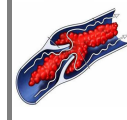




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

«Αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση»

ΟΝΟΜΑ: ΛΙΑΜΕΤΗ ΜΑΡΙΑ

Αριθμός Μητρώου: 20171025

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κ^α. ΒΑΛΣΑΜΗ ΣΕΡΕΝΑ

Η ΛΙΑΜΕΤΗ ΜΑΡΙΑ του ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, με Αριθμό Μητρώου 20171025 γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα εργασία με τίτλο «Αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση» αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές που έχω χρησιμοποιήσει έχουν δηλωθεί κατάλληλα στις βιβλιογραφικές αναφορές και παραπομπές, Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο ή/και πηγές άλλων συγγραφέων, αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή.

Η Διπλωματική Εργασία συγγράφηκε στο πλαίσιο του ΠΜΣ «Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των μεταγγίσεων» για τη λήψη Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης.

Ο/Η Δηλών/ούσα

ΛΙΑΜΕΤΗ ΜΑΡΙΑ

[υπογραφή φοιτητή/τριας]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων αυτού αποτελεί αναγκαία θεραπευτική παρέμβαση σε μια πλειονότητα παθολογικών περιπτώσεων. Επείγουσες καταστάσεις όπως χειρουργικές επεμβάσεις και οξεία αιμορραγικά περιστατικά επιβάλλεται επίσης να αναταχθούν μέσω μετάγγισης. Παρά την αναμφισβήτητη σημασία της διαδικασίας εντοπίζεται παράλληλα μια πληθώρα παραγόντων η οποία επηρεάζει το αποτέλεσμα της, απειλώντας συχνά την υγεία αλλά και τη βιωσιμότητα του ασθενή.

Ιδιαίτερα σημαντικό στη διαδικασία της μετάγγισης αποτελεί η πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, με σημαντικότερη ανάμεσα τους την εκδήλωση αιμολυτικών αντιδράσεων της μετάγγισης, είτε οξείων είτε επιβραδυνόμενων. Οι αιμολυτικές αντιδράσεις της μετάγγισης έχει διαπιστωθεί ότι δύναται να συνοδεύονται από σοβαρές επιπτώσεις, ακόμη και να αποβούν μοιραίες.

Η επικινδυνότητα ιδίως των αιμολυτικών αντιδράσεων υπογραμμίζει την αναγκαιότητα τήρησης των απαιτούμενων προϋποθέσεων κατά την διενέργεια της διαδικασίας της μετάγγισης. Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να επαγρυπνεί τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια αλλά και κατά την ολοκλήρωση της διαδικασίας καθώς η ασφάλεια του ασθενή αποτελεί τη σημαντικότερη παράμετρο στην παροχή ποιοτικής ιατροφαρμακευτικής φροντίδας.

Η παρούσα εργασία εξετάζει την σημασία της μετάγγισης καθώς και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που δύναται να παρουσιασθούν κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την ολοκλήρωση αυτής. Συγκεκριμένα επικεντρώνεται στις αιμολυτικές αντιδράσεις και αναλύει τόσο την οξεία

όσο και την επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση περιγράφοντας την κλινική εικόνα καθώς και τα συμπτώματα που συνοδεύουν την εκδήλωση τους. Ταυτόχρονα προσεγγίζει τα αίτια, τα μέσα διάγνωσης αλλά και τους πιθανούς τρόπους αντιμετώπισης αυτών. Επιπρόσθετα επιχειρεί να παραθέσει σαφείς οδηγίες αναφορικά με τη διασφάλιση της διαδικασίας της μετάγγισης αναλύοντας τα μέτρα που απαιτείται να ληφθούν τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας.

Λέξεις κλειδιά: μετάγγιση, οξεία αιμολυτική αντίδραση, επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση, ασυμβατότητα, ασφάλεια μετάγγισης.

ABSTRACT

Blood transfusion is a necessity for a variety of pathological situations. Emergencies as surgeries and acute bleeding incidents may also be treated via transfusion. Despite its undeniable value of the procedure a variety of factors is associated with its outcome and threatens both well-being and viability of patients.

An important feature of transfusion is the possible occurrence of adverse effects with most important among them the appearance of hemolytic transfusion reactions, acute or delayed. Hemolytic transfusion reactions are found to be rather common among adverse effects of blood transfusion and their detection is accompanied with severe effects even lethal.

Although the incidence of acute hemolytic transfusion reactions, which are found easier to detect, is being alleviated due to the implementation of systematic identification of patients, delayed hemolytic transfusion reactions continue to pose a challenge, mainly because of their late detection. Preventive strategies have been proposed in order to reduce hemolytic transfusion reactions and to attenuate hemolytic-associated morbidity and mortality.

It is therefore of great importance to satisfy a majority of security factors during transfusion. Both medical and nurse employees must inspect thoroughly before, during and after the completion of the procedure as patient's safety is considered to be a major parameter in providing medical care of high quality.

The present thesis examines the importance of blood transfusion as well as the possible adverse reactions that may arise during or after this

procedure. Specifically, it focuses on hemolytic transfusion reactions and analyzes both acute and delayed hemolytic transfusion reaction describing their clinical manifestations and their symptoms. Furthermore it attempts to present the causes, the diagnostic considerations and their management. At last it proposes clear guidelines concerning safe transfusion and describes different parameters that have to be applied before, during and after the completion of the procedure.

Keywords: transfusion, acute hemolytic transfusion reaction, delayed hemolytic transfusion reaction, safety of transfusion

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Σερένα Βαλσάμη επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα που ανταποκρίνεται απολύτως στα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα.

Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού μου για τις γνώσεις που απλόχερα μου χάρισαν.

Ιδιαίτερες όμως ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στην οικογένεια μου, που στάθηκε δίπλα μου καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών μου και που χωρίς αυτούς όλα τα παρακάτω δεν θα ήταν εφικτά.

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
-----------------	----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Μεταγγίσεις

1.1 Ιστορική αναδρομή	3
1.2 Ομάδες αίματος	5
1.3 Αίμα-Παράγωγα αίματος	6
1.4 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	11

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Οξεία Αιμολυτική Αντίδραση

2.1 Ορισμός	16
2.2 Αιτιολογικοί παράγοντες	16
2.3 Παθοφυσιολογία οξείας αιμολυτικής αντίδρασης	18
2.4 Κλινικά συμπτώματα οξείας αιμολυτικής αντίδρασης	22
2.5 Εργαστηριακά ευρήματα	25
2.6 Αντιμετώπιση	26

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Επιβραδυνόμενη Αιμολυτική Αντίδραση

3.1 Ορισμός	28
3.2 Αιτιολογικοί παράγοντες	28
3.3 Παθοφυσιολογία επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης	29
3.4 Κλινικά συμπτώματα επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης	31
3.5 Εργαστηριακά ευρήματα	32
3.6 Αντιμετώπιση	33
3.7 Άλλες περιπτώσεις αιμόλυσης από μετάγγιση	34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Οδηγίες για ασφαλή μετάγγιση

4.1 Ασφαλής διενέργεια της διαδικασίας	35
4.2 Κλινική απόφαση για μετάγγιση	38
4.3 Εξασφάλιση δείγματος ασθενή και προσοχή κατά την παραγγελία της μονάδας αίματος	38
4.4 Έλεγχος που προηγείται της διαδικασίας της μετάγγισης	40
4.5 Έλεγχος κατά την παράδοση του αίματος από το Τμήμα Αιμοδοσίας στο Κλινικό Τμήμα	42
4.6 Έλεγχος κατά την χορήγηση των μονάδων αίματος	42
4.7 Έλεγχος του ασθενή κατά τη διάρκεια της μετάγγισης	44

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Συχνότητα αιμολυτικών αντιδράσεων από μετάγγιση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 Ενδείξεις μετάγγισης παραγώγων αίματος

6.1 Γενικές αρχές κατευθυντήριων οδηγιών	57
6.2 Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων	58
6.3 Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αιμοπεταλίων	62
6.4 Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος	63

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 Συμπεράσματα

64

Βιβλιογραφικές αναφορές

69

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετά τις αιμολυτικές αντιδράσεις που δύναται να εκδηλωθούν κατά τη μετάγγιση αίματος ή παραγώγων αυτού και επιχειρεί να περιγράψει τους τρόπους αντιμετώπισης αυτών. Παράλληλα αναλύει τρόπους ώστε να επιτευχθεί η ασφαλής ολοκλήρωση της διαδικασίας της μετάγγισης.

Στο **Κεφάλαιο 1** Αναφέρεται η ιστορική αναδρομή της μετάγγισης, το σύστημα ABO, τα παράγωγα αίματος όπως και εισαγωγικά στοιχεία για τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της μετάγγισης.

Στο **Κεφάλαιο 2** πραγματοποιείται περιγραφή της οξείας αιμολυτικής αντίδρασης, της παθοφυσιολογίας και των αιτιών αυτής. Επίσης παρουσιάζονται τα συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα που εντοπίζονται και αναφέρονται πιθανοί τρόποι αντιμετώπισης της εκδήλωσης της.

Στο **Κεφάλαιο 3** αναλύεται η επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση, τα αίτια που την προκαλούν και η παθοφυσιολογία αυτής. Ταυτόχρονα περιγράφονται τα εργαστηριακά ευρήματα και οι τρόποι αντιμετώπισης της.

Στο **Κεφάλαιο 4** αξιολογούνται οι μέθοδοι ελέγχου της μετάγγισης που εφαρμόζονται και αναφέρονται τρόποι ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο επίπεδο ασφάλειας της διαδικασίας.

Στο **Κεφάλαιο 5** αναφέρονται στοιχεία από τα διάφορα συστήματα αιμοεπαγρύπνησης για τη συχνότητα αιμολυτικών και άλλων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Στο **Κεφάλαιο 6** περιγράφονται οι ενδείξεις μετάγγισης παραγώγων αίματος βάση των οδηγιών της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

Βασιζόμενη στην σφαιρική περιγραφή της διαδικασίας της μετάγγισης αλλά και των αιμολυτικών αντιδράσεων που δύναται να προκύψουν λόγω αυτής, η παρούσα ανασκόπηση καταλήγει σε συμπεράσματα σε ότι αφορά την ασφάλεια της εφαρμογής της διαδικασίας. Επιπρόσθετα επιχειρεί την κριτική προσέγγιση των οδηγιών που συνοδεύουν την εφαρμογή της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Μεταγγίσεις

1.1 Ιστορική αναδρομή

Οι πρώτες μεταγγίσεις αίματος πραγματοποιήθηκαν μεταξύ του 1665 και του 1668 με τους γιατρούς να πιστεύουν ότι είναι το πιο "συμβατό υγρό" με τον ανθρώπινο οργανισμό. Αρχικά έγιναν μεταγγίσεις από ζώο σε ζώο και έπειτα από ζώο σε άνθρωπο (Myhre,1990). Στηριζόμενοι σε τεχνικές εξέλιξης όπως η περιγραφή της κυκλοφορίας του αίματος από τον William Harvey το 1628 και την ανακάλυψη της "σύριγγας" χρησιμοποιώντας μια ακονισμένη πένα χήνας από τον Francis Potter το 1652 και τον Sir Christofer Wren το 1658 κατέστησαν δυνατή την έγχυση υγρών σε αγγεία (Starr,1998).

Έως τις αρχές του 1800 η διαδικασία της μετάγγισης είχε σχεδόν σταματήσει. Μέχρι τότε όμως είχε σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της ανατομίας, της φυσιολογίας, του αίματος όπως και των κινδύνων της αιμορραγίας. Ο James Blundell ανησυχώντας για την υψηλή θνησιμότητα που σχετίζεται με την αιμορραγία μετά τον τοκετό και έπειτα από αρκετά πειράματα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μόνο από άνθρωπο σε άνθρωπο πρέπει να γίνονται μεταγγίσεις. Έτσι το 1818 πραγματοποίησε την πρώτη μετάγγιση σε άνθρωπο που αιμορραγούσε, όμως ο ασθενής απεβίωσε. Έκτοτε πραγματοποιήθηκαν μεταγγίσεις οι οποίες ως το 1873 είχαν ποσοστό θνησιμότητας 56%.(Farmer,Isbister & Leahy, 2014)

Η εφεύρεση του μικροσκοπίου στον 20^ο αιώνα και η ανακάλυψη των ομάδων αίματος A, B και O αρχικά το 1900 από τον Landsteiner και στη συνέχεια της ομάδας αίματος AB από τους DeCastello και Sturti το

1902 επέτρεψε το συσχετισμό ανάμεσα στις ομάδες αίματος και της συμβατότητας κατά τις μεταγγίσεις. Βασική υπήρξε και η συμβολή του Volt ο οποίος διαπίστωσε ότι η χορήγηση αίματος από τον ίδιο δότη είναι ανεκτή μόνο σε ορισμένους δέκτες ενώ σε άλλους δύναται να προκαλέσει προβλήματα (Strobel, 2008).

Στην Ελλάδα η πρώτη μετάγγιση αίματος πραγματοποιείται στην πολυκλινική Αθηνών από τον καθηγητή Σπ. Οικονόμου το 1916, ο οποίος χρησιμοποίησε αίμα που πήρε από τον βοηθό του Μ. Παρτικαλάκη. Το 1915 ο Α. Αραβαντινός πραγματοποιεί θεραπευτικές μεταγγίσεις με την έννοια της ανοσοθεραπείας σε περιπτώσεις λεϊσμανιάσεως, στον Α΄ και Β΄ Παγκόσμιο πόλεμο δεν πραγματοποιούνται μεταγγίσεις στην Ελλάδα.

Το 1931 ο Ι. Καλαιτζής ανακοινώνει την πραγματοποίηση 22 μεταγγίσεων με τη συσκευή Ochlecker στο νοσοκομείο Ευαγγελισμός. Το 1935 Ο Ν. Πετσάλης πραγματοποιεί μεταγγίσεις αίματος πλακούντα. Ενώ το 1939 ο Μικέας Παιδούσης πρώτος διευθυντής της αιμοδοσίας του Ε.Ε.Σ πραγματοποιεί την πρώτη μετάγγιση με συντηρημένο αίμα στο Λαϊκό νοσοκομείο παρουσία του καθηγητή χειρουργικής Γ. Μακρή.

Για πολλά χρόνια ο Ε.Ε.Σ επωμίζεται το βάρος της αιμοδοσίας στην Ελλάδα στηριζόμενος στους αμειβόμενους αιμοδότες. Το 1952 ιδρύονται τέσσερα περιφερειακά κέντρα αιμοδοσίας (Π.Κ.Α) έτος ορόσημο για την Ελληνική Αιμοδοσία, αφού αρχίζει ο αγώνας για την εθελοντική μη αμειβόμενη αιμοδοσία. Το 1958 δημιουργούνται οι πρώτοι σταθμοί αιμοδοσίας (τράπεζες αίματος). Το 1960 ιδρύεται ο πρώτος σταθμός αιμορροφιλικών. Το 1962 ο Ηλίας Πολίτης αποτελεί τον πρώτο νόμιμο εκπρόσωπο, μέχρι τον θάνατο του της χώρας στην επιτροπή Εμπειρογνομόνων για την Αιμοδοσία του Συμβουλίου της Ευρώπης. Ενώ το 1963 Ο Ηλ. Πολίτης αφιερώνοντας ολοκληρωτικά

την επιστημονική του προσπάθεια στην αιμοδοσία, μετατρέπει σιγά-σιγά το Π.Κ.Α Πειραιώς σε Κρατικό Κέντρο Αιμοδοσίας και Παρασκευής Παραγώγων Αίματος (ονομασία που του δόθηκε επίσημα το 1973). Έτσι αρχίζει η πρώτη παρασκευή ξηρού πλάσματος, ινωδογόνου, παράγοντα VIII και προθρομβινικού συμπλέγματος.

Τα επόμενα χρόνια ψηφίζεται νόμος που διακόπτει την πώληση αίματος και τους αμοιβώμενους αιμοδότες. Οι ιδιωτικές τράπεζες αίματος κλείνουν και συνδέονται όλες οι κλινικές με κρατικές τράπεζες αιμοδοσίας. Μια ιδιαίτερη ημερομηνία είναι εκείνη της απώλειας του Η. Πολίτη που έδωσε τέλος στη ζωή του για ένα λάθος του βοηθού του, που επωμίστηκε εκείνος. (www.ekea.gr/αιμοδοτης/ιστορια-αιμοδοσιας/)

1.2 Ομάδες αίματος

Το 1900 ο Landsteiner ανακαλύπτει τις ομάδες αίματος ABO. Μέχρι το 1910 οι ομάδες αίματος είχαν αποδειχθεί ότι είναι ένα χαρακτηριστικό που κληρονομείται. Το 1950 αποδείχθηκε ότι αντιπροσωπεύουν αλυσίδες ολιγοσακχαρίτη σε γλυκοπρωτείνες και γλυκολιπίδια και το 1990 ανακαλύφθηκε το γονίδιο που κωδικοποιεί τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των αντιγόνων ABO. Το ABO θεωρείται σύστημα ομάδας αίματος, ανακαλύφθηκε στα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αντιγόνα του ανιχνεύονται εύκολα μέσω αιμοσυγκόλλησης (Geoff et Brommillo, 2013).

Το σύστημα ABO δηλώνει την παρουσία A και B αντιγόνου στην επιφάνεια των ερυθρών και anti-A ή anti-B αντισώματος στον ορό. Στην ομάδα A τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν αντιγόνο A, στην ομάδα B

αντιγόνο Β , στην ομάδα ΑΒ υπάρχουν αντιγόνα ΑΒ ενώ στην ομάδα Ο απουσιάζουν τόσο το Α όσο και το Β αντιγόνο αλλά έχει και anti-A και anti-B αντισώματα (Hosoi,2008).

1.3 Αίμα – Παράγωγα Αίματος

Κάθε άνθρωπος έχει στην κυκλοφορία του 4 έως 6 λίτρα αίματος με Ph που κυμαίνεται από 7,35 έως 7,45. Το αίμα διαθέτει κυτταρικά και μη κυτταρικά στοιχεία αυτά περιλαμβάνουν το πλάσμα, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.

Το πλάσμα αποτελείται 90% από νερό και μέσα του υπάρχουν πάνω από 100 διαφορετικές ουσίες διαλυμένες συμπεριλαμβανομένων ηλεκτρολυτών, ορμονών, πρωτεϊνών πλάσματος και διάφορα προϊόντα του μεταβολισμού. Τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταφέρουν οξυγόνο σε όλα τα κύτταρα του σώματος. Η αιμοσφαιρίνη είναι η κόκκινη χρωστική πρωτεΐνη που μεταφέρει το μεγαλύτερο μέρος του οξυγόνου στους ιστούς. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι η άμυνα του οργανισμού ενάντια στα βακτήρια, τους ιούς, τα παράσιτα και τα καρκινικά κύτταρα. Ενώ τα αιμοπετάλια είναι απαραίτητα για την αιμόσταση (Phillips, Collins et Dougherty,2011).

- **Ολικό αίμα**

Κατά την αιμοδοσία συλλέγεται ολικό αίμα από τον δότη και έπειτα υποβάλλεται σε διαδικασίες διαχωρισμού, σύμφωνα με τις

κατευθυντήριες οδηγίες. Η μονάδα αίματος που συλλέγεται από ένα δότη περιέχει 450-500 ml ($\pm 10\%$) ολικό αίμα (Li et al, 2017).

Το ολικό αίμα είναι αίμα που λαμβάνεται από κατάλληλο δότη χρησιμοποιώντας στείρο και ελεύθερο πυρετογόνων αντιπηκτικό διάλυμα σε κατάλληλο περιέκτη (ασκό). Το ολικό αίμα αποτελεί κυρίως το αρχικό υλικό για την παρασκευή προϊόντων αίματος. Η ταχεία μείωση των επιπέδων του παράγοντα VIII της πήξης και της λειτουργικότητας των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων καθιστά το ολικό αίμα ακατάλληλο για τη θεραπεία των διαταραχών της αιμόστασης εάν παραμείνει σε συνθήκες αποθήκευσης για περισσότερο από 24 ώρες. Αν παραταθεί περισσότερο η αποθήκευση του ολικού αίματος επέρχεται μια σειρά μεταβολών όπως αύξηση της συγγένειας για το οξυγόνο και μείωση της βιωσιμότητας των ερυθροκυττάρων, μείωση της δραστηριότητας των παραγόντων πήξης (παράγοντες VIII και V) μείωση της βιωσιμότητας και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, σχηματισμός μικροσυσσωρεύσεων, απελευθέρωση ενδοκυττάρων συστατικών όπως το κάλιο και οι πρωτεάσες των λευκοκυττάρων και ενεργοποίηση παραγόντων του πλάσματος όπως η καλλικρεΐνη. Ο όγκος του είναι 400-450 ml και έχει ως αντιπηκτικό CPDA-1 (Citrate phosphate dextrose - adenine1). Διατηρείται στους $+2^{\circ}\text{C}$ έως $+6^{\circ}\text{C}$ για 35 ημέρες.

- Λευκαφαιρεμένο ολικό αίμα

Το λευκαφαιρεμένο ολικό αίμα (whole blood, leukocyte depleted) είναι ένα προϊόν που παράγεται από το ολικό αίμα με αφαίρεση των λευκοκυττάρων μέχρι ένα μέγιστο υπολειμματικό περιεχόμενο. Γενικά για την παραγωγή λευκαφαιρεμένου ολικού αίματος χρησιμοποιείται

τεχνική διήθησης. Το πρότυπο είναι να γίνεται η λευκαφαίρεση, εντός 48 ωρών από την αιμοδοσία. Έχει όγκο 400 ± 50 ml και έχει ως αντιπηκτικό CPDA-1. ± 50 ml. Διατηρείται στους $+2^{\circ}\text{C}$ έως $+6^{\circ}\text{C}$ για 35 ημέρες.

- Συμπυκνωμένα ερυθρά

Τα παράγωγα ερυθροκυττάρων λαμβάνονται με αφαίρεση ενός μεγάλου μέρους του πλάσματος από το ολικό αίμα. Στα ερυθροκύτταρα περιέχεται επίσης το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων του ολικού αίματος (περίπου $2,5$ έως $3,0 \times 10^9$ κύτταρα) και άλλοτε άλλος αριθμός αιμοπεταλίων ανάλογα με τη μέθοδο φυγοκέντρωσης. Έχουν όγκο 280 ± 50 ml και έχει ως αντιπηκτικό CPDA-1. Τα παράγωγα διατηρούνται στους $+2^{\circ}\text{C}$ έως $+6^{\circ}\text{C}$ για 35 ημέρες.

Τα ερυθροκύτταρα σε θρεπτικό διάλυμα, ερυθροκύτταρα (AS) Additive Solution, είναι ένα προϊόν ερυθροκυττάρων που παρασκευάζεται από ολικό αίμα με απομάκρυνση του πλάσματος και επακόλουθη προσθήκη κατάλληλου θρεπτικού διαλύματος στα ερυθροκύτταρα. Περιέχει όλα τα ερυθροκύτταρα της αρχικής μονάδας ολικού αίματος, το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων (περίπου $2,5$ - $3,0 \times 10^9$ κύτταρα) και άλλοτε άλλο ποσό αιμοπεταλίων ανάλογα με τη μέθοδο φυγοκέντρωσης, εφόσον δεν έχει πραγματοποιηθεί λευκαφαίρεση. Περιέχει προσθετικά διαλύματα όπου τα περισσότερα περιέχουν χλωριούχο νάτριο, αδενίνη, γλυκόζη και μαννιτόλη διαλυμένα σε νερό. Άλλα διαλύματα περιέχουν κιτρικά ιόντα, μαννιτόλη, φωσφορικά ιόντα και γουανοσίνη. Ο όγκος του διαλύματος κυμαίνεται μεταξύ 80 και 110 ml. Διατηρούνται στους $+2$ έως $+6^{\circ}\text{C}$ και μπορεί να συντηρηθούν 42 ημέρες ανάλογα με το σύστημα αντιπηκτικού/θρεπτικού διαλύματος που χρησιμοποιείται.

- Παράγωγα αιμοπεταλίων

Τα ανακτηθέντα αιμοπετάλια μίας μονάδας είναι ένα προϊόν αιμοπεταλίων που προέρχεται από μία μονάδα ολικού αίματος. Προκειμένου να παρασκευασθούν από μία μονάδα ολικού αίματος θα πρέπει αυτή να έχει διατηρηθεί σε επικυρωμένες συνθήκες αποθήκευσης με θερμοκρασία μεταξύ $+20^{\circ}\text{C}$ και $+24^{\circ}\text{C}$ για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 24 ωρών. Μπορούν να διατηρηθούν στους $+20^{\circ}\text{C}$ με $+24^{\circ}\text{C}$ για 5 ημέρες υπό συνεχή σταθερή ανακίνηση. (www.ekea.gr)

Τα δεξαμενοποιημένα αιμοπετάλια είναι αιμοπετάλια τα οποία παρασκευάστηκαν από ολικό αίμα και περιέχουν το μεγαλύτερο μέρος του αρχικού αριθμού αιμοπεταλίων σε θεραπευτική δόση. Ένας ασκός παρασκευάζεται συνήθως από 6 μονάδες ολικού αίματος (3×10^{11} αιμοπετάλια σε 300 ml πλάσματος) (Council of Europe, 2017).

Τα αιμοπετάλια αφαίρεσης είναι ένα προϊόν που λαμβάνεται με αφαίρεση αιμοπεταλίων από έναν μόνο δότη με τη χρήση αυτοματοποιημένης διάταξης διαχωρισμού κυττάρων και περιέχει αιμοπετάλια σε θεραπευτικά αποτελεσματική δόση εναιωρούμενα σε πλάσμα. Για την παρασκευή αιμοπεταλίων αφαίρεσης λαμβάνεται από αιμοδότη ολικό αίμα με το μηχάνημα αφαίρεσης, προστίθεται αντιπηκτικό διάλυμα, που περιέχει κιτρικά ιόντα και γίνεται διαχωρισμός των αιμοπεταλίων από το ολικό αίμα. Μπορούν να διατηρηθούν στους $+20^{\circ}\text{C}$ με $+24^{\circ}\text{C}$ για 5 ημέρες υπό συνεχή σταθερή ανακίνηση. (www.ekea.gr)

- Παράγωγα πλάσματος

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) είναι ένα συστατικό για μετάγγιση ή για κλασματοποίηση, που παρασκευάζεται από ολόκληρο το αίμα είτε από το πλάσμα που συλλέγεται με αφαίρεση. Το FFP πρέπει να περιέχει 70% ή περισσότερη ποσότητα του παράγοντα VIII. Το πλάσμα που διαχωρίζεται από το πλήρες αίμα έχει συλλεχθεί σε ασκό με

ενσωματωμένους ασκούς μεταφοράς που χρησιμοποιούνται στη φυγοκέντρωση για τον διαχωρισμό του. Η παρασκευή του πλάσματος πρέπει να γίνει εντός 6 ωρών και η διαδικασία κατάψυξής του γίνεται σε ένα σύστημα που του επιτρέπει εντός μιας ώρας να φτάσει σε θερμοκρασία -20°C . Το πλάσμα συντηρείται στους -25°C για 36 μήνες και στους -18°C έως -25°C για 3 μήνες, πρέπει επίσης το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) κατά τη μεταφορά του να παραμένει στις ίδιες χαμηλές θερμοκρασίες (Council of Europe,2017).

1.4 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Παρά την αδιαμφισβήτητη ανάγκη χορήγησης αίματος μέσω μετάγγισης είναι πιθανό η εφαρμογή αυτής να επιφέρει ανεπιθύμητες επιπτώσεις στο άτομο. Κρίνεται απαραίτητος ο εντοπισμός και η πρόληψη των επιπλοκών από τη μετάγγιση ενώ ταυτόχρονα είναι επιτακτική η αύξηση της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της αποδοτικότητας της διαδικασίας (Simmons & Savage, 2015).

Ανεπιθύμητη αντίδραση μετάγγισης ορίζεται κάθε μη επιθυμητή αλλαγή στην κλινική εικόνα του λήπτη ή στην αλλαγή των εργαστηριακών ευρημάτων του, η οποία συνδέεται άμεσα ή έμμεσα με τη χορήγηση αίματος ή παραγώγου του. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να γίνουν άμεσα αντιληπτές ή μετά το πέρας της μετάγγισης ή ακόμη και μήνες ή και χρόνια μετά. Έτσι οι αντιδράσεις ταξινομούνται σε οξείες ή άμεσες και σε απότερες .

Στις οξείες αντιδράσεις τα χαρακτηριστικά τους μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, κνίδωση, αναπνευστική δυσχέρεια, υπόταση, ταχυκαρδία, ολιγουρία, αιμορραγία ακόμη και κατάρρευση. Παρατηρούνται το πρώτο 24ωρο της μετάγγισης και συνήθως εμφανίζονται τα πρώτα 15 λεπτά.

Οι άμεσες αντιδράσεις από μετάγγιση κατατάσσονται σε:

- οξεία αιμολυτική αντίδραση

Προκαλείται συνήθως από ασυμβατότητα ABO και αποτελεί τις περισσότερες φορές θανατηφόρα αντίδραση.

- πυρετική μη αιμολυτική αντίδραση - FNHTRs (Febrile non-haemolytic transfusion reactions)

Είναι η συχνότερη επιπλοκή που εμφανίζεται και ορίζεται ως η αύξηση της θερμοκρασίας του λήπτη τουλάχιστον κατά 1°C κατά τη λήψη του αίματος ή παραγώγων του ακόμη όμως και 6 ώρες μετά. Μπορεί να συνοδεύεται ή να προηγείται ρίγος (Callaghan, 2014). Είναι αντιδράσεις που συμβαίνουν στο 0,5-1% των μεταγγίσεων. Προκαλούνται από αντισώματα λευκοκυττάρων που υπάρχουν στους ασθενείς και αντιδρούν με τα λευκοκύτταρα που υπάρχουν στα μεταγγιζόμενα παράγωγα. Η αντίδραση σχετίζεται άμεσα με την ποσότητα των λευκοκυττάρων που υπάρχουν στον μεταγγιζόμενο ασκό (Cullough, 2012).

- Αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση

Συνήθως παρατηρούμε ήπιες ελάσσονες αλλεργικές αντιδράσεις. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι από ήπια ως πολύ σοβαρή.

- TRALI- Transfusion- related acute lung injury (Οξεία πνευμονική βλάβη συνδεόμενη με τη μετάγγιση)

Ορίζεται ως το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που οφείλεται στη μετάγγιση. Αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες από ανεπιθύμητη αντίδραση της μετάγγισης. Η αντίδραση παρατηρείται έως κ 6 ώρες από τη μετάγγιση. Χαρακτηρίζεται από αναπνευστική δυσχέρεια και εικόνα πνευμονικών διηθημάτων αμφοτερόπλευρα στην ακτινογραφία θώρακα του ασθενούς (Tung, Minchinton & Fraser, 2011).

- TACO

Ως TACO ορίζεται η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας του αίματος σχετιζόμενη με τη μετάγγιση και εμφανίζεται όταν γίνεται πολύ γρήγορα η μετάγγιση με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, συνήθως εμφανίζεται σε άτομα με καρδιακή δυσλειτουργία.

- Βακτηριακή επιμόλυνση (Σηψαιμία)

Παρουσιάζεται λόγω μετάγγισης παραγώγου αίματος με βακτηριακή επιμόλυνση, συνήθως αιμοπεταλίων. Οι οργανισμοί που εμπλέκονται συνήθως είναι Staphylococcus, Salmonella, Pseudomonas, Enterobacter και Yersinia. Παρατηρείται αύξηση της θερμοκρασίας κατά 2 °C ή περισσότερο, η θερμοκρασία μπορεί να ανέβει πάνω από 39°C . Επίσης μπορεί να συμβεί σηπτικό σοκ και τα συμπτώματα να μοιάζουν με οξεία ανοσολογική αντίδραση (Callaghan, 2014).

Οι απώτερες αντιδράσεις περιλαμβάνουν

- Αλλο-ανοσοποίηση

Η αλλο-ανοσοποίηση είναι μια ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού σε ένα ξένο αντιγόνο. Αφορά αντιγόνα ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Η αλλο-ανοσοποίηση για τα ερυθρά αιμοσφαίρια ανιχνεύεται με την άμεση διαδικασία Coombs, την αντίχνευση αντισωμάτων και την πτώση της Hb. (Hart, Cserti & Gazdewich, 2014)

- Επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση - DHTR (Dilayed Hemolytic Transfusion Reactions)

Είναι η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση) η οποία συμβαίνει συνήθως την 7^η ημέρα μετά τη μετάγγιση. Η αντίδραση συμβαίνει όταν μη ανιχνεύσιμα αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα, αποτέλεσμα προηγούμενης μετάγγισης, ενισχύονται με επανέκθεση στο ίδιο αντιγόνο μέσω νέας μετάγγισης.

- Ανοσοτροποποίηση από μετάγγιση – TRIM (Transfusion Related Immunomodulation)

Είναι μια αντίδραση που οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως τα υπολειπόμενα λευκοκύτταρα του ασκού, τους διαλυτούς μεσολαβητές που προέρχονται από τα λευκοκύτταρα και τα διαλυτά HLA (Human Leukocyte Antigen) πεπτίδια (Βαλσάμη,2019).

- Πορφύρα μετά μετάγγισης (PTP)

Ορίζεται ως ένα οξύ, σοβαρό επεισόδιο θρομβοκυτταροπενίας περίπου μια εβδομάδα μετά τη μετάγγιση αίματος. Συνήθως εμφανίζεται στις γυναίκες με HPA-1a (Human Platelet Antigen -1a) αρνητικό που είχαν προηγουμένως αλλοανοσοποιηθεί στην κύηση (Murphy et Pamphilion,2009).

- Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή σχετιζόμενη με μετάγγιση

TA-GVHD (Transfusion-associated graft-versus host disease)

Είναι μια σπάνια επιπλοκή των μεταγγίσεων η οποία οφείλεται στα T λεμφοκύτταρα του δότη στον ασκό τα οποία δεν εξολοθρεύονται μετά την μετάγγιση και είναι υπεύθυνα για το γενικευμένο σύνδρομο φλεγμονής που αναπτύσσει ο ασθενής. Έχει θνησιμότητα >90% παρά τις θεραπείες που δίνονται (Toby & all.,2009).

- Υπερφόρτωση με σίδηρο

Συμβαίνει συνήθως στους ασθενείς που μεταγγίζονται τακτικά, έτσι μπορούν να υπερφορτωθούν με Fe. Ο σίδηρος αρχικά αποθηκεύεται στο ήπαρ και το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα καθώς αυτοί οι ιστοί κορεννύονται, ο σίδηρος αρχίζει να εναποτίθενται σε άλλα όργανα όπως οι ενδοκρινείς αδένες και η καρδιά. Το ανθρώπινο σώμα στερείται αποτελεσματικού μέσου απομάκρυνσης της περίσσειας Fe. Έτσι σχηματίζεται μη συνδεδεμένος σε τρανσφερίνη σίδηρος που είναι τοξικός, όπου προοδευτικά καταστρέφει τα κύτταρα (Simon & all.,2016).

- Μετάδοση λοιμωδών παραγόντων

Όλα τα παράγωγα αίματος πάντα πρέπει να ελέγχονται για λοιμώδη νοσήματα όπως για την ηπατίτιδα B, την ηπατίτιδα C, τη σύφιλη και τον ιό της ανοσοανεπάρκειας (HIV). Είναι υψίστης σημασίας η σωστή επιλογή δότη, ο σωστός έλεγχος για λοιμώδη νοσήματα των μονάδων που συλλέγονται και η μείωση του διαγνωστικού παραθύρου που υπάρχει σε κάθε λοιμώδη νόσημα (Kitchen, 2010).

- Τοξικότητα από κιτρικό διάλυμα

Το κιτρικό διάλυμα , ACD (Acid Citrate Dextrose) χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό. Σε μαζικές μεταγγίσεις αυξάνεται η συγκέντρωσή του στον ασθενή που μεταγγίζεται έτσι δεσμεύεται μεγάλη ποσότητα ασβεστίου από τα κιτρικά και αναστέλλεται ο καταρράκτης της πήξης (Navkudkar, Desai & Rajadhyaksha,2020).

- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Παρουσιάζονται συνήθως στις μαζικές μεταγγίσεις και στους ασθενείς με μικρή ηλικία όπως τα νεογνά. Εμφανίζεται υπερκαλιαιμία διότι το κάλιο απελευθερώνεται από τα γερασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια

κατά τη διάρκεια της αποθήκευσής τους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αρρυθμίες. Γι' αυτό στις μαζικές μεταγγίσεις προτιμάται πρόσφατη μονάδα αίματος (Goskowicz R., 1999).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Οξεία Αιμολυτική Αντίδραση

2.1 Ορισμός

Η οξεία αιμολυτική αντίδραση αποτελεί επιπλοκή της μετάγγισης η οποία, παρότι εκδηλώνεται σπάνια, χαρακτηρίζεται ως δυνητικά θανατηφόρα. Εκδηλώνεται από τα πρώτα λεπτά της διαδικασίας έως και εντός 24 h από την έναρξη της διαδικασίας και οφείλεται σε ABO ασυμβατότητα (Caron & Goldfinger, 2000).

Η βαρύτητα της αιμόλυσης δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί καθώς δύναται μετάγγιση ελάχιστων ml ABO ασύμβατου αίματος να προκαλέσει σοβαρή αιμόλυση ενώ σε άλλες περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να ανέχεται ακόμη και ολόκληρη μονάδα αίματος δίχως αντίδραση (Simmons & Savage, 2015).

2.2 Αιτιολογικοί παράγοντες

Ο κύριος λόγος εμφάνισης οξείας αιμολυτικής αντίδρασης είναι η ασυμβατότητα κατά ABO ανάμεσα στη μεταγγιζόμενη μονάδα αίματος

και στον δέκτη αυτής. Η συνηθέστερη αιτία αφορά λάθη στην ταυτοποίηση του ασθενούς ή ακόμη και γραφικά σφάλματα κατά τη σήμανση της μονάδας αίματος ή του δείγματος του ασθενή. Σπανιότερα είναι πιθανό να οφείλεται στην παρουσία αντιερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).

Αρκεί μια ελάχιστη ποσότητα 10 ml έως 15 ml ασύμβατων κατά ABO ερυθρών αιμοσφαιρίων προκειμένου να προκληθούν σοβαρά συμπτώματα αιμολυτικής αντίδρασης στον ασθενή. Ο σχηματισμός του συμπλέγματος αντισώματος με το αντίστοιχο αντιγόνο έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Σε περίπτωση πλήρους ενεργοποίησης αυτού ο σχηματισμός του συμπλόκου έναντι της μεμβράνης προκαλεί την δημιουργία πόρων στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων με άμεσο αποτέλεσμα την έντονη ενδοαγγειακή αιμόλυση αυτών (Delaney, Wendel & Bercovitz, 2016). Ως αποτέλεσμα της αιμόλυσης ακολουθεί η απελευθέρωση Hb στο πλάσμα που παρουσιάζει κυτταροτοξική δράση και ταυτόχρονα προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση. Η βλάβη που υφίστανται τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί στην ενεργοποίηση του μηχανισμού της πηκτικότητας με συνέπεια την πολλαπλή ανεπάρκεια και δύναται να εμφανιστεί πολυοργανική ανεπάρκεια και τελικά θάνατος (Fasano & Chou, 2016).

Η συμβατότητα αιμοπεταλίων ως προς το σύστημα ABO είναι επίσης ιδιαιτέρως σημαντική και θεωρείται προτιμητέο να χορηγούνται ABO ταυτόσημα αιμοπετάλια. Η χρήση μη-ABO ταυτόσημων αιμοπεταλίων είναι αποδεκτή και βασίζεται στην ικανοποιητική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση (Ehsani et al., 2013). Ωστόσο η μετάγγιση των αιμοπεταλίων με ABO-ασυμβατότητα δύναται να προκαλέσει ενδοαγγειακή αιμόλυση και πιθανόν και θάνατο. Η

μετάγγιση αιμοπεταλίων ομάδας αίματος O σε ασθενείς άλλης ομάδας δε συνίσταται εκτός και αν υπάρχει χαμηλός τίτλος αντί-A και αντί-B (Simmons & Savage, 2015).

Οξεία αιμολυτική αντίδραση δύναται να αναπτυχθεί επίσης σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται υψηλές δόσεις ενδοαγγειακής ανοσοσφαιρίνης, ειδικότερα σε ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα αίματος A και AB. Πιθανή εξήγηση αποτελεί η υψηλότερη ποσότητα αντιγόνων A σε σχέση με εκείνα της ομάδας αίματος B στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων (Bolton-Maggs, 2017).

Αιμολυτικές αντιδράσεις με ανοσολογική βάση μπορούν ακόμη να παρουσιαστούν έπειτα από χορήγηση αιμοποιητικών κυττάρων για λόγους μεταμόσχευσης ή ακόμη και έπειτα από τη μεταμόσχευση οργάνων. Η ασυμβατότητα ανάμεσα στο πλάσμα του δότη και στα ερυθροκύτταρα του δέκτη προκαλούν την καταστροφή των ερυθροκυττάρων και επομένως αιμόλυση (Capon & Goldfinger, 2000).

2.3 Παθοφυσιολογία

Οι οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις από ABO ασυμβατότητα αναπτύσσονται ως απόκριση της χορήγησης ασύμβατων ABO ερυθροκυττάρων σε ασθενείς που διαθέτουν ήδη αντίστοιχα φυσικά αντισώματα. Τα αντιγόνα A και B στα μεταγγιζόμενα ερυθρά αλληλεπιδρούν με τα προϋπάρχουσα IgM φυσικά αντισώματα και λιγότερο με τα IgG. Τόσο η IgM ανοσοσφαιρίνη όσο και η IgG ανοσοσφαιρίνη αποτελούν ανοσοσφαιρίνες οι οποίες ενεργοποιούν την

ομάδα πρωτεϊνών του συμπληρώματος (Covin et al, 2001). Ο σχηματισμός του συμπλέγματος C5 - C9 αποτελεί επίθεση λύσης των κυτταρικών μεμβρανών η οποία δημιουργεί πολλαπλούς πόρους στις μεμβράνες των μεταγγιζόμενων ερυθροκυττάρων με αποτέλεσμα την αιμόλυση αυτών. Η προκαλούμενη έκλυση αιμοσφαιρίνης εξωκυτταρικά υπερκαλύπτει την ικανότητα πρόσδεσης της αλβουμίνης, της απτοσφαιρίνης και της αιμοπηξίνης, πρωτεϊνών του πλάσματος (Davenport, 2005). Με αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμοσφαιριναιμίας και αιμοσφαιρινουρίας. (Delaney, Wendel & Bercovitz, 2016).

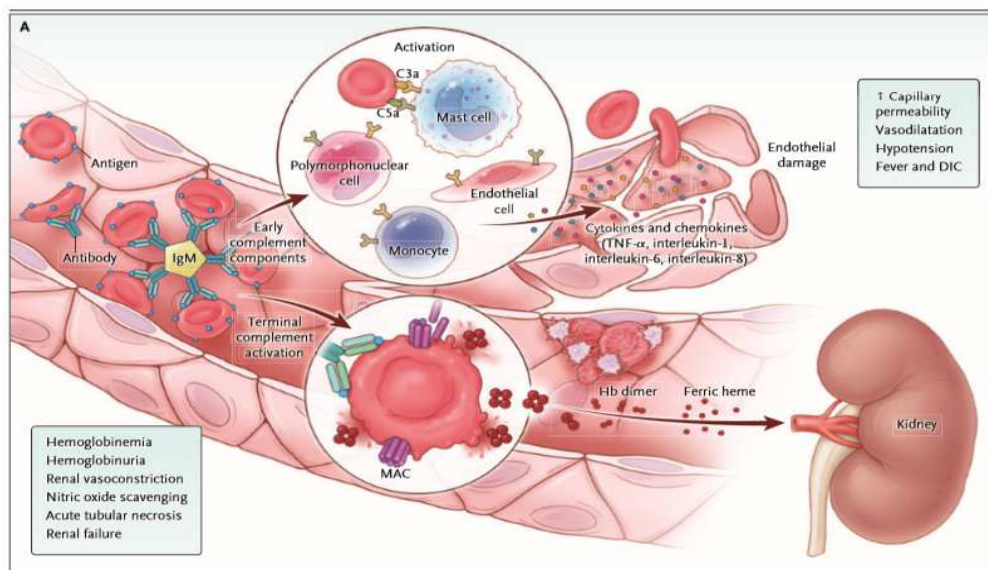
Η μη ολοκληρωμένη δραστηριοποίηση του συμπληρώματος ενεργοποιεί τους παράγοντες του συμπληρώματος C3a και C5a οι οποίες είναι αναφυλοτοξίνες και προκαλούν την παράλληλη ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων απελευθερώνοντας συγκεντρώσεις ισταμίνης και σεροτονίνης. Τα κύτταρα αυτά σε συνδυασμό με τα παραπροϊόντα της αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένων των υπολειμμάτων των ερυθροκυττάρων, ενεργοποιούν μονοκύτταρα και λευκοκύτταρα, ένζυμα και τοξίνες που προκαλούν την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, συγκεκριμένα του νεκρωτικού παράγοντα α και της ιντερλευκίνης-8 (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019). Επιπρόσθετα η ενεργοποίηση της βραδυκινίνης και των μονοπατιών απορρύθμισης επιφέρουν την εκδήλωση συστηματικής αντιφλεγμονώδους αντίδρασης η οποία συνοδεύεται από συμπτώματα πυρετού και υπότασης. Σε σοβαρά περιστατικά το σύνδρομο εξελίσσεται σε καταπληξία με τελική συνέπεια το θάνατο (Fasano & Chou, 2016).

Η μη ολοκληρωμένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος επίσης προκαλεί την καταστροφή των μη συμβατών ερυθροκυττάρων μέσω της έκλυσης C3b και της φαγοκυττάρωσης με τη βοήθεια μονοκυττάρων και μακροφάγων κυρίως στο ήπαρ. Ερυθροκύτταρα που φέρουν στην

επιφάνειά τους IgG φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα κυρίως στο σπλήνα. Η φαγοκυττάρωση των ερυθροκυττάρων πραγματοποιείται σε στάδια με τη σταδιακή απομάκρυνση των μεμβρανών αυτών και της υποκείμενης περιοχής τους οδηγώντας στο σχηματισμό σφαιροκυττάρων και μικρο-σφαιροκυττάρων (Davenport, 2005). Αυτή η εξωαγγειακή καταστροφή, η οποία εξελίσσεται με ήπιες εκλύσεις της απελευθερωμένης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα, δύναται επιπρόσθετα να ενισχυθεί από ανοσοσφαιρίνες που επιτάσσονται από ώριμα B-λεμφοκύτταρα και παράγοντες διαφοροποίησης, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 β και η ιντερλευκίνη-6 (Covin et al, 2001). Στην IgG ενδιάμεση εξωαγγειακή αιμόλυση παράγονται κυτοκίνες, αυτή που παράγεται σε υψηλά επίπεδα είναι η ιντερλευκίνη-8 και χαμηλής απόκρισης είναι η ιντερλευκίνη-1 β , η ιντερλευκίνη-6 και ο TNFa. (Davenport & Bluth, 2016)

Στο Σχήμα 2 απεικονίζεται η παθοφυσιολογία της οξείας αιμολυτικής αντίδρασης. Σύμφωνα με αυτό η ανοσολογική ασυμβατότητα ανάμεσα στο δότη αίματος και στο δέκτη προκαλεί την αναγνώριση των ξένων αντιγόνων και στην σύνδεση αυτών με την ανοσοσφαιρίνη IgM, η οποία και ενεργοποιεί το συμπλήρωμα οδηγώντας στο σχηματισμό συμπλεγμάτων με στόχο την καταστροφή των κυτταροπλασματικών μεμβρανών. Κατά συνέπεια οι μεμβράνες των ερυθροκυττάρων καταστρέφονται και απελευθερώνονται ποσότητες αιμοσφαιρίνης (Hb) στον ενδοαγγειακό χώρο και προκαλούν την τελική καταστροφή οργανικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης των νεφρικών σωληναρίων και την νεφρική ανεπάρκεια. (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019). Δυο μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται, η ενεργοποίηση του παράγοντα XII που προωθεί την

απελευθέρωση της βραδυκινίνης η οποία προκαλεί αγγειοσυστολή και υπόταση και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη που προκαλεί σχηματισμό μικροθρόμβων. Αυτοί οι δυο μηχανισμοί σε συνδυασμό προκαλούν τη μείωση της νεφρικής ροής του αίματος και τη νεφρική βλάβη. (Cullough, 2012) Παράλληλα προκαλείται ενδοεπιθηλιακή καταστροφή ενώ αυξάνεται η διαπερατότητα των αγγείων λόγω της ενεργοποίησης των φαγοκυττάρων, των μονοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία εκλύουν κυτοκίνες και ιντερλευκίνες (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).



Σχήμα 2: Παθολογικά χαρακτηριστικά της οξείας αιμολυτικής αντίδρασης (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).

2.4 Συμπτώματα

Βασικότερα συμπτώματα της οξείας αιμολυτικής αντίδρασης είναι ο πυρετός, η δύσπνοια, το ρίγος και το θωρακικό ή οσφυϊκό άλγος. Επίσης είναι δυνατό να εκδηλωθεί oligouria, αγγειοκινητική αστάθεια, αιμοσφαιριναιμία και αιμοσφαιρινουρία, νεφρική ανεπάρκεια και καρδιοαναπνευστική κατάρρευση (Capon & Goldfinger, 2000).

Από τα συμπτώματα και σημεία μεγαλύτερη συχνότητα παρουσιάζει ο πυρετός με ή χωρίς τη συνοδεία ρίγους και ακολουθεί το οπισθοστερνικό άλγος και η υπόταση. Σε μικρότερη συχνότητα παρατηρείται ναυτία και δύσπνοια. Τα αίτια εκδήλωσης του πυρετού αν και δεν έχουν διευκρινισθεί απόλυτα πιθανότατα να οφείλονται σε κυτταροκίνες οι οποίες παράγονται από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα κατά τη φύλαξη του αίματος (Delaney, Wendel & Bercovitz, 2016).

Στις περιπτώσεις που η αιμολυτική αναιμία οφείλεται σε ανοσοσφαιρίνες IgM παρατηρείται διαταραχή των μηχανισμών της πήξης (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019). Ο TNFα που παράγεται κατά τη διάρκεια της αιμόλυσης προκαλεί τον ιστικό παράγοντα του ενδοθηλίου. Ο ιστικός παράγοντας λειτουργεί ως συμπάροντας για τους παράγοντες VII και VIIIa και έτσι γίνεται η ενεργοποίηση του παράγοντα IX και X. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση, όπως και στην ασυμβατότητα ABO , θα προκαλέσει προπηκτική δραστηριότητα στα λευκοκύτταρα, λόγω του ιστικού παράγοντα (Davenport & Bluth, 2016).

Η εκλύομενη αιμοσφαιρίνη λόγω καταστροφής των ερυθροκυττάρων συνδέεται με την πρωτεΐνη απτοσφαιρίνη του πλάσματος και το σύμπλεγμα που δημιουργήθηκε αποδομείται στο δικτυοενδοεπιθηλιακό σύστημα. Μετά την κατανάλωση των

συγκεντρώσεων της απτοσφαιρίνης παραμένουν αδέσμευτες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης οι οποίες δύναται να εντοπισθούν στα ούρα σε περίπτωση που υπερβούν τα 25 mg/dl. Μέρος αυτής απορροφάται εκ νέου και ακολουθεί η εναπόθεσή της στα νεφρικά σωληνάκια. Η αποδόμηση αυτής προκαλεί την αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης προκαλώντας νεφρικές επιπλοκές (Bolton-Maggs, Wood & Wiersum-Osselton, 2015).

Η βαρύτητα της παρατηρούμενης συμπτωματολογίας κατά την οξεία αιμολυτική αντίδραση καθορίζεται κατά κύριο λόγο από την εξειδίκευση του αντιγόνου, τον τύπο της ανοσοσφαιρίνης και το εύρος αντίδρασης αυτής. Παράλληλα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος καθώς και σε κάποιες περιπτώσεις η ποσότητα της μονάδας αίματος που χορηγήθηκε στον ασθενή προτού διαπιστωθεί η αντίδραση και διακοπεί η διαδικασία. Βασικής σημασίας είναι και η γενικότερη κλινική κατάσταση του ασθενή και οι πρότερες ζωτικές του ενδείξεις (Bolton-Maggs, 2017).

Σε ασθενείς που τελούν υπό αναισθησία είναι αρκετά δύσκολο να διαπιστωθεί η οξεία αιμολυτική αντίδραση και η αναγνώριση αυτής στηρίζεται στην εκδήλωση αιμορραγίας στη θέση του τραύματος. Αντίστοιχες ενδείξεις που συμβάλλουν στον εντοπισμό της αντίδρασης είναι η πτώση της πίεσης παρά τη συνοδή χορήγηση επαρκούς ποσότητας υγρών, η αιματουρία και η αύξηση της θερμοκρασίας (Delaney, Wendel & Bercovitz, 2016).

Αιμολυτικές αντιδράσεις που προκύπτουν λόγω των αντισωμάτων του συστήματος Rh διαφέρουν σε βαρύτητα από εκείνες που οφείλονται στα αντισώματα του συστήματος ABO κυρίως γιατί στην περίπτωση Rh η αιμόλυση είναι εξωαγγειακή, γιατί τα αντισώματα είναι IgG.

Τα αντισώματα του συστήματος Kidd παρότι ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος και οδηγούν σε εξωαγγειακή αιμόλυση σπάνια επιφέρουν το θάνατο (Simmons & Savage, 2015). Εξωαγγειακή αιμόλυση προκαλούν συχνότερα πέρα από τα αντισώματα του συστήματος Rh και Kidd και άλλες κατηγορίες αντισωμάτων ιδιαίτερα των Kell και Duffy. Τα κλινικά συμπτώματα αυτών είναι ηπιότερα και συνήθως εμφανίζονται με κακοδιαθεσία και πυρετική αντίδραση (Capon & Goldfinger, 2000).

2.5 Εργαστηριακά ευρήματα

Ο εργαστηριακός έλεγχος της αντίδρασης περιλαμβάνει την επισκόπηση του δείγματος αίματος του ασθενούς για τυχόν αιμόλυση ενώ επαναλαμβάνονται οι δοκιμασίες ABO και Rh D και ταυτόχρονα διενεργείται άμεση δοκιμασία Coombs. Επαναλαμβάνεται ο έλεγχος Rh D και ABO σε δείγμα του ασκού ο οποίος επιστρέφεται στην αιμοδοσία. Επαναλαμβάνεται επίσης η δοκιμασία συμβατότητας του ασκού και του δείγματος του ασθενή πριν και μετά τη μετάγγιση.

Εάν υπάρχει διαθέσιμο δείγμα είναι θεμιτή η μέτρηση απτοσφαιρινών. Η μέτρηση των απτοσφαιρινών στον ορό διενεργείται προκειμένου να επιτευχθεί η ανίχνευση της ενδοαγγειακής καταστροφής, δηλαδή της λύσης, των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι απτοσφαιρίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες παράγονται στο ήπαρ και παρουσιάζουν την ιδιότητα να δεσμεύουν ισχυρά την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Ιδίως σε περιπτώσεις αιμολυτικών αναιμιών οι οποίες συνδέονται με την αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων η απελευθερωμένη αιμοσφαιρίνη δεσμεύεται από τις απτοσφαιρίνες και ακολουθεί ο καταβολισμός του

σχηματιζόμενου συμπλέγματος αιμοσφαιρίνης – απτοσφαιρινών. Ο ταχύτατος καταβολισμός οδηγεί στην μείωση της συγκέντρωσης των απτοσφαιρινών στον ορό του αίματος. Η μείωση συνεπώς των συγκεντρώσεων των απτοσφαιρινών συνδέεται με την καταστροφή των ερυθροκυττάρων και την εκδήλωση αιμολυτικών αντιδράσεων και είναι χρήσιμη σε διαδικασίες παρακολούθησης της πορείας του ασθενή (Capon & Goldfinger, 2000).

Η εργαστηριακή διερεύνηση η οποία και κρίνεται ως απαραίτητη να διενεργηθεί αφορά κυρίως τον έλεγχο για τυχόν σφάλματα ορθής καταγραφής που παρεμπόδισαν την επιτυχή ταυτοποίηση του ασθενή και την χορήγηση σε αυτόν της κατάλληλης μεταγγιζόμενης μονάδας (εσφαλμένη ταυτοποίησης του ασθενούς ή και του δείγματός του). Παράλληλα πραγματοποιείται οπτικός έλεγχος για αιμόλυση σε δείγμα αίματος και ούρων του ασθενή μετά την μετάγγιση ενώ επίσης προσδιορίζονται οι τιμές Hb, PT, APTT, D-dimmers, LDH, ινωδογόνου, απτοσφαιρίνης και χολερυθρίνης στον ορό του ασθενή. Ακόμη επιβάλλεται να πραγματοποιηθεί επανέλεγχος σύμφωνα με το σύστημα ABO και Rh (D) του δείγματος του ασθενή και της μεταγγιζόμενης μονάδας αίματος, επανάληψη της δοκιμασίας συμβατότητας, διενέργεια της άμεσης Coombs και έλεγχος των αντι-ερυthroκυτταρικών αντισωμάτων στο αίμα του ασθενή τόσο πριν όσο και μετά τη μετάγγιση καθώς και της μεταγγιζόμενης μονάδας. Ταυτόχρονα θα πρέπει να ελεγχθεί η συσκευή μετάγγισης για τον εντοπισμό σημείων αιμόλυσης ή άλλων ευρημάτων όπως είναι η δημιουργία πηγμάτων και η αλλαγή χρωματισμού. Προτείνεται επίσης η λήψη καλλιέργειας του περιεχομένου της μονάδας και η λήψη καλλιέργειών αίματος από τον ασθενή (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).

2.6 Αντιμετώπιση

Η οξεία αιμολυτική αντίδραση θεωρείται επείγουσα κλινική κατάσταση και παρότι βασικά συμπτώματα αυτής θεωρούνται ο πυρετός, το θωρακικό άλγος και η αλλαγή χρωματισμού των ούρων, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί και κατά την εκδήλωση ενδείξεων όπως είναι η ήπια αύξηση της θερμοκρασία κατά 1°C, ρίγη, δύσπνοια, άγχος και υπόταση, εντός λεπτών ή και 24 h από την μετάγγιση (Bolton-Maggs, Wood & Wiersum-Osselton, 2015).

Με τον εντοπισμό έστω και ενός από τα ανησυχητικά συμπτώματα που έχουν καταγραφεί και αφορούν την οξεία αιμολυτική αντίδραση το νοσηλευτικό προσωπικό υποχρεούται να διακόψει άμεσα τη διαδικασία της μετάγγισης και να προβεί στη διατήρηση της φλέβας με NaCl 0.9%. Ταυτόχρονα είναι επιτακτική η άμεση κλήση του θεράποντος ιατρού και του Τμήματος Αιμοδοσίας και να αποσταλεί πίσω σε αυτό η μεταγγιζόμενη μονάδα αλλά και δείγμα αίματος του ασθενή προκειμένου να πραγματοποιηθεί περαιτέρω έλεγχος (Fasano & Chou, 2016).

Σε ότι αφορά την αντιμετώπιση του ίδιου του ασθενή είναι σημαντικό να ξεκινήσει άμεσα η διούρηση και η χορήγηση υγρών ώστε να διατηρηθεί η ποσότητα των ούρων στα 2ml/kg/h και πιθανότατα να του δοθούν χαμηλές δόσεις ντοπαμίνης. Ο έλεγχος για την ανάπτυξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξης με πολλαπλή ανεπάρκεια παραγόντων πήξης είναι επίσης σημαντικός. Ταυτόχρονα είναι βασικό να δοθεί

προσοχή στην ποσότητα των ούρων ώστε σε περίπτωση εκδήλωσης ολιγουρίας ή ακόμη και ανουρίας να παρασχεθεί άμεση θεραπεία για την πιθανή εκδήλωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (Cunard, Marquez, Ball, 2014). Η χρήση διουρητικών αποσκοπεί στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις είναι δυνατό να απαιτηθεί η διενέργεια αιμοκάθαρσης (Covin et al, 2001).

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως στην περίπτωση υπερκαλιαιμίας είναι συχνές και απαιτούν άμεσο χειρισμό. Σε περιπτώσεις υπότασης θα πρέπει η πίεση να υποστηριχθεί με τη χορήγηση διαλύματος ντοπαμίνης σε συγκεντρώσεις 2μg με 10 μg /kg/min. Η ανάταξη της υπότασης είναι δυνατή με τη χορήγηση κρυσταλλοειδών. Πιθανή εκδήλωση αιμορραγικής διάθεσης αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αιμοπεταλίων και κρυσταλλοειδών (Capon & Goldfinger, 2000).

Βασικότερο όμως βήμα στην προστασία του ασθενή και στην άμεση αντιμετώπιση των οξέων αιμολυτικών αντιδράσεων της μετάγγισης αποτελεί η στενή και προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή κυρίως κατά τα πρώτα 10 min με 15 min της μετάγγισης από εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Σαφώς η πιο σημαντική παράμετρος είναι η πρόληψη των περιστατικών αυτών με την προσεκτική ταυτοποίηση των ασθενών (Capon & Goldfinger, 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Επιβραδυνόμενη Αιμολυτική Αντίδραση

3.1 Ορισμός

Επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση εντοπίζεται σε ασθενείς στους οποίους δεν ανιχνεύονται αντισώματα ενάντια στα ερυθροκύτταρα κατά τον έλεγχο συμβατότητας που διενεργήθηκε αλλά παρατηρείται αυξημένος ρυθμός καταστροφής των μεταγγιζόμενων ερυθρών σε χρονικό διάστημα από 24 h μέχρι και 7 ημέρες μετά από τη διενέργεια της μετάγγισης. Επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση μπορεί να παρουσιασθεί και 14 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας (Salama & Mueller-Eckhard, 2000).

Πρόκειται για αντίδραση που παρουσιάζει συχνότητα περίπου 1/6000 μεταγγίσεις και οφείλεται στην παρουσία ενός ή μιας πληθώρας αντι-ερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων με χαμηλό τίτλο τα οποία και δεν ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια του ελέγχου που πραγματοποιείται πριν από την μετάγγιση μέσω της έμμεσης Coombs και της δοκιμασίας συμβατότητας (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).

3.2 Αιτιολογικοί παράγοντες

Η επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση αποτελεί στην πράξη την αναμνηστική απάντηση του οργανισμού στην μετάγγιση. Σε αυτή εμπλέκονται κατά κύριο λόγο αντισώματα ενάντια σε αντιγόνα του

συστήματος Rhesus, του συστήματος Kidd, του συστήματος Duffy, του συστήματος Kell και του συστήματος MNSs καθώς και άλλων συστημάτων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η αιμόλυση πραγματοποιείται εξωαγγειακά καθώς τα αντισώματα που παράγονται είναι IgG και συνεπώς δεν ενεργοποιείται η ομάδα πρωτεϊνών του συμπληρώματος (Pirenne & Yazdanbakhsh, 2018).

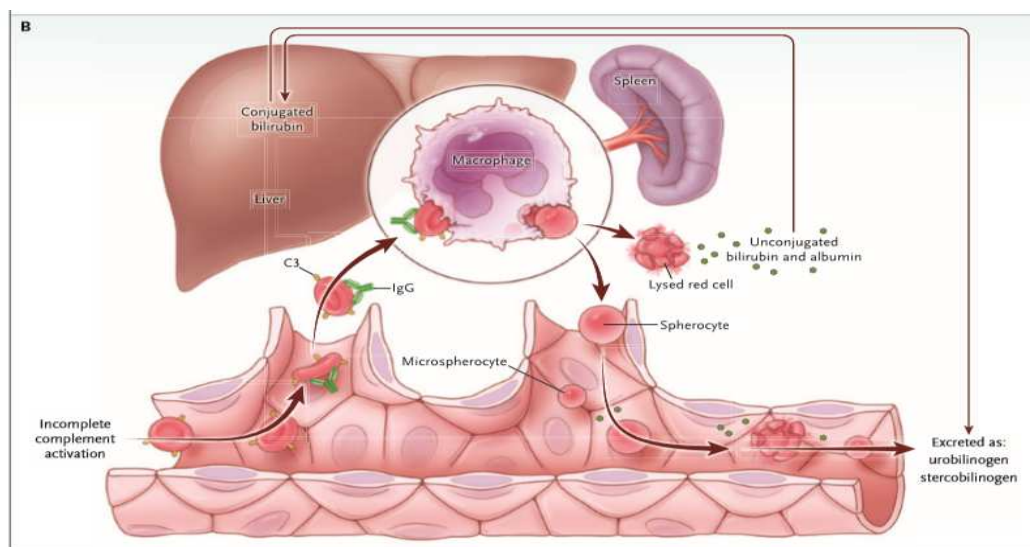
Τα άτομα που εμφανίζουν επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση έχουν συνήθως ευαισθητοποιηθεί και συνεπώς έχουν αναπτύξει αντισώματα λόγω προηγούμενης μετάγγισης ή κύησης αλλά παρουσιάζουν χαμηλό τίτλο αντισωμάτων ο οποίος δεν είναι ανιχνεύσιμος κατά τον έλεγχο screening με έμμεση Coombs. Συνεπώς η μετάγγιση εκ νέου του συγκεκριμένου αντιγόνου προκαλεί την έναρξη αναμνηστικής ανοσολογικής απόκρισης με αποτέλεσμα την ταχεία αύξηση του αντίστοιχου τίτλου των αντισωμάτων και οδηγεί σε αιμόλυση (Narbey, Habibi & Chadebech, 2017).

3.3 Παθοφυσιολογία επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης

Σε αντίθεση με την οξεία αιμολυτική αντίδραση, η επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση προκαλείται κατά κύριο λόγο εξαιτίας της αναμνηστικής ανοσολογικής αντίδρασης του ασθενή ο οποίος είχε ανοσοποιηθεί στο παρελθόν. Οι αντιδράσεις αυτές σπάνια συνιστούν επείγουσα ιατρική παρέμβαση. Στην πλειονότητα αυτών τα αλλοαντισώματα παρατηρούνται κατά τη διενέργεια ελέγχου ρουτίνας

στην υπηρεσία της αιμοδοσίας και δεν συνδέονται με κλινικά περιστατικά (Salama & Mueller-Eckhard, 2000; Davenport, 2005).

Στο Σχήμα 3 περιγράφονται τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης. Σύμφωνα με αυτό η μη ολοκληρωμένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της IgG και της C3b προκαλούν φαγοκυττάρωση ερυθροκυττάρων στο ήπαρ και στο σπλήνα οδηγώντας στο σχηματισμό σφαιροκυττάρων και μικροσφαιροκυττάρων (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).



Σχήμα 3: Παθολογικά χαρακτηριστικά της επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).

3.4 Κλινικά συμπτώματα επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης

Οι κλινικές εκδηλώσεις της επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης, αν και όταν εντοπισθούν, περιλαμβάνουν την παρουσία αναιμίας λόγω της εξωαγγειακής καταστροφής των ερυθροκυττάρων η οποία ακολουθείται από πτώση της αιμοσφαιρίνης. Πυρετός, η αιμοσφαιρινουρία και η αιμοσφαιριναιμία είναι ιδιαίτερα σπάνιο να εκδηλωθούν (Salama & Mueller-Eckhard, 2000).

Η επιβραδυνόμενη αιμόλυση η οποία συμβαίνει ημέρες ή ακόμη και μήνα μετά την μετάγγιση γίνεται λιγότερο συχνά αντιληπτή σε σχέση με την οξεία αιμολυτική αντίδραση, κυρίως λόγω της αδυναμίας σύνδεσης της με τη διαδικασία της μετάγγισης που έχει προηγηθεί μέρες πριν. Η αναιμία, τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που είχαν σε πρότερο χρόνο υποβληθεί σε μετάγγιση ή και σε μεταμόσχευση αποτελούν ενδείξεις για τον έλεγχο ανάπτυξης επιβραδυνόμενης αιμόλυσης. Η πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων λόγω κύησης επίσης θα πρέπει να ελεγχθεί (Pirenne & Yazdanbakhsh, 2018).

Σε γενικές γραμμές η κλινική εικόνα κατά την επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση είναι ήπια και σε αρκετές περιπτώσεις υποδιαγιγνώσκεται. Καθώς τα αντισώματα προκαλούν την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταγγίσθηκαν εντοπίζεται μια μη αναμενόμενη πτώση των τιμών της Hb μετά τη διαδικασία με παρουσία σφαιροκυττάρων, αύξηση της LDH και της έμμεσης χολερυθρίνης και μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρινών (Habibi, Mekontso-Dessap & Guillaud, 2016). Παράλληλα παρατηρείται θετική άμεση και έμμεση Coombs, με την άμεση Coombs να εντοπίζεται θετική για σύντομο

χρονικό διάστημα. Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται αιμοσφαιριναιμία και αιμοσφαιρινουρία καθώς και αύξηση των τιμών της κρεατινίνης (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).

3.5 Εργαστηριακά ευρήματα

Καθώς κλινικά συμπτώματα δεν παρατηρούνται σε όλες τις περιπτώσεις της επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης είναι σημαντικός ο εντοπισμός των ανάλογων εργαστηριακών δεικτών. Η εκδήλωση της αντίδρασης συνίσταται σε πτώση της αιμοσφαιρίνης ή και σε μη ικανοποιητική αύξηση των τιμών αυτής κατά 1gr/dl ανά μονάδα ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση της χολερυθρίνης. Η εκδήλωση πυρετικής αντίδρασης είναι επίσης σπάνια (Narbey, Habibi & Chadebech, 2017).

Η ανίχνευση της επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης είναι εφικτή, εφόσον δεν εντοπίζονται κλινικά συμπτώματα, μέσω του ελέγχου πριν την επόμενη μετάγγιση. Κατά τον έλεγχο βρίσκεται θετική άμεση αντίδραση Coombs λόγω της παρουσίας αλλοαντισωμάτων κατά των ερυθροκυττάρων του ασθενή (Pirenne & Yazdanbakhsh, 2018).

Η πτώση της αιμοσφαιρίνης μετά την ολοκλήρωση της μετάγγισης συχνά δεν αξιολογείται ορθά και επομένως αναζητούνται άλλα αίτια αυτής πέρα από την αιμόλυση, όπως είναι η απώλεια ποσοτήτων αίματος σε μετεγχειρητικούς ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται εκ νέου σε χειρουργική επέμβαση (Habibi, Mekontso-Dessap & Guillaud, 2016).

3.6 Αντιμετώπιση

Σε υποψία επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αναιμίας θα πρέπει άμεσα να ενημερωθεί το Τμήμα Αιμοδοσίας έτσι ώστε, εάν απαιτηθεί να χορηγηθούν επιπλέον μονάδες αίματος προς μετάγγιση, αυτές να επιλεγούν με την απαραίτητη προσοχή. Συγκεκριμένα θα πρέπει να εξασφαλισθεί ότι η μεταγγιζόμενη μονάδα είναι αρνητική ως προς το αντιγόνο έναντι στο οποίο αναπτύχθηκαν αντισώματα οπότε είναι σημαντικό η δοκιμασία διασταύρωσης να εφαρμοσθεί με κάθε προσοχή. Ειδική θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή απαιτείται σε σπάνιες περιπτώσεις (Pirenne & Yazdanbakhsh, 2018).

Καθώς τα περιστατικά επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης είναι στην πλειονότητα τους σιωπηλά και εντοπίζονται μόνο μέσω της θετικής ανίχνευσης αντισωμάτων κατά τη διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου, απαιτείται η ενημέρωση του Τμήματος Αιμοδοσίας προκειμένου να ελαττωθεί ο αντίστοιχος κίνδυνος. Ασθενείς που υπόκεινται συχνά σε μεταγγίσεις και οι οποίοι αντιμετωπίζουν εντονότερο τον κίνδυνο εκδήλωσης επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης κρίνεται προτιμητέο να λαμβάνουν φαινοτυπικά συμβατές μονάδες ερυθροκυττάρων ή μονάδες που έχουν ταυτοποιηθεί ως αρνητικές σε ότι αφορά αντιγόνα σημαντικά σε επίπεδο πρόκλησης ανοσολογικής απόκρισης, όπως εκείνα που ανήκουν στο σύστημα Rh (Salama & Mueller-Eckhard, 2000). Επιπρόσθετα σε μια προσπάθεια να ενισχυθεί ο εντοπισμός των αλλοαντισωμάτων προτείνεται ο έλεγχος αντισωμάτων να επαναλαμβάνεται σε περίοδο 1 έως 3 μηνών μετά την μετάγγιση (Narbey, Habibi & Chadebech, 2017).

3.7 Άλλες περιπτώσεις αιμόλυσης από μετάγγιση

- Αιμόλυση από ασύμβατο κατά ABO πλάσμα ή αιμοπετάλια

Θεωρείται μια σπάνια αντίδραση που οφείλεται στους δότες με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων στο πλάσμα τους. Υψηλά επίπεδα anti-A και anti-B μπορούν να προκαλέσουν αιμόλυση. Ειδικά τα αιμοπετάλια ατόμων ομάδας O έχουν υψηλό τίτλο anti-A και anti-B ενώ σπάνια ή ποτέ τα αιμοπετάλια σε άτομα ομάδας A ή B (Davenport & Bluth, 2016).

- Υπεραιμόλυση

Η υπεραιμόλυση είναι μια ανεπιθύμητη αντίδραση στην μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνήθως συμβαίνει μια εβδομάδα μετά τη μετάγγιση. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται αιμοσφαιρινουρία, πτώση της Hb, θετική DAT (Direct Antiglobulin Test) σε περίπου 50% των περιπτώσεων ή ανιχνεύονται αλλοαντισώματα. Η υπεραιμόλυση συνήθως εμφανίζεται στα άτομα που πάσχουν από θαλασσαιμία, μυελοβλάστωση και χρόνιες αναιμίες. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος στους ασθενείς που μεταγγίζονται πολύ συχνά. Η αιμόλυση μπορεί να προκληθεί από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος που ενεργοποιείται από αντισώματα του δότη καταστρέφοντας τα ερυθρά του λήπτη. Η έναρξη χορήγησης ερυθροποιητίνης για την ενεργοποίηση της ερυθροποίησης προτιμάται στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σε ενήλικους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και υπεραιμόλυση έχει αναφερθεί ότι βοηθάει η χορήγηση Rituximab. Γίνεται επίσης χορήγηση ανοσοσφαιρίνης και κορτικοειδών για να καταστείλουν την αιμόλυση. Συμπερασματικά ο ρόλος της κυκλοσπορίνης A, της αζαθειοπρίνης και της ριτουξιμάμπης στην πρόληψη και την θεραπεία είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Κύριο λόγο στη θεραπεία έχει η έγκαιρη

ανίχνευση της υπεραιμόλυσης ώστε να περιοριστεί ο αριθμός των μεταγγίσεων ή να μην μεταγγιστεί ο ασθενής καθόλου αν η κλινική του εικόνα το επιτρέπει (Hannema, Brand & Smiers, 2010).

Αιμολυτικές αντιδράσεις χωρίς την συμμετοχή του ανοσοποιητικού

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται όταν θερμανθούν $>42^{\circ}\text{C}$. Έτσι εάν υπερθερμανθεί μια μονάδα αίματος προκαλείται αιμόλυση στον λήπτη. Επίσης αν μια μονάδα ξαναψυχθεί έχει το ίδιο αποτέλεσμα.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ασύμβατα με υπότονα διαλύματα, διαλύματα D/W και φάρμακα λόγω της ωσμωτικής λύσης που μπορεί να προκληθεί.

Ερυθρά κύτταρα που χορηγούνται με φίλτρο που δέχονται μεγάλη πίεση είτε από τον ασκό είτε λόγω μικρού αυλού χορήγησης καταστρέφονται και προκαλούν αιμόλυση (Davenport & Bluth, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Οδηγίες για ασφαλή μετάγγιση

4.1 Ασφαλής διενέργεια της διαδικασίας

Η μετάγγιση αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία πολλαπλών σταδίων η οποία και θα πρέπει να εκτελείται από επαγγελματίες υγείας άριστα εκπαιδευμένους και αφού έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και συγκεκριμένα της οδηγίας 2005/62/EC. Πέρα από τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι εξίσου σημαντικό να τηρούνται οι προδιαγραφές που τίθενται σε εθνικό

επίπεδο για την εκπαίδευση του προσωπικού το οποίο και συμμετέχει στην διαδικασία της μετάγγισης (Marantidou et al., 2007).

Η εκπαίδευση των επαγγελματιών αποτελεί όπως είναι λογικό τη βάση για την εξασφάλιση της διεξαγωγής της διαδικασίας. Ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα εκπαίδευσης προϋποθέτει την παρουσία ικανής ηγεσίας και επομένως την δέσμευση από την διοίκηση της νοσοκομειακής μονάδας (Pape et al., 2009). Η σαφής ενημέρωση σε σχέση με τις απαιτήσεις των ευρωπαϊκών οδηγιών και των εθνικών όρων είναι σημαντική ενώ ταυτόχρονα είναι απαραίτητη η ενεργός παρουσία της Νοσοκομειακής Επιτροπής Μεταγγίσεων η οποία και θα φέρει την ευθύνη για το σχεδιασμό και την εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών εκπαίδευσης των κλινικών τμημάτων, του προσωπικού αιμοδοσίας και του προσωπικού που εμπλέκεται στην υποστήριξη των ατόμων κατά τη μετάγγιση (Theodossiades & Makris, 2004; Shander et al., 2007).

Κύριο μέλημα της νοσοκομειακής μονάδας θα πρέπει να είναι η παροχή υψηλού επιπέδου φροντίδας στους ασθενείς που πρόκειται να μεταγγιστούν και να επιχειρηθεί αρχικά μια καλή κλινική διαχείριση με στόχο την αποφυγή της διαδικασίας της μετάγγισης. Στην περίπτωση που δε δύναται να αποφευχθεί θα πρέπει να εφαρμοσθεί με βάση τις Κατευθυντήριες οδηγίες που διέπουν τη συγκεκριμένη διαδικασία (Refaai & Blumberg, 2013). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτός που πραγματοποιεί τη μετάγγιση έχει γνώσεις νοσηλευτικής φροντίδας ή αιμοδοσίας ενώ δεν αποκλείεται να ανήκει στο ιατρικό προσωπικό. Η ποιοτική εφαρμογή της διαδικασίας εξαρτάται από το επίπεδο γνώσεων αυτού (Smith et al., 2011).

Λάθη κατά τη μετάγγιση δεν είναι σπάνιο να συμβούν. Περιπτώσεις ασθενών με μεγάλη νοσηρότητα λόγω ασυμβατότητας ABO

έχουν καταγραφεί και έχουν διαπιστωθεί σφάλματα σε σχέση με την ομάδα αίματος και τον προσδιορισμό αυτής όπως και περιπτώσεις μεταγγίσεων εσφαλμένου συστατικού του αίματος (Dzik, Beckman & Selleng, 2008; Simmons & Savage, 2015). Αιμολυτικά επεισόδια λόγω μετάγγισης ABO-ασύμβατου αίματος και λάθος εντοπισμού του ιστορικού της ομάδας αίματος δεν είναι διόλου απίθανο να συμβούν και επομένως κρίνεται σκόπιμη και απαραίτητη η επίσημη επιτήρηση των μεταγγίσεων αίματος προς αποφυγή ενδεχόμενων λαθών αλλά και παθολογικών επιπλοκών (Snyder et al., 2010).

Σύμφωνα με τις Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης οι οποίες επιφορτίζονται με τη διασφάλιση του συστήματος ποιότητας σε σημαντικά τμήματα της αλυσίδας της μετάγγισης, τα Κέντρα Αιμοδοσίας απαιτείται να διατηρούν ένα λειτουργικό σύστημα διαχείρισης ποιότητας (Taylor, Murphy & Lowe, 2008). Παράλληλα είναι σημαντικό να υποβάλλονται σε τακτική επιθεώρηση και επιπλέον ετησίως να υποβάλλουν αίτηση συμμόρφωσης και να επιθεωρούνται σύμφωνα με την επιστροφή αυτής (Kaplan, 2007). Συγκεκριμένα σε σχέση με τα ανεπιθύμητα συμβάματα αποτελεί νομική απαίτηση της Ευρωπαϊκής Ένωσης η αναφορά αυτών καθώς με τον τρόπο αυτό έχει τη δυνατότητα να ιχνηλατήσει κάθε πιθανό παράγωγο αίματος από το δότη έως και τον μεταγγιζόμενο δέκτη (Stainsby, Russell & Cohen, 2005).

Σημαντικό βήμα στην εξασφάλιση ασφάλειας κατά τη διεξαγωγή της μετάγγισης αποτελεί ο έλεγχος που προηγείται και μέσω του οποίου τεκμηριώνεται η κατάλληλη ένδειξη. Συνεπώς τα πιθανά λάθη πριν ή και κατά την μετάγγιση διακρίνονται σε συγκεκριμένες κατηγορίες που αφορούν λάθη κατά τη λήψη της κλινικής απόφασης για τη διεξαγωγή μετάγγισης, λάθη κατά την παραγγελία των μονάδων αίματος, λάθη κατά την παράδοση των μονάδων του αίματος από το Κέντρο Αιμοδοσίας στην

νοσοκομειακή μονάδα, λάθη κατά τη χορήγηση αυτών και λάθη κατά τη διάρκεια της ίδιας της διαδικασίας. Οι αιμολυτικές αντιδράσεις αποτελούν συνέπεια που μπορεί να προκύψει με βάση την πλειονότητα των ανωτέρω αιτιών (Pape et al., 2009; Simmons & Savage, 2015).

4.2 Κλινική απόφαση για μετάγγιση

Η συγκεκριμένη διαδικασία εξασφαλίζει την ακριβή και ορθή αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή και την απόφαση εάν ενδείκνυται η διεξαγωγή μετάγγισης σε αυτόν. Η δυνατότητα πρότερης συζήτησης με τον ασθενή εάν είναι εφικτή καθώς και η λήψη ιστορικού αλλά και της συναίνεσης αυτού αποτελούν σημαντικά σημεία της διαδικασίας (Quillen & Murphy, 2006). Πιθανά λάθη στη λήψη του ιστορικού μπορεί να αποκρύψουν προηγούμενες δυσμενείς καταστάσεις λόγω μετάγγισης ή τη χορήγηση λάθος παραγώγου ή δόσης (Sharma, Kumar & Agnihotri, 2001).

4.3 Εξασφάλιση δείγματος ασθενή και προσοχή κατά την παραγγελία της μονάδας αίματος

Η σωστή διαδικασία μετάγγισης προϋποθέτει την ακριβή ταυτοποίηση του ασθενή ώστε να εξασφαλίζεται η μετάγγιση του σωστού παραγώγου αίματος στον σωστό ασθενή. Η προσεκτική συμπλήρωση του

παραπεμπτικού για μετάγγιση ή της ηλεκτρονικής παραγγελίας και η ταυτόχρονη αποστολή του δείγματος στο Τμήμα Αιμοδοσίας είναι πρωταρχικής σημασίας για την προστασία του ασθενή (Dhingra, 2002).

Τα δείγματα του αίματος που λαμβάνονται από το Τμήμα Αιμοδοσίας για τον προσδιορισμό της ομάδας αίματος και για τον έλεγχο συμβατότητας του ασθενή οφείλουν να φέρουν σε ευκρινές σημείο τα σαφή στοιχεία ταυτότητας του, τα οποία αναγράφονται άμεσα μετά την αιμοληψία στην ετικέτα των σωληναρίων που χρησιμοποιήθηκαν (Dzik, Beckman & Selleng, 2008). Ως ελάχιστα στοιχεία αναγνώρισης της ταυτότητας του ασθενή απαιτούνται το ονοματεπώνυμο και η ημερομηνία γέννησης αυτού σε συνδυασμό με ένα σειριακό κωδικό που καθορίζεται από το αντίστοιχο κλινικό τμήμα και ο οποίος είναι μοναδικός για κάθε ασθενή (Smith et al., 2011). Ακόμη και σε ασθενείς αγνώστου ταυτότητας θα πρέπει να ορίζεται με κάποιο τρόπο αυτή και επομένως χρησιμοποιείται μοναδικός κωδικός αριθμός για το συγκεκριμένο ασθενή ο οποίος επίσης αναγράφεται στον φάκελο του και σε ταινία-ταυτότητα που τοποθετείται περιμετρικά του καρπού (Ryan et al., 2015). Τόσο πριν όσο και με την ολοκλήρωση της διαδικασίας της αιμοληψίας για την αποστολή του δείγματος ταυτοποίησης θα πρέπει να πραγματοποιείται η επιβεβαίωση των στοιχείων του ασθενή (Stainsby, Russell & Cohen, 2005).

Στην περίπτωση που η ανωτέρω διαδικασία δεν ακολουθηθεί υφίσταται μεγάλη πιθανότητα να υπάρξουν λάθη στη λήψη του δείγματος αίματος και άρα να αναγραφούν λανθασμένα στοιχεία στα έγγραφα του ασθενή και σε δεύτερο χρόνο να ακολουθήσει η χορήγηση λάθος μονάδας αίματος ή ακατάλληλης δόσης (Dohnalek et al., 2004). Η πλειονότητα των σφαλμάτων που εντοπίζονται αναφέρονται κυρίως σε δείγματα τα οποία διέφεραν σε σχέση με το ιατρικό ιστορικό ή ακόμη και

σε λάθη κατά την τοποθέτηση των ετικετών στα σωληνάρια των μονάδων αίματος που λαμβάνονται από τον ασθενή (Snyder et al., 2010). Άλλα σφάλματα περιλαμβάνουν λάθη στον έλεγχο των δειγμάτων ή μη ενημέρωση του συστήματος, αλλά και λάθη στην επικοινωνία του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού με το προσωπικό του Τμήματος Αιμοδοσίας (DeAndrade et al., 2016).

4.4 Έλεγχος που προηγείται της διαδικασίας της μετάγγισης

Τα βασικότερα στάδια κατά τον έλεγχο που προηγείται της μετάγγισης είναι οι ορολογικές δοκιμασίες προκειμένου να προσδιορισθούν οι ομάδες αίματος και ο έλεγχος της συμβατότητας. Ο έλεγχος των ομάδων αίματος αφορά τον προσδιορισμό σύμφωνα με το σύστημα ABO και τον παράγοντα Rh D ενώ ο έλεγχος συμβατότητας αφορά τα προϊόντα αίματος που προορίζονται προς μετάγγιση (Hennenman, Cobleigh & Avrunin, 2008). Για τον προσδιορισμό των ομάδων αίματος το εργαστήριο στο Τμήμα Αιμοδοσίας θα πρέπει να εφαρμόζει ακριβείς και επικυρωμένες διαδικασίες οι οποίες περιλαμβάνουν το διπλό έλεγχο των στοιχείων κατά την έκδοση της συγκεκριμένης αναφοράς στην οποία και αναγράφονται τα αποτελέσματα αλλά και του συνόλου των λοιπών ορολογικών αναλύσεων που θα περιληφθούν στον ιατρικό φάκελο του ασθενή (Politis, Wiersum & Richardson, 2016). Ο έλεγχος συμβατότητας θεωρείται ιδανικό να πραγματοποιηθεί σε δείγμα διαφορετικό από εκείνο που

χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να προσδιορισθεί η ομάδα αίματος του ασθενή. Η βάση της συμβατότητας αφορά τις ορθά καθορισμένες ομάδες αίματος του δότη και του δέκτη σύμφωνα με το σύστημα ABO και Rh D (Davies, Staves & Kay, 2006). Θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται έμμεση Coombs για την εντόπιση μη αναμενόμενων α αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (Simmons & Savage, 2015).

Πιθανά λάθη σε οποιοδήποτε από αυτά τα δύο στάδια κατά τον προμεταγγισιακό έλεγχο είναι δυνατό να αποβούν μοιραία καθώς θέτουν σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή του προς μετάγγιση ασθενή. Βασικός λόγος είναι η πιθανότητα ασύμβατης μετάγγισης λόγω λάθους ταυτοποίησης, Rh D ευαισθητοποίησης με χορήγηση αίματος Rh D(+) σε Rh D(-) δέκτη (Ehsani et al., 2013; Simmons & Savage, 2015).

Σε περίπτωση που έχει δοθεί εντολή για επείγουσα μετάγγιση ή υφίσταται ειδική απαίτηση σε ότι αφορά τα παράγωγα που θα χορηγηθούν, στο παραπεμπτικό θα πρέπει να αναγράφονται σαφώς και να διαβιβαστούν με προσοχή ώστε να αποφευχθούν τυχόν λάθη όπως είναι για παράδειγμα η μη κατανόηση του κατεπείγοντος ή ο ελλιπής έλεγχος σε ότι αφορά την ταύτιση των στοιχείων του δείγματος με εκείνα που αναγράφονται στο παραπεμπτικό (Quillen & Murphy, 2006; Snyder et al., 2010). Συνεπώς δε θα πρέπει να γίνεται δεκτή η προφορική διόρθωση των στοιχείων και ταυτόχρονα το προσωπικό του Τμήματος Αιμοδοσίας θα πρέπει να καταγράφει ευκρινώς την αίτηση για αίμα (Taylor, Murphy & Lowe, 2008; Ohsaka et al., 2010).

4.5 Έλεγχος κατά την παράδοση του αίματος από το Τμήμα Αιμοδοσίας στο Κλινικό Τμήμα

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη λήψη του ασκού από τη θέση συντήρησης και την παράδοση αυτού στη σωστή Κλινική Μονάδα. Η παραλαβή του ασκού από το προσωπικό του Κλινικού Τμήματος και η σωστή συντήρηση αυτού μέχρι τη στιγμή της μετάγγισης διασφαλίζει την ποιότητα του και παράλληλα την ασφάλεια του ασθενή σύμφωνα με τις συστάσεις της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας (Sharma, Kumar & Agnihotri, 2001; Obsy, Saxena & Nelson, 2007).

Οι μονάδες αίματος επιβάλλεται να χειρίζονται με την απαιτούμενη προσοχή καθώς οι ασκοί δύναται να είναι εύθραυστοι και να ραγίσουν με την ελάχιστη καταπόνηση τους. Ο ασκός που παραλαμβάνεται θα πρέπει να ελεγχθεί ενδελεχώς για την παρουσία διαρροών ώστε να βεβαιωθεί ότι δεν έχει υποστεί καμία ζημία (Rohde et al., 2014).

4.6 Έλεγχος κατά την χορήγηση των μονάδων αίματος

Το προσωπικό που χορηγεί το προϊόν αίματος θεωρείται υπεύθυνο για τον έλεγχο των στοιχείων της ταυτότητας του ασθενή. Η ορθή ταυτοποίηση των ασθενών παρουσιάζει ύψιστη σημασία καθώς διασφαλίζει την αποφυγή λαθών που μπορεί να επιφέρουν τραγικές συνέπειες για τον ασθενή. Η χρήση περικάρπιου για την ταυτοποίηση του ασθενή διευκολύνει τη διαδικασία εξακρίβωσης των στοιχείων αυτού, προκειμένου να δεχθεί την κατάλληλη ιατροφαρμακευτική φροντίδα

(Dzik, 2006; Smith et al., 2011). Το περικάρπιο δεν ελαχιστοποιεί την ευθύνη του υγειονομικού προσωπικού σε ότι αφορά τον έλεγχο της ταυτότητας του ασθενή αν και αποτελεί σημαντικό τρόπο επικύρωσης της ταυτότητας αυτού ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που ο ασθενής δε δύναται να παρέχει ο ίδιος τις πληροφορίες αυτές (Murphy & Kay, 2004). Επιβάλλεται όμως ταυτόχρονα το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να έχει εκπαιδευτεί κατάλληλα ώστε να μπορεί να ελέγχει την ταυτότητα των ασθενών και να αναγνωρίζει την σημασία της χρήσης των περικάρπιων στην ακριβή ταυτοποίηση του (Smith et al., 2011). Το προσωπικό θα πρέπει να χρησιμοποιεί τουλάχιστον δύο δείκτες αναγνώρισης του ασθενή όταν χορηγεί προϊόντα αίματος και συγκεκριμένα οφείλει να ελέγχει το όνομα του ασθενή, το όνομα πατρός και την ημερομηνία γέννησης (Davies, Staves & Kay, 2006). Επιπλέον θα πρέπει να ζητά από τον ασθενή να δηλώσει το όνομα του και στην περίπτωση που δεν επικοινωνεί ή τελεί υπό σύγχυση, θα πρέπει κάθε πληροφορία να ζητείται από το περιβάλλον του (Ohsaka et al., 2010).

Κύριο σημείο στον έλεγχο επομένως αποτελεί η ταυτοποίηση των στοιχείων του ασθενή, αμέσως μετά την παραλαβή του ασκού, με βάση τα στοιχεία που αναγράφονται στο περικάρπιο που φέρει και των στοιχείων που αναγράφονται στον ασκό (Quillen & Murphy, 2006). Ο έλεγχος της ημερομηνίας λήξης του ασκού ακολουθεί και έπειτα είναι δυνατό να αρχίσει η μετάγγιση αυτού στον ασθενή με κατάλληλη συχνότητα που καθορίζεται και διαφοροποιείται από ασθενή σε ασθενή (Dohnalek et al., 2004).

Το προσωπικό παράλληλα επιτελεί την κλινική επιτήρηση και την εφαρμογή των αντίστοιχων μέτρων ασφαλείας σε όλη τη διάρκεια της μετάγγισης. Οφείλει να ελέγξει το παραπεμπτικό αίτησης αίματος, να επιβεβαιώσει την παρουσία ενδοφλέβιας γραμμής στον ασθενή και να

ελέγχει σε τακτά χρονικά διαστήματα τα ζωτικά σημεία αυτού, όπως είναι η θερμοκρασία του σώματος, η συχνότητα των σφυγμών και η αρτηριακή πίεση (Zubair, 2010).

Προκειμένου να αποφευχθεί η μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των προϊόντων αίματος θα πρέπει αυτά να μεταγγίζονται εντός συγκεκριμένων χρονικών ορίων τα οποία ορίζονται από το Τμήμα Αιμοδοσίας. Η έγχυση είναι σημαντικό να ολοκληρωθεί εντός 4 h από τη στιγμή της εισαγωγής της συσκευής έγχυσης στον ασκό (Trimmel, Lattacher & Janda, 2005). Σε περίπτωση διακοπής της μετάγγισης για οποιοδήποτε λόγο, δε θα πρέπει να συνεχιστεί σε δεύτερο χρόνο και το υπολειπόμενο εντός του ασκού θα πρέπει να απορρίπτεται λόγω αυξημένου κινδύνου επιμόλυνσης αυτού (Blajchman, 2002). Ο υπεύθυνος κατά την εκτέλεση της μετάγγισης επίσης θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός προκειμένου να διασφαλισθεί η απουσία κινδύνου εμβολής αέρα κατά τη διάρκεια της (Obsy, Saxena & Nelson, 2007).

4.7 Έλεγχος του ασθενή κατά τη διάρκεια της μετάγγισης

Τόσο πριν την έναρξη της διαδικασίας της μετάγγισης όσο και κατά τη διάρκεια αυτής κύριο μέλημα του προσωπικού της Νοσοκομειακής Μονάδας είναι η παρακολούθηση του μεταγγιζόμενου ασθενή. Πριν από την έναρξη της μετάγγισης θα πρέπει να ελέγχονται και να καταγράφονται λεπτομερώς τα ζωτικά σημεία του ασθενή όπως είναι η θερμοκρασία του σώματος, ο σφυγμός και η αρτηριακή πίεση και ιδανικά θα πρέπει να επανελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά

τη διάρκεια της (Ehsani et al., 2013; Ryan et al., 2015). Ειδικότερα η παρακολούθηση του ασθενή τα πρώτα 15 min της μετάγγισης κρίνεται ως ιδιαίτερος σημαντική και επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση ενδείξεων σοβαρών οξέων αιμολυτικών αντιδράσεων. Σε κάθε περίπτωση οι χρόνοι έναρξης, παύσης και διακοπής της διαδικασίας της μετάγγισης επιβάλλεται να αναγράφονται στο αρχείο του ασθενή (Politis, Wiersum & Richardson, 2016).

Η αποτελεσματικότητα της μετάγγισης του συγκεκριμένου παραγώγου αίματος καθορίζεται μέσω της καταγραφής των αντίστοιχων παραμέτρων πριν και έπειτα από την ολοκλήρωση αυτής. Σε περιστατικά άμεσης αντίδρασης στη μετάγγιση ο χρησιμοποιούμενος ασκός δεν απορρίπτεται αλλά αποστέλλεται στο τμήμα της αιμοδοσίας της νοσοκομειακής μονάδας συνοδευόμενος από την αναφορά αντίδρασης ώστε να διερευνηθούν περαιτέρω τα αίτια αυτής (DeWitt, 2010). Εάν παρίσταται ανάγκη επανάληψης της διαδικασίας της μετάγγισης θα πρέπει να προηγηθεί η λεπτομερής αξιολόγηση του ασθενή. Στη περίπτωση που η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν γίνει εγκαίρως αντιληπτή και η παροχή κατάλληλης ιατρικής φροντίδας καθυστερήσει ή δεν δοθεί, τότε ο κίνδυνος έντονης νοσηρότητας είναι αυξημένος όπως και η πιθανότητα ο ασθενής να καταλήξει (Hennenman, Cobleigh & Avrunin, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Συχνότητα αιμολυτικών αντιδράσεων από μετάγγιση.

Υπάρχουν πολλοί τύποι αντιδράσεων μετάγγισης που μπορούν να υποδιαιρεθούν με διάφορους τρόπους ανάλογα με την εμφάνιση, την παθογένεση ή τα συμπτώματά τους, γι' αυτό το λόγο ο προσδιορισμός της συχνότητας τους και η επιτήρηση τους αποτελούν σημαντικό μέρος του συστήματος ποιότητας στην ιατρική μεταγγίσεων. Η παραπάνω διαδικασία επιτυγχάνεται με την αιμοεπαγρύπνηση. Αυτή περιλαμβάνει διαδικασίες επιτήρησης, που σχετίζονται με τα ανεπιθύμητα και μη αναμενόμενα συμβάντα και αντιδράσεις στους δότες και τους λήπτες των προϊόντων αίματος (Οδηγία 2002/98/EK).

Σε καταγραφές που έχουν γίνει από το FDA (Food and Drug Administration) όσο αφορά της αιμολυτικές αντιδράσεις που έχουν προκαλέσει θάνατο του ασθενούς , διότι μόνο αυτές καταγράφονται στο Ηνωμένο Βασίλειο, αναφέρεται ότι από το 1976 έως το 1985 οι αιμολυτικές αντιδράσεις ήταν η πιο συχνή αιτία θανάτου από μετάγγιση. Τις περισσότερες φορές λόγω ασυμβατότητας ABO. Από το 2005 έως το 2016 οι θάνατοι που προκλήθηκαν από αιμόλυση μειώθηκαν αλλά εξακολουθούσαν να παραμένουν 25 στις 100.000 μονάδες που μεταγγίστηκαν. Οι περισσότερες ήταν μονάδες που δόθηκαν χωρίς διασταύρωση ως επείγουσες σε περιπτώσεις τραύματος που έχριζε άμεσης μετάγγισης. Σύμφωνα με τα παγκόσμια δεδομένα αιμοεπαγρύπνησης οι επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση αντιστοιχούν στο 4,3% από όλες τις αντιδράσεις της μετάγγισης και στο 16% όλων των σοβαρών αντιδράσεων (Panch, Montemayor-Garcia & Klein, 2019).

Ο Ολλανδικός Οργανισμός Αιμοεπαγρύπνησης TRIP (Transfusion and Transplantation Reactions in Patients), χρησιμοποιεί τον όρο:

- Σοβαρές αντιδράσεις - κάθε περιστατικό που έχει αποτέλεσμα θάνατο ή απειλή της ζωής του ασθενή, ή νοσηλεία ή παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο ή μόνιμη σημαντική αναπηρία.

Οι τελευταίες καταγραφές αναφέρουν ότι οι αντιδράσεις από ABO ασυμβατότητα από το 2013 έως το 2018 έχουν μειωθεί αρκετά και τα τελευταία τρία χρόνια παραμένουν σταθερές. Το 2018 παρουσιάστηκαν 16 αναφορές για οξεία αιμολυτική αντίδραση από μετάγγιση, 2 οφείλονταν σε ABO ασυμβατότητα, 3 σε σπάνια αντισώματα (a-Wra, a-jkb, anti I), 1 από ταυτόχρονη χορήγηση D/W, 3 από σπάνιο αντίσωμα και στις υπόλοιπες περιπτώσεις δεν ήταν διευκρινισμένη η αιτία. Ενώ επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση αναφέρεται μόνο σε 4 περιπτώσεις όπου η αντίδραση σε όλες τις περιπτώσεις ήταν αποτέλεσμα σπάνιων αντισωμάτων (www.tripnet.nl).

Το Βρετανικό σύστημα αιμοεπαγρύπνησης, είναι το Serious hazards of transfusion (SHOT). Το 2019 αναφέρει 22 περιστατικά που εμφάνισαν οξεία αιμολυτική αντίδραση με τυπικά συμπτώματα, όπως πυρετό, ρίγος και δύσπνοια. Ενώ αναφέρει 23 επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση και 4 περιπτώσεις υπεραιμόλυσης . Τρεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και μια σε ασθενή με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (Tomlison& Danaee,2019).

ΓΑΛΛΙΑ

Το 1993, σύμφωνα με το νόμο, στη Γαλλία, η αιμοεπαγρύπνηση μετατράπηκε σε εθνική ρύθμιση επιτήρησης και επιφυλακής για τη συλλογή αίματος και την παρακολούθηση των δικαιούχων με σκοπό την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών και η αναφορά είναι υποχρεωτική, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα για τη μετάγγιση τους, σε αντίθεση με άλλα κράτη μέλη. Το ANSM συγκεντρώνει όλα τα δεδομένα της αιμοεπαγρύπνησης και έχει ρόλο στην παρακολούθηση και τον έλεγχο των δραστηριοτήτων του αίματος. Προκειμένου να αξιολογηθεί η Υπηρεσία Φαρμάκων και Ασφάλειας Προϊόντων Υγείας στην εθνική βάση δεδομένων αιμοεπαγρύπνησης, εξετάστηκαν όλες οι αναφορές αντιδράσεων αιμολυτικής μετάγγισης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία από το 2000 έως το 2016. Η αιμολυτική αντίδραση ορίστηκε από τουλάχιστον ένα κλινικό σύμπτωμα μεταξύ πυρετού, πόνου, σκούρων ούρων και ένα βιολογικό χαρακτηριστικό μεταξύ της μείωσης της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, της αύξησης της LDH και της μείωσης της αιμοσφαιρίνης. Ένα ποσοστό που εμφανίζεται μεταξύ 2 έως 28 ημερών μετά τη μετάγγιση. Καταγράφηκαν 205 περιπτώσεις και αποκλείστηκαν 23 για ανεπαρκείς πληροφορίες. Η πλειονότητα των περιπτώσεων μετάγγισης εμφάνισε οξείες επιπλοκές. Περισσότερο από το 80% των ατόμων εμφάνισαν αιμολυτικές αντιδράσεις σε διάστημα 4-15 ημερών. Δέκα ασθενείς απεβίωσαν αποδίδοντας συνολικό ποσοστό θνησιμότητας 5,5%. Πρόσθετες αναλύσεις βρίσκονται σε εξέλιξη.

Ο νόμος ορίζει ότι "οποιοσδήποτε, επαγγελματίας, ειδικός, ιατρός ή υπάλληλος, ανιχνεύει τυχόν απροσδόκητα αποτελέσματα πιθανώς λόγω συστατικού αίματος, πρέπει να το αναφέρει χωρίς καθυστέρηση στον υπεύθυνο αιμοεπαγρύπνησης και αυτός με τη σειρά του να το αναφέρει περαιτέρω στον Γαλλικό Οργανισμό Ασφαλείας "(ANSM).

Η Γαλλική Εθνική Υπηρεσία για την Ασφάλεια Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας - ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) είναι υπεύθυνη για την εφαρμογή της αιμοεπαγρύπνησης που οργανώνεται σε ένα ειδικό δίκτυο που λειτουργεί σε εθνικό, περιφερειακό και τοπικό επίπεδο. Σε τοπικό επίπεδο, οι γιατροί, είναι υπεύθυνοι για την αναφορά συμβάντων μετάγγισης, διασφαλίζοντας την ιχνηλασιμότητα των μεταγγίσεων αίματος, τηρώντας τις βέλτιστες πρακτικές, από την Περιφερειακή Υπηρεσία Υγείας (Rieux et al.,2019).

ΑΥΣΤΡΑΛΙΑ

Στην Αυστραλία, το Εθνικό Πρόγραμμα Αιμοεπαγρύπνησης NBA και το HAC συνεχίζουν να υποστηρίζουν την ανάπτυξη και την ευθυγράμμιση συστημάτων αναφοράς σε επίπεδο πολιτείας με το συνιστώμενο εθνικό σύνολο δεδομένων αιμοεπαγρύπνησης και την Αυστραλιανή Εθνική Βάση Δεδομένων Αιμοεπαγρύπνησης. Από το 2012 έως το 2016 δεν υπάρχουν αρκετές καταγραφές άμεσων αιμολυτικών αντιδράσεων από μετάγγιση αλλά ούτε κ έμμεσων. Αναφέρονται μόνο δύο περιστατικά οξείας αιμολυτικής αντίδρασης από μετάγγιση λόγω ABO ασυμβατότητας σε ασθενείς >70 ετών χωρίς να επέλθει ο θάνατος. Ενώ αναφέρονται τέσσερις περιπτώσεις επιβραδυνόμενης αιμολυτικής αντίδρασης σε ασθενείς άνω των 50 ετών σε αντίδραση σε μεταγγισμένα ερυθρά (Australian Red Cross blood service,2017). Η ακόλουθη αναφορά εμφανίζει επικυρωμένα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών από συστήματα σε επίπεδο πολιτείας, όπως το Σύστημα Διαχείρισης Πληροφοριών Υγείας (HIMS) της Νέας Νότιας Ουαλίας (NSW), το πρόγραμμα Victoria V (VIC) Blood Matters Serious Transfusion Incident Reporting (STIR), το Queensland's (QLD) στο πρόγραμμα Transfusion

(QiiT) και το Σύστημα Εκμάθησης Ασφάλειας Υγείας της Νότιας Αυστραλίας (SA). Το STIR υποστηρίζει επίσης την αιμοεπαγρύπνηση στην Τασμανία (TAS), την Αυστραλιανή Πρωτεύουσα (ACT) και τη Βόρεια Επικράτεια (NT).

Η Νέα Νότια Ουαλία έχει βελτιώσει την ικανότητα αναφοράς της αιμοεπαγρύπνησης από την τελευταία έκθεση και παρείχε λεπτομερή και επικυρωμένα δεδομένα ανεπιθύμητων αντιδράσεων (όπως στοιχεία καταλογισμού και σοβαρότητας των αποτελεσμάτων) για αυτήν την αναφορά. Τα περιστατικά του Queensland (QLD) στο πρόγραμμα Transfusion παρείχαν δεδομένα μεταξύ 2011-12. Η Δυτική Αυστραλία (WA) είναι η μόνη που δεν συνεισφέρει στο εθνικό σύνολο δεδομένων για αυτήν την αναφορά. Υπήρξαν 2.251 ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο Εθνικό Πρόγραμμα Αιμοεπαγρύπνησης από το 2008–09 έως το 2012–13. Ο αριθμός των αναφορών αυξήθηκε από 294 το 2008-09 σε 615 το 2011–12, κυρίως λόγω της βελτιωμένης αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών από τη NSW, ωστόσο αυτό μειώθηκε το 2012–13 σε 429 λόγω του ότι η QLD δεν παρείχε καμία αναφορά για εκείνο το έτος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εμπύρετες μη αιμολυτικές αντιδράσεις μετάγγισης και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που αντιπροσωπεύουν το 52,6% και το 25,4% όλων των αναφορών αντίστοιχα. Τα πρώτα τρία επιβεβαιωμένα κρούσματα πορφύρας μετά τη μετάγγιση αναφέρθηκαν το 2009–10 και 2010–11 (NBA, 2014).

ΑΜΕΡΙΚΗ

Σύμφωνα με το Hemovigilance Module στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 2010 έως το 2012, συνολικά 7147 αναφορές ανεπιθύμητων

ενεργειών καταχωρήθηκαν σε 77 εγκαταστάσεις κατά την περίοδο παρακολούθησης. Παρατηρήθηκαν συνολικά 5185 ανεπιθύμητες ενέργειες από συνολικά 1354 νοσοκομεία. Από τις 24 οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν, οι μισές (12/24) ήταν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή. Οι οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις αποδόθηκαν συχνότερα στο anti-A (επτά από 24, 29,2%). Οι λοιμώξεις που μεταδίδονται με μετάγγιση αναφέρθηκαν σπάνια και κυρίως αποδόθηκαν σε μεταγγίσεις PLT (επτά από 12, 58,3%) και μεταγγίσεις RBC (τέσσερις από 12,33,3%). Οκτώ από τις 12 λοιμώξεις αποδόθηκαν σε είδη *Staphylococcus*, μία αποδόθηκε σε είδος *Corynebacterium*, μία σε *Baboti microti* και μία σε συνένωση ειδών *Acinetobacter* και *Achromobacter*. Μία από τις μεταδόσεις *Staphylococcus* αναφέρθηκε ότι είχε ως αποτέλεσμα τον θάνατο του ασθενούς. Αυτές οι λιγότερο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι :, οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις (24,0,5%), οξεία πνευμονική βλάβη (26, 0,5%) και λοιμώξεις που σχετίζονται με μετάγγιση (12, 0,2%) - αναφέρθηκαν συχνότερα ως σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή (Harvey et al., 2015).

Στις ΗΠΑ, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) απαιτεί την αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και θανάτων. Από το 2008 έως το 2012 αναφέρθηκαν 198 θάνατοι (Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, 2013). Η πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου που σχετίζεται με μετάγγιση ήταν η οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση (TRALI) σε 74 παραλήπτες. Η μείωση του ετήσιου ποσοστού TRALI οφείλεται σε αλλαγές στην πρακτική μετάγγισης (όπως στο Ηνωμένο Βασίλειο), συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των συστατικών του πλάσματος από γυναίκες δότες. Δεκατρείς από τους 21 θανάτους από βακτηριακή λοίμωξη προκλήθηκαν από αιμοπετάλια. Οι εκτιμώμενες συνιστώσες που μεταγγίζονται ετησίως είναι 24

εκατομμύρια (σε σύγκριση με περίπου 3 εκατομμύρια στο Ηνωμένο Βασίλειο) και η FDA δείχνει ότι αυτοί οι αριθμοί είναι απίθανο να αντικατοπτρίζουν την πλήρη συμμετοχή. Το Κέντρο Ελέγχου Νόσων των Ηνωμένων Πολιτειών έχει αναπτύξει ένα εθελοντικό και ανώνυμο εθνικό πρόγραμμα αναφοράς με είσοδο μέσω Διαδικτύου (μια Ενότητα Αιμοεπαγρύπνησης στο Εθνικό Δίκτυο Ασφάλειας Υγείας). Έως το 2012 είχαν εγγραφεί περισσότερα από 140 ιδρύματα, τα οποία εκτιμάται ότι αντικατοπτρίζουν την παρακολούθηση <5% των μεταγίσεων. Τα βασικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από την Εθνική Έρευνα Συλλογής και Χρήσης Αίματος (NBCUS) για το 2008 έδειξαν ότι ο αναφερόμενος ρυθμός ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν 26 συμβάντα/1000 μονάδες που μεταγίστηκαν σε σύγκριση με 3-7 συμβάντα σε άλλα εθνικά σχήματα που υποδηλώνουν ανεπαρκή αναφορά (American Association of Blood Banks) [AABB], 2009).

NORBHΓIA

Σύμφωνα με τις καταγραφές που δίνει η βάση δεδομένων του Συστήματος αιμοεπαγρύπνησης της Νορβηγίας, ο αριθμός των αναφορών για ανεπιθύμητα συμβάντα από μεταγίσεις, αυξήθηκε τα πρώτα χρόνια και στη συνέχεια φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί. Νοσοκομεία και τμήματα αιμοδοσίας που ανέφεραν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν το 2010, αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 98% των μεταγίσεων στη Νορβηγία (www.hemovigilans.no).

Από το 2004 έως το 2011 2,06 εκατομμύρια μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και πλάσματος μεταγίστηκαν στη

Νορβηγία και αναφέρθηκαν 2607 επιπλοκές μετάγγισης . Από το 2004 έως το 2009 καταγράφηκαν 147 αναφορές ανά 100.000 μεταγγίσεις. Από το 2010 καταγράφηκαν 67 αναφορές ανά 100.000 μεταφορές. Συνολικά 61 αντιδράσεις αιμολυτικής αντίδρασης από μετάγγιση αναφέρθηκαν. Δεκαέξι οφείλονταν στην ασυμβατότητα του ABO, εκτός από μια που προκλήθηκε από τη μετάγγιση αίματος σε άλλον ασθενή από το προβλεπόμενο. 45 αντιδράσεις αιμολυτικής αντίδρασης από μετάγγιση, οξείες ή καθυστερημένες, προκλήθηκαν από αντισώματα εκτός ABO. Αναφέρθηκαν εννέα θάνατοι που σχετίζονται με μετάγγιση. Ένας ασθενής απεβίωσε μετά από ABO αιμολυτική αντίδραση (2004). Περίπου το 90% των επιπλοκών μετάγγισης αναφέρονται ως δευτερεύουσες και 10% ως σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή. Οι πιο συχνές ήταν εμπύρετες μη αιμολυτικές αντιδράσεις μετάγγισης που εμφανίζονται σε περίπου 80 από 100.000 μεταγγίσεις. Η δεύτερη πιο συχνή ήταν η αλλεργική αντίδραση που είχε μια συχνότητα 25 αν 100.000 μεταγγίσεις. Οι πολύ σοβαρές επιπλοκές μετάγγισης νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή και πορφύρα μετά τη μετάγγιση δεν αναφέρθηκαν. Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση καταγράφηκε μία έως πέντε φορές ετησίως, ενώ η δύσπνοια άλλων αιτιών, όπως η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, ήταν πιο συχνή. Ωστόσο, μία περίπτωση μετάδοσης του ιού της Varicella (2007), μία περίπτωση μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας A (2008), μία περίπτωση πιθανής μετάδοσης του Parvovirus B19 (2009), μία περίπτωση μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C (2010) και μία περίπτωση μετάδοσης βακτηριδίων στη μετάγγιση αιμοπεταλίων (2010) καταγράφηκαν. Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών είναι διαφορετικός για τα διάφορα συστατικά του αίματος. Επιπλοκές αναφέρονται σε 370 ανά 100.000 συμπυκνώματα αιμοπεταλίων που μεταγγίστηκαν, σε 144 ανά 100.000 συμπυκνώματα ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταγγίστηκαν

και σε 27 ανά 100.000 μονάδες πλάσματος που μεταγγίστηκαν (Johansen et al., 2010).

ΕΥΡΩΠΗ

Το 2017 καταγράφηκαν συνολικά 3.114 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAR, Serious Adverse Reaction) με αιτιατή σχέση 1 έως 3. Ωστόσο, οκτώ χώρες (DK, EE, ES, IT, LT, LU, RO και SE) δεν ανέφεραν κανένα SAR επιπέδου καταλογισμού 1. Η οδηγία 2005/61 / ΕΚ προβλέπει ότι τα ιδρύματα αναφοράς κοινοποιούν στην αρμόδια αρχή όλες τις σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για την αιτιακή σχέση 2 ή 3.

Από τις 1.871 αναφορές SAR αιτιακής σχέσης 2,3 οι 184 αφορούσαν ανοσολογικής αιτίας αιμολυτική αντίδραση. Οι 67 από ασυμβατότητα ABO και οι 116 σε αλλοαντίσωμα. Από αυτές 9 οδήγησαν σε θάνατο του ασθενούς που αντιστοιχεί στο 32,1% όλων των θανάτων που προκλήθηκαν. Σε μη ανοσολογικής αιτία αιμολυτική αντίδραση αναφέρονται 8 περιστατικά, με έναν ασθενή να καταλήγει.

Σύμφωνα με την οδηγία, το επίπεδο 2 θα πρέπει να εξεταστεί όταν είναι πιθανό τα αποδεικτικά στοιχεία να είναι υπέρ της αποδοχής της ανεπιθύμητης αντίδρασης στο αίμα ή στο συστατικό του αίματος και το επίπεδο 3 εξετάζεται όταν είναι βέβαιο ότι υπάρχουν πειστικά στοιχεία για την απόδοση. Από αυτούς, 28 κατέληξαν και συγκεκριμένα 23 θάνατοι συσχετίζονταν με μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, 2 με μετάγγιση αιμοπεταλίων, 2 με μετάγγιση πλάσματος και 1 με μετάγγιση με περισσότερα από 1 συστατικά.

Για τις χώρες που παρείχαν δεδομένα για τον αριθμό SAR και τις μονάδες που μεταγγίστηκαν ανά συστατικό αίματος, υπήρχαν 11.050 μονάδες που μεταγγίστηκαν ανά SAR. Κατά τη διάρκεια της συλλογής ολικού αίματος, τα κύρια προβλήματα που αναφέρθηκαν ήταν αγγειακές αντιδράσεις και σοβαρό καρδιαγγειακό συμβάν ή θάνατο έως και 24 ώρες μετά τη μετάγγιση (EU, 2018).

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΣΚΑΕ

Στην Ελλάδα το έργο της αιμοεπαγρύπνησης έχει αναλάβει το Συντονιστικό Κέντρο Αιμοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ), το οποίο ιδρύθηκε από το Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (Κ.Ε.Ε.Λ) το 1995. Από τον Ιανουάριο του 2008 το ΣΚΑΕ έχει έδρα στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. Το ΣΚΑΕ κοινοποιεί τα αποτελέσματα της επιδημιολογικής επιτήρησης στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ και στο Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α) (Νόμος 3402/2005 άρθρο 10), ενώ η υπουργική απόφαση (Υ4γ/οικ.11345/ΦΕΚ 261 Β΄-2011) σχετικά με την αιμοεπαγρύπνηση, ορίζει ως υπεύθυνο της αιμοεπαγρύπνησης το ΣΚΑΕ που ανήκει στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. Το 2019 στην Ελλάδα ιδρύθηκε ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), όπου και ανέλαβε το σύστημα αιμοεπαγρύπνησης στην Ελλάδα σε συνεργασία με διεθνείς οργανισμούς και όργανα επιτήρησης (eody.gov.gr).

Παρουσιάζονται δεδομένα αιμοεπαγρύπνησης της περιόδου 1997-2011 σε σύνολο 7.506.583 μεταγγισθέντων προϊόντων. Στη διάρκεια 1997-2011 καταγράφηκαν 562 σοβαρές αντιδράσεις περιλαμβανομένων 3 θανάτων σε ασθενείς, που παρουσίασαν αντίστοιχα οξεία υπεραιμόλυση λόγω πολλαπλής αλλοανοσοποίησης, οξεία αιμολυτική

αντίδραση λόγω ασυμβατότητας ABO και οξεία αναπνευστική βλάβη σχετικά με μετάγγιση. Επίσης σημειώθηκαν 48 περιπτώσεις μετάγγισης «μη σωστού αίματος σε λάθος ασθενή». Από τις περιπτώσεις αυτές 38 έχουν χαρακτήρες και συμπτώματα οξείας αιμολυτικής αντίδρασης λόγω ασυμβατότητας ABO (www.eae.gr).

Η μετά μετάγγιση κυκλοφοριακή επιβάρυνση και η μετά μετάγγιση δύσπνοια , αποτελούν αντιδράσεις που καταγράφηκαν το 2008 ενώ το 2010 για πρώτη επίσης φορά παρατηρήθηκε η μετά μετάγγιση πορφύρα. Οι αντιδράσεις ανοσολογικής αιμόλυσης λόγω ασυμβατότητας σε άλλα αντιγονικά ερυθροκυτταρικά συστήματα παρατηρούνται με μεγάλη συχνότητα σε άτομα με θαλασσαιμικά σύνδρομα, ενώ κατά την περίοδο 1997-2011 καταγράφηκαν 30 περιπτώσεις μετά μετάγγισης κυκλοφορική επιβάρυνση. Η κατανομή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ανάλογα με το μεταγγισμένο προϊόν είναι 57% για τα ερυθρά, 27% για το πλάσμα, 14% για τα αιμοπετάλια από ολικό αίμα και 2% για τα αιμοπετάλια από αφαίρεση. Κατά τη διετία αυτή οι αλλεργικές (40,7%) και οι πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις (42%) είναι οι συχνότερες από τις μη σοβαρές αντιδράσεις που καταγράφονται σε ασθενείς με θαλασσαιμία (Μαρτίνης, 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 Ενδείξεις μετάγγισης παραγώγων αίματος

6.1 Γενικές αρχές κατευθυντήριων οδηγιών

Βασικό βήμα για την πρόληψη των επιπλοκών της μετάγγισης είναι η εφαρμογή των σωστών ενδείξεων για κάθε παράγωγο αίματος. Παρά το γεγονός ότι οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του αποτελούν σωτήρια αντιμετώπιση μιας πληθώρας κλινικών περιστατικών η έκθεση του ασθενή σε αλλογενές αίμα και παράγωγα συνεπάγεται την παρουσία ποικίλων κινδύνων. Η χρήση τόσο του αίματος όσο και των παραγώγων του θα πρέπει να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη και να στηρίζεται σε σαφείς ενδείξεις προκειμένου ο ασθενής να μην εκτίθεται σε κινδύνους αλλά και να επιτυγχάνεται ταυτόχρονα η εξοικονόμηση των ήδη πενιχρών πηγών λόγω της ανεπάρκειας του προς μετάγγιση αίματος.

Η σύσταση καθορισμένων κατευθυντήριων οδηγιών αλλά και η εκτίμηση της κλινικής εικόνας του ασθενή θα πρέπει να αποτελούν τη βάση της ορθολογικής χρήσης του αίματος και των παραγώγων του. Προκειμένου να προκύψει όφελος για την πορεία της υγείας του ασθενή επιβάλλεται η μετάγγιση να αποφασίζεται βασιζόμενη σε πραγματικές ενδείξεις.

Το πρόγραμμα ορθολογικής χρήσης του αίματος και των παραγώγων του δεν υποστηρίζει την υπο-μετάγγιση των ασθενών αλλά αποβλέπει στην πραγματοποίηση μεταγγίσεων επί πραγματικών ενδείξεων και με την επιλογή του κατάλληλου ανά περίπτωση παραγώγου. Κύριο στόχο αποτελεί η παροχή υπηρεσιών υγείας βέλτιστης ποιότητας στον ασθενή και η αποφυγή ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

6.2 Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων

Η μετάγγιση ερυθροκυττάρων σκοπεύει στην επίτευξη ενός επαρκούς επιπέδου οξυγόνωσης στα όργανα και στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος σε περιπτώσεις όπου εντοπίζεται χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ή ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου και ταυτόχρονα δεν επαρκούν οι φυσιολογικά ενεργοί μηχανισμοί προσαρμογής στην αναιμία. Κύρια ένδειξη για μετάγγιση ερυθροκυττάρων αποτελεί η πρόληψη ή η διόρθωση της υποξίας των ιστών. Συνεπώς βασική παράμετρο επιλογής, η οποία δύναται να καθορίσει με ακρίβεια την λήψη της απόφασης για μετάγγιση, αποτελεί η τιμή της ενδοκυττάριας pO_2 . Η αδυναμία προσδιορισμού της όμως κατά την κλινική πράξη μεταθέτει το βάρος της απόφασης έμμεσα στην τιμή της αιμοσφαιρίνης (Hb) ή του αιματοκρίτη (Hct) ενώ υποστηρίζεται και από την εξατομικευμένη κλινική εκτίμηση του ασθενή. Οι μορφές των ερυθρών αιμοσφαιρίων που χρησιμοποιούνται για μετάγγιση είναι ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, λευκαφαιρεμένα συμπυκνωμένα ερυθρά, ακτινοβολημένα συμπυκνωμένα ερυθρά, πλυμένα συμπυκνωμένα ερυθρά και κατεψυγμένα συμπυκνωμένα ερυθρά.

Οι ενδείξεις μετάγγισης **Ολικού Αίματος** περιορίζονται αποκλειστικά στην παιδιατρική καρδιοχειρουργική και σε αφαιμάξεις/μεταγγίσεις νεογνών. Ο διαχωρισμός του σε παράγωγα έχει επιφέρει την έλλειψη διαθεσιμότητας του σε επαρκείς ποσότητες οπότε σε ασθενείς με οξεία

αιμορραγία και απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 25% αν και ενδείκνυται να δεχθούν μετάγγιση ολικού αίματος αυτή δεν εφαρμόζεται.

Η μετάγγιση *Συμπυκνωμένων Ερυθρών* βασίζεται στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (Hb), στο μέγεθος της απώλειας του αίματος και ιδίως στην κλινική εικόνα του ασθενή. Η μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών αποτελεί κύρια θεραπευτική προσέγγιση σε περιστατικά οξείας αιμορραγίας με στόχο την πρόληψη ή και την αντιμετώπιση της υποογκαιμικής καταπληξίας (shock). Κύριο μέλημα σε περιπτώσεις οξείας αιμορραγίας αποτελεί η διασφάλιση της ιστικής οξυγόνωσης. Εάν η απώλεια αίματος ανέρχεται σε συγκεντρώσεις <15% του συνολικού όγκου αίματος συνήθως δεν εκδηλώνονται συμπτώματα και συνεπώς δεν απαιτείται μετάγγιση, εκτός αν προϋπάρχει αναιμία, (βαθμός σύστασης: 2C+). Η μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών ενδείκνυται στις περιπτώσεις που προϋπάρχει αναιμία, ή υποκείμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσος, (βαθμός σύστασης: 2C+) και η απώλεια αίματος είναι μεταξύ 15% και 30% του όγκου αίματος οπότε αναπτύσσεται αντιροπιστική ταχυκαρδία. Σε περιπτώσεις που η απώλεια αίματος είναι >30% μπορεί να προκληθεί shock, και όταν υπερβαίνει το 40% το shock είναι σοβαρού βαθμού. Η μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών πιθανόν επιβάλλεται στις περιπτώσεις με απώλεια αίματος μεταξύ 30-40% αν και σε άτομα χωρίς υποκείμενα νοσήματα ενδέχεται να επαρκεί μόνο η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, (βαθμός σύστασης: 2C+). Σε περιστατικά όπου η απώλεια αίματος είναι >40%, (βαθμός σύστασης: 2C+) η μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών κρίνεται σαφώς επιβεβλημένη. Ασθενείς με συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης Hb <6 g/dl σχεδόν πάντα χρειάζονται μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών. Σε σταθερούς ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης Hb μεταξύ 6 έως 10 gr/dl, η απόφαση για μετάγγιση βασίζεται στην εκτίμηση της κλινικής

κατάστασης. Ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης Hb >10 g/dl σπάνια χρειάζονται μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών. Κρίνεται σημαντικό να τονισθεί ότι οι ασθενείς με οξεία αιμορραγία δύναται να έχουν πλασματικά υψηλές τιμές αιματοκρίτη Hct λόγω αιμοσυμπύκνωσης έως την αποκατάσταση του όγκου του πλάσματος. Κατά συνέπεια στις περιπτώσεις αυτές η εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενή κρίνεται εξαιρετικά σημαντική.

Η μετάγγιση *Λευκαφαιρεμένων Συμπυκνωμένων Ερυθρών* ενδείκνυται σε ασθενείς που εμφάνισαν έστω και ένα επεισόδιο πυρετικής μη αιμολυτικής αντίδρασης κατά τη μετάγγιση, αλλά και σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς ώστε να προφυλαχθούν τόσο από τις FNHTRs, όσο και από την αλλοανοσοποίηση έναντι των HPA και HLA (ανθεκτικότητα στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων). Ασθενείς με συγγενείς ή επίκτητες ανοσοανεπάρκειες, ασθενείς που υποβάλλονται ή πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λαμβάνουν Λευκαφαιρεμένα Συμπυκνωμένα Ερυθρά για την αποφυγή μετάδοσης κυρίως CMV-λοίμωξης ή άλλων ενδοκυττάρων λοιμώξεων. Τα Λευκαφαιρεμένα Συμπυκνωμένα Ερυθρά παρέχονται επίσης κατά τις ενδομήτριες μεταγγίσεις, σε πρόωρα νεογνά, σε νεογνά και σε παιδιατρικούς ασθενείς μέχρι 1 έτους. Τέλος η μετάγγιση αυτών ενδείκνυται σε υποψήφιους ασθενείς για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων προκειμένου να εξασφαλισθεί η μείωση της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος και σε υποψήφιους ασθενείς για μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Η μετάγγιση *Πλωμένων Συμπυκνωμένων Ερυθρών* ενδείκνυται αποκλειστικά σε ασθενείς με έλλειψη ανοσοσφαιρίνης A (IgA) και σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων. Ειδικότερα στους πρώτους η παρουσία ακόμη και ελάχιστων συγκεντρώσεων είναι δυνατόν

να προκαλέσει αναφυλακτική αντίδραση που δύναται να αποβεί θανατηφόρα. Επίσης κρίνεται κατάλληλη σε ασθενείς που εμφανίζουν πυρετικές αντιδράσεις μετά από μετάγγιση Λευκαφαιρεμένων Συμπυκνωμένων Ερυθρών και σε ασθενείς οι οποίοι λόγω του βασικού τους νοσήματος εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

Η μετάγγιση *Ακτινοβολημένων Συμπυκνωμένων Ερυθρών* ή ακτινοβόληση άλλων παραγώγων στηρίζεται στις ακόλουθες ενδείξεις που αφορούν οποιαδήποτε μετάγγιση παραγώγου από συγγενή 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού (εκτός από προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα ή λεμφοκύτταρα) αλλά και οποιαδήποτε μετάγγιση μεταξύ ατόμων ομοιογενών γενετικά πληθυσμών. Επίσης αφορούν μετάγγιση HLA (Human Leukocyte Antigens) συμβατών αιμοπεταλίων, ενδομήτριες μεταγγίσεις και μεταγγίσεις σε νεογνά με βάρος γέννησης ≤ 1.000 gr και ηλικία κύησης ≤ 30 εβδομάδες. Επιπλέον ενδείκνυται σε περιπτώσεις αφαιμαξομετάγγισης νεογνών ιδιαίτερα στην περίπτωση που έχει ήδη προηγηθεί ενδομήτρια μετάγγιση. Τέλος σε μετάγγιση ουδετερόφιλων σε παιδιά αλλά και σε συγγενή σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας επίσης ενδείκνυται η μετάγγιση Ακτινοβολημένων Συμπυκνωμένων Ερυθρών. Άλλες συνθήκες που συνάδουν με τη μετάγγιση αυτών είναι ασθενείς που θα υποβληθούν ή υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και δότες αιμοποιητικών κυττάρων για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων οι οποίοι χρειάζονται μετάγγιση παραγώγων αίματος πριν τη συλλογή του μοσχεύματος. Επιπλέον ενδείκνυται έπειτα από θεραπεία με ανάλογα πουρινών (fludarabine, cladribine, deoxycorformycin) και σε ασθενείς με νόσο Hodgkin ακόμη και στην περίπτωση που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η μετάγγιση ακτινοβολημένων παραγώγων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία πρέπει να

αποφασίζεται σε εξατομικευμένη βάση και με βάση τη σαφή κλινική εκτίμηση της έντασης της ανοσοκαταστολής.

Η μετάγγιση *Κατεψυγμένων Συμπυκνωμένων Ερυθρών* ενδείκνυνται μόνο σε ιδιαίτερες περιπτώσεις όπως είναι η διατήρηση αποθεμάτων ερυθροκυττάρων σπάνιας ομάδας αίματος ή σε ασθενείς με πολλαπλά αλλοαντισώματα που δεν έχουν συμβατούς δότες. Η χρήση αυτών είναι πολύ περιορισμένη.(www.eae.gr)

6.3 Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αιμοπεταλίων

Η μετάγγιση *Αιμοπεταλίων* ενδείκνυται σε ασθενείς με θρομβοπενία ή με πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων και πραγματοποιείται προφυλακτικά με στόχο τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας απουσία κλινικής αιμορραγίας (προφυλακτική μετάγγιση) είτε για τον έλεγχο ενεργού αιμορραγίας κατά την παρουσία αυτής (θεραπευτική μετάγγιση). Η μετάγγιση Αιμοπεταλίων δεν ενδείκνυνται σε κάθε θρομβοπενία και σε ορισμένες περιπτώσεις αντενδείκνυνται, οπότε κρίνεται βέλτιστο πριν από την απόφαση για μετάγγιση Αιμοπεταλίων να καθορίζεται με ακρίβεια η αιτία της θρομβοπενίας. Κατά συνέπεια απόλυτη ένδειξη μετάγγισης Αιμοπεταλίων αποτελεί η βαριά θρομβοπενία σε συνδυασμό με κλινικά σημαντική αιμορραγία ενώ το σύνολο των λοιπών ενδείξεων μετάγγισης είναι περισσότερο ή λιγότερο σχετικές και εξαρτώνται από την κλινική κατάσταση του ασθενή.(www.eae.gr)

6.4 Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος

Το πλάσμα παρασκευάζεται από ολικό αίμα ή με τη διαδικασία της αφαίρεσης, που θεωρούνται θεραπευτικά ισοδύναμα με στόχο τόσο την επίτευξη της αιμόστασης όσο και την επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. 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 ενός από τους ασταθείς παράγοντες πήξης. Το **Κατεψυγμένο Πλάσμα (FP)** καταψύχεται εντός 24 ωρών από τη συλλογή του και η διαφορά του από το Πρόσφατα Κατεψυγμένο Πλάσμα (FFP) είναι η σχετική ελάττωση των ασταθών παραγόντων πήξης (FV, FVIII) αλλά γενικά η αιμοστατική δράση του κρίνεται ικανοποιητική.

Η κύρια ένδειξη χορήγησης **Πρόσφατα Κατεψυγμένου Πλάσματος** είναι η διόρθωση της ανεπάρκειας παραγόντων πήξης για τους οποίους δεν υπάρχει συμπυκνωμένος παράγοντας σε ασθενείς με αιμορραγία. Κατά συνέπεια η μετάγγιση **Πρόσφατα Κατεψυγμένου Πλάσματος** 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. (www.eae.gr)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 Συμπεράσματα

Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρονται αναλυτικά οι αιμολυτικές αντιδράσεις από μετάγγιση διαχωρισμένες σε άμεσες και απώτερες. Περιγράφεται η παθοφυσιολογία τους όπως και οι διαδικασίες ελέγχου για να μπορέσουμε να τις εντοπίσουμε. Με αποτέλεσμα να επιλέγεται κάθε φορά ο σωστός τρόπος πρόληψης και αντιμετώπισης αυτών με την κατάλληλη για κάθε περίπτωση θεραπεία.

Τα τελευταία χρόνια το ποσοστό των αιμολυτικών αντιδράσεων έχει μειωθεί σημαντικά. Σημαντικό ρόλο σε αυτό έχουν οι εξειδικευμένοι έλεγχοι των μονάδων αίματος και των παραγώγων τους, όσο και οι κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται πιστά από τα τμήματα αιμοδοσίας. Η τήρηση των πρωτοκόλλων για τη σωστή διαχείριση και χορήγηση των μονάδων συμβάλλουν σημαντικά στην πρόληψη των αιμολυτικών αντιδράσεων. Ο ρόλος των οργανωμένων συστημάτων αιμοεπαγρύπνησης της κάθε χώρας είναι πολύ σημαντικός για τη συλλογή δεδομένων για τους κινδύνους που προκαλούν τις αιμολυτικές αντιδράσεις όσο και για τη συχνότητα που παρουσιάζονται, με κύριο μέλημά τους την πρόληψη αυτών.

Κάθε υγειονομική μονάδα έχει ως βασικό στόχο της λειτουργίας της την παροχή ποιοτικής και ασφαλούς φροντίδας. Η μετάγγιση αποτελεί μια ουσιαστική παρέμβαση στην κλινική διαχείριση των ασθενών με βασικό στόχο την εξασφάλιση της βιωσιμότητας και την

αντιμετώπιση της νοσηρότητας. Πρόκειται για πρακτική σωτήρια μέσω της βελτίωσης της ιστικής οξυγόνωσης και της αναπλήρωσης ζωτικών παραγόντων (Zubair, 2010). Κάθε άτομο που χρήζει μετάγγισης θα πρέπει να έχει αξιόπιστη πρόσβαση σε ασφαλή προϊόντα αίματος, τόσο ολικού όσο και παραγώγων του. Η διαδικασία της μετάγγισης επομένως θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλο χρόνο προκειμένου να καλύψει τις ανάγκες του ασθενή και παράλληλα να εφαρμόζεται με κάθε προσοχή ώστε να μην επιφέρει δυσμενείς συνέπειες σε αυτόν (Rohde et al., 2014).

Η έκβαση της υγείας των μεταγγιζόμενων ασθενών εξαρτάται τόσο από την ασφαλή διαχείριση των προϊόντων αίματος όσο και από την ασφάλεια της ίδιας της διεργασίας. Η διαδικασία της μετάγγισης περιλαμβάνει ένα σύνολο διαδοχικών ενεργειών οι οποίες και επιβάλλεται να εκτελούνται ορθά (DeWitt, 2010). Ανάμεσα στις βασικότερες από αυτές συγκαταλέγονται η προσεκτική συλλογή και επισημάνση του δείγματος αίματος του ασθενή, ο ορθός προ-μεταγγισιακός έλεγχος, η διαδικασία εντοπισμού συμβατότητας και η σωστή ταυτοποίηση του ασθενή (Smith et al., 2011; DeAndrade et al., 2016).

Στόχος αυτών είναι κατά κύριο λόγο η αποφυγή εκδήλωσης αιμολυτικών αντιδράσεων, είτε οξέων είτε και επιβραδυνόμενων, οι οποίες δύναται να αποβούν μοιραίες για τον ασθενή (Simmons & Savage, 2015). Επιπρόσθετα η παρακολούθηση του ασθενή κατά τη διάρκεια αλλά και έπειτα την ολοκλήρωση της διαδικασίας επιτρέπει τον άμεσο εντοπισμό και την επιτυχή αντιμετώπιση των αντιδράσεων αυτών (Snyder et al., 2010).

Η ενίσχυση των συστημάτων ελέγχου της νοσοκομειακής μονάδας, η κατάλληλη εκπαίδευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού και η εφαρμογή των πρωτοκόλλων ασφάλειας είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην αποφυγή λαθών κατά τη μετάγγιση. Συνίσταται συνεπώς η λήψη κάθε δυνατού μέτρου πρόληψης της εκδήλωσης αιμολυτικών αντιδράσεων καθώς η επίδραση τους στην υγεία αλλά και τη βιωσιμότητα του ασθενή είναι έντονη οδηγώντας ακόμη και στο θάνατο (Ryan et al., 2015).

Ο ρόλος της μετάγγισης στην ιατρική επιστήμη είναι αναμφισβήτητα ιδιαιτέρως σημαντικός. Ένα μεγάλο φάσμα ασθενών αντιμετωπίζονται μέσω της διαδικασίας της μετάγγισης αίματος ή παραγώγων του, όπως είναι επείγουσες καταστάσεις αιμορραγικών ασθενών ή χειρουργικών επεμβάσεων. Ένα σύνολο δεδομένων απαιτείται να εξετασθεί προτού εφαρμοσθεί η συγκεκριμένη διαδικασία και αφορά κυρίως την καταλληλότητα της μεταγγιζόμενης μονάδας αίματος, τον τρόπο συντήρησης και χορήγησης του και κυρίως τη συμβατότητα του σε σχέση με τον μεταγγιζόμενο ασθενή.

Ο ρόλος του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού είναι καθοριστικός για την επιτυχή ολοκλήρωση της διαδικασίας δίχως την εκδήλωση ανεπιθύμητων συμβάντων. Με δεδομένο ότι κίνδυνοι υφίστανται σε όλα τα στάδια της μετάγγισης στόχος παραμένει η πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών κατά το δυνατό. Ταυτόχρονα προτείνεται η εύρεση λύσεων ειδικότερα σε θέματα που αφορούν την επιλογή συμβατών μονάδων αίματος ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος παρουσίας συμβάντων αιμόλυσης στον ασθενή.

Πρόσφατες έρευνες επιχειρούν καινοτόμες προσεγγίσεις προκειμένου να αντιμετωπισθεί το πρόβλημα συμβατότητας κυρίως σε

ότι αφορά τα ερυθρά αιμοσφαίρια και συγκεκριμένα προωθείται η χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων άνευ ομάδας. Ο καθορισμός των ομάδων αίματος πραγματοποιείται με βάση τα αντιγόνα τα οποία βρίσκονται προσκολλημένα στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ερυθρά αιμοσφαίρια άνευ ομάδας, δηλαδή ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν επεξεργασθεί και απομονωθεί τα αντιγόνα αυτών. Δύναται να χορηγηθούν σε ασθενείς κάθε ομάδας αίματος, μέθοδος που επιτρέπει την εξοικονόμηση χρόνου αλλά και ποσοτήτων αίματος. Ιδιαίτερα σε εξαιρετικά επείγουσες καταστάσεις ασθενών η εφαρμογή της μεθόδου αυτής κρίνεται ελπιδοφόρα. Παρά όμως τα θετικά αποτελέσματα που έχουν προκύψει σε σχέση με τον τομέα αυτό, εντοπίζονται σαφείς περιορισμοί καθώς ερυθροκύτταρα συγκεκριμένων ομάδων δεν μπορούν να μεταγγισθούν δίχως να εμφανισθούν δυσχέρειες όπως για παράδειγμα ερυθρά αιμοσφαίρια ομάδας Α επεξεργασμένα με ένζυμα τα οποία δεν είναι εφικτό να μεταγγισθούν σε άτομο ομάδας αίματος Ο (Cunard, Marquez, Ball, 2014; Carson, Guyatt & Heddle, 2016).

Η παραγωγή αίματος στο εργαστήριο επίσης έχει μελετηθεί και θεωρείται κατάλληλη πρόταση που θα επιλύσει ένα σύνολο προβλημάτων που αφορούν τη μετάγγιση με κυριότερα τις ελλείψεις σε μονάδες αίματος αλλά και την πιθανότητα εκδήλωσης αιμολυτικών και αλλεργικών αντιδράσεων. Παρά τις πρόσφατες ερευνητικές προσπάθειες όπου μυελικά κύτταρα καλλιεργούνται *in vitro* για την παραγωγή τεχνητού αίματος δεν έχουν προκύψει σαφή αποτελέσματα ενώ ταυτόχρονα διαφαίνονται ποικίλα ηθικά διλήματα τα οποία και περιορίζουν την πορεία των ερευνών αυτών (Marantidou et al., 2007).

Συνεπώς βασικό μέλημα του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού που εμπλέκεται στη διαδικασία της μετάγγισης αλλά και των ερευνητών που ενδιαφέρονται για τον τομέα αυτό είναι η ασφαλής

πραγματοποίηση της διαδικασίας και η ακολουθία των ανάλογων πρωτοκόλλων και οδηγιών που έχουν θεσπισθεί για να διασφαλισθεί η υγεία και η βιωσιμότητα των ασθενών. Η σαφής γνώση και εκπαίδευση καθώς και η ανάπτυξη του τομέα της έρευνας στο θέμα αυτό θα επιτρέψουν την υπερπήδηση των εμποδίων και την αντιμετώπιση των κινδύνων.

Βιβλιογραφικές αναφορές

Ahrens, N, Pruss, A, Keisewetter, H. (2005). Failure of bedside ABO testing is still the most common cause of incorrect blood transfusion in the barcode era. *Transfusion and Apheresis Science*, 33(1):25-29.

Australian Red Cross blood service, (2017). Serious transfusion incident report pag :18-28

Bolton-Maggs, PH. (2017). Serious hazards of transfusion-conference report: celebration of 20 years of UK haemovigilance. *Transfusion Medicine*, 27: 393-400.

Bolton-Maggs, PH, Wood, EM, Wiersum-Osselton, JC. (2015). Wrong blood in tube - potential for serious outcomes: can it be prevented? *British Journal of Haematology*, 168: 3-13.

Callaghan, T. (2014).Haematology in Critical Care: A Practical Handbook. Liverpool .

Capon, SM, Goldfinger, D. (2000). Acute hemolytic transfusion reaction, a paradigm of the systemic inflammatory response: new insights into pathophysiology and treatment. *Transfusion*, 35: 513-520.

Carson, JL, Guyatt, G, Heddle, NM. (2016). Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*, 316: 2025-2035.

Council of Europe (2017).Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*.(τομ.19) France:Drs keitel.

Covin, RB, Evans, KS, Olshock, R, Thompson, HW. (2001). Acute hemolytic transfusion reaction caused by anti-Coa. *Immunohematology* 17(2): 45-49.

Cullough J. (2011). Complication of Transfusion. *Transfusion Medicine*, 3ed edition, 14:384 -385

Cullough J. (2012). Complication of Transfusion. *Transfusion Medicine*, 3ed edition, 14:378 -385

Cunard, R, Marquez, I, Ball, ED. (2014). Prophylactic red blood cell exchange for ABO-mismatched hematopoietic progenitor cell transplants. *Transfusion*, 54: 1857-1863.

Davenport, RD. (2005). Pathophysiology of hemolytic transfusion reactions. *Seminars in Hematology*, 42: 165-168.

Davenport,RD & Bluth, M.(2016). Hemolytic transfusion reactions. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*.57(2):642-650

Davies, A, Staves, J, Kay, J. (2006). End-to-end electronic control of the hospital transfusion process to increase the safety of blood transfusion: strengths and weaknesses. *Transfusion*, 46(3): 352-364.

DeAndrade, D, Waters, JH, Triulzi, DJ, Alarcon, L, Wisniewski, MK, Dyga, R, Yazer, MH. (2016). Very low rate of patient-related adverse events associated with the use of intraoperative cell salvage. *Transfusion*, 56(11): 2768-2772.

Delaney, M, Wendel, S, Bercovitz, RS. (2016). Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*, 388: 2825-2836.

DeWitt, J. (2010). The rules of transfusion: Best practices for blood product administration. *American Nurse Today cardiovascular*, 5(4): 13-17.

Dhingra N. (2002). Blood safely in developing world and WHO initiatives. *Vox Sanguinis*, 83: 173-177.

Dohnalek, LJ, Cusaac, L, Westcott, J, Langeberg, A, Sandler, SG. (2004). The Code to Safer Transfusions. *Nursing Management*, 8: 33-36.

Dzik, W. (2006). New technology for transfusion safety. *British Journal of Haematology*, 136:181-190.

Dzik, WS, Beckman, N, Selleng, K. (2008). Errors in patient specimen collection: application of statistical process control. *Transfusion*, 48(10): 2143-2151.

Eder, AF, Chambers, LA. (2007). Noninfectious complications of blood transfusion. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131(5): 708-718.

Ehsani, SR, Cheraghi, MA, Nejati, A, Salari, A, Esmaeilpoor, AH, Nejad, EM. (2013). Medication errors of nurses in the emergency department. *Journal of Medical Ethics and History of Medicine*, 6: 11-14.

Farmer,S.,Ibister, J.& Leahy, M.(2014). Transfusion – Free Medicine and Surgery.

Fasano, RM, Chou, ST. (2016). Red blood cell antigen genotyping for sickle cell disease, thalassemia, and other transfusion complications. *Transfusion Medicine Reviews*, 30: 197-201.

Geoff,D. & Bromilow,(2013) Essential Guide to Blood Groups

Goskowicz R. (1999) The complications of massive blood transfusion. *Anesthesiol Clin North America*. 17(4):959-978

Habibi, A, Mekontso-Dessap, A, Guillaud, C. (2016). Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *American Journal of Hematology*, 91: 989-94.

Hannema S., Brand A.,Van Meurs & Smiers F. (2010)Delayed hemolytic transfusion reaction with hyperhemolysis after first red blood cell transfusion in child with β -thalassemia: challenges in treatment. *Transfusion*,, 50(2): 429-432

Hart S., CM. Cserti & Gazdewich, SA. Mc Cuskey (2014). Thrombosis and Bleeding Management, *Transfusion*,70:38e16

Hart GD. Descriptions of blood and blood disorders before the advent of laboratory studies. *British journal of Haematology*.(Historical Article Portraits).2001 Dec;115(4):719-28

Harvey, Sridhar V. Basavaraju, Koo-Wang Chung, and Matthew J. Kuehnert
2015 Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012
Transfusion ;55:709–718

Hendrickson, JE, Roubinian, NH, Chowdhury, D. (2016). Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. *Transfusion*, 56: 2587-2596

Hennenman, EA, Cobleigh, R, Avrunin, GS. (2008). Designing property specifications to improve the safety of the blood transfusion process. *Transfusion Medicine Reviews*, 22(4): 291-299.

Hosoi,E.(Aug2008).Biological and clinical aspects of ABO blood group system.J Med livest.55:3-4

Kaplan, H. (2007). Safer design. *Transfusion*, 47(5): 758-759.

Kitchen A.& Barbara J.(2010) Current Information on the Infectious Risks of Allogeneic Blood Transfusion, *Alternatives to Blood Transfusion in Transfusion Medicine*, 2nd Edition (3): 21-29

Li, M., Cardigan, R., Thomas S.& Wassallo, R. (2017) Practical Transfusion medicine, 22: 222-229

Marantidou, O, Loukopoulou, L, Zervou, E, Martinis, G, Egglezou, A, Fourtouli, P, Dimoxenous, P, Parara, M, Gavalaki, M, Maniatis, A. (2007). Factors that motivate and hinder blood donation in Greece. *Transfusion medicine*, 17: 443-450.

Murphy M. et Pamphilion D.(2009). Post – Transfusion Porpura. *Practical Transfusion Medicine*, 3ed edition, 12:117-118

Myhre BA. The first recorded blood trasfusion: 1656 to 1668.(1990) *Transfusion* .30(4):358-62

Narbey, D, Habibi, A, Chadebech, P. (2017). Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 92: 1340-1348.

Navkudkar A., Desai P. & Rajadhyaksha S.(2020) Effect of citrate on ionized calcium levels during plateletpheresis procedures. *ISBT Science Series*, pag: 1-5

NBA 2014 AUSTRALIAN HAEMOVIGILANCE REPORT DATA FOR 2011-12 AND 2012-13

Obsy, MA, Saxena, S, Nelson, J. (2007). Safe handling and administration of blood components: review of practical concepts. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131(5): 690-694.

Offergeld, R, Faensen D, Ritter, S, Hamouda, O. (2005) Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000–2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Eurosurveillance*, 10: 8-11.

Ohsaka, A. (2009). Transfusion errors and their prevention. *ISBT Science Series*, 4(2): 390-394.

Ohsaka, A, Furuta, Y, Ohsawa, T, Kobayashi, M, Abe, K, Inada, E. (2010). Bar code-based pre-transfusion check in pre-operative autologous blood donation. *Transfusion and Apheresis Science*, 43(2): 183-188.

Pagliaro, P, Rebull, P. (2006). Transfusion recipient identification. *Vox Sanguinis*, 91(2): 97-101.

Pomper G.(2009)Febrile, Allergic, and Nonimmune Transfusion Reactions.*Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, 4th ed, 53:826-843

Panch, SR, Montemayor-Garcia, C, Klein, HG. (2019). Hemolytic Transfusion Reactions. *The New England Journal of Medicine*, 381:150-62

Pape, A, Stein, P, Horn, O, Habler, O. (2009). Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfusion*, 7 (4): 250-258.

Phillips, S., Collins, M. & Dougherty, L. (2011). Venepuncture and Cannulation, 3:55-79

Pirenne, F, Yazdanbakhsh, K. (2018). How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*, 131: 2773-2781.

Politis, C, Wiersum, JC, Richardson, C. (2016). The International Haemovigilance Network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: technical issues and results. *Vox Sanguinis*, 111: 409-417.

Quillen, K, Murphy, K. (2006). Quality improvement to decrease specimen mislabeling in transfusion medicine. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 130(8):1196-1198.

Refaai, MA, Blumberg, N. (2013). The transfusion dilemma-weighing the known and newly proposed risks of blood transfusions against the uncertain benefits. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, 27(1): 17-35.

Rieuxa,, G. Brittenhamb, D. Bachir c, E. De Meyer a, K. Boudjedir d, French hemovigilance network 2019 Delayed hemolytic transfusion reaction in the French hemovigilance system . *Transfusion Clinique et Biologique*.

Rohde, JM, Dimcheff, DE, Blumberg, N, Saint, S, Langa, KM, Kuhn, L, Hickner, A, Rogers, MM. (2014). Health Care-Associated Infection after Red Blood Cell Transfusion. *JAMA*, 311 (13): 13-17.

Ryan, DJ, Yoshihara, H, Yoneoka, D, Zuckerman, JD. (2015). Blood transfusion in primary total shoulder arthroplasty: incidence, trends, and risk factors in the United States from 2000 to 2009, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 24(5): 760-765.

Salama, A, Mueller-Eckhard, C (2000). Delayed hemolytic transfusion reactions. Evidence for complement activation involving allogeneic and autologous red cells. *Transfusion*, 24: 188-193.

Shander, A., Hofmann, A., Gombotz, H., Theusinger, OM., Spahn, DR. (2007). Estimating the cost of blood: Past, present, and future directions. *Best practice & research. Clinical Anaesthesiology*, 21(2): 271-289.

Sharma, RR, Kumar, S, Agnihotri, SK. (2001). Sources of preventable errors related to transfusion. *Vox Sanguinis*, 81: 37-41.

Simmons, DP, Savage, WJ. (2015). Hemolysis from ABO incompatibility. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29: 429-443.

Simon T., Cullough J., Snyder E., Solheim B. & Strauss R., (2016). *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, 5th Edition 51:685-686

Simon T., Snyder E., Solheim B., Strowell C., Strauss R & Petrides M.,(2009). *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, 4th Edition 54:847-853

Smith, AF, Casey, K, Wilson, J, Fischbacher-Smith, D. (2011). Wristbands as aids to reduce misidentification: an ethnographically guided task analysis. *International Journal for Quality in Health Care*, 23: 123-134.

Snyder, ML, Carter, A, Jenkins, K, Fantz, CR. (2010). Patient misidentifications caused by errors in standard barcode technology. *Clinical Chemistry*, 56: 78-89.

Stainsby, D, Russell, J, Cohen, H. (2005). Reducing adverse events in blood transfusion. *British Journal of Haematology*, 131(1): 8-12.

Starr DP.(1998) Blood: an epic history of medicine and commrce.1st ed. New York, Alfred A. Knopf

Stene-Johansen K et al. Hepatitt A-smitte ved transfusjon. Tidsskr Nor Legeforen 2010;130:1020–1.

Storry S., J. (2013).Five new blood group systems – what next?. Πρακτικά συνεδρίου από 24ο Special Issue: State of the Art Presentations που διεξήχθη σε Asia, Kuala Lumpur, Malaysia. *Congress of the International Society of Blood Transfusion*.

Strobel, E. (2008). Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 35: 346-353.

Taylor, CJ, Murphy, MF, Lowe, D. (2008). Changes in practice and organization surrounding blood transfusion in NHS trusts in England 1995-2005. *Quality & Safety in Health Care*, 17(4): 239-243.

Theodossiades, G, Makris, M. (2004). Transfusion transmitted infections. *Epidemiology, risks and prevention. Hoema*, 4(1): 24-28.

Tomlinson T. & Danaee A.(2019). ANNUAL SHOT REPORT 18:149-165

Tung J., Minchinton R. & Fraser R.,2011. Evidence behind the pathophysiology of TRALI.Special Issue: State of the Art Presentations, 22nd Regional Congress of the ISBT – Asia, Taipei, Taiwan, November 19–23,

Trimmel, M,Lattacher, H, Janda M. (2005). Transfusion and Apheresis Science. *Transfusion Medicine Reviews*, 33(2): 447-455.

Williamson, LM, Heptonstall, J, Soldan, KA. (1996). SHOT in the arm for safer blood transfusion. *British Medical Journal*, 313: 1221–1222.

Yoshiaki, F, Nakamura, F, Tokida, M, Ichikawa, K, Ohsawa, T, Ohkubo, M, Ohsaka, A. (2018). Pre-operative autologous blood donation and transfusion-related adverse reactions: A 14-year experience at a university hospital. *Transfusion and Apheresis Science*, 57(5): 651-655.

Zubair, AC. (2010). Clinical impact of blood storage lesions. *American Journal of Hematology*, 85(2): 117-122.

Βαλσάμη Σ., Απώτερες επιπλοκές των μεταγγίσεων ,2019.ΠΜΣ:Θρόμβωση Αιμορραγία Ιατρική των Μεταγγίσεων.

Γρούζη, Ε. & Σπηλιωτοπούλου, Ι. (2010). Κατευθυντήριες Οδηγίες Μετάγγισης Αίματος και Παραγώγων του. *Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Τμήμα Αιμοδοσίας - Αφαίρεσης*, Αθήνα.

Μαρτίνης Γ (2014) Μετά μετάγγιση ανοσολογικές αντιδράσεις (άμεσες και απώτερες) Η ελληνική εμπειρία, 8^ο Πανελλήνιο συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας.

www.aimodosia.gov.cy/moh/blood_nsf/page22.gr

www.eae.gr/images_files/guide-lines.pdf, Κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αίματος και παραγώγων ΕΑΕ

www.ekea.gr/επαγγελματίας-υγείας/προϊόντα-αίματος/

www.ekea.gr/αιμοδότης/ιστορία-αιμοδοσίας/

www.eody.gov.gr

www.hemovigilans.no [08.09.13].

www.tripnet.nl (Trip report 2018 Hemovigilance)