

Kan ve Kan Ürünleri ile İlişkili Hastane İnfeksiyonları

Dr. Ebru KOCA*, Dr. Osman İ. ÖZCEBE*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi, Ankara.

Kan transfüzyonları hastanede yapıldığı için, bu işlem sırasında hastaya bulaştırılan infeksiyonların hastane infeksiyonları şeklinde yorumlanması gerekir. Bu yazı dahilinde kan yolu ile bulaşan infeksiyonlardan bahsedilecektir.

Birçok viral, paraziter ve intraselüler bakteriyel infeksiyonların kan ve kan ürünleri ile bulaş gösterilmiştir. Son yıllarda kan ürünlerinin güvenilirliği konusunda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Vericilerin riskli davranış şekilleri, alışkanlıkları ve hastalıkları açısından sorgulanması ve kan ürünlerinin çeşitli patojenler açısından taranması, kan ve kan ürünlerini oldukça güvenilir ürünler haline getirmiştir. Ancak insan immünyetmezlik virüsü (HIV), hepatit B, hepatit C gibi infeksiyon etkenlerinin alınması ile antikor titrelerinin ölçülebilir seviyelere ulaşması arasında bulaşın mümkün olduğu "pencere dönemi" olan viral hastalıklar için bulaş riski yine de söz konusudur. Ayrıca, yeni tanımlanmakta olan patojenler de kan ve kan ürünlerinin güvenilirliğini her zaman tehdit edebilir (1). Toplumda sık görülen sitomegalovirüs (CMV), parvovirüs B19 gibi patojenler de immünsüpreze alıcılarda sorun olabilir

(2). Yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip tarama metotları sayesinde viral ajanların bulaş oldukça azaltılmıştır, ancak bakteriyel ajanlar için risk devam etmektedir.

Bu makalede kan ve kan ürünleri yoluyla sıklıkla bulaş gösteren infeksiyon etkenleri ve kısaca korunma yöntemlerinden bahsedilmiştir.

HIV

Transfüzyon tedavisinin başlangıcından bu yana transfüzyon sonrası hepatit önemli bir komplikasyon olarak kabul edilmiştir, ancak transfüzyona bağlı akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS) epidemisinin sonrasından sonra kan transfüzyonu yüksek riskli bir tedavi olarak görülmüş ve "sıfır" riskli kan transfüzyonu konusunda giderek artan bir baskı oluşmuştur (3). Transfüzyona bağlı ilk HIV infeksiyonları 1982-1983 yıllarında bildirilmiştir (4). Bu tarihten sonra kan bankaları spesifik yüksek riskli davranışları sorgulamaya başlamıştır (5). HIV için antikor testleri uygulamaya başlamadan önce bile bu önlemlerle transfüzyona bağlı HIV oranında belirgin azalma olmuştur (6). HIV için antikor testinin uygulamaya başlandığı 1985 ve sonrasındaki beş yıl boyunca Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde transfüzyona bağlı beş HIV infeksiyonu bildirilmiştir. HIV testinden önceki yıl içinde bildirilen vaka sayısı ise 714'tür (7). p24 antijeni için 1995 yılında test yapılmaya başlanmış ve ortalama 6 milyon bağışın ikisinde HIV antikor negatif, p24 antijeni pozitif bulunmuştur (8). Hemofilik hastaların AIDS için risk altında olduğu 1982 yılında aşıcılık kazandıktan sonra, yüksek riskli vericiler-

rin ayrımı, faktör VIII'in ısıyla muamele edilmesi gibi önlemlerle bu epideminin önüne geçilmeye çalışılmış, ancak 1985 yılında antikor testi yaygın olarak kullanılmaya başlanana kadar çok sayıda hemofilik hasta HIV ile infekte olmuştur (1).

HIV antikor testlerinin sensitivitesindeki gelişmeler pencere döneminin 45 günden 22-25 güne kısılmasını sağlamıştır. Günümüzde transfüzyona bağlı HIV bulaşı 1.8 milyon üniteye 1'e kadar düşmüştür (9).

TRANSFÜZYONA BAĞLI HEPATİTLER

Çoklu transfüzyon yapılan hastaların %30'unda 1960'lı yıllarda transfüzyona bağlı hepatit gelişmekteydi. Transfüzyon ile ilişkili hepatitlerin nedenini belirleyebilen serolojik testler gelişmeden önce transfüzyon ilişkili hepatitlerin hepsinin daha sonra hepatit B virüsü (HBV) denilen "serum hepatit" ajanına bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak 1970'li yıllarda "hepatitis B surface antigen (HBsAg)" için tarama testinin kullanılmaya başlanması ile birlikte bu hepatitlerin ancak %25-30'unun HBV'ye bağlı olduğu anlaşılmıştır (10).

Hepatit B infeksiyonu, akut viral hepatiti olan vericiler veya HBsAg taşıyıcıları tarafından bulaştırılır. Üçüncü kuşak antijen testlerinin 1975 yılında tarama amaçlı kullanılmaya başlanması ile transfüzyonla HBV infeksiyon bulaşı belirgin şekilde azalmıştır. Günümüzde transfüzyon sonrası hepatitlerin %10'unu HBV infeksiyonu oluşturmaktadır. Virüsle infekte olan hastaların %35'inde akut hastalık gelişirken, %10'unda kronik hastalık geliştiği bildirilmiştir (11). ABD'de kan ürünleri ile HBV bulaş riski 171.000 üniteye 1'dir (9).

HIV bulaşını önlemek amacıyla 1980'li yıllarda alınan tedbirler non-A non-B hepatit (NANB) riskini %0.2-1'e kadar indirmiştir (1). NANB hepatitlerin etkeni 1989 yılında belirlenip, hepatit C virüsü (HCV) olarak adlandırılmıştır (12). HCV, NANB hepatitlerin yaklaşık %90'ının etkeni olarak bilinmektedir. HCV'nin bulunması ve HCV antikor testinin kullanılmaya başlanması ile NANB hepatitlerin bulaş riski ciddi olarak azalmıştır. Transfüzyon sonrası HCV infeksiyonlarının önemi %85'inin kronik hale gelmesi, %20'sinin siroza, %1-5'inin hepatoselüler karsinoma dönüşmesinden ileri gelmektedir (13). HCV için pencere fazı yaklaşık 10 gündür ve taze kan ürünleri ile bulaş riski 1.6 milyon üniteye 1 olarak tahmin edilmektedir (9).

Hepatit A virüsü (HAV) ise normalde fekal-oral yoldan bulaşan zarfsız bir virüsdür. Viremi döneminin kısa sürmesi ve kronik taşıyıcılığının olmaması sebebiyle kan transfüzyonu ile genelde bulaşmaz. Ancak havuzlanmış plazma ürünleri ile bulaş olabileceğinden bazı plazma ürünü üreticileri plazma havuzlarını HAV nükleik asidi için test etmektedir (14).

DİĞER VİRAL İNFEKSİYONLAR

İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip I (HTLV-I) ilk keşfedilen insan retrovirüsüdür (9). HTLV-I ve HTLV-II insan lenfositlerini infekte eder. HTLV-I erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma ve miyopati ile ilişkili bulunmuştur. Bu virüslerle infekte kişilerin çoğunda hiçbir zaman semptom gelişmez. HTLV-I veya HTLV-II ile infekte kan ürünlerini alan hastaların %20-60'ında infeksiyon gelişmektedir (15). Ondört günden uzun süreli saklanan kan ürünleri (kriyopresipitat veya taze donmuş plazma gibi) infeksiyöz görünmemektedir. Bulaş riski kanın saklandığı süre ve içerdiği beyaz küre sayısı ile orantılıdır. Transfüzyon yolu ile HTLV-I/II'nin bulaş riski 2002 yılında 428.000 üniteye 1 olarak tahmin edilmiştir (9).

Parvovirüs B19'un kan ürünleri ile bulaş riski vericilerdeki prevalansına bağlı olarak yıldan yıla değişebilir. Bazı hasta grupları haricinde klinik önemi yoktur, ancak gebelerde hidrops fetalise, hemolitik anemisi olan hastalarda hemolitik krize, immünyetmezlikli hastalarda kronik aplastik anemi gelişmesine sebep olabilir (11).

Creutzfeldt-Jakob (CJ) hastalığı sinir sisteminin hızlı ilerleyen ölümcül bir hastalığıdır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber infeksiyöz bir prion protein hastalığına sebep olmaktadır. İngiltere'de 1996 yılında ortaya çıkan yeni varyant CJ hastalığının transfüzyonla bulaşı gösterilememiş olmakla beraber teorik olarak risk mevcuttur (16,17).

PARAZİTLER

Sıtma, *Plasmodium* türlerinin sebep olduğu, her yıl yaklaşık 100 milyon kişinin infekte olduğu, %1 mortaliteye sahip bir paraziter infestasyondur. Bulaş yolu sivrisinek ısırıkları olsa da asemptomatik vericiden kan transfüzyonu ile bulaş vakaları bildirilmiştir (1). ABD'de transfüzyonla bulaşan sıtma insidansı 1.000.000 üniteye 0.25 iken, endemik bölgelerde 1.000.000 üniteye 50'ye kadar çıkabilir. Gelişmiş ülkelerde verici adaylarına yakın dönemdeki seyahat öyküleri sorularak transfüzyona bağlı sıtma önlenmeye çalışılmaktadır (1).

Latin Amerika'da endemik olan Chagas hastalığı esas olarak vektörlerin feçesi ile bulaşmaktadır. İkinci sık bulaş yolu ise kan transfüzyonudur (18). Etkeni *Trypanosoma cruzi*'dir. Latin Amerika'da vericiler arasında seroprevalans %0.01 ile %60 arasında değişmektedir (19,20). Endemik bölgelerde serolojik testler veya toplama torbalarına jansiyen viyole ilave etmek, endemik olmayan bölgelerde vericinin seyahatlerinin sorgulanması ve serolojik testler hastalığın önlenmesinde etkilidir (21).

Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii*'nin etkeni olduğu, genel olarak asemptomatik bir enfeksiyondur. Transfüzyona bağlı toksoplazma enfeksiyonu 1970'li yıllarda granülosit transfüzyonu yapılan hastalarda bildirilmiştir (19). Granülosit gibi özel ürünler dışında serolojik testlerle tarama ihtiyacı görünmemektedir.

BAKTERİYEL KONTAMİNASYON

Son 40 yıl içerisinde transfüzyona bağlı viral hastalıkların bulaşı sürekli bir azalma gösterirken, bakterilerin bulaş riski hemen hemen aynı kalmıştır. Kan ürünlerinin bakteriyel kontaminasyonu, hemolitik reaksiyonlardan sonra en sık bildirilen transfüzyona bağlı ölüm sebebidir (22). Kan ürünlerinin bakteriyel kontaminasyonu en sık görülen enfeksiyöz komplikasyondur (23). Son çalışmalarda 2000 ünite trombositte bir bakteriyel kontaminasyon riski, 20.000 transfüzyonda bir sepsis ve 60.000 transfüzyonda bir ölüm riski olduğu belirlenmiştir (24,25). Bakteriyel kontaminasyonu olan eritrosit süspansiyonları için ölüm riski yaklaşık 500.000'de 1'dir (25). Kan ürünlerindeki bakteriyel kontaminasyonun bugün büyük ölçüde vericiden kaynaklandığına inanılmaktadır (26). Uygun cilt temizliğinin yapılmaması, venöz ponksiyon esnasında gelen cilt parçacıkları, asemptomatik bakteremik verici ya da toplama torbaları kaynak olarak sayılabilir. Dental girişimler, sigmoidoskopi, genitoüriner sistem manipülasyonları, idrar yolu enfeksiyonları, menstrüasyon, mukoz membranların minör travmaları bakteremi sebebi olabilir (27). Kan ürünlerindeki başlangıçtaki bakteri miktarı çok düşükken, zengin kan ürünleri içinde saklanma döneminde kolayca çoğalabilirler. Oda ısısında saklanan trombositlerde, buzdolabında saklanan eritrosit ürünlerine göre bakterilerin çoğalma olasılığı daha yüksektir. Kontamine eritrosit süspansiyonları ile ilişkili transfüzyon reaksiyonlarının çoğu 21 günden uzun süre saklanmış eritrositlerde olurken, kontamine trombositlerle ilişkili reaksiyonların çoğu üç gün ve üzerinde saklanmış trombositlerle olur.

Kan ürünlerinin özellikle de trombositlerin bakteriyel kontaminasyonundan kaynaklanan fatal olmayan transfüzyon reaksiyonlarının pek çoğu tanınmamaktadır. Pek çok febril atak hemolitik olmayan reaksiyon olarak yorumlanmakta ya da hastanın altta yatan hastalığına bağlı olduğu düşünülerek bakteriyel kontaminasyon için yeterli inceleme yapılmamaktadır (28). Ayrıca, sık transfüzyon yapılan popülasyonda antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ajan kullanımı nedeniyle sepsis semptomları baskılanabilir.

Transfüzyona bağlı septik reaksiyonların klinik ağırlığı bakterinin çeşidine, infüze edilen toplam bakteri sayısına, bakterinin çoğalma hızına, alıcının altta yatan hastalık, beyaz küre sayısı, immün sisteminin durumu gibi özelliklerine göre değişebilir (22).

Eritrosit süspansiyonlarında *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* ve *Serratia* türleri, trombositlerde de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Serratia* ve *Salmonella* türleri fatal reaksiyonlarla ilişkili bulunan mikroorganizmalardır (22).

Son yıllarda transfüzyonla ilişkili bakteremik ve septik epizodların mortalite ve morbidite riskini azaltmak üzere çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. Bunlar; alıcı karşılaşmasını azaltmak, kontaminasyonun önlenmesi, kan ürünlerinin işlenmesinin ve saklanmasının optimizasyonu, kan ürünlerinde bakteriyel kontaminasyon olup olmadığını tespit etmek üzere testler uygulanması ve patojen inaktivasyonu olarak özetlenebilir.

Patojen İnaktivasyonu

Son 10 yıl içerisinde selüler kan ürünlerinde bulunabilen virüs, bakteri ve parazitleri azaltan fotodinamik ve fotokimyasal pek çok metot geliştirilmiştir. Bu metotlardan bazıları psoralen ve ultraviyole A ışığının birlikte kullanımı, ultraviyole B radyasyonu, riboflavin ve görünebilir ışık ve metilen mavisi veya fitosiyanınlerin eklenmesi olarak sayılabilir (29-31).

Sonuç olarak; teknoloji ve bilimdeki ilerlemelere paralel olarak kan transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyon hastalıklarının sıklığında azalma olmakla beraber enfeksiyon bulaş riski sıfır olan bir transfüzyon uygulaması yakın gelecekte mümkün olmayacaktır. Bu nedenle en iyi transfüzyonun yapılmamış transfüzyon olduğu ve mutlak endikasyon olmadığı sürece hastalara transfüzyon yapılmaması daha uzun bir süre bu enfeksiyon hastalıklarından tam anlamıyla korunmanın tek yolu olarak kalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Moor ACE, Dubbleman TMAR, VanSteveninck J, Brand A. Transfusion-transmitted diseases: Risks, prevention and perspectives. *Eur J Haematol* 1999;62:1-18.
2. Tegtmeier GE. Posttransfusion cytomegalovirus infections. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:236-45.
3. Blajchman MA, Klein HG. Looking back in anger: Retrospection in the face of paradigm shift. *Transfusion Med Rev* 1997;11:1-5.
4. Joint statement on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) related to transfusion. *Transfusion* 1983;23:87-8.
5. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 2003;31(Suppl):678-86.
6. Busch MP, Young MJ, Samson SM, et al. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood transfusions before the implementation of HIV-1 antibody screening. The Transfusion Safety Study Group. *Transfusion* 1991;31:4-11.
7. Selik RM, Ward JW, Buehler JW. Trends in transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome in the United States, 1982-1991. *Transfusion* 1993;33:890-3.
8. Stramer SL, Grasse JA, Brodsky JP, et al. US blood donor screening with p24 antigen (Ag): One year experience. *Transfusion* 1997;37(Suppl):1.
9. Galel SA, Malone JM, Viele MK. Transfusion medicine. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 1. 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2004:831-82.
10. Aach RD, Kahn RA. Post-transfusion hepatitis: Current perspectives. *Ann Intern Med* 1980;92: 539-46.
11. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion medicine first of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;340:438-47.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359-62.
13. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
14. Teitel JM. Viral safety of haemophilia treatment products. *Ann Med* 2000;32:485-92.
15. Centers for Disease Control and Prevention, U.S.P.H.S. Working Group. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). *Ann Intern Med* 1993;118:448-54.
16. Dealler S. A matter for debate: The risk of bovine spongiform encephalopathy to humans posed by blood transfusion in the UK. *Transfusion Med* 1996;6:217-22.
17. Flanagan P, Barbara JA. Prion disease and blood transfusion. *Transfusion Med* 1996;6:213-5.
18. Schmunis GA. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: Status in the blood supply in endemic and non-endemic countries. *Transfusion* 1991;31:547-57.
19. Wendel S. Current concepts on transmission of bacteria and parasites by blood components. *Vox Sang* 1994;67:161-74.
20. Wendel S, Gonzaga AL. Chagas' disease and blood transfusion: A new world problem? *Vox Sang* 1993;64:1-12.
21. Shulman IA, Appleman MD, Saxena S, et al. Specific antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Los Angeles, California. *Transfusion* 1997;37:727-31.
22. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, et al. Bacterial contamination of blood components: Risks, strategies, and regulation: Joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003:575-89.
23. Busch M, Chamberland M, Epstein J, et al. Oversight and monitoring of blood safety in the United States. *Vox Sang* 1999;77:67-76.
24. Ness PM, Braine HG, King K, et al. Single donor platelets reduce the risk of septic transfusion reactions. *Transfusion* 2001;41:857-61.
25. Blajchman MA. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol* 2002;108:59-67.
26. Myhre BA. Bacterial contamination is still a hazard of blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:982-3.
27. Szama K. Bacteria in blood for transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:350-65.
28. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41: 1493-9.
29. Ben-Hur E, Moor ACE, Margolis-Nunno H, et al. The photo-decontamination of cellular blood components: Mechanisms and use of photosensitization in transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 1997;10:15-22.
30. Chapman J. Progress in improving the pathogen safety of red cell concentrates. *Vox Sang* 2000;78(Suppl 2): 203-4.
31. Goodrich RP. The use of riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. *Vox Sang* 2000;78(Suppl 2):211-5.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Ebru KOCA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Ünitesi

06100, Sıhhiye - ANKARA

e-mail: ekoca@hacettepe.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 21.05.2004 Kabul Tarihi: 28.05.2004