12,13). Sitokinler, beyaz küreler, mononükleer hücreler, endotel hücreleri gibi birçok hücre tarafından salgılanan, glikoprotein yapısında, normal ve patolojik durumlarda hücreler arasında düzenleyici rol oynayan maddelerdir. Birçok sitokinin biyolojik aktiviteleri birbirleri ile ilişkili, sinerjik ve tamamlayıcı yöndedir.

TNF- α , IL-6 pirojenik aktiviteye sahiptirler. IL-8 ise bu pirojenik aktiviteye sahip sitokinlerin etkisiyle, özellikle monositlerden salgılanan ve nötrofil aktivasyonuna neden olan kemotaktik bir sitokindir (13,42). Hayvan modellerinde, ateş, titreme, kas ağrıları gibi NHTR'da çok sık görülen semptomların TNF- α , IL-6 ve IL-8'in intravenöz uygulanmasıyla da gözlenmesi bunları üzerine ilgiyi artırmıştır (3,12).

Kanserli hastalarda rekombinan insan TNF'sinin IV verilmesi ile 20 dakika sonra ateşin yükseldiği görülmüştür. Maksimum düzeyin 1.-2. saatlerde olduğu ve 4 saat sonra normale döndüğü gösterilmiştir. Bu hastalarda ateş, bulantı, kusma, döküntü gibi sistemik toksisite belirtileri olduğu da bildirilmiştir (67).

Hemolitik transfüzyon modellerinde invitro olarak bu sitokinlerin etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Davenport ve arkadaşları (57), mononükleer hücreler tarafından üretilen sitokinlerin Rh antikoru ile kaplı eritrositleri sensitize ettiğini rapor etmişlerdir. Bundan sonra, kan bankalarında değişik kan ürünlerindeki sitokin düzeyleri çalışılmıştır. En yüksek transfüzyon reaksiyonu oranının trombosit süspansiyonlarıyla olması nedeniyle pek çok çalışmada trombosit süspansiyonlarındaki sitokin düzeyleri araştırılmıştır (61,62,63).

Trombosit süspansiyonlarında reaksiyon oranının sık olmasında, +4°C'de bekletilmesi, lökosit içeriğinin fazla olması sorumlu tutulmuştur. Depolanma sırasında +4°C'de aktivite gösterebilen lökositlerden salınan sitokinlerin yüksek reaksiyon oranında etkili olabileceği düşünülmektedir (62,68,69). Son yıllarda trombosit süspansiyonlarının 3 gün yerine 5 gün saklanabileceği özel torbaların üretilmesiyle reaksiyon oranının arttığı gözlenmiştir. Muyle ve arkadaşları (3,63), trombosit konsantrelerinde depolanma sırasında sitokinlerin oluştuğunu ve depolanma süresiyle paralel bunun arttığını göstermişlerdir. Bir başka çalışmada da plazma ve trombosit konsantrelerinde depolanmanın 5.gününde IL-6'nın bazalın 3 katına, TNF- α ve IL-1B'nin 2 katına çıktığı gösterilmiştir.

Stack (62), trombosit konsantrelerinde depolanma sürelerine göre IL-8, TNF- α ve IL- β düzeylerini göstermiş ve IL-8'in 2 günün üzerinde belirgin yükseldiği (1.100 pg/ml) ve 5.günden sonra 11.600 pg/ml düzeylerine kadar arttığını göstermiştir. Buradaki sitokin düzeylerinin, çalışmamızdaki sonuçlara göre çok yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum yukarıda açıkladığımız nedenlerle trombosit süspansiyonlarında reaksiyon sıklığının daha fazla görülmesinin bir açıklaması olabilir.

Eritrosit süspansiyonlarında sitokinlerle ilgili çok az çalışma vardır (65,70). Bir araştırmada kan bankalarında depolanan eritrosit süspansiyonlarında sitokin düzeyleri çalışılmıştır. Depolanma süresiyle paralel artan bu sitokinlerin NHTR'da sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak klinik uygulamalarda, reaksiyon gözlenen olgulardaki sitokin düzeylerine ilişkin veriler yoktur.

Çalışmamızda da transfüzyon reaksiyonu gözlenen Grup I'deki hastalarımızda reaksiyon sırasında TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinde transfüzyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (Tablo I). Transfüzyon reaksiyonu saptanmayan Grup II'deki hastalarımızda ise sitokin düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo II). Ayrıca Grup I'de reaksiyon sırasında alınan örnekler ile, Grup II'de transfüzyon sonu alınan her 3 sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 3). Bu bulgular literatür bilgileriyle uyum göstermekte ve TNF- α , IL-6 ve IL-8'in eritrosit süspansiyonları ile ilgili transfüzyon reaksiyonlarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Transfüzyon sırasında artan bu sitokinlerin etkileri NHTR semptomlarını da açıklamaktadır. Febril reaksiyonlarda IL-6'nın daha fazla arttığını gösteren çalışmalar vardır (3). Çalışma grubumuzda da IL-6'nın febril reaksiyonlarda daha yüksek olduğu görülmüş ancak olgu sayısının azlığı nedeniyle bu istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Reaksiyon sırasında yüksek bulunan bu sitokinlerin kaynağı kesin olarak bilinmemektedir (3,11,13). Alıcı plazmasındaki antilökosit antikorları ile verici lökositlerinin etkileşimi sonucu sitokin salınımı olabileceği düşünülmektedir (3,11,71). Sitokinlerin kaynağı olarak alıcı lökositleri veya depolanma sırasında aktiviteleri devam eden lökositlerden sitokin salınımının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Transfüze edilen kan komponentleri içindeki artık beyaz küreler, febril NHTR, alloimmünizasyon, enfeksiyon hastalıklarının taşınımı, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı ve immünomodülasyondan sorumlu olabilir (11,71). Hücrel kan komponentleri içindeki bu beyaz küreler muhtemelen sitokinlerin salınımında rol oynamaktadır. Beyaz küre sayısının çeşitli yöntemlerle azaltılması ile sitokin düzeylerinin ve reaksiyon oranının azaldığını bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır (2,3,9,63,65,72,73). Torbadaki beyaz küre sayısı ile sitokin düzeylerinin

korele olduğu da gösterilmiştir (3,62). Beyaz küre sayısını azaltmak için filtrasyonun en etkin yöntem olduğu tesbit edilmiştir (20,27).

Federowicz'in (65) çalışmasında, depolanma öncesi ve depolanma sonrası beyaz küre sayısı azaltılmış eritrosit ve trombosit süspansiyonlarında reaksiyon oranları karşılaştırılmıştır. Depolanma öncesi beyaz küresi azaltılmış eritrosit ve trombosit süspansiyonlarında febril NHTR % 1.1 iken, depolanma sonrası beyaz küresi azaltılmış olanlarda % 2.1 ($p=0.004$) bulunmuştur. Allerjik reaksiyonlarda depolanma öncesi beyaz küresi azaltılmış kan ürünlerinde daha düşük bulunmuş, ancak bunlarda fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Aynı çalışmada verilen kan ürünlerinden bazılarında reaksiyon sırasında (6 trombosit süspansiyonu, 14 eritrosit süspansiyonu) IL-6, TNF- α ve IL-1 β , IL-8 düzeyleri araştırılmış, IL-6'nın depolanma süresiyle negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu durum Muylle ve Peetersman'ın (61,63) trombosit süspansiyonlarında 5.günden sonra IL-6 seviyelerinin çok yükseldiğini göstermesiyle zıttır. IL-6 ve IL-1 β 'nin da depolanma süresiyle korele artmadığı gösterilmiştir.

Stack'in (62) çalışmasında ise 120 trombosit süspansiyonunun %59'unda IL-8 seviyesi yüksek saptanmış, IL-8 seviyesi ile IL-1 β 'nin paralel arttığı gösterilmiştir. TNF- α ise %10'unda yüksek saptanmıştır.

Çalışma grubunda NHTR saptananların %73.5'i febril reaksiyondur. Bu olgularda TNF- α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu da Muyle'nin çalışma sonuçlarıyla uyumlu idi.

Yapılan çalışmalarda hücrel kan komponentlerinin transfüzyonu sırasında oluşan reaksiyonların sadece torbadaki beyaz küre sayısına değil, bekletilme süresine de bağlı olduğu gösterilmiştir (3,11,13). Trombosit süspansiyonlarında 2 günden daha uzun süre depolanarlarda IL-8'in % 30, 5 günün üzerinde depolanarlarda % 83 arttığı gösterilmiştir. IL-1 β ve IL-6'nın IL-8 ile paralel arttığı gösterilmiştir.

Depolanma sırasında artan bu sitokinlerin kaynağı lökositler olarak düşünülüp eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonunda beyaz küre sayısını azaltmak için değişik yöntemler uygulanmıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi, Federowicz'in (65) çalışmasında beyaz küre sayısının depolanma öncesi azaltılması, depolanma sonrası azaltılmasına oranla transfüzyon oranını daha da azaltmıştır.

Starck (70) ise beyaz küre sayısı azaltılmış ve/veya bakteriyle kontamine edilmiş eritrosit süspansiyonunda sitokin düzeylerini çalışmışlardır. Depolanma öncesi filtrasyon ile beyaz küre sayısı azaltılmış IL-8 torbalarda depolanma süresi arttıkça belirgin arttığı, IL-6'nın ise ölçülemeyecek düzeylerde bulunduğunu göstermiştir. IL-1β'nın ise depolanmanın geç dönemlerinde arttığını gözlemişler ve beyaz kürelerin filtrasyonunun sitokinlerin birikimini önleyeceğini ileri sürmüşlerdir. Bakteriyle kontamine edilmiş grupta ise sitokin seviyelerinin arttığı, özellikle *Yersinia enterocolitica* ile kontaminasyonun sitokin seviyelerini daha çok yükselttiği saptanmıştır. *Staphylococcus aureus* ile enfekte edilenlerde ise sitokin düzeylerindeki yükselme daha az bulunmuştur.

Lökositten fakir kan kullanımı ile transfüzyon reaksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmüştür (74,75). Bu işlemin hayatı boyunca transfüzyona bağımlı talasemik hastalar için önemi büyüktür. Amerikan Kan Birliği'ne göre (1,20) lökositten fakir kan, gerçek lökosit sayısının %30'undan az lökosit içeren, fakat orijinal kırmızı küre kitlesinin %70'in üzerinde olduğu kan ürünüdür. Pekçok araştırmacı hasta başı lökosit filtrelerinin kullanımının uygun olacağını vurgulamaktadırlar.

Parravicini ve arkadaşları (1,2) talasemik hastalarda hasta başı filtrasyon ile NHTR'nun %88 oranında azaldığını, Menini ve arkadaşları (1,6) da talasemi majorlu hastalarda %37 olan NHTR oranının filtrasyon ile % 2.6'ya düştüğünü göstermişlerdir.

Yeşilipek (66) tarafından yapılan çalışmada, hasta başı lökosit filtrelerinin kullanımı ile talasemi majorlu hastalarda transfüzyon reaksiyon hızı standart grupta % 15.2 iken, filtrasyon yapılan grupta % 4.8 olarak saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalara rağmen, beyaz küre sayısını azaltmak için optimal zamanlama yönünden ortak karara varılamamıştır.

Çalışmamızda kullanılan eritrosit süspansiyonları depolama sürelerine göre 1, 2 ve 3-5 günlük olmak üzere 3 gruba ayrılarak depolanma sürelerine göre sitokin düzeylerindeki değişiklikler

değerlendirildiğinde TNF- α , IL-6, IL-8 düzeylerinin depolanma sürelerine paralel olarak arttığı gözlenmiştir (Grafik 1). Ancak özellikle 3-5 günlük eritrosit süspansiyonlarının daha az sayıda olması nedeniyle, bekleme süresinin artmasıyla reaksiyonun arttığı konusunda kesin yorum yapılmamıştır.

Literatür bilgilerine uyumlu olan bu bulgu, taze kan kullanımında transfüzyon reaksiyonlarının daha seyrek görülmesinin nedenini açıklayabilir. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sitokinlerin beyaz küre sayısı ile korele olduğu gösterilmekle birlikte, beyaz küre sayısının azaltılması, transfüzyon reaksiyonlarını tam önleyemediği için beyaz küre sayısını azaltmak dışında antisitokinler yöntemlerin depolanma öncesi veya transfüzyon öncesi kullanılıp kullanılmayacağı konusu da araştırılması gereken bir konudur. Bu nedenle kan ürünlerinin depolanma yöntemlerinde değişiklik yapıp yapılamayacağı yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

Snyder ve arkadaşları (71,75) yaptıkları çalışmada febril NHTR'da sitokinlerin, nonkordiyojenik pulmoner ödemde ise adezyon moleküllerinin rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Araştırılması gereken diğer bir konu da transfüzyon reaksiyonlarında etkili olduğu düşünülen sitokinlerin, son 1-2 yılda üzerinde çalışılan adezyon molekülleri, kompleman fragmanları ve nitrik oksid ile ilişkisinin araştırılmasıdır (11,71,75)

Çalışma bulgularımız ışığında NHTR'ında TNF- α , IL-6, IL-8'in rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca eritrosit süspansiyonlarının depolanma süresi ile torbadaki sitokin düzeylerinin paralellik gösterdiği tesbit edilmiştir. Bu konuda yapılacak prospektif, çok merkezli, geniş kapsamlı çalışmalar transfüzyon reaksiyonlarının patogenezi aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

ÖZET

Transfüzyon reaksiyonları, transfüzyona bağımlı hastalarda önemli bir sorundur. HTR, nadir olarak görülmekte ancak ciddi tablolara yol açmaktadır. Daha sık rastlanan NHTR ise, talasemi major gibi düzenli transfüzyon gerektiren olgularda sorun yaratmaktadır.

HTR ve NHTR'nin etyopatogenezi ise henüz açık değildir. Öncelikle alıcı plazmasındaki antilökosit antikorlar ve donör lökositlerinin etkileşimi; HLA ve granülosit antikorlarının rol oynadığı düşünülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda sitokinlerin yapısının ve etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla, bu etkileşim sırasında salınan sitokinlerin transfüzyon reaksiyonlarındaki klinik bulguları açıklayabileceği öne sürülmüştür (5,7).

Sitokinler, başta lökositler olmak üzere, bazı hücreler tarafından salınan immun sistem ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde primer rol oynayan biyolojik olarak aktif maddelerdir. Sitokinlerin bu immunoinflamatuvar aktiviteye sahip olmaları NHTR'daki semptomların potansiyel mediatörü olduğunu düşündürmektedir (3,11,12,13).

Değişik kan ürünlerinde yapılan çalışmalarla depolama sırasında sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bunlardan özellikle IL-1 β ve TNF- α 'nın hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında yüksek düzeylerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3,12). Ancak düzeyinin yükseldiği saptanan bu sitokin kaynağı ve etki mekanizması henüz açık değildir.

Bu çalışmada sitokinlerin NHTR'larındaki rolünü araştırmak amacıyla eritrosit süspansiyonu alan ve NHTR saptanan olgulardan TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri çalışıldı.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Kliniği'nde izlenen, 4 haftada bir düzenli transfüzyon alan hastalardan NHTR gösteren 19 hasta (Grup I) alındı. NHTR göstermeyen 10 hasta ise kontrol grubunu (Grup II) oluşturdu. Kan örnekleri olarak, her iki grupta transfüzyon öncesi ve reaksiyon sırasında, Grup II'de ise transfüzyon sonunda olmak üzere toplam 3 örnek alındı.

Sitokin düzeyleri Micro ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Grup I'de transfüzyon öncesi ve reaksiyon sırasındaki değerler karşılaştırıldığında, TNF- α , IL-6 ve IL-8 reaksiyon sırasında anlamlı yüksek bulundu (TNF- α için $p < 0.001$, IL-6 ve IL-8 için $p < 0.05$). Grup II'de ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup I'de reaksiyon sırasındaki düzeyler ile Grup II transfüzyon sonu düzeyler arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

Grup I ve grup II'nin eritrosit süspansiyonlarındaki (torba) TNF- α , IL-6, IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ayrıca grup I ve II'nin transfüzyon öncesi sitokin düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak ; literatür bilgileriyle uyumlu olarak, TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin transfüzyon reaksiyonları sırasında yükseldiği görüldü. Bu inflamatuvar sitokinlerin nonhemolitik transfüzyon reaksiyonlarının patogeneğinde rol oynayabileceği düşünüldü. Ancak sitokinlerin kaynağı ve hangi basamakta etkili olduğunun araştırılması için çok merkezli, geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

1. Sitokinler, immunoinflamatuvar ve projenik aktiviteye sahip oldukları için NHTR'daki semptomların potansiyel mediatörü olabilir. TNF- α , IL-6, IL-8 transfüzyon reaksiyonu olan hastalarda reaksiyon öncesine göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu da artan sitokinlerin NHTR'nın patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.
2. Eritrosit süspansiyonu torbalarındaki TNF- α , IL-6, IL-8 düzeyleri, depolama sürelerine paralel olarak artmaktadır ve depolanma süresi fazla olan eritrosit süspansiyonlarında reaksiyon oranının yüksek olmasının bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Parravicini A, Betolini F, Rebulli P, et al. The preparation leukocyte-poor red cells for transfusion of thalassemic patients. *Therapy of Thalassemia. The Med Experience Milano*, 1985; 55-62.
2. Parravicini A, Rebulli P, Apuzzo J, et al. The preparation of leukocyte-poor cells for transfusion by a simple lost-effective technique. *Transfusion* 1984; 24: 508.
3. Muyle L. The role of cytokines in Blood Transfusion Reactions. *Blood* 1995; 77-83.
4. Kevi SV. Red cell transfusion, in: Nathan GD, Oski AF, *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 1769-1780.
5. Henderson RA, Pinder L. Acute transfusion reactions. *NZ Med J* 1990; 103: 509.
6. Beouregard P, Blojchman MA. Hemolytic and, pseudo-hemolytic transfusion reactions : an overview of the hemolytic transfusion reactions and clinical conditions that mimic them. *Transfusion Med Rev* 1994; 8: 184-189.
7. Brubaker DB. Clinical significance of white cell antibodies in febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 1990; 30: 733-737.
8. Milner LV Butcher K. Transfusion reactions reported after transfusion of red blood cells and of whole blood. *Transfusion* 1978; 18: 493-495.
9. Dizieckowski JS, Barret BB, Nester D, Campbell M, Cook J, Sugrue M, Andersen JW, Anderson K. Characterization of reactions after exclusive transfusion of white cell reduced cellular blood compenents. *Transfusion* 1995; 3(1): 20-25.

10. Sirchia G, Wenz B, Rebulli P, et al. Removal of white cells from red by transfusion through a new filter. *Transfusion* 1990; 30: 30.
11. John W, Adamson MD, Blaire Hollinger MD, Edward L, et al. Challenges to transfusion medicine : Infectious and immunologic complications of blood transfusion. *Transfusion* 1996; 82.
12. Davenport RD, Kunkel SL. Cytokines roles in hemolytic and nonhemolytic transfusion reactions. *Transfus Med Rev.* 1994; 8: 157-168.
13. Blajman MA. Cytokines in transfusion medicine. *Transfusion* 1993; 33(1): 1-3.
14. Roes RC. Cytokines or biological responses modifiers. *J Clin Pathol* 1992; 5: 192-203.
15. Hirano T. Interleukin-6. In: Thomson AW ed. *The cytokine handbook*. San Diego: Academic Press Inc., 1991; 169-190.
16. Menini C, Reverberi R, Moretti M, et al. Prevention of nonhemolytic transfusion reactions. Experiences of Blood Transfusion Service of Ferrara Therapy of thalassemia. The Mediterranean Experience *Med Rev* 1994; 8: 184-189.
17. Heddle NM, Komoln Griffith L, et al. A prospective study in identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993; 33: 794-797.
18. Davenport RD, Strieter RM, Standiford TJ, Kunkel SL. Interleukin 8 production in red blood cell incompatibility. *Blood* 1990; 76: 2439-2442.
19. Sazama K. Report of 355 transfusion associated deaths 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30: 583-590.

20. Wenz B. The febrile transfusion reaction. Therapy of Thalessemia. The Mediterrenaen Exp. Milano 1985; 47-53.
21. Rebulla P. Transfusion reactions in Thalessemia. A survey from the Cooleycaire Programe. Hematologica 1990; 5: 122-127.
22. Dzick S. Prestonage leukocyte reduction of celluler blood components. Transfus Sci 1994; 15: 101-139.
23. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. Am Rv Respir Disease. 1983; 128: 183-189.
24. Bonacossa IA. Pregnancy and history of posttransfusion purpura. Annual Meeting of the Canadian Society for Transfusion Medicine. 1996; 6: 1-10.
25. Mc Chelland DBL, McMenamin JJ, Moores HM, Barbara JN. Reducing risk in blood transfusion : process and outcome. Transfusion Medicine 1996; 6: 1-10.
26. Delage G, Chiavetta JA, Fast M. Epidemiology of hepatitis C infection in Canadian blood donors. Annual Meeting of the Canadian Society for Transfusion Medicine, 1996.
27. Zuck TF. Transfusion transmitted A-10s revisited. N Engl J Medicine 1988, 318: 511.
28. Davies SC, Wonka B. The management of haemoglobinopathies. Bailliere's Clinical Hematology. International Practice and Research 1991; 4: 361.
29. Piomelli S. Management of thalessemia major. Hematol Reviews. 1992; 6: 137.

30. Donagh T, Mienshuis AW. The Thalessemia, in: Nathan GD, Oski AF, Hematology of Infancy and Childhood, Philadelphia: WB Saunders. 1993; 783-882.
31. Altay Ç, Gürgey A. β Thalassemia in Turkey. Hematol Reviews. 1992; 6: 77.
32. Gürgey A. Talasemi ve hemaglobinopatilerde yeni görüşler. TÜBİTAK Yayınları No: 628, Ankara 1986.
33. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Williams MJ, Beutler E, Erslev AJ, et al. Hematology, Mc Brown Hill Company, 1990; 510-539.
34. Forsburg MT, Nathan DG. Treatment of Coole'y anemia. Blood 1990; 76: 435.
35. Schwartz E, Benz EJ. The thalassemi syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone. 1992; 368-392.
36. Aksoy M, Birdwood GFB. Hypertransfusion and from chelation in thalassemi 1985. Hans Huber Publisher, Switzerland, 9-48.
37. Cohen AR. Treatment of transfusional iron overload. Am J Ped Hematology Oncology, 1990; 12: 4.
38. Cohen AR, mizanin J, Schwartz E. Rapid removal of excessive iron with daily, high dose intravenous chelation therapy. J Pediatrics, 1989: 115-12.
39. Model B, Letsky EA, Flynn DM, et al. Survival and Desferrioxamine in thalassemi major. Br J Med 1982; 284: 1081.
40. Galimberti M, Angelucci E, Sadorciani D, Giardini C, Polchi P, Erer B, Gaziev DJ, Pazzaglia C, Ciaroni A, Baldogarrı M, Martinelli F, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemi: the Pesaro experience. Bone Marrow Transplantation 1997; 19(2): 45-47.

41. Masera G, Terzoli S, Avanzini A. Evaluation of the supertransfusion regimen in homozygous beta-thalassemia children. *Br J Hematology* 1982; 52-11.
42. Oppeheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. In: Stites DP, Teer AI (Eds), *Basic and Clinical Immunology*. Philadelphia, Appleton&Lange 1994; 105-121.
43. David M, Anne C, Michael O, John T, Brian C. In: *Advanced Immunology*, Third Edition, Chapter 10, Mosby Year Co., 1996.
44. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230:630.
45. Arai K, et al. Cytokines : Coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann Rev Biochem* 1990; 59: 283.
46. Korzmorski RS, Mufti GJ. The cytokin reseptor superfamily. *Blood Rev* 1991; 5: 193-203.
47. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor α in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: 5447-5463.
48. Dinarello CA, Cannon JC, Wolft SM, et al. Fever, tumor necrosis factor and interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 162: 2163-2168.
49. Whicher JT, Evans SW. Cytokines in disease. *Clin Chem* 1990; 36: 1269-1281.
50. Bellonti JA, Kodlec JV, Escobar Butierren A. Cytokines and immun response. *Ped Clin North Am* 1994; 41: 597-621.
51. Offner F, Philippe J, Vogeloers D. Serum tumor neurosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock.

52. Girardin E, Grou GE, Dayer JM, et al. Tumor necrosis factor and interleukin 1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988; 319:397-400.
53. Kishimoto T. The Biology and Interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
54. Van Snick J. Interleukin-6 on overview. *Annu Rev Immunology* 1990; 8: 253-278.
55. Nijsten MWN, deGreat ER, Ten Duis HJ, Klasen HJ, et al. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987; 2: 921.
56. Baggidini M, Walz A, Konkel SL. Neutrophil-activating peptide-1, interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84: 1045.
57. Davenport RD, Burdick M, Moore SA, Kunkel SL. Cytokine introduction in IgA mediated red cell incompatibility. *Transfusion* 1993; 33: 45-50.
58. Davenport RO, Stricter RM, Winkel SL. Real cell ABO incompatibility and production of tumor necrosis factor alpha. *Br J Haematology* 1991; 78: 540-544.
59. Hack CE, Groat FR, Felt Bersam RJF, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis 1989; 74: 1704-1710.
60. Groll AH, Meiser A, Wense M, et al. Interleukin 6 as early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11: 496-497.
61. Muyle L, Joss M, Woutes E, De Bock R, Peetermans ME. Increased tumor necrosis factor α_1 and interleukin 1 and interleukin 6 levels in plasma of stored platelet concentrates; relationship between TNF- α and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion* 1993; 33: 195-199.

62. Starck G, Synder EL. Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion* 1994; 34(1): 20-25.
63. Muyle L, Peetermons ME. Effect of prestorage leukocyte removal on the cytokine levels in stored platelet concentrate. *Vox Surg* 1994; 66: 14-17.
64. Dzik WH, Cusack WF, Sherburne B, Kickler T. The effect of prestorage white cell reduction on the function and viability of stored platelet concentrates. *Transfusion* 1992; 32: 334-339.
65. Federowicz Barrett BB, Anderson JW, Urashimo M, et al. Characterisation of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion* 1996; 36: 21-27.
66. Yeşilipek MA. Talasemi majörlü hastalarda transfüzyon reaksiyonları ve lökosit filtresi kullanımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1993; 36: 113-117.
67. Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, et al. Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1942-1951.
68. Mintz PD. Febrile reactions to platelet transfusions. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 609-612.
69. Muyle L, Wauters E, DeBock R, Peatermens ME. Transfusion reactions to platelet concentrates : the effect of the storage time of the concentrate. *Transf Med* 1992; 2: 289-293.
70. Starck G, Bonil L, Napychonk P, Synder EL. Cytokine generation in stored white cell-reduced and bacterially contaminated units of red cells. *Transfusion* 1995; 35(3): 199-203.

71. Synder EL. The role of cytokines and adhesive molecules in febrile non-hemolytic transfusion reactions. *Immunol Invest* 1995; 24: 333-339.
72. Mangono MM, Chambers LA, Kruskell MS. Limited efficacy of leukopoor platelets for prevention of febril transfusion reactions. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 733-738.
73. Popovsky MA, Tranblay C, Chapek M, Arnold N. Consistency of prestorage leukocyte removal. *Transfusion* 1994; 34: 527.
74. Buchholz DH, Avisuchon JP, Synder EL, Kondler R, et al. Effects if white cell reduction on the resistance of blood components to bacterial multiplication. *Transfusion* 1994; 34(10): 852-857.
75. Synder EL, Mechanic S, Baril R, Davenport R. Removal of soluble biologic modifiers (complement and chemokines) by a bed side white cell-reduction filter. *Transfusion* 1996; 36(8): 707-713.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde değerli katkılarından dolayı, Anabilim Dalımız Başkanımız Sayın Prof.Dr.Olcay YEĞİN ve tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Akif YEŞİLSPEK başta olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen İmmünoloji Laboratuvarı çalışanlarına sonsuz teşekkür ve şükran duygularımı ifade ederim

Dr.Şahsine GÜL AKKUŞ
Antalya, 1998