INCIDENCE OF ACUTE HAEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION AMONG ABO-INCOMPATIBLE RECIPIENTS TRANSFUSED WITH A3 BLOOD: A CASE SERIES

A3 KAN TRANSFÜZYONU ALMIŞ ABO UYUMSUZ ALICILARDA AKUT HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU SIKLIĞI: BİR VAKA SERİSİ

ALINTI: doi: 10.1111/vox.13503

YAZARLAR: Catherine Latour, Amaury Gaussen, Julie Beaudoin, Gabriel André Leiva-Torres, Samuel Rochette, Nancy Robitaille

ÖZETLEYEN: Dr. Belkıs Koçtekin

GİRİŞ

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR), immün veya non-immün kökenli nadir fakat yaşamı tehdit eden bir transfüzyon komplikasyonudur. En şiddetli seyir ABO uyumsuzluğuna bağlı gelişenler olmakla birlikte Quebec'de (Canada) 2000 yıllarının başından beri uygulanan güvenlik önlemleri sayesinde insidansı önemli ölçüde azalmıştır.

Nadir görülen zayıf ABO alt grupları (A_3, A_x, A_{el}, B_3, B_x, B_{el} gibi), eritrosit yüzeyinde düşük seviyelerde A/B antijenleri taşır ve bu durum serolojik test sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırabilir. Bu çalıma Zayıf ABO uyumsuzluklarının AHTR insidansını araştırmak üzere tasarlanmıştır. Çalışmada, başlangıçta O/B grubu sanılan ve sonradan A_3O/A_3B fenotipi saptanan 9 bağışçıdan alınan kanların transfüze edildiği O/B grubu alıcıları veya kök hücre nakli yapılan hastaların transfüzyon verileri incelenmiş, özellikle A_3 fenotipli kan transfüzyonu almış ABO-uyumsuz alıcılarda AHTR' nın potansiyel insidansının aydınlatılması hedeflenmiştir.

GEREÇ - YÖNTEM

Retrospektif Vaka Serisi Tasarımı: Retrospektif bir vaka serisi olarak tasarlanan bu çalışmada, kan grupları başlangıçta O veya B grubu olarak tiplendirilen ancak sonraki bağışlarında reverse gruplamada anti-A1 tespit edilememiş bağışçılar incelemeye alınmıştır. Tüm uyumsuzluklar, Quebec'in tek kan operatörü olan Héma-Québec tarafından 23 Nisan 2020 - 12 Mart 2021 arasında saptanmıştır. ABO lokusunun sekanslanmasıyla bu bağışçıların A_3O veya A_3B fenotipi taşıdığı belirlenmiştir. Bu bağışçılardan alınan kanların ABO uyumsuz olarak

transfüze edildiği alıcıların AHTR göstergeleri Hastane Transfüzyon Güvenliği Sorumluları (TGS) tarafından Excel formu aracılığıyla bildirilmiştir.

ABO tiplendirmesi için, otomatize mikroplak sistemi (Beckman Coulter PK7200/PK7300) kullanılmış ve uyumsuzluk durumunda manuel serolojik testler yapılmış olup ABO lokusu 2-7. ekzonları Sanger dizileme ile analiz edilmiştir.

Alıcı Takibi: Her alıcı TGS tarafından takip edilmiştir. Takip transfüzyon öncesi ve sonrası 24 saatte hemoglobin (Hb), laktat dehidrojenaz (LDH), haptoglobin, direkt antiglobulin testi (DAT) ve total ve indirekt bilirubin düzeyleri, plazmanın görünümü (ikterik/normal) ve hemoglobinemi olup olmadığının, bir transfüzyon reaksiyonu olup olmadığının ve Kanada Hemovijilans Sistemine bildirilip bildirilmediğinin kaydı şeklindedir. Alıcılarda semptomlara ait veriler, AHTR için ayırıcı tanı değeri sınırlı olduğundan ve 20 yıl önceki transfüzyonlarda klinik kayıtların heterojenliği nedenleriyle toplanamamıştır.

VERİLERİN ANALİZİ:

AHTR göstergelerinin bildiriminde beklenen heterojenite nedeniyle, analiz en az bir göstergede transfüzyon öncesi ve sonrası verisi bulunan alıcılarla sınırlandırılmıştır. Örneğin; LDH seviyesinde bir artış, haptoglobin seviyelerinde bir azalma, indirekt bilirubin seviyelerinde bir artış gibi.

Ön Tarama (Aşama 1): LDH, haptoglobin, indirekt bilirubinde değişiklikler için herhangi bir eşik belirtilmemiş olmakla birlikte bu göstergeler için, AHTR ile tutarlı herhangi bir değişiklik gösteren alıcılar “aday vakalar” olarak sınıflandırılmıştır. Québec Hemovijilans Sistemi (QHS) tarafından vaka tanımına göre ayrıca, herhangi bir eşik belirtmeden Hb seviyelerinde azalma veya yetersiz artışla karakterize olması AHTR olabileceğini belirtmektedir [8]. Bu nedenle Hb seviyelerinde herhangi bir azalma veya ≤10 g/L'lik bir artış (yani, kanaması olmayan bir yetişkinin bir RBC ünitesi ile transfüzyonunda beklenen artış) gösteren alıcılar “aday vakalar” olarak sınıflandırılmıştır.

Uzman Değerlendirmesi (Aşama 2): Oldukça hassas olmakla birlikte ilk aşama tarama özgüllükten uzak olduğundan ikinci aşamaya ihtiyaç duyulmuştur. Bu aşamada iki hematolog, aday vakaları AHTR olasılığı açısından detaylı incelemiş, böylece bu süreçte ön taramanın

yüksek duyarlılık fakat düşük özgüllük sınırlamasını dengelemek için klinik uzmanlığa dayalı niteliksel bir değerlendirme sağlamıştır.

SONUÇLAR

Bağışçılar: Bir bağışçı başlangıçta B Grubu, sekiz bağışçı ise O Grubu olarak sınıflandırılmıştır. (Tablo 2). Daha sonraki bağışta, otomatik sistemle bu bağışçılarda anti-A1'i yeterince tespit edemediğinden sınıflandırma tutarsızlıklarına yol açmıştır. Bu uyumsuzluklar, ABO gen lokusunun sekanslanması yoluyla çözümlenerek tüm bağışçıların ABOA3.01 allelini taşıdığı belirlenmiştir (Tablo 2). Sekiz bağışçıda bu allel A_3O fenotipi oluştururken, bir bağışçıda ise tipik A_3B fenotipi ortaya çıkmıştır.

Transfüzyon Verileri: Bu bağışçılardan 2002-2020 arasında toplam 93 eritrosit süspansiyonu hazırlanmıştır. 82 ünitesi O veya B grubu alıcılara ve bir ünitesi kök hücre nakli yapılan hastaya olmak üzere 46 hastanede toplam 83 ünite eritrosit süspansiyonu transfüze edilirken, kalan 10 ünite ya A/AB grubu uyumlu alıcılara verilmiş ya da hastane kan bankalarında çeşitli nedenlerle imha edilmiştir.

Uyumluluk Testleri: 57 transfüzyonda hastane kan bankalarında ek testler yapılmıştır:

- 25 transfüzyon: İmmediate spin testiyle beklenmeyen uyumsuzluk saptanmamıştır.
- 23 transfüzyon: Anti-human globulin crossmatch ile uyumlu bulunmuştur.
- 9 transfüzyon: Elektronik crossmatch ile doğrulanmıştır.

Çalışma kapsamında 53 alıcının transfüzyon öncesi ve sonrası verileri değerlendirilebilmiştir. Yirmi dokuz alıcıda (% 54.7) potansiyel AHTR belirteçleri saptanmıştır. Ancak hiçbir vakada kesin AHTR kanıtı bulunamamıştır. Bu hastalarda laboratuvar değişiklikleri minimal olup mevcut değişiklikler altta yatan hastalıklarla açıklanmıştır. Bir febril non-hemolitik ve bir hafif alerjik reaksiyon olmak üzere 2 transfüzyon reaksiyonu bildirilmiştir.

TARTIŞMA

Bu vaka serisinde, yorumlanabilir verileri olan 53 alıcının hiçbirinde A_3O veya A_3B kan transfüzyonu sonrasında ciddi AHTR'ye dair kesin kanıt görülmemiştir. Sadece iki alıcı QHS Sistemine bildirilen bir transfüzyon reaksiyonu yaşamış ve her iki reaksiyon da AHTR dışında

bilinen veya makul bir neden ile ilişkilendirilmiştir. QHS'ye transfüzyonla ilişkili ölüm bildirilmemiştir. İlk taramanın ardından, 29 alıcıda en az bir potansiyel anormal veya kesin olmayan gösterge görülmekle birlikte AHTR tanımlamak için yetersiz bulunmuş ve AHTR ile ilgisi olmayan önceden var olan bir durumla ilişkilendirilmiştir. Bilindiği kadarıyla bu çalışma zayıf ABO bağışçılarını içeren en büyük ABO uyumsuzluk vaka serisidir.

Bununla birlikte, çalışmanın A_3 bağışçıları ilgilendiren ABO uyumsuzluklarının, tedavi eden hekim tarafından fark edilmemiş olabilecek asemptomatik bir immün yanıta (örneğin, hemoliz olmaksızın yalnızca zayıf pozitif DAT) yol açma olasılığını dışlanamaz. Hafif AHTR ile ilişkili semptomlar yanlışlıkla önceden var olan diğer rahatsızlıklara atfedilmiş ve bu nedenle tıbbi kayıtlarda bildirilmemiş olabilir. Ancak, bu tür semptomlar ortaya çıktıysa da alıcılarda bildirilen ciddi bir yan etki olmadığı görülmüştür.

Tek başına ele alındığında, QHS'ye bildirilen transfüzyon reaksiyonlarının olmaması, 2000 yılında kurulan hemovijilans sisteminin sağlamlığı göz önüne alındığında güven vericidir. Yirmi yılı aşkın bir süredir QHS'ye bildirilen yıllık rapor sayısı (yılda 2500-2900 rapor) nispeten istikrarlı olduğu görülmektedir. Diğer yandan 2019 yılında QHS'ye 100.000 ünite başına 989,7 olay bildirilirken, Birleşik Krallık merkezli SHOT'a 100.000 ünite başına 184,1 rapor edilmiştir. Bu karşılaştırma, Québec'te transfüzyon reaksiyonlarına ilişkin farkındalığın nispeten yüksek olduğunu, dolayısıyla klinik olarak anlamlı bir AHTR'nin fark edilip QHS'ye bildirilmesinin muhtemel olduğunu göstermektedir.

Bu vaka serisinde, yanlışlıkla A_3O veya A_3B kan transfüzyonu yapılan ABO uyumsuz alıcılarda ciddi AHTR'ye dair kesin bir kanıt bulunamamıştır. Sonuçlara göre bu transfüzyonlarda ciddi bir AHTR yaşanmadığı görülmekle birlikte hafif veya subklinik AHTR olasılığının da göz ardı edilemeyeceği düşünülmektedir. Mevcut analize dayanarak, Héma-Québec, zayıf ve uyumsuz bir ABO alt grubuna sahip bir bağışçı tespit edildiğinde; hastanelere bildirimde bulunmadan bu bağışçıların plazma fraksiyonuna yönlendirilmesi ve artık tam kan bağışında bulunamayacakları konusunda ulusal düzenleyici kurum olan Kanada Sağlık Bakanlığından onay almıştır.

TABLE 1 Québec Hemovigilance System case definition of acute haemolytic transfusion reaction.

AHTR may be suspected based on the following (unspecific) symptoms
Fever, chills, hot flashes
Hypotension
Icteria
Haemoglobinuria (reddish or dark urine)
Diffuse bleeding
Disseminated intravascular coagulation
Low back pain, or abdominal and thoracic pain
Nausea, vomiting, diarrhoea
Oligoanuria
AND ≥1 of the following laboratory findings
Haemoglobinaemia
Elevated levels of unconjugated bilirubin
Haemoglobinuria
Elevated LDH and aspartate transaminase levels
Reduced haptoglobin levels
Reduced Hb levels OR unsatisfactory increase in Hb levels

Abbreviations: AHTR, acute haemolytic transfusion reaction; Hb, haemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase.

TABLE 2 *ABO* genotype and ABO phenotype of included donors.

	ABO genotype		ABO phenotype		RBC units transfused to	
Donor #	Allele 1	Allele 2	Previous donation(s)	Last donation (before deferral due to weak ABO subgroup)	Group O or B recipients	Recipients who underwent SCT
1	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.01*	O	A_3O	11	0
2	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.67*	O	A_3O	3	0
3	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.26*	O	A_3O	2	0
4	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.01*	O	A_3O	2	0
5	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.75*	O	A_3O	4	0
6	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.01*	O	A_3O	18	0
7	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.68*	O	A_3O	5	1
8	*ABO*A3.01*	*ABO*O.01.01*	O	A_3O	35	0
9	*ABO*A3.01*	*ABO*B.01*	B	A_3B	2	0

Abbreviations: RBC, red blood cells; SCT, stem cell transplant.

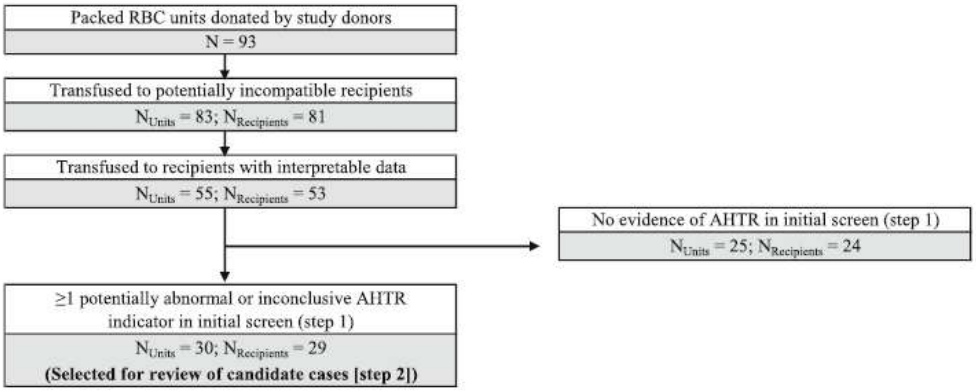


FIGURE 1 Flowchart illustrating the analytical process. AHTR, acute haemolytic transfusion reaction; RBC, red blood cells.