



DERLEME/REVIEW

## Transfüzyon ilişkili GVHH

Transfusion Associated Graft Versus Host Disease

Şendağ Yashkaya<sup>1</sup>, Sedat Biter<sup>1</sup>, Merve Koba<sup>2</sup>, Merve Erdoğan<sup>2</sup>, Naciye Nur Tozluclu<sup>2</sup>,  
Bektaş Işık<sup>2</sup>, Semra Paydaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### ABSTRACT

Transfusion-associated graft versus host disease (TI-GVHD) is a rare fatal complication after blood product transfusions. TI-GVHD was first defined by Nispet and Heskop in the 1960s as a mortal disease that develops when immune-protecting lymphocytes are administered to an immunocompromised individual. Although TI-GVHD is most commonly associated with erythrocyte transfusion, it has also been shown to develop with other blood products. Its basic mechanism is the inadequate response of the immune system. The most common symptoms of the disease are skin rash, fever, hepatitis, pancytopenia, diarrhea, bone marrow hypoplasia/aplasia. It is difficult to diagnose because of its rarity and lack of specific symptoms and laboratory findings. Definitive diagnosis is made by histological evaluation. It is a difficult disease to treat as well as to diagnose. Therefore, prevention of the disease comes to the fore. Protective measures should be taken in patients who are planned to be transfused. Blood product irradiation should be provided in risky patients. Definitive treatment is hematopoietic stem cell transplantation.

**Keywords:** Transfusion, transplantation, HLA.

### ÖZET

Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı (Tİ-GVHH), kan ürünlerinin transfüzyonları sonrasında nadir gelişen fatal bir komplikasyondur. Tİ-GVHH ilk olarak 1960'lı yıllarda Nispet ve Heskop tarafından, immun özelliğini koruyan lenfositlerin immun yetmezliği olan bireye verilmesi ile gelişen mortal bir hastalık olarak tanımlandı. Tİ-GVHH en sık eritrosit transfüzyonu ile ilintili bulunsa da, diğer kan ürünleri ile de geliştiği gösterilmiştir. Temel mekanizması, immun sistemin yetersiz cevabıdır. Hastalığın en sık semptomları, cilt döküntüsü, ateş, hepatit, pansitopeni, diyare, kemik iliği hipoplazisi/aplazisidir. Nadir görülmesi, spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının olmaması nedeni tanısı zor kuyulmaktadır. Kesin tanı histolojik değerlendirme ile konulur. Tanısı gibi tedavisi de zor bir hastalıktır. Bu yüzden hastalıktan korunma daha ön plana çıkmaktadır. Transfüzyon yapılması planlanan hastalarda koruyucu önlemler alınmalıdır. Riskli hastalarda kan ürünü ışınlanması sağlanmalıdır. Kesin tedavisi hematopoetik kök hücre naklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Transfüzyon, nakil, HLA.

### Giriş

Yıllar boyunca kan transfüzyonları hastanın hemoglobin ve hematokriti göz önünde bulundurularak yapıldı. Ancak transfüzyonun, kendisi hayat kurtaran bir tedavi olabileceği gibi, hayatı riske atabilecek komplikasyonlara da neden olduğu görüldü. Transfüzyon ilişkili komplikasyonların görülme sıklığının artması, bizlere sadece laboratuvar değerleri ile transfüzyon yapılmaması gerektiğini gösterdi. Kan ürünlerinin organ nakli olarak kabul edilmesi ile gereksiz transfüzyon endikasyonlarının önüne geçildi. Tam kan transfüzyyonlarının kullanımının azaltılması hem finansal toksisiteler hem de transfüzyon ilişkili toksisiteleri önemli ölçüde azaltmış oldu. Bununla beraber masif kanamalar, cerrahi işlemler, kronik anemi gibi durumlarda kan transfüzyonu hayat kurtarıcı önemini korumaktadır. Uygulanan kan transfüzyonlarıyla, transfüzyon ilişkili komplikasyonlar karşımıza çıkmaya devam etmektedir.

Transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı (Tİ-GVHH), kan transfüzyonları sonrasında nadir gelişen fatal bir komplikasyondur. Tİ-GVHH en sık eritrosit transfüzyonu ile ilintili bulunsa da, trombosit, granülosit ve donmamış plazma transfüzyonları ile gelişebilmektedir <sup>1</sup>. Çok sık kan transfüzyonu uygulanmasına rağmen nadiren Tİ-GVHH tanısı konulabilmektedir. Düşünülmemesi halinde tanısı çok güç olduğu gibi mortalitesi de yüksektir. Patogenezinde, kan transfüzyonlarında kan bileşenleri ile gelen vericinin T lenfositlerinin,



alıcının başta deri, kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi dokularında meydana getirdiği hasar ileri sürülmektedir, ancak bu teori tek başına yeterli değildir. Alıcının bağışıklığı baskılanmış ve/veya alıcı-verici kısmi HLA benzerliği olması ile risk artmaktadır. Tİ-GVHH sıklıkla kan ürünlerinin transfüzyonundan 1-2 hafta sonra gelişen eritem, diyare, hepatit ve aplazi ile kendini belli etmektedir. Bunu destekler laboratuvar bulgularında ise, artmış kolestaz ve karaciğer enzimleri ile sitopeniler eşlik etmektedir.

## Tarihçe

GVHH ilk olarak 1916 yılında Murphy tarafından hayvan deneylerinde gözlemlendi. Daha sonralarında ise Simonsen ve Billingham tarafından T hücrelerinin aracılık ettiği bir immün reaksiyon olarak tanımlandı<sup>2</sup>. Tİ-GVHH ise ilk olarak 1960'lı yıllarda ise Nispet ve Heskop tarafından, immün özelliğini koruyan lenfositlerin immün yetmezliği olan bireye verilmesi ile gelişen mortal bir hastalık olarak tanımlandı<sup>3,4</sup>. Yine benzer yıllarda bebeklerde ve intrauterin dönemde transfüzyon ilişkili muhtemel olarak tanımlanan vaka serileri mevcuttur<sup>5,6</sup>. Japonya'da 1955 yılında bir cerrah postoperatif transfüzyon yapılan hastalarında gelişen, hastalığın bir komponenti olan eritrodermiye atıfta bulunarak hastalığı 'postoperatif eritrodermi' olarak tanımlamıştır<sup>7</sup>. Yine aynı vaka derlemesinde hastaların yarısına yakınının transfüzyondan 6-13 gün içinde öldüğünü ve hastalığın ciddi mortal seyrettiğinden bahsetmiştir<sup>7</sup>.

## Patogenez

Temel mekanizması, immün sistemin birincil işlevi olan kendinden ve kendinden olmayanı ayırt etme fonksiyonuna bağlı olarak gelişir. Kabaca transfüze edilen kandaki immün fonksiyon görevini koruyan T hücrelerinin, alıcının dokularını 'kendinden olmayan- yabancı' değerlendirerek dokulara hasar vermesidir<sup>8,9</sup>. Canlılığını koruyan T hücreleri, granülosit, eritrosit, trombosit gibi tüm kan ürünlerinde bulunur. Bu ürünlerin transfüzyonu ile Tİ-GVHH vakaları bildirilmiştir<sup>10</sup>. 348 vakayı içeren bir çalışmada, hastaların %38'inde eritrosit süspansiyonu, %26'sında tam kan replasmanı, %6'sında trombosit replasmanı ilişkili Tİ-GVHH saptanmıştır<sup>10</sup>. Normalde transfüze edilen kan ile gelen canlı T hücreleri, alıcının bağışıklık sistemi ile ortadan kaldırılır. Tİ-GVHH'de ise ya T hücreleri yabancı olarak tanınmaz ya da alıcı etkili bir immün yanıt oluşturamaz. Etkili bir yanıt oluşturamamasının sebebi; alıcının kalıtsal veya edinsel eşlik eden immün yetmezliğine bağlı tam bir hücrel bağışıklık oluşturamamasıdır. Diğer önemli bir sebep ise; alıcı ile vericinin T lenfositlerinde kısmi HLA benzerliğinin olması ve buna bağlı alıcının, verici T lenfositlerini yabancı olarak tanımamasıdır. Verici T hücrelerinin etkili şekilde durdurulamamasıyla, immün hasar başlar. Bu hasarlanma, özellikle alıcının HLA-2 eksprese eden tüm dokularında görülmektedir. Özellikle ciltte, hematopoetik sistemde ve intestinal epitelde belirgin hasar oluşur.

Hem primer hem de sekonder immün yetmezlik durumları ile Tİ-GVHH geliştiği bilinmektedir. Bunlar; 'ciddi kombine immün yetmezlik sendromu' ve 'wiskott-aldrich sendromu' gibi primer immün yetmezlik sendromlarında, Hodgkin ve non-hodgkin lenfomalarda, akut myeloid/lenfoblastik lösemilerde olduğu gibi birçok hematolojik malignite olgularında, farklı bir çok hastalık için kullanılan immüsupresif ajanlar ile sekonder immün yetmezliğe bağlı Tİ-GVHH geliştiği bildirilmiştir<sup>11,12,13,14</sup>. Yine yüksek doz kemoterapötik ajanlar ile hem hematolojik hem de solid organ malignitelerinde uygulanan olog-allojenik nakil ile ciddi boyutta immüsuprese olmaları sebebi ile kan ürün transfüzyonlarında dahi Tİ-GVHH gelişebileceği akıld tutulmalıdır<sup>15</sup>.

Tİ-GVHH için yukarda bahsi geçen diğer bir risk faktörü ise parsiyel HLA benzerliğidir. Parsiyel HLA benzerliği, alıcının ve vericinin HLA genlerinin kısmi benzerliğidir. Bu HLA benzerliği ile vericinin T hücrelerini, alıcının immün sistemi 'kendinden' kabul ederek yanıt oluşturmazken, aksine vericinin T hücreleri alıcının dokularına karşı 'kendinden olmayan' cevabı ile hasara neden olur. Tİ-GVHH vaka serisinde etiyolojik açıdan irdelendiğinde % 71'inde ise kısmi HLA benzerliği saptanmıştır<sup>10</sup>. Bu çalışmadan da anlaşılacağı üzere kısmi HLA benzerliği, immün yetmezliğe göre daha yüksek risklidir. Parsiyel HLA benzerliği özellikle Japonya gibi homojen genetik yapıya sahip etnik gruplarda ve ülkemizde olduğu gibi akraba evliliklerinin yüksek olduğu toplumlarda görülmektedir. Yine Japonya'da yapılmış bir çalışmada Tİ-GVHH saptanan hastaların

%9,2'sinde HLA A24-B57 lokusu yüksek oranda saptanmıştır<sup>17</sup>. Diğer bir neden ise, vericinin toplumda sıklıkla akrabalardan seçiliyor olmasıdır. Akriba donörü olan hastalarda Tİ-GVHH gelişme riski 8 ile 30 kat arttığı gösterilmiştir<sup>18</sup>.

## Klinik

Tİ-GVHH genellikle kan ürünü transfüzyonundan ortalama 2 hafta içinde (4-30 gün) gelişebilmektedir. 1050 günü bulan vakalarda mevcut olup, immunolojik etkiler çok daha erken başlayabilir. Klinik olarak akut başlar ancak nadiren kronik vakalarda bildirilmiştir. Bildirilmiş en geniş vaka serisinde, ilk bulgu %80 ile cilt döküntüsü olup ortalama 11.günde ortaya çıkmıştır. Cilt döküntüsü genellikle eritrodermi veya makulopapüler döküntü şeklinde başlar, jeneralize eritrodermiye, çok nadiren de toksik epidermal nekroliz olarak karşımıza çıkabilmektedir. Sık diğer bulgular ise %68 ateş, %66 hepatit, %65 pansitopeni, %48 diyare, %40 kemik iliği hipoplazisi/aplazisidir<sup>10</sup>. Daha nadiren ise; bulantı, kusma gibi gastrointestinal bulgular, karaciğer enzimlerinde artış ve diyaredir. Tİ-GVHH ilişkili mortalite ve morbiditenin en sık nedeni kemik iliği tutulumuna bağlı kemik iliği yetmezliğidir. Bu hastalarda sitopenilere bağlı gelişebilecek enfeksiyonlar, kanamalar en ölümcül olabilmektedir

Tİ-GVHH'nin kliniği semptomların derinliğine göre hafif veya ağır olarak sınıflandırılır. Daha hafif semptomlar, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde gelişen 'hafif Tİ-GVHH', daha az verici T lenfositlerine maruziyet sonucu oluşmaktadır. Bu ise standart koşullarda uygulanmamış kan ürünlerinin ışınlanması veya yetersiz lökosit filtrelerine bağlı gelişir.

## Tanı

Tİ-GVHH' nin spesifik klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması hastalığın tanısında gecikmeye neden olmaktadır. Yine hastalığın başlangıcının daha hafif ve non- spesifik özellik gösteriyor olması ekartasyonunu da zorlaştırmaktadır. Tİ-GVHH sadece transfüzyon esnasında değil, transfüzyon sonrası 1030'lu günlerde bile gelişebildiği gösterilmiştir. Tanısı bu kadar zor olan bir hastalığın tedavisinin gecikmesi ile de mortalitesi artmaktadır. Bu yüzden tanıyı koyabilmenin ilk aşaması 'akla getirmek' olmalıdır. Bu nedenle, transfüzyonu takiben ateş, döküntü, bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlar veya sitopeni gelişen hastalarda mutlaka Tİ-GVHH düşünülmelidir. Bu semptom ve laboratuvar bulguları olan hastalarda anamnez derinleştirilmelidir. Hastanın daha öncesinde bahsedildiği gibi immünyetmezlik, ilaçları ve hastalıkları irdelenmelidir. Bunun yanı sıra transfüze edilen kanda ışınlama, lökosit filtrelenmesi gibi işlemlerin yapılıp yapılmadığı veya standart koşullara uygunluğu ve donörün yakınlık derecesi değerlendirilmelidir.

Tanısında spesifik testler olmamakla beraber, şüphelenilen hastalarda tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, periferik yayma, viral serolojiler ilk aşamada değerlendirilmelidir. Hastanın bulgularına göre laboratuvar tetkikler genişletilmelidir. Örneğin diyaresi olan hastada Clostridium Difficile bakteri toksini dahil diğer enfeksiyöz nedenler ekarte edilmeli iken, pansitopenisi olan hastalarda kemik iliği biyopsisi, hemafagositik sendrom bulguları olan hastalarda serum ferritin, lipit paneli ve koagülasyon testleri öncelikle değerlendirilmelidir. Bunlara rağmen tanısı konulamayan hastalarda, hastalığın tutulum alanına göre cilt veya karaciğerden doku biyopsisi yapılabilir. Cilt biyopsisinde lenfositlerin eşlik ettiği tek diskeratotik hücrelerle karakterize patognomonik bulgular gösterebilir<sup>20</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) Ulusal Sağlık ve Güvenlik Ağı (NHSN) Biyovijilans Bileşeninin Tİ-GVHH için tanı kriterleri, klinik bulgulara eşlik eden transfüzyondan iki gün ile altı hafta sonra ortaya çıkan histolojik bulguların bir kombinasyonudur<sup>23</sup>. Histolojik tanıya ulaşamaması durumunda kesin tanı için lökosit kimerizmi kullanılır<sup>23</sup>.

## Korunma

Tİ-GVHH tanınması güç olduğu gibi tedavisi de güç bir hastalıktır. Bu kadar zor tanı/tedavi sağlanan hastalık için korunma yöntemi ise son derece basittir. Bu yüzden hastalıkta mutlaka birincil korunma sağlanmalıdır. En iyi önleme ise, öncelikle transfüzyon endikasyonunu doğru koymaktır.

Bu anlatılanlar ile akılda yeni sorular oluşmaktadır. Hangi hastada, hangi kan ürünleri, hangi işlemler ile riski azaltılabilir? Bu soruların cevaplarını bulmaya çalışalım.

Transfüzyon yapılması planlanan risk altındaki gruplarda transfüze edilecek kandaki lenfositleri inaktive edecek şekilde geliştirilen yöntemlerdir. Bu uygulanan işlemler, Tİ- GVHH riskini azaltacak ancak, tamamen ortadan kaldırmayacaktır. Hastaların Tİ-GVHH korunması amacı ile çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan ışınlamadır. Diğer yöntemler ise; patojen inaktivasyonu, lökosit-redüksiyonudur.

Işınlama işlemi beta ve gama cihazları ile yapıyor olsa da standart gama ışını kullanılmaktadır. Gama ışın kaynağı olarak en sık sezyum-137 veya Kobalt-60 kullanılır. Işınlamada kullanılacak doz, canlı lenfositleri inaktive edecek, ancak kan ürününün canlılığını en az bozacak düzeyde uygulanmalıdır. Bu yüzden standart doz 25Gy olarak belirlenmiştir<sup>24</sup>. Işınlama 2 şekilde yapılmaktadır. Hastaları risk kategorizasyonuna ayırarak yüksek riskli gruplarda hasta bazlı ışınlama şeklinde (selektif) veya Japonya-Türkiye gibi yüksek GVHH riski barındıran toplumlarda her transfüzyon öncesi tüm kan ürünlerinde (genel) ışınlama yapılması şeklindedir<sup>26</sup>. Bazı durumlarda ise, her ikisinin beraber uygulandığı hibrit kullanımlar da olabilmektedir. Tüm kan ürünlerinin ışınlanması beraberinde yüksek maliyete neden olduğu gibi, acil replasman gerektiren durumlarda da zaman kaybına neden olmaktadır.

Kan ürünlerinden canlı T hücre potansiyeli taşıyan her ürün Tİ-GVHH riski taşımaktadır. En sık bildirilen vaka serileri eritrosit transfüzyonu ile olsa da diğer kan ürünlerinden granülosit, lökosit, trombosit ve donmamış plazma ile de Tİ-GVHH bildirilmiştir. 496 Tİ-GVHH hastasını içeren bir çalışmada; hastaların %71.3 eritrosit transfüzyon sonrası, %38.2 tam kan ile, %26.4 trombosit transfüzyonu ile gelişmişti<sup>10</sup>. Doğru hastaya doğru endikasyon ile transfüzyon kararı vermek önlemenin birinci kuralıdır. Doğru hasta, doğru risk kategorisinde değerlendirilen hastadır. Bu konuda en son güncelleme 2020 İngiltere Hematoloji Derneği'nin yaptığı risk sınıflamasıdır (tablo-1). Riskli gruplarda ışınlama süreli veya süresiz şekilde önerilebilmektedir. Örneğin, Hodgkin lenfoma ve primer immün yetmezlik sendromu olan hastalarda ömür boyu ışınlanmış transfüzyon önerilir iken, olog KİT yapılmış hastalarda nakilden 3 ay sonrasına dek ışınlama önerilmektedir. Yine sık kullanmaya başlayacağımız geleceğin tedavilerinden olan CAR-T hücre tedavilerinde tedavi öncesi, tedavi esnasında ve tedaviden 3 ay sonrasına dek ışınlanmış transfüzyon önerilmektedir. Rituksimab ilişkili bir Tİ-GVHH bildirilmemiş olması sebebi ile bu monoklonal antikor alanlarda rutin ışınlama önerilmemektedir<sup>26</sup>.

**Tablo 1. Tİ-GVHH Risk Faktörleri**

Yüksek Risk Grubu	Düşük Risk Grubu
Konjenital İmmün Yetmezlik	Akut Lösemi
Edinsel İmmün Yetmezlik	Non-Hodgkin Lenfoma
Allojenik ve Olog Kök Hücre Nakli	Solid tümör
İntra-uterin transfüzyon öyküsü	Exchange Transfüzyon
Akraba vericili transfüzyonları	Prematürite
Taze Lökosit transfüzyonu	Solid Organ nakli
HLA ilişkili trombosit transfüzyonu	
Hodgkin Lenfoma	
Fludarabine Tedavisi	

\*GVHH; Graft-versus host hastalığı

Diğer bir lenfosit azaltıcı yöntem ise patojen inaktivasyonu (Pİ)dir. Pİ, isimlendirmesinden de anlaşılacağı üzere bir kan ürünüde bulaşıcı bir organizmanın bulaşma riskini azaltmak için kullanılır. Yapılan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında Tİ-GVHH karşı gama ışınlamadan daha etkin olduğunu göstermektedir ancak insan çalışmaları ile sadece Trombosit ve plazma kullanımlarında etkinliği bulunmuşken, eritrositlerdeki başarısı henüz kanıtlanmamıştır<sup>28,29,30</sup>. Sadece nükleik asit hasarı yapan Pİ, Tİ-GVHH karşı koruyucudur. Nükleik asit hasarı yönteminde kullanılan ajanlara örneklerde, UVA ışıklı amotosalen (trombosit ve plazma için kullanılır), UV ışıklı riboflavin (trombosit ve eritrositler için kullanılır) veya glutatyonlu amustalin (eritrosit'ler için kullanılır) yer alır.

Dondurma-çözündürme işlemi ise, canlı lenfositleri inaktive etmede iyi bir yöntemdir. Kriyopresipitat, TDP gibi dondurulup-çözündürülen yöntemlerde T hücresi inaktive olduğundan ek bir işleme ihtiyaç duyulmamaktadır.

Lökoreduksiyon, kan ürününde lökosit geçişini önleyecek kadar küçük gözenek yapısında bir filtreden geçirilmesi işlemidir. Güncel uygulanan lökosit filtreleriyle daha fazla sayıda lökosit ve lenfosit geçişini önleyerek dolaylı yoldan Tİ-GVHH önlenmiş olur<sup>10</sup>. Ancak Tİ-GVHH azaltma yöntemlerinden değildir, alternatif olarak kullanılamaz. İngiltere Ciddi Transfüzyon Tehlikeleri (SHOT) hemovijilans verilerinde evrensel kan lökoreduksiyonunun uygulaması ile Tİ-GVHH sayısında ciddi düşüş fark edilmiş, hatta 2001'den beri hiçbir vaka bildirilmemiştir<sup>31-33</sup>.

**Tablo 2. Işınlama Gerektiren Durumlar**

Intrauterin transfüzyonlar
Neonatal kan değişimleri
Konjenital Hücresel İmmün yetmezlik Sendromları (Di-george s., leiner send,wiskott-aldrich s.)
Hodgkin lenfoma (Ömür boyu)
AML/ALL/KLL/NHL (pürin analogları kullanılıyorsa)
Hematopoetik kök hücre nakli(allojenik/otolog) *Otolog nakil sonrası; en az 3 ay devam edilmeli *Allojenik nakil sonrası; en az 6 ay boyunca ve/veya immunsupresif ajandan kurtuluncaya /lenfosit>1000/micL oluncaya dek devam edilir.
Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Vericileri (kök hücre nakil öncesi ve esnasında)
CAR-T hücre infüzyonu(tedaviden 7 gün önce-tedavi esnasında ve tedaviden 3 ay sonraya dek)
Pürin analog kullanımı
Hematolojik hastalıklarda kullanılan alemtuzumab ve ATG
Biyolojik akrabalardan bağış alanlar
HLA eşleşmelerine göre seçilen bağış alıcıları

\*AML; akut myeloid lösemi, ALL;akut lenfoblastik lösemi, ATG; anti-timosit globulin, KLL; kronik kenfositik lösemi

## Tedavi

Tİ-GVHH' da erken tanıma hayat kurtarıcıdır. Bu hastalığın tanısında yetersizlikler tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Mortal seyreden bu hastalık için tek küratif tedavi seçeneği hematopoietik kök hücre naklidir. Ancak bu hastalarda hem donör taranması hem de nakil hazırlığı yapılabilecek yeterli zaman olmamaktadır. Tİ-GVHH tanısı konulur konulmaz, hasta mutlaka kök hücre nakli yapılabilecek bir merkeze yönlendirilmelidir. Bu hastalarda hem hastalığın seyrini hafifletmek hem de kök hücre nakline kadar geçen sürede zaman kazanmak için immünosupresif tedaviler uygulanabilmekte. Ancak unutulmamalıdır ki bu tedaviler başarı sağlayamamıştır. O yüzden en kısa sürede nakil yapılması gereklidir.

## Sonuç

Tİ-GVHH son derece nadir görülmesine rağmen, kan transfüzyonlarının ölümcül bir komplikasyonudur. Nadir ve ölümcül olduğu kadar, önlenmesi de bir o kadar kolaydır. Bu derlemede amaç tıp uzmanları, sağlık çalışanları, transfüzyon ile ilgilenen uzmanlar öncelikle olmak üzere bu bilgiyi her kesimden topluma ulaştırmak, farkındalık yaratmaktır. Sadece hastalığı önlemek değil, hasta ile karşılaştığımızda hastalığı tanıyabilecek şekilde bilgi akışını sağlamaktır.

## Kaynaklar

- Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biological Effects of leukocytes present in transfused Cellular Blood Products. Blood. 1994;84:1703-21.
- Simonsen M.The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. Acta Pathol Microbiol Scand. 1957;40:480-500.
- Higgins MJ, Blackall DP. Transfusion-associated graft-versus-host disease: a serious residual risk of blood transfusion. Curr Hematol Rep. 2005;4:470-6.
- Appleton AL, Sviland L, Pearson AD, Wilkes J, Green MA, Malcolm AJ.Diagnostic features oftransfusion associated graft versus host disease. J Clin Pathol. 1994;4:541-6.
- Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, Fulginiti V, Kempe CH: Aplastic anemia, histiocytosis and erythroderma in immunologically deficient children. N Engl J Med. 1965;273:953-8.
- Naiman JL, Punnett H, Lischner HW, Destiné ML, Arey JB: Possible graft-versus- host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis. N Engl J Med 1969; 281:697-701
- Shimoda, T. Postoperative erythrodermia. Geka (Surgery). 1955;17:487-92.

8. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter AP, Moravac C, Kiem HP et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 2009;114:702.
9. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:2167.
10. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;126:406–14.
11. Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, Fulginiti V, Kempe CH. Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. Probable human runt disease. *N Engl J Med*. 1965;273:953.
12. Brubaker DB. Human posttransfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang*. 1983;45:401.
13. Maung ZT, Wood AC, Jackson GH et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1994;88:649.
14. Leitman SF, Tisdale JF, Bolan CD, Popovsky MA, Klippel JH, Balow JE et al. Transfusion-associated GVHD after fludarabine therapy in a patient with systemic lupus Erythematosus. *Transfusion*. 2003;43:1667.
15. Postmus PE, Mulder NH, Elema JD. Graft versus host disease after transfusions of non-irradiated blood cells in patients having received autologous bone marrow. A report of 4 cases following ablative chemotherapy for solid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:889.
16. Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002;117:275.
17. Ohto H, Anderson KC. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfus Med Rev*. 1996;10:31–43.
18. Kleinman S, Stassinopoulos A. Transfusion-associated graft-versus-host disease reexamined: potential for improved prevention using a universally applied intervention. *Transfusion*. 2018;58:2545.
19. Drobyski W, Thibodeau S, Truitt RL et al. Third-party-mediated graft rejection and graft-versus-host disease after T-cell-depleted bone marrow transplantation, as demonstrated by hypervariable DNA probes and HLA-DR polymorphism. *Blood* 1989;74:2285.
20. De Dobbeleer GD, Ledoux-Corbusier MH, Achten GA. Graft versus host reaction. An ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1975;111:1597.
21. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *J Gastrointest Oncol*. 2016;7:21-31.
22. Sharifi S, Dzik WH, Sadrzadeh SM. Human plasma and tirilazad mesylate protect stored human erythrocytes against the oxidative damage of gamma-irradiation. *Transfus Med*. 2000;10:125-30.
23. Agbaht K, Altintas ND, Topeli A et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion*. 2007;47:1405.
24. Ní Loingsigh S, Flegel WA, Hendrickson JE, Torney CA. Preventing transfusion-associated graft-versus-host disease with blood component irradiation: indispensable guidance for a deadly disorder. *Br J Haematol*. 2020;191:653.
25. Li M, Irsch J, Corash L, Benjamin RJ. Is pathogen reduction an acceptable alternative to irradiation for risk mitigation of transfusion-associated graft versus host disease?. *Transfus Apher Sci*. 2022;61:103404.
26. Cid J. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with pathogen-reduced platelets with amotosalen and ultraviolet A light: a review. *Vox Sang*. 2017;112:607-13.
27. Fast LD, DiLeone G, Marschner S. Inactivation of human white blood cells in platelet products after pathogen reduction technology treatment in comparison to gamma irradiation. *Transfusion* 2011;51:1397.
28. Grass JA, Wafa T, Reames A, Gawes D, Corash L, Ferrara JL et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood*. 1999;93:3140.
29. Williamson LM, Stainsby D, Jones H et al. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2007; 47:1455.
30. Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M et al. A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion*. 1992;32:169.
31. Hayashi H, Nishiuchi T, Tamura H, Takeda K. Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. *Anesthesiology*. 1993;79:1419
32. Hutchinson K, Kopko PM, Muto KN et al. Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2002;42:1567.
33. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991;324:667.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Şendağ Yashıkaya  
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Tıbbi Onkoloji Kliniği  
 Adana, Türkiye  
 e-mail: drysendag@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 11.10.2022

Kabul tarihi/Accepted: 28.04.2023