



# Daratumumab Kullanan Multipl Miyelom Hastalarında Transfüzyon Yönetimi: Mekanizmalar, Zorluklar ve Çözüm Önerileri

## Transfusion Management in Multiple Myeloma Patients Receiving Daratumumab: Mechanisms, Challenges, and Proposed Solutions

Nesrin Gareayaghi<sup>1</sup>, Cenk Sunu<sup>2</sup>, Aila Gareayaghi<sup>3</sup>, Mustafa Altındış<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, SBÜ. Hamidiye Etfal EAH, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup> Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kocaeli, Türkiye

<sup>4</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya, Türkiye

**ORCID ID:** Nesrin Gareayaghi: <https://orcid.org/0000-0002-0812-1128>, Cenk Sunu: <https://orcid.org/0000-0002-6513-6211>

Aila Gareayaghi: <https://orcid.org/0000-0001-8453-0321>, Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

**\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Aila Gareayaghi, **e-posta / e-mail:** [aila.gareayaghi@kocaeli.edu.tr](mailto:aila.gareayaghi@kocaeli.edu.tr)

**Geliş Tarihi / Received :** 16-08-2025

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20-08-2025

**Yayın Tarihi / Online Published:** 31-08-2025

Gareayaghi N., Sunu C., Gareayaghi A., Altındış M. Daratumumab kullanan multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetimi: mekanizmalar, zorluklar ve çözüm önerileri. J. Biotechnol and Strategic Health Res. 2025; 9(2):74-87

### Öz

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amaç</b>              | Bu derleme, özellikle Daratumumab olmak üzere anti-CD38 monoklonal antikor tedavisinin multipl miyelom hastalarında transfüzyon uygulamalarına etkisini; serolojik interferans mekanizmaları, neden olduğu transfüzyon güçlükleri ve güvenli kan temini için pratik stratejiler açısından kapsamlı biçimde sunmayı amaçlamaktadır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Gereç ve Yöntem</b>   | 2015 yılında Daratumumab'ın onaylanmasından bu yana yayımlanan literatür, klinik kılavuzlar ve kurumsal deneyimler incelenerek anlatı tarzında bir derleme yapılmıştır. Çalışmalar, olgu sunumları ve uzman önerileri değerlendirilerek laboratuvar çözümleri, ortak yönetim protokolleri ve sık karşılaşılan uygulama modelleri belirlenmiştir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Bulgular</b>          | Daratumumab, reaktif eritrositlerdeki CD38 antijenlerine bağlanarak indirekt antiglobulin testinde panreaktiviteye yol açar ve klinik olarak anlamlı alloantikorların saptanmasını maskeleyebilir. Bu durum transfüzyon gecikmelerine, antikor tanımlama güçlüklerine ve uygun yönetilmezse hemolitik reaksiyon riskine neden olabilir. Başlıca çözümler arasında tedavi öncesi genişletilmiş fenotipleme/genotipleme yapılması, antikor taramasında ditiotreitol (DTT) ile işlem görmüş hücrelerin kullanılması ve DTT kullanıldığında K-negatif ünitelerin temini yer alır. Klinik hekimler, transfüzyon tıbbi uzmanları ve kan bankası personeli arasında etkin iletişim, kurumsal protokoller ve eğitim programları ile desteklenmelidir. |
| <b>Sonuç</b>             | Daratumumab, multipl miyelom tedavisinde önemli terapötik faydalar sunmakla birlikte, transfüzyon öncesi testlerde yarattığı interferans, gecikmeleri önlemek ve hasta güvenliğini sağlamak için proaktif ve standartlaştırılmış yaklaşımlar gerektirir. Ulusal düzeyde kılavuzların oluşturulması ve düzenli eğitim, anti-CD38 tedavisi alan hastalarda transfüzyon sonuçlarını iyileştirebilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Anahtar Kelimeler</b> | Daratumumab, multiple miyelom, anti-cd38 monoklonal antikor, transfüzyon yönetimi, serolojik interferans, ditiotreitol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### Özet

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aim</b>                   | This review aims to provide a comprehensive overview of the impact of anti-CD38 monoclonal antibody therapy—specifically Daratumumab—on transfusion practices in patients with multiple myeloma, with a focus on the mechanisms of serological interference, associated transfusion challenges, and practical strategies for safe blood provision.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Materials and Methods</b> | A narrative review of current literature, clinical guidelines, and institutional experiences was conducted. Relevant studies, case reports, and expert recommendations published since Daratumumab's approval in 2015 were examined to identify common patterns, laboratory solutions, and coordinated management protocols.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Results</b>               | Daratumumab binds to CD38 antigens on reagent red blood cells, causing pan-reactivity in indirect antiglobulin testing and masking clinically significant alloantibodies. This interference can delay transfusion, complicate antibody identification, and increase the risk of hemolytic reactions if not managed appropriately. Key solutions include performing extended phenotyping/genotyping prior to therapy, using dithiothreitol (DTT)-treated cells for antibody screening, and ensuring K-negative units when DTT is used. Effective communication between clinicians, transfusion medicine specialists, and blood bank personnel is critical, supported by institutional protocols and education. |
| <b>Conclusions</b>           | While Daratumumab offers substantial therapeutic benefits in multiple myeloma, its interference with pretransfusion testing requires proactive, standardized strategies to prevent delays and ensure patient safety. National-level guidelines and consistent training could improve transfusion outcomes and optimize care for patients receiving anti-CD38 therapy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Keywords</b>              | Daratumumab, multiple myeloma, anti-cd38 monoclonal antibody, transfusion management, serologic interference, dithiothreitol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## GİRİŞ

### **Multipl Miyelom: Genel Bakış ve Tedavi Stratejileri:**

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin malign proliferasyonu ile karakterize, ileri yaş grubunda sık görülen bir hematolojik malignitedir. Hastalık; kemik ağrıları, renal yetmezlik, hiperkalsemi ve özellikle dirençli anemi gibi klinik bulgularla seyredebilir. Anemi, multipl miyelomlu hastalarda yaygındır ve hastaların önemli bir kısmı tanı ve tedavi sürecinde eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonlarına ihtiyaç duyar.<sup>1</sup> Multipl miyelom tedavisinde son yıllarda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. İlk basamak tedavilerde yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli uygun hastalarda uygulanırken; proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib gibi), immünomodülatör ilaçlar (lenalidomid, pomalidomid gibi) ve kortikosteroid (deksametazon) kombinasyonları standart tedavinin temelini oluşturmuştur. Bu tedavilere ek olarak, son dönemde monoklonal antikorlar da tedavi stratejilerine girmiştir.

### **Daratumumab: Etki Mekanizması ve Klinik Kullanımı:**

Daratumumab, multipl miyelom tedavisinde devrim niteliğinde bir gelişme sağlayan, insan kaynaklı IgG1 kappa tipi bir monoklonal antikordur. Hedefi, hematopoetik ve non-hematopoetik bazı hücrelerin yüzeyinde düşük düzeyde, plazma hücrelerinde ise yüksek düzeyde eksprese edilen transmembran bir glikoprotein olan CD38 molekülüdür. Daratumumab'ın etki mekanizması, tümör hücrelerini işaretleyerek immün sistem tarafından yok edilmelerini sağlamaktır. Anti-CD38 antikorları, miyelom hücrelerini antikor-bağımlı hücrel sitotoksiste ve fagositoz yoluyla hedef alır; ayrıca kompleman bağımlı sitotoksisteyi tetikler.<sup>2</sup> Bunlara ek olarak, CD38'in çapraz bağlanması yoluyla apoptozu başlatabilmekte ve miyeloid süpresör hücreler ile düzenleyici T/B lenfositlerinin tüketimi sayesinde immünomodülatör etki gösterebilmektedir.<sup>2</sup> Daratumumab, relaps/refrakter multipl miyelom olgularında yüksek etkinlik göstermiş ve bu başarısı sayesinde 2015 yılında FDA onayı alarak klinikte kullanıma girmiştir.<sup>1</sup> Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde, transplantasyona uygun olmayan yeni tanı multipl miyelom hastalarında da birinci basamak tedavi rejimlerinde

kullanılmaktadır. Günümüzde Daratumumab diğer ajanlarla kombine olarak, multipl miyelomda ilk basamaktan ileri basamaklara kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bununla birlikte, Daratumumab'ın klinik başarıları yanında, özellikle transfüzyon gereksinimi olan hastalarda bazı laboratuvar ve kan temini problemlerini de beraberinde getirdiği anlaşılmıştır.<sup>3</sup>

### **Daratumumab Tedavisinin Transfüzyon Gereksinimi ve Potansiyel Zorluklar:**

Multipl miyelomlu hastalar, hem hastalığın kemik iliğini infiltre etmesi hem de tedavilerin mielosüpresif etkileri nedeniyle sıklıkla kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar. Daratumumab tedavisi altındaki hastaların yaklaşık yarısından fazlasının, tedavi süresince en az bir kez eritrosit transfüzyonu aldığı rapor edilmiştir.<sup>1</sup> Dolayısıyla, bu hasta grubunda güvenli ve zamanında transfüzyon sağlanması hayati önemdedir. Ne var ki Daratumumab, hedefi olan CD38 antijeninin eritrositler üzerindeki varlığı nedeniyle, transfüzyon öncesi yapılan kan bankacılığı testlerinde önemli girişimlere (interferanslara) yol açmaktadır.<sup>1,3</sup> İlacın plazmadaki varlığı, indirekt antiglobulin testi (İAT) gibi tarama ve cross-match (çapraz karşılaştırma) testlerinde panaglutinasyona (tüm hücrelerde reaksiyona) sebep olarak tüm sonuçların yalancı pozitif görünmesine yol açabilmektedir. Bu durum, altta yatan gerçek alloantikorların tespitini güçleştirir veya tamamen maskeleyebilir.<sup>4</sup> Sonuç olarak, Daratumumab kullanan bir hastada uygun kan bulmak ve olası alloantikorların varlığını doğru şekilde saptayabilmek standart prosedürlere göre çok daha karmaşık hale gelmektedir. Kan bankası ile klinik ekip arasında iletişim eksikliği varsa, panreaktif sonuçların otoantikor veya yüksek frekanslı antijene karşı alloantikor varlığı gibi yanlış yorumlanması, gereksiz ek testlere ve transfüzyonda ciddi gecikmelere neden olabilir. Dahası, maskelenmiş bir alloantikoru varlığı, hastaya uygun olmayan transfüzyonu sonucunda akut ya da gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu riskini de beraberinde getirir.<sup>2</sup> Bu nedenlerle, Daratumumab tedavisi gören hastalarda transfüzyon güvenliğini sağlamak, hem laboratuvar hem de klinik açıdan yeni stratejiler ve yakın işbirliği gerektirmektedir.

### Derlemenin Amacı ve Önemi:

Bu derlemenin amacı, anti-CD38 monoklonal antikorlu Daratumumab tedavisi alan multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetimine ilişkin güncel bilgi birikimini özetlemek ve literatürde önerilen çözüm stratejilerini vurgulamaktır. Daratumumab'ın kan bankacılığı testleri üzerindeki interferans mekanizmaları ayrıntılı şekilde açıklanacak; bu interferansı gidermek için kullanılan ditiotreitol (DTT) ile eritrosit muamelesi, Daratumumab-spesifik nötralizan ajanlar ve moleküler genotiplleme gibi çeşitli laboratuvar yaklaşımları incelenecektir. Ayrıca, bu özel hasta grubunda güvenli kan temini için uygun eritrosit süspansiyonu seçimi, acil transfüzyon durumlarının yönetimi ve klinisyenler ile kan bankası personeli arasındaki koordinasyonun önemi ele alınacaktır. Mevcut kılavuzlar ve güncel çalışmalar ışığında pratik öneriler sunulurken, Daratumumab alan hastalarda transfüzyon uygulamalarının standartlaştırılmasına ve geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

### DARATUMUMAB'IN KAN BANKACILIĞI TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

#### CD38 Antijeni ve Eritrositler Üzerindeki Dağılımı:

CD38, hem reseptör hem de enzimatik aktivite gösterebilen çok işlevli bir yüzey glikoproteinidir. Plazma hücrelerinde yüksek düzeyde, lenfoid, miyeloid ve bazı non-hematopoetik hücrelerde kısmen daha az düzeyde, eritrositlerde ise düşük düzeyde bulunur. Normalde eritrositlerdeki düşük CD38 ekspresyonu klinik açıdan sorun oluşturmaz; ancak Daratumumab gibi güçlü antikorlar varlığında bu seviye bile laboratuvar testlerinde interferansa yol açabilir. Eritrositlerdeki CD38 varlığı, Daratumumab'ın hedef dışı bağlanmasına neden olur. Ticari panel hücreleri ve bağışçı eritrositler de az miktarda CD38 içerdiğinden, Daratumumab alan hastaların serum/plazması bu hücrelerle inkübe edildiğinde istenmeyen reaksiyonlar gelişebilir.<sup>2</sup> Bu durum, anti-CD38 antikorlu alan hastalarda saptanan serolojik bulguların doğru yorumlanmasını güçleştirmektedir.

#### Daratumumab'ın CD38'e Bağlanma Mekanizması ve Testlerde Girişimi:

Daratumumab, anti-CD38 monoklonal antikor tedavisi altında olan hastaların dolaşımında uzun süreler kalabilen (yarı ömrü yaklaşık birkaç hafta) ve plazmada yüksek konsantrasyonlara ulaşabilen bir immünoglobulindir. Tedavi sırasında ve son dozu takiben aylar boyunca hastanın serumunda dolaşan Daratumumab, test tüplerinde in vitro koşullarda kanda bulunan tüm eritrositlere bağlanma potansiyeline sahiptir.<sup>4</sup> Özellikle İndirekt Antiglobulin Testi (İAT)'nde, hasta serumu reaktif eritrosit panel hücreleriyle 37°C'de inkübe edilip ardından anti-insan globulin reaktifi (Coombs serumu) eklendiğinde, eğer serumda eritrositlere bağlanmış IgG antikorları varsa aglütinasyon oluşur. Daratumumab alan hastalarda ise anti-CD38 antikorlu, panel eritrositlerindeki CD38 antijenlerine bağlanarak zayıf-orta derecede panaglütinasyona (tüm hücrelerde 1+–2+ pozitiflik) neden olur.<sup>2</sup> Böylece antikor tarama panelindeki tüm hücreler pozitif görünür ve bu durum laboratuvarında, hastada panaglutinin (örneğin geniş termal aralıklı otoantikor) varmış izlenimi oluşturur. Oysa bu pozitiflik, spesifik bir alloantikoru değil, Daratumumab'ın reaktif hücrelere non-spesifik bağlanmasının yol açtığı yalancı pozitif bir reaksiyondur.<sup>3,4</sup> Literatürde Daratumumab'ın yol açtığı İAT pozitifliğinin, hastanın son antikor dozu sonrası 2 ile 6 ay gibi uzun bir süre boyunca devam edebildiği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Hasta Daratumumab tedavisini bitirse bile, ilacın plazmadaki kalıntıları aylarca kan bankası testlerini etkilemeye devam edebilir. Bu durum, özellikle sık transfüzyon gereksinimi olan hastalarda, tedavi sonrası dönemde de dikkatli olunmasını gerektirir.

#### İndirekt Antiglobulin Testi (IAT) Üzerine Etkileri:

Yalancı Pozitiflik ve Alloantikor Maskeleyme: Daratumumab'ın en belirgin etkisi, antikor tarama testlerinde panreaktivite oluşturmaktır. Bu interferans, hastanın serumunda gerçek bir alloantikor olsa bile tespitini engeller; çünkü paneldeki tüm hücreler Daratumumab nedeniyle pozitif olduğundan, spesifik bir antikoru ayırt edici reaksiyon paternini görmek mümkün olmaz.<sup>4</sup> Örneğin, Daratumumab kullanan bir hastada anti-E gibi klinik açıdan önemli bir alloantikor olsa bile, IAT panaglütinasyon gösterdiğinden bu antikor mevcut tarama koşullarında “maskeleymiş” olur. Bu maskeleyme, transfüzyon tıbbı açısından

ciddi risk taşır; antikor saptanmadan antijen-pozitif kan verilirse post-transfüzyon hemolitik reaksiyon gelişebilir.<sup>2</sup> Bu nedenle Daratumumab alan hastalarda alloantikor taraması ve tanımlaması klasik yöntemlerle mümkün olmadığından, özel protokoller uygulanmalıdır. Literatürde, anti-CD38 alan multipl miyelom hastalarında yeni alloantikor gelişim riskinin genel popülasyona benzer veya daha düşük olduğu bildirilse de, her hastada potansiyel alloimmünizasyon riski dikkate alınmalıdır. Özellikle daha önce transfüzyon almış veya gebelik öyküsü olanlarda, önceden oluşmuş sessiz alloantikorların bulunma olasılığı vardır. Daratumumab'ın IAT'deki parazit etkisi, bu antikorların saptanmasını engelleyerek kan teminini ciddi ölçüde zorlaştırabilir. Kan bankası, tarama testinde panreaktivite ile karşılaşmış hastanın Daratumumab kullandığını bilmiyorsa, durumu çözmek için kaçınılmaz olarak uzun süreli emek ve zaman harcar.<sup>1,2</sup> Bu nedenle, Daratumumab'ın IAT üzerindeki etkisini yönetmek, transfüzyon güvenliği açısından başlıca öncelik haline gelmiştir.

#### **Direkt Antiglobulin Testi (DAT) ve Diğer Testler Üzerine Potansiyel Etkiler:**

Daratumumab'ın başlıca interferansı indirekt antikorlara dayalı testlerde görülse de, ilacın direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coombs testi) üzerine etkisi de merak konusudur. DAT, eritrositlerin in vivo olarak immün globulin veya kompleman ile kaplanıp kaplanmadığını gösterir. Daratumumab kullanan hastalarda ilacın kendi eritrositlerine bağlanması teorik olarak mümkün olsa da, mevcut veriler oto-kontrollerin ve DAT sonuçlarının genellikle negatif olduğunu göstermektedir.<sup>2</sup> Bu durum, Daratumumab'ın eritrositlere in vivo bağlanmasının çok sınırlı olduğunu veya klinik olarak anlamlı bir otoimmün hemolize yol açmadığını düşündürür. Bu nedenle tedavi sırasında pozitif DAT saptanırsa, bunun ilaca bağlı olmaktan çok başka bir nedene (ör. ilaca bağlı immün hemolitik anemi ya da eşlik eden otoimmünite) bağlı olma olasılığı yüksektir. Daratumumab'ın, direkt aglütinasyona dayalı ABO ve RhD kan grubu tayini gibi testlere etkisi yoktur. Anti-A ve anti-B gibi IgM tipindeki antikorlarla yapılan kan grubu testleri anti-CD38 varlığından etkilenmez ve normal şekilde sonuçlanır. Benzer şekilde, ani ısıda (immediate spin) yapılan çapraz karşılaştırma testleri de Daratumumab'tan

etkilenmez; çünkü bu testlerde reaksiyon IgM antikorlar veya doğal aglütininler aracılığıyla oluşur.<sup>2</sup> Ancak çoğu hasta daha önce transfüzyon almış olabileceğinden veya non-ABO antikor riski taşıdığından, transfüzyon öncesinde 37°C ve antihuman globulin (AHG) fazını içeren IAT temelli yöntemlerin kullanılması kaçınılmazdır. Eritrosit fenotiplemesi açısından Daratumumab'ın dolaylı etkileri olabilir. Bazı eritrosit antijenlerinin serolojik tiplendirilmesi antiglobulin fazı gerektirir. Zayıf antijen ekspresyonu gösteren sistemlerde (Duffy, Kidd gibi) fenotipleme, anti-serum ile eritrositlerin inkübasyonu ve Coombs testiyle yapılır. Teorik olarak, Daratumumab eritrositlere bağlanmışsa bu tür fenotip testlerinde yanlış pozitif sonuçlar veya belirsizlikler ortaya çıkabilir. Nitekim AABB Klinik Transfüzyon Tıbbi Komitesi ve Transfüzyon Tıbbi Alt Birimi Koordinasyon Komitesi, anti-CD38 tedavisi alan hastalarda fenotipleme reaktiflerinin bir kısmının AHG fazı gerektirebileceğini ve bu nedenle fenotiplemenin ilaç başlanmadan önce tamamlanmasını önermektedir.<sup>5,6</sup> Alternatif olarak, ilaç sonrası dönemde fenotipleme gerekirse laboratuvarlar, akraba vericilerden alınmış enzimle muamele edilmiş veya antikor kaplanmış özel kontrol hücreleriyle doğrulama yapabilir. Ancak pratikte en güvenilir yöntem, serolojik fenotipleme yerine moleküler genotiplemeden yararlanarak hastanın genotipik kan grubu profilini belirlemek ve gerektiğinde buna uygun antijen-negatif ünite temin etmektir.

#### **Eritrosit Fenotipleme ve Genotipleme Üzerine Etkiler:**

Daratumumab tedavisine başlamadan önce, mümkünse hastanın geniş eritrosit fenotipinin belirlenmesi önerilir. Bazı kılavuzlar, anti-CD38 tedavisi planlanan hastalarda ABO/RhD grubuna ek olarak genişletilmiş Rh antijenleri (C, c, E, e), Kell, Duffy, Kidd ve MNS gibi başlıca sistemler için fenotipleme veya genotipleme yapılmasını tavsiye etmektedir.<sup>1,5</sup> Bunun nedeni, tedavi başladıktan sonra serolojik fenotiplemenin teknik zorluklar içermesi ve hasta bu süreçte transfüzyon aldysa karışık saha (mix-field) etkisiyle yanlış yorumlanabilmesidir. Bu açıdan moleküler genotipleme değerli bir alternatiftir. Hastanın lökositlerinden DNA analizi ile yapılan genotipleme, transfüzyondan bağımsız olarak gerçek kan grubu antijen profilini ortaya

koyar ve Daratumumab bu testleri etkilemez. AABB'nin anti-CD38 yönetimi bülteninde de, genotiplemenin hastaya anti-CD38 verildikten sonra bile yapılabileceği vurgulanmaktadır.<sup>5</sup> Böylece, serolojik antikor taraması yapılamasa da genotip bilgisiyle hastanın hangi antijenleri taşımadığı ve olası alloantikor riski öngörülebilir. Örneğin K ve E negatif hastaya bu antijenleri içermeyen ünite verilebilir. Moleküler genotipleme her merkezde bulunmayabileceğinden, en azından fenotiplemenin Daratumumab tedavisi öncesinde yapılması, ileride alloantikor şüphesinde yorumlamayı kolaylaştırır.

### TRANSFÜZYON ÖNCESİ TESTLERDE KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR ve ÇÖZÜM YAKLAŞIMLARI

#### Antikor Tarama Testlerinde Yalancı Pozitifliğin Yönetimi:

Daratumumab'ın neden olduğu yalancı pozitif antikor tarama sonuçları, laboratuvarların standart dışı yöntemler kullanmasını gerektirir. İlk ve en önemli adım, kan bankası personelinin hastanın Daratumumab kullandığını bilmesidir. Bu nedenle, klinisyenlerin anti-CD38 tedavisi planlanan hastaları önceden kan bankasına bildirmesi şarttır.<sup>5</sup> Böylece, transfüzyon gerektiğinde veya tarama testleri yapılırken, laboratuvar ilaç interferansı nedeniyle pozitif sonuçlar bekleyebilir. Bilgi verilmemişse, panreaktif tarama gören teknisyen otoimmün hemolitik anemi ya da yüksek frekanslı alloantikor ihtimalini değerlendirerek zaman alıcı incelemelere yönelebilir, bu da transfüzyon temininde ciddi gecikmelere neden olabilir.<sup>2</sup> Dolayısıyla, Daratumumab'a bağlı yalancı pozitif panaglutinasyonun yönetiminde ilk adım, klinik ve laboratuvar arasındaki bilgi akışının sağlanmasıdır. Kan bankası, bu hastalardan numune aldığı anda bilgi sistemine ilaç kullanımı notu düşmeli veya özel test algoritmaları uygulamalıdır. Antikor tarama ve tanımlama testleri rutin protokolden farklılaştırılmalı; mümkünse DTT ile muamele edilmiş panel hücreleri kullanılmalı veya numuneler referans laboratuvara gönderilmelidir. Ayrıca, tarama testinde pozitiflik sık görülen bir ilaç etkisi olarak bilinmeli ve panreaktivite hemen "tanımlanamayan alloantikor" paniği yaratmamalıdır. Özetle, yönetim; önceden bilgilendirme, uygun özel yöntemlerin uygulanması ve sonuçların doğru yorumlan-

ması adımlarını içerir.

#### Alloantikorların Maskelemesi ve Tanımlanmasında Yaşanan Güçlükler:

Daratumumab varlığında, özellikle zayıf ya da tek bir antijene karşı gelişmiş alloantikorları tespit etmek zordur. Panreaktivitenin arkasındaki bu antikorları ortaya çıkarmak için genellikle ilaç etkisini ortadan kaldırıp taramayı tekrarlamak veya alternatif tarama stratejileri kullanmak gerekir. Maskeleme sorunu, en çok klinik olarak önemli antikorlar (ör. anti-Fya, anti-Jka, anti-S gibi) söz konusu olduğunda endişe vericidir. Bu antikordardan biri mevcut olup maskeleme nedeniyle saptanamazsa, transfüze edilen kanda hedef antijen bulunması halinde ciddi hemolitik reaksiyon gelişebilir. Bu nedenle, Daratumumab alan hastalarda transfüzyon planlanırken alloantikorları açığa çıkarmak veya en azından güvenli önlemler almak şarttır. Pratikte bu; (1) kimyasal işlemlerle ilaç etkisini giderip testi tekrarlamak, (2) hastanın geçmiş serolojik verilerine dayanarak riskli antijenleri içermeyen kan sağlamak, (3) gerekirse genotipleme ile olası alloantikor hedeflerini belirlemek şeklinde yapılabilir. Ayrıca, literatürde bu hastalarda yeni alloantikor gelişim oranının düşük (%3 civarı) olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup>

Bu düşük oran, bazen yalancı pozitif tarama ile uğraşmanın gereksiz olduğu izlenimini verse de, her hastada olası alloantikorların önemini koruduğu unutulmamalıdır. Özellikle daha önce alloimmünizasyon öyküsü olan ve Daratumumab öncesinde antikorlu bilinen hastalarda (örn. anti-K, anti-E), bu antikorlar maskelense bile transfüzyonlarda dikkate alınmalıdır. Bu durumda maskelemeyi kaldırmak şart olmayabilir; ancak geçmiş antikor bilgileri değerlendirilip gerekirse bu antijenleri taşımayan eritrositler seçilmelidir. Sonuç olarak, Daratumumab'ın alloantikor maskeleme etkisi hem laboratuvar hem de klinik açıdan dikkat gerektirir ve çözüm, birden fazla stratejinin birlikte uygulanmasıyla mümkündür.

#### Müdahale ve Girişim Stratejileri:

Daratumumab'ın transfüzyon testlerine etkisini gidermek veya azaltmak için literatürde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin bazıları rutin kan bankası pratiğine



girmiş, bazıları ise henüz araştırma veya sınırlı uygulama düzeyindedir. Başlıca stratejiler, eritrositlerin kimyasal işleme muamelesi (örn. DTT ile), ilaç-spesifik nötralizan reaktifler kullanılması, moleküler genotipleme yöntemleri, hasta klinik öyküsünün entegrasyonu ve diğer gelişen yöntemler olarak sınıflandırılabilir.

#### **Ditiotreitol (DTT) ile Eritrosit Muamelesi:**

**Prencip ve Uygulama:** Anti-CD38 interferansını gidermede DTT ile muamele, günümüzde en yaygın ve literatürde ilk doğrulanmış yöntemdir. DTT, güçlü bir tiyol grubu indirgeme ajanı olarak proteinlerin disülfid bağlarını kırar. CD38 molekülü de disülfid köprüleri içerdiğinden, DTT ile muamele edilmiş eritrositlerde CD38 antijeni yapısal olarak bozulur ve Daratumumab bu hücrelere bağlanamaz. Chapuy ve arkadaşlarının 2015'te yayımladığı çalışmada, 0.2 M DTT uygulamasının Daratumumab interferansını tamamen ortadan kaldırdığı ve altta yatan alloantikörlerin normal şekilde tanımlanabildiği gösterilmiştir. Bu yöntem, tarama panel hücrelerine veya gerekirse çapraz karşılaştırma yapılan donör eritrosit süspansiyonlarına uygulanabilir. Böylece testler, Daratumumab'ın parazit etkisinden arındırılarak hastanın gerçek alloantikör durumunu yansıtır. Ancak DTT, yalnız CD38'i değil, eritrosit yüzeyindeki bazı diğer antijenleri de denatüre eder. Özellikle Kell grubu (K ve k) ile Yt, Lutheran, JMH, Dombrock ve Cromer sistemine ait antijenler DTT'ye duyarlıdır. Bu nedenle, DTT kullanıldığında anti-K gibi antikörler saptanamayacağından, hastaya verilecek kan ürünlerinde Kell uygunluğu mutlaka sağlanmalıdır.<sup>2</sup> AABB ve diğer kılavuzlar, DTT kullanıldığında hasta K pozitif değilse (yani K antijenine sahip değilse), transfüzyonda K-negatif eritrositlerin seçilmesini önermektedir.<sup>5,6</sup> Hastanın K antijenine sahip olduğu biliniyorsa K-uygunluk aranmaz. DTT yöntemi emek ve zaman gerektirir, küçük kan bankalarında uygulanması zor olabilir. DTT ile işlenmiş hücreler 30 güne kadar saklanabilir, bu da pratikliği artırır. Daha düşük konsantrasyonlarda DTT kullanımı, Kell antijenlerini koruyarak Daratumumab interferansını giderebilir. Sonuç olarak, DTT muamelesi Daratumumab kaynaklı yalancı pozitiflikte altın standarttır ve güvenli transfüzyon sağlar.<sup>2</sup> Yine de her olguda, DTT'nin kaçırabileceği Kell dışı nadir antikörlerin

(anti-Yta, anti-Lub, anti-Doa vs.) potansiyel olarak mevcut olabileceği akılda tutulmalı; klinik ve serolojik şüphe durumunda ileri tetkikler planlanmalıdır.<sup>5,6</sup>

#### **Daratumumab'a Özgü Nötralize Edici Reaktiflerin Kullanımı:**

DTT eritrositleri modifiye ederek sorunu giderirken, bir diğer strateji Daratumumab'ı doğrudan nötralize etmektir. Bu amaçla iki yöntem öne çıkmaktadır: (1) Rekombinant çözünebilir CD38 ekleyerek ilacın buna bağlanmasını sağlamak ve (2) anti-idiotipik antikörlerle Daratumumab'ı immün kompleks halinde tutuklamak. Her iki yaklaşım da in vitro çalışmalarda panaglutinasyonu ortadan kaldırmış ve maskelenmiş alloantikörlerin (ör. anti-Jka) saptanmasını mümkün kılmıştır.<sup>4</sup> Selleng ve ekibi, Daratumumab'ı enzimatik olarak parçalayarak yalnızca F(ab')<sub>2</sub> fragmanlarını kullanmış ve böylece serumdaki tam uzunluktaki antikörün eritrositlere bağlanmasını engellemeyi başarmıştır.<sup>2</sup> Bu yöntemler teorik olarak etkili olsa da, pratikte kullanımları sınırlıdır. En büyük engel, nötralizan reaktiflerin ticari olarak kolay erişilebilir olmamasıdır. Rekombinant CD38 proteini veya anti-idiotip antikörler henüz rutin kullanıma girmemiş, yalnızca araştırma aşamasında veya bazı referans merkezlerde temin edilebilmektedir. Ayrıca, her anti-CD38 ajan için (ör. isatuksimab) farklı idiotipik antikörler gerekeceğinden, tek bir nötralizan çözüm geliştirmek güçtür. Daratumumab'a özgü bir idiotipik antikör yalnızca bu ilacı nötralize edebilir; diğer anti-CD38 ajanlar için ayrı reaktifler gerekecektir.<sup>5,7</sup> Çözünebilir CD38 proteini teorik olarak sınıftaki tüm ilaçları nötralize edebilir; ancak yüksek saflıkta ve yeterli miktarda temini şu an yaygın değildir. Yine de bu yöntemler üzerine araştırmalar sürmekte olup, gelecekte "nötralizasyon kitleri" olarak laboratuvarlarda kullanıma girmeleri beklenmektedir. Hatta bazı üreticiler "DaraEx" veya "DaraSorb" gibi prototip ürünler geliştirmeye çalışmaktadır.<sup>2</sup> Özetle, Daratumumab'a özgü nötralizan reaktifler hedefe yönelik ve etkili bir çözüm sunma potansiyeline sahip olsa da, henüz yaygın klinik uygulamaya girememiştir. Ancak yakın gelecekteki gelişmelerin, anti-CD38 interferansının yönetimini belirgin şekilde kolaylaştırması beklenmektedir.

### Moleküler Eritrosit Genotiplemesi:

Alloantikör Varlığını Belirlemedeki Rolü: Daratumumab interferansı her zaman giderilemeyebilir; bu nedenle AABB gibi kurumların önerdiği standart protokoller faydalıdır. Genotipleme, hastanın Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS gibi antijen profilini ortaya koyarak transfüzyon stratejisini yönlendirebilir. Örneğin Kell negatif bir hastaya, DTT uygulanmasa bile K-negatif kan verilmesi, olası anti-K gelişimi ve maskeleme riskini azaltır. Benzer şekilde, hasta örneğin Fy(a)(b)-negatif genotipe sahipse, anti-Fya ve anti-Fyb yapabilir; o halde bu antijenleri taşımayan donörler tercih edilebilir. Bu yaklaşım, özellikle Daratumumab alan hastalarda yeni alloantikör oluşumunun düşük sıklıkta olduğunu gösteren çalışmalarla da uyumludur.<sup>2</sup> Düşük olasılıkları dahi ekarte etmek için “önceden önlem” yaklaşımıyla genotiplmeye dayalı seçici transfüzyon uygulanabilir. AABB, anti-CD38 tedavisi öncesinde fenotip veya genotip belirlenmesini önermekte, ayrıca genotiplemenin tedavi başladıktan sonra da yapılabileceğini vurgulamaktadır.<sup>5,6</sup> Genotipleme, transfüzyon öyküsü veya karışık hücre popülasyonu olsa bile güvenilir sonuç verir; çünkü analiz DNA’sı genellikle lökositlerden elde edilir ve Daratumumab bu testi etkilemez. Bu nedenle birçok merkez, tedavi öncesi veya hemen sonrası geniş genotipleme yaparak bilgiyi ileri transfüzyon yönetiminde kullanır. Ancak maliyet ve teknik altyapı gereksinimleri, rutin uygulanmasını sınırlar. Bu yüzden bazı otoriteler, yalnızca alloantikör öyküsü olan veya uzun süreli transfüzyon planlanan hastalarda hedeflenmiş genotipleme önermektedir.<sup>5,6</sup> Genotipleme verileri elde edildiğinde transfüzyon güvenliği belirgin artar. Problemli vakalarda referans laboratuvarlarda ileri kan grubu genotip analizi yapıp, sonuçlara göre kan temini planlanmalıdır.

### Hasta Öyküsü ve Klinik Bilgilerin Önemi:

Teknolojik çözümler kadar, iyi anamnez ve bilgi paylaşımı da kritiktir. Önceki alloantikörler (örn. anti-E), transfüzyon reaksiyonları ve gebelik öyküsü mutlaka dikkate alınmalı, gerekirse E-negatif gibi uygun üniteler seçilmelidir. Multi-transfüzyon öyküsü alloimmünizasyon riskini artırır; bu nedenle Daratumumab öncesi kan bankası bilgilendirilmeli ve mümkünse tedavi öncesi testler yapılma-

lıdır.<sup>4,5</sup> Bu fırsat kaçırılırsa, Daratumumab başladıktan sonra bilgiler hızla kan bankasına iletilmeli ve dosyaya not düşülmelidir. Bazı merkezler, bilgi sistemine uyarı bayrağı ekleyerek kan isteminde otomatik bildirim sağlar; tüp veya formlara “anti-CD38 tedavisi alıyor” ibaresi eklemek de yararlıdır. Klinisyen-kan bankası işbirliği, testten transfüzyon planlamasına kadar sürmelidir. Planlı cerrahi veya kemoterapi öncesi olası transfüzyon için erken bildirim yapılmalı, DTT veya dış merkez koordinasyonu önden sağlanmalıdır. Tanımlanamayan panreaktif antikör durumunda, risk-fayda dengesi gözeticilerle en güvenli üniteler hazırlanmalı, hasta yakın takip altında transfüze edilmelidir.<sup>4</sup>

### Diğer Geliştirilen Yöntemler ve Gelecek Vaat Eden Yaklaşımlar:

DTT ve nötralizasyon dışında, literatürde Daratumumab interferansını azaltmak için manuel polibren yöntemi de tanımlanmıştır. Pozitif yüklü bir polimer olan polibren, eritrosit aglütinasyonunu kolaylaştırır. Bazı çalışmalarda, bu teknikle yapılan antikör taramalarında panreaktivitenin görülmediği bildirilmiştir. DTT’ye kıyasla daha hızlı ve düşük maliyetli olan bu yöntem, karşılaştırmalı çalışmalarda belirgin zaman tasarrufu sağlamasıyla öne çıkmıştır.<sup>2</sup> Ancak polibren tekniğinin duyarlılığı klasik IAT kadar yüksek değildir ve özellikle Kell sistemi antijenleri açısından istenen hassasiyeti sağlayamayabilir.<sup>5,8</sup> Bir diğer alternatif yaklaşım, panel eritrositlerinin tripsin veya papain gibi proteolitik enzimlerle muamele edilmesidir. Bu işlem, birçok yüzey antijenini (özellikle glikoprotein yapılı olanları) keserek uzaklaştırır ve Daratumumab’ın bağlandığı CD38 molekülünü kısmen ortadan kaldırabilir. Papainlenmiş panel hücreleri ile yapılan IAT’nin panreaktiviteyi önlediği ve altta yatan alloantikörleri ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Enzim yönteminin dezavantajı, Duffy (Fya/Fyb) ve MNS (M, N, S, s) gibi klinik açıdan önemli bazı antijenleri de yok etmesidir. Bu nedenle, enzim muamelesi uygulanıyorsa, etkilenen antijenleri taşımayan ünitelerin transfüzyonu gibi ek önlemler alınması önerilir.<sup>2</sup> Örneğin papain paneli ile tarama yapıldıysa, anti-Fya saptanamayacağı için hastaya verilecek kanda Fya antijeni bulunmadığından emin olunmalıdır. Kordon kanı eritro-

sitleri, düşük CD38 düzeyleri sayesinde Daratumumab ile zayıf reaksiyon verir ve maskelenmiş alloantikörleri ortaya çıkarabilir. Ancak kordon kanı bankasına erişim ve antijen profili belirleme gibi pratik zorluklar vardır. Buna rağmen bazı merkezler DTT yerine bu yöntemi başarıyla kullanmıştır.<sup>5,9</sup> Gelecekte, CD38 ekspresyonu olmayan genetiği değiştirilmiş hücrelerden üretilen yapay eritrosit benzeri yapılar tarama testlerinde kullanılabilir. Ayrıca, Daratumumab kaplı eritrositlere antihuman globulin eklenerek bağlanmanın bloke edilmesi kavramsal olarak önerilmiştir. Yeni nesil anti-CD38 antikörleri (ör. isatuksimab) da benzer interferans yapar; ancak mevcut Daratumumab idiotipik antikörleri bunlarda etkili olmaz.<sup>2</sup> Dolayısıyla, anti-CD38 interferansını gidermeye yönelik çözümler tüm sınıfı kapsayacak şekilde planlanmalıdır. DTT ve nötralizasyon dışında polibren, enzim panelleri ve kordon kanı hücreleri gibi yöntemler mevcuttur; her birinin avantaj ve sınırlamaları vardır. Gelecekte bu tekniklerin kombinasyonu veya CD38 negatif test eritrositleri, sentetik biyomazemeler gibi yeni yaklaşımlarla interferansın tamamen ortadan kaldırılması hedeflenmektedir.

## **DARATUMUMAB KULLANAN HASTALARDA KAN KOMPONENTİ SEÇİMİ ve TRANSFÜZYON UYGULAMALARI**

### **Eritrosit Süspansiyonu Seçimi:**

#### **Uygunluk ve Güvenlik Kriterleri:**

Daratumumab alan bir hastaya kan transfüzyonu planlarken, olası alloantikörler tam olarak saptanamasa bile, en güvenli ünitelerin seçilmesi esastır. İlk adım, hastanın ABO ve RhD kan grubunun doğru belirlenmesidir (Daratumumab bu temel gruplama testlerini etkilemez). Eritrosit seçerken, mümkünse hastanın fenotipine veya genotipine uygun üniteler tercih edilmelidir.<sup>5</sup> En azından genişletilmiş Rh (C, c, E, e) ve Kell antijenleri açısından eşleştirilmiş ("fenotipik uyumlu") kan verilmesi önerilir. Özellikle Kell sistemi için, daha önce belirtildiği gibi DTT işlemi uygulanıyorsa mutlaka K-negatif üniteler tercih edilmelidir.<sup>6</sup> Genel kural olarak, Daratumumab alan tüm hastalara K-negatif eritrosit verilmesi güvenlik marjını artırır; çünkü Kell antijeni hem yüksek immünojenisiteye sahiptir hem de DTT ile saptanamayabilir. Rh sistemi

için, hastanın fenotipi biliniyorsa (D, C, c, E, e pozitif/negatif durumu) aynı fenotipten kan verilmesi, özellikle sık görülen anti-E veya anti-c gibi antikörlerin oluşumunu önler. Bu yaklaşım, Daratumumab olmasa bile sık transfüzyon alan hastalarda (ör. orak hücreli anemi) kullanılan bir stratejidir ve bu gruba da uyarlanabilir. Genotip analizi yapılmışsa, örneğin Fy(a)(b) negatif hastaya Fy(a)(b) negatif ünite verilmesi gibi bilgiler doğrudan transfüzyon planına yansıtılmalıdır. Pratikte tüm antijenler için uygun ünite bulmak güç olduğundan, Rh ve Kell dışındaki sistemlerde genellikle ancak hasta belirli bir antikör geliştirmişse antijen negatif kan seçilir. Ancak Daratumumab vakalarında, tarama testleri sınırlı bilgi verdiği için önleyici antijen eşleştirmesi daha geniş tutulabilir; bu kapsam, kurum olanakları ve hastanın risk profiline göre belirlenmelidir. AABB bülteni, DTT ile tarama negatif olsa dahi elektronik veya acil çapraz karşılaştırma sırasında ABO/RhD uyumlu ve K eşleştirilmiş ünitelerin kullanılmasını önermektedir.<sup>5,6</sup> Hasta panreaktif olup spesifik alloantikör ekarte edilemediğinde, tüm majör antijenlerde fenotipik veya genotipik tam uyumlu eritrosit verilmesi düşünülebilir. Bu durumda AHG çapraz karşılaştırma Daratumumab nedeniyle yine pozitif çıkabilir; ancak klinik olarak güvenli transfüzyon yapılabileceği kabul edilir. Çoğu laboratuvar, fenotipik uyumlu ünite seçip çapraz karşılaştırmayı DTT ile muamele edilmiş donör hücreleri kullanarak bu sorunu aşmaktadır.<sup>5-7</sup> Kısaca, eritrosit seçiminde amaç, hastanın bağışıklık sistemine yabancı antijenleri mümkün olduğunca elemine etmektir. Bu yaklaşım, hem yeni alloantikör gelişimini önler hem de tespit edilemeyen mevcut antikörlerin hedef antijenini vermekten kaçınmayı sağlar. Ayrıca, genel transfüzyon ilkeleri de dikkate alınmalıdır. Multipl miyelomlu ve genellikle ileri yaşta olan bu hastalarda, taze (<14 günlük) ve yüksek 2,3-DPG'li üniteler tercih edilmesi, özellikle yüksek hacimli transfüzyon gereken durumlarda hemogloblin artışını daha etkili kılar. Bu prensipler Daratumumab'a özgü değil, genel transfüzyon pratiğinin bir parçasıdır.

### **İşinlanmış ve Lökosit Azaltılmış**

#### **Kan Ürünlerinin Kullanımı:**

Multipl miyelom, hastalık ve tedaviler nedeniyle immün



sistemi baskılar; bazı hastalar otolog kök hücre nakli adaydır. Bu nedenle, TA-GVHH'yi önlemek için özellikle nakil öncesi/sonrası dönemde ışınlanmış kan komponentleri kullanılır. Daratumumab alan hastalarda ışınlama gereksinimi ilaca özgü değil, genel immünsüpresyonla ilişkilidir. Lökosit filtrasyonu (lökodeplezyon) ise CMV bulaşını, HLA alloimmunizasyonunu ve febril reaksiyonları azaltır, rutin uygulanır. Bu hastalarda eritrosit ve trombositler lökodeplete olmalı, nakil adayı veya yoğun immünsüpresyonda ışınlanmalıdır. Kan bankası, gereklilikleri hasta dosyasında belirtmeli ve planlamalıdır. Gerekğinde taze donmuş plazma ve trombositlerde de aynı işlemler uygulanır

#### **Trombosit ve Plazma Transfüzyonları:**

Daratumumab'ın primer hedefi eritroid hücreler olsa da, literatürde trombositlerde de düşük seviyede CD38 ekspresyonu bulunabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Trombosit transfüzyonlarında genellikle alıcı serumuyla cross-match yapılmadığından, Daratumumab'ın uyumluluk üzerinde belirgin bir etkisi beklenmez. Nadir olarak, plazma-yıkamış trombositlerde cross-match yapılması gerektiğinde panreaktivite görülebilir, ancak bu oldukça enderdir. Pratikte ABO ve RhD uyumu sağlanması yeterlidir. Trombosit refrakterliğinde HLA eşleştirmesi veya cross-match gibi işlemler gerektiğinde Daratumumab'ın etkisi minimaldir. Literatürde, bazı refrakter aplastik anemi olgularında Daratumumab'ın immün mekanizmaları baskılayarak refrakterliği kırdığı bildirilmiştir, ancak bu transfüzyon pratiğinden çok tedavi edici etkisiyle ilgilidir. TDP ve kriyopresipitat gibi plazma ürünleri eritrosit içermediğinden serolojik probleme yol açmaz ve ABO uyumuna dikkat edilerek verilir. Trombosit süspansiyonlarında bulunan az miktarda plazma teorik olarak Daratumumab ile etkilenebilir, ancak bunun klinik yansıması bildirilmemiştir. Daratumumab alan hastalarda eritrosit dışı komponent transfüzyonları, standart prosedürlere göre uygulanır.

#### **Acil Transfüzyon Durumlarında Yönetim Protokolleri:**

Daratumumab alan bir hastada acil transfüzyon gerektiğinde, öncelik kan teminini geciktirmemektir. Laboratuvarın özel işlemleri uygulayacak zamanı yoksa, çapraz

karşılaştırma yapılmamış (uncrossmatched) kan verilir. Kan grubu biliniyorsa ABO/RhD uyumlu, mümkünse genişletilmiş Rh ve Kell uyumlu ünite seçilir; örneğin A Rh pozitif bir hasta için A Rh pozitif, K-negatif kan uygundur. Fenotip bilgisi varsa ideal olarak buna uygun kan verilir, ancak acil durumda genellikle bu mümkün olmaz. Kan grubu bilinmiyorsa kadınlarda O Rh-negatif, erkeklerde O Rh-pozitif kan tercih edilir. Bu durumda Daratumumab'ın serolojik etkileri dikkate alınmaz; amaç hızlı şekilde oksijen taşıyacak eritrositleri sağlamaktır. AABB de acil transfüzyonlarda ABO/RhD uyumlu, çapraz karşılaştırılmamış kanların derhal verilmesini önermektedir.<sup>5,6</sup> Acil transfüzyonlarda Daratumumab interferansı nedeniyle alloantikorlar tespit edilemese bile, kan bankası ve klinisyen mümkün olduğunca güvenli ünite (ör. K-negatif, fenotip uyumlu) seçmeye çalışır. Ancak dakikaların önemli olduğu kanamalarda eldeki en uygun kan, çoğunlukla O Rh-negatif, derhal verilir. Sonrasında özel testlerle alloantikor taraması yapılabilir; saptanırsa transfüze edilen kanın ilgili antijeni içerip içermediği değerlendirilir ve gerekirse hasta gecikmiş hemolitik reaksiyon açısından izlenir. Bu süreç, klinik-laboratuvar koordinasyonu gerektirir. İdeal olan, Daratumumab alan hastaların transfüzyon ihtiyacının önceden planlanmasıdır; ancak aciller öngörülemez. Bu yüzden, hasta acil servise geldiğinde anti-CD38 tedavisi aldığı bilgisi hızla iletilmelidir. Çapraz karşılaştırmadan pozitif çıkacağı bilindiğinden, acil durumda sonuç beklenmeden hekim onayıyla ABO/Rh uyumlu kan çıkarılabilir. Temel amaç, hızdan ödün vermeden mümkün olan en güvenli transfüzyonu sağlamaktır.

#### **KLİNİK YÖNETİM ve KAN BANKASI İŞBİRLİĞİ**

##### **Daratumumab Tedavisi Öncesi Hazırlıklar ve Bilgilendirme:**

Daratumumab tedavisine başlanacak multipl miyelom hastalarında transfüzyon yönetiminde ilk ve en kritik adım, tedavi öncesinde "baseline" immünhematolojik değerlendirme yapmaktır. İlaç uygulanmadan önce, kan grubu serolojisi ve antikor tarama testleri standart protokole göre çalışılarak olası alloantikor varlığı belirlenmelidir.<sup>5,7</sup> Eğer tarama testinde antikor saptanırsa, Daratumumab başlamadan önce türünün (ör. anti-E, anti-K) net olarak

tanımlanması kritik önem taşır; çünkü tedavi sonrası ayırmak çok daha güçleşir. Benzer şekilde, tedavi öncesi Direkt Coombs Testi (DAT) çalışılarak olası otoimmün hemoliz veya soğuk aglutinin varlığı belirlenebilir. Ayrıca, genişletilmiş eritrosit fenotiplemesi ya da tercihen genotiplemesi yapılması önerilir.<sup>5,6</sup> Rh, Kell, Kidd, Duffy gibi antijen profillerinin tedavi öncesi belirlenmesi, hem uygun ünite seçimini hem de olası alloantikörlerin yorumlanmasını kolaylaştırır. Örneğin, genotipi Jk(a+b-) olan bir hastada gelişen anti-Jkb bu şekilde doğrulanabilir. Ayrıca, tedavi başlamadan önce kan bankasının, hastanın anti-CD38 monoklonal antikör alacağı konusunda yazılı veya elektronik olarak bilgilendirilmesi kritik önemdedir.<sup>5,7</sup> Pek çok merkez, “Daratumumab alarmı” protokolleriyle tedavi öncesinde kan bankasını bilgilendirerek fenotipleme, numune saklama ve DTT hazırlığını yapar. Bu bilgi, gerekirse Kızılay gibi dış tedarikçilere de iletilmelidir. Hastaların “transfüzyon kartı” taşıması veya E-nabız kayıtlarına bu bilginin eklenmesi, başka merkezlerde acil transfüzyon sürecini kolaylaştırır. Hasta ve yakınlarına, ilacın cross-match testlerini etkileyebileceği ve acil durumda mutlaka sağlık ekibine bildirilmesi gerektiği açıklanmalıdır. Planlı ve proaktif bir yaklaşım, ilerideki transfüzyon sorunlarını önemli ölçüde azaltır.

#### Kan Bankası ve Klinik Arasındaki

##### Etkin İletişim Protokolleri:

Daratumumab gibi özel durumlu hastalarda güvenli transfüzyon için, klinik hekimler, transfüzyon tıbbı uzmanları ve kan bankası personeli arasında güçlü bir iletişim ağı şarttır. Bu iletişim birkaç seviyede gerçekleşir:

- **Hasta Seviyesinde İletişim:** Daratumumab alan hastaların dosyasında ilaç bilgisi, başlangıç tarihi ve doz planı net olarak yer almalı; kan grubu laboratuvar kayıtlarına ‘Anti-CD38 MoAb kullanıyor, 6/2025 itibarıyla’ gibi bir uyarı eklenmelidir. Böylece kan isteğinde laboratuvar özel işlem gerekliliğini bilir. Klinik hekim de kan isteminde bu bilgiyi not etmelidir.
- **Protokol Seviyesinde İletişim:** “Hastanede, Daratumumab ve benzeri ilaçların transfüzyon etkilerine yönelik kılavuzlar hazırlanarak görev dağılımı netleştirilmelidir. Örneğin, hematoloji Daratumumab plan-

lanan hastayı kan bankasına bildirir; kan bankası tedavi öncesi fenotip/genotip ve antikör taraması yapar. Aktif tedavide transfüzyon gerekirse DTT’li tarama ve K-negatif kan temini önceliklidir. Bu protokoller, nöbet ve personel değişimlerinde süreklilik sağlar

- **Acil Durum İletişimi:** Acil transfüzyon gerektiğinde, klinik kan bankasını arayarak hastanın Daratumumab aldığını bildirmeli; kan bankası mevcut uygun kanlar ve test gecikmeleri hakkında bilgi vermemelidir. Gerekirse, karşılıklı onayla çapraz karşılaştırmaz kan verilmesi kararlaştırılmalı ve bu karar belgelenmelidir.
- **Eğitim ve Farkındalık:** Kan bankası personeli ve klinisyenler, Daratumumab’ın testlerde panreaktiviteye yol açabileceği konusunda eğitilmelidir. Aksi halde yanlış otoantikör yorumu ve zaman kaybı olabilir. Eğitimler, acil servis ve ameliyathane ekiplerini de kapsamalıdır.

Etkili iletişim, gereksiz test ve gecikmeleri önler, hastaya en güvenli kanın hızla ulaşmasını sağlar ve alloantikör gibi hataların riskini azaltır.<sup>4</sup> Daratumumab yönetimi, klinik ve laboratuvar arasında güçlü koordinasyon gerektirir; bu sağlandığında transfüzyonlar sorunsuz yürütülebilir.<sup>3</sup>

#### Transfüzyon Reaksiyonlarının Yönetimi ve Ayırıcı

##### Tanı:

Daratumumab alan hastalarda transfüzyon sonrası reaksiyonların takibi titizlikle yapılmalıdır. Hemolitik reaksiyonlarda, Daratumumab etkisiyle maskelenmiş bir alloantikör olasılığı akılda tutulmalıdır. Örneğin transfüzyondan birkaç gün sonra beklenmeyen hemoglobin düşüşü, bilirubin ve LDH artışı gecikmiş hemolitik reaksiyona işaret edebilir. Bu durumda, pretransfüzyon taramada panreaktivite nedeniyle yakalanamayan antikör, posttransfüzyon örnekte DTT ile test edilerek saptanabilir. Antikör bulunursa ilgili antijeni taşıyan eritrositlerin hemolize uğradığı kabul edilir; bulunmazsa diğer nedenler (ilaç ilişkili hemoliz, hastalık progresyonu, mikroanjyopati vb.) araştırılır. Akut hemolitik reaksiyonlarda Daratumumab koruyucu değildir; klasik nedenler (ör. ABO uyumsuzluğu) aynı riski taşır. Böyle bir durumda standart protokoller (DAT, seroloji,

eluasyon) hızla uygulanmalıdır. DTT yapılmadan transfüzyon yapılmışsa, uyumsuzluk hem Daratumumab hem de gerçek antikordan kaynaklanabilir; bu nedenle pre- ve posttransfüzyon örnekler karşılaştırılmalıdır. Non-hemolitik reaksiyonlarda (febril, alerjik) özel bir Daratumumab etkisi beklenmez; ancak ateş varlığında maske altında kalan alloantikör olasılığı da değerlendirilmelidir. Her reaksiyon sonrası kan bankası bilgilendirilmeli ve serolojik inceleme yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda alloantikör, otoimmün hemoliz, soğuk aglutinin hastalığı ve ilaç ilişkili hemoliz göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>2</sup> Daratumumab alan hastada transfüzyon reaksiyonu izlendiğinde, tabloya başka immün süreçlerin de katkısı olabileceği unutulmamalıdır. Yönetimde genel prensip değişmez: Transfüzyon durdurulur, destek tedavisi verilir, kan bankasına örnek gönderilir. Laboratuvar, Daratumumab interferansını bilirse uygun yöntemleri (örn. öncelikle DTT uygulamak) seçebilir. Eğer reaksiyon maskelenmiş alloantikör kaynaklıysa, gelecekte ilgili antijen negatif kan kullanılır ve bu bilgi hasta dosyasına kaydedilir. Böylece aynı sorun tekrarlanmaz.

## SONUÇ ve GELECEK YÖNELİMLERİ

### Daratumumab Tedavisinde Transfüzyon Yönetiminin Temel Çıkarımları:

Anti-CD38 monoklonal antikörler, özellikle Daratumumab, hematolojik malignite tedavisinde önemli bir ilerleme olmakla birlikte transfüzyon tıbbında özel dikkat gerektirir. Güvenli transfüzyon için kan bankasında özel testler uygulanması ve klinik-laboratuvar işbirliği kritik önemdedir. Başlıca noktaları özetlemek gerekirse:

- Daratumumab, eritrosit CD38 antijenine bağlanarak indirekt antiglobulin testlerinde evrensel pozitiflik yaratmakta, bu da serolojik testlerin yorumlanmasını güçleştirmektedir.<sup>3,4</sup>
- Bu etkiyi gidermek için en yaygın kullanılan yöntem, panel hücrelerinin DTT ile muamele edilmesidir. DTT kullanımıyla Daratumumab interferansı ortadan kaldırılabilir ancak bu işlem Kell gibi bazı antijenleri de yok ettiği için transfüzyon planı buna göre yapılmalıdır.<sup>2,5,7</sup>
- Alternatif veya tamamlayıcı stratejiler olarak Daratumumab'ın serumda nötralize edilmesi (anti-idiotip

antikör, solubl CD38 gibi ajanlarla) mümkün olmakla birlikte, bu yöntemler henüz rutin değildir.<sup>4-7</sup>

- Moleküler genotipleme, hastanın antijen profiline ışık tutarak alloantikör risklerinin yönetilmesine yardımcı olur ve Daratumumab sonrası dönemde de uygulanabilir olması açısından önemli bir araçtır.<sup>5-7</sup>
- Transfüzyon öncesi dönemde yapılacak hazırlıklar (baz fenotip tayini, tarama, bilgilendirme) transfüzyon sırasında karşılaşılabilecek problemleri en aza indirir.<sup>5</sup>
- Kan temininde ABO/Rh uygunluğunun yanı sıra mümkün olduğunca fenotip/antijen uyumuna dikkat etmek, bilhassa Rh (C, c, E, e) ve Kell antijenleri açısından eşleşmiş kan kullanmak, hem maskelenmiş alloantikör riskini hem de yeni alloimmunizasyon olasılığını azaltır.
- Acil durumlar haricinde, Daratumumab alan hastalarda panreaktivite saptandığında transfüzyonu geciktirmemek için kan bankası ile hızlı iletişim kurularak özel testler devreye alınmalı; acil durumlarda ise çapraz uygunluk aranmaksızın en emniyetli ünitelerle hastanın ihtiyacı karşılanmalıdır.<sup>5,6</sup>
- Transfüzyon sonrası takipte, herhangi bir reaksiyonda alta yatan olası maskelenmiş bir alloantikörün varlığı unutulmamalıdır; gerekirse hasta örnekleri referans laboratuvara gönderilerek ileri analizler yapılmalıdır.

Sonuç itibarıyla, Daratumumab tedavisi altındaki bir hastada transfüzyon yönetimi, klasik uygulamadan daha fazla özen ve uzmanlık gerektirir. Bu alanda son yıllarda biriken tecrübeler, doğru yaklaşımlar benimsendiğinde bu hastalara güvenli kan temin edilebildiğini göstermiştir.<sup>3</sup> Kan bankası çalışanları ve hematolog/onkologlar, bu özel durumu iyi bilmeli ve kendi merkezlerinde uygulanacak en iyi protokolü oluşturmalıdır.

### Standartlaşma İhtiyacı ve Klinik Pratiğe Etkileri:

Daratumumab interferansının anlaşılmasının ardından farklı merkezler çeşitli çözüm yöntemleri denemiş ve literatüre çok sayıda vaka ve çalışma yansımıştır. Günümüzde bu konuda önemli bir bilgi birikimi oluşmuş olup, ulu-

sal/uluslararası standart protokollere ihtiyaç vardır. AABB gibi kurumların bültenleri bu yönde önemli adımlar sunmaktadır<sup>6</sup>. Ülkemizde Transfüzyon Tıbbi Dernekleri veya Sağlık Bakanlığı, anti-CD38 tedavisi alan hastaların transfüzyon yönetimi için ulusal rehberler oluşturabilir. Kan merkezlerinin bilgilendirilmesi, olası hataları önler. 2015'ten bu yana edinilen tecrübelerin ortak bir protokolde toplanması, yeni merkezlerin işini kolaylaştırır. Standart yaklaşımlar, hematologların Daratumumab öncesi gerekli işlemleri gecikmeden yapmasını sağlar; aksi halde transfüzyon gecikmeleri kemoterapiyi bile aksatabilir. Prosedür birliği, yanlış anlaşılmalara engeller; "Bu hasta Daratumumab alıyor" damgalı formlar veya nadir kan grubu olan hastalarda önceden fenotipik uyumlu ünite hazırlığı gibi adımlar hasta güvenliğini artırır. Böylece hekimler, kan temini endişesi olmadan ilacı uygulayabilir. Gelecekte hematolojide daha yaygın kullanılacak bu ilaçlara uyumlu transfüzyon protokolleri, tıp pratiğimizin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

#### Gelecekteki Araştırma Alanları ve Yeni Çözümler:

Daratumumab interferansının yönetimi konusunda epey yol kat edilmiş olsa da, hala çözüm bekleyen veya geliştirilmeye açık yönler mevcuttur. Gelecekteki araştırmalar birkaç odakta yoğunlaşabilir:

- **Yeni Nötralizasyon Ajanlarının Geliştirilmesi:** Laboratuvar kullanımına uygun, onaylı ve yaygın bulunabilir nötralizan reaktifler (anti-idiotip antikor, rekombinant CD38 vb.) geliştirilmesi öncelikli bir ihtiyaçtır. Örneğin, kit halinde sunulan ve hasta serumu ile karıştırıldığında 5-10 dakikada Daratumumab'ı nötralize eden bir reaktif, DTT gibi zaman alan işlemlere kıyasla ciddi avantaj sağlayacaktır. İlaç firmaları ve diagnostik şirketlerinin bu konuda Ar-Ge çalışmaları yürüttüğü bilinmektedir. Yakın gelecekte bu alanda somut ürünler çıkabilir.
- **Anti-CD47 ve Diğer Yeni Monoklonal Antikorlara Yönelik Çözümler:** Anti-CD38'in yanı sıra, klinikte kullanıma giren anti-CD47 gibi antikörlerin transfüzyon testlerine etkisi daha da şiddetlidir ve çözümü daha karmaşıktır. Bu alanda elde edilecek bilgi biri-

kimi, Daratumumab için de çapraz fayda sağlayabilir. Örneğin anti-CD47'nin interferansını kesmede kullanılan bazı ileri yöntemler (Capture teknolojisi gibi) belki anti-CD38 için de uyarlanabilir.<sup>2</sup> Bu nedenle monoklonal antikörlerin genel laboratuvar etkileri, immünohematoloji camiasının önümüzdeki yıllarda araştırma odağında olacaktır.

- **Genetik Mühendislik ve Yapay Hücreler:** Bir diğer ufuk açıcı alan, tarama testlerinde kullanılacak yapay eritrosit hücreleri geliştirmektir. Örneğin CD38 geni ni ekspres etmeyen hücre hatları veya hücre dışı vesiküller, antijen paneli olarak tasarlanabilir. Böylelikle anti-CD38 içeren serumlarla test yapıldığında hiçbir reaksiyon olmayacak ve sadece gerçek alloantikör varlığı söz konusuysa reaksiyon görülecektir. Bu fikir şu anda teorik olmakla birlikte, doku mühendisliğinin gelişmesiyle ileride mümkün hale gelebilir.
- **Hızlı Moleküler Testler:** Genotiplemenin yaygınlaştırılması adına daha hızlı ve uygun maliyetli kitler geliştirilmesi de önemlidir. Belki gelecekte her transfüzyon öncesi, hastanın kan grubunu hem serolojik hem genetik olarak hızlıca tarayan cihazlar olacak ve Daratumumab gibi maskelenmeler olsa dahi genetik test bunu aşacaktır. CRISPR bazlı genotipleme veya mikroakışkan çip teknolojileri bu yönde ilerlemektedir.
- **Alloantikör Oluşum Dinamikleri:** Daratumumab alan hastalarda alloantikör gelişiminin gerçekten düşük olup olmadığı daha geniş serilerle incelenebilir. Belki anti-CD38, plazma hücre popülasyonunu etkilediği için alloantikör cevabını da baskılıyor olabilir. Nitekim bazı çalışmalarda, Dara alan hastalarda yeni antikör oluşum oranının düşük olduğu gösterildi.<sup>1</sup> Bu durum doğrulanırsa, ileride belki de tarama stratejileri ona göre revize edilebilir (örneğin her hastayı fenotipik eşleştirmek yerine, sadece risk faktörü olanları eşleştir gibi). Bu da ancak prospektif çalışmalarla anlaşılabilir.
- **Farmakolojik Modifikasyonlar:** Daratumumab'ın kendisinde yapılabilecek değişiklikler de tartışılabilir. Örneğin, hücredeki Fc reseptörlerine bağlanma özelliği değiştirilmiş varyantlar, belki daha az RBC

tutunması yapabilir. Ya da Daratumumab'ın Subkutan formülasyonları (halen kullanılmaktadır) farklı inter-ferans profiline sahip mi incelenebilir. Şu an için subkutan verildiğinde de sonuçta dolaşıma geçerek aynı etkiyi yapıyor, ancak belki farmakokinetik açısından farklılıklar olabilir.

- **Veri Paylaşımı ve Büyük Veri Analizleri:** Dünya genelinde Daratumumab alan hastaların transfüzyon verilerini içeren bir kayıt sistemi oluşturulması da, nadir rastlanan sorunların ve en iyi uygulamaların belirlenmesine yardımcı olur. Hangi yaklaşımın ne oranda başarılı olduğu, hangi antikörlerin en sık gözden kaçtığı gibi sorular, çok merkezli verilerle yanıtlanabilir. Bu veriler ışığında kılavuzlar güncellenebilir.

### SONUÇ

Daratumumab ve benzeri monoklonal antikörlerin transfüzyon pratiğine getirdiği zorluklar, tıbbın farklı disiplinlerinin işbirliği ve yenilikçi çözümler geliştirmesiyle büyük ölçüde aşılabılır. Bu derlemede sunulan güncel bilgiler, mevcut en iyi uygulamaları yansıtmaktadır. Gelecekte yeni araştırmalar ve teknolojik ilerlemeler oldukça, transfüzyon tıbbı bu tür “biyolojik tuzaklara” karşı daha hazırlıklı hale gelecek, hem hastaların tedavileri aksamayacak hem de güvenlikten taviz verilmeyecektir. Daratumumab örneği, klinik bilimin laboratuvar bilimleri ile ne denli iç içe olduğunun güzel bir göstergesidir. Bu bilinçle, hem tedavinin hem transfüzyonun optimal şekilde yürütüldüğü, standartlaştırılmış ve ileri teknolojilere dayanan bir uygulama modeli hedeflenmelidir.



#### Kaynaklar

1. Tauscher C, Moldenhauer S, Bryant S, DiGuardo M, Jacob EK. Antibody incidence and red blood cell transfusions in patients on daratumumab. *Transfusion (Paris)*. 2021;61(12):3468-3472. doi:10.1111/TRF.16687
2. Solves Alcaina P, Asensi Cantó P. Interference of Monoclonal Antibody Therapy in Transfusion: An Update. *Hemato* 2024, Vol 5, Pages 220-229. 2024;5(3):220-229. doi:10.3390/HEMATO5030018
3. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, et al. Blood Transfusion Management for Patients Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibodies. *Front Immunol*. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02616
4. Oostendorp M, Lammerts Van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(6 Pt 2):1555-1562. doi:10.1111/TRF.13150
5. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. Association Bulletin #16-02. Accessed July 8, 2025. <https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab16-02.pdf>
6. Bullock T, Foster A, Clinkard B. Alloimmunisation rate of patients on Daratumumab: A retrospective cohort study of patients in England. *Transfus Med*. 2021;31(6):474-480. doi:10.1111/TME.12808
7. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion (Paris)*. 2015;55(6 Pt 2):1545-1554. doi:10.1111/TRF.13069
8. Yeh TJ, Yeh CJ, Liu YC, Hsiao HH. Manual polybrene method for pretransfusion test could overcome the interference of daratumumab therapy in myeloma. *Transfusion (Paris)*. 2019;59(8):2751-2752. doi:10.1111/TRF.15341
9. Hosokawa M, Kashiwagi H, Nakayama K, et al. Distinct effects of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenicity (Osaka method). *Transfusion (Paris)*. 2018;58(12):3003-3013. doi:10.1111/TRF.14900