

TRANSFÜZYONA BAĞLI AKUT AKCİĞER HASARI

Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu-Beşışık,¹ Gonca Karahan,² Prof. Dr. Gülyüz Öztürk,³ Dr. Fatih Tufan,⁴ Doç. Dr. Fatma Oğuz,² Prof. Dr. Deniz Sargın¹

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Çapa, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Çapa, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Çapa, İstanbul

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Geriatri BD, Çapa, İstanbul

ÖZET

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı transfüzyona bağlı morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenlerinden biridir. Transfüzyon sonrası kardiyojenik olmayan akciğer ödemi tablosu ile karakterizedir. Bu konudaki olgu ve çalışma sayısının az olması nedeniyle mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Her türlü kan ve

kan ürünü transfüzyonu sonrasında görülebilir. Burada fazla blastlı refrakter anemi nedeniyle kemoterapi verildikten sonra trombositopeni, trombosit transfüzyon direnci, akut böbrek yetersizliği ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı gelişen bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon, akut akciğer hasarı, akciğer ödemi *Nobel Med 2011; 7(2): 110-113*

TRANSFUSION RELATED ACUTE LUNG INJURY

ABSTRACT

Transfusion related acute lung injury is one of the most important causes of morbidity and mortality associated with transfusions. It is characterized with non cardiac pulmonary edema. The exact mechanism is not known because there are limited cases and studies in this subject.

It can be seen after any type of blood and blood product transfusions. Herein, we present a case that developed thrombocytopenia, platelet transfusion resistance, acute renal failure and transfusion related acute lung injury after administration of chemotherapy for refractory anemia with excess blasts.

Key Words: Transfusion, acute lung injury, pulmonary edema *Nobel Med 2011; 7(2): 110-113*

GİRİŞ

Kan ve kan ürünlerine bağlı morbidite ve mortalitenin nedenleri arasında transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (Transfusion-related acute lung injury; TRALI) da yer almaktadır.¹ Tanı (1) transfüzyon sırasında veya sonrasında ilk altı saat içinde (2) akut akciğer hasarı (acute lung injury; ALI) gelişmesi, (3) transfüzyon öncesinde ALI tablosunun bulunmaması ve (4) bu tabloya yol açabilen diğer risk faktörlerinin olmaması ile konur.² Akut akciğer hasarı (ALI; acute lung injury), a) akut başlangıç, b) oda havasında oksijen saturasyonunun <%90 veya parsiyel arteriyel oksijen basıncı ile inspire edilen oksijen konsantrasyonu oranının ≤ 300 , c) akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon bulunması, d) sol atrium basıç artışı bulgularının bulunmaması olarak tanımlanır.^{2,3} Venöz dolgunluk ve üçüncü kalp sesi gibi sıvı yüklenme bulgularının olmaması ayırıcı tanı açısından önemlidir. ALI, erişkinde sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) olgularının aksine genellikle 72-96 saat içinde düzelir.^{1,3}

Yazımızda miyelodisplast sendrom (FAB sınıflamasına göre tip: fazla blastlı refrakter anemi) nedeni ile kemoterapi verilmesini takiben akut böbrek yetersizliği gelişen hemodiyaliz yapılması sırasında yoğun trombosit transfüzyonu sürdürülen ve solunum sıkıntısı nedeni ile yüklenme ön tanısı değerlendirilmiş TRALI'li bir olgu sunuldu. Tanı ve tedavideki zorluklar konu ile ilgili literatür derlenerek tartışıldı.

OLGU SUNUMU

Elli beş yaşındaki kadın hasta halsizlik şikayetiyle başvurdu. Yirmi beş paket/yıl sigara anamnezi vardı ve 5 yıldır sigara kullanmamaktaydı. Alkol kullanımı öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde solukluğu, az sayıda ve küçük çapta iyileşmekte olan ekimozları vardı. Bisitopenisi olduğu belirlenen hastanın periferik yaymasında hafif ovalomakrositoz lehine anizositoz ve trombositlerin az olması dışında özellik saptanmadı. B12 vitamini ve folik asit düzeyi normal sınırlar içerisinde olan hastanın kemik iliği aspirasyonu yayması hücreden zengindi, megakaryosit boldu, kırmızı seride megaloblastoid değişim, bazofilik noktalanma, miyeloid seride hipogranülasyon saptandı. Blast oranı %10'dan az bulundu. Kemik iliğinin konvansiyonel sitogenetik incelemesinde trisomi 8 (46 XX, +8) tespit edildi. Kemik iliğinin histolojik değerlendirilmesinde hafif - orta derecede retikülün lif artışı, granülositik seride genç hücre artışı ve dishematopoez bulguları gösteren hafif hipersellüler kemik iliği görüldü. Hemorajik diyatez testleri normal sınırlar içinde idi. Tanı sırasındaki diğer laboratuvar bulguları Tablo 1'de sıralanmıştır. Ekokardiyografisinde hafif sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül relaksasyon bozukluğu

Hemoglobin (g/dl)	11,3
Hematokrit (%)	34
Lökosit (/mm ³)	4.800
Nötrofil (/mm ³)	2.300
Lenfosit (/mm ³)	2.400
Trombosit (/mm ³)	62.000
ESH (mm/saat)	5
CRP (mg/L)	0,8
Demir (μ g/dl)	87
TDBK (μ g/dl)	277
Ferritin (ng/ml)	142
B12 (pg/ml)	490
Folat (ng/ml)	15
BUN (mg/dl)	21
Kreatinin (mg/dl)	0,6
AST (U/L)	23
ALT (U/L)	18

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; TDBK: Total demir bağlama kapasitesi; BUN: kan üre azotu; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz

tespit edildi, ejeksiyon fraksiyonu %66 ölçüldü. Akciğer grafisinde patolojik bulgu gözlenmedi. Bu bulgularla hastaya fazla blastlı refrakter anemi (Refractory anemia with excess blasts; RAEB) tanısı ile kemoterapi (KT) başlandı. Sitozin arabinozid (180 mg/gün, 7 gün) ve idarubisin (20 mg/gün, 3 gün) verilmesini takiben hafif nötropeni sırasında ateş gelişmesi nedeniyle önce parenteral siprofloksasin başlandı ve yanıt alınamaması nedeniyle de imipenem ile değiştirildi. KT'nin 15. gününde görmede azalma şikayetleri ile belirlenen retina kanaması ve makroskopik hematüri gelişti. Ağır sitopenik dönemde olan hastaya trombosit transfüzyonu yapılması kararlaştırıldı. Ancak trombosit transfüzyonuna beklenen yanıtın elde edilmediği gözlemlendi. Trombosit transfüzyon direnci düşünüldü. Ön planda yoğun trombosit transfüzyonu yapılması kararlaştırıldı. Günde 3 aferez ünitesi trombosit transfüzyonu ile trombosit sayısı 1.000–3.000/ mm³ arasında kalan hastada bu arada anti-HLA antikoru pozitif saptandı. Kapiller geçirgenliği azaltması amacıyla metilprednizolon ve hematürisinin de devam etmesi dikkate alınarak trombosit transfüzyonuna direncinin kırılması amacıyla intravenöz gammaglobulin (iv Ig) verilmesi (0,5g/kg/gün) kararlaştırıldı. İntravenöz Ig verilmesini takiben trombosit sayısında ilk kez 5.000/ mm³ rakkamına ulaşıldı. Ancak hastanın makroskopik hematürisinin dördüncü gününde akut olarak gelişen mutlak anüri beraberinde azot retansiyonu, hidrasyonu takiben yapılan ardısıra iki zorlu diürezeye yanıtız kaldı. Üriner ultrasonografide bilateral →



Resim 1. TRALI tablosu geliştiğinde çekilen PA akciğer grafisi. Bilateral orta ve alt zonlarda belirgin yama tarzı infiltrasyonlar görülmekte.



Resim 2. TRALI tablosu ardından 48 saatlik destek tedavisi sonrası çekilen kontrol PA akciğer grafisi. Bilateral orta ve alt zonlardaki infiltrasyonların kaybolduğu ve kardiyotorasik indeksin normal olduğu görülmekte.

toplayıcı sistemlerde hafif ektazi dışında yönlendirici bilgi elde edilmedi. Hematüri ve akut böbrek yetersizliği etyolojisi netleştirilemedi. Kemoterapinin 21. gününde (anürinin 3. gününde) ciddi nefes darlığı gelişmesi beraberinde her iki hemitoraksta bazalden üst zonlara kadar ince kesintili ek sesler duyulması üzerine sıvı yüklenmesi ön tanısı ile acil hemodiyaliz kararı verildi. Bu sırada ilk kez trombosit düzeyi $8000/\text{mm}^3$ e ulaştı ve femoral bölgeden hemodiyaliz kateteri yerleştirildi. Hemodiyaliz ile 4 litre sıvı çekilmesini takiben düzelen nefes darlığı, sıvı verilmesi ve transfüzyon sayısının sınırlanmış olmasına rağmen sekiz saat içinde yeniden gelişti. Kalp yetersizliği ve infeksiyon bulgusu olmayan hasta yeniden hemodiyalize alındı. Ancak dispne ve taşipnesi hala süren hastanın arter kan gazı incelemesinde hipok-

semik hipokapni saptandı. Nazal oksijen (4 L/dakika) uygulamasına iyi yanıt alındı (Tablo 2). Akciğer grafisinde bilateral yama tarzında alt ve orta zonlarda belirgin infiltrasyon saptandı (Resim 1). TRALI tanısı düşünüldü ve herhangi bir ek müdahalede bulunulmadı. Kırk sekiz saat içinde nefes darlığında gerileme oldu, kontrol akciğer grafisinde önceki grafide görülen infiltrasyonların kaybolduğu görüldü (Resim 2). Hematopoetik toparlanma ile ilişkili giderek trombositopenisi transfüzyon yapılmadan düzelen hastanın kemoterapisinin 34. gününde kemik iliği morfolojik ve sitogenetik olarak remisyonunda bulundu. Konsolidasyon KT'si planlanan hastada yinelenen anti-HLA incelemesi pozitif bulundu. Hasta TRALI gelişmesinden sorumlu olabilecek kan ürünü verisinin tespitine yönelik Kan Bankası haberdar edildi. Sekiz vericinin yedisi erkekti. Dördüne ulaşılabildi. Kadın olan vericinin gebelik hikayesi yoktu. Dört vericide de sınıf I ve sınıf II anti-HLA antikorları saptanmadı.

TARTIŞMA

TRALI, klinikte plazmadan zengin kan ürünleri, özellikle de taze donmuş plazmanın transfüzyonu sırasında ya da transfüzyondan sonra ilk 6 saat içerisinde aniden ortaya çıkan kalp kökenli olmayan akciğer ödemi, beraberinde sıklıkla ağır hipoksemi ve hipotansiyon ile tanınır. TRALI muhtemelen klinisyenlerin bu komplikasyondan habersiz olması ya da tanı konulamaması nedeni ile nadir tanı alan bir komplikasyondur. TRALI bütün kan ürünleri ile gelişebilmekle birlikte özellikle 50 ml'den fazla plazma içeren kan ürünleri ile daha sık tespit edilmiştir.⁴

Ateş ya da titreme hafif derecede olabilir ya da saptanmayabilir. Akciğer grafisinde tipik infiltrasyon, trakeada bol köpüklü sarı ya da pembe sıvı gözlenir. TRALI tanısı akciğer ödeminin diğer nedenleri dışlanarak konulur. Laboratuvar bulgusu olarak beklenmedik hemokonsantrasyon ve aniden serum albumin düzeyinde azalmaya rastlanabilir. Akut alveolar kapiller kaçak ile akciğerde biriken sıvıdaki albumin konsantrasyonu yüksektir.

Patofizyolojide iki mekanizma öne sürülmektedir: Bağışıklık sistemi ile ilişkili mekanizma: verici plazmasında bulunan anti-HLA ve/veya anti-nötrofil antikorlarının sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Gerçi TRALI gelişen hasta grubunun sadece %89'da bu antikorlar tespit edilmiştir. Transfüze edilen ürün ile alıcıya geçen söz konusu antikorlar alıcıdaki granülositleri aktive eder. Aktif granülositler akciğer kapillerlerinde granülosit agglutinasyonuna yol açıyorlar. Bu lökoagglutinatlar akciğer kapillerlerinden geçemeyecek kadar büyük olduklarından orada tutulurlar. Bunu lökositlerin aktivasyonu sonucu oluşan kapiller hasar →

ve geçirgenlik artışı izler. Antikorlar HLA sınıf I (A, B, C) ya da HLA sınıf II (DR) ye karşıdır. İlk grup antijenler tüm lökositlerde ve birçok diğer dokularda ikinci grup antijenler ise başlıca B lenfositler, monositler ve aktif hale gelmiş endotel hücrelerinde bulunur.

Bağışıklık sistemi ile ilişkisiz mekanizma: Granülosit ve/veya kapiller reaktivitesi ya hastalık ya da granülosit aktive edici lipidleri ve sitokinleri içeren bekletilmiş kan ürünü transfüzyonu nedeni ile değişir. Daha önceden akciğer hasarı bulunması TRALI riskini artırabilir. Tanıda anti-HLA ya da anti-nötrofil antikorlarının hastada gösterilmesi yardımcıdır. Aslında sorumlu tutulan kan örneğinden alınan plazmada antikorların gösterilmesi daha yönlendiricidir. Olgumuzda da ulaşılabilen vericilerden anti-HLA çalışıldı ancak hepsinde negatif bulundu. Söz konusu anti-HLA antikorlarının ulaşamadığımız vericilerde bulunuyor olabileceği düşünüldü.

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı ayırıcı tanısında en başta kalp yetersizliği yer alır. TRALI tanısı için sol atrium basıncının artmamış olması gerekmektedir. Sol kalp yetersizliği genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk olan hastalarda görülse de sol ventrikül relaksasyon bozukluğu ve normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile karakterize olan diyastolik kalp yetersizliğinde de kardiyojenik akciğer ödemi gelişebilir. Olgumuzda da mutlak anüri ile birlikte yüklenme bulguları olması nedeniyle sol kalp yetersizliği geliştiği düşünüldü. Uygun yaklaşım sıvı kısıtlaması ve diüretik verilmesi hem transfüzyon ihtiyacının sürmesi hem de akut böbrek yetersizliği varlığı nedeni ile hemodiyaliz ile sıvı çekilmesi yapıldı. Kalp yetersizliği bulgularının kaybolmasına rağmen belirgin solunum sıkıntısı sebat etti, ancak TRALI olgularında beklendi-

	pO ₂ (mmHg)	pCO ₂ (mmHg)	SO ₂ (%)	pO ₂ /FI _{O₂}
Oda havasında	46,4	31,4	82,2	221
Oksijen altında	60	35,5	91,5	

pO₂: parsiyel arteriyel oksijen basıncı; pCO₂: parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı; SO₂: oksijen saturasyonu; FI_{O₂}: inspire edilen oksijen oranı

ği gibi bir süre sonra spontan olarak geriledi. Akut akciğer hasarı tablosu sırasında lökosit değeri normaldi, nötrofil veya nötropeni yoktu ve ateşi yükselmemişti. Tüm bu bulgularla olgumuz da bir TRALI olgusu olarak değerlendirildi.

TRALI tanısı düşünülür düşünülmez eğer transfüzyon devam ediyorsa hemen sonlandırılmalıdır. Oksijenasyon desteği ve gerekirse mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Hipovoleminin düzeltilmesi önemlidir. Bu nedenle diüretiklerden kaçınmak gerekir. Steroidlerin avantaj veya dezavantajı netleştirilmemiştir. TRALI ölümcül seyredebilen bir komplikasyondur ve nadiren hafif seyredebilir.

SONUÇ

Özellikle plazma içeriği yüksek olan kan ürünlerinin transfüzyonu sonrasında akut olarak nefes darlığı gelişen olgularda, gürültülü olmakla birlikte destek tedavisiyle spontan olarak gerileyen bu komplikasyon akılda tutulmalıdır. TRALI tanısı transfüze edilen kan ürünü verici plazmasında sınıf I veya II HLA veya nötrofil-spesifik antikorların ve alıcı nötrofillerinde ilgili antijenin gösterilmesi klinik olarak tanıyı güçlü olarak destekleyen bir bulgudur.⁵ Tüm kan ürünlerinin TRALI'ye neden olabileceği bildirilmiştir.



İLETİŞİM İÇİN: Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşişik	Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İSTANBUL	sevgikalayoglu@yahoo.com
GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 03 / 01 / 2009	KABUL TARİHİ: 23 / 11 / 2009	

KAYNAKLAR

1. Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: an update. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006; : 497-501.
2. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury:statement of a consensus panel. Transfusion 2004; 44: 1774-1789.
3. Silliman CC, Fung YL, Bradley Ball J, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury: Current concepts and misconceptions. Blood Rev 2009; 23: 245-255.
4. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, et al. Proceedings of a consensus conference: Towards and understanding of TRALI. Transfus Med Rev 2005; 19: 2-31.
5. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor recipient pairs. Transfusion 2003; 43: 177-184.