

Kan ve Kan Ürünleri İle Bulaşan *Plasmodium*'lar ve Diğer Parazitler

Betigül Öngen

1880'de ilk kez Laveran, Cezayir'de insan kanında sıtma parazitini bulduktan sonra parazitin evrimi incelenmiş ve bulaşmasında anofel cinsi sivrisineklerin rol oynadığı anlaşılmıştır. *Plasmodium*'ların bulunmasından dört yıl sonra Gerhard ilk olarak anofel aracılığı olmadan da bir insandan diğerine direkt olarak sıtmanın geçebileceğini, sıtmalı birinin kanını sağlıklı bir bireyin venine injekte ederek göstermiştir (1).

Tranzfüzyon yolu ile bulaşan ilk sıtma olgusu 1911 yılında Woolsey tarafından bildirilmiştir (2). Bu tarihten sonra dikkatler bu noktaya çekilince başka olgular da bunu izlemiştir. Doğal olarak kan transfüzyonlarının artması, sıtmanın endemik olduğu bölgelerde seyahatin artması, kan transfüzyonu ile ilgili olarak sıtma olgularının da artmasına yol açmıştır.

İlk olgudan sonra 1938 yılına kadar bildirilen toplam 29 vakada dikkati çeken noktalar donörlerin çoğunun sıtmanın endemik olduğu bölgelerde kısa ya da uzun süre önce bulunmaları, bir kısmının daha önce sıtma geçirmiş olması ve çoğunun asemptomatik oluşudur. Bir diğer nokta bu 29 vakanın ikisinde sıtmanın kan transfüzyonu ile bulaşmasının, direkt transfüzyon yolu ile alıcıdan vericiye/geçiş şeklinde oluşudur (3). Daha sonra bir başka araştırmada malarya sürveyansının iyi olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde 1958-1971 yılları arasında toplam 37 transfüzyona bağlı sıtma olgusu görülmüş ve bu olguların 1967-1971 yılları arasında artış gösterdiği bildirilmiştir. Donörler incelendiğinde çoğunun Vietnam'dan dönen askerler olduğu dikkati çekmiştir. Bu 37 vakanın 11'i *P. malariae*, 12'si *P. falciparum*, 11'i *P. vivax*, 2'si *P. ovale* ve biri *P. falciparum* ve *P. malariae* karışık enfeksiyonu olarak tesbit edilmiştir. Yine aynı ülkede 1972-1981 yılları arasında vaka sayısı 26 iken (4 milyon donör ününde 1 vaka) İngiltere'de geçen 50 yıl esnasında sadece 6 kantılanmış vaka (6 milyon ünüde 1) bildirilmiştir (4,5,6).

1974 yılı Nisan ayında Fa'sta yapılan Sıtma Araştırmaları Simpozyumunda, dünyada görülen transfüzyon sıtmalar hakkında sunulan bir tebliğe göre 1911-1972 yılları arasında 88 *P. falciparum*, 878 *P. malariae*, 490 *P. vivax*, 2 *P. ovale*, 4 karaşık, 539 bilinmeyen olmak üzere toplam 2001 sıtma olgusu görülmüş ve 1982'de olgu sayısı 3536'ya çıkmıştır. Gerçek rakamın muhtemelen daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de ise 1960-1985 yılları arasında görülen kan transfüzyonu ile bulaşan sıtma olgularının 86'sı *P. vivax* ve 7'si *P. malariae* olmak üzere toplam 93 olduğu bildirilmiştir (6,7,8).

1969 yılında trombositlerle bulaşma ileri sürüldükten sonra, yapılan deneysel çalışmalarla *Plasmodium*'ların memeli trombositlerine girebildiği ve bu girişin aktif olarak gerçekleştiği gösterilmiş, ayrıca konsantre lökosit transfüzyonu ile bulaşan bir sıtma olgusunda, parazitle eritrositlerle kontamine lökositlerin önemi vurgulanmıştır (9,10,11).

Dünya çapındaki verilere dayanarak, transfüzyona bağlı sıtma olgularının hemen hemen % 50'sinde *P. malariae* en

nemli etken olarak görülmektedir. *P. vivax* ve *P. falciparum* 2. ve 3. sırada yer almaktadır (4-6,11-18). Transfüzyon sonrası sıtmanın inkübasyon süresi genellikle *P. falciparum* sıtmasında 12 gün, *P. vivax*'da 3-4 hafta veya *P. malariae*'de olduğu gibi daha uzun olabilir. *P. malariae* enfeksiyonları asemptomatik bir taşıyıcıda yıllarca kalabildiğinden, *P. malariae*'li asemptomatik bir donörün gözden kaçma ve transfüzyonla bulaşma şansı oldukça fazladır (8). Bazı araştırmacıların insani in vivo ve in vitro deneylerle *Plasmodium*'ların uzun süre bekletilen kanda büyük ölçüde dejenere olduklarını ve neticede görülmediklerini ileri sürmelerine karşın, Gordon ilk kez kan bankasındaki bekletilmiş kandan bulaşma olduğunu göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarla da *Plasmodium*'ların uzun süre bekletilen ve/veya donmuş kanda yıllarca yaşayabildiği gösterilmiştir (19-21).

Bugüne kadar yapılan bildiriler, çoğunlukla sıtmanın endemik olmadığı bölgelerden yapılmıştır. Sıtmanın endemik olduğu ülkelerde, bu hastalığın kan transfüzyonu ile bulaşma riskinin daha büyük olduğu tahmin edilmektedir (8,21). Bildirilen vakalardan elde edilen sonuçlara göre sıtma enfeksiyonlu kişi, endemik bölgeyi terkettikten sonra bile yıllarca belirsiz kalabilmekte ve hattâ ilk enfeksiyonu teşhis edilememiş olabilmektedir. bu gözlemlere dayanarak sıtma geçiren her kişinin ve bu hastalığı geçirmediğini söylese bile endemik bölgede yaşayan kişilerin, potansiyel bir taşıyıcı olabileceği dikkate alınmalıdır.

Bazı yazarlar donör olacak her kişiye, rutin olarak, sıtma geçirip geçirmediğinin ve endemik bölgelerde yaşayıp yaşamadığının sorulmasının gerekli olduğunu ve alınan cevapların olumlu ise böyle kişilerin donör olarak kabul edilmemesi gerektiğini ileri sürülmüşlerdir. Ancak 1970 yılında Amerikan Kan Bankaları Birliği tarafından transfüzyon sıtmasının bulaşmasını önlemek için, donörlerin seçiminde bazı kurallar belirlenmiştir. Buna göre

- 1- Sıtma enfeksiyonu geçirmiş donörlerin kabul edilmemesi,
- 2- endemik bir bölgeden gelen göçmen veya ziyaretçi olan donörlerin kabul edilmemesi,
- 3- Endemik bir alana seyahat eden, semptomları olmayan ve antimalaryal ilaç kullanmayan donörlerin ülkesine dönüşünden 6 ay sonra donör olarak kabul edilmesi,
- 4- endemik bir alanda bulunan ve antimalaryal ilaç alanların, ilaç kesilmesinden 2 yıl sonra donör olarak kabul edilmesi gerekmektedir. 1981 yılında Kan Bankaları, Birliği 1. ve 2. kuralda tekrar bir düzenleme yaparak, sıtma enfeksiyonu geçirmiş olanların, tedavi kesildikten veya bu bölgeyi terkettikten 3 yıl sonra eğer belirti göstermiyorlarsa ve ayrıca endemik bir bölgeden gelen göçmen veya ziyaretçi olanların, endemik bölgeden ayrıldıktan 3 yıl sonra belirti göstermiyorlarsa donör olarak kabul edilebileceklerini belirtmişlerdir (4,5,8).

Bu kuralların uygulanması transfüzyon sıtmasına karşı savunmanın birinci hattını oluşturur. Savunmanın 2. hattı potansiyel donörlerin spesifik ve duyarlı bir serolojik test vasıtasıyla taranmasına bağlı olabilir. Bu testler içinde en çok IFA ve ELISA yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak sero-

lojik yöntemlerle donörlerin taranması pratik bir yöntem değildir. Ayrıca normal olarak, endemik bölgelerdeki şahıslarda antikorlar geliştireceğinden, tehlikeli donörleri ortaya çıkarmak için yapılacak antikor tarama testlerinin böyle bölgelerde değeri az olacaktır.

Fransa'da yapılan bir çalışmada, sıtma yönünden endemik bir bölgeyi 5 yıldan az bir süre önce terkeden 957 prospektif donörün 134 (% 14)'ünün IFA testi pozitif bulunmuştur. Aynı zamanda böyle bir bölgeyi 5 veya daha fazla yıl önce terkeden 6220 gönüllü kan donörünün 280'i (% 4,5) de halâ IFA pozitif olarak bulunmuştur (6,21).

Bulaşma transfüzyon ile gerçekleştiğinde infeksiyon sıklıkla şiddetli olur ve hattâ öldürücü olabilir. Çünkü teşhis edilmesi genellikle gecikir. Infeksiyon hamilelik sırasında ve splenektomize bir hasta için de risklidir.

Transfüzyon sıtmasını bertaraf etme gayretleri sürmektedir. Sıtmanın yaygın olduğu ancak donörlerin nadir olduğu ülkelerde tüm donörlere klorokin vermek gibi tedbirler uygulanmaktadır. ancak ilaç direncinin geliştiği bölgelerde örneğin Afrika'da klorokine dirençli parazitlerin olduğu bölgelerde, profilaksinin sadece transfüzyondan sonra belirli gösteren hastalara yapılması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada alıcılara dirençli suşlara da etkili olan tek doz *ginghaosu* uygulanabileceği (*Artemisi annua*'nın alkaloid ekstraktı) bildirilmiştir (21-23).

Babesiyoz, sıtmaya benzer bir hastalıktır. Bu hastalıktan *Babesia microti* sorumludur ve kenelerle bulaşır. Eritrositlerdeki halka şekli *P.falciparum*'a çok benzer. Çoğu vakalarda önce sıtma teşhisi konur ve sıtma tedavisine başlanır. Çoğunlukla splenektomize hastalarda görülen bir infeksiyondur (24-27). Önceleri infekte insan kanının inokülasyonu ile *B.microti*'nin hamsterlere bulaştırılması ve insanda asemptomatik vakaların görülmesi, transfüzyona bağlı babesiyoz gelişebileceğini düşündürmüştür. Daha sonra trombosit transfüzyonunu takiben gelişen bir olgu bildirilmiş ve bu olgu tüm kanın değiştirilmesi ile tedavi edilebilmiştir. Donörden parazit izole edilememiş, ancak yüksek anti-*Babesia* antikorları tesbit edilmiştir. Hasta (alıcı) kene'ye maruz kalmamış ve endemik bölgelere seyahat etmemiş olduğu için transfüzyon tek kaynak olarak gösterilmiştir (27).

Yeni doğanda kan transfüzyonu sonucu görülen ve kinin-klindamin ile tedavi edilen bir başka babesiyoz olgusunda donörün endemik bir bölgeden olduğu ve kene tarafından ısırıldığı tesbit edilmiştir. Kene ısırmasından 1 yıl sonra da donörün kanında parazit görülmüş ve kanın hamsterlere inokülasyonundan sonra izole edilebilmiştir. Wittner bu vaka sonucuna dayanarak asemptomatik kişilerin hiç olmazsa 1 yıl infektif kalabildiklerini ve babesiyozun endemik olduğu bölgelerdeki donörlerin kanının kullanılmasının riskli olduğunu bildirmiştir (28). Yaşlı bir kadın hastanın transfüzyonla hastalığa yakalandığı bir diğer olguda donörün kanında parazit görülmemiş, fakat kanı hamsterleri infekte etmiştir. Tamamen asemptomatik olan donörün kanında IFA testi ile anti-*Babesia* antikorları 1/4096 oranında pozitif bulunmuştur (29).

Babesiyoz, immün direnci yeterli bireylerde, özellikle 40 yaşın altındakilerde nadiren semptomatik olduğu için, donörlerin taşıyıcılıklarından klinik olarak şüphe edilmemektedir (24,28,29). Düşük parazitemilerde kan preparasyonları duyarlı olamamakta, donör kanları mikroskopik olarak negatif olduğu halde hamsterleri infekte edebilmektedir. Ancak hamsterlerin inokülasyonu ve seroloji testler donörlerin taranmasında pratik değildir. Amerikan Kan Bankalarının son tedaviri; endemik bölgelerde bulunanların veya babesiyozu ait

geçmiş olanların kanını almamaktır.

Son çalışmalar *B.microti* infeksiyonlarında kombine olarak klindamin ve oral kinin tedavisinin yüksek derecede parazitemili immünosupresif hastalarda bile başarılı olduğunu göstermektedir. Ancak transfüzyon sonrası gelişen bir olguda bu kombinasyon başarısız kalmıştır (24).

Toksoplazmoz konak savunmasının zayıfladığı hastalarda fırsatçı infeksiyon etkeni olarak klinik önemi gittikçe artan bir hastalıktır. Parazitemi genellikle infeksiyonun akut döneminde olmakta, ancak geç parazitemi olguları da görülmektedir (8,30).

Yapılan bir çalışmada akut lösemi tedavisi gören 4 hasta da, kronik miyeloid lösemili donörlerden lökosit transfüzyonunu takiben toksoplazmoz geliştiği bildirilmiştir. Retrospektif olarak donörlerden elde edilen serolojik bilgilere göre yüksek oranda toksoplazma antikor titresine dayanarak, transfüze edilen lökositlerin alıcıdaki organizmaların kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür. Araştırmacılar yüksek anti-toksoplazma antikorlarına sahip donörlerden, kon ve lökosit transfüzyonu yapılmamasını önermektedirler (31). Bir başka çalışmada toksoplazmaların depolanmış kanda 50 gün süre ile canlılıklarını koruduğu belirlenmiştir (8).

Chagas hastalığı veya Amerikan tripanosomiyozu güney ve orta Amerika'da daha çok görülen, kanla bulaşma oranı oldukça yüksek bir hastalıktır. Bazu infekte bireyler asemptomatik olabilmekte ve hatta parazitemi 10-30 sene kadar kalıcı olabilmektedir. Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde kan donörlerinin % 15'i KF testi ile pozitif bulunmakta ve bu donörlerden transfüzyon için kan alındığında alıcılarda % 25 oranında klinik olarak chagas hastalığı ortaya çıkmaktadır. Arjantin'in bazı bölgelerinde ise KF testi ile % 70'in üzerinde donörün pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir. Bu bölgelerde kana 1/4000 oranında kristal viyole ilave edilerek, bulaşma küçük bir risk içine alınabilmektedir. Tripanozomlar buzdolabında aylarca yaşayabilmekte ve tamamen infektif kalabilmektedirler. Kan bankaları için problem, sağlıklı görülen insanların yıllarca kanlarında tripanozomları bulundurabilmesidir. Endemik bölgenin dışında 23 yıldan fazla yaşayan ve bu süre sonunda bile halâ ksenodiyagnozu pozitif olan vakalar bildirilmiştir (8,32).

Kan paraziti olan nematodların yaygın olduğu ülkelerde donörler asemptomatik olabileceğinden, transfüzyona bağlı mikrofilarya infeksiyonları gelişebilmektedir ve 1935'den bu yana *Vuchereria bancrofti* mikrofilaryasının taze kan veya kan bankasındaki bekletilmiş kanın transfüzyonu yolu ile bulaşması çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Bununla birlikte diğer kan nematodların transfüzyon yoluyla bulaşması daha az bilinmektedir (33,35). Diğer yandan Afrika'nın endemik bir bölgesinde yaklaşık 13 milyon insan *Loa loa* ile infekte olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada *Loa loa* mikrofilaryasının transfüzyondan 4 gün sonra kanda mevcut olabildiği ve alıcıda yıllarca yaşadığı bildirilmektedir (36). Bir başka deneysel çalışmada, 21 güne kadar bekletilen kanda hareketli mikrofilaryaların konsantrasyonunun % 60-70 oranında, filtrasyon işleminden sonra ise % 80-92 oranında azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu yöntem pratik olmadığı için daha ileri çalışmalara gerek olduğu bildirilmiştir (33).

Sıtma, toksoplazmoz ve diğer parazit infeksiyonlarının kan ve kan ürünleri ile bulaşması yine bu yolla bulaşabilen diğer infeksiyonlar (NBV, NANBV, HIV gibi) yanında daha az sıklıkla görülmektedir. Ancak bu hastalıkların özellikle endemik ve epidemik olduğu bölgelerde, Kan Bankaları Birliği tarafından belirlenen kuralların uygulanması, bulaşma riskini en aza indirecektir.

Kaynaklar

1. Utku Ü, Eren N, Benli D. Sıtma epidemiyolojisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi toplum hekimliği enstitüsü yayını No: 25, Çağ Matbaası, 1982.
2. Woolsey G. Transfusion for pernicious anemia: two cases. *Ann Surg* 1911; 53: 132-4.
3. Wright F H. Accidental transmission of malaria through the injection of whole blood. *J Pediatr* 1938; 12: 327-49.
4. Guerrero I C, Weniger B C, Schulta M G. Transfusion malaria in the United States, 1972-1981. *Ann Intern Med* 1983; 99: 221-6.
5. Dover A S, Schultz M G. Transfusion-induced malaria. *Transfusion* 1971; 11: 353.
6. Bruce-Chwatt L J. Transfusion malaria. *Lancet* 1985; 3: 271.
7. Sellioglu B. Transfüzyonla bulaşan beş Plasmodium malariae olgusu. *Mikrobiyol Bül* 1986; 20: 95-100.
8. Weinstein R A. Transfusion associated infections. In: Bennett J V, Brachman P S, eds. *Hospital infections*. 2 nd ed. Boston, Toronto: Little, Brown and Company, 1986: 624-7.
9. Fajardo L F. Malarial parasites in mammalian platelets. *Nature* 1973; 243: 298-9.
10. Fajardo L F. Malarial parasites within human platelets. *JAMA* 1974; 229: 1205-7.
11. Dover A S, Guinee V F. Malaria transmission by leukocyte component therapy. *JAMA* 1971; 217: 1701.
12. Jankelson I R. Transmission of malaria through injection of whole blood. *JAMA* 1931; 97: 177.
13. Stein H B. Transmission of malaria by transfusion. *Am J Dis Child* 1932; 44-1048?1054.
14. Gardner W A, Dexter L. A case of quartan malariae following transfusion and treated with sulfanilamide. *JAMA* 1938; 111: 2473-5.
15. Nabarro D. Accidental transmission of malaria. *Lancet* 1939; 2: 556-8.
16. Chojnacki R E, Brazinsky J H, Barret O B. Transfusion introduced falciparum malaria. *New Engl J Med* 1968; 279: 984-5.
17. Brooks M H, Barry K G. Fatal transfusion malaria. *Blood* 1969; 34: 806-10.
18. Seligman S J, Choa M S. Transfusion-induced falciparum malaria. *JAMA* 1971; 217: 479.
19. Gordon E F. Accidental transmission of malaria. *JAMA* 1941; 116: 1200-2.
20. Fisher G U, Schultz M G. Unusual host-parasite relationship in blood-donors responsible for transfusion-induced falciparum malaria. *Lancet* 1969; 2: 716.
21. Wells L, Ala F A. Malaria and blood transfusion. *Lancet* 1985; 8: 1317-18.
22. Camazine B. Transfusion-associated malariae. *Lancet* 1985; 6: 37.
23. Jiang J B, Li G Q, Guo X B, Kong Y C, Arnold K. Antimalarial activity of mefloquine and ginghamosu. *Lancet* 1982; 285.
24. Smith R P, Evans A T, Popovsky M, Mills L, Spielman A. Transfusion-acquired babesiosis and failure of antibiotic treatment. *JAMA* 1986; 256-2726,7.
25. Markell E K, Voge M, John D T. *Medical Parasitology*, 6th ed. Philadelphia: W B Saunders, 1986: 143-5.
26. Grabowski E F, Giardina P J V, Goldberg D, Masur H, Read S E, Hirsch R L, Benach J L. Babesiosis transmitted by a transfusion of frozen-thawed blood. *Intern Med* 1982; 96: 466-7.
27. Jacoby G A, Hunt J V, Kosinski K S et al. Treatment of transfusion transmitted babesiosis by exchange transfusion. *New Engl J Med* 1980; 303: 1098-1100.
28. Wittner M, Rowin K S, Tanowitz H B, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 601-3.
29. Marcus L C, Valigosky J M, Fanning W L, Joseph T, Glick B. A case report of transfusion-induced babesiosis. *JAMA* 1982; 248: 465-7.
30. Miller M J, Aronson W J, Remington J S. Late parasitemia in asymptomatic acquired toxoplasmosis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 139-145.
31. Siegel S E, Lunde M N, Gelderman A H, et al. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood* 1971; 37: 388-394.
32. Zeledon R. Epidemiology, modes of transmission and reservoir hosts of Chagas'disease. In: Elliot K, O'connor M, Wolstenholme GEW, eds. *Trypanosomiasis and leishmaniasis with special reference to Chagas'disease*. Ciba Foundation symposium 20. amsterdam: Elsevier. Excerpta Medica. North Holland, 1974: 51-85.
33. Aubuchon J P, Dzik W H. Survival of Loa loa in banked blood. *Lancet* 1983; 19-647-8.
34. Bird G W G, Menon K K. Survival of Microfilaria bancrofti in stored blood. *Lancet* 1961; 23-721.
35. Hawking F. The transference of Microfilaria bancrofti in to natural and unnatural hosts. *Ann Trop Med* 1940; 34: 121.
36. Gonnert R. Zur lebensdauer menschlicher mikrofilarien. *Zentbl Bakt Parasit Infekt Orig* 1943; 149: 75.