TRANSFUSION STRATEGIES IN THALASSEMIA AND SICKLE CELL DISEASE - SITE-SIMTI-SIDEM GOOD PRACTICE

TALASEMİ VE ORAK HÜCRELİ HASTALIKTA TRANSFÜZYON STRATEJİLERİ - SITE-SIMTI-SIDEM İYİ UYGULAMA KILAVUZU

ALINTI: doi: https://doi.org/10.2450/BloodTransfus.1014

YAZARLAR: Gian Luca Forni, Aurora Vassanelli, Lucia De Franceschi, Piero Marson, Roberto Lisi, Angelo Ostuni, Antonia Gigante, Raffaella Origa, Francesco Fiorin

ÖZETLEYEN: Doç. Dr. İbrahim EKER

GİRİŞ

İtalyan Talasemi ve Hemoglobinopatiler Derneği (SITE), İtalyan Transfüzyon Tıbbı ve İmmünohematoloji Derneği (SIMTI) ve İtalyan Hemaferez ve Hücresel Manipülasyon Derneği (SidEM) 2024 yılı başında hemoglobinopatilerde transfüzyon stratejilerine yönelik önerileri sistematik bir yöntemle güncellemeyi ve entegre etmeyi amaçlayan bir proje başlatmıştır. Bu kılavuz, klinisyenlerin karar verme sürecini destekleyerek bakımın uygunluğunu artırmak amacıyla mevcut bilimsel kanıtları uzman görüşü ile birleştirerek öneriler oluşturmayı hedeflemektedir.

GEREÇ-YÖNTEM

2014 yılından itibaren yayınlanan literatürün sistematik taraması yapılmıştır. 1 Ocak 2014 ile 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında yayınlanan kanıta dayalı kılavuzların tanımlanması, değerlendirilmesi ve seçimi gerçekleştirilmiştir. Toplamda 150 başlık ve özet taranmış, ilk değerlendirme sonrası 111 kılavuz ve referans belge ilgili bulunmuştur. Panel, derecelendirme sistemi olarak 1A'dan (güçlü kanıta dayalı güçlü öneri) 4'e (uzman görüşüne dayalı koşullu öneri) kadar değişen bir sınıflandırma kullanmıştır. Öneriler sanal ortamda yapılan çok sayıda toplantıda tartışılmıştır.

BULGULAR

Transfüzyona Bağımlı Talasemi (TDT): Pretransfüzyon hemoglobin değeri 9,5 g/dL üzerinde tutulması önerilmektedir (Derece 2C). Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonu hacmi tercihen 10-15 mL/kg arasında olmalı, 150-300 mL/saat hızında veya 3 saatten fazla olmayan bir

sürede uygulanmalıdır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu belirgin azalmış hastalarda seans başına 5 mL/kg hacim aşılmaması önerilmektedir.

Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi (NTDT): Transfüzyon, cerrahi girişimler, akut veya kronik komplikasyonlar, enfeksiyöz süreçler, gebelik gibi belirli durumlarda veya pulmoner hipertansiyon, kalp hastalığı, ekstramedüller eritropoez odakları gibi komplikasyonları önlemeye yönelik klinik endikasyonlarda uygulanmalıdır (Derece 3B).

Orak Hücreli Hastalık (OHH): OHH'de transfüzyon tedavisi bazen (akut komplikasyonlar) bazen de periyodik (kronik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi) olarak uygulanır. Basit transfüzyonda semptomatik anemi varlığında ve hemoglobin 7 g/dL altında transfüzyon endikedir (Derece 2C), ancak hemoglobin 11 g/dL üzerinde olduğunda uygulanmamalıdır. Eritrosit değişimi, HbS konsantrasyonunu hematokrit ve kan viskozitesini artırmadan hızla azaltmak gerektiğinde önerilir (Derece 3B) ve demir yükünü önlemede avantajlıdır. İşlem sonunda hastanın hemoglobin değeri 10-11 g/dL altında kalmalıdır.

Kan Bileşeni Seçimi: Her üç patoloji için de lökositten arındırılmış ve katkı solüsyonunda resüspanse edilmiş eritrosit süspansiyonu önerilmektedir (Derece 3B). Temin tarihinden itibaren tercihen 14 günü aşmamış ünite kullanılmalıdır. Akut anemide, özellikle orak hücreli hastalıkta mümkünse 7 günü geçmemiş üniteler kullanılmalıdır.

İmmünolojik Eşleştirme: TDT ve NTDT'de AB0, Rh ve K antijen sistemleri için eşleşme önerilmektedir (seviye 2 eşleşme) (Derece 1C). OHH'de en az AB0, Rh, K antijen sistemleri için eşleşme önerilir (Derece 1C) ve bu strateji alloimmünizasyon riskini %50 azaltmaktadır. Kafkasyalı olmayan OHH hastalarında RHD geni ve C, Duffy antijenlerinin ekspresyonunu etkileyen antijenik varyasyonların tanımlanmasında daha spesifik olan genotipik karakterizasyon önerilmektedir (Derece 1B).

Gebelik: Gebe TDT/NTDT veya OHH hastalarında serolojik veya moleküler yöntemle genişletilmiş fenotipleme (AB0, Rh, Kell, Duffy, MNSs, Kidd antijen sistemleri) yapılmalı, indirekt Coombs testi uygulanmalı ve pozitif ise alloantikor tanımlama ve titrasyonu yapılarak ilgili antijenden negatif eritrosit üniteleri verilmelidir (Derece 2A).

Gecikmiş Hiperhemolitik Sendrom: OHH ve NTDT hastalarında ciddi bir komplikasyon olan gecikmiş hiperhemolitik sendrom için tanısal ve tedavi algoritmaları sunulmuştur. Transfüzyondan 2-20 gün sonra asteni, koyu idrar, transfüzyon öncesine göre daha düşük hemoglobin (en az 1,5-2 g/dL azalma), yüksek LDH ve OHH'de vazo-oklüzif kriz bulguları varlığında düşünülmelidir. Tedavide IV immünoglobulin (0,4-0,5 g/kg/gün, 5 gün), steroid ve özellikle eculizumab (kompleman C5'e karşı monoklonal antikor) önerilmektedir.

TARTIŞMA

Bu kılavuz, hemoglobinopatilerde transfüzyon tedavisinin standartlaştırılması için kapsamlı bir yaklaşım sunmaktadır. Transfüzyona bağımlı talasemide düzenli transfüzyon rejiminin prognozda dramatik iyileşme sağladığı vurgulanmaktadır. Orak hücreli hastalıkta transfüzyon tedavisi hem akut hem de kronik komplikasyonların yönetiminde kritik öneme sahiptir ve "zaman bağımlı" bir tedavi olarak değerlendirilmelidir.

Alloimmünizasyon riski, özellikle orak hücreli hastalıkta (%18-46) talasemiye göre (düşük insidans) belirgin şekilde yüksektir. Bu farkın etnik farklılıklar, düzensiz transfüzyon rejimi, kronik inflamatuar durum ve fonksiyonel aspleni/splenektomi gibi faktörlere bağlı olduğu belirtilmektedir. Genişletilmiş antijen eşleştirmesi bu riski azaltmada etkilidir.

Gecikmiş hiperhemolitik sendrom konusunda önemli farkındalık yaratılması hedeflenmiştir. Bu komplikasyonun %40'a kadar tanı konulmadığı ve mortalitesinin %6-11,5 olduğu belirtilerek, erken tanı ve tedavinin önemi vurgulanmaktadır.

Perioperatif yönetim konusunda da detaylı öneriler sunulmuştur. Orak hücreli hastalıkta majör cerrahi öncesi HbS konsantrasyonunun %30 altına düşürülmesi, yeterli hidrasyon, hipotermi ve metabolik asidoz önlenmesi gibi önlemler önerilmektedir.

SONUÇ

Bu kapsamlı kılavuz, talasemi ve orak hücreli hastalıkta transfüzyon tedavisinin optimizasyonu için kanıta dayalı öneriler sunmaktadır. Her hasta için bireyselleştirilmiş yaklaşım,

uygun kan bileşeni seçimi, genişletilmiş antijen eşleştirmesi ve komplikasyonların erken tanı ve tedavisi vurgulanmaktadır. Kılavuz, multidisipliner yönetim, uzmanlaşmış bakım ve hasta uyumunu kolaylaştıran uzun dönem tedavi protokollerinin önemini ortaya koymaktadır. Üç yılda bir güncellenmesi planlanmaktadır.

ŞEKİL VE TABLOLAR

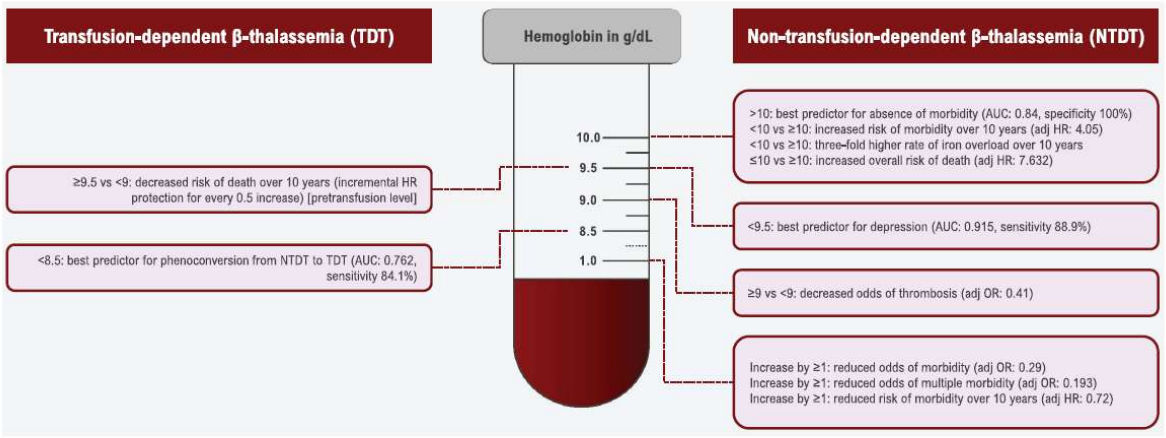


Figure 1 - Association between hemoglobin levels, morbidity and mortality in β-thalassemia[18]

Şekil 1: Beta-talasemide hemoglobin düzeyleri ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişki. TDT'de pretransfüzyon Hb >9,5 g/dL'nin 10 yıldan fazla süreli mortalite riskini azalttığı, NTDT'de ise Hb >9 g/dL'nin tromboz riskini azalttığı (OR: 0,41) ve Hb <9,5 g/dL'nin depresyon için en iyi prediktör olduğu (AUC: 0,915, duyarlılık %89,9) gösterilmektedir.

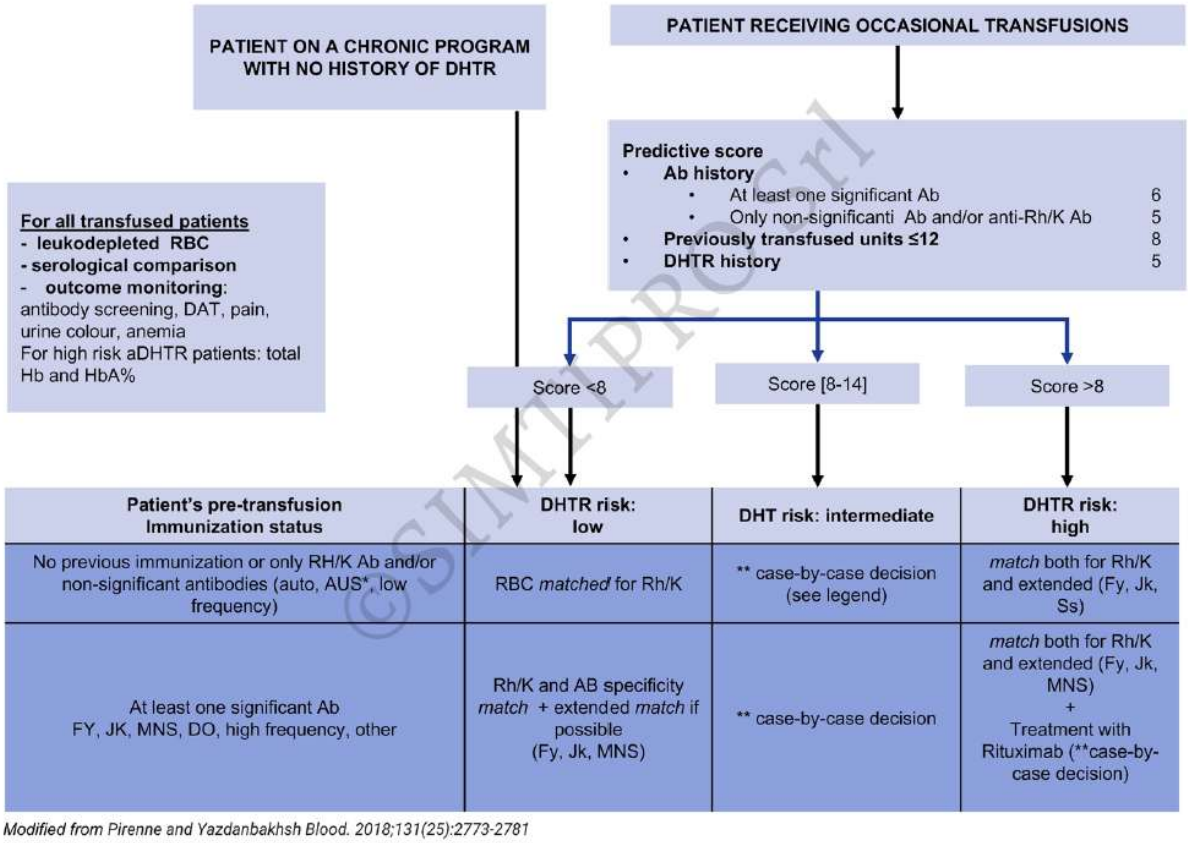
Table I - *Average increase in Hgb and Hct 24 hours after administration of 1 unit of erythrocyte concentrate for patients >20 kg*

	Males			Females		
	Increase			Increase		
Weight (kg)	Blood volume (mL)	Hgb (g/dL)	Hct (%)	Blood volume (mL)	Hgb (g/dL)	Hct (%)
20	1,350	2.3	6.6	1,260	2.5	7.0
30	2,025	1.6	4.6	1,890	1.7	5.0
40	2,700	1.2	3.6	2,520	1.3	3.9
50	3,375	1.0	3.0	3,150	1.1	3.2
60	4,050	0.9	2.6	3,780	1.0	2.7
70	4,725	0.8	2.2	4,410	0.8	2.3
80	5,400	0.7	2.0	5,040	0.7	2.0
90	6,075	0.6	1.7	5,670	0.6	1.8
100	6,750	0.5	1.5	6,300	0.5	1.6

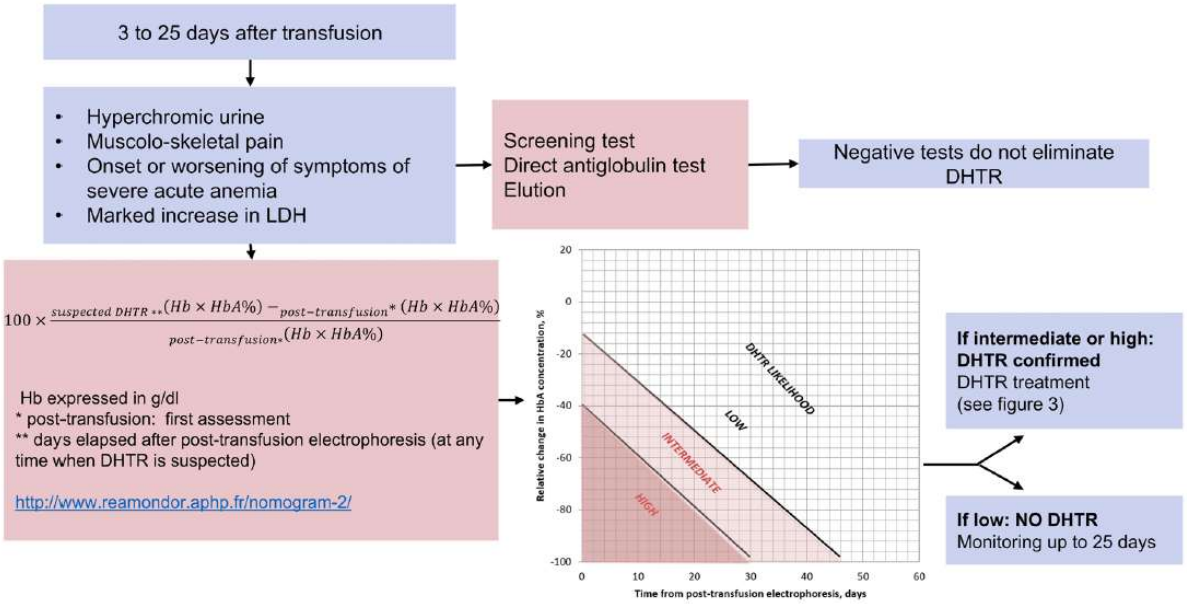
Modified from: Recommendations for transfusion strategies in hemoglobinopathies, 2014[1].

Tablo 1: 20 kg üzeri hastalar için 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan 24 saat sonra ortalama Hgb ve Hct artışı. Erkek ve kadınlar için ağırlığa göre (20-100 kg arası) kan hacmi, Hgb artışı (g/dL) ve Hct artışı (%) değerleri sunulmaktadır.

©STMT TRANSFÜZYON DERNEĞİ

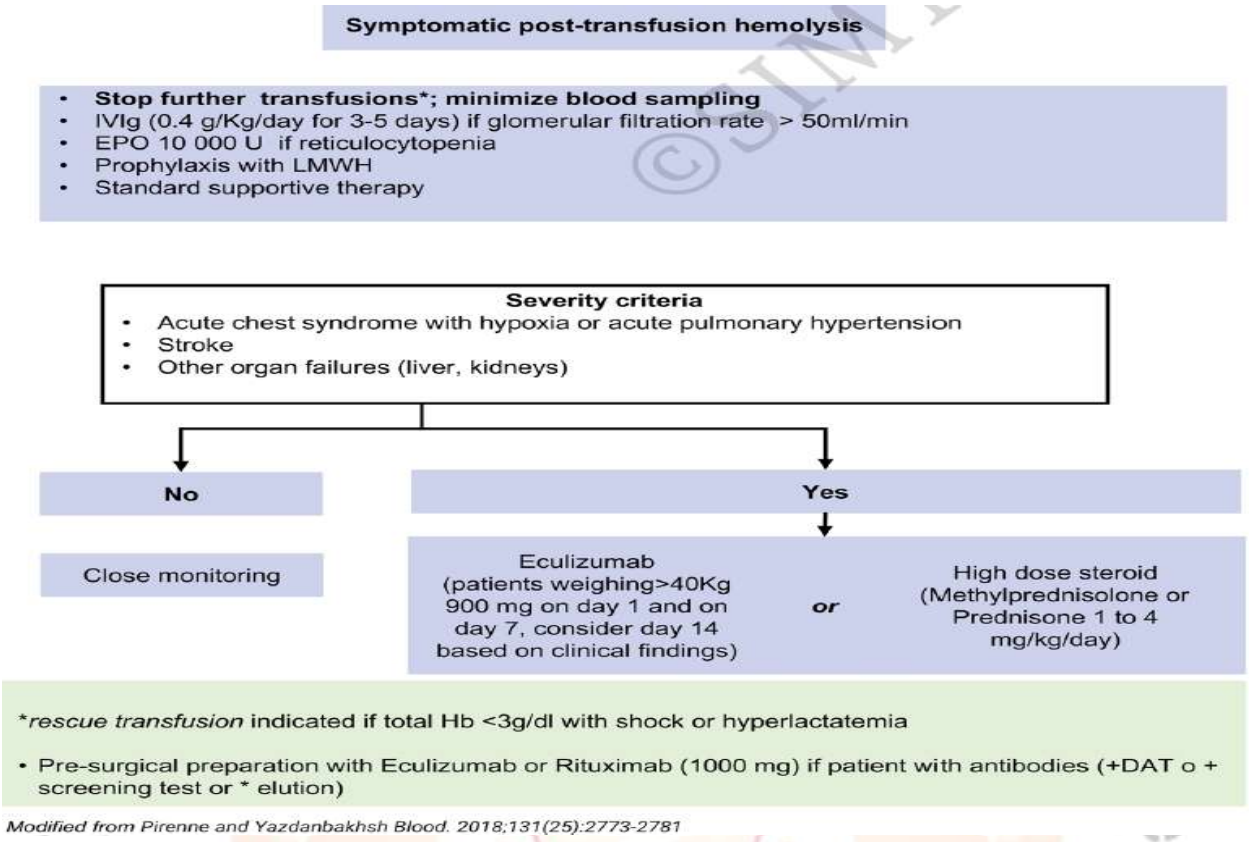


Şekil 2: OHH'de DHTR (Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu) risk hesaplama skoru. Kronik transfüzyon programındaki hastalar düşük riskli kabul edilir. Episodik transfüzyon alan hastalarda ise üç risk faktörü puanlanır: (1) Eritrosit immünizasyonu öyküsü (klinik önemi olan antikor varlığında 6, sadece anti-Rh/K varlığında 5 puan), (2) Kümülatif 12 ünite veya daha az transfüzyon (8 puan), (3) Geçirilmiş DHTR öyküsü (6 puan). Toplam puana göre risk düzeyi belirlenir: <8 düşük risk, 8-14 orta risk, >14 yüksek risk.



Modified from Pirenne and Yazdanbakhsh Blood. 2018;131(25):2773-2781

Şekil 3: OHH'de yetişkin hastalarda DHTR tanısı için önerilen kılavuz. Transfüzyondan 3-25 gün sonra hiperkromik idrar, kas-iskelet ağrısı, şiddetli akut aneminin başlangıcı veya kötüleşmesi ve LDH artışı varlığında tarama testi, direkt antiglobulin testi ve elüsyon yapılır. Nomogram kullanılarak transfüzyon sonrası total Hb (g/dL) ve HbA% değerlerine göre DHTR olasılığı belirlenir.



Şekil 4: Transfüzyon sonrası hemoliz gösteren hastalarda önerilen tedavi algoritması. Semptomatik transfüzyon sonrası hemolizde transfüzyonlar durdurulmalı, IV immünoglobulin (0,4 g/kg/gün 3-5 gün), EPO (retikülosütopeni varsa) ve LMWH profilaksisi başlanmalıdır. Ciddiyet kriterleri (akut göğüs sendromu, hipoksi, akut pulmoner hipertansiyon, inme veya organ yetmezliği) varlığında eculizumab veya yüksek doz steroid tedavisi önerilmektedir.