

Transfüzyon İmmünolojisi

Fahri Yüce Ayhan ©
Hasan Ağın ©

Transfusion Immunology

ÖZ

Transfüzyon; alıcın, vericinin ve kan bileşenin taşıdığı özelliklere bağlı olarak ve bu üçünün farklı kombinasyonlarında farklı sonuçları olan, karmaşık bir immünolojik sürece yol açan doku naklidir. Tüm allojenik kan transfüzyonlarında hem doğal bağışıklık hem de edinsel bağışıklık etkilenecek immün sistem uyarılmaktadır. Eritrositlerde, trombositlerde ve nötrofillerde bulunan antijenler ile majör doku uygunluk antijenleri kan transfüzyonlarında önemli yer tutar. Bu antijenler ve uyarılmış antikorları arasındaki etkileşimler yaşamsal tehlikesi de olabilen çeşitli klinik tablolara yol açan olan ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Transfüzyon ile ilişkili immünolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması transfüzyonun istenmeyen etkileri ile mücadelede hasta ve transfüzyon güvenliği açısından daha etkili sonuçlar alınabilmesini olası kılacaktır.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon, alloimmunizasyon, istenmeyen etkiler

ABSTRACT

Transfusion as a transplantation of blood cells is a complex process with many immunological consequences which are variably related to the features of donors, recipients and blood components. In all allogeneic blood transfusions immune responses are stimulated by effecting innate and adaptive immunities. Red blood cell antigens, platelet antigens, neutrophil antigens and major histocompatibility complex antigens have important roles in blood transfusion. The interactions of the stimulated antibodies with these antigens have significant consequences that result in various clinical manifestations, some of them may be life-threatening. More improved understanding of the immunological processes associated with transfusion will make obtaining more effective results possible in the management of the adverse effects of transfusion as for safety of the patient and transfusion applications.

Keywords: Transfusion, alloimmunization, adverse reactions

Received/Geliş: 21.05.2020
Accepted/Kabul: 06.08.2020
Published Online: 22.12.2020

Fahri Yüce Ayhan
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları
ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Transfüzyon Merkezi,
İzmir, Türkiye
✉ yayhan@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-2982-0240

H. Ağın 0000-0003-3306-8899
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları
ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Birimi,
İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Transfüzyon; alıcının, vericinin ve kan bileşenin taşıdığı özelliklere bağlı olarak ve bu üçünün farklı kombinasyonlarında farklı sonuçları olan, karmaşık bir immünolojik sürece yol açan doku naklidir. Tüm allojenik kan transfüzyonlarında immün sistem uyarılmaktadır. Bu uyarımda esas olarak transfüzyon sonucu oluşan antijen-antikor etkileşimlerine bağlı edinsel bağışık yanıt düzenekleri rol oynasa da transfüzyonun doğal bağışıklık üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır.

Transfüzyon ve Doğal Bağışıklık

Transfüzyon için hazırlanmış eritrosit süspansiyonlarında bekleme sırasında oluşan hemolize bağlı olarak açığa çıkmış serbest *Hem*, doğal bağışıklığı uyarıcı bir proinflamatuvar olarak oksidatif stresi ve

nitrik oksid salınımı uyararak endotel hasarı oluşturabilmektedir. Bunun yanısıra, *Hem* molekülünü bili-verdin, karbon monoksit ve demire ayrıştıran hemok-sijenaz (HO) enziminin de anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici özellikleri ile doğal bağışıklık üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Serbest *Hem* moleküllerinin, özellikle dendritik hücreler, fagositler, endotel hücreleri ve B lenfositlerde bulunan ve Drosophila türlerindeki Toll proteinine benzerliği nedeniyle *Toll-like* reseptörler (TLR) olarak adlandırılan, patojenlere karşı doğal bağışık yanıtın önemli öğelerinden olan integral membran proteinlerinden birine (TLR4) bağlanarak doğal bağışık yanıtı aktive ettiği saptanmıştır ⁽¹⁻³⁾.

Bekleme sırasında hücrel kan bileşenlerinde açığa çıkan lipidlerin NADPH oksidazı tetikleyerek nötrofilleri harekete geçirdiği gösterilmiştir. Lizofosfatidilkolin olarak tanımlanmış bu lipidlerin

akut akciğer hasarına yol açtığı hayvan deneyleriyle de gösterilmiştir ⁽¹⁾.

Aktive makrofaj ve nötrofillerin moleküler oksijeni patojenleri yok etmek üzere oksijenin hücrelere toksik etkisi bulunan serbest oksijen radikallerine (ROS-reaktif oksijen türleri) çevirdiği bilinmektedir ⁽³⁾. Kan bileşenlerinin bekletilmesi sırasında eritrositlerde oluşan veziküler mikropartiküllerin ve bileşende açığa çıkan demirin de nötrofillerin ROS üretimini arttırdığı gösterilmiştir ⁽¹⁾.

Transfüzyon ve Edinsel Bağışıklık

Transfüzyon ile uyarılan edinsel bağışık yanıtta alıcı ve verici arasındaki hücre ve/veya plazma aktarımı sonucu eritrositlerin, trombositlerin ve lökositlerin yüzeylerinde bulunan antijenler ve bunlara karşı oluşmuş antikorların rol oynadığı bir süreç söz konusudur.

Eritrosit antijenleri, karbonhidrat ya da amino asit bileşimindeki değişikliklere bağlı olarak polimorfizm gösteren, eritrosit membranında yerleşik yapılarıdır. Eritrosit membranında lipidlere ya da polipeptitlere bağlı bulunan karbonhidrat antijenler yalnızca eritrositlerde değil trombositlerde ve diğer kan hücrelerinde de bulunabilirler. Uluslararası Kan Transfüzyon Cemiyeti (ISBT) tarafından sınıflandırılmış 346 eritrosit antijeni ile 36 kan grubu tanımlanmıştır. Bazı antijenler eritrositin yapısal bütünlüğünü ve şeklini belirlerken bazıları da eritrosit membranında çeşitli moleküllerin taşınması (*transmembrane transporter*) ve enzimatik etkinlik gibi çeşitli işlevlere sahiptirler ^(4,5).

Trombosit antijenleri (*HPA-Human Platelet Antigens*) esas olarak hücre adezyonundan sorumlu olan ve integrin olarak adlandırılan heterodimerik hücre yüzey glikoproteinleridir. Trombosit membranındaki bu glikoproteinler, tek nükleotid polimorfizminin (*SNP-Single-Nucleotide Polymorphism*) bir sonucu olarak sorumlu gen tarafından kodlanan proteindeki bir amino asit değişikliğine bağlı olarak antijenik çeşitlilik göstermektedirler. Altı farklı glikoprotein yapısı (GPIa, GPIb α , GPIb β , GPIIb, GPIIIa, CD109) ile 33 farklı HPA tanımlanmıştır. Trombosit antijenlerinin yirmisi GPIIb ve GPIIIa üzerinde yer alır ve bunlar immünojenitesi en fazla olan glikoproteinlerdir ⁽⁵⁻⁷⁾.

Lökosit antijenleri, ilk kez lökositlerde tanımlanmış olmaları nedeniyle "insan lökosit antijenleri" (*HLA-Human Leucocyte Antigens*) olarak adlandırılan doku uygunluk antijenleri (*MHC-Major Histocompatibility Complex*) ile nötrofil antijenlerini (*HNA-Human Neutrophil Antigens*) kapsar. Memeli genomundaki en polimorfik antijenler olan MHC antijenleri altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan bir gen kompleksi tarafından kodlanır. Bu gen lokusu yapısal olarak farklı fakat homolog proteinler (MHC Klas I ve MHC Klas 2) kodlayan iki polimorfik MHC geni ile kompleman ve bazı sitokinler ile antijen sunumunda rol oynayan bazı molekülleri kodlayan non-polimorfik bir gen (MHC Klas III) barındırmaktadır. MHC Klas I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde bulunurlarken, MHC Klas II molekülleri B lenfositlerde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve T lenfositlerde bulunmaktadır. Klas I moleküller biri α zincir, diğeri β -2 mikroglobulin olmak üzere, Klas II moleküller ise biri α diğeri β zincir olmak üzere ikişer polipeptit zinciri ve her iki tip molekülde de bulunan bir peptit bağlanma yarığına bağlanmış birer peptit olmak üzere heterodimerik bir yapı sergilerler. Moleküllere bağlanan bu ekstrasellüler peptitlerin her molekülde farklı olması MHC sistemine çeşitlilik kazandırmaktadır. Bir MHC molekülünün ekstrasellüler peptit içeriği molekülün hücre içi biyosentezi esnasında belirlenir ve her bir MHC molekülünde tek bir peptit bağlanır. MHC molekülleri bağlı peptitlerin yabancı ya da kendinden olduğunu ayırt etmez, bu ayırım T lenfositlerce yapılmaktadır ^(5,8).

Nötrofiller dışında da eozinofiller ve diğer bazı hücrelerde de bulunabilmesine karşın insan nötrofil antijenleri (HNA) olarak adlandırılan glikoprotein yapıdaki bu granülosit antijenlerine yönelik antikorlar gebelik veya transfüzyon ile ilişkili ciddi istenmeyen etkiler doğurması nedeniyle önem taşımaktadırlar. Granülosit antijenleri farklı glikoprotein yapılarına göre sayılarla gösterilen 5 farklı sistemde sınıflandırılmış, fenotipik varyasyonlar ise küçük harf ile gösterilen 11 antijen olarak (HNA-1a,-1b,-1c ve -1d; HNA-2; HNA-3a ve -3b; HNA-4a ve -4b; HNA-5a ve -5b) tanımlanmıştır ^(7,9,10).

Transfüzyon sonrası immünolojik süreçler

Transfüzyon ile ilişkili immünolojik süreçlerde bağışçı, alıcı ve bileşen ile ilgili özellikler ön plana çıkmaktadır. Bağışçı ve alıcının MHC özellikleri, bağışçıda ve alıcıda önceden HLA alloimmünizasyonunun bulunması, anti-A ve/veya anti-B antikorların miktarı ile bağışçı eritrositlerinde bulunan diğer antijenler (minör eritrosit antijenleri) transfüzyon sonrası gelişecek bağışık yanıtlarda etkili olmaktadır. Kan bileşenleri ise içerdikleri anti-HLA, anti-HNA ve anti-HPA antikorlarının alıcıda uygun antijenle reaksiyona girmesi durumunda önemli klinik sonuçları olan immünolojik düzenekleri tetikleme riskini barındırmaktadır.

Edinsel bağışık yanıtta, ekstrasellüler solubl antijenlerin ve hücre yüzey antijenlerinin uyarımıyla B lenfositler antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşırlar. Normalde antijen ile ilk temas primer antikor yanıtını oluşturur. B lenfositlerin uyarımıyla ortaya çıkan primer özgül antikor yanıtında IgM yapısındaki antikorlar oluşur. Bellek hücrelerin oluşumunun ardından sonraki temaslarda sekonder yanıt ile IgG yapısındaki antikorlar ortaya çıkar⁽³⁾.

Ancak, T-hücreden bağımsız B hücre aktivasyonunda bellek hücreleri gelişmez ve kısa ömürlü plazma hücrelerinden IgM yapısında antikor salınımı olur. Dalağın marjinal zonundaki B hücreleri, dolaşımdaki patojenlere çok hızlı yanıt verirler ve kısa ömürlü IgM salgılayan plazma hücrelerine farklılaşarak T hücreden bağımsız bir sıvısal bağışık yanıt oluştururlar. Karbonhidrat yapısındaki ABO kan grubu antijenleri de benzer şekilde T-hücreden bağımsız B hücre aktivasyonunu uyararak doğal antikorların ortaya çıkmasına neden olurlar. İmmünolojik reaksiyonlar açısından en önemli kan grubu antijenleri olan A ve/veya B antijenlerini taşımayan bireylerde o antijene karşı gelişen doğal antikorlar (izohemaglutininler) bulunmaktadır. İzohemaglutininlerin varlığı, ABO antijenleri ile yapısal benzerlik gösteren, bağışık bakterilerinin glikolipidlerinin yarattığı uyarım ile gelişen antikor yapımıyla açıklanmaktadır. Karbonhidrat özelliğindeki kan grubu antijenlerine (ABO, Lewis, P ve I antijenleri) karşı oluşan antikorlar çoğunlukla IgM (kısmen IgG2 ve IgG4) yapısındadırlar ve güçlü biçimde kompleman aktivasyonuna neden

oldukları için klinik önemi olan reaksiyonlara yol açarlar^(3,11).

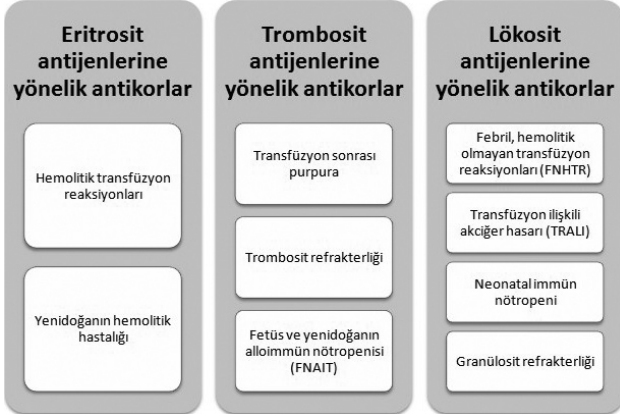
Normalde inaktif durumda bulunan, belirli uyarımlar ile birbirleriyle ve immün sistemin diğer molekülleriyle etkileşime geçerek aktive olan plazma proteinlerinden oluşan kompleman sisteminin aktivasyonu, klasik yol (antijenlere bağlanmış antikorlarla), alternatif yol (antikor bağlanması olmaksızın hücresel elemanlarla etkileşim ile) ve lektin yolu (plazma lektinin mikroorganizmalardaki mannoz rezidülerine bağlanması ile) olarak adlandırılan 3 farklı yolla olur. Eritrositlerdeki ABO antijenlerine karşı oluşmuş izohemaglutininler (anti-A, anti-B), komplemanı klasik yoldan aktive ederek kompleman proteini C3'ün proteolizi ile biyolojik aktif ürünlerin oluşması ve C3b'nin antikor ile kaplı eritrositlere bağlanması sonucu ortaya çıkan sitolitik süreç sonunda intravasküler hemolize yol açarlar^(3,11).

Protein yapıdaki eritrosit antijenleri ise (Rh, MNS, Kell, Lutheran, Kidd, Duffy, Xg antijenleri) hücrenel bağışık yanıtı uyarırlar. Hücrenel bağışık yanıtta antijenik uyarım karşısında Th lenfositler tarafından salınan sitokinler T hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak B lenfositler, makrofajlar ve diğer lökositler de dahil olmak üzere bağışıklık sistemini aktive eder. Protein yapıdaki kan grubu antijenlerine karşı oluşan antikorlar IgG, özellikle de IgG1 ve IgG3 yapısında olup, eritrosit yüzey antijenlerine bağlandıktan sonra doğrudan ya da komplemanı aktive ederek kompleman proteinleri (C3b) aracılığıyla opsonizasyon sağlarlar. Opsonize hücreler IgG antikorların Fc parçaları için reseptör bulunduran fagositler tarafından yok edilir. Bu yolla ekstravasküler hemoliz ortaya çıkar^(3,11).

Alloimmünizasyon

Gebelik gibi doğal nedenlerle ya da transplantasyon ve transfüzyon gibi iyatrojenik yollarla gelişebilen alloimmünizasyon, aynı türün genetik farklılığa sahip bireyleri arasında hücre ve doku maruziyeti sonucu yabancı antijenlere karşı oluşan bağışık yanıt olarak tanımlanmaktadır⁽¹²⁾. Alloimmünizasyonun süreçte rol alan antijen ve antikorlara bağlı olarak çeşitli klinik sonuçları bulunmaktadır (Şekil 1).

Eritrosit antijenlerine karşı gelişen alloimmünizasyon



Şekil 1. Alloimmünizasyonun klinik sonuçları.

yonda transfüzyon nedeniyle aktarılan antijenle ilk temas klinik bir sonuç yaratmaz, yalnızca antikor oluşumunu uyarır; ancak sonraki transfüzyonlarda aynı antijen ile karşılaşınca oluşan antikolar yapılarına göre ya opsonizasyon ve ekstravasküler klirens ile ya da kompleman aktivasyonu ile intravasküler eritrosit yıkımına neden olurlar. Transfüze edilen eritrositlerin önemli bir kısmının artan bir ivmeyle, hızla yıkıma uğraması sonucu hasta morbiditesine yol açan antikolar klinik önemi olan alloantikolar olarak kabul edilir. Özellikle hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve yenidoğanın hemolitik hastalığı gibi ciddi klinik tablolara neden olan bu olayda transfüze edilen eritrositlerin yıkımının ötesinde çoklu organ yetmezliğine giden bir süreç ortaya çıkar. Eritrosit alloimmünizasyonunda hasta eritrositlerinde antikora denk antijen bulunmaz ve antijene maruziyet gebelik ve/veya doğum sırasındaki fetomaternal kanamaya bağlı olarak ya da transfüzyon veya transplantasyon sonucunda olur. Transfüzyona bağlı alloantikoların gelişimi transfüzyon sonrası 72. saatten itibaren olabilir ^(12,13). Yenidoğanlarda ve dört aydan küçük bebeklerde transfüzyona bağlı eritrosit alloimmünizasyonu sözkonusu değildir ⁽¹⁴⁾. Ancak, gebelik ya da doğum sırasında fetal eritrositlere maruz kalma maternal alloimmünizasyona yol açabilir ve bu durumda antijenin immünojenitesi ile ilişkili olarak yenidoğanın hemolitik hastalığı ortaya çıkabilir ⁽¹⁵⁾.

Eritrosit alloimmünizasyonunda bir hastada klinik önemi bulunan bir alloantikor saptandığında, kişi yaşamı boyunca antikor tarama testi (indirekt Coombs testi) negatif bulunsun bile, alloimmünizasyo-

na yol açan antijeni içermeyen eritrositlerle transfüze edilmelidir. Alloantikor gelişen olgularda, başka antijenlere karşı da alloimmünizasyon gelişebileceğinden her transfüzyon öncesi antikor tarama ve tanımlama testleri uygulanmalıdır. Ancak, alloantikoların araştırılmasında kullanılan *in vitro* testlerde bir antikorun tanımlanmış olması her zaman bir klinik sonucu olacağı anlamına gelmez. Alloantikor sınıfı veya alt sınıfı, kompleman aktivasyon yeteneği, hasta plazmasındaki alloantikor miktarı, transfüze edilen eritrosit miktarı ve eritrositlerdeki antijen sayısı, alıcıdaki retiküloendotelial sistem aktivitesi gibi faktörler klinik sonuçlar üzerinde etkilidir ⁽¹³⁾.

Trombositlere yönelik alloimmünizasyondan esas olarak anti-HPA antikolar sorumlu olmakla birlikte, trombosit yüzeyinde kan grubu (ABO) antijenleri ve doku uygunluk antijenleri de bulduklarından trombosit transfüzyonlarında bu antijenlere yönelik antikolar da klinik tablolara yol açabilir. Trombosit alloimmünizasyonunun sonucu olarak fetüs ve yenidoğanın alloimmün trombositopenisi (FNAIT), trombosit refrakterliği ve transfüzyon sonrası purpura ortaya çıkabilir ^(6,7).

Fetüs ve yenidoğanın alloimmün trombositopenisi prevalansı yüksek olmamasına karşın ciddi klinik sonuçlar doğuran bir alloimmünizasyon tablosudur. Ağır trombositopeni ile seyreden bu tablo yüksek intrakraniyal kanama riski içermekte ve fetüs ve yenidoğanlarda yaşam boyu sürececek bir engelle veya ölümle sonuçlanabilmektedir. Temelde anti-HPA antikoların (sıklıkla anti-HPA-1a) sorumlu olduğu bu alloimmünizasyonda plasenta yoluyla fetüse geçen maternal alloantikolar fetüsün trombositlerini opsonize ederek hücrel bağışık yanıt düzeneklerini uyarır ^(16,17).

Hücrel kan bileşenlerinin transfüzyonundan 3-15 gün sonra ortaya çıkan ve çoğunlukla gebelik nedeniyle sensitize olmuş kadınlarda veya sık transfüze edilen hastalarda görülen transfüzyon sonrası purpura, alıcıda bulunan antikoların (sıklıkla anti-HPA-1) transfüze edilen bileşendeki antijen tarafından uyarılmasıyla yalancı bir otoimmünite durumu oluşturan bir immünojenik reaksiyon (*bystander* immün sitoliz) ile alıcı trombositlerini yıkıma uğratan ağır bir trombositopeni tablosudur ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Trombosit süspansiyonlarının transfüzyonuyla alınmasının trombosit sayısında beklenen artışın sağlanamaması olarak tanımlanan trombosit refrakterliği ise çoğunlukla immünolojik olmayan nedenlere bağlı olarak ortaya çıksa da trombosit yüzeyinde bulunan antijenlere karşı alloimmünizasyon, immünolojik kökenli trombosit refrakterliğinin başlıca nedenidir. Refrakterliğe yol açan alloimmünizasyonda sıklıkla anti-HLA antikolar sorumlu olmakla birlikte anti-HPA antikolar ve anti-ABO antikolar da rol oynayabilir (21-23).

Hücre sel bağışık yanıtta verici hücrelerinde bulunan intakt MHC molekülü, ya herhangi bir antijen sunum sürecine gerek olmadan alıcı T hücreleri tarafından doğrudan tanınabilir ya da vericinin MHC molekülleri alıcıdaki antijen sunucu hücreler tarafından yakalanır ve peptitleri ayrılıp alıcı MHC moleküllerine bağlanarak dolaylı yolla T lenfositlere sunulur. HLA alloimmünizasyonuna bağlı trombosit refrakterliğinde her iki yolun da sorumlu olabileceği gösterilmiştir (23,24).

Transfüze edilen bileşende bulunan hücrelerdeki MHC antijenlerine karşı alıcıdaki HLA alloimmünizasyonun yarattığı immünolojik reaksiyon sonucu ortaya çıkan bir diğer transfüzyon komplikasyonu olan febril, hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (FNHTR) ise daha çok trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur. HLA alloimmünizasyonu dışında anti-HPA ve anti-HNA antikoların veya pasif olarak aktarılan sitokinlerin de bu tablodan sorumlu olduğu gösterilmiştir (18,20,24,25).

Transfüze edilen kan bileşeninde bulunan, vericiye ait anti-HLA antikoların alıcı antijenleriyle reaksiyonu ise transfüzyona bağlı ölümlerin başlıca nedeni olan ağır bir klinik tabloya yol açar. Transfüzyon ile ilişkili akciğer hasarı (TRALI), sıklıkla trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma gibi plazma içeriği yüksek bileşenlerin transfüzyonundan sonra görülür (18,26,27).

Akciğer endotel hücrelerinde ve nötrofillerdeki Klas I MHC molekülüne bağlanan anti-HLA antikoların endotel damar geçirgenliğini bozarak non-kardiyojenik bir akciğer ödemi ve akut respiratuvar distress sendromuna (ARDS) yol açtıkları bu tabloda

anti-HNA antikoların da (özellikle anti-HNA-3a ve anti-HNA-2) rolleri gösterilmiştir. Antijen-antikor reaksiyonu ile aktive olan nötrofillerin çekirdek yoğunluğunun artıp sitoplazmadaki granüler proteinlerle karıştıktan sonra hücre dışına atılan ekstrasellüler DNA-protein karışımının patojen ve yabancı antijenleri yakalayan bir ağ işlevi (*NETs-Neutrophil Extracellular Traps*) üstlendiği gözlenmiştir (18,26,28-32). Öte yandan kan bileşenlerinde bekleme süresiyle de ilişkili olarak bulunabilen CD40L, biyoaktif lipid, lizofosfatidil kolin gibi çeşitli biyoaktif maddelerin de anti-HLA ve/veya anti-HNA antikolardan bağımsız olarak nötrofil aktivasyonuna neden olarak TRALI'ye yol açtığı bildirilmiştir (26,28,29). Anti-HNA antikolar, TRALI patogeneziindeki rolleri yanısıra neonatal immün nötropeni ve granülosit süspansiyonu transfüzyonlarında refrakterlikten de sorumlu tutulmaktadır (9,10,31,32).

Verici hücrelerinin alıcıda canlılığını sürdürmesi olarak tanımlanan mikrokimerizm daha çok gebelik ve solid organ transplantasyonu ile oluşmakla birlikte, allojenik kan transfüzyonlarıyla ilişkisi son yıllarda daha sık gündeme gelmektedir. Özellikle ağır travma nedeniyle masif transfüzyon uygulanan hastalarda görülmesi nedeniyle transfüzyon sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülen bu durumun hemoglobinopati gibi diğer nedenlerle transfüzyon alan hastalarda aynı oranda görülmemesi mikrokimerizmin travma ve transfüzyonun birlikte etkilediği bir immünsüpresyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (33,34).

Alıcı dokularında yerleşen verici lenfositlerinin yıkıcı etkisi sonucunda ortaya çıkan, ender fakat çoğunlukla fatal bir transfüzyon komplikasyonu olan transfüzyon ilişkili GVH (*Graft Versus Host*) hastalığı da aslında bir mikrokimerizm durumudur. Öte yandan yarattığı immünodestruktif süreç açısından özgündür. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda verici T lenfositlerinin klonal çoğalma göstererek alıcıya ait "yabancı" MHC Klas II antijenlerine karşı bir "sitokin fırtınası" uyardığı bilinmektedir (32,35-37). Ancak, transfüzyon ilişkili GVH hastalığının immünkompetan bireylerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (36). Tüm kan bileşenlerinin transfüzyonuyla görülebilen bu tablo kan bileşenlerinde gama ışınlama yapılarak önlenmektedir (38).

Transfüzyonun immünolojik etkileri yalnızca allo-immünizasyon ve buna bağlı süreçlerle sınırlı değildir. Eritrosit transfüzyonu yapılan renal transplant hastalarında organ reddinin daha düşük oranlarda gözlenmesi transfüzyonun immünsüpresif etkilerinin fark edilmesini sağlamıştır. Transfüzyonla ilişkili immünomodulasyon (TRIM) olarak adlandırılan bu duruma neden olan olaylar tüm yönleriyle anlaşılmamış olsa da iki temel düzenek bulunmaktadır. Allojenik transfüzyonlardan sonra CD4+ T lenfositlerin etkilenmediği, Th2 hücrelerden sitokin salınımı artarken Th1 hücrelerden sitokin salınımının azaldığının gösterilmesi hücresel bağışıklık düzeneklerinin rolünü öne çıkartmakta; öte yandan soğukta saklanan kan bileşenlerinde bulunan lökositlerin apoptoza gitmesi ve apoptoptik hücrelerin infüzyonuyla immünsüpresyonun ortaya çıkması kan bileşenlerinin özellikleri ve hazırlanma, saklanma koşullarından nonspesifik olarak etkilenen doğal bağışıklık düzeneklerinin de yer aldığını düşündürmektedir^(3,39-43). Öte yandan bazı araştırmacılar saklama koşullarına bağlı ortaya çıkan yan ürünlerin etkisinden çok doğrudan eritrositlerin transfüzyonuna bağlı iyi tanımlanmış, immünosüpresif etkilerin TRIM kapsamında değerlendirilmesini önermektedir⁽⁴³⁾.

Transfüzyon ile ilişkili immünolojik süreçler, kan bağışçılarının seçiminden kan bileşenlerinin hazırlanma ve saklanma koşullarına, alıcı ve vericilerin immüno-biyolojik özelliklerinden alıcıların klinik durumlarına uzanan pek çok etkene bağlı olarak değişmektedir. Bu süreçlerin araştırılması ve daha iyi anlaşılması ise hasta ve transfüzyon güvenliği açısından daha etkili sonuçlar alınabilmesini olası kılacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu makale ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kişiden finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: The authors declares that he has no conflict of interest.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

KAYNAKLAR

1. Neal MD, Raval JS, Triulzi DJ, Simmons RL. Innate immune activation after transfusion of stored red blood cells. *Trans Med Rev.* 2013;27:113-8. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.01.001>
2. Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao-Sa DS, et al. Characterization of heme as a activator of Toll-Like Receptor 4. *J Biol Chem.* 2007;282:20221-9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610737200>
3. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*, 8th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015. p.51-169.
4. Denomme GA. The structure and function of the molecules that carry human red blood cell and platelet antigens. *Trans Med Rev.* 2004;18:203-31. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2004.03.006>
5. Storry JR, Castilho L, Chen Q, et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings. *VOXS.* 2016;11:118-22. <https://doi.org/10.1111/voxs.12280>
6. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens-2013. *VOXS.* 2014;106:93-102. <https://doi.org/10.1111/voxs.12085>
7. Veldhuisen B, Porcelijn L, van der Shoot E, de Hass M. Molecular typing of human platelet and neutrophil antigens (HPA and HNA). *Transfus Apher Sci.* 2014;50:189-99. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.02.014>
8. Choo SY. The HLA system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48:11-23. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>
9. Bux J. Human neutrophil alloantigens. *VOXS.* 2008;94:277-85. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.01031.x>
10. Flesch BK, ISBT HNA nomenclature subcommittee. Human neutrophil antigens: a nomenclature update based on new alleles and new antigens. *VOXS.* 2015;10:243-9. <https://doi.org/10.1111/voxs.12121>
11. Zwazinga JJ, van Ham SM. Essential immunology for transfusion medicine. In: Murphy MF, Pamphilon DH, Hedde NM (eds). *Practical Transfusion Medicine*. 4th ed. Oxford, John Wiley&Sons Ltd.; 2013: 9-20.
12. Zimring JC, Welniak L, Semple CW, et al. Current problems and future directions of transfusion-induced alloimmunization: Summary of NHLBI working group. *Transfusion.* 2011;51:435-41. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.03024.x>
13. Meny G. Determining the clinical significance of alloantibodies. *VOXS.* 2015;10:39-43. <https://doi.org/10.1111/voxs.12124>
14. Evers D, van der, Bom JG, Tijmensen J, et al. Red cell alloimmunisation in patients with different types of infections. *Br J Haematol.* 175:956-66. <https://doi.org/10.1111/bjh.14307>
15. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: Induction and Consequences. *Blood.* 2019;133:1821-30. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-833962>
16. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6:e15-e21.
17. Brojer E, Husebekk A, Debska M, et al. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnostics and

- prevention. Arch Immuno Ther Exp. 2016;64:279-90.
<https://doi.org/10.1007/s00005-015-0371-9>
18. Brand A. Immunological complications of blood transfusions. Q Med Rev. 2016;45:e313-e24.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.06.024>
 19. Petz LD. By stander immune cytotoxicity. Trans Med Rev. 2006;20:110-40.
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2005.11.002>
 20. Dasararaju R, Marques MB. Adverse effects of transfusion. Cancer Control. 2015;22:16-25.
<https://doi.org/10.1177/107327481502200104>
 21. Lee C, Ayob Y. Approach to managing platelet refractory patients. VOXS. 2015;10:89-94.
<https://doi.org/10.1111/voxs.12139>
 22. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J. Platelet refractoriness-practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. Brit J Haematol. 2015;171:297-305.
<https://doi.org/10.1111/bjh.13597>
 23. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. Tissue Antigens. 2012;79:237-45.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2012.01852.x>
 24. Brown CJ, Navarrete CV. Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. VOXS. 2011;101:93-105.
<https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01474.x>
 25. Hirayama F. Approach of using established and new laboratory tests to more comprehensively investigate noninfectious and nonhemolytic transfusion reactions- along with the experience in Japan. VOXS. 2013;105:183-95.
<https://doi.org/10.1111/voxs.12057>
 26. Looney MR. Current concepts in TRALI pathogenesis. VOXS. 2016;11:206-10.
<https://doi.org/10.1111/voxs.12199>
 27. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009;113:3406-17.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-167643>
 28. Sachs UJ. Recent insights into the mechanism of TRALI. VOXS. 2013;8:142-8.
<https://doi.org/10.1111/voxs.12026>
 29. Peters AL, Vlaar APJ. Non-antibody mediated TRALI-current understanding. VOXS. 2016;12:260-7.
<https://doi.org/10.1111/voxs.12315>
 30. Storch EK, Hillyer, Shaz BH. Spotlight on pathogenesis of TRALI: HNA-3a (CTL2) antibodies. Blood. 2014;124:1868-72.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-538181>
 31. Schonbacher M, Heinzl MW, Dauber EM, et al. Granulocyte-reactive antibodies are associated with red blood cell alloimmunization. VOXS. 2014;107:200-3.
<https://doi.org/10.1111/voxs.12152>
 32. Berthold T, Schubert N, Muschter S, et al. HNA antibody-mediated neutrophil aggregation is dependent on serine protease activity. VOXS. 2015;109:366-74.
<https://doi.org/10.1111/voxs.12292>
 33. Reed W, Lee TH, Norris PJ, Utter GH, Busch MP. Transfusion-associated microchimerism: a new complication of blood transfusions in severely injured patients. Semin Hematol. 2007;44:24-31.
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2006.09.012>
 34. Bloch EM, Jackman RP, Lee TH, Busch MP. Transfusion-associated microchimerism: the hybrid within. Trans Med Rev. 2013;27:10-20.
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2012.08.002>
 35. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood. 2015;126:406-14.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620872>
 36. Jawa RS, Young DH, Stothert JC, Kulaylat MN, Landmark JD. Transfusion-associated graft versus host disease in the immunocompetent patient: an ongoing problem. J Intensive Care Med. 2015;30:123-30.
<https://doi.org/10.1177/0885066613492645>
 37. Gokhale SG, Gokhale SS. Transfusion-associated graft versus host disease (TAGVHD)-with reference to neonatal period. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28:700-4.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2014.928859>
 38. Fast LD. Preventing transfusion-associated graft-versus-host disease: state of the art. J Int Clin Transfusion Med. 2015;3:1-6.
<https://doi.org/10.2147/IJCTM.S76290>
 39. Vamvakas EC, Blajchman MA: Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. Blood Rev. 2007;21:327-48.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.07.003>
 40. Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: an update. Expert Rev Hematol. 2013;6:653-63.
<https://doi.org/10.1586/17474086.2013.850026>
 41. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. Transfusion. 2017;57:195-206.
<https://doi.org/10.1111/trf.13855>
 42. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. Br J Anaesth. 2013;110:690-701.
<https://doi.org/10.1093/bja/aet068>
 43. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. Curr Opin Hematol. 2017;24:551-7.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000376>