

RED BLOOD CELL TRANSFUSION

2023 AABB INTERNATIONAL GUIDELINES

ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONU

AMERİKAN KAN BANKALARI BİRLİĞİ (AABB) 2023 ULUSLARARASI KILAVUZU

(PRETERM VE YENİDOĞAN TRANSFÜZYONU HARIÇ)

ALINTI: doi:10.1001/jama.2023.12914

YAZARLAR: Jeffrey L. Carson, Simon J. Stanworth, Gordon Guyatt, Stacey Valentine, Jane Dennis, Sara Bakhtary, Claudia S. Cohn, Allan Dubon, Brenda J. Grossman, Gaurav K. Gupta, Aaron S. Hess, Jessica L. Jacobson, Lewis J. Kaplan, Yulia Lin, Ryan A. Metcalf, Colin H. Murphy, Katerina Pavenski, Micah T. Prochaska, Jay S. Raval, Eric Salazar, Nabiha H. Saiffee, Aaron A. R. Tobian, Cynthia So-Osman, Jonathan Waters, Erica M. Wood, Nicole D. Zantek, Monica B. Pagano

ÖZETLEYEN: Dr. Nafiz Koçak

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Eritrosit Süspansiyonu (ES)'nin ortalama maliyeti 215\$ civarındadır. ES, faydası zararından fazla ise kullanılmalıdır. ES transfüzyonundan sonra ciddi reaksiyonlar nadir olsa da önemli komplikasyon ve istenmeyen olay potansiyeli vardır (Tablo 1).

Tablo 1. ABD'nde ES Transfüzyonu İçin Yaklaşık Risk*

Olumsuz olay	Yaklaşık risk/ES transfüzyonu başına
Ateşli reaksiyon	
1:1613	
Alerjik reaksiyon	1:3453
Transfüzyonla ilişkili dolaşımın aşırı yüklenmesi	1:1253

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı	1:12503
Anafilaktik reaksiyonlar	1:50003
Hepatit B virüsü	1:1 100 0004
Hepatit C virüsü	1:1 200 0004
HIV	1:1 600 0004

*Transfüzyon reaksiyonlarının enfeksiyöz olmayan komplikasyonlarının insidansı 4 kurumdan aktif gözetime dayanmaktadır. Bu oranlar hasta popülasyonuna (ulusal veri tabanları ve hastane deneyimi) ve raporlama uygulamalarına ve kriterlere (aktif, pasif, şiddet, vaka tanımı ve diğerleri) göre değişecektir. Enfeksiyöz komplikasyonların tahmini insidansı “Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar İzleme Sistemi”nden türetilmiştir.

Kılavuz hazırlanırken şu öneriler tartışılmıştır:

1. Hastanede yatan, hemodinamik olarak stabil yetişkin hastalar için:
 - a. Kısıtlayıcı bir stratejiyle mi (hemoglobin seviyesi <7-8 g/dL)
 - b. Liberal bir stratejiyle mi (hemoglobin seviyesi <9-10 g/dL)
2. Hastanede yatan, hemodinamik olarak stabil pediatrik hastalar için:
 - a. Doğuştan kalp hastalığı olmayan (bebeklikten 16 yaşına kadar)
 - i. Kısıtlayıcı bir stratejiyle mi (hemoglobin seviyesi <7-8 g/dL)
 - ii. Liberal bir stratejiyle mi (hemoglobin seviyesi <9-10 g/dL)
 - b. Doğuştan kalp hastalığı olanlarda:
 - i. Kısıtlayıcı bir stratejiyle mi
 - ii. Liberal bir stratejiyle mi transfüzyon yapmalı?

Bu öneriler, akut veya uzun süreli transfüzyon ihtiyacı olan hastalar için değerlendirilmiştir (hemoglobinopatiler gibi transfüzyona bağımlı olanlar için geçerli değildir). Belirli bir transfüzyon eşliğinin zarar ve faydasının genel popülasyondan farklı olabileceği yetişkin

alt grupları (önceden var olan koroner arter hastalığı, kalp cerrahisi, ortopedik cerrahi ve onkolojik veya hematolojik durumlar) ile transfüzyon eşliğinin risk ve faydasının genel hasta popülasyonundan farklı olabileceği çocuk alt gruplarında (kalp hastalığı; doğuştan veya sonradan edinilmiş veya cerrahi ve hematolojik-onkolojik durumlar) göz önünde bulundurulmalıdır.

Öneriler aşağıdaki değerlendirmelere ve tercihlere dayanmaktadır:

ES transfüzyonundan sonraki olumsuz etkilerden kaçınılması, (kanıt derecesi yüksek).

ES kaynaklarını koruma (kanıt derecesi yüksek), böylece kanın en çok ihtiyaç duyan kişiler için ayrılması amaçlanmaktadır.

Ölüm oranında küçük bir artış olasılığına rağmen, kısıtlı transfüzyon politikasının kanıtlanmış faydalarının göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Sistematiik İnceleme

Şubat 2021'e kadar veri tabanında kayıtlı literatür taramalarıyla birlikte 2021'deki Cochrane ve 2018'de yayınlanmış olan çocuklarda transfüzyon eşiklerinin (Transfüzyon ve Anemi Uzmanlık Girişimi tarafından) sistematiik olarak değerlendirildiği öneriler incelenmiştir.

ES transfüzyonundan önce hemoglobin veya hematokrit seviyesi olarak tanımlanan net bir transfüzyon eşğine göre randomize kontrollü çalışmalar incelemeye dahil edilmiştir.

Yetişkinlerde; 30 günlük ölüm oranı, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem veya konjestif kalp yetmezliği, felç, tromboembolizm, akut böbrek hasarı, enfeksiyon, kanama, zihinsel bulanıklık tanısı olanlarda allojenik veya otolog ES nakli olan hastaların oranı, hemoglobin konsantrasyonu (ameliyat sonrası veya taburculukta), nakledilen ES ünite sayısı ve yaşam kalitesi dikkate alınmıştır.

Ocak 2023'te güncellenmiş bir taramada 151 hastayla 3 çalışma belirlenmiştir. Çocuklar için, mortalite, tromboembolizm, enfeksiyon ve transfüzyon gereksinimleri değerlendirilmiştir.

İyi Uygulama Beyanı

İyi klinik uygulama gerekliliği şunları içerir: Bir hastanın ne zaman transfüzyon alacağına karar verirken, yalnızca hemoglobin değeri değil, semptomları, laboratuvar verileri, diğer değerleri, genel klinik durumu ile hastanın tercihleri dikkate alınmalıdır. İlgili değişkenler arasında hemoglobin seviyesindeki düşüş oranı, intravasküler hacim durumu, dispne, egzersiz toleransında azalma, baş dönmesi, kardiyak kökenli olduğu düşünülen göğüs ağrısı ve sıvı takviyesine yanıt vermeyen hipotansiyon veya taşikardi yer almaktadır. Klinisyenler, aneminin tıbbi tedavisi ve kan koruma stratejileri dahil olmak üzere transfüzyon alternatiflerini de göz önünde bulundurmalıdır.

Sorumluluk Reddi: Bu kılavuzun tüm bireysel ES transfüzyon kararlarına uygulanması söz konusu değildir.

YETİŞKİNLER İÇİN ÖNERİLER

Tablo 2 ve 3’de iki öneri yapılmıştır.

Tablo 2. Yetişkinlerde liberal ve kısıtlı transfüzyon stratejilerinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri:

Transfüzyon eşliğinin:

- 30 günlük mortalitede (n = 16 092) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi yüksek)
- Myokard infarktüsünde (n = 14 370) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi yüksek)
- Konjestif kalp yetmezliğinde (n=6610) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi düşük)
- Serebro vasküler olaylarda (n=13 985) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi yüksek)
- Tekrarlayan kanamalarda (n=3412) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi orta)
- Enfeksiyonlarda (n=16 466) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi yüksek)
- Tromboembolizmde (n=4201) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi orta)
- Deliryumda (n=6442) çok az veya hiç etkisi yok, (kanıt derecesi orta)

- Transfüzyonda (n=19 419) büyük bir azalmaya neden olduğu, (kanıt derecesi yüksek) sonuçları elde edilmiştir.

Tablo 3. Liberal ve kısıtlı transfüzyon stratejilerinin hematolojik malignite ve miyokard enfarktüsü olan hastalarda 30 günlük mortalite üzerine etkisi:

30 günlük mortaliteye etki:

- Hematolojik malignitelerde (n=149) Kısıtlayıcı uygulamada: 2,4; liberal uygulamada 6,6 (kanıt derecesi orta)
- Miyokard enfarktüsünde (n=820) Kısıtlayıcı uygulamada: 6,7; liberal uygulamada 6,8 (kanıt derecesi orta)

Transfüzyon kararı verilirken genel klinik bağlamı ve transfüzyona alternatif tedavileri göz önünde bulundurmak iyi bir uygulamadır.

Hemodinamik olarak stabil yetişkinlerin çoğunda ES transfüzyonu için 7 g/dL'lik kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kesinlikli kanıt).

Klinik alt gruplara göre farklı kısıtlı transfüzyon eşiklerinin önerilip önerilemeyeceği konusunda (oylamayla) iki görüş ortaya çıkmıştır:

Birinci görüş:

- 7 g/dL'lik evrensel bir eşik önermenin mantığı, birçok çalışmanın bu eşiği kullanması ve 7 ile 8 g/dL arasında farklı etkiler açısından güçlü bir klinik veya biyolojik temel olmaması gerekçe olarak öne sürülmüştür. (kardiyovasküler, hematolojik veya onkolojik hastalıklar olası istisna olarak değerlendirilmiştir).
- Mortalite üzerindeki etkiler tüm alt gruplarda tutarlı olarak değerlendirilmiş ve 7 ile 8 g/dL'lik bir eşik kullanan çalışmalar arasında sonuçlarda belirgin bir fark bulunmamıştır.
- 7 g/dL'lik bir hemoglobin eşiğinin daha fazla kan tasarrufu sağladığı saptanmıştır.

Alternatif görüş ise:

- 7 g/dL'lik bir eşik uygulama sonuçlarının tahmin edilmesinden kaçınılması gerektiğidir.

- Ortopedik cerrahi çoğunlukla 8 g/dL'lik bir eşik kullanmıştır ve kardiyak cerrahi en düşük değer olarak 7,5 g/dL kullanmıştır.
- Bazı üyeler, daha yüksek hemoglobin eşikleri ile ameliyat veya akut hastalıktan sonra daha iyi bir sonuç alınabileceğini düşünmüştür.

Ayrıca, akut ve kronik iskemik kalp hastaları için kısıtlayıcı eşiklerin güvenliği konusunda önemli belirsizlikler devam etmektedir. AABB'nin önceki kılavuzlarında olduğu gibi, akut miyokard enfarktüsü olan hastalar için liberal veya kısıtlayıcı transfüzyon değerlendirilmemiştir.

Panelistler, akut miyokard enfarktüsü olan 3500 katılımcıyı içeren MINT çalışmasının tamamlanmasının beklenmesini önermiştir. MINT'de 7-8 g/dL'lik ile 10 g/dL'lik transfüzyon stratejilerinin karşılaştırması yapılmaktadır.

Hematoloji ve onkolojide yatan hastalarda 7 g/dL'de transfüzyon önerilmektedir (koşullu, düşük kesinlik kanıtı).

Bu çalışmalara katılan hasta sayısı diğer birçok klinik alt gruptakinden daha az olsa da yeni randomize kontrollü çalışmalar, kısıtlı stratejilerin zarar ve kanama artışıyla sonuçlandığını göstermemektedir. Ayakta tedavi gören hastalarda transfüzyon yönetimiyle ilgili yeterli çalışma verisi yoktur.

Öneri 1 (Yetişkinler için)

Hastanede yatan hemodinamik olarak stabil olan yetişkin hastalarda, hemoglobin konsantrasyonu 7 g/dL'den az olduğunda kısıtlı bir transfüzyon stratejisi önerilmektedir (güçlü öneri, orta kesinlik kanıtı).

Çoğu çalışmada kullanılan kısıtlı strateji eşiğine uygun olarak, klinisyenler kalp cerrahisi için 7.5 g/dL, ortopedik cerrahi veya önceden kardiyovasküler hastalığı olanlar için 8 g/dL'lik bir eşik seçebilirler.

Öneri 2 (Yetişkinler için)

Hastaneye yatan hematolojik ve onkolojik hastalığı olan yetişkinler için hemoglobin konsantrasyonu 7 g/dL'den düşük olduğunda kısıtlı bir transfüzyon stratejisi önerilmektedir (koşullu öneri, düşük kesinlik kanıtı).

ÇOCUKLAR İÇİN ÖNERİLER

Tablo 4’de verilen veriler kapsamında çocuklar için de iki öneri getirilmiştir.

Tablo 4. Çocuklarda kısıtlı ve liberal transfüzyon stratejilerinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri:

- Kan transfüzyonunda (N=799) transfüzyonun azaltılması büyük bir etkiye sahiptir (kanıt derecesi yüksek)
- 30 günlük mortalitede (takip aralığı, 28-30 gün) (n=972) az etkisi vardır (kanıt derecesi orta)
- Zatürrede (n=744) az veya hiç etkisi yoktur (kanıt derecesi orta)
- Trombozda (takip, 28 gün), (n=799) az veya hiç etkisi yoktur (kanıt derecesi düşük)
- 30 günlük mortalite alt grup analizi (kardiyak cerrahi) (n=454) mortalite üzerinde çok az etkisi vardır (kanıt derecesi düşük)

Çocuklar İçin Kanıt Özeti

Randomize kontrollü çalışmalara yoğun bakım (n=2), hematoloji (n=1), edinilmiş ve doğuştan kalp hastalığı olanlar (n=3) ve şiddetli anemisi olan (n=1) çocuk hastalar dahil edilmiştir (Tablo 4).

Randomize kontrollü çalışmada yoğun bakım ünitesi transfüzyonlarında kısıtlı strateji grubu liberal strateji grubuna kıyasla %51,8’lik mutlak bir azalma bildirilmiştir.

Beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde 30 günlük mortalite için önemli bir fark bulunmamıştır (göreceli risk, 0,44; %95 GA, 0,04-4,45). Son analizde, başlangıç ölüm oranı %3,9 ve %1,7’lik mutlak bir fark saptanmıştır (%95 CI, %0,2 daha az ila %17,5 daha fazla ölüm) (orta kesinlik). Morbidite sonuçlarında belirgin bir fark yoktu (Tablo 4).

Kalp hastalığı alt gruplarında 30 günlük ölüm oranındaki transfüzyon stratejileri değerlendirilmesinde; şans, klinik popülasyonlar arasındaki ölüm oranındaki farklılıkları açıklayabilir. Kanıtların kesinliği, küçük örneklem büyüklüğü ve çeşitli cerrahi ortamlar ve klinik koşullar nedeniyle düşük olarak derecelendirildi.

Çocuklar İçin Önerilerin Mantığı

Kısıtlayıcı stratejiler ile liberal stratejiler karşılaştırıldığında ölüm oranı benzer saptanmıştır. (orta kesinlik, tutarsızlık ve kısıtlı bir stratejinin uygulanmasında 30 günlük ölüm oranında %3'e kadar artış olasılığı nedeniyle düşürülmüştür). Doğrudan kanıtlar tek bir çalışma ile domine edilmiş olsa da anemik çocuklarda (hemoglobin seviyesi <6 g/dL) transfüzyon hacimleri ve zamanlamasının incelendiği büyük ve iyi yürütülmüş bir randomize kontrollü çalışmada kısıtlayıcı transfüzyon eşiğinin güvenliği desteklenmiştir. Panelistler bu kanıtın güçlü bir öneriyi desteklediği sonucuna varmıştır.

Edinilmiş veya doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar farklı popülasyonları içeriyordu. Bu nedenle kısıtlayıcı eşiklerin patofizyolojik güvenliği konusunda belirsizlik vardır.

Öneri 3 (Çocuklar için)

Hemodinamik olarak stabil hemoglobinopati, siyanotik kardiyak rahatsızlık veya ciddi hipoksemi olmayan kritik derecede hasta çocuklar ve kritik hastalık riski taşıyanlar için hemoglobin konsantrasyonu 7 g/dL'den düşük olduğunda kısıtlayıcı bir transfüzyon stratejisi önerilmektedir (güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt).

Öneri 4 (Çocuklar için)

Doğuştan kalp hastalığı olan hemodinamik olarak stabil çocuklar için kardiyak anormalliğe ve cerrahi onarımın evresine dayalı bir transfüzyon eşiği önerilmektedir: (koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt).

- Biventriküler onarımda 7 g/dL,
- Tek ventrikül palyasyonunda 9 g/dL,
- Düzeltilmemiş doğuştan kalp hastalığında 7 ila 9 g/dL.

TARTIŞMA

Artan randomize kontrollü çalışmalar, yetişkinler ve çocuklarda ES eşiklerinin ne olması gerektiği hakkında bilgi vermektedir. Randomize kontrollü çalışmaların çoğu klinik ortama göre değişen ES eşikleri de dahil olmak üzere farklı protokolleri test etmiştir.

Panelistler, hemodinamik olarak stabil yetişkinler için 7 g/dL'lik bir eşik önerilmesi mi? yoksa seçilmiş klinik alt gruplarda (kardiyak cerrahi, 7,5 g/dL; ortopedik cerrahi ve kronik kardiyovasküler hastalık, 8 g/dL) daha yüksek bir eşik benimsenmesi mi gerektiği konusunda tartışmışlar ve nihayetinde her yaklaşımın kendine göre avantajları olduğu sonucuna varmışlardır. Kılavuza hemodinamik olarak stabil çocuklar için özel bir bölüm konulmuştur ve bulgular kısıtlayıcı bir strateji için önerileri desteklemektedir (doğuştan kalp hastalığı olanlar hariç, çocuklar için eşik <7 g/dL).

Transfüzyonun gereksiz komplikasyonlarını en aza indirmek, güvenli ve emniyetli bir kan tedarikine sahip olmanın devam eden küresel zorluklarına yanıt vermek, bu kılavuzların uygulanması için kan yönetimi programları da dahil olmak üzere etkili stratejiler gerektirecektir. İyi transfüzyon uygulaması yalnızca hemoglobin konsantrasyonu eşiklerine değil, aynı zamanda hastaların semptomlarının, eşlik eden hastalıklarının, kanama oranının, dahil edilmesine de dayanmalıdır. Klinisyenler genellikle transfüzyonun ne zaman yapılacağına karar vermek için yalnızca hemoglobin konsantrasyonunu kullanırlar. Bu kılavuz özellikle bunun için önemlidir. Kan yönetim politikalarında daha geniş kapsamlı hususlara dikkat etmelidir. Randomize kontrollü çalışmaların mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermesi göz önüne alındığında, transfüze edilen alyuvarların saklama süresi de transfüzyon kararlarında dikkate alınmamalıdır.

Daha eski kılavuzlara benzer şekilde, bu kılavuzda da kısıtlayıcı transfüzyon stratejileri önerilmeye devam edilmektedir.

Araştırma Önerileri

Akut miyokard enfarktüsü, vasküler hastalık ve nörolojik bozuklukları olan hastalar için devam eden araştırmalar, bu durumlardaki transfüzyon uygulamalarını yönlendirecektir. Mevcut araştırmalarda bireysel hasta verilerini kullanarak araştırmaların alt gruplarının yaşa,

cinsiyete, önceden var olan kardiyovasküler hastalığa, gebelik durumuna ve diğer klinik faktörlere göre daha fazla analiz edilmesi gerekmektedir.

Transfüzyona bağımlı olan miyelodisplastik sendromlu bireylerin ihtiyaçlarıyla ilgili kanıtlarda boşluklar vardır. Anemi semptomlarını iyileştirmek için, bu kişilerde daha yüksek eşiklere ihtiyaç duyabilir. Kısıtlayıcı eşiklerin güvenliğini gösteren bulgular göz önüne alındığında, yeni araştırma tasarımları daha düşük transfüzyon eşiklerinin (örneğin, 5-6 g/dL) güvenliğine, fizyolojik parametrelerin dahil edilmesine ve sağlık ekonomisi analizlerinin yürütülmesine odaklanmalıdır.

SONUÇ

Panelistler hem yetişkin hem de pediatrik hastalar için genellikle 7 g/dL'lik bir eşik ile kısıtlayıcı transfüzyon stratejileri önermektedir.

Hastalar arasında farklılık gösterecek olan semptomlar, eşlik eden durumlar ve hasta değerleri ve tercihleri dahil olmak üzere önemli ek hususlar dikkate alınmalıdır.

Öneri, çoğu hasta için orta düzeyde kesinlik kanıtına dayalı olarak güçlüdür, ancak yetişkinlerde hematolojik ve onkolojik hastalıklar ve bebeklerde siyanotik kardiyak anomalileri içeren daha düşük kesinlik kanıtı alt gruplarına dayalı olarak koşulludur.