



## EFFECT OF RED BLOOD CELL TRANSFUSION ON INFLAMMATION, ENDOTHELIAL CELL ACTIVATION AND COAGULATION IN THE CRITICALLY ILL

### KRİTİK HASTALARDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONUNUN İNFLAMASYON, ENDOTEL HÜCRE AKTİVASYONU VE KOAGÜLASYON ÜZERİNE ETKİSİ

**ALINTI:** doi: 10.1111/vox.13125

**YAZARLAR:** Lisa van Manen, Maike E. van Hezel, Margit Boshuizen, Marleen Straat, Angelique M. E. de Man, Charlotte Dekimpe, Karen Vanhoorelbeke, Robin van Bruggen, Nicole P. Juffermans

**ÖZETLEYEN:** Dr. Muhammed Ali Coşkuner

#### GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan her 4 hastanın 1'inden fazlası eritrosit transfüzyonu alır ve en sık uygulanan tedavilerden biri eritrosit transfüzyonudur. Bununla birlikte transfüzyon, özellikle kritik hastalarda, organ yetmezliği ve tromboembolik olayları da içeren birtakım olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Bu olumsuz olaylardan sorumlu mekanizmalar, tam olarak anlaşılamamıştır.

Transfüzyonda bağışçı eritrositleri ile ilk etkileşime giren vasküler endotel ve glikokaliks olduğundan, bu yapılar patofizyolojide rol oynayabilir. Eritrosit transfüzyonu, hematolojik ve pediatrik hastalarda endotel hücre aktivasyonunun biyobelirteç düzeylerinin artmasıyla ilişkilidir. Endotel hücre aktivasyonu, endotel geçirgenliğinin artmasına neden olarak nötrofil ekstrasvazasyonu ve kapiller sızıntı ile organ hasarına neden olabilir. Endotel aktivasyonu ayrıca pıhtılaşma sistemini de aktive ederek (mikro) trombüs oluşumuna neden olur. Bu nedenle, vasküler endotel ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, eritrosit transfüzyonunun olumsuz olaylarında rol oynayabilir.

Bu çalışmanın amacı erişkin kritik hastalarda eritrosit transfüzyonunun inflamasyon, endotel hücre aktivasyonu ve pıhtılaşmanın çeşitli biyobelirteçleri üzerindeki etkisini araştırmaktır. İnflamasyon belirteci olarak IL-6 ve TNF-alfa, endotel hücre aktivasyonu belirteci olarak çözünür Syndecan-1 (s Syndecan-1), çözünür ICAM-1 (sICAM-1), çözünür Trombomodulin (sTM), Von Willebrand Faktörü (vWF) ve ADAMTS13, koagülasyon belirteci olarak da D-dimer ve Fibrinojen düzeyleri ölçülmüştür.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Çalışma Dizaynı:** 2011-2015 ve 2017-2018 yılları arasında Hollanda'daki iki üçüncü basamak hastanenin YBÜ' lerinde prospektif, gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu alan, kanaması olmayan 74 kritik hastada, inflamasyon belirteçleri,

endotel hücre aktivasyonu ve koagülasyon, transfüzyondan önce, transfüzyondan 1 saat sonra ve transfüzyondan 24 saat sonra ölçülmüştür. Sepsis, ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) skoru en az 2 ve Sepsis-3 kriterlerine göre antibiyotiklerle tedavi edilen şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır.

**Çalışma Prosedürleri:** Kan, kalıcı bir arteriyel kateterden transfüzyondan önce, transfüzyon tamamlandıktan sonraki 1 saat içinde ve transfüzyondan 24 ve 48 saat sonra alınmıştır. Eritrosit transfüzyonunun etkisini transfüzyondan sonraki 24 saat içinde beklediğimizden, biyobelirteçler transfüzyondan hemen sonra ve transfüzyondan 24 saat sonra ölçülmüştür. 48 saat sonra bir transfüzyon etkisi beklenmemiş, bu nedenle bu örnek sadece vWF antijenini ölçmek için kullanılmıştır. 48 saatten sonra ilave bir artış YBÜ'ne yatış sırasında vWF'nin doğal olarak yukarı doğru seyrini gösterebilir.

## SONUÇLAR

Ortalama yaşı 63 olan 74 hasta (%55 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların SOFA skoru 8.5 (IQR 7-11) olup çoğu hasta cerrahi birimlerden gelmiştir (62%). Kırk bir hasta (%55) sepsis kriterlerini karşılamıştır. Hastaların temel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Eritrosit Transfüzyonu, vWF Antijeninde Bir Artışa Neden Oldu, Ancak Diğer Belirteçlerde Olmadı.**

vWF antijen seviyeleri bazal olarak yüksek bulunmuş (medyan %478 [IQR 338-597]) ve eritrosit transfüzyonundan 24 saat sonra önemli ölçüde artmıştır (medyan %526 [IQR 395-623];  $p = 0,009$ ). vWF seviyeleri, transfüzyondan 48 saat sonra daha fazla yükselmemiştir. ADAMTS13 düzeyleri başlangıçta çok düşüktü ancak transfüzyondan etkilenmemiştir. vWF/ADAMTS13 oranı transfüzyondan etkilenmemiştir. sICAM-1 ve sTM seviyeleri başlangıçta yüksekti ancak transfüzyondan sonra önemli ölçüde değişmemiştir. Çözünebilir Syndecan-1 seviyeleri düşüktü ve transfüzyondan sonra önemli ölçüde artmamıştır. IL-6 ve TNF-alfa konsantrasyonu da önemli ölçüde değişmemiştir (Tablo 3).

D-dimer ve Fibrinojen seviyeleri başlangıçta yüksekti, ancak transfüzyondan sonra artmamıştır. Trombosit sayısı, PT ve APTT referans değerler arasındaydı ve transfüzyondan sonra da önemli ölçüde değişmemiştir (Tablo 4).

## **Alicının İnflamatuar Durumu, Eritrosit Transfüzyonunun Etkilerini Değiştirmedir.**

Septik hastalarda septik olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bazal sSyndecan-1, vWF antijeni ve D-dimer seviyeleri vardı, ancak ADAMTS13 antijen seviyeleri daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Endotelial hücre aktivasyonu veya koagülasyon belirteçlerinin transfüzyon sonrası değişiminde iki grup arasında hiçbir fark görülmemiştir. Ek olarak, belirteçlerin transfüzyon sonrası değişimi, SOFA skoru ile değerlendirildiğinde organ hasarı ile korele değildir.

## **TARTIŞMA**

Bu çalışmada transfüzyondan önce vWF antijeni, sICAM-1 ve sTM seviyeleri zaten yüksekti, bu durum kritik hastada vasküler endotelin aktive olduğunu göstermektedir. Eritrosit transfüzyonunun, sepsis veya organ hasarı seviyesinden bağımsız olarak dolaşımdaki vWF antijen seviyelerindeki artışla ilişkili olduğunu bulunmuştur. Diğer biyobelirteçler, transfüzyon sonrası bir değişiklik göstermemiştir.

vWF antijeni arteriyel ve venöz trombus oluşumunda önemli bir rol oynar. Eritrosit transfüzyonundan sonra dolaşımdaki vWF antijen düzeylerindeki artış, transfüzyondan sonra bulunan tromboembolik olaylardaki artışı potansiyel olarak açıklayabilir. Bununla birlikte, daha önceki araştırmalarla uyumlu olarak azalmış trombosit sayısı gibi yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) belirteçleri üzerinde bir etki bulunmamıştır. Ayrıca vWF/ADAMTS13 oranı artmamıştır. Bu nedenle, 1 ünite eritrosit transfüzyonunun tromboz gelişimi üzerindeki etkisi minimal görünmektedir. Ancak hastalar yoğun bakımda kaldıkları süre boyunca sıklıkla birden fazla transfüzyon alırlar. Çoklu transfüzyonların vWF'de daha belirgin bir artışla sonuçlanıp sonuçlanmadığı, ardından DIC belirteçlerinde veya vWF/ADAMTS13 oranındaki değişiklikler olup olmayacağı gelecekteki bir çalışmada araştırılmalıdır. Transfüzyonla ilgili advers olaylardan sorumlu mekanizmayı çözerek, RBC ünitesindeki sorumlu bileşikleri tanımlayabilir ve kan bileşenlerinin veya protokollerinin iyileştirilmesini sağlayabiliriz.

Sonuç olarak, kritik hastalarda eritrosit transfüzyonu, endotel hücre aktivasyonunda daha fazla artış olduğunu düşündürür şekilde dolaşımdaki vWF antijen seviyelerinin artması ile ilişkilidir. Bu bulgu, sepsis varlığından veya organ hasarı seviyesinden bağımsızdır. vWF artışının klinik etkisi bu çalışmadan ayrı tutulamaz. Bulgularımız, çoklu RBC transfüzyonları, vWF artışı gibi endotelial aktivasyon araçları ve advers olayların oluşumu arasındaki ilişkiye odaklanmak için gelecekteki araştırmaların önemini vurgulamaktadır.

**Tablo2:** RBC transfüzyonu alan, kanaması olmayan kritik durumdaki 74 hastanın temel özellikleri

**TABLE 2** Baseline characteristics of 74 critically ill non-bleeding patients receiving a RBC transfusion

Characteristic	Total (N = 74)	No sepsis (N = 33)	Sepsis (N = 41)	p-value
Sex, male (#, %)	41 (55)	23 (69.7)	18 (44.0)	0.03
Age, years (median, IQR)	63 (57-73)	63 (57-72)	64 (57-75)	0.56
Surgical (#, %)	46 (62)	20 (61)	26 (63)	0.99
SOFA score at inclusion (median, IQR)	8.5 (7-11)	9 (7-10)	8 (7-11)	0.76
Haemoglobin level at inclusion (g/dl) (median, IQR)	6.8 (6.3-7.4)	6.8 (6.5-7.4)	6.6 (6.3-7.4)	0.80
Days at ICU at inclusion (median, IQR)	11 (4-17)	4 (2.8-15.0)	13.5 (7.3-19.5)	0.00
Hospital mortality (#, %)	18 (24.7)	5 (15.2)	14 (34.1)	0.11
Age of transfusion unit, days (median, IQR)	13 (7-22)	13 (6-22)	16 (8-21)	0.43

Note: Subgroups of septic and non-septic patients based on Sepsis-3 criteria.  
Abbreviations: ICU, intensive care unit; SOFA, sequential organ assessment score.

**Tablo3:** Transfüzyondan bir saat sonra ve transfüzyondan 24 saat sonra endotel hücre aktivasyonu ve enflamasyonun biyobelirteçlerinin seviyesi

**TABLE 3** Level of biomarkers of endothelial cell activation and inflammation before transfusion, within hour after transfusion and 24 h after transfusion

Biomarker	Reference value	Before transfusion median (IQR)	1 h after transfusion median (IQR)	24 h after transfusion median (IQR)	p-value
vWF ag (%)	50%-150%	478 (338-597)	481 (348-614)	526 (395-623)	0.009
ADAMTS13 ag (%)	50%-150%	40.4 (31.8-53.6)	43.9 (31.7-54.7)	40.8 (31.4-52.2)	0.06
vWF/ADAMTS13 ratio		11.6 (7.2-18.0)	11.7 (7.0-18.1)	12.1 (8.4-17.2)	0.98
sICAM-1 (ng/ml)	60-218	462 (324-605)	448 (334-601)	453 (337-609)	0.83
sTM (ng/ml)	0.5-5.7	7.6 (5.9-11.3)	7.6 (5.4-11.2)	7.5 (5.2-11.1)	0.26
Syndecan-1 (ng/ml)	50-100	2.9 (2.3-3.6)	2.9 (2.3-3.7)	2.9 (2.1-3.7)	0.94
TNFa (pg/ml)	0-16	11.5 (9-15.3)	12 (8.7-16)	12.5 (9-14.8)	0.09
IL-6 (pg/ml)	5-15	46.2 (18.2-75.3)	43.3 (18.1-71.4)	35.2 (18.2-64.4)	0.32

Note: p-value based on Friedman test.

Abbreviations: ADAMTS-13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; IL-6, interleukine-6; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule 1; sTM, soluble thrombomodulin; TNF, tumour necrosis factor; vWF, von Willebrand factor.

**Tablo 4:** Transfüzyondan önce ve 24 saat sonra pıhtılaşma belirteçlerinin seviyesi

**TABLE 4** Level of coagulation markers before and 24 h after transfusion

Biomarker	Reference value	Before transfusion median (IQR)	24 h after transfusion median (IQR)	p-value
Platelets (10 <sup>9</sup> /L)	150-400	186 (114-269)	199 (110-289)	0.9
D-dimer (mg/L)	0-0.5	5.54 (3.27-9.35)	4.63 (2.82-9.35)	0.45
Fibrinogen (mg/ml)	1.5-4.0	5 (4.35-6.65)	5.2 (4.6-6.9)	0.36
APTT (s)	30-40	34 (26-46.5)	30 (25-43)	0.08
PT (s)	9.5-13.5	11.6 (11.1-12.6)	11.6 (10.9-12.3)	0.35

Note: p-value based on Wilcoxon signed rank test.

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time; PT, prothrombin time.