



PRACTICE PATTERNS OF ABO-MATCHING FOR CRYOPRECIPITATE AND PATIENT OUTCOMES AFTER ABO-COMPATIBLE VERSUS INCOMPATIBLE CRYOPRECIPITATE

ABO GRUBUNA GÖRE KRİYOPRESİPİTAT UYGULAMA MODELLERİ İLE ABO UYUMLU VE UYUMSUZ KRYOPRESİPİTAT SONRASI HASTA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ALINTI: 10.1111/vox.13330

YAZARLAR: Tyler Raycraft, Justyna Bartoszko, Keyvan Karkouti, Jeannie Callum, Yulia Lin

ÖZETLEYEN ve ÇEVİREN: Dr. Şeyda YALÇINBAYIR

GİRİŞ

Kriyopresipitat, fibrinojen, faktör 8, fibronectin, faktör 13 ve Von Willebrand (VWF) faktör ve 5-15 ml plazmadan oluşur. Kriyopresipitat tedavisi dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), post-kardiyak cerrahi, karaciğer transplantasyonu ve post-partum kanama gibi hipofibrinojenemiye sebep olan durumlarda uygulanmaktadır.

Kriyopresipitat kullanımı kaynaklı yan etkiler on bin üniteye 6,57 oranında görülmektedir. Hemoliz, sepsis, tromboz, renal disfonksiyon, karaciğer transplantasyonu sonucu kolestasis ve transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) gibi yan etkiler görülmektedir. Anti-A ve Anti-B kaynaklı Direkt Coombs'un da pozitif olduğu hemoliz ABO-uyumsuz kriyopresipitat kullanımı kaynaklı çok nadir olarak bildirilmiştir. Bu durum özellikle O grubu çok fazla miktarda kriyopresipitat transfüzyonu yapılan non-O grubu hastalar için endişe vericidir. Günümüzde ABO-uyumsuz kriyopresipitat transfüzyonunun yan etkilere sebep olabileceğine dair son derece sınırlı kanıt vardır.

Günümüzde birçok sağlık kurumunun transfüzyon protokolleri ve genel tıbbi uygulamalarında kriyopresipitat transfüzyonu için ABO uyumu gerekmediği şeklinde olsa da; bazı hastanelerin protokollerinde kriyopresipitat transfüzyonunun da ABO uyumlu olması gerektiği belirtilmektedir. Birçok ülkenin rehberlerinde kriyopresipitat transfüzyonu sonrası ciddi yan etki olduğuna dair yeterli kanıtın olmamasından dolayı kriyopresipitat transfüzyonunda ABO uyumuna gerek olmadığı belirtilmektedir (Tablo1). Kanada'da 11 hastanenin katılımıyla gerçekleştirilen FİBRES (The fibrinogen replacement in surgery)

çalışmasında, ciddi kanaması olan 735 randomize kardiyak cerrahi hastasında, hipofibrinojenemi durumunda fibrinojen ve kriyopresipitat kullanımının etkinliği araştırılmıştır. Bu yayında FİBRES verileri baz alınarak ABO uyumluluğu ile kriyopresipitat uygulama modelleri ve ABO uyumsuz kriyopresipitat transfüzyonlarında oluşan yan etkiler araştırılmıştır.

GEREÇ- YÖNTEM

Bu çalışma kardiyak cerrahi sonrası hipofibrinojenemili hastalarda fibrinojen konsantresi ve kriyopresipitat transfüzyonu tedavilerinin karşılaştırdığı FİBRES çalışmasından sonra yapılmış bir *post hoc analiz* çalışmasıdır (*Latince'den türeyen Post-hoc ifadesi "bundan sonra" anlamı taşır. Belirli temel grup analizleri sonrasında tekrar analiz etmek anlamına gelir*). ABO uyumlu ve ABO uyumsuz kriyopresipitat transfüzyonlarının sonuçlarının değerlendirilmesinde; hasta ABO uyumlu transfüzyon alırken 1 defa bile ABO uyumsuz kriyopresipitat aldıysa bu hastalar ABO uyumsuz transfüzyon alan gruptan sayılmaktadır. Yine bu çalışmada kriyopresipitat tedavisi için 1 doz 10 ünite olarak belirlenmişken çalışmaya katılan hastanelerin transfüzyon politikalarına müdahale edilmemiştir.

Bu alt çalışmada dikkat çeken birincil sonuç, katılımcı bölgelerde ABO uyumlu olarak uygulanan kriyopresipitatın yüzdesinin yüksekliği olmuştur. İkincil sonuç, 28. günde meydana gelen yan etkiler ölüm, miyokard enfarktüsü (MI), inme, karaciğer hasarı, böbrek hasarı, tromboembolik olaylar (derin ven trombozları, pulmoner emboli, MI veya felç olarak tanımlanır), koagülopati/DIC, anemi (Hgb <7 g/dl)/şiddetli hemoliz ve hiperbilirubinemiye kapsamaktadır. Böbrek hasarı, karaciğer hasarı, MI, inme, tromboembolik olaylar veya ölümün bileşik sonuçları da yine bu çalışmada incelenmiştir.

Cerrahi sonrası Hgb'nin 7,5 gr/dl'den düşük olması post-operatif anemi ve yan etki olarak tanımlanmış; hastanın cerrahi sonrası 1. Günde birden fazla Hgb ölçümü varsa en son yapılan ölçüm POD1 (post-operative day) Hgb olarak kabul edilmiştir.

Hastaların verileri değerlendirilirken sürekli değişkenler, ortalamalar ve standart sapmalar olarak ele alınmış ve veri dağılımlarının normal olmadığı durumlarda medyanlar ve çeyrekler arası aralıklar belirlenmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans veya yüzde olarak ele

alınmıştır. Model ayrımcılığı C-istatistiği kullanılarak; model kalibrasyonu, gözlemlenen olayların önceden belirlenmiş risk grupları (risk yüzdeleriyle) içinde karşılaştırılması yoluyla Hosmer-Lemeshow testinin kullanılmasıyla değerlendirilmiş ve daha yüksek p değerleri daha iyi kalibrasyonun göstergesi olmuştur. Modeller, Kalp Cerrahisinde Perioperatif Kanama Evrensel Tanımına (UDPB) göre yaş, cinsiyet, kritik preoperatif durum, preoperatif hemoglobin düzeyi, preoperatif kreatinin klerensi ve kanama şiddeti açısından ayarlanmıştır. Şiddetli kanama UDPB kategorisi 3 veya daha yüksek olarak tanımlanmıştır. Genel olarak FIBRES veri setinde veriler bu çalışma içinde yeterli olduğunda, sonuç değişkenlerinde eksik verilerle başa çıkmak için özel veri işleme yöntemleri kullanılmamıştır. Tüm istatistiksel analizler için SAS University Edition (SAS Institute, Inc., Cary, NC) kullanılmış ve $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İki ayrı analiz yürütülmüştür. İlk analiz, alınan doza bakılmaksızın kriyopresipitat almak üzere randomize seçilen tüm FIBRES hastalarını içerirken; ikinci analiz daha yüksek doz alan hastalarda ABO uyumsuz kriyopresipitatın oranı daha yüksek olacağından, oluşacak tarafsızlığı ortadan kaldırmak için 20 veya daha az ünite kriyopresipitat alan hastalarla sınırlandırılmıştır.

Eylül 2020'de 11 FIBRES katılımcı kurumuna, kriyopresipitat ABO eşleştirme uygulama modellerinin arkasındaki mantığı incelemek için takip anketi dağıtılmıştır.

BULGULAR

Post-FIBRES anket verileri: Anket, 11 katılımcı kurum tarafından %100 oranında yanıtlanmıştır. Dokuz hastanenin kriyopresipitat için ABO uyumu gerektirmeyen politikaları mevcuttu; bir hastane ABO uyumluluğu politikası belirlemişti ve farklı bir hastanede yalnızca nakil hastaları için ABO uyumluluğu gerektiriyordu. Hiçbir hastanede elektronik sistemler kısıtlayıcı bir durum bulunmamaktadır.

Hastanede ABO-uyumlu politikanın olmamasına rağmen ABO uyumlu kriyopresipitatın tercih edilerek uygulanmasının ana nedeni (5/9, %55); kurumun kan merkezi stoğunda ABO uyumlu kriyopresipitatın bulunmasıdır. ABO uyumlu kriyopresipitatın uygulanmasının diğer nedeni (4/9; %45) ise; kan merkezi çalışanlarının ABO uyumluluğunu tercih etmeleridir.



Kan merkezi stoğunda ABO uyumlu kriyopresipitat bulunmaması durumunda; 10 (%90,1) katılımcı kan bankasının ABO uyumsuz kriyopresipitat uygulayacağını, 1 (%9,9) katılımcı ise kan bankasının bunun yerine fibrinojen konsantresi uygulayacağını belirtmiştir.

Kan grubu bilinmiyorsa, yedi katılımcı (%70) stok durumuna göre herhangi bir ABO grubu kriyopresipitat uygulayacaklarını, iki katılımcı (%20) fibrinojen konsantresi uygulayacağını ve bir katılımcı (%10) mevcutsa A grubu kriyopresipitat uygulayacaklarını belirtmiş; bir katılımcı bu soruyu yanıtlamamıştır.

FIBRES çalışmasının tamamlanmasından bu yana, hiçbir katılımcı kriyopresipitat ABO eşleştirme politikasını değiştirmemiş, fakat katılımcıların sekizi (%80; bir katılımcı cevap vermeyi reddetti) fibrinojen replasman politikalarını, tüm hastalarda kriyopresipitat yerine fibrinojen konsantresini tercih edilmesi yönünde değiştirmiştir.

ABO Uyumlu ve Uyumsuz Kriyopresipitat Sonrası Hasta Sonuçları: FIBRES çalışmasında 412 hasta kriyopresipitat almak üzere randomize edilmiş, bunlardan 383'üne müdahale edilmiş ve 29'una kanaması durduğu için müdahale edilmemiştir. Ek olarak 20 hastanın da takibi yapılamamıştır. Sonuçta birincil FIBRES analiz veri setinin parçası olan 363 hasta bu çalışmaya dâhil edilmiştir. Bunlardan 53'ü (%15) ABO-uyumsuz kriyopresipitat ve 310'u (%85) ABO-uyumlu kriyopresipitat almıştır. 11 katılımcının 10'u (%90,9) ABO-uyumsuz kriyopresipitattan daha fazla ABO-uyumlu olarak transfüzyonu yapmıştır.

Dâhil edilen hastaların 258'i (%71,1) erkek, 105'i (%28,9) kadın ve ortalama yaş 64 idi. Cinsiyet dışında, ABO uyumlu kriyopresipitat alan hastalar ile ABO uyumsuz kriyopresipitat alan hastalar arasında ameliyat öncesi özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 2).

Cerrahi faktörlerle ilgili olarak (Tablo 2), ABO uyumlu gruptaki hastaların (207; %66,8) elektif cerrahi geçirme olasılığı ABO uyumsuz gruptaki hastalardan (28; %52,8) daha yüksektir ($p < 0,001$). Ancak, karmaşık cerrahiler (sadece koroner arter baypas greft cerrahisi, sadece tek kapak cerrahisi veya sadece atriyal septal defekt onarımı dışındaki prosedürler), tekrar sternotomiler veya herhangi bir spesifik kardiyak cerrahi oranlarında anlamlı bir fark görülmemiştir.

ABO uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında UDPB'ye göre tanımlanan kanama şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p = 0,06$). Benzer şekilde, iki grup arasında allogenik tüm kan bileşenleri transfüzyonlarında ameliyattan sonraki 24 saat veya 7 gün içinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Toplamda 466 kriyopresipitat uygulaması yapılmış olup; 296 hasta (%81,5) bir doz, 49 hasta (%13,5) iki doz, 10 hasta (%2,8) üç doz, 6 hasta (%1,7) dört doz ve 1 hasta (%0,3) sırasıyla 6 ve 12 doz kriyopresipitat tedavisi almıştır. Ayarlanmamış regresyon analizine göre ABO-uyumsuz grup (15; %28,3) ABO-uyumlu (44; %14,2) grupla karşılaştırıldığında ($p=0,01$) postoperatif 1. Gün (POD 1) anemi oranlarında anlamlı farklılık olmaksızın ($Hgb \leq 7,5$ g/dl), ABO-uyumsuz grupta postoperatif aneminin (28. günde) insidansının arttığını görülmüştür. Ameliyat sonrası 1. ve 28. günlerdeki tüm anemiler hemolitik olmayan anemi olarak tanımlanmıştır.

Çalışma sonuçlarının çok değişkenli lojistik regresyon modeliyle analizinde; ABO-uyumsuz kriyopresipitat uygulamasıyla 28. gündeki ameliyat sonrası anemi hariç ($p = 0,001$) herhangi bir olumsuz sonuç (28 günlük ölüm oranı, MI, felç, karaciğer hasarı, böbrek hasarı, tromboembolik olaylar veya bileşik sonuçlar) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (Tablo 3).

Ayarlanmamış regresyon modeli analizine göre ≤ 2 doz kriyopresipitat alan hasta alt grubunda, ABO uyumsuz grupta hemolitik olmayan anemi riskinin arttığı gösterilmiş fakat yaş, cinsiyet, UDPB ve kritik preoperatif durum değerlendirilerek yapılan çok değişkenli analizde, yan etki riskinin arttığı gösterilememiştir.

TARTIŞMA

Kanada'daki kan bankalarının ABO uyumlu kriyopresipitat gerektiren bir politikaya sahip olmamasına rağmen bu çalışma, hastaların %85'inin ABO uyumlu kriyopresipitat aldığını göstermiştir. Bunun başlıca nedeni, ABO uyumlu kriyopresipitatın hastanelerin kan merkezi stoklarında tesadüfi olarak bulunması ve kan merkezi çalışanlarının ABO uyumlu ürünleri seçmesi sebebiyle kullanıldığı görülmektedir. Ancak ABO uyumlu kriyopresipitat stokta mevcut



değilse veya kan grubu bilinmiyorsa, çoğu kan bankası elinde bulunma durumuna göre herhangi bir ABO grubundaki kriyopresipitatu seçmektedir.

FIBRES çalışmasının tamamlanmasından bu yana, kan bankalarının %80'i tüm hastalarda fibrinojen konsantrisi kullanımına öncelik verecek şekilde politikalarını değiştirmiştir. ABO uyumsuz kriyopresipitat uygulamasıyla ilişkili istenmeyen olaylar açısından (ölüm, inme, karaciğer hasarı, böbrek hasarı, tromboembolik olaylar vs) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür. Ameliyat öncesi ve sonrası 1. gün hemoglobin düzeyleri benzer olmasına rağmen, ABO uyumsuz kriyopresipitat ile ameliyat sonrası 28. gündeki anemi arasında ilişki bulunmuştur. Bu durumun olası açıklaması, ABO uyumsuz grupta acil cerrahi müdahale oranlarının elektif cerrahi müdahale oranlarından daha yüksek olması ve bu müdahalelerin daha büyük hacimli kanama (ve anemi) ve ardından gelen transfüzyonla ilişkili olduğu ($p < 0,001$) düşünülmüştür. Ayrıca, ABO uyumsuz grupta başlangıçta böbrek fonksiyon bozukluğunun daha yüksek oranda görüldüğü ve bunun da postoperatif anemiye yatkınlık oluşturabileceği düşünülmüştür. Bu anemilerin hepsi non-hemolitik anemi olarak tanımlanmıştır. Kriyopresipitat kaynaklı postoperatif aneminin varsayılan mekanizması olan hemolizin olmaması ve az sayıdaki olgu göz önüne alındığında, bu bulgunun rezidüel karışıklıktan veya sadece şans eseri olabileceğinden, sonucun dikkatli yorumlanması gerektiği belirtilmiştir.

TÜRKİYE KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON DERNEĞİ

Tablo 1: Transfüzyon tıbbi kuruluşları ve derneklerinden kriyopresipitat ABO uyumluluğuna dair öneriler

Organizasyon / Dernek	ABO Uyumlu Kriyopresipitat Önerisi	Yorumlar
AABB [9]	Hayır	
Avustralya ve Yeni Zelanda Kan Transfüzyon Derneği [10]	Evet	
Amerikan Kızılhaçı [11]	Öneri yok	
Britanya Hematoloji Derneği [12]	Öneri yok	Plazma için alıcı ile aynı ABO grubu vericiler öncelikli tercih edilmelidir. Mümkün değilse, düşük titreli anti-A veya anti-B aktivitesi olan ABO uyumsuz plazma kabul edilebilir.
Kanada Kan Servisi [13]	Öneri yok	Kriyopresipitat gibi plazma ürünleri, alıcının ABO grubuyla uyumlu olmalı ancak mutlaka grup spesifik olması gerekmez. Uyumlu ürün, alıcının kırmızı kan hücrelerindeki ABO antijenleriyle uyuşmayan ABO antikoları içermemelidir.
Kanada Transfüzyon Tıbbi Derneği [14]	Hayır	Yetişkinlere herhangi bir ABO grubundan kriyopresipitat verilebilir. Yenidoğanlarda ABO uyumlu kriyopresipitat tercih edilmelidir.
Dünya Sağlık Örgütü [15]	Evet	

Tablo 2: ABO uyumlu kriyopresipitat kullanımına bağlı temel hasta özellikleri

Özellik	ABO Uyumlu Kriyopresipitat (%) (n=310)	ABO Uyumsuz Kriyopresipitat (%) (n=53)	p-değeri
Yaş, medyan (IQR), yıl	64 (52, 71)	65 (58, 75)	0,10
Cinsiyet, n (%):			0,001
- Erkek	210 (67,7%)	48 (90,6%)	
- Kadın	100 (32,3%)	5 (9,4%)	
NYHA Kalp Yetmezliği Sınıfı, n (%):			0,56
- I	100 (32,3%)	12 (22,6%)	
- II	90 (29,0%)	18 (34,0%)	
- III	87 (28,1%)	16 (30,2%)	
- IV	33 (10,7%)	7 (13,2%)	
Kritik Durum, n (%)	34 (11,0%)	3 (5,7%)	0,33
Ejeksiyon Fraksiyonu, %:			0,37
- >50	222 (75,3%)	41 (78,9%)	
- 31–50	47 (15,9%)	10 (19,2%)	
- 21–30	11 (3,7%)	1 (1,9%)	
- <21	15 (5,1%)	0 (0,0%)	
Pulmoner Hipertansiyon (mmHg), n (%):			0,82
- <30	235 (75,8%)	40 (75,5%)	
- 31–55 (orta)	57 (18,4%)	11 (20,8%)	
- >55 (şiddetli)	18 (5,8%)	2 (3,8%)	
Böbrek Yetmezliği eGFR (ml/dk/1.73 m ²), n (%):			0,05
- >90	99 (32,0%)	12 (22,6%)	
- 60–89	100 (32,4%)	23 (43,4%)	
- 45–59	44 (14,2%)	6 (11,3%)	
- 30–44	30 (9,7%)	1 (1,9%)	
- 15–29	22 (7,1%)	5 (9,4%)	
- <15 veya diyaliz	14 (4,5%)	6 (11,3%)	
Preoperatif Laboratuvar Değerleri			
- INR, medyan (IQR)	1,0 (1,0, 1,2)	1,0 (1,0, 1,1)	0,33
- Hemoglobin (g/dl), medyan (IQR)	13,6 (12,0, 14,8)	12,6 (10,9, 14,7)	0,13
- Trombosit (10 ⁹), medyan (IQR)	185 (155, 227)	180 (146, 250)	0,94
Post-operatif 1. Gün Laboratuvar Değerleri			
- INR, medyan (IQR)	1,2 (1,1, 1,3)	1,2 (1,1, 1,4)	1,00
- Hemoglobin (g/dl), medyan (IQR)	9,1 (8,3, 10,1)	8,8 (8,1, 9,6)	0,19
- Trombosit (10 ⁹), medyan (IQR)	114 (92, 142)	117 (94, 155)	0,26

Kısaltmalar:

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

IABP: İntraaort balon pompası

INR: Uluslararası normalizasyon oranı

NYHA: New York Kalp Derneği sınıflaması

UDPB: Perioperatif Kanamanın Evrensel Tanımı

VAD: Ventriküler asist cihazı

Tablo 3: Temel özelliklerdeki farklılıklara göre ayarlanmış sonuç verilerinin çok değişkenli analizi

Sonuç	aOR (%95 GA)	p-değeri	Notlar
28 günlük mortalite	0,62 (0,27 - 1,42)	0,26	
Miyokart enfarktüsü (MI)	-	-	Yeterli olay sayısı yok, model çalışmadı
İnme (Stroke)	0,52 (0,18 - 1,49)	0,22	
Karaciğer hasarı	0,65 (0,34 - 1,23)	0,18	
Böbrek hasarı	0,76 (0,28 - 2,09)	0,56	
Tromboembolik olaylar (TE)	1,08 (0,45 - 2,68)	0,85	
Orijinal kompozit (AKI, karaciğer hasarı, MI, inme, TE veya ölüm)	0,88 (0,62 - 1,24)	0,46	
Post-operatif 1. gün hemoglobin $\leq 7,5$ g/dl	1,17 (0,57 - 2,43)	0,67	
Post-operatif 28 gün boyunca hemoglobin <7 g/dl	0,49 (0,32 - 0,72)	<0,001	Anlamlı
Kompozit 1 (TE, inme, MI)	1,13 (0,56 - 2,31)	0,73	
Kompozit 2 (İnme, TE, MI veya ölüm)	0,73 (0,45 - 1,30)	0,32	