

KISA BİLDİRİ

RİSKLİ GRUPLARA SİTOMEGALOVİRUS SERONEGATİF KAN TRANSFÜZYONU İÇİN BAĞIŞÇI KANLARINDA TARAMA GEREKLİ Mİ?*

SHORT COMMUNICATION

IS SEROLOGIC SCREENING NECESSARY IN THE DONOR BLOODS FOR CYTOMEGALOVIRUS SERONEGATIVE BLOOD TRANSFUSION TO RISKY PATIENTS?

Birsen MUTLU¹, Ayla GÜNLEMEZ², Gülcan TÜRKER²**Ayşe S.GÖKALP², Ayşe WILLKE³**

ÖZET: İnsanlarda yaygın olarak görülen ve genellikle asemptomatik ya da hafif seyreden sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları, gebeler, yenidoğanlar ve immün sistemi baskılanmış kişilerde önemli tıbbi riskler taşıyan enfeksiyonlardır. Seronegatif kişiler ve yenidoğanlar CMV'u enfekte kan ürünleri veya enfekte kişiler ile temasla alırlar. Seronegatif kan ürünlerinin, yeni doğanda olduğu gibi, seçilmiş hastalarda kullanılması bu hastaların tedavisinde hayati bir öneme sahiptir. Ülkemiz gibi CMV seropozitiflik oranının yüksek (>%90) olduğu bölgelerde seronegatif kan bağışçılarını bulmak, fazla sayıda kanın taranmasını gerektiren, pahalı ve zaman alıcı bir süreçtir. Bu çalışmanın amacı, Kocaeli'nde gönüllü kan bağışçılarında CMV seroprevalansını saptamak ve bu taramaların maliyet-etkin olup olmadığını belirlemektir. Bu amaçla, Ocak-Aralık 2006 tarihleri arasında yenidoğan bebekler için kan bağışlayacak 1264 bağışçının kanında CMV IgG antikör pozitifliği ticari bir ELISA yöntemi (AXSYM, Abbott, ABD) ile araştırılmıştır. Bağışçıların 1229'unda (%97.2) anti- CMV IgG pozitif, 35'inde (%2.8) ise negatif olarak bulunmuştur. İlimizde CMV seropozitiflik oranının ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi oldukça yüksek bulunması nedeniyle, seronegatif kan bağışçısı temini için yapılacak taramanın maliyet-etkin olmayacağı ve bağışçı kanlarında lökosit redüksiyonu gibi alternatif yöntemlerin kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Sitomegalovirus, seroprevalans, kan bağışçısı.

ABSTRACT: Cytomegalovirus (CMV) infections are commonly seen in humans and are usually mild or asymptomatic. However, these infections have significant medical risks in pregnant women, newborns and immunocompromised patients. Seronegative subjects and infants acquire CMV through infected blood products or direct contact with infected people. The use of seronegative blood products for selected patients, as in newborns and/or immunosuppressed patients has vital importance in medical

* Bu çalışma XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (Belek, Antalya, 2007) poster olarak sunulmuştur.

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kan Bankası, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli. (birsenmutlu2001@yahoo.com)

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

³ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

management. Providing seronegative blood in countries where the prevalence of CMV is high (>90%), is difficult since this requires screening of a great number of blood donations. The aim of this study was to detect the CMV seroprevalence among voluntary blood donors in Kocaeli (located at northwestern region of Turkey) and to determine whether the screening procedure was cost-effective. CMV-IgG was investigated by a commercial ELISA method (AXSYM, Abbott, USA) in 1264 blood donors who were voluntarily admitted to donate blood for newborns between January to December 2006. In 1229 (97.2%) of these donors CMV-IgG was found positive while it was negative in 35 (2.8%). It was estimated that CMV-IgG screening was not cost-effective to provide seronegative blood donations because of the high rate of seropositivity in Kocaeli as well as other regions of Turkey, so it would be more favorable to apply alternative methods such as leukocyte reduction.

Key words: Cytomegalovirus, seroprevalence, blood donors.

GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV) tarafından oluşturulan primer enfeksiyonlar, immün sistemi sağlıklı kişilerde genellikle belirtisiz seyretmekte, ancak virusun latentliği nedeniyle uygun predispozan faktörlerin varlığında tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. CMV enfeksiyonları, immün sistemi bozuk ya da baskılanmış kişilerde oldukça ciddi seyretmektedir. Bu nedenle, kan transfüzyonu yapılması gereken yenidoğanlar veya immünosüpresif CMV seronegatif hastalara nakledilecek olan kan ve kan ürünlerinin CMV yönünden negatif olması arzu edilmektedir. Ancak dünyanın birçok ülkesinde –toplumlara göre değişmekle birlikte- CMV seropozitifliği %90’ların üzerindedir¹⁻⁹. Ülkemizin de içinde yer aldığı yüksek CMV seroprevalansının saptandığı toplumlarda, riskli hasta gruplarına nakledilmek üzere CMV seronegatif kan bağışçısı bulmak sıkıntı oluşturmaktadır. Bağışçı kanlarının CMV yönünden taranması pahalı ve zaman alıcı bir süreç olmasının yanında önemli ölçüde bağışçı kaybına yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yenidoğan bebeklerde değişik endikasyonlarda kullanılmak üzere hazırlanacak kanların CMV yönünden taranmasının maliyet-etkin olup olmadığının belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 1 Ocak - 31 Aralık 2006 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Hastanesi Kan Bankası’na, Çocuk Hastalıkları Yenidoğan Ünitesi kan ihtiyacı için başvuran 9240 kan bağışçısından 1264’ünün kan örneği dahil edildi. Bağışçıların yaş ortalaması 34 yıl (yaş aralığı: 18-50 yıl) olup, 1104’ü (%87.3) erkekti. Bağışçılardan alınan kanların serumları ayrılarak bekletilmeden anti-CMV IgG pozitifliği yönünden ticari bir makroELISA yöntemi (AXSYM, Abbott, IL, USA) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde, üretici tarafından önerilen eşik değer 15 AU/ml olarak alındı ve bu değer üzerindeki sonuçlar pozitif kabul edildi.

BULGULAR

Yapılan taramada kan bağışçılarının %97.2’sinde (1229/1264) anti-CMV IgG pozitifliği saptanmıştır. Bu kanların kullanılacağı bebek sayısının 118 olduğu göz önüne alındığında, her bebek için ortalama 10.7 (1-38) bağışçının

taranmış olduğu belirlenmiştir. 2006 yılı Bütçe Uygulama Talimatı (BUT) fiyatlarına göre toplam test maliyetinin 11.123 YTL olduğu ve her bebek için sadece bağışçı kanlarında CMV-IgG taramasının ortalama maliyetinin 94.16 YTL olduğu hesaplanmıştır. Diğer yandan, her bebek için ortalama 3.9 ünite olmak üzere, tüm bebeklere toplam 466 ünite kan ürününün kullanıldığı saptanmıştır. Elde edilen veriler, alternatif bir uygulama olarak önerilen lökosit redüksiyonu yöntemi maliyetleri ile hipotetik olarak karşılaştırılmış ve her ünite için lökosit filtresi kullanılmış olması durumunda 2006 BUT fiyatlarına göre toplam maliyetin 14.446 YTL, bebek başına ise 120.9 YTL olacağı hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Dünyanın çeşitli ülkelerinde oldukça yüksek olarak bildirilen CMV seroprevalansı, toplumların sosyoekonomik koşullarına ve coğrafi durumuna göre farklılık göstermekle birlikte %40-100 arasında değişmektedir¹⁻⁹. Ülkemizde ise bu oran, yine bölgelere göre değişiklik göstermekte ve %75-98 arasında bildirilmektedir^{9,10}.

CMV enfeksiyonları, fötüs, yenidoğanlar ve immün sistemi baskılanmış hastalar için önemli bir sağlık sorunudur. İyatrojenik CMV enfeksiyonlarının büyük bir kısmı seropozitif kan ürünlerinin seronegatif yenidoğanlara verilmesi ile ortaya çıkar. Kan transfüzyonları ile enfekte olan preterm bebeklerde CMV enfeksiyonu, sepsis benzeri bir klinik ile ağır seyretmektedir. Düşük doğum ağırlıklı (<1300 gr) yenidoğanlarda CMV enfeksiyonu insidansı yaklaşık %15, mortalite oranı ise %10 civarındadır¹¹. Enfeksiyon riski; transfüzyon sayısı, hacmi ve bağışçı kanındaki viral yük ile yakından ilişkilidir.

Kan transfüzyonu endikasyonu olan yenidoğanlarda, kan ürünleri ile CMV geçişini azaltmak için seronegatif veya lökositten arındırılmış ya da canlı lökosit içermeyen kan ürünlerinin kullanılması önerilmektedir^{11,12}. Bağışçı kanlarında CMV enfeksiyonuna yol açan lökosit sayısının tam olarak bilinmemesine karşın, kan transfüzyonundan sonra seronegatif kişilerin %1-4'ünde CMV enfeksiyonunun ortaya çıktığı rapor edilmektedir¹². CMV seropozitifliğinin yüksek olduğu toplumlarda seronegatif kan temininin zorluğu dikkate alınarak, CMV enfeksiyonundan korunmada lökosit redüksiyonu ısrarla önerilmektedir^{3,6,8}. Bu yönde yapılan bir çalışmada, 502 kemik iliği alıcısında CMV negatif bağışçıdan elde edilen ürünler ve filtre edilmiş ürünler rastgele oluşturulan iki gruba verilmiş; 21 ve 100 gün arasında akut CMV enfeksiyonu açısından izlenmişlerdir¹³. Kan komponentleri filtre edilen grupta %5 oranda enfeksiyon görülmekle beraber, bu oran klinik olarak kabul edilebilir sayılmış ve lökosit filtrasyonunun da transfüzyonla bulaşan CMV enfeksiyonuna karşı kemik iliği hastalarında en az seronegatif kan ve kan ürünlerinin kullanılması kadar etkili olacağı kanısına varılmıştır¹³. Yine 36 alıcı-vericinin katıldığı başka bir çalışmada, allogeneik transplantasyon yapılan hastalara verilen kan ve kan ürünlerine lökosit redüksiyonu uygulanmış ve hastalar iki yıl izlenmiştir¹⁴. İzlem sonunda hastaların beşinde (%13.9) seropozitiflik saptanmış, ancak viral kültürleri negatif bulunmuş ve CMV enfeksiyonu yönünden klinik belirti ve bulgu görülmemiştir¹⁴. Narvios ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵, 72 seronegatif

kemik iliği alıcısına CMV yönünden taranmamış, ancak lökosit redüksiyonu uygulanmış kan/kan ürünü verilmiş ve 11 olguda transplantasyon sonrası CMV serokonversiyonu saptanmıştır. Bu araştırmacılar serokonversiyona rağmen aktif CMV enfeksiyonunun saptanmamasını olumlu bir sonuç olarak değerlendirmişler ve kan komponentlerinin filtre edilmesinin seronegatif bağışçı arayışına alternatif olacağını vurgulamışlardır¹⁵.

Çalışmamızda, her bebek için ortalama 10.7 bağışçı kanının taranmış olduğu hesaplanmıştır. Bazı durumlarda CMV seronegatif kan bulabilmek için bebek başına 38 bağışçıya kadar çıkabilen CMV seronegatif bağışçı taraması gerekmiştir. Bağışçıların temininde; bağışa ikna edilmesi, ulaşımının sağlanması, işlerinden geri kalmalarının ve bu işlemlerin yapılabilmesi sırasında kaybedilen zamanının göz önüne alınması gerekmektedir. Buna karşın lökosit filtresi hastanelerde çoğunlukla bulunmakta veya ticari firmalardan kolayca temin edilebilmekte, gereksinim durumunda kolaylıkla transfüzyona geçilebilmektedir. Yaptığımız hesaplamada her ne kadar kan bağışçısı tarama maliyeti, lökosit filtrasyon maliyetinden az bir farkla düşük bulunmuş olsa da (sırasıyla toplamda 11.123 YTL ve 14.446 YTL; bebek başına 94.16 YTL ve 120.9 YTL), psiko-sosyolojik yönden karşılaştırıldığında seronegatif bağışçı temini, daha yüksek ekonomik yük, zaman ve bağışçı kaybına yol açmaktadır. CMV bulaşının nadir olduğu yönündeki veriler göz önüne alındığında, lökosit azaltıcı yöntemlerin kullanılması halinde hem kan/kan ürünü temininde zorluk yaşanmayacak, hem emek/zahmet gerektiren işlemler azaltılmış olacak, hem de bağışçı kaybının önüne geçilecektir. Sonuç olarak, primer CMV enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıyan yenidoğanlar ve immün sistemi baskılanmış hastaların, transfüzyonla ilişkili CMV bulaşından korunmasında seronegatif bağışçıların kullanılmasından ziyade lökosit filtrasyonu gibi alternatif yöntemlerin kullanılmasının daha uygun olabileceği düşüncesine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alford CA, Stagno S, Pass RF, et al. Epidemiology of cytomegalovirus, pp: 159-71. In: Nahmias A, Dowdle W, Schinazi R (eds), *The Human Herpesvirus: An Interdisciplinary Perspective*. 1981. Elsevier, New York.
2. Kositanont U, Wasi C, Chandanayingyong D, et al. Prevalence of cytomegalovirus antibodies in Thai blood donors. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1985; 3: 179-82.
3. Urwijitaroon Y, Teawpatanataworn S, Kitjareontarm A. Prevalence of cytomegalovirus antibody in Thai- northeastern blood donors Southeast Asian. *J Trop Med Public Health* 1993; 24 (Suppl 1): 180-2.
4. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 147-52.
5. Gargouri J, Elleuch H, Karay H, et al. Prevalence of anti-CMV antibodies in blood donors in the Sfax region (value in blood transfusion). *Tunis Med* 2000; 78: 512-7.
6. Kothari A, Ramachandran VG, Grupta P, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* 2002; 20: 348-51.
7. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpää R. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South- Western Finland. *BJOG* 2005; 112: 50-6.

8. Ahmed SA, Al-Joudi FS, Zaidah AW, et al. The prevalence of human cytomegalovirus seropositivity among blood donors at the Unit of Blood Transfusion Medicine, Hospital Universiti Sains Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37: 294-6.
9. Ataman Ş, Çolak D, Günseren F, Çolak T, Şenol Y, Aktekin MR, Gültekin M. Antalya'da sitomegalovirus seroepidemiolojisinin toplum kaynaklı kesitsel bir çalışma ile araştırılması ve Türkiye verilerinin derlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 545-55.
10. Günhan C. Cytomegalovirus enfeksiyonları, s: 1191-6. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2002. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
11. Stehel EK, Sanchez PJ. Cytomegalovirus infection in the fetus and neonate. *NeoReviews* 2005; 6: e38-e45.
12. Strauss RG. Transfusion approach to neonatal anemia. *NeoReviews* 2000; 1: 74-80.
13. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-603.
14. Narvios AB, Lichtiger B. Bedside leukoreduction of cellular blood components in preventing cytomegalovirus transmission in allogeneic bone marrow transplant recipients: a retrospective study. *Haematologica* 2001; 86: 749-52.
15. Narvios AB, de Lima M, Shah H, Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unscreened donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: analysis of 72 recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 499-501.