



RED BLOOD CELL ALLOANTIBODIES IN THE CONTEXT OF CRITICAL BLEEDING AND MASSIVE TRANSFUSION

KRİTİK KANAMA VE MASİF TRANSFÜZYON DURUMUNDA ERİTROSİT ALLOANTİKORLARI

ALINTI: doi: 10.2450/2022.0131-22

YAZARLAR: Krisha G. Badami, Catherine Neal, Rosemary L. Sparrow, Cameron Wellard, Helen E. Haysom, Zoe K. McQuiltren, Erica M. Wood

ÖZETLEYEN: Fatma TEMİZ, Fergün YILMAZ

GİRİŞ

Eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu hastanelerde en sık uygulanan prosedürlerdendir. ES transfüzyonu sonrası alloimmünizasyon oluşabilir ve alloantikörlerinin varlığı hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına (HTR), fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığına (HDFN) sebebiyet verebilir. Sağlıklı bireylerde, hamilelerde, yatan ve sık transfüzyon öyküsü olan hastalarda eritrosit alloantikörleri ile alakalı bilgiler mevcut olmakla beraber kritik kanama (KK) nedeni ile yapılan masif transfüzyon (MT) varlığında oluşan alloantikörlere ilişkin veri kısıtlıdır. Bu çalışmada KK/MT varlığında eritrosit alloantikör oluşumunun araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM

2011-2019 tarihleri arasında MT alan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Verilere, Yeni Zelanda Kan Bankası (NZBS) ve Avustralya ve Yeni Zelanda Masif Transfüzyon Merkezinden (ANZ-MTR) ulaşılmıştır. Tarih, MT sırasındaki yaş, cinsiyet, ABO ve Rh (D) kan grubu ve MT'yi gerektiren klinik durum not edilmiştir. MT öncesi, MT başlangıcından 4, 24 ve 48 saat içerisinde yapılan ve ölüm, taburculuk gibi bakımın bittiği son olaya kadar yapılan ES transfüzyon miktarı kaydedilmiştir. Eritrosit alloantikör sonuçları üç bölümde ve şu şekilde kategorize edilmiştir: MT öncesi "pre-MT", MT başlangıcından sonra 7 gün içerisinde "d 0-7" ve MT başlangıcından 7 gün sonra "d 8+". Pre-MT'nin pozitifliğinde önceden oluşmuş alloantikör pozitif kabul edilmiştir. Pre-MT sonucunun negatif, d 0-7 sonucunun pozitif olması durumunda ise anamnestik alloantikör

varlığı düşünülmüştür. d 0-7'de negatif sonucu olan hastaların d 8+'de pozitif sonucu olması ise yeni alloantikor oluşumu olarak değerlendirilmiştir.

Kan grubu bilinen hastalara ABO ve D uyumlu ve kan grubu bilinmeyen hastalara 0 grubu, D negatif ve Kell negatif ES transfüzyon yapılmıştır. Önceden oluşmuş eritrosit alloantikorları olan hastalara ulaşılabilirlik ve temin edilebilirliğe göre antijen negatif eritrosit verilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hasta sayısı 2.585 idi. İki hastanın birden fazla KK/MT öyküsü olup, ilk KK/MT'si değerlendirildi. Hastaların yaklaşık %60'ı erkek, %80'i ise en az 40 yaşındaydı. Hastaların %47,2'si 0, 39,3'ü A, %9'u B, %4,1'i AB kan grubu olup %0,3'ünün kan grubu bilgisine ulaşamadı. %10,7'si Rh D-negatif veya Rh durumu bilinmeyen hastalardı.

Her test periyodu için alloantikorlar (I) pozitif, (II) negatif ve (III) test yapılmamış/sonucuna ulaşılamayan şeklinde raporlandı. 102 (4,2%) hastanın pre-MT testi pozitif. Test sonucu bilinmeyen 190 hastanın 188'nin d 0-7 testi mevcuttu ve sadece iki hastanınki pozitif olarak sonuçlandı. Bu durum bize eski sonuçlarına ulaşılamayan hastaların çoğunluğunda önceden oluşmuş alloantikor bulunmadığını gösterdi. 662 hastanın sadece pre-MT sonuçları mevcuttu, 638'nin sonucu negatif, 24'ününkü ise pozitif. Anamnestik alloantikorların varlığı 1.329 hastada değerlendirilmiş olup sadece 5 hastada anamnestik alloantikor tespit edildi. d 8+ periyodunda test edilen hastalardan %7,2'sinde yeni alloantikor oluşumu gözlemlendi. 2.585 hastadan 830'unun tüm zaman periyodlarına ait sonuçları vardı. ES olarak 404 hastanın pre-MT ve d 8+ sonuçları mevcuttu. Böylelikle toplamda 1.234 hastada eritrosit alloantikor tipleri hakkında değerlendirme yapılabildi. Sonuçlarımız 1.234 hastanın 1.166'sında önceden oluşmuş, anamnestik veya yeni alloantikor olmadığını gösterdi.

Antikor tipi ve hasta özellikleriyle ilgili bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Bu antikorların kadınlarda, hamilelerde ve 40 yaşından genç bireylerde daha fazla görüldüğü saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi erkek cinsiyetinin ve MT başlangıcından önce transfüzyon öyküsünün önceden oluşmuş antikorlar ile bağlantılı olduğunu gösterdi. Benzer şekilde yeni antikor oluşan ve oluşmayan hastalar arasında ABO kan grubunda farklılık saptanmadı. Yeni

alloantikörlerin, D negatif olup D pozitif trombosit transfüzyonu yapılan ve MT'nin başlangıcından itibaren 24 saat içinde 11'den fazla transfüzyon yapılan ve travma öyküsü olan hastalarda olduğu tespit edildi. Ancak bahsi geçen durumlar tek değişkenli analizde anlamlı bulunsa da çok değişkenli analizde anlamlılık saptanmadı.

En sık görülen önceden oluşmuş antikorlar, belirlenemeyen özellikte antikorlar (AUS) (34), anti-E (13), anti-K (9), muhtemel pasif anti-D (8), ve anti Fy^a (7) idi. Anamnestik alloantikörler ise AUS, anti-Fy^a ve anti-C+D idi. AUS en sık görülen yeni alloantikördü. AUS'den sonra sırası ile anti-K (19), anti-E (16), anti-Jk^a (7), anti-C (6) ve anti-Fy^a (6) görüldü.

TARTIŞMA

Çalışmamız eritrosit alloimmunizasyonu ile alakalı sınırlı miktarda bilgi sağlamıştır. Hastaların %4,2'sinde önceden oluşmuş antikor, %0,4'ünde anamnestik antikor, %7,2'sinde ise yeni antikor oluşumu tespit edilmiştir.

Eritrosit alloantikörleri sağlıklı kan bağışçılarının %1'inden azında, hastane yatışı olan hastaların ve gebelerin %1-2'sinde, transfüzyon öyküsü olan hastaların %2-8'inde ve sık transfüzyon öyküsü olan hastaların ise %10-30'unda bulunmaktadır. Çalışmamızda önceden oluşmuş alloantikörlerin oranı, hastane yatışı olan hastalardan yüksek, transfüzyon öyküsü olan hastalarla ise benzer olduğu görülmüştür. Hastaların önceki transfüzyon veya gebelik öyküsü hakkındaki bilgiye ulaşamamış olup söz konusu oranlar dikkate alındığında hastalarımızda bu durumların varlığı muhtemeldir.

KK/MT varlığında anamnestik antikor oluşumuna dair literatür bilgisi azdır. Anamnestik alloantikörler gecikmiş HTR'ye sebep olabilirler. KK/MT'de olaylarının doğası gereği gecikmiş HTR'den nadiren şüphelenilir. Gecikmiş HTR'nin ve kanama bulgularının birbiri ile örtüşmesi nedeniyle klinik ayırım oldukça zordur. Hastalarımızda gecikmiş HTR vakası bildirilmemiştir. Bu durum KK/MT'da hafıza B hücrelerinin yanıt oluşturmak için yeterli süreleri olmadığından anamnestik cevap oluşmaması veya immün sistemin baskılanması ile açıklanabilir. Bu hastalarda anamnestik cevap gecikebilir ve ilerleyen zamanda yeni alloantikörlerin oluşması ile prezente olabilir.

Araştırmamızda eritrosit alloantikor prevalansı %7.3 idi. Bir Alman çalışmasında yoğun transfüzyon (48 saat içinde ≥ 10 ES transfüzyonu) yapılan hastaların %6,5'inde, daha az transfüze edilen hastaların ise %2,6'sında eritrosit alloantikoru gelişmiştir. Çalışmamızda ise MT başlangıcından 24 saat içinde ≥ 11 ünite transfüzyon alan hastaların %9,8'inde, daha az transfüzyon alan hastaların (MT başlangıcından 24 saat içinde 5-10 ünite transfüzyon) ise %6,8'inde yeni eritrosit alloantikor oluşumu izlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bununla birlikte yeni alloantikor oluşumu olan hastalarda MT başlangıcından itibaren 24 saat içinde yapılan transfüzyon sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çok değişkenli regresyon analizinde yalnızca D-pozitif eritrositlerin D-negatif hastalara transfüze edilmesi yeni alloantikor oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Eritrosit alloantikor oluşumu kadınlarda daha fazla idi. Oluşan birçok eritrosit alloantikorumun HTR ve HDFN açısından klinik olarak önemli olduğu görüldü. Yeni alloantikorlar çoğunlukla AUS tipindeydi. Liu ve Glossman'ın çalışmasında da transfüzyon öyküsü olan hastalarda AUS'un en sık görülen alloantikor olduğu gösterilmiştir. Bu seride, sonraki taramalarda AUS'ların daha spesifik alloantikora dönüştüğü görülmüştür. Tormey ve Hendrickson AUS'un alloimmunizasyonun erken bulgusu olabileceğini ve anamnestik olarak tekrar uyarılabilen antikorları temsil edebileceğini ifade etmiştir. Kohortumuzda, eritrosit alloantikor immünojenitesi sırası ile Jk^a , K, E, C, Fy^a ve S şeklinde idi. Bu sıralama Stack and Tormey'in araştırmasında ise kohortumuzdakinden farklı olarak K, E, Jk^a , C, Fy^a ve S şeklinde raporlanmıştır.

SONUÇLAR

KK/MT hastalarında tüm tiplerdeki eritrosit alloantikor sıklığı (önceden oluşmuş, anamnestik ve yeni) düşük seviyede bulunmuştur. Önceden oluşmuş antikorlar ile önemli, bağımsız, negatif ve pozitif ilişkisi olan parametreler erkek cinsiyeti ve MT başlangıcından önce transfüzyon öyküsü olması idi. Sadece D-negatif hastalara yapılan D-pozitif ES transfüzyonunun bağımsız olarak yeni alloantikor oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tablo-1: Alloantikor Tipine göre Hastaların Özellikleri

Özellikler	Önceden oluşmuş antikor yokluğu	Önceden oluşmuş antikor varlığı	p değeri	Yeni antikor yokluğu	Yeni antikor varlığı	p değeri
N./n. (%)	2,293/2,395 (%95.7)	102/2,395 (%4.2)		1,225/1,320 (%92.8)	95/1,320 (%7.2)	
Yaş(yıl), medyan (IQR)	62.4 (47.1, 73.0)	55.5 (38.7, 68.0)	0.005	60.8 (46.3, 71.6)	60.1 (43.9, 71.8)	0.87
<40 yaş n (%)	453 (%19.8)	32 (%31.0)	0.003	243 (%19.9)	22 (%23.2)	0.44
Erkek n (%)	1,371 (%59.8)	42 (%41.0)	<0.001	771 (%63.0)	66 (%69.5)	0.21
Klinik durum Obstetrik n.(%)	184 (%8.0)	19 (%19.0)	<0.001	69 (%5.6)	2 (%2.1)	0.14
Klinik durum Travma n.(%)	339 (%14.8)	11 (%11.0)	0.29	212 (%17.3)	25 (%26.3)	0.028
Klinik durum Obstetrik ve Travma harici	1,770 (%77.2)	70 (%69.0)	0.095	942 (%77.0)	68 (%71.6)	0.23
MT öncesi ≥1 ünite KKH transfüzyonu	634 (%27.6)	37 (%37.0)	0.042	355 (%29.0)	28 (%29.5)	0.93
MT başlangıcından itibaren 24 saat içindeki KKH tansfüzyon sayısı			0.81			
≤10 n.(%)	1,676 (%73.1)	72 (%72.0)		910 (%74.4)	63 (66.3%)	
≥11 n.(%)	617/2,293 (%26.9)	28/100 (%28.0)		313 (%25.6)	32 (33.7%)	
Medyan (IQR)	8.0 (6.0, 11.0)	8.0 (6.0, 11.5)	0.27	8.0 (6.0, 11.0)	8.0 (6.0, 12.0)	0.042

Ortalama (SD)	9.8 (7.0)	10.0 (6.3)	0.80	9.6 (6.8)	12.2 (13.3)	0.001
MT başlangıcından 24 saat sonraki transfüzyon sayısı						
0 n.(%)	1,199 (%52.3)	47 (%46.0)		450 (%36.8)	27 (%28.4)	
1-5 n.(%)	817 (%35.6)	41 (%40.0)		532 (%43.5)	44 (%46.3)	
≥6 n.(%)	277 (%12.1)	12 (%12.0)		241 (%19.7)	24 (%25.3)	
≥1 ünite D-negatif veya ABO/Rh grubu bilinmeyen hastaya D-pozitif KKH transfüzyonu n./n (%)	37/238 (%15.5)	1/15 (%6.7)	0.35	12/122 (%9.8)	9/18 (%50.0)	<0.001
≥1 ünite D-negatif veya Rh durumu bilinmeyen hastaya D-pozitif KKH transfüzyonu n./n(%)	109/238 (%45.8)	4/15 (%26.7)	0.15	52/122 (%42.6)	14/18 (%77.8)	0.005