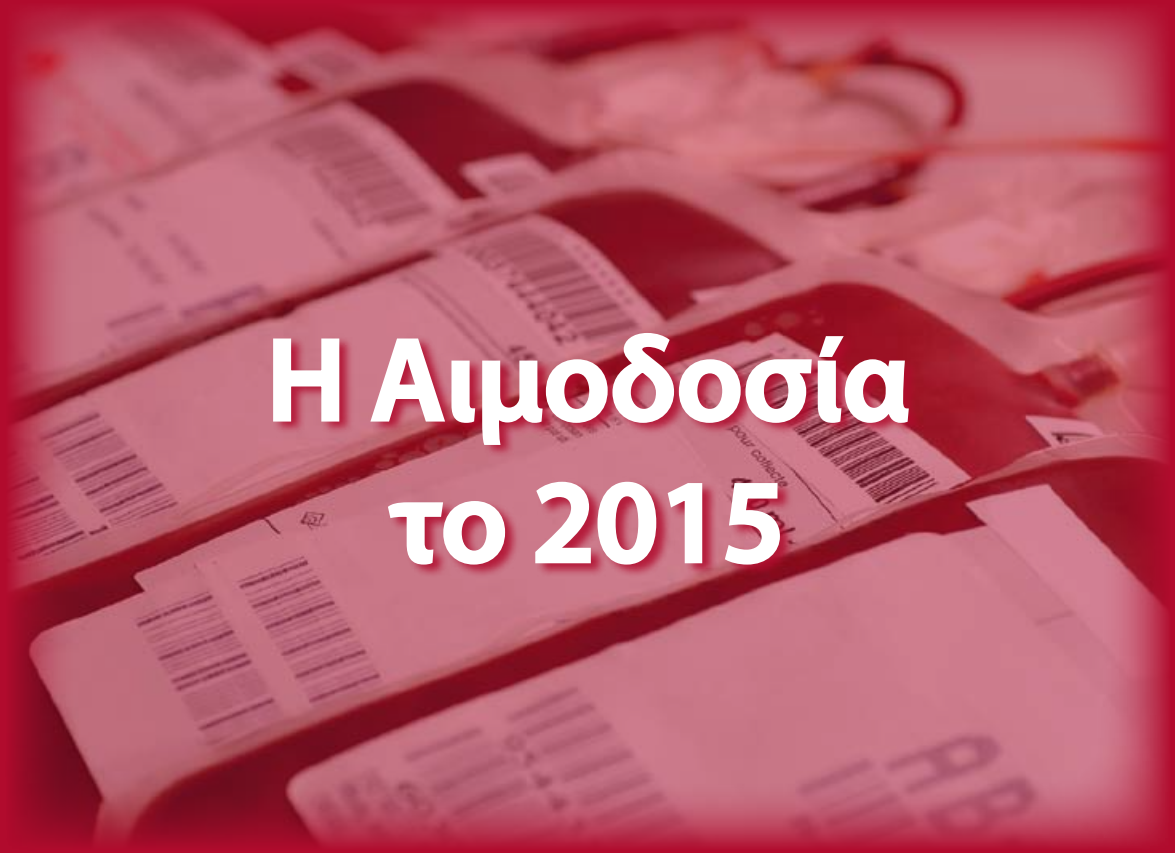
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ

ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ ΓΙΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΕΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΥΣ



Η Αιμοδοσία το 2015

Υπό την Αιγίδα του **Ε.ΚΕ.Α.**

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

ΑΘΗΝΑ, 1-3 Οκτωβρίου 2015

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ

ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ
ΓΙΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΕΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΥΣ

Η Αιμοδοσία το 2015

Υπό την Αιγίδα του **Ε.ΚΕ.Α.**

Επιμέλεια Έκδοσης:
Ελισάβετ Γρουζή

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

ΑΘΗΝΑ, 1-3 Οκτωβρίου 2015

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Πρόεδρος: Δημήτριος Καρακάσης

Αντιπρόεδροι: Παναγιωτίδης Παναγιωτίδης
Γεώργιος Πατεράκης

Γενικός Γραμματέας: Ιωάννης Μπαλταδάκης

Ειδικός Γραμματέας: Μαρία Γκανίδου

Ταμίας: Μαρία Παγώνη

Μέλη: Άννα Κολοβού
Ιωάννης Μπάτσης
Ευάγγελος Τέρπος
Παναγιώτης Τσιριγώτης

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ

Διευθυντής Σπουδών: Λουκάς Δαδιώτης

Αναπληρωτές: Μαρία Γκανίδου
Ελισάβετ Γρουζή

Επιστημονικό Συμβούλιο: Νίκη Βγόντζα
Ελευθερία Ζερβού
Όλγα Κατσαρού
Γεώργιος Μαρτίνης
Στέλιος Σαριδάκης
Κωνσταντίνος Σταμούλης
Αικατερίνη Σφυριδάκη

http: www.eae.gr
e-mail: info@eae.gr

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος
Λουκάς Δαδιώτης *5*

Συλλογή αίματος - Επιλογή αιμοδότη - Διαδικασία αιμοληψίας, επιπλοκές και αντιμετώπιση
Μ. Μπάκα *6*

Παράγωγα αίματος και προϊόντα πλάσματος
Διαδικασίες παρασκευής και συντήρησης – Έλεγχος ποιότητας
Γ. Μπόλλας *14*

Επεξεργασία παραγώγων αίματος
(Λευκαφαίρεση, Πλύσιμο, Ακτινοβόληση, Αδρανοποίηση, Κλασματοποίηση)
Α. Λειβαδά, Α. Σπηλιώπουλος, Κ. Σκοτάδη *23*

Προσέλκυση αιμοδότη και εθελοντών δοτών αιμοποιητικών κυττάρων
Γ. Κουλιεράκης *31*

Αιμοποιητικά κύτταρα – Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αίματος,
μυελού και ομφαλοπλακουντιακού αίματος
Σ. Καρακατσάνης, Ι. Τσώνης, Μ. Παγώνη *40*

Ομάδες αίματος – Αντιγόνα ερυθρών
Η.Σ. Κυριάκου *50*

Τυποποίηση ομάδος αίματος
Ζ. Μπεζιργιαννίδου, Ε. Κοντεκάκη *59*

Αντίδραση αντιγόνου αντισώματος - Άμεση/έμμεση Coombs -
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
Δ. Καλαντζής *70*

Προμεταγγισιακός έλεγχος - Διερεύνηση ασυμβατότητας
Ε. Γρουζή *78*

Ενδείξεις μετάγγισης ερυθρών -
Μετάγγιση σε επιλεγμένες καταστάσεις
Χ. Αλέπη, Α. Κολοκύθα, Σ. Κούγια *92*

Εναλλακτικές μορφές μετάγγισης: Αυτόλογη προκατάθεση –
Διεγχειρητική και μετεγχειρητική διάσωση – Ισοογκαιμική αιμοαραίωση
Χ. Πετρόπουλος, Ε. Θεοδωρή *98*

Διαχείριση μεταγγίσεων
Α. Γάφου, Α. Αργυρού, Μ. Τσέργα *106*

Αντιγόνα λευκών και αιμοπεταλίων
Θ. Ασπρογέρακα *114*

Ενδείξεις χορήγησης πλάσματος και αιμοπεταλίων
Μ. Γαβαλάκη, Μ. Παπανικολάου *121*

Νεογνικές και παιδιατρικές μεταγγίσεις
Σ. Βαλσάμη, Κ. Γιαννακοπούλου *128*

Αιμολυτικές αντιδράσεις μετάγγισης (οξείες και επιβραδυνόμενες)
Θ. Κανελλοπούλου, Ε. Νομικού *135*

Αντιδράσεις μετά μετάγγιση: Άμεσες και Απώτερες (πλην αιμολυτικών και λοιμώξεων)
Δ. Σαλαγιάννη, Μ. Σκέρτσου, Ν. Βγόντζα *141*

Αιμαφαίρεση: Συλλογή παραγώγων αίματος - Θεραπευτική αιμαφαίρεση - Μελλοντικές προοπτικές
Α.Γ. Αθανασόπουλος *149*

Ο ρόλος της νοσηλεύτριας στη χορήγηση και διακίνηση παραγώγων αίματος - Διαδικασία μετάγγισης - Συντήρηση εκτός αιμοδοσίας - Μετάγγιση σε ιδιωτικές κλινικές
Η. Λουκοπούλου, Δ. Στύλος *158*

Μηχανοργάνωση στην Αιμοδοσία
Σ. Ματσάγγος *166*

Υγιεινή και Ασφάλεια στο Εργαστήριο
Π. Σπυροπούλου *172*

Ποιότητα - Πιστοποίηση - Διαπίστευση
Ε. Ζερβού *182*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι και Συνεργάτες

Η Ακαδημία Αιμοδοσίας, όπως γνωρίζετε, είναι όργανο της ΕΑΕ που έχει ως σκοπό την διαρκή εκπαίδευση όλων των εμπλεκομένων στο περίπλοκο και ενδιαφέρον πεδίο της Αιμοδοσίας, με ιδιαίτερη έμφαση στους Νοσηλευτές, στους Τεχνολόγους αλλά και στους Επιστήμονες του χώρου που αναζητούν μια γρήγορη και έγκυρη επικαιροποίηση των γνώσεων τους σε μια εποχή που όλα αλλάζουν γρήγορα.

Από την ίδρυση της το 2009 η Ακαδημία οργανώνει κάθε χρόνο ένα σεμινάριο με τίτλο «Η Αιμοδοσία το «20..». Το 1ο σεμινάριο έγινε το 2010 στην Αθήνα και έκτοτε και χωρίς διακοπή οργανώνεται ετησίως και εναλλάξ στην Αθήνα και την Θεσαλλονίκη.

Ενώ ο βασικός κορμός του σεμιναρίου παραμένει ο ίδιος επιφέραμε διάφορες αλλαγές στην ύλη και στην κατανομή του χρόνου, όπως αυτές προέκυψαν από τις παρατηρήσεις των διοργανωτών, των εισηγητών αλλά και των συμμετεχόντων στα σεμινάρια.

Μετά από κάθε σεμινάριο και για να βοηθήσουμε στην εμπέδωση της αποκτηθείσας γνώσης και για να συμβάλουμε στην διαρκή εκπαίδευση των συναδέλφων στους εργασιακούς χώρους, αναρτούσαμε τις διαφάνειες από τις εισηγήσεις των ομιλητών στον ιστότοπο της ΕΑΕ.

Τώρα προχωρούμε ένα βήμα πιο πέρα. Με τις περιλήψεις των εισηγήσεων των ομιλητών του σεμινάριου του 2015 συντάξαμε ένα ηλεκτρονικό βιβλίο, ένα "e-book", το οποίο επίσης αναρτούμε στον ιστότοπο αυτό και το οποίο έρχεται να συμπληρώσει τις ήδη αναρτημένες διαφάνειες και να προσφέρει γνώση στέρεα και εύκολα προσβάσιμη στους ενδιαφερομένους, είτε έχουν παρακολουθήσει τα σεμινάρια της Ακαδημίας είτε όχι. Με όγκο μικρότερο από 200 σελίδες εκτιμούμε ότι αυτό το "e-book" μπορεί εύκολα να εκτυπωθεί και να πάρει την θέση του πάνω στον πάγκο εργασίας σε κάθε αιμοδοσία και να γίνει πολύτιμο εργαλείο και αυτών που δεν είναι εξοικειωμένοι με τον ψηφιακό τρόπο πληροφόρησης.

Ευχαριστώ τους ομιλητές που παρέδωσαν καλογραμμένα κείμενα παράλληλα με την προετοιμασία των εισηγήσεών τους, καθώς και την αναπληρώτρια Διευθύντρια Σπουδών της Ακαδημίας κ. Ελισάβετ Γρουζή που ανέλαβε και έφερε σε πέρας τις διορθώσεις και την επιμέλεια αυτού του "e-book" που έχετε στις οθόνες των υπολογιστών σας.

Κλείνοντας υπενθυμίζω ότι το εφετινό σεμινάριο θα γίνει στην Θεσσαλονίκη στις 29 Σεπτεμβρίου - 1 Οκτωβρίου 2016, στον χώρο του Ιδρύματος της ΕΑΕ και ότι σας περιμένουμε.

Φιλικά

Λουκάς Δαδιώτης

Διευθυντής Σπουδών της Ακαδημίας Αιμοδοσίας

Συλλογή αίματος
Επιλογή αιμοδότη - Διαδικασία αιμοληψίας, επιπλοκές και αντιμετώπιση

ΜΑΡΙΑ ΜΠΑΚΑ
Αιματολόγος, Επιμελήτρια, Ν. Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. "ΘΡΙΑΣΙΟ", Αθήνα

Η αρχική ευθύνη των αιμοδοσιών είναι η παροχή ασφαλούς αίματος ή παραγώγων αυτού. Για να επιτύχει τον σκοπό αυτό είναι απαραίτητη η διαδικασία της επιλογής του υποψήφιου αιμοδότη.[1] Πρωταρχικός σκοπός αυτής είναι η προστασία της υγείας και της ασφάλειας του δότη όσο και του λήπτη, η αναγνώριση παραγόντων ακαταλληλότητας του δότη, μείωση του αριθμού των άσκοπων απορρίψεων, η διασφάλιση ποιοτικών μονάδων αίματος ή παραγώγων αυτού και τέλος η μείωση του κόστους από τη συλλογή ακατάλληλων μονάδων αίματος.[2] Η διαδικασία επιλογής αιμοδότη περιλαμβάνει:

- Έγκυρο εκπαιδευτικό υλικό
- Ερωτηματολόγιο - Ιστορικό
- Καταγραφή του αιμοδότη - Ταυτοποίηση στοιχειών
- Ιατρική αξιολόγηση
- Συγκατάθεση αιμοδότη[1]

Εκπαιδευτικό υλικό

Θα πρέπει να είναι:

- Έγκυρο.
- Εύκολα κατανοητό.
- Παρέχει πληροφορίες στους υποψήφιους δότες σχετικά με:
  - Τη διαδικασία της αιμοληψίας.
  - Τα προϊόντα που προκύπτουν.
  - Τους λόγους για τους οποίους κάποια άτομα δεν πρέπει να δίνουν αίμα ή παράγωγα αυτού.
  - Την αιματογενή μετάδοση λοιμώξεων όπως (Ηπατίτιδα, HIV, κ.λπ.) και την ευθύνη του αιμοδότη στην πρόληψη της μετάδοσης αυτών των λοιμώξεων.
  - Την προστασία των προσωπικών δεδομένων του δότη, την ευθύνη της αιμοδοσίας να ενημερώσει τον αιμοδότη για τυχόν παθολογικά αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου.
- Παρέχει ενημέρωση σχετικά με την επιλογή του αιμοδότη να αλλάξει γνώμη οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αιμοδοσίας ή και μετά το τέλος αυτής, καθώς και τη σημασία της ενημέρωσης από τον αιμοδότη για τυχόν προβλήματα υγείας που μπορεί να προκύψουν μετά την αιμοδοσία.[1]

Ερωτηματολόγιο - Ιστορικό

Πρέπει να έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε:

- Να αποσπά πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής του αιμοδότη.
- Να είναι κατανοητό και εύκολο.
- Να συμπληρώνεται από όλους τους δότες κάθε φορά που αιμοδοτούν.[1]

Καταγραφή του αιμοδότη - Ταυτοποίηση στοιχειών

Όλοι οι υποψήφιοι δότες καταγράφονται και τα στοιχεία πρέπει να ταυτοποιούνται.

Η καταγραφή περιλαμβάνει ονοματεπώνυμο και πατρώνυμο του δότη, την ημερομηνία γέννησης, φύλο και στοιχεία επικοινωνίας. Είναι πολύ σημαντικό η ταυτοποίηση να είναι ασφαλής, μοναδική και να εξασφαλίζει τη σύνδεση κάθε αιμοδότη με το προϊόν της αιμοδοσίας.[2]

Ιατρική αξιολόγηση

Στην πράξη δεν είναι δυνατόν να παρθεί ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό και να πραγματοποιηθεί πλήρης φυσική εξέταση κάθε υποψήφιου αιμοδότη. Ένα σημαντικό μέρος της αξιολόγησης βασίζεται στις απαντήσεις, σε απλές συγκεκριμένες ερωτήσεις που αφορούν τη γενική υγεία, το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό και τη λήψη φαρμάκων. Τα ανωτέρω συνδυάζονται με απλή επισκόπηση του δοτή και επιλεγμένες εργαστηριακές εξετάσεις.[1]

Ιστορικό

Λαμβάνεται από ειδικευμένο προσωπικό με την μορφή συνέντευξης την ημέρα της αιμοληψίας. Κατά την διάρκεια γίνεται προσπάθεια να διευκρινιστεί εάν έγινε κατανοητό το ερωτηματολόγιο από τον αιμοδότη και προσφέρεται η δυνατότητα επίλυσης ερωτημάτων του. Η διαδικασία αυτή βοηθάει στην ανάπτυξη εμπιστοσύνης και οικειότητας με τον αιμοδότη και είναι απαραίτητη η συνεργασία όλου του προσωπικού καθώς και η συνεχής εκπαίδευση αυτού.[1]

Ηλικία: αιμοδότες μπορούν να γίνουν όλα τα άτομα ηλικίας από 18 έως 60 ετών. Δότες μπορούν να γίνουν δεκτοί από την ηλικία των 17 ετών με γραπτή συγκατάθεση του γονέα ή κηδεμόνα τους. Τέλος τακτικοί αιμοδότες (μια φορά το χρόνο τουλάχιστον) μπορούν να αιμοδοτήσουν μέχρι τα 65 έτη εάν δεν παρουσιάζουν προβλήματα υγείας.[2]

Εμφάνιση και επισκόπηση του αιμοδότη

Ο δότης πρέπει να έχει εμφάνιση υγιούς ατόμου.

1. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε:
   i. Κακή φυσική κατάσταση - καταβολή
   ii. Αναπηρία
   iii. Υποσιτισμό - υποθρεψία
   iv. Δύσπνοια
   v. Ψυχική αστάθεια
   vi. Εξάρτηση από αλκοόλ ή ναρκωτικές ουσίες
   vii. Εμφανή συμπτώματα λοίμωξης ή νόσου[1]
2. Το δέρμα και οι βλεννογόνοι πρέπει να ελέγχονται και να μην παρουσιάζουν:
   i. Αναιμία
   ii. Ίκτερο
   iii. Κυάνωση
   iv. Σημεία δερματικής λοίμωξης ή εξάνθημα
   v. Το σημείο της φλεβοκέντησης πρέπει να είναι χωρίς δερματικές βλάβες.[2]

Βάρος

Ένα υγιές άτομο μπορεί να δώσει πάνω από 500ml αίμα χωρίς επιβλαβή δράση στην υγεία του. Μια συνήθης αιμοδοσία είναι 400ml ±10% με ιδεώδη αναλογία αίμα/αντιπηκτικού 7:1. Γενικά ο όγκος ολικού αίματος κατά την αιμοληψία δεν πρέπει να υπερβαίνει το 13% του συνολικού όγκου αίματος του δότη. Δότες ολικού αίματος ή πλάσματος πρέπει να είναι τουλάχιστον 50 κιλά. Άτομα με μικρότερο σωματικό βάρος παρουσιάζουν συχνότερα βαγοτονικές αντιδράσεις. Δεν υπάρχει ανώτερο όριο σωματικού βάρους. Πρέπει όμως να αξιολογηθεί η πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων κατά την αιμοληψία μια και η εκτίμηση του συνολικού όγκου αίματος είναι πιο δύσκολη σε παχύσαρκους αιμοδότες.[2]

Φυσική εξέταση

Σφυγμός: ένας φυσιολογικός ρυθμικός σφυγμός της τάξεως των 60-100 ανά λεπτό είναι απαραίτητος για να γίνει δεκτός ο αιμοδότης. Εξαίρεση αποτελούν οι αθλητές οι οποίοι γίνονται δεκτοί με ρυθμό και <50 ανά λεπτό. Η παρουσία αρρυθμίας αποτελεί αιτία αποκλεισμού από την αιμοδοσία.[2]

Αρτηριακή πίεση: η μέτρηση αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητη κατά την φυσική εξέταση του αιμοδότη. Αποδεκτές τιμές είναι συστολική από 110mmHg-180mmHg και διαστολική μέχρι 100mmHg.[2]

Τιμή αιμοσφαιρίνης - αιματοκρίτη: η τιμή προσδιορίζεται πριν από κάθε αιμοδοσία. Κατώτερα αποδεκτά επίπεδα στις γυναίκες είναι Hb >12,5g/dl ή Hct >38% και στους άνδρες Hb >13,5g/dl ή Hct >40%. Συστηματικοί αιμοδότες πρέπει να ελέγχονται για την πιθανότητα εμφάνισης σιδηροπενίας κατά την κρίση του γιατρού της αιμοδοσίας.[2]

Συχνότητα αιμοδοσίας: καθορίζεται ανάλογα με τον αιματοκρίτη και τις αποθήκες σιδήρου. Η συχνότητα ορίζεται στις 3-4 φορές το χρόνο για τους άνδρες και 2-3 φορές το χρόνο για τις γυναίκες. Το ελάχιστο διάστημα μεταξύ δύο αιμοδοσιών είναι 8 εβδομάδες.[2]

Αποκλεισμός του αιμοδότη

Ο αποκλεισμός μπορεί να είναι:

1. Οριστικός (Απόρριψη)
2. Προσωρινός (Αναβολή)

Οι λόγοι πρέπει να είναι κατανοητοί, να δίνονται πληροφορίες στον αιμοδότη καθώς και η δυνατότητα σε αυτόν να θέσει ερωτήσεις. Τους αιμοδότες αναβολής πρέπει να τους ενθαρρύνουμε να αιμοδοτήσουν ξανά.[2]

Καταστάσεις που επιβάλλουν μόνιμη απόρριψη (Η λίστα δεν εξαντλεί όλα τα νοσήματα)

Σε περίπτωση αμφιβολίας, ο δότης μπορεί να

ζητήσει γραπτή συγκατάθεση από τον γιατρό του και η αιμοληψία να αναβληθεί έως ότου περισσότερες πληροφορίες είναι διαθέσιμες.

1. Καρδιαγγειακά νοσήματα
   Άτομα με ιστορικό καρδιοπάθειας, ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου, στηθάγχης, σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας, επίκτητης βαλβιδοπάθειας, υπερτροφικής καρδιοπάθειας, ιστορικό εγκεφαλοαγγειακής νόσου, αρτηριακής θρόμβωσης ή υποτροπιάζουσας φλεβικής θρόμβωσης.
2. Νοσήματα κεντρικού νευρικού συστήματος
   Άτομα με ιστορικό παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων ή εγκεφαλικού, άνοια ή άλλων εκφυλιστικών νοσημάτων, σκλήρυνση κατά πλάκας
3. Μεταβολικά νοσήματα υπό αγωγή
4. Αυτοάνοσα νοσήματα
5. Νοσήματα νεφρών (ΧΝΑ, Νευρωσικό σύνδρομο)
6. Κακοήθη νοσήματα
   Όλα τα νοσήματα κακοήθους αιτιολογίας είναι λόγος μόνιμης απόρριψης, αν και εξαίρεση μπορεί να γίνει για περιορισμένες καταστάσεις όπως in situ καρκίνος του αυχένα της μήτρας, με την προϋπόθεση επιτυχούς θεραπείας.
7. Αιματολογικά νοσήματα
   Κάθε νόσημα ιογενούς η ανοσολογικής αρχής, αιμοχρωμάτωση, χρόνια αναιμία (αγνώστου αιτιολογίας), ενζυμοπάθειες, ανεπάρκεια παραγόντων πήξης (συγγενής ή επίκτητες) και όλα εκείνα που μπορεί να είναι εν δυνάμει κακοήθη (πολυκυτταραιμία και άλλα μυελοϋπερπλαστικά).
8. Λοιμώδη νοσήματα: AIDS, HCV, HBV κ.λπ.
9. ΧΑΠ
10. Λήπτες ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (εκχύλισμα υπόφυσης μέχρι το 1985)
11. Αυτοάνοσα νοσήματα
12. Φάρμακα.[2]

Καταστάσεις που απαιτούν προσωρινή απόρριψη

1. Αιμοσφαιρινοπάθειες
   Δότης με ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια γίνεται δεκτός με την προϋπόθεση ότι είναι καλά και έχει καλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Αιμοδότης με ετερόζυγο δρεπανοκυτταρική δεν χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αφαιμαξομετάγγισης νεογνού ή ασθενούς με δρεπανοκυτταρική νόσο, σε ασθενείς με αναπνευστικά νοσήματα και χειρουργικά περιστατικά.
2. Αναιμία
3. Αλλεργία
4. Αποβολή - Διακοπή κύησης
5. Εγκυμοσύνη - Θηλασμός
6. Άσθμα
7. Νόσοι θυρεοειδούς
8. Πεπτικό έλκος
9. Βελονισμός-Τατουάζ-Τρύπημα αυτιών
10. Χειρουργικές επεμβάσεις (Αναβολή 3-6 μήνες ανάλογα με τη βαρύτητα)
11. Οδοντιατρικές πράξεις
12. Κατάγματα
13. Μετάγγιση αίματος ή παραγώγων
14. Εμβολιασμοί - Οροί
15. Φάρμακα
16. Λοιμώξεις.[2]

Συγκατάθεση αιμοδότη

Μετά τη συμπλήρωση του δελτίου αιμοδοσίας και την ολοκλήρωση της ιατρικής αξιολόγησης ο αιμοδότης είναι υποχρεωμένος να υπογράψει. Με αυτόν τον τρόπο ο αιμοδότης βεβαιώνει ότι διάβασε και κατανόησε το εκπαιδευτικό υλικό που του δόθηκε, έθεσε πιθανές ερωτήσεις και έλαβε ικανοποιητικές απαντήσεις. Βεβαιώνει ότι οι πληροφορίες που παρέχει είναι ακριβείς, ότι το αίμα του είναι στη διάθεση για κάθε ασθενή που το έχει ανάγκη και δίνει τη συγκατάθεσή του για τη διαδικασία της αιμοδοσίας.[2]

Αιμοληψία

Η διαδικασία της αιμοληψίας έχει μεγάλη σημασία για τον αιμοδότη και την αιμοδοσία. Ο χώρος πρέπει να είναι φιλικός προς τον αιμοδότη με σωστό φωτισμό, αερισμό, θερμοκρασία και υγρασία. Την αιμοληψία πρέπει να αναλαμβάνει έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό.[1]

Είναι απαραίτητη:

- **Προετοιμασία χώρου αιμοληψίας**
- **Έλεγχος του ασκού πριν τη χρήση του**
  Για σημεία φθοράς ή ελαττώματα τόσο του υλικού όσο και του αντιπηκτικού διαλύματος, παρουσία αδικαιολόγητης υγρασίας ή αποχρωματισμού στην μετά την αφαίρεση από τη συσκευασία[1]
- **Τοποθέτηση ετικετών στον περιέκτη και στα δείγματα αιμοληψίας που ταυτοποιούν μονοσήμαντα τη συγκεκριμένη αιμοληψία**
  Οι ετικέτες περιέχουν μοναδικό αύξοντα αριθμό με τη μορφή barcode, τον κωδικό της αιμοδοσίας και το έτος της αιμοληψίας. Τα στοιχεία αυτά πρέπει να επιτρέπουν την πλήρη εξιχνίαση όλων των στοιχείων του αιμοδότη και της αιμοδοσίας (ανιχνευσιμότητα).[1]
- **Προετοιμασία της θέσης φλεβικής παρακέντησης - Αντισηψία:**
  Στο μέσον του βραχίονα του αιμοδότη εφαρμόζουμε

πιεστική περίδεση και γίνεται έλεγχος και επιλογή της κατάλληλης φλέβας (συνήθως η μεσοβασιλική).[1]

Η αντισηψία γίνεται με κυκλικές κινήσεις από το κέντρο προς την περιφέρεια

i. Σαπούνισμα της περιοχής
ii. Απομάκρυνση του σαπουνιού από το κέντρο προς την περιφέρεια
iii. Απομάκρυνση του σαπουνιού με οινόπνευμα
iv. Καθάρισμα με διάλυμα ιωδίου
v. Απομάκρυνση του ιωδίου με οινόπνευμα
vi. Κάλυψη της επιφάνειας με αποστειρωμένη γάζα[1]

Για δότες ευαίσθητους στο ιώδιο η αντισηψία γίνεται:

ι. Καθαρισμός της επιφάνειας με διάλυμα σαπουνιού.
ιι. Απομάκρυνση του σαπουνιού με οινόπνευμα.[1]

> Σημαντικό είναι να στεγνώσει εντελώς το αντισηπτικό διάλυμα πριν τη φλεβοκέντηση (ο χρόνος ποικίλλει ανάλογα με το προϊόν – δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 30 sec).
> Δεν αγγίζουμε την περιοχή μετά την προετοιμασία της περιοχής.[1]

- **Φλεβοκέντηση - Λήψη δειγμάτων - Ανάμιξη:**
  Εισάγουμε τη βελόνα στη φλέβα με τη λοξή επιφάνεια προς τα πάνω. Η εισαγωγή πρέπει να γίνει με την πρώτη προσπάθεια. Σε περίπτωση αποτυχίας επιτρέπεται δεύτερη φλεβική παρακέντηση με νέο ασκό σε διαφορετική θέση. Κατά την διάρκεια της αιμοληψίας συνιστάται κάλυψη της βελόνης με αποστειρωμένη γάζα.
  Κατά τη διάρκεια της φλεβοκέντησης λαμβάνονται δείγματα αίματος. Πριν τη φλεβοκέντηση απομονώνουμε με κλιπ τον κύριο ασκό ώστε να μην έρθει σε επαφή το αίμα των δειγμάτων με το αντιπηκτικό του ασκού. Μόλις γίνει η φλεβοκέντηση γεμίζουμε πρώτα τον συνοδό ασκό δειγματοληψίας, στη συνέχεια τον απομονώνουμε με κλιπ και ανοίγουμε τη ροή προς τον ασκό της αιμοληψίας. Εάν ο ασκός δεν διαθέτει ασκό δειγματοληψίας τα δείγματα λαμβάνονται στο τέλος της αιμοληψίας και αφού έχει αποκοπεί ο ασκός.
  Σε όλες τις φάσεις της συλλογής του αίματος πρέπει να εξασφαλίζεται η σωστή ανάμιξη αίματος-αντιπηκτικού. Η διαδικασία μπορεί να γίνει:
  i. *Χειροκίνητα:* Ο ασκός πρέπει να αναστρέφεται κάθε 30-45 sec.
  ii. *Αυτόματη ανάμιξη:* Χρήση επικυρωμένου ζυγού-ανάμικτη με προκαθορισμένο όγκο αίματος.

  Καθ' όλη τη διάρκεια της αιμοληψίας η ροή του αίματος πρέπει να είναι επαρκής και η λήψη δεν πρέπει να υπερβεί τα 10 λεπτά. [1]
- **Χειρισμός γεμάτων ασκών και δειγμάτων**
  Με το τέλος της αιμοληψίας γίνεται παλινδρόμηση στον συνοδό σωλήνα του ασκού με παλινδρομητή (2-3 φορές). Στη συνέχεια με τον αιμοσυγκολλητή χωρίζεται σε ανεξάρτητα τμήματα. Αυτά θα χρησιμοποιηθούν ως δείγματα από το εργαστήριο για έλεγχο ομάδας και συμβατότητας[1]
- **Καταγραφή του ασκού:**
  Είναι απαραίτητο να καταγράψουμε:
  i. Το βάρος
  ii. Το είδος του ασκού (35 ή 42 ημερών)
  iii. Τυχόν περιορισμούς που αφορούν την παραγώγηση (όχι αιμοπετάλια-αχρήστευση πλάσματος)

  Καταγραφή στο δελτίο του ιατρικού ιστορικού του αιμοδότη τυχόν παρατηρήσεις από τον αιμολήπτη.[1]
- **Μετά το τέλος της αιμοληψίας**
  Ελέγχεται η περιοχή της φλεβοκέντησης και τοποθετείται hansaplast-αποστειρωμένη γάζα και πιεστικός επίδεσμος.
  Ο αιμοδότης παραμένει στην πολυθρόνα αιμοληψίας για 10-15 λεπτά.
  Στη συνέχεια ο αιμοδότης οδηγείται στον ειδικό χώρο ανάνηψης και του προσφέρεται χυμός, φρυγανιές, αλμυρά μπισκότα, τυρί.
  Σε όλη τη διάρκεια παραμονής του στο χώρο ανάνηψης και της αιμοδοσίας ο αιμοδότης παραμένει καθιστός και κάτω από στενή παρακολούθηση.
  Πριν από την αποχώρηση του αιμοδότη από τον χώρο ανάνηψης του δίνονται γραπτές οδηγίες σχετικά με τους περιορισμούς μετά την αιμοληψία.[3]
- **Οδηγίες μετά την αιμοληψία**
  i. Υπενθυμίζουμε στον αιμοδότη ότι θα αποχωρίσει από τον χώρο της αιμοδοσίας μόνο αν το επιτρέψει το υπεύθυνο προσωπικό
  ii. Απαγορεύεται το κάπνισμα για 1-2 ώρες τουλάχιστον
  iii. Απαγορεύεται η οδήγηση για 1 ώρα
  iv. Αποφυγή αλκοόλ για την υπόλοιπη ημέρα
  v. Αποφυγή της έντονης σωματικής κόπωσης για την υπόλοιπη ημέρα
  vi. Λήψη πολλών υγρών για τις επόμενες ώρες
  vii. Λήψη ελαφριού γεύματος
  viii. Ο πιεστικός ελαστικός επίδεσμος να βγει μετά από 3 ώρες
  ix. Να μην σηκώσει βάρος με το χέρι από το οποία έγινε η αιμοληψία
  x. Εάν αιμορραγήσει το σημείο φλεβοκέντησης να σηκώσει το χέρι ψηλά και να ασκήσει πίεση με γάζα ή βαμβάκι στο σημείο
  xi. Σε περίπτωση επιπλοκών να έρθει σε επικοινωνία με την αιμοδοσία ή με ιατρό.[3]

Επιπλοκές της αιμοληψίας

Οι επιπλοκές κατά και μετά την αιμοληψία είναι ποικίλης μορφής και βαρύτητας. Διακρίνονται σε:

- **Οξείες:** μετά από μια αιμοδοσία
- **Χρόνιες:** σε σχέση με επαναλαμβανόμενες αιμοδοσίες.[4]

Οι οξείες επιπλοκές χωρίζονται σε δυο κύριες κατηγορίες:

Επιπλοκές με τοπικά συμπτώματα (ανεπιθύμητα συμβάντα)

Επιπλοκές με γενικευμένα συμπτώματα (ανεπιθύμητες αντιδράσεις).[3]

Οι επιπλοκές, η θεραπεία καθώς και η έκβαση αυτών πρέπει να σημειώνονται στο αρχείο του αιμοδότη για μελέτη και πρόληψη. Η αναφορά των επιπλοκών αποτελεί σημαντικό μέρος ενός ολοκληρωμένου συστήματος αιμοεπαγρύπνησης για την ασφάλεια του αιμοδότη και την εγγύηση της ποιότητας των παραγώγων.[5]

Επιπλοκές με τοπικά συμπτώματα

Οφείλονται στη φλεβοκέντηση.

I. Επιπλοκές που χαρακτηρίζονται κυρίως από την έξοδος αίματος από τα αγγεία
   - Αιμάτωμα (9-10%)
   - Παρακέντηση αρτηρίας (παρακέντηση της βραχιόνιας αρτηρίας ή κάποιο κλάδο αυτής)
   - Όψιμη αιμορραγία
II. Επιπλοκές που χαρακτηρίζονται κυρίως από πόνο
   - Ερεθισμός νεύρου
   - Κάκωση νεύρου
   - Κάκωση τένοντα
   - Πόνος άνω άκρου
III. Άλλα είδη με τοπικά συμπτώματα
   - Θρομβοφλεβίτιδα
   - Αλλεργία (τοπική)

Αιμάτωμα: οφείλεται στη συσσώρευση αίματος στους μαλακούς ιστούς.

Συμπτώματα - Σημεία: μεταβολή του χρώματος του δέρματος, διόγκωση και τοπικός πόνος. Η διόγκωση ασκεί πίεση στους γύρω ιστούς και η δύναμη της εξαρτάται από το μέγεθος της διόγκωσης και τη μαλθακότητα των ιστών. Η πίεση αυτή μπορεί να εμφανιστεί με νευρολογική συμπτωματολογία.

Αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή επιπλοκή κατά την αιμοληψία.[3,5]

Παρακέντηση αρτηρίας: παρακέντηση της βραχιόνιας αρτηρίας ή κάποιο κλάδο αυτής

Συμπτώματα και σημεία: Εμφανίζεται ως ήπιος πόνος στη περιοχή του αγκώνα. Μπορεί να μην υπάρχουν άμεσα συμπτώματα, αλλά υπάρχει κίνδυνος μεγάλου αιματώματος και σοβαρών επιπλοκών, όπως το σύνδρομο διαμερίσματος στο αντιβράχιο, ο σχηματισμός ψευδο-ανευρύσματος της βραχιονίου αρτηρίας και ο σχηματισμός αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Έχει περιγραφεί παρουσία ανευρύσματος της βραχιόνιας αρτηρίες και σχετίζεται με πολλαπλές επαναλαμβανόμενες αιμοδοσίες.[4,5]

Όψιμη αιμορραγία: είναι η αυτόματη αιμορραγία από το σημείο φλεβοκέντησης , που μπορεί να συμβεί μετά την αποχώρηση του αιμοδότη από τον χώρο της αιμοδοσίας.[3,5]

Ερεθισμός νεύρου: οφείλεται στην πίεση λόγω αιματώματος.

Συμπτώματα - Σημεία: πόνος που ακτινοβολεί, παραισθησίες. Το αιμάτωμα μπορεί να μην είναι εμφανές.[3,5]

Κάκωση νεύρου: από την εισαγωγή ή την απομάκρυνση της βελόνας.

Συμπτώματα: εμφάνιση έντονου πόνου που ακτινοβολεί και μουδιάσματος άμεσα-στην έναρξη ή στο τέλος της αιμοληψίας. Το 90% παρουσιάζουν πλήρη ίαση λόγω της ικανότητας των νεύρων να αναγεννώνται, σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να πάρει χρόνο.[3,5]

Κάκωση τένοντα: από την εισαγωγή της βελόνας

Συμπτώματα: έντονο τοπικό πόνο που δεν ακτινοβολεί, εμφανίζεται άμεσα με την έναρξη της αιμοληψίας.[3,5]

Πόνος άνω άκρου: εμφανίζεται κατά την διάρκεια ή κάποιες ώρες μετά την αιμοληψία, ως έντονος τοπικός πόνος με αντανάκλαση στο άνω άκρο. Δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά (π.χ. αιμάτωμα, οξύς πόνος με την εισαγωγή της βελόνας) που να μπορούν να τον ταξινομήσουν σε μια από τις παραπάνω κατηγορίες.[3,5]

Αντιμετώπιση τοπικών επιπλοκών

1. Άμεση διακοπή της αιμοληψίας - Αφαίρεση της βελόνας
2. Περίδεση
3. Ανάπαυση του άκρου.

Αν επιμένουν τα συμπτώματα πέραν του 24ώρου ή δυσκολεύεται η κίνηση του άκρου, παραπομπή του αιμοδότη σε ειδικό ιατρό.

Προληπτικά μετρά

1. Χρήση κατά την αιμοληψία ασκούς με ειδικές επεξεργασμένες βελόνες για μικρότερο τραυματισμό

2. Επιλογή μεγάλων φλεβών.
3. Αποφυγή χειρισμών κατά την εισαγωγή της βελόνας ή στη διάρκεια της αιμοληψίας.
4. Χρήση εξειδικευμένου και έμπειρου προσωπικού.[3]

Θρομβοφλεβίτιδα

Συμπτώματα - Σημεία: Εμφανίζεται με τοπικό άλγος, ευαισθησία, ερυθρότητα και θερμότητα κατά μήκος της φλέβας. Ανάλογα με την βαρύτητα μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό.

Αντιμετώπιση: Ψυχρά επιθέματα και αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Σε περίπτωση εν τω βάθει θρόμβωσης παραπομπή στο νοσοκομείο.[3,5]

Αλλεργία (τοπική)

Οφείλεται σε παρουσία αλλεργιογόνων στα υλικά αντισηψίας, υλικά βελόνης ή υλικά περίδεσης.

Συμπτώματα - Σημεία: Εμφανίζεται με τοπικό εξάνθημα, κνησμό, ερυθρότητα και διόγκωση στο σημείο της φλεβοκέντησης.

Αντιμετώπιση: Τοπικές αντιαλλεργικές ή κορτιζονούχες αλοιφές.[3,5]

Επιπλοκές με γενικευμένα συμπτώματα

- Βαγοτονική αντίδραση
  Διακρίνεται σε:
  - Άμεση: Τα συμπτώματα εκδηλώνονται πριν την αποχώρηση του αιμοδότη από το χώρο της αιμοδοσίας
  - Όψιμη: Τα συμπτώματα εκδηλώνονται μετά την αποχώρηση του αιμοδότη από το χώρο της αιμοδοσίας

Σπάνιες επιπλοκές που σχετίζονται με την αιμοδοσία

- Καρδιαγγειακό επεισόδιο
- Εγκεφαλικό επεισόδιο

Βαγοτονική αντίδραση

Είναι η συνηθέστερη επιπλοκή που σχετίζεται με την αιμοδοσία (στο 2-5% των αιμοδοτών). Πιο συχνά στους αιμοδότες πρώτης φοράς και στους αιμοδότες μικρής ηλικίας.

Χαρακτηρίζεται από αίσθημα αδυναμίας, ζάλη, ναυτία, έμετο, εφίδρωση, ωχρότητα, υποαερισμό. Τα συμπτώματα συνήθως είναι ήπια μπορούν όμως να εξελιχθούν σε: απώλεια συνείδησης και σπασμούς (με ή χωρίς απώλεια ούρων ή κοπράνων). Η αντίδραση παράγεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Μπορεί να είναι απλή αντίδραση ή να συνοδεύεται από κάκωση λόγω πτώσης του αιμοδότη (14%). Μπορεί να συμβεί πριν (1%), κατά τη διάρκεια (26%) ή και μετά την αιμοληψία (73%) και μέσα σε μία ώρα. Το 6% μπορεί να οδηγηθεί στα επείγοντα χωρίς τελικά να εισαχθεί.[3-5]

Εκκλητικοί παράγοντες

Περιβάλλον χώρου αιμοληψίας:
- Θερμό ή πολύ κρύο περιβάλλον
- Υγρό περιβάλλον
- Κακός αερισμός χώρου
- Συνωστισμός

Παράγοντες φυσικής και ψυχολογικής κατάστασης αιμοδότη:
- Αϋπνία - Κούραση
- Μικρόσωμα άτομα (σχετικά μεγάλη ποσότητα λήψης αίματος σε σχέση με τον συνολικό όγκο αίματος)
- Έλλειψη ελαφριού γεύματος
- Λήψη πρόσφατου βαρύ γεύματος
- Έλλειψη υγρών
- Λήψη αλκοόλ
- Φόβος-άγχος (θέα του αίματος, τσίμπημα βελόνας)
- Στενά ρούχα

Βαθμονόμηση της βαγοτονίας

- Ήπια αντίδραση (grade I)
  - Ωχρότητα, δυσφορία, αίσθημα θερμότητας, εφίδρωση, υπεραερισμό, ζάλη, ναυτία με ή χωρίς έμετο.[4]
- Μέσης βαρύτητας αντίδραση (grade II)
  - Βραδυκαρδία, ρηχή αναπνοή, υπόταση (συστολική <60 mm Hg)
  - Απώλεια συνείδησης με παρατεταμένο χρόνο ανάνηψης (>15 min).[4]
- Βαρειά αντίδραση (grade III)
  - Ακαμψία ή τρόμος των άκρων, ωχρότητα ή κυάνωση, απώλεια ούρων ή και κοπράνων, σπασμοί.[4]

Αντιμετώπιση της βαγοτονικής αντίδρασης:

Κατά τη διάρκεια της αιμοληψίας:
- Διακοπή της αιμοληψίας
- Ανάρροπη θέση της πολυθρόνας με ανασηκωμένα τα πόδια
- Κλήση του γιατρού
- Έλεγχος βατότητας αεροφόρων οδών και εξασφάλισή τους
- Χαλάρωση στενών ρούχων
- Λήψη αρτηριακής πίεσης και σφύξεων

Πριν ή μετά την αιμοληψία:
- Ξαπλώνουμε τον αιμοδότη εκεί που βρίσκεται με

ανασηκωμένα τα πόδια.
- Μεταφορά σε πολυθρόνα αιμοληψίας μόλις αυτό είναι ασφαλές

Αντιμετώπιση της αντίδρασης ανάλογα με τη βαρύτητα

- Ήπια αντίδραση (grade I)
  - Χαλάρωση στενών ρούχων.
  - Δρόσισμα του προσώπου με κρύο νερό ή κομπρέσες.
  - Υγρά από το στόμα.
  - Απασχόληση του αιμοδότη.[4]
- Μέσης βαρύτητας αντίδραση (grade II)
  - Τοποθέτηση του αιμοδότη σε θέση Trendelenberg.
  - 95% οξυγόνο εάν χρειάζεται.[4]
- Σοβαρή αντίδραση (grade III)
  - Εξασφάλιση της αναπνευστικής οδού (στροφή της κεφαλής στο πλάι, είσοδος αεροφόρου αγωγού στο στόμα).
  - Ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού.
  - Αν υπήρξε πτώση κατά την αντίδραση επιβάλλεται πλήρης κλινική εξέταση από τον γιατρό, παροχή πρώτων βοηθειών σε περίπτωση τραυματισμού και ότι άλλο κριθεί απαραίτητο.[4]

Μετά την ανάνηψη

Ο αιμοδότης θα επανέλθει σε καθιστή θέση όταν: η όψη επανέλθει στο φυσιολογικό, η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις επανέλθουν στα πριν από την αντίδραση επίπεδα και ο ίδιος αισθανθεί καλά. Παραμείνει καθιστός στην αίθουσα ανάνηψης τουλάχιστον 30 λεπτά κάτω από επίβλεψη του προσωπικού και αποχωρεί από το χώρο της αιμοδοσίας μόνο όταν είναι απολύτως καλά και αφού έχει λάβει οδηγίες.

Μέτρα πρόληψης

- Κατάλληλες συνθήκες αιμοληψίας, ιδιαίτερα στις εξορμήσεις.
- Αποκλεισμός αιμοδοτών που έχουν προϋποθέσεις για την αντίδραση όπως: άυπνοι, μετά από βαρύ γεύμα, πολύ κουρασμένοι ή μετά από γυμναστική.
- Αποκλεισμός αιμοδοτών που έχουν ιστορικό λιποθυμιών και ιδιαίτερα αν ήταν όψιμη η αντίδραση.
- Λήψη μικρού γεύματος και σωστή ενυδάτωση πριν την αιμοληψία.
- Αποφυγή ορθοστασίας στην αναμονή πριν την αιμοληψία.
- Μεγαλύτερη προσοχή και φροντίδα στους δότες πρώτης φοράς.
- Σωστή και γρήγορη φλεβοκέντηση.
- Απασχόληση του αιμοδότη με συζήτηση.
- Αναγνώριση πρώιμων σημείων αντίδρασης, όπως αλλαγή του χρώματος, ιδρώτας ή ανησυχία.
- Αποφυγή γρήγορης και απότομης έγερσης από την καρέκλα (παραμονή σε καθιστή θέση 5-10 λεπτά).
- Παραμονή στο χώρο ανάνηψης για 10-15 λεπτά καθιστός υπό την εποπτεία έμπειρου προσωπικού.
- Προφορικές και γραπτές οδηγίες για μετά την αιμοληψία.

Σπάνιες επιπλοκές που σχετίζονται με την αιμοληψία

- Καρδιαγγειακό επεισόδιο:
  - Αρρυθμία
  - Στηθάγχη
  - Έμφραγμα

  Αντιμετώπιση με: Άμεση Παροχή Πρώτων Βοηθειών (μέτρηση πίεσης - σφύξεων, παροχή οξυγόνου, έγχυση φυσιολογικού ορού) και κλήση καρδιολόγου.
- Εγκεφαλικό επεισόδιο:
  Αντιμετώπιση με: Παροχή Πρώτων Βοηθειών με ιδιαίτερη φροντίδα για την εξασφάλιση της αναπνοής και την αποφυγή εισρόφησης και κλήση νευρολόγου.
- Επιπλοκές σχετικές με την κυτταροαφαίρεση:
  - Αντίδραση στα κιτρικά
  - Αιμόλυση
  - Γενικευμένη αλλεργική αντίδραση
  - Εμβολή αέρα.[5]
- Αντίδραση στα κιτρικά:
  Είναι η συχνότερη αντίδραση.
  Αίτια: Το κιτρικό του αντιπηκτικού διαλύματος που δίνεται ενδοφλέβια σε όλη τη διάρκεια της αφαίρεσης οδηγεί στη δέσμευση του ασβεστίου του αίματος.
  Συμπτώματα: μουδιάσματα στα χείλη και το πρόσωπο κατά τη διάρκεια της συνεδρίας.
  Προληπτικά μέτρα: λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων (γάλα ή γιαούρτι) από την προηγούμενη και το πρωί πριν τη συνεδρία. Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας χορηγούμε διάλυμα ασβεστίου από το στόμα ή ενδοφλέβια.[5]

Χρόνιες επιπλοκές

- Απώλεια σιδήρου:

Πάνω από 200 mg σιδήρου χάνονται σε κάθε αιμοληψία (1 ml αίματος περιέχει 0,5 mg Fe). Το 6% του ολικού αποθηκευμένου σιδήρου στους άντρες και το 10% στις γυναίκες.

Στους συχνούς αιμοδότες μπορεί να παρουσιαστεί απώλεια σιδήρου που θα οδηγήσει σε αναιμία.[4]

Συχνότητα συμβάντων

Η συχνότητα των συμβάντων σύμφωνα με τα στοιχεία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ) κατά την περίοδο 2008-2011 ήταν 2,5 συμβάντα ανά 1000 αιμοδότες και των σοβαρών 1,1 ανά 1000.

Η συχνότητα των αντιδράσεων ήταν 11,5 αντιδράσεις ανά 1000 αιμοδότες και των σοβαρών 2,3 ανά 1000.

Στην καταγραφή συμμετείχε το 74% των Υπηρεσιών Αιμοδοσίας (71 από τις 95).

Η καταγραφή καλύπτει το 76% του συνόλου των αιμοδοτών. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα των σοβαρών αντιδράσεων και συμβάντων στους αιμοδότες είναι πολύ μικρή, συνιστάται η λήψη μέτρων για την βελτίωση των συνθηκών αιμοληψίας τόσο στις υπηρεσίες υγείας όσο και στις κινητές μονάδες.[6]

Γενικά μέτρα πρόληψης

- Σωστή επιλογή και διαρρύθμιση του χώρου των εσωτερικών και εξωτερικών αιμοληψιών.
- Χώρος επαρκής, ισόγειος, φωτεινός, αεριζόμενος, κλιματιζόμενος με επαρκή επίπλωση.
- Συνεχής εκπαίδευση όλου του προσωπικού για:
- Τη σωστή λήψη ιστορικού.
- Προσεκτική επιλογή των αιμοδοτών πρώτης φοράς.
- Αποκλεισμός αιμοδοτών που έχουν σοβαρές πιθανότητες αντίδρασης (αιμοδότες με ιστορικό λιποθυμιών ή άλλων σοβαρών επιπλοκών εξετάζονται προσεκτικά και λαμβάνεται ιδιαίτερη φροντίδα αν τελικά αιμοδοτήσουν).
- Τη βελτίωση της φλεβοκέντησης για την αποφυγή τραυματισμού.
- Για την αναγνώριση πρώιμων σημείων αντίδρασης και αποτελεσματική διαχείριση αυτών.
- Ήρεμη, ευγενική και φιλική συμπεριφορά του προσωπικού.
- Συνεχής εποπτεία των αιμοδοτών όσο βρίσκονται στον χώρο αιμοληψίας.
- Έντυπες και προφορικές οδηγίες στους αιμοδότες.
- Συμμετοχή πάντα ενός έμπειρου ατόμου στις εξωτερικές αιμοληψίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ευρωπαϊκή Επιτροπή (Μερική Συμφωνία) για την Αιμοδοσία (CD-P-TS), Οδηγός για την Παρασκευή, τη Χρήση και τη Διασφάλιση Ποιότητας των Προϊόντων Αίματος, Κωνσταντίνα Πολίτη, Αγ. Παρασκευή.
2. Blood donor selection: Guidelines on assessing donor syitadility for blood donation. Geneva: World Health Organization, 2012.
3. Wagenmans E, Wickenden C, McSweeney E, de Kort W. Donor Management Manual, 158-179.
4. Abhishekh B, Mayadevi S, Usha KC. Adverse Reactions to Blood Donation. Innovative Journal of Medical and Health Science 3-4 July-August (2013) 158-160.
5. Standard for Surveillance of Complications related to Blood Donation, Working Group on Complications Related to Blood Donation (ISBT), European Haemovigilance Network 2008.
6. Πολίτη Κ, Richardson C, Κουμαριανός Σ, Ασαριώτου Μ, Αλίβερτη Ε. ΣΚΑΕ, Επιδημιολογική Επιτήρηση Αντιδράσεων και Συμβάντων κατά και μετά την Αιμοδοσία (2003-2011).

Παράγωγα αίματος και προϊόντα πλάσματος
Διαδικασίες παρασκευής και συντήρησης – Έλεγχος ποιότητας

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΟΛΛΑΣ
Αιματολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. "Ε.Ε.Σ.", Αθήνα

Ιστορικά στοιχεία[1]

Όπως αναφέρει ο μύθος[2], όταν ο Περσέας σκότωσε τη Μέδουσα με τη βοήθεια της θεάς Αθηνάς, η θεά της Σοφίας πήρε το αίμα της γοργόνας και το δώρισε στον Ασκληπιό για να θεραπεύει τους ανθρώπους.

Το αίμα ήταν τυλιγμένο με ένα μυστηριακό πέπλο και προκαλούσε δέος στους αρχαίους λαούς. Το χρησιμοποιούσαν σε ειδικές θεραπείες και ιερές τελετουργίες. Επίσης είχαν αναπτυχθεί πολλές θεωρίες γύρω από τις μαγικές ιδιότητες του αίματος. Ο Γκαίτε το αποκαλεί «ξεχωριστό λαχταριστό χυμό». Στον Όμηρο και άλλους αρχαίους ποιητές επισημαίνονται αρκετά στοιχεία ενώ πολλές πληροφορίες αντλούμε από αιγυπτιακούς παπύρους, συριακά και βαβυλωνιακά χειρόγραφα κ.λπ.

Η προσπάθεια για μετάγγιση αίματος χάνεται στα βάθη της ιστορίας.

Το 1492 αναφέρεται πως ο Πάπας Ιννοκέντιος VIII ήπιε το αίμα που είχε προηγουμένως ληφθεί από τρεις νεαρούς δότες. Μερικές ημέρες αργότερα, απεβίωσε από τη βαρύτητα της νόσου του ενώ παρέσυρε στο θάνατο και τους τρεις αιμοδότες του, λόγω της βαριάς αναιμίας που τους προκάλεσε η αφαίμαξη.

Ο Andrea Libanius το 1615 σε μια πραγματεία του, περιγράφει την τεχνική της μετάγγισης αίματος.

Το 1628 ο Hurvey ανακαλύπτει την κυκλοφορία του αίματος.

Με την πάροδο του χρόνου έγιναν αρκετές προσπάθειες μεταγγίσεων άλλοτε επιτυχημένες και άλλοτε αποτυχημένες με τις τελευταίες να υπερτερούν. Αυτό ήταν και η βασική αιτία που ώθησε αρκετούς επιστήμονες να γίνουν πολέμιοι των μεταγγίσεων. Οι ασθενείς παρουσίαζαν βαρύτατες αντιδράσεις, αλλεργικά φαινόμενα, δυνατό πόνο στο στήθος, δύσπνοια, οσφυαλγία, αιμοσφαιρινουρία, πυρετό, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, με συνήθη κατάληξη το θάνατο του ασθενούς.

Σταθμός στην ιστορία των μεταγγίσεων θεωρείται το έτος 1900, όπου ο Karl Landsteiner ανακάλυψε τις ομάδες Α, Β και Ο.

Αυτός αφού πήρε δείγματα αίματος από συναδέλφους του, ξεχώρισε τα έμμορφα στοιχεία από τον ορό. Στη συνέχεια έκανε εναιωρήματα κυττάρων και αναμίγνυε τον ορό εκάστου με όλα τα εναιωρήματα των υπολοίπων. Κατά την ανάμιξη πρόσεξε ότι σε άλλα δείγματα προκαλούνταν συγκόλληση και σε άλλα όχι. Αυτό τον οδήγησε να κατατάξει τα δείγματα σε τρεις ομάδες Α, Β και Ο.

Το 1902, ο Sturli με τον Decastello, ανακάλυψαν την ομάδα ΑΒ.

Τελικά, ο Landsteiner διατύπωσε τη θεωρία, πως με την παρουσία ή την απουσία δυο μόνο αντιγόνων (Α και Β) είναι δυνατόν να κατηγοριοποιήσουμε τους ανθρώπους σε 4 ομάδες αίματος (Α, Β, ΑΒ και Ο). Επίσης στον ορό εκάστου ανθρώπου κυκλοφορούν αντισώματα ικανά να δράσουν εναντίον των αντιγόνων εκείνων που απουσιάζουν από τα ερυθρά αιμοσφαίρια του συγκεκριμένου ατόμου (π.χ. σε άτομο ομάδας Α, κυκλοφορούν αντισώματα αντι-Β).

Σημαντικότατη πρόοδος σημειώθηκε όταν άρχισαν να χρησιμοποιούνται τα κιτρικά άλατα ως αντιπηκτικό διάλυμα (Hustin, Acot, Lewisohn) ενώ με την προσθήκη γλυκόζης υπήρχε η δυνατότητα συντήρησης του αίματος για 21 ημέρες.

Ο Moss υπήρξε ο πρώτος, που από το 1914 πραγματοποιούσε δοκιμασία συμβατότητας πριν από κάθε μετάγγιση.

Οι πόλεμοι που ακολούθησαν και οι τεράστιες ανάγκες για αίμα, οδήγησαν στη ραγδαία ανάπτυξη της αιμοδοσίας[3,4]. Οι χειρουργοί πλέον μπορούσαν να κάνουν εργώδεις επεμβάσεις, χωρίς το άγχος της αιμορραγίας του ασθενούς.

Με την εξέλιξη της επιστήμης και κυρίως της μοριακής βιολογίας, καταφέραμε να δούμε τι είναι και τι ρόλο διαδραματίζουν τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα[5].

Παράγωγα αίματος-πλάσματος

Οι μεταγγίσεις ολικού αίματος, εκτός από ελάχιστες περιπτώσεις, αποτελούν παρελθόν στην καθημερινή ιατρική πρακτική.

Μετά από τη συλλογή του αίματος[6], πραγματοποιείται κλασματοποίηση και λήψη των παραγώγων του[7].

Παράγωγο αίματος (blood product) θεωρείται κάθε παράγωγο αίματος ή πλάσματος του ανθρώπου που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για θεραπευτικούς σκοπούς.

Προϊόν αίματος (blood component) ονομάζεται κάθε συστατικό του αίματος που παρασκευάζεται με συμβατική μεθοδολογία (δηλαδή φυγοκέντρηση, διήθηση, κατάψυξη) από τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας[7] και που θα χρησιμοποιηθεί για θεραπευτικούς σκοπούς.

Από έναν ασκό ολικού αίματος έχουμε τη δυνατότητα να αποκομίσουμε[8,9]:

1. Τα λεγόμενα «ασταθή προϊόντα» (labile), όπως συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (ΣΕ), πλάσμα και αιμοπετάλια, διαδικασίες που πραγματοποιούνται στις συνήθεις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας και
2. «Σταθερά ή βιομηχανοποιημένα κλάσματα» (medicinal), όπως λευκωματίνη (αλβουμίνη), σφαιρίνες, ινωδογόνο, ορισμένους από τους παράγοντες της πήξεως (π.χ. VII, VIII, IX κ.λπ.), πηκτικολογικούς αναστολείς με διαδικασίες που ανάγονται σε εργοστασιακό επίπεδο.

Χρησιμοποιώντας κάποιες άλλες συνθετότερες τεχνικές, όπως η επιλεκτική αιμαφαίρεση, έχουμε την ικανότητα, από κάποιον αιμοδότη να συλλέξουμε μόνο τα στοιχεία εκείνα που μας είναι απαραίτητα, όπως πλάσμα (πλασμαφαίρεση), αιμοπετάλια (αιμοπεταλιαφαίρεση), λευκοκύτταρα (λευκαφαίρεση), λεμφοκύτταρα (λεμφοκυτταροαφαίρεση), νεαρά ερυθροκύτταρα ή νεοκύτταρα και προγονικά κύτταρα περιφερικού αίματος. Η τελευταία εφαρμογή μάλιστα αποτελεί σύγχρονη μέθοδο στη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Ολικό αίμα

Από κάθε αιμοδότη λαμβάνεται ποσότητα αίματος 400-450 ml σε διπλό, τριπλό ή τετραπλό ασκό (κατά περίσταση). Η ποσότητα του περιεχομένου συνολικά, μαζί με τους ασκούς και τα υγρά (αντιπηκτικά και συντηρητικά διαλύματα) που ήδη υπήρχαν, αγγίζει τα 450 ml (±50 ml) και διατηρούνται στο ψυγείο στους 4° C για διάστημα 21 έως 42 ημέρες ανάλογα με το αντιπηκτικό – συντηρητικό διάλυμα.

Επειδή όμως σήμερα, σπάνια χορηγείται ολικό αίμα (Εικόνα 1) γι' αυτό με διάφορες μεθόδους διαχωρίζεται σε δυο κύρια μέρη, τα συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και το πλάσμα.

Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (ΣΕ)

Αν από το πλήρες αίμα αφαιρέσουμε το πλάσμα, τότε θα μας απομείνουν συμπυκνωμένα ερυθρά.

Χορηγούνται σε άτομα που χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος γιατί εμφανίζουν αναιμία και δεν διαθέτουν ικανοποιητικές ποσότητες μεταφορέων οξυγόνου.

Η μετάγγιση ΣΕ προτιμάται του ολικού αίματος για τους εξής λόγους:

1. Ο λήπτης δέχεται μικρότερη ποσότητα όγκου και έτσι δεν επιβαρύνεται η καρδιακή του λειτουργία.
2. Μειώνεται η συχνότητα αντιδραστικών φαινομένων εξαιτίας της μετάγγισης. Κυρίως, πρωτεΐνες του δότη ικανές να προκαλέσουν πυρετικές ή άλλες αντιδράσεις στον μεταγγιζόμενο, δεν λαμβάνονται σε δραστικές ποσότητες.
3. Το πλάσμα φυλάσσεται για να δοθεί εκεί που είναι αναγκαίο.

Εικόνα 1. Ασκός διπλός με ολικό αίμα.

4. Η ποσότητα των συντηρητικών και αντιπηκτικών διαλυμάτων του ασκού δε λαμβάνεται όλη από τον ασθενή.

Τα ΣΕ μπορούν να χορηγηθούν αμέσως προς μετάγγιση (έχοντας πρωτίστως ολοκληρωθεί ο απαραίτητος έλεγχος), η δε συντήρησή τους γίνεται στους 4° C (θερμοκρασία ψυγείου) όπως και το ολικό αίμα, ή καταψύχονται μέσα σε 6 ημέρες από την συλλογή τους, στους -65° C έως -80° C, με όριο συντήρησης 3 χρόνια και την προσθήκη κρυοπροστατευτικού παράγοντα (γλυκερίνης), ο οποίος αφαιρείται με πλύσιμο πριν τη μετάγγιση.

Τα συμπυκνωμένα ερυθρά (ΣΕ) χρησιμοποιούνται στην πλειοψηφία των μεταγγίσεων αίματος. Για την παρασκευή τους είναι αναγκαίο η αιμοληψία να έχει γίνει τουλάχιστον σε διπλό ασκό. Γίνεται φυγοκέντρηση σε ψυκτική φυγόκεντρο, σε θερμοκρασία 5° C, στις 5.000 στροφές για 5 λεπτά ή 3.000 στροφές για 20 λεπτά. Η φυγοκέντρηση παίζει πρωταρχικό ρόλο στην επιβίωση και τη λειτουργικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ο αρχικός ασκός που περιέχει τα φυγοκεντρηθέντα ερυθρά τοποθετείται σε συμπιεστή και λαμβάνεται το υπερκείμενο πλάσμα στο συνοδό ασκό (Εικόνα 2). Τα ΣΕ πρέπει να έχουν όγκο 280 ± 60 ml και αιματοκρίτη 65-75% ανά μονάδα.

Τα ΣΕ (Εικόνα 3) διατηρούνται στο ψυγείο για χρονικό διάστημα όσο και ο αρχικός ασκός του ολικού αίματος (35 έως 42 ημέρες σε θερμοκρασία 4° +/- 2° C).

Εικόνα 2. Ολικό αίμα που έχει φυγοκεντρηθεί, συμπιέζεται για να αποχωριστεί.

Εικόνα 3. Ασκός με συμπυκνωμένα ερυθρά (ΣΕ).

Τα χορηγούμενα ΣΕ πρέπει να είναι της ίδιας ή συμβατής ομάδας με τον ασθενή και πριν τη χορήγησή τους προηγείται πάντοτε δοκιμασία συμβατότητας (διασταύρωση).

Δύνανται όμως να δοθούν, έχοντας προηγουμένως υποστεί κάποια επεξεργασία:

1. Ως λευκαφαιρεμένα ερυθρά (κατόπιν λευκαφαίρεσης) για να αποφευχθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις.
2. Ως πλυμένα ερυθρά (κατόπιν πλύσεως) για να απομακρυνθούν πρωτεΐνες και άλλες ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν πυρετικές ή άλλες αντιδράσεις.
3. Τέλος, ως ακτινοβολημένα ερυθρά (μετά από ακτινοβόληση) για να χορηγηθούν σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Από τις παραπάνω κατηγορίες των ΣΕ, τα λευκαφαιρεμένα έχουν χρόνο διάρκειας όσο και τα απλά ΣΕ, αντίθετα τα πλυμένα ερυθρά πρέπει να διατεθούν εντός 24 ωρών και τα ακτινοβολημένα συντομότερα.

Ερυθρά πτωχά σε λευκά και αιμοπετάλια

Τα πτωχά σε λευκά και αιμοπετάλια ερυθρά (ΕΠΛΑ) χρησιμοποιούνται σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, που έχουν αναπτύξει αντιλευκοκυτταρικά ή αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα και παρουσιάζουν πυρετικές αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση. Στα ΕΠΛΑ απομακρύνεται τουλάχιστον το 70% των αρχικών λευκών και αιμοπεταλίων.

Η παρασκευή των ΕΠΛΑ γίνεται είτε με πλύσιμο των ερυθρών με φυσιολογικό ορό, είτε με διπλή φυγοκέντρηση, είτε με ειδικά φίλτρα συγκράτησης των λευκών και αιμοπεταλίων.

Πλάσμα

Πλάσμα μπορούμε να αποκομίσουμε με δυο κυρίως τρόπους.

Ο πρώτος τρόπος είναι από το διαχωρισμό του ολικού αίματος. Όταν από το ολικό αίμα απομακρυνθούν τα ΣΕ, θα απομείνει το πλάσμα (Εικόνα 4). Αυτό πρέπει ή να χορηγηθεί εντός 6 ωρών ή να καταψυχθεί στους -25° έως -30° C όπου πλέον θα αποκαλείται πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma) και θα μπορεί να χορηγηθεί μέσα σε 12 μήνες ως FFP. Το περιεχόμενο κάθε ασκού πρέπει να είναι 200-250 ml.

Εικόνα 4. Πλάσμα.

Ο δεύτερος τρόπος γίνεται με πλασμαφαίρεση.

Πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (FFP)

Είναι το πλάσμα, το οποίο αποχωρίζεται από μια μονάδα ολικού αίματος και μετά καταψύχεται.

Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) χορηγείται σε καταστάσεις έλλειψης πολλαπλών παραγόντων πήξης (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, βαριά ηπατική ανεπάρκεια και μαζικές μεταγγίσεις) σε σπάνιες μεμονωμένες ελλείψεις παραγόντων V, VII, X, XI κ.λπ.

Οι αιμοληψίες που θα χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή πλάσματος, πρέπει να έχουν γίνει σε τουλάχιστον διπλό ασκό, να μπουν αμέσως στο ψυγείο (4° C) και να φυγοκεντρηθούν μέσα σε 6 ώρες το αργότερο. Η φυγοκέντρηση γίνεται σε ψυκτική φυγόκεντρο 5° C, σε στροφές και χρόνο ανάλογα με τη φυγόκεντρο. Μετά τη φυγοκέντρηση το πλάσμα μεταφέρεται στο συνοδό ασκό του κλειστού συστήματος και καταψύχεται αμέσως στους -25° έως -30° C.

Για να χρησιμοποιηθεί, το κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να αποψυχθεί σε υδατόλουτρο με ανακίνηση στους 37° C. Πρέπει να χορηγηθεί εντός μιας ώρας από την απόψυξη. Μετά την 1η ώρα, οι παράγοντες πήξης καταστρέφονται και το πλάσμα μπορεί να διατηρηθεί στο ψυγείο και να χορηγηθεί σαν κοινό (FP) εντός 24 ωρών.

Το χορηγούμενο πλάσμα πρέπει να προέρχεται από αιμοδότη, που ανήκει στην ίδια ομάδα ΑΒΟ και Rhesus με τον ασθενή ή συμβατή.

Στην κατάψυξη (-35° C) διατηρούνται οι παράγοντες πήξης για 12 μήνες. Εάν το FFP δεν χρησιμοποιηθεί εντός των 12 μηνών, τότε μπορεί να χορηγηθεί σαν κοινό πλάσμα μέχρι 5 χρόνια. Το κοινό πλάσμα δεν διαθέτει τους παράγοντες πήξης.

Πλάσμα από πλασμαφαίρεση

Ο έτερος τρόπος συλλογής πλάσματος, γίνεται με τη μέθοδο της πλασμαφαίρεσης. Ο δότης υπό την επίβλεψη γιατρού τοποθετείται σε συσκευή πλασμαφαίρεσης. Η συσκευή λειτουργεί με τον ακόλουθο τρόπο. Απορροφά μια ποσότητα αίματος (περίπου 200 ml). Φυγοκεντρώντας, διαχωρίζει το πλάσμα από τα ερυθρά. Αποθηκεύει το πλάσμα σε ειδικό ασκό και επιστρέφει τα υπόλοιπα στοιχεία στον δότη. Αυτό επα-

ναλαμβάνεται αρκετές φορές μέχρι να συμπληρωθεί αρκετός όγκος φρέσκου πλάσματος. Ταυτόχρονα στο δότη χορηγούνται κολλοειδή υγρά με κρυσταλλικές ενώσεις, ενδοφλεβίως, σαν υποκατάστατα του πλάσματος για να διατηρήσουν σταθερό το συνολικό όγκο αίματος.

Με τη μέθοδο της πλασμαφαίρεσης μπορούμε να συλλέξουμε μεγάλες ποσότητες πλάσματος. Επίσης την εφαρμόζουμε και σε περιπτώσεις ασθενών, που χρειάζεται να αντικαταστήσουμε το πλάσμα τους (επειδή πάσχει) με άλλο φυσιολογικό από δότες.

Αιμοπετάλια

Για να αποκομίσουμε αιμοπετάλια πρέπει να συλλέξουμε ολικό αίμα σε τριπλούς ασκούς. Αφού διαχωρίσουμε τα ερυθρά αιμοσφαίρια με φυγοκέντρηση στον πρώτο ασκό και τα απομακρύνουμε, στον δεύτερο βρίσκεται πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια.

Ενεργώντας μια ακόμα φυγοκέντρηση αυτού του ασκού, μπορούμε να ξεχωρίσουμε τα αιμοπετάλια από το καθαρό πλάσμα.

Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια

Είναι εναιώρημα αιμοπεταλίων σε πλάσμα το οποίο παρασκευάζεται με φυγοκέντρηση ολικού αίματος.

Η χορήγηση αιμοπεταλίων ενδείκνυται για θεραπεία ασθενών με αιμορραγία λόγω θρομβοπενίας ή θρομβοπάθειας.

Για την παρασκευή αιμοπεταλίων, όπως αναφέρθηκε η αιμοληψία γίνεται σε τριπλούς ασκούς. Ο αιμοδότης δεν πρέπει να έχει πάρει ασπιρίνη τις προηγούμενες ημέρες. Οι αιμοληψίες παραμένουν σε θερμοκρασία δωματίου (20^{o}-24^{o} C) για χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 6 ωρών.

Η φυγοκέντρηση γίνεται σε φυγόκεντρο ρυθμισμένη στους 20^{o} C και σε στροφές και χρόνο ανάλογα με τη φυγόκεντρο. Είναι σημαντικό να μη ψυχθεί το αίμα σε οποιοδήποτε χρόνο προ ή κατά το διαχωρισμό των αιμοπεταλίων γιατί καταστρέφονται τα αιμοπετάλια.

Μετά την πρώτη φυγοκέντρηση μεταφέρεται το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα στο συνοδό ασκό, και τα ΣΕ του αρχικού ασκού τοποθετούνται στους 4^{o} C. Ο συνοδός ασκός φυγοκεντρείται για δεύτερη φορά στους 20^{o} C, σε στροφές και χρόνο ανάλογα με τη φυγόκεντρο. Μετά τη φυγοκέντρηση, μεταφέρεται το υπερκείμενο πτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα στο δεύτερο συνοδό ασκό και καταψύχεται σαν FFP. Ο συνοδός ασκός που φέρει τα αιμοπετάλια (PLT) πρέπει να περιέχει περίπου 50 ml πλάσματος.

Τα συμπυκνωμένα αιμοπετάλια παραμένουν στο περιβάλλον για 1 ώρα ακίνητα για να αποσυσσωρευθούν μόνα τους. Ακολουθεί αποθήκευση σε ανακινητήρα βραδείας ανακίνησης σε θερμοκρασία δωματίου (20^{o} C - 24^{o} C). Εκεί διατηρούνται για 3 έως 7 ημέρες (ανάλογα με τις προδιαγραφές του ασκού) από την ημερομηνία και ώρα παρασκευής που αναγράφεται στην ετικέτα τους.

Τα χορηγούμενα αιμοπετάλια πρέπει να προέρχονται από αιμοδότη της ίδιας ή συμβατής με τον ασθενή ομάδας. Σε επείγουσες περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθούν αιμοπετάλια ασχέτως ομάδας. Τα αιμοπετάλια χορηγούνται χωρίς να προηγηθεί συμβατότητα.

Αιμοπεταλιοαφαίρεση

Άλλος τρόπος συλλογής αιμοπεταλίων είναι εκείνος της αιμοπεταλιαφαίρεσης, που μοιάζει με αυτόν της πλασμαφαίρεσης με τη διαφορά ότι στον ειδικό ασκό αποθηκεύονται αιμοπετάλια και όχι πλάσμα. Κατά τη διάρκεια της αιμοπεταλιαφαίρεσης δεν χορηγούμε υγρά ή κολλοειδείς ουσίες στο δότη (ίσως μόνο Ca).

Ο ασκός ο πλούσιος σε αιμοπετάλια διατηρείται σε ειδικές συσκευές διαρκούς ανακίνησης, σε θερμοκρασία 20^{o}-22^{o} C μέχρι 5 ημέρες.

Η χορήγηση του προϊόντος πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό συντομότερα από τη χρονική στιγμή που έγινε η λήψη του.

Λευκά αιμοσφαίρια

Τα τελευταία χρόνια, εκτός από ειδικές περιπτώσεις (π.χ. μετάγγιση λεμφοκυττάρων για πρόκληση GVL), οι μεταγγίσεις λευκών αιμοσφαιρίων τείνουν να καταργηθούν.

Το γεγονός αυτό συμβαίνει, επειδή δημιουργούνται πολλά προβλήματα από μια μετάγγιση τέτοιου είδους, χωρίς όμως να αντισταθμίζεται το ανάλογο όφελος.

Χρησιμοποιώντας τον όρο λευκά αιμοσφαίρια, ουσιαστικά δηλώνουμε, πως έχουμε τη δυνατότητα να συλλέξουμε όποια κατηγορία λευκοκυττάρων χρειαζόμαστε (π.χ. ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα κ.λπ.).

Ο τρόπος συλλογής είναι παρόμοιος με αυτόν της αιμοπεταλιαφαίρεσης, με τη διαφορά ότι, αντί αιμοπεταλίων, κατακρατούνται λευκά αιμοσφαίρια συγκεκριμένης κατηγορίας.

Τα λευκά αιμοσφαίρια, από τη στιγμή της συλλογής τους, πρέπει να χορηγηθούν εντός 24 ωρών ειδάλλως να συντηρηθούν με τον τρόπο της βαθιάς κατάψυξης (κρυοκατάψυξης) στους -180^{o} C.

Με τη μέθοδο της επιλεκτικής αιμαφαίρεσης δυ-

νάμεθα επίσης να αποκομίσουμε νεοκύτταρα (νεαρά ερυθρά) και προγονικά κύτταρα περιφερικού αίματος (Stem cells).

Παράγωγα του πλάσματος[10,11]

Λευκωματίνη ή αλβουμίνη

Η λευκωματίνη (albumin) παράγεται από το κοινό πλάσμα με κλασματοποίηση και υπάρχει ως πρωτεϊνικό κλάσμα του πλάσματος ή ως διάλυμα λευκωματίνης 5% και 25% (Εικόνα 5).

Για να είναι το προϊόν απαλλαγμένο, από ιούς που μεταδίδονται με τη μετάγγιση, υποβάλλεται σε παστερίωση δηλαδή θερμαίνεται σε θερμοκρασία 60° C επί 10 ώρες περίπου.

Ανοσοσφαιρίνες

Παρασκευάζονται και αυτές με κλασματοποίηση του πλάσματος και υπόκεινται σε παστερίωση για καθαρμό από ιούς.

Διαχωρίζονται σε κοινές πολυδύναμες ανοσοσφαιρίνες και σε ειδικές ή υπεράνοσες ανοσοσφαιρίνες[12].

Ινωδογόνο

Για την παρασκευή ινωδογόνου ακολουθείται η ίδια διαδικασία με αυτή που τηρείται στις παραπάνω ουσίες.

Εικόνα 5. Λευκωματίνη (Human Albumin).

Παράγοντες πήξεως

Από το ολικό πλάσμα είναι δυνατό να διαχωριστούν κάποιοι από τους παράγοντες της πήξεως.

Αρχικά χρησιμότατοι κρίθηκαν οι παράγοντες VIII και IX, όπου είναι απαραίτητοι στους αιμορροφιλικούς ασθενείς.

Ο διαχωρισμός και η απόκτησή τους σε ικανοποιητικές ποσότητες απαιτεί ένα πολύ μεγάλο αριθμό μονάδων πλάσματος. Επίσης η επεξεργασία στην οποία υποβάλλονται για κάθαρση από τους διάφορους ιούς και κυρίως του HIV, αδρανοποιεί το 45-55% του λαμβανόμενου παράγοντα.

Το πρόβλημα τελικά επιλύθηκε με τη χρησιμοποίηση ανασυνδυασμένων παραγόντων πήξεως που παρασκευάζονται στο εργαστήριο[13].

Σήμερα εκτός από τα σκευάσματα των παραγόντων VIII, von Willebrant και IX, διατίθενται επίσης των VII, XIII, αντιθρομβίνης III (AT III) ενώ τελευταίως κυκλοφόρησαν ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (FVIIa)[14] και η ανασυνδυασμένη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC).

Συλλογή και Συντήρηση αίματος[6-9,15]

Η σωστή συλλογή, επεξεργασία και συντήρηση του αίματος εξασφαλίζει, την *επιβίωση*, τη *λειτουργικότητα* όλων των επιμέρους παραγώγων του, και διαφυλάσσει την *ασηψία*, προλαμβάνει δηλαδή την ανάπτυξη μικροοργανισμών[16,17].

Όπως προαναφέρθηκε η πρώτη προσπάθεια, για τη συντήρηση αίματος με χρήση αντιπηκτικών ουσιών (κιτρικών αλάτων), έγινε στη διάρκεια του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου, όταν οι ανάγκες για αίμα ήταν αυξημένες. Από τότε έγιναν σημαντικά βήματα στη συλλογή και συντήρηση του αίματος.

Το 1952 χρησιμοποιήθηκε από τον C. Walter για τη συλλογή αίματος πλαστικός ασκός ο οποίος περιείχε CPD.

Η λήψη του αίματος από το δότη γίνεται, υπό άσηπτες συνθήκες σε πλαστικούς ασκούς μιας χρήσης με μία μόνο φλεβοκέντηση και υπό συνεχή ανακίνηση του ασκού. Εάν χρειαστεί δεύτερη φλεβοκέντηση, χρησιμοποιείται νέος ασκός. Οι ασκοί που χρησιμοποιούνται περιέχουν αντιπηκτικό διάλυμα στις προκαθορισμένες αναλογίες σε σχέση με τον όγκο του συλλεγόμενου αίματος. Είναι σύμφωνοι με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και των προτύπων ποιότητας (ISO 9001, 9002, 3826/93 GMP, CE mark, FDA, SMP/OQW) ως προς την αιμοσυμβατότητα, βιοσυμβατότητα και άλλες παραμέτρους.

Η ανακίνηση γίνεται, είτε από ειδικούς αυτόματους

ανακινητήρες, είτε χειρωνακτικά από το εξειδικευμένο προσωπικό της Αιμοδοσίας που τελεί τη λήψη.

Εάν πρόκειται εκτός από ΣΕ, να παραχθούν πλάσμα ή αιμοπετάλια, ο ασκός πρέπει να είναι διπλός, τριπλός ή τετραπλός (Εικόνα 6), δηλαδή ένας ασκός με αντιπηκτικό στον οποίο γίνεται η αιμοληψία και ένας, δύο ή τρεις ασκοί που ενώνονται με τον κυρίως ασκό με κλειστό κύκλωμα.

Βασικά στοιχεία της καλής συντήρησης του αίματος είναι:

Το αντιπηκτικό-συντηρητικό διάλυμα

Εμποδίζει την πήξη του αίματος και τη δημιουργία θρόμβων, ενώ εφοδιάζει τα συντηρημένα κύτταρα του αίματος με τις απαραίτητες ουσίες για το μεταβολισμό τους.

Το πρώτο αντιπηκτικό διάλυμα που χρησιμοποιήθηκε ευρέως για περισσότερα από 20 χρόνια, ήταν το ACD (acid citrate dextrose solution), με δυνατότητα συντήρησης του αίματος 21 ημέρες. Με την προσθήκη αδενίνης, το αρχικό διάλυμα φέρεται με την ονομασία ACD-A και συντηρεί το αίμα για διάστημα 28 ημερών.

Το αντιπηκτικό διάλυμα που χρησιμοποιείται σήμερα αρκετά είναι το CPD-A (Citrate Phosphate Dextrose – Adenine solution). Τα κιτρικά συνδέουν το ασβέστιο και δρουν ως αντιπηκτικό, ενώ η γλυκόζη και η αδενίνη βοηθούν το μεταβολισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της αποθήκευσής τους. Με αυτό το διάλυμα, το αίμα συντηρείται άριστα μέχρι 35 ημέρες. Όπως επίσης και το SAG-M (Sodium chloride – Adenine – Glucose – Mannitol) όπου τα ερυθρά συντηρούνται μέχρι και 42 ημέρες. Ύστερα από 35 - 42 ημέρες συντήρησης, η επιβίωση των ερυθροκυττάρων στο ολικό αίμα είναι 78,7% και στα συμπυκνωμένα ερυθρά 76,5%

Εικόνα 6. Τριπλός ασκός συλλογής αίματος.

Η θερμοκρασία συντήρησης

Το ολικό αίμα και τα συμπυκνωμένα ερυθρά συντηρούνται στους 4^{o} +/- 2^{o} C. Η γλυκόλυση στη θερμοκρασία αυτή είναι 40 φορές βραδύτερη απ' ότι θα ήταν στους 37^{o} C. Παρ' όλα αυτά, το γαλακτικό οξύ που παράγεται προοδευτικά, έχει συνέπεια την πτώση του pH στο συντηρημένο αίμα. Η πτώση του pH επηρεάζει τα ερυθροκυτταρικά ένζυμα, τα οποία στη συνέχεια επιδρούν επί της βιωσιμότητας των ερυθροκυττάρων, τόσο στο συντηρημένο αίμα, όσο και στη μετά μετάγγιση επιβίωσή τους στον ασθενή.

Κάτω από ορισμένες συνθήκες, τα ερυθρά μπορούν να καταψύχονται και να συντηρούνται στους -80^{o} C ή και σε χαμηλότερη θερμοκρασία με τη χρήση διαλυμάτων γλυκερίνης. Η συντήρηση του αίματος σε βαθιά ψύξη γίνεται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις λόγω του υψηλού κόστους και του μεγάλου χρόνου προετοιμασίας του αίματος.

Συντήρηση αίματος σε βαθιά κατάψυξη (Κρυοκατάψυξη)

Η αναγκαιότητα της μακρόχρονης συντήρησης του αίματος αλλά και άλλων ιστών, οδήγησε τις ιατρικές υπηρεσίες να δανειστούν και να χρησιμοποιήσουν πολλά στοιχεία και εφαρμογές από την κρυοβιολογία.

Ευτυχώς, η κρυοβιολογία έχει επιτύχει προόδους και βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα. Έτσι στα πλαίσια της μακράς συντήρησης του αίματος, η μέθοδος της κρυοκατάψυξης προσφέρει ουσιαστική βοήθεια στην αιμοδοσία.

Οι ανάγκες που αφορούν τη μακρά συντήρηση του αίματος είναι κυρίως:

1. η δυνατότητα εξασφάλισης σπάνιων ομάδων αίματος και η διάθεσή τους όταν αυτό απαιτηθεί και
2. η συντήρηση αίματος για αυτόλογη μετάγγιση ή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Όταν το αίμα τοποθετείται σε απλή ψύξη (4^{o} C), τα κύτταρά του δεν παρουσιάζουν προβλήματα. Αντίθετα, η βαθιά κατάψυξη προκαλεί κυτταρικές βλάβες. Το γεγονός αυτό συμβαίνει, γιατί το κύτταρο δεν αποτελεί μια ομοιογενή μάζα αλλά στο εσωτερικό του περιέχει διάφορα οργανύλια με ξεχωριστή πυκνότητα και υφή.

Οι κυτταρικές βλάβες που δύνανται να προκύψουν

εξαρτώνται από το ρυθμό κατάψυξης, δηλαδή:

1. Όταν η κατάψυξη γίνεται αργά (<10° C ανά λεπτό), τότε παγώνει πρώτα το εξωκυττάριο υγρό σε σχέση με το ενδοκυττάριο. Η εξωκυττάρια οσμωτική πίεση είναι μεγαλύτερη της ενδοκυττάριας, με αποτέλεσμα υγρά του κυττάρου να εξέρχονται της κυτταρικής μεμβράνης, το κύτταρο να αφυδατώνεται και να καταστρέφεται.
2. Όταν η κατάψυξη γίνεται γρήγορα (>10° C ανά λεπτό), τα εξωκυττάρια και τα ενδοκυττάρια υγρά παγώνουν χωρίς να αφυδατώνεται το κύτταρο. Τα κυτταρικά οργανύλια όμως που κρυσταλλοποιούνται ταχέως μπορεί να προκαλέσουν ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και να καταστρέψουν το κύτταρο.

Η χρυσή τομή βρίσκεται, όταν ο ρυθμός κατάψυξης είναι λίγο μικρότερος από εκείνον που προκαλεί την ενδοκυττάρια ψύξη.

Για την επίτευξή του χρησιμοποιούνται κρυοπροστατευτικοί παράγοντες. Σήμερα ως τέτοιους παράγοντες διαθέτουμε, τη γλυκερίνη και το DMSO (Dimethyl Sulfoxide), που είναι αδρανείς ουσίες για τον οργανισμό και η ενδοφλέβια έγχυσή τους δεν επιφέρει ιδιαίτερα προβλήματα.

Συνήθως, όταν πρόκειται για κατάψυξη ερυθρών αιμοσφαιρίων προτιμάται η χρήση γλυκερίνης και όταν πρόκειται για κατάψυξη λευκοκυττάρων ή κυττάρων μυελού των οστών γίνεται χρήση DMSO χωρίς όμως αυτό να αποτελεί και θέσφατο.

Οι μέθοδοι κατάψυξης ερυθρών αιμοσφαιρίων με γλυκερίνη είναι δυο:

1. Κατάψυξη ερυθρών με διαλύματα γλυκερίνης υψηλής συγκέντρωσης (40% w/v). Αρχικώς τοποθετούνται τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ειδικούς ασκούς που αντέχουν σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες. Στη συνέχεια προστίθεται το διάλυμα της γλυκερίνης έτσι που το τελικό προϊόν να έχει συγκέντρωση γλυκερίνης 40% w/v. Επειδή η προσθήκη της γλυκερίνης μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση των ερυθρών, η πρόσμιξη γίνεται με ήπια ανάδευση. Ακολουθεί κατάψυξη η οποία διαρκεί 7-8 ώρες. Τα ερυθρά φυλάσσονται σε ειδικό καταψύκτη που διατηρεί θερμοκρασία -80° C. Ο μέγιστος χρόνος συντήρησης είναι περίπου 3 έτη, με δυνατότητα παράτασης σε ειδικές καταστάσεις έως και 10 έτη.
2. Κατάψυξη ερυθρών με διαλύματα γλυκερίνης χαμηλής συγκέντρωσης (14-20% w/v). Η ανάμιξη των ερυθρών με τη γλυκερίνη γίνεται όπως περιγράφηκε και προηγουμένως με τη διαφορά ότι η τελική συγκέντρωση της γλυκερίνης είναι 14-20% w/v. Η κατάψυξη συμβαίνει εντός 2-3 λεπτών σε υγρό άζωτο (-195° C). Το προϊόν φυλάσσεται σε ψυγείο υγρού αζώτου με θερμοκρασία -120° C ή -130° C και μπορεί να διατηρηθεί επί 6 χρόνια τουλάχιστον.

Στην περίπτωση που χρειαστεί να χρησιμοποιηθούν τα κατεψυγμένα ερυθρά, αυτά εμβαπτίζονται σε υδατόλουτρο 37° C επί 3-10 λεπτά για να αποψυχθούν. Ακολουθεί πλύση των ερυθρών και φυγοκέντρηση, ώστε να επιτευχθεί η όσο το δυνατόν καλύτερη απογλυκερινοποίησή τους.

Το αποψυχθέν αίμα πρέπει να χορηγηθεί εντός 24 ωρών. Αν δεν χρησιμοποιηθεί, η επανακατάψυξή του δεν συνίσταται.

Παρόμοια πορεία ακολουθείται και με διαλύματα DMSO.

Για να είναι μια μέθοδος κατάψυξης αποδεκτή, πρέπει να εξασφαλίζει βιωσιμότητα τουλάχιστον στο 80% των ερυθρών μετά την απόψυξή τους και στο 70% των ερυθρών 24 ώρες μετά τη μετάγγισή τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τζιμογιάννη–Ιωαννίδου Α, Μπόλλας Γ. Αιμοδοσία. 1η Έκδοση 2005. Εκδόσεις Νέων Τεχνολογιών.
2. Ελληνική Μυθολογία. Εκδοτική Αθηνών.
3. Κοντοπούλου Ε, Λουίζου Κ, Μανδαλάκη Τ, και συν. Πρακτικό βοήθημα αιμοδοσίας, τεύχη Α, Β, Γ και Δ, 1989-1995.
4. Κοντοπούλου Ε, Λουίζου Κ, Μανδαλάκη Τ, και συν. Βασικοί κανόνες λειτουργίας της αιμοδοσίας, 1989.
5. Γρουζή Ε. Μοριακή δομή των ΑΒΗ αντιγόνων και παραλλαγές αυτών. Μοριακή Βιολογία στην Αιμοδοσία. Αθήνα, 14 Δεκεμβρίου 2001.
6. Council of Europe. Guide of the preparation, use and quality assurance of blood components; Recommendation No R(95)15, 9th edition, January 2003.
7. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components. Offic J Eur Union 2004, L91/25-39.
8. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. Offic J Eur Union 2003, L33/30-40.
9. Guide (to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, Recommendation No. R(95)15, 10th edn, 260 pgs. Council of Europe Publishing: Strasbourg, 2004.
10. Over J. Plasma Products: What are the Perspectives? European Congress of ISBT, Istanbul, Turkey 2003; pp. 261-5.
11. Γαβαλάκη Μ. Πλάσμα, παράγωγα πλάσματος και προϊόντα κλασματοποίησης. Πλάσμα: Διασφάλιση Ποιότητας

στη Συλλογή, Παραγωγή και Κλασματοποίηση. Αθήνα, 12 Δεκεμβρίου 2003.
12. Nydegger UE, Mohacsi PI, Escher R, Morell A. Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins. Vox Sang 2000; 78(suppl 2):191-5.
13. Kenet G, Walden R, Eldad A, Matrtinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VII (letter). Lancet 1999; 354:1879.
14. Hedner U, Schulman S, Alberts KA, et al. Successful use of rFVIIa in a patient with severe haemophilia. A subjected to synovectomy. Lancet 1988; 2:1193.
15. Menitove JE, ed. Standards for blood banks and transfusion services, 19th ed. Bethesda, MO: American Association of Blood Banks, 1999:59.
16. Operskalski EA, Busch MP, Mosley JW, Kedes DH. Blood donations and viruses. Lancet. 1997; 349:1327.
17. Technical Manual. 13th Edition. American Association of Blood Banks.

Επεξεργασία παραγώγων αίματος (Λευκαφαίρεση, Πλύσιμο, Ακτινοβόληση, Αδρανοποίηση, Κλασματοποίηση)

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΛΕΙΒΑΔΑ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΠΗΛΙΩΠΟΥΛΟΣ, ΚΥΡΙΑΚΗ ΣΚΟΤΑΔΗ
Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Παράγωγα του αίματος ονομάζονται τα συστατικά που παράγονται με φυγοκέντρηση και υπόκεινται σε διήθηση και κατάψυξη με τη χρήση συμβατικής μεθοδολογίας των υπηρεσιών Αιμοδοσίας. Καλύπτουν ειδικές ανάγκες των ασθενών σε ερυθρά, πλάσμα και αιμοπετάλια και έτσι οι ασθενείς δεν επιβαρύνονται από τη λήψη περιττού όγκου ή πλεοναζόντων συστατικών του αίματος.

Λευκαφαίρεση (Leukocyte depletion)

Είναι μια τεχνική που έχει σκοπό την αφαίρεση όσο το δυνατόν περισσοτέρων λευκών αιμοσφαιρίων από ένα παράγωγο αίματος, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα και την ασφάλειά του. Στόχος της λευκαφαίρεσης είναι να μειώσει τα λευκά $<5X10^6$/L, ενώ πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα απαιτούν ακόμη χαμηλότερα επίπεδα λευκών που φτάνουν $<1X10^6$/L.[1,2]

Είναι πολύ σημαντική τεχνική γιατί τα λευκά αιμοσφαίρια του δότη ενοχοποιούνται για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον δέκτη-ασθενή. Έτσι η λευκαφαίρεση αποσκοπεί στην απομάκρυνση των λευκών που είναι υπεύθυνα για πυρετικές αντιδράσεις μετά τη μετάγγιση (Febrile Non Haemolytic Transfusion Reaction, FNHTR), για ανθεκτικότητα στην μετάγγιση αιμοπεταλίων, για απόρριψη μοσχεύματος (οξεία η απώτερη), για μετάδοση λοιμώξεων όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) ή η νόσος Creutzfeld-Jacob. Ακόμη τα λευκά ενοχοποιούνται για TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury – Οξεία Πνευμονική Βλάβη συνδεόμενη με τη μετάγγιση), για νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (Ta-GvHD, Transfusion Associated Graft versus Host Disease) και για ανοσοτροποποίηση που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την πρόγνωση ασθενών με κακοήθειες ή ακόμη και την εύρεση συμβατού μοσχεύματος.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι σαφείς ενδείξεις χορήγησης λευκαφαιρεμένων παραγώγων είναι:[1,3,4]

- Ασθενείς που έχουν κάνει έστω ένα επεισόδιο FNHTR κατά τη μετάγγιση
- Πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς για να προφυλαχτούν τόσο από τις FNHTR, όσο και από την άλλο-ανοσοποίηση έναντι των HPA και HLA
- Ασθενείς με συγγενείς ή επίκτητες ανοσοανεπάρκειες, ασθενείς που υποβάλλονται ή θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κύτταρων (ΜΑΚ) ή συμπαγών οργάνων, και έγκυες γυναίκες για την αποφυγή μετάδοσης κυρίως CMV-λοίμωξης ή άλλων ενδοκυττάριων λοιμώξεων
- Ενδομήτριες μεταγγίσεις, μεταγγίσεις σε πρόωρα νεογνά και σε παιδιατρικούς ασθενείς έως ενός έτους
- Υποψήφιοι ασθενείς για ΜΑΚ και μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων για τη μείωση της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος.

Η λευκαφαίρεση απαγορεύεται κατά τη χορήγηση του μοσχεύματος στην ΜΑΚ, γεγονός που απαιτεί προσοχή από το νοσηλευτικό προσωπικό.

Για τη **λευκαφαίρεση των ερυθρών** έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι, όπως λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση του παράγωγου (pre-storage leukodepletion), λευκαφαίρεση πριν τη μετάγγιση με φίλτρο που γίνεται στο εργαστήριο της Αιμοδοσίας (εργαστηριακό φίλτρο) και με παρακλίνιο φίλτρο.

Από τις μεθόδους αυτές η λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση είναι η αποτελεσματικότερη και πλέον προτυποποιημένη, διότι έτσι αποφεύγεται κυρίως η παραγωγή κυτοκινών που παράγονται από τα λευκά αιμοσφαίρια κατά τη συντήρηση του αίματος και προκαλούν αντιδράσεις. Έτσι τα λευκαφαιρεμένα ερυθρά πριν την αποθήκευση μπορούν να χορηγηθούν οποιαδήποτε στιγμή άμεσα, με απλή συσκευή μετάγγισης ως την ημερομηνία λήξης τους. Από τις άλλες δύο μεθόδους λευκαφαίρεσης προτιμότερη είναι η λευκαφαίρεση με εργαστηριακό φίλτρο στο τμήμα αιμοδοσίας με άσηπτο τρόπο, λόγω των προτυποποιημένων συνθηκών που υπάρχουν στο εργαστήριο, καθώς και της δυνατότητας ελέγχου ποιότητας. Η μονάδα των συμπυκνωμένων ερυθρών (ΜΣΕ) που λευκαφαιρείται στο εργαστήριο πρέπει να χορηγηθεί χρονικά όσο πιο κοντά στη λευκαφαίρεση και οπωσδήποτε εντός 24ωρου. Η χρήση φίλτρου παρά την κλίνη δεν προτιμάται παρά μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη δυνατότητα.[1,2,5]

Η **λευκαφαίρεση αιμοπεταλίων (**PLT) γίνεται στα αιμοπετάλια αφαίρεσης στα πλαίσια της συλλογής. Στα αιμοπετάλια πολλαπλών δοτών η λευκαφαίρεση μπορεί να γίνει με ειδικό φίλτρο στον ασκό της συλλογής πριν την αποθήκευση, ή με φίλτρο στο εργαστήριο πριν τη χορήγηση το οποίο λευκαφαιρεί και δεξαμενοποιεί (pool) 4-6 ασκούς αιμοπεταλίων. Αν δεν υπάρχουν αυτές οι δυνατότητες τα κοινά αιμοπετάλια μπορούν να λευκαφαιρεθούν με ειδικό φίλτρο παρά την κλίνη του ασθενή (bed side).

Η λευκαφαίρεση των PLT εξασφαλίζει:[1,3,4]

- Τη μείωση του κινδύνου ευαισθητοποίησης έναντι λευκοκυτταρικών αντιγόνων
- Τη μείωση FNHTR
- Τη μείωση του κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος σε υποψήφιους ασθενείς για ΜΑΚ
- Τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης ιών που μεταδίδονται με τα λεύκα αιμοσφαίρια (όπως CMV).

Πλύσιμο

Το πλύσιμο είναι μια τεχνική που άφορα κυρίως τα ερυθρά αιμοσφαίρια και έχει σαν στόχο την απομάκρυνση του πλάσματος και των πρωτεϊνών του που έχουν απομείνει στη μονάδα των συμπυκνωμένων ερυθρών. Παλαιότερα στο ολικό αίμα μετά από φυγόκεντρη, απομάκρυνση του πλάσματος και των αιμοπεταλίων ακολουθούσε πλύσιμο συνήθως μια φορά με ίσο όγκο φυσιολογικού όρου. Είναι προτιμότερο τα συμπυκνωμένα ερυθρά να περνούν πρώτα από φίλτρο λευκαφαίρεσης πριν ή μετά την αποθήκευση και μετά να πλένονται με ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού. Μετά το πλύσιμο τα ερυθρά πρέπει να μεταγγιστούν το συντομότερο δυνατόν και οπωσδήποτε εντός 24ωρου, γιατί λόγω διάνοιξης του ασκού υπάρχει μεγάλος κίνδυνος επιμόλυνσης.

Η χορήγηση τους ενδείκνυται:[1,3,4]

- Σε ασθενείς με έλλειψη ανοσοσφαιρίνης Α (IgA) στους όποιους και ίχνη πλάσματος είναι δυνατόν να προκαλέσουν αναφυλακτική αντίδραση, ενίοτε θανατηφόρα
- Σε ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, όπως εκτεταμένο εξάνθημα, βρογχόσπασμο, καταπληξία, γιατί τέτοιες αντιδράσεις οφείλονται σε αντισώματα εναντίον πρωτεϊνών του πλάσματος και χρειάζεται να αφαιρεθεί κάθε ίχνος του
- Επίσης σε ασθενείς που εμφανίζουν FNHTR μετά από μετάγγιση λευκαφαιρεμένων ΣΕ, και
- Ορισμένες φορές (όχι πάντα) σε ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας λόγω του βασικού τους νοσήματος (όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νεογνά).

Ακτινοβόληση

Η ακτινοβόληση (έκθεση των παράγων αίματος σε ιονίζουσα ακτινοβολία 25-50 Gy) αποσκοπεί στην αδρανοποίηση και στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων του δότη, τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν αντίδραση μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή μετά τη μετάγγιση (Ta-GvHD).

Φυσιολογικά όταν βιώσιμα Τ-λεμφοκύτταρα του δότη εισέλθουν στην κυκλοφορία του δέκτη, καταστρέφονται γρήγορα από τα Τ-λεμφοκύτταρα του δέκτη. Εάν τα λεμφοκύτταρα του δέκτη είναι ανενεργά λόγω ανοσοκαταστολής, ή μοιάζουν πολύ (κοινά HLA) με αυτά του δότη, ή δεν υπάρχουν λόγω λεμφοπενίας του δέκτη τότε τα Τ-λεμφοκύτταρα του δότη εγκαθίστανται στον οργανισμό του δέκτη, πολλαπλασιάζονται και επιτίθενται στους ιστούς του. Με αυτόν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό δημιουργείται η Ta-GvHD. Ως εκ τούτου σε κίνδυνο για ανάπτυξη Ta-GvHD βρίσκονται ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, αλλά και ανοσοϊκανά άτομα που λαμβάνουν παράγωγα αίματος από HLA απλοταυτόσημους δότες ή ομόζυγους ως προς έναν HLA απλότυπο τους.[6-8]

Η Ta-GvHD είναι σπάνια. Συνήθως εμφανίζεται 7-10 μέρες μετά τη μετάγγιση (το νωρίτερο 3 και το αργότερο 30 μέρες), με συμπτώματα πυρετό, εξάνθημα, εντεροκολίτιδα βλεννογονίτιδα και εργαστηριακά ευρήματα ηπατικής δυσλειτουργίας. Προκαλεί βαθειά απλασία του μυελού των οστών και επειδή δεν υπάρχει εύκολη ανταπόκριση στη θεραπεία έχει

υψηλή θνητότητα που ξεπερνά το 90% εντός του πρώτου μήνα.

Η ακτινοβόληση άφορα τα ερυθρά, τα αιμοπετάλια και τα ουδετερόφιλα και όχι το πλάσμα, γιατί παράγωγα που έχουν καταψυχθεί είναι ανίκανα να πυροδοτήσουν Ta-GvHD λόγω αδρανοποίησης των Τ-λεμφοκύτταρων.

Τα ερυθρά τα ακτινοβολούμε έως 14 μέρες από την συλλογή και τα χορηγούμε έως την 28η μέρα από τη συλλογή τους, για να μην υπερφορτωθεί πολύ ο ασκός σε κάλιο λόγω της αύξησης της διαπερατότητας της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης μετά την ακτινοβόληση. Τα αιμοπετάλια μπορούν να ακτινοβοληθούν οποιαδήποτε στιγμή μέσα στο χρόνο των 5 ημερών από τη συλλογή τους, ενώ δόση ακτινοβολίας <50 Gy δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη λειτουργικότητα τους.[6-8]

Οι ακτινοβολητές είναι μηχανήματα με ραδιενεργό ισότοπο που εκπέμπει γ-ακτινοβολία (συνήθως Cobalt) ή μηχάνημα που εκπέμπει Χ-ακτινοβολία σε δόση 25Gy, και πάντα μικρότερη από <50 Gy.

Οι ενδείξεις μετάγγισης ακτινοβοληµένων παραγώγων αίματος είναι:[1,6,7]

- Οποιαδήποτε μετάγγιση από συγγενή 1ου ή 2ου βαθμού
- Οποιαδήποτε μετάγγιση μεταξύ ατόμων ομοιογενών γενετικά πληθυσμών
- Μετάγγιση HLA συμβατών αιμοπεταλίων
- Ενδομήτριες μεταγγίσεις και μεταγγίσεις σε νεογνά που έλαβαν ενδομήτριες μεταγγίσεις ή νεογνά με βάρος γέννησης <1500gr και ηλικία κύησης <30 εβδομάδες καθώς και αφαιμαξομεταγγίσεις νεογνών
- Μετάγγιση ουδετερόφιλων
- Συγγενή σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας
- Σε ασθενείς που θα υποβληθούν ή υποβάλλονται σε ΜΑΚ
- Αυτόλογη ΜΑΚ (7 ημέρες πριν τη συλλογή και για 3 μήνες μετά ή 6 μήνες μετά αν έχει γίνει ολοσωματική ακτινοβόληση)
- Αλλογενής ΜΑΚ από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας και για όσο λαμβάνουν προφύλαξη για GvHD ή έως ότου επιτευχθεί άνοδος των λεμφοκυττάρων >1X10 ^{9}/L (διάστημα που συνήθως αντιστοιχεί σε 6 μήνες). Ασθενείς με χρόνιο GvHD ή ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή ΜΑΚ λόγω συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας πρέπει να λάβουν ακτινοβολημένα παράγωγα για 2 χρόνια ή κατ' άλλους εφ' όρου ζωής
- Μετά τη θεραπεία με ανάλογα πουρινών (fludara, cladribine, deoxycoformycin)
- Σε ασθενείς με νόσο Hodgkin
- Σε ασθενείς με απλαστική αναιμία που έλαβαν αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη
- Η χορήγηση ακτινοβολημένων παραγώγων δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) ή μεταμόσχευση για συμπαγείς όγκους ή ΧΜΘ για non-Hodgkin λεμφώματα και οξεία λευχαιμία ή ασθενείς που πάσχουν από HIV.

Αδρανοποίηση

Ο όρος «αδρανοποίηση» περιλαμβάνει τις εργαστηριακές τεχνικές επεξεργασίας των παραγώγων αίματος, που αποσκοπούν στην εξάλειψη του κινδύνου μετάδοσης γνωστών και άγνωστων λοιμογόνων παραγόντων.[9] Οι βακτηριακές λοιμώξεις που μεταδίδονται κυρίως με την μετάγγιση αιμοπεταλίων, τα όποια αποθηκεύονται σε θερμοκρασία δωματίου, είναι η πιο συχνή λοιμώδης επιπλοκή της μετάγγισης και δυνητικά θανατηφόρος. Υπάρχουν ιοί μεταδιδόμενοι με την μετάγγιση αλλά δεν ελέγχονται ή ελέγχονται μόνο για ειδικές κατηγορίες ασθενών (CMV, ερπητοϊοί), ενώ για άλλους δεν υπάρχει μέθοδος ανίχνευσης τους. Επίσης στην πορεία του χρόνου νέα παθογόνα που μεταδίδονται με την μετάγγιση αναδεικνύονται (όπως ο ιός του Δυτικού Νείλου, WNV), ενώ οι μετακινήσεις πληθυσμών προσθέτουν επιπλέον κίνδυνο μετάδοσης παθογόνων που ενδημούν σε μάκρυνες περιοχές, όπως οι ιοί του Δαγγείου πυρετού, ο Chikungunya, ή τα παράσιτα babesia και trypanosoma cruzi. Τέλος όσον άφορα τα πρωτόζωα (όπως το Plasmodium της ελονοσίας), δεν ελέγχονται με εργαστηριακές εξετάσεις και ισχύει ο αποκλεισμός των αιμοδοτών που έχουν μείνει σε ενδημικές περιοχές.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω η αδρανοποίηση αυξάνει την ασφάλεια των μεταγγίσεων και ενδεχομένως αποτελεί εναλλακτική λύση αντί της συνεχούς προσθήκης νέων εργαστηριακών εξετάσεων. Οι υπάρχουσες τεχνικές αφορούν το πλάσμα και τα αιμοπετάλια ενώ για τα ερυθρά οι μέθοδοι είναι υπό ανάπτυξη. Κάποιες τεχνικές μπορεί να γίνουν στο χώρο της Αιμοδοσίας, και κάποιες άλλες σε ειδικούς χώρους.

Μέθοδος διαλύτη-απολυμαντικού (solvent/detergent) σε δεξαμενές πλάσματος

Είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιημένη μέθοδος αδρανοποίησης του πλάσματος.[9,10] Η τεχνική εφαρμόζεται σε δεξαμενές των 500-2500 μονάδων, όπου γίνεται επεξεργασία του πλάσματος με οργανικό διαλύτη (1% TNBP) και απολυμαντικό (Triton X-100)

στους 30°C για 4 ώρες. Με την επεξεργασία αυτή αφαιρούνται λιπίδια από την μεμβράνη, γεγονός που αλλοιώνει το λιπιδαιμικό περίβλημα των ιών, παρεμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό τους. Είναι δραστική τεχνική έναντι των ιών με περίβλημα, των πρωτοζώων και των prions. Αντίθετα δεν αδρανοποιούνται οι ιοί χωρίς περίβλημα (π.χ. ο παρβοϊός Β-19). Τα υπολείμματα του solvent/detergent πρέπει να απομακρυνθούν από τα παράγωγα πριν την χρήση τους. Πρόσφατα έχει αρχίσει εφαρμογή της τεχνικής solvent/detergent σε πλάσματα από μονήρης αιμοδοσίες με καλά αποτελέσματα.

Κυανούν του μεθυλενίου (ΜΒ) με ορατό φως

Γίνεται με τη με φωτοδραστική χρωστική φαινοθειαζίδης, θετικά φορτισμένη με υψηλή συγγένεια για αρνητικά φορτισμένα συστατικά, όπως η επιφάνεια των ιών. Αδρανοποιεί τους περισσότερους ιούς με περίβλημα και λίγους χωρίς περίβλημα.[9,11] Δεν είναι δραστικό για ενδοκυττάριους ιούς, βακτήρια, πρωτόζωα γιατί δεν μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη. Η περίσσεια του ΜΒ απομακρύνεται με διήθηση μέσω φίλτρου κατά το τελικό στάδιο της μεθόδου. Έχουν αναφερθεί κάποια περιστατικά σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης γι' αυτό χρειάζεται προσοχή σε περίπτωση ασθενούς με σοβαρή αλλεργία. Τα τελευταία 10 χρονιά χρησιμοποιείται ευρέως για παιδιατρικές μεταγγίσεις πλάσματος στην Αγγλία.

Ψωραλένια-Αμοτοσαλένιο

Είναι μικρά μόρια ενώσεις που έχουν απομονωθεί από τα φυτά και είναι γνωστά ως φωτοευαισθητοποιητές.[9,12] Το υδροχλωρικό αμοτοσαλένιο έχει την ικανότητα να διαπέρνα την κυτταρική μεμβράνη και το καψίδια των ιών και με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας (UVA) συνδέεται με το DNA και RNA των παθογόνων, εμποδίζοντας την αντιγραφή τους και προκαλώντας έτσι κυτταρικό θάνατο. Μετά την επεξεργασία το υπολειπόμενο (S-59+UVA) αφαιρείται με τεχνική προσρόφησης για να αποφευχθεί πιθανή τοξικότητα.

Η μέθοδος εφαρμόζεται για την αδρανοποίηση του φρέσκου πλάσματος και των αιμοπεταλίων και απενεργοποιεί ευρύ φάσμα παθογόνων, όπως ιούς με ή χωρίς λιπιδαιμικό περίβλημα, βακτήρια, πρωτόζωα και λευκά αιμοσφαίρια έτσι ώστε να προφυλάσσει και από Ta-GvHD. Χρησιμοποιείται ευρέως διεθνώς έκτος από τις περιπτώσεις νεογνών που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία.

Ριβοφλαβίνη

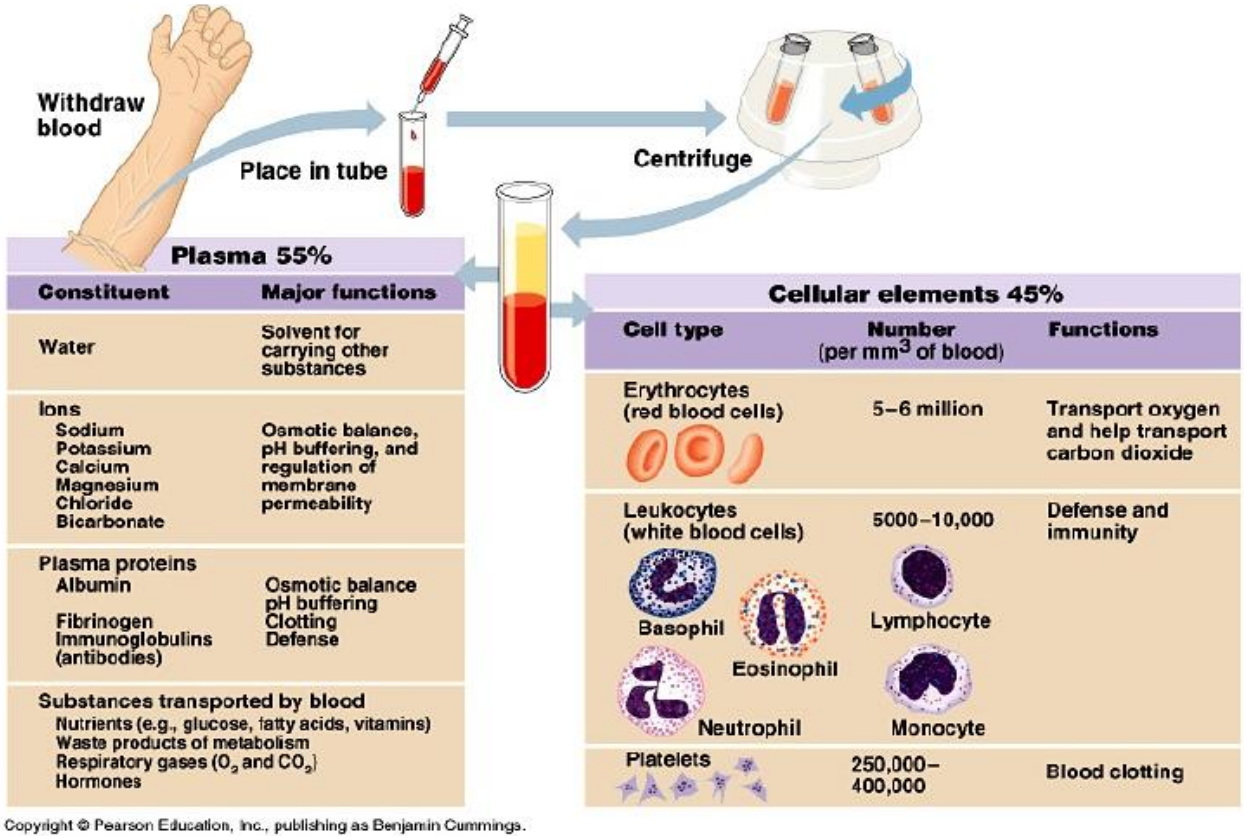
Η ριβοφλαβίνη είναι η βιταμίνη Β2 η οποία μετά από φωτοενεργοποίηση με UVA αποκτά αντιμικροβιακή δράση, προκαλώντας μη αναστρέψιμη βλάβη στα νουκλεϊνικά οξέα των μικροοργανισμών, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η απενεργοποίηση ιών (με ή χωρίς λιπιδικό περίβλημα), βακτηριδίων, πρωτοζώων και λευκών αιμοσφαιρίων.[9,13]

Η ριβοφλαβίνη θεωρείται ατοξική. Υπάρχει μακρά εμπειρία από τη χορήγησή της σε νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία για ίκτερο, και έτσι δεν χρειάζεται να αφαιρεθεί από το τελικό προϊόν. Υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και τα αιμοπετάλια αφαίρεσης, ενώ τρέχουν μελέτες για τη χρήση της σε ολικό αίμα.

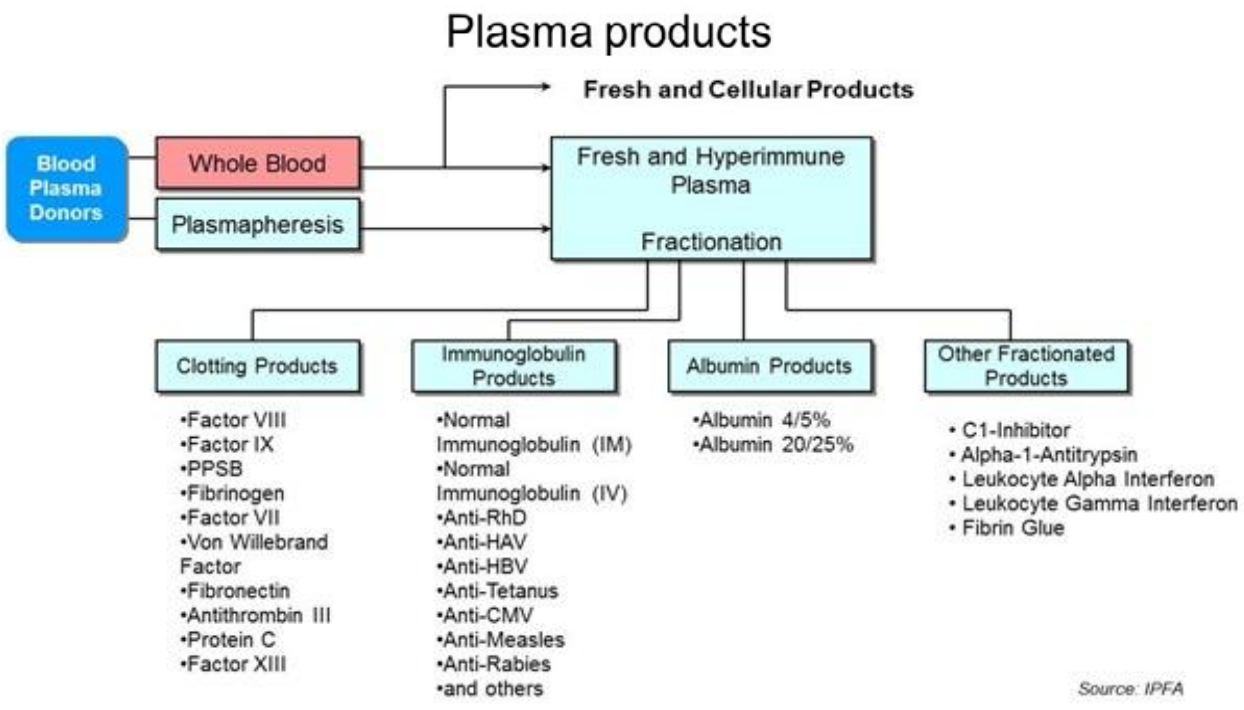
Κλασματοποίηση πλάσματος

Το πλάσμα είναι το παράγωγο του αίματος που προέρχεται από το ολικό αίμα με φυγοκέντρηση ή με τη διαδικασία της αφαίρεσης. Περιέχει 90% νερό, 7% πρωτεΐνες και 3% βιταμίνες, κρυστάλλους, άλατα NaCl και KCl κ.λπ. (Εικόνα 1). Από τα συστατικά αυτά ιδιαίτερη σημασία έχουν οι πρωτεΐνες που είναι η λευκωματίνη, οι σφαιρίνες, το ινωδογόνο και οι λοιποί παράγοντες πήξης. Η λευκωματίνη διατηρεί τον όγκο του αίματος μέσα στην κυκλοφορία. Οι σφαιρίνες χωρίζονται σε α1, α2, β1, β2 και γ σφαιρίνες, και είναι τα γνωστά αντισώματα που εξασφαλίζουν την ανοσία του οργανισμού. Τέλος οι παράγοντες πήξης και το ινωδογόνο ρυθμίζουν την πήξη του αίματος. Ειδικότερα για να διατηρηθούν επαρκώς οι ασταθείς παράγοντες της πήξης [παράγοντας V (FV), παράγοντας VIII (FVIII)] το πλάσμα πρέπει να καταψυχθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα, μέσα σε μια ώρα από την παρασκευή του σε θερμοκρασία κάτω των -30°C. Αυτό αποτελεί το φρέσκο κατεψυγμένο (Fresh Frosen Plasma, FFP), ενώ αν καταψυχθεί εντός 24 ωρών λέγεται κατεψυγμένο πλάσμα (FP) και περιέχει μικρή ποσότητα παραγόντων πήξης.[1,8,14]

Το κρυοΐζημα είναι το προϊόν που περιέχει κλάσμα πρωτεϊνών του πλάσματος και λαμβάνεται με περαιτέρω επεξεργασία του FFP. Συγκεκριμένα αφού γίνει βραδεία απόψυξη του FFP στους 2-6 °C το προϊόν στη συνέχεια επαναφυγοκεντρείται σε υψηλή ταχύτητα στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια αφαιρείται εν μέρει το υπερκείμενο πτωχό σε κρυοΐζημα πλάσμα και το εναπομείναν προϊόν καταψύχεται ταχέως (κρυοΐζημα). Περιέχει το μεγαλύτερο μέρος του FVIII, του παράγοντα von Willebrand, του ινωδογόνου, του παράγοντα XIIIν (FXIII) και της φιμπρονεκτίνης.[1,8]

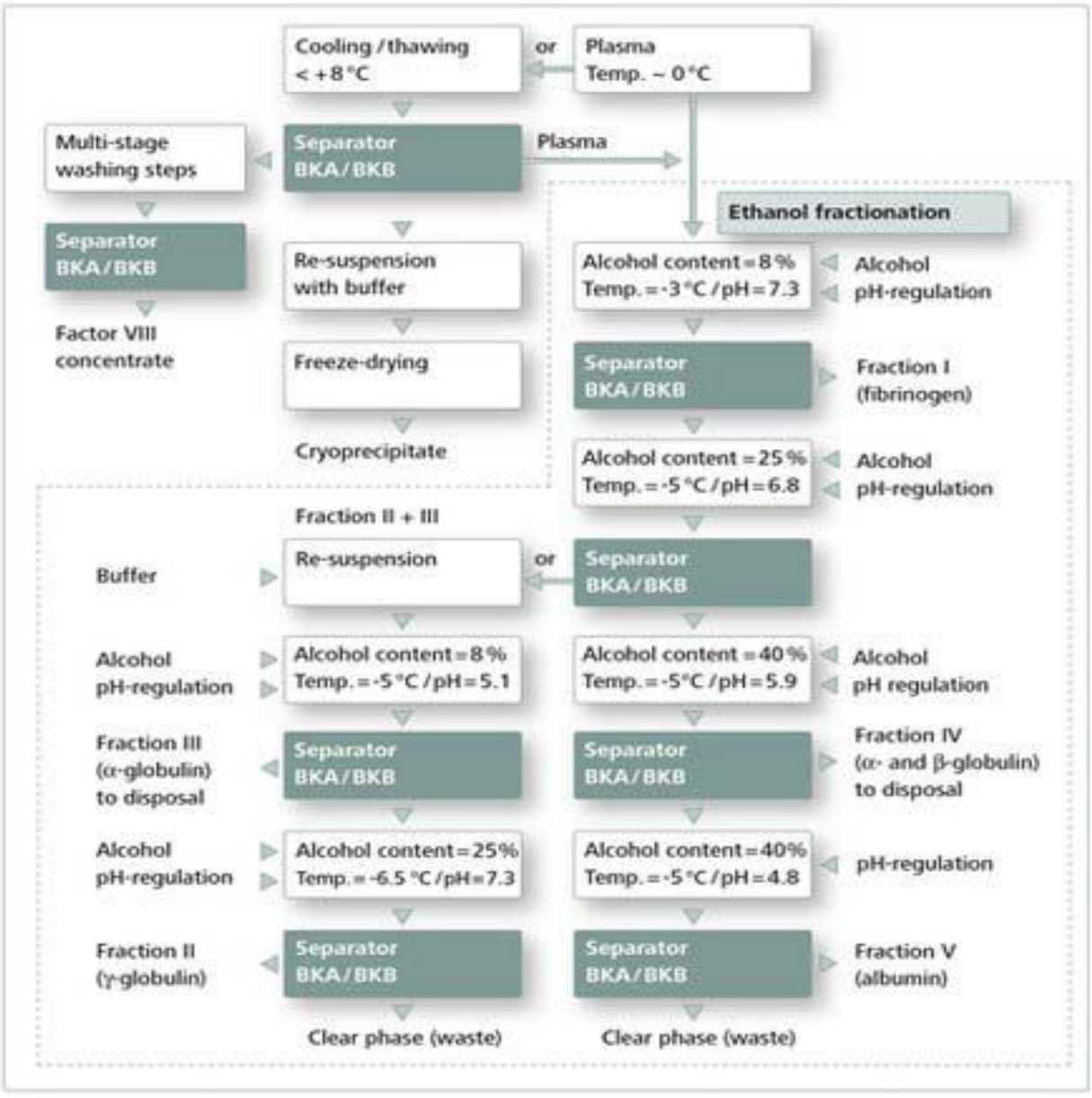


Εικόνα 1. Σύσταση του ανθρώπινου αίματος.



Εικόνα 2. Προϊόντα πλάσματος.

Κλασματοποίηση του πλάσματος είναι η βιομηχανοποιημένη διαδικασία κατά την οποία απομονώνονται προϊόντα του πλάσματος, και κυρίως οι πρωτεΐνες του, για παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων (εικόνα 2). Το πλάσμα προς κλασματοποίηση συλλέγεται σε εξουσιοδοτημένα κέντρα που διέπονται από αυστηρούς ελέγχους και συγκεκριμένα πρωτόκολλα. Το πλάσμα αυτό κατά 35% προέρχεται από φυγόκεντρη ολικού αίματος αιμοδοτών και 65% από υγιείς εθελοντές δότες με πλασμαφαίρεση. Υπάρχουν συγκεκριμένες προδιαγραφές επιλογής και ελέγχου των δοτών, καθώς και του τρόπου καλής επεξεργασίας του πλάσματος (Plasma Master File-PMF). Έτσι η αιμοληψία από τους αιμοδότες που θα παρασκευασθεί το πλάσμα, πρέπει να γίνεται με συνεχή καλή ανάμειξη με το αντιπηκτικό, η διάρκεια της να μην υπερβαίνει τα 15min και η αποθήκευση του να γίνει σε συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας και χρόνου, ώστε να μην αλλοιώνεται η ποιότητα του. Αναφορικά με τον έλεγχο για λοιμώδεις παράγοντες, εκτός από αυτόν που πραγματοποιείται στους αιμοδότες ολικού αίματος [δοκιμασία ανίχνευσης για HIV,



Εικόνα 3. Στάδια κλασματοποίησης πλάσματος.

για ηπατίτιδα Β, για ηπατίτιδα C, για σύφιλη και για αντισώματα ανθρώπινου Τ-λεμφοτρόπου ιού (HTLV)], επιπλέον απαιτείται έλεγχος τουλάχιστον για ηπατίτιδα Α, παρβοϊό Β19 και πιθανόν για κάποιους άλλους.[10,14]

Ετησίως κλασματοποιούνται γύρω στα 25×10^6 L πλάσματος σε περίπου 70 κέντρα παγκοσμίως ιδιωτικά ή κρατικά στις αναπτυγμένες χώρες.

Η πρώτη μέθοδος κλασματοποίησης που αναπτύχθηκε είναι η μέθοδος Cohn που στηρίζεται στο διαχωρισμό των πρωτεϊνών του πλάσματος, αλλάζοντας άλλοτε τη θερμοκρασία και άλλοτε το PH του μείγματος και τη συγκέντρωση αιθανόλης. Τα πλάσματα προέρχονται από μεγάλες δεξαμενές που περιέχουν πάνω από 1000 πλάσματα. Το υπερκείμενο από το ένα στάδιο γίνεται η πρώτη ύλη για το επόμενο στάδιο με αποτέλεσμα να καθιζάνουν διαφορετικά κλάσματα πλάσματος-πρωτεΐνες στα διάφορα σταδία.

Όπως φαίνεται παρακάτω στην εικόνα 3, σε διαφορετικά στάδια λαμβάνονται ινωδογόνο, σφαιρίνες, αλβουμίνη κ.λπ. Το κάθε κλάσμα επεξεργάζεται χωριστά για να απομακρυνθούν τα περιττά στοιχεία και να σταθεροποιηθεί το τελικό προϊόν. Τα καθιζήματα διαχωρίζονται με φυγοκέντρηση ή φιλτράρισμα. Εξέλιξη στη μέθοδο Cohn αποτελεί η υπερδιήθηση (nanofiltration) και η υγρή χρωματογραφία. Με τις μεθόδους αυτές έχει αυξηθεί ακόμη πιο πολύ η καθαρότητα του τελικού προϊόντος, ειδικά όσον αφορά τους παράγοντες πήξεως.

Τα πιο συνηθισμένα και σε ευρεία χρήση προϊόντα της κλασματοποίησης είναι η λευκωματίνη, οι παράγοντες πήξης, οι ειδικές γ-σφαιρίνες (π.χ. αντιτετανικός ορός, αντι-Rhesus D σφαιρίνη), καθώς και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg), (πίνακας 1).

Όπως φαίνεται από τις ενδείξεις χορήγησης των προϊόντων που λαμβάνονται, η κλασματοποίηση είναι μια πολύ σημαντική διαδικασία γιατί καλύπτει τις ανάγκες ασθενών σε παγκόσμια κλίμακα και για μεγάλο αριθμό νοσημάτων. Είναι επιτακτική η παραγωγή λευκωματίνης, ανοσοσφαιρινών και παραγόντων πήξης σε επαρκή ποσότητα και χαμηλό κόστος, ειδικά στις μέρες μας που όλο και περισσότερο θα καθίσταται πιο δύσκολη η πρόσβαση για προμήθεια

Πίνακας 1. Προϊόντα βιομηχανικής κλασματοποίησης πλάσματος και ενδείξεις αυτών

Προϊόν	Κύρια ένδειξη
Αλβουμίνη (λευκωματίνη)	Διατήρηση όγκου
Παράγοντες πήξης	
Παράγων VIII	Αιμορροφιλία Α
Παράγων IX	Αιμορροφιλία Β
Παράγων VII	Ανεπάρκεια FVII
Παράγων XI	Αιμορροφιλία C
Παράγων XIII	Ανεπάρκεια FXIII
Παράγων von Willebrand	Νόσος von Willebrand (ορισμένες μορφές τύπου 2 και στον τύπο 3)
Ινωδογόνο	Υποϊνωδογοναιμία
Προθρομβινικό σύμπλεγμα (PCC)	Αναστροφή δράσης κουμαρινικών
Ενεργοποιημένο PCC	Αιμορροφιλία Α και Β με ανασταλτή
Ανοσοσφαιρίνες (Ig)	
Πολυδύναμη ενδοφλέβια Ig (IgIV)	Θεραπεία υποκατάστασης σε ανοσοανεπάρκειες, Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα
Ηπατίτιδα Β	Πρόληψη ηπατίτιδας Β
Αντι-D σφαιρίνη	Πρόληψη αιμολυτικής νόσου νεογνού
Αναστολείς πρωτεασών	
Αντιθρομβίνη	Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης
Πρωτεΐνη C	Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C
C1-αναστολέας	Κληρονομικό αγγειοοίδημα
α1-αντιθρυψίνη	Συγγενής ανεπάρκεια αντιθρυψίνης

ανασυνδυασμένων παραγόντων όπως συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αίματος και παραγώγων του. Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Αθήνα 2012
2. Infectious agents transmitted by transfusion. In: Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 11th ed, Harvey G. Klein and David J. Anstee. Published 2005 by Blackwell, pp 701-773.
3. Bonnie L.S. Sink. Administration of Blood Components. In: Technical Manual, 17th ed, John D. Roback, Brenda J. Grossman, Teresa Harris, Christopher D Hillier American Association of Blood Banks, 2011, pp 617-630.
4. Chapman JF, Forman P, Kelsey S, et al. For British Committee for Standards in haematology (BCSH) Task Forse. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood. Trunsfus Med 1998;8:59-71.
5. Lane TA, Anderson KC, Goodnough LT, et al. Leukocyte reduction in blood component therapy. Ann Intern Med 1992;117:152-162.
6. Howard M. Gebel, Marilyn S. Pollack, Robet A. Bray. The HLA System. In: Technical Manual, 17th ed, John D. Roback, Brenda J. Grossman, Teresa Harris, Christopher D Hillier American Association of Blood Banks, 2011, pp 548-570.
7. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Br J Haematol 2011;152:35-51.
8. Συμβούλιο της Ευρώπης (Council of Europe). Οδηγός για την Παρασκευή, τη Χρήση και τη Διασφάλιση Ποιότητας των Προϊόντων Αίματος. Σύσταση Αρ. R(95) 15. 16th Έκδοση 2010, (Ελληνική Έκδοση: ΣΚΑΕ).
9. Ανθή Γάφου, Νίκη Βγόντζα. Αδρανοποίηση παθογόνων στα ασταθή παράγωγα αίματος – Υπέρ και κατά. HAEMA "Ιατρική των Μεταγγίσεων" 2011;2:55-75.
10. AuBuchon JP, Birkmeyer JD. Safety and cost-effectiveness of solvent-detergent–treated plasma. In search of a zerorisk blood supply. JAMA. 1994; 272:1210-1214.
11. Goodrich RP, Custer B, Keil S, Busch M. Defining «adequate» pathogen reduction performance for transfused blood components. Transfusion 2010; 50:1827-1837.
12. Sawyer L, Hanson D, Castro G, et al. Inactivation of parvovirus B19 in human platelet concentrates by treatment with amotosalenand ultraviolet A illumination. Transfusion 2007; 47:1062–1070.
13. Hornsey VS, Drummond O, Morrison A, et al. Pathogen reduction of fresh plasma using riboflavin an ultraviolet light: effects on plasma coagulation proteins. Transfusion 2009; 49:2167–2172.
14. The transfusion of platelets, leucocytes, heamatopoetic cells and plasma components In: Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 11th ed, Harvey G. Klein and David J. Anstee. Published 2005 by Blackwell, pp 611-665.

Προσέλκυση αιμοδότη και εθελοντών δοτών αιμοποιητικών κυττάρων

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΛΙΕΡΑΚΗΣ
Ψυχολόγος της Υγείας, Επιστημονικός συνεργάτης, Τομέας Κοινωνιολογίας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μετά το τέλος του Β' παγκοσμίου πολέμου και ύστερα από τις πρωτοφανείς για το ανθρώπινο γένος καταστροφές, οι κάτοικοι των τεχνολογικά προηγμένων κοινωνιών διατύπωσαν την προσδοκία για μια νέα κοινωνική οργάνωση, όπου η ανισότητα θα ήταν υπό έλεγχο σε ορισμένα πλαίσια, τα δικαιώματα των ανθρώπων θα καθοδηγούσαν τη συλλογική δράση και η αλληλεγγύη θα ήταν ένας βασικός κανόνας της συλλογικής ζωής. Σε αυτό το πνεύμα, το αίτημα της μορφοποίησης και της δοκιμής νέων σχημάτων αλληλεγγύης βρήκε πολλές απαντήσεις, καθώς διάφορες κοινωνικές ομάδες άρχισαν να παίρνουν πρωτοβουλίες για την αιμοδοσία, την εξάρτηση, τη νεφροπάθεια, τη σεξουαλική παρενόχληση. Όμως, η αιμοδοσία, ως πρακτική ενταγμένη στο σύνθετο δίπολο «υγεία – αρρώστια» - ένα δίπολο που συνδέεται με πολλές πτυχές της ανθρώπινης υπόστασης – δεν είναι ένα απλό φαινόμενο. Συνάδει με όλες τις εκφάνσεις της ατομικής και συλλογικής ζωής των ατόμων και δεν επιλύεται με επιμέρους μόνο ενέργειες, αλλά απαιτεί μια πολλαπλότητα παρεμβάσεων σε επίπεδο θεσμικό, οικονομικό, ψυχολογικό κ.ά.[1]

Οι συνεχώς αυξανόμενες απαιτήσεις των σύγχρονων συστημάτων υγείας για αίμα και προϊόντα αίματος σημαίνει ότι τα νοσοκομεία εξαρτώνται από ένα συνεχή εφοδιασμό σε αίμα και παράγωγα αίματος. Στη χώρα μας, εκτιμάται ότι χρειάζονται κάθε χρόνο περίπου 700.000 μονάδες αίματος, για να καλυφθούν οι ανάγκες που δημιουργούνται εξαιτίας των μεταγγίσεων, των τροχαίων ατυχημάτων και της αυξανόμενης συχνότητας της μεσογειακής αναιμίας. Οι ανάγκες αυτές καλύπτονται κατά 50% από το συγγενικό περιβάλλον των ασθενών, κατά 40% από μεμονωμένους εθελοντές αιμοδότες, καθώς και συγκροτημένους συλλόγους εθελοντών αιμοδοτών και κατά 5% από τις ένοπλες δυνάμεις. Το υπόλοιπο ποσοστό καλύπτεται με εισαγωγή αίματος και παραγώγων, γεγονός το οποίο, συνιστά μια οικονομική «αιμορραγία» για το σύστημα υγείας και εγκυμονεί κινδύνους για την ασφάλεια των ληπτών.

Η κατάσταση αυτή δημιουργεί επιτακτική ανάγκη εξεύρεσης τρόπων «αιμοδοτικής εκπαίδευσης» (προσέλκυσης και διατήρησης – σε σταθερή βάση) μη αμειβόμενων εθελοντών αιμοδοτών. Οι βασικοί στόχοι της προσέλκυσης είναι: α) η προώθηση αλλαγών στη γνώση, τις στάσεις και τις πεποιθήσεις του πληθυσμού σε θέματα αιμοδοσίας, β) η κατανόηση της ανάγκης για ασφαλές αίμα και γ) η προώθηση αλλαγής της συμπεριφοράς τους προς την κατεύθυνση της σταθερής, εθελοντικής, μη αμειβόμενης αιμοδοσίας.

Την ίδια στιγμή, η προσέλκυση, δεν είναι παρά μια διαδικασία επικοινωνίας, η επιτυχία της οποίας προϋποθέτει οργανωμένη εκπαίδευση των στελεχών/προσελκυτών κατά την οποία τα στελέχη αναμένεται να αποκτήσουν σημαντικές γνώσεις και δεξιότητες να μπορούν να κατανοούν και να αξιολογούν τις ανάγκες του πληθυσμού-στόχου για γνώση και πληροφόρηση, να εφαρμόζουν τις αρχές ορθής επικοινωνίας, να έχουν ενθουσιασμό, υπομονή, διακριτικότητα και ενσυναίσθηση.

Η αιμοδοτική συμπεριφορά είναι μια από τις συμπεριφορές υγείας, με όλα τα χαρακτηριστικά που οι ψυχολόγοι της υγείας δίνουν σε αυτές: α) αν και είναι σχετικά σταθερές, συχνά τροποποιούνται με την πάροδο του χρόνου, εξαιτίας της συσσωρευμένης εμπειρίας και μάθησης – για παράδειγμα κάποιος

μπορεί να αποφασίσει να γίνει εθελοντής αιμοδότης μετά από μια εμπειρία αρρώστιας στο οικογενειακό του περιβάλλον, β) δεν συνδέονται στενά μεταξύ τους – για παράδειγμα, κάποιος μπορεί να είναι τακτικός εθελοντής αιμοδότης, αλλά να καπνίζει, και γ) δεν καθορίζονται μόνο από μια ομάδα στάσεων, σκέψεων ή μαθήσεων – για παράδειγμα, κάποιος μπορεί να φορά πάντα τη ζώνη ασφαλείας για να προστατέψει τη ζωή του, αλλά να είναι τακτικός εθελοντής αιμοδότης γιατί έχει αναπτύξει ισχυρό αίσθημα αλληλεγγύης και αλτρουισμού.[2]

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι γι' αυτή την έλλειψη σταθερότητας στις συμπεριφορές υγείας και για τους χαλαρούς δεσμούς μεταξύ τους:[3] οι διαφορετικές συνήθειες των ανθρώπων μπορεί να εξυπηρετούν διαφορετικούς σκοπούς ή υπάρχουν διαφορετικοί και ποικίλοι παράγοντες που επηρεάζουν τις συμπεριφορές ή οι άνθρωποι αλλάζουν όσο μεγαλώνουν, επειδή ακριβώς αποκτούν νέες εμπειρίες και μαθαίνουν καινούρια πράγματα ή, τέλος, αυτοί οι λόγοι που κάποτε «συντηρούσαν» μια συμπεριφορά, μπορεί πλέον να μην υφίστανται.[4]

Οι άνθρωποι αποκτούν τις συμπεριφορές υγείας μέσω της άμεσης ή έμμεσης (μέσω παρατήρησης) μάθησης. Αν αυτές οι συμπεριφορές εγκαθιδρυθούν, τότε γίνονται *συνήθειες υγείας*: το άτομο τις ασκεί αυτόματα, χωρίς να το συνειδητοποιεί.[3]

Οι ψυχολόγοι της υγείας, δείχνουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για να κατανοήσουν, κυρίως όμως για *να προβλέψουν*, τις συμπεριφορές υγείας. Από τη μια πλευρά, προσπαθούν να κατανοήσουν με ποιο τρόπο εγκαθιδρύεται μια συμπεριφορά (όπως η αιμοδοσία) και ποιοι είναι οι παράγοντες που τη συντηρούν. Από την άλλη, ενδιαφέρονται για την πρόβλεψη της αιμοδοτικής συμπεριφοράς για δύο λόγους: έναν θεωρητικό και ένα πρακτικό.[5] Πρώτα απ' όλα, η αιμοδοσία είναι, στην ουσία, μια κυκλική διαδικασία (δηλαδή, οι αιμοδότες δίνουν αίμα, έχουν μια υποχρεωτική περίοδο αποχής και ξαναέρχονται για την επόμενη αιμοδοσία). Ως τέτοια, προσφέρει μια μοναδική ευκαιρία να δοκιμαστεί «η προβλεπτική ικανότητα» συγκεκριμένων θεωριών. Δηλαδή, σε θεωρητικό επίπεδο, δίνεται η δυνατότητα να κατανοήσουμε ποιοι παράγοντες επιδρούν στον «αιμοδοτικό κύκλο» και καθοδηγούν ένα άτομο καθ' όλη τη διάρκεια της «αιμοδοτικής του καριέρας», δηλαδή στην έναρξη, διακοπή, ή διατήρηση της αιμοδοτικής του συμπεριφοράς. Σε πρακτικό επίπεδο, οι ψυχολόγοι, έχοντας στα χέρια τους αυτά τα θεωρητικά εργαλεία και τη σχετική γνώση, μπορούν να υποδεικνύουν αποτελεσματικούς τρόπους προσέλκυσης και – με βάση τις θεωρίες – να οργανώνουν και να καθοδηγούν παρεμβάσεις, σε ατομικό επίπεδο ή σε επίπεδο κοινότητας. Οι παρεμβάσεις αυτές στοχεύουν σε συγκεκριμένα τροποποιήσιμα χαρακτηριστικά του αιμοδότη (για παράδειγμα, ο φόβος στη θέα του αίματος) και διευκολύνουν τη διαδικασία προσέλκυσης και διατήρησης των αιμοδοτών, προσφέροντας με τον τρόπο αυτό σημαντική βοήθεια στις υπηρεσίες υγείας.

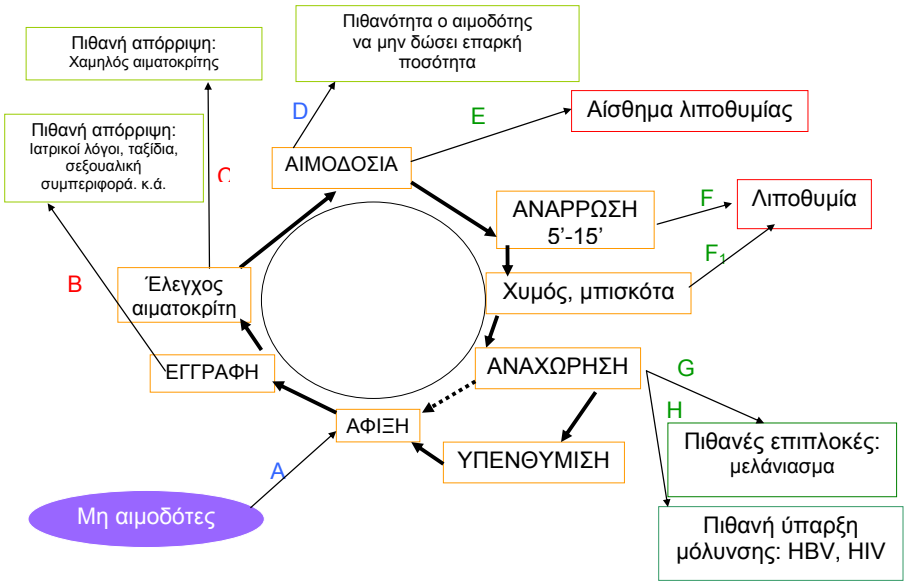
Προσδιοριστικοί παράγοντες αιμοδοσίας

Γιατί πολλοί άνθρωποι δεν δίνουν αίμα;

Έρευνες έχουν δείξει ότι πολλοί άνθρωποι εμφανίζονται απρόθυμοι να αιμοδοτήσουν, για διάφορους λόγους: μερικοί δεν έχουν συνειδητοποιήσει την αναγκαιότητα αυτής της πράξης (δηλαδή, ότι μπορούν, δίνοντας αίμα, να σώζουν ζωές) άλλοι, γιατί ενδεχομένως, θα ήθελαν να αμειφθούν γι' αυτό άλλοι, γιατί προτιμούν να το προσφέρουν σε μέλη της οικογένειάς τους ή σε φίλους (αυτή η ομάδα φαίνεται να αποτελεί τον κανόνα) τέλος, πολλοί δεν δίνουν αίμα, γιατί, απλά, «κανείς δεν τους το έχει ζητήσει», εννοώντας με αυτό, ότι τα μηνύματα προσέλκυσης δεν είναι επαρκώς διατυπωμένα έτσι ώστε «να ακουστούν».

Η αιμοδοσία είναι μια κυκλική διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από τέσσερα διαδοχικά γεγονότα: (1) την αρχική αιμοδοσία, (2) την υποχρεωτική απαγορευτική περίοδο, κατά την οποία, ένας αιμοδότης δεν μπορεί να ξαναδώσει αίμα, (3) το διάλειμμα επιλογής, όπου ο αιμοδότης «επιτρέπεται» να δώσει αίμα, αλλά μπορεί να επιλέξει να μην το κάνει και (4) την επόμενη απόπειρα αιμοδοσίας. (Βλ. Γράφημα 1). [6]

Όπως φαίνεται στο Γράφημα 1, ο αιμοδότης εισέρχεται για πρώτη φορά στον κύκλο στο σημείο (A) και «προχωρά» σταδιακά ως το σημείο (G), απ' όπου επιστρέφει στο σημείο (A), ως επαναληπτικός αιμοδότης. Στην πορεία, ο αιμοδότης μπορεί να απορριφθεί προσωρινά (B & C) ή μόνιμα (H), για ιατρικούς λόγους, ή μπορεί να μην δώσει επαρκή ποσότητα αίματος (D), η να βιώσει αρνητικές φυσιολογικές αντιδράσεις (E, F, F_1 & G). Η χρονική περίοδος από την αναχώρηση, ως το σημείο (A) σηματοδοτεί και την υποχρεωτική απαγορευτική περίοδο και το διάλειμμα επιλογής. Οι αντιδράσεις που μπορεί να συμβούν στα σημεία (B), (C), (D), (E), (F), (F_1), (G) και (H) και τα χρονικά διαστήματα μεταξύ τους είναι πιθανό να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην απόφαση του ατόμου να αιμοδοτήσει στο μέλλον και απαιτούν ιδιαίτερη, ψυχολογικού τύπου, ανάλυση. Τέλος, κάθε αιμοδότης μπορεί πάντα να εξέλθει προσωρινά του κύκλου αιμοδοσίας (σημεία B, C, D). Είναι λοιπόν σημαντικό να λαμβάνουμε υπόψη μας, όχι μόνο τις επιτυχείς



Γράφημα 1. Ο κύκλος της αιμοδοσίας. *Πηγή: James & Matthews, 1992.*

αιμοδοσίες, αλλά και τον αριθμό των «αποτυχιών».

Θεωρητικές προσεγγίσεις στην ψυχολογία έχουν αποδείξει ότι οι συμπεριφορές που γίνονται σε μη τακτικά διαστήματα μπορούν καλύτερα να προβλεφθούν εξετάζοντας τις προθέσεις των ατόμων, ενώ οι συμπεριφορές που εμπεριέχουν το στοιχείο της ρουτίνας (γίνονται τακτικά) μπορούν καλύτερα να προβλεφθούν με βάση τη συμπεριφορά του παρελθόντος.[7] Η αιμοδοτική συμπεριφορά είναι μεν σπάνια (δεν αποτελεί ρουτίνα), όμως οι αιμοδότες – αν δεν υπάρξει πρόβλημα υγείας - μπορούν να δίνουν αίμα για όλη τους τη ζωή.[8] Λαμβάνοντας υπόψη αυτή την «ιδιαιτερότητα», μπορούμε να κατανοήσουμε και να προβλέψουμε την αιμοδοτική συμπεριφορά κατηγοριοποιώντας τους αιμοδότες με βάση τη συχνότητα των προηγούμενων αιμοδοσιών:[9] α) αιμοδότες που δίνουν αίμα πρώτη φορά, β) συνεπείς αιμοδότες (με πάνω από δύο συνεχόμενες αιμοδοσίες), γ) πρώην αιμοδότες, δ) ψευδο-πρώην αιμοδότες (άτομα χωρίς συνειδητή απόφαση αποχής, αλλά χωρίς ενεργή αιμοδοτική συμπεριφορά και ε) μη αιμοδότες.[5] Άλλοι οι διαχωρίζουν τους αιμοδότες – με κριτήριο την προηγούμενη αιμοδοτική συμπεριφορά τους – σε περιστασιακούς (λιγότερες από 4 αιμοδοσίες) και τακτικούς (με πάνω από 5 αιμοδοσίες).[10] Αυτός ο διαχωρισμός των αιμοδοτών αντικατοπτρίζει την «αιμοδοτική καριέρα»[11] στο πλαίσιο της οποίας, το κρίσιμο σημείο κατά το οποίο κάποιος αποφασίζει να γίνει σταθερός εθελοντής αιμοδότης προσδιορίζεται περίπου στο δεύτερο ή τρίτο αιμοδοτικό κύκλο, ενώ η «ταυτότητα» του εαυτού ως εθελοντή αιμοδότη αποκτάται περίπου στην πέμπτη αιμοδοσία.[8]

Φαίνεται λοιπόν ότι είναι σημαντικό να προσδιορίσουμε με ακρίβεια τους παράγοντες που είτε εμποδίζουν, είτε διευκολύνουν τη μελλοντική αιμοδοτική συμπεριφορά. Οι παράγοντες αυτοί είναι κοινωνιολογικοί, ψυχολογικοί και οργανωτικοί.[5]

Κοινωνιολογικοί παράγοντες

Η αιμοδοτική συμπεριφορά θεωρείται μια στατιστικά αποκλίνουσα συμπεριφορά και ως εκ τούτου, έχουν προταθεί για την εξήγησή της, διάφορα μοντέλα «αποκλίνουσας» συμπεριφοράς, όπως το μοντέλο "δέσμευσης" του Becker.[8] Όμως, τα αποτελέσματα των ερευνών που έχουν δοκιμάσει αυτό το μοντέλο είναι συγκεχυμένα και οι μεταβλητές του έχουν αποδειχθεί πολύ λίγο λειτουργικές. Άλλοι, έχουν επικεντρωθεί σε στοιχεία της θεωρίας ενσωμάτωσης του ρόλου της Margaret Mead: πώς δηλαδή τα άτομα αναπτύσσουν την έννοια της «αυτο-δέσμευσής τους ως αιμοδότες», με αρκετά θετικά αποτελέσματα ως προς την ικανότητα αυτών των στοιχείων να προβλέψουν μελλοντικές αιμοδοτικές πρακτικές.[12] Τέλος, έχει βρεθεί ότι η ηλικία και άλλοι παράγοντες όπως το φύλο και το επάγγελμα αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες της μελλοντικής αιμοδοτικής συμπεριφοράς.[13,14]

Ψυχολογικοί παράγοντες

Βασισμένη στη θεωρία των αντίθετων διεργασιών,[15] η συναισθηματική κατάσταση (η διάθεση) πριν την

αιμοδοσία και οι σωματικές επιπτώσεις (άμεσες ή καθυστερημένες) μπορεί να επηρεάσουν τη μελλοντική αιμοδοτική συμπεριφορά. Ειδικότερα, τα μειωμένα αρνητικά συναισθήματα πριν την αιμοδοσία έχουν θετική επίδραση,[8] ενώ οι άμεσες ήπιες σωματικές επιπτώσεις που μπορεί να υποστεί ένας αιμοδότης (π.χ. το αίσθημα λιποθυμίας, ή μια ζάλη) μειώνουν το ποσοστά επιστροφής.[8] Από την άλλη, οι ύστερες επιπτώσεις (π.χ. το μελάνιασμα, ή το πρήξιμο στο σημείο τρυπήματος) επιδρούν στο ποσοστό επιστροφής των αιμοδοτών, ανάλογα με τη φάση της αιμοδοτικής καριέρας: στους καινούριους αιμοδότες, όσο περισσότερες επιπτώσεις υπάρξουν, τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες της επιστροφής. Αυτό το παράδοξο ερμηνεύεται από το ότι οι καινούριοι αιμοδότες επιθυμούν ή πιστεύουν ότι μπορούν να υπερκεράσουν τις οποιεσδήποτε δυσκολίες. Για τους παλαιότερους αιμοδότες, όσο περισσότερες επιπτώσεις υπάρξουν, τόσο λιγότερες είναι οι πιθανότητες επιστροφής. Αυτό με τη σειρά του εξηγείται από ότι στα ύστερα στάδια της αιμοδοτικής καριέρας οι αιμοδότες θεωρούν τους εαυτούς τους «ειδικούς στην αιμοδοσία», συνεπώς μια αρνητική επίπτωση έχει μεγαλύτερη ισχύ στο να «αμφισβητήσει» την αυτο-εικόνα τους.

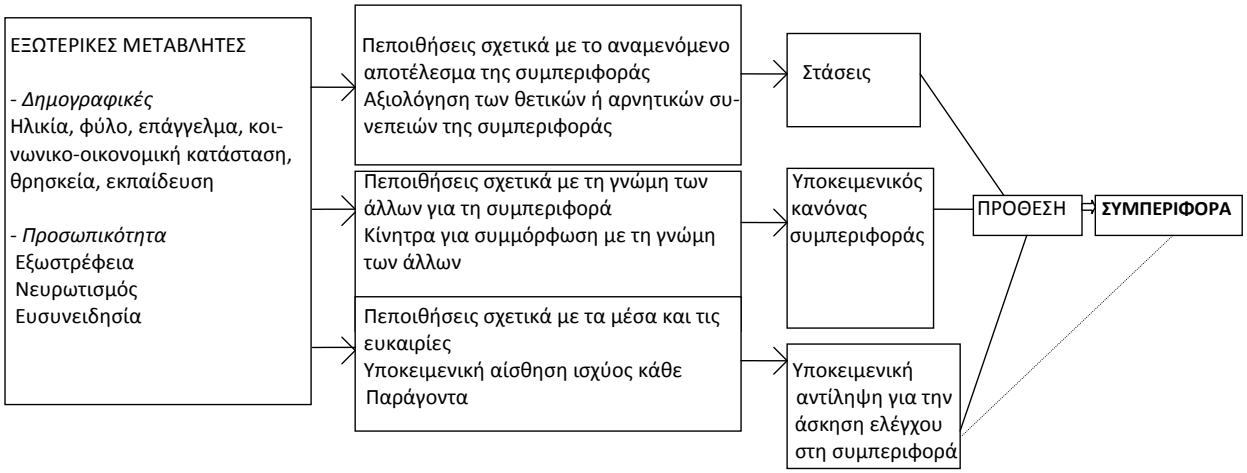
Η μίμηση προτύπου μέσω της παρακολούθησης των αιμοδοτών κατά τη διαδικασία αιμοδοσίας, ή της γνωριμίας με αιμοδότες αυξάνει το αίσθημα της αυτο-αποτελεσματικότητας (self-efficacy), ιδιαίτερα σε αιμοδότες που προσέρχονται να αιμοδοτήσουν για πρώτη φορά, ενώ ο ρόλος της προηγούμενης συμπεριφοράς είναι εξίσου σημαντικός.[10] Η συνήθεια (ο αριθμός των προηγούμενων αιμοδοσιών) έχει θετική επίδραση στις μελλοντικές αιμοδοσίες.[16] Όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα που οι αιμοδότες παραμένουν ενεργοί, τόσο μεγαλώνουν οι πιθανότητες να εξελιχθούν σε «δεσμευμένους» αιμοδότες.

Η ενίσχυση (η επιβράβευση της συμπεριφοράς με εξωτερικές αμοιβές) λειτουργεί θετικά. Όμως, η παροχή χρημάτων μπορεί να έχει αντίθετα αποτελέσματα και να μειώσει τον αριθμό των εθελοντών αιμοδοτών,[17] αφού αλλάζει την εικόνα των αιμοδοτών για τον εαυτό τους, από «αλτρουιστή» σε «έμπορο». Αντίθετα, οι αμοιβές «σε είδος» (π.χ. ένα συμβολικό ενθύμιο της πράξης) είναι πιο αποτελεσματικές. Επιπλέον, οι διάφορες τεχνικές προσέλκυσης, όπως η κοινωνική μάθηση (πληροφόρηση, εκπαίδευση),[18] ή η υπενθύμιση του αιμοδότη (με τηλέφωνο, γράμμα)[19] αποτελούν σημαντικούς ενισχυτές για τους αιμοδότες.

Τα κοινωνικο-γνωστικά μοντέλα και τα μοντέλα αλλαγής

Η Θεωρία της Προσχεδιασμένης Συμπεριφοράς[20] (Βλ. Γράφημα 2), είναι ένα μοντέλο συνειδητών διεργασιών,[21] με την έννοια ότι η βασική του υπόθεση είναι πως τα άτομα παίρνουν αποφάσεις αναφορικά με τη συμπεριφορά τους, με βάση μια προσεκτική θεώρηση των διαθέσιμων πληροφοριών, σε μια συγκεκριμένη συνθήκη.

Σύμφωνα με τη θεωρία, ο βασικός προσδιοριστικός παράγοντας για την υιοθέτηση μιας συμπεριφοράς από ένα άτομο είναι η πρόθεσή του να υιοθετήσει τη συγκεκριμένη συμπεριφορά. Όσο ισχυρότερη είναι η πρόθεση να εμπλακεί σε μια συμπεριφορά, τόσο μεγαλύτερες πιθανότητες έχει όντως να εμπλακεί. Επιπλέον, η συμπεριφορά είναι συνάρτηση της υποκειμενικής αντίληψης για την άσκηση ελέγχου πάνω στη συμπεριφορά. Με άλλα λόγια, της αντίληψης του



Γράφημα 2. Η Θεωρία της προσχεδιασμένης συμπεριφοράς.

ατόμου για το πόσο εύκολη ή πόσο δύσκολη είναι η εκδήλωση της συμπεριφοράς. Η πρόθεση καθορίζεται από τις στάσεις, δηλαδή τις γενικές αξιολογήσεις της συμπεριφοράς, τους υποκειμενικούς κανόνες συμπεριφοράς, δηλαδή τις πεποιθήσεις του ατόμου σχετικά με το εάν οι σημαντικοί γι' αυτό άλλοι νομίζουν ότι αυτός/ή θα έπρεπε να εμπλακεί στη συγκεκριμένη συμπεριφορά και τέλος, από την υποκειμενική αντίληψη για την άσκηση ελέγχου.

Και οι στάσεις, οι υποκειμενικοί κανόνες και ο έλεγχος για τη συμπεριφορά, προσδιορίζονται με τη σειρά τους από άλλους γνωστικούς παράγοντες. Οι στάσεις προσδιορίζονται από τις πεποιθήσεις του ατόμου σχετικά με *το αναμενόμενο αποτέλεσμα* της συμπεριφοράς και από την *αξιολόγηση των θετικών ή των αρνητικών συνεπειών* της συμπεριφοράς. Οι υποκειμενικοί κανόνες συμπεριφοράς με τη σειρά τους προσδιορίζονται: (α) από τις πεποιθήσεις του ατόμου σχετικά με το τι νομίζουν «οι σημαντικοί άλλοι» ότι πρέπει να κάνει και κατά πόσο η συγκεκριμένη συμπεριφορά του γίνεται αποδεκτή και θεωρείται αρμόζουσα από αυτούς, και (β) από τα κίνητρα και την επιθυμία του ατόμου να ακολουθήσει και να συμμορφωθεί με αυτό που οι σημαντικοί άλλοι θέλουν να κάνει. Τέλος, η υποκειμενική αντίληψη για την άσκηση ελέγχου προσδιορίζεται από τις πεποιθήσεις του ατόμου σχετικά με το εάν έχει τα απαραίτητα μέσα και τις ευκαιρίες να εκτελέσει τη συμπεριφορά με επιτυχία και από την υποκειμενική αίσθηση για την ισχύ καθενός από αυτά τα μέσα.

Έρευνες από την εφαρμογή της θεωρίας της προσχεδιασμένης συμπεριφοράς στην αιμοδοσία έχουν δείξει ότι όλες οι μεταβλητές έχουν θετική επίδραση στην (μελλοντική) αιμοδοτική πρακτική: η πρόθεση να γίνει κάποιος αιμοδότης οι στάσεις απέναντι στην αιμοδοσία η υποκειμενική αντίληψη για τον έλεγχο πάνω σε παραμέτρους της αιμοδοσίας (για παράδειγμα, η πρόσβαση σε ένα αιμοδοτικό τμήμα)[22] οι υποκειμενικοί κανόνες συμπεριφοράς (δηλαδή τι πιστεύουν οι σημαντικοί άλλοι για τον αιμοδότη) [αν και όχι πολύ ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας, σε σύγκριση με τον αλτρουισμό[23] και τα κίνητρα (στην αρχή είναι «ωφελιμιστικά», αργότερα γίνονται «αλτρουιστικά»).[5]

Η *θεωρία των σταδίων αλλαγής* (ή Διαθεωρητικό Μοντέλο Αλλαγής)[24] περιγράφει τις φάσεις (στάδια) από τις οποίες περνά ένα άτομο μέχρι να κατακτήσει σταθερά μια αλλαγή στον τρόπο ζωής του ή μια νέα συμπεριφορά[3] (Βλ. Πίνακα 1).

Επιπλέον, το Διαθεωρητικό μοντέλο περιγράφει *διεργασίες αλλαγής*, διαφορετικές σε κάθε φάση, οι οποίες θα μπορούσαν αν χρησιμοποιηθούν σε προγράμματα αγωγής υγείας, έτσι ώστε το άτομο να βοηθηθεί για να διέλθει τα διαφορετικά στάδια. Για παράδειγμα, η *διεργασία της συνειδητοποίησης* (διάχυση πληροφοριών για την αιμοδοσία) θα μπορούσε να διευκολύνει το άτομο να περάσει από την πρώτη στη δεύτερη φάση. Η *διεργασία της αυτο-αξιολόγησης* θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο στάδιο του διαλογισμού, όπου τα άτομα σκέφτονται τόσο τον εαυτό τους ως πιθανό αιμοδότη, όσο και τις αξίες που διέπουν την αιμοδοσία. Η *διεργασία της αυτο-απελευθέρωσης* (τεχνικές δέσμευσης του ατόμου στην αλλαγή προσωπικές μαρτυρίες εθελοντών), μπορεί να παρακινήσει το άτομο σε μια περαιτέρω αλλαγή, όταν αυτό έχει ήδη εισέλθει στο στάδιο της προετοιμασίας. Τέλος, η *διεργασία της κοινωνικής απελευθέρωσης* (όταν απευθυνόμαστε στην ευρύτερη κοινότητα) περιλαμβάνει προσπάθειες δημιουργίας ευκαιριών για αλλαγή (για παράδειγμα, ενίσχυση των συστημάτων αιμοδοσίας, δημιουργία κινητών μονάδων, κ.λπ.).

Η έρευνα έχει δείξει ότι το διαθεωρητικό μοντέλο μπορεί να είναι αποτελεσματικό όχι μόνο ως προβλεπτικός παράγοντας της μελλοντικής συμπεριφοράς, αλλά και ως εργαλείο, κυρίως διότι διευκολύνει τις παρεμβάσεις για την προσέλκυση νέων αιμοδοτών.[5,8]

Τέλος, έρευνες αναφορικά με το ρόλο στοιχείων της *προσωπικότητας* (ευσυνειδησία και συναισθηματική σταθερότητα) στην αιμοδοσία έδειξαν ότι, για τους άνδρες, η σχέση μεταξύ των ετών ως αιμοδότης και της συχνότητας και του ποσοστού αιμοδοσίας ήταν ισχυρότερη για εκείνους με μεγαλύτερη ευσυνειδησία, ενώ για τις γυναίκες, η συναισθηματική σταθερότητα λειτούργησε ως μεσολαβητής.[25] Με άλλα λόγια η ευσυνειδησία – για τους άνδρες – και η συναισθηματική σταθερότητα – για τις γυναίκες – βοηθούν στο να διατηρείται η αιμοδοτική συμπεριφορά στο χρόνο.

Οργανωτικοί παράγοντες

Οι βασικότεροι οργανωτικοί παράγοντες που συμβάλουν (θετικά ή αρνητικά) στη μελλοντική αιμοδοτική συμπεριφορά των ατόμων, είναι:

- Η φήμη του συστήματος αιμοδοσίας: ένα σύστημα αιμοδοσίας που δεν τραβάει τα (αρνητικά) φώτα της δημοσιότητας πάνω του, που μπορεί να διαχειρίζεται την καθημερινότητα αλλά και τις κρίσεις γύρω από το αίμα με επάρκεια, αλλά που κυρίως μπορεί να εξασφαλίζει την ασφάλεια των αιμοδοτών, μπορεί «να προσελκύσει» πιθανούς εθελοντές αιμοδότες.[26]
- Η δυνατότητα εφαρμογής ενός αξιόπιστου συστήματος υπενθύμισης των αιμοδοτών, το οποίο

Πίνακας 1. Το Διαθεωρητικό Μοντέλο Αλλαγής (προσαρμοσμένο στην αιμοδοτική συμπεριφορά

Το Διαθεωρητικό Μοντέλο προβλέπει πέντε στάδια αλλαγής:

Προδιαλογισμός: [Το άτομο δεν προτίθεται να αναλάβει κάποια δράση]. Τα άτομα δεν έχουν καμία πρόθεση να γίνουν εθελοντές αιμοδότες στο κοντινό μέλλον (συνήθως μετράμε για τους επόμενους 6 μήνες). Δεν έχουν καθόλου (ή έχουν λίγη) πληροφόρηση για τις συνέπειες αυτής της συμπεριφοράς τους (της αιμοδοσίας). Μπορεί να είχαν προσπαθήσει να αιμοδοτήσουν στο παρελθόν και για κάποιο λόγο έχουν αποθαρρυνθεί. Αποφεύγουν να διαβάσουν, να μιλήσουν ή να σκεφτούν την αιμοδοσία. Χαρακτηρίζονται συχνά ως «άτομα που αντιστέκονται», ή «άτομα χωρίς κίνητρο» ή «άτομα μη δεκτικά σε προγράμματα Αγωγής Υγείας».

Διαλογισμός: [Το άτομο ξεκινά να σκέφτεται τα υπέρ και τα κατά μιας αλλαγής]. Οι άνθρωποι σκέφτονται να αιμοδοτήσουν στους επόμενους έξι μήνες. Γνωρίζουν τα πλεονεκτήματα και τα οφέλη της εθελοντικής αιμοδοσίας, αλλά γνωρίζουν εξίσου καλά και τα πιθανά προβλήματα (για παράδειγμα, ότι μπορεί να πονάει, μπορεί να μελανιάσουν, ότι κινδυνεύουν κ.ά.). Αυτή η εξισορρόπηση μεταξύ των «υπέρ» και «κατά» έχει ως αποτέλεσμα μια έντονη αμφιθυμία που μπορεί να κρατήσει τους ανθρώπους «κολλημένους» σ' αυτό το στάδιο για μακρύ χρονικό διάστημα (φαινόμενο «χρόνιας περισυλλογής» ή «συμπεριφοριστικής αναβλητικότητας»). Τα άτομα δεν είναι έτοιμα για προγράμματα Α.Υ. προσανατολισμένα στη δράση.

Προετοιμασία: [Το άτομο αποφασίζει να προχωρήσει σε άμεση αλλαγή]. Οι άνθρωποι σκοπεύουν να αιμοδοτήσουν στο άμεσο μέλλον (τον επόμενο μήνα). Μπορεί να είχαν αιμοδοτήσει την προηγούμενη χρονιά (για διάφορους λόγους). Αυτά τα άτομα συνήθως έχουν ένα σχέδιο δράσης για την αιμοδοσία, για παράδειγμα μπορεί να έχουν προσεγγίσει (ή να είναι μέλη) ενός συλλόγου εθελοντών αιμοδοτών, να έχουν κουβεντιάσει το θέμα με το γιατρό τους ή να έχουν επισκεφθεί την Αιμοδοσία του νοσοκομείου τους, να έχουν διαβάσει κάποιο σχετικό έντυπο ή να έχουν πάρει την απόφαση μόνοι τους.

Δράση: [Επέρχονται οι αλλαγές]. Οι άνθρωποι έχουν αιμοδοτήσει τους προηγούμενους έξι μήνες (και μπορεί να έχουν γραφτεί σε Σύλλογο Εθελοντών Αιμοδοτών, και να δραστηριοποιούνται μέσα από αυτόν). Δεδομένου ότι η δράση είναι φανερή (έχουν αιμοδοτήσει), αυτές οι αλλαγές της συμπεριφοράς συχνά ταυτίζονται με τη δράση. Αλλά στο Διαθεωρητικό Μοντέλο, δεν μετρούν όλες οι αλλαγές της συμπεριφοράς ως δράση. Οι άνθρωποι πρέπει να επιτύχουν ένα κριτήριο που οι «επαγγελματίες» συμφωνούν είναι επαρκές. Παραδείγματος χάρη, η αιμοδοσία πρέπει να έχει γίνει εθελοντικά και όχι για κάποιο μέλος της οικογένειας, ή φίλο. Στο στάδιο της δράσης η επαγρύπνηση για τυχόν «υποτροπή» είναι κρίσιμη.

Παγιοποίηση: [Το άτομο προσπαθεί να διατηρήσει τις αλλαγές και να τις καθιερώσει ως νέες συνήθειες]. Οι άνθρωποι προσπαθούν να παγιώσουν την εθελοντική αιμοδοσία ως συμπεριφορά. Με το χρόνο, γίνονται όλο και περισσότερο βέβαιοι ότι μπορούν να συνεχίσουν την αλλαγή που έχουν επιτύχει.

κρατάει ενημερωμένα αρχεία (σωστή ταχυδρομική διεύθυνση και σωστά στοιχεία επικοινωνίας), έτσι ώστε να ειδοποιεί έγκαιρα τους αιμοδότες.
- Το ωράριο λειτουργίας, το οποίο πρέπει να είναι όσο το δυνατόν φιλικότερο προς τον αιμοδότη.
- Οι διαθέσιμοι χώροι στάθμευσης στο χώρο του νοσοκομείου, για τους αιμοδότες, και οι πινακίδες προσανατολισμού.

Οι οργανωτικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν *μια καθαρά αρνητική* επίδραση στη μελλοντική αιμοδοτική συμπεριφορά είναι:[27,28]

- Η αναμονή πριν την αιμοδοσία: όσο περισσότερο περιμένουν οι αιμοδότες τόσο λιγοστεύουν οι πιθανότητες να επιστρέψουν, τουλάχιστον στο ίδιο κέντρο αιμοδοσίας.
- Η αιμοδοσία παρουσία άλλων, αφού με τον τρόπο αυτό αυξάνουν οι πιθανότητες ένας αιμοδότης να γίνει μάρτυρας αρνητικών αντιδράσεων (για παράδειγμα, μιας λιποθυμίας) άλλων αιμοδοτών.
- Η απόρριψη, για διάφορους λόγους. Ο παράγοντας αυτός έχει φανεί ότι έχει ιδιαίτερη σημασία γι' τους αιμοδότες που δίνουν αίμα για πρώτη φορά.

Παρεμβάσεις – επικοινωνία

Η δυνατότητα προσέλκυσης σταθερών εθελοντών αιμοδοτών προϋποθέτει το σχεδιασμό και την ανάπτυξη-υλοποίηση παρεμβάσεων, επιστημονικά τεκμηριωμένων και άρτια οργανωμένων. Απαραίτητο συστατικό στοιχείο των παρεμβάσεων αποτελούν οι διαθέσιμοι πόροι σε προσωπικό, εκπαιδευτικό υλικό, ενώ σημαντικότατη παράμετρος αποτελεί η οικονομική στήριξή τους. Συγκεκριμένα:

- **Ανθρώπινο δυναμικό:** Το προσωπικό των Υπηρεσιών Αιμοδοσίας και τα μέλη των Συλλόγων Εθελοντών Αιμοδοτών αποτελούν τη βασική «δεξαμενή» άντλησης ανθρώπινων πόρων. Όμως, απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχή κινητοποίησή τους αποτελεί η ύπαρξη ενός *συντονιστή*. Το πρόσωπο αυτό πρέπει να διαθέτει σημαντικά προσόντα, όπως να μπορεί να κατανοεί και να αξιολογεί τις ανάγκες του πληθυσμού-στόχου για γνώση και πληροφόρηση, να έχει τις απαραίτητες γνώσεις και ικανότητες επικοινωνίας, γα γνωρίζει καλά τα θέματα υγείας που σχετίζονται με την μετάγγιση αίματος, να έχει ενθουσιασμό και τέλος, να έχει

υπομονή, διακριτικότητα και ενσυναίσθηση. Οι εθελοντές – μέλη των Συλλόγων – μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην προσέλκυση νέων αιμοδοτών, λειτουργώντας, μεταξύ άλλων και ως πρεσβευτές / πολλαπλασιαστές / πρότυπα. Τέλος, ιδιαίτερο ρόλο στο σχεδιασμό παρεμβάσεων καλούνται να παίξουν πρόσωπα κλειδιά στην τοπική κοινότητα, λειτουργώντας είτε ως πρότυπα (αν είναι οι ίδιοι εθελοντές αιμοδότες) είτε ως διευκολυντές της διαδικασίας (για παράδειγμα, ένας επαγγελματίας που παροτρύνει τους εργαζόμενους να αιμοδοτήσουν και τους προσφέρει κίνητρα για να το κάνουν).

- **Το εκπαιδευτικό υλικό,** το οποίο μπορεί να είναι φυλλάδια, αφίσες, κάρτες και οτιδήποτε άλλο μπορεί να σκεφτεί κανείς. Υπάρχουν πολλοί τρόποι να παραχθεί πρωτογενώς, το υλικό, σημαντικό στοιχείο όμως που πρέπει να έχει κανείς υπόψη του είναι το γεγονός ότι πρέπει να παραχθεί μέσα από *μια διαδικασία συμμετοχής πολλών ατόμων* (π.χ. σε ομάδες εστιασμένες συζήτησης, με καταιγισμό ιδεών, ή μετά από διαγωνισμό – για παράδειγμα, μεταξύ μαθητών των Γυμνασίων).
- Η **ύπαρξη οικονομικών πόρω**ν διευκολύνει τις προσπάθειες προσέλκυσης νέων αιμοδοτών, αφού βοηθάει στην παραγωγή του εκπαιδευτικού υλικού, στην οργάνωση εκδηλώσεων, στην εξασφάλιση των «αμοιβών» (για παράδειγμα, εκτύπωση T-shirts, παραγωγή pins κ.ά.) ή των βραβείων. Σημαντική πηγή οικονομικών πόρων αποτελούν οι χορηγίες (σε χρήματα ή «σε είδος), ιδιαίτερα από επιχειρήσεις της τοπικής κοινότητας. Το κίνητρο για να δοθεί μια χορηγία είναι η διαφήμιση της εταιρείας (στο υλικό, ή στην ιστοσελίδα του προγράμματος) και η ταύτισή της με μια διαδικασία αλληλεγγύης και προσφοράς. Σε κάθε περίπτωση, η χορηγία θα πρέπει να έχει ξεκάθαρο προσανατολισμό και στόχο, η διαπραγμάτευση του οποίου να γίνεται από την αρχή. Διαφορετικές μορφές οικονομικής ενίσχυσης αποτελούν οι επιχορηγήσεις προς τους Συλλόγους Εθελοντών Αιμοδοτών, από το κράτος, ανά μονάδα αίματος που συλλέγεται.[29]

Τεχνικές επικοινωνίας

Οι τεχνικές επικοινωνίας που χρησιμοποιούνται κατά την υλοποίηση παρεμβάσεων, με στόχο την προσέλκυση νέων αιμοδοτών πρέπει να διέπονται από αρχές: Πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στον πληθυσμό-στόχο – τα χαρακτηριστικά του οποίου πρέπει να είναι ξεκάθαρα και να έχουν καταγραφεί μετά από έρευνα (για παράδειγμα, ένα εργαλείο για το σκοπό αυτό αποτελεί το διαθεωρητικό μοντέλο).

Συγκεκριμένα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη:

- τα κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού (για παράδειγμα, αν απευθυνόμαστε σε άνδρες ή γυναίκες, εφήβους, ενήλικες, κ.ά.)
- η πολιτισμική ιδιομορφία (για παράδειγμα, μπορεί να απευθυνόμαστε σε θρησκευτικές μειονότητες)
- το επίπεδο εκπαίδευσης
- η δυνατότητα πρόσβασης στις πληροφορίες και την ικανότητα πρόσληψης της πληροφορίας.

Υπάρχουν ορισμένα *βασικά ερωτήματα* που πρέπει να μας απασχολήσουν – πριν ξεκινήσουμε οποιαδήποτε παρέμβαση – κι αυτά είναι:

- Τι γνωρίζει ήδη ο πληθυσμός-στόχος για το θέμα και τι θέλουμε να ξέρουν και να κατανοήσουν; Για παράδειγμα, η γνώση για το που χρησιμοποιείται το αίμα που συλλέγεται μπορεί να είναι ελλιπής, αλλά πολύ χρήσιμη, γιατί συμβάλλει στην ενίσχυση της εικόνας για τον εαυτό και την ενίσχυση αισθημάτων αλληλεγγύης. Από την άλλη πλευρά, η γνώση για τις διαδικασίες διαχωρισμού των συστατικών στοιχείων του αίματος – ένα κατεξοχήν τεχνικό ζήτημα – μπορεί να είναι… αδιάφορη για τον πληθυσμό-στόχο!
- Ποιον θέλουμε να εκπαιδεύσουμε; Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα μας κατευθύνει σε μεγάλο βαθμό στην επιλογή της κατάλληλης τεχνικής.
- Πώς θέλουμε να ανταποκριθούν; Η αυτονόητη ίσως απάντηση είναι να γίνουν εθελοντές αιμοδότες. Όμως, δεν μπορούμε να αναμένουμε από μαθητές να γίνουν άμεσα εθελοντές αιμοδότες, λόγω ηλικιακών περιορισμών. Από αυτή την ομάδα μπορεί να θέλουμε να λειτουργήσουν ως πολλαπλασιαστές (για παράδειγμα, παρακινώντας τους γονείς τους να γίνουν αιμοδότες).
- Τι θα τους «πούμε»; Θα τους προσφέρουμε γνώσεις, γιατί διαπιστώσαμε ότι είναι ελλιπείς, ή θέλουμε να τους ευαισθητοποιήσουμε; Ανάλογα με την απάντηση στα παραπάνω ερωτήματα, θα προσαρμόσουμε και τη μέθοδό μας. Στην πρώτη περίπτωση, ενδεχομένως θα είχαν νόημα οι παθητικές τεχνικές μάθησης, όπως μια διάλεξη από έναν ειδικό. Στη δεύτερη περίπτωση, όμως, θα ήταν πιο χρήσιμες πιο ενεργητικές – βιωματικές τεχνικές (άσκηση σε ομάδες, καταιγισμός ιδεών). Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή της επικοινωνιακής μεθόδου πρέπει να είναι η απάντηση σε μερικές βασικές ερωτήσεις, όπως οι παρακάτω:
  - Η πληροφορία θα παρουσιαστεί γραπτά ή προφορικά;
  - Με ποιο τρόπο θα τη μεταδώσουμε; (τι εκπαιδευτικό υλικό θα χρησιμοποιήσουμε και σε τι

γλώσσα;)
- Ποιος θα ετοιμάσει το υλικό;
- Πώς θα το δοκιμάσουμε από πριν;
- Πόσο θα κοστίσει;
- Τι θα κάνουμε μετά;

• Ποιος θα μας βοηθήσει; Υπάρχουν διαθέσιμοι αρκετοί ανθρώπινοι πόροι; Υπάρχουν χορηγοί;
• Πώς θα γνωρίζουμε αν η επικοινωνία μας ήταν αποτελεσματική; Αν και παραγνωρισμένη, η αξιολόγηση των παρεμβάσεων είναι ο ακρογωνιαίος λίθος τους. Η αξιολόγηση μας δίνει πληροφορίες για το ποια στοιχεία της παρέμβασης ήταν αποτελεσματικά και για ποιο λόγο, τι αποτέλεσμα είχε η παρέμβασή μας σε σχέση με το στόχο που θέσαμε στην αρχή, αν τα μέσα που χρησιμοποιήσαμε ήταν τα κατάλληλα κ.λπ. Η αξιολόγηση είναι μια επιστημονική διαδικασία και απαιτεί γνώση και εμπειρία. Παρόλα αυτά, θα μπορούσαμε να διατυπώσουμε μερικά βασικά κριτήρια για να δούμε σε αδρές γραμμές εάν η παρέμβασή μας είναι αποτελεσματική. Αυτά είναι τα παρακάτω:
  - Αύξηση του αριθμού των ομάδων που εμπλέκονται στην αιμοδοσία
  - Αύξηση του συνολικού αριθμού των εθελοντών αιμοδοτών (για μια χρονική περίοδο)
  - Αύξηση του αριθμού των αιμοδοτών που επανέρχονται (για μια χρονική περίοδο)
  - Αύξηση στο μέσο αριθμό των αιμοδοσιών ανά πρόσωπο/ανά έτος (μέσα στα αποδεκτά για την ασφάλεια του αιμοδότη όρια)
  - Μείωση του αριθμού των αιμοδοτών που αποκλείονται μόνιμα.

Επίλογος

Η αιμοδοτική συμπεριφορά ενέχει χαρακτηριστικά που την καθιστούν μοναδική: α) είναι μια θετική κοινωνική συμπεριφορά, βασισμένη στις έννοιες του εθελοντισμού και της αλληλεγγύης και β) μπορεί να μην γίνεται για λόγους υγείας. Την ίδια στιγμή οι διαστάσεις της ξεπερνούν «το ατομικό» και χρωματίζονται από την πολιτική, την οικονομία, τη δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, για να κατανοήσουμε την αιμοδοτική συμπεριφορά και να την «επεκτείνουμε» χρειαζόμαστε τις συνεισφορές της ψυχολογίας, της κοινωνιολογίας και της ιατρικής.

Η ψυχολογία, μέσω των θεωριών της, έδειξε δρόμους – κατευθύνσεις, για έρευνα των μεταβλητών εκείνων που συμβάλλουν στην εγκαθίδρυση και διατήρηση μιας σταθερής πρακτικής εθελοντικής προσφοράς αίματος. Η ταυτότητα του εθελοντή αιμοδότη και πως αυτή αποκτάται και διατηρείται, η προσωπικότητα, η συνήθεια και οι μηχανισμοί εγκαθίδρυσής της είναι μερικοί μόνο ψυχολογικοί προσδιοριστικοί παράγοντες της αιμοδοτικής συμπεριφοράς. Ταυτόχρονα, πιο περίπλοκες και αναλυτικές θεωρίες, όπως η θεωρία της προσχεδιασμένης συμπεριφοράς και το διαθεωρητικό μοντέλο, μας προσφέρουν, μέσω των μεταβλητών που περικλείουν, μια σταθερή βάση κατανόησης της αιμοδοσίας, αλλά και τρόπους παρέμβασης για την τροποποίησή της (έναρξη, διατήρηση).

Την ίδια στιγμή, παράλληλα με την ψυχολογία, η οργάνωση ενός ποιοτικά δομημένου συστήματος αιμοδοσίας θέτει με τη σειρά της νέες προσκλήσεις. Ο συντονισμός των συλλόγων εθελοντών αιμοδοτών, η συλλογή και διαχείριση του αίματος που προσφέρουν οι εθελοντές αιμοδότες, οι τεχνικές διαχωρισμού του είναι ζητήματα που, ενώ ξεφεύγουν από τους στόχους του κειμένου αυτού, επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό αυτό που ορίσαμε ως ατομική πρακτική: τη συνειδητή επιλογή κάποιου να προσφέρει σε σταθερή βάση μονάδες αίματος.

Η διεπιστημονικότητα – όπως και σε πολλά ζητήματα (δημόσιας) υγείας επανέρχεται επιτακτικά και για την αιμοδοτική πρακτική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αγραφιώτης Δ. *Υγεία, Αρρώστια, Κοινωνία. Τόποι και Τρόποι σύμπλεξης*. ΤΥΠΩΘΗΤΩ – Γ. Δαρδανός, Αθήνα, 2003, 260-262,.
2. Sarafino EP. *Health Psychology. Biopsychosocial interactions* (3rd ed). Wiley, New York, 1999.
3. Καραδήμας ΕΧ. *Ψυχολογία της Υγείας. Θεωρία και κλινική πράξη*. ΤΥΠΩΘΗΤΩ – Γ. Δαρδανός, Αθήνα, 2005, 40,.
4. Leventhal H, Prochaska TR, Hirschman RS. Preventive health behavior across the life span. In Rosen JC, Solomon LJ (editors) *Prevention in health psychology*. University Press of New England, Hanover, NH, 1985.
5. Ferguson E. Predictors of future behavior: A review of the psychological literature on blood donation. *Br J Health Psychol* 1996 1:287 – 308.
6. James R, Matthews D. The donation cycles: A framework for the measurement and analysis of blood donor and return behavior. *Vox Sang* 1992 64:37 - 42.
7. Ouellette JA, Wood W. Habit and intention in everyday life: The multiple processes by which past behavior predicts future behavior. *Psychol Bull* 1998 124:54 – 74.
8. Piliavin JA, Callero PL. *Giving blood: The development of an altruistic identity*. John Hopkins University Press, Baltimore 1991.
9. Burnett JJ, Leigh JH. Distinguishing characteristics of blood donor segments defined in terms of donation frequency. *J Healthcare Mark* 1986 6:38 – 48.
10. Ferguson E, Bibby PA. Predicting future blood donor

returns: past behavior, intentions and observer effects. *Health Psychol* 2002 21:513 – 518.
11. Kasprisin DO, Glynn SH, Taylor F, Miller KA. Moderate and severe reactions in blood donors. *Transfusion* 1992 32:23 – 26.
12. Callero PL, Howard JA, Piliavin JA. Helping behavior as a role behavior: Disclosing social structure and history in the analysis of prosocial action. *Soc Psychol Quart* 1987 50:247 – 256.
13. Piliavin JA. Why do they give the gift of life: A review of research of blood donors since 1977. *Transfusion* 1990 30:444 – 459.
14. Chliaoutakis J, Trakas DJ, Socrataki F, et al. Blood donor behavior in Greece: Implications for health policy. *Soc Sci Med* 1994 38:1461 – 1467.
15. Solomon R, Corbit J. An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 1974 81:119 – 145.
16. Charng H, Piliavin JA, Callero PL. Role identity and reasoned action in the prediction of repeated behavior. *Soc Psychol Quart* 1988 51:303 – 317.
17. Upton WE. Altruism, attribution and intrinsic motivation in the recruitment of blood donors. In *Selected Readings in Donor Recruitment*. American Red Cross. Washington DC. 1974, 7 – 38.
18. Sarason IG, Sarason BR, Pierce GR, Shearin E et al. A social learning approach to increasing blood donations. *J Appl Soc Psychol* 1991 21:896 – 918.
19. Ferrari J, Barone R, Jason L, Rose T. The effects of a personal phone call prompt on blood donation commitment. *J Community Psychol* 1985 13:295 – 298.
20. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Processes* 1991 50:179-211.
21. Conner M, Sparks P. The theory of Planned Behaviour and Health Behaviours. In Conner, M. and Norman P. (editors) P*redicting health behaviour. Research and practice with social cognition models*. Open University Press, Buckingham, 1996, 121 – 162.
22. Giles M, Caines E. Blood donation and Ajzen's theory of planned behaviour: An examination of perceived behavioural control. *Brit J Soc Psychol* 1995 34:173 – 188.
23. Ferguson E, Singh AP, Cunningham-Snell N, VanPeborgh A et al. Is blood thicker than water: Motivations to give blood. *Proceedings of the British Psychological Society* 1995 3:80 (abstract).
24. Prochaska JO, DiClemente CC. *The transtheoretical approach: Crossing traditional boundaries of change*. Dorsey Press, Homewood IL 1984.
25. Ferguson E. Conscientiousness, emotional stability, perceived control and the frequency, recency, rate and years of blood donor behaviour. *Brit J Health Psych* 2004 9:293 – 314.
26. Mikkelsen N. *Donor-recruitment and education*. Report. Personal contact 2005a.
27. Callero PL, Piliavin JA. Developing a commitment to blood donation: The impact of one's first experience. *J Appl Soc Psychol* 1983 13:1 – 16.
28. Piliavin JA. Temporary deferral and donor return. *Transfusion*, 1987 27:199 – 200.
29. Mikkelsen N. *Success factors in donor recruitment and retention in Denmark*. Report. Personal contact 2005b.

Αιμοποιητικά κύτταρα – Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αίματος, μυελού και ομφαλοπλακουντιακού αίματος

ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΚΑΡΑΚΑΤΣΑΝΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΣΩΝΗΣ, ΜΑΡΙΑ ΠΑΓΩΝΗ
Αιματολογική Κλινική – Μονάδα ΜΜΟ, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αποτελούν τα κύτταρα προέλευσης όλων των εμόρφων συστατικών του αίματος. Η απομόνωσή τους, αρχικά από το μυελό των οστών και στη συνέχεια από το περιφερικό αίμα και τον ομφάλιο λώρο, οδήγησε σε κυτταρικές θεραπείες, όπως η μεταμόσχευση σε ασθενείς με δυνητικά θανατηφόρα νοσήματα, και δημιούργησε ελπίδες για πλήρη ίαση των ασθενών αυτών. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα βιολογικά γνωρίσματα και η ταυτοποίησή τους στηρίζεται σε μια σειρά ανοσοφαινοτυπικών δεικτών και λειτουργικών ιδιοτήτων. Αν και παραμένουν αναπάντητα πολλά ερωτήματα, αποτελεί αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι η μέχρι τώρα χρησιμοποίησή τους έχει καταστεί εξαιρετικά ωφέλιμη για ασθενείς με μια πλειάδα νοσημάτων, ενώ η περαιτέρω αποσαφήνιση της βιολογίας τους αναμένεται να βελτιώσει και να διευρύνει τις θεραπευτικές εφαρμογές.

Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα - Χαρακτηριστικά και απομόνωση

Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (ΑΑΚ) αποτελούν τα κύτταρα προέλευσης όλων των εμόρφων συστατικών του αίματος (αιμοποίηση) μέσω της ικανότητας αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης. Τα ΑΑΚ βρίσκονται κυρίως στο μυελό των οστών (ΜΟ), ένα ρευστό ιστό που βρίσκεται σε όλα τα οστά του σώματος και κυρίως στα οστά της λεκάνης και του στέρνου, αλλά επίσης σε μικρότερο αριθμό στο αίμα, και στο αίμα του ομφαλίου λώρου και του πλακούντα (ομφαλοπλακουντιακό αίμα, ΟΠΑ).

Ο ΜΟ αποτελεί το 4% του σωματικού μας βάρους (ΣΒ) και έχει ικανότητα παραγωγής 2,5 δισεκατομμυρίων ερυθρών αιμοσφαιρίων, 2,5 δισεκατομμυρίων αιμοπεταλίων και 1 δισεκατομμυρίου λευκών αιμοσφαιρίων, ημερησίως ανά κιλό ΣΒ, δηλαδή συνολικά παράγει περίπου 500 δισεκατομμύρια κύτταρα την ημέρα. Τα περισσότερα ΑΑΚ παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή δεν διαιρούνται και έτσι είναι ανθεκτικά σε φάρμακα και άλλες θεραπείες που στοχεύουν διαιρούμενα κύτταρα.[1,2] Υπολογίζεται ωστόσο ότι από τα διαιρούμενα ΑΑΚ παράγονται στο ΜΟ 10^{10} ερυθρά αιμοσφαίρια και 10^8-10^9 λευκά αιμοσφαίρια την ώρα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, με περαιτέρω ικανότητα αύξησης της παραγωγής ώριμων κυττάρων κατά 5 ή 10 φορές σε καταστάσεις stress.

Μεγάλη προσπάθεια έχει γίνει για την αναγνώριση δεικτών στην επιφάνεια των ΑΑΚ, που να επιτρέπουν την ανίχνευση και απομόνωσή τους. Ο πλέον γνωστός και εύχρηστος κλινικά δείκτης είναι το μόριο επιφανείας CD34. Πρόκειται για μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη των ΑΑΚ, αλλά και των πιο ώριμων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Ανακαλύφθηκε το 1985 με τη βοήθεια ενός μονοκλωνικού αντισώματος, το οποίο συνδέεται με ένα μόριο της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, στο οποίο δόθηκε η ονομασία CD34. Το αντιγόνο αυτό, μοριακού βάρους 105-120 kDa, συμμετέχει μάλλον στην προσκόλληση των ΑΑΚ στο μυελικό στρώμα και παραμένει ο μοναδικός φαινοτυπικός δείκτης των

πρόδρομων αιμοποιητικων κυττάρων. Ανιχνεύεται περίπου στο 0,1% των φυσιολογικών μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος και στο 1% με 4% των κυττάρων του ΜΟ. Από τα CD34+ κύτταρα του ΜΟ μόνο 1 στα 500 περίπου εικάζεται ότι ανήκει στα ΑΑΚ. Επομένως, δείκτες όπως ο CD34 είναι μεν χρήσιμοι για τον προσδιορισμό του κυτταρικού διαμερίσματος των ΑΑΚ αλλά η ανίχνευσή τους αποτελεί έμμεσο μόνο δείκτη της παρουσίας ΑΑΚ.

Σε πειραματικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι συνδυασμοί δεικτών ώστε να είναι δυνατή η απομόνωση κυτταρικών πληθυσμών, στους οποίους μέχρι και το 20% των κυττάρων διαθέτει αιμοποιητικές ικανότητες.[3-6] Η απομόνωση γίνεται αρχικά με αρνητική επιλογή όλων των κυττάρων που εκφράζουν οποιοδήποτε δείκτη ειδικό για οποιαδήποτε κυτταρική σειρά, ενώ στη συνέχεια γίνεται θετική επιλογή των Sca-1+c-kit+ κυττάρων (Lin−Sca-1+c-kit+, LSK κύτταρα), Thy-1^{lo} (LSKT κύτταρα). Συνολικά απαιτούνται περισσότερα από 10 μονοκλωνικά αντισώματα για τη διάκριση του παραπάνω πληθυσμού και μεγάλος αριθμός κυττάρων σε μορφή διαλύματος, γεγονός που κάνει αυτή τη διαδικασία πολύ λιγότερο ελκυστική στην κλινική πράξη. Πάντως σημαντικό ρόλο στην απλοποίηση της ταυτοποίησης των ΑΑΚ φαίνεται να έχει η οικογένεια των Signaling Lymphocyte Activation Molecule (SLAM) δεικτών, αφού χρησιμοποιώντας τρεις μόνο ανοσοφαινοτυπικούς δείκτες (CD150+/CD244-/CD48-) κατέστη εφικτή η πιο ακριβής διάκριση του πληθυσμού των ΑΑΚ (50% των CD150+CD48−Sca-1+Lin−c-kit+ κυττάρων) και η τοπογραφική τους εντόπιση σε ιστολογικές τομές.[7] Σύμφωνα με τον Kiel και συν κάποια ΑΑΚ φαίνεται ότι βρίσκονται σε επαφή με το ενδοθήλιο των κολποειδών του ΜΟ ενώ άλλα με το ενδόστεο. Τα τελευταία φαίνεται ότι σχετίζονται με τους οστεοβλάστες της περιοχής,[8] ενώ η επαφή τους με το ενδοθήλιό εξηγεί την ταχεία είσοδο και κυκλοφορία μέσω των κολποειδών μετά τη χορήγηση κυτταροκινών.[9]

Άλλες μέθοδοι διάκρισης των ΑΑΚ στηρίζονται στην ικανότητα αποβολής μέσω των διαμεμβρανικών τους αντλιών φθοριζόντων συνδεόμενων με το DNA χρωστικών.[6,10,11] Είναι εντυπωσιακό ότι τα συγκεκριμένα κύτταρα δεν εκφράζουν κανένα δείκτη συγκεκριμένης κυτταρικής σειράς αλλά ούτε και το CD34.

Μεταμόσχευση ΑΑΚ

Η μεταμόσχευση ΑΑΚ αποτελεί μια καθιερωμένη θεραπευτική μέθοδο για πολλά νοσήματα, κυρίως κακοήθη αλλά και καλοήθη αιματολογικά. Έχει επίσης ένδειξη και για ορισμένα μη αιματολογικά νοσήματα. Διακρίνεται σε αυτόλογη, όταν το μόσχευμα προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή και αλλογενή όταν το μόσχευμα προέρχεται από υγιή δότη.

Ιστορική αναδρομή

Στη μεταμόσχευση των ΑΑΚ από το ΜΟ πρωτοστάτησε η ερευνητική ομάδα του Fred Hutchinson Cancer Research Center τις δεκαετίες 1950-1970 υπό τον E. Donnall Thomas, ο οποίος αργότερα βραβεύθηκε με το βραβείο Nobel. Στις εργασίες του κατέδειξε την ικανότητα των κυττάρων του ΜΟ, όταν εγχέονται ενδοφλεβίως, αφενός να επαναποικίζουν το μυελό και να παράγουν νέα αιμοποιητικά κύτταρα αφετέρου να προκαλούν ανοσολογικές δράσεις, όπως η νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GraftversusHostDisease, GvHD), μια σοβαρή επιπλοκή της μεταμόσχευσης.[12]

Σήμερα οι πηγές από τις οποίες απομονώνονται τα ΑΑΚ είναι ο ΜΟ, το περιφερικό αίμα και το ΟΠΑ.

Η πρώτη υπόνοια για την ύπαρξη ΑΑΚ στο περιφερικό αίμα είχε τεθεί περισσότερο από 100 χρόνια πριν, ωστόσο η ύπαρξή τους επιβεβαιώθηκε μόλις στα μέσα της δεκαετίας του 1950.[13] Αυτό διαπιστώθηκε μετά από παρατηρήσεις ότι όταν μεταμοσχεύονταν μονοπύρηνα περιφερικού αίματος σε πειραματόζωα αυτά είχαν τη δυνατότητα παραγωγής ώριμων κυττάρων του αίματος. Τα επόμενα χρόνια ήταν παράδοξο ότι η ανακάλυψη των ΑΑΚ στηρίχτηκε στην έλευση της ατομικής εποχής και στον ανταγωνισμό για τα πυρηνικά όπλα, που οδήγησαν τους επιστήμονες στη διερεύνηση της επίδρασης των ιοντιζουσών ακτινοβολιών στους φυσιολογικούς ιστούς και στην αναζήτηση τρόπων αντιμετώπισης μίας θανατηφόρου δόσης ακτινοβολίας.[14,15]

Η πρώτη μεταμόσχευση ΜΟ στην Ευρώπη πραγματοποιήθηκε από τον Georges Mathé το Νοέμβριο του 1958, χωρίς ωστόσο επιτυχία. Αργότερα όμως οι προσπάθειές του ευοδώθηκαν και ήταν από τους πρώτους που εισήγαγε τη μεταμόσχευση ΑΑΚ ως θεραπεία της οξείας λευχαιμίας.[16] Το 1965 πραγματοποιήθηκε η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση ΑΑΚ από το ΜΟ, η οποία ακολουθήθηκε από άλλες σε παιδιά με συγγενή σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας.[17,18] Στα τέλη της δεκαετίας του 1960 στο MD Anderson έγινε η πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια συλλογής μεγάλου αριθμού προγονικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα.[19,20] Το 1974 έγινε η πρώτη συλλογή ανοσοϊκανών προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων με κυτταρικό διαχωριστή. Το 1977 παρατηρήθηκε αιματολογική αποκατάσταση μετά από μεταμόσχευση αυτόλογων περιφερικών προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία σε χρόνια φάση. Τη δεκαετία του

1970 έγινε και η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση ΑΑΚ από το ΜΟ από μη συγγενή ιστοσυμβατό δότη.[21,22] Το 1979 δημοσιεύθηκε η πρώτη προσπάθεια αυτόλογης μεταμόσχευσης ΑΑΚ περιφερικού αίματος και στα μέσα της δεκαετίας του 1980 έγιναν οι πρώτες επιτυχείς αυτόλογες μεταμοσχεύσεις με τη χρήση περιφερικού αίματος.[23,24]

Ακολούθησαν προσπάθειες αύξησης του αριθμού των ΑΑΚ στο περιφερικό αίμα με σκοπό τη συλλογή ικανού αριθμού για μεταμόσχευση. Η κινητοποίηση επιτυγχάνεται *με τη χορήγηση κυτταροκινών* (G-CSF) με ή χωρίς χημειοθεραπεία (ΧΜΘ).

Το 1988 έγινε η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση ΑΑΚ από ΟΠΑ σε ένα παιδί με αναιμία Fanconi.[25-30] Το 1992 ιδρύθηκε στη Νέα Υόρκη η πρώτη Τράπεζα ΟΠΑ και άνοιξε έτσι ο δρόμος για τις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις με ΟΠΑ.

Η διαδικασία της μεταμόσχευσης

Ο ασθενής, μετά από τη χορήγηση του σχήματος προετοιμασίας (ΧΜΘ ± Ακτινοθεραπεία), το οποίο καταστρέφει το αιμοποιητικό του σύστημα ολοσχερώς ή μερικώς, λαμβάνει το αιμοποιητικό μόσχευμα, στο οποίο περιέχονται τα ΑΑΚ, τα οποία θα επαναποικίσουν το μυελό του ασθενούς. Τα ΑΑΚ εγκαθίστανται σε συγκεκριμένες θέσεις του μυελού, τις «φωλεές»/niches, όπου έρχονται σε επαφή με κύτταρα του στρώματος και υπό την επίδραση σημάτων κυτταροκινών διαιρούνται και διαφοροποιούνται σε κύτταρα του αίματος.

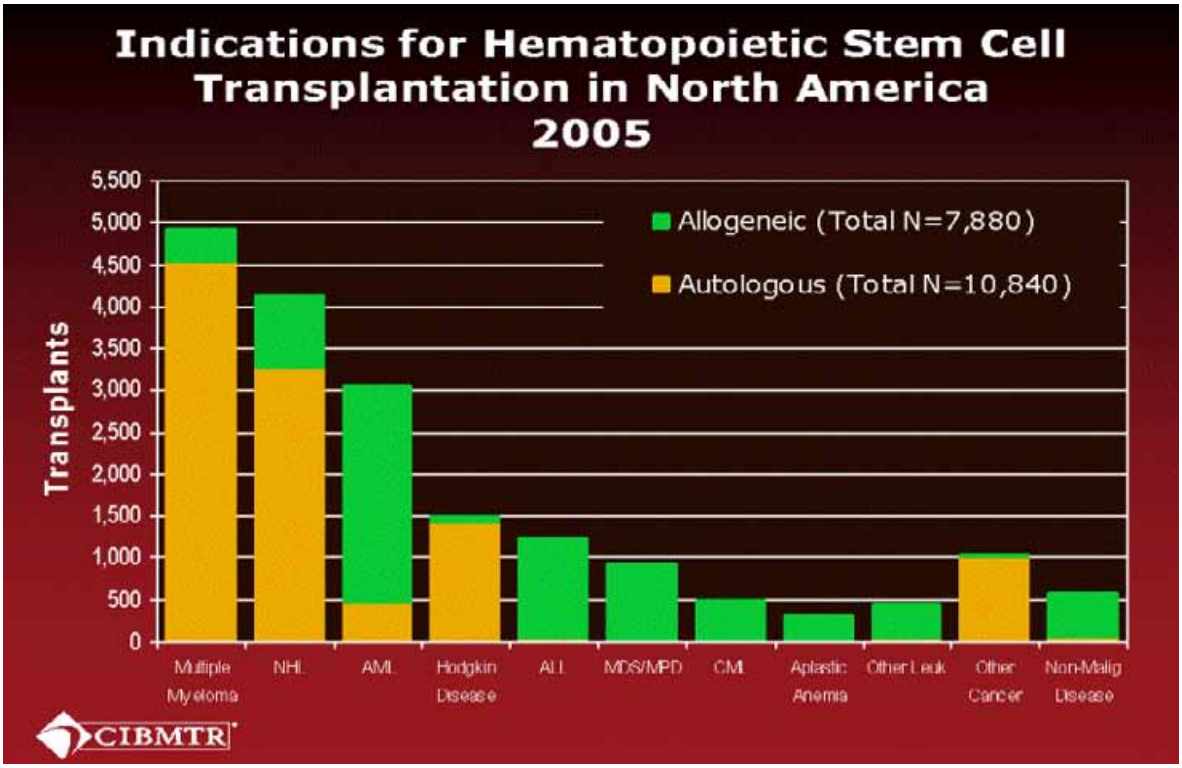
Ανάλογα με το νόσημα και τις ενδείξεις για τη θεραπεία του (Σχήμα 1) το μόσχευμα θα είναι αυτόλογο ή αλλογενές.

Αυτόλογη μεταμόσχευση

Αρχικά γίνεται η συλλογή των ΑΑΚ από το περιφερικό αίμα, μετά από κινητοποίηση, ή από το μυελό του ασθενούς. Ακολουθεί κρυοκατάψυξη του μοσχεύματος, ώστε εν συνεχεία ο ασθενής να λάβει το σχήμα προετοιμασίας. Χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια, αφού αποψυχθεί. Η χορήγηση του αυτόλογου μοσχεύματος επιτρέπει την αποκατάσταση της αιμοποίησης μετά την καταστροφική δράση της μεγαθεραπείας, που προηγείται.

Αλλογενής μεταμόσχευση

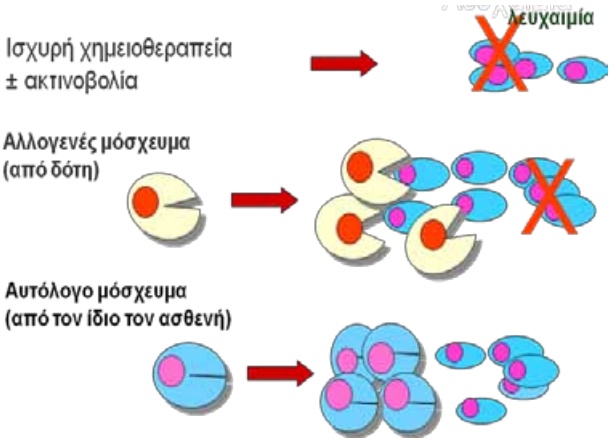
Το μόσχευμα προέρχεται από υγιή δότη. Με το



Σχήμα 1. Ενδείξεις για αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. *Τροποποιημένο από Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR).*

σχήμα προετοιμασίας εξαλείφεται ο νεοπλασματικός κλώνος, καταστρέφονται τα φυσιολογικά ΑΑΚ του ασθενούς/λήπτη και δημιουργείται «λειτουργικός χώρος» για την εγκατάσταση των κυττάρων του δότη. Παράλληλα, χορηγείται ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ώστε να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος, που αναγνωρίζεται ως «ξένο» από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Με τη χορήγηση των ΑΑΚ επιτυγχάνεται η αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμοποιίας, αλλά και η μείωση της πιθανότητας υποτροπής μέσω της ανοσολογικής δράσης του μοσχεύματος έναντι της κακοήθειας (Graft-versus-Malignancy, GvM) (Εικόνα 1).

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης είναι η ύπαρξη δότη συμβατού με τον ασθενή ως προς τα αντιγόνα HLA (Human Leukocyte Antigens). Η πλήρης HLA συμβατότητα είναι καθοριστικός παράγοντας για τη μείωση του κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος, της εμφάνισης νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) και της θνητότητας από τη μεταμόσχευση.

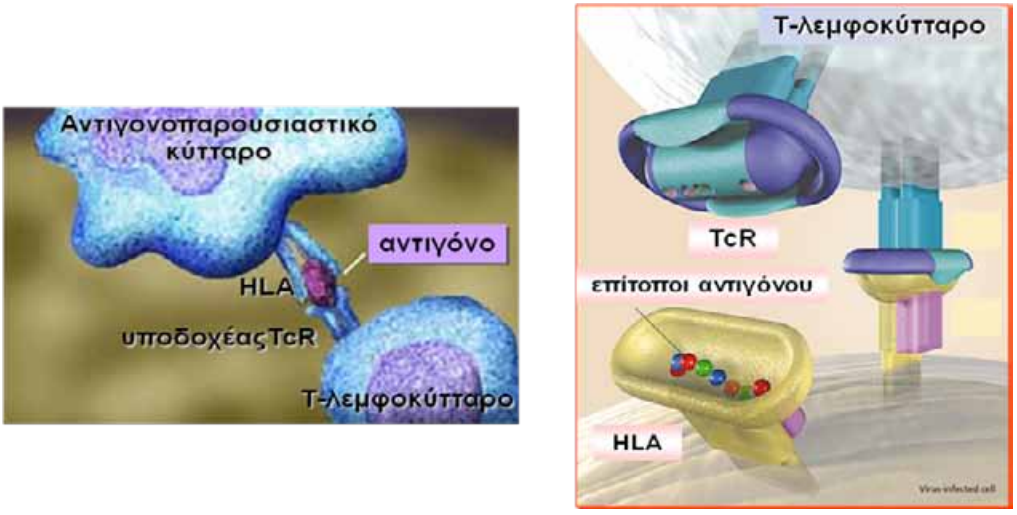


Εικόνα 1. Η δράση του αλλογενούς μοσχεύματος έναντι της κακοήθειας.

Συμβατότητα

Το βασικότερο κριτήριο επιλογής του δότη είναι η συμβατότητά του με τον ασθενή με βάση το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, ή αλλιώς το σύστημα HLA. Πρόκειται για μία ιδιαίτερα σημαντική κατηγορία αντιγόνων, τα οποία καθορίζονται από τα HLA γονίδια που εντοπίζονται στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC, Major Histocompatibility Complex) στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Τα HLA αντιγόνα είναι ειδικές πρωτεΐνες που βρίσκονται στους περισσότερους ιστούς και παρουσιάζουν αντιγόνα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Εικόνα 2). Η περιγραφή τους το 1958 άνοιξε το δρόμο για τις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις.

Το ανοσοποιητικό σύστημα επομένως χρησιμοποιεί αυτές τις πρωτεΐνες για να διακρίνει ποια κύτταρα ανήκουν στο ίδιο άτομο και ποια είναι ξένα. Τα HLA διακρίνονται σε τάξης I και II. Στα τάξης I ανήκουν τα A, B, C αντιγόνα και στα τάξης II τα DRB1, DQB1 και DPB1 (Εικόνα 3). Τα HLA τάξης I βρίσκονται στην επιφάνεια όλων των εμπύρηνων κυττάρων του οργανισμού και η βασική τους λειτουργία είναι η παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων στα CD8 Τ-λεμφοκύτταρα. Τα HLA τάξης II βρίσκονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και η βασική τους λειτουργία είναι η παρουσίαση



Εικόνα 2. Λειτουργία των HLA μορίων.

αντιγονικών πεπτιδίων στα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα.

Η ταυτοποίησή τους γίνεται είτε με ορολογικές μεθόδους σε επίπεδο αντιγόνου. Σήμερα με ευαίσθητες μοριακές μεθόδους (high resolution), είναι εφικτή η τυποποίηση σε επίπεδο αλληλίου. Μέχρι σήμερα έχουν ανευρεθεί περισσότερα από 460 HLA-A, 790 HLA-B, 240 HLA-C, 520 HLA-DRB, 30 HLADQA1, 70 HLA-DQB1, 20 HLA-DPA1 και 120 HLA-DPB1 αλλήλια και ο αριθμός συνεχώς αυξάνεται (Εικόνες 3, 4)

Για την ταυτοποίηση απαιτείται η λήψη μικρής ποσότητας αίματος τόσο από τον ασθενή όσο και από τον πιθανό δότη και εξέταση της συμβατότητας σε εξειδικευμένα εργαστήρια.

Τα HLA γονίδια κληρονομούνται σαν απλότυποι, εκτός από τις περιπτώσεις χιασματυπίας, και έτσι κάθε παιδί κληρονομεί έναν απλότυπο από κάθε γονέα. Επομένως, δύο αδέρφια από τους ίδιους γονείς έχουν 25% πιθανότητα να είναι απολύτως συμβατά ως προς τα HLA αντιγόνα τους.

Η πιθανότητα δύο μη συγγενείς να είναι απολύτως συμβατοί ως προς τα HLA αντιγόνα είναι εξαιρετικά σπάνια λόγω του μεγάλου πολυμορφισμού.

Εικόνα 3. Μείζονα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας (HLA).

Εικόνα 4. Πολυμορφισμός αντιγόνων HLA. Αριθμός περιγραφέντων αλληλίων (1968-2010). *Πηγή: hla.alleles.org*

Η συχνότητα εμφάνισης των HLA αντιγόνων και αλληλίων εμφανίζει σημαντική ποικιλία ανάμεσα στις διάφορες εθνικές ομάδες. Έτσι η πιθανότητα ανεύρεσης συμβατού μη συγγενή δότη είναι μεγαλύτερη όταν ο ασθενής και ο δότης ανήκουν στην ίδια εθνική ή φυλετική ομάδα.[31]

Ο βαθμός συμβατότητας των αντιγόνων/αλληλίων του MHC παίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης. Ως καλή συμβατότητα θεωρείται η 8/8, η οποία αφορά τα A, B, C και DRB1 ενώ η πλήρης συμβατότητα, δηλαδή 12/12, αφορά τα A, B, C, DRB1, DQB1 και DPB1.

Η μεταμόσχευση ΑΑΚ από ΟΠΑ πραγματοποιείται με αποδεκτή συμβατότητα σε λιγότερα αντιγόνα και αλλήλια (4/6 ή 5/6, A και B σε επίπεδο αντιγόνου, DRB1 σε επίπεδο αλληλίου).

Οι επιπλοκές που συνδέονται με την HLA ασυμβατότητα είναι η αποτυχία εγκατάστασης του μοσχεύματος και η απόρριψη, η GvHD και η καθυστερημένη ανοσιακή αποκατάσταση, με το ποσοστό τους να αυξάνεται όσο αυξάνεται και ο βαθμός ασυμβατότητας.[32-39] Φαίνεται ωστόσο ότι κάποιες HLA ασυμβατότητες γίνονται καλύτερα ανεκτές από άλλες.[40]

Ενώ το βασικότερο κριτήριο επιλογής του δότη είναι η συμβατότητά του με τον ασθενή στο MHC, έχουν ταυτοποιηθεί και ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, τα οποία φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση GvHD, την αντιλευχαιμική δράση αλλά και την απόρριψη του μοσχεύματος, ωστόσο δεν λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή του δότη.

Η ασυμβατότητα δότη και ασθενή ως προς τις ομάδες των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ABO και Rhesus) δεν επηρεάζει την έκβαση της μεταμόσχευσης.

Η αναζήτηση του δότη

Ο υγιής δότης μπορεί να είναι συμβατός αδελφός ή άλλο μέλος της οικογένειας ή μη συγγενής συμβατός δότης. Η πιθανότητα ανεύρεσης συμβατού αδελφού είναι 30%, ενώ η πιθανότητα ανεύρεσης άλλου συγγενούς συμβατού περίπου 1%. Έτσι λοιπόν μόνο το 1/3 των ασθενών που χρειάζονται μεταμόσχευση ΑΑΚ θα βρει ιστοσυμβατό δότη μέσα στην οικογένεια. Για τους υπόλοιπους ασθενείς γίνεται αναζήτηση συμβατού δότη στην Παγκόσμια Δεξαμενή Εθελοντών Δοτών, με αποτέλεσμα να βρεθεί δότης για το 70% αυτών. Για τους εναπομείναντες ασθενείς αναζητείται μόσχευμα στις Δημόσιες Τράπεζες ΟΠΑ. Πρακτικά λοιπόν φαίνεται ότι υπάρχει δυνατότητα ανεύρεσης δότη ΑΑΚ για όλους τους ασθενείς.

Η αναζήτηση και εύρεση πλήρως συμβατού εθελοντή δότη στην Παγκόσμια Δεξαμενή Εθελοντών Δοτών (67 Δεξαμενές Δοτών από 49 χώρες), η οποία αριθμεί πάνω από 20.000.000 εθελοντές απαιτεί χρόνο 3 έως 6 μήνες και είναι φανερό ότι είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε ασθενείς που ανήκουν σε εθνικές ή φυλετικές μειονότητες και σε ασθενείς με σπάνιους απλότυπους.

Η εύρεση συμβατής μονάδας ΟΠΑ γίνεται με επιλογή της πλέον κατάλληλης από τις περισσότερες από 560.000 μονάδες που βρίσκονται αποθηκευμένες σε Δημόσιες Τράπεζες (47 Τράπεζες Ομφάλιου Αίματος από 31 χώρες) για ασθενείς που δε διαθέτουν συμβατό συγγενή ή μη συγγενή δότη ή χρειάζονται επείγουσα μεταμόσχευση και δεν έχουν δότη στην οικογένεια.

Οι πηγές των ΑΑΚ, η συλλογή και η χορήγηση

Ανεξαρτήτως αν ο δότης είναι συγγενής ή μη το μόσχευμα μπορεί να συλλεγεί από το αίμα μετά από κινητοποίηση ή από το μυελό των οστών. Σήμερα στην πλειονότητα των μεταμοσχεύσεων προτιμώνται τα ΑΑΚ που απομονώνονται από το περιφερικό αίμα.

Συλλογή από το αίμα - Κινητοποίηση των ΑΑΚ

Η κινητοποίηση των ΑΑΚ και η συλλογή τους από το περιφερικό αίμα στηρίζεται στη διακοπή της αλληλεπίδρασης μεταξύ του Stromal Derived Factor-1 (SDF-1 ή CXCL12) και του συνδέτη του CXCR4. Ο SDF-1 είναι χημειοτακτικός παράγοντας που παράγεται από τα κύτταρα του στρώματος του ΜΟ και συγκεκριμένα τους οστεοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ τα ΑΑΚ εκφράζουν το συνδέτη του (CXCR4) και έτσι καθοδηγούνται προς την εστία παραγωγής του SDF-1.[41,42] Μετά από χορήγηση ΧΜΘ, που αποτελεί παράγοντα stress, τα ΑΑΚ εγκαταλείπουν το μυελό, ενώ η έκφραση του CXCR4 μπορεί να αυξηθεί με τη διεγερτική δράση κυτταροκινών.[43] Έτσι ο συνδυασμός ΧΜΘ (π.χ., cyclophosphamide) και αυξητικού παράγοντα διέγερσης των κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) θεωρείται το πρότυπο μοντέλο κινητοποίησης ΑΑΚ και άλλων πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων, αυξάνοντας την απελευθέρωση πρωτεασών από τα κοκκία των ουδετεροφίλων και απελευθερώνοντας τα ΑΑΚ από τις αιμοποιητικές φωλεές.[44-46]

Τη σημασία της αλληλεπίδρασης μεταξύ SDF-1 και CXCR4 στην κινητοποίηση των ΑΑΚ την εκμεταλλευόμαστε με τη χρήση ενός μικρομοριακού ανταγωνιστή του CXCR4 (plerixafor), σε περίπτωση που η κινητοποίηση με άλλες μεθόδους δεν είναι επαρκής. Ο παράγοντας αυτός αυξάνει τον αριθμό των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα, είτε αφ' εαυτού είτε σε συνδυασμό G-CSF, αφού ευοδώνει

την αποκόλληση των αιμοποιητικών κυττάρων από το μυελικό στρώμα (Εικόνα 5).[47]

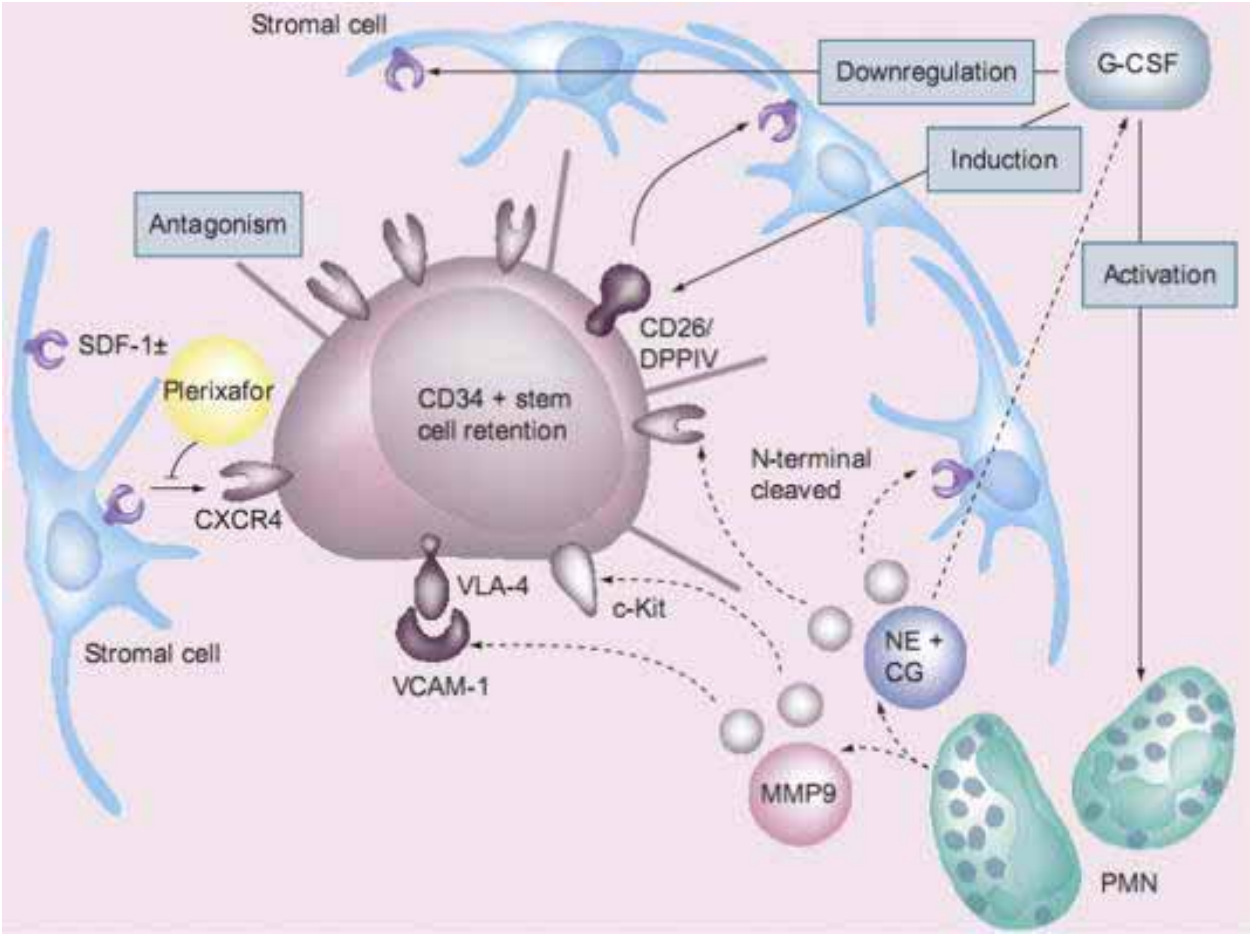
Παράγοντες που σχετίζονται με μη επαρκή κινητοποίηση είναι ηλικία >60 ετών, προηγηθείσα ακτινοθεραπεία, πολλαπλοί κύκλοι ΧΜΘ, θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, ανάλογα πουρινών ή λεναλιδομίδη και αριθμός αιμοπεταλίων <150.000/μlt

Η συλλογή ΑΑΚ από το περιφερικό αίμα γίνεται μετά από επιτυχή κινητοποίηση, δηλαδή αν ο αριθμός των CD34+ κυττάρων είναι μεγαλύτερος από 10/μlt ή ακόμα καλύτερα από 20/μlt. Γίνεται συλλογή των μονοπύρηνων κυττάρων σε μηχάνημα κυτταρικού διαχωρισμού συνεχούς ροής και αποθήκευσή τους σε ασκό με αντιπηκτικό. Η συλλογή ολοκληρώνεται μόλις επιτευχθεί ο επιθυμητός αριθμός CD34+ κυττάρων (συνήθως 5x10^6 κύτταρα/ kg ΣΒ του ασθενή, με ελάχιστο όριο 2x10^6).

Χρειάζεται επαρκής φλεβική παροχή, οπότε στο 20% των δοτών απαιτείται τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ενώ δεν απαιτείται γενική αναισθησία ή νοσηλεία του δότη στο νοσοκομείο.

Συλλογή από το μυελό των οστών

Η συλλογή γίνεται στο χειρουργείο, υπό γενική αναισθησία. Ο μυελός λαμβάνεται από τις οπίσθιες λαγόνιες άκανθες, με πολλαπλές αναρροφήσεις μικρού όγκου για να περιορίζεται η πρόσμιξη με περιφερικό αίμα. Απαιτείται νοσηλεία τουλάχιστον για 24 ώρες. Με το μυελικό μόσχευμα η αιματολογική αποκατάσταση είναι βραδύτερη, αλλά φαίνεται ότι υπάρχει μικρότερος κίνδυνος GvHD αφού είναι μικρότερος και ο αριθμός των CD3+ λεμφοκυττάρων που περιέχει. Η συλλογή ολοκληρώνεται είτε όταν αναρροφηθεί η μέγιστη ποσότητα ΜΟ (15-20 ml/kg ΣΒ δότη) είτε όταν ο αριθμός των μονοπύρηνων κυττάρων που συλλέγονται κριθεί ικανοποιητικός (ελάχιστη τιμή 2-3x10^8/ kg ΣΒ ασθενή). Μετά τη συλλογή ο μυελός φιλτράρεται για να



Εικόνα 5. Μηχανισμοί κινητοποίησης ΑΑΚ. Τροποποιημένο από European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

απομακρυνθούν σωματίδια λίπους ή τμήματα οστού και τοποθετείται σε ασκό με αντιπηκτικό. Η χορήγηση στον ασθενή γίνεται εντός 24 ωρών από τη συλλογή. Σε περίπτωση που μεσολαβεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα το μόσχευμα να πρέπει να καταψυχθεί.

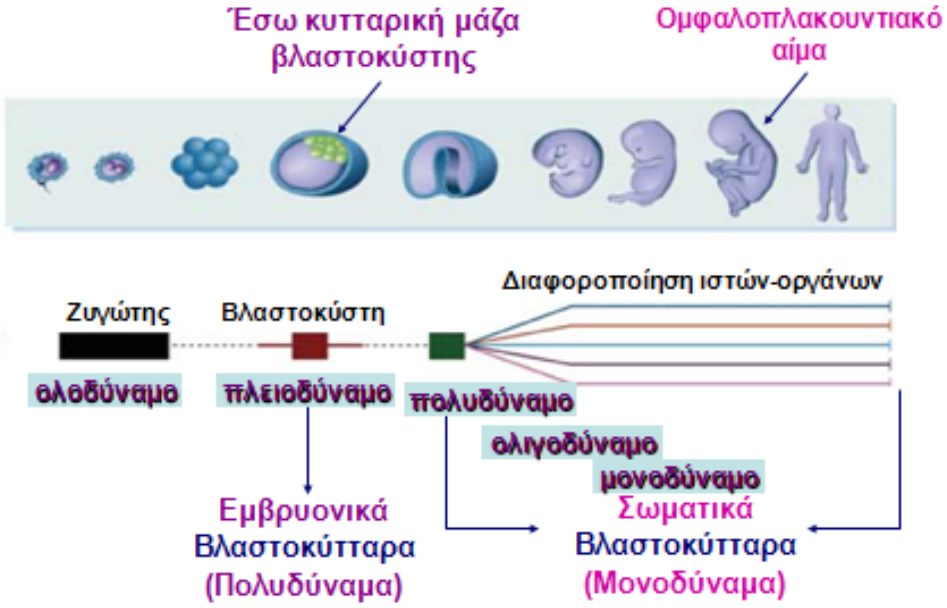
Οι δύο παραπάνω μέθοδοι συλλογής είναι απολύτως ασφαλείς. Στη συλλογή ΜΟ η πιο συχνή επιπλοκή είναι ο πόνος στα σημεία της αναρρόφησης και σε γενικές γραμμές είναι ήπιος, αντιμετωπίζεται με κοινά παυσίπονα και παρέρχεται μετά από λίγες ημέρες. Οι πιο σοβαρές επιπλοκές είναι εξαιρετικά σπάνιες (1%). Στη συλλογή ΑΑΚ από το περιφερικό αίμα η πιο συχνή επιπλοκή είναι ο πόνος που προκαλείται από τον G-CSF και σε γενικές γραμμές είναι επίσης ήπιος, αντιμετωπίζεται με απλά παυσίπονα και παρέρχεται μετά τη διακοπή του αυξητικού παράγοντα, ενώ οι σοβαρές επιπλοκές είναι ακόμα πιο σπάνιες (λιγότερο από 1%).

Συλλογή από τον ομφάλιο λώρο και τον πλακούντα

Η συλλογή ΑΑΚ από ΟΠΑ γίνεται αμέσως μετά τον τοκετό. Η συλλογή είναι ακίνδυνη για τη μητέρα και το νεογνό. Για να αποθηκευθεί μία μονάδα ΟΠΑ πρέπει να περιέχει τουλάχιστον $100x10^7$εμπύρηνα κύτταρα συνολικά. Πλεονεκτήματα του ΟΠΑ είναι η ταχεία ανεύρεση κατάλληλων μονάδων, η μεγαλύτερη εκπροσώπηση μειονοτήτων και σπάνιων συνδυασμών HLA αντιγόνων στις Δημόσιες Τράπεζες ΟΠΑ σε σχέση με τις Δεξαμενές Δοτών, απαιτείται μικρότερου βαθμού συμβατότητα HLA και παρατηρείται σπανιότερα βαθμού III και IV GvHD, με αντίτιμο ωστόσο την καθυστερημένη ανοσιακή αποκατάσταση και τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και υποτροπών. Μειονεκτήματα του ΟΠΑ είναι ο μικρός αριθμός κυττάρων, η μη σταθερή ποιότητα των μονάδων κατά την απόψυξη και η αδυναμία χορήγησης συμπληρωματικού μοσχεύματος σε περιπτώσεις που χρειάζεται. Παρόλα αυτά, με τη δυνατότητα χορήγησης δύο μονάδων ΟΠΑ, από το 2005 και μετά ο αριθμός των ενηλίκων που μεταμοσχεύονται με ΟΠΑ ξεπερνά τον αντίστοιχο αριθμό των παιδιών και οι μεταμοσχεύσεις ΟΠΑ αποτελούν το 20% τουλάχιστον των αλλογενών μεταμοσχεύσεων από μη συγγενή δότη ενώ στα παιδιά το αντίστοιχο ποσοστό πλησιάζει το 50%.

Είναι σημαντικό να διευκρινισθεί ότι το ομφάλιο αίμα περιέχει σωματικά μονοδύναμα βλαστοκύτταρα (αρχέγονα κύτταρα), τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν προς κύτταρα ενός και μόνο ιστού, δηλαδή μπορεί να αναγεννήσει μόνο αιμοποιητικά κύτταρα. Δεν περιέχει εμβρυονικά πολυδύναμα βλαστοκύτταρα, τα οποία και έχουν ικανότητα διαφοροποίησης προς όλους τους ιστούς. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται στη βλαστοκύστη, δηλαδή ένα έμβρυο λίγων μόνο ημερών (Εικόνα 6).

Το μόσχευμα, ανεξάρτητα από την πηγή προέλευσης του, χορηγείται ενδοφλεβίως σαν μετάγγιση αίματος. Ακολουθεί η εγκατάσταση του μοσχεύματος και η αποκατάσταση της αιμοποιίας. Για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα απαιτείται η χορήγηση ανοσοκα-



Εικόνα 6. Εμβρυονικά και Σωματικά Βλαστοκύτταρα.

τασταλτικής αγωγής με σκοπό την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος και της εμφάνισης GvHD.

Σε ειδικές περιπτώσεις είναι απαραίτητη η αφαίρεση των ερυθρών ή του πλάσματος από το μυελικό μόσχευμα πριν τη χορήγησή του. Συγκεκριμένα, απαιτείται αφαίρεση των ερυθρών όταν μεταξύ δότη και λήπτη υπάρχει μείζων ΑΒΟ ασυμβατότητα ή όταν στο αίμα του λήπτη υπάρχουν αλλοαντισώματα έναντι των ερυθρών του δότη. Η αφαίρεση του πλάσματος είναι απαραίτητη όταν υπάρχει ελάσσων ΑΒΟ ασυμβατότητα ή όταν στο αίμα του δότη υπάρχουν αλλοαντισώματα έναντι των ερυθρών του ασθενή. Ο λόγος για τον οποίο απαιτείται αφαίρεση ερυθρών ή πλάσματος μόνο από το μυελικό μόσχευμα εξηγείται από το γεγονός ότι αυτό έχει μεγάλο όγκο (συνήθως πάνω από ένα λίτρο) με υψηλό αιματοκρίτη. Αφού ο όγκος είναι μεγαλύτερος, υπάρχει μεγαλύτερη ποσότητα αντισωμάτων έναντι των ασύμβατων ερυθρών και περιέχονται και πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια σε σχέση με το μόσχευμα από το περιφερικό αίμα, ενώ ο μέγιστος όγκος ασύμβατων ερυθρών που μπορεί να χορηγηθεί χωρίς σοβαρού βαθμού αιμόλυση είναι 10-20 ml. Το ίδιο ισχύει και για την ελάσσονα ασυμβατότητα.

Συμπεράσματα

Τα ΑΑΚ είναι υπεύθυνα για τη φυσιολογική αιμοποίηση. Πέρα από την προφανή βιολογική τους σημασία, η μεταμόσχευση των ΑΑΚ αποτελεί σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία κακοήθων κυρίως αλλά και καλοήθων αιματολογικών και άλλων νοσημάτων. Παραμένουν πολλά ερωτήματα όσον αφορά τη δομή και τη λειτουργία τους και η πλήρης αποσαφήνιση των ιδιοτήτων τους αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας, ώστε να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητά τους ως θεραπευτικό μέσο αλλά και να βρεθούν νέες εφαρμογές στη χρήση τους.

Προς το παρόν, η χρήση του CD34 ως έμμεσου δείκτη αναγνώρισης του κυτταρικού τους διαμερίσματος, η δυνατότητα κινητοποίησής τους και η συλλογή τους από το περιφερικό αίμα, όπως και οι εναλλακτικές πηγές ΑΑΚ, δηλαδή του μυελού και του ΟΠΑ, αποτελεί καθημερινή πρακτική στις Μονάδες Μεταμόσχευσης και πολύτιμο θεραπευτικό όπλο για την αντιμετώπιση πολλών δυσίατων νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Becker AJ, Mc Culloch EA, Siminovitch L, Till JE. The effect of differing demands for blood cell production on DNA synthesis by hemopoietic colony-forming cells of mice. Blood 26:296-308.
2. Bruce WR, Meeker BE, Valeriote FA. Comparison of the sensitivity of normal hematopoietic and transplanted lymphoma colony-forming cells to chemotherapeutic agents administered in vivo. J Natl Cancer Inst 37:233-245.
3. Osawa M, Hanada K, Hamada H, Nakauchi H. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. Science 273:242-245.
4. Dykstra B, Kent D, Bowie M, et al. Long-term propagation of distinct hematopoietic differentiation programs in vivo. Cell Stem Cell 1:218-229.
5. Kent DG, Copley MR, Benz C, et al. Prospective isolation and molecular characterization of hematopoietic stem cells with durable self-renewal potential. Blood 113:6342-6350.
6. Rossi L, ChallenGA, Sirin O, et al. Hematopoietic stem cell characterization and isolation. Methods Mol Biol 750:47-59.
7. Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, et al. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. Cell 121:1109-1121.
8. Visnjic D, Kalajzic Z, Rowe DW, et al. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency. Blood 103:3258–3264.
9. Laterveer L, Lindley IJ, Hamilton MS, et al. Interleukin-8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long-term myelolymphoid repopulating ability. Blood 85:2269–2275.
10. Goodell MA, Rosenzweig M, Kim H, et al. Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. Nat Med 3:1337–45.
11. Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. J Exp Med 183:1797–806.
12. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 257:491-6.
13. Bond VP, Cronkite EP, Fliedner TM, Schork P. Deoxyribonucleic acid synthesizing cells in peripheral blood of normal human beings. Science 128:202-203.
14. Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Eldredge JH. Recovery from radiation injury. Science 113:510-511.
15. Ford CE, Hamerton JL, Barnes DW, Loutit JF. Cytological identification of radiation-chimaeras. Nature 177:452-454.
16. Jansen J. The first successful allogeneic bone-marrow transplant: Georges Mathé. Transfus Med Rev 19:246-8.
17. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 2:1366-9.
18. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, et al. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet 2:1364-6.
19. Mc Credie K, Freireich E, Hersh E, et al. Early bone

marrow recovery after chemotherapy following the transfusion of peripheral blood leukocytes in identical twins. Proc Am Assoc Cancer Res 11:50.
20. Mc Credie KB, Hersh EM, Freireich EJ. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. Science 171:293-4.
21. Weiner RS, Richman CM, Yankee RA. Semicontinuous flow centrifugation for the pheresis of immunocompetent cells and stem cells. Blood 49:391-397.
22. Mc Carthy DM, Goldman JM. Transfusion of circulating stem cells. Crit Rev Clin Lab Sci 20:1-24.
23. Hershko C, Gale RP, Ho WG, Cline MJ. Cure of aplastic anaemia in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria by marrow transfusion from identical twin: failure of peripheral leucocyte transfusion to correct marrow aplasia. Lancet 1:945-947.
24. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Weisenburger DD. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. Exp Hematol 14:192-6.
25. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. Blood 47:1031-1039.
26. To LB, Haylock DN, Kimber RJ, Juttner CA. High levels of circulating haemopoietic stem cells in very early remission from acute non-lymphoblastic leukaemia and their collection and cryopreservation. Br J Hematol 58:399-410.
27. JuttnerCA, To LB, Ho JQ, et al. Early lympho-hemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia. Transplant Proc 20:40-42.
28. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. Lancet 1:1194-1198.
29. Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. Blood 72:2074-2081.
30. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution of a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA identical sibling. N Engl J Med 321:1174-8.
31. http://hla.alleles.org/
32. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 8:377–386.
33. Keever-Taylo rCA, Bredeson C, Loberiza FR, et al. Analysis of risk factors for the development of GVHD after T cell-depleted allogeneic BMT: effect of HLA disparity, ABO incompatibility, and method of T-cell depletion. Biol Blood Marrow Transplant 7:620–630.
34. Henslee-Downey PJ, Parrish RS, Mac Donald JS, et al. Combined in vitro and in vivo T lymphocyte depletion for the control of graft-versus-host disease following haploidentical marrow transplant. Transplantation 61:738–745.
35. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, O'Reilly RJ. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Identification of host-derived antidonor allocytotoxic T lymphocytes. Transplantation 43:842–847.
36. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. N Engl J Med 313:765–771.
37. Beelen DW, Ottinger HD, Elmaagacli A, et al. Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling or alternative family donors in patients with hematologic malignancies: a prospective comparison on clinical outcome, immune reconstitution, and hematopoietic chimerism. Blood 90:4725–4735.
38. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. Hum Immunol 29:79–91.
39. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. N Engl J Med 320:197–204.
40. Fernandez-Viña MA, Wang T, Lee SJ, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. Blood 123:1270-8.
41. Janowska-Wieczorek A, Marquez LA, Dobrowsky A, et al. Differential MMP and TIMP production by human marrow and peripheral blood CD34(+) cells in response to chemokines. Exp Hematol 28:1274–85.
42. Peled A, Petit I, Kollet O, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. Science 283:845-8.
43. Kollet O, Shivtiel S, Chen YQ, et al. HGF, SDF-1, and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34+ stem cell recruitment to the liver. J Clin Invest 112:160-9.
44. Lévesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, et al. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. Exp Hematol 30:440-9.
45. Lévesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. Blood 98:1289-97.
46. Jilma B, Hergovich N, Homoncik M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) downregulates its receptor (CD114) on neutrophils and induces gelatinase B release in humans. Br J Haematol 111:314-20.
47. Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. J Exp Med 201:1307-18.

Ομάδες αίματος – Αντιγόνα ερυθρών

ΗΛΙΑΣ Σ. ΚΥΡΙΑΚΟΥ
Αιματολόγος, Επιμελητής, Αιματολογικό Εργαστήριο – Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

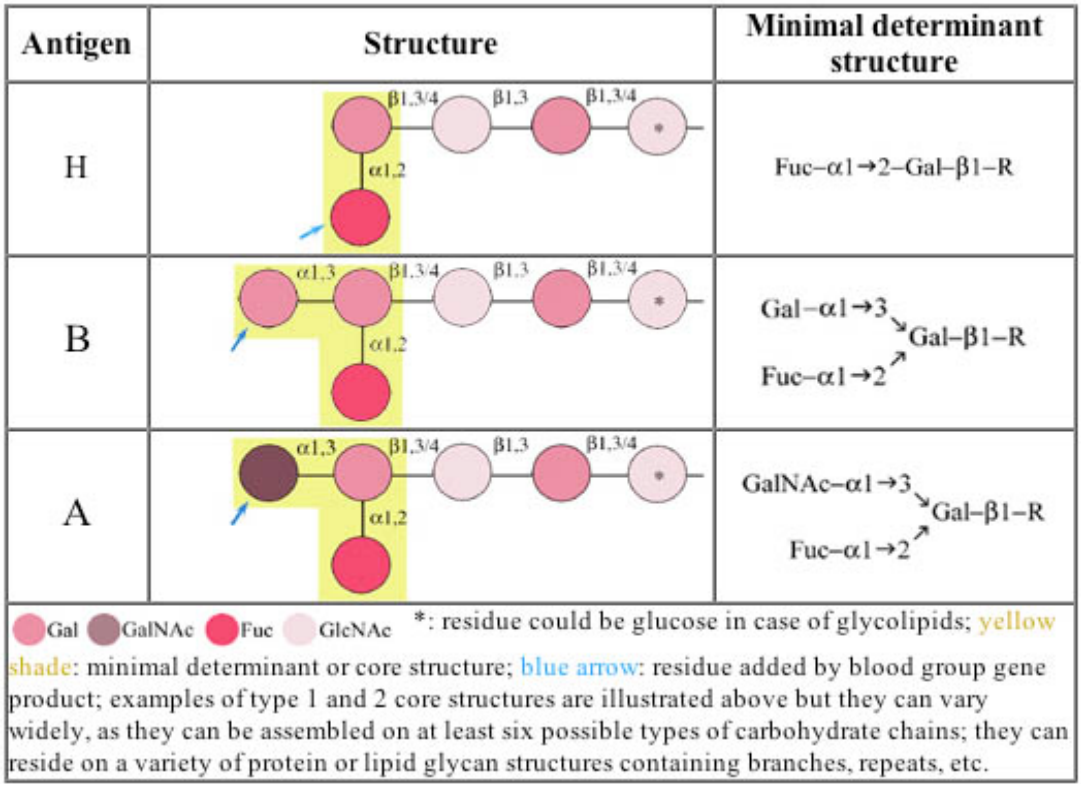
Μετά την ανακάλυψη του αντιγονικού συστήματος ΑΒΟ από τον Landsteiner το 1900 (που θεμελίωσε την ασφάλεια των μεταγγίσεων, χαρίζοντάς του το βραβείο Nobel το 1930) και του συστήματος Rhesus από τους Levine και Stetson το 1939 (που αποσαφήνισε την παθοφυσιολογία της αιμολυτικής νόσου του νεογνού), ακολούθησε η ανακάλυψη και έτερων ερυθροκυτταρικών αντιγόνων, που εμπλέκονται στον προμεταγγισιακό έλεγχο και σε ποικίλης βαρύτητας και συχνότητας μετα-μεταγγισιακές αιμολυτικές αντιδράσεις. Μέχρι σήμερα είναι γνωστά περίπου 339 ερυθροκυτταρικά αντιγόνα. Τα 297 από αυτά ανήκουν σε 33 διαφορετικά και γενετικά καθορισμένα αντιγονικά συστήματα. Κάθε σύστημα περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα αντιγόνα, η έκφραση των οποίων (στην ερυθροκυτταρική επιφάνεια ή σε διαλυτή μορφή) καθορίζεται από μια ομάδα (συχνότερα ζεύγος) αλληλομόρφων γονιδίων. Τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα, τα κλινικά σημαντικότερα των οποίων θα αναλυθούν στη συνέχεια, μπορεί να αποτελούν: 1) μεταφορείς/κανάλια για υδατοδιαλυτές χημικές ουσίες ή ιόντα, 2) βιολογικούς ή μικροβιακούς υποδοχείς, 3) μόρια προσκόλλησης, 4) ένζυμα, 5) δομικές πρωτεΐνες και 6) μόρια που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος.[1,2]

ΑΒΟ και Η αντιγόνα

Τα ΑΒΟ αντιγόνα, που καθορίζουν την ομάδα αίματος, καθώς και οι φυσικώς παραγόμενες αιμοσυγκολλητίνες εναντίον τους, αποτελούν τη βάση της ανοσοαιματολογίας της μετάγγισης. Η συντριπτική πλειοψηφία των ανθρώπινων ερυθρών αιμοσφαιρίων κατατάσσεται σε μία εκ των 6 παρακάτω ομάδων ΑΒΟ, κατά σειρά συχνότητας, ανάλογα με τα ΑΒΟ αντιγόνα που φέρουν στην επιφάνειά τους: Ο (45%), A_1 (31%), A_2 (10%), Β (10%), A_1B (3%), A_2B (1%). Η διαφοροποίηση μεταξύ A_1 και A_2 ερυθρών προκύπτει από την ικανότητα του anti-A_1 αντιορού να συγκολλά ερυθρά A_1 και όχι A_2, με τα τελευταία να συγκολλώνται με τον anti-Η αντιορό. Η διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων είναι ποσοτική και ποιοτική: τα A_1 και A_1B ερυθρά διαθέτουν περισσότερες Α αντιγονικές ομάδες από τα A_2 και A_2B αντίστοιχα, ενώ στα A_1 ερυθρά υπάρχουν σχετικά χαμηλής ποσότητας Α-ενεργείς ολιγοσακχαριδικές δομές (που καλούνται «επαναλαμβανόμενες δομές τύπου 3Α και 4Α»), που απουσιάζουν από τα A_2 ερυθρά. Anti-A_1 αντίσωμα μπορεί να αναδειχθεί στο 1-8% των A_2 ατόμων και στο 22-35% των A_2B ατόμων, όμως πολύ σπάνια συγκολλά A_1 και A_1B ερυθρά στους 37°C. Τα ερυθρά της ομάδας Ο δεν έχουν αντιγόνα Α ή Β, αλλά φέρουν μόνο το πρόδρομο Η αντιγόνο, στο οποίο προστίθενται αλυσίδες για το σχηματισμό των Α και Β αντιγόνων. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή του Η αντιγόνου (FUT1) εδράζεται στο χρωμόσωμα 19, ενώ τα γονίδια για τα Α και Β αντιγόνα στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 9. Το Η αντιγόνο είναι παρόν σε όλα τα ερυθρά, πλην του εξαιρετικά σπάνιου φαινοτύπου Bombay, που οφείλεται σε ομόζυγη μετάλλαξη αδρανοποίησης του FUT1 γονιδίου. Η ποσότητα του Η αντιγόνου στην ερυθροκυτταρική επιφάνεια ποικίλλει ανάλογα με την ΑΒΟ ομάδα: $O>A_2>A_2B>B>A_1>A_1B$. Τα Α, Β και Η αντιγόνα εκφράζονται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τη γέννηση του ατόμου, αυξάνουν προοδευτικά σε ποσότητα μέχρι τον 3ο χρόνο ζωής και

παραμένουν σταθερά στη συνέχεια, ενώ απαντούν και στα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια, τα επιδερμικά κύτταρα και σε έτερους ιστούς. Τα A, B και H αντιγόνα είναι γλυκοπρωτεΐνες, που συνδέονται στην επιφάνεια του ερυθρού αιμοσφαιρίου με την πρωτεΐνη band 3 και την πρωτεΐνη-μεταφορέα γλυκόζης. Μεταξύ τους διαφέρουν μόνο στα τελικά σάκχαρα της βασικής γλυκοπρωτεϊνικής δομής, που είναι: η L-φουκόζη για το H, η L-φουκόζη και η N-ακετυλο-D-γαλακτοζαμίνη για το A, η L-φουκόζη και η D-γαλακτόζη για το B. Η διαφορά μεταξύ A και B αντιγόνου εντοπίζεται σε αλληλουχία 4 αμινοξέων, που κωδικοποιούνται από το εξώνιο 7 του γονιδίου. Η δομή τους αναπαρίσταται στην παρακάτω εικόνα 1. Το 80% των Καυκασίων χαρακτηρίζονται ως «εκκριτικοί», δηλαδή διαθέτουν A, B ή H αντιγόνα (ανάλογα με την ABO ομάδα) ΚΑΙ σε διαλυτή μορφή στο πλάσμα, με το υπόλοιπο 20% να είναι «μη εκκριτικοί». Το χαρακτηριστικό αυτό καθορίζεται από δύο αλληλόμορφα γονίδια, τα Se/se, τα οποία κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό τύπο κληρονομικότητας, με το Se να είναι επικρατές και να καθορίζει τον εκκριτικό φαινότυπο. Έτσι, τα «εκκριτικά» άτομα έχουν SeSe ή Sese γονότυπο, ενώ τα «μη εκκριτικά» έχουν sese.[1-7]

Οι αιμοσυγκολλητίνες (anti-A, anti-B) αναπτύσσονται φυσικά από τον 6ο μήνα ζωής και μετά, είναι δε ψυχρού τύπου IgM με ικανότητα σύνδεσης του συμπληρώματος. Εντούτοις, τα άτομα ομάδας O αναπτύσσουν συχνά και IgG anti-A/B, που συγκολλά A και B ερυθρά. Έτσι, δεδομένου ότι τα IgG αντισώματα διέρχονται τον πλακούντα, σε ABO-ασυμβατότητα εγκύου-κυήματος (π.χ. μητέρα ομάδας O και κύημα ομάδας A ή B ή AB) μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή αιμολυτική νόσος του νεογνού. Οι φυσικώς παραγόμενες αιμοσυγκολλητίνες αναπτύσσονται ως απάντηση του οργανισμού σε αντιγονικές δομές (ιών, βακτηρίων κ.λπ.) που ομοιάζουν στα A- ή B- αντιγόνα (που λείπουν). Ενίοτε, anti-A και anti-B μπορούν να παραχθούν και με ανοσολογικό μηχανισμό, μετά από ανοσοποίηση από ερυθρά έτερης ABO ομάδας, και είναι IgG ή IgM. Στο πλάσμα των ενηλίκων ο τίτλος anti-A κυμαίνεται μεταξύ 1:16 και 1:1024, ενώ ο τίτλος anti-B μεταξύ 1:4 και 1:256. Υψηλότερους τίτλους anti-A και anti-B εμφανίζουν τα άτομα ομάδας O. Τα άτομα με φαινότυπο Bombay δε διαθέτουν A, B και H αντιγόνα στα ερυθρά τους, δε συγκολλώνται με anti-H αντιορό, έχουν δε φυσική anti-H αιμοσυγκολλητίνη στον ορό τους, που συγκολλά ερυθρά όλων των ABO



Εικόνα 1. Η δομή των A, B και H αντιγόνων.

ομάδων. Στην παρακάτω εικόνα 2 φαίνονται τα ΑΒΟ αντιγόνα και οι φυσικώς παραγόμενες αιμοσυγκολλητίνες σε καθεμιά από τις βασικές ομάδες αίματος, καθώς και πώς «συμπεριφέρεται» κάθε ομάδα ως δότρια ή λήπτρια ερυθρών αιμοσφαιρίων.[1-7]

Στις ΑΒΟ ομάδες ανήκουν και οι παρακάτω σπάνιες υποομάδες, που είναι: α) για την ομάδα Α οι A_3 (0,06%), A_x (0,03%), A_m (0,01%), A_{int}, A_{end}, A_{bantu}, A_{finn}, A_y, A_{el}, A_h, β) για την ομάδα Β οι B_3, B_x, B_m, B_h και γ) για την ομάδα ΑΒ οι A_3B, A_xB. Εξασθένηση του Α αντιγόνου μπορεί να προκύψει σε καταστάσεις όπως η οξεία μυελογενής λευχαιμία. Έχει επίσης περιγραφεί εξασθένηση των αντιγόνων Β, D, Η και Ι. Επίκτητο Β αντιγόνο μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς ομάδας Α που πάσχουν από βακτηριακές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και ενδοκοιλιακές κακοήθειες.[1-7]

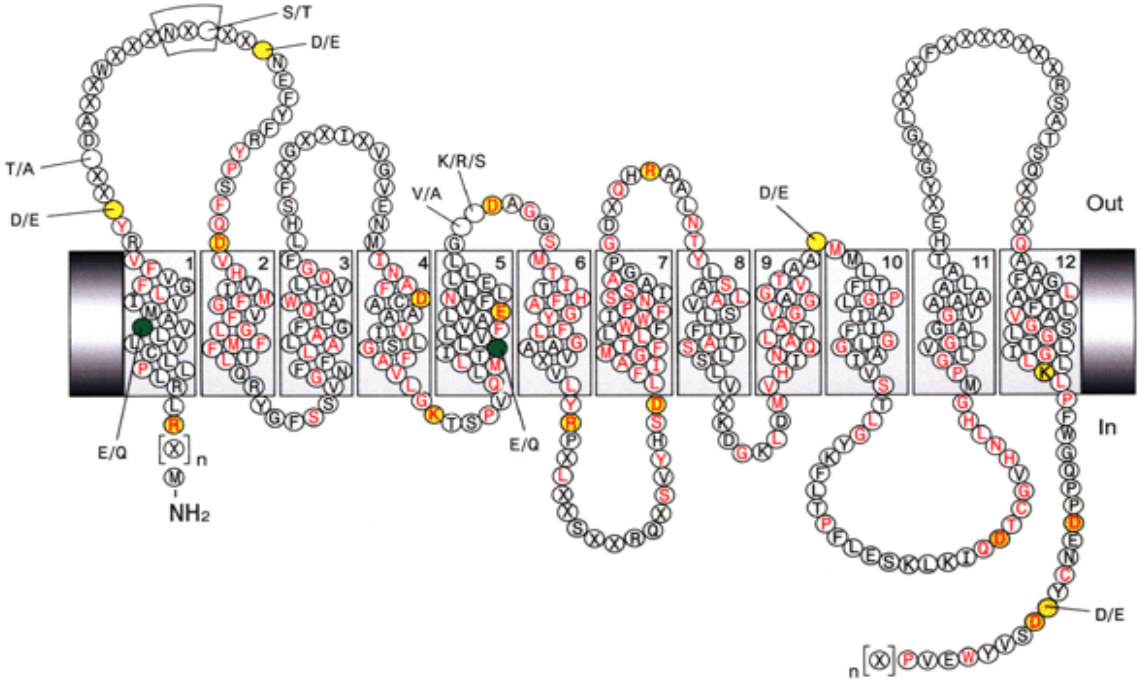
Αντιγόνα συστήματος Rhesus

Το ερυθροκυτταρικό σύστημα Rhesus (Rh) αποτελεί ένα από τα πολυπλοκότερα και πλέον κλινικά σημαντικά αντιγονικά συστήματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα αντιγόνα του συστήματος Rh συχνά αποτελούν στόχο αλλοαντισωμάτων, που αναπτύσσονται σε μεταγγιζόμενους ασθενείς ή σε έγκυες γυναίκες, καθώς και στόχο αυτοαντισωμάτων σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς ή φαρμακογενούς αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας. Το σύστημα Rh περιλαμβάνει περισσότερα από 50 ανεξάρτητα αντιγόνα, από τα οποία τη μεγαλύτερη σημασία στη μεταγγισιοθεραπεία έχουν 5: τα D, C, c, E, και e. Πιο συχνή παραλλαγή του C αποτελεί το C^w. Τα συγκεκριμένα αντιγόνα αποτελούν επιτόπους δύο διαφορετικών πρωτεϊνών (RhD και RhCcEe), οι οποίες είναι αντίστοιχα προϊόντα δύο στενά συνδεδεμένων ομόλογων γονιδίων στο χρωμόσωμα 1 (RHD και RHCE). Η πρωτεΐνη RhD εκφράζει το αντιγόνο D, ενώ η πρωτεΐνη RhCcEe εκφράζει τα αντιγόνα C/c σε συνδυασμό με τα αντιγόνα E/e. Λόγω της στενής σύνδεσης των δύο γονιδίων, τα παραπάνω αντιγόνα συν-κληρονομούνται. Οι *πρωτεΐνες Rh*, οι οποίες φέρουν τα αντίστοιχα αντιγόνα, εκφράζονται στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη μόνο όταν συνυπάρχουν με μία γλυκοπρωτεΐνη 50 kDa, τη *Rh-σχετιζόμενη γλυκοπρωτεΐνη* (Rh-associated glycoprotein RhAG), το γονίδιο της οποίας εδράζεται στο χρωμόσωμα 6. Οι πρωτεΐνες Rh και RhAG αναφέρονται ως *οικογένεια πρωτεϊνών Rh* (Rh protein family). Μία άλλη κατηγορία γλυκοπρωτεϊνών, που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τις αντίστοιχες της οικογένειας Rh, είναι οι *Rh-συνεργικές πρωτεΐνες* (Rh-accessory proteins), με τις κυριότερες εξ αυτών να είναι η γλυκοπρωτεΐνη LW, η πρωτεΐνη CD47, η γλυκοφορίνη Β(GPB) και η πρωτεΐνη band 3. Οι Rh-συνεργικές πρωτεΐνες μαζί με τις πρωτεΐνες της οικογένειας Rh αποτελούν το *σύμπλεγμα Rh*. Ο πυρήνας του συμπλέγματος Rh σχηματίζει ένα τετραμερές αποτελούμενο από 2 Rh και 2 RhAG υπομονάδες, με τις οποίες σχετίζονται άμεσα οι αλυσίδες των συνεργικών πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες Rh εκφράζονται στα ώριμα ερυθροκύτταρα και στις ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες στο στάδιο του

ΑΒΟ ομάδα	ΑΒΟ/Η αντιγόνα	Αιμοσυγκολλητίνες	Χορήγηση σε:	Μετάγγιση από:
O	H	Anti-A, Anti-B, Anti-A/B	O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B	O, Bombay
A_1	A	Anti-B	A_1, A_1B	O, A_1, A_2, Bombay
A_2	A (+H)	Anti-B (± Anti-A_1)	A_1, A_1B, A_2, A_2B	O, A_2, Bombay
B	B	Anti-A	B, A_1B, A_2B	O, B, Bombay
A_1B	A, B	-	A_1B	O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B, Bombay
A_2B	A, B (+H)	(± Anti-A_1)	A_1B, A_2B	O, A_2, B, A_2B, Bombay
Bombay	-	Anti-A, Anti-B, Anti-A/B, Anti-H	O, A_1, A_2, B, A_1B, A_2B, Bombay	Bombay

Εικόνα 2. ΑΒΟ/Η αντιγόνα και αιμοσυγκολλητίνες στις ομάδες αίματος και πώς «συμπεριφέρεται» καθεμιά ως λήπτρια ή δότρια ερυθρών αιμοσφαιρίων.

CFU-E. Οι πρωτεΐνες RhD και RhCcEe αποτελούνται από 12 διαμεμβρανικά τμήματα και εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα μεταξύ τους, διαφέροντας μόνο κατά 30-35 αμινοξέα (εικόνα 3). Πάνω στην RhAG φέρονται τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα ABH και Ii. Οι πρωτεΐνες Rh δεν είναι απαραίτητες για την έκφραση της RhAG, ενώ επί απουσίας της πρωτεΐνης RhAG δεν εκφράζονται τα Rh αντιγόνα, όπως στην περίπτωση του ερυθροκυτταρικού φαινοτύπου Rh^{null} (απουσία αντιγόνων Rh, στοματοκυττάρωση, σφαιροκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία). Στο φαινότυπο Rh^{mod}, παρατηρείται μερική αδρανοποίηση του RhAG γονιδίου, με συνέπεια την ασθενή έκφραση όλων των Rh αντιγόνων. Οι πρωτεΐνες Rh και RhAG συνδέονται έμμεσα με τον ερυθροκυτταρικό κυτταροσκελετό μέσω της σύνδεσής τους με την πρωτεΐνη band 3, την ανκυρίνη και την πρωτεΐνη 4.2, ενώ η RhAG γλυκοπρωτεΐνη δρα και ως κανάλι-μεταφορέας των NH4/NH3 και CO2. Αναφορικά με τα αντιγόνα C/c/E/e, οι πιο συχνά απαντώμενοι φαινότυποι στους Καυκάσιους είναι οι Ccee (35%), CCee (18%) και CcEe (13%). Ομοζυγωτία για μετάλλαξη αδρανοποίησης του RhCE γονιδίου δίνει γένεση στους φαινοτύπους D--, D··, Dc- και DC^{w}-. Σε όλους αυτούς δεν εκφράζονται τα αντιγόνα E/e, ενώ στους δύο πρώτους δεν εκφράζονται ούτε τα C/c αντίστοιχα. Αναφορικά με το αντιγόνο D, άτομα που το φέρουν χαρακτηρίζονται ως RhD-θετικά (85% των Καυκασίων) και άτομα που δεν το φέρουν ως RhD-αρνητικά (15% των Καυκασίων). Ο τελευταίος φαινότυπος προκύπτει από ομόζυγη έλλειψη του RhD γονιδίου. Τα RhD-θετικά άτομα μπορεί να είναι ομόζυγα (DD) ή ημίζυγα (Dd) για το RhD γονίδιο. Παραλλαγές του RhD-θετικού φαινοτύπου αποτελούν οι περιπτώσεις D^{weak} και $D^{partial}$. Τα άτομα που χαρακτηρίζονται ως D^{weak} απαντούν συχνότερα στην Αφρική και διαθέτουν λιγότερα RhD αντιγόνα στην επιφάνεια του ερυθρού. Τα άτομα αυτά εξ'ορισμού δεν μπορούν να αναπτύξουν αλλοαντίσωμα anti-D. Τα άτομα που χαρακτηρίζονται ως $D^{partial}$ έχουν ποιοτικές διαταραχές των RhD αντιγόνων στην επιφάνεια των ερυθρών τους, καθώς λείπουν απ'αυτά κάποιοι επίτοποι. Επομένως, τα $D^{partial}$ άτομα μπορούν να αναπτύξουν anti-D αντισώματα. Περίπου 20 διαφορετικοί $D^{partial}$ φαινότυποι έχουν ήδη περιγραφεί, με πιο συχνό τον DVI. Τα άτομα με $D^{partial}$ φαινότυπο θα πρέπει ως Αιμοδότες να αντιμετωπίζονται ως RhD-θετικοί, αλλά θα πρέπει να μεταγγίζονται με RhD-αρνητικά ερυθρά. Έγκυες γυναίκες με $D^{partial}$ φαινότυπο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως RhD-αρνητικές. Τα αντιγόνα Rh θεωρούνται τα πλέον ανοσογόνα. Το πιο ανοσογόνο εξ αυτών είναι το D, ενώ η σειρά ανοσογονικότητας στα υπόλοιπα είναι: c>E>e>C. Αλλοαντισώματα έναντι των Rh αντιγόνων είναι σχεδόν πάντα ανοσολογικής προέλευσης και συνήθως IgG θερμού τύπου.



Εικόνα 3. Δομή της Rh γλυκοπρωτεΐνης.

Έχει καταγραφεί το πολύ σπάνιο φαινόμενο φυσικής παραγωγής anti-D και anti-C^w αντισωμάτων, που αντιδρούν συνήθως με παπαϊνισμένα ερυθρά. Τα anti-Rh αντισώματα εμπλέκονται τόσο σε αιμολυτικές μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις (οξεία ή -συχνότερα- επιβραδυνόμενη αιμόλυση), όσο και σε αιμολυτική νόσο του νεογνού. Η αιμόλυση που προκαλούν είναι τυπικά εξωαγγειακή. Στις βαριές αιμολυτικές μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις πιο συχνά αίτια είναι τα anti-D, anti-C, anti-c και anti-e. Στην αιμολυτική νόσο του νεογνού τα anti-D και anti-c αντισώματα προκαλούν σοβαρότερη νεογνική αιμόλυση, ενώ τα anti-E, anti-e και anti-C προκαλούν ηπιότερες αντιδράσεις. Τα RhD-αρνητικά άτομα που μεταγγίζονται με RhD-θετικά ερυθρά, αναπτύσσουν λιγότερο συχνά anti-D αντίσωμα όταν η μετάγγιση είναι ABO-ασύμβατη, γιατί τα ασύμβατα μεταγγιζόμενα ερυθρά συνδέονται με την αντίστοιχη αιμοσυγκολλητίνη, λύονται ενδαγγειακά με την παρέμβαση του συμπληρώματος και τα μεμβρανικά τους υπολείμματα μεταφέρονται στο ήπαρ, όπου σπάνια παράγονται αντισώματα. Θεωρητικά, 100IU anti-D σφαιρίνης im αποτρέπει την anti-D αλλοανοσοποίηση από 1ml RhD-θετικών ερυθρών. Η παθητική χορήγηση anti-D σφαιρίνης συνδέεται με τα RhD-θετικά ερυθρά και το σύμπλοκο δεσμεύεται από τα μακροφάγα του σπλήνα, πριν το D-αντιγόνο αναγνωριστεί από τα ανοσοκύτταρα. Η πιθανότητα μια έγκυος RhD-αρνητική να αναπτύξει anti-D αντισώματα από RhD-θετικά ερυθρά του κυήματος, αν δεν της χορηγηθεί anti-D σφαιρίνη, ανέρχεται σε 17% κι αυτό συμβαίνει γιατί ερυθρά του κυήματος εισέρχονται στη μητρική κυκλοφορία στο 3ο τρίμηνο της κύησης, στον τοκετό, καθώς επίσης και κατά τη διαδικασία έκτρωσης ή αποβολής. Τέλος, αντισώματα που αναγνωρίζουν το αντιγονικό σύμπλεγμα ce («f»-αντιγόνο) αναφέρονται ως anti-f, ενώ αυτά που αναγνωρίζουν το αντιγονικό σύμπλεγμα DC («G»-αντιγόνο) αναφέρονται ως anti-G.[1-3,8,9]

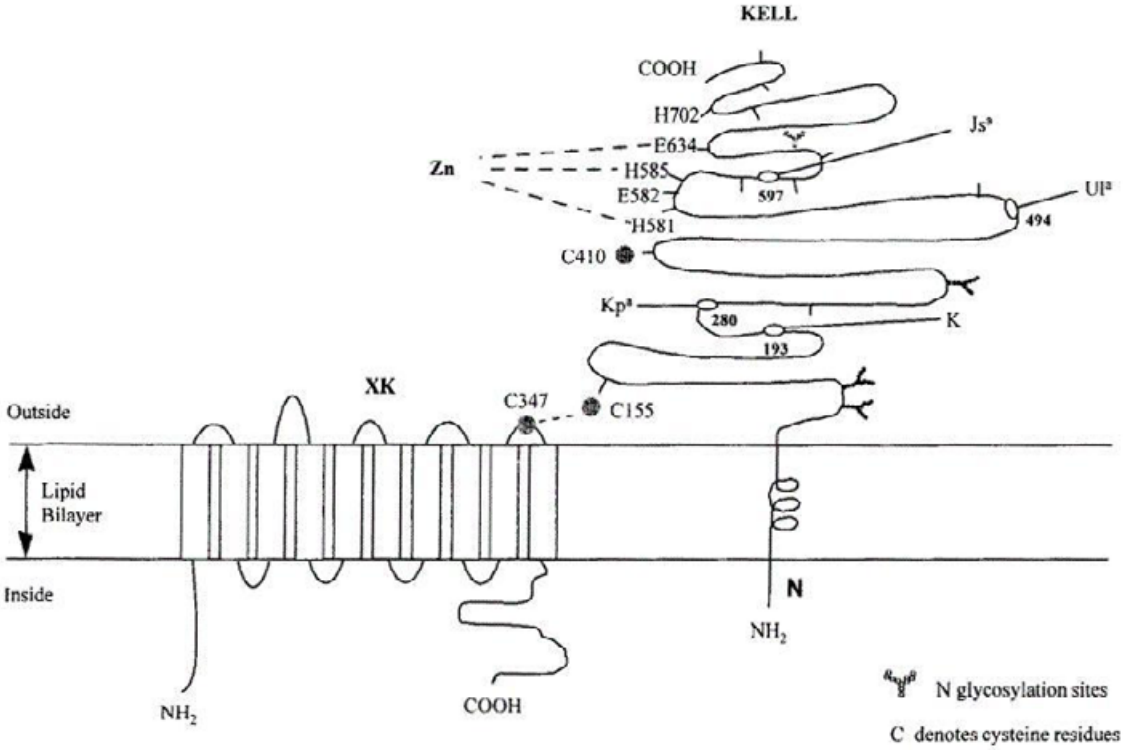
Έτερα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα

Αντιγόνα Kell

Το αντιγονικό σύστημα Kell απαρτίζεται από 4 ζεύγη αλληλομόρφων αντιγόνων (K/k, Js^a/Js^b, K11/K17, K14/K2) και μία τριπλέτα αντιγόνων (Kp^a/Kp^b/Kp^c). Όλα τα παραπάνω αντιγόνα προέρχονται από αντικατάσταση αμινοξέων στη βασική Kell γλυκοπρωτεΐνη. Εκ των παραπάνω, τα κλινικά σημαντικότερα είναι τα K, k (cellano). Η συχνότητα των K/k φαινοτύπων στους Καυκάσιους έχει ως εξής: (K-/k+): 91,1%, (K+/k+): 8,7%, (K+/k-): 0,2%. Πολύ σπάνια υφίσταται πλήρης απουσία των Kell αντιγόνων (φαινότυπος K_0). Τα Kell αντιγόνα εδράζονται σε μια γλυκοπρωτεΐνη 93 kDa (CD238) που διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του ερυθρού αιμοσφαιρίου, έχοντας ένα καρβοξυτελικό εξωκυττάριο άκρο κι ένα αμινοτελικό ενδοκυττάριο. Το καρβοξυτελικό άκρο σχηματίζει με τη βοήθεια πολλαπλών δισουλφιδικών δεσμών μια πτυχωτή δομή (εικόνα 4). Η φυσιολογική λειτουργία του Kell αντιγόνου είναι η παραγωγή της ενδοθηλίνης-3 (μιας αγγειοσυσπαστικής ουσίας) μέσω ενζυμικής διάσπασης βιολογικά αδρανών πρόδρομων μεγαλομοριακών ενώσεων. Το Kell αντιγόνο συνδέεται με μονό δισουλφιδικό δεσμό με την Kx γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται από το φυλοσύνδετο γονίδιο XK. Απουσία της Kx γλυκοπρωτεΐνης, είτε λόγω απουσίας του XK αντιγόνου σε άρρενες, ή λόγω μεταλλάξεων που το αδρανοποιούν, οδηγεί στην εμφάνιση του φαινοτύπου McLeod, στον οποίο η έκφραση των Kell αντιγόνων είναι ασθενέστατη. Ο φαινότυπος αυτός απαντά στο σύνδρομο McLeod, που συνδυάζει ακανθοκυττάρωση και νευροψυχιατρικές διαταραχές. Σπανιότερα, λόγω χρωμοσωμικών αποκοπών που οδηγούν σε συμπλησίαση των γονιδίων XK και CYPB, το σύνδρομο McLeod συνδυάζεται με χρόνια κοκκιωματώδη νόσο. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου K είναι σχεδόν πάντα ανοσολογικής αιτίας. Τα anti-K αντισώματα είναι συνηθέστερα IgG και δεσμεύουν συμπλήρωμα, εμπλέκονται επομένως σε σοβαρές μετα-μεταγγισιακές αιμολυτικές αντιδράσεις, καθώς και αιμολυτική νόσο του νεογνού. Το K αντιγόνο είναι το δεύτερο πιο ανοσογόνο μετά το D, ενώ εκφράζεται από τα πρώιμα στάδια της ερυθροποίησης. Το anti-k (anti-cellano) είναι πολύ σπάνιο αντίσωμα, το οποίο αντιδρά με το 99,8% των ερυθροκυττάρων των Καυκασίων, είναι συνήθως ανοσογόνο και εμπλέκεται σε μετα-μεταγγισιακές αιμολυτικές αντιδράσεις και σε αιμολυτική νόσο του νεογνού.[1-3,10,11]

Αντιγόνα Kidd

Το αντιγονικό σύστημα Kidd αποτελείται από δύο αλλήλια, τα Jk^a και Jk^b, τα οποία προκύπτουν από αντικατάσταση ενός αμινοξέος στη βασική αλυσίδα της Kidd γλυκοπρωτεΐνης. Η συχνότητα των Kidd φαινοτύπων στους Καυκάσιους έχει ως εξής: Jk(a+b-): ~25%, Jk(a-b+): ~25%, Jk(a+b+): ~50%. Διπλοαρνητικός φαινότυπος για το Kidd αντιγόνο είναι πολύ σπάνιος και οφείλεται στην ομόζυγη παρουσία μετάλλαξης που αδρανοποιεί το Kidd γονίδιο. Ο φαινότυπος αυτός παρουσιάζει συχνότητα ≥1% στους κατοίκους της Πολυνησίας. Η Kidd γλυκοπρωτεΐνη αποτελεί μεμβρανικό μεταφορέα της ουρίας στα ερυθρά αιμοσφαίρια



Εικόνα 4. Δομή του Kell αντιγόνου.

και στα νεφρικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Η εμφάνιση anti-Jk^a αντισωμάτων είναι ασυνήθης και anti-Jk^b αντισωμάτων σπάνια, εντούτοις η παραγωγή τους είναι πάντοτε ανοσολογικής αιτίας, επομένως εμπλέκονται σε αιμολυτικές μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις, σπανιότερα δε και σε αιμολυτική νόσο του νεογνού. Τα αντισώματα αυτά είναι πιο συχνά θερμά IgG και έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν συμπλήρωμα, ο δε τίτλος τους παρουσιάζει την τάση να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (μέχρι το σημείο να μην αναδεικνύονται με την έμμεση Coombs), επομένως εμπλέκονται σε επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση.[1-3,10,11]

Αντιγόνα MNS

Το αντιγονικό σύστημα MNS ανακαλύφθηκε από τον Landsteiner το 1927 και απαρτίζεται από 43 αντιγόνα, τα περισσότερα από τα οποία δε θεωρούνται κλινικά σημαντικά στη μετάγγιση. Τα M και N γονίδια κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό τύπο κληρονομικότητας και είναι συνεπικρατή, δίνοντας γένεση σε τρεις διαφορετικούς αντιγονικούς φαινοτύπους: MM, NN, MN. Η συχνότητα M(+) φαινοτύπου ανέρχεται σε ~80%. Πολύ κοντά στα M και N γονίδια εδράζονται και τα γονίδια S/s, που είναι επίσης συνεπικρατή και δίνουν γένεση στους φαινοτύπους SS, Ss και ss. Η συχνότητα του S(+) φαινοτύπου είναι ~55% και του s(+) ~90%. Τα αντιγόνα M και N είναι συνδεδεμένα με τη γλυκοφορίνη A (GPA), η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο GYPA που εδράζεται στο χρωμόσωμα 4. Τα αντιγόνα αυτά διαφέρουν σε αμινοξέα στις θέσεις 1 και 5 του εξωτερικού αμινοτελικού άκρου της GPA. Η γλυκοφορίνη B (GPB) κουβαλά τα S και s αντιγόνα, τα οποία διαφέρουν σε ένα αμινοξύ στη θέση 29. Η GPB κωδικοποιείται από το γονίδιο GYPB που εδράζεται στο ίδιο χρωμόσωμα με το GYPA. Οι δύο αυτές γλυκοφορίνες αποτελούν υποδοχείς για το P. Falciparum. Αντισώματα έναντι του M αντιγόνου είναι σπάνια, είναι συνήθως φυσικώς παραγόμενα, ενώ σπάνια μπορεί να είναι ανοσολογικής προέλευσης και να εμπλέκονται σε αιμολυτικές αντιδράσεις και αιμολυτική νόσο του νεογνού. Τα αντισώματα αυτά είναι συνήθως ψυχρά IgM, ενίοτε όμως είναι IgG που δρουν στους 37°C. Τα anti-N αντισώματα είναι συνήθως ψυχρά IgM αντισώματα και είναι μικρής κλινικής σημασίας. Τα anti-S και anti-s αντισώματα είναι σχεδόν πάντα θερμά IgG και ανοσολογικής προέλευσης, εμπλέκονται επομένως σε αιμολυτικές αντιδράσεις και σε αιμολυτική νόσο του νεογνού.[1-3,11,12]

Αντιγόνα Duffy

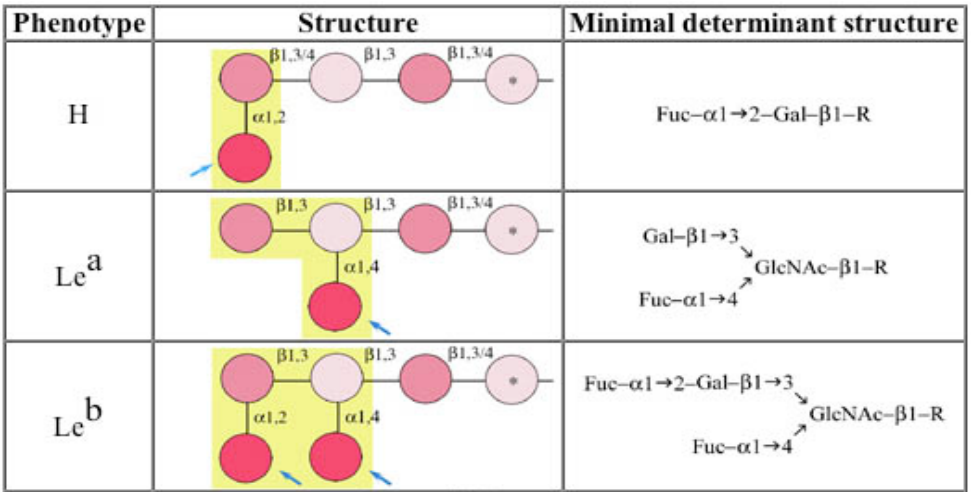
Το αντιγονικό σύστημα Duffy αποτελείται από δύο αλλήλια, τα Fy^a και Fy^b, τα οποία προκύπτουν από αντικατάσταση ενός αμινοξέος στο εξωκυττάριο αμινοτελικό άκρο της Duffy γλυκοπρωτεΐνης. Η συχνότητα των Duffy φαινοτύπων στους Καυκάσιους έχει ως εξής: Fy(a+b-): ~20%, Fy(a-b+): ~30%, Fy(a+b+): ~50%, ενώ σ' αυτούς ο διπλοαρνητικός φαινότυπος είναι πολύ σπάνιος. Αντίθετα, το 70% των Αφροαμερικανών και το 100% των κατοίκων της Δυτικής Αφρικής είναι Fy(a-b-), αφού είναι ομόζυγοι για ένα αλλήλιο Fy^b στο οποίο υφίσταται μετάλλαξη που αναστέλλει την έκφραση της Duffy γλυκοπρωτεΐνης μόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η γλυκοπρωτεΐνη Duffy αποτελεί ερυθροκυτταρικό υποδοχέα για το P. Vivax, επομένως τα άτομα με διπλοαρνητικό Duffy φαινότυπο είναι ανθεκτικά στην ελονοσία από P. Vivax. Στη Δυτική Αφρική που είναι συχνή η ελονοσία από άλλους τύπους πλασμωδίων πλην του P. Vivax, η επικράτηση του διπλοαρνητικού Duffy φαινοτύπου είναι πιθανότατα αποτέλεσμα φυσικής επιλογής. Επιπλέον, η Duffy γλυκοπρωτεΐνη είναι ερυθροκυτταρικός υποδοχέας χημειοκινών, μεταξύ των οποίων η ιντερλευκίνη-8, γι' αυτό ονομάζεται εναλλακτικά και DARC (Duffy-Antigen Receptor of Chemokines). Ο υποδοχέας αυτός λειτουργεί κυρίως ως «καθαριστής» για τις ανεπιθύμητες χημειοκίνες. Αντισώματα έναντι του Fy^a αντιγόνου δεν είναι σπάνια, η παραγωγή τους είναι πάντοτε ανοσολογικής αρχής, εμφανίζονται επομένως σε μεταγγισμένους ασθενείς ή σε γυναίκες που έχουν κυοφορήσει. Τα αντισώματα αυτά είναι συχνότερα θερμά IgG που έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν συμπλήρωμα, εμπλέκονται επομένως σε αιμολυτικές μετα-μεταγγισιακές αντιδράσεις και σπανιότερα σε αιμολυτική νόσο του νεογνού. Τα αντισώματα αυτά δεν αντιδρούν με ερυθρά Fy^a+ που έχουν επεξεργαστεί με παπαΐνη, βρωμελίνη ή φισίνη. Αντισώματα έναντι του Fy^b αντιγόνου είναι σπανιότερα και είναι πάντοτε κι αυτά ανοσολογικής προέλευσης θερμά IgG.[1-3,10,11]

Αντιγόνα Lewis

Το αντιγονικό σύστημα Lewis διαφέρει από τα λοιπά ερυθροκυτταρικά αντιγονικά συστήματα, διότι αποτελείται από διαλυτά αντιγόνα που υπάρχουν στο πλάσμα (με δομή γλυκολιπιδίου) και τις εκκρίσεις (π.χ. σίελο, με δομή γλυκοπρωτεΐνης). Από κει προσροφώνται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η διατήρησή τους εκεί προϋποθέτει τη συνεχή παρουσία τους στις εκκρίσεις και το πλάσμα. Υπάρχουν δύο βασικά Lewis αντιγόνα: το Le^a και το Le^b. Η έκφραση του καθενός απ' αυτά προϋποθέτει την παρουσία του ενεργού Le γονιδίου, ενώ ρυθμίζεται και από το γονίδιο Se που είναι υπεύθυνο για την έκκριση του Η αντιγόνου. Η συγγένεια στη δομή του Η και των Le αντιγόνων φαίνεται στην εικόνα 5. Έτσι, το 75% των Καυκάσιων φέρει ενεργό το γονίδιο Le και ενεργό το γονίδιο Se της έκκρισης του Η αντιγόνου, επομένως φέρει το φαινότυπο Le(a-b+), ενώ το 20% φέρει ενεργό το γονίδιο Le και ανενεργό το γονίδιο Se της έκκρισης του Η αντιγόνου, επομένως φέρει το φαινότυπο Le(a+b-). Το 5% του πληθυσμού είναι διπλοαρνητικό για τα Lewis αντιγόνα. Σε κάποιους ανατολικούς πληθυσμούς (αλλά και στη χώρα μας) παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενός «ασθενούς» Se αλληλίου (παρουσία του ενεργού Le γονιδίου), με τα άτομα αυτά να είναι διπλοθετικά για τα Lewis αντιγόνα. Αν Le(a-b+) ή τα Le(a+b-) ερυθρά επωαστούν με πλάσμα από Le(a-b-) άτομα, χάνουν τα Lewis αντιγόνα τους μέσα στο πλάσμα. Με παρόμοιο τρόπο, αν Le(a-b+) ή Le(a+b-) ερυθρά μεταγγιστούν σε Le(a-b-) ασθενή, χάνουν βαθμιαία τα Le αντιγόνα τους και καθίστανται διπλοαρνητικά σε μία εβδομάδα. Αν ο πιο πάνω ασθενής έχει anti-Le αντισώματα, όσα ερυθρά δεν αιμολυθούν στην πρώτη εβδομάδα από τη μετάγγιση, δε θα αιμολυθούν στη συνέχεια. Τα Lewis αντιγόνα εμφανίζονται μετά τη γέννηση και ο Lewis φαινότυπος διαμορφώνεται στην ηλικία των 4-5 ετών. Τα anti-Le αντισώματα εμφανίζονται κατά κανόνα στα Le-διπλοαρνητικά άτομα, με τα anti-Le^a να είναι τα συχνότερα απαντώμενα. Τα anti-Le αντισώματα είναι συνηθέστερα ψυχρά IgM και συγκολλούν τα ερυθρά στους 20°C. Τα αντισώματα αυτά δεσμεύουν σχεδόν πάντα συμπλήρωμα και προκαλούν ερυθροκυτταρική λύση. Αν και ψυχρά όμως, αναδεικνύονται με έμμεση Coombs (IAT) στους 37°C, ενώ σπανιότερα μπορεί να δρουν στους 37°C. Τα anti-Le^a κατά κανόνα είναι πιο αιμολυτικά από τα Le^b. Ενίοτε παρουσία anti-Le^a και anti-Le^b αντισωμάτων μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ενδαγγειακή αιμόλυση στην αρχή μιας μετάγγισης. Γενικά συστήνεται σε ασθενείς με anti-Le αντισώματα που αναδεικνύονται στους 37°C και έχουν συμβατό αίμα ίδιας ΑΒΟ ομάδας στους 37°C να μεταγγίζονται κανονικά. Τα anti-Le αντισώματα δεν προκαλούν αιμολυτική νόσο του νεογνού, δεδομένου ότι είναι IgM και τα ερυθρά των νεογνών είναι Le-διπλοαρνητικά.[1-3,11,13]

Αντιγόνα Lutheran

Το αντιγονικό σύστημα Lutheran είναι ένα πολύπλοκο σύστημα που αποτελείται από 4 ζεύγη αλληλόμορφων αντιγόνων (Lu^a/Lu^b, Au^a/Au^b, Lu^6/Lu^9 και Lu^8/Lu^{14}). Τα αντιγόνα αυτά προέρχονται από αντικατάσταση

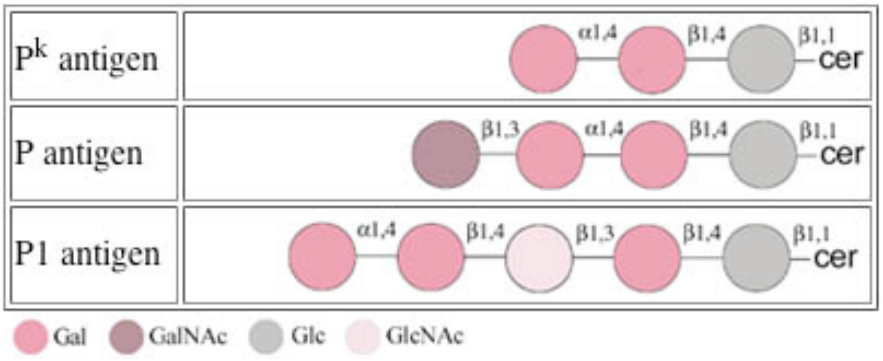


Εικόνα 5: Σχέση της δομής του Η αντιγόνου με τα αντιγόνα Le^a και Le^b.

ενός αμινοξέος στη Lutheran γλυκοπρωτεΐνη. Από τα παραπάνω, τα Lu^a/Lu^b έχουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία. Οι Lutheran γλυκοπρωτεΐνες συνδέουν την εξωκυττάρια θεμέλια γλυκοπρωτεΐνη λαμινίνη και μπορούν να δρουν ως μόρια προσκόλλησης. Οι συχνότητες των Lu^a/Lu^b φαινοτύπων στους Καυκάσιους έχουν ως εξής: (Lu^a+/Lu^b-):0,1%, (Lu^a+/Lu^b+):7,5%, (Lu^a-/Lu^b+):92,4%. Ο πολύ σπάνιος φαινότυπος Lu^a-/Lu^b- μπορεί να οφείλεται σε 3 γενετικά υποστρώματα: 1) ομοζυγωτία για ένα μη παραγωγό Lutheran γονίδιο, 2) ετεροζυγωτία για ένα επικρατές γονίδιο που καταστέλλει τη λειτουργία του Lutheran γονιδίου, 3) παρουσία σε άνδρες ενός φυλοσύνδετου γονιδίου (στο Χ-χρωμόσωμα) που καταστέλλει τη λειτουργία του Lutheran γονιδίου. Αντισώματα έναντι των Lu αντιγόνων είναι σπάνια και γενικά δε λογίζονται ως κλινικά σημαντικά, αν και εμπλέκονται σε ήπιες επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις.[1-3,11,14]

Αντιγόνο P1

Το αντιγόνο P1 παρουσιάζει δομή γλυκολιπιδίου και προέρχεται από ενζυμική μετατροπή ενός πρόδρομου αντιγόνου, του P^K, αρχικά σε P αντιγόνο και ακολούθως σε P1 αντιγόνο (εικόνα 6). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια που φέρουν το P^K αντιγόνο επομένως, στο μεν ~75% των Καυκασίων παρουσιάζουν φαινότυπο P1 (το P^K αντιγόνο μετατρέπεται σε P1 αντιγόνο) και στο ~25% φαινότυπο P2 (όταν δεν υφίσταται μετατροπή του P^K σε P1). Ο φαινότυπος P1 κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο. Σε πλήρη απουσία του αντιγόνου P^K (και επομένως και των P, P1) υφίσταται ο πολύ σπάνιος φαινότυπος p. Αντίθετα, όταν υπάρχει το P^K αντιγόνο, αλλά δε μετατρέπεται σε P και P1, υφίσταται ο εξίσου σπάνιος φαινότυπος P^K. Αντισώματα έναντι του P1 αντιγόνου συχνά παράγονται φυσικά σε P2 άτομα. Σε αντίθεση με τα anti-A και anti-B όμως, πολύ σπάνια



Εικόνα 6. Μετατροπή του P^K αντιγόνου σε P και P1.

προκαλούν αιμολυτικές αντιδράσεις, είναι δε συχνά ψυχρά IgM αντισώματα. Ενίοτε anti-P1 αντισώματα μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό ασθενών με υδατίδες (εχινοκοκκικές) κύστεις. Στον ορό ασθενών με φαινοτύπους p και P^K ανιχνεύονται anti-P^K και anti-P αντισώματα αντίστοιχα, τα οποία είναι IgM, που όμως δρουν στους 37°C και μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές αιμολυτικές αντιδράσεις. Σπανίως IgG-anti-P ή IgG-anti-P^K αντισώματα μπορούν να ανιχνευτούν σε πρώιμες αποβολές. Το αυτοαντίσωμα Donath-Landsteiner, που είναι διφασικό και ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με παροξυντική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους, είναι πάντοτε IgG και παρουσιάζει συχνότατα ειδικότητα για το P αντιγόνο.[1-3]

Αντιγόνα I, i

Τα I και i αντιγόνα δεν αποτελούν προϊόντα αντίστοιχων αλληλόμορφων γονιδίων, αλλά το i αντιγόνο αποτελεί το βιοσυνθετικό πρόδρομο μόριο του I αντιγόνου. Και τα δύο αυτά αντιγόνα είναι υδατάνθρακες και εδράζονται στην εσωτερική δομή του ολιγοσακχαριδικού συμπλόκου, το οποίο φέρει τα ABO/H και Lewis αντιγόνα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια των περισσότερων ενηλίκων συγκολλώνται ισχυρά παρουσία anti-I αντισώματος και μόνο ασθενώς παρουσία anti-i αντισώματος, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με τα ερυθρά αιμοσφαίρια ομφαλίου λώρου και νεογνών. Ενήλικες με μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το γονίδιο GCNT2 (το προϊόν του οποίου ενζυμικά μετατρέπει το i αντιγόνο σε I) παρουσιάζουν i-φαινότυπο. Σε αιματολογικά νοσήματα, όπως η θαλασσαιμία, η μεγαλοβλαστική αναιμία, η σιδηροβλαστική αναιμία, η κληρονομική σφαιροκυττάρωση, η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία και ορισμένες απλαστικές και δυσερυθροποιητικές αναιμίες, η συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων των ασθενών παρουσία anti-i αντισώματος είναι αυξημένη. Αυτοαντισώματα έναντι του I και i αντιγόνου ανευρίσκονται αναστρέψιμα στον ορό ασθενών που πάσχουν από λοιμώδη μονοπυρήνωση. Πολύ σπάνια ο τίτλος και το θερμικό εύρος τέτοιων αντισωμάτων μπορεί να προκαλέσει οξεία αιμόλυση. Ψυχρά (IgM) αυτοαντισώματα με ειδικότητα για τα αντιγόνα I και i, και με την ικανότητα να δεσμεύουν συμπλήρωμα, ανευρίσκονται συχνά στην αιμολυτική νόσο εκ ψυχροσυγκολλητινών.[1-3,11,15]

Λοιπά αντιγόνα

Πλην των πιο πάνω αντιγόνων, λιγότερο κλινικά σημαντικά αλλά καλώς περιγεγραμμένα σε αντιγονικά συστήματα είναι και τα εξής ερυθροκυτταρικά αντιγόνα (με αλφαβητική σειρά): Chido-Rodgers, Colton, Cromer, Diego, Dombrock, FORS, Gerbich, Gil, Indian, John Milton Hagen, JR, Knops, Lan, LW (Landsteiner-Weiner), Ok, Raph, Scianna, Xg και Yt (Cartwright). Τα υπόλοιπα αντιγόνα που δεν ανήκουν σε αντιγονικά συστήματα, κατατάσσονται σε *υψηλής συχνότητας* (6 αντιγόνα), *χαμηλής συχνότητας* (18 αντιγόνα) και σε *συλλογή αντιγόνων* (που ταξινομούνται σε κοινή κατηγορία με βάση γενετικές, ορολογικές και βιοχημικές δοκιμασίες).[1-3,11]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Contreras M, Daniels G. Antigens in Human Blood. In Hoffbrand AV, Catowsky D, Tuddenham EGD: "Postgraduate Haematology", 5th Edition (2005), Blackwell Publishing-USA, Chapter pp. 15: 225-249.
2. Klein HG, Anstee DJ. ABO, Lewis and P groups and I/i antigens. The Rhesus blood group system. Other red cell antigens. In "Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine", 11th Edition (2005), Blackwell Publishing-USA: pp. 114-253.
3. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. Hum Genet 2009;126: 729-42.
4. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. Immunohematology 2009;25: 48-59.
5. Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: old dogma, new perspectives. Clin Chem Lab Med 2013;51: 1545-53.
6. Dipta TF, Hossain AZ. The Bombay blood group: are we out of risk?. Mymensingh Med J 2011;20: 536-40.
7. Harmening DM, Forneris G, Tubby BJ. The ABO blood group system. In Denis Harmening: "Modern Blood Banking and Transfusion Practices", 6th Edition (2012), Davis Plus-USA: p119-148.
8. Chou ST, Westhoff CM. The Rh and RhAG blood group systems. Immunohematology 2010;26: 178-86.
9. Johnson ST, Wiler M. The Rhesus blood group system. In Denis Harmening: "Modern Blood Banking and Transfusion Practices", 6th Edition (2012), Davis Plus-USA: p149-171.
10. Westhoff CM, Reid ME. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. Immunohematology 2009;20: 37-49.
11. Leger RM. Blood group terminology and the other blood groups. In Denis Harmening: "Modern Blood Banking and Transfusion Practices", 6th Edition (2012), Davis Plus-USA: p172-215.
12. Reid ME. MNS blood group system: a review. Immunohematology 2009;25: 95-101.
13. Combs MR. Lewis blood group system review. Immunohematology 2009;25: 112-8.
14. Daniels G. Lutheran. Immunohematology 2009;25: 152-9
15. Cooling L. Polylactosamines, there's more than meets the Ii: a review of the I system. Immunohematology 2010;26: 133-55.

Τυποποίηση ομάδος αίματος

ΖΩΗ ΜΠΕΖΙΡΓΙΑΝΝΙΔΟΥ[1], ΕΥΤΥΧΙΑ ΚΟΝΤΕΚΑΚΗ[2]
[1]Αιματολόγος, Επιμελήτρια, Κέντρο Αιμοδοσίας Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, [2]Βιοπαθολόγος, Επιμελήτρια, Κέντρο Αιμοδοσίας Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Η κυριότερη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την τυποποίηση της ομάδας αίματος είναι η αιμοσυγκόλληση, δηλαδή ο σχηματισμός συγκολλήσεων (αθροισμάτων ερυθρών) ύστερα από την ειδική αντίδραση ενός αντιγόνου (Ag) με ένα αντίσωμα (Ab). Η αντίδραση αυτή φέρνει τα ερυθρά πιο κοντά μεταξύ τους και δίνει ορατή συγκόλληση με γυμνό οφθαλμό. Στον καθορισμό της ομάδας, αντιδρούν τα αντιγόνα των ερυθρών με αντιορό εμπορίου (Εικόνα 1).

Αντιοροί

Οι αντιοροί του εμπορίου που χρησιμοποιούνται στην τυποποίηση της ομάδας αίματος διακρίνονται σε Μονοκλωνικούς και Πολυκλωνικούς ανάλογα με τον αριθμό των αντιγονικών επιτόπων που αντιδρά ο αντιορός.

Αντιγονικός επίτοπος είναι η περιοχή του Ag που συνδέεται με το Ab. Κάθε Ab αντιδρά μόνο με ένα συγκεκριμένο επίτοπο ενώ ένα αντιγόνο μπορεί να έχει περισσότερους από ένα επιτόπους και να συνδέεται με περισσότερα από ένα αντισώματα (Εικόνα 2).

Μονοκλωνικοί αντιοροί: Αποτελούνται από ένα αντίσωμα με συγκεκριμένη ειδικότητα. Παράγονται από ένα κλώνο λεμφοκυττάρων και στρέφονται έναντι ενός μόνο επιτόπου. Οι μονοκλωνικοί αντιοροί έχουν μεγάλη ειδικότητα και μπορούν να διακρίνουν ποικιλίες αντιγόνων. Μειονεκτούν στο ότι μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, επειδή μπορεί να διαφύγουν κάποια αντιγόνα, εάν λείπει ο συγκεκριμένος επίτοπος.

Παράγονται σε κυτταρικές καλλιέργειες: α) πλασματοκυττάρων από πειραματόζωα μετά από ευαισθητοποίηση και β) καρκινικά κύτταρα όπου δημιουργούνται υβριδικά κύτταρα που είναι καρκινικά και άρα ζουν σχεδόν επ' άπειρον αλλά παράγουν μόνο ένα κλώνο

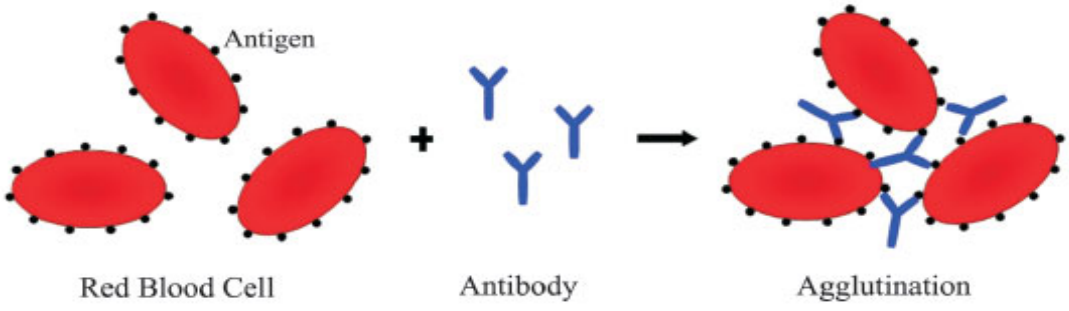
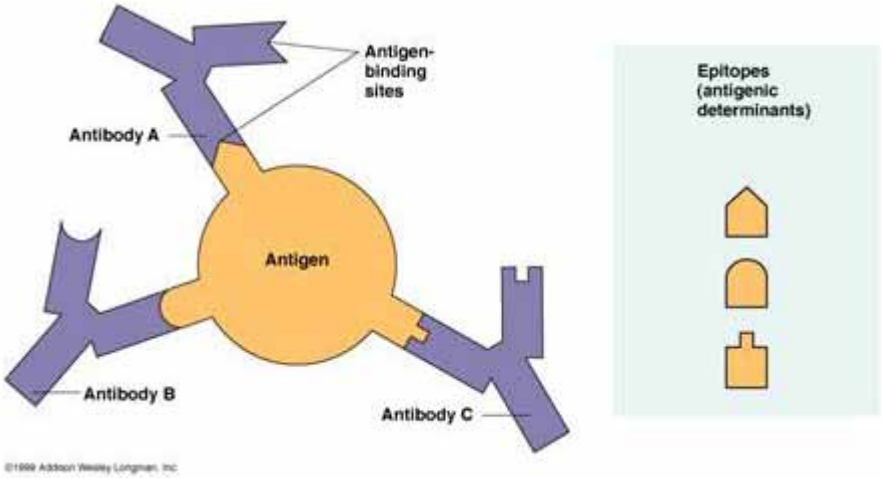


Figure 1 – Representation of the hemagglutination reaction. Blood group antigens and antibodies form a clumping of erythrocytes (modified from Parslow et al., 2004)[5]

Εικόνα 1. Αιμοσυγκόλληση.

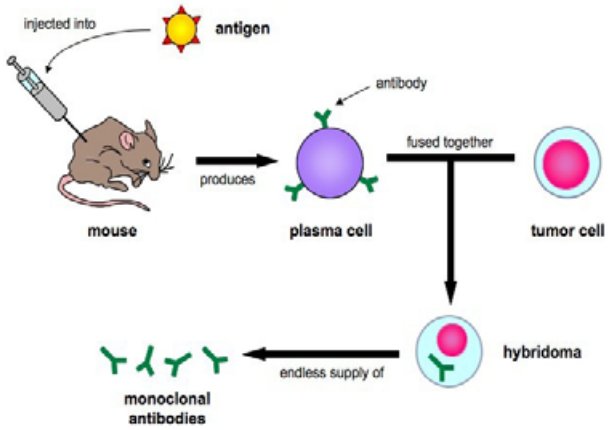


Εικόνα 2. Αντιγονοκοί επίτοποι ενός αντιγόνου.

(είδος) αντισώματος αφού προέρχεται από ένα αρχικό καρκινικό κύτταρο (Εικόνα 3).

Πολυκλωνικοί*:* Αποτελούνται από μείγμα μονοκλωνικών αντισωμάτων άρα αντιδρούν με περισσότερους από έναν επιτόπους. Προφανώς παράγονται από πολλούς διαφορετικούς κλώνους λεμφοκυττάρων. Ανιχνεύουν πολλούς επιτόπους και συχνά δίνουν ψευδώς θετικές αντιδράσεις. Επίσης δεν μπορούν να διακρίνουν ποικιλίες αντιγόνου π.χ. στα partial D.

Μονοκλωνικοί και πολυκλωνικοί που προέρχονται από μείγμα μονοκλωνικών αντιδρούν πολύ καλύτερα με ασθενή αντιγόνα σε σύγκριση με αντιορούς (αντισώματα) που παράγονται απλά με ανοσοποίηση (ευαισθητοποίηση με ένεση αντιγόνου π.χ. RhD) π.χ. Ανθρώπειοι(Human) ή rabbit, mouse κ.λπ. και στη συνέχεια απομονώνονται από το πλάσμα.

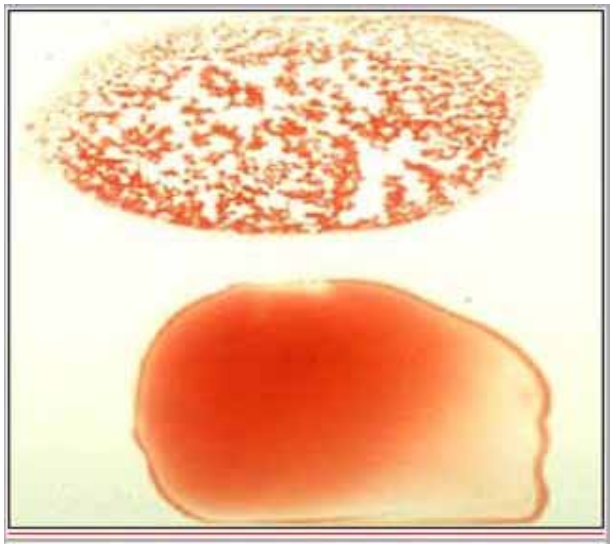


Εικόνα 3. Παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Τεχνικές προσδιορισμού Ομάδων αίματος

Αιμοσυγκόλληση

- *Επί πλακός*, εφαρμόζεται για την τυποποίηση ABO, Rh, Kell. Προστίθενται τα προς τυποποίηση ερυθρά, ο αντιορός, γίνεται ανάμιξη αυτών και αναζητείται η παρουσία συγκόλλησης (Εικόνα 4)
- *Σε σωληνάριο*, εφαρμόζεται για την ταυτοποίηση: ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, P, Lewis, Lutheran. Ακολουθούμε πάντα τις οδηγίες του κατασκευαστή του αντιορού. Υπάρχουν διαφορές όμως ως προς το χρόνο και τη θερμοκρασία επώ-

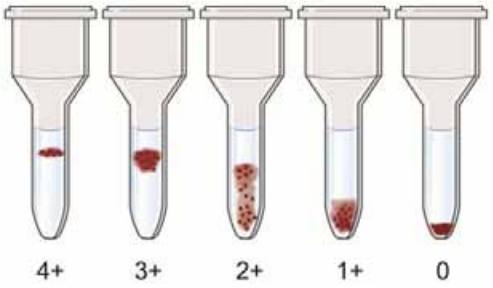


Εικόνα 4.

ασης που εξαρτώνται από τη φύση των αντιγόνων και των αντιορών IgG ή IgM. Τα A, B, D, Kell, M, N, P, Lewis, Lutheran γίνονται με άμεση φυγοκέντρηση, χωρίς επώαση, ενώ τα Duffy, Kidd, Ss χρειάζονται επώαση.

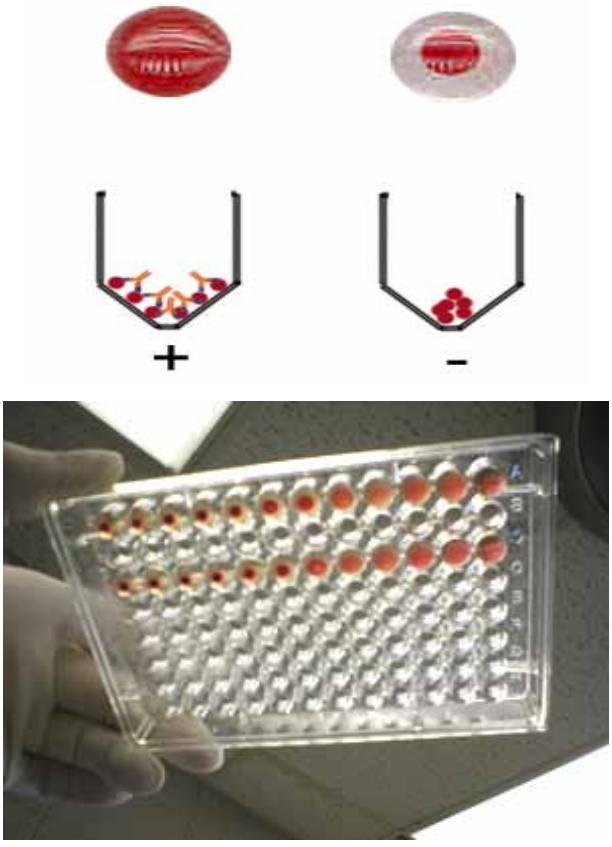
- *Σε μικροστήλες* με gel ή μικροσφαιρίδια, Εφαρμόζεται σήμερα ευρέως, είναι γρήγορη και αξιόπιστη τεχνική. Μέσα στο υλικό του σωληναρίου υπάρχουν οπές που κατά τη φυγοκέντρηση επιτρέπουν το πέρασμα των μεμονωμένων ερυθρών προς τον πυθμένα ενώ όταν σχηματισθούν συμπλέγματα ερυθρών, αυτά λόγω μεγέθους, παραμένουν στην επιφάνεια του gel ή των μικροσφαιριδίων (Εικόνα 5). Μέσα σε κάθε μικροσωληνάριο εμπεριέχεται κάποιος αντιορός π.χ. αντι-A, αντι-B, αντι-D. Προστίθεται εναιώρημα ερυθρών σε κάθε σωληνάριο, γίνεται η επώαση και η φυγοκέντρηση της κάρτας σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρίας. ***Θετικό*** θεωρείται το αποτέλεσμα όταν τα ερυθρά δεν βρίσκονται στον πυθμένα μετά τη φυγοκέντρηση και ***αρνητικό*** όταν όλα τα ερυθρά βρίσκονται στον πυθμένα. Δίνεται η δυνατότητα εύκολης βαθμονόμησης της αντίδρασης με σταυρούς από 0-4 (Εικόνα 6). Εφαρμόζεται στον προσδιορισμό Rhesus, kell, Duffy, Kidd, MNS, P, Lewis, Lutheran, σε περιπτώσεις πολυμεταγγιζόμενων ασθενών και σε ασθενείς με αλλοαντισώματα για τον καθορισμό του φαινοτύπου του ασθενή και των μονάδων προς μετάγγιση ώστε να μη χορηγήσουμε αντιγόνα για τα οποία υπάρχουν αλλοαντισώματα. Μπορεί ακόμη να εφαρμοστεί στην φαινοτύπηση αιμοδοτών εάν θέλουμε να έχουμε τράπεζα τυποποιημένων δοτών.
- *Σε συστήματα μικροπλακών* αυτόματα και ημιαυτόματα. Εφαρμόζεται για τον έλεγχο του συστήματος ABO με ευθεία και ανάστροφη ομάδα καθώς και του Rh. Χρησιμοποιούνται πλάκες με 96 θέσεις χαμηλών σωληναρίων, όπου αντιδρούν τα προς έλεγχο ερυθρά με τους γνωστούς αντιορούς ή

Εικόνα 5.



Εικόνα 6.

γνωστά ερυθρά με τον προς έλεγχο ορό. Εάν υπάρχει αρκετό αντίσωμα και σχηματιστούν συμπλέγματα Ag-Ab, τότε τα ερυθρά παραμένουν στα τοιχώματα, σχηματίζοντας ένα στρώμα στο τοίχωμα του βοθρίου της μικροπλάκας. Εάν δεν υπάρξει αντίδραση τα ερυθρά κυλούνε προς τον πυθμένα σχηματίζοντας μια κουκκίδα στο κέντρο (Εικόνα 7). Ένα φωτόμετρο μετρά την απορρόφηση των ακτίνων φωτός σε κάθε μικροπλάκα, και η τιμή εξαρτάται από το βαθμό ή όχι των συγκολλήσεων. Τα δεδομένα μεταφέρονται σε ηλεκτρονικό υπο-



Εικόνα 7.

λογιστή και ερμηνεύονται.

Τυποποίηση με μοριακές τεχνικές: Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές μοριακής τυποποίησης: PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorfism), SSP(Site Specific Primer) ALLELE SPECIFIC PCR, REAL-TIME PCR, DNA SEQUENCING, Microarray Genotyping.

Η μοριακή τυποποίηση πλεονεκτεί στο ότι είναι κατάλληλη σε μεταγγισμένους ασθενείς, για έλεγχο εκτεταμένου φαινοτύπου, δεν επηρεάζεται από DAT Θετική(+), μπορεί να γίνει αυτοματοποιημένα και να εφαρμοστεί για προγεννητικό έλεγχο RhD.

Τα μειονεκτήματα της είναι ότι απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, είναι χρονοβόρα, εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα, για ερευνητικούς σκοπούς και σε τράπεζες σπανίων δοτών. Επίσης ο γονότυπος δε συμβαδίζει πάντα με το φαινότυπο.

Ειδικά προβλήματα τυποποίησης στα σημαντικότερα αντιγονικά συστήματα ερυθρών

Σύστημα RH

Το σύστημα Rh είναι το κλινικά σημαντικότερο αντιγονικό σύστημα μετά το ABO, αλλά και το πολυπλοκότερο όλων (Εικόνα 8). Είναι το πιο ισχυρό ανοσογόνο όλων των συστημάτων, δηλαδή άτομα Rh(-) δημιουργούν αντισώματα σε ποσοστό 80%

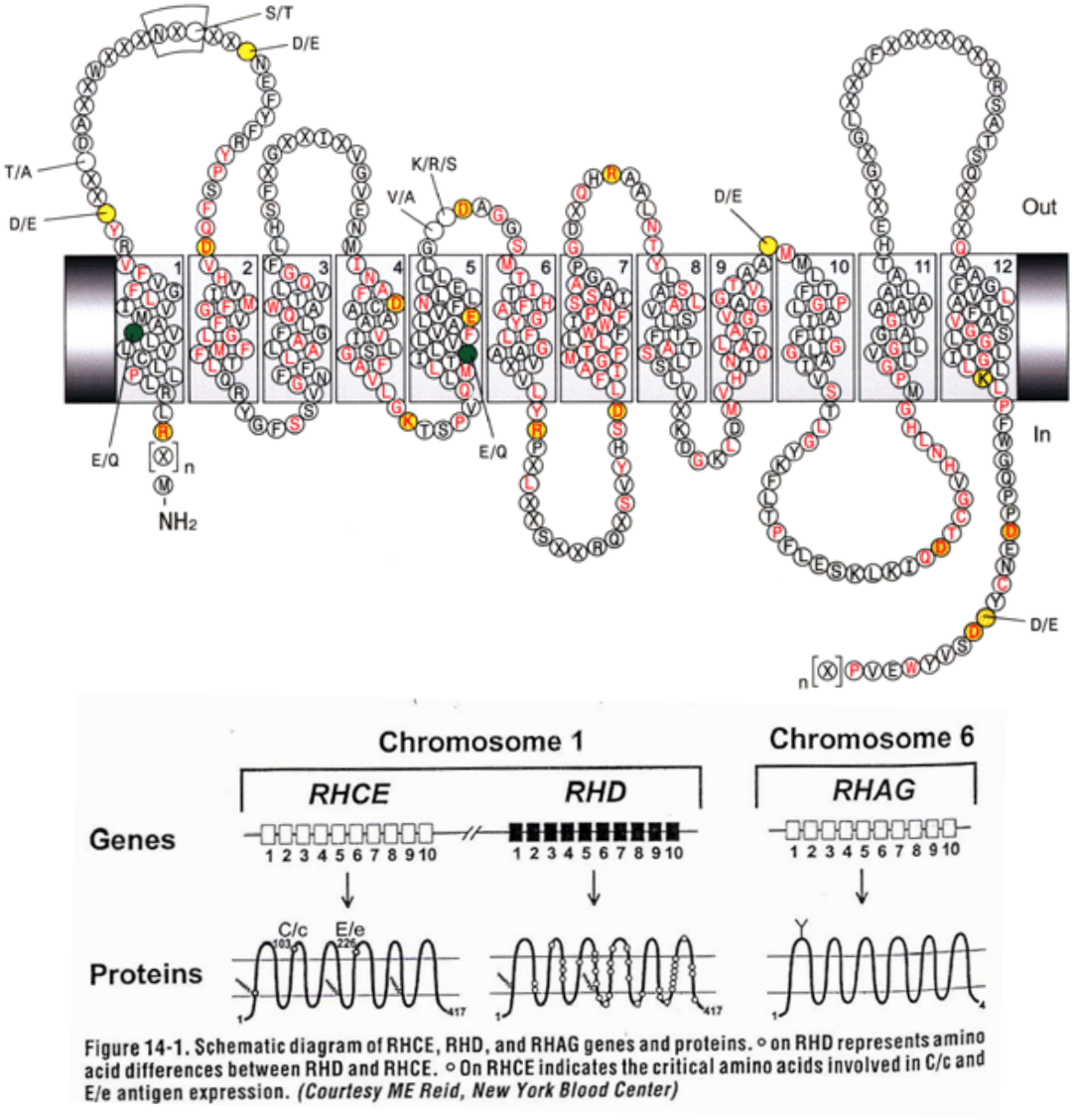


Figure 14-1. Schematic diagram of RHCE, RHD, and RHAG genes and proteins. ○ on RHD represents amino acid differences between RHD and RHCE. ○ On RHCE indicates the critical amino acids involved in C/c and E/e antigen expression. *(Courtesy ME Reid, New York Blood Center)*

Εικόνα 8.

μετά από έκθεση στο Ag Rh. Το σύστημα Rh περιλαμβάνει περίπου 50 αντιγόνα, αλλά τα σημαντικότερα είναι 5: D, C, c, E, e και από αυτά το D είναι το πιο ισχυρό ανοσογόνο. Ο καθορισμός Rh D μαζί με το ABO σύστημα είναι υποχρεωτικός για όλους τους ασθενείς. Τα υπόλοιπα αντιγόνα C, c, E, e ελέγχονται υποχρεωτικά σε μονάδες αίματος και σε περιπτώσεις πολυμεταγγιζόμενων ασθενών ανάλογα με την τακτική του κάθε Κέντρου. Λόγω πολυπλοκότητας και μεγάλου μεγέθους των πρωτεϊνών του συστήματος Rh, έχουν συμβεί κατά καιρούς διάφορες μεταλλάξεις που οδήγησαν στη δημιουργία πολλών διαφορετικών μορίων D με μικρές παραλλαγές αλλά διαφορετική αντιγονικότητα και ονομάζονται D Variants. Το αντιγόνο D θεωρείται σαν ένα μωσαϊκό με πολλούς αντιγονικούς επιτόπους, που όταν λείπει ένα μέρος του, αποκτά διαφορετική αντιγονικότητα, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων μετά από έκθεση σε άλλη ποικιλία D (Εικόνα 9).

Οι D Variant (Ποικιλίες D) κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες:

Partial D: Ευθύνονται μεταλλάξεις που κωδικοποιούν εξωκυττάριες διαδρομές του μορίου και δημιουργούν συχνότερα αντισώματα λόγω έκθεσης. Ανιχνεύονται ορολογικά με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα.

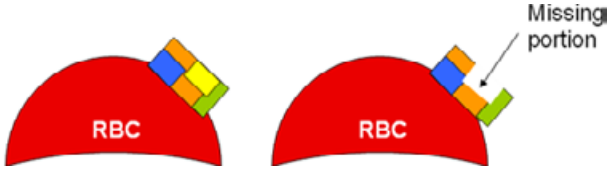
Weak D: Ευθύνονται μεταλλάξεις που τροποποιούν το μόριο στην ενδοκυττάρια ή διαμεμβρανική διαδρομή επηρεάζοντας τη στερεοχημική διαμόρφωση του μορίου και κατ' επέκταση την ποσότητα του αντιγόνου. Επειδή οι αλλαγές δεν είναι εξωκυττάριες, δεν ανιχνεύονται ορολογικά αλλά μόνο μοριακά.

Del alleles: Πρόκειται για πολύ ασθενή έκφραση του D αντιγόνου που δεν ανιχνεύεται ορολογικά αλλά μόνο με προσρόφηση και έκλουση.

Τυποποίηση Αντιγόνου D

Αρχικά χρησιμοποιούνταν αντιορροί πολυκλωνικοί ανθρώπειας προέλευσης δηλ. ορός από ασθενείς που είχαν αναπτύξει anti-D μετά από ευαισθητοποίηση.

Σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως μονοκλωνικοί ή πολυκλωνικοί αντιορροί σε διάφορους συνδυασμούς.



Εικόνα 9

- Μονοκλωνικός αντιορός (π.χ. Monoclonal IgM antibody, DVI- ή DVI+)
- Πολυκλωνικός (μείγμα διάφορων μονοκλωνικών) (π.χ. IgG και IgM antibodies, DVI-)

Είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε τη σύνθεση, την ευαισθησία και την ειδικότητα του αντιορού καθώς και τις οδηγίες του κατασκευαστή. Φυσικά οι μονοκλωνικοί ή πολυκλωνικοί αντιοροί έχουν τα μειονεκτήματα και τα πλεονεκτήματα που ήδη αναφέραμε. Το ιδανικό για το slide test είναι τα ερυθρά και ο αντιορός να βρίσκονται σε θερμοκρασία 37° C πάνω από το **διαφανοσκόπιο** και το αποτέλεσμα να διαβάζεται σε 2 λεπτά.

Ως D(+) ορίζονται τα ερυθρά που αντιδρούν

- με άμεση συγκόλληση με ειδικούς αντι-D αντιορούς στην πλάκα και στα σωληνάρια
  ή
- είναι θετικά 3-4 + στις μικροστήλες

Παλιότερα όλα τα δείγματα D(-) ελέγχονταν με Τεχνική έμμεσης Coombs για να αποκαλυφθούν ασθενή D αντιγόνα που χαρακτηριζόταν ως Du.

Τεχνική έμμεσης Coombs για έλεγχο Du

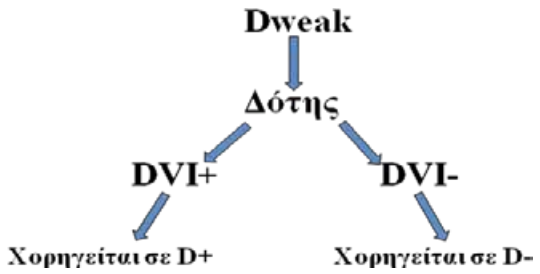
Σε μία σταγόνα εναιωρήματος 2-5%ερυθρών αρνητικών ως προς D στην πλάκα, προστίθεται 1 σταγόνα αντιορός αντι-D. Αναμιγνύονται και επωάζονται στους 37ºC. Ακολουθεί πλύσιμο 3 φορές και απόρριψη υπερκείμενου. Προστίθεται αντισφαιρινικός ορός. Φυγοκεντρούμε και διαβάζουμε. Αν η έμμεση Coombs είναι Αρνητική το D χαρακτηρίζεται D(-) αρνητικό. Αν η έμμεση Coombs είναι θετική, το αντιγόνο D χαρακτηρίζεται Du.

Σήμερα με τη χρήση μονοκλωνικών αντιορών σχεδόν όλα τα πρώην Du δίνουν ασθενή θετική αντίδραση. Επιπλέον με τις κάρτες μικροστηλών υπάρχει δυνατότητα άμεσης εκτίμησης του ασθενούς αποτελέσματος. Οι ποικιλίες Partial D (II, IIIa, IIIb, IIIc, VI κ.α.) ελέγχονται με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα. Η πιο σημαντική ποικιλία είναι η DVI η οποία μπορεί να προκαλέσει ανοσοποίηση σε D(-) ασθενείς (Εικόνα 10).

Σαν γενική αρχή ισχύει ότι οι D variants πρέπει να θεωρούνται θετικοί ως δότες και αρνητικοί ως λήπτες. Οικονομία στα D(-) αρνητικά μπορεί να γίνει αν τα D variants ελέγχονται ως προς την ποικιλία DVI

- Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με αντιορούς που δεν αντιδρούν με DVI ώστε να χαρακτηρίζονται αρνητικοί
- Οι δότες πρέπει να ελέγχονται με αντιορούς που ανιχνεύουν το DVI ώστε να χαρακτηρίζονται ως θετικοί
- Δηλαδή ένα μέρος των D variants μπορεί να

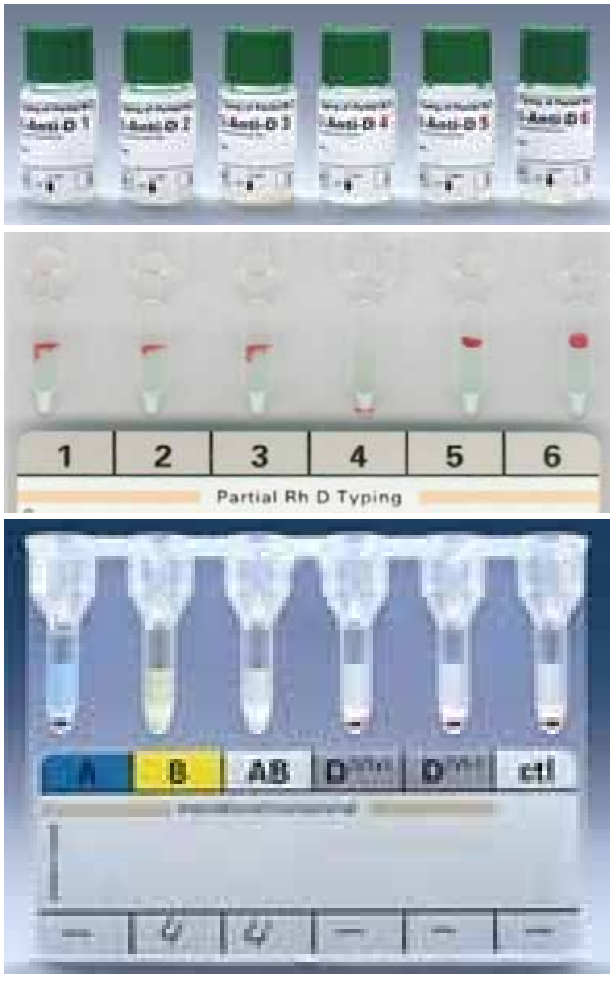
χρησιμοποιηθεί σε D(-) ασθενείς σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα:



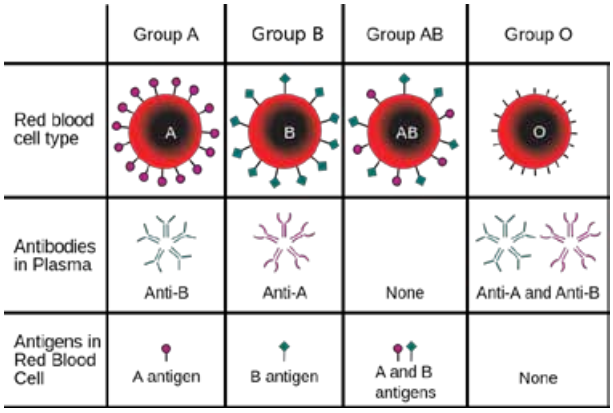
Σύστημα ABO

Αποτελείται από τα αντιγόνα Η, Α, Β και τα αντισώματα αντι-Α και αντι-Β (Εικόνα 11).

Πρόκειται για φυσικά αντισώματα (ισοσυγκολλητίνες) που παράγονται έναντι των αντιγόνων που λείπουν σε κάθε άτομο. Αναπτύσσονται μετά τον 5ο - 6ο μήνα της ζωής πιθανότατα λόγω φυσικής έκθεσης σε παρόμοια αντιγόνα που υπάρχουν στη φύση. Αυτός είναι και ο λόγος που υπάρχει σοβαρός κίνδυνος σε λάθος μετάγγιση ομάδος ως προς ABO. Στην Α και Β ομάδα τα αντισώματα είναι IgM ενώ στην ομάδα Ο είναι κυρίως IgG.



Εικόνα 10.



Εικόνα 11.

Καθορισμός ομάδας ABO

Είναι υποχρεωτικός ο έλεγχος ευθείας και ανάστροφης ομάδας. Με την ευθεία ομάδα ανιχνεύουμε αντιγόνα ABO επί των ερυθρών ενώ με την ανάστροφη τις φυσικές ισοσυγκολλητίνες αντι-Α και αντι-Β στον ορό του ασθενούς.

Τα ευρήματα από την ευθεία και την ανάστροφη πρέπει να ταυτίζονται.

Ευθεία Ομάδα

• Τεχνική επί πλακός

Είναι η πιο σύντομη τεχνική και εφαρμόζεται σε ασθενείς ειδικά σε επείγοντα περιστατικά. Χρησιμοποιούμε μονοκλωνικό ή πολυκλωνικό αντιορό Anti-A, Anti-B και Anti-AB σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Τα αντι-Α, αντι-Β, αντι-ΑΒ δεν τα βλέπουμε σε διαφανοσκόπιο διότι εκπέμπουν θερμότητα και μπορεί να διαλυθούν οι συγκολλήσεις. Η παρουσία συγκόλλησης είναι ενδεικτική της ύπαρξης του αντίστοιχου αντιγόνου. Με ισχυρές συγκολλήσεις το αποτέλεσμα είναι θετικό, χωρίς συγκολλήσεις είναι αρνητικό ενώ τα αμφίβολα πρέπει να ελέγχονται και με άλλη μέθοδο π.χ. μέθοδο σωληναρίων ή κάρτα.

• Τεχνική σε σωληνάριο

Βοηθά στην επίλυση αμφιβολιών από την τεχνική επί πλακός.

Ανάστροφη Ομάδα

Είναι επιβεβαιωτική εξέταση για την ομάδα ΑΒΟ λόγω της παρουσίας των φυσικών αντισωμάτων αντι-Α και αντι-Β για τα αντιγόνα που λείπουν. Πάντα πρέπει να ελέγχουμε τον ορό και με Ο ερυθρά και όχι μόνο με Α και Β. Η παρουσία συγκόλλησης είναι ενδεικτική της ύπαρξης του αντίστοιχου αντισώματος. Η παρουσία Αιμόλυσης επίσης είναι θετική αντίδραση που είναι δύσκολο να φανεί στην πλάκα. Παρόλο που γίνεται ευρεία χρήση της πλάκας για τον έλεγχο της ανάστροφης, σε περιπτώσεις μη ξεκάθαρου αποτελέσματος, πρέπει να γίνεται έλεγχος σε σωληνάριο ή κάρτα.

Ασυμφωνία ευθείας ανάστροφης

Όταν δεν συμφωνεί η ευθεία με την ανάστροφη, δεν δίνουμε αποτέλεσμα μέχρι να λυθεί το πρόβλημα. Αν είναι μονάδα κρατείται μέχρι να διευκρινισθεί. Αν είναι ασθενής δεν δίνουμε την ομάδα αλλά αν χρειάζεται μετάγγιση δεν την καθυστερούμε αλλά δίνουμε Ο με Rh ανάλογα D- ή +.

Πρέπει να εντοπίσουμε αν το πρόβλημα είναι στην ευθεία ή στην ανάστροφη.

Παρατηρούμε:

- Ποια αντίδραση είναι ασθενέστερη
- Ποια αντίδραση είναι αρνητική, ενώ αναμενόταν θετική
- Αν εμφανίζεται επιπλέον αντίδραση που δεν αναμενόταν.

Αιτίες ασυμφωνίας ευθείας και ανάστροφης ομάδας

1. Τεχνικά λάθη
2. Προβλήματα ερυθρών ή ορού

Τεχνικά λάθη που μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι:

- Μη προσθήκη αντιδραστηρίου
- Αιμόλυση του δείγματος που παραβλέπεται
- Λάθος αναλογία αντιορού-ερυθρών
- Λιγότερη φυγοκέντρηση (στροφές ή χρόνο)
- Επώαση σε ψηλές θερμοκρασίες 20-24^{o} C
- Λάθος ανάγνωση αποτελέσματος
- Λάθος καταγραφή.

Τεχνικά λάθη που μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι:

- Υπερφυγοκέντρηση δείγματος
- Επιμολυσμένα ερυθρά ή αντιδραστήρια ή φυσιολογικός ορός
- Λερωμένα σωληνάρια ή πλάκες
- Λάθος ανάγνωση
- Λάθος καταγραφή.

Πώς αποκλείουμε τα τεχνικά λάθη

Ελέγχουμε τα στοιχεία στα σωληνάρια

- Επανάληψη του τεστ με τον ίδιο τρόπο
- Επανάληψη με άλλη τεχνική
- Ζητάμε νέο δείγμα του ασθενή ή παίρνουμε δείγμα από τη φιάλη (αν είναι αιμοδότης). Αυτό θα βοηθήσει σε λάθος δείγμα ή επιμολυσμένο)
- Ιστορικό ασθενή (Διάγνωση, μεταγγίσεις, μεταμόσχευση, φάρμακα)
- Ελέγχουμε ημερομηνία λήξης των αντιδραστηρίων
- Έλεγχος φυγοκέντρου
- Ακολουθούμε τις οδηγίες του κατασκευαστή
- Σωστό εναιώρημα
- Σωστή ανάγνωση μετά από επαναιώρηση.

Ενδογενή προβλήματα ορού ή ερυθρών

Προβλήματα Ερυθρών

- Απόντα αντιγόνα ή ασθενώς αντιδρώντα
- Επιπλέον αντιγόνα από τα αναμενόμενα
- Διπλός πληθυσμός ερυθρών λόγω πρόσφατης μετάγγισης.

Προβλήματα ορού

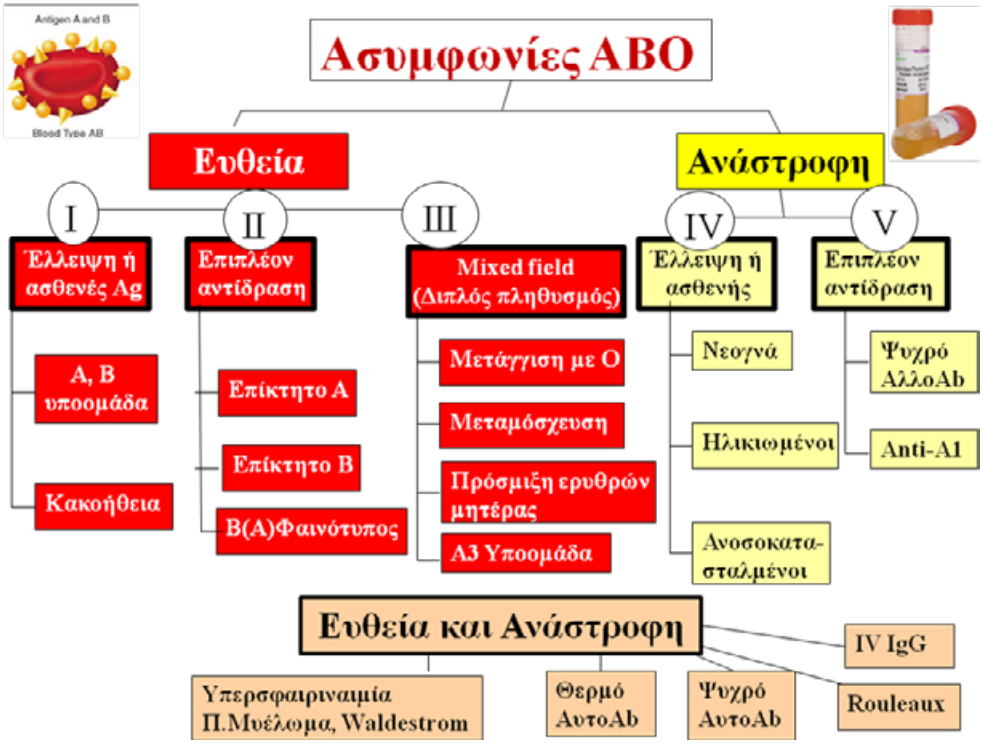
- Απουσία αντισωμάτων ή ασθενώς αντιδρώντα αντισώματα
- Επιπλέον αντισώματα.

Προβλήματα Ορού και ερυθρών που δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα

- Υπερσφαιριναιμία
- Παρουσία Rouleaux
- ΑΑΑ (Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία)
- Wharton Jelly (Ουσία που περιέχεται στο ομφάλιο δείγμα).

Προβλήματα Ευθείας Ομάδας (Σχήμα 1)

Αναλυτικά στο παρακάτω σχήμα και στο παρακάτω



Σχήμα 1.

κείμενο περιγράφονται οι πιθανές αιτίες ασυμφωνίας σε σχέση με τα ευρήματα από την ευθεία και την ανάστροφη ομάδα.

Πιθανές αιτίες ασυμφωνίας (Ι)

Ελλιπής ή μειωμένη έκφραση αντιγόνων Α και Β **.**

Κληρονομούμενα αίτια

- **Α ή Β υποομάδα** (λίγα σε αριθμό αντιγόνα Α ή/ και Β).

Υποομάδα Α2

Ευρήματα: Στην ευθεία ομάδα χαρακτηρίζεται ως Α2 ενώ η ανάστροφη συγκολλά τα Β και πιθανόν και τα Α1 ενώ δεν συγκολλά τα Α2

- Στην υποομάδα Α2 παρατηρούνται IgM αντι-Α1 φυσικά αντισώματα σε ποσοστό 1-8%, ενώ στην Α2Β σε ποσοστό 22-35%.
- Η παρουσία αντι-Α1 δημιουργεί προβλήματα στην ταυτοποίηση ομάδος.
- Η θερμοκρασία δράσης τους είναι αρκετά κάτω των 37ºC και δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά εκτός αν δρουν στους 37ºC.

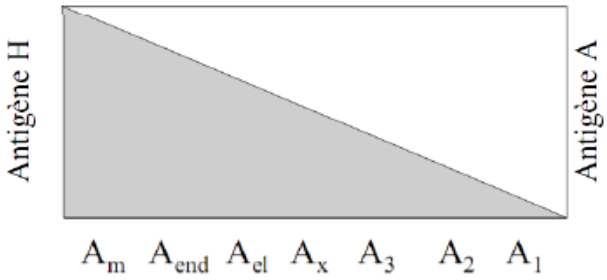
Υποομάδες ασθενέστερες: Aint (intermediate), A3, Ax, Am, Aend, Ael, Abandu

Ευρήματα: *Στην* ευθεία ομάδα αντιδρούν πολύ ασθενώς ή καθόλου με αντι-Α ή αντι-Α,Β πολυκλωνικούς αντιορούς ενώ με μονοκλωνικούς αντιδρούν καλύτερα. Στην ανάστροφη ομάδα συγκολλούν ασθενώς ή καθόλου τα Α1 ερυθρά

Η Εκτίμηση των υποομάδων Α και Β γίνεται από την ποσότητα του Η αντιγόνου η οποία είναι μεγαλύτερη στην ομάδα Ο όπως φαίνεται στη σειρά: Ο>Α2>Β>Α1>Α1Β καθώς και στο σχήμα 2 και πίνακα 1.

Επίλυση προβλήματος ασυμφωνίας Ι:

Από το ιστορικό αναζητούμε μεταγγίσεις, υποκείμενα νοσήματα, μεταμόσχευση. Επαναλαμβάνουμε την ομάδα με άλλη τεχνική. Επανάληψη με άλλο αντιδραστήριο (μονοκλωνικό αντιορό). Πλένουμε τα ερυθρά για να αποφύγουμε διαλυτά αντιγόνα που μπορούν να αδρανοποιήσουν τον αντιορό. Χρησιμοποιούμε εκτός των αντι-Α, αντι-Β, αντι-ΑΒ, και αντι-Α1 και αντι-Η. Επωάζουμε τα ερυθρά με τους αντιορούς για περισσότερο χρόνο (επί 15-30min) για να ανιχνεύσουμε ασθενή αντιγόνα. Επαναλαμβάνουμε το τεστ



Σχήμα 2.

Πίνακας 1.

Sub-group of A	Reactions* with				Sub-stances in saliva†	Anti-A1 in serum
	Anti-A	Anti-A,B	Anti-A1	Anti-H		
A_1	++++	++++	++++	0	A, H	No
A_2	++++	++++	0	++++	A, H	Some-times
A_{int}	++++	++++	++(+)	+++	A, H	No
A_3	++(+) mf	++(+) mf	0	++++	A, H	Some-times
A_x	0/+	++(+)	0	++++	H	Often
A_{end}	+	+	0	++++	H	Some-times
A_m	0/+	0/+	0	++++	A, H	No
A_{finn}	+	+	0	++++	H	Yes
A_{bantu}	+(+)	+(+)	0	++++	H	Yes
A_{las}	0‡	0	+++**	++++	H	Yes***
A_y	0‡	0	0	++++	A, H	No
A_e	0‡	0	0	++++	H	Some-times

σε χαμηλότερες θερμοκρασίες διότι πρόκειται για IgM αντισώματα. Κάνουμε προσρόφηση και έκλουση για την αποκάλυψη πολύ ασθενών αντιγόνων.

- **Ομάδα Bombay:** Πρόκειται για έλλειψη του Η αντιγόνου πάνω στο οποίο σχηματίζονται τα Α και Β αντιγόνα οπότε στην ευθεία ομάδα δεν αντιδρά με κανένα αντιορό και χαρακτηρίζεται ως Ο. Στην ανάστροφη συγκολλά όχι μόνο τα Α και Β ερυθρά αλλά και τα Ο ερυθρά. Αυτός είναι και ο λόγος που πρέπει η ανάστροφη να ελέγχεται και με Ο ερυθρά.
- **Υψηλές συγκεντρώσεις διαλυτών αντιγόνων** στον ορό, μπορούν να εξουδετερώσουν τον αντιορό και να έχουμε ψευδώς (-) αποτέλεσμα αν κάνουμε το εναιώρημα των ερυθρών με ορό ή πλάσμα του ασθενή.

Επίκτητα αίτια - Κακοήθειες

Λευχαιμίες, Λεμφώματα, άλλες κακοήθειες μπορούν να οδηγήσουν σε ασθενή έκφραση αντιγόνων.

Πιθανές Αιτίες Ασυμφωνίας (II)

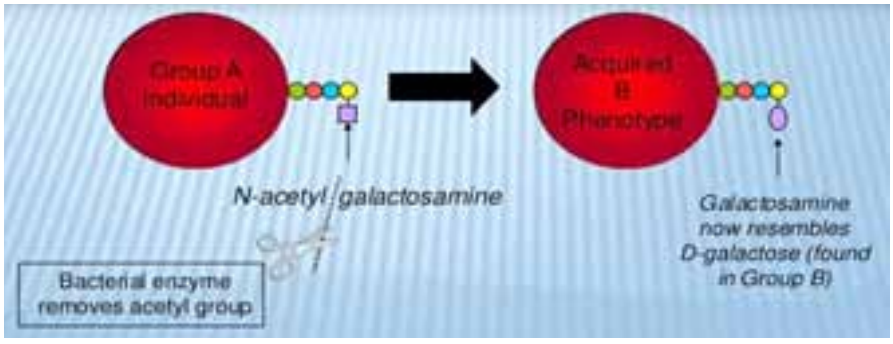
Ευθεία: αυξημένη αντίδραση των ερυθρών με Autocontrol (-).

Επίκτητο Β αντιγόνο

Παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο παχέος και σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του πεπτικού, κυρίως του παχέος εντέρου από gram(-) βακτήρια. Κάποια βακτήρια (E. coli) έχουν ένα ένζυμο που αφαιρεί μια ακετυλική ομάδα από το Α αντιγόνο, μετατρέποντας τη N-ακετυλογαλακτοζαμίνη σε α-γαλακτοζαμίνη που μοιάζει με το Β Αντιγόνο.

Επίλυση

Από το ιστορικό του ασθενούς αναζητούμε νοσήματα του παχέος εντέρου. Επαναλαμβάνουμε την ομάδα με πλυμένα ερυθρά. Ελέγχουμε το autocontrol (Το anti-B του ασθενή δεν αντιδρά με τα δικά του



Εικόνα 12.

"ΑΒ" ερυθρά). Εφαρμόζουμε την τεχνική οξίνισης του αντιορού αντι-Β με p.H. 6 και επανεξετάζουμε τα ερυθρά. Το επίκτητο Β αντιγόνο δεν αντιδρά με τον οξυνισμένο ορό και έτσι μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί από το φυσικό Β.

Επίκτητο Α αντιγόνο

Υπάρχουν κάποια αντιγόνα, εντός της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης που λέγονται κρυπτοαντιγόνα Tn και δεν έχουν αντιγονική δράση. Κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, σε ασθενείς με κακοήθειες, βακτηριακή ή ιογενής λοίμωξη, μπορούν να οδηγήσουν σε αποκάλυψη των κρυπτοαντιγόνων. Το σάκχαρο που αποκαλύπτεται είναι η N-ακετυλογαλακτοζαμίνη που χαρακτηρίζει το Α αντιγόνο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα κάποια άτομα Ο ή Β να εμφανίζουν θετικότητα με αντι-Α αν χρησιμοποιηθούν ανθρώπειοι αντιοροί διότι οι οροί των ανθρώπων μεγαλύτεροι των 6 μηνών περιέχουν IgM φυσικά anti-Tn αντισώματα.

Επίλυση

Χρήση μονοκλωνικών αντιορών, χρήση πρωτεολυτικών ενζύμων, που αποδομούν το κρυπτοαντιγόνο οπότε δεν αντιδρά με το αντι-Α, χρήση διάφορων λεκτινών για την ταυτοποίηση των κρυπτοαντιγόνων.

Β(Α) Φαινότυπος

Παρόμοιο με επίκτητο Β. Κάποιοι ασθενείς έχουν υψηλά επίπεδα γαλακτοσυλτρανσφεράσης, παράγοντας μεγάλες ποσότητες Β αντιγόνου και εμφανίζουν ασθενές Α αντιγόνο. Ανιχνεύεται με ένα μονοκλωνικό αντιορό από ποντικό, τον κλώνο MHO4.

Επίλυση

Αν χρησιμοποιηθεί άλλος μονοκλωνικός, το τροποποιημένο Α δεν ανιχνεύεται.

Πιθανές Αιτίες Ασυμφωνίας (III)

• Διπλός πληθυσμός ερυθρών

Επίλυση

Από το ιστορικό διευκρινίζουμε την αιτία (μεταγγίσεις, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων).

Πιθανές Αιτίες Ασυμφωνίας (IV)

Ελαττωμένα anti-A και anti-B στον ορό αποτελούν τις συχνότερες αιτίες ελαττωμένης αντίδρασης της ανάστροφης ομάδας και παρατηρείται στις παρακάτω περιπτώσεις.

- Νεογνά (δεν παράγουν μέχρι περίπου 6 μηνών)
- Ηλικιωμένοι (χαμηλή παραγωγή αντισωμάτων)
- Υπογαμμασφαιριναιμία (Όλα τα αντισώματα είναι ελαττωμένα)
- Ανοσοκαταστολή (Συγγενής ή επίκτητη λόγω νοσήματος ή φαρμάκων)
- Μεταμοσχευμένοι
- Υποομάδα Α ή Β.

Επίλυση

Λαμβάνουμε υπ' όψην το ιστορικό του ασθενούς, ηλικία, νοσήματα κ.λπ. Μπορούμε να αυξήσουμε το χρόνο επώασης της ανάστροφης σε 15-30 λεπτά και η επώαση γίνεται σε χαμηλότερη θερμοκρασία 4°C.

Πιθανές Αιτίες Ασυμφωνίας (V)

- Αυξημένη αντίδραση Ορού
- Αντι-Α1(σε υποομάδα Α2 και Α2Β)
- Αντι-Η (Σε ομάδα Bombay)
- Ψυχρό αλλοαντίσωμα π.χ. αντι-Μ, αντι-Ρ, κ.λπ.
- Μετάγγιση με προϊόντα πλάσματος ή PLT άλλης ομάδας.

Επίλυση

Ελέγχουμε τα ερυθρά με αντι-Α1 λεκτίνη και αντι-Η για να ελέγξουμε για υποομάδα Α2 και ομάδα Bombay, ελέγχουμε τον ορό του ασθενούς με Α1, Α2 και Ο ερυθρά. Κάνουμε έμμεση Coombs για έλεγχο αλλοαντισωμάτων που μπορεί να δίνουν αντιδράσεις με τα αντίστοιχα αντιγόνα και όχι με τα Α και Β και απλά προκαλούν σύγχυση. Π.χ. αν υπάρχει αλλοαντίσωμα αντι-Μ ή αντι-Ρ μπορεί να αντιδρά στην ανάστροφη με τα Α ή Β ερυθρά λόγω του Ρ αντιγόνου και όχι λόγω αντι-Α ή αντι-Β.

Πιθανές Αιτίες Ασυμφωνίας (VI)

Αυξημένη συγκολλητικότητα ερυθρών και ορού με Autocontrol(+)

Ευρήματα:

DAT(+), Έμμεση (+), Αυτοκοντρόλ(+)

Ευθεία ομάδα: ΑΒ, Rh(+), Ανάστροφη: Ο.

Αιτίες:
- ΑΑΑ (Ψυχρό ή θερμό αυτοαντίσωμα)
- Υπερσφαιριναιμία-Rouleaux (Μυέλωμα ή Waldestrom)
- Αυξημένες πρωτεΐνες ορού, (ενδοφλέβια χορήγηση στον ασθενή μακρομορίων π.χ. HES, Dextrane κ.λπ.)
- Δείγματα από ομφάλιο λώρο που περιέχουν την ουσία Wharton's gelly.

Επίλυση

Ιστορικό ασθενούς, άμεση Coombs, έμμεση Coombs, Autocontrol. Εάν πρόκειται για ομφάλιο δείγμα πλένουμε τα ερυθρά τουλάχιστον 6 φορές ή ζητάμε νέο δείγμα (φλεβικό). Χρησιμοποιούμε μονοκλωνικούς αντιορούς αντί των πολυκλωνικών. Εφαρμόζουμε άλλη τεχνική (σωληνάριο).

Σε περίπτωση ΑΑΑ με Θερμό AutoAb, το πλύσιμο ερυθρών μπορεί να βοηθήσει.

Χρήση τεχνικής σωληναρίων και μονοκλωνικών αντιορών αντί για πολυκλωνικούς.

Εάν οι συγκολλήσεις επιμένουν, χρησιμοποιούμε ειδικά αντιδραστήρια για να αφαιρέσουμε αυτοαντισώματα [Προσθήκη σουλφυδρυλικών παραγόντων όπως 2-mercaptoethanol (2-ME) ή dithiothreitol (DTT), ZZAP, Glycine-HCL/EDTA]. Επανεξετάζουμε το δείγμα μετά την επεξεργασία.

Σε περίπτωση ΑΑΑ από Ψυχρό autoAb, το ψυχρό αυτοαντίσωμα προκαλεί αυτόματη συγκόλληση και επομένως ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Θερμαίνουμε το δείγμα στους 37° C αμέσως μετά τη λήψη του. Πλένουμε τα ερυθρά με φυσιολογικό ορό θερμασμένο στους 37-45° C. Παράλληλα control test: εάν δεν υπάρχει αυτοσυγκόλληση στο control, το αποτέλεσμα για Α και Β είναι αξιόπιστο ενώ αν η αυτοσυγκόλληση παραμένει, χρειάζεται επιπλέον επεξεργασία. Πάντως μπορεί να γίνει εκτίμηση του αποτελέσματος συγκρίνοντας και την ένταση της συγκόλλησης μεταξύ των αντιορών και του control.

Εναλλακτικά μπορούμε να θερμαίνουμε και τον ορό και τα γνωστά ερυθρά στους 37ο για να αποφύγουμε τη δράση των ψυχρών αυτοαντισωμάτων. Υπάρχει όμως σε κάποιους ασθενείς η πιθανότητα τα αντι-Α και Αντι-Β να μη δρουν στους 37, οπότε τότε θα έχουμε ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα.

Σε περίπτωση υπερσφαιριναιμίας, Rouleaux, Ομφάλιου δείγματος, IV χορήγηση μακρομορίων, πρέπει να γίνεται πλύσιμο ερυθρών για απομάκρυνση πρωτεϊνών και επανάληψη του τεστ. Επιπλέον μπορεί να εφαρμοστεί αντικατάσταση του ορού με φυσιολογικό ορό στην ανάστροφη ως εξής:
- Ορός ασθενή+ ερυθρά γνωστά
- Επωάζουμε, φυγοκεντρούμε, εκτιμούμε
- Απομακρύνουμε τον υπερκείμενο ορό
- Προσθέτουμε φυσιολογικό ορό
- Ανάδευση, φυγοκέντρηση, επανεξέταση
- Οι πραγματικές συγκολλήσεις θα παραμείνουν ενώ αν οφείλονται σε υπερσφαιριναιμία θα διαλυθούν.

Συνοπτικά για την Επίλυση Ασυμφωνίας Ομάδας ΑΒΟ

Πρέπει να γίνονται οι παρακάτω διαδικασίες:
- Επανάληψη της εξέτασης με την ίδια τεχνική
- Επανάληψη με άλλη τεχνική, π.χ. σωληνάρια ή κάρτα
- Χρήση άλλου αντιορού (π.χ. μονοκλωνικού σε περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε πολυκλωνικός ή ανθρώπειος)
- Χρήση control σε όλες τις διαδικασίες για να διαπιστώσουμε το ψευδώς θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα
- Λήψη ιστορικού
- Επανάληψη με νέο δείγμα
- Πλύσιμο ερυθρών
- Επώαση της ασθενούς αντίδρασης για περισσότερο χρόνο σε χαμηλότερες θερμοκρασίες (των ερυθρών με τον αντιορό ή του ορού με τα γνωστά ερυθρά)
- Έλεγχος της ανάστροφης και με Ο ερυθρά
- Έλεγχος των ερυθρών με αντι-Α1 και αντι-Η
- Έμμεση Coombs με πάνελ ερυθρών για ανίχνευση αλλοαντισωμάτων
- Άμεση Coombs ερυθρών

Συνιστώμενη Βιβλιογραφία

1. ABBB, American Association of Blood banks 13th edition (1999) Technical manual.
2. Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία (1995). Πρακτικό βοήθημα αιμοδοσίας.
3. Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία (1993) Βασικοί κανόνες λειτουργίας της αιμοδοσίας.
4. Daniels G[1]. Variants of RhD--current testing and clinical consequences. Br J Haematol 2013; 161:461-70. doi: 10.1111/bjh.12275. Epub 2013 Feb 25.
5. Neil D Avent and Marion E. Reid. The Rh blood group system: a review, January 15, 2000; Blood: 95.
6. Guidelines for the transfusion services in the united Kingdom, 7th edition 2005 pp. 187-191.

Αντίδραση αντιγόνου αντισώματος - Άμεση/έμμεση Coombs - Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ
Αιματολόγος, Επιμελητής, Αιματολογικό Εργαστήριο – Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Π.Γ.Ν. "Αττικόν", Αθήνα

Η Ανοσοαιματολογία είναι ο κλάδος της Αιματολογίας ο οποίος μελετά τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα, τα αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα καθώς και τις μεταξύ τους αντιδράσεις. Η μελέτη των ανωτέρω έχει ως απώτερο στόχο την ασφαλή και αποτελεσματική μετάγγιση αίματος και παραγώγων του.

Ερυθροκυτταρικά αντιγόνα

Τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα μπορεί να είναι πρωτεΐνες ή γλυκολιπίδια και να αποτελούνται από πολλά επιμέρους δομικά στοιχεία τα οποία ονομάζονται επίτοποι. Η ικανότητα ενός αντιγόνου να προκαλέσει ανοσολογική αντίδραση και παραγωγή αντισωμάτων εναντίον του, εξαρτάται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του, τα σημαντικότερα από τα οποία είναι το μέγεθος, η πολυπλοκότητα, το φορτίο, η διαλυτότητα και η χημική δομή του. Για παράδειγμα, ένα μόριο με μικρό μοριακό βάρος (<10000 daltons) το οποίο αποκαλείται απτίνη, αδυνατεί να προκαλέσει ανοσολογική αντίδραση. Αντίθετα,η σύνδεση της απτίνης με μία πρωτεΐνη-μεταφορέα μοριακού βάρους >10000 daltons την καθιστά ανοσογόνα και ικανή να προκαλέσει ανοσολογική αντίδραση.[1]

Αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα

Φυσικά αντισώματα

Τα φυσικά αντισώματα ανιχνεύονται στον ορό ατόμων τα οποία δεν έχουν εκτεθεί ποτέ στα αντίστοιχα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα με μετάγγιση ή κύηση. Συνήθως παράγονται μετά από έκθεση σε περιβαλλοντικές ουσίες οι οποίες μιμούνται ή έχουν κοινές δομές με τα αντίστοιχα αντιγόνα (π.χ. μεμβράνες βακτηρίων). Είναι IgM αντισώματα τα οποία δρουν σε χαμηλές θερμοκρασίες και τα κυριότερα από αυτά είναι τα αντισώματα του συστήματος ABH αλλά και κάποια των συστημάτων-Lewis, -P-, MN και –Ii.

Άνοσα αντισώματα

Ανιχνεύονται στον ορό ατόμων τα οποία έχουν εκτεθεί στα αντίστοιχα αντιγόνα μετά από μετάγγιση ή κύηση. Τα υπεύθυνα αντιγόνα δε βρίσκονται στη φύση και η δομή τους είναι μοναδική για τα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα. Συνήθως είναι IgG αντισώματα με δράση στους 37°C, τα οποία απαιτούν ενισχυτικά μέσα για την ανάδειξή τους. Τα κυριότερα από αυτά είναι τα αντι-Rh, -Kell, -Kidd, -Duffy, -Ss.

Αλλοαντισώματα

Καλούνται τα αντισώματα τα οποία παράγονται μετά από έκθεση σε γενετικώς διαφορετικά αντιγόνα του ίδιου είδους, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη μετάγγιση αλλογενών ερυθροκυττάρων.

Αυτοαντισώματα

Καλούνται τα αντισώματα τα οποία κατευθύνονται έναντι αντιγόνων του ίδιου του οργανισμού. Συνήθως έχουν την εικόνα πανσυγκολλητίνης και μπορούν να δρουν σε διαφορετικές θερμοκρασίες, ενώ εμ-

φανίζονται αρκετά συχνά σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.[1]

Αντίδραση αντιγόνου αντισώματος

Αιμοσυγκόλληση

Αποτελεί την κύρια τεχνική ανίχνευσης των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων, των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων καθώς και των μεταξύ τους αντιδράσεων. Χαρακτηρίζεται από την αρχική φάση ευαισθητοποίησης κατά την οποία, επίτοποι των αντιγόνων στην επιφάνεια των ερυθρών συνδέονται μέσω ειδικών δεσμών με τις αντίστοιχες περιοχές των αντισωμάτων, χωρίς να προκύπτει ορατή συγκόλληση. Κατά τη δεύτερη φάση, σχηματίζονται πολλαπλές γέφυρες αντιγόνου/αντισώματος μεταξύ των ερυθρών, προκαλώντας ορατή συγκόλληση ερυθροκυττάρων.

Εκτός από συγκόλληση ερυθροκυττάρων, η αντίδραση αντιγόνου/αντισώματος μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του συμπληρώματος, λύση των ερυθρών με ακόλουθη απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης και εμφάνιση ορατής αιμόλυσης.[1,2]

Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την αντίδραση αντιγόνου/αντισώματος

Αναλογία αντιγόνου/αντισώματος

Οι ιδανικές συνθήκες αντίδρασης αντιγόνου/αντισώματος απαιτούν ισοδύναμες συγκεντρώσεις αυτών. Στις περιπτώσεις περίσσειας αντισώματος ή αντιγόνου μπορεί να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα γνωστά ως φαινόμενα “προ-ζώνης” ή “μετα-ζώνης” αντίστοιχα. Για την επίλυση αυτών των προβλημάτων, στην περίπτωση της περίσσειας αντισώματος μπορούμε να πραγματοποιήσουμε αραιώσεις του ορού, ενώ στην περίπτωση περίσσειας αντιγόνου, να αυξήσουμε τη συγκέντρωση του αντισώματος με προσθήκη επιπλέον ορού στην αντίδραση. Παρόμοια προβλήματα ψευδώς αρνητικών ή ασθενώς θετικών αντιδράσεων μπορεί να προκύψουν από ασθενή έκφραση αντιγόνων, όπως στην περίπτωση ετερόζυγης έκφρασης των αντιγόνων M και Kidd.

Φυγοκέντρηση

Η φυγοκέντρηση μέσω των δυνάμεων που αναπτύσσονται, επιτρέπει τη μείωση των απωθητικών δυνάμεων μεταξύ των ευαισθητοποιημένων με αντίσωμα ερυθροκυττάρων, και την επακόλουθη συγκόλληση αυτών.

pH

Το ιδανικό pH αντίδρασης αντιγόνου αντισώματος είναι 6.5-7.5, το οποίο είναι όμοιο με το pH του πλάσματος.

Θερμοκρασία

Τα αντισώματα τύπου IgM ιδανικά δρουν σε θερμοκρασίες 4°C-27°C ενώ τα IgG δρουν στους 37°C. Αναλόγως των κλινικών και εργαστηριακών ενδείξεων, οι αντιδράσεις αντιγόνου/αντισώματος πρέπει να εκτελούνται στις κατάλληλες θερμοκρασίες.

Τύπος Ανοσοσφαιρίνης

Τα IgM αντισώματα λόγω του μεγάλου μεγέθους, της πενταμερούς δομής και των πολλών τους θέσεων σύνδεσης με τα αντιγόνα, προκαλούν άμεση συγκόλληση ερυθροκυττάρων σε διαλύματα φυσιολογικού ορού, χωρίς τη χρήση ενισχυτικών μέσων. Αντίθετα, τα IgG αντισώματα είναι ατελή και απαιτούν τη χρήση ενισχυτικών μέσων για την ανίχνευσή τους.

Ενισχυτικά Μέσα

Τα ερυθροκύτταρα λόγω της ύπαρξης σιαλικών οξέων στη μεμβράνη τους, περιβάλλονται από αρνητικά φορτισμένα ιόντα, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται απωθητικές δυνάμεις μεταξύ τους οι οποίες εμποδίζουν τη συγκόλλησή τους στο περιφερικό αίμα. Τα αρνητικά φορτισμένα ιόντα έλκουν από το περιβάλλον τους θετικά φορτισμένα ιόντα με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται ένα δυναμικό, γνωστό ως zeta-δυναμικό.

Τα ενισχυτικά μέσα που χρησιμοποιούμε έχουν την ιδιότητα να μειώνουν το zeta-δυναμικό και να επιτρέπουν στα θετικά φορτισμένα αντισώματα να αντιδρούν με τα αρνητικά φορτισμένα ερυθρά.

ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ 22%: κολλοειδές διάλυμα το οποίο έχει την ιδιότητα να τροποποιεί το zeta-δυναμικό και είναι κατάλληλο για ανίχνευση IgG αντισωμάτων μετά από επώαση στους 37°C για 15-30’.

LISS: διάλυμα χαμηλής ιοντικής ισχύος το οποίο επιταχύνει την πρόσληψη του αντισώματος από τα ερυθρά και είναι κατάλληλο για ανίχνευση IgG αντισωμάτων μετά από επώαση στους 37°C για 5-15’.

PEG: κολλοειδές διάλυμα το οποίο αφαιρεί νερό από το εναιώρημα της αντίδρασης, συμπυκνώνει το αντίσωμα, αυξάνει την αλληλεπίδραση αντιγόνου/αντισώματος και είναι κατάλληλο για ανίχνευση IgG αντισωμάτων μετά από επώαση στους 37°C για 10-30’, χωρίς φυγοκέντρηση.

ΕΝΖΥΜΑ: παπαΐνη, φυσίνη, βρωμελίνη. Μειώνουν

το αρνητικό φορτίο των ερυθρών, καταστρέφουν ή μειώνουν την έκφραση κάποιων ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (MNS, Duffy), ενώ ενισχύουν την έκφραση κάποιων άλλων (Rh, Kidd, P, Lewis, I).

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΟΡΟΣ: κατάλληλος για ανίχνευση IgM αντισωμάτων στους 4-22°C μετά από άμεση φυγοκέντρηση.

ΑΝΤΙΣΦΑΙΡΙΝΙΚΟΣ ΟΡΟΣ: Η δοκιμασία αντισφαιρινικού ορού (AHG) χρησιμοποιείται για την ανάδειξη των ατελών IgG αντισωμάτων είτε αυτά είναι ελεύθερα στον ορό ή προσκολλημένα στα ερυθρά καθώς και για την ανίχνευση του προσκολλημένου στα ερυθρά συμπληρώματος. Πριν από την ανακάλυψη του AHG μόνο τα IgM αντισώματα είχαν καταδειχθεί, ενώ η δοκιμασία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1945 από τον Coombs και συν.

Πολυδύναμος AHG: περιέχει αντισώματα για τις ανθρώπινες IgG ανοσοσφαιρίνες και για το C3d κλάσμα του συμπληρώματος.

Μονοδύναμος AHG: περιέχει μόνο αντι- IgG ή αντι- C3d.

Ανάλογα με τον τρόπο παρασκευής του AHG έχουμε:

- Πολυκλωνικό AHG ο οποίος παράγεται από ανοσοποιημένα ζώα και προέρχεται από διαφορετικούς κλώνους Β-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα να αναγνωρίζει διαφορετικούς επιτόπους του ίδιου αντιγόνου
- Μονοκλωνικό AHG ο οποίος παράγεται με την τεχνική της υβριδοποίησης και προέρχεται από ένα είδος Β-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα να αναγνωρίζει μόνο έναν επίτοπο του αντιγόνου, αυξάνοντας έτσι την ειδικότητά του[1,2].

Αρχές δοκιμασίας αντισφαιρινικού ορού

Τα αντισώματα και τα στοιχεία του συμπληρώματος ανήκουν στις σφαιρίνες.

Η χορήγηση ανθρώπινων σφαιρινών σε πειραματόζωα, προκαλεί την παραγωγή αντισωμάτων έναντι των ξένων αντιγόνων (AHG). Στις ορολογικές δοκιμασίες χρησιμοποιείται μία ποικιλία αντιδραστηρίων AHG, είτε μονοδύναμα αντι- IgG ή αντι- C3d είτε πολυδύναμα με συνδυασμό και των δύο.

Ο AHG αντιδρά με ανθρώπινες σφαιρίνες είτε ελεύθερες στον ορό, είτε συνδεδεμένες με ερυθροκύτταρα

Ερυθροκύτταρα καλυμμένα με σφαιρίνες συγκολλούνται παρουσία αντισφαιρινικού ορού[3].

Έμμεση δοκιμασία αντισφαιρινικού ορού (IAT)

Η IAT διενεργείται για να ανιχνεύσει ευαισθητοποίηση ερυθροκυττάρων με αντισώματα, η οποία έχει συμβεί in vitro και συγκεκριμένα στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ανίχνευση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στον ορό ασθενών χρησιμοποιώντας ερυθρά με γνωστό φαινότυπο (screening test)
- Ανίχνευση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων έναντι των προς μετάγγιση ερυθρών του δότη (διασταύρωση)
- Ταυτοποίηση και τιτλοποίηση αντισωμάτων
- Διενέργεια πλήρους φαινοτύπου ερυθρών, με τη χρήση γνωστών αντι-ορών[3].

Τεχνικες IAT

Κλασική τεχνική σωληναρίου

Τοποθετούμε σε ειδικά σωληνάρια τον προς εξέταση ορό με ερυθρά ελέγχου γνωστής αντιγονικής σύστασης σε αναλογία 2:1. Ακολουθεί άμεση φυγοκέντρηση για την πιθανότητα ύπαρξης ψυχρών αντισωμάτων και στη συνέχεια γίνεται επώαση στους 37°C με δυνατότητα χρήσης ενισχυτικών μέσων, όπως 22% αλβουμίνη. Ακολουθεί πλύσιμο των ερυθρών με φυσιολογικό ορό και προσθήκη αντισφαιρινικού ορού. Μετά την κατάλληλη φυγοκέντρηση ακολουθεί παρατήρηση για ύπαρξη συγκόλλησης ή αιμόλυσης.

Τα ερυθρά ελέγχου συνήθως διατίθενται σε σετ των 3 κυττάρων και συνοδεύονται από έντυπο που αναγράφει την ακριβή αντιγονική τους σύσταση. Πρέπει να εκφράζουν τα κυριότερα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα (D, K, k, E, e, C, c, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S, s, MN, Lea, Leb Lua, Lub, P1) και επειδή κάποια αντισώματα αντιδρούν καλύτερα με τα αντίστοιχα αντιγόνα όταν αυτά εκφράζονται σε ομόζυγη κατάσταση, πρέπει μερικά ερυθρά ελέγχου να έχουν τους φαινοτύπους Jka+b-, Jka-b+, Fya+b-, Fya-b+, S+s-, S-s+.

Τεχνική μικροσωληναρίων γέλης/μικροσφαιριδίων

Σε αυτή την τεχνική ,ο ορός και τα ερυθρά ελέγχου τα οποία εναιωρούνται σε διάλυμα LISS, τοποθετούνται σε ειδικά βυθίσματα σε κάρτες οι οποίες περιέχουν μικροσωληνάρια γέλης/μικροσφαιριδίων με ενσωματωμένο AHG. Ακολουθεί επώαση στους 37°C και φυγοκέντρηση. Η γέλη ή τα μικροσφαιρίδια λειτουργούν ως παγίδα για τις συγκολλήσεις των ερυθρών και ανάλογα με το μέγεθός τους αυτές κατανέμονται και διαχέονται κατά μήκος των μικροσωληναρίων δίνοντας αρνητικό ή θετικό αποτέλεσμα με βαθμονόμηση 1+ έως 4+. Για την ανίχνευση ψυχρών αντισωμάτων ή όταν χρησιμοποιούμε ερυθρά ελέγχου

επεξεργασμένα με ένζυμα, οι κάρτες είναι ουδέτερες χωρίς AHG,ενώ όταν η μέθοδος χρησιμοποιείται για διενέργεια φαινοτύπου ερυθρών, οι κάρτες μπορεί να έχουν ενσωματωμένο ειδικό αντι-ορό (πχ αντι-Jka).

Τεχνική στερεάς φάσης

Σε αυτή την τεχνική τα αντιγόνα των ερυθρών ελέγχου είναι καθηλωμένα σε βυθίσματα ειδικών μικροπλακών. Ακολουθεί προσθήκη του ορού και του LISS και επώαση στους 37°C. Στη συνέχεια γίνεται πλύσιμο με φυσιολογικό ορό και προσθήκη ειδικών ερυθρών καλυμμένων με αντι-IgG. Μετά τη φυγοκέντρηση το θετικό αποτέλεσμα προκύπτει με διάχυση των ερυθρών στην επιφάνεια του βυθίσματος, ενώ το αρνητικό με συγκέντρωση των ερυθρών στον πυθμένα του βυθίσματος. Η τεχνική εφαρμόζεται και σε αυτοματοποιημένα συστήματα[1-3].

Αξιολόγηση θετικού ελέγχου αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (Screening Test)

Η εμφάνιση συγκόλλησης ή αιμόλυσης σε οποιοδήποτε στάδιο της δοκιμασίας θεωρείται θετικό αποτέλεσμα και απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για ταυτοποίηση του αντισώματος. Πρέπει να λαμβάνονται κλινικές πληροφορίες για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή του ασθενή, την κλινική διάγνωση, το ιστορικό μεταγγίσεων και κυήσεων, καθώς και τη χορήγηση φαρμάκων. Σκόπιμη κρίνεται η διενέργεια *αυτόλογου control* (έλεγχος των ερυθρών του ασθενή με τον ορό του με IAT) για τον αποκλεισμό ύπαρξης αυτοαντισωμάτων.

Για την ταυτοποίηση των αντισωμάτων διενεργείται έλεγχος με panels συνήθως 11 ερυθρών ελέγχου γνωστής αντιγονικής σύστασης και ίδιων χαρακτηριστικών με αυτά που χρησιμοποιούνται και στο screening test[4,5].

Αξιολόγηση αποτελεσμάτων θετικού panel ερυθρών

Μερικά κύτταρα θετικά με ίδιας έντασης θετικότητα και μερικά κύτταρα αρνητικά: ύπαρξη συνήθως ενός μονήρους αντισώματος.

Όλα ή μερικά κύτταρα θετικά με διαφορά έντασης στη θετικότητα και μερικά αρνητικά ή όχι: συνήθως ύπαρξη πολλαπλών αντισωμάτων.

Όλα τα κύτταρα θετικά με ίδιας έντασης θετικότητα: ύπαρξη αντισώματος έναντι αντιγόνου υψηλής συχνότητας(π.χ. αντι-cellano) εκτός και αν είναι θετικό το αυτόλογο control οπότε είναι πιθανή η ύπαρξη αυτοαντισώματος.

Ασθενής θετικότητα με κάποια κύτταρα, ενώ δεν ταυτοποιείται αντίσωμα: ασθενές ή δοσοεξαρτώμενο αντίσωμα(αντίδραση μόνο με κύτταρα που εκφράζουν ομόζυγα το αντίστοιχο αντιγόνο (π.χ. αντι-M, αντι-Jka).

Θετικότητα μόνο με ένα κύτταρο του panel: αντίσωμα έναντι αντιγόνου χαμηλής συχνότητας (π.χ. αντι-Kpa) ή έναντι HLA.

Στην επίλυση προβλημάτων κατά τη διαδικασία ταυτοποίησης αντισωμάτων μπορεί να βοηθήσει ο έλεγχος του ορού με ερυθρά που εκφράζουν ισχυρά το αντιγόνο έναντι του οποίου υπάρχει πιθανό αντίσωμα, η χρήση ερυθρών ελέγχου επεξεργασμένων με ένζυμα, οι μέθοδοι προσρόφησης/έκλουσης οι οποίες διευκολύνουν το διαχωρισμό πολλαπλών αντισωμάτων, καθώς και η τυποποίηση του πλήρους φαινοτύπου των ερυθρών του ασθενή.

Εάν έχουν ταυτοποιηθεί κλινικά σημαντικά αλλοαντισώματα, θα πρέπει να επιλεγεί για μετάγγιση, μονάδα αίματος αρνητική για το αντίστοιχο αντιγόνο. Κλινικά σημαντικά θεωρούνται τα αντισώματα που δρουν στους 37°C και προκαλούν μειωμένη επιβίωση των μεταγγισθέντων ερυθρών ή αιμολυτική νόσο του νεογνού. Για τους ασθενείς που έχουν αναπτύξει μη κλινικά σημαντικά αντισώματα ή αντισώματα έναντι αντιγόνων χαμηλής συχνότητας, αρκεί η συμβατή διασταύρωση στους 37°C.

Κλινικά σημαντικά αντισώματα θεωρούνται τα αντι- D, K, k, E, e, C, c, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S, s, M (δράση στους 37°C), U[4,5].

Άμεση δοκιμασία αντισφαιρινικού ορού (Άμεση Coombs, DAT)

Η DAT ανιχνεύει αντισώματα ή συμπλήρωμα στην επιφάνεια των ερυθρών, η σύνδεση των οποίων έχει συμβεί in vivo.

Κλινικές καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από ευαισθητοποίηση των ερυθροκυττάρων με αντισώματα ή συμπλήρωμα, είναι οι εξής:

Αιμολυτική νόσος του νεογνού: IgG αλλοαντισώματα της μητέρας διαπερνούν τον πλακούντα και συνδέονται με τα ερυθρά του εμβρύου με τα αντίστοιχα αντιγόνα.

Αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση: τα αλλοαντισώματα του δέκτη συνδέονται με τα αντίστοιχα αντιγόνα των μεταγγισθέντων ερυθρών ή αλλοαντισώματα στο πλάσμα του δότη αντιδρούν με τα ερυθρά του λήπτη.

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία: αυτοαντισώματα τύπου IgG ή IgM αντιδρούν με τα ομόλογα ερυθρά[3,6].

Αξιολόγηση θετικής DAT

Η διενέργεια της DAT γίνεται είτε με την κλασσική τεχνική, είτε συνηθέστερα με την τεχνική καρτών γέλης/μικροσφαιριδίων.

Αρχικά τα υπό εξέταση ερυθρά ελέγχονται με πολυδύναμο AHG και επί θετικότητας γίνεται περαιτέρω ανάλυση με μονοδύναμους αντιορούς αντι- IgG και αντι-C3d. Οι κάρτες γέλης των μονοδύναμων αντιορών μπορεί να περιέχουν ενσωματωμένους και άλλους αντιορούς όπως αντι-IgM, -IgA, -C3c.

Ψευδώς θετική DAT: αυτόματη συγκόλληση ερυθρών (π.χ. υπεργαμμασφαιριναιμία), επιμόλυνση και κακή φύλαξη αντιδραστηρίων, υπερφυγοκέντρηση και χρήση ακατάλληλου δείγματος.

Ψευδώς αρνητική DAT: κακή τεχνική, ανεπαρκής φυγοκέντρηση, αδρανή αντιδραστήρια (AHG), κακή φύλαξη καρτών γέλης, <100-500 μόρια IgG ή <400-1100 μόρια C3d στην επιφάνεια των ερυθρών.

Θετική DAT μπορεί να βρεθεί μετά από παθητική χορήγηση αντισωμάτων (π.χ. χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης), σε φυσιολογικούς αιμοδότες σε συχνότητα 1:1000-1:14000 καθώς και σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ποσοστά από 0.3-15%, χωρίς να συνδυάζεται με αιμόλυση.

Η αξιολόγηση της DAT πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με κλινικές και εργαστηριακές πληροφορίες. Απαραίτητες θεωρούνται οι κλινικές πληροφορίες για την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό πρόσφατων ή παλαιών μεταγγίσεων και κυήσεων και η χορήγηση φαρμάκων. Από τα εργαστηριακά ευρήματα, αναζητούμε πληροφορίες για πιθανή ύπαρξη κλινικά σημαντικής αιμόλυσης, όπως τιμές Hct, Hb, ΔΕΚ, LDH, Hb ούρων, χολερυθρίνης και απτοσφαιρινών ορού.

Επειδή μία θετική DAT δε σημαίνει απαραίτητα και παρουσία ανοσολογικού τύπου αιμόλυσης, όπως επίσης και ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την ύπαρξη αιμόλυσης, ο περαιτέρω έλεγχος θα στηριχθεί στις ενδείξεις για ύπαρξη in vivo αιμόλυσης, στο βαθμό αναιμίας και στην αναγκαιότητα μετάγγισης, στην παρουσία ή όχι αλλοαντισωμάτων στον ορό του ασθενή, στην υποκείμενη διάγνωση και στο ιστορικό μεταγγίσεων, κυήσεων και χορήγησης φαρμάκων[6].

Έκλουσμα

Το έκλουσμα είναι μία τεχνική η οποία μας επιτρέπει να απομακρύνουμε τα προσκολλημένα στα ερυθρά αντισώματα έτσι ώστε να τα ταυτοποιήσουμε με διαδικασία έμμεσης Coombs. Χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές για την απομάκρυνση των αντισωμάτων, όπως θέρμανση, ψύξη, χρήση οργανικών διαλυτών ή διαλυμάτων με υψηλές συγκεντρώσεις αλάτων καθώς και αλλαγές του pH. Όλες οι τεχνικές αλλάζουν τις δυνάμεις σύνδεσης αντιγόνου/αντισώματος ή τροποποιούν τη δομική συγγένεια αντισώματος/θέσης σύνδεσης με το αντιγόνο.

Για τη μελέτη αιμόλυσης που οφείλεται σε ABO ασυμβατότητα, κατάλληλη τεχνική έκλουσης είναι το heat elution, ενώ για τη μελέτη θερμών αυτο- ή αλλοαντισωμάτων, κατάλληλο είναι το όξινο έκλουσμα ή η χρήση αιθέρα[6].

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (ΑΑΑ)

Η παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό ενός ασθενούς μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη επιβίωση των ερυθρών του και εμφάνιση αναιμίας. Συνήθως η πρώτη ένδειξη παρουσίας αυτοαντισωμάτων είναι η ανεύρεση θετικής DAT. Όμως θετική DAT μπορεί να ανευρίσκεται σε υγιή πληθυσμό, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις αιμόλυσης. Η διάγνωση της ΑΑΑ προκύπτει πάντα από συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

Η αρχική εργαστηριακή διερεύνηση της ΑΑΑ είναι ίδια με τη διερεύνηση μίας θετικής DAT και περιλαμβάνει χρήση πολυδύναμου και μονοδύναμου αντισφαιρινικού ορού, διενέργεια IAT για τον έλεγχο ύπαρξης αυτο- ή αλλοαντισωμάτων στον ορό καθώς και έκλουσμα ερυθρών εάν υπάρχουν οι ειδικές ενδείξεις. Επιπρόσθετα μπορεί να γίνει μελέτη υποτάξεων ανοσοσφαιρινών και τιτλοποίηση του αντισώματος.

Όταν ανιχνεύεται αυτοαντίσωμα στα ερυθρά ή στον ορό ενός ασθενή ο περαιτέρω έλεγχος θα στηριχθεί στις ακόλουθες πληροφορίες:

- Εάν ο ασθενής δεν εμφανίζει κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα αιμόλυσης και δεν χρήζει μετάγγισης, ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος δεν αποτελεί προτεραιότητα
- Εάν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό πρόσφατων ή παλαιότερων μεταγγίσεων και κυήσεων μπορεί να απαιτηθεί περαιτέρω έλεγχος για τον αποκλεισμό ύπαρξης αλλοαντισωμάτων τα οποία θα επιπλέξουν μία ενδεχόμενη μετάγγιση
- Η υποκείμενη νόσος καθώς και η χορήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων μπορεί να καθοδηγήσουν τον περαιτέρω έλεγχο[6,7].

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία θερμού τύπου

Αποτελεί την πιο κοινή μορφή ΑΑΑ με ποσοστό εμφάνισης 70%. Το υπεύθυνο αντίσωμα είναι συνήθως IgG με θερμοκρασία δράσης τους 37°C ενώ σπάνια μπορεί να συνυπάρχει IgM ή/και IgA αντίσωμα.

Ανάλογα με την αιτιολογία της διακρίνεται σε:

- Πρωτοπαθή
- Δευτεροπαθή σε: λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (ΧΛΛ, NHL, Λ. Hodgkin), αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, ελκώδης κολίτιδα), συμπαγή νεοπλάσματα, σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, θύμωμα, HIV και άλλες ιογενείς λοιμώξεις, φάρμακα, πολλαπλούν μυέλωμα.

Τα κλινικά συμπτώματα σχετίζονται με το βαθμό της αναιμίας και τα υποκείμενα νοσήματα και έτσι οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν κόπωση, αδυναμία, δύσπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, ωχρότητα, ίκτερο, ενίοτε σπληνομεγαλία και καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα σχετίζονται με την υφιστάμενη εξωαγγειακή αιμόλυση και είναι η αυξημένη LDH και η έμμεση χολερυθρίνη, η ελάττωση των απτοσφαιρινών και η δικτυοερυθροκυττάρωση, ενώ στο επίχρισμα αίματος χαρακτηριστική είναι η πολυχρωματοφιλία, καθώς και η παρουσία σφαιροκυττάρων και εμπύρηνων ερυθρών.

Η DAT είναι θετική με τον πολυδύναμο AHG, ενώ από την ανάλυση με μονοδύναμους αντιορούς ανευρίσκεται θετικότητα IgG και C3d στο 67%, μόνο IgG στο 20%, ενώ μόνο C3d στο 13% των περιπτώσεων. Στο 50% των περιπτώσεων η IAT είναι θετική με εικόνα πανσυγκολλητίνης, λόγω ύπαρξης περίσσειας αυτοαντισώματος στον ορό, ενώ εάν χρησιμοποιηθούν ερυθρά επεξεργασμένα με ένζυμα το ποσοστό ανεβαίνει στο 90%.

Σπάνια το αυτοαντίσωμα μπορεί να έχει ειδικότητα κυρίως έναντι αντιγόνων του συστήματος Rh.

Το έκλουσμα των ερυθρών είναι θετικό με εικόνα πανσυγκολλητίνης και μπορεί να δίνει ισχυρότερες αντιδράσεις από τον ορό λόγω συμπύκνωσης του αντισώματος.

Ο ορός των ασθενών με θερμού τύπου ΑΑΑ εκτός από αυτοαντισώματα μπορεί να περιέχει και αλλοαντισώματα από προηγούμενες μεταγγίσεις ή κυήσεις τα οποία συχνά δεν είναι εμφανή επειδή καλύπτονται από την εικόνα πανσυγκόλλησης που δίνει το αυτοαντίσωμα.

Η απομάκρυνση του αυτοαντισώματος από τον ορό με σκοπό να ανιχνευθούν τα πιθανά αλλοαντισώματα γίνεται με διαδικασίες προσρόφησης.

Αυτόλογη προσρόφηση: εάν ο ασθενής έχει επαρκή όγκο ερυθρών και δεν έχει μεταγγισθεί πρόσφατα, η αυτόλογη προσρόφηση αποτελεί την κατάλληλη μέθοδο για την απομάκρυνση του αυτοαντισώματος. Τα ερυθρά του ασθενούς επεξεργάζονται με ειδικά αντιδραστήρια (ZZAP, χλωροκίνη) και απομακρύνεται το προσκολλημένο αυτοαντίσωμα. Στη συνέχεια επωάζονται με τον ορό του ασθενούς με σκοπό να προσροφήσουν το αυτοαντίσωμα και να παραμείνει το πιθανό αλλοαντίσωμα στον ορό και έτσι να μπορέσουμε να το ταυτοποιήσουμε. Για να απομακρυνθεί πλήρως το αυτοαντίσωμα από τον ορό συνήθως απαιτούνται πολλές προσροφήσεις. Ο προσροφημένος ορός στη συνέχεια ελέγχεται με IAT και επί θετικότητας με ειδικότητα, γίνεται ανάλυση με panels ερυθρών για ταυτοποίηση του αλλοαντισώματος.

Αλλογενής προσρόφηση: αυτή η τεχνική επιλέγεται εάν ο ασθενής δεν έχει επαρκή όγκο ερυθρών ή έχει μεταγγισθεί πρόσφατα. Αποτελεί πολύπλοκη τεχνική η οποία χρησιμοποιεί ερυθρά γνωστών φαινοτύπων και κατάλληλα επιλεγμένων έτσι ώστε μετά από διαδοχικές προσροφήσεις με τον ορό του ασθενή να μπορούν να ταυτοποιηθούν τα κλινικά σημαντικά αλλοαντισώματα.

Η παρουσία του θερμού αυτοαντισώματος μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στον προσδιορισμό του πλήρους φαινοτύπου των ερυθρών ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιούνται αντιδραστήρια ή κάρτες γέλης που βασίζονται στην τεχνική του αντισφαιρινικού ορού. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να γίνει ειδική επεξεργασία των ερυθρών με αντιδραστήρια τα οποία απομακρύνουν το αυτοαντίσωμα (π.χ. EGA-kit) και επιτρέπουν την πλήρη ταυτοποίηση του φαινοτύπου ερυθρών.

Θεραπεία πρώτης γραμμής θεωρούνται τα κορτικοειδή με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης. Ως θεραπεία δεύτερης γραμμής συνιστάται η σπληνεκτομή εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ασθενούς, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγούνται μονοκλωνικά αντισώματα όπως το Rituximab καθώς και ανοσοκατασταλτικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες όπως, αζαθρειοπίνη, κυκλοφωσφαμίδη, δαναζόλη, κυκλοσπορίνη και μυκοφαινολάτη.[6,7]

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία από ψυχρά αντισώματα - Νόσος ψυχροσυγκολλητινών

Η νόσος ψυχροσυγκολλητινών (ΝΨ) αποτελεί περίπου το 16% περιπτώσεων ΑΑΑ. Ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο μπορεί να διακριθεί σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μορφή συνήθως στα πλαίσια λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων ή λοιμώξεων. Η

συχνότερη μορφή είναι η χρόνια ενώ η οξεία εμφανίζεται συνήθως μετά από λοιμώξεις ιδιαίτερα μετά από λοίμωξη από μυκόπλασμα πνευμονίας ή EBV. Η πρωτοπαθής χρόνια μορφή παρουσιάζεται συνήθως σε ηλικιωμένους και αποτελεί ένα Β-μονοκλωνικό νόσημα με ήπια κλινική πορεία.

Στη ΝΨ το υπεύθυνο αντίσωμα είναι IgM και συνδέεται με τα ερυθρά στην περιφερική κυκλοφορία όπου η θερμοκρασία του σώματος είναι χαμηλότερη, συνδέοντας το συμπλήρωμα. Περνώντας το αίμα από θερμότερες περιοχές του σώματος, το αντίσωμα αποκολλάται αφήνοντας πάνω στα ερυθρά προσκολλημένο το συμπλήρωμα (C3b), το οποίο συνήθως είναι η μόνη πρωτεΐνη που ανιχνεύεται. Η αιμόλυση συνήθως είναι εξωαγγειακή με καταστροφή των καλυμμένων με C3b ερυθροκυττάρων από τα μακροφάγα του ήπατος. Εάν η ενεργοποίηση του C3b ενεργοποιήσει τον παράγοντα C5 του συμπληρώματος τότε προκαλείται ενδοαγγειακή αιμόλυση η οποία συνήθως συμβαίνει σε εξάρσεις της νόσου.

Οι ασθενείς με ΝΨ συνήθως έχουν μία χρόνια ήπια πορεία με μικρού βαθμού αιμόλυση, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί κατά τους χειμερινούς μήνες ή κατά τη διάρκεια λοιμώξεων. Τα συμπτώματα τα οποία επιδεινώνονται με το ψύχος είναι η ακροκυάνωση και το σύνδρομο Raynaud, ενώ ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει ίκτερο και στα πλαίσια ύπαρξης υποκείμενου νοσήματος μπορεί να έχει σπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια.

Τα ψυχρά αντισώματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχουν ειδικότητα για το αντιγονικό σύστημα Ii. Ειδικότητα έναντι του I αντιγόνου εμφανίζεται συνήθως στη πρωτοπαθή και δευτεροπαθή μορφή ΝΨ, ενώ ειδικότητα για το i αντιγόνο έχουμε μετά από λοιμώδη μονοπυρήνωση ή λοίμωξη από CMV. Άλλες ειδικότητες αφορούν στα αντιγόνα H, IH, Pr, M.

Η λήψη του δείγματος για έλεγχο ψυχροσυγκολλητινών πρέπει να γίνεται σε θερμές συνθήκες και να παραμένει στους 37°C, μέχρι τη φυγοκέντρηση. Ο τίτλος μπορεί να ποικίλει από <64 σε φυσιολογικούς ενήλικες έως >1000 στους 4°C σε περιπτώσεις ΝΨ. Ο τίτλος δεν συμβαδίζει απαραίτητα με τη σοβαρότητα της νόσου διότι μπορεί ένα αντίσωμα με σχετικά χαμηλό τίτλο να έχει μεγάλο θερμικό εύρος και να προκαλεί σοβαρού βαθμού αιμόλυση.

Η DAT κατά κανόνα είναι θετική λόγω ύπαρξης συμπληρώματος, διότι το IgM αντίσωμα αποκολλάται από τα ερυθρά και σπάνια ανιχνεύεται. Το έκλουσμα είναι αρνητικό.

Κατά τον έλεγχο για ύπαρξη αλλοαντισωμάτων τα ψυχρά αντισώματα μπορεί να ενισχύονται και να δυσκολεύουν την αξιολόγηση εάν στο screening test ή στο panel χρησιμοποιούνται ερυθρά επεξεργασμένα με ένζυμα.

Τα ψυχρά αντισώματα λόγω της δράσης τους σε χαμηλές θερμοκρασίες μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα στον προμεταγγισιακό έλεγχο λόγω συγκολλήσεων και ιδιαίτερα στον καθορισμό ομάδας αίματος, στον έλεγχο αντισωμάτων και στη διασταύρωση. Η διενέργεια της ομάδας και της διασταύρωσης εν θερμώ μπορεί να επιλύσει τα προβλήματα, ενώ στις διαδικασίες αντισφαιρινικού ορού μπορεί να χρησιμοποιηθεί μονοδύναμος αντι-IgG αντί πολυδύναμου AHG ώστε να παρακαμφθούν οι θετικότητες λόγω του συμπληρώματος. Επίσης τεχνικές αυτόλογης ή αλλογενούς ψυχρής προσρόφησης του ορού για την απομάκρυνση του ψυχρού αντισώματος μπορεί να επιλύσει τα προβλήματα στον καθορισμό αλλοαντισωμάτων.

Θεραπευτικά, συνιστάται η αποφυγή του ψύχους στις ήπιες χρόνιες περιπτώσεις, ενώ σε σοβαρού βαθμού αιμόλυση μπορούν να χορηγηθούν κυτταροστατικοί παράγοντες όπως η χλωραμβουκίλη και η κυκλοφωσφαμίδη. Σε πρωτοπαθή αλλά και σε δευτεροπαθή ΝΨ έχουμε καλές ανταποκρίσεις με τη χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος Rituximab σαν θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με την ΑΑΑ θερμού τύπου η χορήγηση κορτικοειδών και η σπληνεκτομή δεν δίνουν καλά αποτελέσματα.[6,7]

Παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους

Σπάνια μορφή ΑΑΑ που αφορά περίπου στο 2-5% των περιπτώσεων. Παλαιότερα εμφανίζονταν σε περιπτώσεις σύφιλης χωρίς θεραπεία, ενώ σήμερα αφορά συνήθως σε παιδιά και ακολουθεί ιογενή λοίμωξη όπως ανεμευλογιά, ιλαρά, παρωτίτιδα EBV, CMV κ.λπ.

Το υπεύθυνο αντίσωμα είναι IgG με αντι-P1 ειδικότητα και χαρακτήρες διφασικής αιμολυσίνης. Το αντίσωμα συνδέεται με τα ερυθρά στις ψυχρές περιοχές του σώματος ενεργοποιώντας το συμπλήρωμα και στη συνέχεια προκαλεί σοβαρού βαθμού ενδαγγειακή αιμόλυση όταν το αίμα περνά στις θερμές περιοχές του σώματος στους 37°C.

Κλινικά εμφανίζεται πυρετός και γενικά συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης που ακολουθούνται από σοβαρού βαθμού αναιμία και έντονη αιμοσφαιρινουρία. Η παρουσία του αντισώματος μπορεί να διαρκέσει μέχρι 6-12 εβδομάδες.

Εργαστηριακά, η DAT είναι θετική λόγω ύπαρξης

συμπληρώματος ενώ υπάρχει η ειδική δοκιμασία Donath-Landsteiner η οποία είναι θετική.

Η νόσος συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη αλλά μπορεί να απαιτήσει μεταγγίσεις ερυθρών τα οποία ιδανικά θα πρέπει να είναι P1 αρνητικά και να χορηγηθούν εν θερμώ.[7]

Μετάγγιση στην ΑΑΑ

Οι ασθενείς με ΑΑΑ είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αντιδράσεων μετά από μετάγγιση και δεν πρέπει να μεταγγίζονται εάν δεν υπάρχει απόλυτη ένδειξη. Η ανεύρεση συμβατού αίματος είναι δύσκολη ενώ η ύπαρξη αλλοαντισωμάτων μπορεί να επιπλέξει μία μετάγγιση.

Η πρακτική μετάγγισης του «λιγότερου ασύμβατου» αίματος είναι συνηθισμένη.

Η μετάγγιση δεν πρέπει να καθυστερεί σε περιπτώσεις με χαμηλή αιμοσφαιρίνη οι οποίες συνοδεύονται από συμπτώματα υποξίας ή επί εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Στην προετοιμασία του αίματος πρέπει να σεβόμαστε το φαινότυπο Rh/Kell ενώ εάν έχουμε καθορίσει τον πλήρη φαινότυπο ερυθρών μπορούμε να σεβαστούμε και άλλα σημαντικά αντιγόνα όπως τα Kidd/Duffy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lorrain Caruccio. Fundamentals of Immunology for Blood Banking. In Denise M Harmening Modern Blood Banking and Transfusion Practices 5th ed
2. Red Cell Antigen-Antibody Reactions and their Detection. In Mark E Brecher Technical Manual 15th ed AABB
3. Ralph E.B. Green, Virginia C. Hughes. The Antiglobulin Test. In Denise M Harmening Modern Blood Banking and Transfusion Practices 5th ed
4. Initial Detection and Identification of Alloantibodies to Red Cells Antigens. In Mark E Brecher Technical Manual 15th ed AABB
5. Kathleen S.Trudell. Detection and Identification of Antibodies. In Denise M Harmening Modern Blood Banking and Transfusion Practices 5th ed
6. The Positive Direct Antiglobulin Test and Immune Mediated Red Destruction. In Mark E Brecher Technical Manual 15th ed AABB
7. Denise M. Harmening, Nancy B. Steffey, Lee Ann Prihoda and Ralph E.B Green. Autoimmune Hemolytic Anemias. In Denise M Harmening Modern Blood Banking and Transfusion Practices 5th ed.

Προμεταγγισιακός έλεγχος - Διερεύνηση ασυμβατότητας

ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΓΡΟΥΖΗ
Συντονίστρια Διευθύντρια Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετάγγιση αίματος είναι ανθρωποσωτήρια ιατρική πράξη, εφόσον τηρηθούν οι κανόνες ορθής πρακτικής σε όλα τα στάδια της διαδικασίας. Στους κανόνες αυτούς περιλαμβάνεται και η διενέργεια εργαστηριακών δοκιμασιών, οι οποίες εκτελούνται απαραιτήτως πριν από τη μετάγγιση του αίματος (προμεταγγισιακός έλεγχος), ώστε να διασφαλισθεί ότι τα μεταγγιζόμενα ερυθρά θα έχουν αποδεκτή επιβίωση μετά την μετάγγιση στην κυκλοφορία του λήπτη. Επιπλέον στόχος του ελέγχου αυτού είναι η πρόληψη πιθανών ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά μετάγγιση, καθώς και η ανάδειξη προβλημάτων όπως η αιμολυτική νόσος του νεογνού (haemolytic disease of the newborn, HDN), και κατ' επέκταση η ανάγκη για ενδομήτριες μεταγγίσεις.[1] Οι ανοσοαιματολογικές αυτές δοκιμασίες αναδεικνύουν την ύπαρξη αντιγόνων στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκυτταρικά αντιγόνα) και την παρουσία των αντισωμάτων τους στον ορό (αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα).

Προμεταγγισιακές δοκιμασίες του λήπτη (ασθενούς) και του μεταγγιζόμενου αίματος (δότη)

Εργαστηριακές δοκιμασίες προμεταγγισιακού ελέγχου που πραγματοποιούνται στον λήπτη (ασθενή):

- Ομάδα ΑΒΟ
- Αντιγόνο RhD
- Έλεγχος μη αναμενόμενων αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων [ή έμμεση Coombs – Indirect Antiglobulin Test (IAT), ή screening αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων - antibody screen)
- Δοκιμασία διασταύρωσης (crossmatch for compatibility) μεταξύ των μεταγγιζόμενων ερυθρών (ερυθρών δότη) και του ορού του ασθενούς
- Άλλα αντιγόνα του συστήματος Rhesus (C, c, E, e) και Kell (προαιρετικά)
- Εκτεταμένος φαινότυπος άλλων κλινικά σημαντικών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων κατά περίπτωση επί ασυμβατότητας ή πριν την έναρξη των μεταγγίσεων σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς.

Ο έλεγχος της ομάδα ΑΒΟ και του αντιγόνο RhD (ABO/RhD) καθώς και η IAT (ABO/RhD+IAT), που στην αγγλική βιβλιογραφία αναφέρεται ως "type and screen", πρέπει να πραγματοποιείται πριν από τη μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών ή προεγχειρητικά ακόμη και όταν η πιθανότητα της μετάγγισης είναι μικρή και δεν απαιτείται διασταύρωση.

Για τη μετάγγιση πλάσματος και αιμοπεταλίων δεν απαιτείται ορολογική διασταύρωση παρά μόνον ΑΒΟ συμβατότητα και ABO/RhD συμβατότητα αντίστοιχα. Εάν ο ασθενής εμφανίσει άνοση ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων, τότε ενδείκνυται η μετάγγιση HLA- και HPA-συμβατών αιμοπεταλίων (HLA, Human Leucocyte Antigens - HPA, Human Platelets Antigens). Για τη μετάγγιση κοκκιοκυττάρων απαιτείται ABO/RhD συμβατότητα και ορολογική διασταύρωση, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται και HLA συμβατότητα για την αποφυγή HLA-αλλοανοσοποίησης.[1-3]

Ο προμεταγγισιακός έλεγχος για νεογνά (ηλικίας <4 μηνών) απαιτεί τον καθορισμό ABO/RhD+IAT. Το δείγμα για τη διενέργεια IAT μπορεί να ληφθεί είτε από τη μητέρα είτε από το νεογνό. Εάν η IAT είναι αρνητική, τότε το νεογνό μπορεί με ασφάλεια να

μεταγγισθεί με ερυθρά ομάδας Ο συμβατά ως προς RhD ή με ερυθρά της ομάδος του, που πληρούν τις απαιτήσεις για νεογνική χρήση, χωρίς περαιτέρω διασταυρώσεις για το υπόλοιπο της νεογνικής περιόδου. Εάν η IAT είναι θετική, θα πρέπει να ταυτοποιηθεί το αντίσωμα, και να χορηγηθούν ερυθρά αρνητικά ως προς το αντίστοιχο αντιγόνο μετά από διασταύρωση. Τέλος στις περιπτώσεις που απαιτείται μετάγγιση πλάσματος τα νεογνά λαμβάνουν πλάσμα ΑΒ που πληροί τις απαιτήσεις για νεογνική χρήση.

Όπως ήδη αναφέρθηκε ο προσδιορισμός ABO/RhD+IAT πρέπει να ζητείται και να πραγματοποιείται ακόμη και όταν η πιθανότητα μετάγγισης ερυθρών είναι μικρή, για την διασφάλιση της πιθανότητας επείγουσας μετάγγισης. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει κλινικά σημαντικό μη αναμενόμενο αντιερυθροκυτταρικό αντίσωμα ή αντισώματα και πρόκειται να υποβληθεί σε επεμβατική διαδικασία, προεγχειρητικά θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 2 μονάδες ερυθρών αρνητικές ως προς το αντίστοιχο αντιγόνο διαθέσιμες ακόμη και στις περιπτώσεις που δεν ζητείται διασταύρωση μονάδων.[3] Γενικά, επί ανευρέσεως θετικής IAT, αμέσως ακολουθεί η ταυτοποίηση του αντισώματος που θα καθορίσει και την ειδικότητά του. Εάν το ταυτοποιηθέν αντίσωμα είναι κλινικά σημαντικό, απαραιτήτως θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αίμα αρνητικό ως προς το αντίστοιχο αντιγόνο, σε ποσότητα τουλάχιστον κατά 2 μονάδες παραπάνω από την συνήθως αιτούμενη ποσότητα για τη συγκεκριμένη επέμβαση.

Εργαστηριακές δοκιμασίες προμεταγγισιακού ελέγχου που πραγματοποιούνται στο μεταγγιζόμενο αίμα (δότη):

- Ομάδα ABO
- Αντιγόνο RhD
- Άλλα αντιγόνα του συστήματος Rhesus (C, c, E, e) και Kell (προαιρετικά)
- Εκτεταμένος φαινότυπος άλλων κλινικά σημαντικών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων κατά περίπτωση επί ασυμβατότητας.

Σε ορισμένες χώρες, όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, διενεργείται υποχρεωτικά στους αιμοδότες και έλεγχος μη αναμενόμενων αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων, δηλαδή IAT.[3]

Ομάδες αίματος ABO και RhD

Σύστημα ABO (ABO Groups)

Η ύπαρξη ορισμένων ουσιών στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων διαφοροποιούν το αίμα σε ομάδες. Οι ουσίες αυτές είναι πρωτεΐνες ή υδατάνθρακες, και αποτελούν αντιγόνα που αναγνωρίζονται από αντισώματα. Αποτελούν χαρακτηριστικά που κληρονομούνται και επομένως είναι γενετικά καθορισμένα.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί πάνω από 300 διαφορετικά αντιγόνα στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων.[4,5] Σπουδαιότερα από κλινική άποψη είναι αυτά που ανήκουν σε δύο αντιγονικά συστήματα, το σύστημα ABO και το σύστημα Rhesus, από τα οποία έχουν λάβει την ονομασία τους και οι ομάδες αίματος στον άνθρωπο.

Το σύστημα ABO είναι το πρώτο που ανακαλύφθηκε το 1900 από τον Landsteiner, και παραμένει το σπουδαιότερο για την μεταγγισιοθεραπεία. Τα αντιγόνα Α και Β είναι σημαντικά, γιατί η παρουσία πάνω στα ερυθρά του ενός ή και των δύο καθορίζει την ύπαρξη στο πλάσμα αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου ή των αντιγόνων που απουσιάζουν (πίνακας 1).[4-6] Πρόκειται για φυσικά αντισώματα, που ανευρίσκονται χωρίς να έχει προηγηθεί αντιγονικός ερεθισμός, γι' αυτό είναι το μόνο σύστημα με αναμενόμενα αντισώματα στον ορό των ατόμων. Ως εκ τούτου και η ABO συμβατότητα μεταξύ των ερυθρών του δότη και του ορού του ασθενούς αποτελεί τη θεμελιώδη προϋπόθεση των προμεταγγισιακών δοκιμασιών, και προφανέστατα όλοι οι ασθενείς και οι αιμοδότες πρέπει να ελέγχονται για ABO ομάδα για την πρόληψη ασύμβατης μετάγγισης.[3]

Όπως ήδη αναφέρθηκε το σύστημα ABO αποτελείται από τα Α και Β αντιγόνα στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και από τα φυσικά αντισώματα στον ορό έναντι αυτών των αντιγόνων. Σύμφωνα με αυτό τα άτομα κατατάσσονται σε τέσσερις ομάδες

Πίνακας 1. Αντιγόνα – αντισώματα του συστήματος ABO και επιλογή δοτών

Ομάδα ασθενούς	Αντιγόνο στα ερυθρά	Αντίσωμα στον ορό	Ομάδα δότη	Αποδεκτοί εναλλακτικοί δότες ερυθρών	Αποδεκτοί εναλλακτικοί δότες πλάσματος
Ο	Κανένα	αντι-Α και αντι -Β	Ο	Κανείς	Α ή Β ή ΑΒ
Α	Α	αντι-Β	Α	Ο	ΑΒ
Β	Β	αντι-Α	Β	Ο	ΑΒ
ΑΒ	Α+Β	Κανένα	ΑΒ	Α ή Β ή ΑΒ	Κανείς

αίματος Α, Β, ΑΒ και Ο. Εκτός από τις ομάδες Α, Β, ΑΒ και Ο έχουν ταυτοποιηθεί πολλές υποομάδες και φαινότυποι που οφείλονται σε ποσοτικές διαφορές έκφρασης των αντιγόνων αυτών, καθώς και στην διαφορετική τους κατανομή στους ιστούς.

Το σύστημα Η αποτελείται από το αντιγόνο Η (που καθορίζει την ομάδα Ο), το οποίο παρότι είναι γενετικά ανεξάρτητο από το ΑΒΟ σύστημα αποτελεί την πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση των Α και Β αντιγόνων. Η αντιγονική σύσταση των ΑΒΗ αντιγόνων καθορίζεται από μια αλληλουχία σακχάρων, τα οποία συνδέονται με τη μεμβράνη του ερυθροκυττάρου με γλυκοπρωτεϊνικό ή γλυκολιπιδικό δεσμό. Η αλληλουχία των σακχάρων αυτών είναι ευρύτατα διαδεδομένη στην φύση (ζώα, φυτά, μύκητες, βακτηρίδια), γι' αυτό και στον ανθρώπινο οργανισμό βρίσκεται στην μεμβράνη όλων των κυττάρων (με γλυκοπρωτεϊνικό ή γλυκολιπιδικό δεσμό), καθώς και στις εκκρίσεις (με γλυκοπρωτεϊνικό δεσμό), γεγονός στο οποίο οφείλεται και ο όρος αντιγόνα ιστών και αίματος (histo- blood group antigens), με τον οποίο συχνά αναφέρονται.[4-6]

Τα σάκχαρα που συμμετέχουν στο σχηματισμό των αλυσίδων που χαρακτηρίζουν τα αντιγόνα του συστήματος ΑΒΟ, είναι η N-ακετυλογαλακτοζαμίνη, η D-γαλακτόζη, η N-ακετυλογλυκοζαμίνη και η L-φουκόζη. Η βασική πρόδρομη ουσία των αντιγόνων του συστήματος ΑΒΟ είναι η αλληλουχία των σακχάρων N-ακετυλογαλακτοζαμίνη, D-γαλακτόζη, N-ακετυλογλυκοζαμίνη και D-γαλακτόζη. Η προσθήκη μιας L-φουκόζης στο τελευταίο σάκχαρο, (παρουσία του ενζύμου τρανσφεράση της L-φουκόζης, Η-τρανσφεράση), τροποποιεί την πρόδρομη ουσία σε Η αντιγόνο (ερυθρά ομάδος Ο). Η προσθήκη στο αντιγόνο Η μιας επί πλέον N-ακετυλογαλακτοζαμίνης, (παρουσία του ενζύμου τρανσφεράση της N-ακετυλογαλακτοζαμίνης, Α-τρανσφεράση), το τροποποιεί προς αντιγόνο Α, ενώ εάν αντί αυτής προστεθεί μια D-γαλακτόζη, (παρουσία του ενζύμου τρανσφεράση της D-γαλακτόζης, Β-τρανσφεράση), το αντιγόνο Η τροποποιείται σε αντιγόνο Β.[4-6]

Τα αντισώματα του συστήματος ΑΒΟ έχουν την ιδιότητα να συγκολλούν και στη συνέχεια να καταστρέφουν τα ερυθρά στην επιφάνεια των οποίων υπάρχει η αντίστοιχη αντιγονική ουσία Α, Β, ή ΑΒ. Στις περιπτώσεις ασύμβατης μετάγγισης τα αντισώματα αυτά μπορούν να προκαλέσουν ενδαγγειακή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (βαριά αιμόλυση), κατάσταση ιδιαίτερα επικίνδυνη. Για παράδειγμα ερυθρά ομάδος Α συγκολλούνται και στη συνέχεια καταστρέφονται με την παρουσία του αντισώματος αντι-Α, ενώ ερυθρά ομάδος Β συγκολλούνται και στη συνέχεια καταστρέφονται με την παρουσία του αντισώματος αντι-Β . Όπως είναι προφανές:

- Άτομα ομάδος ΑΒ μπορούν να παίρνουν ερυθρά αιμοσφαίρια ομάδων ΑΒ, Α, Β και Ο, ενώ δίνουν ερυθρά μόνο σε άτομα ομάδας ΑΒ
- Αντίθετα άτομα ομάδος Ο παίρνουν ερυθρά αιμοσφαίρια μόνον ομάδας Ο, ενώ μπορούν να δίνουν ερυθρά σε άτομα όλων των ομάδων.

Παρόλα αυτά οι ασθενείς πρέπει να μεταγγίζονται με παράγωγα της ίδιας ΑΒΟ ομάδος. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν ή η περίπτωση είναι εξαιρετικά επείγουσα επιλέγονται παράγωγα συμβατά ως προς το ΑΒΟ σύστημα (πίνακας 1). Στατιστικές μελέτες στον Ελληνικό πληθυσμό έχουν δείξει την ίδια συχνότητα των ομάδων αίματος με τους Ευρωπαίους (πίνακας 2).

Κλινική σημασία του ΑΒΟ συστήματος

1. Οι αντιδράσεις μετά μετάγγιση που οφείλονται σε ΑΒΟ ασυμβατότητα είναι εξαιρετικά σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες. Ως εκ τούτου η ομάδα αίματος του ασθενούς πρέπει να διενεργείται πριν από κάθε μετάγγιση. Επιπρόσθετα πριν από την πρώτη μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών ή όταν δεν υπάρχει ομάδα ΑΒΟ του ασθενούς στο αρχείο της αιμοδοσίας, η ομάδα ΑΒΟ πρέπει να προσδιορίζεται από δύο διαφορετικά δείγματα αίματος του ασθενούς που έχουν ληφθεί σε διαφορετικό χρόνο.
2. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την χορήγηση του αίματος, όπου θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της ομάδος του ασθενούς και της χορηγούμενης μονάδας από δύο επαγγελματίες υγείας, για διασφάλιση της συμβατότητας.
3. Επισημαίνεται ότι σε ορισμένες καταστάσεις όπως καρκίνος, λευχαιμία, λοίμωξη, ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ενδέχεται να υπάρχει καταστολή ή τροποποίηση των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων, με αποτέλεσμα αλλαγή ομάδος ή ασυμφωνία μεταξύ ανάστροφης (έλεγχος αντισωμάτων στον ορό) και ευθείας ομάδος (έλεγχος αντιγόνων στα ερυθρά).

Πίνακας 2. Συχνότητα των ομάδων ΑΒΟ στον πληθυσμό[5]

Ομάδα	Ευρωπαίοι	Νέγροι Αμερικής	Ασιάτες
Ο	44%	49%	43%
Α	38%	27%	27%
Β	13%	20%	25%
ΑΒ	5%	4%	5%

Σύστημα Rhesus

Μετά το ABO, το σύστημα Rhesus είναι το σημαντικότερο από κλινική άποψη. Αποτελείται από περίπου 51 αντιγόνα, σημαντικότερο από τα οποία είναι το αντιγόνο D που ανακαλύφθηκε από τους Levine και Stetson το 1939. Περίπου το 85% των ατόμων έχουν το ένα ή και τα δύο γονίδια D και χαρακτηρίζονται Rhesus D θετικά, ενώ η απουσία του γονιδίου D χαρακτηρίζει τα Rhesus D αρνητικά άτομα.[4,7,8] Έτσι σύμφωνα με τα παραπάνω οι κύριες ομάδες αίματος έχουν την ακόλουθη κατάταξη:

- O, A, B, AB – Rhesus D (+), και
- O, A, B, AB – Rhesus D (-)

Στη δεκαετία του 1940 ανακαλύφθηκαν και 4 άλλα σημαντικά αντιγόνα του συστήματος αυτού (C, c, E, e), που φαίνεται να κληρονομούνται σε διάφορους συνδυασμούς με το αντιγόνο D, ενώ από τα υπόλοιπα ελάχιστα έχουν κλινική σημασία.

Τα αντισώματα στο σύστημα Rhesus δημιουργούνται μετά από έκθεση των αρνητικών ατόμων σε ερυθρά θετικά για το αντιγόνο, είτε με μετάγγιση είτε κατά την κύηση. Χαρακτηριστικά, ποσοστό μεγαλύτερο από 80% των D(-) ατόμων που θα μεταγγισθούν με D(+) αίμα αναμένεται να αναπτύξουν αντι-D αντίσωμα. Στην περίπτωση αυτή, κατά την πρώτη μετάγγιση τέτοιου αίματος συνήθως δεν συμβαίνει τίποτε. Στη συνέχεια όμως ο οργανισμός του λήπτη ευαισθητοποιείται και παράγει αντί-D αντισώματα, τα οποία θα καταστρέψουν μαζικά τα D(+) ερυθρά σε περίπτωση επόμενης μετάγγισης, γεγονός που θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς αυτού.

Αντίστοιχα οι D(-) γυναίκες που κυοφορούν D(+) έμβρυο (που έχει κληρονομήσει από τον πατέρα το αντιγόνο D), έχουν σημαντική πιθανότητα να ευαισθητοποιηθούν αν δεν χορηγηθεί αντι-D ανοσοσφαιρίνη. Και στην περίπτωση αυτή το πιθανότερο είναι ότι δεν θα συμβεί τίποτε στο έμβρυο της πρώτης κύησης. Αντιθέτως όμως στις επόμενες κυήσεις τα προϋπάρχοντα αντισώματα στο αίμα της μητέρας, θα περάσουν διαμέσου του πλακούντα στην κυκλοφορία του αίματος D(+) εμβρύου και μπορεί να προκαλέσουν από ήπιο ίκτερο και αναιμία στο έμβρυο, έως βαριά αιμολυτική νόσο του νεογνού. Η κατάσταση αυτή απαιτεί ειδική θεραπεία που σε σοβαρές περιπτώσεις περιλαμβάνει και την αφαιμαξομετάγγιση.

Το σύστημα Rhesus είναι το πολυπλοκότερο από τα αντιγονικά συστήματα των ερυθρών, γεγονός που έδωσε έναυσμα σε διάφορες θεωρίες που προσπάθησαν να ερμηνεύσουν τη γενετική του, καθώς και στις διαφορετικές ορολογίες που χρησιμοποιούνται (πίνακας 3). Ο Fisher πίστευε πως 3 διαφορετικές γονιδιακές θέσεις στο ίδιο χρωμόσωμα, ήταν υπεύθυνες για την παραγωγή των αντιγόνων (D), (C, c), (E, e) αντίστοιχα. Αντίθετα ο Wiener διατύπωσε τη θεωρία της ύπαρξης πολλαπλών αλληλίων Rl, R2, R0, κλπ σε μία μοναδική γονιδιακή θέση. Οι δύο αυτές θεωρίες επεκράτησαν στα πρώτα 30 χρόνια της έρευνας. Μόλις το 1986, ο Tippett, πρότεινε ένα νέο μοντέλο γενετικής, τη θεωρία των 2 γόνων RhD και RhCE που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 1, όπου μετά από μακροχρόνια έρευνα η Μοριακή Βιολογία κατέληξε πως είναι η θεωρία που αντιστοιχεί στην πραγματικότητα.[7,8] Για την έκφραση των Rh πρωτεϊνών στην επιφάνεια των ερυθρών, χρειάζεται ένας άλλος γόνος (RHAG) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6, καθώς και μια άλλη πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γόνο LW που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Τα Rh αντιγόνα ανιχνεύονται στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς δηλαδή στα BFU-E και η έκφραση τους αυξάνει κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης και ωρίμανσης του ερυθροκυττάρου. Όλοι οι καθοριστές του Rh είναι πλήρως αναπτυγμένοι στο νεογνό κατά την γέννηση.

Πίνακας 3. Συχνότητα των βασικών απλοτύπων Rhesus[7]

Κατά Fisher-Race	Κατά Wiener	Συχνότητα		
		Λευκοί	Νέγροι	Ασιάτες
RhD(+)				
DCe	R_1	42	17	70
DcE	R_2	14	11	21
Dce	R_0	4	44	3
DCE	R_z	<0.01	<0.01	1
RhD(-)				
ce	r	37	26	3
Ce	r'	2	2	2
cE	r"	1	<0.01	<0.01
CE	r^y	<0.01	<0.01	<0.01

Ο έλεγχος του αντιγόνου RhD είναι υποχρεωτικός σε ασθενείς και δότες. Όταν το αντιγόνο D ανευρίσκεται αρνητικό θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για ασθενές D (weak D, D^w).[3] Το ασθενές D χαρακτηρίζεται από μεγάλη ελάττωση της έκφρασης του αντιγόνου D στα ερυθρά. Ο μέσος αριθμός των D αντιγονικών θέσεων είναι <5-10% των τιμών των «φυσιολογικών» D(+) ερυθροκυττάρων. Ο φαινότυπος D^W είναι σπάνιος στους Καυκάσιους (0,2 - 1%), ενώ περιγράφεται συχνότερα στη μαύρη φυλή (έως 1,7% του πληθυσμού). Αρχικά είχαν αναγνωριστεί 16 διαφορετικά αλλήλια D^w, ενώ σήμερα έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 80 τύποι. Η πλειονότητα χαρακτηρίζεται από missense μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την αντικατά-

σταση ενός αμινοξέος. Δύο τουλάχιστον απ' τα αλλήλια (τύπος 4 και 14) προέρχονται από γενετική μετατροπή, όπου τμήμα των εξωνίων 4 και 5 έχει αντικατασταθεί απ' την αντίστοιχη αλληλουχία του RHCE γόνου.[7,9]

Σπανίως οι D^W φαινότυποι δεν έχουν μόνο ποσοτικό έλλειμμα, καθώς φαίνεται ότι μπορεί να υπάρχει και ποιοτικό όπως συμβαίνει στις παραλλαγές D (partial D). Η παραγωγή αντι-D αντισωμάτων θεωρείται πολύ σπάνια και έχει περιγραφεί μόνο σε D^W τύπο 7, τύπο 15, και 4.2 (DAR). Ωστόσο στην Καυκασία φυλή η πλειονότητα των D^W ανήκουν στους τύπους 1, 2, 3 και 4.0/4.1. Έως σήμερα, περισσότερο από 15 χρόνια από την μοριακή περιγραφή τους ουδέποτε έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ανοσοποίηση και παραγωγή αντι-D αντισωμάτων.

Το D αντιγόνο θεωρείται μωσαϊκό επιτόπων. Έως σήμερα με τη χρήση πολυάριθμων μονοκλωνικών αντισωμάτων έχουν αναγνωριστεί 30 επίτοποι. Οι φαινότυποι D partial (ή παραλλαγές D) χαρακτηρίζονται από έλλειψη επιτόπων, πρόκειται δηλαδή για ποιοτικές παραλλαγές του αντιγόνου. Άτομα που φέρουν αυτούς τους φαινότυπους, μπορεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι των επιτόπων που λείπουν από τα ερυθρά τους, όταν εκτεθούν σε D (+) αίμα. Σε μοριακό επίπεδο δύο μηχανισμοί κυρίως εμπλέκονται:

1) η ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των γόνων RhD/RhCE με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός υβριδικού γόνου, όπου τμήμα του γόνου RhD έχει αντικατασταθεί από μέρος του RhCE, και
2) σημειακές μεταλλάξεις με αλλαγές ή εξαλείψεις νουκλεοτιδίων με αποτέλεσμα αντικαταστάσεις αμινοξέων στη RhD πρωτεΐνη.

Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 20 κατηγορίες ποικιλιών D, ωστόσο οι περισσότερες δεν έχουν την ικανότητα παραγωγής αντι-D αντισωμάτων. Η κατηγορία DVI είναι η συχνότερη στην Καυκασία φυλή (0,02-0.05%) και παρουσιάζει το μεγαλύτερο έλλειμμα επιτόπων, και ως εκ τούτου ασθενείς με αυτή την παραλλαγή μπορεί να αναπτύξουν αντίσωμα όταν εκτεθούν σε "πλήρες" D (+) αίμα. Ασθενείς ή έγκυες γυναίκες πρέπει να θεωρούνται ως D(-), με την χρήση αντιορών με μονοκλωνικά αντισώματα που δεν αναγνωρίζουν την συγκεκριμένη ποικιλία για την ταυτοποίηση του D, ώστε να μεταγγίζονται με D(-) για την αποφυγή ευαισθητοποίησης.[7-9]

Συχνότητα του αντιγόνου D

1. Καυκάσιοι
   a. 85% ή 0.85 RhD(+)
   b. 15% ή 0.15 RhD(-)
2. Αφροαμερικανοί
   a. 90% ή 0.90 RhD(+)
   b. 10% ή 0.10 RhD(-)

Κλινική σημασία του συστήματος Rhesus

1. Η σημασία των Rh αντιγόνων βασίζεται στην ικανότητά τους να προκαλέσουν ανοσοποίηση μετά μετάγγιση ή κύηση. Το RhD αντιγόνο είναι μακράν το πλέον ανοσογόνο. Τα άλλα αντιγόνα του συστήματος Rhesus είναι λιγότερο ανοσογόνα. Για την RhD ανοσοποίηση πρέπει να πληρούνται οι εξής γενικές συνθήκες:
   - Το ανοσοποιηθέν άτομο πρέπει να είναι RhD(-)
   - Το RhD πρέπει να υπάρχει στο αίμα που θα προκαλέσει την ανοσοποίηση
   - Το αντιγόνο πρέπει να έχει επαρκή αντιγονική ισχύ για να προκαλέσει ανοσοποίηση
   - Το ποσό του ασύμβατου αίματος πρέπει να είναι σε επαρκή ποσότητα για να προκαλέσει παραγωγή αντισώματος.
2. Αντι-C αντισώματα, ανευρίσκονται συχνά με αντι-D αντισώματα, σε RhD(-) εγκύους των οποίων το έμβρυο φέρει και τα δύο αντιγόνα.
3. Εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων τα Rh-αντισώματα σχηματίζονται μόνο μετά αντιγονικό ερεθισμό στις παρακάτω περιπτώσεις:
   - Κύηση ή αποβολή
   - Μετάγγιση αίματος.
4. Προσδιορισμός του αντιγόνου RhD πρέπει να γίνεται για τους εξής λόγους:
   - Η χορήγηση RhD(+) αίματος σε RhD(-) άτομο, μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αντι-D
   - Η χορήγηση RhD(+) αίματος σε άτομο που έχει αναπτύξει αντι-D μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρα αιμολυτική αντίδραση.
5. Είναι απαραίτητο να εντοπίζονται τα υποψήφια άτομα για χορήγηση Αντι-D σφαιρίνης (Rh immune globulin – RhDIG). Η RhDIG είναι συμπυκνωμένο διάλυμα IgG αντι-D που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα. Το ένα mL RhDIG περιέχει 300 μg και αποτελεί επαρκή δόση για να εξουδετερώσει 15 mL συμπυκνωμένων ερυθρών ή 30 mL ολικού αίματος.
   - Για την πρόληψη της αιμολυτικής νόσου του νεογνού οι RhD(-) έγκυες πρέπει να λάβουν μια δόση RhDIG πριν τον τοκετό κατά την 28 βδομάδα της κύησης, και σε σύντομο διάστημα μετά τον τοκετό RhD(+) νεογνού. RhD ευαισθητοποίηση μπορεί να συμβεί παρά την χορήγηση RhDIG, εάν η ποσότητα του εμβρυϊκού αίματος που θα περάσει στη μητρική κυκλοφορία είναι πάνω από >30 mL. Η AABB (American Association

of Blood Banks) συνιστά ότι οι RhD(-) γυναίκες θα πρέπει να διερευνώνται για την ύπαρξη εμβρυομητρικής αιμορραγίας πάνω από 30 mL
- Τυποποίηση RhD και εκτίμηση για πιθανή χορήγηση RhDIG πρέπει να γίνεται και σε περιπτώσεις αποβολών, εκτρώσεων ή αμνιοκέντησης.

Διαδικασία λήψης δείγματος για προσδιορισμό ομάδος ABO-RhD

1. Για τον προσδιορισμό ομάδος ABO-RhD χρησιμοποιείται δείγμα από τον ασθενή που λαμβάνεται σε σωληνάριο συνήθως με αντιπηκτικό EDTA, στο οποίο συλλέγεται 3 έως 5-mL φλεβικού αίματος από περιφερική φλέβα που δεν χορηγούνται φάρμακα ή άλλα διαλύματα.
2. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη σήμανση του δείγματος. Θα πρέπει να αναγράφονται τα ακριβή και πλήρη στοιχεία του ασθενούς (όνομα, επώνυμο, όνομα πατρός, ΑΜΚΑ ή άλλος αριθμός που να ταυτοποιεί μονοσήμαντα τον ασθενή), ημερομηνία λήψης του δείγματος, όνομα και υπογραφή του αιμολήπτη.
3. Θα πρέπει να υπάρχει απόλυτη ταύτιση των στοιχείων του ασθενούς που αναγράφονται στο δείγμα, με αυτά της αίτησης για τον προσδιορισμό της ομάδος (παραπεμπτικό), καθώς και με αυτά της περιχειρίδας καρπού που φέρει ο ασθενής ή με αυτά που υπάρχουν στο παρακλίνιο διάγραμμα νοσηλείας του.
4. Όπως ήδη αναφέρθηκε πριν από την πρώτη μετάγγιση ή όταν δεν υπάρχει ομάδα του ασθενούς στο αρχείο τη αιμοδοσίας, για τον προσδιορισμό της ομάδος απαιτούνται δύο δείγματα του ασθενούς που έχουν ληφθεί σε διαφορετικό χρόνο.[3] Με την πρακτική αυτή μειώνεται σημαντικά η πιθανότητα λάθους κατά τη δειγματοληψία, και ως εκ τούτου και η πιθανότητα εμφάνισης ABO-αιμολυτικής αντίδρασης.

Ανίχνευση και ταυτοποίηση των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων με τις δοκιμασίες αντισφαιρινικού ορού (Coombs ή Antiglobulin Test)

Έμμεση Coombs (Indirect Antiglobulin Test, IAT)

Η έμμεση Coombs (IAT), που αποτελεί τη βάση των ανοσοαιματολογικών δοκιμασιών, αναδεικνύει τα κλινικά σημαντικά αντιερυθροκυτταρικά αλλοαντισώματα τα οποία βρίσκονται στον ορό του ασθενούς και μπορεί να προκαλέσουν οξεία ή επιβραδυνόμενη αιμόλυση μετά μετάγγιση ή αιμολυτική νόσο του νεογνού. Τα αντισώματα αυτά (πίνακας 4), δρουν κατά κανόνα στη θερμοκρασία των 37° C, είναι συνήθως IgG-αντισώματα ± C3d και ανιχνεύονται in vitro κατά κύριο λόγο με την IAT.[10-12] Η IAT πραγματοποιείται με τη βοήθεια συνήθως 3 δειγμάτων ερυθρών ομάδος Ο με επιλεγμένους συνδυασμούς των λοιπών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων, με την εφαρμογή διαφόρων τεχνικών (σωληναρίου, γέλης, στερεάς φάσης) με διάφορες ουσίες ενισχυτικές της αντίδρασης αντιγόνου αντισώματος.[3,10-14] Σε όλες τις παραπάνω τεχνικές, τα ερυθροκύτταρα επωάζονται 15-30 min με τον ορό του ασθενούς, ώστε να γίνει ευαισθητοποίηση, ενώ ο πολυδύναμος αντισφαιρινικός ορός είτε προστίθεται στη συνέχεια είτε είναι ενσωματωμένος εξ αρχής. Στο τέλος της διαδικασίας το δείγμα ελέγχεται για την ύπαρξη συγκόλλησης. Τα τρία ερυθροκυτταρικά δείγματα θα πρέπει να έχουν ισχυρή έκφραση των αντιγόνων D, C, E, c, e, M, N, K, k, Fya, Fyb, Jka, Jkb, Lea, Leb, P1 (εικόνα 1). Τέτοια ερυθροκυτταρικά δείγματα προσφέρονται από διάφορες εμπορικές εταιρείες, και θα πρέπει να επιδιώκεται μεταξύ αυτών να περιλαμβάνονται και δείγματα που προέρχονται από ομοζυγώτες τουλάχιστον για τα αντιγόνα c, E, Jka και M. Εκτός της δοκιμασίας IAT με αντισφαιρινικό ορό, αυτή μπορεί να γίνει και με ερυθρά επεξεργασμένα με πρωτεολυτικά ένζυμα (βρωμελαΐνη, ή παπαΐνη ή φυσίνη), τα οποία έχουν την ιδιότητα να καταστέλλουν ή να ενισχύουν την έκφραση των διαφόρων ερυθροκυτταρικών αντιγόνων.

Επί θετικού αποτελέσματος IAT ακολουθεί:
- Ταυτοποίηση του αντισώματος που γίνεται με τη χρήση 11 ή περισσοτέρων ειδικά επιλεγμένων δειγμάτων ερυθρών αιμοσφαιρίων ομάδος Ο (panel) με ερυθρά χωρίς επεξεργασία με ένζυμο (δοκιμασία με αντισφαιρινικό ορό) και με ερυθρά επεξεργασμένα με ένζυμο (δοκιμασία χωρίς αντισφαιρινικό ορό)
- Εφόσον τα αντισώματα είναι πολλαπλά, τότε για να καταστεί δυνατή η ταυτοποίησή τους μπορεί να χρειασθεί η εφαρμογή τεχνικών προσρόφησης και έκλουσης του αντισώματος, (εικόνα 2)
- Εάν η διερεύνηση του ορού του ασθενούς δεν καταλήγει στη διευκρίνιση του προβλήματος, τότε αποστέλλεται το δείγμα σε Κέντρο Αναφοράς. Μετά την ταυτοποίηση των αντισωμάτων θα χορηγηθούν στον ασθενή μονάδες αίματος που στερούνται του ή των αντιγόνων, έναντι των οποίων έχουν αναπτυχθεί αντισώματα.
- Η IAT είναι θετική και χρησιμεύει για τη διάγνωση των εξής καταστάσεων:
  - Σε περιπτώσεις που υπάρχει αλλοαντίσωμα ως αποτέλεσμα προηγούμενης ευαισθητοποίησης (προηγούμενες μεταγγίσεις ή κυήσεις). Ως εκ τούτου πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των συχνότερων αντιερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων[14]

Αντιγονικό σύστημα	Αντίσωμα	Τάξη ανοσοσφαιρίνης	Μπορεί να προκαλέσει	
			HTR*	HDN*
Rhesus	Anti-D	IgG>IgM (σπανίως IgA)	Ναι	Ναι
	Anti-C	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-E	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-c	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-e	IgG>IgM	Ναι	Ναι
Kell	Anti-Kell	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-k (cellano)	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-Kpa	IgG	Ναι	Ναι
	Anti-Kpb	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-Jsa	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-Jsb	IgG	Ναι	Ναι
Lewis	Anti-Lea	IgG>IgM	Σπανίως	Όχι
	Anti-Leb	IgG>IgM	Όχι	Όχι
Duffy	Anti-Fya	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-Fyb	IgG>IgM	Ναι	Ναι
Kidd	Anti-Jka	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-Jkb	IgG>IgM	Ναι	Ναι
MNS	Anti-M	IgG>IgM	Σπανίως (αν δρα στους 37° C)	Σπανίως (αν δρα στους 37° C)
	Anti-N	IgM>IgG	Σπανίως	Όχι
	Anti-S	IgG>IgM	Ναι	Ναι
	Anti-s	IgG>IgM	Ναι	Ναι
P	Anti-P1	IgM (σπανίως IgG)	Σπανίως	Όχι
Lutheran	Anti-Lua	IgM>IgG	Όχι	Σπανίως
	Anti-Lub	IgG>IgM	Ναι	Ήπια

*HTR: Haemolytic Transfusion Reaction, **HDN: Haemolytic Disease of the Newborn

του προμεταγγισιακού ελέγχου, καθώς και της παρακολούθησης της εγκύου για την πρόληψη της αιμολυτικής νόσου του νεογνού[1,3]

- Σε περιπτώσεις αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας με περίσσεια του αυτοαντισώματος στον ορό.

Εικόνα 1. Screening test αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (IAT) με 3 αντιπροσωπευτικά δείγματα ερυθρών

		Rhesus							KELL						DUFFY		KIDD		LEWIS		p	MNS				LUTHERAN		Sex Linked	Test Results		
Donor	Cell n	D	C	c	E	e	C^w	f	K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Fy^a	Fy^b	Jk^a	Jk^b	Le^a	Le^b	P1	M	N	S	s	Lu^a	Lu^b	Xg^a	22° C	L/C	Enz
R1R1	1	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	0	+	+	+	+			
R1R2	2	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0			
rr	8	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+			
	PC																														

L/C=IAT σεLISS/COOMBs στους 37° C, Enz=IAT με ερυθρά επεξεργασμένα με ένζυμο, PC= Φαινότυπος ασθενούς

- *Συνιστάται να υπάρχουν οι ακόλουθοι φαινότυποι: R1R1 ή $R1^WR1$, Jk(a+b-), Jk(a-b+), S+s-, S-s+ Fy(a+b-) και Fy(a-b+)*
- *Η ύπαρξη Kp(a+) και C^w+ δεν θεωρείται απαραίτητη*
- *Το αντιδραστήριο που περιέχει τα RBCs επιτρέπει τη συντήρησή τους υπό κατάλληλες συνθήκες για καθορισμένο χρονικό διάστημα*

Εικόνα 1. Screening test αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (IAT) με 3 αντιπροσωπευτικά δείγματα ερυθρών.

		Rhesus							KELL						DUFFY		KIDD		LEWIS		p	MNS				LUTHERAN		Sex Linked	Test Results		
Donor	Cell n	D	C	c	E	e	C^w	f	K	k	Kp^a	Kp^b	Js^a	Js^b	Fy^a	Fy^b	Jk^a	Jk^b	Le^a	Le^b	P1	M	N	S	s	Lu^a	Lu^b	Xg^a	22° C	L/C	Enz
R1r	1	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+			
R1R2	2	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	0	+	+			
R2R2	3	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+			
R_or	4	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0			
r′r	5	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0			
r′′r	6	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+			
rr	7	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+			
rr	8	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0			
r′r′′	9	0	+	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+			
rr	10	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+			
R1r	11	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+			
	PC																														

Εικόνα 2. Panel ταυτοποίησης αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων με 11 αντιπροσωπευτικά δείγματα ερυθρών

Άμεση Coombs (Direct Antiglobulin Test, DAT)

Η άμεση δοκιμασία Coombs (DAT) αναδεικνύει τα συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος που υπάρχουν στην μεμβράνη των ερυθρών.[10-12] Με την DAT γίνεται ανίχνευση in vitro της ευαισθητοποίησης των ερυθρών με αντι-IgG ± αντι-C3d με τη χρήση πολυδύναμου αντισφαιρινικού ορού. Η DAT είναι θετική και χρησιμεύει για τη διάγνωση των εξής καταστάσεων:

- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, κατά την οποία παράγονται αυτο-αντισώματα θερμού τύπου, τα οποία καλύπτουν τα ερυθρά του ασθενούς (αναδεικνύει δηλαδή την αυτοευαισθητοποίηση in vitro)
- Αιμολυτική νόσος του νεογνού, κατά την οποία τα ερυθρά του νεογνού είναι ευαισθητοποιημένα από αντισώματα που υπάρχουν στη μητρική κυκλοφορία και διέρχονται στην κυκλοφορία του νεογνού μέσω του πλακούντα (αναδεικνύεται το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος in vitro)
- Ασύμβατη μετάγγιση ή επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση, όπου αναδεικνύεται η ευαισθητοποίηση των ερυθρών του δότη και ενδεχομένως του λήπτη
- Ευαισθητοποίηση των ερυθρών ή αυτοάνοση αιμόλυση από φάρμακα (α-methyl DOPA, κινιδίνη κ.α.).

Τιμές αναφοράς

Δοκιμασία άμεσης Coombs (DAT): αρνητική (απουσία συγκόλλησης)

Δοκιμασία έμμεσης Coombs (IAT): αρνητική (απουσία συγκόλλησης)

Κλινική σημασία της IAT και DAT

Η IAT μπορεί να είναι θετική στις παρακάτω καταστάσεις:[3,10]

- Επί ασυμβατότητας λόγω αλλοαντισώματος ή αλλοαντισωμάτων
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
- Άνοση αιμολυτική αναιμία από φάρμακα
- Αιμολυτική νόσος του νεογνού.

Σύμφωνα με τα παραπάνω η IAT πρέπει να διενεργείται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Πριν από τη διενέργεια συμβατότητας ώστε αν ο ασθενής χρειαστεί μετάγγιση να μη χαθεί χρόνος στην αναζήτηση κατάλληλου αίματος
- Μετά από ανεύρεση ασυμβατότητας εργαστηριακά
- Μετά από αιμολυτική αντίδραση που συμβαίνει σε ασθενή μετά μετάγγιση συμβατού εργαστηριακά αίματος
- Όταν η DAT είναι θετική
- Στις εγκύους για την πρόληψη της αιμολυτικής νόσου του νεογνού.

Η DAT μπορεί να είναι θετική (1+ έως 4+) στις παρακάτω καταστάσεις:

- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (στις περισσότερες περιπτώσεις)
- Αιμολυτική αντίδραση μετά μετάγγιση
- Φάρμακα όπως α-μεθυλντόπα, πενικιλλίνη, ινσουλίνη, προκαϊναμίδη, κ.α.
- Αιμολυτική νόσος του νεογνού
- Παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία εκ ψύχους
- Παρουσία ειδικών αντισωμάτων λόγω μετάγγισης ή κύησης, ή μη ειδικών ψυχρών αυτοαντισωμάτων.

Διαδικασία λήψης δείγματος για διενέργεια IAT ή και DAT

1. Για την DAT απαιτούνται συνήθως 3 mL φλεβικού αίματος σε φιαλίδιο με αντιπηκτικό EDTA και για την IAT απαιτούνται 5-7 mL φλεβικού αίματος σε φιαλίδιο χωρίς αντιπηκτικό (ορός). Το αίμα λαμβάνεται από περιφερική φλέβα που δεν χορηγούνται φάρμακα ή άλλα διαλύματα.

2. Βλέπε ειδικές απαιτήσεις και προφυλάξεις για τη σήμανση του δείγματος στην παράγραφο για την ομάδα αίματος και διασταύρωση. Επισημαίνεται ότι θα πρέπει να γνωστοποιείται στο εργαστήριο της Αιμοδοσίας η διάγνωση του ασθενούς, το ιστορικό προηγούμενων μεταγγίσεων και κυήσεων, καθώς και τα φάρμακα που λαμβάνει.

Σημαντικές επισημάνσεις

1. Ενημερώστε τον ασθενή για τα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Ειδικότερα στην περίπτωση θετικής IAT θα πρέπει να δοθεί ειδική κάρτα που να αναγράφει το ταυτοποιηθέν αντίσωμα ή αντισώματα, για την διευκόλυνση και την ασφάλεια μελλοντικών μεταγγίσεων. Επισημαίνεται ότι ορισμένα αντισώματα (όπως αυτά του συστήματος Kidd), εξασθενούν με την πάροδο του χρόνου και σε μελλοντική μετάγγιση μπορεί να μην ανιχνευθούν κατά τον προμεταγγισιακό έλεγχο. Στην περίπτωση αυτή, αίμα το οποίο φέρει το υπεύθυνο αντιγόνο, ναι με θα είναι συμβατό, αλλά μπορεί να προκαλέσει επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση, ενίοτε σοβαρή.
2. Η αιμολυτική νόσος του νεογνού που οφείλεται σε αντι-D, συμβαίνει όταν RhD (-) μητέρα κυοφορεί RhD(+) έμβρυο. Η διάγνωση είναι βέβαιη όταν η DAT στο νεογνό, το οποίο εμφανίζει ίκτερο, είναι θετική και στον ορό της μητέρας ταυτοποιείται αντι-D αντίσωμα. Αιμολυτική νόσος εκτός από το αντι-D είναι δυνατόν να προκληθεί και από άλλα αντισώματα (όπως C, c, Kell, κ.α.), καθώς και από ABO ασυμβατότητα μεταξύ μητέρας και νεογνού (ομάδα μητέρας Ο και ομάδα νεογνού Α, ή Β, ή ΑΒ).

Δοκιμασία διασταύρωσης (Crossmatch, Compatibility Test)

Πρωταρχικός σκοπός της δοκιμασίας διασταύρωσης είναι η πρόληψη πιθανής αιμολυτικής αντίδρασης μετά μετάγγιση. Η μείζονα διασταύρωση αναδεικνύει στον ορό του λήπτη αντισώματα τα οποία μπορεί να καταστρέψουν τα ερυθρά του δότη (πίνακας 4). Ως εκ τούτου η ασυμβατότητα υποδηλώνει την παρουσία στον ορό του ασθενούς κλινικά σημαντικού αντιερυθροκυτταρικού αντισώματος ή αντισωμάτων που δημιουργεί δυσκολία στην ανεύρεση συμβατού αίματος in vitro, γεγονός που μπορεί να εξελιχθεί σε επείγον και πολύπλοκο πρόβλημα σε ασθενή που χρειάζεται επειγόντως μετάγγιση. Η αρχή της τεχνικής στηρίζεται στην αποκάλυψη πλήρων ή ατελών αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στον ορό του ασθενή, σε διαφορετικές θερμοκρασίες, με χρήση ενισχυτικών μέσων (όπως λευκωματίνη κ.α.), και τέλος με την προσθήκη αντισφαιρινικού ορού.[1,3,10-15]

Ο καθορισμός ABO/RhD+IAT (type and screen) αποτελεί ασφαλή εναλλακτική πρακτική σε σχέση με τον προσδιορισμό ομάδος και τη διενέργεια διασταύρωσης προεγχειρητικά, για τις περιπτώσεις εκείνες που συνήθως δεν χρειάζεται μετάγγιση, αλλά μπορεί να χρειασθεί επειγόντως (όπως χολοκυστεκτομή, υστερεκτομή, κα). Σε περίπτωση που τελικά χρειασθεί μετάγγιση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί διασταύρωση πριν. Μέχρι πρόσφατα στη διασταύρωση απαραιτήτως συμπεριλαμβανόταν η IAT (Liss/Coombs). Λόγω της αυξημένης ευαισθησίας όμως του screening test, μπορεί να αντικατασταθεί με την άμεση φυγοκέντρηση (ορολογική) και την ηλεκτρονική διασταύρωση (μη-ορολογική). Στη χώρα μας πάντως η διασταύρωση (Liss/Coombs) είναι υποχρεωτική από το νόμο. Σε κάθε περίπτωση όμως όποια πρακτική και να επιλεγεί, θα πρέπει να αναδεικνύει οπωσδήποτε την ABO-ασυμβατότητα.[15]

Τιμές αναφοράς

Φυσιολογικά δεν πρέπει να παρατηρείται συγκόλληση ή αιμόλυση όταν ο ορός του ασθενούς και τα ερυθρά του δότη έχουν αναμειχθεί και επωασθεί κατάλληλα. Η μείζονα διασταύρωση αναδεικνύει συμβατότητα μεταξύ ορού του δέκτη και ερυθρών του δότη.

Κλινική σημασία

1. Ασύμβατη διασταύρωση σημαίνει ότι ο δέκτης δεν μπορεί να λάβει την ασύμβατη μονάδα αίματος γιατί υπάρχουν αντισώματα στον ορό του.
2. Εάν η ασύμβατη μονάδα μεταγγισθεί, θα προκληθεί αντίδραση, ιδίως εάν τα αντισώματα που υπάρχουν στον ορό του δέκτη προκαλούν άμεση καταστροφή των ερυθρών.
3. Ορισμένα αντισώματα, αν και δεν προκαλούν άμεση καταστροφή των μεταγγιζόμενων ερυθρών, μπορεί να μειώσουν την επιβίωση των μεταγγιζόμενων ερυθρών και καθιστούν αναγκαίες περαιτέρω μεταγγίσεις.

Κλινική επαγρύπνηση

1. Η συχνότερη αιτία αιμολυτικής αντίδρασης μετά μετάγγιση είναι η χορήγηση ασύμβατου αίματος στον δέκτη εξ' αιτίας εργαστηριακού λάθους, λανθασμένης ταυτοποίησης του ασθενούς, ή λανθασμένης σήμανσης του αίματος. Επί υποψίας

αντίδρασης μετά μετάγγιση, θα πρέπει να διακοπεί η μετάγγιση, να ειδοποιηθεί η Αιμοδοσία και να κληθεί επειγόντως ο θεράπων ιατρός.
2. Ακόμη και στην περίπτωση που η διασταύρωση είναι συμβατή, δεν διασφαλίζεται ότι έχουν αναδειχθεί όλες οι δυνητικές πηγές πιθανής ασυμβατότητας.

Προδιαγραφές δείγματος για διενέργεια διασταύρωσης

1. Για τη δοκιμασία διασταύρωσης συνήθως χρησιμοποιείται ορός του ασθενούς, που λαμβάνεται από σωληνάριο 10-mL χωρίς αντιπηκτικό και χωρίς ενεργοποιητές πήξης, στο οποίο συλλέγεται φλεβικό αίμα από περιφερική φλέβα που δεν χορηγούνται φάρμακα ή άλλα διαλύματα.
2. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη σήμανση του δείγματος. Θα πρέπει να αναγράφονται τα ακριβή και πλήρη στοιχεία του ασθενούς (όνομα, επώνυμο, όνομα πατρός, ΑΜΚΑ ή άλλος αριθμός που να ταυτοποιεί μονοσήμαντα τον ασθενή), ημερομηνία λήψης του δείγματος, όνομα και υπογραφή του αιμολήπτη.
3. Θα πρέπει να υπάρχει απόλυτη ταύτιση των στοιχείων του ασθενούς που αναγράφονται στο δείγμα, με αυτά της αίτησης διασταύρωσης (παραπεμπτικό), καθώς και με αυτά της περιχειρίδας καρπού που φέρει ο ασθενής ή με αυτά που υπάρχουν στο παρακλίνιο διάγραμμα νοσηλείας του.
4. Νέο δείγμα για διασταύρωση απαιτείται κάθε 3 ημέρες εάν ο ασθενής έχει ιστορικό μετάγγισης ή κύησης τους τελευταίους 3 μήνες, συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου αποθήκευσης της διασταυρωμένης μονάδος, (πίνακας 5).[3,15] Σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενες καθημερινές μεταγγίσεις επιπλέον πρέπει να γίνεται ΙΑΤ κάθε 72 ώρες. Για χρονίως μεταγγιζόμενους ασθενείς ενδεχομένως απαιτείται διαφορετική πρακτική, ενώ σε επίτοκες που πρόκειται να υποβληθούν σε καισαρική το δείγμα δεν πρέπει να έχει ληφθεί σε διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών.
5. Τα δείγματα για διασταύρωση πρέπει να διατηρούνται υπό κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας (πίνακας 5), γιατί υπάρχει κίνδυνος αιμόλυσης, βακτηριακής επιμόλυνσης, έκπτωσης του συμπληρώματος ή εξασθένηση των αντισωμάτων (ιδιαίτερα των IgM).

Διερεύνηση ασυμβατότητας

Όπως ήδη ειπώθηκε η ασυμβατότητα υποδηλώνει την παρουσία στον ορό του ασθενούς αντιερυθροκυτταρικού αντισώματος ή αντισωμάτων που δημιουργεί δυσκολία στην ανεύρεση συμβατού αίματος. Κλινικά σημαντικά αντιερυθροκυτταρικά αλλοαντισώματα είναι εκείνα που μπορεί να προκαλέσουν αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση ή αιμολυτική νόσο του νεογνού, (πίνακας 4). Σημαντικότερα είναι τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων του συστήματος Rhesus (anti-C, anti-c, anti-E, anti-e, anti-D), Kell (anti-Kell, anti cellano), Kidd (anti-Jka, anti-Jkb), Duffy (anti-Fya, anti-Fyb), και MNS (anti-S, anti-s, anti-M). Συνολικά η συχνότητα των αντισωμάτων αυτών ποικίλει από 0,3-42% των μεταγγιζόμενων ασθενών ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που ελέγχεται. Συχνότερα αντισώματα είναι τα: anti-Kell, anti-c, anti-E, και anti-D. Σημαντικό ποσοστό ασθενών με ένα αντίσωμα θα αναπτύξει και δεύτερο. Τα anti-Kidd αντισώματα ενοχοποιούνται συχνά για επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις, λόγω εξασθένησής τους και ταχείας απάντησης μετά νέα έκθεση.[13,14]

Η ασυμβατότητα μπορεί να σχετίζεται με το υποκείμενο νόσημα (πρωτοπαθής αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, δευτεροπαθής αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία επί λεμφοϋπερπλαστικών, νεοπλασματικών ή αυτοάνοσων νοσημάτων), με τις προηγηθείσες μεταγγί-

Πίνακας 5. Προτεινόμενα όρια ηλικίας και προτεινόμενα χρονικά όρια για τη συντήρηση του δείγματος που θα χρησιμοποιηθεί για διενέργεια διασταύρωσης σε σχέση με προηγούμενες μεταγγίσεις ή κυήσεις[3,15].

Χαρακτηριστικά ασθενούς	**Είδος δείγματος**		
	Ολικό αίμα στους 18-25 °C	**Ολικό αίμα ή ορός ή πλάσμα στους 2-8°C**	**Ορός ή πλάσμα στους -30 °C**
Ιστορικό μετάγγισης ή κύησης τους προηγούμενους 3 μήνες	Έως 48 h	Έως 3 ημέρες*	NA
Χωρίς ιστορικό μετάγγισης ή κύησης τους προηγούμενους 3 μήνες	Έως 48 h	Έως 7 ημέρες	Έως 3 μήνες

*Χρόνος που μεσολαβεί από τη λήψη του δείγματος έως την μετάγγιση

Επισημαίνεται ότι μετά τη μετάγγιση τα δείγματα πρέπει να συντηρούνται **τουλάχιστον 7 ημέρες,** ώστε να είναι δυνατή η διενέργεια συμπληρωματικών εξετάσεων στην περίπτωση αντιδράσεων

σεις (σε αιματολογικούς ή ογκολογικούς ασθενείς, σε ασθενείς με κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες όπως ομόζυγη ή ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, μαζική μετάγγιση ή μείζονες επεμβάσεις), με προηγούμενες κυήσεις, ή με συνδυασμό αυτών.

Στον έλεγχο της ασυμβατότητας μπορεί να συμπεριλαμβάνεται η διαδικασία αυτοελέγχου (autocontrol) που διενεργείται με τον ορό και τα ερυθρά του ασθενούς. Παρότι το autocontrol δεν αποτελεί υποχρεωτικό βήμα του προμεταγγισιακού ελέγχου μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες στις περιπτώσεις ασυμβατότητας.[1,12-15] Θετικό autocontrol μπορεί να παρατηρηθεί όταν υπάρχουν θερμά αυτοαντισώματα, ψυχρά αυτοαντισώματα, αλλοαντισώματα κατά τη διάρκεια αιμόλυσης, σε παθητική μεταφορά αντισωμάτων, σε rouleaux ερυθρών επί παθολογικών καταστάσεων, και επί προβλημάτων που σχετίζονται με τα αντιδραστήρια. Συχνότερα πάντως το θετικό autocontrol υποδηλώνει την ύπαρξη θετικής DAT και όταν και η IAT είναι θετική το αποτέλεσμά του κατευθύνει αναλόγως ως εξής:

- IAT (+) και autocontrol (-): Αλλοαντίσωμα
- IAT (+) και autocontrol (+): Αυτοαντίσωμα ή Αυτοαντίσωμα + Αλλοαντίσωμα

Η ασυμβατότητα μπορεί να εκδηλωθεί με:

- IAT (+) / DAT (-)
- IAT (+) / DAT (+)
- IAT (-) / DAT (+) (ABO αιμολυτική νόσος νεογνού)
- IAT (-) / DAT (-)

Επίλυση ασυμβατότητας με IAT (+) / DAT (-)

Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις οφείλεται στην ύπαρξη αλλοαντισώματος ή αλλοαντισωμάτων. Ήδη έχει αναφερθεί ότι επί θετικού αποτελέσματος IAT ακολουθεί ταυτοποίηση του αντισώματος με panel 11 ή περισσοτέρων ειδικά επιλεγμένων δειγμάτων ερυθρών αιμοσφαιρίων ομάδος Ο, με ερυθρά χωρίς επεξεργασία με ένζυμο (δοκιμασία με αντισφαιρινικό ορό, δηλαδή Liss/Coombs) και με ερυθρά επεξεργασμένα με ένζυμο (δοκιμασία χωρίς αντισφαιρινικό ορό), (εικόνες 1, 2). Η εκτίμηση της έντασης της συγκόλλησης στα διάφορα δείγματα του panel είναι κρίσιμη για τα επακόλουθα βήματα της επίλυσης. Στα διαγράμματα 1 και 2 αναγράφονται με λεπτομέρεια οι πιθανές περιπτώσεις.[14]

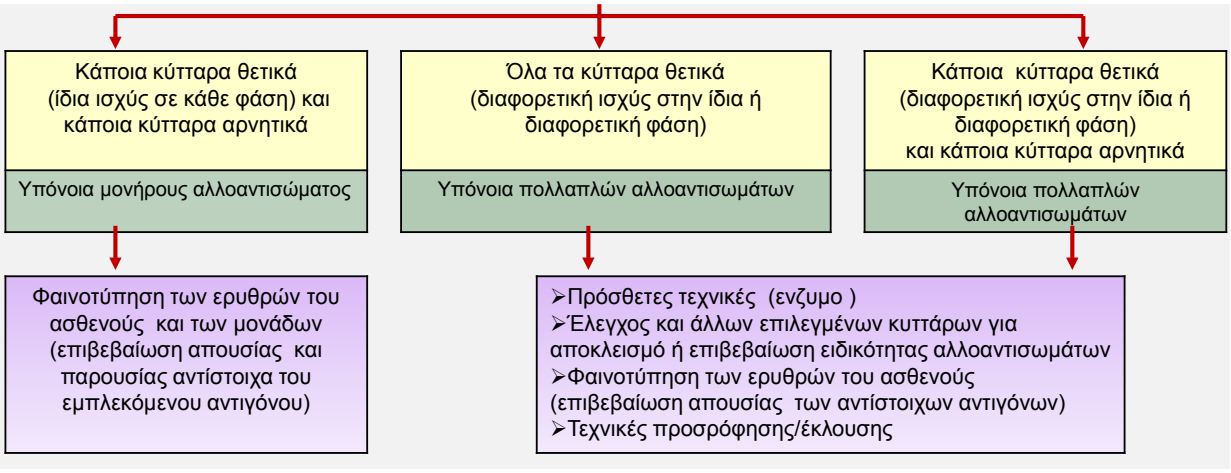
Όταν ταυτοποιηθεί το αλλοαντίσωμα θα πρέπει να χορηγηθούν ερυθρά στον ασθενή τα οποία είναι αρνητικά ως προς το αντιγόνο έναντι του οποίου στρέφεται το αντίσωμα. Για κάποια αντιγόνα αρκεί η συμβατή διασταύρωση, ενώ για κάποια άλλα τα οποία είναι δοσοεξαρτώμενα θα πρέπει εκτός από τη συμβατή διασταύρωση να γίνει έλεγχος και για το αντιγόνο (φαινοτύπηση της μονάδος για το συγκεκριμένο αντιγόνο, ο οποίος πρέπει να είναι αρνητικός), (πίνακας 6).[3]

Επίλυση ασυμβατότητας με IAT (+) / DAT (+)

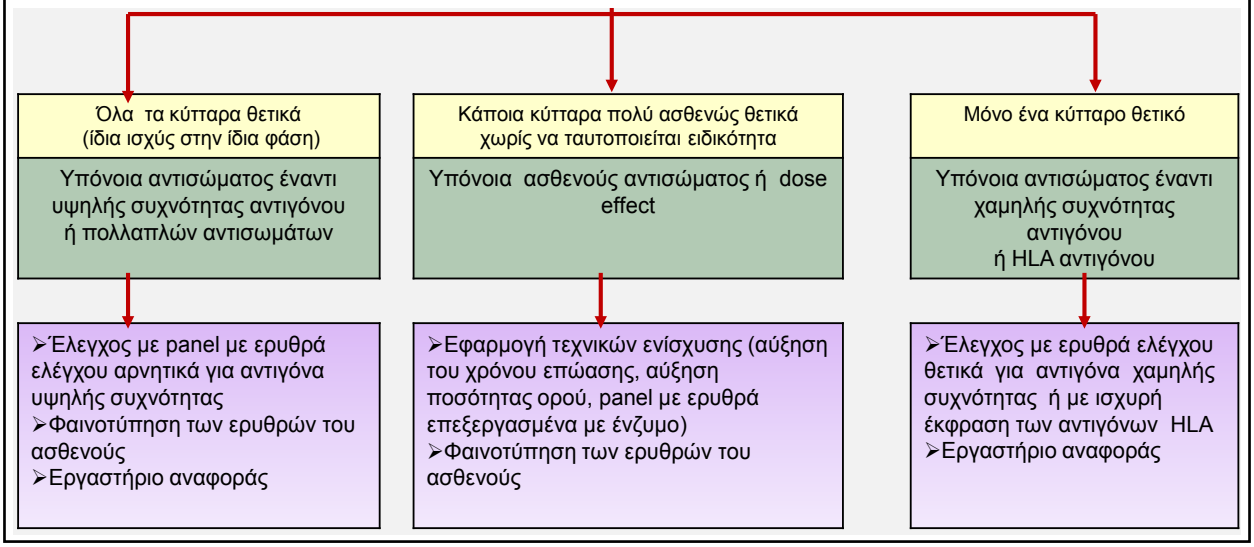
Η ύπαρξη ασυμβατότητας στην περίπτωση αυτή μπορεί να οφείλεται σε:

- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (ΑΑΑ) θερμού τύπου (IgG+ αντίσωμα χωρίς ειδικότητα, σπάνια με ειδικότητα από το σύστημα Rh) ή ψυχρού τύπου (IgM που δρα σε <37ο C και εναποθέτει το

Διάγραμμα 1. Αλγόριθμος διερεύνησης ασυμβατότητα με IAT (+), DAT (-), AUTOCONTROL (-) και PANEL (+) ανάλογα με την θετικότητα των δειγμάτων (κυττάρων) του panel, (συνέχεια στο διάγραμμα 2).[14]



Διάγραμμα 2. Αλγόριθμος διερεύνησης ασυμβατότητα με IAT (+), DAT (-), AUTOCONTROL (-) και PANEL (+), ανάλογα με την θετικότητα των δειγμάτων (κυττάρων) του panel, (συνέχεια από το διάγραμμα 1)[14].



Πίνακας 6. Συστάσεις για την επιλογή μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών σε ασθενείς με αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα[3]

Σύστημα	Αντίσωμα	Σύσταση
ABO	Anti-A	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
Rh	Anti-D, -C, -c, -E, -e	Ag (-) και διασταύρωση IAT συμβατή
Rh	Anti-C^w	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
Kell	Anti-K, -k	Ag (-) και διασταύρωση IAT συμβατή
Kell	Anti-Kp^a	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
Kidd	Anti-Jk^a, -Jk^b	Ag (-) και διασταύρωση IAT συμβατή
MNS	Anti-M (που δρα στους 37°C)	Ag (-) και διασταύρωση IAT συμβατή
MNS	Anti-M (που δεν δρα στους 37°C)	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
MNS	Anti-N	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37° C
MNS	Anti-S, -s, -U	Ag (-) και διασταύρωση IAT συμβατή
Duffy	Anti-Fya, -Fyb	Ag (-) και διασταύρωση IAT συμβατή
P	Anti-P1	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
Lewis	Anti-Lea, -Leb	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
Lutheran	Anti-Lua	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
Diego	Anti-Wra (anti-Di3)	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
H	Anti-HI (σε A1 και A1B ασθενείς)	Διασταύρωση IAT συμβατή στους 37°C
Άλλα	Δρουν στους 37°C	Κατά περίπτωση

συμπλήρωμα επί των ερυθρών), ή σε

- Επιβραδυνόμενη Αιμολυτική Αντίδραση (Delayed Haemolytic Transfusion Reaction, DHTR) λόγω πρόσφατης μετάγγισης (η DAT είναι θετική με λιγότερη ένταση και μόνο για 3-15 ημέρες μετά τη μετάγγιση.

Η διαφορική διάγνωση των παραπάνω καταστάσεων θα γίνει κλινικά από το ιστορικό του ασθενή και εργαστηριακά από την ένταση των συγκολλήσεων και την ειδικότητα του αντισώματος. Επισημαίνεται ότι επί DAT(+) με IAT(-) δεν υπάρχει αδυναμία διασταύρωσης.

Στις περιπτώσεις αυτές αν το panel με τον ορό του ασθενούς δεν οδηγεί σε ταυτοποίηση αντισώματος ή αντισωμάτων πρέπει να ακολουθήσει έκλουμα. Το έκλουμα αποτελεί διαδικασία με την οποία απομακρύνονται τα προσκολλημένα στα ερυθροκύτταρα αντι-

σώματα και ανακτώνται με σκοπό να ταυτοποιηθούν. Σε όλες τις τεχνικές, το αντίσωμα απομακρύνεται, είτε αλλάζοντας τις δυνάμεις σύνδεσης αντιγόνου-αντισώματος, είτε τροποποιώντας τη δομική συγγένεια της θέσης σύνδεσης του αντιγόνου με το αντίσωμα. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι απομάκρυνσης των αντισωμάτων όπως θέρμανση, ψύξη, χρήση οργανικών διαλυτών ή διαλυμάτων υψηλής συγκέντρωσης σε άλατα, ή αλλαγές του PH. Το έκλουμα με θέρμανση είναι κατάλληλο για τα ABO αντισώματα, ενώ το όξινο έκλουμα ή το έκλουμα με αιθέρα είναι κατάλληλα για θερμά αυτο- ή αλλοαντισώματα. Το έκλουμα χρησιμοποιείται όπως και ο ορός και ελέγχεται με IAT (screening test, panel). Εάν υποπτευόμαστε HDN από ABO ασυμβατότητα, ή παθητικώς χορηγημένες ισοαιμοσυγκολλητίνες αντι-Α ή αντι-Β, τότε το έκλουσμα πρέπει να ελεγχθεί με ερυθρά Α ή Β και όχι με Ο.[3,12,14]

Άλλη χρήσιμη τεχνική είναι η προσρόφηση η οποία χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση του αυτοαντισώματος από τον ορό και την ανίχνευση στη συνέχεια των αλλοαντισωμάτων. Ο αποκλεισμός της ύπαρξης και αλλοαντισώματος στις περιπτώσεις ΑΑΑ είναι πρωταρχικής σημασίας, γιατί αυτό θεωρείται ότι μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση μεγαλύτερη από αυτή που προκαλεί το αυτοαντίσωμα. Κατά την τεχνική αυτή γίνεται επώαση του ορού του ασθενούς με επεξεργασμένα ερυθρά, τα οποία προσροφούν το αυτοαντίσωμα και αφήνουν το αλλοαντίσωμα να αποκαλυφθεί στη συνέχει με τη διενέργεια panel που θα γίνει με τον προσροφημένο ορό.[11,13,14] Η προσρόφηση διακρίνεται σε αυτόλογη και αλλογενή αν τα ερυθρά που θα χρησιμοποιηθούν αρχικά για την προσρόφηση είναι του ίδιου του ασθενούς ή είναι μείγμα αλλογενών ερυθρών, αντίστοιχα. Η αυτόλογη προσρόφηση πραγματοποιείται στις περιπτώσεις εκείνες που ο ασθενής δεν έχει μεταγγισθεί τους τελευταίους τρεις μήνες. Αντίθετα δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί αν ο ασθενής έχει μεταγγισθεί πρόσφατα, οπότε πρέπει να γίνει αλλογενής προσρόφηση χρησιμοποιώντας διαφορετικά ερυθροκύτταρα γνωστού φαινότυπου. Συνήθως χρησιμοποιούνται τρία δείγματα ερυθρών με διαφορετικούς φαινοτύπους Rhesus [R1R1 (DCee), R2R2(DcEE0, rr(ccee)]. Επίσης ένα θα πρέπει να είναι Kell(-), ένα Jka(-) και ένα Jkb(-). Μετά την προσρόφηση γίνεται ταυτοποίηση αλλοαντισώματος (panel) με το κάθε δείγμα ορού ξεχωριστά που έχει προσροφηθεί με κάθε ένα από τα τρία προαναφερθέντα ερυθροκυτταρικά δείγματα.

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (ΑΑΑ)

Στην ΑΑΑ θερμού τύπου συνήθως το αντίσωμα είναι IgG που δρα στους 37ο C, το έκλουμα τυπικά είναι θετικό σε όλα τα κύτταρα με ενίσχυση στη φάση ενζύμου (πανσυγκολλητίνη). Μερικές φορές το αυτοαντίσωμα μπορεί να έχει ειδικότητα. Συνηθέστερα μπορεί να «μιμηθεί» αντίσωμα του συστήματος Rh (D, C, E, c, e – συχνότερα anti-e) και σπανιότερα άλλων συστημάτων. Η ειδικότητα του αυτοαντισώματος συνήθως είναι η ίδια στον ορό και στο έκλουμα από τα ερυθρά.[14] Ωστόσο μπορεί το έκλουμα να έχει εικόνα πανσυγκολλητίνης, ενώ στον ορό το αυτοαντίσωμα να έχει Rh ειδικότητα (π.χ. auto-anti-e) κι αυτό διότι η διαδικασία έκλουσης συμπυκνώνει το αυτοαντίσωμα δίνοντας έτσι ισχυρότερες αντιδράσεις από αυτές του ορού. Τέλος εάν τα ερυθρά καλύπτονται μόνο με συμπλήρωμα, το έκλουμα κατά κανόνα είναι αρνητικό. Όπως προαναφέρθηκε, αν αποκλεισθεί η ύπαρξη αλλοαντισώματος, η αιμόλυση των ερυθρών που θα μεταγγισθούν δεν αναμένεται να είναι μεγαλύτερη από των αυτόλογων. Σημαντική προϋπόθεση είναι η σωστή τυποποίηση ομάδας αίματος ABO- Rh του ασθενούς (επιβεβαίωση - control), ενώ ο καθορισμός πλήρους φαινότυπου των ερυθρών του ασθενούς, αν αυτό είναι δυνατόν, μπορεί να απλοποιήσει μελλοντικές μεταγγίσεις. Προτείνεται η διενέργεια διασταύρωσης με autocontrol, αν και υπό συζήτηση παραμένει το θέμα της ασφάλειας χορήγησης του λιγότερου ασύμβατου αίματος σε σχέση με το autocontrol. Τέλος αν το αυτοαντίσωμα έχει ειδικότητα, η επιλογή φαινοτύπου του αίματος που θα χορηγηθεί είναι προβληματική, Τα ερυθρά αυτά θα έχουν διαφορετικό φαινότυπο από αυτόν του ασθενούς, γεγονός που σημαίνει ότι ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει αλλοαντίσωμα μελλοντικά.

Στην ΑΑΑ ψυχρού τύπου συνήθως το αυτοαντίσωμα είναι IgM που δρα σε θερμοκρασία μικρότερη των 37ο C και εναποθέτει το συμπλήρωμα επί των ερυθρών. Συχνά παρατηρείται ορατή συγκόλληση των ερυθρών χωρίς επιπλέον προβλήματα στον καθορισμό ABO και Rh. Η DAT είναι θετική στο C3d και συνήθως η IAT είναι θετική στους 4ο C. Στις προφανείς περιπτώσεις δεν χρειάζεται έκλουμα. Η ειδικότητα του αυτοαντισώματος δεν έχει πρακτικό ενδιαφέρον. Ο έλεγχος αλλοααντισωμάτων και η δοκιμασία διασταύρωσης πρέπει να εκτελούνται στους 37ο C. Αν απαιτείται μετάγγιση, πρέπει να γίνεται με συσκευή θέρμανσης.

Επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση (DHTR) με IAT (+) και DAT (+)

Η DHTR λόγω πρόσφατης μετάγγισης εμφανίζεται 3-15 ημέρες μετά τη μετάγγιση συμβατής μονάδας με κλινική εικόνα εξωαγγειακής αιμόλυσης. Οφείλεται σε δευτερογενή ανοσολογική απάντηση λόγω νέας επαφής με το αντιγόνο, για το οποίο το αντίσωμα δεν ανιχνεύεται πριν την μετάγγιση. Η αιμόλυση

διαρκεί μέχρι την απομάκρυνση των μεταγγισμένων ερυθρών.[3,14]

Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα της DHTR είναι IAT αρνητική, DAT αρνητική και συμβατή διασταύρωση της μονάδος που μεταγγίσθηκε με το δείγμα του ασθενούς προ μετάγγισης (δείγμα διασταύρωσης). Αντίθετα μετά την αντίδραση με δείγμα ασθενούς μετά τη μετάγγιση η DAT και η IAT είναι θετικές, ενώ η διασταύρωση της μονάδος που μεταγγίσθηκε ασύμβατη. Στην περίπτωση αυτή συνήθως η θετικότητα της DAT είναι εντονότερη από αυτή της IAT. Ακολούθως η διενέργεια panel με ορό του ασθενούς μετά τη μετάγγιση, συνήθως θα ταυτοποιήσει το υπεύθυνο αλλοαντίσωμα. Επισημαίνεται η δυσκολία ταυτοποίησης και ανεύρεσης συμβατής μονάδας αν προϋπήρχαν και άλλα αντισώματα, οπότε μπορεί να απαιτηθεί η διενέργεια εκλούματος ή προσρόφησης.

Ασυμβατότητα με IAT (-) / DAT (-)

Οι περιπτώσεις ασυμβατότητας με αρνητική IAT και DAT συχνότερα οφείλονται στην ύπαρξη θετικής DAT στο δότη (δηλαδή στα ερυθρά της μονάδος που διασταυρώνεται), ή στην ύπαρξη αντισώματος έναντι αντιγόνου χαμηλής συχνότητας που λείπει από τα ερυθρά που χρησιμοποιούνται για τη διενέργεια της IAT. Ακόμη, αν και σπανιότατα, μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη αλλοαντισώματος στον ορό του ασθενούς, που αντιδρά μόνο με ερυθρά με ισχυρή έκφραση του αντιγόνου, το οποίο δεν υπήρχε στα ερυθρά που χρησιμοποιήθηκαν για την IAT και υπάρχει στα ερυθρά της μονάδας που διασταυρώθηκε.

IAT (+) και συμβατή διασταύρωση

Σε ορισμένες περιπτώσεις με IAT θετική, ενδέχεται να υπάρχει αλλοαντίσωμα έναντι αντιγόνου που λείπει από τα ερυθρά της διασταύρωσης με αποτέλεσμα η διασταύρωση να είναι συμβατή. Ακόμη μπορεί να οφείλεται σε αντισώματα με δοσοεξαρτώμενη αντίδραση, όταν τα ερυθρά είναι ετεροζυγωτικά στο αντίστοιχο αντιγόνο, στην ύπαρξη αυτο-αντι-HI, ή στην ύπαρξη αντισωμάτων που επηρεάζονται από αντιδραστήρια.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Katharine A. Downes, Ira A. Shulman. Pretransfusion Testing. In: Technical Manual, 17th ed, John D Roback, Brenda J. Grossman, Teresa Harris, Christopher D hillier (eds), American Association of Blood Banks, 2011, pp 437-462.
2. Red cell antibodies against self-antigens, bound antigens and induced antigens. In: Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 12th ed, Harvey G. Klein and David J. Anstee. Published 2014 by John Wiley & Sons, Ltd, pp 259-302.
3. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for pretransfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Transfus Med 2013;23:3-35.
4. Malcolm Needs. Human Erythrocytes antigens or Blood Groups, In: Transfusion and Transplantation Science, Robin Knight (eds), Oxford University Press, 2013, pp 19-44.
5. Laura Cooling. ABO, H, and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens. In: Technical Manual, 17th ed, John D Roback, Brenda J. Grossman, Teresa Harris, Christopher D hillier (eds), American Association of Blood Banks, 2011, pp 363-388.
6. Denisse M. Harmening. The ABO Blood Group System, In: Modern Blood and Transfusion Practices, 5th ed, Denisse M. Harmening, F.A. Davis Company, Philadelphia, 2005, pp 108-133. *Αναλυτική περιγραφή του ABO συστήματος.*
7. Stella T. Chou, Connie M. Westhoff. The Rhesus System. In: Technical Manual, 17th ed, John D Roback, Brenda J. Grossman, Teresa Harris, Christopher D hillier (eds), American Association of Blood Banks, 2011, pp 390-410.
8. Marilyn Wiler. The Rhesus Blood Group System, In: Modern Blood and Transfusion Practices, 5th ed, Denisse M. Harmening, F.A. Davis Company, Philadelphia, 2005, pp 134-147.
9. The Rh blood group system (including LW and RHAG). In: Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 12th ed, Harvey G. Klein and David J. Anstee. Published 2014 by John Wiley & Sons, Ltd, pp 167-213.
10. Fischbach F, Dunning MB III. Overview of Immunodiagnostic Studies: Blood Banking or Immunohematology Tests, In: A manual of laboratory and diagnostic tests, 8th ed, Fischbach F, Dunning MB III (eds), Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Willkins, Philadelphia, 2009, pp 649-687.
11. Robin Knight. Introduction to Basic Immunology and Techniques, In: Transfusion and Transplantation Science, Robin Knight (eds), Oxford University Press, 2013, pp 4-18.
12. Red cell incompatibility in vivo. In: Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 12th ed, Harvey G. Klein and David J. Anstee. Published 2014 by John Wiley & Sons, Ltd, pp 411-457.
13. Ralph E. B. Green. The Antiglobulin test, In: Modern Blood and Transfusion Practices, 5th ed, Denisse M. Harmening, F.A. Davis Company, Philadelphia, 2005, pp 93-107.
14. Phyllis S. Walker. Identification of Antibodies to Red Cell Antigens. In: Technical Manual, 17th ed, John D Roback, Brenda J. Grossman, Teresa Harris, Christopher D hillier (eds), American Association of Blood Banks, 2011, pp 463-496.
15. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο συμβατότητας του αίματος μεταξύ δότη και λήπτη. Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.), Αθήνα Σεπτέμβριος 2009.

Ενδείξεις μετάγγισης ερυθρών – Μετάγγιση σε επιλεγμένες καταστάσεις

ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΑΛΕΠΗ, ΑΡΕΤΗ ΚΟΛΟΚΥΘΑ, ΣΟΦΙΑ ΚΟΥΓΙΑ
Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. "Τζάνειο", Πειραιάς

Η μετάγγιση αίματος είναι μια συνηθισμένη πρακτική για περισσότερο από μισό αιώνα. Στηρίχθηκε στη λογική ότι η αντικατάσταση της απώλειας αίματος είναι ευεργετική για τον ασθενή και για πολλές δεκαετίες η απόφαση για μετάγγιση ερυθρών στηρίχθηκε στον κανόνα 10/30[1]: δηλαδή η μετάγγιση έπρεπε να ρυθμίσει την Αιμοσφαιρίνη του αίματος πάνω από τα 10g/dL (100g/L) και τον Αιματοκρίτη πάνω από το 30%. Όμως, η ανησυχία για τη μετάδοση με το αίμα παθογόνων και οι προσπάθειες για τη συγκράτηση του κόστους προκάλεσαν μια αναθεώρηση των πρακτικών μετάγγισης στη δεκαετία του 80. Υποστηρίχθηκε ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιείται ένα μόνο κριτήριο ως ένδειξη για τη θεραπεία με μετάγγιση ερυθρών και ότι πρέπει να λαμβάνονται υπ` όψιν περισσότεροι παράγοντες, σχετικοί με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και τις ανάγκες του σε οξυγόνο[2]. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 25 χρόνων δημοσιεύτηκαν αρκετές οδηγίες ενάντια στο ένα κριτήριο για τη μετάγγιση ερυθρών, προτείνοντας ένα εύρος τιμών αιμοσφαιρίνης μεταξύ 6.0 and 10.0 g/dL, εξαρτώμενο και από την παρουσία συννοσηρότητας[3-5]. Η βέλτιστη χρήση της μετάγγισης θα πρέπει να χορηγεί τόσα ερυθρά ώστε να διατηρείται η ισορροπία ανάμεσα στο όφελος της θεραπείας της αναιμίας και την απόφαση να αποφευχθούν μη αναγκαίες μεταγγίσεις, που εκθέτουν τους ασθενείς ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Αυτό απαιτεί και συναίνεση από την πλευρά των κλινικών γιατρών πού παραγγέλνουν τη μετάγγιση. Υπάρχει γενική παραδοχή ότι στις διάφορες οδηγίες ότι μετάγγιση δεν ενδείκνυται για Hb >100g/L, απόφαση που εξαρτάται και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενή. Η απόφαση για τη μετάγγιση ερυθρών πρέπει να βασίζεται στη κλινική αξιολόγηση του ασθενή, η οποία θα ζυγίζει τους κινδύνους που σχετίζονται με τη μετάγγιση, απέναντι στο προσδοκώμενο όφελος. Οι τελευταίες οδηγίες από την AABB (American Association of Blood Banks) βασίζονται στη συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων μελετών που αξιολογούν τα κατώτερα όρια αιμοσφαιρίνης για τη μετάγγιση. Αυτές οι οδηγίες συστήνουν ένα σχέδιο περιορισμένης στρατηγικής της μετάγγισης και χορήγηση μετάγγισης όταν η Hb είναι 7 με 8 g/dL σε νοσηλευόμενο σταθερό ασθενή. Περιορισμένη στρατηγική μετάγγισης συστήνεται επίσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιοαγγειακή νόσο. Σε αυτήν την ομάδα πληθυσμού μετάγγιση χορηγείται όταν τα επίπεδα Hb είναι 8 g/dL ή όταν υπάρχουν συμπτώματα όπως θωρακικός πόνος, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, μη ανταπόκριση στη χορήγηση υγρών, ή σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια[6].

Επίσης υπάρχουν κλινικές οδηγίες που ορίζουν την τιμή στόχο της Hb για τους ασθενείς σε μονάδα αυξημένης φροντίδας που πάσχουν από σήψη, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, και οξεία στεφανιαία νόσο.

Η μετάγγιση σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία πρέπει να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση του ασθενή και στα εργαστηριακά ευρήματα. Μελέτη έχει δείξει ότι σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία του ανωτέρω πεπτικού η καλύτερη έκβαση επετεύχθη σε ασθενείς που μεταγγίσθηκαν με περιοριστική στρατηγική μετάγγισης (7 g/dL)[7]. Αρκετοί προτιμούν να μεταγγίζουν τους ασθενείς με ενεργό και κλινικά σημαντική αιμορραγία με ερυθρά όσο χρειάζεται για να καλύψουν τις ανάγκες που ασθενή και να καταστήσουν φυσιολογικές τις εργαστηριακές παραμέτρους. Η εργαστηριακή παρακολούθηση των επιπέδων της Hb διενεργείται για την αξιολόγηση της απάντησης στη θεραπεία και της εκτίμησης των αναγκών για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Ο ρόλος του αίματος στη μεταφορά του οξυγόνου

Το μεγαλύτερο μέρος του οξυγόνου που αποδίδεται στους ιστούς είναι συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη (Hgb) των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Έτσι στην αναιμία μειώνεται η απόδοση οξυγόνου στους ιστούς. Πάντως οι περισσότεροι ασθενείς είναι ικανοί να αυξήσουν την απόδοση οξυγόνου αυξάνοντας την καρδιακή παροχή κάτω από κάποια όρια συγκέντρωσης Hb. Η σημαντικότερη εκτίμηση του αναιμικού ασθενή αφορά στο εάν ο βαθμός με τον οποίο το οξυγόνο αποδίδεται στους ιστούς είναι ικανοποιητικός και εάν οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί μπορεί να γίνουν επιβλαβείς ή και καταστροφικοί για τον ασθενή[1]. Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί προσαρμογής στην αναιμία μπορεί να επηρεασθούν από: 1. Την ικανότητα αύξησης της καρδιακής παροχής (υποογκαιμία, στεφανιαία νόσος, βλάβες των καρδιακών βαλβίδων, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). 2.Την ικανότητα αύξησης της απόδοσης οξυγόνου (ARDS, σήψη). 3. Τις διαταραχές ανταλλαγής αερίων (ΧΑΠ, ARDS). 4. Την κατανάλωση O2 (πυρετός, πόνος, στρες, σήψη).

Επίδραση της αναιμίας στη νοσηρότητα και τη θνητότητα

Παρόλο που σε πολλές μελέτες παρατήρησης φαίνεται η σχέση ανάμεσα στην αναιμία και την αυξημένη θνητότητα, δεν είναι ξεκάθαρο ότι η διόρθωση της αναιμίας βελτιώνει τη θνητότητα. Μελέτες τεκμηριώνουν τη δυσμενή δράση της σοβαρής μετεγχειρητικής αναιμίας. Σε μελέτη 1958 ασθενών που αρνήθηκαν μετάγγιση για θρησκευτικούς λόγους η συχνότης των θανάτων αύξανε όσο η Hb προεγχειρητικά έπεφτε και η συχνότης των θανάτων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο[8]. Σε άλλη μελέτη αναλύθηκαν 300 μετεγχειρητικοί ασθενείς με Hb μεταξύ 7 και 8 g/dL και βρέθηκε άμεση αρνητική δράση στη θνητότητα, αν και υπήρξε κίνδυνος για μετεγχειρητικό θάνατο σε Hb κάτω από 7 g/dL. Αν και αυτές και άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι η σοβαρή αναιμία συνδέεται με πτωχή πρόγνωση, στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι η επιθετική διόρθωση της αναιμίας δεν βελτιώνει οπωσδήποτε την πρόγνωση.

Οδηγίες για την μετάγγιση ερυθρών

Οδηγίες για την μετάγγιση έχουν δημοσιευτεί από πολλές ιατρικές εταιρείες, όπως η American Association of Blood Banks, British Committee for Standards in Hematology, American Society of Anesthesiology, Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion, European Society of Cardiology (ESC), και άλλες πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπάρχει ομοφωνία. Γενικά οι διάφορες οδηγίες συνιστούν ότι η μετάγγιση δεν ενδείκνυται σε Hgb >10 g/dL, αλλά το κατώτερο όριο ποικίλει από 6 g/dL σε 8 g/dL. Σαν παράδειγμα οι οδηγίες του AABB περιλαμβάνουν τις ακόλουθες συστάσεις για **αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς χωρίς ενεργό αιμορραγία**[9]:

- Hgb <6 g/dL –ενδείκνυται η μετάγγιση με εξαίρεση εξαιρετικές περιστάσεις.
- Hgb 6 to 7 g/dL – η μετάγγιση γενικώς ενδείκνυται.
- Hgb 7 to 8 g/dL – μετάγγιση πρέπει να εξετάζεται σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, συμπεριλαμβάνονται όσοι έχουν σταθερή καρδιοαγγειακή νόσο, μετά από εκτίμηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.
- Hgb 8 to 10 g/dL – η μετάγγιση γενικώς δεν ενδείκνυται, αλλά πρέπει να εξετάζεται για κάποιους πληθυσμούς (με συμπτωματική αναιμία, ενεργό αιμορραγία, οξεία στεφανιαία νόσο με ισχαιμία).
- Hgb >10 g/dL – η μετάγγιση γενικώς δεν ενδείκνυται, με εξαίρεση εξαιρετικές περιστάσεις.

Οι οδηγίες τονίζουν ότι η απόφαση για μετάγγιση πρέπει να βασίζεται όχι μόνο στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αλλά να περιλαμβάνει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενή και συμπτώματα. Η κλινική εκτίμηση είναι κρίσιμη στην απόφαση για μετάγγιση. Επομένως η μετάγγιση ερυθρών πάνω ή κάτω από ένα ορισμένο όριο αιμοσφαιρίνης πρέπει να υπαγορεύεται από την κλινική εικόνα. Όμοια η απόφαση να μην μεταγγισθεί ένας ασθενής με αιμοσφαιρίνη κάτω από το συνιστώμενο όριο είναι επίσης θέμα κλινικής κρίσης. Η βέλτιστη μετάγγιση παρέχει εκείνο τον αριθμό ερυθρών που μεγιστοποιεί την κλινική έκβαση αποφεύγοντας τις μη αναγκαίες μεταγγίσεις. Στην προσπάθεια να αποφύγουμε μη απαραίτητες μεταγγίσεις επιδιώκουμε πάντα τη μετάγγιση **μιας μονάδας ερυθρών κάθε φορά**, από το να παραγγέλνουμε πολλαπλές μονάδες και επανεκτιμούμε τον ασθενή. Όπου είναι δυνατόν αρχίζουμε θεραπεία για την αιτία την υπεύθυνη της αναιμίας.

Μετάγγιση ερυθρών στη μονάδα αυξημένης φροντίδας

Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς στις εντατικές μονάδες έχουν αναιμία, το 30% από αυτούς έχουν αρχική Hb <90 g/L.Η αναιμία αρχικά οφείλεται σε αιμορραγία και αιμοαρραίωση και στη συνέχεια στη μειωμένη παραγωγή ερυθρών λόγω φλεγμονής και τη συχνή λήψη δειγμάτων που καθιστά το 80% των ασθενών με Hb of <90 g/L.

Το 80% των μεταγγίσεων δίδονται για τη διόρθωση του χαμηλού Hb παρά για τη θεραπεία ενεργού αιμορραγίας. Η μελέτη TRICC (Transfusion Requirements In Critical Care -1999) μελέτησε ασθενείς τυχαιοποιημένους με σημείο εκκίνησης Hb 100 g/L (ελεύθερη) ή 70 g/L (περιορισμένη μετάγγιση)[10]. Υπήρξε μία τάση για ελαττωμένη θνητότητα σε όσους τυχαιοποιήθηκαν στη περιορισμένη πολιτική μετάγγισης (30% απ' αυτούς δεν έλαβαν καθόλου μετάγγιση). Ήταν στατιστικά σημαντική στους νεώτερους ασθενείς (<55 ετών) και σε εκείνους που ήταν λιγότερο σοβαρά. Η περιορισμένη πρακτική μετάγγισης συνδέθηκε με χαμηλότερα ποσοστά ανάπτυξης οργανικής ανεπάρκειας και οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ένα υψηλότερο σημείο εκκίνησης μπορεί να είναι ευεργετικό για ασθενείς με ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλικό τραύμα με ισχαιμία, οξεία στεφανιαία νόσο ή πρώιμα στάδια σοβαρής σήψης. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να υποστηρίζουν τη χρήση φρέσκων αντί για συντηρημένα ερυθρά στους σοβαρά ασθενείς ή τη χρήση παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση.

Μαζική μετάγγιση

Η μετάγγιση ερυθρών είναι συνήθως απαραίτητη όταν έχει χαθεί 30–40% του όγκου του αίματος.Η ταχεία απώλεια αίματος >40% του όγκου του αίματος είναι απειλητική για τη ζωή. Η τιμή της συγκέντρωσης Hb μπορεί να μην είναι διαθέσιμη αμέσως μετά από οξεία μεγάλη απώλεια αίματος που απαιτεί μετάγγιση και η απόφαση μπορεί να βασισθεί σε κλινικά κριτήρια. Η έννοια της μαζικής μετάγγισης ορίζεται ως:

1. Η αντικατάσταση ενός όγκου αίματος εντός 24 ωρών (70ml/kg ΒΣ ή μετάγγιση 5-6 λίτρων σε ασθενή 70kg) ή
2. μετάγγιση 10 μονάδων συμπυκνωμένων RBCς εντός 24 ωρών ή
3. απώλεια του 50% του ολικού όγκου αίματος σε λιγότερο από 3ώρες ή
4. αντικατάσταση 50% του συνολικού όγκου αίματος εντός 3 ωρών ή
5. αιμορραγία με ρυθμό 150 mL/λεπτό.

Τα αίτια είναι: Τραύματα σε καιρό ειρήνης ή πολέμου, ηπατεκτομή ή μεταμόσχευση ήπατος, ανεξέλεγκτες γυναικολογικές αιμορραγίες ή αιμορραγίες πεπτικού. Πρώτο μέλημα είναι η επίσχεση της αιμορραγίας και δεύτερο η μετάγγιση. Η βέλτιστη διαχείριση του ασθενή με μαζική αιμορραγία απαιτεί συνεργασία μεταξύ κλινικών, εργαστηριακών και αιματολογικών ομάδων. Για άμεση μετάγγιση πρέπει να ζητηθούν ερυθρά ομάδας Ο, αφού παρθούν δείγματα για ομάδα και διασταύρωση. Γυναίκες νεότερες των 50 ετών πρέπει να λαμβάνουν RhD Αρνητικό. Η χρήση Kell αρνητικών ερυθρών είναι επίσης επιθυμητή. Ερυθρά ομάδας Ο μεταγγίζονται μέχρι η ομάδα ΑΒΟ καθορισθεί και με δεύτερο δείγμα, σύμφωνα και με την τοπική πολιτική. Πλήρως συμβατά ερυθρά μπορεί να είναι διαθέσιμα σε 30 με 40 min απο την στιγμή που το δείγμα θα φτάσει στο εργαστήριο. Όταν ένας όγκος αίματος έχει μεταγγιστεί σε περίοδο 24 ωρών (8-10 μονάδες ερυθρών) ΑΒΟ και D συμβατό αίμα μπορεί να μεταγγισθεί χωρίς την ανάγκη ορολογικής διασταύρωσης.

Η ύπαρξη και η εφαρμογή πρωτοκόλλου μαζικής μετάγγισης συνδέεται με βελτιωμένη εξέλιξη. Η έγκαιρη μετάγγιση με προϊόντα αίματος **ερυθρά/αιμοπετάλια/πλάσμα σε σχέση 1:1:1** συνδέεται με μειωμένη θνησιμότητα στις 6 πρώτες ώρες. Η μετάγγιση με λελογισμένη χρήση της θρομβοελαστογραφίας είναι επιθυμητή, όπου είναι διαθέσιμη. Επίσης η χορήγηση αντιινωδολυτικών, συμπυκνώματος ινωδογόνου, συμπυκνωμένου προθρομβινικού συμπλέγματος (PCC) και άλλων παραγώγων αίματος, απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

Στενή παρακολούθηση της μεταβολικής λειτουργίας και της αιμόστασης είναι απαραίτητη, προκειμένου να αποφευχθεί η θανατηφόρος τριάς υποθερμίας, οξείδωσης, και διαταραχής της πήξης στους μαζικά αιμορραγούντες ασθενείς.

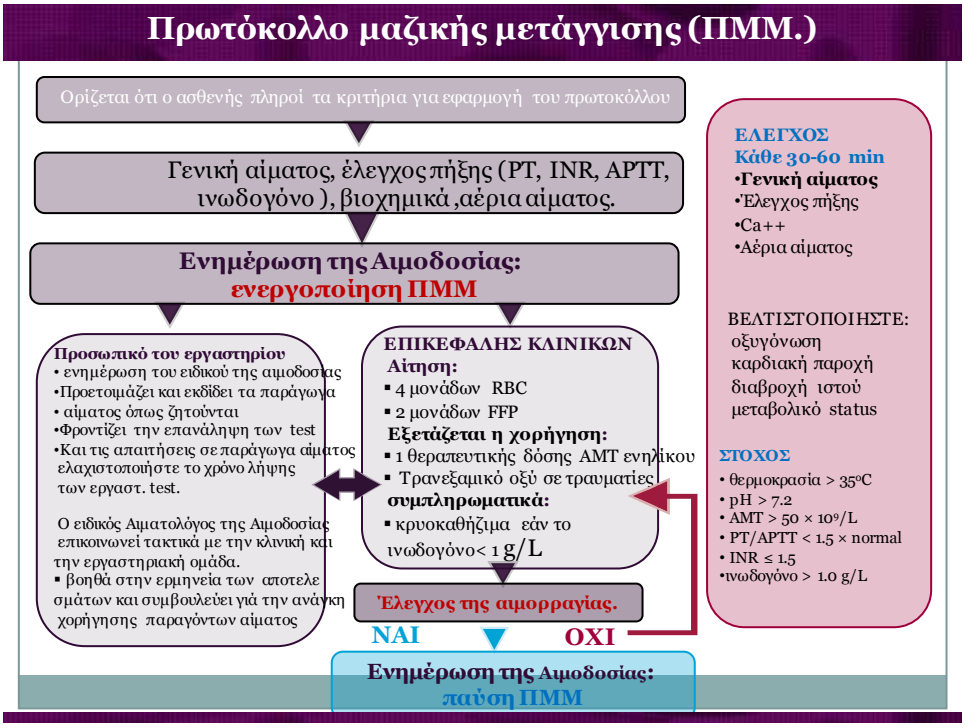
Όταν ο έλεγχος της αιμορραγίας συμπληρωθεί σταματάμε τις μεταγγίσεις[11] (Πίνακας 1).

Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων στη χειρουργική

Κλινικοί παράγοντες όπως ο βαθμός της αναιμίας πάντα λαμβάνονται υπ' όψιν προκειμένου να αποφασίσουμε να μεταγγίσουμε ένα ασθενή. Όμως η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης δίνει περιορισμένη πληροφόρηση για την απόδοση του O_2 στα ζωτικά όργανα. Η εμπειρία από χειρουργικούς ασθενείς που αρνούνται τη μετάγγιση, δείχνουν ότι άλλως «υγιείς» ασθενείς μπορούν με επιτυχία να ανεχθούν πτώση της Hb έως τα 50 g/L (αιματοκρίτης περίπου 15%) όταν έχουν καλή υποστήριξη. Βέβαια οι ασθενείς με καρδιακή ή αναπνευστική νόσο είναι λιγότερο ικανοί να αντισταθμίσουν την αναιμία.

Ένας αριθμός από μελέτες έδειξε ότι η μετάγγιση ερυθρών, μετά από καρδιακό χειρουργείο, είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας, αλλά η σημασία της στα μη καρδιακά χειρουργεία είναι λιγότερο σαφής. Τυχαιοποιημένες μελέτες μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αιμοδυναμικά σταθερούς χειρουργικούς δεν έδειξαν για την ελεύθερη μετάγγιση

Πίνακας 1. Critical Bleeding Massive Transfusion. Πηγή: www.blood.gov.au.



πλεονέκτημα στη θνητότητα, το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο ούτε στη μεταχειρουργική κινητοποίηση. Η περιορισμένη στρατηγική μετάγγισης μείωσε κατά 40% την έκθεση σε αλλογενή μετάγγιση.

Οι περισσότεροι ειδικοί τώρα συμφωνούν[12]:

- Η μετάγγιση πρέπει να εξετάζεται όταν η Hb κάτω από 80 g/L
- Εάν η Hb είναι κάτω από 70 g/L η μετάγγιση συνήθως ενδείκνυται.
- Η απόφαση για μετάγγιση πρέπει να βασίζεται στην κλινική κατάσταση του ασθενή.

Οι οδηγίες της AABB για τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά από επέμβαση έχουν ως εξής[13]:

- Ακολουθήστε στρατηγική περιορισμένης μετάγγισης.
- Εξετάστε την πιθανότητα μετάγγισης εάν η Hb είναι 80 g/L ή χαμηλότερη.
- Μεταγγίστε όταν η αναιμία είναι συμπτωματική –θωρακικό άλγος, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία που δεν ανταποκρίνεται σε χορήγηση υγρών ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Τα ίδια όρια είναι ασφαλή σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο.

Οξεία αιμορραγία[15] είναι μία ιδιαίτερη κλινική κατάσταση για να μπορεί να καθορίσει κανείς όρια για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για ασθενείς με μεγάλη αιμορραγία ή εκείνους που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς η μετάγγιση πρέπει να γίνεται με κριτήριο τον ρυθμό της αιμορραγίας και την ικανότητα μας να σταματήσουμε την αιμορραγία. Έτσι η μετάγγιση στη οξεία αιμορραγία δεν μπορεί να βασισθεί σε όρια. Για ασθενείς όμως που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί υπάρχουν οδηγίες που βασίζονται σε τυχαιοποιημένη μελέτη που υποστηρίζει ότι η περιορισμένη μετάγγιση είναι ασφαλής σε αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού όταν υπάρχει πρόσβαση σε ταχεία ενδοσκοπική θεραπεία (Πίνακας 2, 3).

Μετάγγιση σε αιμοσφαιρινοπάθειες

Η μετάγγιση σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες (μεσογειακή αναιμία και δρεπανοκυτταρική νόσος) είναι πολύπλοκη και υπόκειται σε αλλαγές. Πρέπει να καθορίζεται από ειδικούς σε συνεργασία με εθνικές οδηγίες και αποδείξεις ερευνών.

Στη δρεπανοκυτταρική νόσο οι ασθενείς έχουν αυξημένη γλοιότητα του αίματος που μπορεί να επιδεινωθεί με την αύξηση του αιματοκρίτη. Επίσης είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καθυστερημένη αιμολυτική αντίδραση στη μετάγγιση. Έτσι οι ενδείξεις μετάγγισης στην δρεπανοκυτταρική νόσο διαφέρουν. Η μετάγγιση πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν η Hb

Πίνακας 2. Συστάσεις για μετάγγιση ερυθρών σε οξεία αιμορραγία. Πηγή: Blood Transfusion 2009:7:49-64.

Τάξη αιμορραγίας	Μείωση όγκου αίματος %	Μείωση όγκου αίματος σε ml	Ένδειξη για μετάγγιση RBCS
Τάξη 1	15%	>700	Όχι απαραίτητα, εκτός εάν προϋπάρχει αναιμία.
Τάξη 2	15-30%	700-1500	Όχι απαραίτητα, εκτός εάν προϋπάρχει αναιμία και/ή καρδιοπνευμονική νόσος.
Τάξη 3	30-40%	1500-2000	Πιθανότατα απαραίτητη
Τάξη 4	>40%	>2000	απαραίτητη

Πίνακας 3. Συστάσεις για μετάγγιση με RBCs σε νοσηλευόμενους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς σε διάφορες κλινικές καταστάσεις[9].

Κλινική εικόνα	Έναυσμα (trigger)μετάγγισης	Ποιότητα απόδειξης	Σύσταση
Ασθενείς ΜΕΘ	Hb <7gr/dl	υψηλή	ισχυρή
Μεταχειρουργικά	Hb <8gr/dl ή παρουσία συμπτωμάτων	υψηλή	ισχυρή
Καρδιοαγγειακή νόσος	Hb <8gr/dl ή παρουσία συμπτωμάτων	μέτρια	αδύναμη
Οξεία στεφανιαία νόσος	ΑΑΒΒ δεν μπορεί να προτείνει υπέρ ή κατά ελεύθερης ή περιορισμένης μετάγγισης	Πολύ χαμηλή	αβέβαιη
Όλοι οι ασθενείς	Βάσει συμπτωμάτων και Hb.	χαμηλή	αδύναμη

πέσει κάτω από 50 g/L, σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια, δύσπνοια, υπόταση ή σημαντική κόπωση. Η Hb δεν πρέπει να αυξηθεί πάνω από 100-110 g/L στη θεραπεία ή την πρόληψη των επιπλοκών της νόσου. Αύξηση της απόδοσης O2 σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο επιτυγχάνεται πιο αποδοτικά με τη μείωση της HbS (υδροξυουρία, αφαιμαξομετάγγιση).

Μετάγγιση δεν χρειάζεται επίσης στην χωρίς επιπλοκές κύηση, εάν υπάρχει επαρκής παρακολούθηση της εγκύου και του εμβρύου. Μετάγγιση μπορεί να χρειαστεί στην έγκυο όταν: 1. Υπάρχει συννοσηρότης (χρόνια νεφρική, αναπνευστική ή ηπατική νόσος). 2. Ιστορικό επανειλημμένων αποβολών. 3. Πολύδυμη κύηση ή παρουσία εμβρυϊκής δυσπραγίας/καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης. 4. Πνευμονική

υπέρταση.

Εξ ορισμού η **ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία** είναι εξαρτημένη από τις μεταγγίσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς μεταγγίζονται διά βίου, εάν και κάποιοι μπορούν να ωφεληθούν από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε παιδική ηλικία. Οι μεταγγίσεις συνήθως γίνονται κάθε 3 με 4 εβδομάδες για να κρατηθεί η Hb πάνω από 90-105 g/L[17]. Αυτό επιτρέπει φυσιολογική ανάπτυξη και προλαμβάνει τις σκελετικές παραμορφώσεις. Όμως επειδή κάθε μονάδα ερυθρών περιέχει 250 mg σιδήρου αναπτύσσεται σε αυτούς τους ασθενείς δευτεροπαθής αιμοσιδήρωση. Αγωγή αποσιδήρωσης πρέπει να αρχίσει οπωσδήποτε όταν η φερριτίνη >1000 ng/mL. Πριν την έναρξη μεταγγίσεων πρέπει να γίνεται ανοσοποίηση για ηπατίτιδα Β, επίσης εκτεταμένος φαινότυπος και χορήγηση ερυθρών συμβατών με τα αντιγόνα Rh (D, C, c, E, e) και K.

Μετάγγιση σε εγκαυματία[18,19]

Μελέτη της μετάγγισης ερυθρών σε αρκετές πολιτείες των U.S. σε μονάδες εγκαυματιών έδειξε ότι αιμοσφαιρίνη χαμηλή έως 6 g/dL και αιματοκρίτης έως 15% είναι αποδεκτός για υγιείς ασθενείς που χρειάζονται περιορισμένη χειρουργική επέμβαση. Η υψηλότερη Hb που εξετάζεται ως όριο για μετάγγιση σε βαρέως πάσχοντα με εκτεταμένο έγκαυμα και /ή έγκαυμα και καρδιοπνευμονική νόσο είναι 10 g/dL. Τα κριτήρια που ακολουθούν συστήνονται για σταθερό εγκαυματία χωρίς ενεργό αιμορραγία.

1. Ασθενείς μη βαρέως πάσχοντες , χωρίς καρδιοπνευμονική νόσο RBCs μεταγγίζονται για αιμοσφαιρίνη ≤8 g/dL.
2. Σε βαρέως πάσχοντες με ή χωρίς καρδιοπνευμονική νόσο RBCs μεταγγίζονται για αιμοσφαιρίνη ≤10 g/dL.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Η ακατάλληλη μετάγγιση αίματος σε ασθενή είναι συχνή και μπορεί προκαλέσει βλάβη.
- Μετάγγιση αίματος δεν πρέπει να χορηγείται όταν υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες όπως αιματινικοί παράγοντες (σιδηροπενική αναιμία) ή παράγοντες που διεγείρουν την αιμοποίηση (στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια).
- Δεν υπάρχει καθολικό όριο για την έναρξη μετάγγισης – η απόφαση για μετάγγιση βασίζεται στην κλινική προσέγγιση του ασθενή επιβοηθούμενη από τα εργαστηριακά tests και τις πληροφορίες από οδηγίες που στηρίζονται σε αποδείξεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. Wang JK, Klein HG. Vox Sang. 2010;98.
2. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA. 1988; 260(18):2700.
3. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Anesthesiology. 996;84(3).
4. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Murphy MF, Blood Transfusion Task Force Br J Haematol. 2001;113(1).
5. Ann Intern Med. 2013;159(11 : Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease: A Systematic Review.
6. Carson JL, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. NEJM 2011;365:
7. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. Càndid Villanueva, M.D., N EJM 368 Ianuary 3, 2013 vol.
8. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. Carson JL. Et al., Transfusion. 2002;42(7):812.
9. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Carson JL, Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB Ann Intern Med. 2012;157(1)
10. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Canadian Critical Care Trials Group. Hébert PC, N Engl J Med. 1999;340(6)
11. Update on massive transfusion .British Journal of Anaesthesia 111 (S1)
12. Giancarlo Maria Liumbruno et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. The post-operative period. Blood Transfus 2011;9.
13. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline of the AABB. Ann Intern Med 2012; **157.**
14. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. (March 26, 2012 *World J Gastroenterol* 2013 October 28; 19
15. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. NEJM january 3, 2013. Càndid Villanueva, M.D. et al.
16. Impact of More Restrictive Blood Transfusion Strategies on Clinical Outcomes: A Meta-analysis and Systematic Review R. Salpeter. The American Journal of Medicine (2014) 127.
17. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *B*lood. 2011 Sep 29. 118(13).
18. Kwa P et al. Safe and successful restriction of transfusion in burn patients. J Burn Care Res 2006;27.
19. H. P. Pham and B. H. Shaz1, et al. Red blood cell transfusion following burn. Burns 2011;37.

Εναλλακτικές μορφές μετάγγισης: Αυτόλογη προκατάθεση – Διεγχειρητική και μετεγχειρητική διάσωση – Ισοογκαιμική αιμοαραίωση

ΧΡΥΣΑΝΘΟΣ ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΣ[1], ΕΛΕΝΗ ΘΕΟΔΩΡΗ[2]
[1]Γενικός Γιατρός, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Ν.Υ. Αιμοδοσίας ΓΝΠ, [2]Αιματολόγος, Συντ. Δ/ντρια ΕΣΥ, Δ/ντρια Ν.Υ. Αιμοδοσίας ΓΝΠ

Η μετάγγιση είναι συχνή ιατρική πράξη στην καθημερινή πρακτική, μέρος της θεραπευτικής αγωγής για πολλές παθολογικές καταστάσεις. Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων από υγιή άτομο σε ασθενή χαρακτηρίζεται αλλογενής και θεωρείται ένα είδος μεταμόσχευσης. Η πλειοψηφία των μεταγγίσεων αφορούν στην χορήγηση αίματος που έχει συλλεχτεί από εθελοντές αιμοδότες ή δότες αντικατάστασης (συγγενικό περιβάλλον). Αρκετές φορές, η μετάγγιση αίματος σε κάποιο ασθενή καθίσταται από δυσχερής έως αδύνατη όταν ο υποψήφιος λήπτης έχει μια σπάνια ομάδα αίματος ή υπάρχουν στο αίμα του αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα ή άλλοι λόγοι που καθιστούν την ανεύρεση συμβατού αίματος δύσκολη. Επιπροσθέτως, η αλλογενής μετάγγιση συνοδεύεται από διάφορους κινδύνους όπως η μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων (οι οποίες μπορεί να είναι από απλές μη σοβαρές έως και θανατηφόρες), η ανοσοκαταστολή και η ευαισθητοποίηση σε ξένα αντιγόνα.[1]

Για την αποφυγή των προβλημάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω, αναζητήθηκαν εναλλακτικές μέθοδοι αντιμετώπισης της αναμενόμενης περιεγχειρητικής απώλειας αίματος. Οι μέθοδοι που αναπτύχθηκαν και εφαρμόστηκαν ήδη από την δεκαετία του 1980 είναι:

- Αυτόλογη προκατάθεση αίματος
- Διεγχειρητική και μετεγχειρητική διάσωση αίματος
- Ισοογκαιμική αιμοαραίωση

Αυτόλογη προκατάθεση

Σύμφωνα με τη διαδικασία αυτή, μία ή περισσότερες μονάδες αίματος λαμβάνονται από ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις και επαναχορηγούνται στους ίδιους είτε στο χειρουργείο είτε μετεγχειρητικά. Η αυτόλογη προκατάθεση προτιμάται σε επεμβάσεις όπου αναμένεται σημαντική απώλεια αίματος (αρθροπλαστική ισχίου, γόνατος, επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, καρδιοθωρακικές επεμβάσεις, γυναικολογικές επεμβάσεις, κοιλιακή προστατεκτομή κ.α.) και δεν συνιστάται για επεμβάσεις που λαμβάνουν αίμα σπάνια (χολοκυστεκτομή, κολπική υστερεκτομή, διουρηθρική προστατεκτομή).

Απόλυτη αντένδειξη για την αυτόλογη προκατάθεση αποτελεί η παρουσία ενεργού μικροβιακής λοίμωξης και σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων (ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, σοβαρές αρρυθμίες, αορτική στένωση, μη ελεγχόμενη υπέρταση). Η μεγάλη ηλικία του ασθενούς δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη, η επιλογή όμως του υποψηφίου πρέπει να είναι προσεκτική για άτομα άνω των εβδομήντα ετών.

Για την πραγματοποίηση της αυτόλογης προκατάθεσης, οι θεράποντες ιατροί του ασθενούς (χειρουργός, αναισθησιολόγος) ενημερώνουν εγγράφως το τμήμα της αιμοδοσίας, το οποίο είναι αρμόδιο για την συλλογή και διαχείριση του αυτόλογου αίματος. Ο ιατρός της αιμοδοσίας αφού λάβει υπόψη του το είδος της επέμβασης στην οποία πρόκειται να υποβληθεί ο ασθενής, τον αριθμό μονάδων που απαιτούνται, την ημερομηνία της επέμβασης και την κλινική κατάσταση του ασθενούς, αποφασίζει για την πραγματοποίηση ή όχι της διαδικασίας προκατάθεσης και ενημερώνει σχετικά τον ασθενή και τους θεράποντες.

Ο ασθενής που πρόκειται να υποβληθεί στην διαδικασία της αυτόλογης προκατάθεσης πρέπει να ενημερωθεί από τον ιατρό της αιμοδοσίας για:

- τους κινδύνους ή περιορισμούς της αλλογενούς και αυτόλογης μετάγγισης
- την διαδικασία της αυτόλογης προκατάθεσης και της διασφάλισης της χρήσης του μόνο από τον ίδιο.
- την πιθανότητα χορήγησης και αλλογενούς αίματος παρά την αυτόλογη προκατάθεση, ανάλογα με την διεγχειρητική ή μετεγχειρητική πορεία.

Σε κάθε περίπτωση όμως, ο ασθενής, εφ' όσον αποδεχτεί την διαδικασία, υπογράφει έγγραφη συγκατάθεση ότι ενημερώθηκε από τον ιατρό της αιμοδοσίας για όλα τα ανωτέρω και ότι επιτρέπει στην Αιμοδοσία να χειριστεί το αυτόλογο αίμα που τυχόν δεν χρειαστεί- μετά την έξοδο του από το νοσοκομείο- σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Η διαδικασία της αυτόλογης προκατάθεσης περιλαμβάνει:

- Λήψη του ιστορικού του υποψήφιου –παραλλαγή του ιστορικού του αιμοδότη- το οποίο καταγράφεται, υπογράφεται από τον γιατρό και τον υποψήφιο και φυλάσσεται σε ειδικό φάκελο. Καταγραφή αρτηριακής πίεσης/παλμών.
- Λήψη αιμοσφαιρίνης, αν δεν υπάρχουν πρόσφατες σχετικές εξετάσεις. Ελάχιστο όριο για την αυτόλογη προκατάθεση αίματος θεωρείται η τιμή αιμοσφαιρίνης 11 gr/dl (αιματοκρίτης 33%). Η λήψη αίματος από ασθενείς με αιμοσφαιρίνη 10-11 gr/dl δεν είναι απαγορευτική, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αιτία της αναιμίας και ο αριθμός των απαιτούμενων μονάδων.

Το πρόγραμμα της συλλογής του αίματος αποφασίζεται ανάλογα με τον απαιτούμενο αριθμό μονάδων, την ημερομηνία της επέμβασης, την αρχική αιμοσφαιρίνη και την ανοχή της διαδικασίας αιμοληψίας από τον υποψήφιο. Με την πρώτη συλλογή λαμβάνεται έλεγχος γενικής αίματος και φερριτίνης, ώστε να συνεκτιμηθούν τα αποτελέσματα για την ολοκλήρωση της προκατάθεσης και την φαρμακευτική αγωγή υποκατάστασης. Ως προς την διενέργεια του υποχρεωτικού ελέγχου των μεταδιδόμενων με το αίμα νοσημάτων υπάρχουν διαφορετικές πρακτικές από χώρα σε χώρα για την πραγματοποίηση του, λόγω κόστους.

Η μονάδα σημαίνεται με ετικέτα που φέρει την ένδειξη **«ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ»**, όπου αναγράφονται λεπτομερώς τα στοιχεία του δότη, και φυλάσσεται σε ειδικό συρτάρι στο ψυγείο της διακίνησης του αίματος

Μπορεί να συλλέγεται μία έως δύο μονάδες αίματος (450 ml ± 10% ή 10.5 ml/kg σωματικού βάρους έκαστη) κάθε επτά μέρες μέχρι το μέγιστο των έξι μονάδων (μέγιστος χρόνος συντήρησης ερυθρών 42 ημέρες). Η τελευταία λήψη πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 72 ώρες πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο.[3] Οι αντιδράσεις κατά την διάρκεια ή μετά το τέλος της αιμοληψίας είναι ίδιες με των αιμοδοτών, αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο, αξιολογούνται όμως ανάλογα με το είδος και την σοβαρότητα τους, για την συνέχιση της προκατάθεσης. Η θετικότητα των αυτόλογων μονάδων σε μεταδοτικά νοσήματα - εφόσον πραγματοποιείται ο έλεγχος- δεν ακυρώνει την διαδικασία προκατάθεσης με την προϋπόθεση ότι λειτουργεί αυστηρό πρωτόκολλο διαχείρισης των αυτόλογων μολυσματικών μονάδων μέσα στο σύστημα της Αιμοδοσίας.

Ταυτόχρονα με την έναρξη των συνεδριών προκατάθεσης, χορηγείται στον ασθενή σκεύασμα σιδήρου για λήψη από το στόμα. Η ερυθροποίηση στο μυελό των οστών ελέγχεται από την ορμόνη ερυθροποιητίνη, η οποία παράγεται από τους νεφρούς ως απάντηση στην υποξυγοναιμία που προκαλεί η χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε καταστάσεις αναιμίας. Σε άτομα που δεν πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια η παραγωγή της ερυθροποιητίνης δεν βρίσκεται σε γραμμική σχέση με το επίπεδο του αιματοκρίτη. Αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση της ερυθροποιητίνης παρατηρείται όταν ο αιματοκρίτης ελαττωθεί κάτω από 30%, έτσι ώστε να προάγεται η ερυθροποίηση. Έχει διαπιστωθεί ότι ακόμα και μετά την αφαίρεση τεσσάρων μονάδων αίματος σε διάστημα δύο εβδομάδων, παρατηρείται μέτρια μόνο διέγερση της ερυθροποίησης. Για τον λόγο αυτό, επειδή με την αφαίρεση των αυτόλογων μονάδων προκαλείται αναιμία στους ασθενείς αλλά όχι ανάλογη αύξηση στην παραγωγή ερυθροποιητίνης και επειδή υπάρχουν περιθώρια ενεργοποίησης της αιμοποίησης με την εξωγενή χορήγηση της ορμόνης, συνίσταται σε κάποιες περιπτώσεις η συγχορήγησή της με σίδηρο ώστε να επιτυγχάνεται ταχύτερη αποκατάσταση του αιματοκρίτη και λήψη περισσότερων μονάδων.[4]

Η ακριβής δοσολογική χορήγηση της ερυθροποιητίνης σε συνδυασμό με την αυτόλογη προκατάθεση αίματος ακόμα και σήμερα δεν είναι ξεκάθαρη. Έχουν δοκιμαστεί διάφορα δοσολογικά σχήματα τα οποία λαμβάνουν υπόψη το προεγχειρητικό επίπεδο του αιματοκρίτη, το είδος της χειρουργικής επέμβασης και το χρονικό διάστημα που απομένει μέχρι την πραγματοποίηση της. Συνήθως ενίεται υποδορίως ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (rHuEPO) σε δόση 600 IU/kg εβδομαδιαίως. Οι συνηθέστερες παρενέργειες που αναφέρονται σχετικά με την χορήγηση της είναι η υπέρταση και η εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων, γι' αυτό δεν συνιστάται η χορήγηση της ορμόνης όταν δεν πρόκειται να ληφθούν πλέον των

δύο αυτόλογων μονάδων ή οι υποψήφιοι ασθενείς έχουν τιμές αιμοσφαιρίνης άνω των 14 gr/dl.

Εκτός από την αυτόλογη προκατάθεση αίματος με συχνότητα μία μονάδα/εβδομάδα, υπάρχει η δυνατότητα προκατάθεσης δύο μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών ή μίας μονάδας συμπυκνωμένων ερυθρών και δύο μονάδων πλάσματος σε μια συνεδρία αιμαφαίρεσης. Η συσκευή διπλής ερυθραφαίρεσης μπορεί να προγραμματιστεί για την λήψη 90-210 (± 6%) απόλυτου όγκου ερυθρών σε ασκό αίματος με αιματοκρίτη 84%. Με την μέθοδο αυτή είναι δυνατή η συλλογή γνωστής μάζας ερυθρών ανεξάρτητα από τον αρχικό αιματοκρίτη ή τον όγκο του αίματος όπως συμβαίνει στην τυπική προκατάθεση. Ο μέγιστος όγκος αίματος που βρίσκεται εξωσωματικά στην συσκευή αφαίρεσης δεν υπερβαίνει τα 571 ml για όλους τους αιμοδότες (σε σχέση με ύψος, φύλο, βάρος) και η λήψη των δύο μονάδων δεν διαρκεί περισσότερο από 45-60 λεπτά. Η διαδικασία είναι καλά ανεκτή από τον ασθενή – αιμοδότη και το κυριότερο πρόβλημα που αναφέρεται είναι οι αιμωδίες και οι πόνοι στο πρόσωπο και τα άκρα λόγω του κιτρικού που περιέχει το επιστρεφόμενο από την συσκευή προς τον ασθενή πλάσμα, η αντιμετώπισή δε είναι εύκολη με την χορήγηση ασβεστίου.

Πλεονεκτήματα της μεθόδου

α. Λιγότερες επισκέψεις στην Αιμοδοσία
β. Μεγαλύτερη αύξηση της ερυθροποιητίνης με αποτέλεσμα μεγαλύτερη δικτυοερυθροκυττάρωση
γ. Αποφυγή αλλογενούς μετάγγισης
δ. Προβλέψιμη άνοδος της αιμοσφαιρίνης λόγω χορήγησης αίματος με γνωστό αιματοκρίτη (84%).[5]

Κριτήρια αυτόλογης προκατάθεσης με διπλή ερυθραφαίρεση

Αιματοκρίτης >40%, αιμοσφαιρίνη >13.3 gr/dl, βάρος σώματος >59 kg για άνδρες και >68 kg για γυναίκες, ύψος >155 cm για άνδρες και >168 cm για γυναίκες.[6]

Το ενδιαφέρον για την αυτόλογη μετάγγιση αίματος υπήρξε έντονο από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 κυρίως λόγω της εμφάνισης της λοίμωξης από τον ιό HIV. Οι φόβοι για τον κίνδυνο από τον ιό HIV δεν ήταν αβάσιμοι δεδομένου ότι στις αρχές του 1980 σε κάποιες περιοχές των ΗΠΑ έως και 1% των συλλεγόμενων μονάδων αίματος ήταν μολυσμένες από τον ιό και 0.5% των συλλεγόμενων μονάδων ήταν μολυσμένες με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV). Το έτος 2001, μετά την εισαγωγή του μοριακού ελέγχου (NAT) ο κίνδυνος από τον ιό HIV ελαττώθηκε σε 1/1.900.000 και για τον HCV 1/ 1.600.000 συλλεγόμενες μονάδες.[7]

Μία πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ το 1987, εκτιμούσε ότι οι αυτόλογες θα μπορούσαν να φθάσουν το 10% του συνόλου των μεταγγίσεων. Στην πραγματικότητα όμως ουδέποτε προσέγγισαν το ανωτέρω ποσοστό. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η συλλογή και η μετάγγιση αυτόλογων μονάδων στις ΗΠΑ (1980 – 2001).[3]

Το 1980 οι αυτόλογες μονάδες αποτελούσαν το 0.25% του συνόλου χωρίς στοιχεία για το ποσοστό της χορήγησης, το 1992 υπήρξε μια κορύφωση στην

Πίνακας 1.

Collection and transfusion of autologous blood in the USA

	Year							
Source	1980	1986	1989	1992	1994	1997	1999	2001
Collected								
Autologous	28	206	655	1117	1013	611	651	619
Percentage of total	0.25%	1.5%	4.8%	8.5%	7.8%	4.9%	4.7%	4.0%
Total	11,174	13,807	13,554	13,169	12,908	12,550	13,649	14,259
Transfused								
Autologous	N/A	N/A	369	566	482	421	367	359
Percentage of total			3.1%	5.0%	4.3%	3.7%	3.0%	2.6%
Total	9934	12,159	12,059	11,307	11,107	11,476	12,389	13,361

Values are expressed as thousands of units, unless otherwise stated. N/A, Not available. Adapted with permission from [3].

Critical Care 2004, 8(Suppl 2):S49-S52

συλλογή και μετάγγιση αυτόλογου αίματος (8.5% συλλογή - 5% μετάγγιση) και έπειτα μια βαθμιαία πτώση μέχρι το έτος 2001 (4% συλλογή - 2.6% μετάγγιση).

Επιπλέον το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας παρουσιάζεται ελαττωμένο εάν ληφθεί ως βάση ο αριθμός των δημοσιευμένων επιστημονικών εργασιών για την αυτόλογη μετάγγιση ανά έτος (πίνακας 2).[7]

Στην εργασία των Goldman et al (2002) από τον Καναδά, υπολογίστηκε ότι το ποσοστό των αυτόλογων μονάδων επί του συνόλου των μονάδων αίματος κυμάνθηκε από 0.8 έως 2% μεταξύ των ετών 1993-2000. Επίσης ο αριθμός των αυτόλογων μονάδων που δόθηκαν έφθασε σε ένα μέγιστο το έτος 1995 και έπειτα υπήρξε μείωση σε ποσοστό 25% έως το έτος 2000. Σε ότι αφορά τις χειρουργικές επεμβάσεις που ευθύνονται για το 60% των αυτόλογων αιμοδοτήσεων (ριζική προστατεκτομή, αρθροπλαστική γόνατος, αρθροπλαστική ισχίου, σκολίωση) βρέθηκε ότι για τα έτη 1993 και 2000 μειώθηκε ο αριθμός των αυτόλογων μονάδων που δόθηκαν από κάθε ασθενή, ενώ ταυτόχρονα μειώθηκε δραματικά η μετάγγιση του συλλεγέντος αυτόλογου αίματος (μετάγγιση αυτόλογου 50-83% το έτος 1993, 50-58% το έτος 2000).[8]

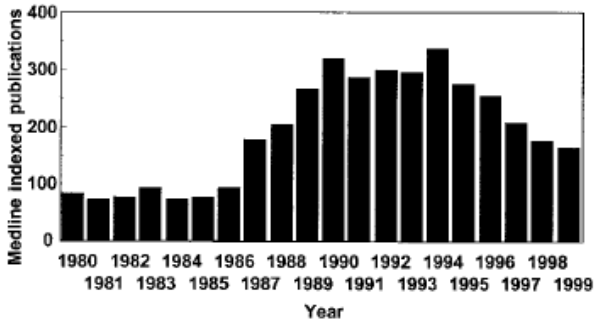
Η μείωση της χρήσης του αυτόλογου συλλεγέντος αίματος πιστεύεται ότι οφείλεται στην βελτίωση των χειρουργικών και αναισθησιολογικών τεχνικών, την ελάττωση του ουδού των κριτηρίων απόφασης για μετάγγιση και την χρήση άλλων μεθόδων διάσωσης του αίματος περιεγχειρητικά.

Οι λόγοι που πιθανώς ευθύνονται για την υποχώρηση της αυτόλογης προκατάθεσης-μετάγγισης διαχρονικά είναι οι εξής:

1. οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την αιμοληψία συμβαίνουν σε μεγαλύτερη συχνότητα (δώδεκα φορές περισσότερο από τους άλλους αιμοδότες).
2. Οι ασθενείς που έχουν δώσει αυτόλογες μονάδες και τελικά δεν μεταγγίζονται, έχουν χαμηλότερο μετεγχειρητικό αιματοκρίτη.
3. Τα λάθη στη χορήγηση των αυτόλογων μονάδων στο χειρουργείο εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα όπως στις αλλογενείς.
4. Το κόστος συλλογής και μετάγγισης μιας αυτόλογης μονάδας είναι μεγαλύτερο από το κόστος της αλλογενούς.
5. Η ασφάλεια των αλλογενών μονάδων μετά την εισαγωγή νεότερων μεθόδων ελέγχου είναι αυξημένη και η πιθανότητα μετάδοσης λοιμωδών παραγόντων περιορισμένη.
6. Η επανάκτηση των ερυθρών μετά το πέρας της διαδικασίας της αυτόλογης προκατάθεσης, δεν είναι πλήρης. Εάν δοθεί μια μονάδα αίματος, τότε μετά από μεσοδιαστήματα 6-13 ημερών, 14-20 ημερών, 21-27 ημερών, 28-34 ημερών και 35-41 ημερών η αναγέννηση των ερυθρών είναι 0.52, 0.54, 0.75, 1.16 και 1.96 της μονάδας αντίστοιχα. Με βάση τα παραπάνω, η προκατάθεση αίματος στο διάστημα 2-3 εβδομάδων προεγχειρητικά μπορεί να λειτουργήσει όπως η ισοογκαιμική αιμοαραίωση.[7]
7. Η απόρριψη των αυτόλογων μονάδων που δεν μεταγγίστηκαν στους ασθενείς αυξάνει τον συνολικό αριθμό των μονάδων που τελικά αχρηστεύονται.

Στη χώρα μας η διαδικασία της αυτόλογης προκατάθεσης χρησιμοποιήθηκε κυρίως σε μεγάλες ορθοπεδικές επεμβάσεις , περιστασιακά από το 1990 και μετά, ενώ πλέον έχει περιοριστεί ακολουθώντας την διεθνή πρακτική.

Πίνακας 2.



Διεγχειρητική – Μετεγχειρητική Διάσωση Αίματος

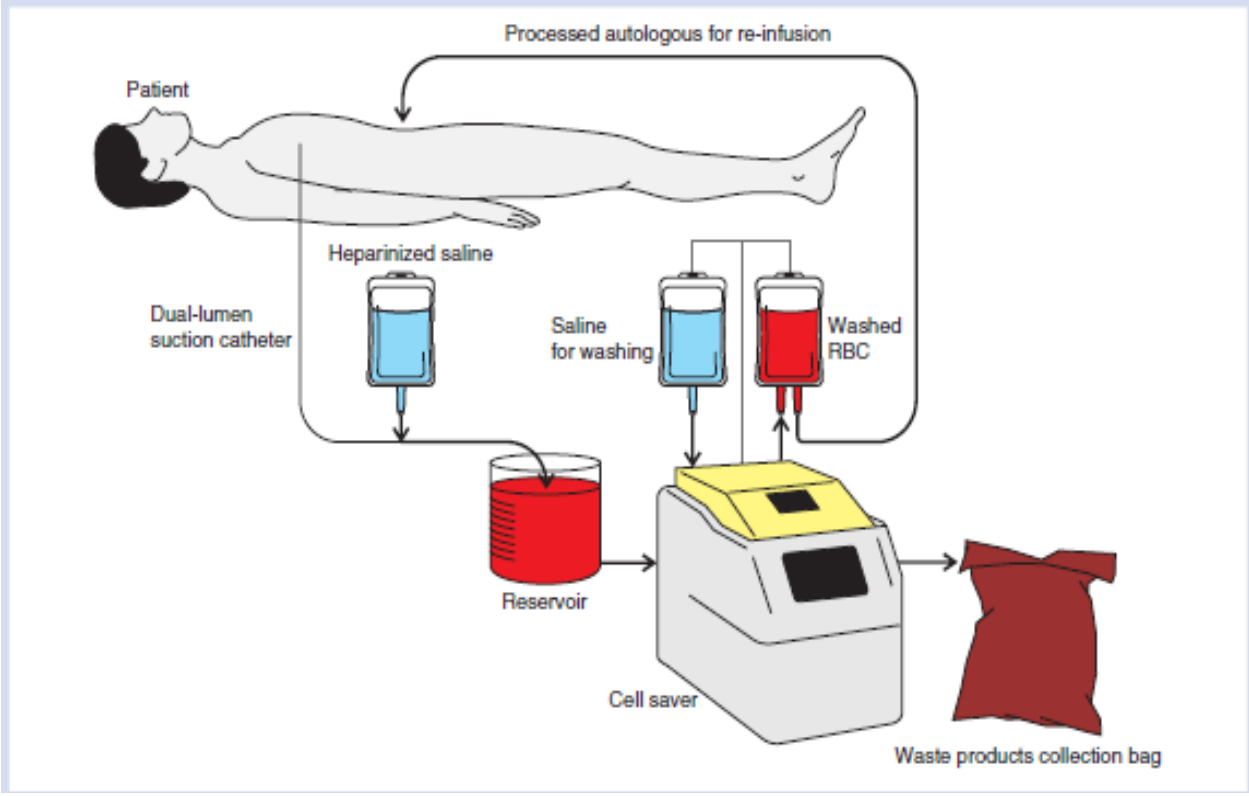
Διεγχειρητική αυτομετάγγιση καλείται η διαδικασία συλλογής του αίματος που χάνεται στο χειρουργικό πεδίο και -η μετά από ειδική επεξεργασία- επαναχορήγησή του στον ασθενή είτε κατά τη διάρκεια της επέμβασης είτε μετεγχειρητικά. Η συλλογή του αίματος γίνεται με την ευθύνη των αναισθησιολόγων, με την χρήση συστήματος αρνητικής πίεσης στο χειρουργικό τραύμα ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ανάκτηση των ερυθρών ή μπορεί να ληφθεί από τις συσκευές παροχέτευσης κλειστών σωματικών κοιλοτήτων ή τραυμάτων. Το αίμα που συλλέγεται από το χειρουργικό τραύμα και τις συσκευές παροχέτευσης φυσικά δεν είναι όμοιο με το αίμα των ασκών που έχουν ετοιμαστεί προεγχειρητικά (είτε αυτόλογη προκατάθεση είτε αλλογενές αίμα) για τον ασθενή και δεν μπορεί να χορηγηθεί για μετάγγιση όπως είναι διότι εκτός από φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχει κατεστραμμένα ερυθρά, μεμβράνες ερυθρών, σωματίδια λίπους, ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, ινική, ξένα σώματα, κυτταροκίνες, διάφορες μικροσυσσωρεύσεις

και ιστικά ράκη.

Όταν ξεκίνησε η εφαρμογή της διεγχειρητικής – μετεγχειρητικής διάσωσης και αυτομετάγγισης, το αίμα που συλλεγόταν από το χειρουργικό τραύμα μέσω ενός συστήματος αρνητικής πίεσης, περνούσε από φίλτρο με πόρους διαμέτρου <170 μm και αφού πρόσθεταν κιτρικό ως αντιπηκτικό το μετάγγιζαν στον ασθενή ως ολικό αίμα χαμηλού αιματοκρίτη (έως 25%). Με τον τρόπο αυτό όμως δεν μπορούσε να αποκλειστεί ο κίνδυνος μικροεμβολών από πήγματα, λίπος ή αέρα και νεφροτοξικότητας από την παρουσία ελεύθερης αιμοσφαιρίνης ειδικά όταν ο ασθενής παρουσιάζει οξέωση, shock και ολιγαιμία.[9] Η χορήγηση αυτού του αίματος μπορεί να προκαλέσει μη ανοσολογική αιμόλυση, πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις, διαταραχές πηκτικότητας και μη επιθυμητή χορήγηση φαρμάκων και αντισηπτικών διαλυμάτων, ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων και κυτταροκινών.

Για να αποφευχθούν οποιαδήποτε προβλήματα σχετικά με την χρήση του αίματος που συλλέγεται με τον παραπάνω τρόπο, σχεδιάστηκαν ειδικά μηχανήματα επεξεργασίας ήδη από την δεκαετία του ’70. Με το σύστημα cell-saver το αίμα υφίσταται αρχικά φυγοκέντρηση και διαχωρίζονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια από τα υπόλοιπα συστατικά. Στην συνέχεια τα φυγοκεντρημένα ερυθρά πλένονται με φυσιολογικό ορό και χορηγούνται στον ασθενή ως συμπυκνωμένα ερυθρά με αιματοκρίτη 50-80%. Μέχρι την έκπλυση, χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό η ηπαρίνη αλλά με το πέρας της διαδικασίας και το πλύσιμο των ερυθρών αφαιρείται από τα ερυθρά, δεν εισέρχεται στην κυκλοφορία του ασθενούς και δεν δημιουργεί πρόβλημα αιμορραγίας από το χειρουργικό τραύμα. (σχήμα 1). Τα συμπυκνωμένα ερυθρά πρέπει να χορηγηθούν μέσω ενός φίλτρου 40 μm είτε άμεσα είτε εντός 6 ωρών.[10] Η διαδικασία της φυγοκέντρησης και της έκπλυσης απομακρύνει τα ιστικά ράκη και τα αιμολυμένα συστατικά αλλά απομακρύνει ταυτόχρονα αιμοπετάλια και παράγοντες πήξης με αποτέλεσμα η απώλεια αυτή σε συνδυασμό με την αιμοαραίωση που προκαλείται από την χορήγηση υγρών να μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές πηκτικότητας. Για το λόγο αυτό συνιστάται η χορήγηση μιας μονάδας πλάσματος για κάθε λίτρο ερυθρών που επαναχορηγείται και χορήγηση αιμοπεταλίων για κάθε 1.5 λίτρο ερυθρών αυτομετάγγισης.

Γενικά η διεγχειρητική – μετεγχειρητική διάσωση



A. Ashworth and A. A. Klein, British Journal of Anaesthesia, 2010

Σχήμα 1. Σύστημα περιεγχειρητικής διάσωσης

και αυτομετάγγιση είναι μέθοδος που πρέπει να περιλαμβάνεται στον προεγχειρητικό σχεδιασμό για την ελαχιστοποίηση της χρήσης αλλογενούς αίματος όταν ικανοποιούνται τα κάτωθι κριτήρια:

α. η προβλεπόμενη απώλεια αίματος κατά την χειρουργική επέμβαση είναι μεγαλύτερη από το 20% του εκτιμώμενου όγκου αίματος ή μεγαλύτερη από 1 lt
β. μη ανεύρεση συμβατού αίματος λόγω ύπαρξης πολλαπλών αντισωμάτων ή σπάνιας ομάδας αίματος
γ. άρνηση του ασθενούς να δεχτεί αλλογενή μετάγγιση.[11]

Χειρουργικές επεμβάσεις κατάλληλες για την εφαρμογή της παραπάνω μεθόδου θεωρούνται οι καρδιολογικές (αντικατάσταση βαλβίδας, by-pass), ορθοπεδικές (σπονδυλική στήλη, αρθροπλαστικές, αναθεώρηση αρθροπλαστικών ισχίου), ουρολογικές (κυστεκτομή, προστατεκτομή, νεφρεκτομή), νευροχειρουργικές (γιγαντιαία ανευρύσματα), αγγειακές (θωρακοκοιλιακό ανεύρυσμα, κοιλιακό ανεύρυσμα), μεταμόσχευση ήπατος.

Γενικά η αυτομετάγγιση με την παραπάνω μέθοδο θεωρείται ασφαλής εφόσον το ποσό αίματος που επαναχορηγείται στον ασθενή δεν ξεπερνά τα 2 lt και μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των αλλογενών μεταγγίσεων έως και 40%. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι τα μεταγγιζόμενα από τη διεγχειρητική διάσωση ερυθρά έχουν αυξημένα επίπεδα ATP, αυξημένα επίπεδα 2,3-DPG, φυσιολογικό σχήμα και βιωσιμότητα που προσεγγίζει το 88% ενώ τα ερυθρά των αλλογενών μονάδων μετά από 14 ημέρες αποθήκευσης χάνουν το φυσιολογικό τους σχήμα, γίνονται εχινοκύτταρα και φαίνεται ότι δίοδος μέσα από τα τριχοειδή καθίσταται δυσχερής.[10]

Η συγκεκριμένη διαδικασία δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, από σοβαρές διαταραχές πηκτικότητας, από κακοήθεια και σοβαρή σηπτική κατάσταση. Επίσης δεν πρέπει να λαμβάνεται το αίμα από παροχετεύσεις με αμνιακό υγρό, χολή ή άλλα τοξικά υγρά διότι υπάρχει ο κίνδυνος εμβολής. Η αυτομετάγγιση του αίματος που έχει εξαγγειωθεί σε ορογόνες κοιλότητες (μεσοθωράκιο, ημιθωράκια, περιτοναϊκή κοιλότητα) θεωρείται ιδιαίτερα ασφαλής και εφαρμόζεται σε καρδιοθωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, σε ορθοπαιδικές και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις.[12]

Ισοογκαιμική αιμοαραίωση

Κατά τη διαδικασία της οξείας ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης αφαιρείται από τον ασθενή λίγο πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης συγκεκριμένη ποσότητα αίματος μέσα στους συνήθεις ασκούς της αιμοδοσίας και φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου στο χώρο του χειρουργείου. Ταυτόχρονα, χορηγείται στον ασθενή ίσος όγκος κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων για την αποκατάσταση του απολεσθέντος όγκου αίματος. Το συλλεχθέν αυτόλογο αίμα επαναχορηγείται στον ασθενή είτε κατά την διάρκεια της επέμβασης (συνήθως), είτε στο τέλος αυτής εντός τεσσάρων ωρών από την συλλογή. Η πρακτική της ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης βασίζεται στην γνώση ότι:

α. Η προεγχειρητική μείωση του αιματοκρίτη έχει ως αποτέλεσμα την λιγότερη απώλεια πραγματικής μάζας ερυθρών κατά την διάρκεια της επέμβασης.
β. Η ελάττωση του αιματοκρίτη συνοδεύεται από ελάττωση της γλοιότητας του αίματος, βελτίωση της μικροκυκλοφορίας μέσω των τριχοειδών αγγείων και καλύτερη ιστική οξυγόνωση.
γ. Το ολικό αίμα που έχει συλλεχθεί προεγχειρητικά, επαναχορηγούμενο στη διάρκεια της επέμβασης επαναφέρει στην κυκλοφορία του ασθενή ικανή ποσότητα αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης.[13]

Φυσικά η διαδικασία της αιμοαραίωσης προκαλεί αναιμία στους ασθενείς αλλά η κατάσταση είναι ελεγχόμενη και δεν παραβλάπτεται με αυτό τον τρόπο η απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς διότι για την αντιμετώπιση της οξείας αναιμίας που γίνεται ιατρογενώς ενεργοποιούνται αρκετοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί τόσο σε συστηματικό επίπεδο όσο και στο επίπεδο μικροκυκλοφορίας στα μικρά αγγεία (αύξηση όγκου παλμού, αύξηση καρδιακής συχνότητας, μείωση περιφερικών αντιστάσεων, αύξηση ροής αίματος σε καρδιακά και εγκεφαλικά αγγεία).

Οι Goodnough et al (2000), συνέκριναν την προεγχειρητική αυτόλογη προκατάθεση αίματος (PABD) και την οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση (ANH) σε ασθενείς που επρόκειτο να χειρουργηθούν για ολική αρθροπλαστική ισχίου. Όπως προκύπτει από τον πίνακα 1, μετά την αφαίρεση μίας ή και δύο μονάδων αίματος διεγχειρητικά με την ANH, η συστολική, η διαστολική και η μέση αρτηριακή πίεση είναι ελαττωμένες αλλά φυσιολογικές, ενώ ο καρδιακός ρυθμός και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο δεν έχουν επηρεαστεί.[14]

Σύμφωνα με τα κριτήρια κατά Kreimeier και Messner, υποψήφιοι ασθενείς για ισοογκαιμική αραίωση θεωρούνται οι ασθενείς στους οποίους προβλέπεται διεγχειρητική απώλεια αίματος περισσότερο από 1500 ml, έχουν προεγχειρητικό επίπεδο αιμοσφαιρίνης ≥12 gr/dl και δεν πάσχουν από σοβαρή νόσο από το καρδιαγγειακό, αναπνευστικό σύστημα, ήπαρ ή

Πίνακας 1

Measures	Baseline	After collection of first unit	After collection of second unit
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	155 ± 23	139 ± 26*	133 ± 29*
Diastolic	78 ± 18	71 ± 12*	70 ± 14*
Mean arterial pressure	104 ± 12	94 ± 15*	94 ± 18*
Heart rate	76 ± 14	72 ± 11	74 ± 12
O_2 saturation (%)	99 ± 2	99 ± 1	99 ± 1
Hct (%)	40 ± 4	NA	31 ± 4

* p<0.05 when compared to baseline values.

Lawrence T. Goodnough et al, Transgfusion 2000

νεφρούς, δεν εμφανίζουν αρρύθμιστη υπέρταση, δεν έχουν διαταραχές της πηκτικού μηχανισμού, αιμοσφαιρινοπάθειες ή σοβαρή μικροβιακή νόσο.[15]

Η ποσότητα του αίματος που μπορεί να αφαιρεθεί κατά την διαδικασία προκύπτει από τον κάτωθι μαθηματικό τύπο:

$$V = \frac{EMV \times (Hi - Hf)}{(Hi + Hf)/2}$$

Όπου: V= αφαιρούμενος όγκος αίματος
EMV= εκτιμώμενος ολικός όγκος αίματος του ασθενούς (65 ml/kg για γυναίκες, 70 ml/kg για άνδρες).[16]
Hi= αρχικός αιματοκρίτης
Hf= επιθυμητός αιματοκρίτης στο τέλος της αιμοαραίωσης.[17]

Κρίσιμο ερώτημα για την διαδικασία της ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης παραμένει το ελάχιστο αποδεκτό επίπεδο αναιμίας η οποία μπορεί να προκληθεί στον ασθενή ιατρογενώς χωρίς να παραβλάπτονται οι ζωτικές του λειτουργίες και χωρίς να αυξάνεται η πιθανότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Πρέπει λοιπόν να διαπιστωθεί ποιος είναι ο ελάχιστος αιματοκρίτης κάτω από τον οποίο διαταράσσεται η αποτελεσματική μεταφορά οξυγόνου. Υπάρχουν αρκετές αναφορές σχετικά με την επιβίωση ατόμων σε ακραία χαμηλές τιμές αιματοκρίτη λόγω αιμορραγίας ή άρνησης αλλογενούς μετάγγισης, αλλά αυτές οι περιπτώσεις δεν μπορούν να οριοθετήσουν ασφαλή κριτήρια για τα όρια της ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης.

Οπωσδήποτε είναι σημαντικό ότι κατά την διάρκεια της διαδικασίας αιμοαραίωσης θα πρέπει ο ενδαγγειακός όγκος να αποκαθίσταται και να διατηρείται μετά την αφαίρεση του αίματος. Η αιμοαραίωση δεν θα είναι επιτυχής εάν αντί γι' αυτή υπάρχει υποογκαιμία-αιμοσυμπύκνωση και έτσι δεν θα συμβάλλει στην ελαττωμένη απώλεια ερυθρών διεγχειρητικά ούτε θα προσφέρει οφέλη από την «υποτιθέμενη» ελαττωμένη γλοιότητα του αίματος. Για αυτούς τους λόγους, επιβάλλεται η συνεχής ενδοφλέβια μέτρηση του αιματοκρίτη, των αερίων αίματος και σειράς άλλων εργαστηριακών παραμέτρων.

Οι λειτουργίες που διαταράσσονται πρώτες κατά την απότομη μείωση της τιμής του αιματοκρίτη είναι η καρδιά και το κεντρικό νευρικό σύστημα διότι τα δύο αυτά συστήματα καταναλώνουν αναλογικά περισσότερο οξυγόνο από άλλα όργανα. Σύμφωνα με τον David Murray, σε τιμές αιματοκρίτη < 20%, ο μεταβολισμός του μυοκαρδίου μπαίνει σε κίνδυνο λόγω αυξημένων αναγκών και μειωμένης προσφοράς σε οξυγόνο, ενώ σε τιμές αιματοκρίτη <15% το μυοκάρδιο εκδηλώνει ισχαιμία έως και έμφραγμα. Παράλληλα στο ήπαρ διαπιστώνεται κεντρολοβιδιακή νέκρωση και στους νεφρούς οξεία ανεπάρκεια σε τιμές αιματοκρίτη πλησίον του 15%.[18]

Η διαδικασία της ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης θεωρείται γενικά ασφαλής αλλά για την αποφυγή ενδεχόμενων επιπλοκών είναι πλέον αποδεκτό ότι πρέπει να σταματά όταν συντρέχουν οι παρακάτω λόγοι:

1. η αιμοσφαιρίνη προσεγγίζει με την αιμοαραίωση στα 9 mg/dl
2. έχει γίνει αφαίρεση 2-3 μονάδων ολικού αίματος
3. επηρεασμένα ζωτικά σημεία (υπόταση-ταχυκαρδία που δεν απαντούν στην χορήγηση υγρών, αύξηση γαλακτικού οξέος λόγω αναερόβιου μεταβολισμού)
4. εμφάνιση διαταραχών πηκτικότητας
5. παράταση του χειρουργείου με σημαντική απώλεια αίματος.[15]

Παρά τη χρησιμότητα της μεθόδου με τα πλεονεκτήματα που αυτή έχει, η θέση της διαδικασίας της ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Οι Segal et al, σε μια μετα-ανάλυση στην οποία αξιολόγησαν σαράντα δύο ερευνητικές εργασίες βρήκαν ότι η ισοογκαιμική αιμοαραίωση δεν ελάττωσε τον κίνδυνο αλλογενούς μετάγγισης αλλά μείωσε μόνο τον αριθμό των αλλογενών μονάδων αίματος που χορηγήθηκαν τελικά στους ασθενείς ενώ παράλληλα στο ένα τρίτο των μελετών αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την διάρκεια της διαδικασίας. Η ασφάλεια της μεθόδου ακόμα αμφισβητείται αλλά σε κάθε περίπτωση η εφαρμογή της διαδικασίας απαιτεί καλό σχεδιασμό, συνεργασία των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, κατανόηση της φυσιολογίας του κυκλοφορικού συστήματος, εμπειρία και εξειδίκευση από το ιατρικό προσωπικό .

Οι παραπάνω ερευνητές συνιστούν την χρήση της ισοογκαιμικής αιμοαραίωσης μόνο για τους ασθενείς που έχουν απόλυτη αντένδειξη στην πραγματοποίηση αλλογενούς μετάγγισης (λόγω ασυμβατότητας) και εφ' όσον πρόκειται να χρειαστούν 1-2 μονάδες.[19] Επίσης δεν πρέπει να παραμένει ως η μόνη μέθοδος

αυτόλογης μετάγγισης αλλά θα πρέπει να συνδυάζεται είτε με προκατάθεση είτε με διεγχειρητική διάσωση του αίματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αλίκη Καλλινίκου-Μανιάτη, Ιατρική των μεταγγίσεων, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, σελ. 172-173.
2. Οδηγός για την παρασκευή, την χρήση και την διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων αίματος (2008), Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, σελ. 222-223.
3. Goodnough T Lawrence. Autologous blood donation, Critical care 2004, 8: S49-52.
4. Singbartl Günter. Pre-operative autologous blood donation: clinical parameters and efficacy. Blood Transfusion 2011; 9:S10-18.
5. P.A. Shi, P.M. Ness. Two-unit red cell apheresis and its potential advantages over traditional whole blood donation, Transfusion 1999; 39: 218-225
6. Ζερβού Ελευθερία, Αυτόλογη προκατάθεση με διπλή ερυθραφαίρεση, 2ο Πανελλήνιο συνέδριο Ελληνικής εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας, 18-20 Απριλίου 2002, σελ. 14-15.
7. Marck E. Brecher, Lawrence T. Goodnough. The rise and fall of preoperative autologous blood donation, Transfusion; 2002; 42:1618-1621
8. Mindy Goldman et al. Declining value of preoperative autologous donation, Transfusion 2002; 42:819-823
9. Γρηγοριάδου Ιφιγένεια. Η χρήση της μετάγγισης μη πλυμένων ερυθρών στην περιεγχειρητική περίοδο, 8ο Πανελλήνιο συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας, 8-10 Μαΐου 2014, σελ. 36.
10. Asworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia, British Journal of Anaesthesia 2010; 105:401-16.
11. Esper A. Stephen, Waters H. Jonathan, Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications, British Transfus 2011; 9:139-47.
12. Αθανασούλιας Βασίλης, Μετεγχειρητική συλλογή αίματος και αυτομετάγγιση, 2ο Πανελλήνιο συνέδριο Ελληνικής εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας, 18-20 Απριλίου 2002, σελ. 16-17.
13. Αλίκη Καλλινίκου-Μανιάτη, Ιατρική των μεταγγίσεων, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, σελ. 173-174.
14. Laurence T. Goodnough, et al. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty, Transfusion 2000; 40:1054-1057.
15. Shander A, Rijhwani. Acute normovolemic hemodilution, Transfusion 2004; 44:26S-34S.
16. Marco Aurelio Beloto de Souza, Jyrson Guillerme Klamt, Luis Vicente Garcia. Effects of acute Normovolemic Hemodilution on blood coagulation: comparison between tests of an in vivo and an in vitro model. Rev Bras Anastesiol 2010; 60:363-375.
17. Ντούμα Αμαλία. Οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση, 8ο Πανελλήνιο συνέδριο Ελληνικής εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας, 8-10 Μαΐου 2014, σελ. 33.
18. David Murray. Acute normovolemic hemodilution. Eur Spine J 2004; 13:S72-S75.
19. Jodi b. Segal, Elena Blasco-Colmenares, Edward J. Norris, Eliseo Guallar. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis, Transfusion 2004; 44:632-644.

Διαχείριση μεταγγίσεων (Patient Blood Management)

ΑΝΘΗ ΓΑΦΟΥ[1], ΑΣΠΑΣΙΑ ΑΡΓΥΡΟΥ[1], ΜΑΡΙΑ ΤΣΕΡΓΑ[2]
[1]Αιματολόγος, ΝΥ Αιμοδοσίας, ΓΟΝΚ «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ», [2]Επισκέπτρια Υγείας

Η αποτελεσματικότητα της μετάγγισης

Για 100 και πλέον έτη η ιατρική πρακτική βασιζόταν στην πεποίθηση ότι η μετάγγιση αίματος είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς αλλά αυτή η πρακτική εφαρμόσθηκε πριν την διεξαγωγή κλινικών ερευνών που να το αποδεικνύουν.

Αρχικά η μετάγγιση χρησιμοποιήθηκε για την διάσωση τραυματιών πολέμου από τον θάνατο από μαζική αιμορραγία. Από τότε η μετάγγιση παραγώγων αίματος έχει χρησιμοποιηθεί για πλήθος χειρουργικών και παθολογικών θεραπευτικών παρεμβάσεων[1]. Τα αποτελέσματα της σύγχρονης έρευνας μας αποκαλύπτουν ότι τα οφέλη της μετάγγισης ίσως να μην είναι τα αναμενόμενα και ότι παρά την αύξηση της αιμοσφαιρίνης η παροχή οξυγόνου και η ιστική αιμάτωση όχι μόνον δεν βελτιώνεται αλλά ίσως επιδεινώνεται.[2] Ο κλασσικός «χρυσός κανόνας» της μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών με ουδό την τιμή αιμοσφαιρίνης 10 g/dL, δεν έχει στοιχειοθετηθεί πάνω σε επιστημονικά δεδομένα αλλά σε παραδοχές και ανέκδοτες πληροφορίες.[3] Πολλές μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει όφελος ακολουθώντας την ελεύθερη πρακτική μετάγγισης (μετάγγιση με τιμή Hb <10 g/dL) σε σχέση με την περιοριστική πρακτική (τιμή Hb <7–8 g/dL).[4]

Το 2011 στο Διεθνές Συνέδριο Αποτελεσματικότητας των Μεταγγίσεων (International Consensus Conference on Transfusion Outcomes), οι εμπειρογνώμονες ανασκόπησαν 494 δημοσιευμένες μελέτες για να καθορίσουν την κλινική αποτελεσματικότητα της μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών σε 450 παθολογικές, χειρουργικές και τραυματιολογικές καταστάσεις σε μη αιμορραγούντες ασθενείς. Η μετάγγιση κρίθηκε ως μη ωφέλιμη για τον ασθενή σε ποσοστό άνω του 50% των κλινικών σεναρίων και σχεδόν στο 1/3 η αποτελεσματικότητα κρίθηκε ως αβέβαιη. Η μετάγγιση κρίθηκε ως αποτελεσματική σε 53 μόνο (11.8%) από τα κλινικά σενάρια που εξετάσθηκαν.[5]

Τι είναι η Βέλτιστη Διαχείριση Αίματος (του Ασθενούς)- ΒΔΑΑ

Η πρακτική ΒΔΑΑ βασίζεται σε δεδομένα τεκμηριωμένων ιατρικών μελετών από τις οποίες προκύπτει η γνώση ότι η περιοριστική διαχείριση του αίματος του ίδιου του ασθενούς οδηγεί σε καλλίτερο κλινικό αποτέλεσμα για τον ίδιο τον ασθενή. Η πρακτική αυτή χρησιμοποιεί την μετάγγιση παραγώγων αίματος μόνο όταν είναι κλινικά απολύτως απαραίτητο, ελαττώνοντας με αυτό τον τρόπο στο μέγιστο της παρενέργειες της μετάγγισης άμεσες και απώτερες. Η ΒΔΑΑ δεν αποτελεί εναλλακτική πρακτική της μεταγγισιοθεραπείας αλλά «καλή κλινική πρακτική».

Για την εφαρμογή της ΒΔΑΑ απαιτείται ολιστική και εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς σε όλα τα στάδια της θεραπείας του, ενδο- και εξωνοσοκομειακά.

Η σωστή εφαρμογή της πρακτικής ΒΔΑΑ απαιτεί:

- έγκαιρο σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ασθενούς (π.χ. διερεύνηση αναιμίας τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες προ του προγραμματισμένου χειρουργείου)
- συνεργασία διάφορων κλινικών τμημάτων και επαγγελματιών υγείας (π.χ. ιατρών και νοσηλευτών από τον παθολογικό, χειρουργικό, αναισθησιολογικό και τον τομέα της αιμοδοσίας)
- συνδυασμό πολλών θεραπευτικών μέσων και τε-

χνικών όπως ταιριάζει ξεχωριστά σε κάθε ασθενή (π.χ. σιδηροθεραπεία και ρομποτική χειρουργική)
Έχει ήδη αποδειχθεί ότι η πρακτική ΒΔΑΑ:

- βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα του ασθενούς
- αποτρέπει την άσκοπη μετάγγιση παραγώγων αίματος
- πριμοδοτεί την βέλτιστη χρήση του αίματος των αιμοδοτών ελαττώνοντας την πίεση λόγω του περιορισμένου αποθέματος της «πρώτης ύλης του αίματος»
- ελαττώνει το κόστος υγείας στο Σύστημα Υγείας μέσω του περιορισμού των μεταγγίσεων και των δυνητικών επιπλοκών από τις μεταγγίσεις.

Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι όχι μόνο ελαττώνονται οι μεταγγίσεις αλλά βελτιώνονται και οι μετρήσιμοι κλινικοί δείκτες: ελαττώνεται η θνητότητα, οι ημέρες ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, οι επιπλοκές και οι επανεισαγωγές του ασθενούς. Η εξοικονόμηση επίσης χρηματικών πόρων για τα νοσοκομεία είναι σημαντική.[6]

Οι αρχές εφαρμογής της ΒΔΑΑ

Η ΒΔΑΑ απαιτεί τον εντοπισμό των ειδικών κλινικών καταστάσεων σε κάθε ασθενή ώστε με την επικοινωνία και τη συνεργασία μεταξύ των ειδικοτήτων να ελαττωθεί η πιθανότητα χορήγησης αλλογενών παραγώγων αίματος.

Η έρευνα έχει καταδείξει ότι σημαντικό ποσοστό των μεταγγίσεων μπορεί να αποδοθεί σε ένα ή σε συνδυασμό των ακολούθων παραγόντων[6-8]:

1. προϋπάρχουσα αναιμία
2. μέγεθος αιμορραγίας
3. αδόκιμες πρακτικές μεταγγισιοθεραπείας

Η ΒΔΑΑ διέπεται από τρεις βασικές αρχές που έχει καθιερωθεί να αναφέρονται ως «οι τρεις πυλώνες». Κάθε πυλώνας της ΒΔΑΑ περιλαμβάνει διάφορες στρατηγικές οι οποίες χρησιμοποιούνται εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή[9-11]:

1. βελτιστοποίηση της μάζας των ερυθρών – όπως διερεύνηση και διάγνωση των αιτίων της αναιμίας και θεραπευτική αντιμετώπιση αναστρέψιμων τύπων αναιμίας (π.χ. χορήγηση σιδήρου)
2. ελαχιστοποίηση των απωλειών αίματος –όπως έγκαιρη διακοπή αντιθρομβωτικής αγωγής προ χειρουργείου, εφαρμογή ειδικών χειρουργικών και αναισθησιολογικών πρακτικών
3. βελτιστοποίηση στην ανοχή αναιμίας από τον ασθενή-όπως χορήγηση O2, χρήση αντιπυρετικών επί πυρετού, εφαρμογή περιοριστικών πρακτικών μεταγγισιοθεραπείας –όπως μετάγγιση μιας μόνο μονάδας συμπυκνωμένων ερυθρών

Εξατομίκευση της εφαρμογής της ΒΔΑΑ

Η επιτυχία της εφαρμογής εναπόκειται στην επιλογή των κατάλληλων πρακτικών για κάθε ασθενή ξεχωριστά.[12,13]

Οι παράγοντες που διαμορφώνουν το εξατομικευμένο διαχειριστικό σχέδιο είναι[9]:

- η φύση της συγκεκριμένης παθολογικής/χειρουργικής κλινικής κατάστασης του ασθενούς
- παράγοντες που αφορούν τον ασθενή: ηλικία, φύλο, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, συνοδά νοσήματα, φαρμακευτική αγωγή
- το χρονικό περιθώριο διαχείρισης της κατάστασης (π.χ. προγραμματισμένο ή επείγον χειρουργείο)
- οι τοπικές δυνατότητες παροχής υπηρεσιών υγείας
- οι επιθυμίες του ασθενούς

Η κατάρτιση του σχεδίου γίνεται από τον θεράποντα ιατρό σε συνεργασία με τον ασθενή και με την ομάδα των λοιπών ειδικοτήτων που θα συμμετέχουν στο θεραπευτικό πλάνο. Το σχέδιο περιλαμβάνει:

- καταγραφή των παραγόντων κινδύνου αιμορραγίας του ασθενούς
- διαχείριση της αναιμίας
- υπολογισμό της αναμενόμενης απώλειας αίματος
- καταγραφή των θεραπευτικών μέσων και πρακτικών που θα χρησιμοποιηθούν

Το σχέδιο θα πρέπει να καταγράφεται στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς και να κοινοποιείται σε όλους του συμμετέχοντες στο θεραπευτικό πλάνο του ασθενούς.

Ο στόχος της εφαρμογής του προγράμματος είναι η βέλτιστη κλινική έκβαση του ασθενούς. Η ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων παραγώγων αίματος και η ελάττωση του κόστους στο Σύστημα Υγείας είναι συνεπακόλουθα της πρακτικής αλλά δεν αποτελούν τους πρωτεύοντες στόχους.

Αντίσταση στην αλλαγή

Στην προσπάθεια εφαρμογής της ΒΔΑΑ συχνά πρέπει να ξεπεραστούν αντιλήψεις που είναι παγιωμένες αντιπαραθέτοντας τη γνώση που έχει προκύψει από την ιατρική που βασίζεται στην τεκμηρίωση.[14]

Αναφέρονται μερικές από τις αντιλήψεις που συναντιούνται συχνότερα:

Η μετάγγιση αίματος σώζει ζωές

Σε αιμορραγία και/ή αναιμία απειλητική για την ζωή, παρά την βελτίωση των τεχνικών αναζωογόνησης, η μετάγγιση παραμένει ουσιαστικά ή μόνη αποτελεσματική αγωγή.[15] Σε αρκετές όμως ομάδες ασθενών έχει δειχθεί ότι η μετάγγιση σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.[4,16]

Η μετάγγιση θα επιταχύνει την ίαση του ασθενούς και θα τον κάνει να αισθανθεί καλλίτερα

Οι ασθενείς που δεν μεταγγίζονται καθόλου ή λαμβάνουν ελάχιστες μεταγγίσεις έχουν το ίδιο ή καλύτερο αποτέλεσμα από αυτούς που μεταγγίζονται.[16,17]

Η μετάγγιση σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα με επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, καρδιαγγειακές επιπλοκές, δυσλειτουργία οργάνων (ARDS, διαταραχή νεφρικής λειτουργίας, πολυοργανική ανεπάρκεια) και υποτροπή κακοήθειας.[17-19]

Η μετάγγιση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νοσοκομειακές λοιμώξεις καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, και αυξημένες μετεγχειρητικές λοιμώξεις.[20,21] Οι μελέτες έχουν δείξει 2–4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μετεγχειρητικής σήψης σε ασθενείς που έχουν μεταγγισθεί.[10]

Η συσχέτιση με τις επιπλοκές (αυξημένη θνητότητα/νοσηρότητα) είναι δοσοεξαρτώμενη, δηλαδή η επίπτωση αυξάνεται για κάθε μονάδα αίματος που μεταγγίζεται.[21]

Οι μεταγγίσεις είναι ασφαλέστερες από ποτέ

Όσον αφορά την μετάδοση λοιμώξεων η μετάγγιση είναι ασφαλέστερη από ποτέ. Αλλά παραμένουν σημαντικοί μη λοιμώδεις κίνδυνοι όπως το TRALI (οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με τη μετάγγιση), η αιμολυτική αντίδραση και το TACO (οξεία καρδιακή κάμψη σχετιζόμενη με μετάγγιση) που αποτελούν πλέον τις κύριες αιτίες νοσηρότητας/θνητότητας από μετάγγιση.[8,13]

Η βακτηριακή επιμόλυνση παραμένει κίνδυνος για όλους τους ασθενείς που μεταγγίζονται και σχετίζονται ιδιαίτερα με τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (1 στους 75.000 ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν βακτηριακή σήψη).[22]

Η χορήγηση «λάθος αίματος σε λάθος ασθενή» (κυρίως λόγω λαθών ταυτοποίησης του ασθενούς) υπερτερεί των γνωστών λοιμωδών κινδύνων της μετάγγισης και μπορεί να οδηγήσει σε αιμόλυση και θάνατο.[10]

Ο κίνδυνος για την μετάδοση λοιμώδους νοσήματος μέσω μετάγγισης είναι μικρός.

Η τρέχουσα εκτίμηση κινδύνου ανά αριθμό μονάδων μετάγγισης από τον οργανισμό Αιμοεπαγρύπνησης του HB (SHOT) το 2012 είναι:

- HIV <1:1.000.000
- HBV περίπου 1:538.000
- HCV <1:1.000.000
- HTLV <1:1.000.000

Το γεωγραφικό όριο των λοιμωδών παραγόντων ειδικά αυτών με ξενιστές τα κουνούπια αλλάζει. Ο Δάγγειος πυρετός, η Βαβεδίωση, ο ιός του Δ. Νείλου απασχολούν τις αρχές της Αιμοδοσίας παγκοσμίως.[23] Η συχνότητα και η ταχύτητα των διεθνών ταξιδιών επιτρέπει πλέον την μεταφορά των ήδη υπαρχόντων αλλά και αναδυομένων ιών που μπορούν να επηρεάσουν τα αποθέματα αίματος. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι ένας νέος λοιμώδης παράγοντας μπορεί να επιμολύνει τα αποθέματα αίματος, εφόσον μεταδίδεται μέσω μετάγγισης, και να αποτελέσει μείζον θέμα Δημόσιας Υγείας όπως συνέβη την δεκαετία του ‘80 με τον ιό HIV.[24]

Η ήπια αναιμία είναι συχνό φαινόμενο χωρίς μεγάλη κλινική σημασία

Η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, νοσηρότητα και αυξημένο χρόνο νοσηλείας.[25,26]Ταυτόχρονα όμως η μετάγγιση αλλογενούς αίματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αναφερόμενη σαν «η 2η κρούση» σε ένα οργανισμό που ήδη πάσχει.[7]

Παράπλευρα οφέλη της εφαρμογής ΒΔΑΑ

Ομογενοποίηση των πρακτικών μεταγγισιοθεραπείας

Οι μελέτες έχουν δείξει σημαντική διακύμανση στην χρήση της μετάγγισης μεταξύ ίδιων ομάδων ασθενών. Η συχνότητα μετάγγισης ποικίλλει μεταξύ κρατών, μεταξύ νοσοκομείων στην ίδια χώρα και μεταξύ κλινικών στο ίδιο νοσοκομείο.[27,28] Καθώς όμως τα κλινικά αποτελέσματα των μη μεταγγισθέντων ασθενών είναι τουλάχιστον ίδια με αυτά των μεταγγισθέντων είναι πιθανό ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών μεταγγίζονται χωρίς να το χρειάζονται. Η σύγκριση των πρακτικών μεταξύ ιδίων περιστατικών βοηθάει στην ευαισθητοποίηση των ιατρών στην αλλαγή των πρακτικών μεταγγισιοθεραπείας.[14] Ανασκοπήσεις σε εθνικό επίπεδο δείχνουν ότι το ποσοστό μη ενδεδειγμένων μεταγγίσεων για όλα τα παράγωγα αίματος παραμένει υψηλό.[29] Το ίδιο ισχύει και για την Ελλάδα.[30] Η μετάγγιση ερυθρών είναι μια από τις 5 υπερχησιμοποιούμενες σύγχρονες ιατρικές πρακτικές.[31]

Εξοικονόμηση αποθεμάτων αίματος

Αναμένεται αύξηση των απαιτήσεων αποθεμάτων αίματος που οφείλεται σε[21,27,32-35]:

- προοδευτική αύξηση της χρήσης αίματος
- γήρανση του πληθυσμού – στους ηλικιωμένους

οι μεταγγίσεις είναι περισσότερες
- ελάττωση του ποσοστού των δυνητικά αιμοδοτών.

Η αλλαγή των πρακτικών θα διασφαλίσει τις απαραίτητες ποσότητες αίματος για τους ασθενείς που το χρειάζονται.

Ελάττωση του κόστους αίματος

Το κόστος παραγωγής μιας μονάδας συμπυκνωμένων ερυθρών στην Ελλάδα είναι περίπου 131 ευρώ.[36] Στην Αυστραλία το κόστος παραγωγής κάθε παραγώγου αναγράφεται σε κάθε μονάδα ώστε να ενθυμίζει στους κλινικούς ότι το αίμα είναι ακριβή πρώτη ύλη και θα πρέπει να διαχειρίζεται με την δέουσα σημασία. Το κόστος δε μετάγγισης του αίματος είναι τουλάχιστον διπλάσιο του κόστους παραγωγής. Στο κόστος μετάγγισης περιλαμβάνεται το κόστος αιμοληψίας του ασθενούς, εργαστηριακού ελέγχου συμβατότητας, και χορήγησης.[37] Επίσης υπάρχουν επιπρόσθετα «κρυφά κόστη» που σχετίζονται με τη μετάγγιση όπως σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων.[34] Η ΒΔΑΑ προσφέρει την σπάνια δυνατότητα στο Σύστημα Υγείας να ελαττώσει το κόστος ενώ ταυτόχρονα βελτιώνεται η ποιότητα παροχής υπηρεσιών στον ασθενή. Είναι κατάσταση αμοιβαίου οφέλους.[26]

Εφαρμογή του προγράμματος ΒΔΑΑ

Η επιτυχία της εφαρμογής του προγράμματος ΒΔΑΑ στηρίζεται σε διοικητικές αλλά και τεχνολογικές δομές του νοσοκομείου.

Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την δημιουργία επιτυχημένου προγράμματος ΒΔΑΑ[7]:
- αποτελεσματική ομάδα προσώπων με συμμετοχή όλων των ειδικοτήτων και των επιπέδων προσωπικού
- συμμετοχή Διευθυντικών στελεχών με κύρος
- υποστήριξη από την Διοίκηση του νοσοκομείου
- κατάρτιση τοπικών πρακτικών και πρωτοκόλλων
- επιμόρφωση του προσωπικού όλων των επιπέδων
- συνεχή επανεκτίμηση των πρακτικών και των αποτελεσμάτων εφαρμογής των πρωτοκόλλων με στήριξη από το τμήμα μηχανοργάνωσης του νοσοκομείου

Οι πρακτικές του προγράμματος ΒΔΑΑ πρέπει να εμπεδωθούν σε όλα τα επίπεδα προσωπικού στο νοσοκομείο.[38]

Η ομάδα

Η ανάδειξη των ατόμων που είναι ικανά να στηρίξουν την ιδέα της ΒΔΑΑ και την εφαρμογή των πρωτοκόλλων αποτελεί σημαντικό βήμα. Οι Νοσοκομειακές Επιτροπές Ιατρικής Μεταγγίσεων (ΝΕΙΜ) μπορούν να διαδραματίσουν κεντρικό ρόλο στην δημιουργία της ομάδας καθώς τα άτομα που συνιστούν την ΝΕΙΜ προέρχονται από τα τμήματα που συμμετέχουν στην χρήση των παραγώγων αίματος.[38] Αρκεί ένα ενθουσιώδες άτομο για να κάνει την διαφορά και να ενεργοποιήσει τους μηχανισμούς για την δημιουργία της ομάδας ΒΔΑΑ. Φυσικά η περιστοίχιση και από άλλα κλινικά και νοσηλευτικά στελέχη είναι ουσιώδης. Ο συνδετικός κρίκος ανάμεσα στην Αιμοδοσία και στις κλινικές είναι συνήθως ο νοσηλευτής/τεχνολόγος που έχει ορισθεί ως «σύμβουλος μεταγγίσεων, ΣΜ» (TSO-transfusion safety officer).[39] Η πρώτη θέση ΣΜ περιγράφεται το 1962 στις ΗΠΑ και έκτοτε έχει θεσμοθετηθεί σε αρκετά κράτη.[40,41] Στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2010 καταγράφονται άνω των 200 ΣΜ εκ των οποίων το 69% είναι νοσηλευτές.[41] Το πρόγραμμα ΒΔΑΑ προσθέτει νέες δραστηριότητες στον ρόλο του ΣΜ πέραν της διασφάλισης της ασφάλειας των μεταγγίσεων (σωστή ταυτοποίηση ασθενούς, αντιμετώπιση και καταγραφή αντιδράσεων κλπ) όπως:
- επιτήρηση της εφαρμογής των πρωτοκόλλων ΒΔΑΑ και βελτίωσή τους σε σχέση με νέες δυνατότητες ή ανάγκες του νοσοκομείου
- διασφάλιση της ενημέρωσης των ασθενών για τις μεταγγίσεις (συγκατάθεση ασθενούς, συμβουλευτική διατροφής, εναλλακτικές πρακτικές της μετάγγισης)

Ανεξάρτητα της ειδικότητας του συμβούλου μεταγγίσεων (νοσηλευτής ή τεχνολόγος) κύρια χαρακτηριστικά του ρόλου του πρέπει να είναι το θετικό πνεύμα, η επιμονή, η υπομονή και κυρίως η επικοινωνιακή ικανότητα.

Επίσημο πρόγραμμα εκπαίδευσης των ΣΜ έχουν χώρες όπως το ΗΒ, η Αυστραλία αλλά συχνά η εκπαίδευση γίνεται ταυτόχρονα με την απασχόληση στην συγκεκριμένη θέση όπως και με συμμετοχή σε συνέδρια Επιστημονικών Εταιρειών και διαδικτυακά.

Ενδυνάμωση από τις επίσημες αρχές

Ο ΠΟΥ το 2010 υιοθέτησε την πρακτική της ΒΔΑΑ δηλώνοντας ότι τα 193 μέλη του πρέπει να προωθήσουν την εφαρμογή της.

Η Αυστραλία ήταν η πρώτη χώρα που θεσμοθέτησε σε εθνικό επίπεδο την ΒΔΑΑ από το 2010 και στο ΗΒ η Εθνική Επιτροπή Αιμοδοσίας (NBTC) έχει εκδώσει διαδικτυακές συστάσεις για την εφαρμογή του προγράμματος ΒΔΑΑ.[42,43] Στα κράτη που δεν υπάρχει θεσμοθέτηση σε εθνικό επίπεδο, η ευθύνη ανήκει στις Επιστημονικές Εταιρείες και στις διοικήσεις

των νοσοκομείων.

Είναι πολύ σημαντικό το πρόγραμμα ΒΔΑΑ να έχει την στήριξη της Διοίκησης του Νοσοκομείου η οποία πρέπει να:

- είναι ενήμερη για την αναγκαιότητα εφαρμογής προγραμμάτων ποιότητας που αφορούν την ασφάλεια στην αλυσίδα μετάγγισης (διαπίστευση, πιστοποίηση)
- παρέχει πληροφορίες που αφορούν επικείμενες αλλαγές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την κατανάλωση παραγώγων αίματος (π.χ. δημιουργία νέων κλινικών τμημάτων)
- παρέχει υποστήριξη στην ανάπτυξη υποδομών μηχανοργάνωσης για την επεξεργασία των δεδομένων που αφορούν την κατανάλωση παραγώγων αίματος και αντίστοιχων ενδείξεων ποιότητας.

Επιχειρώντας την αλλαγή (εργαλεία αλλαγής)

Εγκαθιστώντας ένα λειτουργικό πλαίσιο ΒΔΑΑ για όλο το νοσοκομείο μπορεί να φαντάζει εξουθενωτικό αλλά η εφαρμογή του μπορεί να γίνει σταδιακά:

- αναλύοντας υπάρχοντα δεδομένα μπορούν να καθορισθούν οι περιοχές που θα επωφεληθούν τα μέγιστα και ταυτόχρονα θα είναι απλούστερο να εφαρμοσθούν οι αλλαγές
- καθορίζοντας μια περιοχή πιλοτικής εφαρμογής του προγράμματος, τα προφανή αποτελέσματα θα κερδίσουν την προσοχή και το ενδιαφέρον του υπόλοιπου νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού.

Οι στόχοι που μπορούν να επιλεγούν είναι:

- εκπαίδευση ιατρικού προσωπικού για την διάγνωση και θεραπεία αναστρέψιμων μορφών αναιμίας
- διόρθωση σιδηροπενικής αναιμίας σε ασθενείς προγραμματισμένων χειρουργείων σε εξωτερική βάση
- ελάττωση του ποσοστού μη ενδεδειγμένων μεταγγίσεων
- ομογενοποίηση πρωτοκόλλων και πρακτικών μετάγγισης στο νοσοκομείο

Εκπαιδευτικά προγράμματα

Η ΒΔΑΑ είναι ατελής χωρίς ένα σωστά δομημένο εκπαιδευτικό πρόγραμμα. Η ΒΔΑΑ αποτελεί για πολλούς εργαζόμενους στον χώρο υγείας μια καινούργια αντίληψη. Επιχειρώντας αλλαγές στο πλαίσιο αυτό μπορεί να προβληθούν αντιστάσεις αν δεν προηγηθεί εκπαιδευτικό πρόγραμμα ώστε να γίνει κατανοητή η ανάγκη αλλαγής προς όφελος όλων.

Ο σχεδιασμός του εκπαιδευτικού προγράμματος μπορεί να συμπεριλάβει:

- αποτελεσματικούς τρόπους για την διάδοση των κεντρικών μηνυμάτων (π.χ. επισκέψεις σε «στοχοποιημένες» κλινικές, μονοσέλιδα έντυπα με αλγόριθμο)
- επικεντρωμένα μηνύματα σε αφίσες (π.χ. «Μια μονάδα αίματος αρκεί»)
- βιβλιογραφία – πρακτικά συνεδρίων, πηγές διαδικτυακής ενημέρωσης (e-Learning courses)
- δυνατότητες μηχανοργάνωσης για παροχή στο προσωπικό του νοσοκομείου διαδικτυακής εκπαίδευσης (εμφάνιση «φραγμών» στην παραγγελία μη ενδεδειγμένων μεταγγίσεων μέσω ηλεκτρονικής συνταγογράφησης).[44]

Η ανάπτυξη και ο σχεδιασμός ενός δομημένου και πολύπλευρου εκπαιδευτικού προγράμματος είναι ουσιώδης για τη συντήρηση των αλλαγών στη νοοτροπία.

Πρακτικές και διαδικασίες

Οι αλγόριθμοι και τα πρωτόκολλα του ΒΔΑΑ αποτελούν το εργαλείο για την βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος των ασθενών.

Τα πρωτόκολλα και τα έγγραφα των διαδικασιών θα πρέπει να είναι διαθέσιμα στους ενδιαφερόμενους που θέλουν να γνωρίζουν τις πρακτικές που εφαρμόζει το νοσοκομείο στο θέμα της ΒΔΑΑ, και τα πρωτόκολλα για διάφορες κλινικές καταστάσεις.[38]

Τα πρωτόκολλα και αλγόριθμοι διαχείρισης των ασθενών αναλόγως και του είδους των ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο αναφέρονται σε:

- πρωτόκολλο ελάττωσης αιμοληψιών στους ασθενείς (σωληνάρια μικρού όγκου, σύστημα επιστροφής αίματος από κεντρικό φλεβικό καθετήρα)
- πρωτόκολλο αντιμετώπισης μαζικής αιμορραγίας
- πρωτόκολλο χρήσης αναλυτών παρά τον ασθενή (ταχεία λήψη αποτελεσμάτων, έγκαιρη αντιμετώπιση)
- εκτίμηση προεγχειρητικής αναιμίας σε χειρουργικούς ασθενείς-βελτιστοποίηση αιμοσφαιρίνης
- πρωτόκολλο αντιμετώπισης σιδηροπενικής αναιμίας (χορήγηση σιδήρου άπαξ ενδοφλεβίως)
- πρωτόκολλο χρήσης τραναξεμικού οξέος (π.χ. σε ορθοπεδικά χειρουργεία)
- πρωτόκολλο επείγουσας αναστροφής αντιθρομβωτικής αγωγής σε αιμορραγία ή επείγον χειρουργείο
- ενδείξεις και δόση μετάγγισης παραγώγων αίματος –κωδικοί μετάγγισης στο έντυπο Αίτησης παραγώγων αίματος
- πρωτόκολλο μετάγγισης μιας δόσης συμπυκνωμένων ερυθρών ή αιμοπεταλίων –επανεκτίμηση του ασθενούς

- πρωτόκολλο διαχείρισης ασθενών που δεν δέχονται μετάγγιση με παράγωγα αίματος
- πληροφορίες για τους ασθενείς π.χ. γιατί είναι απαραίτητη η μετάγγιση, σωστή διατροφή του ασθενούς

Συλλογή στοιχείων-αμφίδρομη ενημέρωση

Ο συλλογή και η κοινοποίηση στοιχείων στα κλινικά τμήματα βοηθάει στην κατανόηση των τοπικών πρακτικών και κινητοποιεί την συμμετοχή τους στην αλλαγή των πρακτικών.

Αρχικά θα είναι χρήσιμη η καταγραφή/ανασκόπηση των ακολούθων στοιχείων:

- ο αριθμός μονάδων ανά παράγωγο που χρησιμοποιεί το νοσοκομείο (συγκριτικά με άλλα νοσοκομεία αν είναι δυνατόν)
- οι τομείς στο νοσοκομείο όπου παρατηρείται η μεγαλύτερη κατανάλωση αίματος
- ατομική κατανάλωση ανά ιατρό (σύγκριση με συναδέλφους αν είναι δυνατόν)
- ενημέρωση των κλινικών για την χρήση παραγώγων αίματος
- ανάπτυξη τεχνικών υποδομών που μπορούν να βοηθήσουν στην συλλογή στοιχείων (π.χ ενιαίο σύστημα μηχανοργάνωσης, διασύνδεση με κλινικά τμήματα και εργαστήρια) όπως:
  - ποσοστό μη ενδεδειγμένων μεταγγίσεων (σύγκριση των ουδών μετάγγισης πρωτοκόλλων με εργαστηριακές τιμές των ασθενών)
  - ποσοστό καταγραφής κωδικού μετάγγισης στον φάκελο του ασθενούς και στο έντυπο Αίτησης παραγώγου αίματος
  - ποσοστό αιτηθέντων/διασταυρωθέντων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών
  - ποσοστό αχρηστευθέντων μονάδων ανά παράγωγο αίματος
  - ποσοστό ασθενών προγραμματισμένων χειρουργείων με εργαστηριακό έλεγχο αναιμίας 2 βδομάδες τουλάχιστον προ χειρουργείου
  - ποσοστό ειδικευομένων ιατρών που εκπαιδεύτηκαν στην μετάγγιση παραγώγων αίματος
  - ποσοστό χρήσης διεγχειρητικής συλλογής αίματος ή χρήσης τραναξεμικού οξέος

Η συλλογή δεδομένων και η αξιολόγηση τους αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο κάθε πρωτοκόλλου βελτίωσης πρακτικών. Για την δημιουργία ενός βιώσιμου και εξελισσόμενου προγράμματος είναι σημαντική η κατάδειξη των αποτελεσμάτων που επιτεύχθηκαν και η ανάδειξη νέων περιοχών βελτίωσης.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ΒΔΑΑ αποτελεί θεραπευτική πρακτική καλής διαχείρισης του ασθενούς σε όλα τα στάδια νοσηλείας του με προσήλωση στην διατήρηση (και αύξηση της αιμοσφαιρίνης) του αίματος του ίδιου του ασθενούς και στόχο το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα για τον ασθενή. Συνέπειες αυτής της πρακτικής είναι ο περιορισμός των μεταγγίσεων παραγώγων αίματος, ο περιορισμός των αντιδράσεων από μετάγγιση και η εξοικονόμηση πόρων στο Σύστημα Υγείας.

Οι Ανώτερες αρχές του Συστήματος Υγείας, οι Επιστημονικές Εταιρείες και οι εργαζόμενοι στον χώρο της Υγείας καλούνται να αλλάξουν τις παγιωμένες τακτικές και να προχωρήσουν στην εφαρμογή της ΒΔΑΑ. Η επιλογή είναι στα χέρια μας και όχι χωρίς συνέπειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Spence RK, Erhard J. History of patient blood management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol,2013; 27:11-15
2. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. Transfusion 2006, 46:2014-2027
3. Adams RC LJA. nesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk. Surg Gynecol Obstet 1942, 74:1011
4. Hopewell S, Omar O, Hyde C, et al. A systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010. BMJ Open, 3
5. Shander A, Fink A, Javidroozi M, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. Transfus Med Rev2011; 25:232-246 e253
6. Spahn DR, Shander A, Hofmann A. The chiasm: transfusion practice versus patient blood management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013; 27:37-42
7. Hofmann A, Farmer S, Towler SC. Strategies to preempt and reduce the use of blood products: an Australian perspective. Curr Opin Anaesthesiol2012; 25:66-73
8. Gombotz H. Patient Blood Management: A Patient-Orientated Approach to Blood Replacement with the Goal of Reducing Anemia, Blood Loss and the Need for Blood Transfusion in Elective Surgery. Transfus Med Hemother 2012;39:67-72
9. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management--an overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol2013; 27:69-84
10. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. Anesthesiology 2012; 116:1367-1376
11. Meier J, Gombotz H. Pillar III--optimisation of anaemia tolerance. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013;

27:111-119
12. Usoro NI. Blood conservation in surgery: current concepts and practice. Int Surg 2011; 96:28-34
13. Shander A, Javidroozi M, Perelman S, et al. From bloodless surgery to patient blood management. Mt Sinai J Med 2012; 79:56-65
14. Yazer MH, Waters JH. How do I implement a hospital-based blood management program? Transfusion 2012; 52:1640-1645
15. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, et al. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation. Transfus Med Rev 2011; 25:89-101
16. Refaai MA, Blumberg N. The transfusion dilemma--weighing the known and newly proposed risks of blood transfusions against the uncertain benefits. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013; 27:17-35
17. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2012; 256:235-244
18. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S,et al. What is really dangerous: anaemia or transfusion? Br J Anaesth 2011; 107 Suppl 1:i41-59
19. Pattakos G, Koch CG, Brizzio ME, et al. Outcome of patients who refuse transfusion after cardiac surgery: a natural experiment with severe blood conservation. Arch Intern Med 2012; 172:1154-1160
20. Gammon HM, Waters JH, Watt A, et al. Developing performance measures for patient blood management. Transfusion 2011; 51:2500-2509
21. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. Oncologist 2011; 16 Suppl 3:3-11
22. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. Transfus Med Rev, 24:77-124
23. Oei W, Janssen MP, van der Poel CL, et al. Modeling the transmission risk of emerging infectious diseases through blood transfusion. Transfusion2013; 53:1421-1428
24. Glynn SA, Busch MP, Dodd RY, et al. Emerging infectious agents and the nation's blood supply: responding to potential threats in the 21st century. Transfusion, 2013;53:438-454
25. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvecchio S, et al. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2013; 96:478-485
26. Spahn DR, Theusinger OM, Hofmann A. Patient blood management is a win-win: a wake-up call. Br J Anaesth 2012; 108:889-892
27. Shander A, Gross I, Hill S, et al. A new perspective on best transfusion practices. Blood Transfus 2013; 11:193-202
28. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, et al. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. Anesthesiology 2014;117:99-106
29. Transfusion: NCAoB. 2011 Audit of the Use of Blood in Adult Medical Patients – Part Two. 2013 [cited; Available from:
30. Γκανίδου Μ. Ευκαιρίες και εμπόδια στην ανάπτυξη και εφαρμογή PBM. 2015 [cited; Available from:
31. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. The ASH Choosing Wisely(R) campaign: five hematologic tests and treatments to question. Blood, 122:3879-3883
32. Kumar A, Figueroa PI, Gowans KL, et al. An evolution in blood management: past, present, and future. Qual Manag Health Care 2011; 20:311-321
33. Seifried E, Mueller MM. The present and future of Transfusion Medicine. Blood Transfus 2011; 9:371-376
34. Leahy MF, Mukhtar SA. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. Intern Med J 2012; 42:332-338
35. Ali A, Auvinen MK, Rautonen J. The aging population poses a global challenge for blood services. Transfusion 2010;50:584-588
36. Fragoulakis V, Stamoulis K, Grouzi E, et al. The cost of blood collection in Greece: an economic analysis. Clin Ther 2014; 36:1028-1036 e1025
37. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, et al. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013; 27:59-68
38. Mbanya D. Barriers and enablers to introducing comprehensive patient blood management in the hospital. Biologicals 2012; 40:205-208
39. Addison J, Gerrard R, Harris A. Strategies to avoid unnecessary transfusions. Nurs Times 2014; 110:22-25
40. Dunbar NM, Szczepiorkowski ZM. How do we utilize a transfusion safety officer? Transfusion 2015 ahead of print
41. Miller K, Akers C, Davis AK, et al. The evolving role of the transfusion practitioner. Transfus Med Rev 2015;29:138-144
42. http://www.blood.gov.au/system/files/documents/pbm-guidelines-implementationstrategy. National patient blood management guidelines implementation strategy 2013-2017. [cited Αυγουστος 2015; Available from:
43. http://www.transfusionguidelines.org.uk/uk-transfusion-committees/, national-blood-transfusion-committee/patient-blood-management. Patient blood management.
44. Goodnough LT, Shieh L, Hadhazy E, et al. Improved blood utilization using real-time clinical decision support. Transfusion 2014; 54:1358-1365

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

Η εφαρμογή του ΒΔΑΑ μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς λόγω?

Επιλέξτε μια απάντηση:

a. με την ελάττωση του κόστους μετάγγισης στον ασθενή χορηγώντας μεταγγίσεις μόνο όταν είναι απαραίτητες.
b. με την βελτιστοποίηση της διαχείρισης του αίματος του ασθενούς που ελαττώνει τις μη απαραίτητες μεταγγίσεις
c. επιταχύνοντας το εξιτήριο των ασθενών χορηγώντας μια μονάδα ΣΕ σε περίπτωση αναιμίας.
d. διασφαλίζοντας την παροχή υψηλής ποιότητας παραγώγων αίματος τα οποία είναι ασφαλή όσον αφορά τα μεταδιδόμενα νοσήματα.

Τι από τα ακόλουθα ισχύει σε σχέση με την εφαρμογή εξειδικευμένων πρακτικών ΒΔΑΑ για συγκεκριμένο ασθενή?

Επιλέξτε μια απάντηση:

a. κάθε ασθενής είναι ξεχωριστός και εξειδικευμένος σχεδιασμός απαιτείται για την εξασφάλιση του καλού κλινικού αποτελέσματος.
b. οι περισσότεροι ασθενείς δεν πρόκειται να ωφεληθούν από ΒΔΑΑ γι' αυτό είναι σημαντικό να δώσουμε προσοχή σε μικρό αριθμό ατόμων που θα χρειασθούν ένα εξατομικευμένο πλάνο.
c. οι περισσότεροι ασθενείς είναι ίδιοι και θα χρειασθούν ίδιες πρακτικές κατά την νοσηλεία τους.
d. η ΒΔΑΑ γενικά είναι χρήσιμο μόνο στους ασθενείς που αρνούνται την μετάγγιση αίματος οπότε η χρήση της κρίνεται αναγκαία

Ποιες από τις ακόλουθες ομάδες ασθενών μπορούν να ωφεληθούν από το ΒΔΑΑ?

Επιλέξτε μια απάντηση:

a. χειρουργικοί, παθολογικοί, ασθενείς ΜΕΘ, μαιευτικά και παιδιατρικοί ασθενείς
b. όλοι οι αναιμικοί ασθενείς η αυτοί με αυξημένη απώλεια αίματος.
c. ασθενείς που υπόκεινται σε προγραμματισμένο χειρουργείο η σε θεραπευτικές παθολογικές παρεμβάσεις.
d. μόνο ενήλικες χειρουργικοί, παθολογικοί και ασθενείς ΜΕΘ.

Ποιο από τα ακόλουθα είναι πιο σωστό όσον αφορά τα αποθεματικά αίματος στο μέλλον?

Επιλέξτε μια απάντηση:

a. Ο πληθυσμός των δυνητικά αιμοδοτών αυξάνεται σημαντικά και στο μέλλον δεν θα υπάρχει πρόβλημα αποθέματος αίματος.
b. ο πληθυσμός των ηλικιωμένων ατόμων ελαττώνεται και αντίστοιχα ελαττώνονται και οι ανάγκες αίματος ωστόσο παράλληλα ελαττώνεται και ο πληθυσμός των δυνητικά αιμοδοτών
c. άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών χρησιμοποιούν λιγότερο αίμα από άλλες ηλικιακές ομάδες. Η γήρανση του πληθυσμού θα ελαττώσει της ανάγκες αίματος.
d. Ο δυνητικά αιμοδοτικός πληθυσμός θα ελαττωθεί και η γήρανση του πληθυσμού θα αυξήσει τις ανάγκες αίματος.

Όσον αφορά τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων ποια από τις ακόλουθες προτάσεις ισχύει?

Επιλέξτε μια απάντηση:

a. οι μη λοιμώδεις επιπλοκές της μετάγγισης υποσκελίζουν κατά πολύ αυτές από λοιμώδεις παράγοντες.
b. η μετάγγιση αίματος μπορεί να βοηθήσουν τους ασθενείς να ιαθούν γρηγορότερα.
c. η μετάδοση HIV μέσω μετάγγισης παραμένει ο πιο συχνός λοιμώδης κίνδυνος από μετάγγιση και ο κύριος λόγος ανησυχίας των ασθενών.
d. η συχνότητα μετάδοσης λοιμωδών νόσων από μετάγγιση αίματος υπερσκελίζει τον κίνδυνο μετάγγισης λάθους αίματος σε λάθος ασθενή.

Ποια από τις ακόλουθες προτάσεις περιγράφει καλλίτερα την ΒΔΑΑ?

Επιλέξτε μια απάντηση:

a. αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική πρακτική της αλλογενούς μετάγγισης ώστε να ελαττωθούν οι εισαγωγές των ασθενών στη ΜΕΘ και η διάρκεια ενδονοσοκομειακής νοσηλείας τους.
b. αποτελεί κλινική πρακτική που βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα με στόχο τη διατήρηση, διαχείριση και αποτελεσματική χρήση του αίματος του ίδιου του ασθενούς.
c. η χρήση κλινικών πρακτικών που βασίζονται σε επιστημονικά δεδομένα ώστε να διασφαλίζεται η ενδεδειγμένη χρήση των μεταγγίσεων προς αποφυγή των αντιδράσεων.
d. αποτελεί σύστημα ανασκόπησης των μεταγγίσεων και των εξ αυτών προερχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων και των αυξημένων λοιμώξεων.

Αντιγόνα λευκών και αιμοπεταλίων

ΘΕΟΔΩΡΑ ΑΣΠΡΟΓΕΡΑΚΑ
Τμήμα Αιμοδοσίας Νοσοκομείου «ΚΑΤ»

Τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια έχουν αντιγονικές ιδιότητες οι οποίες, όπως και στα ερυθρά, βρίσκονται υπό γονιδιακό έλεγχο. Γενικά τα αντιγόνα αυτά τα διακρίνουμε σε:

- Αντιγόνα κοινά ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων
- Αντιγόνα ειδικά των λευκών
- Αντιγόνα ειδικά των αιμοπεταλίων

Αντιγόνα λευκών αιμοσφαιρίων

Τα αντιγόνα των λευκών αιμοσφαιρίων μπορούν να ταξινομηθούν σε τρείς μεγάλες κατηγορίες : η πρώτη περιλαμβάνει τα αντιγόνα που τα λευκά μοιράζονται με άλλες κυτταρικές σειρές όπως τα ερυθρά και τα αιμοπετάλια (ABO, Ii, JK^a, JK^b, Le^a Le^b , 5a, 5b), η δεύτερη τα αντιγόνα που εκφράζονται αποκλειστικά στα πολυμορφοπύρηνα και αποτελούν τα ειδικά αντιγόνα των πολυμορφοπυρήνων (HNA) και η τρίτη περιλαμβάνει το σύστημα HLA, δηλαδή μια ομάδα γλυκοπρωτεϊνικών αντιγόνων που βρίσκονται στη μεμβράνη όλων των εμπύρηνων κυττάρων.

Αντιγόνα πολυμορφοπυρήνων[1]

Όλα ξεκίνησαν από την παρατήρηση ότι ο ορός ορισμένων ασθενών προκαλεί συγκολλήσεις εμπύρηνων κυττάρων άλλων ατόμων. Οι ασθενείς ήταν κυρίως πολυμεταγγιζόμενοι ή πολύτοκες γυναίκες.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία έτη οι γνώσεις μας σχετικά με τη βιοχημεία και τη μοριακή φύση των αντιγόνων αυτών είναι ατελείς.

Η πρώτη αναφορά ως HNA (Human Neutrofil Antigen) έγινε το 1966 από τους Lalezari & Bernard και το 1998 η International Society of Blood Transfusion (ISBT) υιοθετεί την ονοματολογία. (Πίνακας Ι)

Τα HNA-1a, HNA-1b, HNA-c είναι ειδικά αντιγόνα των ουδετεροφίλων που εδράζονται στη γλυκοπρωτεΐνη FcγReceptor IIIb η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση των ανοσοσυμπλεγμάτων και την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία.[1] Το αντιγόνο HNA-2a είναι το δεύτερο σε σπουδαιότητα. Εκφράζεται στη μεμβράνη των ουδετεροφίλων αλλά και ενδοκυττάρια με συχνότητα 97% στην Καυκάσια

Πίνακας 1. Σύστημα HNA[1] (Human Neutrofil Antigen system)

ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΛΛΗΛΙΟ	ΑΝΤΙΓΟΝΟ	ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)	ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΗ
NA	NA1	HNA-1a	88	CD16
NA	NA 2	HNA-1b	46	CD16
SH	SH	HNA-1c	5	CD16
NB	NB1	HNA-2a	97	CD177
5	5b	HNA-3a	97	70-95 kD
MARI	MARI	HNA-4a	99	CD11b
OND	OND	HNA-5a	99	CD11a

φυλή και δρα ως συγκολλητινογόνο όπως και το αντιγόνο HNA-3a.[1] Τα HNA-4a λειτουργεί ως μόριο προσκόλλησης και εκτός από τα ουδετερόφιλα εκφράζεται στα μονοπύρηνα και τα λεμφοκύτταρα ενώ το HNA-5a εκφράζεται – εκτός από τα ουδετερόφιλα - στα αιμοπετάλια και τα λεμφοκύτταρα και έχει επίσης λειτουργία μορίου προσκόλλησης.[1]

Η ανακάλυψη του ειδικού αντιγονικού συστήματος των πολυμορφοπυρήνων οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μελέτη περιπτώσεων νεογνικής ουδετεροπενίας που οφείλεται στην ευαισθητοποίηση των εγκύων από πολυμορφοπυρηνικά αντιγόνα πατρικής προέλευσης.[1] Εκτός από τη νεογνική αλλοάνοση ουδετεροπενία τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων των πολυμορφοπυρήνων μπορεί να προκαλέσουν:[1]

- μη αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις
- αυτοάνοση ουδετεροπενία
- οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με μετάγγιση (TRALI: Tranfusion-Related Acute Lung Injury)
- ανθεκτικότητα στη μετάγγιση ουδετεροφίλων
- χρόνια καλοήθης αυτοάνοση ουδετεροπενία[1]

Η διάγνωση γίνεται με τεστ συγκόλλησης με φρέσκα ουδετερόφιλα ή με ανοσοφθορισμό ή συνδυασμό των δυο τεχνικών.

Η πρόληψη συνίσταται σε λευκαφαίρεση των παραγώγων του αίματος από τα προσμεμειγμένα λευκοκύτταρα.[1]

Σύστημα HLA (Human Leucocyte Antigen system)

Το σύστημα HLA περιλαμβάνει μια ομάδα γλυκοπρωτεϊνικών αντιγόνων που βρίσκονται στην επιφάνεια της μεμβράνης όλων των εμπύρηνων κυττάρων του σώματος όπως είναι τα κύτταρα των ιστών και τα περισσότερα κύτταρα του αίματος (λεμφοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και αιμοπετάλια). Τα ώριμα απύρηνα ερυθροκύτταρα δεν έχουν αντιγόνα HLA, ενώ τα άωρα εμπύρηνα ερυθροκύτταρα φέρουν HLA αντιγονικά στοιχεία.[2]

Στον άνθρωπο, όπως και σε πολλά ανώτερα είδη ζώων, υπάρχει μια μικρή χρωμοσωμιακή περιοχή που φέρει τα καθοριστικά γονίδια των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας καθώς και άλλα γονίδια που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Η χρωμοσωμιακή αυτή περιοχή εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 και ονομάστηκε HLA (Human Leucocyte Antigen system) σύστημα γιατί το πρώτο αντιγόνο περιγράφηκε στα λευκοκύτταρα ή μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) επειδή διαπιστώθηκε από την αρχή η σχέση του με τη συμβατότητα των ιστών.[2]

Είναι το σημαντικότερο μετά το ΑΒΟ σύστημα και ο βασικός ρόλος των αντιγόνων του είναι η αναγνώριση των αυτόλογων αντιγόνων και κάθε ξένου στοιχείου για τον οργανισμό, η ρύθμιση της συνεργασίας κυτταρικής και χημικής ανοσίας και η άμυνα έναντι των μικροοργανισμών. Τα αντιγόνα HLA που εκφράζονται από τα αντίστοιχα γονίδια HLA παίρνουν μέρος στην ενδοκυττάρια μεταφορά, παρουσίαση και αναγνώριση του αντιγόνου πεπτιδίου, κατά την ανάπτυξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης.

Τα αντιγόνα HLA έχουν μεγάλη σημασία για τη μεταμόσχευση οργάνων, τη μετάγγιση αιμοπεταλίων, την προδιάθεση για νοσήματα και τον έλεγχο της πατρότητας.

Ιστορική αναδρομή

Το 1955 περιγράφηκε η παρουσία λευκοσυγκολλητινών στον ορό πολυμεταγγιζόμενων ασθενών και πολύτοκων γυναικών. Το πρώτο λευκοκυτταρικό αντιγόνο περιγράφηκε από τον Dausset το 1958. Στις αρχές του 1960 αποκαλύφθηκε η σχέση μεταξύ των αντισωμάτων των λευκών αιμοσφαιρίων και της μεταμόσχευσης ιστών όταν διαπιστώθηκε ότι μεταμοσχευμένοι που παρουσίασαν ταχεία απόρριψη του μοσχεύματος είχαν προηγούμενα ανοσοποιηθεί με λευκοκύτταρα αίματος. Το 1964 περιγράφηκε και καθιερώθηκε ο ορολογικός καθορισμός των λευκοκυτταρικών αντιγόνων που άνοιξε το δρόμο για τον καθορισμό των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και την επίσημη ονοματολογία του συστήματος HLA.[2]

Γενετική

Η HLA περιοχή στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 υποδιαιρείται σε γονιδιακές θέσεις : HLA – A, B, C, D, DR, DQ, DP. Κάθε μια από τις γονιδιακές θέσεις είναι αρμόδια για μεγάλο αριθμό αλληλίων, των οποίων τα μόρια εκφράζονται στην επιφάνεια των εμπύρηνων κυττάρων και αποτελούν τα αντιγόνα HLA. Η ονοματολογία κάθε αντιγόνου χαρακτηρίζεται με το σύμβολο HLA, που υποδηλώνει το σύστημα ιστοσυμβατότητας, ένα γράμμα, που υποδηλώνει τη χρωμοσωμιακή θέση (A, B, C, D, DR, DQ, DP) και έναν αριθμό, που χαρακτηρίζει το συγκεκριμένο αντιγόνο (A4, B8).[2]

Μερικά αντιγόνα συνοδεύονται από το γράμμα W που σημαίνει workshop και υποδηλώνει ότι η ονομασία δεν έχει ακόμη οριστικοποιηθεί (DRW8).

Κάθε άτομο κληρονομεί δύο χρωμοσώματα 6, ένα από τον πατέρα και ένα από τη μητέρα. Διαθέτει επομένως δυο HLA αντιγόνα από κάθε γονιδιακή θέση.

Το σύνολο των HLA αντιγόνων που κληρονομεί το άτομο από τον έναν γονέα ονομάζεται απλότυπος. Δυο απλότυποι, ένας από κάθε γονέα, αποτελούν το γονότυπο.

Τα αδέλφια που κληρονομούν τους ίδιους απλότυπους ονομάζονται HLA ταυτόσημα (25%) ενώ εκείνα που κληρονομούν τον ίδιο απλότυπο από τον ένα γονέα αλλά διαφορετικό απλότυπο από τον άλλο γονέα ονομάζονται HLA απλοταυτόσημα. Τα αδέλφια που κληρονομούν διαφορετικούς απλότυπους από κάθε γονέα είναι HLA μη ταυτόσημα. Τα παιδιά με τους γονείς τους είναι πάντα απλοταυτόσημα.[2]

Το σύστημα HLA αποτελείται από δυο τάξεις: I και II. Στα HLA τάξης I ανήκουν τα A, B, C που είναι τα πιο σημαντικά στη μεταμόσχευση καθώς και τα E, F, G κ.ά. ενώ στα HLA τάξης II ανήκουν 5 γονίδια: DR, DQ, DP, DM και DO. Τα πιο σημαντικά είναι τα DR, DQ, DP, εκφράζονται στα Β-λεμφοκύτταρα, τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποτελούνται από δυο αλυσίδες που κωδικοποιούνται από HLA γονίδια, την α και τη β, κάθε μια από τις οποίες αποτελούνται από δύο δομές.[3]

Τα HLA γονίδια καταδεικνύουν περισσότερο πολυμορφισμό από οποιοδήποτε άλλο γενετικό σύστημα, δηλαδή για κάθε γενετικό τόπο υπάρχουν πολλαπλά αλληλόμορφα. Τα αντιγόνα σε κάθε γενετικό τόπο HLA είναι συνεπικρατούντα, δηλαδή κάθε ένα εκφράζεται ανεξάρτητα από το άλλο. Η ταυτοποίηση του κάθε αντιγόνου HLA ενός ατόμου αποτελεί το φαινότυπό του.[3] Η πραγματική λειτουργία του HLA είναι ότι χρησιμεύει στην αναγνώριση των μορίων του ιδίου του οργανισμού και στην διάκριση τους από ξένα μόρια. Τα HLA τάξης I περιορίζουν την αναγνώριση του αντιγόνου από τα Τ κυτταροτοξικά κύτταρα και τα HLA τάξης II από τα Τ βοηθητικά και Τ κατασταλτικά. Ο υποδοχέας των Τ-λεμφοκυττάρων (TCR) δηλαδή δεν μπορεί να αναγνωρίσει το αντιγόνο εκτός αν το «δει» μαζί με ένα HLA αντιγόνο. Τα HLA τάξεως I ενώνονται με ενδογενή αντιγόνα ενώ τα HLA τάξεως II με εξωγενή.

Τα γνωστά αντιγόνα για τη σειρά HLA –A είναι 23, για τη σειρά HLA –B είναι 49 και για τη HLA –C 14 ενώ για τη σειρά HLA – DR είναι16, για τη HLA – DQ είναι 3 και για τη σειρά HLA –DP 6.[3]

Κλινική σημασία των αντιγόνων HLA

Μεταμόσχευση

Λόγω των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας σχηματίζονται αντισώματα τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε απόρριψη του μοσχεύματος σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή σε νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή στη μεταμόσχευση μυελού των οστών (GVHD – Graft Versus Host Disease). Η συμβατότητα στο HLA σύστημα μεταξύ δότη και δέκτη ελαχιστοποιεί αυτή την αντίδραση. Ο έλεγχος συμβατότητας (HLA – typing) γίνεται ως προς HLA – A, HLA – B, HLA – DR, HLA – DQ. Η μεγάλη πολυμορφία του συστήματος HLA οδήγησε στη δημιουργία εθνικής και παγκόσμιας τράπεζας δοτών.[4]

Πίνακας 2. Σύστημα HLA[3]

ΤΑΞΗ HLA	HLA ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗΣ
ΤΑΞΗ I	HLA – A	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ I	HLA – B	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ I	HLA – C	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ I	HLA – E	-
ΤΑΞΗ I	HLA – F	-
ΤΑΞΗ I	HLA- G	-
ΤΑΞΗ I	HLA – H	-
ΤΑΞΗ I	HLA – J	-
ΤΑΞΗ I	HLA – K	-
ΤΑΞΗ I	HLA - L	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRA	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB1	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB2	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB3	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB4	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB5	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB6	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB7	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB8	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DRB9	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DQA1	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DQB1	ΝΑΙ
ΤΑΞΗ II	HLA – DQA2	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DQB2	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DQB3	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DOB	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DMA	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DMB	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DNA	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DPA1	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DPB1	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DPA2	-
ΤΑΞΗ II	HLA – DPB2	-

Μετάγγιση

Οι ασθενείς που μεταγγίζονται με μη λευκαφαιρεμένα ερυθρά μπορεί να ευαισθητοποιηθούν στα HLA αντιγόνα του δότη με αποτέλεσμα σε επόμενη μετάγγιση να εμφανίσουν πυρετικές αντιδράσεις. Σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς είναι απαραίτητη η χορήγηση λευκαφαιρεμένων παραγώγων.[4]

Τυποποίηση HLA [4]

Ο προσδιορισμός HLA μπορεί να γίνει με δύο τεχνικές:

1. Μέθοδος μικρολεμφοκυτταροτοξικότητας. Ορολογική μέθοδος που στηρίζεται στην ένωση αντιγόνου (αντιγόνο HLA κυτταρικής μεμβράνης) με ειδικό αντίσωμα (αντιορός HLA) παρουσία περίσσειας συμπληρώματος και προκαλεί βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης (οπές) και θάνατο του κυττάρου. Στη μέθοδο αυτή αναζητούνται τα αντιγόνα HLA στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων.
2. Μοριακές τεχνικές: Μέθοδοι RFLP, PCR-SSO, PCR-SSP, PCR-SSCP, SBT όπου αναζητούνται τα αλληλόμορφα HLA στο χρωμόσωμα 6.

Αντιγόνα αιμοπεταλίων

Εισαγωγή

Τα αιμοπετάλια είναι θραύσματα του πρωτοπλάσματος των μεγακαρυοκυττάρων που παράγονται στο μυελό των οστών και η κύρια λειτουργία τους είναι να παίζουν ρόλο στην πρόληψη της απώλειας αίματος με τη συμμετοχή τους στην αιμόσταση και τη διατήρηση της ακεραιότητας του φλεβικού ενδοθηλίου. Η διάμετρος τους είναι 2-3 μm και κυκλοφορούν στο αίμα υγιών ενηλίκων σε αριθμό από 150000-450000 / μL. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων γίνει μικρότερος από 150000/μL, αυξάνει ο κίνδυνος αιμορραγίας λόγω του κρίσιμου ρόλου τους στην αιμόσταση. Ωστόσο κλινικά σημαντική αιμορραγία δεν παρατηρείται μέχρι τα αιμοπετάλια να πέσουν κάτω από το όριο των 30000/μL. Όπως τα ερυθρά και τα ουδετερόφιλα, έχουν τα δικά τους μοναδικά αντιγόνα που εκφράζονται στην επιφάνεια της κυτταρικής τους μεμβράνης.[5] Εκτός όμως από τα ειδικά αντιγόνα, τα αιμοπετάλια εκφράζουν και αντιγόνα που βρίσκονται σε άλλα κύτταρα και ανήκουν στο σύστημα HLA A – B – C χωρίς να ανιχνεύονται αντιγόνα της D περιοχής, όπως και κοινά αντιγόνα με τα ερυθρά και αυτά είναι αντιγόνα του συστήματος ABH, Lewis, Ii και P ενώ είναι απόντα αντιγόνα του συστήματος Rhesus, Duffy, Kell, Kidd και Lutheran.[5]

Ειδικά Αντιγόνα Αιμοπεταλίων

Στα αιμοπετάλια ανευρίσκονται περισσότερες από 45 διαφορετικές μεμβρανικές δομές. Στη μεμβράνη τους φέρουν ένα μεγάλο αριθμό γλυκοπρωτεϊνών, από τις οποίες λίγες είναι ειδικές, ενώ οι περισσότερες υπάρχουν σε άλλα κύτταρα. Είναι δυνατό να διακρίνουμε τις γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης των αιμοπεταλίων σε τέσσερις ομάδες: ιντεγρίνες, γλυκοπρωτεΐνες πλούσιες σε λευκίνη, σελεκτίνες και την οικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Οι ιντεγρίνες είναι συμπλέγματα γλυκοπρωτεϊνών που αποτελούνται από α και β υποομάδες.[5]

Τα αιμοπετάλια φέρουν δύο ιντεγρίνες της οικογένειας β_2: την $\alpha_{IIIb}\ \beta_3$ (GPIIb-IIIa) και την $\alpha_v\ \beta_3$ που είναι ο υποδοχέας της βιτρονεκτίνης. Επίσης φέρουν τρείς ιντεγρίνες της οικογένειας β : τον υποδοχέα του κολλαγόνου $\alpha_2\beta_1$ (GPIα-IIα), τον υποδοχέα της φιμπρονεκτίνης $\alpha_5\beta_1$ (GPIc-IIα) και τον υποδοχέα της λαμινίνης $\alpha_6\beta_1$ (GPIc^1-IIα). Η πλούσια σε λευκίνη πρωτεΐνη που βρίσκεται στη επιφάνεια των αιμοπεταλίων είναι το σύμπλεγμα GPIb-V-IX που είναι ο υποδοχέας του παράγοντα von Willebrand. Αποτελείται από 4 αλυσίδες, τις: GPIbα, GPIbβ, GPV και GPIX και έχει διαφορετική δομή από τις ιντεγρίνες. Οι γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης των αιμοπεταλίων δρουν ως ενδιάμεσοι στην πρόσφυση των αιμοπεταλίων στη μεσοκυττάρια ουσία και τη συσσώρευσή τους. Μερικές από τις γλυκοπρωτεΐνες είναι πολυμορφικές και έχουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογία των αιμοπεταλίων.[5]

Τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων είναι πολυμορφικοί επίτοποι των γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης τους. Οι πολυμορφισμοί είναι φυσιολογικές παραλλαγές στη νουκλεοτιδική αλληλουχία που οδηγούν στη δημιουργία διαφορετικών αλληλόμορφων (αλλήλια).[5] Οι περισσότεροι από αυτούς τους πολυμορφισμούς ανακαλύφθηκαν μετά από κλινικές παρατηρήσεις αντισωμάτων που αναπτύχθηκαν έναντι αντιγόνων των γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης σε ομόζυγα άτομα που εκτίθενται σε αλληλόμορφο που τους λείπει μετά από μετάγγιση, εγκυμοσύνη ή μεταμόσχευση με επακόλουθη θρομβοπενία και αιμορραγική διάθεση.[6]

Τα περισσότερα από αυτά εκφράζονται και σε άλλα κύτταρα και ιστούς όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, λείες μυϊκές ίνες, ινοβλάστες, ενεργοποιημένα Τ- λεμφοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ιστορική Ανάδρομη - Ονοματολογία

Το πρώτο ειδικό αντιγόνο των αιμοπεταλίων ήταν το Zw^a που περιγράφηκε από τον van Loghem και συνεργάτες το 1959 σε ασθενή με κλινική εικόνα

πορφύρας μετά από μετάγγιση.[5]

Το 1989 ο Newman και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι ο πολυμορφισμός HPA-1a/b ($Zw^{a/b}$) οφείλεται σε αντικατάσταση ενός αμινοξέος στη θέση 196 του cDNA της GP IIIa. Οι πρώτοι πολυμορφισμοί των αιμοπεταλίων που περιγράφηκαν πήραν το όνομά τους από τα αρχικά των ασθενών που ανέπτυξαν τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα. Το 1990 αποφασίστηκε η διατύπωση ενός νέου συστήματος ονοματολογίας σύμφωνα με το οποίο:

- Τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων θα ονομάζονται HPA (Human Platelet Antigens)
- Τα διαφορετικά αντιγονικά συστήματα θα αριθμούνται χρονολογικά ανάλογα με το χρόνο της δημοσίευσής τους
- Τα αλλήλια ενός συστήματος θα αναδεικνύονται αλφαβητικά, ανάλογα με τη συχνότητά τους στον πληθυσμό, από την υψηλότερη στη χαμηλότερη
- Η ένταξη νέων αντιγονικών συστημάτων θα χρειάζεται την έγκριση των μελών της ομάδος εργασίας.[5]

Το 2003 δημιουργήθηκε η Επιτροπή Ονοματολογίας των Αιμοπεταλίων (Platelet Nomenclature Committee – PNM) σαν αποτέλεσμα συνεργασίας της International Society of Blood Transfusion (ISBT) και της International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) scientific subcommittee on platelet immunology. Η επιτροπή αυτή αποτελεί το θεματοφύλακα του συστήματος ονοματολογίας HPA και πρόσθεσε επιπλέον κανόνες:

- Ένα ειδικό αντιγόνο των αιμοπεταλίων θα ονομάζεται HPA όταν η μοριακή του βάση έχει προσδιοριστεί.
- Ο προσδιορισμός " w " προστίθεται μετά το όνομα του αντιγόνου, εάν δεν έχει αναφερθεί αλλοαντίσωμα έναντι του αντιθετικού αντιγόνου (έχει προσδιοριστεί αντίσωμα έναντι στο ένα από τα δύο αντιγόνα)
- Τα νέα αντιγόνα χρειάζεται έγκριση της επιτροπής για να περιληφθούν στον πίνακα της HPA ονοματολογίας.[5]

Μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί 27 ειδικά αντιγόνα αιμοπεταλίων που εκφράζονται σε πέντε διαφορετικές γλυκοπρωτεΐνες και, με μία μοναδική εξαίρεση, είναι όλα αποτέλεσμα μονήρους νουκλεοτιδικής αλλαγής στη συχνότητα της κωδικοποίησης των γονιδίων (Single Nucleotide Polymorphism – SNP)[3] (αντικατάσταση ενός αμινοξέος).[6] Με το γράμμα a προσδιορίζεται το αλλήλιο με τη μεγαλύτερη συχνότητα, ενώ με το γράμμα b το αλλήλιο με τη μικρότερη συχνότητα (Πίνακας 3).

Τα 12 από αυτά τα αντιγόνα ανήκουν σε έξι διαλληλικά συστήματα (HPA-1, -2, -3, -4, -5, -15). Το μόνο μη-SNP HPA είναι το HPA-14w που είναι αποτέλεσμα εξάλειψης τριών νουκλεοτιδίων.[6]

Ο αριθμός των αλληλίων κάθε γονιδίου ποικίλει. Το γονίδιο ITBG3 που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη GP IIIa ή την β_3 ιντεγρίνη έχει το μεγαλύτερο αριθμό αλληλίων, συνολικά 10, ενώ γονίδια που κωδικοποιούν άλλες γλυκοπρωτεΐνες έχουν μόνο 2 ή 3 αλλήλια.[6]

Τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων αποτελούν στόχο για διάφορους τύπους αντισωμάτων όπως αυτοαντισώματα, αλλοαντισώματα και αντισώματα εξαρτώμενα από φάρμακα. Τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων των αιμοπεταλίων τα καταστρέφουν μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Τα αιμοπετάλια στη συνέχεια απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω του σπλήνα με αποτέλεσμα την

Πίνακας 3. Ειδικά Αντιγόνα Αιμοπεταλίων – Συχνότητα

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΝΤΙΓΟΝΟ	ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ % (Καυκάσιοι)
HPA -1	HPA -1a	Zw^a, PL^{A1}	97.9
HPA -1	HPA -1b	Zw^b, PL^{A2}	28.8
HPA - 2	HPA – 2a	Ko^b	>99
HPA - 2	HPA – 2b	Ko^a, Sib^a	13.2
HPA - 3	HPA – 3a	Bak^a, Lek^a	80.95
HPA - 3	HPA – 3b	Bak^b	69.8
HPA - 4	HPA – 4a	Yuk^b, Pen^a	>99.9
HPA - 4	HPA – 4b	Yuk^a, Pen^b	<0.1
HPA - 5	HPA – 5a	Br^b, Zav^b	99.0
HPA - 5	HPA – 5b	Br^a, Zav^a, Hc^a	19.7
HPA - 5	HPA -6bw	Ca^a, Tu^a	0.7
HPA - 5	HPA -7bw	Mo	0.2
HPA - 5	HPA -8bw	Sr^a	<0.01
HPA - 5	HPA -9bw	Max^a	0.6
HPA - 5	HPA -10bw	La^a	<1.6
HPA - 5	HPA -11bw	Gro^a	<0.25
HPA - 5	HPA -12bw	Iy^a	0.4
HPA - 5	HPA -13bw	Sit^a	0.25
HPA - 5	HPA -14bw	Oe^a	<0.17
HPA - 15	HPA -15a	Gov^b	74
HPA - 15	HPA -15b	Gov^a	81
HPA - 16	HPA -16bw	Duv^a	<1
HPA - 15	Mou^a	26	
HPA - 17	HPA -17bw		<1
HPA - 18	HPA -18bw		<1
HPA - 19	HPA -19bw		<1
HPA - 20	HPA -20bw		<1
HPA - 21	HPA -21bw		<1

αυξημένη καταστροφή τους και τη μείωση του αριθμού τους.[7] Ένα άτομο του οποίου τα αιμοπετάλια δεν έχουν ένα HPA μπορεί να κάνει αντισώματα έναντι αυτού του αντιγόνου με μετάγγιση ή κατά την εγκυμοσύνη. Για παράδειγμα κάποιος με αιμοπεταλιακό τύπο HPA – 1b/1b δεν έχει HPA – 1a στα αιμοπετάλια του και όταν εκτεθεί σε αιμοπετάλια που εκφράζουν HPA – 1a παράγει ειδικά αντισώματα. Εάν αυτό συμβεί πρόκειται για αλλοανοσοποίηση.[7] Τα HPA αλλοαντισώματα είναι υπεύθυνα για τις παρακάτω κλινικές καταστάσεις:

Νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία

Η νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία είναι η πιο συχνή κλινική επίπτωση της ανοσοποίησης έναντι των ειδικών αντιγόνων των αιμοπεταλίων και το πιο συχνό αίτιο σοβαρής νεογνικής θρομβοπενίας. Η μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης ευαισθητοποιείται έναντι ειδικών αντιγόνων αιμοπεταλίων πατρικής προέλευσης. Το 5% των περιπτώσεων συμβαίνει στην πρώτη εγκυμοσύνη.[7]

Τα μητρικά αντισώματα κατευθύνονται έναντι των πατρικών αντιγόνων που εκφράζονται στα εμβρυικά αιμοπετάλια. Η επίπτωση είναι αυξημένη όταν η μητέρα είναι HPA-1a αρνητική και HLA-DR3 θετική.[7] Τα αντι-HPA-1a είναι IgG αντισώματα που μέσω του πλακούντα προσβάλλουν τα αιμοπετάλια του εμβρύου, τα οποία στη συνέχεια απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω του σπλήνα. Αν η καταστροφή των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερη από την παραγωγή, το έμβρυο αναπτύσσει θρομβοπενία και κινδυνεύει από ενδοκράνια αιμορραγία. Το 10-30% των ευαισθητοποιημένων εγκύων κινδυνεύουν να γεννήσουν παιδί με ενδοκράνια αιμορραγία και το 10% των παιδιών πεθαίνουν. Συνήθως ο έλεγχος πριν το τοκετό δεν είναι εφικτός και το πρώτο παιδί με πρόβλημα διαγιγνώσκεται μετά τον τοκετό.

Τα αιμοπετάλια είναι δυνατόν να συνεχίσουν να μειώνονται τις πρώτες 48 ώρες. Είναι απαραίτητος ο προγραμματισμός ελέγχου για τη διαπίστωση ή όχι ενδοκράνιας αιμορραγίας. Εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να δωθεί συμβατή μετάγγιση αιμοπεταλίων. Χορηγούνται συμβατά αιμοπετάλια από δότη ή πλυμένα και ακτινοβολημένα αιμοπετάλια από τη μητέρα. Εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμα αιμοπετάλια χορηγούνται υψηλές δόσεις iv IG.[7]

Πορφύρα μετά από Μετάγγιση

Πρόκειται για σπάνια αλλά σοβαρή κατάσταση που συμβαίνει μια εβδομάδα μετά τη μετάγγιση παραγώγων αίματος που περιέχουν αιμοπετάλια. Το αντίσωμα που αναπτύσσεται καταστρέφει τα αιμοπετάλια που μεταγγίστηκαν αλλά και τα αυτόλογα αιμοπετάλια παρά το ότι ο μηχανισμός καταστροφής των αυτόλογων αιμοπεταλίων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Περίπου μία εβδομάδα (6-8 ημέρες) μετά τη μετάγγιση ερυθρών, πλάσματος ή αιμοπεταλίων παρατηρείται ραγδαία πτώση των αιμοπεταλίων και αιμορραγική διάθεση. Προκαλείται από HPA αλλοαντισώματα και κυρίως αντι- HPA-1a.[7] Οι ασθενείς έχουν ήδη ευαισθητοποιηθεί από προηγούμενες κυήσεις ή μεταγγίσεις και η εκ νέου μετάγγιση προκαλεί αναμνηστική απάντηση και παραγωγή αντισωμάτων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την απόδειξη ότι ο ορός του ασθενούς περιέχει αντισώματα έναντι των ειδικών αντιγόνων των αιμοπεταλίων. [7] Η μετάγγιση των αιμοπεταλίων δεν συνιστάται διότι δεν είναι αποτελεσματική. Προτείνεται η χορήγηση υψηλών δόσεων iv IG.[7]

Ανθεκτικότητα στη Μετάγγιση των Αιμοπεταλίων

Πρόκειται για σοβαρή επιπλοκή της μακρόχρονης υποστήριξης ασθενών με αιμοπετάλια. Η πιο συχνή αιτία ανοσολογικής ανθεκτικότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι η αλλοανοσοποίηση στα αντιγόνα του συστήματος HLA τάξης Ι ενώ η ανθεκτικότητα που οφείλεται στα ειδικά αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα είναι σπάνια (<5%).[7]

Τυποποίηση HPA

Η ακριβής τυποποίηση των ασθενών για τα ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων απαιτείται σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Η ορολογική φαινοτύπιση των HPA έχει περιορισμένη αξία καθώς συχνά λίγα αιμοπετάλια μπορούν να ελεγχθούν σε θρομβοπενικούς ασθενείς και σπάνια υπάρχουν αξιόπιστοι αντιοροί για τα HPA πλήν των HPA–1a και HPA–5b. Οι HPA αντιοροί συχνά περιέχουν ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA τάξης -1) που περιορίζουν τη χρήση τους. Μονοκλωνικά αντισώματα έχουν αναπτυχθεί μόνο για το HPA–1a.[7]

Γενετική τυποποίηση γίνεται μέσω DNA όπου είναι δυνατή η τυποποίηση της μοριακής βάσης 22 ειδικών αιμοπεταλιακών αντιγόνων με την υιοθέτηση της PCR – SSP (PCR με Sequence Specific Primers) από πολλά εργαστήρια.[7]

Η ανίχνευση αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων συνήθως γίνεται με 4 τεχνικές:

1. Τέστ ανοσοφθορισμού αιμοπεταλίων - Platelet Immunofluoresence Test (PIFT)
2. Τεχνική ακινητοποίησης των αιμοπεταλίων με

μονοκλωνικά αντισώματα - Monoclonal Antibody Immobilization of Platelets Antigen (MAIPA)
3. Τεχνικές βασισμένες στη μέθοδο γέλης (ASPA, GASA)
4. Τεχνικές ανοσοπροσρόφησης - Elisa based techniques.[7]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bux J. Molecular nature of antigens implicate in immune neutropenias. Int J Hematol, 2002; 76: 399-403.
2. Shankarkumar U. The Human Keukocyte Antigen (HLA) System. Int J Genet, 2004; 4:91-103.
3. Marsh SGE, Albert ED, et al. Nomeclature for factors of HLA system. Tissue Antigen, 2002; 60:407-464.
4. Dupont B (Ed). Immunobiology of HLA, vol 1, Histocompability Testing, 1989.
5. Metcalfe P. Platelet antigens and antibody detection. Vox Sanguinis 2004; 87:582-586.
6. Landau M, Rosenberg N. Molecular insight into human platelet antiges: structural and evolutionary conservation analyses offer new perspective to immunogenic disorders. Transfusion 2011; 51:558-569.
7. Lochowicz AJ, Curtis BR. Clinical applications of platelet antibody and antigen testing. Labmedicine 2011; 42:687-692.

Ενδείξεις χορήγησης πλάσματος και αιμοπεταλίων

ΜΑΡΙΑ ΓΑΒΑΛΑΚΗ[1], ΜΑΡΙΑ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ[2]
[1]Αιματολόγος Διευθύντρια ΕΣΥ, [2]Αιματολόγος, ΝΥ Αιμοδοσίας και Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων είναι μια από τις πιο συχνές ιατρικές πράξεις, πολλές φορές σωτήρια για την ζωή των ασθενών, αλλά δυστυχώς δεν είναι ακίνδυνη με αρκετά, ενίοτε σοβαρά, ανεπιθύμητα συμβάματα. Η απόφαση για μετάγγιση πρέπει να σταθμίζει τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους, όπως προκύπτουν από καλά τεκμηριωμένες μελέτες (evidence -based medicine), εξατομικευμένες για τον κάθε ασθενή.[1]

Η σύγχρονη τάση στη μεταγγισιοθεραπεία είναι η ολική διαχείριση της αιμοθεραπείας του ασθενή (patient blood management), δηλαδή η βασισμένη σε δεδομένα προσέγγιση με στόχο την βελτίωση της περίθαλψης του ασθενή, που πιθανόν χρειασθεί μετάγγιση κατά την διάρκεια της νοσηλείας του. Περιλαμβάνει μεθόδους που οδηγούν στην μείωση των απαιτήσεων για μετάγγιση και των κινδύνων που απορρέουν από αυτήν.[2,3]

Η ποιότητα των δεδομένων που αφορούν την μετάγγιση πλάσματος και αιμοπεταλίων είναι μέσης ή χαμηλής βαθμολόγησης και επομένως οι συστάσεις είναι ασθενείς

Ενδείξεις χορήγησης πλάσματος

Πλάσμα - Μετάγγιση

Το πλάσμα παρασκευάζεται ή από ολικό αίμα ή με τη διαδικασία της αφαίρεσης. Τα προϊόντα αυτά θεωρούνται θεραπευτικά ισοδύναμα τόσο στην επίτευξη της αιμόστασης όσο και ως προς την επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων, (Βαθμός σύστασης: 1A)[4]. Για να διατηρηθούν επαρκώς οι ασταθείς παράγοντες της πήξης (FV, FVIII) πρέπει το πλάσμα να καταψυχθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την συλλογή του με σύστημα που εξασφαλίζει την πλήρη κατάψυξη του παραγώγου σε θερμοκρασία μικρότερη των –30° C μέσα σε μια ώρα. Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP) περιέχει φυσιολογικά επίπεδα όλων των σταθερών παραγόντων πήξης, λευκωματίνη, ανοσοσφαιρίνες και τουλάχιστον το 70% της αρχικής ποσότητας του FVIII. Το κατεψυγμένο πλάσμα (FP) καταψύχεται εντός 24 ωρών από τη συλλογή του. Η διαφορά του από το FFP είναι η σχετική ελάττωση των ασταθών παραγόντων πήξης (FV, FVIII) αλλά η αιμοστατική δράση του είναι ικανοποιητική. Το κρυοϊζημα παρασκευάζεται κατά τη βραδεία απόψυξη του FFP στους 2-6° C και περιέχει τη μεγαλύτερη ποσότητα ινωδογόνου, FVIII, vWF, FXIII και ινωδονεκτίνης. Το κρυο-υπερκείμενο πλάσμα στερείται παράγοντα VIII, ινωδογόνου, υψηλών μοριακού βάρους πολυμερών (HMW) του vWF, αλλά περιέχει ικανοποιητικό ποσό της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS 13.[4] Πριν τη χορήγηση το FFP πρέπει να αποψύχεται στους 37° C σε κατάλληλη συσκευή.

Καίτοι με την ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας τις δυο τελευταίες δεκαετίες, παρασκευάσθηκαν πολλοί νέοι αιμοστατικοί παράγοντες, το κατεψυγμένο πλάσμα αποτελεί το πιο συχνά χορηγούμενο παράγωγο αίματος σε όλο τον κόσμο, κυρίως για τη διόρθωση της αιμοστατικής λειτουργίας.[5-7]

Οι ενδείξεις χορήγησης πλάσματος είναι πολύ περιορισμένες, σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες στηρίζονται σε δεδομένα μέτριας ή χαμηλής ποιότητας και επομένως οι συστάσεις δεν είναι ισχυρές. Ωστόσο υπάρχει υψηλό ποσοστό συμφωνίας (0,81) μεταξύ τους.[6,7]. Στην πράξη όμως μεγάλο ποσοστό της χορήγησης (στις

διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 10-73%) θεωρείται αδικαιολόγητη μετάγγιση[6].

Το FFP/FP συνήθως χορηγείται για την διόρθωση παθολογικών χρόνων πήξης με στόχο τον περιορισμό ή την πρόληψη της αιμορραγίας, όμως δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να δικαιολογούν την προφυλακτική χορήγηση. Το μεγαλύτερο ποσοστό μη ενδεδειγμένης μετάγγισης αφορά σε ασθενείς με παράταση του PT/APTT που δεν αιμορραγούν.[7,8] Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει καλή συσχέτιση των παθολογικών χρόνων πήξης με τον κίνδυνο αιμορραγίας, ακόμα και πριν από επεμβατικές διαδικασίες. Επίσης η χορήγηση πλάσματος δεν διορθώνει αποτελεσματικά την παράταση των χρόνων.[5,7,9]

Παράταση PT/APTT και κίνδυνος αιμορραγίας

Η παράταση του PT ή APTT μπορεί να αντανακλά την ελάττωση ενός παράγοντα πήξης ή την παρουσία ανασταλτή. Στην περίπτωση του ανασταλτή μπορεί να σχετίζεται ή όχι με αιμορραγία (π.χ παρουσία αντιπηκτικών του λύκου). Επίσης ελάττωση του παράγοντα XII, ενώ προκαλεί σημαντική παράταση του APPT, δεν ευθύνεται για αιμορραγική διάθεση. Ελάττωση των επιπέδων άλλων παραγόντων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας αν το επίπεδο των παραγόντων είναι χαμηλότερο από 30%. Σε περιπτώσεις πολλαπλής ανεπάρκειας παραγόντων που είναι συχνό στην κλινική πράξη, παρατηρούνται παρατάσεις των χρόνων ενώ τα επίπεδα είναι >30%. Αυτό έχει αποδειχθεί και από μελέτες τόσο σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας όσο και σε ασθενείς με ηπατική νόσο.[7]

Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της παράτασης των χρόνων πήξης και του κινδύνου αιμορραγίας φαίνεται και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβατικές διαδικασίες και παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά την εκδήλωση αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών που είχαν παθολογικούς ή φυσιολογικούς χρόνους.[7,9]

Κλινικές καταστάσεις χορήγησης FFP/FP

Οι κλινικές ενδείξεις για την οποίες είναι γενικά αποδεχτή η χορήγηση πλάσματος είναι πολύ περιορισμένες: α) η θεραπεία της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (ΘΘΠ) και β) η έλλειψη του παράγοντα V για τον οποίο δεν υπάρχει προς το παρόν συμπυκνωμένος παράγοντας. Το FFP δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται για: υποογκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, διόρθωση ανοσοανεπάρκειας και θρέψη.

Υπάρχουν όμως πολλές κλινικές καταστάσεις για τις οποίες αμφισβητείται αν η χορήγηση του έχει ευνοϊκά ή βλαπτικά αποτελέσματα και για τα οποία η ποιότητα των δεδομένων είναι χαμηλή. Έχουν πραγματοποιηθεί συναντήσεις ειδικών που έθεσαν ερωτήματα για την χρήση ή όχι του πλάσματος σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις.[10,13] Σύνοψη των δεδομένων γίνεται παρακάτω.

Τραύμα / μαζική μετάγγιση

Σε πρόσφατες μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με τραύμα προτείνεται, ότι αυξάνοντας τον όγκο του χορηγούμενου πλάσματος κατά την διάρκεια μαζικής μετάγγισης (ως αναλογία FP:RBC), βελτιώνεται η έκβαση. Αυτό άλλαξε την πρακτική της μαζικής μετάγγισης και καθιερώθηκε η σχέση 1:1:1, υπάρχει όμως προβληματισμός για την αύξηση της χρήσης του πλάσματος και των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (TRALI).[10] Σε μελέτη που συγκρίθηκε η αναλογία 1:1:1 vs 1:1:2 δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα στις 24h και 30 ημέρες. Πάντως στους ασθενείς της ομάδας 1:1:1 επιτεύχθηκε καλύτερη αιμόσταση και μικρότερη αιμορραγία στις 24 h.[11,12] Η έγκαιρη χορήγηση πλάσματος και σε αναλογία >1:3 ελαττώνει την θνητότητα (60%) και τον κίνδυνο της πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Οι συστάσεις AABB προτείνουν τη χορήγηση πλάσματος (ενδιάμεση ποιότητα δεδομένων) ενώ δεν συστήνουν υπέρ ή κατά της αναλογίας 1:3 (χαμηλή ποιότητα δεδομένων).[10] Για τον περιορισμό των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (TRALI) προτείνουν έγκαιρη διακοπή του πρωτοκόλλου μαζικής μετάγγισης μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί.

Δεν συστήνεται η χορήγηση πλάσματος σε ασθενείς με τραύμα ή άλλα χειρουργεία που δεν εμπίπτουν στην κατηγορία της μαζικής μετάγγισης, καθότι δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η πρακτική αυτή βελτιώνει την έκβαση, αλλά αντίθετα αυξάνει την επίπτωση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.[10,12]

Ανεπάρκεια μεμονωμένων παραγόντων πήξης

Η χορήγηση FFP ενδείκνυται μόνο στην περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμος συμπυκνωμένος παράγοντας (όπως ο FV) σε περίπτωση αιμορραγίας ή για την αποφυγή αιμορραγίας σε χειρουργικές ή άλλες επεμβατικές τεχνικές.

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ)

Η θεραπεία εκλογής για την ΘΘΠ είναι η πλασμα-

φαίρεση και η αντικατάσταση με πλάσμα (συνήθως ενός όγκου πλάσματος) μέχρι την επίτευξη ύφεσης, (Βαθμός σύστασης: 1Α). Εφ' όσον είναι διαθέσιμο προτιμάται το κρυο-υπερκείμενο, καθότι στερείται των πολυμερών του vWF και περιέχει ADAMTS 13.

Ανεπάρκεια πολλών παραγόντων πήξης

Συνιστάται η χορήγηση FFP σε σοβαρή αιμορραγία με τη διαφορά ότι το Αμερικανικό Κολέγιο Παθολόγων συστήνει την χορήγηση πλάσματος όταν οι PT/APTT είναι >1.5 από τον χρόνο του μάρτυρα ενώ η BCSH δεν αναφέρει το επιθυμητό επίπεδο για την χορήγηση. Για την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις, ότι η μετάγγιση πλάσματος έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα στην έκβαση και η μετάγγιση πλάσματος και αιμοπεταλίων συνιστάται μόνο επί σοβαρής αιμορραγίας

Προφυλακτική μετάγγιση πλάσματος

Η μετάγγιση FFP βελτίωσε το INR σε 16/44 ασθενείς ΜΕΘ που είχαν INR >1,5. Σε αναδρομική μελέτη από 115 ασθενείς ΜΕΘ με INR >1,5 που δεν είχαν αιμορραγία, 36 μεταγγίσθηκαν με πλάσμα και η επίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ίδια με αυτούς στους οποίους δεν χορηγήθηκε, αλλά είχαν αυξημένη επίπτωση ALI (18% vs 4%).[9] Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα ότι η προφυλακτική χορήγηση πλάσματος έχει κάποιο πλεονέκτημα για την έκβαση των ασθενών στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.[9]

Σε 100 ασθενείς με ηπατική νόσο μελετήθηκε η επίπτωση της μετάγγισης FFP/FP και βρέθηκε ότι είναι δύσκολο να διορθωθούν οι χρόνοι της πήξης εκτός αν μεταγγισθούν πολύ μεγάλες ποσότητες και το αποτέλεσμα είναι βραχύχρονο. Στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια αν και υπάρχει παράταση του PT ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι πολύ μικρός, επειδή παράλληλα με τους παράγοντες πήξης ελαττώνεται και η σύνθεση των φυσικών ανασταλτών, των πρωτεϊνών C και S, που οδηγεί σε ισόρροπη παραγωγή θρομβίνης.[9,13] Αν αποφασισθεί η χορήγηση πλάσματος πριν από επεμβατικές διαδικασίες πρέπει το αποτέλεσμα να ελέγχεται.[4]

Γενικώς δεν συστήνεται η προφυλακτική μετάγγιση πλάσματος σε χειρουργεία, στην οξεία παγκρεατίτιδα, στην δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικά ή από ακεταμινοφαίνη, σε ασθενείς ΜΕΘ και σε ενδοκράνιες αιμορραγίες που δεν οφείλονται σε διαταραχή της αιμόστασης.[10] (ποιότητα δεδομένων πολύ χαμηλή)

Αναστολή δράσης κουμαρινικών

Για την αναστολή της δράσης των κουμαρινικών σε ασθενείς που δεν αιμορραγούν συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης Κ. Επί αιμορραγίας ή επείγοντος χειρουργείου, που απαιτείται άμεση αναστολή της δράσης τους, μπορεί να χορηγηθεί προθρομβινικό σύμπλεγμα (PCC) ή FP/FFP. Αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες προτιμάται η χρήση του PCC, που περιέχει τους 4 βιταμινο-Κ εξαρτώμενους παράγοντες II, VII, IX και X σε μεγαλύτερες ποσότητες από το πλάσμα, είναι αδρανοποιημένο, δεν χρειάζεται συμβατότητα ομάδας, δεν απαιτείται χρόνος για το ξεπάγωμα και το αποτέλεσμα είναι πολύ πιο γρήγορο.[4,910,13] Υπάρχει διχογνωμία για την ενδοκράνια αιμορραγία για την οποία το AABB προτείνει την χορήγηση πλάσματος, στηριζόμενο σε αναδρομική μελέτη στην οποία είχε ευνοϊκή επίδραση.[10] (ποιότητα δεδομένων χαμηλή –πολύ χαμηλή)

Επιλογή μονάδας προς μετάγγιση

Προτιμάται η μετάγγιση FFP συμβατής ΑΒΟ ομάδας με τον ασθενή. Επί ελλείψεως της ίδιας ομάδας, διαφορετική ομάδα μπορεί να γίνει αποδεκτή, με την προϋπόθεση ότι δεν θα μεταγγισθεί μεγάλη ποσότητα πλάσματος σε σχέση με τον όγκο των ερυθρών και ότι το επίπεδο των αντι-Α/Β δεν είναι ιδιαίτερα ψηλό για να προκαλέσουν αιμόλυση των ερυθρών του λήπτη, αν και δεν έχουν αναφερθεί επεισόδια αιμόλυσης. Να θυμόμαστε ότι πανδότης για το πλάσμα η ομάδα ΑΒ που στερείται φυσικών αιμοσυγκολλητινών. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη μετάγγιση νεογνών, όπου πλάσμα ομάδας Ο πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σε νεογνά ίδιας ομάδας. Η συμβατότητα στο σύστημα Rhesus δεν είναι απαραίτητη, ούτε είναι απαραίτητη η προφύλαξη με αντι-D σφαιρίνη των D αρνητικών ασθενών που μεταγγίσθηκαν με D-θετικά FFP.

Το πλάσμα που έχει υποστεί επεξεργασία για μείωση των παθογόνων (αδρανοποίηση) θεωρείται ισοδύναμο με το μη επεξεργασμένο πλάσμα και προτιμάται σε ευπαθείς ομάδες και ειδικά όταν πρόκειται να μεταγγισθεί μεγάλος όγκος.[4]

Δόση

Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και την επιθυμητή άνοδο των επιπέδων των παραγόντων πήξης. Η συνήθης δόση είναι 10-15mg/kg

Ενδείξεις χορήγησης αιμοπεταλίων

Αιμοπετάλια-Μετάγγιση

Τα αιμοπετάλια (ΑΜΠ), τα οποία αποτελούν απύρηνα κυτταρικά θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων (ΜΚ), παίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρη-

ση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου των αγγείων, ενώ συμμετέχουν στις διαδικασίες επούλωσης των τραυμάτων, αγγειογένεσης και παθητικής ανοσίας. Η διαρκής παραγωγή τους ελέγχεται από την ορμόνη θρομβοποιητίνη. Καθημερινά απελευθερώνονται στην περιφέρεια περίπου $1x10^{11}$ νέα αιμοπετάλια με μέση διάρκεια επιβίωσης 7-10 ημέρες. Τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια ελαττώνουν τον κίνδυνο της αιμορραγίας 'καλύπτοντας τα κενά' μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. Η ημερήσια απώλεια ΑΜΠ γι αυτήν την λειτουργία υπολογίζεται σε 7100 plt/μl,[14] αλλά κακοήθη νοσήματα, σοβαρές λοιμώξεις, υπερσπληνισμός και φάρμακα αυξάνουν την απώλεια αιμοπεταλίων.

Μετάγγιση αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) διενεργείται σε ασθενείς με θρομβοπενία (συνήθως κεντρικής αιτιολογίας) ή με πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς λειτουργικές διαταραχές των ΑΜΠ. Η μετάγγιση γίνεται προφυλακτικά για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας απουσία κλινικής αιμορραγίας (προφυλακτική μετάγγιση ΑΜΠ) είτε για τον έλεγχο ενεργού αιμορραγίας επί παρουσίας αυτής (θεραπευτική μετάγγιση ΑΜΠ). Επί συγγενών θρομβοπενιών και λειτουργικών διαταραχών μετάγγιση ΑΜΠ γίνεται μόνο επί αιμορραγίας ή επεμβατικών διαδικασιών.

Οι πρώτες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων έγιναν εφικτές την δεκαετία του 1960 και οδήγησαν στην μείωση των θανάτων λόγω αιμορραγίας που συσχετίζονται με θρομβοπενία.[15] Τα ΑΜΠ για μετάγγιση παρασκευάζονται με 2 διαφορετικές μεθόδους: συμπυκνωμένα ΑΜΠ από πρόσφατο ολικό αίμα τυχαίων δοτών και ΑΜΠ από αφαίρεση. Τα συμπυκνωμένα ΑΜΠ από ολικό αίμα τυχαίων δοτών παρασκευάζονται με τη μέθοδο του πλούσιου σε αιμοπετάλια πλάσματος (Platelet Rich Plasma, PRP) ή από τη στιβάδα των λευκοκυττάρων (Buffy Coat, BC).

Κύρια αιτία μετάγγισης ΑΜΠ είναι η μη παραγωγή από τον μυελό των οστών λόγω: α) κατάληψης του μυελού από κακοήθη κύτταρα (οξεία λευχαιμία) β) απλαστικής αναιμίας, γ) χημειοθεραπείας δ) μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων.

Πριν την απόφαση για μετάγγιση πρέπει να εκτιμάται η συνολική κατάσταση του ασθενούς (νόσημα, αριθμός αιμοπεταλίων, ιστορικό πρόσφατης αιμορραγίας, συν-νοσηρότητα) και οι πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.[15]

Θεραπευτική χορήγηση συνιστάται σε θρομβοπενικούς ασθενείς επί κλινικά σημαντικής αιμορραγίας που βαθμονομείται σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) ≥2 (πίνακας 1) ή πριν από επεμβατική διαδικασία.[14]

Όσον αφορά την προφυλακτική χορήγηση ΑΜΠ,που αφορά >70% των χορηγούμενων ΑΜΠ (κατά ΑΑ ΒΒ),[16] από την βιβλιογραφία τίθενται 3 βασικά ερωτήματα:

- Εάν υπερτερεί η προφυλακτική μετάγγιση έναντι της θεραπευτικής
- Ποιο είναι το όριο για την προφυλακτική χορήγηση
- Ποια είναι η κατάλληλη δόση για την πρόληψη της αιμορραγίας

Με κυρίαρχα τα παραπάνω ερωτήματα έχουν συνταχθεί οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση των ΑΜΠ από AABB[16,17] και από ICTMG (International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines)[18], των οποίων τα κυριότερα σημεία θα αναφερθούν στο παρόν κείμενο. Η ποιότητα των δεδομένων θεωρείται ενδιάμεση ή χαμηλή.

Πίνακας 1. Βαθμονόμηση αιμορραγίας σύμφωνα με την ΠΟΥ.[14,17]

Βαθμός	Είδος αιμορραγίας
0	Απουσία αιμορραγίας
1	Πετέχειες, εκχυμώσεις Σταγονοειδής κολπική αιμορραγία
2	Εκδήλωση αιμορραγίας που δεν απαιτεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων: επίσταξη, αιματουρία, αιμόπτυση
3	Αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση καθημερινώς μίας ή περισσοτέρων μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων
4	***Αιμορραγία απειλητική για τη ζωή*** Η οποία ορίζεται ως η μαζική αιμορραγία που προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια η εκδηλώνεται εντός ζωτικού οργάνου

Προφυλακτική μετάγγιση σε σχέση με Θεραπευτική

Σύσταση: Προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων συνιστάται στους ασθενείς με μη παραγωγική θρομβοπενία. (ισχυρή σύσταση, ενδιάμεσης ποιότητας δεδομένα)

Προφυλακτική χορήγηση ΑΜΠ σε σχέση με την μη προφυλακτική χορήγηση βρέθηκε ότι ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων βαθμονόμησης κατά ΠΟΥ≥2 στους ασθενείς με υπο-παραγωγική θρομβοπενία. Μεταξύ των ασθενών που δεν ελάμβαναν προφύλαξη αιμορραγία συνέβη συχνότερα σ' αυτούς που είχαν λάβει χημειοθεραπεία για οξεία λευχαιμία σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού (58% έναντι 47%).

Τα δεδομένα αναδρομικής μελέτης 10 ετών υπο-

στηρίζουν ότι η θεραπευτική χορήγηση θα μπορούσε να είναι εξίσου αποτελεσματική με την προφυλακτική, δεδομένου ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του αριθμού των αιμοπεταλίων με τον κίνδυνο της αιμορραγίας, ενώ άλλοι παράγοντες, όπως το ιστορικό πρόσφατης αιμορραγίας, η ουραιμία, πρόσφατη μεταμόσχευση και υποαλβουμιναιμία, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.[19]

Στην μελέτη του Wandt et al[20] βρέθηκε ότι αιμορραγία με βαθμό 2 ή μεγαλύτερο συνέβη στο 42% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπευτικές μόνο μεταγγίσεις ΑΜΠ σε σχέση με το 19% των ασθενών που μεταγγιζόταν προφυλακτικά με αντίστοιχα υψηλότερο ποσοστό ενδοκράνιων αιμορραγιών. Στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση η επίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά.[16,18] Προφυλακτική χορήγηση σε σχέση με την θεραπευτική δεν συσχετίζεται με στατιστικά σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση.[16] Ενώ λοιπόν η προφυλακτική χορήγηση παραμένει ο κορμός της αντιμετώπισης αφήνεται ανοιχτό για κάποιες υποκατηγορίες ασθενών να είναι επαρκής και η θεραπευτική μόνο χορήγηση [14]

Όριο αριθμού ΑΜΠ για την προφυλακτική χορήγηση

Σύσταση: Συνιστάται προφυλακτική μετάγγιση ΑΜΠ με ουδό 10.000 ΑΜΠ/μL σε όλους τους κλινικά σταθερούς ασθενείς. (ισχυρή σύσταση, ενδιάμεσης ποιότητας δεδομένα)

Σε τυχαιοποιημένες μελέτες συγκρίθηκαν τα όρια των 10.000plt/μl και των 20.000plt/μl για την προφυλακτική χορήγηση ΑΜΠ σε αιματολογικούς ασθενείς και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επεισόδια σοβαρής αιμορραγίας ούτε στη θνησιμότητα λόγω αιμορραγίας. Υπήρχε σημαντικά μικρότερη κατανάλωση ΑΜΠ στη μικρότερη ουδό χορήγησης και επομένως μικρότερο κόστος και λιγότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σε ΑΜΠ <5000/μl ενώ ο κίνδυνος δεν αλλάζει για αριθμό από 10.000 – 100.000/μl.[3,14] Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία αν πρέπει να αυξηθεί ο ουδός προφυλακτικής μετάγγισης επί πυρετού, σηψαιμίας, απότομης πτώσης των αιμοπεταλίων. Συχνά βέβαια σε αυτές τις καταστάσεις αυξάνεται το όριο χορήγησης στις 20.000/μl καθώς και στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία.[18,20]

Δόση προφυλακτικής χορήγησης

Σύσταση: Χαμηλή ή συνήθης δόση ($1,1x10^{11}$ - $2,2x10^{11}$) αιμοπεταλίων δύναται να χορηγηθεί σε νοσηλευόμενους ασθενείς με υποπλαστική θρομβοπενία. (ισχυρή σύσταση, ποιότητα δεδομένων υψηλή)

Πρόσφατα έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες σε ασθενείς με υποπλαστική θρομβοπενία, που έλαβαν χαμηλή, συνήθη ή υψηλή δόση ΑΜΠ με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης αιμορραγίας και την διάρκειά της. Η μελέτη SToP[21] σταμάτησε πρόωρα, λόγω συχνότερης εμφάνισης αιμορραγίας βαθμού 4 κατά ΠΟΥ στους ασθενείς με τη χαμηλή δόση. Στη μελέτη PLADO[22] που περιελάμβανε 1351 ασθενείς δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 ομάδων (χαμηλή –συνήθης- υψηλή δόση).

Μετάγγιση ΑΜΠ επί επεμβατικών διαδικασιών

Για τις επεμβατικές διαδικασίες συνιστάται προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων. Το είδος της χειρουργικής παρέμβασης καθορίζει τον αριθμό αιμοπεταλίων που απαιτείται για την ασφαλή διενέργειά της. Βάσει των τελευταίων συστάσεων του Αμερικάνικου Συνδέσμου Αιμοδοσιών (AABB)[17] προτείνονται τα ακόλουθα:

- προληπτική μετάγγιση αιμοπεταλίων σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτικό καθετηριασμό κεντρικής φλέβας και έχουν αριθμό αιμοπεταλίων $<20 \times 10^9$ PLT/L. (Ασθενής σύσταση)
- προληπτική μετάγγιση αιμοπεταλίων σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτική διαγνωστική οσφυονωτιαία παρακέντηση και έχουν αριθμό αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9$ PLT/L. (Ασθενής σύσταση)
- προληπτική μετάγγιση αιμοπεταλίων σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μείζονα εκλεκτική μη νευροχειρουργική επέμβαση και έχουν αριθμό αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9$ PLT/L. (Ασθενής σύσταση)
- χορήγηση μετάγγισης αιμοπεταλίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακή παράκαμψη και εμφανίζουν περιεγχειρητική αιμορραγία με θρομβοπενία και/ή δυσλειτουργία αιμοπεταλίων. (Ασθενής σύσταση)
- Η AABB δε συστήνει την προληπτική χορήγηση μετάγγισης αιμοπεταλίων σε μη θρομβοπενικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με καρδιοαναπνευστική παράκαμψη.

Επιλογή μονάδας αιμοπεταλίων προς μετάγγιση

ΑΒΗ συμβατότητα

Τα ΑΜΠ εκφράζουν στην επιφάνεια τους τα ΑΒΗ αντιγόνα. Στη μείζονα ασυμβατότητα, δηλαδή στη χορήγηση ΑΜΠ ασύμβατων με το πλάσμα του λήπτη,

παρατηρείται μικρότερη ανάκτηση των μεταγγιζόμενων ΑΜΠ και πιθανολογείται ότι είναι παράγων που συμβάλλει στην εκδήλωση ανθεκτικότητας στη μετάγγιση των ΑΜΠ. Από μελέτες δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει επίπτωση στην κλινική έκβαση των ασθενών.[23]

Στην ελάσσονα ασυμβατότητα, δηλαδή όταν το πλάσμα του δότη είναι ασύμβατο με τα αντιγόνα του λήπτη, αν ο τίτλος των αντι-Α/Β είναι υψηλός μπορεί να προκληθεί οξεία αιμόλυση, η οποία σπανίως συμβαίνει στην καθημερινή πράξη. Έχει προταθεί η μέτρηση του τίτλου των αντισωμάτων, αλλά δεν θεωρείται διεθνώς αποδεκτό.

Γενικώς προτείνεται η μετάγγιση ΑΒΟ ταυτόσημων αιμοπεταλίων. Στην κλινική πράξη επί ελλείψεως ταυτόσημων μονάδων χορηγούνται ΑΜΠ με μείζονα και ελάσσονα ασυμβατότητα.[24] Σε παιδιατρικούς ασθενείς αντενδείκνυται η χορήγηση ΑΜΠ αφαίρεσης ομάδας Ο σε λήπτες Α/Β.

Rhesus συμβατότητα

Τα ΑΜΠ δεν εκφράζουν στην επιφάνεια τους αντιγόνα Rhesus, ενδέχεται όμως οι ασκοί να εμπεριέχουν ερυθρά τα οποία δύναται να προκαλέσουν αλλοανοσοποίηση στον λήπτη. Σε RhD αρνητικές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χορηγείται RhD ανοσοσφαιρίνη πριν, κατά τη διάρκεια ή εντός 72h από τη μετάγγιση RhD θετικών αιμοπεταλίων, ενώ δεν ενδείκνυται σε γυναίκες μη αναπαραγωγικής ηλικίας και άρρενες ασθενείς. [18]

HLA και HPA συμβατότητα

Η ανθεκτικότητα στην μετάγγιση ΑΜΠ είναι σύνηθες φαινόμενο τόσο στους ασθενείς με υποπλαστική θρομβοπενία όσο και στους ασθενείς με κληρονομική θρομβασθένεια. Οι αιτίες διαχωρίζονται σε ανοσολογικής και μη- ανοσολογικής αρχής. Στην ανοσολογικής αρχής ανθεκτικότητα πρωταρχικό ρόλο παίζει η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των HLA αντιγόνων και δευτερευόντως έναντι των HPA αντιγόνων.

Μέτρο πρόληψης για την αποφυγή αλλοανοσοποίησης έναντι των HLA και HPA είναι η χορήγηση λευκαφαιρεμένων προϊόντων αίματος. Επί επιβεβαιωμένης ανάπτυξης ανοσολογικής ανθεκτικότητας συνιστάται η χορήγηση HLA ταυτόσημων ΑΜΠ ή διενέργεια δοκιμασίας συμβατότητας.[18]

Αιμοπετάλια μονού δότη ή ασκών πολλαπλών δοτών

Η διαφορά στην μετάγγιση ΑΜΠ αφαίρεσης / ΑΜΠ ανάκτησης από ολικό αίμα έγκειται στην έκθεση των ληπτών σε πολλαπλούς δότες (β΄ περίπτωση), η οποία αυξάνει τον κίνδυνο ανοσοποίησης και μετάδοσης λοιμώξεων, δεδομένου ότι ο αριθμός ΑΜΠ του ασκού μονού δότη ισοδυναμεί με 4-6 ασκούς πολλαπλών δοτών. Σε ανασκόπηση του 2008 φάνηκε ότι η χορήγηση ΑΜΠ μονού δότη εμφανίζει στατιστικώς σημαντικά καλύτερη ανάκτηση (CCI) συγκριτικά με των πολλαπλών δοτών, ενώ με νεότερες μελέτες καταδείχθηκε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση και την έκβαση των αιμορραγικών συμβάντων[22,24].

Αδρανοποίηση και ακτινοβόληση ΑΜΠ

Όπως είναι γνωστό, τα λεμφοκύτταρα που περιέχονται στα συμπυκνωμένα ΑΜΠ ή σε άλλα παράγωγα αίματος μπορεί να προκαλέσουν σε βαριά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς σοβαρό ΤΑ-GvHD. Τα λεμφοκύτταρα αδρανοποιούνται όταν ακτινοβοληθούν με δόση25–50 Gy. Τα ΑΜΠ μπορεί να ακτινοβοληθούν σε οποιοδήποτε χρόνο μετά την παρασκευή τους χωρίς καμιά επίδραση στο χρόνο ζωής τους. Ακτινοβοληµένα ΑΜΠ ενδείκνυνται σε:[25]

- Ενδομήτριες μεταγγίσεις και μεταγγίσεις σε νεογνά με βάρος γέννησης≤1.500gr και ηλικία κύησης ≤30 εβδομάδες.
- Συγγενής κυτταρική ανοσοανεπάρκεια.
- Μετάγγιση με ΑΜΠ δοτών 1ου και 2ου βαθμού συγγένειας με το λήπτη.
- Αλλογενής ΜΑΚ (μέχρι το τέλος της GvHD προφύλαξης ή ανόδου των λεμφοκυττάρων >1×10^9/L).
- Αυτόλογη ΜΑΚ (7 ημέρες πριν τη συλλογή και για 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ή και για 6 μήνες αν έχει γίνει ολοσωματική ακτινοβολία).
- Ασθενείς με νόσο Hodgkin ή ασθενείς που λαμβάνουν ανάλογα των πουρινών (fludarabine, cladribine, deoxycoformycin).
- Ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία σε εξατομικευμένη βάση, ανάλογα με το βαθμό της ανοσοκαταστολής.
- Δεν είναι απαραίτητη η ακτινοβόληση ΑΜΠ για ασθενείς με HIV λοίμωξη, απλαστική αναιμία, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, χημειοθεραπεία για non-Hodgkin λεμφώματα, οξεία λευχαιμία ή συμπαγείς όγκους, εφ' όσον δεν υφίστανται οι παραπάνω λόγοι.

Η αδρανοποίηση εκτός από την μείωση των λοιμογόνων παραγόντων προσφέρεται και ως εναλλακτική μέθοδος αδρανοποίησης των λεμφοκυττάρων. Η χορήγηση αδρανοποιημένων αιμοπεταλίων προκαλεί μικρότερη αύξηση του CCI από τα μη επεξεργασμένα ΑΜΠ, αλλά δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρόληψη των αιμορραγικών συμβάντων >2 κατά ΠΟΥ

Πλυμένα / συντηρημένα σε προσθετικά διαλύματα ΑΜΠ

Επί σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων και επί ανοσοανεπάρκειας IgA συνιστάται η χορήγηση πλυμένων ΑΜΠ ή εναλλακτικά η χρήση αιμοπεταλίων, πτωχών σε πλάσμα, συντηρημένων σε προσθετικά διαλύματα.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Με αφετηρία την διαρκώς αυξανόμενη γνώση στον τομέα της ιατρικής των μεταγγίσεων και στόχο την ορθολογική χρήση αυτών, η διεθνής ερευνητική κοινότητα καλείται με καλά σχεδιασμένες συγκριτικές προοπτικές κλινικές μελέτες να συμβάλλει στην βελτιστοποίηση της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας. Ταυτοχρόνως, αποτελεί επιτακτική ανάγκη η διαρκής ευαισθητοποίηση και ενημέρωση του κοινωνικού συνόλου, αφού είναι η πρωταρχική πηγή παροχής, μέσω εθελοντικής προσφοράς, των μονάδων αίματος και των παραγώγων του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roback J Evidence-Based Guidelines for Blood Transfusion Journal of Infusion Nursing 35:187-190.
2. Engelbrecht S, Wood ME, Cole-Snclair FM Clinical transfusion practical update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. MJA(2013) 199:397-401.
3. Szczepiorkorkowski MZ, Dunbar MN Transfusion guidelines: when to transfuse. Hematology 2013:638-644.
4. British committee for standards in haematology, blood transfusion task Duguid J. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant.bjh:126:11-28.
5. Puetz J Fresh frozen plasma: The most commonly prescribed hemostatic agent. J Thromb Haemost 2013; 11: 1794–9.
6. Iorio A, Basileo M, Marchesini E et al. The good use of plasma. A critical analysis of five international guidelines. Blood transf:6: 18-24.
7. Tinmouth A Evidence for a rational use of frozen plasma for the treatment and prevention of bleeding. Transfusion and Apheresis Science 46 (2012) 293–298.
8. Stanworth SJ, Grand-Casey J, Lowe D et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. Transfusion 51:62-70.
9. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. Hematology 2007: 179-186.
10. Roback J, Caldwell S, Carson J et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. Transfusion (2010) 50: 1227-1239.
11. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al. Transfusion of plasma, platelets and red blood cells in a1:1:1 vs 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPT randomized clinical trial. JAMA 313: 471-82.
12. McQuilten KJ, Crighton G, Engelbrecht S et al. Transfusion interventions in critical bleeeding requiring massive transfusion: a systematic review. Trans.Med Rev 29 (2015):127-137.
13. Zeller PM, Al-Habsi SK, Golder M,Walsh MG, Sheffield PW. Plasma and plasma product transfusion: a Canadian blood services centre for innovation Symposium. Trans.Med Rev 29 (2015):181-194.
14. Apelseth OT, Herving T, Bruserud O. Currend practice and future directions for optimization of platelet transfusions in patients with severe therapy induced cytopenia. Blood rev 25:113-127.
15. Estcourt J L, Stanworth JS, Murphy FM Platelet transfusion for patients with haematological malignancies: who needs them? Bjh:154: 425-440.
16. Kumar A, Mhaskar R, Grossman JB et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. Transfusion 2015: 55: 1116-1127.
17. Kaufman MR, Djlbegonic B, Gernsheimer T et al. Platelet transfusion: A clinical Practice guidelines from the AABB. Ann intern Med:162: 205-213.
18. Nahirniak S, Slochter J S, Tanael S et al. Guidance on transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. Transfusion med.Rev (2015)29:3-13.
19. Blajchman AM, Slichter JS, Heddie MN, Murphy FM. New strategies fort he optimal use of platelet transfusions hematology 2008: 198-204.
20. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K et al. Therapeutic platelet transfusion in patient with haematological malignancies: an open label multicentre, randomized study. Lancet 2012: 380:1309-16.
21. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A et al. A randomized controlled trial comparing standard and low dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. Blood 113:1564-1573.
22. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. NEJM: 362:600-613.
23. Triutzi JD, Assmann FS, Strauss GR et al. The impact of platelet transfusion characteristics on post transfusion platelet increments and clinical bleeding in patient with hypoproliferative thrombocytopenia. Blood 2012:119: 5553-5562.
24. Katus CM, Szezepiorkowski MZ, Dumont JL, Dunbar MN. Safety of platelet transfusion: past, present and future. Vox Sang 2014:107:103-113.
25. BCSH Task Force. Guidelines on gamma irradiations of blood components for the platelets transfusion associated GVHD. Trans med 1996:6: 261-271.

Νεογνικές και παιδιατρικές μεταγγίσεις

ΣΕΡΕΝΑ ΒΑΛΣΑΜΗ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ
Ν.Υ. Αιμοδοσίας-Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Αρεταίειο, Αθήνα

Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών (ΣΕ)

Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά

Τα νεογνά 0-30 ημερών είναι η πιο πολυμεταγγιζόμενη ομάδα νοσηλευομένων ασθενών και αυτό γιατί η μετάγγιση παραμένει η κύρια θεραπευτική επιλογή για την πλειοψηφία των περιπτώσεων νεογνικής αναιμίας. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι περίπου το 80% όλων των νεογνών που γεννιούνται με βάρος <1,5kg θα λάβουν τουλάχιστον μία μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών.

Τα κυριότερα αίτια αναιμίας των νεογνών είναι: α) η αναιμία της προωρότητας: στα πρόωρα νεογνά, η φυσιολογική ελάττωση της αιμοσφαιρίνης είναι ταχύτερη και πιο απότομη από ότι στα τελειόμηνα εξαιτίας χαμηλότερων επίπεδων ερυθροποιητίνης, μεγαλύτερης συγκέντρωσης HbF, χαμηλότερων επιπέδων 2,3DPG και μικρότερου αριθμού ερυθροβλαστών στον μυελό, β) η αναιμία από απώλεια αίματος: με συχνότερη αιτία απώλειας αίματος τις συχνές αιμοληψίες για εργαστηριακές εξετάσεις, ιδιαίτερα στα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης και στα πρόωρα, γ) η αναιμία λόγω αιμόλυσης όπως η αιμολυτική νόσος του νεογνού, κληρονομικές διαταραχές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων (π.χ. σφαιροκυττάρωση), ή των ερυθροκυτταρικών ενζύμων (π.χ. ανεπάρκεια G6PD) και κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες, και δ) η αναιμία από μειωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων από επίκτητα (π.χ. λοίμωξη από παρβοϊό ή CMV) ή κληρονομικά αίτια (π.χ. αναιμία Diamond-Blackfan).[1]

Παρόλο που τα νεογνά αποτελούν μια από τις συχνότερα μεταγγιζόμενες ομάδες ασθενών, είναι εξαιρετικά δύσκολο να καθοριστούν σαφή κριτήρια και ευρέως αποδεκτές ενδείξεις για το πότε ένα νεογνό πρέπει να μεταγγίζεται. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Μεγάλης Βρετανίας και της Ιταλίας αναφέρεται ότι:

Μετάγγιση ΣΕ ενδείκνυται σε νεογνά:

- Υπό μηχανικό αερισμό: <1 εβδομάδας σε Hb <12g/dl, ενώ για νεογνά >1 εβδομάδας σε Hb <11g/dl
- Υπό αερισμό με οξυγόνο/nCPAP: <1 εβδομάδας σε Hb <10g/dl, ενώ για νεογνά >1 εβδομάδας σε Hb <9g/dl

Χωρίς μηχανική υποστήριξη: >1 εβδομάδας σε Hb ≤7,5g/dl.[1]

Μετάγγιση ΣΕ ενδείκνυται σε νεογνά με βάρος γέννησης <1000 gr:

- Υπό μηχανικό αερισμό (PO_2>0,4): σε Hct <40%
- Χωρίς μηχανική υποστήριξη: για νεογνά ηλικίας <15 ημερών σε Hct <35%, για νεογνά ηλικίας 15-28 ημερών σε Hct <30%, για νεογνά ηλικίας >28 ημερών σε Hct <25% (σε συνδυασμό με ΔΕΚ <100000/μl)

Μετάγγιση ανεξάρτητη από την τιμή του αιματοκρίτη σε περιπτώσεις υποογκαιμίας, κλινικώς εμφανούς αναιμίας και χειρουργικής επέμβασης.[2]

Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών σε Παιδιά

Οι ενδείξεις μετάγγισης ΣΕ στα παιδιά είναι οι ίδιες με εκείνες των ενηλίκων, ωστόσο, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν ορισμένες διαφοροποιήσεις οι κυριότερες από τις οποίες είναι: ο μικρότερος συνολικός όγκος αίματος των παιδιών – και άρα, η μειωμένη ικανότητά τους να ανταποκρίνονται στην αιμορραγία – καθώς και οι διακυμάνσεις των ορίων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη ανάλογα με την ηλικία. Τα όρια αυτά είναι μικρότερα από τα αντίστοιχα των ενηλίκων. Έτσι, οι παιδιατρικοί ασθενείς μπορεί

να παραμένουν ασυμπτωματικοί παρά τις χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης, ειδικά εάν η αναιμία έχει εγκατασταθεί αργά. Γενικά, η συχνότερη ένδειξη μετάγγισης σε παιδιά αποτελεί η πρόληψη ή η αντιμετώπιση της ιστικής υποξίας που οφείλεται είτε σε απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, είτε σε αναιμία χρόνιων νοσημάτων ή σε αιματολογικές κακοήθειες. Η απόφαση για μετάγγιση δεν θα πρέπει να στηρίζεται μόνο στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και άλλοι παράγοντες όπως η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων, η αιτιολογία της αναιμίας, η δυνατότητα εφαρμογής εναλλακτικών θεραπειών, καθώς και η παρουσία συνοδών κλινικών καταστάσεων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ιστικής υποξίας.[3]

Μετάγγιση αιμοπεταλίων

Μετάγγιση αιμοπεταλίων πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά

Η νεογνική θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <150.000/μl) είναι συχνό εύρημα σε νοσηλευόμενα νεογνά και αφορά το 30% των νεογνών που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη διαθέσιμες ευρέως αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αιμοπεταλίων στα νεογνά. Στα πρόωρα, η θρομβοπενία που εμφανίζεται νωρίς (<72 ωρών) οφείλεται συνήθως σε προβλήματα που υπήρχαν κατά τη διάρκεια της κύησης και αυτοπεριορίζεται χωρίς επιπλοκές και χωρίς την ανάγκη μετάγγισης. Αντίθετα, η θρομβοπενία που εμφανίζεται μετά τις 72 ώρες από τη γέννηση συνήθως οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη ή σε νεκρωτική εντεροκολίτιδα, καταστάσεις που προκαλούν ταχεία ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων <50000/μl, και απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Αναφορικά με τα τελειόμηνα νεογνά, η θρομβοπενία είναι λιγότερο συχνή, αλλά όταν υπάρχει, η συνηθέστερη αιτία είναι η αλλοάνοση νεογνική θρομβοπενία η οποία αν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να προκαλέσει ενδοκράνια αιμορραγία με επακόλουθες νευρολογικές διαταραχές.[4]

Οι ενδείξεις μετάγγισης αιμοπεταλίων στα νεογνά μπορεί να είναι θεραπευτικές επί ενεργού αιμορραγίας ή προφυλακτικές της εμφάνισης αιμορραγίας.

Οι θεραπευτικές μεταγγίσεις πραγματοποιούνται για την αντιμετώπιση του αιμορραγικού επεισοδίου και έχουν στόχο τη διατήρηση της τιμής των αιμοπεταλίων μεγαλύτερης των 100.000/μl.

Οι προφυλακτικές μεταγγίσεις αιμοπεταλίων πραγματοποιούνται κυρίως για την πρόληψη της ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας. Η τιμή των αιμοπεταλίων κάτω από την οποία προτείνεται προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων απουσία αιμορραγίας δεν είναι σαφώς καθορισμένη έλλειψη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Φαίνεται γενικά αποδεκτή η προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων στα νεογνά με:

- Αρ. αιμοπεταλίων <20000-30000/μl: συνήθως μεταγγίζονται όλα τα νεογνά προφυλακτικά.
- Αρ. αιμοπεταλίων 30000-50000/μl: μεταγγίζονται νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης (<1000g), πρόωρα <28 εβδ, με προηγηθείσα εγκεφαλική αιμορραγία, κληρονομικές διαταραχές της πήξης, σήψη, αιμοδυναμική αστάθεια. και νεογνά που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατικές διαδικασίες.
- Αρ. αιμοπεταλίων >100000/μl: δεν συνιστάται μετάγγιση αιμοπεταλίων.[5]

Έχει βρεθεί σε κλινικές μελέτες τελειόμηνων νεογνών ότι χορήγηση αιμοπεταλίων σε δόση 5 to 10 mL/kg αυξάνει την τιμή τους κατά 50-100.000, γι' αυτό και η προτεινόμενη δόση είναι 10 mL/kg.

Μετάγγιση αιμοπεταλίων σε παιδιά

Οι ενδείξεις μετάγγισης αιμοπεταλίων σε παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες που ισχύουν για τους ενήλικες. Σπάνια πραγματοποιούνται μεταγγίσεις για τιμές αιμοπεταλίων μεγαλύτερες των 10000-20000/μl. Ωστόσο, όταν συνυπάρχουν επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως εμπύρετο, σήψη, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ή ποικίλης αιτιολογίας διαταραχές της πήξης, μπορεί να γίνει μετάγγιση αιμοπεταλίων και σε μεγαλύτερους αριθμούς αυτών, με σκοπό την πρόληψη της αυτόματης αιμορραγίας.

Οι ενδείξεις για προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων στα παιδιά αυτά συνοψίζονται ως εξής:

- Αριθμός αιμοπεταλίων <10000/μl
- Αριθμός αιμοπεταλίων <20000/μl όταν συνυπάρχει ένα από τα ακόλουθα: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, βαριά βλεννογονίτιδα, λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων, πιθανότητα περαιτέρω ελάττωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων, πιθανότητα αιμορραγίας λόγω διήθησης καρκινικού όγκου.
- Αριθμός αιμοπεταλίων 20000-40000/μl όταν συνυπάρχει ένα από τα ακόλουθα: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σε συνδυασμό με θεραπεία εφόδου κατά της λευχαιμίας, σημαντική λευκοκυττάρωση, πριν από οσφυονωτιαία παρακέντηση ή τοποθέτηση κεντρικής γραμμής.[3]

Μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος σε νεογνά

Η μετάγγιση πλάσματος είναι κοινή πρακτική στην μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, ειδικά στα

βαρέως πάσχοντα νεογνά. Κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την μετάγγιση των προϊόντων πλάσματος σε νεογνά είναι σήμερα διαθέσιμες και πιο συγκεκριμένες και περιορισμένες σε σχέση με το παρελθόν όπου οι μεταγγίσεις πλάσματος είχαν χρησιμοποιηθεί σε μία πληθώρα κλινικών καταστάσεων όπως στη σήψη και ως υποκατάστατα όγκου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι χρόνοι πήξης των νεογνών - και ειδικά των πρόωρων- είναι πιο παρατεταμένοι από αυτούς των ενηλίκων, χωρίς να υπάρχει ο κίνδυνος αιμορραγίας. Συνεπώς, ένας μη φυσιολογικός έλεγχος πηκτικότητας, ο οποίος δεν συνοδεύεται από κλινικές ενδείξεις επικείμενης αιμορραγίας δεν αρκεί ως ένδειξη για χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.[6]

A) *Η χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος σε συγγενείς διαταραχές της πήξης*: Με τη διαθεσιμότητα των ανασυνδυασμένων και των υψηλής καθαρότητας πλασματικής προέλευσης παραγόντων πήξης όπως του παράγοντα VIII, του IX, του παράγοντα νοη Willebrand και της αντιθρομβίνης, η χρήση του FFP έχει περιορισθεί πάρα πολύ. Συνεπώς η χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος σε συγγενείς διαταραχές της πήξης (ελλείψεις παραγόντων) έχει περιορισθεί στις σπάνιες περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμος ο αντίστοιχος παράγοντας. Αυτό συνήθως συμβαίνει με τον Παράγοντα V και XI.

B) *Η χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στις επίκτητες διαταραχές της πήξης:* Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι ένα κοινό πρόβλημα σε βαρέως πάσχοντα νεογνά και συχνά μπορεί να εμφανίζεται σε συνδυασμό με περιγενετική ασφυξία, οξέωση, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, σήψη, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, συστηματική υποθερμία κα. Η αντιμετώπιση της ΔΕΠ περιλαμβάνει διάγνωση και θεραπεία της υποκείμενης κατάστασης και την αποκατάσταση των διαταραχών αιμόστασης με μετάγγιση αιμοπεταλίων και FFP. Σε σοβαρά επεισόδια αιμορραγίας λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης Κ, η χορήγηση της ενδοφλέβιας βιταμίνης Κ θα πρέπει να συνδυάζεται με FFP ή προθρομβινικού συμπλέγματος.[7] Το FFP θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση 10-15 ml/kg. Σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια με συνοδές διαταραχές της πήξης, η προφυλακτική χορήγηση FFP ενδείκνυται για επεμβατικές χειρουργικές πράξεις συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας ήπατος, που θεωρείται ασφαλής με INR <1,4.

Αντίθετα η χορήγηση FFP δεν έχει βρεθεί ότι είναι ευεργετική και συνεπώς δεν πρέπει να χορηγείται για την αντιμετώπιση ανοσοανεπάρκειας, σήψης, για την πρόληψη της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στα πρόωρα νεογνά, για την βελτίωση της νευροανπτυξιακής εξέλιξης των νεογνών, ως επουλωτικός παράγοντας σε εγκαύματα ή ως υποκατάστατο όγκου-θρέψης.[8]

Αφαιμαξομετάγγιση

Πρόκειται για μια μορφή θεραπευτικής αιμαφαίρεσης που εφαρμόζεται σε νεογνά και βρέφη. Κατά την αφαιμαξομετάγγιση, ανταλλάσσεται (συνήθως δυο φορές) ο όγκος του αίματος συνήθως με ανασυσταθέν ολικό αίμα που παρασκευάζεται με πλυμένα ερυθροκύτταρα ανασυσταθέντα με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Κύριες ενδείξεις για την αφαιμαξομετάγγιση αποτελούν η υπερχολερυθριναιμία (κυρίως αυτή που δεν υποχωρεί με τη φωτοθεραπεία), η σοβαρή αναιμία κατά τη γέννηση σε συνδυασμό με καρδιακή ανεπάρκεια, η σήψη, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και η συσσώρευση τοξικών ουσιών στην νεογνική κυκλοφορία (π.χ. αμμωνία) λόγω κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών.

Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ανασυσταθέν ολικό αίμα, στο τέλος της διαδικασίας χορηγούνται αιμοπετάλια για να διορθώσουν την προκαλούμενη θρομβοπενία.

Παθολογικές διαδικασίες οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της έμμεσης (μη συνδεδεμένης) χολερυθρίνης στο νεογνό είναι: η αιμολυτική νόσος του νεογνού, η αιμόλυση μη ανοσολογικής αιτιολογίας (π.χ. λόγω ανεπάρκειας του ενζύμου G6PD) σε συνδυασμό με την ανωριμότητα του ήπατος που δεν επιτρέπουν τον μεταβολισμό της έμμεσης χολερυθρίνης. Η αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης δεν αποτελεί κίνδυνο κατά την ενδομήτρια ζωή γιατί μεταβολίζεται από το μητρικό ήπαρ. Μετά τον τοκετό όμως αποτελεί κλινικό πρόβλημα σοβαρότερο αυτού της αναιμίας, επειδή το ανώριμο νεογνικό ήπαρ αδυνατεί να μεταβολίσει τις μεγάλες ποσότητες έμμεσης χολερυθρίνης που συνεχίζουν να παράγονται ως αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης αιμόλυσης. Η έμμεση χολερυθρίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ως μη υδατοδιαλυτή και δρα τοξικά στον ανώριμο νεογνικό εγκέφαλο προκαλώντας σοβαρές μη αναστρέψιμες εγκεφαλικές βλάβες (πυρηνικός ίκτερος).[9] Η εμφάνιση πυρηνικού ικτέρου προλαμβάνεται με έγκαιρη εφαρμογή αφαιμαξομετάγγισης. Σε τελειόμηνα νεογνά πυρηνικός ίκτερος σπάνια εμφανίζεται σε επίπεδα χολερυθρίνης <25 mg/dl, όμως σε νεογνά πρόωρα ή χαμηλού βάρους γέννησης εμφανίζεται και σε χαμηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης 8-12 mg/dl. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνιση πυρηνικού ίκτερου είναι η σήψη, η υποξία, η οξείδωση, η υποθερμία και η υπογλυκαιμία.

Η ένδειξη για αφαιμαξομετάγγιση σε καταστάσεις υπερχολερυθριναιμίας καθορίζεται όχι τόσο από τα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, αλλά κυρίως από τον ρυθμό αύξησης αυτής. Έτσι, νεογνά με βαριά αναιμία και ταχέως αυξανόμενα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα είναι υποψήφια για άμεση έναρξη αφαιμαξομετάγγισης. Μία αφαιμαξομετάγγιση διπλού όγκου απομακρύνει περίπου το 25% της ολικής χολερυθρίνης καθώς και το 70-90% των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων. Εάν η υπερχολερυθριναιμία οφείλεται σε αιμολυτική νόσο του νεογνού, η αφαιμαξομετάγγιση έχει το επιπλέον όφελος ότι απομακρύνει από την κυκλοφορία τόσο τα ελεύθερα αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα μητρικής προέλευσης, όσο και αυτά που είναι συνδεδεμένα με τα ερυθρά του νεογνού. Σημειώνεται ότι η επιλογή των ερυθρών για αφαιμαξομετάγιση έχει γίνει με τέτοιο τρόπο ώστε να στερούνται το αντιγόνο έναντι του οποίου η μητέρα είχε αναπτύξει αντίσωμα με αποτέλεσμα να είναι ικανά να επιβιώσουν στην νεογνική κυκλοφορία.[3]

Ενδομήτρια μετάγγιση

Τα τελευταία 25 χρόνια εφαρμόζεται σε όλο τον κόσμο με επιτυχία η ενδοαγγειακή ενδομήτρια μετάγγιση αίματος για την αντιμετώπιση της αναιμίας του εμβρύου. Η αναιμία του εμβρύου είναι μία σοβαρή επιπλοκή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που συνδέεται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η ενδομήτρια μετάγγιση πραγματοποιείται είτε μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα του εμβρύου, είτε στην κυκλοφορία του εμβρύου μέσω της ομφαλικής φλέβας με τη βοήθεια υπερηχογράφου, μεταξύ 17ης και 20ης εβδομάδας κύησης. Σήμερα προτιμάται η προσέγγιση μέσω της ομφαλικής φλέβας γιατί η απορρόφηση των ερυθροκυττάρων είναι καλύτερη και υπάρχουν λιγότερες επιπλοκές. Μια ποικιλία ενδείξεων έχουν περιγραφεί αναφορικά με την ενδομήτρια μετάγγιση με κύριο στόχο την αντιμετώπιση της εμβρυικής αναιμίας και θρομβοπενίας με τα αντίστοιχα προϊόντα αίματος: ερυθρά και αιμοπετάλια.

Ενδείξεις ενδομήτριας μετάγγισης ερυθροκυττάρων

Τα συχνότερα αίτια αναιμίας στο έμβρυο και κατ επέκταση οι κυριότερες ενδείξεις ενδομήτριας μετάγγισης αιμοπεταλίων περιλαμβάνουν:

α) την αιμολυτική νόσο του εμβρύου που οφείλεται σε αλλοανοσοποίηση της μητέρας για ερυθροκυτταρικά αντιγόνα του εμβρύου πατρικής προέλευσης, όπως αντι-D (συχνότερα), αντι-K, αντι-c κα.
β) την μαζική εμβρυομητρική αιμορραγία
γ) την λοίμωξη από parvo-B19
δ) συγγενή αιμολυτική αναιμία όπως η ομόζυγη α-θαλασσαιμία (Hb Bart's).

Ενδείξεις ενδομήτριας μετάγγισης αιμοπεταλίων

Κύρια ένδειξη ενδομήτριας μετάγγισης αιμοπεταλίων αποτελεί η αλλοάνοση εμβρυϊκή θρομβοπενία. Η εμβρυική αλλοάνοση θρομβοπενία εμφανίζεται όταν μητρικά IgG αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα στρέφονται εναντίων αντιγόνων (πατρικής προέλευσης) που βρίσκονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων του εμβρύου. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν από μια ήπια ασυμπτωματική θρομβοπενία μέχρι βαρείες μορφές που επιπλέκονται με ενδοκράνια αιμορραγία και θάνατο. Τα συνήθη αιμοπεταλιακά αντιγόνα που εμπλέκονται αιτιολογικά με την εμβρυϊκή αλλοάνοση θρομβοπενία είναι το HPA-1a (σε ποσοστό 70%-80%), το HPA-5b (10% των περιπτώσεων) και το HPA-4b (κυρίως στον ασιατικό πληθυσμό).[3,10]

Ειδικές επιπλοκές μεταγγίσεων σε νεογνά και παιδιά και ειδικές προδιαγραφές παραγώγων αίματος για την πρόληψη αυτών

Εκτός από τις γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά από μετάγγιση που μπορεί να εμφανιστούν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ασθενών, υπάρχουν κάποιες που απαντώνται συχνότερα μετά από μετάγγιση σε νεογνά. Για την πρόληψη των ειδικών αυτών επιπλοκών λαμβάνονται ειδικά μέτρα που αφορούν κυρίως τις ειδικές προδιαγραφές του προς μετάγγιση παραγώγου.

Οι σημαντικότερες από τις ειδικές επιπλοκές μετάγγισης στα νεογνά περιλαμβάνουν την υποθερμία, την υπερκαλιαιμία, την υπασβεσταιμία την τοξικότητα από τα προσθετικά διαλύματα, την CMV λοίμωξη και την TA- GVHD.

Η μετάγγιση παραγώγου αίματος που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της θερμοκρασίας σώματος του νεογνού από 0,7 έως 2,5°C. Η υποθερμία σε ένα νεογνό μπορεί να προκαλέσει σημαντικά προβλήματα όπως ταχεία αύξηση του μεταβολικού ρυθμού, υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση, άπνοια με επακόλουθη υποξία, υπόταση και καρδιακή παύση. Για το λόγο αυτό ειδικά οι μεταγγίσεις μεγάλου όγκου όπως η αφαιμαξομετάγγιση πρέπει να πραγματοποιούνται μέσω ειδικής συσκευής θέρμανσης.

Οι μεταγγίσεις που συνήθως επιπλέκονται με υπερκαλιαιμία είναι οι μεγάλου όγκου μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και οι

αφαιμαξομεταγγίσεις. Η επιπλοκή αυτή συμβαίνει συνήθως μετά από μετάγγιση μεγάλου όγκου, όταν συνυπάρχουν καταστάσεις όπως νεφρική δυσλειτουργία, υποασβεστιαιμία ή μη επαρκής θέρμανση του προς μετάγγιση παραγώγου αίματος. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η συγκέντρωση του καλίου στον ενδοκυττάριο χώρο των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος. Η διαφορά αυτή διατηρείται με τη δράση διαμεμβρανικών αντλιών που μεταφέρουν κάλιο από το εσωτερικό των ερυθρών στο πλάσμα. Οι αντλίες αυτές δυσλειτουργούν στις χαμηλές θερμοκρασίες που αποθηκεύονται τα ερυθρά πριν από την μετάγγιση και ως αποτέλεσμα, παρατηρείται διαρροή καλίου στον εξωκυττάριο χώρο. Η διαρροή αυτή αυξάνεται ακόμη περισσότερο μετά την ακτινοβόληση ερυθροκυττάρων που συνεπάγεται κάποιου βαθμού αιμόλυση. Με σκοπό τη μείωση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας και των επακόλουθων καρδιακών αρρυθμιών στα νεογνά προτείνεται: α) τα συμπυκνωμένα προς μετάγγιση ερυθρά να είναι φρέσκα <5 ημερών β) να προτιμώνται τα πλυμένα ερυθρά, γ) τα ακτινοβολημένα ερυθρά καλό είναι να μεταγγίζονται άμεσα μετά την ακτινοβόληση και δ) καλό είναι να αποφεύγονται οι μεταγγίσεις με αυξημένο ρυθμό χορήγησης.[11]

Μία ακόμη επιπλοκή μετάγγισης στα νεογνά αφορά την υπασβαιστιαιμία. Τα αποθηκευμένα προς μετάγγιση παράγωγα αίματος περιέχουν κιτρικά ως αντιπηκτικό, τα οποία δεσμεύοντας κατιόντα ασβεστίου και μαγνησίου, είναι πιθανό να προκαλέσουν παροδικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές κατά τη μετάγγιση. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος με τα παράγωγα εκείνα που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις αντιπηκτικών όπως είναι το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και τα παράγωγα αιμοπεταλίων. Τα συμπυκνωμένα ερυθρά περιέχουν πλάσμα με κιτρικά, ο όγκος του οποίου όμως δεν ξεπερνάει το 40% του όγκου της μονάδας. Επίσης, μετά το πλύσιμο των ερυθρών, το προσθετικό διάλυμα απορρίπτεται και αντικαθίσταται με φυσιολογικό ορό. Η ανωριμότητα του ήπατος των νεογνών δεν επιτρέπει τον πλήρη μεταβολισμό των κιτρικών, γεγονός που επιδεινώνει περισσότερο την εμφάνιση υπασβαιστιαιμίας.[12]

Τα νεογνά κινδυνεύουν επίσης από την εμφάνιση τοξικότητας από προσθετικά διαλύματα ειδικά σε μεταγγίσεις μεγάλου όγκου σε πρόωρα νεογνά όπως υπεργλυκαιμία (λόγω της δεξτρόζης που περιέχεται στο διάλυμα), υπασβαιστιαιμία (εξαιτίας των κιτρικών), αύξηση της διούρησης (δράση που προκαλεί η μαννιτόλη) και νεφροτοξικότητα (πιθανή δράση της αδενίνης).[13]

Αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης Λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παρουσιάζουν τα νεογνά που λαμβάνουν ενδομήτρια μετάγγιση, τα λιποβαρή νεογνά με ΒΓ (<1500gr), τα πρόωρα νεογνά <30 εβδομάδων, τα νεογνά ή βρέφη με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια και αυτά που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής CMV λοίμωξης έχουν τα πολυμεταγγιζόμενα πρόωρα νεογνά με CMV αρνητική μητέρα. Προτείνεται η χρήση CMV αρνητικών (δηλαδή προερχόμενα από CMV αρνητικό αιμοδότη) παραγώγων αίματος σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις. Ωστόσο μια μονάδα παραγώγου αίματος με υπολειπόμενα λευκά <5*106/μονάδα θεωρείται CMV ασφαλής. Η Λευκαφαίρεση είναι μια ασφαλής εναλλακτική εφόσον τα υπολειπόμενα λευκά στον ασκό είναι <106. Για αυτό το λόγο όλα τα κυτταρικά παράγωγα αίματος που προορίζονται για μετάγγιση σε νεογνά προτείνεται να λευκαφαιρούνται πριν την αποθήκευση μέσα στις πρώτες 72 ώρες από τη συλλογή με ελάχιστα επιτρεπόμενα υπολειπόμενα λευκά <106/μονάδα.[3]

Για την Πρόληψη της σχετιζόμενης με μετάγγιση νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (TA-GVHD) τα κυτταρικά παράγωγα αίματος πρέπει να ακτινοβολούνται. Η TA-GVHD είναι αποτέλεσμα της επιβίωσης και ανάπτυξης των Τ λεμφοκυττάρων του δότη που υπάρχουν στο παράγωγο αίματος που μεταγγίζεται. Τα λεμφοκύτταρα αναπτύσσονται και είναι υπεύθυνα για το γενικευμένο αυτό σύνδρομο φλεγμονής που προσβάλει κυρίως το δέρμα το μυελό, το ήπαρ, το ΓΕΣ. Είναι μια πολύ σπάνια διαταραχή η θνητότητα της οποίας αγγίζει το 100%. Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 73 περιπτώσεις σε νεογνά τα συμπτώματα στα νεογνά είναι πυρετός, εξάνθημα και λεμφοπενία. Η ακτινοβόληση των κυτταρικών παραγώγων αίματος καταστρέφει τα λεμφοκύτταρα του ασκού και ενδείκνυται σε ενδομήτρια μετάγγιση ΣΕ και ΑΜΠ, σε μετάγγιση ΣΕ και ΑΜΠ στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί ενδομήτρια μετάγγιση, σε λιποβαρή (<1500gr) και πρόωρα νεογνά <30 εβδομάδων, σε νεογνά με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια σε δέκτες μυελικού μοσχεύματος και όταν ο αιμοδότης είναι συγγενής Α' βαθμού ή HLA συμβατός.[12]

Μια πρόσφατη συστηματική μελέτη της ευρύτερης βιβλιογραφίας επιβεβαιώνει τη σχέση μεταξύ μετάγγισης και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται.[14]

Η μετάγγιση νεογνών και παίδων αφορά έναν πληθυσμό με μακρύ προσδόκιμο επιβίωσης και η χορήγηση ασφαλούς παραγώγου αίματος αποκτά εξέχουσα σημασία. Ο τακτικός εθελοντής αιμοδότης θεωρείται η ασφαλέστερη επιλογή προς αυτή την κα-

τεύθυνση. Ένας επιπρόσθετος τρόπος είναι η μείωση του αριθμού των διαφορετικών δοτών στους οποίους «εκτίθεται» ένα νεογνό που πιθανόν χρειαστεί πολλαπλές μεταγγίσεις ερυθρών –συνήθως μικρού όγκου-είναι η χρήση αίματος που προέρχονται από τον ίδιο δότη με την χρήση ειδικών ασκών συλλογής στους οποίους το αίμα χωρίζεται σε τέσσερις έως οκτώ μικρούς δορυφορικούς ασκούς (paedipaks), οι οποίοι συνδέονται με τον μητρικό ασκό με κλειστό, αποστειρωμένο σύστημα.

Ιδιαιτερότητες προμεταγγισιακού ελέγχου στα νεογνά

Η μετάγγιση παραγώγων αίματος στα νεογνά πέρα από τους περιορισμούς και τις κατευθυντήριες οδηγίες που εφαρμόζονται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, παρουσιάζει επιπρόσθετες ιδιαιτερότητες και κανόνες. Το πλάσμα των νεογνών περιέχει τα ΑΒΟ αντισώματα μητρικής προέλευσης. Το γεγονός αυτό μπορεί να περιπλέξει τον προ της μετάγγισης έλεγχο καθώς και την επιλογή του παραγώγου αίματος κατάλληλης ομάδος προς μετάγγιση (Πίνακας 1).

Ο έλεγχος προ της μετάγγισης περιλαμβάνει στον έλεγχο της μητέρας τον προσδιορισμό της ABO/RhD ομάδας αίματος, την δοκιμασία ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων με έμμεση Coombs και την ταυτοποίηση αυτών (πάνελ φαινοτυπημένων ερυθρών) επί θετικού αποτελέσματος.

Στο νεογνό περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της ABO/RhD ομάδας, την άμεση Coombs και την εκλουση και ταυτοποίηση αυτού επί θετικής άμεσης.

Τα νεογνά <4 μηνών πολύ σπάνια είναι σε θέση να παράγουν αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα.

Η επιλογή της ΑΒΟ ομάδος του παραγώγου αίματος προς μετάγγιση στα νεογνά παρουσιάζει κάποιες ιδιαιτερότητες. Έτσι για τα ερυθρά η ομάδα είναι ταυτόσημη ή συμβατή με αυτή του νεογνού καθώς και με τα αντισώματα μητρικής προέλευσης που υπάρχουν στον ορό του νεογνού (ανεξάρτητα της DAT) έτσι σε περίπτωση νεογνού ομάδος Α, μητέρας Α ή ΑΒ, η επιλογή στα ΣΕ είναι Α ή εναλλακτικά Ο. Σε περίπτωση όμως νεογνού ομάδος Α, μητέρας Ο με αντι-Α στον ορό του νεογνού η επιλογή στα ΣΕ είναι αποκλειστικά Ο. Στις περιπτώσεις που ανιχνεύονται στον ορό του νεογνού αντι-Α ή αντι-Β θα πρέπει πάντα να επιλέγουμε ΣΕ ομάδος Ο ταυτόσημα με της μητέρας ακόμη και αν η άμεση coombs του νεογνού είναι αρνητική στον προμεταγγισιακό έλεγχο γιατί σε διαφορετική περίπτωση τα ερυθρά του ασκού μπορεί να αιμολυθούν λόγο της ισχυρότερης έκφρασης των Α και Β αντιγόνων στα ερυθρά του ασκού που προέρχονται από ενήλικα.[12]

Πλήρης διαδικασία διασταύρωσης με ορό/πλάσμα μητέρας ή/και του νεογνού απαιτείται για κάθε ασκό ΣΕ ή ολικού αίματος στις περιπτώσεις θετικής DAT του νεογνού ή ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων στη μητέρα.

Προτείνεται η διαδικασία της διασταύρωσης να πραγματοποιείται με δείγμα της μητέρας. Στις περιπτώσεις που αυτό δεν είναι διαθέσιμο εναλλακτικά χρησιμοποιείται ορός ή πλάσμα του νεογνού ή

Πίνακας 1. Επιλογή παραγώγου αίματος σε νεογνά < 4 μηνών.[12]

Νεογνό	Μητέρα	Νεογνικά Αντισώματα Μητρικής προέλευσης	Σ Ε	Αιμοπετάλια	Φρέσκο Κατεψυγμένο Πλάσμα
Α	Α, ΑΒ	Μ/Α	Α, Ο	Α, ΑΒ	Α, ΑΒ
	Ο, Β	Κανένα	Α, Ο	Ή Ο, Β (έχει προταθεί η χρήση παραγώγων με χαμηλό τίτλο αντι-Α)	
		Αντι-Α	Ο		
Ο	Οποιαδήποτε	Μ/Α	Ο	Α, ΑΒ, Ο, Β	Α, ΑΒ, Ο, Β
Β	Β, ΑΒ	Μ/Α	Β, Ο	Β, ΑΒ	Β, ΑΒ
	Ο, Α	Κανένα	Β, Ο	Ή Ο, Α (έχει προταθεί η χρήση παραγώγων με χαμηλό τίτλο αντι-Β)	
		Αντι-Β	Ο		
ΑΒ	ΑΒ	Μ/Α	ΑΒ, Α, Β, Ο	ΑΒ	ΑΒ
	Α, Β, Ο	Κανένα	ΑΒ, Α, Β, Ο	Ή Ο, Α, Β (έχει προταθεί η χρήση παραγώγων με χαμηλό τίτλο αντι-Α και αντι-Β)	
	Β, Ο	Αντι-Α	Β, Ο		
	Α, Ο	Αντι-Β	Α, Ο		
	Ο	Αντι-Α & Αντι-Β	Ο		

Μ/Α: Μη απαραίτητη εξέταση, ΣΕ: Συμπυκνωμένα Ερυθρά

εναλλακτικά το έκλουμα. Επίσης πλήρης διαδικασία διασταύρωσης προτείνεται από κάποιους στις περιπτώσεις πολλαπλών μεταγγίσεων ή στις περιπτώσεις μεταγγίσεων μεγάλου όγκου ακόμη και αν ο αρχικός προμεταγγισιακός έλεγχος είναι αρνητικός. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιείται ορός ή πλάσμα του νεογνού.[2]

Όπως και στους ενήλικες πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την αποφυγή τεχνικών σφαλμάτων που αφορούν τις διαδικασίες: την ταυτοποίηση των δειγμάτων του ασθενούς, καταγραφή των στοιχείων του κτλ Η πιθανότητα λάθους στον προσδιορισμό της ομάδος του νεογνού είναι υπαρκτή λόγω ασθενούς έκφρασης των ΑΒΟ αντιγόνων στα ερυθρά του νεογνού αλλά και λογω της ύπαρξης μητρικής προέλευσης αντι-Α ή αντι-Β φυσικών αντισωμάτων που μπορεί να κρύψουν τα αντιγόνα του συστήματος ΑΒΟ στα ερυθρά των νεογνών κατά τον προσδιορισμό τους με τους ειδικούς αντιορούς.[2]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. Br J Haematol 2013;160:421-33.
2. Tripodi G, Antoncecchi S, Fanetti G, Girelli G, Isernia P, Marini M, et al. Recommendations on transfusion therapy in Neonatology. Blood Transfus 2006;4:158-80.
3. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004;124:433-53.
4. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. Br J Haematol 2012;156:155-62.
5. Poterjoy BS, Josephson CD. Platelets, frozen plasma, and cryoprecipitate: what is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit? Semin Perinatol 2009;33:66-74.
6. Motta M, Del Vecchio A, Radicioni M. Clinical use of fresh-frozen plasma and cryoprecipitate in neonatal intensive care unit. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;1:129-31.
7. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. Blood Rev 2009;23:49-59.
8. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol 2004;126:139-52.
9. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001;344:581-90.
10. Wu Y, Stack G. Blood product replacement in the perinatal period. Semin Perinatol 2007;31:262-71.
11. Vraets A, Lin Y, Callum JL. Transfusion-associated hyperkalemia. Transfus Med Rev 2011;25:184-96.
12. Sloan SR. Neonatal transfusion review. Paediatr Anaesth 2011;21:25-30.
13. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, Cress G, Cordle D. Feasibility and safety of AS-3 red blood cells for neonatal transfusions. J Pediatr 2000;136:215-9.
14. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? J Pediatr 2010;157:972-8.

Αιμολυτικές αντιδράσεις μετάγγισης (οξείες και επιβραδυνόμενες)

ΘΕΩΝΗ ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΥ[1,2], ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ ΝΟΜΙΚΟΥ[1]
[1]ΝΥ Αιμοδοσίας και Κέντρο Αιμορροφιλικών, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, [2]Υπότροφος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία ξεχωριστή κατηγορία επιπλοκών της μετάγγισης αποτελούν οι αιμολυτικές αντιδράσεις. Ως αιμολυτική αντίδραση μετά από μετάγγιση ορίζεται η καταστροφή των μεταγγιζόμενων ερυθρών του δότη από το ανοσοποιητικό σύστημα του δέκτη, δηλαδή του ασθενούς. Η καταστροφή των ερυθρών μπορεί είναι ενδοαγγειακή, όπου τα ερυθρά λύονται και απελευθερώνεται αιμοσφαιρίνη στην κυκλοφορία, είτε εξωαγγειική όπου τα ερυθρά απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.[1-3]

Η αιμολυτική αντίδραση μπορεί να συμβεί άμεσα, ήδη από τα πρώτα λεπτά μετά τη χορήγηση λίγων ερυθρών, ή καθυστερημένα μετά από λίγες ημέρες. Στο παρόν κείμενο θα αναλυθούν ξεχωριστά οι οξείες και επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις με έμφαση στην παθοφυσιολογία και την κλινική εικόνα των ασθενών, καθώς και στην διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία.

Οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις

Γενικά

Μία οξεία αιμολυτική αντίδραση από μετάγγιση (ΟΑΑΜ) έχει ως αποτέλεσμα ταχεία καταστροφή των ερυθροκυττάρων του δότη από προσχηματισμένα αντισώματα στο δέκτη και αποτελεί ιατρικό επείγον. Λόγω της σοβαρότητας της συγκεκριμένης επιπλοκής που μπορεί ακόμα και να αποβεί θανατηφόρα, τα κέντρα Αιμοδοσίας έχουν δημιουργήσει ειδικά πρωτόκολλα για την πρόληψη τέτοιων επιπλοκών και δίδεται ιδιαίτερη σημασία στην εκπαίδευση του προσωπικού για την αυστηρή «τήρησή τους», αλλά και για την άμεση αναγνώριση ΟΑΜΜ και έγκαιρη αντιμετώπιση.[4]

Παρόλο που οι ΟΑΑΜ συμβαίνουν άμεσα μετά την μετάγγιση, ήδη από τα πρώτα ερυθρά που μεταγγίζονται, θεωρούνται ΟΑΑΜ και οι αντιδράσεις που συμβαίνουν ή διαγιγνώσκονται εντός 24 ωρών. Οι ΟΑΑΜ οφείλονται κυρίως σε ασυμβατότητα ΑΒΟ, συχνότερα αποτελούν αποτέλεσμα λάθους που μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο: Από την αιμοληψία έως την αποδέσμευση του ασκού ερυθρών από την Αιμοδοσία και τη σύνδεση της συσκευής μετάγγισης στον ασθενή.[1-4]

Η επίπτωση των ΟΑΜΜ δεν μπορεί επακριβώς να καθοριστεί αν και ιστορικά περιγράφεται ως 1 περιστατικό ανά 50000 έως 1 ανά 1000000 μεταγγιζόμενα παράγωγα αίματος. Ορισμένα θανατηφόρα περιστατικά ΟΑΜΜ πιθανόν δεν δηλώνονται είτε λόγω μη αναγνώρισής τους ειδικά σε βαρέως πάσχοντες είτε για νομικούς λόγους

Παθοφυσιολογία

Η ΟΑΜΜ οφείλεται σε υπάρχοντα αντισώματα στο πλάσμα του ασθενούς που αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένα αντιγόνα στα ερυθρά του δότη και αυτή η επιπλοκή προλαμβάνεται μέσω της διαδικασίας της διασταύρωσης. Τα αντισώματα αυτά λέγονται αλλοαντισώματα και είναι IgM ή IgG. Τα αντισώματα που έχουν την ικανότητα να προκαλούν ενδοαγγειακή αιμόλυση συνήθως είναι IgM και λέγονται αιμολυσίνες ενώ τα αντισώματα που συγκολλούν είναι IgG, συνήθως προκαλούν εξωαγγειακή αιμόλυση και

λέγονται αιμοσυγκολλητίνες. Ορισμένα αντισώματα αν και προκαλούν βραδεία λύση in vitro σπανίως προκαλούν αιμόλυση in vivo (πχ. Lewis), οπότε και δε θεωρούνται σημαντικά στις μεταγγίσεις.

Τα IgM αλλοαντισώματα κυρίως ανήκουν στο ΑΒΟ και αποτελούν φυσικά αντισώματα που βρίσκονται σε υψηλό τίτλο που αντιδρούν με τα αντιγόνα του συστήματος ΑΒΟ που υπάρχουν σε υψηλή πυκνότητα στα μεταγγιζόμενα ερυθρά. Η αιμόλυση που προκαλείται είναι ενδοαγγειακή και πιο συχνά ενοχοποιούνται τα αντι-Α τα οποία βρίσκονται σε υψηλότερο τίτλο σε όσους έχουν ομάδα Ο. Στατιστικά τα λάθη ασύμβατης μετάγγισης είναι υψηλότερα κατά τη μετάγγιση ομάδας Α σε ομάδα Ο λόγω της συχνότητας των παραπάνω ομάδων. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται οξέως και είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης της κλασικής οδού του συμπληρώματος έως τη δημιουργία συμπλέγματος MAC (Membrane Attack Complex) οπότε και προκαλείται κυτταρική λύση. Οι σοβαρότερες επιπλοκές της ΟΑΜΜ οφείλονται στην παρουσία των ενεργοποιημένων στοιχείων του συμπληρώματος, αναφυλατοτοξινών και κυτταροκινών καθώς και στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων που απελευθερώνουν ισταμίνη και σεροτονίνη. Αυτά τα γεγονότα μπορεί να προκαλέσουν υπόταση, αγγειοσύσπαση και ισχαιμία νεφρών, ενώ ενεργοποιείται ο μηχανισμός πήξης (αιμοπετάλια και παράγοντες). Το σύστημα της καλλικρεΐνης και βραδυκινίνης επίσης ενεργοποιείται προκαλώντας αγγειοδιαστολή με αυξημένη διεισδυτικότητα των τριχοειδών προσθέτοντας στην εικόνα της νεφρικής ανεπάρκειας εικόνα κατάρρευσης (shock) και σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (σύνδρομο ARDS). Στην παραπάνω κλινική εικόνα συμβάλει η μαζική απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων (ιντερλευκίνες, TNFa) και η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων. Αυτά τα γεγονότα έχουν καταστροφικές συνέπειες στα αιμοπετάλια και στο σύστημα πήξης. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται, απελευθερώνουν φωσφολιπίδια και μικροσωματίδια με προπηκτικές ιδιότητες αλλά και σεροτονίνη και ισταμίνη με αποτέλεσμα περαιτέρω αγγειοσύσπαση. Τα παραπάνω ενεργοποιούν την ενδογενή οδό του καταρράκτη της πήξης, παράγεται θρομβίνη, καταναλώνεται ινωδογόνο και κινητοποιείται ινοδώλυση. Έτσι πυροδοτείται η παραγωγή μικροθρόμβων, επιτείνεται η νεφρική βλάβη και η κατανάλωση αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης προκαλώντας κλινική εικόνα διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Όλα τα παραπάνω γεγονότα συνθέτουν τη βαρύτητα της ΟΑΜΜ που μπορεί να αποβεί θανατηφόρα για τον ασθενή.[1-4]

Παρόλο που ασυμβατότητα ΑΒΟ αφορά τις περισσότερες θανατηφόρες ΟΑΜΜ εξίσου σοβαρά περιστατικά έχουν περιγραφεί και λόγω της παρουσίας άλλων αντισωμάτων του συστήματος Kell, Rh, Kidd και Duffy. Κατά περίπτωση, μια ΟΑΑΜ μπορεί να συμβεί όταν ένας ασθενής ομάδας Α, Β, ή ΑΒ μεταγγίζεται με προϊόντα (αιμοπετάλια ενός δότη από αφαίρεση, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα) που περιέχουν πρόσμιξη αίματος ή πλάσμα από το δότη με υψηλό τίτλο ΑΒΟ αλλοαντισωμάτων (υψηλός τίτλος αντι-Α σε Α ή ΑΒ δέκτη ή υψηλός τίτλος αντι-Β σε Β ή ΑΒ δέκτη). Επίσης, μπορεί να συμβεί σε μεταμόσχευση με ασυμβατότητα ΑΒΟ ή σε εγκύους που κυοφορούν έμβρυο ΑΒΟ ασύμβατο μετά από διαπλακουντιακή αιμορραγία. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και περιστατικά μετά από επείγουσα μετάγγιση ερυθρών ομάδας Ο λόγω της παρουσιάς αντι-Α και αντι-Β στο εναπομείναν πλάσμα.[5]

Η αιμόλυση από IgG αλλοαντισώματα συνήθως προκαλεί εξωαγγειακή αιμόλυση με απομάκρυνση των ερυθρών από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και τον σπλήνα. Τα IgG αλλοαντισώματα είτε δεν ενεργοποιούν το συμπλήρωμα είτε το ενεργοποιούν έως το στάδιο του κλάσματος C3 οπότε και τα συμπτώματα είναι λιγότερα σοβαρά. Σπανίως όμως προκαλείται ΟΑΜΜ από IgG αντισώματα τα οποία και ενοχοποιούνται για αιμολυτικές επιπλοκές μετά από 24 ώρες από την μετάγγιση.[1-4]

Η ειδικότητα των αντισωμάτων σε ό,τι αφορά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την πρόκληση ενδοαγγειακής ή εξωαγγειακής αιμόλυσης περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Είδος αιμόλυσης ανάλογα με αντισώματα.

ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ	ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΙΜΟΛΥΣΗ	ΕΞΩΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΙΜΟΛΥΣΗ
ABO, H	A, B, H	
Rh		DCEce
Kell	K	K, k, Kp^a, Kp^b
Kidd	Jk^a	Jk^a, Jk^b
Duffy		Fy^a, Fy^b
MNS		M, S, s, U
Lutheran		Lu^b
Lewis	Le^a	

Κλινική εικόνα

Η κλασική τριάδα της κλινικής εικόνας της ΟΑΜΜ είναι πυρετός, πόνος στην οσφύ και κόκκινα ή καφέ ούρα (αιμοσφαιρινουρία), ωστόσο και τα τρία ευρήματα σπάνια ανευρίσκονται ταυτόχρονα. Ένας ασθενής με καλό επίπεδο συνείδησης συχνά αναφέρει φρίκια και τα ζωτικά σημεία αναδεικνύουν υπόταση και πυρετό.

Επίσης, μπορεί να αναφέρει πόνο στη θέση της φλεβοκέντησης ή γενικότερο αίσθημα αδιαθεσίας έως και αίσθημα επικείμενου θανάτου. Σε ασθενείς χωρίς αισθήσεις (πχ. στη διάρκεια χειρουργείου, ασθενείς σε κώμα) προειδοποιητικά σημεία είναι πυρετός και υπόταση, ανεξήγητη αιμορραγία στα πλαίσια ΔΕΠ και αιμοσφαιρινουρία που παρατηρείται με αλλαγή του χρώματος ούρων στον καθετήρα. Λόγω του ότι τα κλινικά ευρήματα της ΟΑΜΜ είναι μη ειδικά, πρέπει όλοι όσοι μεταγγίζονται να παρακολουθούνται στενά, να καταγράφονται τα ζωτικά σημεία και να εκτιμάται άμεσα οποιαδήποτε μεταβολή ή σύμπτωμα. Είναι κατανοητό ότι η σοβαρότητα της κλινικής εικόνας σχετίζεται με την ποσότητα του ασύμβατου αίματος που μεταγγίζεται.[1-4]

Το σύνολο των συμπτωμάτων και σημείων που περιγράφονται στην ΟΑΜΜ συνοψίζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Συμπτώματα/Σημεία Οξείας Αιμολυτικής-Αντίδρασης από Μετάγγιση.

Πυρετός	Πόνος στην οσφύ
Φρίκια / Ρίγος	Ναυτία / Έμετος
Ανησυχία	Υπόταση
Αδιαθεσία	Ολιγουρία/ανουρία
Έξαψη προσώπου	Αιμοσφαιρινουρία
Αίσθημα θανάτου	Πόνος στη θέση μετάγγισης
Δύσπνοια	Διάχυτη αιμορραγία

Διάγνωση

Με την υποψία της ΟΑΜΜ η μετάγγιση πρέπει άμεσα να διακοπεί και να ακολουθήσει η εργαστηριακή τεκμηρίωση. Γίνεται αιμοληψία και ζητείται άμεση αντίδραση Coombs. Το πλάσμα ασθενούς με ΟΑΑΜ είναι συνήθως ροζ (ελεύθερη αιμοσφαιρίνη πλάσματος >25-40 mg/dL) και η άμεση αντίδραση Coombs είναι θετική, εκτός αν όλα τα μεταγγιζόμενα ερυθρά έχουν ήδη καταστραφεί και/ή απομακρυνθεί από την κυκλοφορία τη στιγμή της εξέτασης. Ο ασκός και η συσκευή μετάγγισης πρέπει επίσης να ελεγχθούν καθώς και να επαναληφθεί στην αιμοδοσία ο έλεγχος συμβατότητας με το φυλαγμένο προ μετάγγισης πλάσμα του ασθενούς. Πρέπει να επανακαθοριστεί η ομάδα αίματος (ΑΒΟ και Rh-D) και εκτεταμένος φαινότυπος ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (κυρίως Kell και λοιπά αντιγόνα Rh-CEce) τόσο στον ασθενή όσο και στον ασκό που χορηγήθηκε. Επιπλέον πρέπει να γίνει έλεγχος αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων με την έμμεση δοκιμασία Coombs.

Εκτός από τον έλεγχο που θα διενεργηθεί στην αιμοδοσία, πρέπει να ζητηθούν επιπλέον εργαστηριακές εξετάσεις από τους θεράποντες που να περιλαμβάνουν: Γενική αίματος και εκτίμηση επιχρίσματος αίματος, χρόνους πήξης (PT και APTT), μέτρηση ινωδογόνου, κρεατινίνη, απτοσφαιρίνη, LDH, ολική χολερυθρίνη/έμμεση. Μπορεί να ανευρεθεί αναιμία, αύξηση LDH, αύξηση έμμεσης χολερυθρίνης και μείωση απτοσφαιρινών λόγω της αιμόλυσης, λευκοπενία από συγκόλληση λευκών στα ερυθρά, αύξηση κρεατινίνης λόγω νεφρικής βλάβης, παράταση χρόνων πήξης, χαμηλή τιμή ινωδογόνου και θρομβοπενία στα πλαίσια ΔΕΠ. Στο επίχρισμα αίματος μπορεί να ανευρεθούν σφαιροκύτταρα.[1-4]

Είναι πολύ σημαντικό να επανελεγχθεί η ταυτότητα του ασθενούς και να επιβεβαιωθεί ότι το δείγμα που ελέγχθηκε κατά την διασταύρωση πριν τη μετάγγιση ανήκε στον ασθενή που παρουσίασε την αντίδραση. Επίσης, πρέπει να διερευνηθεί στην περίπτωση λάθους ότι άλλοι ασθενείς δεν εμπλέκονται ώστε να ακολουθήσουν κι άλλες ασύμβατες μεταγγίσεις. Ο παραπάνω έλεγχος είναι πολύ σημαντικός γιατί εάν τα δείγματα αίματος ή οι ασκοί έχουν κατά λάθος αντιστραφεί τότε θα ακολουθήσει και δεύτερος ασθενής με παρόμοιο συμβάν. Εάν ένας ασθενής ομάδας Α λάβει έναν ασκό ομάδας Β από λάθος τοποθέτηση ταμπέλας τότε είναι πιθανό ο ασθενής της ομάδας Β να λάβει έναν ασκό ομάδας Α, δηλαδή να συμβούν ταυτόχρονα δύο ασύμβατες ΑΒΟ μεταγγίσεις.

Στον Πίνακα 3 περιγράφονται συνοπτικά γενικές οδηγίες για ασφαλείς μεταγγίσεις σχετικά με πρόληψη ΟΑΜΜ αλλά και για την αρχική προσέγγιση ασθενών με ΟΑΜΜ.

Πίνακας 3. Οδηγίες για ασφαλή έλεγχο μετάγγισης / έγκαιρη διάγνωση ΟΑΜΜ.

Θερμομέτρηση πριν – κατά τη διάρκεια – μετά το τέλος της μετάγγισης
Μέτρηση ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση – σφύξεις – καταγραφή διούρησης)
Αυστηρή επιτήρηση τα πρώτα λεπτά της μετάγγισης
Φύλαξη αίματος από τον ασκό της μετάγγισης και από τον ασθενή προ μετάγγισης
Με υποψία ΟΑΜΜ άμεση διακοπή μετάγγισης και ενημέρωση Αιμοδοσίας
Ταυτοποίηση ασθενούς και επανάληψη διασταύρωσης
Εργαστηριακός έλεγχος δεικτών αιμόλυσης, πήξης και νεφρικής λειτουργίας
Αναφορά και καταγραφή περιστατικού

Η ΟΑΜΜ πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από άλλα αίτια αιμόλυσης. Αιμόλυση στον ασκό της μονάδας

ερυθρών μπορεί επίσης να συμβεί από μη ανοσολογικά αίτια όπως κακή συντήρηση των ασκών, κυρίως σε υψηλότερη από την επιτρεπόμενη θερμοκρασία. Επίσης, μηχανικός τραυματισμός στα ερυθρά μπορεί να συμβεί από φλεβοκέντηση μικρών αγγείων, συμπιεσμένες μεταγγίσεις ή ανάμειξη μεταγγιζόμενων ερυθρών με υπότονα διαλύματα ή φάρμακα που συγχορηγούνται στην ίδια γραμμή. Επιπλέον σε ορισμένους ασθενείς με κληρονομική αιμολυτική αναιμία (θαλασσαιμικά σύνδρομα, δρεπανοκυτταρική νόσο, σφαιροκυττάρωση) η χρόνια αιμόλυση που συνυπάρχει μπορεί να παρερμηνευτεί ως ΟΑΜΜ. Άλλες αιμολυτικές καταστάσεις που πρέπει να συνυπολογιστούν είναι η αιμόλυση στις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες ή η αιμόλυση σε μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες.[1-2]

Θεραπεία

Με την υποψία οποιασδήποτε επιπλοκής που σχετίζεται με μετάγγιση πρέπει να γίνεται αμέσως διακοπή μετάγγισης και να παραμείνει ο φλεβοκαθετήρας. Ο ασκός των μεταγγιζόμενων ερυθρών μαζί με τις ταμπέλες (barcodes) δεν πρέπει να απορριφθούν ώστε να γίνει στη συνέχεια επανάληψη της διασταύρωσης αίματος και αντιστοιχία με τον ασθενή. Είναι σημαντικό να διατηρείται ο αεραγωγός του ασθενούς, η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή λειτουργία. Ο ασθενής χρειάζεται πολύ στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και σκόπιμη κρίνεται στις περισσότερες περιπτώσεις η μεταφορά του σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Πρέπει να χορηγείται φυσιολογικός ορός (100-200ml/ώρα) άμεσα ώστε να διατηρείται καλή αρτηριακή πίεση και επαρκής διούρηση (>100-200ml/ώρα) για να αποφευχθεί οξεία ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ορός Ringer-Lactate (RL) επειδή η περιεκτικότητα σε ασβέστιο μπορεί να δημιουργήσει θρομβώσεις. Επίσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ορός δεξτρόζης επειδή η δεξτρόζη μπορεί να αιμολύσει τα εναπομείναντα ερυθρά στη γραμμή. Συγχρόνως με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού μπορεί να χορηγηθούν αγγειοσυσπαστικά, όπως ντοπαμίνη για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νεφρικών βλαβών ενώ διουρητικά, όπως φουροσεμίδη μπορεί να χορηγηθούν για διατήρηση επαρκούς διούρησης. Εάν παρόλα αυτά επακολουθήσει νεφρική ανεπάρκεια, η αιμοκάθαρση δε μπορεί να αποφευχθεί. Στα πλαίσια μαζικής ενδοαγγειακής αιμόλυσης μπορεί να συμβεί και βαρύτατη υπερκαλιαιμία οπότε και η αιμοκάθαρση κρίνεται απαραίτητη. Το όφελος από την αλκαλοποίηση των ούρων σε ασθενείς με αιμοσφαιρινουρία είναι αμφίβολο. Σε περίπτωση διάχυτης αιμορραγίας λόγω ΔΕΠ χρειάζεται χορήγηση πλάσματος και αιμοπεταλίων. Προσεκτική και έγκαιρη χορήγηση ηπαρίνης 10 units/kg ανά ώρα για τις επόμενες 12-24 ώρες μπορεί να έχει αξία για πρόληψη θρομβωτικών επεισόδιων σε ασθενείς με ΔΕΠ, παρόλο που δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες για την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης. Επίσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από μελέτες για το κατά πόσο η χορήγηση σκευάσματος πρωτεΐνης C θα μπορούσε να σταματήσει την εξέλιξη της ΔΕΠ.[3-4] Επειδή φαίνεται ότι η βαρύτητα των συμπτωμάτων οφείλεται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος τελευταία υπάρχουν μεμονωμένες αφορμές για στοχευμένη θεραπεία με το σκεύασμα eculizumab που σταματά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση της αναφυλατοξίνης C5a και τον σχηματισμό MAC που τελικά οδηγεί στη λύση του ερυθρού.[6]

Η θεραπευτική προσέγγιση ασθενούς με ΟΑΜΜ συνοψίζεται στον Πίνακα 4.

Πινακας 4. Θεραπεία Οξείας Αιμολυτικής-Αντίδρασης από Μετάγγιση.

Έγκαιρη αναγνώριση συμπτωμάτων και σημείων ΟΑΑΜ
Άμεση διακοπή της μετάγγισης και ενημέρωση Αιμοδοσίας
Ενυδάτωση με χορήγηση φυσιολογικού ορού
Διατήρηση επαρκούς διούρησης με διουρητικά (φουροσεμίδη)
Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών (ντοπαμίνη)
Διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών
Αντιμετώπιση ΔΕΠ

Επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις

Γενικά

Οι επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση (ΕΑΑΜ) διαπιστώνονται συνήθως 3-10 ημέρες μετά τη μετάγγιση και οφείλονται σε αντισώματα μετά από επανέκθεση, δηλαδή σε αναμνηστική απάντηση. Αυτό το φαινόμενο συμβαίνει μετά από μετάγγιση, μεταμόσχευση ή κύηση. Το αντίσωμα που προκαλεί ΕΑΑΜ είναι μη ανιχνεύσιμο στον έλεγχο διασταύρωσης, αλλά αυξάνει ταχέως σε τίτλο μετά τη μετάγγιση. Τέτοια αντισώματα είναι συνήθως του συστήματος Rh (DCEce), Kell, Kidd (Jk^a, Jk^b) ή σπανιότερα έναντι άλλων αντιγόνων μεμβράνης Duffy (Fy^a, Fy^b), MSN κ.ά.[1-3,7]

Παθοφυσιολογία

Η αιμόλυση οφείλεται συνήθως σε IgG αλλοαντισώματα και είναι συνήθως εξωαγγειακή, δηλαδή τα ερυθρά απομακρύνονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Το συμπλήρωμα είτε δεν ενεργοποιείται καθόλου είτε ενεργοποιείται έως το στάδιο του C3 οπότε και τα συμπτώματα είναι πιο ήπια από τις ΟΑΜΜ.[1-3]

Κλινική Εικόνα

Οι ασθενείς με ΕΑΜΜ συνήθως δεν αναφέρουν συμπτώματα. Μπορεί να αναφερθεί αδυναμία και καταβολή δυνάμεων λόγω αναιμίας, δεκατική πυρετική κίνηση χωρίς φρίκια ή να σημειωθεί ικτερική χροιά δέρματος.[1-3,7]

Διάγνωση

Στο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται αναιμία ή επιδείνωση ήδη υπάρχουσας αναιμίας, μικρή αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης και της LDH και σφαιροκυττάρωση στο επίχρισμα αίματος. Σπανίως αναφέρεται επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας λόγω της απελευθερούμενης αιμοσφαιρίνης και συνήθως συμβαίνει σε ήδη επιβαρυμένους ασθενείς με συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις. Η διάγνωση συνήθως γίνεται στην αιμοδοσία όταν σε έναν ασθενή που έχει μεταγγιστεί και χρειάζεται καινούρια μετάγγιση διαπιστώνεται θετικός έλεγχος άμεσης αντίδρασης Coombs και θετικός έλεγχος αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων που δεν υπήρχε πριν (θετική έμμεση αντίδραση Coombs). Η αναμνηστική ανοσολογική απόκριση χωρίς εμφανή στοιχεία αιμόλυσης περιγράφεται ως όψιμη ορολογική αντίδραση μετά από μετάγγιση. Η άμεση αντίδραση Coombs παραμένει θετική έως την καταστροφή όλων των μεταγγιζόμενων ερυθροκυττάρων αν και σπάνια μπορεί να ανιχνεύεται για αρκετούς μήνες. Μετά από την αναγνώριση του/των αλλοαντισώματος/ων γίνεται νέα διασταύρωση με ασκούς αρνητικούς ως προς το υπεύθυνο της ανοσοποίησης αντιγόνο ώστε να προχωρήσει η διαδικασία μετάγγισης. Η επιβίωση των αυτόλογων ερυθρών δε φαίνεται να επηρεάζεται παρά την ύπαρξη ΕΑΜΜ.[1-3,7]

Θεραπεία

Δεν απαιτείται θεραπεία των ΕΑΜΜ απουσία έντονης αιμόλυσης. Ωστόσο, μελλοντικές μεταγγίσεις που εμπεριέχουν το υπεύθυνο αντιγόνο πρέπει να αποφεύγονται. Επομένως, είναι σημαντικό να γίνεται η διάγνωση, να ενημερώνεται ο ασθενής και να καταγράφεται στο βιβλιάριό του το συγκεκριμένο αλλοαντίσωμα και η αιμοδοσία να διαθέτει αίματα συμβατά και αρνητικά για το αντίστοιχο αντιγόνο για μελλοντική του μετάγγιση.

Σε περιπτώσεις σοβαρών ΕΑΜΜ κυρίως σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχει δοκιμαστεί θεραπεία με στεροειδή και ανοσοσφαιρίνες ή ριτουξιμάμπη ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις με σκοπό τη μείωση του αριθμού των μεταγγίσεων και της εκ νέου ανοσοποίησης χορηγούνται σκευάσματα ερυθροποιητίνης.[1-3,7,8]

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αιμολυτική αντίδραση από μετάγγιση είναι μια επιπλοκή της μετάγγισης όπου τα ερυθρά του δότη καταστρέφονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του δέκτη. Η ΟΑΜΜ είναι μια σοβαρή επιπλοκή, συνήθως οφείλεται σε ΑΒΟ ασυμβατότητα και μπορεί να αποβεί ακόμη και θανατηφόρα λόγω πρόκλησης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και ΔΕΠ. Είναι πολύ σημαντική η άμεση διακοπή της μετάγγισης αμέσως μετά την υποψία ότι μπορεί να έχει συμβεί ΟΑΜΜ. Η βαρύτητα της αντίδρασης εξαρτάται από την ποσότητα των μεταγγιζόμενων ερυθρών, τον τίτλο και τη δραστικότητα εμπλεκόμενων αντισωμάτων. Οι ΕΑΜΜ είναι λιγότερο σοβαρές, συνήθως δε χρειάζονται θεραπεία και η μελέτη των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων βοηθά στην αναγνώρισή τους καθώς και στη μετάγγιση του ασθενούς με αίματα φαινοτύπου αρνητικού για το αντιγόνο έναντι του οποίου έχει αντισώματα.

Για να αποφευχθούν τέτοιες επιπλοκές οι αιμοδοσίες έχουν σχεδιάσει ειδικά πρωτόκολλα που πρέπει να τηρούνται αυστηρά από όλο το προσωπικό από το στάδιο αιμοληψίας έως και την χορήγηση των ερυθρών στον ασθενή. Στην ασφαλή λειτουργία βοηθά η δημιουργία του οργανισμού Αιμοεπαγρύπνισης που ρόλο έχει τη συστηματική επίβλεψη και καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται από μετάγγιση. Η όλη καταγραφή έχει βελτιώσει την ασφάλεια των μεταγγίσεων μέσω γενικών οδηγιών λειτουργίας των αιμοδοσιών. Ωστόσο, ο καλύτερος τρόπος πρόληψης είναι η αποφυγή περιττών μεταγγίσεων.[9]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Roback JD (ed). Non-infectious complications of blood transfusion. Chapter 27, AABB Technical Manual, 17th edition. AABB, Bethesda, 2011
2. Murphy M (ed). Haemolytic transfusion reactions. Chapter 13, Practical Transfusion Medicine, Blackwell Publishing Ltd, 2005
3. Contreras M (ed). Immunological Complications of Blood Transfusion. Chapter 11, ABC of Transfusion,

4th edition. Blackwell Publishing Ltd, 2009
4. Sweeney JD (ed). Acute Complications of Blood Transfusion. Chapter 32, Clinical Transfusion Medicine, Landes Bioscience, Austin, Texas 1999
5. Berséus O, Boman K, Nessen SC, et al. Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. Transfusion. 2013;53 Suppl 1:114S-123S
6. Weinstock C, Möhle R, Dorn C, et al. Successful use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion. Transfusion. 2015;55:605-10
7. Sweeney JD (ed). Delayed and Late Complications of Blood Transfusion. Chapter 33, Clinical Transfusion Medicine, Landes Bioscience, Austin, Texas 1999
8. Noizat-Pirenne F, Habibi A, Mekontso-Dessap A, et al. The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell disease. Vox Sang. 2015;108:262-7
9. Contreras M (ed). Risks of transfusion in the Context of Haemovigilance: SHOT-the UK Haemovigilance system. Chapter 15, ABC of Transfusion, 4th edition. Blackwell Publishing Ltd, 2009

Αντιδράσεις μετά μετάγγιση: Άμεσες και Απώτερες (πλην αιμολυτικών και λοιμώξεων)

ΔΗΜΗΤΡΑ ΣΑΛΑΓΙΑΝΝΗ[1], ΜΑΡΙΑ ΣΚΕΡΤΣΟΥ[2], ΝΙΚΗ ΒΓΟΝΤΖΑ[3]
[1]Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων, Αναπληρώτρια Υπεύθυνη Σ.Δ.Π., [2]Αιματολόγος, Επικουρική Ιατρός, [3]Συντονίστρια Δ/ντρια Ν.Υ. Αιμοδοσίας, «Κωνσταντοπούλειο» Γ.Ν.Ν. Ιωνίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε χρόνο μεταγγίζονται εκατομμύρια μονάδες αίματος και παραγώγων του, με συνέπεια πολλές ζωές να επηρεάζονται από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των μεταγγίσεων.

Η ορθολογική και επιστημονικά τεκμηριωμένη, επί καλά καθορισμένων ενδείξεων μετάγγιση δεν αποκλείει την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η κοινοποίηση στις αρμόδιες αρχές των σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβάντων σχετικά με τη μετάγγιση αίματος απαιτείται από την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία (Οδηγία 2005/61/ΕΚ) και κατ' επέκταση από την Εθνική νομοθεσία κάθε κράτους μέλους της Ευρωπαϊκής Ένωσης με κατάλληλη διαδικασία αναφοράς από τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας και τα Νοσοκομεία, που μεταγγίζουν ασθενείς. Η υποχρέωση εναρμόνισης της χώρας μας στις Ευρωπαϊκές Οδηγίες συνετέλεσε στη δημιουργία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ), με σκοπό τη διασφάλιση των μεταγγίσεων, την πρόληψη και την αντιμετώπιση των επιπλοκών μέσα από διαδικασίες αιμοεπαγρύπνησης.

Κάθε κλινική εκδήλωση ή εργαστηριακό εύρημα η εμφάνιση του οποίου συνδέεται άμεσα ή έμμεσα με τη χορήγηση αίματος ή προϊόντος αυτού, χαρακτηρίζεται ως ανεπιθύμητη συνέπεια της μετάγγισης. Με βάση το χρόνο εμφάνισής τους οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται σε άμεσες (εντός των πρώτων 24 ωρών) και απώτερες (24 ώρες μετά τη μετάγγιση εως μήνες μετά), ενώ με βάση την παθογένειά τους, σε ανοσολογικής και μη ανοσολογικής αιτιολογίας.

Άμεσες αντιδράσεις

Πυρετικές μη-Αιμολυτικές Αντιδράσεις

Θα πρέπει να διαγιγνώσκονται στον ασθενή ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:

- πυρετός (≥38^{0}C ή αύξηση ≥1^{0}C κατά τη διάρκεια της μετάγγισης)
- φρίκια, ρίγη
- αίσθημα ψύχους
- άλλα συμπτώματα αδιαθεσίας π.χ. κεφαλαλγία και ναυτία

Συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή μέχρι και 4 ώρες μετά τη μετάγγιση.[1]

Απαραίτητα πρέπει να αποκλεισθούν άλλα αίτια πυρετού όπως αιμολυτική αντίδραση, μικροβιακή λοίμωξη κ.τ.λ.

Αποτελούν τη συχνότερη επιπλοκή των μεταγγίσεων (1:200 μεταγγίσεις) και αφορούν το 43% έως 75% όλων των αντιδράσεων.[2] Είναι συχνότερες σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, πολύτοκες γυναίκες καθώς και μετά μετάγγιση ΑΜΠ.

Μετά από μετάγγιση ΣΕ οφείλονται σε αντίδραση μεταξύ προσχηματισμένων αντι-λευκοκυτταρικών αντισωμάτων του ασθενούς με υπολειμματικά λευκοκύτταρα στο μεταγγιζόμενο παράγωγο (σχετίζονται με τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο παράγωγο). Οι αντιδράσεις αντιγόνου αντισώματος εν συνεχεία προκαλούν απελευθέρωση ενδοτοξινών που προκαλούν πυρετό. Μετά από μετάγγιση ΑΜΠ οφείλονται στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών στο παράγωγο (βλάβη συντήρησης - καθοριστικός παράγων θεωρείται η ηλικία του προϊόντος).

Για την αντιμετώπισή τους απαιτείται διακοπή της μετάγγισης, χορήγηση αντιπυρετικών και μεπεριδίνη (σε έντονο ρίγος). Η χορήγηση αντιϊσταμινικών αμφισβητείται.

Σημαντικό είναι η συγκεκριμένη επιπλοκή να διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλες αιτίες πυρετού, βακτηριαιμία, αιμόλυση.

Η χορήγηση λευκαφαιρεμένων και πρόσφατων παραγώγων συνιστάται για την πρόληψη εμφάνισης των πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων.

Η προληπτική χορήγηση αντιπυρετικών πριν τη μετάγγιση δεν συνιστάται, διότι μπορεί να συγκαλύψει πυρετική αντίδραση οφειλόμενη σε αιμολυτική ή βακτηριδιακή επιμόλυνση.

Αλλεργικές – Αναφυλακτικές Αντιδράσεις

Αλλεργική αντίδραση: Συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή εντός 4 ωρών από την έναρξη της μετάγγισης και εκδηλώνεται με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα:

Γενικευμένος κνησμός, εξάνθημα, ουρτικάρια (ερυθρές κηλίδες με ή χωρίς κνησμό), οίδημα χειλέων, γλώσσας, σταφυλής και αγγειακό οίδημα.

Οφείλονται σε αντισώματα έναντι πρωτεϊνών πλάσματος του δότη. Επί υποψίας αλλεργικής αντίδρασης απαιτείται διακοπή της μετάγγισης και ειδοποίηση του θεράποντος ιατρού. Επί σοβαρών συμπτωμάτων ενδείκνυται η χορήγηση αντιισταμινικών και κορτικοειδών.

Σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να χρησιμοποιηθούν πλυμμένα ερυθρά. Η χρήση φίλτρων λευκαφαίρεσης δεν αποτρέπουν την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων

Αναφυλακτική Αντίδραση: Σπάνια επιπλοκή με συχνότητα 1:18000 έως 1:50000 μεταγγίσεις.

Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με υπόταση (πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 30mmHg) κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από τη μετάγγιση. Επιπλέκεται με συμπτώματα από το αναπνευστικό και ή το καρδιαγγειακό σύστημα.

Οφείλεται σε ανεπάρκεια IgA και/ή αντι- IgA στο λήπτη.

Επί αναφυλακτικής αντίδρασης επιβάλεται η άμεση διακοπή της μετάγγισης. Οι ασθενείς χρήζουν υποστηρικτικής θεραπείας(αποκατάσταση όγκου κυκλοφορίας, χορήγηση οξυγόνου). Αδρεναλίνη, αντιϊσταμινικά, στεροειδή. Ετοιμότητα για αντιμετώπιση ανακοπής.

Η πρόληψη περιλαμβάνει διερεύνηση για IgA-ανεπάρκεια, ώστε οι μελλοντικές μεταγγίσεις να γίνονται με IgA-αρνητικά παράγωγα και χορήγηση πλυμμένων ερυθρών.

Οξεία αναπνευστική βλάβη σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (Transfusion Related Acute Lung Injury-TRALI)

Σε ασθενείς με απουσία ένδειξης οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI)πριν τη μετάγγιση, η επιπλοκή TRALI χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα:

- Οξεία αναπνευστική βλάβη
- Υποξαιμία Pa O2/Fi O2<300mmHg ή
- Κορεσμός στο περιβάλλον <90%
- Αμφοτερόπλευρη διήθηση του πνεύμονα στην ακτινογραφία θώρακος
- Απουσία υπέρτασης αριστερού κόλπου
- Απουσία άλλου αιτίου οξείας αναπνευστικής βλάβης κατά τη διάρκεια και έως 6 ώρες μετά το πέρας της μετάγγισης

Η επίπτωση του συνδρόμου είναι 0,02% ανά μεταγγιζόμενη μονάδα αίματος ή παραγώγου και 0,16% ανά μεταγγιζόμενο ασθενή[3].Στην Ελλάδα στο διάστημα 2001-2009 αναφέρθηκαν 22 περιπτώσεις TRALI(5,6% των σοβαρών αντιδράσεων)[4].Το σύνδρομο TRALIεμφανίζεται συχνότερα μετά από μετάγγιση FFP και συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων από πολλαπλούς δότες[5]. Στις αναπτυγμένες χώρες το TRALI αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από μετάγγιση.

Για την παθογένεση του TRALI επικρατέστερη είναι η υπόθεση του “διπλού πλήγματος” (two hit). Το “πρώτο πλήγμα” που οφείλεται στην υποκείμενη παθολογία του ασθενούς (χειρουργική επέμβαση, σήψη, τραύμα, μαζική μετάγγιση, καρδιαγγειακή νόσος, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αιματολογική κακοήθεια), οδηγεί στη μετανάστευση και προσκόλληση πολυμορφοπυρήνων στο πνευμονικό ενδοθήλιο. Το “δεύτερο πλήγμα”, που πυροδοτείται από τη μετάγγιση, οδηγεί στην ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων και στην απελευθέρωση δραστικών ουσιών, που προκαλούν τριχοειδική διαφυγή και κυψελιδική εξοίδηση. Για τον τρόπο ενεργοποίησης των πολυμορφοπύρηνων έχουν ενοχοποιηθεί δύο μηχανισμοί**:**

1. Ανοσο TRALI: Οφείλεται σε αντισώματα του δότη (πολύτοκες γυναίκες ή άτομα που έχουν μεταγγισθεί) τα οποία αντιδρούν με ειδικά ουδετεροφιλικά αντιγόνα(HNA-Human neutrophil antigens) ή με λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA-Human leukocyte antigens)του δέκτη. Το αποτέλεσμα της ανοσολογικής αντίδρασης είναι η κατακράτηση των κοκκιοκυττάρων στο αγγειακό δίκτυο του πνεύμονα και η ενεργοποίησή τους.

2. Μη άνοσο TRALI: Δεν προκαλείται από αντισώματα αλλά από βιολογικά δραστικούς διαβιβαστές (λιπίδια, κυτοκίνες), που εμπεριέχονται στα αποθηκευμένα παράγωγα αίματος.

Τα συμπτώματα εμφανίζονται 1-6 ώρες από την έναρξη της μετάγγισης και περιλαμβάνουν: αιφνίδια δύσπνοια, ταχύπνοια συνοδευόμενη από αφρώδη πτύελα, κυάνωση, πυρετό και υπόταση, που συνοδεύονται από έκδηλη υποξαιμία, χωρίς να υπάρχουν κλινικά κριτήρια καρδιακής ανεπάρκειας ή προϋπάρχουσας οξείας πνευμονικής βλάβης. Η διάγνωση του συνδρόμου TRALI θα πρέπει να στηρίζεται σε όλα τα κριτήρια του ορισμού του.

Ακτινολογικά παρατηρούνται αμφοτερόπλευρα διηθήματα πνευμόνων χωρίς σημεία υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας τα οποία συνήθως αποδράμουν μετά την 4η μέρα.

Στη γενική αίματος μπορεί να παρατηρηθεί παροδική λευκοπενία. Η διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να επικυρωθεί με την ανεύρεση αντι-HLA ή αντι-HNA αντισωμάτων στον ορό του δότη[6] ή με τη θετική λευκοκυτταρική διασταύρωση μεταξύ δότη και δέκτη.

Θεραπευτικά απαιτείται άμεση διακοπή της μετάγγισης, ειδοποίηση θεράποντος ιατρού και Αιμοδοσίας, ταχεία χορήγηση υγρών, λευκωματίνης και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Τα διουρητικά αντενδείκνυνται λόγω της υποογκαιμίας. Η χορήγηση κορτικοειδών αμφισβητείται.

Βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρείται 48-96 ώρες μετά την έναρξη του συνδρόμου σε >80% των ασθενών.

Εντούτοις η θνητότητα του συνδρόμου φθάνει το 5%-10%.

Ο αποκλεισμός των πολύτεκνων γυναικών και όσων έχουν ιστορικό μετάγγισης από δότες πλάσματος ή αιμοπεταλίων[7] καθώς και ο διά βίου αποκλεισμός των αιμοδοτών των οποίων αίμα ή παράγωγα έχουν ενοχοποιηθεί στο παρελθόν για πρόκληση TRALI συμβάλουν στην πρόληψη εμφάνισης του συνδρόμου.

Μετά μετάγγιση κυκλοφορική επιβάρυνση (Transfusion Associated Circulatory Overload - TACO)

Πρόκειται για οξεία επιδεινούμενη αναπνευστική δυσπραγία κατά τη διάρκεια ή εντός 6-12 ωρών από τη μετάγγιση. Εκδηλώνεται με οξύ ή επιδεινούμενο πνευμονικό οίδημα με αμφοτερόπλευρη εικόνα διήθησης στην ακτινογραφία θώρακος και διάταση της καρδιακής σκιάς.

Κυμαίνεται από 1:3000 έως 8:100 μεταγγίσεις[2].

Κλινικά εκδηλώνεται με δύσπνοια, παραγωγικό βήχα, ταχυκαρδία, κυάνωση, διάταση των φλεβών του τραχήλου, έντονη κεφαλαλγία, υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Αφορά άτομα ηλικίας άνω των 60 ή κάτω των 3 ετών με καρδιακή δυσλειτουργία**.**

Επί υποψίας εμφάνισης του συνδρόμου απαιτείται διακοπή της μετάγγισης, ειδοποίηση του θεράποντος ιατρού και τοποθέτηση του αρρώστου σε ανάρροπη θέση. Χορηγούνται οξυγόνο και διουρητικά.

Η καλύτερη πρόληψη του συνδρόμου είναι η έγκαιρη αναγνώρισή του με την παρουσία ιατρονοσηλευτικού προσωπικού παρά τη κλίνη του αρρώστου στα πρώτα 15 λεπτά της μετάγγισης. Σε υποψήφιους ασθενείς για TACO συνιστάται

χορήγηση φουροσεμίδης IV προ της μετάγγισης και επιβράδυνση του ρυθμού μετάγγισης(1- 2ml/Kg/λεπτό).

Μετά μετάγγιση δύσπνοια (Transfusion associated dyspnea (TAD)

Αναπνευστική δυσχέρεια που εμφανίζεται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη μετάγγιση χωρίς να πληροί τα κριτήρια για TRALI,TACO ή αλλεργική αντίδραση[1].

Βακτηριδιακή επιμόλυνση

Η βακτηριδιακή επιμόλυνση των παραγώγων αίματος αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους κινδύνους στην Ιατρική των μεταγγίσεων. Το ενδιαφέρον όλων σήμερα έχει στραφεί στην πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και την αδρανοποίηση των παθογόνων στα παράγωγα αίματος.

Πρόκειται για λοιμώδη επιπλοκή που μπορεί να εκδηλωθεί κατόπιν μετάγγισης όλων των παραγώγων αίματος, ιδιαίτερα αφορά τους ασκούς αιμοπεταλίων καθώς φυλάσσονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (20-24^{0}C). Οφείλεται συνήθως στη μικροβιακή μόλυνση της μονάδας και σπανιότερα σε μετάγγιση μεγάλης ποσότητας ερυθροκυττάρων κοντά στη λήξη τους. Η μέση συχνότητα βακτηριδιακής επιμόλυνσης σε μονάδες αιμοπεταλίων από ολικό αίμα εκτιμάται σε 33.9/100.000, σε αιμοπετάλια αφαίρεσης 51/100.000, ενώ σε μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών 2.6/100.000[8,9]. Η βακτηριδιακή σηψαιμία αποτελεί τη δεύτερη - μετά την ΑΒΟ ασυμβατότητα- αιτία θανάτου λόγω μετάγγισης με αναφερόμενη επίπτωση 1/25.000 μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και 1/250.000 μεταγγίσεις ερυθρών[10].

Η μόλυνση των ασκών συλλογής μπορεί να συμβεί από το χέρι του αιμοδότη (donor arm derived),λόγω ανεπαρκούς αντισηψίας ή από βακτηριαιμία του δότη. Οι υποψήφιοι αιμοδότες που παρουσιάζουν συμπτωματολογία βακτηριαιμίας ή που αναφέρουν πρόσφατους οδοντιατρικούς χειρισμούς αποκλείονται. Αναφέρονται όμως και περιπτώσεις όπου οι δότες

μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, όπως σε μια ήπια υποκλινική λοίμωξη. Επιπρόσθετα για την βακτηριδιακή επιμόλυνση έχουν ενοχοποιηθεί οι μη σωστές συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς των ασκών αλλά και η διαδικασία επεξεργασίας του αίματος και των παραγώγων του.

Διάφορα μικρόβια μπορεί να εμπλέκονται στην βακτηριδιακή επιμόλυνση. Οι ασκοί συμπυκνωμένων ερυθρών επιμολύνονται κυρίως από ψυχρόφιλα Gram αρνητικά βακτηρίδια όπως, Yersinia enterocolitica, Serratia και Pseudomonas[11]. Οι ασκοί αιμοπεταλίων, λόγω της συντήρησής τους σε θερμοκρασία δωματίου επιμολύνονται κυρίως από Gram θετικά βακτηρίδια της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος όπως Staph. Epidermidis, Staphyl. aureus και B.cereus [12].

Η έκβαση της μετάγγισης μίας μολυσμένης μονάδας παραγώγου αίματος δεν εξαρτάται μόνο από το είδος του παραγώγου και τις συνθήκες αποθήκευσής του αλλά και από παράγοντες που σχετίζονται με την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς, το βακτηριδιακό φορτίο και το είδος του μικροβιακού στελέχους. Η μετάγγιση με μολυσμένο ασκό προκαλεί στον ασθενή συμπτώματα που ποικίλουν από ελάσσονα εως σηπτικό σοκ, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Υψηλός πυρετός, ρίγος, ταχυκαρδία και πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης είναι τα κυριότερα από τα συμπτώματα που εμφανίζονται εντός λίγων ωρών από τη μετάγγιση. Άλλα συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος, οσφυαλγία, ναυτία, έμετοι και υποθερμία.

Προκειμένου για την αντιμετώπιση της βακτηριδιακής επιμόλυνσης απαιτείται άμεση αναγνώριση της κατάστασης, διακοπή της μετάγγισης, διατήρηση της φλέβας με φυσιολογικό ορό και ανάνηψη του ασθενούς εφόσον έχει κλινικά σημεία καταπληξίας. Η υποψία για βακτηριδιακή επιμόλυνση επιβεβαιώνεται με την καλλιέργεια και ταυτοποίηση του μικροβίου τόσο στο αίμα του ασθενούς όσο και στο περιεχόμενο της μονάδας που χορηγήθηκε. Επί ισχυρών ενδείξεων ο ασθενής τίθεται σε ευρέως φάσματος αντιβιοτικά.

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης λοίμωξης μέσω μετάγγισης απαιτείται αυστηρή επιλογή του αιμοδότη, τήρηση των κανόνων αντισηψίας στη διαδικασία της φλεβοκέντησης και απόρριψη των πρώτων ml αίματος του αιμοδότη. Ο περιορισμός του χρόνου αποθήκευσης των παραγώγων, η παρακολούθηση της θερμοκρασίας των ψυγείων και η μακροσκοπική επισκόπηση των ασκών για αιμόλυση ή πήγματα πριν τη χορήγηση έχει συμβάλει αποτελεσματικά στην αποφυγή της βακτηριδιακής επιμόλυνσης. Τέλος ο περιορισμός έκθεσης του δέκτη σε πολλαπλούς δότες με την χορήγηση προϊόντων αφαίρεσης έχει μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο σηψαιμίας.

Απώτερες αντιδράσεις

Αλλοανοσοποίηση

Η αλλογενής μετάγγιση αίματος είναι μια μορφή «παροδικής» μεταμόσχευσης. Μέσω αυτής της διαδικασίας προάγεται η είσοδος “ξένων” αντιγόνων και ζωντανών κυττάρων στο λήπτη, τα οποία παραμένουν για ποικίλο χρονικό διάστημα. Ένας ανοσοεπαρκής λήπτης συχνά εκφράζει μια ανοσολογική απάντηση στα αντιγόνα του δότη. Τα αντιγόνα που συνήθως συμμετέχουν στην αλλοανοσοποίηση ταξινομούνται στις παρακάτω κατηγορίες[13]:

- Αντιγόνα HLA τάξης I που εκφράζονται σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα και τάξης II που παρατηρούνται σε ορισμένα λευκοκύτταρα
- Ειδικά αντιγόνα των κοκκιοκυτάρρων
- Ειδικά αντιγόνα των αιμοπεταλίων (HPA)
- Ειδικά αντιγόνα των ερυθρών

Παθοφυσιολογικά γίνεται παρουσίαση του αλλοαντιγόνου του δότη στα CD4 παρθένα Τ λεμφοκύτταρα του ασθενούς, λήπτη της μετάγγισης, που αλληλεπιδρούν με τα Β λεμφοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα και που παράγουν τα αλλοαντισώματα [14].

Παράγοντες όπως το υποκείμενο νόσημα, η γενετική προδιάθεση, η ανοσολογική κατάσταση του λήπτη, ο αριθμός μεταγγίσεων, ο βαθμός αντιγονικής διαφοράς μεταξύ δότη και λήπτη σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης αντιερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων. Η ευαισθητοποίηση στα λευκοκυτταρικά αντιγόνα είναι συνηθέστερη από την ευαισθητοποίηση στα αιμοπεταλιακά αντιγόνα και μπορεί να συμβεί μετά από έκθεση του λήπτη σε λευκοκύτταρα από προηγούμενη μετάγγιση ή μετά από προηγηθείσα κύηση.

Η συχνότητα της αλλοανοσοποίησης για τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα εκτιμάται 1-1,6%, ανά μονάδα μεταγγιζόμενων ερυθρών σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, με την προϋπόθεση ότι D αρνητικοί ασθενείς μεταγγίζονται με D αρνητικά ερυθρά. Στα πολυμεταγγιζόμενα άτομα το ποσοστό ανέρχεται στο 5% και αγγίζει το 36% στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα [14].

Η αλλοανοσοποίηση έναντι αντιγόνων των ερυθρών εμφανίζεται εβδομάδες ή και μήνες μετά τη μετάγγιση. Η πρωτογενής αλλοανοσοποίηση κατά κανόνα δεν σχετίζεται με αιμόλυση. Τα αντιγόνα που προκάλεσαν την ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων δεν υπάρχουν πια στην κυκλοφορία του ασθενούς-λήπτη για να προκαλέσουν αιμόλυση. Η χρονική διάρκεια που παραμένουν τα αλλοαντισώματα στην κυκλοφορία του δέκτη δεν μπορεί να προσδιοριστεί και εξαρτάται από τη φύση του αλλοαντισώματος. Σε περίπτωση που ο τίτλος του αλλοαντισώματος πέσει και ο ασθενής

επανεκτεθεί στο ίδιο αντιγόνο, η δευτερογενής ανοσολογική απάντηση θα είναι ταχύτερη με αποτέλεσμα την επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση.

Εργαστηριακά τα αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα ανιχνεύονται με έμμεση coombs και ταυτοποιούνται με τα ειδικά πάνελ φαινοτυπημένων ερυθρών.

Στους ασθενείς που χρήζουν μετάγγισης και έχουν αναπτύξει αντιερυθροκυτταρικά αλλοαντισώματα, απαιτείται η χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών αρνητικών ως προς τα εμπλεκόμενα αντιγόνα.

Η ανάπτυξη αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων μπορεί να δημιουργήσει δυσκολία ανεύρεσης συμβατού αίματος σε επόμενες μεταγγίσεις ή αιμολυτική νόσο του νεογνού σε επόμενες κυήσεις.

Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι αντιγόνων των αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει:

- ανθεκτικότητα στην μετάγγιση αιμοπεταλίων (χαμηλότερη από την αναμενόμενη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων π.χ.< 30% του προβλεπόμενου μετά 10-60 min ή < 20% στις 18-24 h μετά τη μετάγγιση)
- μετά μετάγγιση πορφύρα

Η αλλοανοσοποίηση για τα λευκοκυτταρικά αντιγόνα μπορεί να προκαλέσει μη αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις ή TRALI.

Μετά μετάγγιση πορφύρα (PTP)

Η Μετά Μετάγγιση Πορφύρα αποτελεί μια σπάνια αλλά εξαιρετικά σοβαρή επιπλοκή των μεταγγίσεων. Για την εμφάνισή της έχουν ενοχοποιηθεί όλα τα παράγωγα αίματος που χορηγούνται με μετάγγιση. Η συχνότητά της εκτιμάται σε 0,3/100,000 μεταγγίσεις[14]. Πρόκειται για ανοσολογικού τύπου αιφνίδια και βαριά θρομβοπενία που μπορεί να εξελιχθεί σε γενικευμένο αιμορραγικό σύνδρομο και να αποβεί θανατηφόρο σε 10-20 % των περιπτώσεων[15]. Προκαλείται από αντιαιμοπεταλικά αντισώματα λόγω αλλοανοσοποίησης του δέκτη και προσβάλει κυρίως πολύτοκες γυναίκες ή άνδρες και γυναίκες με ιστορικό προηγούμενης μετάγγισης. Σε επόμενη μετάγγιση, προάγεται μια αναμνηστική ανοσολογική απάντηση. Στο 90% των περιπτώσεων πρόκειται για αντίσωμα anti-HPA-1a που αναπτύσσεται στον δέκτη έναντι του HPA-1a αντιγόνου των αιμοπεταλίων του δότη αφού έχει προηγηθεί έκθεση στο αντιγόνο, είτε από προηγούμενη μετάγγιση ή από κύηση. Το αλλοαντίσωμα καταστρέφει τόσο τα μεταγγισθέντα αιμοπετάλια όσο και τα αυτόλογα. Ο μηχανισμός καταστροφής των αυτόλογων αιμοπεταλίων δεν είναι πλήρως γνωστός. Ενδεχομένως διάφοροι επιβαρυντικοί παράγοντες όπως λοιμώξεις, λήψη ορισμένων φαρμάκων ή υποκείμενο αυοάνοσο νόσημα, να προάγουν την ανάπτυξη πολλαπλών αντισωμάτων που ευθύνονται για την καταστροφή των αυτόλογων αιμοπεταλίων του δέκτη.

Η Μετά Μετάγγιση Πορφύρα είναι δυνατό να εκδηλωθεί 1-14 ημέρες μετά από μετάγγιση πλάσματος, ερυθρών ή αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς εμφανίζουν αιμορραγική διάθεση με πετέχειες δέρματος, ουλορραγία, αιμορραγία από το γαστρεντερικό ή ακόμη και ενδοκράνια αιμορραγία. Το 1/3 των περιστατικών μπορεί να εμφανίσει ρίγος ή πυρετό. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς όπου πιθανά συνυπάρχουν και άλλες αιτίες που προκαλούν θρομβοπενία, η διάγνωση της PTP επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου με την ταυτοποίηση αντισωμάτων έναντι των ειδικών αντιγόνων των αιμοπεταλίων. Εκτός από τα anti-HPA-1a, έχουν ταυτοποιηθεί και άλλα αντισώματα όπως anti-HPA-1b, 2b, 3a, 3b και 5a[16].Η ανίχνευση των anti-HPA αλλοαντισωμάτων και η ταυτοποίησή τους απαιτεί εξειδικευμένα εργαστήρια στα οποία εφαρμόζονται οι παρακάτω τεχνικές:

- Τεστ ανοσοφθορισμού αιμοπεταλίων (PSIFT)
- Τεχνικές ανοσοπροσρόφησης (ELIZA)
- Τεχνική ακινητοποίησης αιμοπεταλίων με μονοκλωνικά αντισώματα: MAIPA
- Τεχνικές βασισμένες στη μέθοδο Γέλης
- Μοριακές τεχνικές: PCR-RFLP, real-time PCR[17]

Για την θεραπευτική αντιμετώπιση αυτού του εξαιρετικά σπάνιου συνδρόμου χορηγείται ανοσοσφαιρίνη (1-2 gr/Kg για 2-5 ημέρες), εφαρμόζεται θεραπευτική πλασμαφαίρεση για την απομάκρυνση του αντισώματος και παρέχεται υποστηρικτική αγωγή σε αιμορραγία απειλητική για την ζωή. Ωστόσο έχει αναφερθεί και αυτόματη ίαση του συνδρόμου.

Σε άτομα που έχουν ήδη εμφανίσει το σύνδρομο ή γυναίκες με ιστορικό νεογνικής αλλοάνοσης θρομβοπενίας πρέπει να γίνεται μετάγγιση από δότες με γνωστό αιμοπεταλιακό φαινότυπο. Αυτό προϋποθέτει τη δημιουργία αρχείου εθελοντών δοτών φαινοτυπημένων ως προς τα HPA αντιγόνα.

Συνδεόμενη με την μετάγγιση νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (Transfusion Associated Graft-vs Host Disease/TAGvHD)

Η TAGvHD είναι εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή των μεταγγίσεων και προκύπτει όταν τα μεταγγιζόμενα Τ-λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στο κυτταρικό παράγωγο αίματος, εμφυτεύονται, πολλαπλασιάζονται και δρουν ενάντια στους ιστούς του δέκτη[18,19]. Τα λεμφοκύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται και δημιουργούν βλάβες σε όργανα του δέκτη- λήπτη της μετάγγισης, όπως μυελός, δέρμα, ήπαρ και έντερο. Η νόσος εκ-

δηλώνεται συνήθως 8-10 ημέρες (διακύμανση 2-30 ημέρες) μετά την μετάγγιση, ενώ το χρονικό αυτό διάστημα μπορεί να είναι μεγαλύτερο στα βρέφη. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, εξάνθημα, πανκυτταροπενία, ηπατική βλάβη και διαρροϊκό σύνδρομο και έχουν θανατηφόρο έκβαση σε ποσοστό περίπου 90% των περιπτώσεων.

Η TA GvHD παρατηρείται σε βαριά ανοσοκατασταλμένα άτομα, ενώ μπορεί να εκδηλωθεί και σε καθόλα ανοσοεπαρκείς ασθενείς μετά από μετάγγιση αίματος, αν συμβεί ο δότης να είναι ομόζυγος με τον ένα από τους δύο απλότυπους του λήπτη (συγγενικό πρόσωπο ή HLA συμβατός δότης). Σ΄αυτή την περίπτωση, το ανοσολογικό σύστημα του λήπτη θεωρεί τα Τ-λεμφοκύτταρα του δότη ως γνωστά και "παραιτείται" από την καταστροφή τους, οπότε αυτά αντιδρούν με τα αντιγόνα HLA που είναι κωδικοποιημένα στον άλλο απλότυπο. Αποτέλεσμα της παραπάνω διαδικασίας είναι η καταστροφή των ιστών του ξενιστή. Οι πιθανότητες που έχει ένας κοινός δότης να είναι ομόζυγος με τον ένα απλότυπο κάποιου λήπτη είναι εξαιρετικά μικρές για το σύνολο του πληθυσμού. Αντίθετα σε ορισμένους πληθυσμούς, όπου η απλοτυπική ομοζυγωτία είναι πιο συχνή (Ιάπωνες, Εβραίοι), οι πιθανότητες είναι περισσότερες[20].

Επί υποψίας TAGvHD η διάγνωση γίνεται με την επιβεβαίωση της χίμαιρας, δηλαδή την ανεύρεση λεμφοκυττάρων του δότη σε ιστολογικές τομές της βλάβης. Το κυριότερο σε ότι αφορά στη διάγνωση, είναι να συσχετισθεί η κλινική εικόνα με την προ ημερών προηγηθείσα μετάγγιση.

Αποτελεσματική θεραπεία της νόσου δεν υπάρχει. Η θεραπεία είναι συμπτωματική με κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες, κυκλοσπορίνη, αυξητικούς παράγοντες.

Λόγω της εξαιρετικά υψηλής θνητότητας μεγάλη σημασία δίνεται στην πρόληψη. Η δραστική μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων από το μεταγγιζόμενο αίμα με τη χρήση φίλτρων απολευκοκυττάρωσης δεν φαίνεται να συμβάλλει στην αποτροπή εκδήλωσης αυτής της αντίδρασης. Η ακτινοβόληση (25-50 Gray) των χορηγούμενων κυτταρικών παραγώγων είναι η μόνη μέθοδος πρόληψης. Η ακτινοβολία ασκεί ανασταλτική δράση στη μίτωση των λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την πρόληψη του πολλαπλασιασμού των μεταγγιζόμενων στο λήπτη Τ-λεμφοκυττάρων.

Ακτινοβολημένα κυτταρικά παράγωγα αίματος θα πρέπει να χορηγούνται σε:

- Ασθενείς που έκαναν ή πρόκειται να κάνουν μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
- Ασθενείς με συγγενείς ανοσοανεπάρκειες
- Έμβρυα που λαμβάνουν ενδομήτρια μετάγγιση
- Πρόωρα νεογνά <1200g βάρους γέννησης
- Ασθενείς με νόσο Hodgkin's
- Ασθενείς με λευχαιμία ή non-Hodgkin's λέμφωμα
- Ασθενείς που λαμβάνουν αίμα ή παράγωγα από συγγενείς εξ αίματος
- Ασθενείς που λαμβάνουν μεταγγίσεις κοκκιοκυττάρων
- Ενδεχόμενα δέκτες μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου

Υπερφόρτωση με σίδηρο

Η υπερφόρτωση με σίδηρο αποτελεί μια ακόμη σοβαρή επιπλοκή των μεταγγίσεων. Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν διαθέτει μηχανισμό αποβολής της περίσσειας σιδήρου, με αποτέλεσμα ο πλεονάζων σίδηρος να συσσωρεύεται στα όργανα του σώματος και κυρίως στο ήπαρ, την καρδιά και τους ενδοκρινείς αδένες.

Η υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων αφορά χρονίως μεταγγιζόμενα άτομα, όπως ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική νόσο, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, απλαστική αναιμία και αναιμία Diamond-Blackfan. Σε 1ml ερυθρών αιμοσφαιρίων περιέχεται 1mg σιδήρου. Κάθε μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει περίπου 250mg σιδήρου. Σε συστηματικά μεταγγιζόμενους ασθενείς, όπως για παράδειγμα ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, που δέχονται κατά μέσο όρο τέσσερις μονάδες ερυθρών, δέχονται 1000 mg σιδήρου το μήνα. Με απώλειες περίπου 1mg την ημέρα είναι προφανές το σημαντικά θετικό ισοζύγιο σιδήρου[20].

Η εκτίμηση της ποσότητας του σιδήρου που έχει εναποτεθεί στον οργανισμό γίνεται με μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης του ορού, που αντανακλούν τις αποθήκες σιδήρου, καθώς και με μέτρηση της συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ και το μυοκάρδιο.

Η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC, liver iron concentration) σε mg/g ξηρού βάρους θεωρείται σήμερα ως η παράμετρος αναφοράς για την εκτίμηση της υπερσιδήρωσης και έχει αποδειχθεί ότι δίνει με ακρίβεια τη συνολική ποσότητα αποθηκευμένου σιδήρου στον οργανισμό. Η μέτρηση γίνεται είτε με βιοψία ήπατος, είτε μέσω μη επεμβατικών μεθόδων, όπως είναι η βιομαγνητική μέθοδος (SQUID, superconducting quantum interference device) ή η ευρέως χρησιμοποιούμενη σήμερα μαγνητική τομογραφία (MRI). Η εκτίμηση του σιδήρου του μυοκαρδίου γίνεται με μαγνητική τομογραφία (μέτρηση του T2*), ενώ συνεκτιμάται η καρδιακή λειτουργία με υπερηχογράφημα και ΗΚΓ[20].

Η υπερσιδήρωση αντιμετωπίζεται με τη συστηματική χορήγηση χηλικών παραγόντων, δηλαδή ουσιών

που συνδέονται με το σίδηρο και τον απομακρύνουν από τον οργανισμό. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας αποσιδήρωσης και η συστηματική εφαρμογή της έχει αυξήσει θεαματικά την επιβίωση των ασθενών και έχει βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους, ενώ έχουν παρατηρηθεί και αναστρέψιμες βλάβες οργάνων μετά από επιτυχή αποσιδήρωση[21]. Οι χηλικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η δεσφεριοξαμίνη, η δεφεριπρόνη και η δεφερασιρόξη.

Ανοσοτροποποίηση

Είναι η διαδικασία μέσω της οποίας προκύπτουν αλλαγές σε μόρια και κύτταρα του λήπτη λόγω της εισαγωγής στον οργανισμό του, μεγάλου αριθμού αντιγόνων του δότη. Έχει παρατηρηθεί ότι προκαλείται παραγωγή κυτταροκινών, προσταγλανδινών, ιντερλευκινών και συμπληρώματος[22]. Επιπρόσθετα αλλαγές όπως η ελάττωση των CD4 Τ κυττάρων, η παραγωγή των CD8, η καταστολή των NK και ο μικροχιμαιρισμός εμπλέκονται στην εμφάνιση των αινιγματικών επιπλοκών μετά μετάγγιση όπως αυτοάνοσες διαταραχές, χρόνιες φλεγμονές, καρκίνος[23]. Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το τι προκαλεί αυτές τις μεταβολές, μόνο τα λευκά αιμοσφαίρια ή όλα τα στοιχεία του αίματος, και επομένως δεν είναι γνωστή η πρόληψη.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων του μπορεί να προκαλέσει ακόμη και τον θάνατο των ασθενών αν τα συμπτώματα μιας αντίδρασης δεν αναγνωριστούν και δεν αντιμετωπιστούν άμεσα. Επιβάλλεται όλοι οι εμπλεκόμενοι στην αλυσίδα Αιμοδοσίας - Μεταγγισιοθεραπείας να τυγχάνουν άρτιας και επικαιροποιημένης εκπαίδευσης με σκοπό την πιστή εφαρμογή διεθνών και εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών μετάγγισης αίματος και παραγώγων του. Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα του ΣΚΑΕ παρατηρείται πτωτική τάση στη συχνότητα του συνόλου των ανεπιθυμήτων συμβάντων, συγκριτικά με τα πρώτα χρόνια της επιδημιολογικής επιτήρησης, γεγονός που εγγυάται την ποιότητα και την ασφάλεια του αίματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ISBT-Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions, July 2011,International Haemovigilance Network.
2. Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αίματος και παραγώγων του, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Τμήμα Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης, 2010, Επιμέλεια έκδοσης: Ε. Γρουζή - Ι. Σπηλιωτοπούλου.
3. Snyder EL. Transfusion reactions. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995:2045-2053.
4. «Δελτίο Επιδημιολογικής επιτήρησης ανεπιθύμητων αντιδράσεων &συμβαμάτων σχετικών με τη μετάγγιση αίματος» ΣΚΑΕ (1996-2009).
5. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. JAMA 2002; 287:1968-1971.
6. Stroncek DF, Fadeyi E, Adams S. Leukocyte antigen and antibody detection assays: tools for assessing and preventing pulmonary transfusion reactions, Transfus Med Rev. 2007; 21:273-86.
7. Rios JA, Schlumpf KS, Kakaiya RM, et al. Blood donations from previously transfused or pregnant donors: a multicenter study to determine the frequency of alloexposure, Transfusion 2010. doi: 10.1111/j.1537-2995
8. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, et al. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educationalsession in transfusion medicine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003:575-589
9. Blajchman MA. Bacterial contamination of cellular blood components: risks, sources and control.Vox Sang. 2004;87:S98-S103
10. Perez P, Salmi LR, Follea G, et al. Determinants of transfusion-associated bacterial contamination: results of the French BACTHEM Case-Control Study. Transfusion 2001;41:862-872.
11. Palavecino E, Yomotovian R. Risk and prevention of transfusion-related sepsis. Curr Opin Hematol 2003; 10:434-439
12. Palevicino EL, Yomotovian RA, Jacobs MR. Bacterial contamination of platelets. Transfus Apher Sci 42:71-82.
13. Eyal Oren, Chief editor: Kaliner M. Alloimmunization from Transfusions: www.medscape.com
14. Βαλσάμη Σ, Απώτερες Επιπλοκές Μεταγγίσεων. Μ.Π.Σ.: Θρόμβωση – Αιμορραγία – Ιατρική των μεταγγίσεων
15. Φαρμάκη Κ. Σύνδρομο TRALI και μετά Μετάγγιση Πορφύρα: Σοβαρές υποεκτιμημένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης αίματος και παραγώγων. HEMA 2011;2:44-54
16. Rozman P. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. Transpl Immunol 2002;10:165-8
17. Bertrand G, Kaplan C. Genotyping applied to platelet immunology: When? How? Limits, Transfus Clin Biol 2009;16:164-9
18. I Kopolovic, J Ostro, H Tsubota, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood 2016;126:406-414
19. H Rühl, G Bein, UJ Sachs. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfus Med Rev 2009; 23:62-71

20. Πετροπούλου Θ. Απώτερες επιπλοκές μεταγγίσεων-Αποσιδήρωση. iatro.gr/2011-06-07
21. GM Brittenham. Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload. N Engl J Med 2011; 364:146-156
22. MA Blajchman. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? Hematology 2005;10 Suppl 1:208-14.
23. V Lapierre, A Aupérin, P Tiberghien. Transfusion-Induced Immunomodulation Following Cancer Surgery: Fact or Fiction? JNCI J Natl Cancer Inst 1998; 90:573-580.

Αιμαφαίρεση: Συλλογή παραγώγων αίματος - Θεραπευτική αιμαφαίρεση - Μελλοντικές προοπτικές

ΑΓΓΕΛΟΣ Γ. ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ
Αιματολόγος, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας ΕΑΝΠ «ΜΕΤΑΞΑ»

Ορισμός Αιμαφαίρεσης-Χρησιμοποιούμενες Τεχνολογίες

Αιμαφαίρεση είναι μια διαδικασία κατά την οποία, αίμα ασθενούς ή δότη διέρχεται από ιατρική συσκευή, η οποία διαχωρίζει ένα ή περισσότερα συστατικά του αίματος και επιστρέφει το υπόλοιπο, με ή χωρίς εξωσωματική επεξεργασία ή αναπλήρωση του διαχωριζόμενου συστατικού (American Society For Apheresis, 2013).

Διακρίνουμε δύο βασικές κατηγορίες διαδικασιών Αφαίρεσης:

Τις Βασιζόμενες στη **Φυγοκέντρηση** και τις Βασιζόμενες στην **Εκλεκτική Διήθηση.**

Ιστορική Αναδρομή

Οι κυριότεροι σταθμοί στην ανάπτυξη της τεχνολογίας στην Αιμαφαίρεση είναι συνοπτικά:

1877: Η πρώτη συσκευή διαχωρισμού κρέμας γάλακτος με φυγοκέντρηση από τον Dr. Carl Gustav Patrick **de Laval**.

1914: Η πρώτη (χειροκίνητη) Πλασμαφαίρεση.

Δεκαετία ’50: **Συσκευή Cohn**: Πρώτη συσκευή φυγοκέντρησης για μηχανικό διαχωρισμό του αίματος.

1961: Πρώτη Αιμοπεταλιαφαίρεση από τον Kliman.

1964: Ο **Allen Latham** επινοεί τον ομώνυμο κάδο (**Latham bowl**), και αυτό τον οδηγεί στην ίδρυση της εταιρείας **Haemonetics**.

1969: Επινοείται ο διαχωριστής NCI/IBM 2990, πρόδρομος των σημερινών διαχωριστών συνεχούς ροής.

1973: Ο πρώτος διαχωριστής συνεχούς ροής (συσκευή **Celltrifuge**) στο ΝΙΗ των ΗΠΑ και την εταιρία **Aminco**, πρόδρομος του **CS3000** της Fenwal-Baxter.

1976: **CS3000** της Fenwal-Baxter.

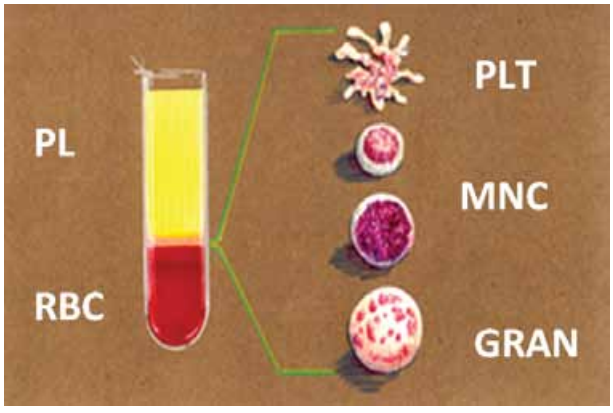
1977: Ανάπτυξη του **IBM 2997** (πρόδρομου του **COBE Spectra**).

1982: Ανάπτυξη συσκευής διαχωρισμού του αίματος με μεμβράνη.

1984: COBE Spectra.

Τεχνολογία Μηχανημάτων Φυγοκέντρησης

Η τεχνολογία της Αιμαφαίρεσης με φυγοκέντρηση στηρίζεται στη διαφορά του ειδικού βάρους των συστατικών του αίματος, κυτταρικών ή μη. Με τη φυγοκέντρηση το αίμα διαχωρίζεται σε στιβάδες, από τις οποίες εκλεκτικά συλλέγονται τα διάφορα συστατικά. Στην εικόνα 1 φαίνονται σχηματικά οι διαχωριζόμενες στιβάδες και τα συστατικά της καθεμιάς από αυτές.



Εικόνα 1.

Γενικά χαρακτηριστικά ενός μηχανήματος Αιμαφαίρεσης (και του αναλωσίμου μιας χρήσεως)

Ένα μηχάνημα Αιμαφαίρεσης με βάση τη φυγοκέντρηση, αποτελείται από τα εξής βασικά τμήματα:

1. Φυγοκεντρική διάταξη.
2. Αντλίες προώθησης αίματος και άλλων υγρών.
3. Βαλβίδες για την αλλαγή κατεύθυνσης των υγρών.
4. Αισθητήρες πίεσης συστήματος και δότη.
5. Αισθητήρες αέρα για την αποφυγή εμβολής με αέρα.
6. Ασκοί για τη συλλογή των συστατικών.

Βασικά βήματα επεξεργασίας

1. Λήψη (draw) αίματος από τον δότη (φλεβική πρόσβαση), ανάμιξη με αντιπηκτικό και προώθηση στη φυγόκεντρο.
2. Διαχωρισμός των κυτταρικών στοιχείων με τη φυγοκέντρηση.
3. Συλλογή των επιθυμητών στοιχείων σε χωριστά διαμερίσματα-ασκούς.
4. Επιστροφή (return) των υπολοίπων στοιχείων στο δότη.
   a. Από την ίδια φλέβα (Μονής φλέβας).
   b. Από άλλη φλέβα (διπλής φλέβας).

Διακρίνουμε δύο είδη φυγοκέντρησης

- Συνεχή φυγοκέντρηση (Fenwal Amicus, COBE Spectra, Spectra Optia, Trima, Fresenius).
- Διακοπτόμενη φυγοκέντρηση (Haemonetics MCS+)

Στα μηχανήματα συνεχούς φυγοκέντρησης -διπλής φλέβας, όλα τα βήματα γίνονται συνεχώς, χωρίς διακοπή. Στα μηχανήματα συνεχούς φυγοκέντρησης -μονής φλέβας, όλα τα βήματα γίνονται συνεχώς, χωρίς διακοπή, εκτός της επιστροφής του αίματος που γίνεται κατά διαστήματα αφού συγκεντρωθεί μία ποσότητα που αποθηκεύεται προσωρινά σε ειδικό χώρο(ασκό ή κυβέττα). Στα μηχανήματα διακοπτόμενης φυγοκέντρησης το τέταρτο βήμα (επιστροφή) γίνεται χωριστά. Η φυγόκεντρος σταματά και το περιεχόμενο του κάδου επιστρέφεται στο δότη. Τα μηχανήματα αυτά λειτουργούν λοιπόν σε **κύκλους,** σε καθένα από τους οποίους η φυγόκεντρος **γεμίζει και αδειάζει**.

5. Τέλος, το προϊόν υφίσταται την τελική του επεξεργασία
   - Λευκαφαίρεση (με φίλτρο στο Haemonetics)
   - Εναιώρηση σε πλάσμα ή υγρό συντήρησης
   - (Στα Spectra-Trima είναι έτοιμο προς αποθήκευση)
   - Διαίρεση σε περισσότερους ασκούς

Διαφορές των δύο τεχνολογιών

- Τα συνεχούς φυγοκέντρησης είναι:
  - Ταχύτερα
  - Έχουν μικρότερο εξωσωματικό όγκο (ECV, ο όγκος του αίματος που βρίσκεται κάθε στιγμή έξω από το σώμα του δότη, δηλαδή στο μηχάνημα)
  - Επεξεργάζονται λιγότερο αίμα για το ίδιο αποτέλεσμα και άρα χρησιμοποιούν λιγότερο αντιπηκτικό
  - Τα διακοπτόμενης φυγοκέντρησης είναι ηπιότερα με τις φλέβες

Αιμαφαίρεση Δότη

Η Αιμαφαίρεση Δότη χρησιμοποιείται για τη συλλογή κυρίως Αιμοπεταλίων, για μετάγγιση σε θρομβοπενικούς ασθενείς. Δευτερευόντως, για λήψη πλάσματος και ερυθροκυττάρων συγχρόνως με τα αιμοπετάλια. Σε ειδικές περιπτώσεις χρησιμοποιείται για τη συλλογή κοκκιοκυττάρων για μετάγγιση σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Η μέθοδος αποτελεί σήμερα την κύρια διαδικασία για την συλλογή Προγονικών Αιμοποιητικών Κυττάρων για μεταμόσχευση, αλλογενή ή αυτόλογη.

Επιλογή δοτών

Οι Αιμοπεταλιοδότες είναι συνήθως «εμπειρότεροι αιμοδότες» από τους δότες ολικού αίματος

Προτιμώνται οι εθελοντές διότι είναι ευχερέστερη η παρακολούθησή τους και η συμμόρφωσή τους στις διαδικασίες. Προτιμώνται επίσης οι δότες με υψηλές τιμές Αιμοπεταλίων διότι μπορούν να δώσουν ευκολότερα διπλές θεραπευτικές δόσεις.

Όσον αφορά την επιλογή, ισχύουν τα των Αιμοδοτών ολικού αίματος.

Ειδικά για τους Αιμοπεταλιοδότες ισχύουν κάποια ειδικά κριτήρια:

Ιστορικό:

- Ηλικία 18-60 ετών, προσοχή στην πρώτη φορά. Προτιμότερο είναι να έχει αιμοδοτήσει την τελευταία διετία.
- Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στο ιστορικό για αιμορραγικές ή/και θρομβωτικές εκδηλώσεις.
- Αποκλείονται οι γυναίκες με >2 κυήσεις (για την πρόληψη του συνδρόμου TRALI).
- Λήψη φαρμάκων: Σε λήψη Ασπιρίνης επιβάλλεται αποκλεισμός για τουλάχιστον 48 ώρες ενώ σε λήψη Κλοπιδογρέλης ή Τικλοπιδίνης 14 ημέρες.

Κλινική Εξέταση – ειδικές επισημάνσεις

- Βάρος>50 kg,
- Θερμοκρασία-ΑΠ-σφύξεις στα φυσιολογικά όρια.
- Hb>12.5mg/dL, Ht>38%
- Αριθμός Αιμοπεταλίων (προ) > 150*109 /L
- Αριθμός Αιμοπεταλίων (μετά) >100*109 /L
- Στίγμα Δρεπανοκυτταρικής νόσου: Αποκλεισμός.
- **Ο δότης πρέπει να έχει επαρκείς περιφερικές φλέβες για τη διαδικασία.**

Συμβατότητα

Στους δότες αιμοπεταλίων ακολουθείται συνήθως η συμβατότητα ΑΒΟ, χωρίς αυτό να είναι απόλυτα απαραίτητο. Αποφεύγεται η χορήγηση D θετικών αιμοπεταλίων σε D αρνητικές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Επίσης, αποφεύγεται η χορήγηση ΑΒΟ ασυμβάτων μονάδων με υψηλό τίτλο συγκολλητινών. Η χρήση HLA συμβατών δοτών απαιτεί μεγάλη δεξαμενή εθελοντών και γίνεται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις όπου ανιχνεύονται αντι-HLA αντισώματα και υπάρχει αντοχή στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι προβλεπόμενες συχνότητες αιμοπεταλιοδότησης σε Ευρώπη και ΗΠΑ. Στους δότες κοκκιοκυττάρων λαμβάνεται υπ' όψη η ΑΒΟ και ενίοτε η HLA και ΗΝΑ συμβατότητα.

Πίνακας 1.

	Ευρώπη	**aaBB**
Μέγιστος αριθμός συνεδριών ετησίως	33	24
Μέγιστος αριθμός συνεδριών εβδομαδιαίως	2	2
Μέγιστος όγκος αφαίρεσης πλάσματος (ανά συνεδρία)	750mL	500-600mL
Ελάχιστο διάστημα δύο συνεδριών	>48 ώρες	>48 ώρες
Μεσοδιάστημα από ολικό αίμα ή μη επιστροφή ερυθρών σε αφαίρεση ΑΜΠ	1 μήνας	1 μήνας

Προετοιμασία Δοτών

Για τους δότες Αιμοπεταλίων- πλάσματος-ερυθρών, πλην του ελέγχου δεν απαιτείται άλλη προετοιμασία. Οι δότες κοκκιοκυττάρων πρέπει να λάβουν προετοιμασία με G-CSF 480μg υποδορίως και 8mg Δεξαμεθαζόνης από το στόμα, 12 ώρες πριν τη συνεδρία. Για τους δότες προγονικών Αιμοποιητικών κυττάρων, χρειάζεται ειδική αγωγή κινητοποίησης με G-CSF επί 5 ημέρες πριν τη συνεδρία και ειδική μέτρηση των CD34+ κυττάρων στο περιφερικό αίμα με κυτταρομετρία ροής.

Συνεδρία

Αφού τοποθετηθεί το αναλώσιμο της συνεδρίας στο μηχάνημα και γίνουν τα προβλεπόμενα test, γίνεται η φλεβοκέντηση σε επαρκή περιφερική φλέβα. Η χρησιμοποιούμενη βελόνα είναι συνήθως 16-17G. Προηγούνται: η επεξήγηση των διαδικασιών στο δότη, η αντισηψία του σημείου φλεβοκέντησης με Ιωδιούχο διάλυμα ή 2% χλωρεξιδίνη/ισοπροπανόλη, σε έκταση 4cm γύρω από τη φλέβα και επί 30 sec κατ' ελάχιστο, και η μη επαφή με το σημείο φλεβοκέντησης.

Χρήση αντιπηκτικού

Το αίμα αναμιγνύεται αυτόματα με αντιπηκτικό ACD-A (2.13% σε κιτρικά, δηλαδή 21.3 mg/mL κιτρικό ιόν) σε αναλογία 8/1 έως 12/1. Τούτο γιατί είναι απαραίτητη η αναστολή του συστήματος πήξης: το κιτρικό ανιόν δεσμεύει χηλικά τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{++}) χωρίς τα οποία το σύστημα πήξης δεν λειτουργεί. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση κατά 23-33% του ιονισμένου Ca^{++} κατά τη συνεδρία της αιμοπεταλιαφαίρεσης, την αντισταθμιστική αύξηση της παραθορμόνης, τη μείωση του Μαγνησίου του ορού. Η μείωση του Ca^{++} προκαλεί αύξηση της ερεθισιμότητας των νευρικών απολήξεων με αποτελέσματα: Αιμωδίες, ιδίως περιστοματική, τετανικές συσπάσεις έως και τετανία (σ. Chvostek, s. Trousseau), επιμήκυνση QT διαστήματος (βλ. παρενέργειες, παρακάτω). Ο Ρυθμός έγχυσης αντιπηκτικού έχει σημασία για την εμφάνιση συμπτωμάτων γιατί καθορίζει το ρυθμό πτώσης του Ca^{++}. Ανώτατος ρυθμός έγχυσης είναι συνήθως τα 1,5mg/kg/min κιτρικά, που ισοδυναμούν με 5mL/min ACD-A για δότη 70 kg. Τα μηχανήματα καθορίζουν την αναλογία αίμα/αντιπηκτικό έτσι ώστε ανάλογα και με την ταχύτητα της αντλίας να μην υπερβαίνει ο ρυθμός έγχυσης αντιπηκτικού στο δότη την ανωτέρω τιμή. Στα μηχανήματα διακεκομμένης ροής (Haemonetics) το αντιπηκτικό εγχέεται στο δότη κατά τη φάση της επιστροφής, οπότε και εμφανίζονται τα συμπτώματα υπασβεστιαιμίας. Ασφαλής αναλογία αίμα/αντιπηκτικό για να μην έχουμε φαινόμενα σχηματισμού ινικής είναι το 14/1. Για μεγαλύτερες αναλογίες πρέπει να προστεθεί ηπαρίνη.

Εξωσωματικός όγκος (ECV): Ο όγκος αίματος του δότη που βρίσκεται κάθε στιγμή στο μηχάνημα. Αυτός κυμαίνεται σε κάθε συσκευή, είναι μεγαλύτερος στα διακεκομμένης φυγοκέντρησης (Haemonetics), δεν πρέπει να υπερβαίνει ποτέ το 16% του εκτιμώμενου όγκου αίματος ή τα 10,5mL/kg βάρους σώματος του δότη.

Απώλειες κυτταρικών στοιχείων: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές απώλειες κυτταρικών στοιχείων σε συχνούς δότες αιμοπεταλίων. Ανάλογα με τις συνθήκες της συνεδρίας, υπάρχει μείωση του αριθμού ΑΜΠ κατά 15-30% και του Ht κατά 1-1,5%. Η αποκατάσταση στα πρότερα επίπεδα των Αιμοπεταλίων γίνεται 4 ημέρες μετά τη συνεδρία. Σε λήψη 2-3 μονάδων ΑΜΠ παρατηρείται αντιδραστική αύξηση (rebound) την 7-11η ημέρα. Έχει επίσης παρατηρηθεί μείωση Τ4 λεμφοκυττάρων, καθώς και μείωση του λόγου Τ4/Τ8 χωρίς όμως κλινική σημασία.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι παρούσες οδηγίες για τα μεσοδιαστήματα αιμοδότησης όσον αφορά τα Αιμοπετάλια θεωρούνται ασφαλείς και δεν συνιστάται επιμήκυνσή τους.

Μερικές παράμετροι της Συνεδρίας Αιμοπεταλιαφαίρεσης:

- Όγκος επεξεργασίας: Ο όγκος ολικού αίματος που πέρασε από το μηχάνημα
- Συγκομιδή (Yield): Απόλυτος αριθμός συλλεγμένων ΑΜΠ (*10^{11})
- Ρυθμός Συλλογής (Collection rate, CR)=Yield/min

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι επιδόσεις των κυριότερων μηχανημάτων Αιμοπεταλιαφαίρεσης.

Επιπλοκές

Η Αιμαφαίρεση δότη είναι γενικά μια ασφαλής διαδικασία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες και συνήθως ήπιες. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι κυριότερες κατηγορίες και η αντιμετώπισή τους ενώ στον πίνακα 4 στοιχεία για τη συχνότητα αυτών. Δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη μακροπρόθεσμων επιπλοκών στους Αιμοπεταλιοδότες.

Συλλεγόμενα παράγωγα

Αιμοπετάλια αφαίρεσης: Η θεραπευτική δόση κυμαίνεται από 2*10^{11} έως 3,5*10^{11} αιμοπετάλια, σε όγκο συνήθως 150-220mL.Τα συλλεγόμενα αιμοπετάλια είναι συνήθως λευκαφαιρεμένα με αριθμό λευκών <10^6 /μονάδα. Η Λευκαφαίρεση επιτυγχάνεται είτε με φίλτρο (στα Haemonetics), είτε με ειδικό κώνο LRS (στα SPECTRA, Trima), είτε με τον τρόπο διαχωρισμού (στο Amicus). Τελευταία, υπάρχει η δυνατότητα συλλογής υπερσυμπυκνωμένων αιμοπεταλίων σε

Πίνακας 2.

Μηχάνημα	Πρόσβαση	Yield (*10^{11})	Χρόνος (min)	CR (10^{11} /min)	Διπλό προϊόν %
Haemonetics MCS+	Μονής φλέβας	3,6	91	0,045	0
Trima Accel	Μονής φλέβας	6,7	73	0,090	65
Fenwal AMICUS	Μονής φλέβας	6,5	78	0,084	65
Fresenius AS104	Διπλής φλέβας	3,6	92	0,039	10

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες Αιμαφαίρεσης δότη.

Αίτιο	Εκδηλώσεις (κατά σειρά βαρύτητας)	Αντιμετώπιση (κατά σειρά)
Υπασβεστιαιμία	συνήθως μόνο περιστοματική αιμωδία	Μείωση ρυθμού έγχυσης κιτρικών
	Ναυτία	Ca p.o. Προληπτικά
	Ρίγος	Διακοπή συνεδρίας
	Τετανία	Ca Gluconate IV
		Ca Chloride IV
Παρασυμπαθητικοτονία	Υπόταση	Θέση Trendelenburg
	Βραδυκαρδία	Αντιμετώπιση λιποθυμίας
	Λιποθυμία	Διακοπή Συνεδρίας
	Σπασμοί	
Αιματώματα στις φλέβες	Αύξηση πίεσης επιστροφής	Διακοπή συνεδρίας
	Πόνος	Προσπάθεια επιστροφής ερυθρών
		Αντιμετώπιση αιματώματος

Πίνακας 4. Συχνότητα επιπλοκών Αιμοπεταλιαφαίρεσης.

Επιπλοκές	**Συχνότητα**	**Συχνότητα δοτών 1ης φοράς**	**Συχνότητα κατ' επανάληψη δοτών**
Συνολικά	2,18%	4,84%	1,78
Σχετιζόμενες με την φλεβοκέντηση	1,15%		
Μη σχετιζόμενες με την φλεβοκέντηση	1,04%	2,92%	0,77
		Ποσοστό	
Αγγειακή βλάβη		20,3%	
Προσυγκοπτικά συμπτώματα		32%	
Προσυγκοπτικά συμπτώματα + Υπασβεστιαιμία		28,8%	
Υπασβεστιαιμία		6,8%	
Διάφορα		11,9%	

Προσθετικά διαλύματα. Τα διαλύματα αυτά:

- Χρησιμοποιούνται κυρίως στην Ευρώπη.
- Περιορίζουν, γιατί αντικαθιστούν, την χορηγούμενη ποσότητα πλάσματος με ό, τι ευεργετικό αυτό συνεπάγεται (αλλεργίες, TRALI).
- Βοηθούν στην καλύτερη εφαρμογή τεχνικών αδρανοποίησης παθογόνων.
- Βελτιώνουν τις συνθήκες αποθήκευσης (σταθεροποίηση pH, περιορισμός ενεργοποίησης).

Αιμοπετάλια από αφαίρεση χρησιμοποιούνται στο 40% περίπου των επεισοδίων μετάγγισης αιμοπεταλίων στην Ελλάδα (Στοιχεία ΕΚΕΑ2011), έναντι 88% περίπου στις ΗΠΑ.

Πλάσμα: 1-2 μονάδες πλάσματος προς κατάψυξη.

Ερυθροκύτταρα: 1-2 μονάδες ερυθροκυττάρων μπορούν να συλλεχθούν από επιλεγμένους δότες.

Κοκκιοκύτταρα: Συλλέγονται 4-8*10^{11} κοκκιοκύτταρα μετά από ειδική προετοιμασία των δοτών για ασθενείς με βαριά και παρατεταμένη ουδετεροπενία και ανθεκτικές λοιμώξεις.

Προγονικά Αιμοποιητικά Κύτταρα (Stem Cells): Για Αλλογενή ή Αυτόλογη Μεταμόσχευση.

Θεραπευτική Αιμαφαίρεση

Ορισμός

Θεραπευτική αφαίρεση ονομάζουμε την θεραπευτική διαδικασία κατά την οποία, αίμα του ασθενούς διέρχεται από εξωσωματική ιατρική συσκευή, η οποία διαχωρίζει συστατικά του αίματος με σκοπό τη θεραπεία μιας νόσου. Ο γενικός αυτός όρος περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες αφαίρεσης που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά.

Σκοπός της θεραπευτικής Αφαίρεσης είναι να επιτύχει μια «καλή αλλοίωση» σε συστατικά του αίματος –έμμορφα ή μη- επεμβαίνοντας έτσι στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου.

Τεχνολογία

Διακρίνουμε διαδικασίες βασιζόμενες στη **φυγοκέντρηση**

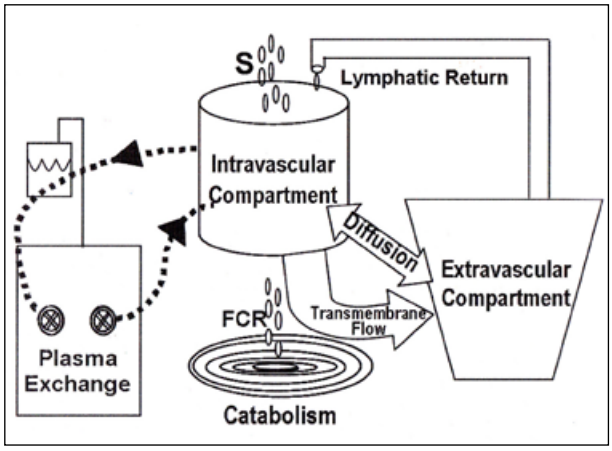
- Ανταλλαγή πλάσματος (TPE): Πλασμαφαίρεση και αναπλήρωση
- Εξωσωματική Φωτοαφαίρεση (ECP): Αιμαφαίρεση, φωτοχημική επεξεργασία, επιστροφή
- Ερυθροκυτταφαίρεση: Αφαίρεση ερυθρών
- Ανταλλαγή ερυθρών: Αφαίρεση ερυθρών και αναπλήρωση με ερυθρά
- Λευκοκυτταφαίρεση (LCP):Αφαίρεση λευκών
- Αιμοπεταλιαφαίρεση: Αφαίρεση Αιμοπεταλίων

Και βασιζόμενες στην **εκλεκτική διήθηση**

- Ανοσοπροσρρόφηση (IA): Κατακράτηση σε στήλη με καθηλωμένο αντιγόνο
- Εκλεκτική απομάκρυνση (LDL αφαίρεση, ρεοαφαίρεση): απομάκρυνση με βάση το μέγεθος, το pH, το φορτίο
- Διαφορική διήθηση μεμβράνης: με βάση το μέγεθος
- Κυτταραφαίρεση προσρόφησης: κατακράτηση ορισμένων τύπων κυττάρων

Φυσιολογία

Στην εικόνα 2 εμφανίζεται σχηματικά η ανταλλαγή των ουσιών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού και οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση των διαφόρων ουσιών σε αυτά. Κεντρικό ρόλο στην κατανόηση της φυσιολογίας της θεραπευτικής Αιμαφαίρεσης και ιδίως της Πλασμα-



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση ανταλλαγής ουσιών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού
S: Σύνθεση FCR: ρυθμός καταβολισμού
Προέλευση: McLeod B et al: Apheresis: Principles and Practice, 2010.

φαίρεσης, κατέχει η έννοια της «ιδεώδους διαλυμένης ουσίας». Η «Ιδεώδης διαλυμένη ουσία» είναι μια ουσία που έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά: Είναι πλήρως ενδαγγειακή, είναι προσιτή με φλεβοκέντηση, δεν ανταλλάσσεται μεταξύ ενδο- και εξω-αγγειακού χώρου, δεν συντίθεται κατά το χρόνο της αφαίρεσης, δεν καταβολίζεται κατά το χρόνο της αφαίρεσης, δεν αποβάλλεται κατά το χρόνο της αφαίρεσης. Οι ουσίες που πλησιάζουν αυτά τα χαρακτηριστικά είναι αυτές που μπορούν να αφαιρεθούν αποτελεσματικά με τη Αιμαφαίρεση. Παραδείγματα τέτοιων ουσιών είναι: οι Ενδοφλέβιες δεξτράνες (κολλοειδή διαλύματα), οι Ανοσοσφαιρίνες IgM, το Ινωδογόνο, τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αντίθετα, οι IgG και τα λευκά αιμοσφαίρια (π.χ. λευχαιμικά) δεν είναι «Ιδεώδεις διαλυμένες ουσίες».

Ο μαθηματικός τύπος που συσχετίζει τη συγκέντρωση της υπό αφαίρεση ιδεώδους διαλυμένης ουσίας με τους όγκους πλάσματος που αφαιρούνται είναι:

$$y_t = y_0 * e^{-x}$$

Όπου e=2.7182
x=αριθμός όγκων πλάσματος που αφαιρούνται
y_0 =αρχική συγκέντρωση
y_t=τελική συγκέντρωση

Η γραφική παράσταση φαίνεται στην εικόνα 3. Αν στον παραπάνω τύπο θέσουμε x=1 (αφαίρεση ενός όγκου πλάσματος) η τελική συγκέντρωση είναι το 37% της αρχικής. Για x=2 γίνεται το 14% της αρχικής και για x=3 το 5% της αρχικής.

Με βάση τα παραπάνω, παραθέτουμε στο πίνακα 5 την εκατοστιαία μείωση μερικών ουσιών μετά από αφαίρεση ενός όγκου πλάσματος. Φυσικά καμία ουσία δεν φθάνει τα χαρακτηριστικά της «ιδεώδους».

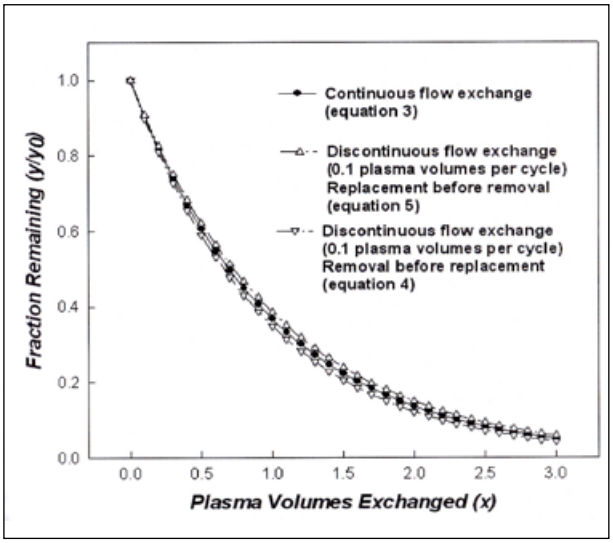
Πίνακας 5. Μεταβολή συγκέντρωσης κάποιων ουσιών μετά την αφαίρεση ενός όγκου πλάσματος και η φυσική αναπλήρωσή τους σε 48 ώρες

Συστατικό	% μείωση	% αναπλήρωση σε 48 ώρες
Παρ. πήξης	25-50	80-100
Ινωδογόνο	63	65
Ανοσοσφαιρίνες	63	45
Παραπρωτεΐνες	30-60	Κυμαίνεται
Ηπατικά ένζυμα	55-60	100
Χολερυθρίνη	45	100
C3	63	60-100
Αιμοπετάλια	25-30	75-100

Ενδείξεις Θεραπευτικής Αιμαφαίρεσης

Οι ενδείξεις της Θεραπευτικής Αιμαφαίρεσης εκτείνονται σε ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων. Η ASFA στην τελευταία κατηγοριοποίηση των ενδείξεων το 2013 περιέλαβε 158 κλινικές ενδείξεις σε 78 διαφορετικά νοσήματα. Η ίδια εταιρεία έχει καθιερώσει από πολλών ετών τη διαίρεση των ενδείξεων σε τέσσερις κατηγορίες. Αυτές φαίνονται στον πίνακα 6.

Οι κυριότερες ενδείξεις από την **κατηγορία I** είναι:



Εικόνα 3. Γραφική παράσταση συγκέντρωσης ιδεώδους διαλυμένης ουσίας σε συνάρτηση με τους αφαιρούμενους όγκους πλάσματος
Προέλευση: McLeod B et al: Apheresis: Principles and Practice, 2010

Πίνακας 6. Κατηγορίες ενδείξεων κατά ASFA (2013).

Κατηγορία κατά ASFA	Περιγραφή
I	Διαταραχές στις οποίες η αφαίρεση είναι αποδεκτή ως πρώτης γραμμής θεραπεία, είτε ως μοναδική θεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες
II	Διαταραχές στις οποίες η αφαίρεση είναι αποδεκτή ως δεύτερης γραμμής θεραπεία, είτε ως μοναδική θεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες
III	Πρωταρχικός ρόλος της αφαίρεσης στη θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί. Οι αποφάσεις πρέπει να εξατομικεύονται.
IV	Διαταραχές όπου η δημοσιευμένη εμπειρία φανερώνει ή υποδεικνύει ότι η αφαίρεση είναι αναποτελεσματική ή επιζήμια. Επιθυμητή η έγκριση επιτροπής βιοηθικής

Προέλευση: Schwartz J, et al: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue J Clin Apher 2013;28:145–284

Αιματολογικά νοσήματα:

- Θρομβωτική Θρομβοπενική πορφύρα (TTP) (για TPE)
- Υπεργλοιότητα σε μονοκλωνικές γαμμοπάθειες (Πολλαπλούν Μυέλωμα, Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom) (για TPE)
- Υπερλευκοκυττάρωση με λευκόσταση (για Λευκοκυτταφαίρεση)
- Δρεπανοκυτταρική νόσος με οξύ εγκ. επεισόδιο (για ανταλλαγή ερυθρών)
- Δερματικό Τ-Λέμφωμα-MF- σ. Sezary (για φωτοαφαίρεση)

Νευρολογικά Νοσήματα:

- Οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (σ. Guillain-Barre) (για TPE)
- Myasthenia Gravis (για TPE)

Νεφρολογικά νοσήματα:

- σ. Goodpasture (για TPE)
- Κοκκιωμάτωση Wegener (για TPE)

Μεταβολικά νοσήματα: Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (ομόζυγη) (για LDL αφαίρεση)

Μεταμοσχεύσεις: Πρόληψη ή αντιμετώπιση απόρριψης μοσχευμάτων (για TPE)

Από την **κατηγορία II**:

- Πολλαπλή Σκλήρυνση οξεία(για TPE)
- Neuromyelitis optica (σ. Devic's) (για TPE)
- Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια Ιδιοπαθής (για Ανοσοπροσρόφηση)

Συνεδρία

Φλεβική πρόσβαση

Απαιτείται διπλή φλεβική πρόσβαση η οποία να δέχεται ταχύτητες 40-100mL/min. Αυτό σημαίνει ότι αν δεν υπάρχουν επαρκείς περιφερικές φλέβες για βελόνες 16-17G,τίθεται κεντρικός φλεβοκαθετήρας δύο ή τριών αυλών, στην έσω σφαγίτιδα, μηριαία ή υποκλείδιο φλέβα. Ο πίνακας 7 παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των τριών επιλογών.

Χρήση αντιπηκτικού

Ισχύουν όσα αναφέρθηκαν παραπάνω για την Αιμαφαίρεση δότη. Στις μακρές συνεδρίες, όπου ο όγκος του αντιπηκτικού είναι μεγαλύτερος, επιδιώκεται η μείωση της αναλογίας του αντιπηκτικού, για να αποφευχθούν οι επιδράσεις του στο ασθενή. Εάν η αναλογία περάσει κάποιο όριο, π.χ. 17/1, τότε προστίθεται στο αντιπηκτικό και ηπαρίνη, 6000IU/L ACD-A.

Υγρά αναπλήρωσης

Το αφαιρούμενο πλάσμα πρέπει να αναπληρωθεί με ισοδύναμο όγκο υγρών, ώστε να μη διαταραχθεί η αιμοδυναμική ισορροπία του ασθενούς. Χρησιμοποιούνται ως υ*γρά* αναπλήρωσης *το* FFP (στην TTP αποκλειστικά, σε άλλες περιπτώσεις αν παρατηρηθούν διαταραχές στο σύστημα πήξης), διάλυμα 5% Human Albumin (στις περισσότερες περιπτώσεις) και ενίοτε NaCl 0.9%. Επίσης χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιπτώσεις το Hydroxyethyl Starch (κολλοειδές διάλυμα) ως βελτιωτικό όγκου, αναμεμιγμένο με τα άλλα υγρά αναπλήρωσης σε ορισμένη αναλογία. Ο όγκος αναπλήρωσης υπολογίζεται από τα μηχανήματα, αφού ληφθεί υπ' όψη το ποσοστό αναπλήρωσης καθώς και όγκος του αντιπηκτικού (AC) που επιστρέφει στο ασθενή (80% του AC πηγαίνει στο αφαιρούμενο πλάσμα).

Παράδειγμα υπολογισμού ισορροπίας υγρών:
Αφαίρεση 3000ml, AC 500ml, Αναπλήρωση 2500ml

Πίνακας 7. Τύποι κεντρικής φλεβικής προσπέλασης.

Σημείο καθετηριασμού	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Μηριαία φλέβα	Τοποθετείται στην κλίνη.	Κίνδυνος λοίμωξης
	Χρειάζεται μικρή εμπειρία.	Ασθενής δυσκίνητος
	Εύκολος έλεγχος αιμορραγίας.	Κίνδυνος κάμψης
	Όχι πνευμο/αιμοθώρακας	Κίνδυνος Τρώσης αρτηρίας
		Κίνδυνος θρόμβωσης
Υποκλείδιος φλέβα	Άνεση ασθενούς	Αιμοθώρακας/Τρώση αρτηρίας
	Μακρός χρόνος παραμονής	Πνευμοθώρακας
		Χρειάζεται περισσότερη εμπειρία
		Αρρυθμίες
		Στένωση Υποκλειδίου
Έσω Σφαγίτιδα Φλέβα	Κινητικότητα ασθενούς	Κίνδυνος τρώσης αρτηρίας
	Μακρός χρόνος παραμονής	Αρρυθμίες

- Αφαιρούμενος όγκος-ΑC που πήγε στον αφαιρούμενο όγκο = Αληθής αφαιρούμενος Όγκος 3000-400 (80%*500) = 2600ml
- Συνολικό ΑC-ΑC στην αφαίρεση = ΑC στον ασθενή 500-400=100ml
- Αναπλήρωση+ΑC στον ασθενή = Αληθής αναπλήρωση 2500+100 = 2600ml.

Συχνότητα Συνεδριών

Η συχνότητα συνεδριών εξαρτάται από την νόσο. Συνήθως αφαιρούνται 1-1,2 όγκοι πλάσματος σε κάθε συνεδρία. Η συχνότητα μπορεί να κυμανθεί από 2 συνεδρίες ημερησίως (π.χ. ΤΤΡ στην οξεία φάση) έως και 1-2 εβδομαδιαίως.

Επιπλοκές

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά ήπιες και αναφέρθηκαν παραπάνω. Ειδικότερα στη θεραπευτική αφαίρεση, λόγω του μεγαλύτερου μήκους των συνεδριών, παρατηρούνται εντονότερα φαινόμενα απ' ό,τι στους υγιείς δότες. Ανακεφαλαιώνουμε τις κυριότερες παρενέργειες και την αντιμετώπισή τους:

Τα **Προβλήματα φλεβικής πρόσβασης** συνίστανται:

- Σε κακή ροή που μπορεί να οφείλεται σε κακή τοποθέτηση, σε βαλβίδες περιφερικής φλέβας, θρόμβωση ή κάμψη του καθετήρα
- Σε θραύση φλέβας στην επιστροφή με αποτέλεσμα καθυστέρηση της συνεδρίας, ασταθή στοιβάδα διαχωρισμού, πόνο, ενίοτε λιποθυμική τάση, ενίοτε διακοπή της συνεδρίας.

Η **τοξικότητα από κιτρικά** οφείλεται στην πτώση του ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα, εκδηλώνεται αρχικά με περιστοματική αιμωδία, προκάρδια δυσφορία, επιγαστραλγία-ναυτία και μπορεί να εξελιχθεί σε τετανία (η οποία μπορεί να εμφανισθεί και μετά την συνεδρία) και καρδιακές αρρυθμίες. Προλαμβάνεται με χορήγηση ασβεστίου από το στόμα πριν τη συνεδρία (ιδίως στους υγιείς δότες) και αντιμετωπίζεται με χορήγηση ασβεστίου ενδοφλεβίως (π.χ. 2-3 amp Ca Gluconate σε 100ml φυσιολ. Ορού, ή ½ amp CaCl2 10% σε 500mL υγρού αναπλήρωσης).

Άλλες παρενέργειες είναι: **Κυκλοφορική υπερφόρτωση ή υποογκαιμία** (σημασία των κατάλληλων ρυθμίσεων των υγρών αναπλήρωσης), **υπόταση-ζάλη-διαταραχές πνευμονογαστρικού-λιποθυμικό επεισόδιο** (οφείλεται στην έκκριση αγγειοκινητικών ουσιών από την επαφή των λευκών αιμοσφαιρίων με τις πλαστικές επιφάνειες, ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ως αντιυπερτασικά αναστολείς του υποδοχέα αγγειοτενσίνης), **αλλεργικές αντιδράσεις** (σε ΑC, FFP, Albumin), **μεταβολική απορρύθμιση** λόγω ταχείας ανταλλαγής δραστικών συστατικών (π.χ. απορρύθμιση διαβήτη, διαταραχές ηλεκτρολυτών).

Όσον αφορά τη συχνότητα, σε μια σχετική μελέτη 17.940 συνεδριών, παρατηρήθηκε μια γενική συχνότητα παρενεργειών 3,9%. Από αυτές 3% οφείλονταν σε τοξικότητα από κιτρικά, 0,5% ήταν διαταραχές πνευμονογαστρικού, 0,15% προβλήματα φλεβικής πρόσβασης, 0,12% αντιδράσεις σε FFP, 0,06% μετάδοση HBV από FFP, 0,01% αρρυθμίες, και σημειώθηκε ένας θάνατος από την υποκείμενη νόσο.

Φροντίδα Δότη-ασθενούς

Φροντίδα πριν τη διαδικασία

- Ενημέρωση δότη ή ασθενούς
- Προενυδάτωση δότη
- Μέτρηση ζωτικών σημείων-σύνδεση ασθενούς σε monitor

Φροντίδα κατά τη διαδικασία

- Παρακολούθηση φλεβικής ροής και ακεραιότητας
- Χορήγηση Ca per os (ιδίως σε γυναίκες, ιδίως χαμηλού βάρους)
- Παρακολούθηση και αντιμετώπιση παρενεργειών

Φροντίδα μετά τη διαδικασία

- Σύγκλειση και φροντίδα κεντρικού καθετήρα
- Πιεστικοί επίδεσμοι στις περιφερικές φλέβες
- Παρακολούθηση βαθμιαίας επανόδου στην όρθια θέση
- Αποφυγή κοπιώδους εργασίας μετά την συνεδρία
- Επικοινωνία σε περίπτωση προβλημάτων ή νέου στοιχείου (π.χ. εμπύρετου) που επηρεάζει τη χρήση του προϊόντος.

Μελλοντικές Προοπτικές

Η Αιμαφαίρεση αποτελεί μια ασφαλή και διαδεδομένη πρακτική με ενδείξεις τόσο στην Αιμοδοσία, όσο και στη θεραπευτική μιας σειράς νοσημάτων. Η εφαρμογή της εξελίσσεται ιδίως στο πεδίο της Αιμαφαίρεσης δότη. Η θεραπευτική Αφαίρεση εξακολουθεί να αποτελεί θεραπεία εκλογής σε κάποιες διαγνώσεις, ενώ σε κάποιες άλλες θα εξαρτηθεί η χρήση της από τη διαθεσιμότητα εναλλακτικών θεραπειών.

Κύριοι πυλώνες για τη μελλοντική χρήση της Αιμαφαίρεσης είναι:

- Η συλλογή και επεξεργασία Αρχέγονων και προγονικών Αιμοποιητικών κυττάρων για Μεταμόσχευση σε κακοήθη και μη νοσήματα
- Η συμμετοχή της στη χρήση κυττάρων για διαφόρων ειδών αυτόλογες και αλλογενείς ανοσοθεραπείες, όπως η Έγχυση Λεμφοκυττάρων Δότη(DLI), η έγχυση ειδικών υποπληθυσμών κυττάρων, η εφαρμογή ειδικών εμβολίων έναντι όγκων κ.α.
- Η συμμετοχή της στην ανάπτυξη κυτταρικών γονιδιακών θεραπειών, που βρίσκονται σε πλήρη ανάπτυξη
- Η συμμετοχή της στην εφαρμογή μεθόδων Αναγεννητικής Ιατρικής

Σε όλα αυτά τα πεδία, η Αιμαφαίρεση κατέχει κεντρικό ρόλο μαζί με άλλες προηγμένες τεχνολογίες ταυτοποίησης, διαχωρισμού και τροποποίησης κυτταρικών πληθυσμών, στη σύνθεση αυτών των ιατρικών πράξεων που ονομάζονται σήμερα «Κυτταρικές Θεραπείες».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McLeod B, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, editors. Apheresis: Principles and Practice. Bethesda, MD: AABB Press; 2010
2. Burgstaler EA: Blood component collection by apheresis: J Clin Apher 2006 ;21:142-51
3. Vamvakas EC: The Relative Safety of Pooled Whole-Blood-Derived Platelets Prepared by the Buffy-Coat Method Versus Single-Donor (Apheresis) Platelets. Clin Lab 2010;56:263-279
4. van der Meer PF: Platelet concentrates, from whole blood or collected by apheresis? Transfus Apher Sci 2013;48:129-31
5. Perseghin P: High concentration plasma-reduced plateletapheresis concentrates. Transfus Apher Sci 2011 ;44:273-6
6. Strauss, RG: Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era. Br J Haematol 2012;158:299-306
7. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML et al: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue J Clin Apher 2013;28:145–284
8. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim H, Linenberger ML, Marques MB, et al: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2010;25:83–177
9. Kiprov DD, Golden P, Rohe R, Smith S, Hofmann J, Hunnicutt J: Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: analysis of 17,940 procedures. J Clin Apher 2001;16:130-3

Ο ρόλος της νοσηλεύτριας στη χορήγηση και διακίνηση παραγώγων αίματος - Διαδικασία μετάγγισης - Συντήρηση εκτός αιμοδοσίας - Μετάγγιση σε ιδιωτικές κλινικές

ΗΛΕΚΤΡΑ ΛΟΥΚΟΠΟΥΛΟΥ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΤΥΛΟΣ
Ν.Υ. Αιμοδοσίας, ΠΓΝ Αττικόν, Αθήνα

Οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων συνιστούν μια πολύ σημαντική και συχνή θεραπευτική διαδικασία στα σύγχρονα συστήματα υγείας, στην οποία εμπλέκονται διαφορετικές ειδικότητες και τμήματα που έχουν ένα κοινό στόχο: την παροχή ασφαλών προϊόντων αίματος και την βελτιστοποίηση των πρακτικών μετάγγισης.

Σε αυτό το πλαίσιο η κύρια ευθύνη της νοσηλεύτριας στην χορήγηση και διακίνηση παραγώγων αίματος είναι να διασφαλίσει ότι το σωστό προϊόν διανέμεται στο σωστό ασθενή και στο σωστό χρόνο. Για την επίτευξη των παραπάνω απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί: η χρήση πρότυπων διαδικασιών λειτουργίας εναρμονισμένων με τις Εθνικές, Ευρωπαϊκές και Διεθνείς νομοθετικές διατάξεις και οδηγίες, η επικαιροποίηση αυτών και η διαρκής επιμόρφωση και εκπαίδευση του προσωπικού.

Αρχές χορήγησης και διακίνησης παραγώγων αίματος - ο ρόλος της νοσηλεύτριας στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας

Η χορήγηση και η διακίνηση των παραγώγων αίματος από την Αιμοδοσία αποτελεί σημαντικό στάδιο στην αλυσίδα της μετάγγισης, στο οποίο εμπλέκονται οι νοσηλευτές άμεσα και ενεργά. Απαιτεί ολοκληρωμένη γνώση της λειτουργίας της Αιμοδοσίας και είναι η τελευταία ευκαιρία που διαθέτει η Αιμοδοσία να εντοπίσει πιθανό λάθος πριν το παράγωγο αίματος φτάσει στον ασθενή. Σύμφωνα με την British Committee for Standards in Haematology, κάθε στάδιο της αλυσίδας μετάγγισης πρέπει να βασίζεται σε 3 βασικές αρχές:[1]

- Πλήρης ταυτοποίηση των στοιχείων του ασθενούς με τα αναγραφόμενα στοιχεία στο παραπεμπτικό και στο παράγωγο αίματος
- Γραπτή τεκμηρίωση
- Επικοινωνία μεταξύ των εμπλεκομένων.

Ταυτοποίηση του ασθενούς

Θεμελιώδης αρχή της διαδικασίας χορήγησης προϊόντων αίματος είναι ο έλεγχος της πληρότητας και της ορθότητας των αναγραφόμενων στοιχείων του παραπεμπτικού παραλαβής με τα στοιχεία στην ετικέτα του χορηγούμενου προϊόντος. Σύμφωνα με τα οργανωμένα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης στη Μ. Βρετανία[2] και στη Γαλλία,[3] η πλειονότητα των λαθών εντοπίζεται στο στάδιο ταυτοποίησης του ασθενούς. Τα σφάλματα αυτά συνήθως οφείλονται σε ανεπάρκεια ή έλλειψη διαδικασιών ασφάλειας που οδηγούν σε εσφαλμένη ταυτοποίηση του ασθενούς.

Γραπτή τεκμηρίωση

Κάθε υπηρεσία Αιμοδοσίας οφείλει να αναπτύσσει τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας για όλα τα βήματα της πρακτικής της μετάγγισης σύμφωνα με την ισχύουσα Ευρωπαϊκή Νομοθεσία. Η Νοσηλεύτρια πρέπει να είναι ενημερωμένη για τις αρμοδιότητές της. Είναι σημαντικό να υπάρχουν καταγεγραμμένες διαδικασίες βάσει των κανόνων ορθής πρακτικής και

της νομοθεσίας που να περιγράφουν με σαφήνεια τις υπευθυνότητες της θέσης της.

Επιπλέον το ιστορικό μεταγγίσεων του ασθενούς πρέπει να είναι ενημερωμένο και να παρέχει πληροφορίες που να βοηθούν στην επιλογή του κατάλληλου προϊόντος. Για την διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας[5] η Νοσηλεύτρια σε κάθε χορήγηση παραγώγων αίματος πρέπει να καταγράφει το μοναδικό αριθμό του προϊόντος, την ημερομηνία διάθεσης, τα στοιχεία του ασθενούς. Τα αρχεία των διαδικασιών πρέπει να ταυτοποιούν τα άτομα που εκτελούν τις διαδικασίες. Ένα έγκυρο πληροφοριακό σύστημα ανιχνεύει γρήγορα και αξιόπιστα κάθε πληροφορία που αφορά ένα παράγωγο αίματος και συμβάλει σημαντικά στην εφαρμογή και διατήρηση ενός συστήματος ποιότητας. Το χρονικό διάστημα διατήρησης των αρχείων πρέπει να είναι τουλάχιστον 30 χρόνια.[6]

Επικοινωνία

Σύμφωνα με αναφορά του SHOT (1996-2008), η ανάλυση των λαθών που καταγράφηκαν σε όλη την αλυσίδα της μετάγγισης οφείλεται συχνά στο χαμηλό επίπεδο επικοινωνίας μεταξύ των εμπλεκομένων επαγγελματιών υγείας διαφορετικής εξειδίκευσης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώνει έγκαιρα την Αιμοδοσία για την περίπτωση που η μετάγγιση κρίνεται ως επείγουσα, αν απαιτείται ειδική επεξεργασία (ακτινοβόληση, λευκαφαίρεση) και αν υπάρχει ιστορικό αντιδράσεων ώστε η Νοσηλεύτρια από την πλευρά της να επιλέγει το προϊόν αίματος που πληροί τα κριτήρια και να συμβάλει στην αποτελεσματική διαχείριση των μεταγγισιακών αναγκών του ασθενούς έγκαιρα και με ασφάλεια. Για την αποφυγή παρερμηνειών συστήνεται η γραπτή ή ηλεκτρονική επικοινωνία με τη χρήση τυποποιημένων αιτήσεων και εντύπων.[7]

Επείγουσα μετάγγιση ερυθροκυττάρων

Όταν η μετάγγιση του ασθενούς κρίνεται επείγουσα ο παραγγέλων κλινικός ιατρός καταγράφει στο παραπεμπτικό της αίτησης χορήγησης το επείγον της μετάγγισης και ενημερώνει τηλεφωνικά την Αιμοδοσία. Είναι σημαντικό να υπάρχει σαφής επικοινωνία μεταξύ κλινικών και Αιμοδοσίας, ώστε να αποφευχθεί καθυστέρηση στη μετάγγιση με απειλητικές επιπτώσεις στην ζωή του ασθενούς. Επιβάλλεται να υπάρχει πρωτόκολλο διαχείρισης επείγουσας αιμορραγίας που να περιγράφει με σαφήνεια τις αρμοδιότητες και τις διαδικασίες. Σε εξαιρετικά επείγοντα περιστατικά που απαιτείται άμεση μετάγγιση, μπορεί να χορηγηθεί αδιασταύρωτο αίμα ομάδας Ο. Αν υπάρχει ένα ειδικό απόθεμα Ο αρνητικού αίματος για επείγουσες μεταγγίσεις, προτεραιότητα δίδεται σε άτομα μικρής και αναπαραγωγικής ηλικίας. Παράλληλα εκτελείται η διαδικασία της συμβατότητας και ενημερώνεται η κλινική για τα αποτελέσματα.

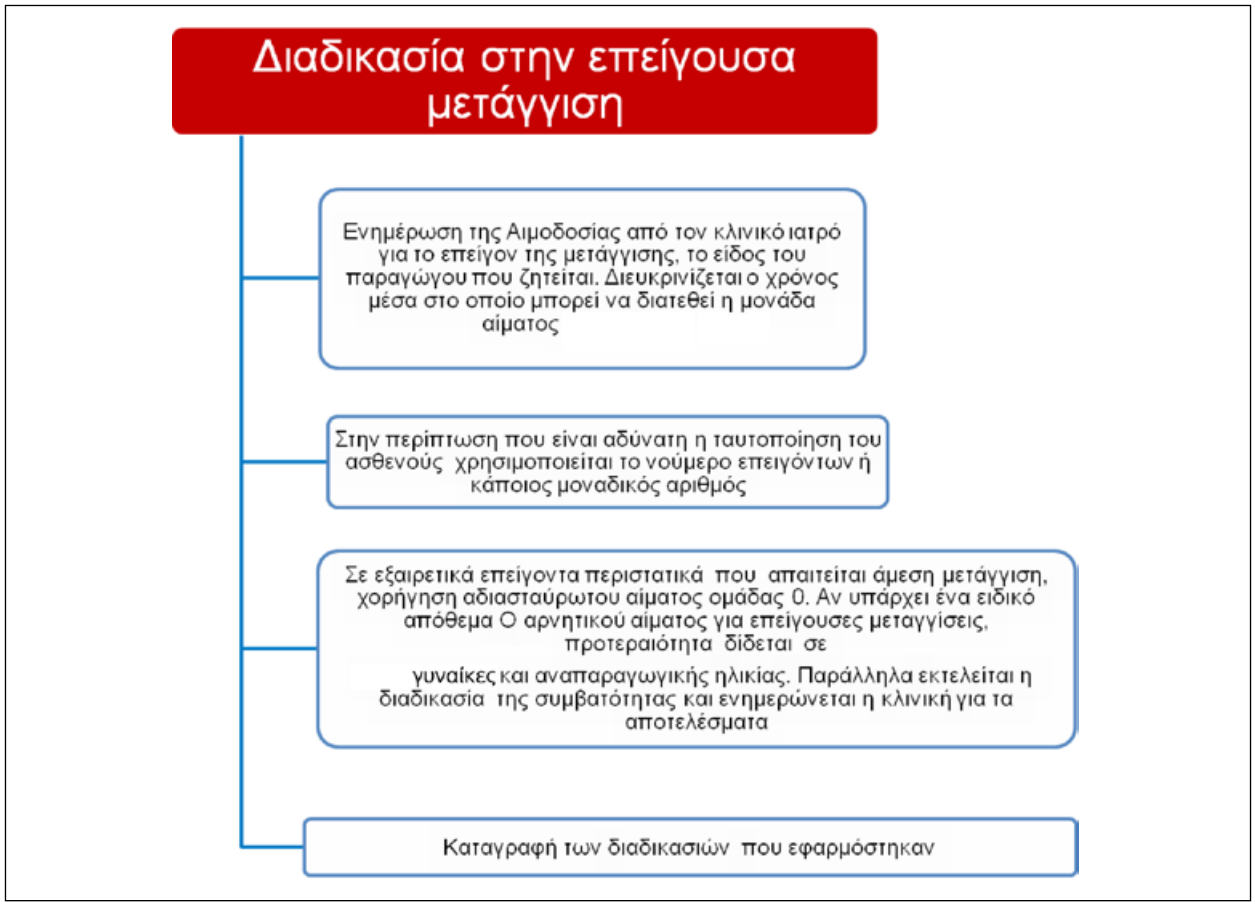
Χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων

Πριν τη χορήγηση μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων προηγείται ο προμεταγγισιακός έλεγχος που περιλαμβάνει:

- Καθορισμό ομάδας αίματος

Πίνακας 1. Αρχές χορήγησης και διακίνησης παραγώγων αίματος

- Η/Ο νοσηλεύτρια/τής Αιμοδοσίας δε χορηγεί κανένα παράγωγο εάν δεν έχει διενεργηθεί επιβεβαίωση ομάδας με 2ο δείγμα του ασθενούς διαφορετικής αιμοληψίας από την πρώτη[4]
- Στην απόδειξη παραλαβής προϊόντος αίματος θα πρέπει να καταγράφονται τουλάχιστον τρία μοναδικά στοιχεία του ασθενούς: ονοματεπώνυμο, ημερομηνία γέννησης, Αριθμός Μητρώου ή άλλος μοναδικός αριθμός του ασθενούς (π.χ. ΑΜΚΑ)
- Μηδενική ανοχή σε παραπεμπτικά με ελλιπή στοιχεία
- Έλεγχος των στοιχείων του ασθενούς (όνομα, επίθετο, πατρώνυμο, Α.Μ., κλινική, ομάδα ΑΒΟ/D) με τα στοιχεία της ετικέτας του ασκού και της απόδειξης παραλαβής
- Έλεγχος του ορίου χρήσης του ασκού και των εργαστηριακών δοκιμασιών
- Καταγραφή των εμπλεκομένων παράδοσης - παραλαβής, ημερομηνίας, ώρας
- Χορήγηση ενός παραγώγου ανά ασθενή η ασφαλέστερη επιλογή
- Έλεγχος της ακεραιότητας του ασκού. Μακροσκοπικός έλεγχος του ασκού
- Περιορισμός των μη αυτοματοποιημένων χειρισμών στο ελάχιστο δυνατό
- Οργάνωση ενός λεπτομερέστατου ιστορικού μεταγγίσεων του ασθενούς ώστε να περιοριστεί η πιθανότατα να διαφύγει σημαντική πληροφορία που αφορά την ασφάλεια της μετάγγισης. Η εφαρμογή της μηχανογράφησης συμβάλει σημαντικά στην εφαρμογή ενός συστήματος διαχείρισης ποιότητας



Εικόνα 1. Διαδικασία επείγουσας μετάγγισης.

- Ανίχνευση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων
- Δοκιμασία συμβατότητας

Όλοι οι υποψήφιοι ασθενείς για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ) πρέπει να μεταγγίζονται μόνο με λευκαφαιρεμένα ΣΕ, τα οποία είναι προτιμότερο να είναι ταυτόσημης ομάδας και φαινοτύπου. Η ομάδα ABO/D των ΣΕ που μεταγγίζονται κατά τη διάρκεια της αλλογενούς ΜΑΚ πρέπει να είναι συμβατή ταυτόχρονα με την ομάδα δότη και λήπτη.[9]

Χορήγηση πλάσματος

Το FFP (fresh frozen plasma) πρέπει να αποψύχεται στους 37°C σε κατάλληλη συσκευή. Μετά την απόψυξή του πρέπει να ελέγχεται η ακεραιότητα του ασκού, καθώς και η πιθανή παρουσία αδιάλυτου κρυοϊζήματος. Συνιστάται η άμεση μετάγγιση του. Σε περίπτωση μη χορήγησης μετά την απόψυξη, το FFP μπορεί να συντηρηθεί στο ψυγείο στους 4°C έως 6°C για 24 ώρες. Δεν επιτρέπεται η επανακατάψυξή του.

Πίνακας 2. Επιλογή ABO συμβατής μονάδας FFP προς μετάγγιση

ABO ομάδα του δέκτη	ABO ομάδα των μεταγγιζόμενων μονάδων FFP
O	O, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB

Χορήγηση αιμοπεταλίων

Η μετάγγιση συμβατών κατά ABO αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) επιτυγχάνει μεγαλύτερη μετά τη μετάγγιση αύξηση του αριθμού τους και μειώνει τη συχνότητα αλλοανοσοποίησης. Σε RhD αρνητικούς ασθενείς, ιδίως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει να χορηγούνται Rh D αρνητικά ΑΜΠ.

Πίνακας 3. Πίνακας συμβατότητας ερυθροκυττάρων.

Δέκτη	Δότης							
	O−	O+	A−	A+	B−	B+	AB−	AB+
O−	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
O+	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
A−	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
A+	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
B−	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
B+	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗
AB−	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✗
AB+	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Πίνακας 4. Επιλογή κατά ΑΒΟ ασθενούς μεταγγιζόμενων ΑΜΠ

ΑΒΟ ασθενούς	ΑΒΟ μεταγγιζόμενων ΑΜΠ (κατά σειρά προτίμησης)
O	O, A, B, AB
A	A,AB (O μετά την αφαίρεση του πλάσματος και επαναιώρηση σε προσθετικό διάλυμα)
B	B, AB (O μετά την αφαίρεση του πλάσματος και επαναιώρηση σε προσθετικό διάλυμα)
AB	AB (A, B, O, μετά την αφαίρεση του πλάσματος και επαναιώρηση σε προσθετικό διάλυμα)

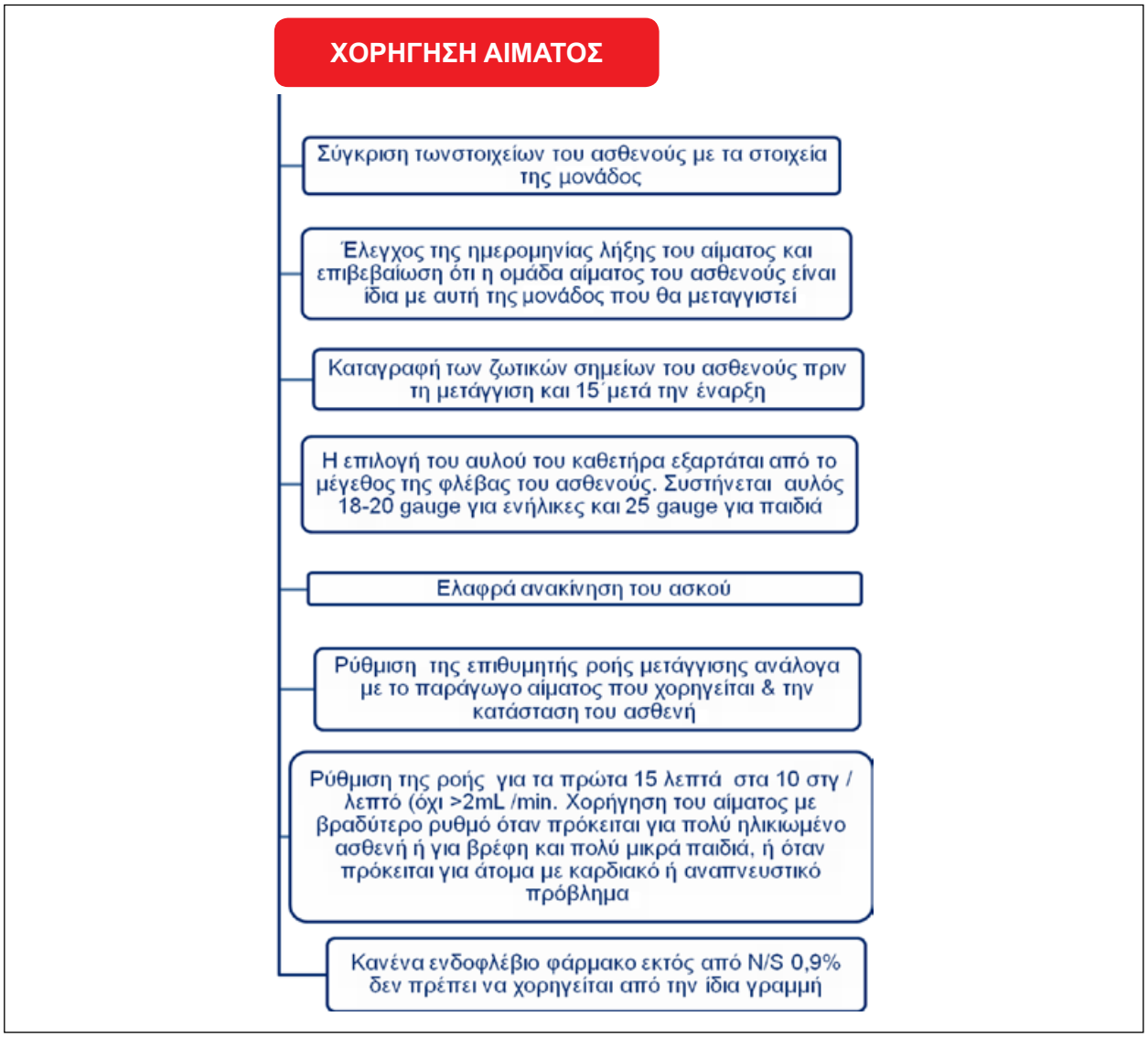
Ο ρόλος της νοσηλεύτριας στη χορήγηση και διακίνηση παραγώγων αίματος στην κλινική - διαδικασία μετάγγισης στην κλινική

Η εξέλιξη της χειρουργικής και της αιματολογίας έχει οδηγήσει στην αύξηση των μεταγγίσεων των παραγώγων αίματος στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες αλλά και στην Ελλάδα. Η ανάπτυξη των συστημάτων ποιότητας στη μεταγγισιοθεραπεία έχει συμβάλει σημαντικά στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μετάγγισης. Παρά το γεγονός όμως της εφαρμογής εθνικής πολιτικής στην ανάπτυξη κανόνων ορθής πρακτικής στη μετάγγιση, ανεπιθύμητα συμβάντα εξακολουθούν να καταγράφονται, στοιχείο που δηλώνει την ανάγκη συνεχούς αξιολόγησης και αναθεώρησης των διαδικασιών. Σύμφωνα με στοιχεία του SHOT το 2012 δηλώθηκαν 252 περιπτώσεις χορήγησης εσφαλμένου αίματος, από τις οποίες οι 151 συνέβησαν στον κλινικό χώρο. Η ταυτοποίηση του ασθενούς αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την ποιότητα και ασφάλεια του μεταγγιζόμενου αίματος.[12]

Βασικά στάδια στη χορήγηση παραγώγων αίματος στην κλινική

Ενημέρωση ασθενών

Από τα στοιχεία των χωρών της ΕΕ προκύπτει ότι οι κίνδυνοι από τη μετάγγιση είναι μικροί συγκριτικά με το σύνολο των κινδύνων από τη νοσοκομειακή περίθαλψη. Σε ένα σωστό σύστημα ποιότητας, οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται έγκαιρα για τον τρόπο θεραπείας τους. Σε ορισμένες χώρες είναι απαραίτητη η επίσημη συγκατάθεση του ασθενή για τη μετάγγιση. Η Νοσηλεύτρια πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο ασθενής είναι ενημερωμένος για το αν και πότε θα χρειαστεί μετάγγιση, έχει κατανοήσει τους λόγους μετάγγισης αλλά και τους κινδύνους και τα οφέλη από τη χορήγηση της ή μη. Η ενημέρωση του ασθενή για την περίπτωση μετάγγισης κατά το χειρουργείο πρέπει να γίνεται πριν την επέμβαση.



Εικόνα 2. Βασικές αρχές μετάγγισης στην κλινική.

Ταυτοποίηση του ασθενούς

Βασική σύσταση όλων των οργανωμένων συστημάτων αιμοεπαγρύπνησης είναι η αυστηρή ταυτοποίηση του ασθενούς πριν την έναρξη της διαδικασίας της μετάγγισης. Κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της ταυτοποίησης κατέχει η Νοσηλεύτρια, η οποία πρέπει να είναι εκπαιδευμένη στον τομέα της μεταγγισιοθεραπείας με επικαιροποίηση των γνώσεών της ανά τακτά διαστήματα. Η Νοσηλεύτρια είναι ο τελευταίος επαγγελματίας Υγείας που θα κάνει την τελική επιβεβαίωση των στοιχείων του ασθενούς. Θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα που να εξασφαλίζει την αξιόπιστη ταυτοποίηση του ασθενή που έχει απώλεια συνείδησης ή είναι αγνώστων στοιχείων. Αυτό γίνεται χρησιμοποιώντας ένα Μοναδικό Αριθμό που μπαίνει στο βραχιόλι που έχει στον καρπό του ο ασθενής ή με κάποια μέθοδο που θα εξασφαλίζει ότι το νούμερο παραμένει προσκολλημένο στον ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας του και της μεταφοράς του σε άλλα τμήματα. Ο έλεγχος των στοιχείων συστήνεται να γίνεται χρησιμοποιώντας ανοικτές ερωτήσεις (π.χ. ποιο είναι το όνομα σας και η ημερομηνία γέννησης). Σε περίπτωση οποιασδήποτε αμφιβολίας, επικοινωνούμε με την αιμοδοσία και δεν προχωρούμε στη μετάγγιση.[13]

Πριν τη μετάγγιση

Η μετάγγιση πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά τη μεταφορά του παραγώγου στην κλινική. Η λήψη των ζωτικών σημείων πρέπει να γίνεται όχι περισσότερο από 60 λεπτά πριν τη μετάγγιση. Προβαίνουμε σε οπτικό έλεγχο του προϊόντος και ελέγχουμε εάν πληρούνται ειδικές απαιτήσεις μετάγγισης (ακτινοβόληση, λευκαφαίρεση).

Κλινική επιτήρηση

Η παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της μετάγγισης και μετά από αυτή, έχει θεμελιώδη σημασία για την άμεση αναγνώριση των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων πιθανής αντίδρασης. Η μετάγγιση παραγώγων αίματος συστήνεται να πραγματοποιείται όταν το προσωπικό επαρκεί και να αποφεύγεται κατά τη νυχτερινή βάρδια, εκτός εάν συντρέχει ειδικός λόγος.

Επαναλαμβάνεται η μέτρηση των ζωτικών σημείων 15 λεπτά μετά τη μετάγγιση που είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο παρατηρούνται οι περισσότερες αντιδράσεις. Ποσότητα 10-15 ml ασύμβατων ερυθρών είναι ικανή να προκαλέσει σοβαρά συμπτώματα. Εάν διαπιστωθεί σημαντική διαφορά σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις, προβαίνουμε σε έλεγχο του αναπνευστικού ρυθμού. Γίνεται καταγραφή όλων των στοιχείων στο φάκελο του ασθενούς. Στην περίπτωση ασθενών με δυσκολία επικοινωνίας η επιτήρηση είναι πιο συχνή. Αν η μετάγγιση διακοπεί, δεν πρέπει να συνεχίζεται αργότερα και η μονάδα πρέπει επιστρέφεται στην Αιμοδοσία όπου θα καταστραφεί, λόγω του κινδύνου βακτηριακής επιμόλυνσης.[14]

Πίνακας 5. Χρόνοι μετάγγισης παραγώγων αίματος.

Παράγωγα αίματος	Έναρξη μετάγγισης	Διάρκεια
Ολικό αίμα/ RBC	Σε 30΄από την ώρα παραλαβής από την Αιμοδοσία	≤4 ώρες (σε υπέρβαση του χρονικού διαστήματος απόρριψη)
Μια θεραπευτική δόση PLT	Άμεσα	30΄-60΄
FFP	Άμεσα	Σε διάστημα 30΄ (10-20mL/kg/hr)

Αντιδράσεις μετα μετάγγιση

Η μετάγγιση είναι θεραπεία που σώζει ζωές, αλλά ενέχει και επιπλοκές που πρέπει να αναγνωρίζουμε και να εφαρμόζουμε τις κατάλληλες πρακτικές. Οι αντιδράσεις που μπορεί να εμφανιστούν διακρίνονται σε άμεσες και έμμεσες. Σε περίπτωση διαπίστωσης αντίδρασης προβαίνουμε στις ακόλουθες ενέργειες:

- Άμεση διακοπή της μετάγγισης
- Ενημέρωση του θεράποντα ιατρού
- Έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας-ζωτικών σημείων του ασθενούς
- Επανέλεγχος των στοιχείων του ασκού και του ασθενούς
- Διατήρηση ανοικτής φλέβας και χορήγηση υγρών
- Ενημέρωση της Αιμοδοσίας
- Εργαστηριακή διερεύνηση
- Αναφορά και καταγραφή της επιπλοκής σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής.

Χορήγηση παραγώγων αίματος – τεχνική πλευρά

- Η επιλογή του αυλού του καθετήρα εξαρτάται από το μέγεθος της φλέβας του ασθενούς. Συστήνεται αυλός 18-20 gauge για ενήλικες και 25 gauge για παιδιά.
- Η συσκευή μετάγγισης πρέπει να έχει φίλτρο με πόρους μεγέθους 170-200μm.
- Η συσκευή μετάγγισης πρέπει να αντικαθίσταται κάθε 12 ώρες και μεταξύ μεταγγίσεων διαφορετικών προϊόντων αίματος.
- Ειδικές συσκευές μετάγγισης πρέπει να χρησιμοποιούνται σε μεταγγίσεις νεογνών.
- Εάν υπάρχει ένδειξη, το αίμα πρέπει να θερμαίνεται. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να χρησιμοποιείται ειδικά σχεδιασμένη συσκευή που διατίθεται στο εμπόριο, ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι συσκευές θέρμανσης αίματος πρέπει να συντηρούνται κατάλληλα και να έχει επικυρωθεί ότι διασφαλίζουν την επίτευξη της σωστής θερμοκρασίας.
- Επιτρέπεται η ταυτόχρονη χορήγηση υγρών που δεν αναμειγνύονται στη γραμμή έγχυσης, αποφεύγοντας έτσι τη δυνητική αιμόλυση των ερυθρών από μη συμβατό διάλυμα.
- Σε περίπτωση αυστηρής ρύθμισης του ρυθμού έγχυσης χρησιμοποιούνται ειδικές συσκευές έγχυσης.[15]

Συντήρηση εκτός αιμοδοσίας

Οι διαδικασίες μεταφοράς και αποθήκευσης πρέπει να γίνονται με ασφαλή και ελεγχόμενο τρόπο ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα των προϊόντων καθ΄όλη την διάρκεια διακίνησης. Όλες οι ενέργειες της μεταφοράς και αποθήκευσης, συμπεριλαμβανομένης της παραλαβής και διανομής, πρέπει να καθορίζονται με γραπτές διαδικασίες και προδιαγραφές.

Πίνακας 6. Βασικές Αρχές συντήρησης και μεταφοράς παραγώγων αίματος.

Παράγωγα ολικού αίματος	Συντήρηση	Μεταφορά
• Ολικό αίμα • Συμπυκνωμένα ερυθρά • Λευκαφαιρεμένα • Ερυθροκύτταρα αφαίρεσης • Πλυμένα ερυθροκύτταρα	+2° C έως +6° C	Για τη μεταφορά του αίματος πρέπει να χρησιμοποιούνται επικυρωμένα συστήματα, που διασφαλίζουν ότι στο τέλος του μέγιστου χρόνου μεταφοράς των 24 ωρών η θερμοκρασία δεν θα έχει υπερβεί τους +10°C
• FFP	36 μήνες σε θερμοκρασία <-25°C 3 μήνες σε θερμοκρασία από -18°C έως -25°C	Κατά τη διάρκεια της μεταφοράς πρέπει να διατηρείται η συνιστώμενη νη θερμοκρασία αποθήκευσης. Οι συσκευασίες FFP πρέπει να αποθηκεύονται αμέσως στη συνιστώμενη θερμοκρασία, εκτός εάν χρησιμοποιηθούν άμεσα
• Ανακτηθέντα PLT μιας μονάδας • Ανακτηθέντα PLT δεξαμενοποιημένων μονάδων λευκαφαιρεμένα σε θρεπτικό διάλυμα • PLT αφαίρεσης λευκαφαιρεμένα	+20°C έως +24°C υπό σταθερή ανακίνηση	Κατά τη διάρκεια της μεταφοράς, η θερμοκρασία των PLT πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνιστώμενη θερμοκρασία αποθήκευσης και, μετά την παραλαβή τους, τα PLT πρέπει να αποθηκεύονται στις συνιστώμενες συνθήκες, εκτός εάν πρόκειται να μεταγγιστούν αμέσως Ο χρόνος μεταφοράς χωρίς ανακίνηση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες Η επίπτωση των συνθηκών μεταφοράς στην ποιότητα των προϊόντων PLT πρέπει να επικυρώνεται με δοκιμασίες ελέγχου ποιότητας, όπως δοκιμασίες περιδίνησης και μετρήσεις pH

Όλα τα παράγωγα που παραδίδονται από την Αιμοδοσία προς μετάγγιση και για οποιοδήποτε λόγο δε χορηγούνται, οφείλουν να επιστρέφονται άμεσα στην Αιμοδοσία. Δεν επιτρέπεται να φυλάσσονται παράγωγα αίματος σε τμήματα ή μονάδες σε χώρο ή ψυγείο, χωρίς καταγραφικό 24ωρης λειτουργίας και υπό αδιευκρίνιστες συνθήκες. Όταν το προϊόν αίματος έχει παραμείνει 30 λεπτά εκτός ψυγείου αποκτά θερμοκρασία >10°C. Σε αυτήν την περίπτωση το προϊόν θα πρέπει ή να χορηγηθεί άμεσα στον ασθενή ή να επιστραφεί στην Αιμοδοσία και να καταστραφεί. Γίνεται καταγραφή και σημειώνεται η ημερομηνία, ώρα επιστροφής και η αιτία. Είναι επίσης απαραίτητος ο έλεγχος της θερμοκρασίας του ασκού και της ακεραιότητας του κλειστού συστήματος του ασκού που επεστράφη. Εάν δεν παρατηρηθούν ίχνη παραβίασης της στειρότητας του ασκού και ο χρόνος μεταξύ παράδοσης και επιστροφής δεν υπερβαίνει τα 30 λεπτά της ώρας για τα ΣΕ και τα FFP και τα 10 λεπτά για τα PLT, η μονάδα επαναδεσμεύεται για τον ασθενή σε περίπτωση αναβολής της μετάγγισης.[10]

Μετάγγιση σε ιδιωτικές κλινικές

Σύμφωνα με τον Ν. 3402/13/10/2005 ΦΕΚ 258 Α 17/10/2005 και κατόπιν εισηγήσεως του Ε.ΚΕ.Α, μπορεί να επιτραπεί σε ιδιωτικές κλινικές, που έχουν συστηματικές ανάγκες μεταγγίσεων, ανεξάρτητα από τον αριθμό των κλινών τους, να συντηρούν και να χορηγούν αίμα για την αντιμετώπιση των αναγκών του και να εκτελούν τις απαραίτητες εξετάσεις για την μετάγγιση. Με την ίδια απόφαση ορίζεται η Υπηρεσία Αιμοδοσίας, που ελέγχει και εποπτεύει την κλινική και καθορίζονται ο απαραίτητος εξοπλισμός για την αποστολή αυτή, τα βιβλία που τηρούνται και το προσωπικό που απαιτείται για τη διενέργεια στο χώρο της κλινικής των απαραίτητων εξετάσεων για τον καθορισμό της ομάδας, και της συμβατότητας του προς μετάγγιση αίματος, καθώς και ο τρόπος και η διάρκεια εκπαίδευσης του προσωπικού τους. Για κάθε επιστημονικό ζήτημα ή έρευνα συμβάντος η κλινική προσφεύγει στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας στην οποία υπάγεται.[11]

Η ασφαλής διακίνηση των παραγώγων αίματος βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στον ανθρώπινο παράγοντα. Όταν το ανθρώπινο δυναμικό είναι επιστημονικά και τεχνικά καταρτισμένο, ενημερώνεται για τις τελευταίες εξελίξεις και οδηγίες στο τομέα της μεταγγισιοθεραπείας, υπάρχει ουσιαστική επικοινωνία και συνοχή στην ομάδα, τότε διασφαλίζεται σημαντικά η χορήγηση του σωστού παραγώγου, στο σωστό ασθενή και στο σωστό χρόνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. British Committee for Standards in Haematolgy Blood. Guideline on the administration of Blood Component, December 2012 (first published in December 2009).
2. Bolton-Maggs P,Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. Br J Haematol. 2013 Nov; 163: 303–314.
3. Carlier M, Vo Mai MP, Fauveau L, et al. Seventeen years of haemovigilance in France: assessment and outlook. Transfus Clin Biol 2011;18:140-50.
4. GUIDELINES FOR THE ADMINISTRATION OF BLOOD PRODUCTS, Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd. Royal College of Nursing Australia, 2nd Edition, December 2011.
5. ΠΡΟΕΔΡΙΚΟ ΔΙΑΤΑΓΜΑ 25/2008 – ΦΕΚ 50/Α'/24.3.2008, Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την Οδηγία 2005/61/ΕΚ για την εφαρμογή της Οδηγίας 2002/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, όσον αφορά τις απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας.
6. Συμβούλιο της Ευρώπης. Οδηγός για την Παρασκευή, τη Χρήση και τη Διασφάλιση Ποιότητας των Προϊόντων Αίματος, 16η έκδοση, 2010 (ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ: ΣΚΑΕ).
7. Serious Hazards of Transfusion(annual SHOT reports from 1996 to 2011).
8. Canadian Society for Transfusion Medicine-Standards for Hospital Transfusion Services Version 3,February 2011.
9. Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αίματος και παραγώγων ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ,ΤΜΗΜΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ–ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ, 2012.
10. Blood Transfusion Guideline, National Users' Board Sanquin Blood Supply, 2011.
11. Ν.3402 (ΦΕΚ 258/17-10-2005 τ. Α') Αναδιοργάνωση του συστήματος Αιμοδοσίας.
12. Hazards of Transfusion. Annual SHOT report 2012. www.shot.org.
13. Parris E, Grant-Case J. Promoting safer blood transfusion practice in hospital. 2007 Nurs Stand. 21:35-8.
14. Southampton University Hospitals Trust Blood Transfusion Policy, 2006.
15. Dougherty L, Bravery K, Gabriel J, et al. Standards for the infusion therapy. The RCN IV Therapy Forum Royal College of Nursing(2010) (3rd edition).

Μηχανοργάνωση στην Αιμοδοσία

ΣΠΥΡΟΣ ΜΑΤΣΑΓΓΟΣ
Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων, MSc Βιοπληροφορικής, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Τζάνειο», Πειραιάς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος μηχανοργάνωση από την ετυμολογία του (μηχανή+οργάνωση) σημαίνει οργάνωση επιχειρήσεων και οργανισμών με τον κατάλληλο ηλεκτρονικό εξοπλισμό, ενώ ο όρος πληροφορική δηλώνει την θετική και εφαρμοσμένη επιστήμη η οποία ερευνά τα θεωρητικά θεμέλια και τη φύση των πληροφοριών, των αλγορίθμων και των υπολογισμών. Επίσης μελετά τις τεχνολογικές εφαρμογές τους σε αυτοματοποιημένα υπολογιστικά συστήματα (κυρίως οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές), από τη σκοπιά της σχεδίασης, της ανάπτυξης, της υλοποίησης, της διερεύνησης, της ανάλυσης και της προδιαγραφής τους.[1,2]

Η έκρηκτική ανάπτυξη της επιστήμης της Πληροφορικής, όχι μονο έκανε την παρουσία της τόσο έντονη στη σύγχρονη ζωή, αλλά και εισήλθε σε επιστημονικά πεδία που φαινομενικά δεν ήταν συναφή. Δεν θα μπορούσε φυσικά να λείπει από την Ιατρική, η οποία από τη φύση της είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο γνώσης και πράξης. Στις χώρες όπου οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις εφαρμόζονται συντομότερα από τη δική μας, η πλειονότητα των ιατρικών ειδικοτήτων έχει εισαγάγει και αφομοιώσει εργαλεία και εφαρμογές της Πληροφορικής ως τα βασικά όργανα εξάσκησης τους (πχ ρομποτική χειρουργική).

Η υπηρεσία Αιμοδοσίας είναι ένα πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη πληροφοριακών συστημάτων διότι αν περιγράψει κανείς αδρά τις πράξεις που εκτελεί μία υπηρεσία Αιμοδοσίας, θα μπορούσαν πολύ εύκολα να παρομοιαστούν με τις λογιστικές πράξεις που εκτελεί ένας τραπεζικός οργανισμός. Πιο συγκεκριμένα μπορούμε να φανταστούμε τον δότη (καταθέτη) ο οποίος προσέρχεται στην Αιμοδοσία, καταγράφει τα στοιχεία του, και δίνει αίμα (προϊόν) είτε για κάποιον συγγενή - φίλο κλπ, είτε εθελοντικά (στον λογαριασμό του). Το αίμα στη συνέχεια ελέγχεται και φυλάσσεται καταλλήλως, προκειμένου να χορηγηθεί στην πρώτη ανάγκη που θα ζητηθεί το συγκεκριμένο προϊόν.

Με εξαίρεση λοιπόν την αλτρουιστική διάσταση που κατέχει το αίμα ως αγαθό και την ευαισθησία του προσωπικού των υπηρεσιών Αιμοδοσίας ως προς τη διάθεση αυτού του αναγκαίου στοιχείου για τη διατήρηση της ζωής, θα μπορούσε κανείς να βρει ελάχιστες διαφορές ως προς το λογιστικό μέρος, μεταξύ μίας τράπεζας χρηματοπιστωτικών προϊόντων και μίας τράπεζας Αίματος.

Ας φανταστούμε λοιπόν στην σημερινή εποχή της ηλεκτρονικής τραπεζικής, ένα δίκτυο τραπεζικών καταστημάτων χρηματοπιστωτικών προϊόντων, που εξυπηρετεί τις ανάγκες των πελατών, διατηρώντας αποκλειστικά και μόνο χειρόγραφα λογιστικά βιβλία, ενώ τα καταστήματα ανταλλάσσουν πληροφορίες μόνο δια τηλεφώνου και τηλεομοιοτύπων!

Ιστορικά στοιχεία

Ενώ δεν είναι καταγεγραμμένο το πότε ξεκίνησαν να τηρούνται τα βιβλία καταγραφής των απαραίτητων πληροφοριών για τις μεταγγίσεις αίματος, (Εικόνα 1) προφανώς πρέπει να συνέβη ταυτόχρονα με την έναρξη χορήγησης αίματος στην Ελλάδα στις αρχές του προηγούμενου αιώνα. Από τότε έως τώρα τα βιβλία αυτά εμπλουτίστηκαν με σαφώς περισσότε-

Εικόνα 1. Βιβλίο συμβατότητας και χορήγησης αίματος.
Ιδιωτική φωτογραφία από την Αιμοδοσία του Τζανείου.

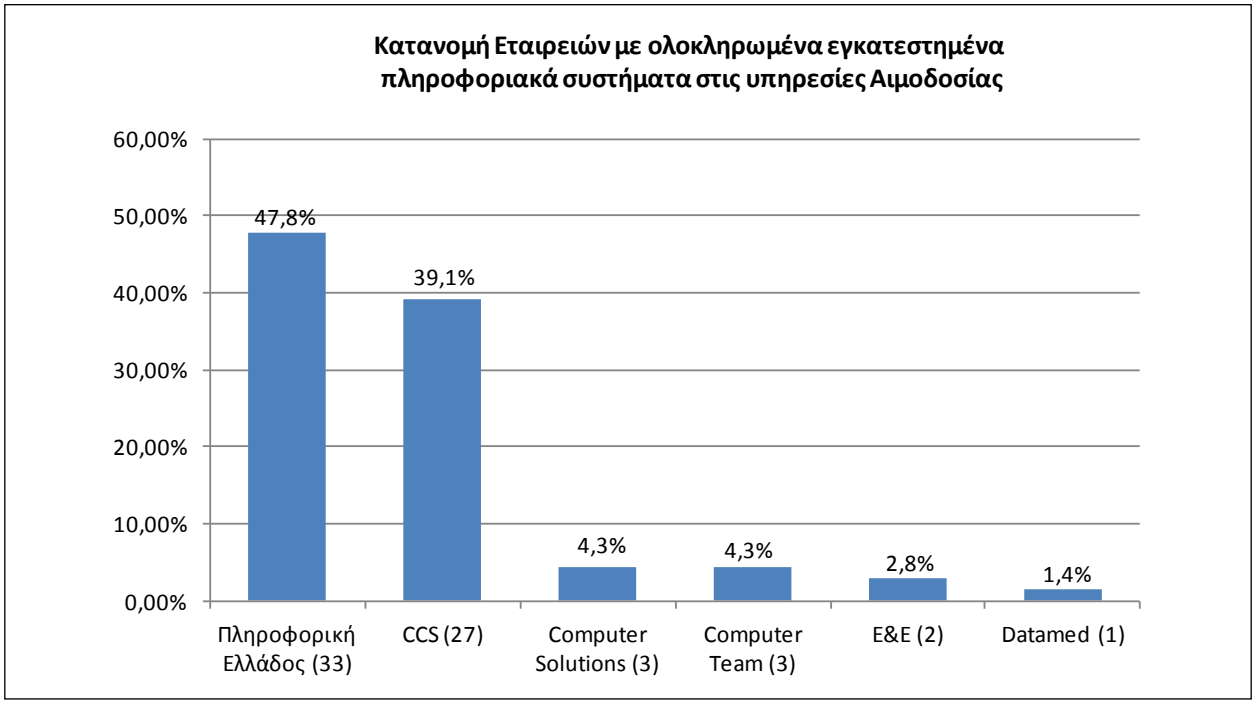
ρες πληροφορίες που αφορούν στην πληρέστερη ταυτοποίηση και του αιμοδότη (αρ. κινητού, ΑΜΚΑ κλπ) αλλά και του αίματος (φαινότυπος κλπ).

Η ευρεία εξάπλωση της πληροφορικής, καθώς και η ίδρυση των πρώτων εταιρειών Ιατρικής Πληροφορικής στην Ελλάδα, έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη και εγκατάσταση των πρώτων πληροφοριακών συστημάτων Αιμοδοσίας περίπου στα μέσα της δεκαετίας του 1990. Αυτό όμως συνέβη μόνο σε όσες Υπηρεσίες Αιμοδοσίας υπήρξε η ισχυρή βούληση από τους Διευθυντές τους να εγκαταστήσουν τέτοια συστήματα, εφόσον αφενός δεν υπήρξε κεντρική οδηγία από το αρμόδιο Υπουργείο και αφετέρου κατάφεραν να κάμψουν τις σθεναρές αντιστάσεις από μεγάλη μερίδα εργαζομένων των τμημάτων τους και να εξοικονομήσουν οικονομικούς πόρους από τις Διοικήσεις των Νοσοκομείων τους. Έτσι λοιπόν, ξεκίνησαν να εγκαθίστανται τα πρώτα συστήματα Πληροφορικής για Αιμοδοσία.

Το 2003 το Υπουργείο Υγείας αποφασίζει την "από μηδενικής βάσης" ανάπτυξη και εγκατάσταση Πληροφοριακού συστήματος σε εθνικό επίπεδο. Μέχρι το 2005 κατεβλήθη φιλότιμη προσπάθεια να καταστεί η δοκιμαστική έκδοση σε μία λειτουργική εφαρμογή, αλλά δυστυχώς η όλη προσπάθεια στέφθηκε με απόλυτη αποτυχία.

Ποιά είναι η κατάσταση σήμερα

Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του Ε.ΚΕ.Α. (Σεπτέμβριος 2015) στις 69 από τις 94 (73,4%) Υπηρεσίες Αιμοδοσίας της χώρας υπάρχει ολοκληρωμένη (end to end ή vein to vein) εγκατεστημένη εφαρμογή πληροφορικού Συστήματος. Τη μερίδα του λέοντος κατέχουν οι εταιρείες «Πληροφορική Ελλάδος» με 33 υπηρεσίες Αιμοδοσίας και η «CCS, Computer Control Systems» με 27. Η εταιρεία «Computer team» έχει εγκαταστήσει πληροφορικό σύστημα σε 3 υπηρεσίες,



Διάγραμμα 1.

η «Computer Solutions» σε 3, η «E&E» σε 2 και η «Datamed» σε 1 (Διάγραμμα 1).

Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει ένα ακόμα ανορθόδοξο της Ελληνικής πραγματικότητας, πως οι 25 από τις 94 υπηρεσίες της χώρας μας (26,6%) δυστυχώς εξακολουθούν να λειτουργούν με τα χειρόγραφα βιβλία που περιγράφονται στην εισαγωγή!

Την περίοδο που διανύουμε λαμβάνει χώρα μια νέα προσπάθεια για την ανάπτυξη του ηλεκτρονικού Εθνικού Μητρώου Αιμοδοτών, με τη συμμετοχή του Ε.ΚΕ.Α. και την υποστήριξη της ΕΔΕΤ Α.Ε. (Εθνικό Δίκτυο Έρευνας και Τεχνολογίας Α.Ε.) με στόχο:

- την υποστήριξη του Ε.ΚΕ.Α. σχετικά με το ηλεκτρονικό σύστημα του Εθνικού Μητρώου Εθελοντών Αιμοδοτών, τη δημιουργία ταυτοτήτων για τους εθελοντές αιμοδότες, και την έκδοση στατιστικών στοιχείων
- την καταχώρηση στο κεντρικό πληροφοριακό σύστημα, από τις υπηρεσίες αιμοδοσίας, όλων των αιμοδοσιών που πραγματοποιούνται
- την προώθηση της εθελοντικής αιμοδοσίας
- τη δημιουργία ενός μηχανισμού για την επιβράβευση νέων εθελοντών αιμοδοτών, με την αυτοματοποιημένη παραχώρηση π.χ. υπολογιστικών υποδομών και αποθηκευτικού χώρου στο διαδίκτυο, δωρεάν μηνυμάτων SMS ή χρόνου ομιλίας και δεδομένων στα δίκτυα κινητής τηλεφωνίας. [3]

Η δομή ενός ολοκληρωμένου πληροφοριακού συστήματος Αιμοδοσίας.

Η σύγχρονη τεχνολογία αφήνει πολλά περιθώρια στο να σχεδιαστεί με πολύ φαντασία η δομή ενός πληροφοριακού συστήματος για σχεδόν όλους τους τομείς της σύγχρονης ζωής. Στον τομέα της Αιμοδοσίας με βάση τα διαθέσιμα τεχνολογικά εργαλεία, ένα σύγχρονο και ολοκληρωμένο σύστημα Αιμοδοσίας θα μπορούσε να αποτελείται από τα εξής υποσυστήματα:

Υποσύστημα προσέλκυσης και διαχείρισης εθελοντών αιμοδοτών

- Οργανωμένη ηλεκτρονική (μαζική ή μη) αποστολή μηνυμάτων (sms, e-mails)
- πρόσκλησης για αιμοδοσία και ελκυστικών διαφημιστικών μηνυμάτων.
- Οργάνωση εξορμήσεων
- Διαχείριση βραβεύσεων
- Κατηγοριοποίηση ομάδων αιμοδοτών ανάλογα με τη στρατηγική προσέλκυσης της κάθε Υπηρεσίας Αιμοδοσίας.

Υποσύστημα διαχείρισης διαδικασιών της τράπεζας αίματος

- Υποδοχή Αιμοδοτών και Συλλογή αίματος: Αυτοματοποιημένος τρόπος ταυτοποίησης των εθελοντών αιμοδοτών κατά την είσοδο τους στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας ή στην κινητή Μονάδα με «έξυπνες» κάρτες.
- Εύχρηστος ηλεκτρονικός τρόπος συμπλήρωσης του ιατρικού ιστορικού για τους παλαιούς αιμοδότες καθώς και των δημογραφικών στοιχείων για τους αιμοδότες πρώτης φοράς.
- Ηλεκτρονικοί ζυγοί των ασκών κατά την διαδικασία της αιμοληψίας οι οποίοι ζυγίζουν, ταυτοποιούν τον ασκό, τον αιμοδότη και τον αιμολήπτη και αποστέλουν την πληροφορία στο κεντρικό σύστημα.
- Σήμανση των ασκών με RFID (Radio Frequency Identification) tags «Ετικέτες ταυτοποίησης μέσω ραδιοσυχνοτήτων».
- Εργαστηριακό πληροφοριακό σύστημα (LIS) στα εργαστήρια διασταυρώσεων και ιολογικού ελέγχου που διασυνδέονται με τους αναλυτές.
- Σύστημα καταγραφής και λογιστικής διαχείρισης των παραγόμενων προϊόντων αίματος και διαρκής ηλεκτρονική παρακολούθηση των θερμοκρασιών των ψυγείων φύλαξης των παραγώγων, ελεγχόμενη από το κεντρικό σύστημα.
- Σύστημα ηλεκτρονικής διαχείρισης αρχείου δειγμάτων (φύλαξη, ιχνηλασιμότητα)
- Ηλεκτρονικό Σύστημα διαχείρισης των μεταγγίσεων. Απαραίτητη προϋπόθεση να υπάρχει διασύνδεση με το κεντρικό σύστημα του Νοσοκομείου (HIS) προκειμένου αφενός να είναι ιχνηλατίσημη η κάθε μονάδα αίματος ανά πάσα στιγμή και αφετέρου να ταυτοποιείται και ηλεκτρονικά πως χορηγείται η κατάλληλη μονάδα στον κατάλληλο ασθενή (BPOC, Barcode at Point Of Care). Στο σύστημα αυτό περιλαμβάνεται και η συμπλήρωση ηλεκτρονικού παραπεμπτικού ασθενών, έκδοσης barcodes ή RFID's για τους ασκούς, (ERBI, electronic remote blood issue)(Σύστημα ηλεκτρονικής διασταύρωσης με ασκούς που βρίσκονται σε απομακρυσμένα από το χώρο της Αιμοδοσίας ψυγεία, πχ. στο χειρουργείο).
- Ηλεκτρονικό σύστημα διαχείρισης αποθήκης αντιδραστηρίων και αναλώσιμων υλικών.

Υποσύστημα συστήματος ποιότητας

- Καταγραφή, ανάλυση και αξιοποίηση στατιστικών και δεικτών ποιότητας για τη διαρκή βελτίωση των διαδικασιών και των παραγόμενων προϊόντων.

- Αξιολόγηση των εργαστηρίων και των διαδικασιών τους, βάσει του online ελέγχου ποιότητας από τον κεντρικό φορέα διαχείρισης.
- Πιστοποίηση των οργάνων και προγραμματισμός συντήρησης τους.

Υποσύστημα αιμοαιπαγρύπνησης

- Αυτοματοποιημένη καταγραφή και αποστολή στο κεντρικό σύστημα διαχείρισης των ανοσολογικών αντιδράσεων και ανεπιθύμητων συμβαμάτων λόγω της μετάγγισης (αιμολυτικές αντιδράσεις, TRALI, σχετιζόμενη με τη μετάγγιση GVHD, κλπ).
- Αυτοματοποιημένη καταγραφή και αποστολή των θετικών μονάδων στα μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα (HBV, HCV, HIV,HTLV, SYPHILIS).

Υποσύστημα διαχείρισης του προσωπικού

- Σύστημα ταυτοποίησης του προσωπικού και καταγραφής και ιχνηλάτησης των ενεργειών του.

Υποσύστημα διαρκούς ηλεκτρονικής εκπαίδευσης

Web based πλατφόρμα για την διαρκή εκπαίδευση του προσωπικού η οποία θα μπορεί να περιλαμβάνει:

- Διαδραστικό υλικό εκπαίδευσης.
- Ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης και on line πιστοποίησης γνώσεων.
- Αναφορές περιστατικών (case study reports).
- Αρχείο δημοσιεύσεων σχετικών με το αντικείμενο, με online πρόσβαση στις διεθνείς επιστημονικές ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες.[4-6]
  - Επίσης το εν λόγω σύστημα πρέπει να εναρμονίζεται με την 2002/98/EC οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Πρότυπα ποιότητας και ασφάλειας για το ανθρώπινο αίμα και τα συστατικά του αίματος). [7]
  - Η ασφάλεια του συστήματος (hardware, software, data) πρέπει να διασφαλίζεται από διεθνή και αναγνωρισμένα πρότυπα (πχ ISO 15189:2012 § 5.3.11 Annex B, ISOENV12924).[8]
  - Θεωρείται αυτονόητη η διασύνδεση όλων των υπηρεσιών Αιμοδοσίας της χώρας μεταξύ τους αλλά και με την κεντρική διαχείριση αυτών (κρατικός αρμόδιος φορέας, πχ Ε.ΚΕ.Α.).
  - Όλα τα παραπάνω επιδέχονται πολλών προσθηκών, διορθώσεων και προτάσεων.

Τα οφέλη ενός συστήματος μηχανοργάνωσης

Τα υπάρχοντα συστήματα μηχανοργάνωσης ουσιαστικά αντικαθιστούν τα βιβλία και δεν παρεκκλίνουν καθόλου από τις ρουτίνες και τους αλγόριθμους εργασίας των Αιμοδοσιών.

Η διαφορά όμως είναι πως η εν λόγω αντικατάσταση των βιβλίων με το σύστημα μηχανοργάνωσης είναι πως:

- Υποδιπλασιάζει το χρόνο καταγραφής των στοιχείων των ασθενών και των αιμοδοτών, διότι τα στοιχεία τους εισάγονται μόνο μία (1) φορά και ανακαλούνται πολύ εύκολα σε κάθε ενδεχόμενη ανάγκη χρήσης τους.
- Μειώνει δραματικά τα λάθη που οφείλονται στον ανθρώπινο παράγοντα, δια της διασύνδεσης των αναλυτικών συστημάτων με το LIS της Αιμοδοσίας και της εφαρμογής του αυτόματου τρόπου ταυτοποίησης των δειγμάτων (πχ barcode στα προϊόντα αίματος και τα δείγματα). Επίσης διασφαλίζει την αποφυγή διπλών εγγραφών αιμοδοτών ή ασθενών.
- Έχει τη δυνατότητα της πλήρους διασφάλισης των αρχείων της Αιμοδοσίας, μέσω της ηλεκτρονικής αρχειοθέτησης (backup), καθώς και της εξαιρετικά εύκολης ανάκλησης τους.
- Έχει τη δυνατότητα της ιχνηλασιμότητας όλων των ενεργειών που έχουν γίνει, για οποιαδήποτε χρονική στιγμή, καθώς και της ηλεκτρονικής ταυτοποίησης του χρήστη που καταχώρησε την ενέργεια αυτή, εφόσον τηρούνται αυστηρά οι όροι λειτουργίας που διέπουν τις ηλεκτρονικές πλατφόρμες. Αυτό αυτόματα σημαίνει και σωστή απόδοση ευθυνών στις περιπτώσεις που απαιτείται.
- Εξάγει εύκολα και γρήγορα, στατιστικά στοιχεία, με απώτερο σκοπό την αξιοποίηση τους για τη βελτίωση των διαδικασιών στην Αιμοδοσία.
- Έχει τη δυνατότητα διασύνδεσης όλων των υπηρεσιών Αιμοδοσίας μεταξύ τους.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα των παραπάνω συμπερασμάτων είναι ο όμιλος Oxford Radcliffe Hospitals, (John Radcliffe, Churchill, Nuffield Orthopaedic Centre, Horton General) 4 νοσοκομειακών μονάδων του Βρετανικού συστήματος υγείας (NHS), όπου μετά την εγκατάσταση πληροφορικού συστήματος και την εφαρμογή του ERBI (electronic remote blood issue) δηλ. ηλεκτρονικής διασταύρωσης και απομακρυσμένου από την Αιμοδοσία ψυγείου διατήρησης αίματος στο χώρο νοσηλείας και χειρουργείου, πέτυχαν τα οφέλη που φαίνονται αναλυτικά στους πίνακες 1 και 2.[9-11]

Συνοψίζοντας λοιπόν, προκύπτει από τα παραπάνω πως ένα σύστημα πληροφορικής προσφέρει το μέγιστο βαθμό ασφάλειας των μεταγγίσεων, μειώνει κατά πολύ το κόστος και το χρόνο παραγωγής των παραγώγων αίματος, έχει αξιοσημείωτα οικονομικά οφέλη και επι-

Πίνακας 1.

	Ετήσιο οικονομικό όφελος
Μείωση χρήσης αίματος	468,000,00 €
Μείωση αποβλήτων αίματος	23,400,00 €
Μείωση χρόνου νοσηλείας	568,000,00 €
Μείωση του χρόνου απασχόλησης του εργαστηριακού προσωπικού	23,400,00 €
Μείωση των αναλώσιμων αποβλήτων	1,170,00 €
Συνολικό ετήσιο οικονομικό όφελος	1,100,970 €

(Αφορά σε 30000 μονάδες που μεταγγίσθηκαν κατά το έτος 2008, 1900 κλίνες).

ταχύνει όλες τις διαδικασίες της Αιμοδοσίας.

Τα μειονεκτήματα ενός συστήματος μηχανοργάνωσης (στην Ελληνική πραγματικότητα)

- Η δυσκολία και πολλές (ίσως τις περισσότερες) φορές, η άρνηση του προσωπικού στην εκμάθηση των νέων τεχνολογιών.
- Η έλλειψη υποστήριξης από τις υπηρεσίες Πληροφορικής των Νοσοκομείων είτε λόγω έλλειψης προσωπικού είτε λόγω έλλειψης κατάλληλης εκπαίδευσης του προσωπικού τους.
- Η μη, ή η ελλιπής επικαιροποίηση των δομών του Δημόσιου Νοσοκομείου στη νέα εποχή της ψηφιοποίησης, έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη ενός (τουλάχιστον) «ενδιάμεσου κρίκου» (εκπαιδευμένου υπαλλήλου της Αιμοδοσίας στο επιστημονικό πεδίο της Ιατρικής Πληροφορικής και συναφών επιστημονικών πεδίων) σε κάθε υπηρεσία Αιμοδοσίας, που θα κάνει ομαλή τη μετάβαση από τον -απόλυτα φυσιολογικό- ηλεκτρονικό αναλφαβητισμό μέχρι την πλήρη υιοθέτηση του πληροφοριακού συστήματος από το προσωπικό.
- Κατάρρευση του δικτύου από φυσικές καταστροφές ή ηλεκτρονική επίθεση (μόλυνση του δικτύου από ιούς, hacking κλπ). Η αρνητικές επιπτώσεις σε τέτοιου είδους καταστάσεις μεγενθύνονται όταν πρόκειται για διαδικτυακές εφαρμογές (web based, cloud κλπ)

Λειτουργία, Συντήρηση και Ασφάλεια συστήματος

Από τη στιγμή που μία υπηρεσία Αιμοδοσίας μεταβεί από τα χειρόγραφα βιβλία σε σύστημα πληροφορικής, είναι σχεδόν απόλυτα εξαρτημένη από αυτό και αποτελεί ένα «ζωτικό εργαλείο της δουλειάς». Έτσι λοιπόν είναι απαραίτητη προϋπόθεση η ορθή λειτουργία του συστήματος (hardware & software) καθώς και η περιοδική συντήρηση του, με κύριο σκοπό ασφάλεια των ευαίσθητων ιατρικών δεδομένων αλλά και την απρόσκοπτη λειτουργία του τμήματος.

- Η ορθή λειτουργία του εξοπλισμού αλλά και του λογισμικού συνήθως επαφίεται αποκλειστικα στη γνώση του προσωπικού για τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές. Είναι πλέον καιρός να ξεπεραστεί η πρακτική που ίσχυε για τους τηλεοπτικούς δέκτες με λυχνίες, όπου σε περίπτωση δυσλειτουργίας, τους επανέρχονταν με δυνατά χτυπήματα (τύπου ΚΑΡΠΑ) στο πίσω μέρος της οθόνης. Οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές διαθέτουν ευαίσθητα εξαρτήματα τα οποία δεν αντέχουν σε αυτές τις βίαιες πρακτικές. Το περισσότερο που μπορεί να κάνει ένας απλός χρήστης για την επαναφορά του συστήματος είναι μια επανεκκίνηση (Reset) χωρίς φυσικά να γίνεται κατάχρηση.
- Πρέπει επίσης να γίνει απολύτως σαφές πως οι υπολογιστές που είναι επιφορτισμένοι με το έργο

Πίνακας 2.

	Πριν	Μετά	Ποσοστό μείωσης	Όφελος
Λόγος των διασταυρώσεων προς μετάγγιση	3,5:1	1,6:1	-36%	Μείωση του φόρτου εργασίας
Μονάδες αίματος που παραδόθηκαν από το τμήμα Αιμοδοσίας	407	197	-52%	Μείωση των διασταυρώσεων και των άσκοπων μεταφορών των μονάδων αίματος
Χρόνος διαθεσιμότητας μονάδας αίματος	24 min	1 min	-96%	Αυξημένη ασφάλεια και απόδοση της μετάγγισης
Χρόνος απασχόλησης του προσωπικού Αιμοδοσίας και των κλινικών	115 min	34 min	-71%	Αύξηση της παραγωγικότητας

(Η μέτρηση διεξήχθει σε χρονικό διάστημα 30 ημερών σε 2 αίθουσες καρδιολογικών χειρουργείων).

της λειτουργίας του λογισμικού Αιμοδοσίας, απαγορεύεται κατηγορηματικά να χρησιμοποιούνται για οποιαδήποτε άλλη χρήση (μέσα κοινωνικής δικτύωσης, παιχνίδια κ.α.). Ο λόγος είναι η προστασία του συστήματος από ηλεκτρονικούς εισβολείς(ιοί, worms κ.α.), των οποίων η επίδραση μπορεί να οδηγήσει από την αργή λειτουργία μέχρι και την πλήρη κατάρρευση του τοπικού συστήματος και του δικτύου.

- Σχετικά με τη φυσική συντήρηση του εξοπλισμού πρέπει να τονισθεί πως ο βασικός «εχθρός» των υπολογιστών είναι η κοινή σκόνη η οποία συσσωρεύεται στα «ζωτικά» σημεία (όπως η μονάδα ψύξης του κεντρικού επεξεργαστή), αφαιρεί τη δυνατότητα ψύξης της επεξεργαστικής μονάδας, με αποτέλεσμα τη μείωση της απόδοσης του μηχανήματος ή και την καταστροφή του λόγω υπερθέρμανσης. Ο προγραμματισμένος εξαμηνιαίος (κατά περίπτωση) φυσικός καθαρισμός των υπολογιστών, εκτυπωτών, οθονών κλπ, θα έλυνε πολλά προβλήματα στις υπηρεσίες που διαθέτουν πληροφοριακό σύστημα.
- Η περιοδική, και η έκτακτη συντήρηση καθώς και η αναβάθμιση του λογισμικού, παρά το ότι ανήκουν στην ευθύνη της εκάστοτε εταιρείας πληροφορικής, θα ήταν πολύ πιο αποδοτική αν υπήρχε ο εκπαιδευμένος διαχειριστής (και όχι απλά ο μη εκπαιδευμένος «υπεύθυνος») του πληροφοριακού συστήματος εντός της Αιμοδοσίας που θα μπορούσε αφενός να λύσει τα βασικά και καθημερινά προβλήματα που προκύπτουν σε σχέση με το σύστημα και αφετέρου να μεταφέρει στην εταιρεία επακριβώς τις ανάγκες του τμήματος. Έτσι η εταιρεία θα έκανε τις απαραίτητες ενέργειες (πχ καθαρισμός ιών, προσθήκη, αφαίρεση ή τροποποίηση λειτουργιών στην υφιστάμενη εφαρμογή κ.α.) και θα μπορούσε να ελέγχθεί για την ορθότητα και την επάρκεια των ενεργειών που έγιναν.
- Όλα τα παραπάνω έχουν ένα βασικό σκοπό: την ασφάλεια των δεδομένων που διακινούνται μέσα από το πληροφοριακό σύστημα της Αιμοδοσίας. Εδώ έχει εξέχοντα ρόλο η ύπαρξη συστήματος ποιότητας (πχ ISO) διότι αν για παράδειγμα εφαρμοστούν οι οδηγίες που περιγράφονται στο ISO 15189:2012§5.3.11, Annex B και στο ISOENV12924, διασφαλίζεται επαρκώς ο επιθυμητός βαθμός ασφάλειας του συστήματος και κατ' επέκταση η απρόσκοπτη λειτουργία του τμήματος.

Είναι βέβαια σαφές πως το προσωπικό των υπηρεσιών Αιμοδοσίας ανεξάρτητα από την προσωπική βούληση, θα πρέπει να λάβει τις βασικές γνώσεις για την λειτουργία των υπολογιστικών συστημάτων και των ηλεκτρονικών υπολογιστών με ευθύνη της Υπηρεσίας. Αυτό θα ήταν εφικτό να πραγματοποιείται ακόμα και μέσα στην υπηρεσία, σε σύντομου χρόνου σεμιναριακές εκπαιδεύσεις. Η εκπαίδευση αυτή θα πρέπει να είναι οργανωμένη και προσαρμοσμένη στις ιδιαιτερότητες του προσωπικού των υπηρεσιών Αιμοδοσίας. Μετά το τέλος της εκπαίδευσης θα πρέπει να πιστοποιείται η επάρκεια της γνώσης που έλαβαν εκπαιδευόμενοι.

Συνοψίζοντας λοιπόν, συμπεραίνουμε πως η εγκατάσταση Πληροφοριακού συστήματος σε όλες τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας της επικράτειας είναι επιβεβλημένη ανάγκη και όχι πολυτέλεια. Επίσης πως τα μειονεκτήματα των πληροφοριακών συστημάτων δεν είναι των ίδιων των συστημάτων, αλλά των γνωστών παθογενειών του ευρύτερου Ελληνικού δημοσίου τομέα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

1. https://el.wikipedia.org/wiki/Πληροφορική
2. http://www.7net.gr/Μηχανοργάνωση, Μηχανογράφηση ή Πληροφορική;/Σταμάτης Κοντάρης)
3. https://www.grnet.gr/el/blood-donors-registry
4. http://www.haemonetics.com/en/Solutions/Blood%20Management%20Solutions/Software-Solutions.aspx
5. http://www.hemosoft.com.tr/en/page/products/hematology-products-46.html#.VfTFkpdUDm4
6. http://www.mediware.com/blood
7. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/HTML/?uri=URISERV:c11565&from=EN)
8. http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=56115
9. http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trade/wp6/documents/2011/Presentations/Traceability-BloodComponent.pdf
10. Staves J, Transfusion, Vol 48, Mar 2008, pp 415-424),
11. Wong KF. Virtual blood bank. J Pathol Inform [serial online] 2011 [cited 2015 Sep 12];2:6.

Υγιεινή και Ασφάλεια στο Εργαστήριο

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ
Βιολόγος, MSc. PhD, Αιμοδοσία ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υγεία και ασφάλεια των εργαζομένων στα κλινικά εργαστήρια απειλείται καθημερινά από άμεσους και εμφανείς κινδύνους και σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις από μακροχρόνιες επιδράσεις επικίνδυνων τοξικών ή/και καρκινογόνων ουσιών. Το Νομοθετικό πλαίσιο για την Υγιεινή και Ασφάλεια στα Διαγνωστικά Εργαστήρια στηρίζεται:

- Στο γενικότερο Ν. 1568/1985 για την Υγιεινή και ασφάλεια των εργαζομένων, Το Π.Δ.186/95 της εργατικής νομοθεσίας όπως τροποποιήθηκε με τα Π.Δ.174/97 και Π.Δ. 15/99.
- Στις Οδηγίες 90/679/ΕΚ, 93/88/ΕΚ και την νεώτερη 2000/54/ΕΚ που αντικαθιστά την πρώτη.
- Σε λεπτομερείς Οδηγίες Επιστημονικών Φορέων και ιδιαίτερα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO).

Στη χώρα μας το 1982 με την εγκύκλιο Α1 ΟΙΚ-5433/19.5.82 του Υπουργείου Υγείας Πρόνοιας συγκροτήθηκαν Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) σε όλα τα Νοσοκομεία. Με την Υπουργική Απόφαση Υ1 ΟΙΚ 4234 (ΦΕΚ 733Β/13-06-2001) εκσυγχρονίσθηκε το Νομικό πλαίσιο και καθορίστηκε η σύνθεση και η αποστολή των ΕΝΛ.

Η αποστολή των ΕΝΛ είναι να σχεδιάζει, να προτείνει μέτρα για την πρόληψη και τον έλεγχο των Ν.Λ. του Νοσοκομείου και να ελέγχει την εφαρμογή τους. Η δραστηριότητά της κινείται στο πλαίσιο που χαράσσεται με τις οδηγίες και τις κατευθύνσεις του ΚΕΕΛΠΝΟ. Είναι απαραίτητη η στενή συνεργασία των Εργαστηρίων με τις ΕΝΛ, για την βελτιστοποίηση της απόδοσης των απαραίτητων προστατευτικών μέτρων και για την ευαισθητοποίηση, μέσω της εκπαίδευσης του προσωπικού του Νοσοκομείου και ιδιαίτερα των Εργαστηρίων, σε θέματα Βιοασφάλειας.

Οι σημαντικότερες πηγές κινδύνων στο Εργαστήριο είναι οι ακόλουθες:

- Η κατάσταση ορισμένες φορές των χώρων εργασίας, των αποθηκευτικών χώρων και των χώρων υγιεινής και ανάπαυσης προσωπικού του Εργαστηρίου.
- Η προβληματική ορισμένες φορές κατάσταση των συστημάτων θέρμανσης, κλιματισμού και αερισμού του Εργαστηρίου.
- Ο ακατάλληλος φωτισμός και η ελλιπής ηχομόνωση του Εργαστηρίου.
- Ο αριθμός και κατάσταση παροχών (νεροχύτες, νιπτήρες, βρύσες, πρίζες (ασθενή και ισχυρά ρεύματα), δίκτυα Η/Υ, φυσικό αέριο κλπ).
- Η απουσία πυρανίχνευσης, πυροπροστασίας, αυτόματης πυρόσβεσης και κατάλληλης αποθήκευσης εύφλεκτων υγρών.
- Μηχανικοί κίνδυνοι, φιάλες συμπιεσμένων & υγροποιημένων αερίων.
- Ηλεκτρικοί κίνδυνοι πάσης φύσεως.
- Άλλοι χημικοί κίνδυνοι.
- Κίνδυνοι από Ραδιενεργά υλικά.
- Κίνδυνοι από την μετάδοση Παθογόνων παραγόντων, οι οποίοι είναι δυνατόν να υπάρχουν στα υπό εξέταση δείγματα Βιολογικού υλικού και στους οποίους θα εστιαστεί κυρίως η παρούσα εργασία.

Η επικινδυνότητα των παθογόνων παραγόντων

Η αιτιολογική σχέση ορισμένων μικροοργανισμών

με σοβαρές ασθένειες του ανθρώπου είναι δεδομένη. Ο απασχολούμενος με μικροοργανισμούς θα πρέπει να ακολουθεί ορισμένους κανόνες και να λαμβάνει τα απαραίτητα μέτρα για τη δική του, αλλά και την προστασία των άλλων. Οι διάφοροι Βιολογικοί παράγοντες κατατάσσονται σε ομάδες ανάλογα με τους κινδύνους που παρουσιάζουν για τους εργαζόμενους στο εργαστήριο και στο γενικό πληθυσμό και ανάλογα με το αν υπάρχει γνωστός τρόπος πρόληψης ή θεραπείας. Με βάση τα κριτήρια αυτά οι διάφοροι Βιολογικοί παράγοντες τοποθετούνται σε 4 ομάδες (Πίνακας 1).

Οι Βιολογικοί παράγοντες που αντιστοιχούν στις «ομάδες επικινδυνότητας» 1,2,3,και 4, υπάρχουν ταξινομημένοι αλφαβητικά ανά ομάδα στην οδηγία 2004/54(ΕΚ) της Ευρωπαικής Ένωσης καθώς και στο ΠΔ186/95(ΦΕΚ 97/Α/30-5-95) της εργατικής νομοθεσίας όπως τροποποίθηκε με τα Π.Δ. 174/97και Π.Δ. 15/9)

Η Ταξινόμηση των Εργαστηρίων

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμου Υγείας (ΠΟΥ, WHO),[1] οι οποίες έχουν ενσωματωθεί στην Ευρωπαική και Ελληνική νομοθεσία, τα εργαστήρια κατατάσσονται σε επίπεδα Βιοασφάλειας (Biosafety Level, BSL), με στόχο την αποτελεσματική προστασία των εργαζομένων του εργαστηρίου.

Η ταξινόμηση των εργαστηρίων σε 4 επίπεδα Βιοασφάλειας βασίζεται στα χαρακτηριστικά σχεδιασμού και κατασκευής του εργαστηρίου, στις πρακτικές και στις διαδικασίες λειτουργίας του, στον απαιτούμενο εξοπλισμό και στις δυνατότητες απομόνωσης του εργαστηρίου, που απαιτούνται για την ασφαλή εργασία με Βιολογικούς παράγοντες από διαφορετικές ομάδες κινδύνου. Ο πίνακας 2 συσχετίζει, αλλά δεν ταυτίζει, τις ομάδες κινδύνου των Βιολογικών παραγόντων του Πίνακα 1, με τα επίπεδα Βιοασφάλειας των εργαστηρίων του πινακα 2.

Επίπεδο Βιοασφάλειας 1 (BSL-1): Εφαρμόζεται κυρίως σε εργαστήρια που προορίζονται για διδακτικούς σκοπούς. Συνιστάται στις περιπτώσεις χειρισμού μικροοργανισμών, που δεν προκαλούν λοιμώξεις. Στις περιπτώσεις αυτές αρκεί η τήρηση των βασικών κανόνων ασφάλειας (GMT, Good Microbiological Techniques – ΟΕΠ ορθές εργαστηριακές πρακτικές), όπως προσδιορίζονται από τα μεθοδολογικά πρωτόκολλα.

Επίπεδο Βιοασφάλειας 2 (BSL-2): Εφαρμόζεται σε διαγνωστικά-ερευνητικά εργαστήρια, στα οποία χρησιμοποιούνται Βιολογικά δείγματα (αίμα και παράγωγά του, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ιστοί, κλπ.), καθώς και στο μεγαλύτερο ποσοστό των μικροΒιολογικών εργαστηρίων των νοσοκομείων. Για οποιαδήποτε μεθοδολογική διαδικασία κατά την οποία μπορεί να παραχθούν αερολύματα, χρησιμοποιούνται οι ενδεικνυόμενοι θάλαμοι ασφαλείας. Συνήθως οι χειριζόμενοι μικροοργανισμοί στο συγκεκριμένο επίπεδο Βιοασφάλειας, ανήκουν στην ομάδα επικινδυνότητας 2 (σαλμονέλες, ιοί της γρίπης, της

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των Βιολογικών παραγόντων κατά ομάδες κινδύνου.

Ταξινόμηση των Βιολογικών παραγόντων κατά ομάδες κινδύνου		
Ομάδα Κινδύνου	**Επίπεδο Κινδύνου**	**Χαρακτηριστικά Μικροοργανισμού**
Ομάδα 1	Μηδενικός ή χαμηλός ατομικός και κοινωνικός κίνδυνος	Μικροοργανισμός που είναι απίθανο να προκαλέσει νόσο σε ανθρώπους ή ζώα.
Ομάδα 2	Μέτριος ατομικός και χαμηλός κοινωνικός κίνδυνος	Παθογόνος Μικροοργανισμός που μπορεί να προκαλέσει νόσο σε ανθρώπους ή ζώα, είναι όμως απίθανο να είναι σοβαρός κίνδυνος σε εργαζόμενους σε Εργαστήρια, στη Κοινωνία, στη πανίδα και στο Περιβάλλον. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αλλά αντιμετωπίσιμη λοίμωξη με περιορισμένο κίνδυνο διασποράς.
Ομάδα 3	Υψηλός ατομικός και χαμηλός κοινωνικός κίνδυνος	Παθογόνος Μικροοργανισμός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο σε ανθρώπους ή ζώα, αλλά κανονικά δεν διασπείρεται από ένα μολυσμένο άτομο σε άλλο. Υπάρχουν αποτελεσματικά προληπτικά και θεραπευτικά μέσα.
Ομάδα 4	Υψηλός ατομικός και κοινωνικός κίνδυνος	Παθογόνος Μικροοργανισμός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο σε ανθρώπους ή ζώα και διασπείρεται από ένα μολυσμένο άτομο σε άλλο, αμέσως ή εμμέσως. Συνήθως δεν υπάρχουν αποτελεσματικά προληπτικά και θεραπευτικά μέσα.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των Εργαστηρίωνσε 4 επίπεδα Βιοασφάλειας.

Α/Α	Επίπεδο Βιοασφάλειας	Είδος Εργαστηρίου	Εργαστηριακή Πρακτική	Εξοπλισμός Ασφαλείας
1	Βασικό Επίπεδο Βιοασφάλειας 1	Βασική εκπαίδευση και έρευνα	Ορθές Εργαστηριακές Πρακτικές (ΟΕΠ)	Κανείς, ανοιχτός πάγκος
2	Βασικό Επίπεδο Βιοασφάλειας 2	Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας διαγνωστικές υπηρεσίες, έρευνα	ΟΕΠ + προστατευτικός Ρουχισμός, Σήμανση Βιοκινδύνων	Θάλαμος Βιολογ. Ασφάλειας (ΘΒΑ) για aerosols
3	Απομόνωση Επίπεδο Βιοασφάλειας 3	Ειδικές διαγνωστικές υπηρεσίες και έρευνα	Επίπεδο 2 + Ειδικός ρουχισμός, ελεγχόμενη πρόσβαση, κατευθυνόμενος Αερισμός	ΘΒΑ ή/και άλλες διατάξεις για όλες τις δραστηριότητες
4	Απομόνωση Επίπεδο Βιοασφάλειας 4	Επικίνδυνες Μονάδες Παθογόνων	Επίπεδο 3 + αεροστεγής είσοδος, ντους εξόδου, ειδική αποκομιδή απορριμμάτων	ΘΒΑ, στολές θετικής πίεσης, αποστειρωτής 2 όψεων, φιλτρα-ρισμένος αέρας

ανεμοβλογιάς κλπ.). Υπάρχουν όμως περιπτώσεις, όπου το επίπεδο Βιοασφάλειας 2 εφαρμόζεται και σε Βιολογικούς παράγοντες της ομάδας 3, οι οποίοι δεν μεταδίδονται αερογενώς (π.χ. ο ιός HIV και οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C).

Επίπεδο Βιοασφάλειας 3 (BSL-3): Εφαρμόζεται σε μικροΒιολογικά εργαστήρια όπου χρησιμοποιούνται κυρίως αερογενώς μεταδιδόμενοι Βιολογικοί παράγοντες που προκαλούν σοβαρές ασθένειες (π.χ. M. Tuberculosis, SARS). Επίπεδο Βιοασφάλειας 3 εφαρμόζεται σε περιπτώσεις χειρισμού μεγάλων ποσοτήτων Βιολογικών παραγόντων (π.χ. εργαστήρια μαζικής παραγωγής παραγώγων αίματος), για τους οποίους σε άλλες συνθήκες θα εφαρμοζόταν επίπεδο Βιοασφάλειας 2. Το εργαστήριο Βιοασφάλειας 3 πρέπει να είναι διαχωρισμένο από από τους άλλους χώρους, η είσοδος σε αυτό πρέπει να γίνεται με διπλή πόρτα (sluice), η πίεση στο εσωτερικό του να είναι αρνητική, ώστε να εμποδίζεται η έξοδος του δυνητικά μολυσμένου αέρα, ενώ ο εισερχόμενος αέρας, πρέπει να διέρχεται μέσω ειδικών φίλτρων.

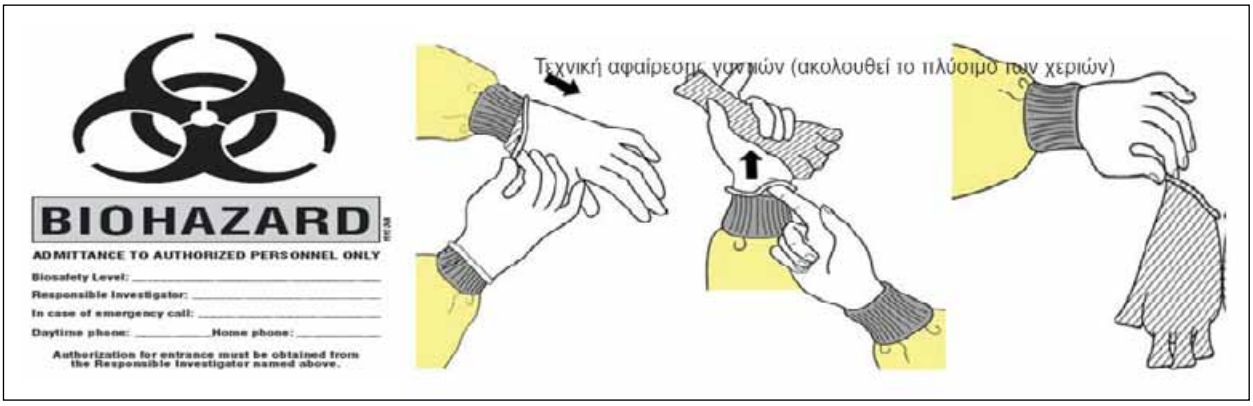
Επίπεδο Βιοασφάλειας 4 (BSL-4): Εφαρμόζεται σε εργαστήρια, όπου χρησιμοποιούνται αερογενώς μεταδιδόμενοι Βιολογικοί παράγοντες που προκαλούν σοβαρότατες ασθένειες (π.χ. ιός Ebola). Στα εργαστήρια αυτά, όλοι οι χειρισμοί των Βιολογικών παραγόντων γίνονται σε θαλάμους ασφαλείας και οι χειριστές φορούν ειδική φόρμα με θετική πίεση στο εσωτερικό της.

Κάθε επίπεδο Βιοασφάλειας καθορίζει τις συνθήκες εργασίας που εξασφαλίζουν την προστασία των εργαζομένων, από τους Βιολογικούς παράγοντες. Τα 4 επίπεδα Βιοασφάλειας των εργαστηρίων, συσχετίζονται με τις 4 ομάδες επικινδυνότητας των Βιολογικών παραγόντων, αλλά δεν ταυτίζονται πάντα. Οι μη αερογενώς μεταδιδόμενοι Βιολογικοί παράγοντες, όπως οι Ιοί HBV, HCV, HIV, που ανήκουν στην ομάδα επικινδυνότητας 3 και ο χειρισμός τους γίνεται σε επίπεδο Βιοασφαλειας 2, αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα. Τα χαρακτηριστικά του κάθε επιπέδου Βιοασφάλειας προσδιορίζονται από την Ευρωπαική και Ελληνική νομοθεσία καθώς και από τις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) διεθνών οργανισμων. Επιπλέον τα τελευταία χρόνια με την εγκατάσταση συστημάτων ποιότητας (ISO 9001, ISO 15189), για την πιστοποίηση και διαπίστευση των διαγνωστικών εργαστηρίων, εξετάζεται εκτός από την ποιότητα του προιόντος «εργαστηριακά αποτελεσματα» και η τήρηση μέτρων Βιοασφάλειας, στα εν λόγω εργαστήρια.

Όλα τα Κλινικά – Διαγνωστικά Εργαστήρια πρέπει να είναι σχεδιασμένα για επίπεδο Βιοασφάλειας 2 και πάνω.

Καθώς όμως κανένα Εργαστήριο δεν μπορεί να έχει πλήρη έλεγχο στα δείγματα που παραλαμβάνει, είναι δυνατόν το προσωπικό να εκτεθεί σε υψηλότερους κινδύνους από τους αναμενόμενους. Κάθε Εργαστηριο πρέπει να διαθέτει ένα Εγχειρίδιο Ασφαλείας, το οποίο να εντοπίζει γνωστούς και δυνητικούς κινδύνους και να περιγράφει πρακτικές και διαδικασίες ελαχιστοποίησης ή και εξάλειψης αυτών των κινδύνων.

Ο Κώδικας Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής: Ο Κώδικας Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής αποτελεί το θεμέλειο για την ασφάλεια του Εργαστηρίου. Ο εξειδικευμένος εργαστηριακός εξοπλισμός αποτελεί ένα σημαντικό συμπλήρωμα των πρακτικών και των



Εικόνα 1. Αριστερά: Το διεθνές σήμα παρουσίας Βιοκινδύνων. Δεξιά: Άσηπτη διαδικασία απομάκρυνσης των γαντιών.

διαδικασιών που πρέπει να ακολουθούνται απαρεγκλίτως. Η πρόσβαση στο Εργαστήριο επιτρέπεται στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό μόνον, ενώ απαιτείται ευκρινής σήμανση. [1,2]

Ο Κώδικας Ορθής εργαστηριακής Πρακτικής, προβλέπει σχετικά με την πρόσβαση στο εργαστήριο, τα ακόλουθα:

- Επισήμανση των χώρων όπου μπορεί να υπάρχουν μικρο-οργανισμοί της Ομάδας 2 ή υψηλότερης. (εικόνα 1 αριστερά)
- Πρόσβαση έχει μόνον το εξουσιοδοτημένο προσωπικό.
- Οι πόρτες του Εργαστηρίου παραμένουν κλειστές.
- Καμιά πρόσβαση στα παιδιά και στα κατοικίδια ζώα.

Ο Κώδικας Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής προβλέπει, σχετικά με τον προσωπικό προστατευτικό εξοπλισμό, τα ακόλουθα:

- Απαιτείται πάντα προστατευτικός ρουχισμός σε όποιον ευρίσκεται στο Εργαστήριο.
- Απαγορεύεται η χρήση του προστατευτικού ρουχισμού εκτός Εργαστηρίου και η φύλαξή του σε ντουλάπια κοινού ρουχισμού.
- Απαιτούνται γάντια τα οποία πρέπει να απομακρύνονται με άσηπτη διαδικασία, γυρίζοντας την εσω επιφάνεια προς τα έξω και προσέχοντας οι εξωτερικές επιφάνειες να μην αγγίζουν τις εσωτερικές (Βλ. Εικόνα 1, δεξιά). Την απομάκρυνση των γαντιών ακολουθεί πλύσιμο των χεριών. Τα χρησιμοποιημένα γάντια απορρίπτονται στα ειδικά δοχεία μολυσματικών απορριμμάτων του εργαστηρίου. Τα γάντια δεν παρέχουν προστασία από τραυματισμούς, που προκαλούν οι βελόνες και άλλα αιχμηρά αντικείμενα. Συχνά παρατηρούνται αλλεργικές αντιδράσεις από τη χρήση γαντιών latex, ιδιαίτερα αυτών με πούδρα. Γι αυτό θα πρέπει να υπάρχουν στο εργαστήριο διαθέσιμα και γάντια από εναλλακτικά υλικά.
- Πλύση χειρών μετά από το πέρας κάθε εργασίας, μετά την αφαίρεση των γαντιών και πριν την αναχώρηση από το Εργαστήριο. Στις περισσότερες περιπτώσεις το επιμελές πλύσιμο των χεριών με απλό σαπούνι και νερό είναι επαρκές. Η χρήση μικροβιοκτόνου σαπουνιού συνιστάται, σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Το σαπούνισμα-τρίψιμο των χεριών πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 10 sec, ακολουθεί ξέπλυμα και στέγνωμα με καθαρή χάρτινη ή υφασματένια πετσέτα ή θερμό αέρα.
- Πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά γυαλιά και μάσκες προσώπου, όταν το απαιτεί μια εργασία.
- Απαγορεύεται η χρήση υποδημάτων, που αφήνουν ακάλυπτα τα δάχτυλα.
- Απαγορεύεται η φύλαξη και η κατανάλωση τροφών και ποτών και το κάπνισμα εντός του Εργαστηρίου.

Ο Κώδικας Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής σχετικά με τις διαδικασίες προβλέπει τα ακόλουθα:

- Απαγορεύεται η επαφή εργαστηριακών αντικειμένων (πιπέτες, ετικέτες κλπ.) με το στόμα.
- Αποφυγή διαδικασιών που οδηγούν στη δημιουργία aerosols και σταγονιδίων.
- Αποφυγή χρήσης γυάλινων εργαστηριακών σκευών και αντικατάστασή τους με πλαστικά, όπου αυτό είναι δυνατόν (π.χ. αντικατάσταση των γυάλινων πιπετών Pasteur με πλαστικές, καθώς και αποφυγή πάσης φύσεως αιχμηρών αντικειμένων).
- Αποφυγή χρήσης βελονών και συριγγών, ιδιαίτερα για την αναρρόφηση υγρών. Δεν ξανακαλύπτουμε την βελόνα της σύριγκας, αλλά την απορρίπτουμε στα ειδικά δοχεία από σκληρό πλαστικό.
- Πρέπει να αναφέρονται και να καταγράφονται οι ρυπάνσεις επιφανειών, τα ατυχήματα και οι εκθέσεις σε μολυσματικά υλικά.

- Πρέπει να υπάρχει και να τηρείται γραπτή πολιτική απορρύπανσης. Ο Καθαρισμός επιφάνειας του εργαστηρίου μετά από έκθεση σε σταγονίδια μολυσματικού ή δυνητικά μολυσματικού Βιολογικού υγρού, γίνεται με την κάλυψη του Βιολογικού υγρού με απορροφητικό χαρτί, πάνω και γύρω από το οποίο ρίχνουμε διάλυμα χλωρίνης 10% και το αφήνουμε για 10΄. Αφού απομακρύνουμε το απορροφητικό υλικό, καθαρίζουμε όλη την επιφάνεια με διάλυμα χλωρίνης.
- Τυχόν μολυσμένα υγρά πρέπει να εξουδετερώνονται με φυσικές ή χημικές μεθόδους πριν διατεθούν στην αποχέτευση και ενδεχομένως να απαιτείται επεξεργασία αποβλήτων, ανάλογα με τα υλικά και την οδό αποβολής.
- Τα στερεά απόβλητα των αναλυτών απορρίπτονται στα μολυσματικά απόβλητα του εργαστηρίου ενώ να υγρά απόβλητα, αφού αδρανοποιηθούν απορρίπτονται στην αποχέτευση του εργαστηρίου.
- Έγγραφα και έντυπα που εξέρχονται από το Εργαστήριο, πρέπει να προφυλάσσονται από τυχόν ρύπανση και μόλυνση.

Ο Κώδικας Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής σχετικά με τις εργαστηριακές περιοχές εργασίας προβλέπει τα ακόλουθα:

- Το εργαστήριο πρέπει να διατηρείται λιτό, καθαρό και ελεύθερο αχρήστων υλικών.
- Οι επιφάνειες εργασίες πρέπει να καθαρίζονται, μετά από κάθε τυχόν ρύπανση και στο τέλος της εργάσιμης ημέρας.
- Όλα τα μολυσμένα υλικά και δείγματα πρέπει να συλλέγονται και να απομακρύνονται ασφαλώς, στα προβλεπόμενα δοχεία και με τα απαραίτητα μέτρα ασφαλείας. Η συσκευασία και μεταφορά τους πρέπει να συμμορφώνεται με τα διεθνώς προβλεπόμενα. Να υπάρχουν αναρτημένες οδηγίες για την διαχείριση αποβλήτων σε συνεννόηση με την επιτροπή λοιμώξεων.
- Στα ανοιγόμενα παράθυρα, θα πρέπει να υπάρχουν δικτυωτά πετάσματα για την προστασία από έντομα και αρθρόποδα.

Ο Κώδικας Καλής Εργαστηριακής Πρακτικής για τον Εξοπλισμό και την Εργαστηριακή επίπλωση προβλέπει τα ακόλουθα:

- Ο εξοπλισμός και η εργαστηριακή επίπλωση πρέπει να είναι σχεδιασμένα κατάλληλα ώστε να αποτρέπουν ή να περιορίζουν την επαφή ανάμεσα στο χειριστή και το μολυσματικό υλικό.
- Τα υλικά κατασκευής πρέπει να είναι αδιάβροχα, ανοξείδωτα και να συμμορφώνονται με τις δομικές απαιτήσεις.
- Ο εξοπλισμός δεν πρέπει παρουσιάζει αιχμηρές ακμές και ανεξέλεγκτα κινούμενα μέρη.
- Πρέπει να διευκολύνεται η απλή λειτουργία, η συντήρηση, ο καθαρισμός και η απολύμανση του εξοπλισμού και των επιφανειών της εργαστηριακής επίπλωσης.
- Πρέπει να αποφεύγονται τα γυαλικά και τα εύθραυστα είδη.
- Απαιτούνται λεπτομερείς προδιαγραφές κατά τη προμήθειά τους, ώστε να εξασφαλίζονται οι απαιτήσεις αυτές.

Ο Κώδικας Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής σχετικά με τη χρήση της Φυγοκέντρου προβλέπει τα ακόλουθα:

- Απαιτείται τήρηση των οδηγιών του κατασκευαστή για ικανοποιητική μηχανική επίδοση της Φυγοκέντρου.
- Η Τοποθέτηση της Φυγοκέντρου πρέπει να γίνεται σε μέρος που να εξασφαλίζει οπτική επαφή με το εσωτερικό της.
- Επιθεώρηση των θηκών των (πλαστικών) σωληναρίων για τυχόν βλάβες, ανισόμετρη φόρτωση, υπερφόρτωση, ασφαλή πωματισμό, στάθμη υγρού σωληναρίων κλπ.
- Χρήση απεσταγμένου νερού ή αλκοόλης 70% για την πλήρωση κενών σωληναρίων εξισορρόπησης φόρτωσης.
- Χρήση σφραγιζόμενων κανίστρων ασφαλείας για προστασία από επικίνδυνους μικροοργανισμούς.
- Το εσωτερικό της Φυγοκέντρου (ρότορας και κάνιστρα) πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν ρύπανση, ρωγμές και οξείδωση και τα εξαρτήματα πρέπει να καθαρίζονται με Αλκοόλη 70% και όχι με Χλώριο (εκτος εάν προβλέπεται στις οδηγίες του κατασκευαστή).
- Όταν οι φυγόκεντροι χρησιμοποιούνται, μπορεί να εκπέμπονται αερομεταφερόμενα λοιμογόνα σωματίδια. Η τοποθέτηση των φυγοκέντρων σε Class III safety cabinets μηδενίζει αυτόν τον κίνδυνο, όμως αρκεί και η σχολαστική τήρηση των προηγουμένων οδηγιών, για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες εχουν επισημάνει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ατυχημάτων που συμβαίνουν στα εργαστήρια οφείλεται κυρίως στην έλλειψη προσοχής των εργαζομένων ή στη μη σωστή τήρηση των κανόνων Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής.[1,3,4,5]

Η έκθεση των εργαζομένων στα Διαγνωστικά Εργαστήρια και την Αιμοδοσία σε παθογόνα, γίνεται κυρίως μέσω:

- **Της αναπνευστικής οδού (εισπνοή):** Εργαστηριακές πρακτικές όπως η φυγοκέντρηση, η

στροβιλοποίηση (vortex), η έντονη ανάμειξη Βιολογικών υγρών ή διαλυμάτων τους, μπορούν να δημιουργήσουν εισπνεόμενα αερολύματα, που περιέχουν παθογόνα, τα οποία είναι δυνατόν να προσβάλουν το αναπνευστικό σύστημα.

- **Των βλεννογόνων των οφθαλμών, της μύτης, και του στόματος**, από επαφή με μολυσματικά μικροσταγονίδια, από αναρρόφηση Βιολογικών υγρών με πιπέτα, αλλά και με την κατάποση μολυσμένων τροφίμων.
- **Της λύσης της συνέχειας του δέρματος** κυρίως από διαδερμικούς μικρο-τραυματισμούς από μολυσμένα αιχμηρά αντικείμενα όπως βελόνες, σύριγγες, νυστέρια,κλπ.[1,2,3,4,5]

Η συχνότητα έκθεσης των εργαζομένων στα εργαστήρια είναι γενικά χαμηλή, σε σύγκριση με αυτή των εργαζομένων στα κλινικά τμήματα του Νοσοκομείου. Όμως, όταν συμβαίνει αυτό, οι συνέπειες μπορεί ναι είναι είναι εξαιρετικά σοβαρές και για τον λόγο αυτό, η εκπαίδευση στην ασφάλεια είναι ζωτικής σημασίας.

Ασφαλής μεταφορά Βιολογικού υλικού

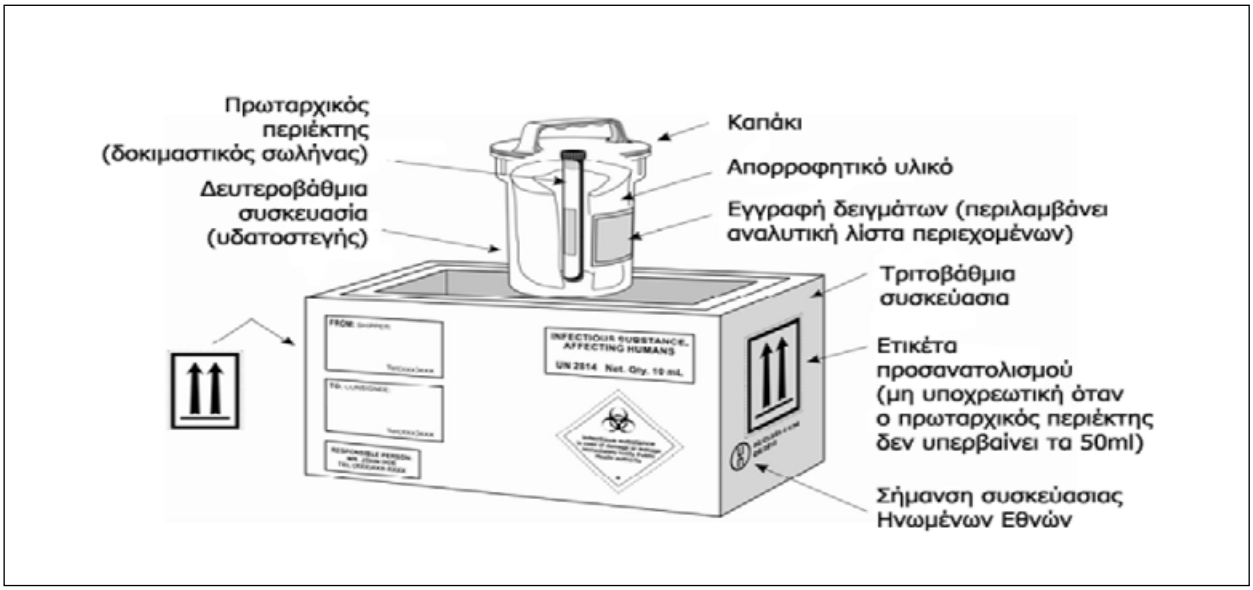
Η μεταφορά μολυσματικών και δυνητικά μολυσματικών υλικών, διέπεται από Διεθνείς και Εθνικούς αυστηρούς κανονισμούς. Οι κανονισμοί αυτοί περιγράφουν τη συσκευασία αλλά και τις υπόλοιπες απαιτήσεις της αποστολής των υλικών αυτών. Το προσωπικό του εργαστηρίου οφείλει να συμμορφώνεται με τους κανονισμούς αυτους, όταν αποστέλλει μολυματικά υλικά. Το βασικό πλαίσιο που διέπει τις διεθνείς μεταφορές επικίνδυνων υλικών έχει συνταχθεί από ειδική επιτροπή του ΟΗΕ, υπό τη μορφή συστάσεων (Recommendatios).[1,6] Οι συστάσεις αυτές είναι γνωστές ως «κώδικας μεταφορών του ΟΗΕ» (UN Transport Code) και καλύπτει θέματα που αφορούν στη ταξινόμηση των επικίνδυνων ουσιών, στη συσκευασία, στη σήμανση και στις διαδικασίες μεταφοράς. Οι συστάσεις αυτές υιοθετούνται από τις αρμόδιες αρχές και εισάγονται σε διεθνείς και εθνικές Νομοθεσίες. [7,8]

Στον Ευρωπαικό χώρο, το βασικό νομοθέτημα για τη διεθνή οδική διακίνηση επικίνδυνων υλικών, αποτελεί η ADR (Accord Dangereux Routier). Η ADR κατ' αναλογία με τον κώδικα μεταφοράς του ΟΗΕ, διαχωρίζει τα επικίνδυνα μεταφερόμενα υλικά σε κλάσεις. Η κλάση 6.2, που αφορά στις Μολυσματικές ουσίες περιλαμβάνει:

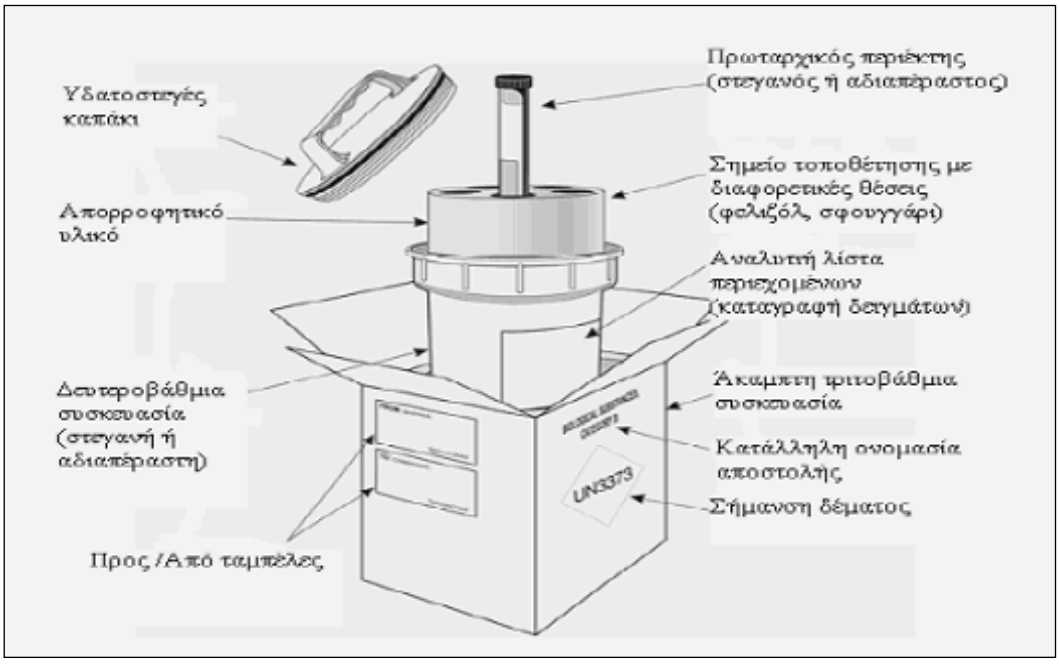
- Μολυσματικές ουσίες που επιδρούν στους ανθρώπους.
- Μολυσματικές ουσίες που επιδρούν στα ζώα μόνο.
- Κλινικά απόβλητα.
- Διαγνωστικά δείγματα.

Οι Μολυσματικές ουσίες της κλάσης 6.2 ταξινομούνται σε 2 κατηγορίες:

Κατηγορία Α: Μία μολυσματική ουσία, η οποία μεταφέρεται σε τέτοια μορφή, ώστε, όταν συμβεί έκθεση σε αυτή, μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ανικανότητα,



Εικόνα 2. Τριπλή συσκευασία και σήμανση μολυσματικών ουσιών κατηγορίας Α (IATA Packing Instruction P620, σχήμα φιλικά παραχωρηθέν από IATA, Montreal Canada).[1,9]



Εικόνα 3:Τριπλή συσκευασία και σήμανση μολυσματικών ουσιών κατηγορίας Α. (IATA Packing Instruction P650,σχήμα φιλικά παραχωρηθέν από IATA, Montreal Canada).[1,9]

απειλή κατά της ζωής ή θανατηφόρα ασθένεια, σε κατά τα άλλα υγιείς ανθρώπους ή ζώα (UN 2814 μολυσματικές ουσίες που επιδρούν στους ανθρώπους και UN 2900 μολυσματικές ουσίες που επιδρούν στα ζώα μόνο). Μεταφέρονται με συσκευασία τύπου Ρ620.[9,10]

Κατηγορία Β: Μία μολυσματική ουσία, η οποία δεν πληροί τα κριτήρια υπαγωγής στην κατηγορία Α. Οι Μολυσματικές ουσίες της κατηγορίας Β καταχωρούνται στο UN 3373 και μεταφέρονται με συσκευασία τύπου Ρ650. [9,11]

Η μεταφορά μολυσματικών και δυνητικά μολυσματικών υλικών γίνεται με το σύστημα τριπλής συσκευασίας. Η συσκευασία θα πρέπει να αποτελείται από 3 τμήματα:

- Τον αρχικό στεγανό περιέκτη, που περιέχει το δείγμα και είναι κατάλληλα σημασμένος ενώ περιβάλλεται από απορροφητικό υλικό σε επαρκή ποσότητα ικανό να απορροφήσει ολόκληρο το περιεχόμενο εάν χρειαστεί.
- Τη δευτερογενή στεγανή συσκευασία, η οποία περικλείει και προστατεύει τον αρχικό περιέκτη.
- Την τριτογενή συσκευασία, που παρέχει επιπλέον προστασία κατά τη διάρκεια της μεταφοράς (Εικόνες 2 & 3).

Την συσκευασία πρέπει να συνοδεύουν τα κατάλληλα συμπληρωμένα Έγγραφα μεταφοράς:

- Παραστατικό παραλαβής-παράδοσης με όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για το μεταφερόμενο υλικό.
- Δελτίο ατυχήματος (έγγραφη διαδικασία για την αντιμετώπιση έκτακτων περιστατικών).

Κίνδυνοι: Οποιαδήποτε απόκλιση από τις συνθήκες ασφαλούς μεταφοράς εγκυμονεί κινδύνους για την ασφάλεια του μεταφερόμενου βιολογικού υλικού και του εμπλεκόμενου εργαστηριακού προσωπικού, την ποιότητα της διαγνωστικού αποτελέσματος ενώ δύναται να προκαλέσει και την απώλεια πολύτιμου ανθρώπινου υλικού.

Η συνεχής εκπαίδευση και το περιεχόμενο της

Ο σημαντικότερος, όμως, παράγοντας για την συνειδητοποίηση της αναγκαιότητας μιας συμπεριφοράς εναρμονισμένης με τις απαιτήσεις ασφάλειας, είναι η τεκμηριωμένη, συστηματική, περιοδικά επαναλαμβανόμενη και εμπεδούμενη με το παράδειγμα των επικεφαλής εκπαίδευση.

Το περιεχόμενο της εκπαίδευσης θα πρέπει να εστιάζεται, εκτός από τα προαναφερθέντα πρακτικά ζητήματα, και σε ορισμένες προσεγγίσεις, ιδιαίτερα σημαντικές για την ασφάλεια των εργαζομένων από τα αιματογενώς μεταδιδόμενα παθογόνα.[11,12,13,14] Συγκεκριμένα, θα πρέπει να εστιάζεται η περιοδική ενημέρωση του προσωπικού, στα ακόλουθα σημαντικά ζητήματα.

Η Μέση διάρκεια ζωής των διαφόρων παθογόνων παραγόντων και ιδιαίτερα των HIV, HBV, HCV

Ο χρόνος επιβίωσης των μικροοργανισμών στον αέρα του εργασιακού χώρου, είναι συνάρτηση κυρίως της υγρασίας, της θερμοκρασίας, της ηλιακής ακτινοβολίας, της κίνησης του αέρα κλπ. Σε κατάλληλες συνθήκες οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να επωασθούν και κατά συνέπεια να πολλαπλασιασθούν, αυξάνοντας έτσι τις ατμοσφαιρικές συγκεντρώσεις του «Βιολογικού παράγοντα» στο εργασιακό περιβάλλον και ως εκ τούτου την πιθανότητα εκδήλωσης ασθένειας ή ερεθιστικών και αλλεργικών παθολογιών. Η μέση διάρκεια ζωής των διαφόρων παθογόνων παραγόντων διαφέρει σημαντικά, σε ποικίλες θέσεις (πάγκος, σύριγγα κλπ.), συνθήκες (θερμοκρασία, υγρασία, pH κλπ.) και άλλες συγκυρίες.

Η Επιβίωση του HIV στο περιβάλλον: Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων των ΗΠΑ (CDC), ο ιός HIV δεν επιβιώνει για πολύ εκτός του ανθρώπινου οργανισμού, σε αντίθεση με άλλους ιούς, μικρόβια ή μύκητες. Γι' αυτό και δεν έχουν αναφερθεί κρούσματα HIV μόλυνσης από επαφή με το περιβάλλον (νερό, αέρα, επιφάνειες). Σε στεγνό περιβάλλον ο ιός καταστρέφεται πιο γρήγορα. Ο ρυθμός καταστροφής του ιού εξαρτάται από τις εκάστοτε συνθήκες του περιβάλλοντος. Έχουν αναφερθεί χρόνοι επιβίωσης, από μερικές ώρες σε μια επιφάνεια και από 1 μέχρι 4 εβδομάδες στον αυλό μιας σύριγγας. Οι συνήθεις κανόνες υγιεινής αρκούν για να προλάβουν την μόλυνση, ενώ ο ιός καταστρέφεται εύκολα με θέρμανση >56 ^{o}C καθώς και από τα κοινά απολυμαντικά χώρου, όπως π.χ. η χλωρίνη.

Η Επιβίωση του HBV στο περιβάλλον: Ο ιός HBV είναι πολύ ανθεκτικός στο ξηρό αέρα και μπορεί να επιζήσει τουλάχιστον 7 ημέρες σε μια επιφάνεια, για αρκετές εβδομάδες, προσκολλημένος στον αυλό της βελόνας μιας σύριγγας. Ο HBV είναι ο ευκολότερα αιματογενώς μεταδιδόμενος ιός, λόγω της ανθεκτικότητάς του. Προσεγγιστικά ισχύει για τη πιθανότητα μετάδοσης μετά από τρύπημα:

- 30% HBV.
- 3% HCV.
- 0.3% HIV.

Η Επιβίωση του HCV στο περιβάλλον: Ο ιός HCV σύμφωνα με μελέτη μπορεί να επιβιώσει μέχρι 63 ημέρες μέσα σε σύριγγες υψηλού κενού, με HCV-μολυσμένο αίμα. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται να επιβιώνει 16 ώρες σε μια επιφάνεια εργασίας.

Ο κίνδυνος λοίμωξης μετά από επαγγελματική έκθεση στον HBV: Για το προσωπικό που έχει εμβολιαστεί και έχει αναπτύξει αντισώματα δεν υπάρχει θεωρητικά κίνδυνος λοίμωξης. Για το υπόλοιπο προσωπικό, ο κίνδυνος από ένα τρύπημα από βελόνα, ή κόψιμο από αιχμηρό αντικείμενο μολυσμένα από τον HBV κυμαίνεται από 6-30 % και εξαρτάται από το ιικό φορτίο του μολυσμένου αίματος. Υπάρχει αλλά μικρότερος κίνδυνος, από την έκθεση του επιθηλίου (μάτια, μύτη, στόμα) και του δέρματος, μετά τη λύση της συνεχείας του. Δεν έχει διαπιστωθεί κίνδυνος λοίμωξης από το δέρμα αν δεν υπάρχει λύση της συνεχείας του.

Ο κίνδυνος λοίμωξης μετά από επαγγελματική έκθεση στον HCV: Ο μέσος κίνδυνος λοίμωξης μετά από ένα τρύπημα από βελόνα ή κόψιμο από αιχμηρό αντικείμενο και έκθεση σε μολυσμένο από HCV αίμα είναι 1.8%. Ο κίνδυνος από την έκθεση του επιθηλίου (μάτια, μύτη, στόμα) και του δέρματος μετά από λύση της συνεχείας του, είναι άγνωστος, αλλά θεωρείται πολύ μικρός. Δεν έχει διαπιστωθεί κίνδυνος λοίμωξης από το δέρμα, αν δεν υπάρχει λύση της συνεχείας του.

Μέτρα μετά από επαγγελματική έκθεση στον HBV: Όσον αφορά τον HBV, όλο το προσωπικό που έρχεται σε επαφή με αίμα ή παράγωγά του, πρέπει να εμβολιάζεται αμέσως μετά την πρόσληψη. Η ανάπτυξη αντισωμάτων ελέγχεται 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού. Σε περίπτωση ατυχήματος σε μη εμβολιασμένο άτομο, χορηγείται υπεράνοσος γ-σφαιρίνη (HBIG) (για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα εντός 24ώρου) και γίνεται ταυτόχρονα εμβολιασμός.

Μέτρα μετά την έκθεση στους HIV και HCV: Για τον HCV δεν υπάρχει εμβόλιο, ούτε θεραπεία μετά την έκθεση.Για τα εκτεθέντα άτομα απαιτείται αρχικός ορολογικός έλεγχος και επανέλεγχος με anti-HCV και ALT στους 4-6 μήνες ή/και έλεγχος με HCV-RNA στις 6 εβδομάδες.Επί θετικού αποτελέσματος, παραπομπή σε ειδικό ιατρό για το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας. Για τον HIV δεν υπάρχει εμβόλιο. Αποτελέσματα από μικρό αριθμό μελετών δείχνουν, ότι η χρήση αντιρετροϊκής αγωγής, μετά την έκθεση στον HIV, μπορεί να περιορίσει την πιθανότητα λοίμωξης.

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης από δερματικό τραύμα: Ο κύριος κίνδυνος λοίμωξης σε Εργαστήριο είναι μετά από δερματικό τραύμα (τρύπημα από βελόνα ή κόψιμο από αιχμηρό αντικείμενο). Το δερματικό τραύμα είναι πιο επικίνδυνο όταν:

- Είναι βαθύ.
- Το ιικό φορτίο είναι γνωστό ότι είναι υψηλό.
- Είναι ορατό αίμα στο αντικείμενο που προκάλεσε το τραύμα.

- Το τραύμα προέρχεται από βελόνα που είχε τοποθετηθεί σε μείζονα αρτηρία ή φλέβα του οροθετικού ατόμου.

Πρώτες βοήθειες μετά από επαγγελματική έκθεση σε εν δυνάμει μολυσμένο αίμα:

- Αν υπάρξει δερματική έκθεση (τραύμα), τότε η περιοχή του τραύματος πρέπει να πλυθεί με άφθονο νερό και σαπούνι, χωρίς τρίψιμο.
- Θα πρέπει να ενταθεί η αιμορραγία με ελαφρά άσκηση πίεσης της περιοχής γύρω από το τραύμα, αλλά όχι στο ίδιο το τραύμα, κάτω από τρεχούμενο νερό.
- Απαιτείται άμεση ενημέρωση της οικείας Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) και συνεργασία για την αντιμετώπισή του.

Πολιτική αντιμετώπισης και καταγραφής ανωμαλιών και άλλων συμβαμάτων: Πρέπει να υπάρχει πολιτική αντιμετώπισης και καταγραφής ανωμαλιών και άλλων συμβαμάτων στο εργαστήριο όπως:

- Θραύση φιαλιδίων αίματος σε φυγόκεντρο.
- Θραύση φιαλιδίων αίματος κατά τη μεταφορά.
- Διαρροή Βιολογικών υγρών κλπ.

Απαιτείται άμεση ενημέρωση της οικείας Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) και συνεργασία για την αντιμετώπισή του συμβάματος στην περίπτωση που αυτό είναι σοβαρό.

Απολύμανση και αποστείρωση

Η κατανόηση από το προσωπικό της ακριβούς έννοιας των παρακάτω χρησιμοποιουμένων όρων είναι σημαντική για την Βιοασφάλεια στο εργαστήριο:

- **Μικροβιοκτόνο** (Germicide): Παράγοντας που καταστρέφει μικρο-οργανισμούς, ειδικά παθογόνους οργανισμούς (germs).
- **Αντισηπτικό:** ΜικροΒιοκτόνο που χρησιμοποιείται σε ζωντανούς ιστούς και δέρμα.
- **Απολυμαντικό:** Αντιμικροβιακό που χρησιμοποιείται μόνο σε άψυχα αντικείμενα, επειδή μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο δέρμα και τους άλλους ιστούς.
- **Αντισηψία:** Η διαδικασία δραστικής ελάττωσης μικροοργανισμών από ζώντες ιστούς (δέρμα, βλεννογόνοι, τραύματα). Στο δέρμα ελαττώνουμε την παροδική χλωρίδα και ένα μεγάλο μέρος της μόνιμης.
- **Απολύμανση** (Disinfection): Διαδικασία που απομακρύνει πολλούς ή όλους τους παθογόνους μικροοργανισμούς, με εξαίρεση τους βακτηριακούς σπόρους, από τα άψυχα αντικείμενα.

Η γνώση των ιδιοτήτων των δραστικών χημικών ουσιών για τον καθαρισμό του Εργαστηρίου είναι σημαντική για τη Βιοασφάλεια. Η εμπέδωση των δραστικών χημικών ουσιών, που περιέχουν τα ποικιλώνυμα εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα καθαρισμού,η έγγραφη ταξινόμησή τους με βάση τη χημική τους σύνθεση (π.χ. Υποχλωριώδη, Χλωραμίνες, Φορμαλδεΰδη, Ιωδιούχα, Αλκοολούχα κ.λπ.), η έγγραφη ταξινόμησή τους με βάση τις απαιτούμενες συγκεντρώσεις για κάθε χρήση, η έγγραφη ταξινόμησή τους με βάση την προτεραιότητα χρήσης τους. Τα συνήθη χημικά απολυμαντικά των εργαστηρίων είναι:

- Αλκοόλες
  - *Αιθυλική αλκοόλη (70%)*
  - *Ισοπροπυλική αλκοόλη*
- Αλογόνα
  - *Χλωρίνη και παράγωγα χλωρίνης*
  - *Ιώδιο και Ιωδοφόρα*
- Αλδεΰδες
  - *Φορμαλδεΰδη*
  - Γλουταραλδεΰδη
  - Ορθοφθαλδεΰδη-OPA
- Υπεροξείδια
  - *Υπεροξείδιο του Υδρογόνου*
  - *Υπεροξικό ή παραοξικό οξύ*
- Παράγωγα του τεταρτοταγούς Αμμωνίου.
- Φαινόλες.

Η Χλωρίνη (διάλυμα NaCLO περιεκτικότητας από 3% έως 6%)

Η δραστικότητα ενός διαλύματος Υποχλωριώδους Νατρίου εξαρτάται από το χρόνο που μεσολαβεί ανάμεσα στην παρασκευή και στη χρήση του, γιατί υφίσταται υδρόλυση, είτε βρίσκεται σε ανοικτό είτε σε κλειστό δοχείο.

Η υδρόλυση εξαρτάται από τη θερμοκρασία και το εμπορικό διάλυμα έχει διάρκεια ζωής 5-9 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου. Το υποχλωριώδες νάτριο είναι ισχυρό οξειδωτικό σε περιεκτικότητες άνω του

Πίνακας 3. Συνιστώμενες αραιώσεις ενώσεων που απελευθερώνουν Χλώριο

Ενώσεις που ελευθερώνουν Χλώριο	Καθαρές Συνθήκες	Ρυπαρές Συνθήκες
Απαιτούμενο Χλώριο	0.1% (1 g/l)	0.5% (5 g/l)
NaClO (5%)	20 ml/l(2%)	100 ml/l(10%)
$Ca(ClO)_2$ (70%)	1.4 g/l	7.0 g/l
Διχλωροισοκυανουρικό Νάτριο (σκόνη 60%)	1.7 g/l	8.5 g/l
Διχλωροισοκυανουρικό Νάτριο (ταμπλέτες 1.5 g Cl^-)	1 ταμπλέτα / l	4 ταμπλέτες / l
Χλωραμίνη (NH_2Cl)	20 g/l	20 g/l

Πίνακας 4. Η πρακτική χρήση της χλωρίνης (διάλυμα Υποχλωριώδους Νατρίου 5-15%).

	Απαιτούμενη αραίωση εμπορικά διαθέσιμων Διαλυμάτων NaOCl (V/V)		
Απαιτούμενη Συγκέντρωση	**Διάλυμα 5 %**	**Διάλυμα 10 %**	**Διάλυμα 15 %**
0.1 % (1 g/l) 1000 ppm	1:50	1:100	1:150
1.0 % (10 g/l) 1000 ppm	1:5	1:10	1:15

40% και μέτριο σε διαλύματα κάτω του 40%, όπως η χλωρίνη (NFPA 430, 2000).

Η χλωρίνη είναι διαβρωτική για το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους και δηλητηριώδης. Η χλωρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα χημικά καθαριστικά, επειδή είναι δραστική και αντιδρά εύκολα με αυτά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πέρα από τα Υλικά, τις Οδηγίες και την Εκπαίδευση, το δυσκολότερο, αλλά και το πιο σημαντικό, είναι δημιουργία:

- Κλίματος αλληλεγγύης
- Ομαδικού πνεύματος
- Η καλλιέργεια της κοινής λογικής,

που θα συμβάλλουν στην ομαλή, αποδοτική, σταθερής ποιότητας και ασφαλή λειτουργία του Εργαστηρίου.

Κυρίως με τον τρόπο αυτό αποφεύγονται τα δυσάρεστα συμβάματα, ή τουλάχιστον αντιμετωπίζονται με τις λιγότερες δυνατές επιπτώσεις, όταν παρ' ελπίδα συμβούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laboratory Biosafety Manual, 3rd Edition, World Health Organization (WHO), Geneva 2004.
2. Biosafety guidelines for diagnostic and research laboratories working with HIV World Health Organization, Geneva 1991.
3. Δ. Τούκας, Μ. Λογοθετίδη, «Υγιεινή και ασφάλεια των εργαζομένων σε Διαγνωστικά - Ερευνητικά Μικροβιολογικά Εργαστήρια», Υγιεινή και Ασφάλεια της Εργασίας, Τεύχος 32, σ. 16-27. http://library.certh.gr/libfiles/PDF/EL-PAPYR-3102-YGIEINH-by-TOUKAS-in-YG-KAI-ASF-ERG-ISS-32-PP-16-and-25-27-Y-2007.pdf.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC), "Laboratory security and emergency response guidance for laboratories working with select agents", 2002, 51 (RR-19): 1-6.
5. JC Trim, TS Elliott, "A review of sharps injuries and preventative strategies, J. Hosp. Infect. 2003; 53: 237-242.
6. Recommendations on the transport of dangerous goods, 13th revised edition, New York and Geneva, United Nations, 2003. http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files_e.html
7. Economic Commission for Europe Inland Transport Committee, Restructured ADR applicable as from 1 January 2003. New York and Geneva, United Nations, 2002. http://www.unece.org/trans/danger/publi/adr/adr2003/ContentsE.html
8. Infectious substances shipping guidelines, Montreal, International Air Transport Association, 2003, http://www.iata.org/ads/issg.htm.
9. ΚΥΑ52167/4683/2012 (ΦΕΚ 37Β/2012).
10. Κ.Τριφινοπούλου, «Βιοασφάλεια», ΚΕΕΛΠΝΟ, 22-11-2013.
11. Κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη του Προσωπικού από Λοιμώδη Νοσήματα σε χώρους παροχής Υπηρεσιών Υγείας, ΥΠ.Υ.Κ.Α. ΚΕΕΛΠΝΟ, Αθήνα 2007.
12. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Post-exposure Management, Recommendations and Reports. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6210a1.htm
13. Surveillance of Occupationally Acquired HIV/AIDS in Healthcare Personnel, as of December 2010 Updated: May, 2011 http://www.cdc.gov/HAI/organisms/hiv/Surveillance-Occupationally-Acquired-HIV-AIDS.html
14. Hepatitis C and Health Care Personnel http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm

Ποιότητα - Πιστοποίηση - Διαπίστευση

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΖΕΡΒΟΥ
Συντονίστρια Διευθύντρια Αιμοδοσίας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Ανάπτυξη συστήματος ποιότητας στην Αιμοδοσία

Πρώτο βήμα για την ανάπτυξη ενός συστήματος ποιότητας στην Αιμοδοσία είναι η βούληση όλου του προσωπικού της Αιμοδοσίας να στηρίξει μια τέτοια προσπάθεια και «η δέσμευση της ηγεσίας». Αυτό σημαίνει ότι όλα τα επίπεδα της ηγεσίας (διοικητής του νοσοκομείου, διευθυντής Αιμοδοσίας, προϊστάμενοι, υπεύθυνος διαχείρισης ποιότητας) που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και την εφαρμογή του συστήματος ποιότητας δεσμεύονται ότι θα καταβάλλουν κάθε προσπάθεια για την επιτυχία του. Μεγάλη έμφαση πρέπει να δίνεται στην ενημέρωση όλου του προσωπικού της Αιμοδοσίας για να καταλάβει ότι πρέπει να συμμετέχει στη διαμόρφωση και την υποστήριξη του συστήματος. Θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι ένα σύστημα ποιότητας πρέπει να απαντά στα ακόλουθα ερωτήματα: ποιος; πότε; πού; πώς; με τι μέσα; Στη συνέχεια θα πρέπει να γίνει σωστή καταγραφή όλων των λειτουργιών, διεργασιών της Αιμοδοσίας βάσει των κανόνων ορθής πρακτικής και της νομοθεσίας. Η εσωτερική επιθεώρηση ελέγχει την επάρκεια και την αποτελεσματικότητα του συστήματος και μπορεί να οδηγήσει σε καταγραφή μη συμμορφώσεων σε σχέση με τα συμφωνηθέντα. Η διερεύνηση των μη συμμορφώσεων οδηγεί σε κατανόηση των αιτίων που ευθύνονται για τη μη εφαρμογή του προτύπου αλλά και στη λήψη διορθωτικών ενεργειών για να αποκατασταθεί η δυσλειτουργία που έχει ανακύψει. Κορυφαία απαίτηση ενός συστήματος διαχείρισης ποιότητας είναι η ανασκόπηση διοίκησης. Σε αυτή εξετάζονται τα αποτελέσματα των εσωτερικών επιθεωρήσεων, τα αποτελέσματα των ελέγχων, οι μη συμμορφώσεις, τα παράπονα και η αξιολόγηση της ικανοποίησης των στόχων που έχουν τεθεί και τίθενται οι νέοι στόχοι.

Διαχείριση ποιότητας και έλεγχος των αλλαγών που πραγματοποιούνται

Η ποιότητα είναι υπευθυνότητα όλων των ατόμων που εργάζονται στην Αιμοδοσία. Η διοίκηση είναι υπεύθυνη για τη συστηματική παρακολούθηση της ποιότητας και για την εγκατάσταση και διατήρηση του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας. Η απόφαση αυτή μαζί με τους στόχους περιγράφονται στο Εγχειρίδιο Ποιότητας.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία του συστήματος πρέπει να περιγραφούν στο Εγχειρίδιο Διαδικασιών Ποιότητας. Το εγχειρίδιο αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες και τον τρόπο που πραγματοποιούνται πάντοτε σε συμφωνία με τους κανόνες ορθής πρακτικής και την ισχύουσα νομοθεσία. Το σύστημα θα πρέπει να αναθεωρείται σε τακτά διαστήματα για να είναι αποτελεσματικό και να γίνονται διορθωτικές ενέργειες όπου είναι αναγκαίο. Θα πρέπει να υπάρχει ένα επίσημο σύστημα ελέγχου των αλλαγών για να παρέχεται μελέτη και τεκμηρίωση όλων των αλλαγών που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα, την ανιχνευσιμότητα, την διαθεσιμότητα ή τη δραστικότητα των προϊόντων καθώς και την ασφάλεια των προϊόντων αίματος, των αιμοδοτών ή των ασθενών.

Προσωπικό και οργάνωση

Για κάθε διαδικασία στην Αιμοδοσία θα πρέπει να

υπάρχει επαρκής αριθμός κατάλληλα εκπαιδευμένων επαγγελματιών υγείας που να διαθέτουν εμπειρία. Οι υπευθυνότητες τους θα πρέπει να είναι καλά καθορισμένες και να μπορούν να τεκμηριωθούν. Το προσωπικό θα πρέπει να αναγνωρίζει και να εφαρμόζει τους κανόνες ορθής πρακτικής καθώς και την νομοθεσία. Θα πρέπει να έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση και πρέπει να υπάρχει πρόγραμμα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης. Όλες οι εκπαιδευτικές δραστηριότητες θα πρέπει να καταγράφονται και να υπάρχει οργανόγραμμα που να δείχνει την ιεραρχική δομή και να περιγράφει επακριβώς τα καθήκοντα κάθε κατηγορίας εργαζομένων. Είναι βασικό ο υπεύθυνος διαχείρισης ποιότητας και ο διευθυντής της Αιμοδοσίας να είναι διαφορετικά πρόσωπα.

Κτιριακές υποδομές

Θα πρέπει να είναι έτσι σχεδιασμένες ούτως ώστε να αποφεύγονται λάθη ενώ το τμήμα παραγωγής των προϊόντων αίματος θα πρέπει να αποτελεί διακριτό χώρο με ιδιαίτερες συνθήκες καθαριότητας και συντήρησης. Στο χώρο παραγωγής και συντήρησης πρέπει να εισέρχεται μόνο εγκεκριμένο προσωπικό. Οι κτιριακές υποδομές πρέπει να πληρούν τις προϋποθέσεις που σχετίζονται με την ασφάλεια, ενώ θα πρέπει να εξασφαλίζεται η εμπιστευτικότητα κατά τη συνέντευξη του αιμοδότη. Ο χώρος των εργαστηρίων πρέπει να είναι ξεχωριστός από τον χώρο παραγωγής. Οι χώροι συντήρησης πρέπει να ελέγχονται συστηματικά. Ειδικές συνθήκες που απαιτούνται πρέπει να καταγράφονται συστηματικά και κάθε απόκλιση θα πρέπει να είναι άμεσα ανιχνεύσιμη με σύστημα συναγερμού. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές οδηγίες για το τι θα γίνει σε κάθε περίπτωση που υπάρχει απόκλιση από τη φυσιολογική λειτουργία. Στο χώρο συντήρησης δεν θα πρέπει να υπάρχουν στο ίδιο σημείο προϊόντα έτοιμα για απελευθέρωση και προϊόντα που είναι σε καραντίνα.

Εξοπλισμός και υλικά

Ο εξοπλισμός πρέπει να κατάλληλος και να διαθέτει τα προσόντα για την σκοπούμενη χρήση του. Πρέπει να γίνεται συχνή βαθμονόμηση, καθαρισμός και συντήρηση του και να υπάρχουν γραπτά αρχεία.

Όταν χρησιμοποιείται ο εξοπλισμός πρέπει να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες των κατασκευαστών. Δεν πρέπει να προκαλεί βλάβη στον αιμοδότη ή στο χειριστή. Όλος ο εξοπλισμός που υποπτευόμαστε ότι δεν οδηγεί σε αποδεκτά προϊόντα αίματος ή εκθέτει σε κίνδυνο τον χειριστή πρέπει να δηλώνεται σαν ακατάλληλος, πρέπει να σημαίνεται σαν τέτοιος και να τίθεται εκτός λειτουργίας μέχρι να λυθεί το πρόβλημα και να επικυρωθεί ξανά η καλή λειτουργία του με τρόπο που έχουμε προκαθορίσει. Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες που περιγράφουν αναλυτικά τις ενέργειες που γίνονται σε περίπτωση δυσλειτουργίας ή βλάβης. Τα αντιδραστήρια και τα υλικά που χρησιμοποιούνται πρέπει να προέρχονται από έγκυρους προμηθευτές. Όταν κρίνεται απαραίτητο, τα υλικά, τα αντιδραστήρια και ο εξοπλισμός πρέπει να ικανοποιούν τις απαιτήσεις της Οδηγίας 92/42/ΕΟΚ που αφορά τις ιατρικές συσκευές, καθώς και τις απαιτήσεις της Οδηγίας 98/79/ ΕΟΚ που αφορά τις in vitro διαγνωστικές συσκευές. Κατά την παραλαβή των αντιδραστηρίων θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επισκόπηση τους. Σημαντικά υλικά που μπορεί να επηρεάζουν την ποιότητα του τελικού προϊόντος πρέπει να δίνονται για χρήση αφού έχουμε διαπιστώσει ότι διασφαλίζουν την ποιότητα.

Τεκμηρίωση

Η καλή τεκμηρίωση αποτελεί βασικό στοιχείο ενός συστήματος διαχείρισης ποιότητας στην Αιμοδοσία. Κατάλληλα διατηρημένη τεκμηρίωση θα αποδείξει ότι ακολουθούνται τα πρότυπα στην εκτέλεση, την ανιχνευσιμότητα και τον έλεγχο των διαδικασιών. Σε κάθε βήμα της διαδικασίας πρέπει να καθορίζεται σαφώς τι έχει γίνει από ποιόν, πότε και με ποια αποτελέσματα. Τα έγγραφα (documents) θα πρέπει να είναι γραμμένα χρησιμοποιώντας ευκρινές, καθαρό στυλ με μικρές και πλήρεις προτάσεις. Τα τεκμήρια πρέπει να διατηρούνται σε πρακτικό σχήμα, κατάλληλο και για εκπαίδευση του προσωπικού. Οι καταγραφές μπορεί να διατηρούνται είτε γραπτά είτε ηλεκτρονικά. Κάθε έγγραφο πρέπει να έχει μια μοναδική σήμανση, να επιθεωρείται και να εγκρίνεται από ένα έγκυρο πρόσωπο πριν απελευθερωθεί. Τα έγγραφα πρέπει περιοδικά να επανεκτιμώνται για να διαπιστωθεί αν εξακολουθούν να πληρούν τις αναγκαίες απαιτήσεις. Τα έγγραφα που έχουν αντικατασταθεί πρέπει να αποσύρονται από την κυκλοφορία ενώ όσα έχουν αποσυρθεί πρέπει να είναι κατάλληλα σημασμένα σαν παρωχημένα ενώ πρέπει να διατηρείται ένα αντίγραφο από αυτά από τον υπεύθυνο διαχείρισης ποιότητας σε άλλο σημείο από τα ισχύοντα έγγραφα. Δεδομένα που διατηρούνται σε υπολογιστή πρέπει να προστατεύονται από τυχόν απώλεια (back-up) ή αλλαγή τους από μη έγκυρο πρόσωπο. Πρέπει να εξασφαλίσουμε ότι τα ηλεκτρονικά δεδομένα μπορούν εύκολα να μεταφερθούν σε γραπτή μορφή.

Τα hardware και software του υπολογιστή πρέπει να ελέγχονται σε τακτά διαστήματα και να κρατούνται

αρχεία από τους ελέγχους. Μόνο εξουσιοδοτημένα πρόσωπα μπορούν να κάνουν αλλαγές στο πρόγραμμα του υπολογιστή με έγκυρες διαδικασίες και να υπάρχουν γραπτά αρχεία από αυτές τις ενέργειες. Κάθε βλάβη στο ηλεκτρονικό σύστημα δεν θα πρέπει να προκαλεί διακοπή της λειτουργίας των διαδικασιών.

Αιμοληψία

Το αρχικό βήμα για ένα ασφαλές προϊόν αίματος για μετάγγιση είναι να εξασφαλίσουμε ένα επαρκή αριθμό ασφαλών αιμοδοτών που θα έχει εξετασθεί κατάλληλα και θα έχουν χρησιμοποιηθεί ασφαλείς μέθοδοι συλλογής, παραγωγής και μεταφοράς. Σημαντικά στοιχεία ποιότητας για τα οποία θα πρέπει να υπάρχουν καθορισμένες διαδικασίες είναι:

- Η προώθηση της εθελοντικής αιμοδοσίας
- Η εγγραφή των αιμοδοτών
- Η επιλογή του αιμοδότη
- Η συλλογή του αίματος.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Πρέπει να επικυρώνονται όλες οι διαδικασίες εργαστηριακού ελέγχου πριν από τη χρήση και να πραγματοποιούνται όλοι οι εργαστηριακοί έλεγχοι που προβλέπονται από τη νομοθεσία. Επίσης να υπάρχουν διαδικασίες για τον αποκλεισμό του αιμοδότη μόνιμο ή προσωρινό και καταστροφής των ασκών σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος. Πρέπει να υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την καταλληλότητα των αντιδραστηρίων και να αξιολογείται η ποιότητα των εργαστηριακών ελέγχων κατά τακτά διαστήματα με συμμετοχή σε εξωτερικά προγράμματα διασφάλισης ποιότητας.

Παραγωγή προϊόντων αίματος

Μετά τη συλλογή, οι ασκοί αίματος πρέπει να τοποθετούνται αμέσως σε ελεγχόμενη θερμοκρασία αποθήκευσης και να μεταφέρονται στο τμήμα επεξεργασίας υπό συνθήκες θερμοκρασίας κατάλληλες για το προϊόν αίματος που θα παρασκευασθεί.

Το σύνολο του εξοπλισμού πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με επικυρωμένες διαδικασίες. Η επεξεργασία του αίματος θα γίνεται με τέτοιες μεθόδους που να εξασφαλίζουν άριστη ποιότητα του προϊόντος και αποφυγή βακτηριακής επιμόλυνσης. Πρέπει να καθορίζονται χρονικά όρια για την επεξεργασία των προϊόντων. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να διατηρούνται καθαρές με καλές συνθήκες υγιεινής και να παρακολουθείται το φορτίο μικροβιακής μόλυνσης σε κρίσιμης σημασίας εξοπλισμό, επιφάνειες και περιβάλλον των περιοχών επεξεργασίας. Οι στείρες συνδετικές συσκευές να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με επικυρωμένη διαδικασία. Σε κάθε κατηγορία προϊόντος αίματος πρέπει να γίνεται έλεγχος ποιότητας συστηματικά και για τις παραμέτρους που ορίζονται από τον Οδηγό για την Παρασκευή, τη Χρήση και τη Διασφάλιση της Ποιότητας των προϊόντων αίματος του Συμβουλίου της Ευρώπης.

Ακτινοβολημένα προϊόντα

Πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος του εξοπλισμού χορήγησης δόσης γ-ακτινοβολίας. Ο χρόνος έκθεσης πρέπει να ρυθμίζεται ώστε όλες οι μονάδες αίματος να λαμβάνουν τη συνιστώμενη ελάχιστη δόση. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται πηγή κοβαλτίου πρέπει να έχει γίνει πρόβλεψη για διάσπαση της πηγής τουλάχιστον μια φορά ετησίως. Πρέπει να χρησιμοποιείται μια δεύτερη ανεξάρτητη συσκευή χρονομέτρησης για την παρακολούθηση του χρόνου έκθεσης. Να χρησιμοποιούνται δείκτες ακτινοβολίας για να διευκολύνεται η διάκριση μεταξύ ακτινοβολημένων ή μη προϊόντων και επίσης πρέπει να υπάρχει διαδικασία που να εξασφαλίζει το διαχωρισμό τους.

Σήμανση προϊόντων αίματος

Πρέπει να υπάρχει σε όλα τα προϊόντα αίματος η κατάλληλη σήμανση. Σε όλους τους περιέκτες να τοποθετούνται ετικέτες με συναφείς πληροφορίες για την ταυτότητα τους πριν χρησιμοποιηθούν. Αν είναι δυνατόν οι κρίσιμες πληροφορίες πρέπει να αναγράφονται με ηλεκτρονικό τρόπο ώστε να μη γίνονται σφάλματα κατά την μεταγραφή των στοιχείων. Τα προϊόντα για αυτόλογη μετάγγιση πρέπει να φέρουν ειδική σήμανση.

Έγκριση για διάθεση αίματος και προϊόντων του

Πρέπει να υπάρχει ασφαλές σύστημα που να επιτρέπει την έγκριση για διάθεση μονάδων αίματος και προϊόντων του μόνο αν έχουν τηρηθεί όλες οι υποχρεωτικές απαιτήσεις. Η έγκριση πρέπει να γίνεται από εξουσιοδοτημένο άτομο. Πριν από τη χορήγηση έγκρισης για διάθεση το αίμα και τα προϊόντα του θα πρέπει να ευρίσκονται ξεχωριστά από τα εγκεκριμένα για διάθεση.

Αν δεν υπάρχει ηλεκτρονικό σύστημα ελέγχου του προϊόντος πρέπει:

- Στην ετικέτα του προϊόντος να καταγράφεται η κατάσταση του και να διακρίνονται με σαφήνεια

εκείνα που έχουν απελευθερωθεί από εκείνα που είναι σε καραντίνα.
- Να τηρούνται αρχεία που να δείχνουν ότι πριν απελευθερωθεί ένα προϊόν, όλα τα ισχύοντα έντυπα τεκμηρίωσης, τα σχετικά ιατρικά αρχεία και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων έχουν επικυρωθεί από εξουσιοδοτημένο άτομο. Αν το αίμα προέρχεται από αιμοδότη που έχει αιμοδοτήσει ξανά στο παρελθόν, πριν από την τελική απελευθέρωση του πρέπει να γίνεται σύγκριση με τα προηγούμενα αρχεία.

Όταν η απελευθέρωση γίνεται από υπολογιστή πρέπει:
- Το σύστημα του υπολογιστή να είναι απόλυτα ασφαλές όταν αφορά την πιθανότητα να απελευθερωθούν μονάδες αίματος που δεν πληρούν όλα τα κριτήρια των εργαστηριακών ελέγχων ή επιλογής των αιμοδοτών.
- Κατά τη χειροκίνητη εισαγωγή κρίσιμων δεδομένων, όπως τα αποτελέσματα των εργαστηριακών ελέγχων, να απαιτείται δεύτερη ανεξάρτητη επικύρωση από εξουσιοδοτημένο άτομο.
- Να υπάρχει κάποια ιεραρχία για την εισαγωγή, την τροποποίηση, την ανάγνωση και την εκτύπωση των δεδομένων και μέτρα πρόληψης μη εξουσιοδοτημένης εισόδου στο σύστημα, όπως προσωπικοί κωδικοί ταυτότητας που αλλάζουν σε τακτική βάση.
- Το σύστημα του υπολογιστή να αποκλείει την απελευθέρωση όλων των μονάδων αίματος που δεν θεωρούνται αποδεκτές. Να υπάρχει ένας τρόπος αποκλεισμού από μελλοντική αιμοδοσία των αντίστοιχων αιμοδοτών.

Σε περίπτωση που ένα προϊόν αίματος δεν απελευθερώνεται λόγω της πιθανής πρόκλησης βλάβης στον ασθενή, πρέπει να ανευρίσκονται και όλα τα άλλα εμπλεκόμενα προϊόντα (από την ίδια αιμοληψία και από προηγούμενη αν υπάρχουν) και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. Πρέπει να γίνεται άμεση ενημέρωση των αρχείων του, ώστε αν επιβάλλεται, να αποκλεισθεί μόνιμα από αιμοδότης

Αποθήκευση και διανομή αίματος και προϊόντων του

Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες που να εξασφαλίζουν την αποθήκευση κάθε προϊόντος αίματος στις κατάλληλες συνθήκες και την κατάλληλη θερμοκρασία που πρέπει να παρακολουθούνται σε όλη τη διάρκεια της αποθήκευσης καθώς και κατά τη μεταφορά που πιθανόν χρειαστεί. Πρέπει να υπάρχει σύστημα προειδοποίησης σε περίπτωση προβλήματος και οι μονάδες αυτολόγου αίματος να αποθηκεύονται ξεχωριστά. Πριν από τη διανομή τους τα προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά και να υπάρχει καταγραφή της διάθεσης των προϊόντων αίματος με τρόπο που να εξασφαλίζεται η ανιχνευσιμότητα. Στο αρχείο πρέπει να υπάρχει καταχώρηση του ατόμου που διένειμε και του ατόμου που παρέλαβε το προϊόν αίματος. Η επιστροφή μη χρησιμοποιουμένων μονάδων αίματος για επόμενη διάθεση πρέπει να γίνεται δεκτή μόνο όταν πληρούνται όλες οι καθορισμένες απαιτήσεις ποιότητας που εξασφαλίζουν την καταλληλότητα του.

Έλεγχος ποιότητας

Όλες οι διαδικασίες ελέγχου ποιότητας πρέπει να επικυρώνονται πριν χρησιμοποιηθούν. Ο έλεγχος ποιότητας του αίματος πρέπει να γίνεται σύμφωνα με ένα καθορισμένο σχέδιο δειγματοληψίας. Οι δοκιμασίες πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις οδηγίες που συστήνονται από τον κατασκευαστή των αντιδραστηρίων και των έτοιμων σετ των αναλύσεων. Στο αρχείο πρέπει να καταχωρούνται οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για να μπορεί να γίνει ανασκόπηση των δεδομένων. Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών του ελέγχου ποιότητας πρέπει να ανασκοπούνται περιοδικά. Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών του ελέγχου ποιότητας που δεν ικανοποιούν τα καθορισμένα κριτήρια αποδοχής πρέπει να ταυτοποιούνται με σαφήνεια έτσι ώστε να βεβαιώνεται ότι το αίμα και τα προϊόντα του από εκείνη την αιμοληψία παραμένουν σε καραντίνα και τα σχετικά δείγματα διατηρούνται για περαιτέρω αναλύσεις. Η απόδοση των διαδικασιών των δοκιμασιών ελέγχου πρέπει να αξιολογείται τακτικά με συμμετοχή σε ένα επίσημο σύστημα ελέγχου επάρκειας.

Εργαστηριακός έλεγχος του αίματος για λοιμώδη νοσήματα

Ο σκοπός του εργαστηρίου της Αιμοδοσίας είναι η εκτέλεση της σωστής δοκιμασίας στο σωστό δείγμα. Πρέπει να ακολουθείται μια αξιόπιστη διαδικασία αντιγραφής, αντιπαραβολής και ερμηνείας των αποτελεσμάτων.

Σφάλματα σε οποιοδήποτε στάδιο εκτέλεσης των εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να οδηγήσουν σε επιβλαβή μετάγγιση. Τα σφάλματα μπορεί να οφείλονται σε τεχνική αποτυχία του ελέγχου ή σε ανεπάρκεια των διαδικασιών που οδηγούν σε εσφαλμένη αναγνώριση των δειγμάτων, σε σφάλματα αντιγραφής ή σε εσφαλμένη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τα δεδομένα της αιμοεπαγρύπνησης δείχνουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις το σφάλμα είναι αποτέλεσμα

συνδυασμού παραγόντων καθώς το αρχικό σφάλμα διαιωνίζεται ή συνδυάζεται με την έλλειψη επαρκών διαδικασιών ελέγχου μέσα στο εργαστήριο. Το σύστημα διαχείρισης ποιότητας περιλαμβάνει χρήση πρότυπων διαδικασιών λειτουργίας, εκπαίδευση προσωπικού, περιοδική αξιολόγηση της τεχνικής επάρκειας του προσωπικού, γραπτή τεκμηρίωση και επικύρωση των τεχνικών, των αντιδραστηρίων και του εξοπλισμού, διαδικασίες που παρακολουθούν καθημερινά την αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων, μεθόδους ανίχνευσης σφαλμάτων στην αναλυτική διαδικασία. Πριν από την εργαστηριακή εξέταση πρέπει να τεκμηριώνεται ότι χρησιμοποιούνται τα σωστά αντιδραστήρια πριν την ημερομηνία λήξης τους, να συντηρούνται στις συνθήκες που ορίζονται από τις προδιαγραφές τους, τα δείγματα να έχουν τις σωστές ετικέτες, τα δείγματα να είναι κατάλληλα για την εξέταση, να γίνονται σε καθημερινή βάση κατάλληλοι έλεγχοι απόδοσης των μηχανημάτων και οι εξετάσεις πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ως δοκιμασίες διαλογής των αιμοδοτών για δείκτες λοιμωδών νοσημάτων πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά επικυρωμένες μέθοδοι που έχουν λάβει έγκριση από υπεύθυνες υγειονομικές αρχές. Ο κατασκευαστής πρέπει να εφαρμόζει ένα πλήρες σύστημα ποιότητας πιστοποιημένο από αρμόδιο οργανισμό.

Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο διαλογής του αίματος βασίζονται στην ανίχνευση του αντίστοιχου αντιγόνου και /ή αντισώματος ή μιας γονιδιακής αλληλουχίας. Στα kits του εμπορίου υπάρχει αρνητικό και θετικό δείγμα ελέγχου.

Η ελάχιστη απαίτηση απόδοσης της δοκιμασίας είναι το ορθό αποτέλεσμα για τα δείγματα σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Συνιστάται επιπλέον η χρήση στη δοκιμασία ενός εξωτερικού ασθενώς θετικού δείγματος ελέγχου για να είναι δυνατός ο στατιστικός έλεγχος της διαδικασίας. Οι ειδικές αρχές που πρέπει να βασίζεται η ποιότητα των δοκιμασιών διαλογής πρέπει να βασίζονται στα ακόλουθα μέτρα:

1. Εσωτερικός καθημερινός έλεγχος ποιότητας που να καλύπτει τόσο τα αντιδραστήρια όσο και τις τεχνικές. Οι νέες παρτίδες συσκευασιών αναλύσεων (kits) πρέπει να υποβάλλονται στον έλεγχο πριν την αποδοχή μιας παρτίδας (batch pre-acceptance testing).
2. Εξωτερικοί έλεγχοι ποιότητας, ιδιαίτερα η επιβεβαίωση των θετικών ευρημάτων πρέπει να γίνεται από κατάλληλο ειδικό εργαστήριο.
3. Περιστασιακές εσωτερικές ασκήσεις, χρησιμοποιώντας μια ομάδα ορών που προέκυψε από συγκρίσεις με διαθέσιμα πρότυπα.
4. Εξωτερικές ασκήσεις επάρκειας που περιλαμβάνουν την εκτέλεση συγκεκριμένων δοκιμασιών σε μια ομάδα ορών που διανέμεται στα εργαστήρια από εγκεκριμένο ίδρυμα αναφοράς. Όλες οι νέες τεχνικές και οι τροποποιήσεις των ήδη σε χρήση, πρέπει να επικυρώνονται πριν την εφαρμογή τους.
5. Η συλλογή αντιπροσωπευτικών δεδομένων μπορεί να φανεί χρήσιμη στην παρακολούθηση της απόδοσης των δοκιμασιών.

Συνιστάται να τηρείται αρχείο των θετικών αποτελεσμάτων και αξιολόγηση τους σε εθνικό επίπεδο σαν μέρος της αιμοεπαγρύπνησης. Μετά από εμβολιασμούς μπορεί να έχομε προσωρινά θετικά αποτελέσματα σε ορισμένες εξετάσεις π.χ HBV.

Πρέπει να υπάρχουν σαφώς καθορισμένες διαδικασίες για την επίλυση αντιφατικών αποτελεσμάτων και για τη διασφάλιση ότι οι μονάδες αίματος με επανειλημμένα θετικό αποτέλεσμα θα αποκλειστούν από τη χρήση και θα αποθηκευθούν σε ειδικό χώρο για να καταστραφούν. Πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες δοκιμασίες επιβεβαίωσης. Οι δοκιμασίες επιβεβαίωσης πρέπει να έχουν την ίδια ευαισθησία, αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα από τις δοκιμασίες διαλογής. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης ενός θετικού αποτελέσματος πρέπει να ενημερώνεται ο αιμοδότης και να του παρέχεται συμβουλευτική. Πρέπει να διατηρούνται σε κατεψυγμένη μορφή δείγματα από κάθε αιμοληψία για να είναι δυνατή μελλοντική ανάλυση. Η τήρηση των αλγορίθμων που έχουν δοθεί από τη Συμβουλευτική Επιτροπή Αιμοδοσίας πρέπει να τηρούνται ώστε να ακολουθείται κοινή αντιμετώπιση σε όλες τις αντιφατικές περιπτώσεις.

Ανοσοαιματολογικός έλεγχος του αίματος και των ασθενών-Συμβατότητα

Σε όλους τους αιμοδότες πρώτης φοράς προσδιορίζεται η ομάδα αίματος για τα συστήματα ABO (ευθεία και ανάστροφη), Rhesus, Kell και τα κλινικά σημαντικά ερυθροκυτταρικά αντισώματα. Η αναγραφή της ομάδας ABO και Rhesus στην ετικέτα των προϊόντων από αιμοδότες πρώτης φοράς πρέπει να βασίζεται στο αποτέλεσμα δυο ανεξάρτητων μεταξύ τους προσδιορισμών από δυο διαφορετικά άτομα. Η ομάδα τη δεύτερη φορά (μόνο ευθεία) πρέπει να γίνεται από το συνοδό σωληνάριο του ασκού. Οι αιμοδότες που έχουν ιστορικό μετάγγισης ή κύησης μετά την τελευταία αιμοδότηση πρέπει να ελέγχονται ξανά για κλινικά σημαντικά ερυθροκυτταρικά αντισώματα. Όπου έχει γίνει αυτό πρέπει να σημειώνεται στην ετικέτα του προϊόντος. Σε επόμενη αιμοδοσία

πρέπει να επιβεβαιώνεται η ομάδα από το συνοδό σωληνάριο του ασκού και να υπάρχει συμφωνία με τα τηρούμενα αρχεία. Σε περίπτωση ασυμφωνίας μέχρι να επιλυθεί το πρόβλημα και μόνο τότε απελευθερώνεται το προϊόν. Στους ασθενείς πρώτης φοράς προσδιορίζεται η ομάδα αίματος για τα συστήματα ΑΒΟ (ευθεία και ανάστροφη), Rhesus και τα κλινικά σημαντικά ερυθροκυτταρικά αντισώματα. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και σε πολυμεταγγιζόμενους συνιστάται να γίνεται πλήρης φαινότυπος Rhesus και Kell. Το παραπεμπτικό της διασταύρωσης και το δείγμα πρέπει να πληρούν τις προδιαγραφές και βασικό στοιχείο ασφάλειας αποτελεί η επανάληψη της ομάδας του ασθενή προ της μετάγγισης σε νέο δείγμα αίματος (αν ο ασθενής μεταγγίζεται στο νοσοκομείο μας για πρώτη φορά). Πρέπει να υπάρχουν γραπτές οδηγίες για επείγουσα μετάγγιση και τις απαιτήσεις μετάγγισης ειδικών κατηγοριών ασθενών (κύηση, ενδομήτρια μετάγγιση, πολυμεταγγιζόμενοι, μεταμοσχευμένοι, ασυμβατότητα κ.λπ.). Απαιτείται συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΕΚΕΑ.

Μη συμμόρφωση στις απαιτήσεις ποιότητας

Τα προϊόντα αίματος που παρεκκλίνουν από τα καθορισμένα πρότυπα ποιότητας πρέπει να μη χρησιμοποιούνται.

Καταγγελίες

Οι καταγγελίες και οι πληροφορίες συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων συμβαμάτων και αντιδράσεων που πιθανόν οφείλονται σε ελάττωμα των προϊόντων αίματος θα πρέπει να διερευνώνται προσεκτικά για τον εντοπισμό των αιτιολογικών παραγόντων του ελαττώματος και κατά περίπτωση μπορεί να συνοδεύεται από ανάκληση και λήψη διορθωτικών ενεργειών για να αποφευχθεί η επανάληψη τους. Πρέπει να υπάρχει κοινοποίηση των σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και συμβαμάτων στο ΣΚΑΕ.

Ανάκληση προϊόντων αίματος

Πρέπει να υπάρχει εξουσιοδοτημένο πρόσωπο που να αξιολογεί την ανάγκη ανάκλησης των προϊόντων αίματος και θα κάνει τις απαραίτητες ενέργειες για την πραγματοποίηση της και την ενημέρωση του ΕΚΕΑ. Οι ενέργειες πρέπει να γίνονται τάχιστα και να περιλαμβάνουν διαδικασίες εντοπισμού και ανίχνευσης όλων των προϊόντων που σχετίζονται με ένα ανακληθέν προϊόν. Στόχος της διερεύνησης είναι ο εντοπισμός του αιμοδότη που μπορεί να έχει συμβάλει στην πρόκληση της αντίδραση κατά τη μετάγγιση και στην ανάκληση των συστατικών αίματος που είναι διαθέσιμα από τον ίδιο δότη, όπως επίσης και στην ενημέρωση των ληπτών προϊόντων από τον ίδιο δότη για ενδεχόμενο κίνδυνο.

Διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες

Θα πρέπει να υπάρχει σύστημα για τη λήψη διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών σε περίπτωση μη συμμόρφωσης των προϊόντων αίματος με τις απαιτήσεις ποιότητας. Πρέπει να αναλύονται συστηματικά τα δεδομένα για να επισημαίνονται τα προβλήματα ποιότητας που μπορεί να χρειάζεται να γίνουν διορθωτικές ενέργειες ή να εντοπίζονται προβλήματα που απαιτούν προληπτικές ενέργειες. Όλα τα σφάλματα και τα ατυχήματα θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να ερευνώνται για έγκαιρη λήψη διορθωτικών ενεργειών.

Πιστοποίηση

Είναι η διαδικασία με την οποία ένας επίσημος φορέας παρέχει έπειτα από επιθεώρηση, γραπτή βεβαίωση ότι μια υπηρεσία συμφωνεί με καθορισμένες απαιτήσεις (πρότυπα). Δηλαδή απαιτεί ένα σύστημα ποιότητας που προκύπτει από την εφαρμογή του προτύπου ISO 9000.(9001:2015)

Διαπίστευση

Είναι η διαδικασία αναγνώρισης από έναν αναγνωρισμένο αρμόδιο φορέα ότι ένα εργαστήριο είναι τεχνικά ικανό να διεξάγει συγκεκριμένους τύπους δοκιμασιών ή διακριβώσεων**.** Η διαπίστευση περιλαμβάνει και την πιστοποίηση ενός εργαστηρίου. Όμως διαπίστευση σημαίνει *ότι* το εργαστήριο έχει την επάρκεια να διεξάγει καθορισμένες δραστηριότητες έτσι ώστε να τεκμηριώνεται κάθε φορά η αξιοπιστία της προσφερόμενης υπηρεσίας. Για τη διαπίστευση απαιτείται: καθορισμένο πεδίο δοκιμασιών, επιβεβαίωση της τεχνικής επάρκειας του προσωπικού, συμμετοχή σε διεργαστηριακούς ελέγχους, έλεγχο των διαδικασιών μέτρησης από ελεγκτές με αποδεδειγμένη τεχνική επάρκεια. Φορείς διαπίστευσης είναι:

- το Διεθνές Φόρουμ για τη Διαπίστευση (IAF), (www.iaf.nu)
- το Ευρωπαϊκό Σύστημα Διαπίστευσης, (www.europeanaccreditation.org)
- το Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης (ΕΣΥΔ), (www.esyd.gr) που υπάρχει εκπροσώπηση υπουργείων, επιστημονικών εταιρειών, επαγγελματικών και

κοινωνικών ενώσεων.

Για να διαπιστευθεί ένα εργαστήριο πρέπει να πληροί τις προϋποθέσεις που περιλαμβάνουν τα διεθνή «πρότυπα» EN ISO/IEC 17025:2005 και EN ISO 15189:2007.

Σκοπός του προτύπου ISO 15189 είναι να προδιαγράψει ειδικές απαιτήσεις για την ποιότητα και τεχνική ικανότητα των κλινικών εργαστηρίων. Σύμφωνα με αυτό οι απαιτήσεις για το σύστημα διαχείρισης ποιότητας περιλαμβάνουν:

- Νομική υπόσταση του εργαστηρίου
- Ethics-Δεοντολογία
- Σύστημα ποιότητας με έμφαση σε: ασφάλεια, περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ διαχείριση αποβλήτων), επικοινωνία και αλληλεπιδράσεις με ασθενείς, ιατρούς, εργαστήρια αναφοράς και προμηθευτές, εξετάσεις που παραπέμπονται σε άλλα εργαστήρια, συμβουλευτικές υπηρεσίες και ανασκόπηση διοίκησης.

Οι απαιτήσεις για την τεχνική ικανότητα περιλαμβάνουν: το προσωπικό, την περιγραφή θέσεων εργασίας, καθηκόντων και ευθυνών, την εκπαίδευση του προσωπικού, την εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων των ασθενών, τις εγκαταστάσεις και τις περιβαλλοντικές συνθήκες, την προστασία των εργαζομένων από μολύνσεις, τις εγκαταστάσεις και το περιβάλλον σε σχέση με τον ασθενή αν γίνεται λήψη δείγματος, την πρόσβαση, την καθαριότητα-τάξη, ασφαλή φύλαξη και αποκομιδή επικίνδυνων υλικών με βάση τους ισχύοντες κανονισμούς, την προ-αναλυτική διαδικασία, το εγχειρίδιο Οδηγιών (κάθε εργαστήριο συντάσσει ένα «εγχειρίδιο με οδηγίες» το οποίο διανέμεται δωρεάν στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του ή στους πελάτες του) και τη μετα-αναλυτική διαδικασία. Η οδηγία αυτή αφορά στη χρήση από τα κλινικά εργαστήρια καθιερωμένων/εγκεκριμένων εμπορικών μεθόδων, οι οποίες έχουν επικυρωθεί από την κατασκευάστρια εταιρεία του χρησιμοποιούμενου αυτόματου αναλυτή, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής οδηγίας 98/79/ΕΚ. Αυτές οι απαιτήσεις αφορούν στην αναλυτική ευαισθησία, τη διαγνωστική ευαισθησία, την αναλυτική ειδικότητα, τη διαγνωστική ειδικότητα, την ακρίβεια, την επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα, τις αλληλεπιδράσεις, τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού.

Το εργαστήριο πρέπει να επαληθεύσει ότι εφαρμόζει τη δοκιμή αυτή, ώστε να είναι κατάλληλη για τη σκοπούμενη χρήση της. Το ορθό είναι η διαπίστευση να χρησιμοποιείται μόνο για το καθαρά εργαστηριακό μέρος των Αιμοδοσιών ενώ για τις λοιπές διαδικασίες ο σωστός όρος είναι η πιστοποίηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εφαρμογή συστήματος ποιότητας στην Αιμοδοσία έχει μεγάλη σημασία για το προσωπικό γιατί θέτει στόχους, οδηγεί σε συνεργασία, αξιοποιεί τις ικανότητες και αυξάνει την αποτελεσματικότητα. Στις παρεχόμενες υπηρεσίες επίσης έχει πολύ σημαντική επίδραση γιατί υπάρχει ένα διαρκές σύστημα αξιολόγησης και ανάπτυξης που οδηγεί σε βελτίωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of the 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. Official Journal of the European Union, L33, 8/02/2003, p 30.
2. Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments. Official Journal of the European Union, L256, 1/10/2005, p 41.
3. Αναδιοργάνωση του συστήματος Αιμοδοσίας Νόμος 3402, ΦΕΚ 258/17-10-2005.
4. Π.Δ 25/2008 (ΦΕΚ 50/24-3-2008).
5. T Vuk: Quality management in blood establishments. Vox Sanguinis 2009,4:45-51.
6. JC Faber: Quality management in blood establishments: with special emphasis on the European situation. ISBT Science Series 2008,3:18-25.
7. Price TH, ed. Standards for blood banks and transfusion services. 25th ed. Bethesda, MD: AABB, 2008.
8. Baldrige National Quality Program. Health care criteria for performance excellence. Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology, 2007.
9. Οδηγός για την παρασκευή, τη χρήση και τη διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων αίματος. Σύσταση Αρ. R(95)15 του Συμβουλίου της Ευρώπης. 14η έκδοση 2008 και 16η έκδοση 2010.
10. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Έλεγχο Συμβατότητας του Αίματος μεταξύ Δότη και Λήπτη. ΕΚΕΑ Σεπτέμβριος 2009.