



A RANDOMIZED TRIAL OF BLOOD DONOR IRON REPLETION ON RED CELL QUALITY FOR TRANSFUSION AND DONOR COGNITION AND WELLBEING

KAN BAĞIŞÇISI DEMİR REPLASMANININ TRANSFÜZYON İÇİN KULLANILAN ERİTROSİT KALİTESİ VE BAĞIŞÇI BİLİŞSEL DURUMU İLE SAĞLIĞI ÜZERİNE RANDOMİZE BİR ÇALIŞMA

ALINTI: Trackingno: BLD-2022-017288R1

YAZARLAR: Eldad A. Hod, Gary M. Brittenham, Zachary C. Bitan, Yona Feit, Jordan I. Gaelen, Francesca La Carpia, Luke A. Sandoval, Alice T. Zhou, Mark Soffing, AkivaMintz, Joseph Schwartz, ConnieEng, Marta Scotto, EliseCaccappolo, ChristianHabeck, YaakovStern, Donald J. McMahon, Debra A. Kessler, Beth H. Shaz, Richard O. Francis, Steven L. Spitalnik

ÖZETLEYEN: Dr. Levent HAYAT

GİRİŞ

Yılda yaklaşık 5 milyon gönüllü bağışçının yaptığı kan bağışları Birleşik Devletler kan temininin büyük bir kısmını karşılamaktadır. Gıda ve İlaç idaresi (FDA)'nın tüm gereksinimlerinin yerine getirilmesine rağmen düzenli bağışçıların yaklaşık %35'inde tekrarlayan bağışlardaki demir kaybına bağlı olarak demir eksikliği gelişmektedir. Demir eksikliğinin bağışçı sağlığına ve/veya bağışlanan kan ürününün kalitesine etkisi ile ilgili endişeler yarım yüzyıldan fazla bir zamandır ifade edilmektedir.

Transfüze edilen eritrositlerin kalitesini gösteren anahtar ölçüm yöntemi sağlıklı gönüllülerde yapılan, krom 51 ile işaretli eritrositlerin %75'den fazlasının 24 saat boyunca dolaşımında kaldığını gösteren, eski çalışmalardır. Daha eski birkaç çalışmada demir eksikliği anemisi olan bağışçılardan alınan **eritrositler** buzdolabında bekletilmeksizin sağlıklı gönüllülere transfüze edilmiştir. Bu çalışmalar demir eksikliği olan eritrositlerin kan dolaşımından uzaklaştırılmasını kolaylaştıran bir defekte sahip olduklarını düşündürmektedir. Benzer bir durum hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Beslenme nedenli demir eksikliğinin insan yaşam kalitesi ve bilişsel faaliyetleri üzerindeki bilinen olumsuz etkisine rağmen; bağışçılara gösterilen özen nedeniyle, kan bağışısı nedenli demir eksikliğinin fizyolojik sonuçları ayrıntılı bir şekilde araştırılmamıştır.

Araştırmacılar burada, demir replasmanının, bağış kriterlerini karşılayan ama demir eksikliği olan bağışçılardan alınan eritrositlerin kalitesi üzerine etkisini inceleyen tek merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın (Donor Iron Deficiency Study - DIDS) sonuçlarını bildirmektedirler. Çalışmaya 16-18 yaş grubunda yer alan genç bağışçılar alınmamıştır. Çalışmada ayrıca yaşam kalitesini gösteren ikincil sonuçlar da değerlendirilmiştir. Demir replasmanının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini gösteren yardımcı bir çalışmanın da sonuçları bildirilmiştir.

Araştırmacılar çalışmadaki hipotezlerinin demir eksikliği olan yetişkin bağışçılardan alınan depolanmış eritrositlerin kalite kriterlerini karşılayamayacağı ve ayrıca bu bağışçılara uygulanacak demir replasmanının yaşam kalitesi ve bilişsel fonksiyonlara ait göstergeleri düzelteceği olduğunu ifade etmişlerdir.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma sık kan bağışında bulunan (bir önceki yılda erkeklerde ≥ 2 ve kadınlarda ≥ 1 bağış), 18-75 yaş arasında, sağlıklı olduğunu ifade eden, hematokrit değeri bağışa uygun (erkeklerde $> 39\%$, kadınlarda $> 38\%$) ve demir eksikliği olan (ferritin $< 15 \mu\text{g/L}$, çinko-protoporfirin $> 60 \mu\text{Mol/mol hem}$) gönüllü bağışçılarda yapılmıştır (Tablo-1). Bağışçı sorgu formunda ve vital bulgularında uygunsuzluk saptananlar, C Reaktif Protein $> 10 \text{ mg/L}$ saptananlar, gebelik, alerjik ekzema, anafilaksi öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır. Gönüllüler cinsiyet dağılımının da eşit olmasına dikkat edilerek intravenöz demir replasmanı alanlar ve plasebo alanlar olarak randomize edilmiştir.

Gönüllüler en başta tam kan bağışında bulunmuştur. Bu kanlar kan dolabı koşullarında 40-42 gün bekledikten sonra standart, krom 51 işaretli eritrositlerle kazanım (recovery) çalışması yapılmıştır. Bundan sonra gönüllülere intravenöz demir veya plasebo verilmiştir. Gönüllü bağışçılar 150 +/- 30 gün sonra tekrar tam kan bağışını yapmışlar ve aynı işlemler tekrarlanmıştır. Ayrıca yaşam kalitesi ve bilişsel fonksiyonları değerlendirme testleri de her iki bağışın hem öncesinde hem de sonrasında tekrarlanmıştır.

Çalışmada birincil hedef bağışçıdaki demir eksikliği durumunda eritrosit kazanımı ile demir replasmanı veya plasebo uygulamasından sonraki kazanımlar arasındaki farkın saptanması olarak belirlenmiştir. Bilişsel performansı saptayan yardımcı çalışmanın birincil hedefi ise Bilişsel Akış Birleşik Skoru'nun (Cognition Fluid Composite Score) saptanması olarak belirtilmiştir. Temel hipotezin istatistiksel analizinde t-test kullanılmıştır.

SONUÇ-TARTIŞMA

Birinci bağıştan sonra randomize edilen bağışçılardan demir replasmanı yapılan grupta 4-6 ay sonra tekrar bağış için geldiklerinde yapılan testlerde, plasebo grubuna göre hemoglobin değerinin ortalama 1,4 g/dL, ferritin değerinin ortalama 66 µg/L arttığı, çinko-protoporfirin değerinin ise 48,1 µMol/mol hem azaldığı saptanmıştır.

FDA kriterlerine göre 42 gün bekleme süresi sonunda transfüze edilen eritrositlerin kazanım oranı > %75 ve standart sapma da < %9 olmalıdır. Araştırmacılar, demir eksikliği olan bağışçıların ilk bağışından sonra yapılan çalışmada bu oranı %83 +/- 6,5 olarak saptamış ve bu kriterlerin karşılandığını bildirmiştir. İkinci bağış sonrası yapılan eritrosit kazanım çalışmalarında ise demir replasmanı yapılan grupta kazanım oranı %1,6 artmış, plasebo grubunda ise %0,4 azalmıştır. Bununla birlikte araştırmacılar aradaki %2 farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Yaşam kalitesi ölçümüne ait ortalama skorlar da demir replasmanı uygulamasından etkilenmemiştir. Benzer şekilde bilişsel fonksiyonlar ile ilgili ölçümlerde de gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çoğu bağışçıda anemiye neden olabilmesine rağmen kan bağışı, bilişsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi sonuçları üzerinde etkili olmamıştır.

Araştırmacılar DIDS çalışmasının kan bağışına bağlı demir eksikliğinin yetişkin bağışçılar ve transfüzyon alıcıları üzerindeki etkisine ilişkin endişeleri azalttığını düşünmektedir. Bununla birlikte Birleşik Devletler'deki kan bağışlarının %11,2'sini sağlayan ve gelişme çağında oldukları için kan bağışı nedenli demir eksikliğinden daha fazla etkilenecek olan 16-18 yaş grubu bağışçıların çalışmada olmadığını özellikle vurgulamışlardır. Kan bağışçıları sağlıklı bireyler olduklarından yaşam kalitesi ölçümlerinde kendilerini bağışçı olmayanlara göre daha olumlu

olarak ifade etmişlerdir, bu durum DIDS çalışması sonuçlarının bağışçı olmayanlar için de genellenmesini kısıtlamaktadır.

Araştırmacılar yaptıkları çalışmanın, bağış nedeni ve bağışçı olmayanlardaki beslenme nedeni demir eksiklikleri arasındaki farkı da vurguladığını bildirmişlerdir. Sağlıklı bağışçılarda daha önceden besinlerle alınmış demir dokularda bulunmaktadır, bağış nedeniyle dolaşımdaki demir düzeyi aniden düşünce mevcut doku demiri eritrosit yapımı için kullanılmaktadır. Bağışçı olmayanlarda beslenme nedeni kronik demir eksikliğinde ise, dokularda ne eritrosit yapımında ne de diğer doku ihtiyaçları için kullanılacak yeterli demir olmadığından yaşam kalitesi ve bilişsel fonksiyonların daha fazla olumsuz etkilendiğini belirtmişlerdir.

ŞEKİL VE TABLOLAR:

Table 1. Demographic characteristics of study participants

Characteristic	Screened (N=983)	Randomized (N=79)	Iron (N=39)	Placebo (N=40)
Age, years (IQR)	35 (27-53)	34 (26-47)	33 (26-47)	34 (26-49)
Female sex, number (%)	623 (63.4)	54 (68.4)	27 (69.2)	27 (67.5)
Race,* number (%)				
White	742 (75.5)	56 (70.9)	25 (64.1)	31 (77.5)
Black	71 (7.2)	2 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.5)
Asian	88 (9.0)	10 (12.7)	6 (15.4)	4 (10.0)
Other	82 (8.3)	11 (13.9)	7 (17.9)	4 (10.0)
Hispanic, number (%) [*]	98 (10.0)	9 (11.4)	6 (15.4)	3 (7.5)
Weight, kg (IQR) [*]	71 (61-82)	68 (60-82)	73 (64-79)	66 (59-82)
Prior donations in 1 year, number (IQR)	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-4)

*Self-reported by subjects