

RISK OF ABO-INCOMPATIBLE PLASMA FROM NON-ABO IDENTICAL COMPONENTS

ABO UYUMSUZ PLAZMA TRANSFÜZYONUNUN RİSKLERİ

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2021.06.006>

YAZARLAR: Kristen N. Ruby, Sarah K. Harm, Nancy M. Dunbar

ÖZETLEYEN: Dr. Şeyda YALÇINBAYIR

GİRİŞ

Son yıllarda kanamalı acil hastalara resüsitasyon yaklaşımlarında bazı değişiklikler olmuştur. Kan grubu bilinmeyen travma hastalarına, kan grubu uygun kan ürünleri hazırlanıncaya kadar, grup A plazma ve/veya düşük titreli O grubu tam kan (LTOWB) kullanımı ile ABO-uyumsuz plazma transfüzyonu bu yaklaşımlardandır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, ABO-uyumsuz plazma transfüzyonu yapılan hastaların mortalitelerinin ve hemolizi gösteren biyokimyasal belirteçlerinin, ABO-uyumlu plazma transfüzyonu yapılan hastalarla karşılaştırılması şeklindedir. Bu çalışmalarda uyumsuz plazma transfüzyonu yapılan hastalarda gerek mortalite gerekse klinik olarak belirgin hemoliz olasılığı düşük bulunmuştur. Fakat çalışmaların hemen hepsinin hem retrospektif olması hem de yetişkin kanamalı travma hastaları değerlendirilerek yapılması sonuçların genelleştirilmesini engellemektedir.

Son yıllardaki araştırmalar kanamalı travma hastalarında erken plazma transfüzyonunun önemini göstermiştir. Plazmayı yerine koymak için de grup A plazma veya düşük titreli grup O tam kan (LTOWB) kullanımı şeklindeki yaklaşımlar uygulanmıştır. Her iki yaklaşımda da bazı hastalar için ABO uyumsuz plazma maruziyeti olmasına rağmen; bu komponentlerin kullanım güvenliği kararı hastanın sahip olduğu acil durumdan dolayı mortalite riski göz önüne alınarak verilmelidir.

Plazma uyumu, plazmanın kan grubuna bağlı olarak anti-A ve/veya anti-B içermesi veya hiç antikor içermemesi sonucunda alıcı RBC ile uyumlu olması olarak tanımlanır (tablo.1). Bu makalenin amacı, ABO-uyumlu ve ABO-uyumsuz alıcılardaki RBC hemoliz riskinin aynı olup olmadığının araştırılmasıdır. ABO uyumsuz plazma transfüzyonu alıcıda hemoliz dışında başka riskler de içermektedir, bunlar bu makalede incelenmeyecektir.

A grubu plazmanın travma hastalarında kullanılması AB grubu plazma kaynağının sınırlı olmasından dolayı düşünülmüştür. A grubu plazma, B ve AB kan grupları (toplumun yaklaşık olarak %13 kadarı) ile uyumsuz olmasına rağmen, tek merkezli bir çalışmada travma hastalarına

erken dönemde uygulanan plazma tedavisinin yararının, plazma uyumsuzluğundan kaynaklanabilecek hemoliz riskine üstün olduğu gösterilmiştir. Bu tür hastaların resüsitasyonunda aynı zamanda çoğunlukla O grubu eritrosit süspansiyonu da transfüze edildiğinden anti-B kaynaklı eritrositlerin hemoliz olasılığı da azalmaktadır. Ayrıca plazmadaki anti-B antikorlarının gerek vasküler endotel hücrelerindeki gerekse sekresyonlardaki soluble formadaki alternatif B-antijenlerine bağlanması ile eritrositlere bağlanacak antikor konsantrasyonu alıcıda azalmaktadır.

Acil kanamalı travma hastalarında bir diğer replasman yaklaşımı, düşük titreli O grubu tam kan (LTOWB) ile taze tam kan transfüzyonudur. Böylece hastaya pre-hospital transportta dahi daha az logistik destekle aynı anda hem RBC, hem plazma hem de trombosit desteği sağlanmış olmaktadır. Bu uygulama 2018 yılında AABB standartlarında değişiklik yapılarak ABO kan grubu bilinmeyen kanamalı hastalar için valide edilmiştir. Uygulamadaki bu değişiklikler sonucunda, ABD’de 1. düzey travma merkezlerinin %90’dan fazlasında yetişkin travma hastalarında grup A plazma kullanılmakta ve yine bu hasta grubunda LTOWB kullanımı da artmaktadır.

Kanama acillerindeki bu uygulama değişiklikleri ABO uyumsuz plazma kaynaklı risklerin daha iyi anlaşılmasını gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada kanamalı acillerde ABO uyumsuzluğu kaynaklı hemoliz riskinin değerlendirilmesini amaçlayan yakın dönem bazı çalışmalar da değerlendirilmiş ve bu alanda yapılabilecek çalışmalara ışık tutulmaya çalışılmıştır.

Hemoliz Riski

Plazma uyumsuzluğu kaynaklı hemoliz riskiyle ilgili bilinenlerin çoğu trombosit transfüzyonlarında edinilmiştir. ABD’de yapılan trombosit transfüzyonlarının %19 kadarı plazma uyumsuzdur ve FDA tarafından 2007-2018 yılları arasında ABO uyumsuz trombosit transfüzyona bağlı hemoliz kaynaklı 7 ölüm bildirilmiştir. Fakat şu ana kadar kan grubu uyumsuz kişilere yapılan grup A plazma veya LTOWB transfüzyonu sonucu ölüm veya ölüme sebep olmayan klinik hemoliz varlığını bildiren bir yayın olmamıştır. Hemoliz riskine rağmen, klinik olarak görünür hemolizin oldukça nadir olabileceğini gösteriyor olabilir.

Fakat tamamen tersi olarak ABO-uyumsuz RBC transfüzyonu çok az miktarlarda bile alıcıda en ağır sonuçlara veya ABO-uyumsuz solid organ nakli hiperakut rejeksiyona neden olabilmektedir. Çünkü her iki durumda hem RBC’ler hem de solid organ ABO uyumsuz antikor



içeren ve daima yenilenen bir plazma denizi içerisinde. Oysa ABO-uyumsuz plazma transfüzyonunda yenilenmeyen, sınırlı miktarda ve içindeki uyumsuz antikorların bir kısmının da endotel ve sekresyondaki antijenler tarafından tutulan plazma söz konusudur. Bu durumda uygunsuz plazma transfüzyonu kaynaklı hemolitik reaksiyon özellikle bazı hastalarda tamamen dışlanamasa da, neden nadir olarak görüldüğü açıklanabilir.

ABO-uyumsuz plazma kaynaklı hemoliz ilk olarak, travma hastalarında incelenmiş, uyumsuz plazma transfüzyonu yapılmış hastalarla uyumsuz plazma transfüzyonu yapılmamış hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemediği gibi, uyumsuz plazma alan hasta grubunda hemolitik transfüzyon reaksiyonu da görülmemiştir.

Travma sebebiyle masif transfüzyonda, grup-A plazma almış B ve AB kan grubuna sahip hastalarla, AB plazma transfüzyonu yapılmış hastalar karşılaştırıldığı bir çalışmada, grup A plazma alan hastalarda ne mortalite artışı ne de non-fatal komplikasyon görülmüştür. Benzer şekilde 12 çalışmalı bir meta-analizde travma hastalarında tam kan veya komponent tedavisi alanlar karşılaştırıldığında, tam kan alan grupta mortalite artışına ait kanıt gösterilememiştir. Bu çalışmalarla travma sonrası kanamalı hastalarda ABO-uyumsuz plazma olarak grup A plazma veya tam kan (LTOWB) transfüzyonunun klinik olarak farkedilebilir hemolitik transfüzyon reaksiyonuna neden olmadığı görülmüştür.

Kanamalı hastalar, trombosit süspansiyonu ve çok daha az hacimlerde de kriyopresipitat transfüzyonları ile de uyumsuz plazmalara maruz kalabilmektedir. Retrospektif çok merkezli bir çalışmada, yetişkin travma resüsitasyonunda ABO-uyumsuz plazmaya maruz kalmış hastaların incelenmiştir. Tam kan, trombosit süspansiyonu, plazma, eritrosit süspansiyonu ve kriyopresipitat transfüzyonlarıyla uyumsuz plazma alan 1.282 hasta ve herhangi kan bileşeninden uyumlu plazma alan 1.336 hasta (%91 O, %7 A, %2 B ve <%1 AB kan grubu) 6. saat, 24. saat ve 30. gün mortaliteleri açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grup açısından üç zaman periyodunda mortalite farkı görülmemiş ve mortalite değerlendirmesi hastaların kliniklerindeki farklılıklardan dolayı yapılamamıştır.

ABO-uyumsuz birçok çalışmadaki gibi bu çalışmada sadece retrospektif değerlendirilmiş olup çalışma sonuçlarını güçlendirecek alt küme analizleri yapılmamıştır.

Transfüzyon sonrası potansiyel hemoliz komplikasyonlarının değerlendirildiği iki merkezli



retrospektif bir çalışmada, dört ünite ve daha fazla LTOWB almış 77 sivil travma hastasının (23 O, 54 non-O kan grubu) laboratuvar sonuçları incelenmiştir. O kan grubu ve non-O kan grubu arasında transfüze edilen ortalama ünite sayısı, ünite miadları ve RBC/plazma oranı yönünden belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Non-O grubuna transfüze edilen ortalama plazma hacmi 1.368 ml. ve bu plazma miktarı LTOWB, trombosit süspansiyonu ve plazma transfüzyonlarının ortak hacmidir. Hastalarda hemolizi göstermek açısından laboratuvar testleri olarak transfüzyon yapılan günde (0. gün) ve sonraki 3 günde LDH, total bilirubin, haptoglobulin, potasyum ve kreatinin testleri yapılmıştır. Bu testlerin çalışılması LTOWB uygulaması protokolünde yer almasına rağmen, bu 5 test 77 hastadan sadece 10 tanesine (%13) belirlenen 4 zaman noktasında, 28 hastada da (%36) 3 zaman noktasında çalışılmıştır. Belirlenen zaman aralıklarında biyokimyasal belirteç çalışılan hasta sayısı değişiklik göstermesine rağmen; O grubu ve non-O grubu laboratuvar sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Ayrıca bu çalışmada hiçbir transfüzyon reaksiyonu da rapor edilmemiştir.

Bir diğer prospektif tek merkezli çalışmada travma hastalarında 198 LTOWB transfüzyonu ve 152 sadece RBC ve/veya plazma komponenti transfüzyonu alan hastalar incelenmiş, hemoliz paneli (potasyum, kreatinin, total bilirubin, LDH ve haptoglobülin) ve PaO₂/FIO₂ (P/F) oranı 3. saat, 24. saat ve 48. saatte çalışılmıştır. Total bilirubin hariç hemoliz panelinde veya P/F oranında anlamlı istatistiksel fark gösterilememiş; fakat 24. saatteki total bilirubin, LTOWB transfüzyonu yapılan grupta (bu gruptaki LTOWB ortalama miktarı sadece bir ünite) daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışma prospektif bir çalışma olmasına rağmen, LTOWB kullanımı müdahale ekibinin takdirine bırakılmış ve LTOWB kullanımı daha çok hemodinamisi çok kötü, ciddi travmalı hastalarda tercih edilmiştir. Bu hasta grubunda mortalitenin yüksek olması beklenmesine rağmen, LTOWB kullanımının daha az logistik desteğe ihtiyaç göstermesi ile 30 günlük yaşam süresi uzamış ve acil kliniği sonrası transfüzyon miktarı azalmıştır. Çalışmada LTOWB alan bazı hastalar LTOWB yanında diğer kan komponentlerini de almış olmaları sonuçların değerlendirilmesini sınırlamaktadır.

Buraya kadar söz edilen tüm çalışmalarda sadece travma hastaları değerlendirilmiştir.

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada son dört yıllık süre içerisinde bir veya daha fazla A grubu plazma transfüzyonu yapılmış B ve AB kan grubundan 93 non-travma hastası olası hemoliz açısından biyokimyasal olarak incelenmiştir. 93 Hastanın sadece 36 tanesi (%39) travma

sebebiyle kanamalı, diğer çoğunluğu ise gastrointetinal sistem, post-operatif, post-partum, anevrizma, yanık, özafagus varisleri ve diğer multifaktöryel kanamalı hastalardır. Hastalar ICU kalış süresi, mortalite ve laboratuvar test (DAT, haptoglobülin, LDH, ALT, AST, indirekt bilirubin, hemoglobin, hematokrit ve idrar analizi) sonuçları ile değerlendirilmiştir. Laboratuvar sonuçları transfüzyon öncesi ve transfüzyon sonrası 1. ve 24. saatte karşılaştırılmıştır. Fakat bu çalışmada O ve A kan grubundan kontrol grubu oluşturulmamıştır. Çalışma sonucunda laboratuvar sonuçlarında ABO uyumsuzluğu kaynaklı hemoliz bulgularına rastlanmamış; fakat transfüze edilen A grubu miktarı arttıkça ICU kalış süresi ve mortalitede artış görülmüştür. Tabi bu lineer artış değerlendirilirken hasta durumunun ve dolayısıyla kanama şiddetinin artmasıyla daha fazla plazma transfüzyonu yapılmasının gerekliliği dikkate alınarak yapılabilir. Yine bu çalışma retrospektif olduğundan dolayı her hastaya laboratuvar testlerinin tam ve belirlenen sürelerde yapılamaması; laboratuvar testlerindeki özellikle AST, ALT ve indirekt bilirubin sonuçlarının hastanın primer hastalığı ile ilgili olabileceği ve bunun hemoliz sonucundan ayırt edilememesi çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir.

Şu zamana kadar yayınlanmış çalışmalar Tablo.3 de gösterilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde kan grubu bilinmeyen yetişkin travma hastalarına A grubu plazma transfüzyonunun ciddi oranda mortaliteyi artırdığına dair bir sonuç gösterilmemiştir. Bu çalışmalarda daha çok yetişkin, acil şartlarda çok miktarda uygunsuz plazma ve bunun yanında O grubu RBC alan kanamalı travma hastaları üzerine yoğunlaşmıştır. Gerek çocuk travma hastalarında gerekse travma dışı sebeplerle olan kanamalı hastalara acil yaklaşım için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine transfüzyon sonrası hemoliz değerlendirilmesi için pre ve post-transfüzyon laboratuvar testlerinin standardize edilmesini sağlayacak çok merkezli prospektif çalışmalarda yapılmalıdır.

Gelecek için Araştırma Fırsatları:

1. AB-uyumsuz plazma transfüzyonu yapılan acil kanamalarda her ne kadar açık bir hemoliz riski görünmese de, böyle bir transfüzyonun tespit edilememiş gizli yıkıcı etkileri olmayacağı anlamına gelmemektedir. AB-uyumsuz solid organ transplantasyonlarında endotellerde C4d kompleman birikimi ile hasar oluşumu gösterilmiştir. Maternal/fetal ABO-uyumsuzluğunda, yenidoğan ve fetüsün hemolitik hastalığına (HDFN) göre çok daha hafif seyir gösterdiği izlenmiş ve bunun sebebinin gecikmiş kompleman gen



aktivasyonundan olabileceği düşünülmüştür. Sonuçta ABO-uyumsuz plazma transfüzyonlarında kompleman ilişkili endotel hasarı araştırılması gereken bir konu olarak durmaktadır.

2. Diğer bir önemli araştırma konusu, kan komponentleri için hemoliz riskinin belirlenmesi olabilir. ABO-uyumsuz plazmalarda antikor titresi belirlemek hemoliz açısından yüksek riskli olabilecek komponentlerin belirlenmesini sağlayabilir. AABB, LTOWB kullanımı için titre ve kullanılabilir hacim sınırı belirlenmesi gerektiğini bildirmiş; fakat gerek titre cut-off değeri gerekse titre belirleme metodu tanımlamamıştır. Bu sebepten de uygulamalarda merkezler arası farklılıklar görülmektedir. Merkezler arası uygulama farklılıklarının asıl sebebi kan komponentlerindeki yüksek anti-A ve/veya anti-B titresinin, alıcıda hemolize sebep olacağı; daha da önemlisi düşük titrelerin alıcıyı hemolizden koruyacağı net olmamasıdır.
3. ABO-uyumsuz plazma transfüzyonu sonucu gelişebilecek hemolizdeki antikor-antijen-kompleman ilişkisini araştırmak faydalı olabilir. Yakın zamanda çoğunluğu erkek, O grubu 151 aferez trombosit donöründe ABO antikorları ile yapılan çalışmada; yüksek titrede (jel aglütinasyonda >64) IgM anti-A ve anti-B ile artan in vitro hemoliz (kantitatif tüp hemolizin testi ile) gösterilmiş; tek başına IgG titresi ile hemoliz ilişkisi gösterilememiştir. Sonuçta ABO-uyumsuz plazma ve trombosit süspansiyonlarında anti-A ve anti-B IgM titresinin belirlenmesi, alıcıları hemolizden koruyabilir. ABO-uyumsuz plazma ilişkili hemolizi engellemek için titre belirleme metodu pratik bir yöntem olmasına rağmen, tek başına kullanıldığında eldeki sınırlı kan komponentleri düşünüldüğünde riski az da olsa birçok ürün kullanım dışında bırakacaktır. Eritrofagositozun otomatize flow sitometri yöntemiyle değerlendirildiği bir diğer çalışmada tek başına anti-A IgM veya IgG'nin yeterli olmadığını; anti-A IgM ve IgG nin her ikisinin de yüksek olduğu durumda eritrofagositozun arttığını göstermiştir. Sonuçta hemoliz riski IgM, IgG ve bunların aktive ettiği kompleman komponentlerinin sinerjistik etkileşimleri sonucunda belirleniyor olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada ABO-uyumuz kan komponentlerinin güvenli kullanımı ile ilgili olarak şimdiye kadar yapılmış çalışmalar incelenmiştir. Bu çalışmalarda bu tür bir transfüzyon sonrası mortalite ve hemoliz değerlendirilmeye çalışılmıştır. Fakat hala geniş bilinmeyen alanları bulunmakta olduğundan, gerek yetişkin gerekse çocuk hasta gruplarında ABO-uyumsuz transfüzyon sonrası hemolizin araştırılacağı prospektif çalışmalar ihtiyaç vardır. ABO antikorları ile endotel hücreleri arasındaki ilişki ve sonrasında oluşan kompleman fiksasyonunu daha iyi araştırılması gereklidir. Çünkü bu, kanamalı acillerde hastalarda olabilecek hemoliz riskinin değerlendirilmesi için hızlı testlerin veya gerekli alternatiflerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Tablo.1. Plasma ABO Uygunluğu

ALICI ABO GRUP					
BİLEŞEN ABO GRUP		AB	A	B	O
	AB	UYGUN	UYGUN	UYGUN	UYGUN
	A	UYGUNSUZ	UYGUN	UYGUNSUZ	UYGUN
	B	UYGUNSUZ	UYGUNSUZ	UYGUN	UYGUN
	O	UYGUNSUZ	UYGUNSUZ	UYGUNSUZ	UYGUN

Table 3
Summary of studies examining ABO-incompatible plasma transfusion in bleeding emergencies.

Reference	Source(s) of ABOi Plasma	Clinical Setting	Comparator Groups	Sample Size	Primary Outcome(s)	Findings
Zielinski <i>et al.</i> 2013; [16]	Group A Plasma	Adult Trauma	ABOi: B and AB ABOc: A and O	254 pts; 35 ABOi 219 ABOc	Overall mortality	ABOi 20% vs. ABOc 22%, p= 0.798
Stevens <i>et al.</i> 2017; [17]	Group A Plasma	Adult Trauma	ABOi: B and AB, received A plasma ABOc: A, O, AB, B, no ABOi plasma	1,536 pts; 120 ABOi 1,416 ABOc	Mortality at 6h, 24h and 7d	6h: ABOi 17% vs. ABOc 15%, p= 0.775; 24h: ABOi 25% vs. ABOc 23%, p= 0.544; 7d: ABOi 32% vs. ABOc 35%, p= 0.509
Dunbar <i>et al.</i> 2017; [18]	Group A Plasma	Adult Trauma	ABOi: B and AB ABOc: A	1,163 pts; 354 ABOi 809 ABOc	<24h and in-hospital mortality	<24h: ABOi 17% vs. ABOc 14%, p=0.28 In hospital: ABOi 29% vs. ABOc 29%, p=0.83
de Roulet <i>et al.</i> 2020; [19]	Group A Plasma	Adult Trauma	ABOi: B and AB ABOc: A and O	122 pts; 34 ABOi 88 ABOc	In-hospital mortality at 30d	ABOi 29% vs. 23%; ABOc p= 0.44
Seheult <i>et al.</i> 2020; [22]	Any source	Adult Trauma	ABOi: non-O receiving any ABOi ABOc: O or non-O receiving only ABOc	2618 pts; 1282 ABOi 1336 ABOc	Mortality at 6h, 24h and 30d	6h: ABOi 5% vs. ABOc 5%, p= 0.38; 24h: ABOi 9% vs. ABOc 9%, p= 0.74; 30d: ABOi 22% vs. 20%; ABOc p= 0.14
Harrold <i>et al.</i> 2020; [23]	LTOWB	Adult Trauma	ABOi: A, B and AB ABOc: O	77 pts; 54 ABOi 23 ABOc	Laboratory markers of hemolysis day 0 to 3d	No differences in haptoglobin, LDH, total bilirubin, potassium or creatinine at any time point (p>/= 0.05)
Williams <i>et al.</i> 2020; [24]	LTOWB	Adult Trauma	LTOWB recipients: A, AB, B, O Component recipients (COMP): A, AB, B, O	350 pts; 198 LTOWB 152 COMP	Hemolysis panels at 3h, 24h and 48h	No difference in hemolysis panel values except COMP patients had higher 24h bilirubin levels (0.7 vs. 1.1, p=0.014)
Olsen <i>et al.</i> 2021; [25]	Group A Plasma	Any Bleeding **	ABOi: B and AB No comparator group	93 pts; 73 Group B 20 Group AB	Laboratory evidence of hemolysis at 1-24h	Pre- vs. Post-transfusion AST (p=0.27), ALT (p= 0.41) and Indirect bilirubin (p= 0.36) not statistically different

ABOi= ABO-incompatible plasma; ABOc= ABO-compatible plasma; RCT= randomized clinical trial; LTOWB= Low titer group O whole blood.

*Includes red blood cells, LTOWB, plasma, platelets and cryoprecipitate.

**Includes non-trauma, age range included patients ages 2-90, no additional information provided regarding number of pediatric patients.