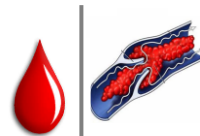




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

«ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ»

ΟΝΟΜΑ : ΖΩΗΣ ΜΕΛΛΙΟΣ

Αριθμός Μητρώου: 20171027

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΠΟΛΙΤΟΥ ΜΑΡΙΑΝΝΑ

Περίληψη

Η θρομβοπενία είναι πολύ συχνό εύρημα σε ασθενείς που πάσχουν από αιματολογικό νεόπλασμα και μπορεί να οφείλεται σε πολλαπλές αιτίες με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να τίθενται σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η αιτία της θρομβοπενίας συχνά είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να οφείλεται τόσο στο ίδιο το αιματολογικό νόσημα όσο και στη θεραπεία αυτού ή στις επιπλοκές της θεραπείας του. Εκτός από την αιτιολογική αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σκόπιμη είναι η μείωση του αιμορραγικού κινδύνου, η οποία επιτυγχάνεται κυρίως με την προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων. Παρόλα αυτά ένα σημαντικό ποσοστό των μεταγγίσεων αυτών χαρακτηρίζεται μη αποδοτικό καθώς αποτυγχάνει να αυξήσει την τιμή των αιμοπεταλίων του ασθενή ικανοποιητικά. Αρκετοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την αναποτελεσματική μετάγγιση αιμοπεταλίων συχνότερα με μη ανοσολογικούς μηχανισμούς π.χ. λοιμώξεις, σπληνομεγαλία, ΔΕΠ κ.α. και σπανιότερα με ανοσολογικούς μηχανισμούς π.χ. μείζονα ABO ασυμβατότητα, HLA ανοσοποίηση κ.α. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μετάγγισης αιμοπεταλίων έχουν χρησιμοποιηθεί μια πληθώρα δεικτών, χωρίς να υπάρχει ομοφωνία στην επιστημονική κοινότητα με αποτέλεσμα ο ορισμός της ανθεκτικότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων να παραμένει σχετικά θολός. Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν προοπτικά περιπτώσεις μεταγγίσεων αιμοπεταλίων αφαίρεσης σε ασθενείς με αιματολογική νεοπλασία, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν στην Αιματολογική – Λεμφωμάτων κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (M.M.M.O.) του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Στόχος της μελέτης ήταν η καταγραφή της επίπτωσης της μη αποδοτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων στους ασθενείς αυτούς, η καταγραφή των επεισοδίων μείζονας

αιμορραγίας και η συσχέτιση με γνωστούς παράγοντες που σχετίζονται με μη αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μετάγγισης χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης διορθωμένης προσαύξεσης υπολογιζόμενος μία ώρα μετά τη χορήγηση αιμοπεταλίων αφαίρεσης. Στη μελέτη συμμετείχαν 41 ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από οξεία μυελογενή λευχαιμία σε ποσοστό 53.7% (22/41), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε ποσοστό 17.1% (7/41), οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε ποσοστό 17.1% (7/41), μη Hodgkin λέμφωμα σε ποσοστό 7.3% (3/41), χρόνια μυελογενή λευχαιμία σε βλαστική εκτροπή σε ποσοστό 2.4% (1/41) και πολλαπλό μυέλωμα σε ποσοστό 2.4% (1/41). Το 80.5% (33/41) είχε λάβει εντατική χημειοθεραπεία, το 17.1% (7/41) είχε λάβει υπομεθυλιωτικό παράγοντα και το 22% (9/41) είχε υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η πλειοψηφία των ασθενών ανέφερε ιστορικό μετάγγισης με μη λευκαφαιρεμένα προϊόντα αίματος [58.5% (24/41)]. Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν 94 μεταγγίσεις αιμοπεταλίων αφαίρεσης από τις οποίες μόνο 56.4% (53/94) ήταν επιτυχείς. Συνολικά καταγράφηκε πυρετός σε ποσοστό 29.2% (26/89), λοίμωξη σε ποσοστό 38.6% (34/88), διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σε ποσοστό 8.5% (8/94), σπληνομεγαλία σε ποσοστό 5.3% (5/94), χορήγηση αντιβιοτικών φαρμάκων σε ποσοστό 60% (45/76) και μείζονα ABO ασυμβατότητα σε ποσοστό 26.7% (24/90) των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων. Οι διαφορές στη συχνότητα των παραπάνω δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων και σε αυτούς που δεν είχαν λόγω του μικρού στατιστικού δείγματος. Σε κανέναν ασθενή της μελέτης δεν παρατηρήθηκε μείζονα αιμορραγία. Συμπερασματικά, η μη αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι αρκετά συχνό φαινόμενο στους ασθενείς αυτούς και συνήθως συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες που σχετίζονται με μη αποδοτική μετάγγιση.

Summary

Thrombocytopenia is encountered frequently in patients with hematological neoplasms and can be attributed to multiple causes leading to an increased risk for hemorrhage. Thrombocytopenia might be caused by the malignancy itself or the treatment given and the subsequent adverse events. Besides treating the cause of thrombocytopenia, the reduction of the hemorrhagic risk with prophylactic platelet transfusions is of vital importance. Nevertheless, a large proportion of these prophylactic platelet transfusions fails to achieve sufficient platelet increments and different factors have been correlated with this failure. Mostly non immune causes such as infection, splenomegaly, DIC etc and to a lesser extent immune causes such as major ABO mismatch, HLA alloimmunization etc have been linked to this phenomenon. A handful of formulas and cutoffs have been used from different investigators to evaluate the success of platelet transfusion and as a result the exact definition of platelet transfusion refractoriness remains elusive. In the current study, transfusions of aphaeresis platelets to patients with hematologic neoplasms treated within Hematology – Lymphoma Clinic and Bone Marrow Transplantation Unit of Evaggelismos General Hospital of Athens were recorded in a forward manner. The aim of this study was to record the incidence of failed platelet transfusions, major hemorrhagic events and the statistical correlation with known causes of platelet refractoriness. The corrected count increment 1-hour after platelet transfusion was employed to evaluate the success of the procedure. In the the current study 41 patients were enrolled of which 53.7% (22/41) were diagnosed with acute myeloid leukiemia, 17.1% (7/41) with myelodysplastic syndrome, 17.1% (7/41) with acute lymphoblastic leukemia, 7.3% (3/41) with non Hodgkin lymphoma, 2.4% (1/41) with chronic myelogenous leukemia in blastic crisis and 2.4% (1/41) with

multiple myeloma. Moreover, 80.5% (33/41) had been treated with intensive chemotherapy, 17.1% (7/41) with hypomethylating agent and 22% (9/41) had undergone allogeneic stem cell transplantation. The majority of the patients [58.5% (24/41)] had a history of transfusion with non leucodepleted blood product. In total, 94 aphaeresis platelet transfusions were performed out of which only 56.4% (53/94) were successful. Fever was recorded in 29.2% (26/89) of the cases, infection in 38.6% (34/88), DIC in 8.5% (8/94), splenomegaly in 5.3% (5/94), antibiotic usage in 60% (45/76) and major ABO mismatch in 26.7% (24/90). The differences in the incidence of the above between the patients that had a successful platelet transfusion and those without were not statistically significant due to the small statistical sample. No major hemorrhagic events were recorded. In conclusion, platelet transfusion failure is a frequent outcome in this population of patients where multiple factors related to platelet refractoriness are often present.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ την ειδικευόμενη ιατρό στην αιματολογία Μαρία Δελλατόλα για τη βοήθεια στην καταγραφή των δεδομένων, τους ειδικευόμενους ιατρούς στην αιματολογία Έλενα Ανδρέου, Δήμητρα Γαρδέλη, Ισμήνη Δαρμάνη, Μαρία Δελλατόλα, Ναταλί Ελ Γκοτμί, Νατάσσα Λουτσίδη, Λουκία Λυγδή, Παναγιώτη Κοσμά, Βασιλική Μπάμπαλη, Αικατερίνη Σουραβλά και την αιματολόγο Φρύνη Καραολίδου για τη συμβολή τους στην πραγματοποίηση των μεταγγίσεων αιμαπεταλίων και τη συλλογή των δειγμάτων από τους ασθενείς, τον αιματολόγο Ιωάννη Τσώνη για την πραγματοποίηση της στατιστικής ανάλυσης, την αιματολόγο Μαρία Μπουζάνη για την παραχώρηση χώρου για τη διενέργεια εργαστηριακών μετρήσεων, τους αιματολόγους Στυλιανό Σαριδάκη και Αικατερίνη Μεγάλου για τη συνεργασία με το τμήμα αιμοπεταλιαφαιρέσεων της αιμοδοσίας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» και τον Θεμιστοκλή Καρμίρη για τη γενικότερη στήριξη που παρείχε στη διενέργεια αυτής της μελέτης ως επιστημονικά υπεύθυνος της αιματολογικής-λεμφωμάτων κλινικής και Μ.Μ.Μ.Ο. του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός». Επίσης, ευχαριστώ το νοσηλευτικό προσωπικό της αιματολογικής - λεμφωμάτων κλινικής και Μ.Μ.Μ.Ο. του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» για τη φροντίδα των ασθενών και το νοσηλευτικό και επιστημονικό προσωπικό της αιμοδοσίας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» για τη διαχείριση των αιμοπεταλιοδοτών και την παραγωγή προϊόντων αιμοπεταλιαφαίρεσης υψηλών προδιαγραφών. Ευχαριστώ τους ασθενείς για τη συμμετοχή τους στη μελέτη και του συγγενείς τους για τη στήριξη αυτών. Τέλος, ευχαριστώ την καθηγήτρια Μαριάννα Πολίτου για την καθοδήγηση και έμπρακτη στήριξη για τη διενέργεια αυτής της μελέτης.

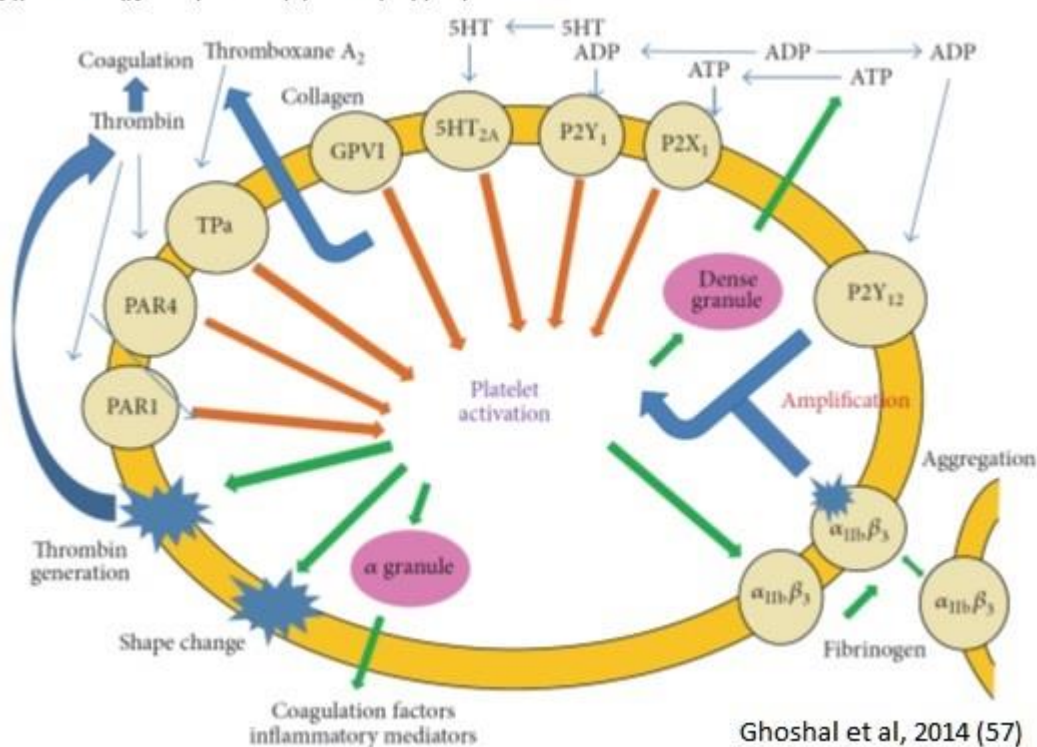
Περιεχόμενα

1. Δομή αιμοπεταλίων	σελ. 7
2. Παραγωγή αιμοπεταλίων	σελ. 9
3. Λειτουργίες αιμοπεταλίων	σελ. 12
4. Αίτια θρομβοπενίας σε ασθενείς με αιματολογική νεοπλασία	σελ. 14
5. Αντιμετώπιση θρομβοπενίας σε ασθενείς με αιματολογική νεοπλασία	σελ. 19
6. Παρασκευή προϊόντων αιμοπεταλίων για μετάγγιση	σελ. 20
7. Αξιολόγηση αποδοτικότητας μετάγγισης αιμοπεταλίων	σελ. 22
8. Αίτια μη αποδοτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων	σελ. 23
9. Ασθενείς και Μέθοδοι	σελ. 25
10. Στατιστική ανάλυση	σελ. 28
11. Αποτελέσματα	σελ. 28
12. Συζήτηση	σελ. 31
13. Βιβλιογραφία	σελ. 38
14. Παράρτημα	σελ. 51

Δομή αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια είναι απύρρηνα κυτταρικά θραύσματα μεγακαρυοκυττάρων που έχουν διάμετρο 2 - 3 μm , περίπου το 1/3 της διαμέτρου των ερυθροκυττάρων και χρόνο ζωής 5 - 9 ημέρες (57). Σε φυσιολογικές συνθήκες, σχεδόν τα 2/3 των αιμοπεταλίων βρίσκονται στην κυκλοφορία, ενώ το υπόλοιπο 1/3 κατακρατάται στον σπλήνα (57). Η εξωτερική επιφάνεια των αιμοπεταλίων (γλυκοκάλυκας) αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες (glucoprotein – GP), γλυκολιπίδια, βλεννοπολυσακχαρίτες και πρωτεΐνες προσροφημένες από το πλάσμα (61). Οι γλυκοπρωτεΐνες έχουν ρόλο υποδοχέα και συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Σχήμα 1), στην προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο και το υποενδοθηλιακό υπόστρωμα και στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους. Η μεμβράνη των αιμοπεταλίων είναι διπλοστοιβάδα φωσφολιπιδίων στην οποία εμπεδώνονται η χοληστερόλη, γλυκολιπίδια και γλυκοπρωτεΐνες (61). Τα φωσφολιπίδια είναι ανώμαλα καταναμεμημένα και τα αρνητικά φορτισμένα (π.χ. φωσφατιδυλοσερίνη)

Σχήμα 1. Μηχανισμοί ενεργοποίησης αιμοπεταλίων



βρίσκονται κυρίως στην εσωτερική στοιβάδα της μεμβράνης (62). Ο κυτταροσκελετός του αιμοπεταλίου (σκελετός σπεκτρίνης, σκελετός αγκυρίνης, δίκτυο μικροτουμπουλίνης) ευθύνεται τόσο για το σχήμα του αιμοπεταλίου όσο και για τον σχηματισμό προσεκβολών κατά την ενεργοποίηση του (62).

Τα αιμοπετάλια περιέχουν αρκετά οργανίδια: μιτοχόνδρια, αποθήκες γλυκογόνου, λυσοσώματα τα οποία περιέχουν υδρολάσες, περιζοσώματα, τα α-κοκκία και τα πυκνά κοκκία. Τα α-κοκκία περιέχουν ειδικές για τα αιμοπετάλια πρωτεΐνες, δηλαδή τη β-θρομβοσφαιρίνη [β-thromboglobulin (βTG)] και τον παράγοντα αιμοπεταλίων 4 [platelet factor 4 (PF4)], παράγοντες πήξης (π.χ. ινωδογόνο, παράγοντα V, παράγοντα XIII), παράγοντα von Willebrand [von Willebrand factor (vWF)], αυξητικούς παράγοντες [π.χ. platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)], βιτρονεκτίνη, φιβρονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη, Ρ-σελεκτίνη, αλβουμίνη, μουλτιμερίνη (πρωτεΐνη πρόσδεσης παράγοντα V), χημοκίνη regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), φλεγμονώδη πρωτεΐνη μακροφάγων-1α [macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α)] και γ-ανοσοσφαιρίνη [immunoglobulin G (IgG)] (61,88). Τα πυκνά κοκκία περιέχουν τριφωσφορική αδενοσίνη [adenosine triphosphate (ATP)], διφωσφορική αδενοσίνη [adenosine diphosphate (ADP)], μαγνήσιο, σεροτονίνη και πολυφωσφορικά (63). Τέλος, χαρακτηριστικά του αιμοπεταλίου αποτελούν το ανοιχτό καναλικό σύστημα, που σχηματίζεται από εκτεταμένες προσεκβολές της μεμβράνης και το πυκνό σωληναριακό σύστημα, το οποίο είναι προέκταση του ενδοπλασματικού δικτύου, έρχεται σε στενή επαφή με το ανοιχτό καναλικό σύστημα και αποτελεί την κύρια δομή παραγωγής προσταγλανδίνης και θρομβοξάνης (61).

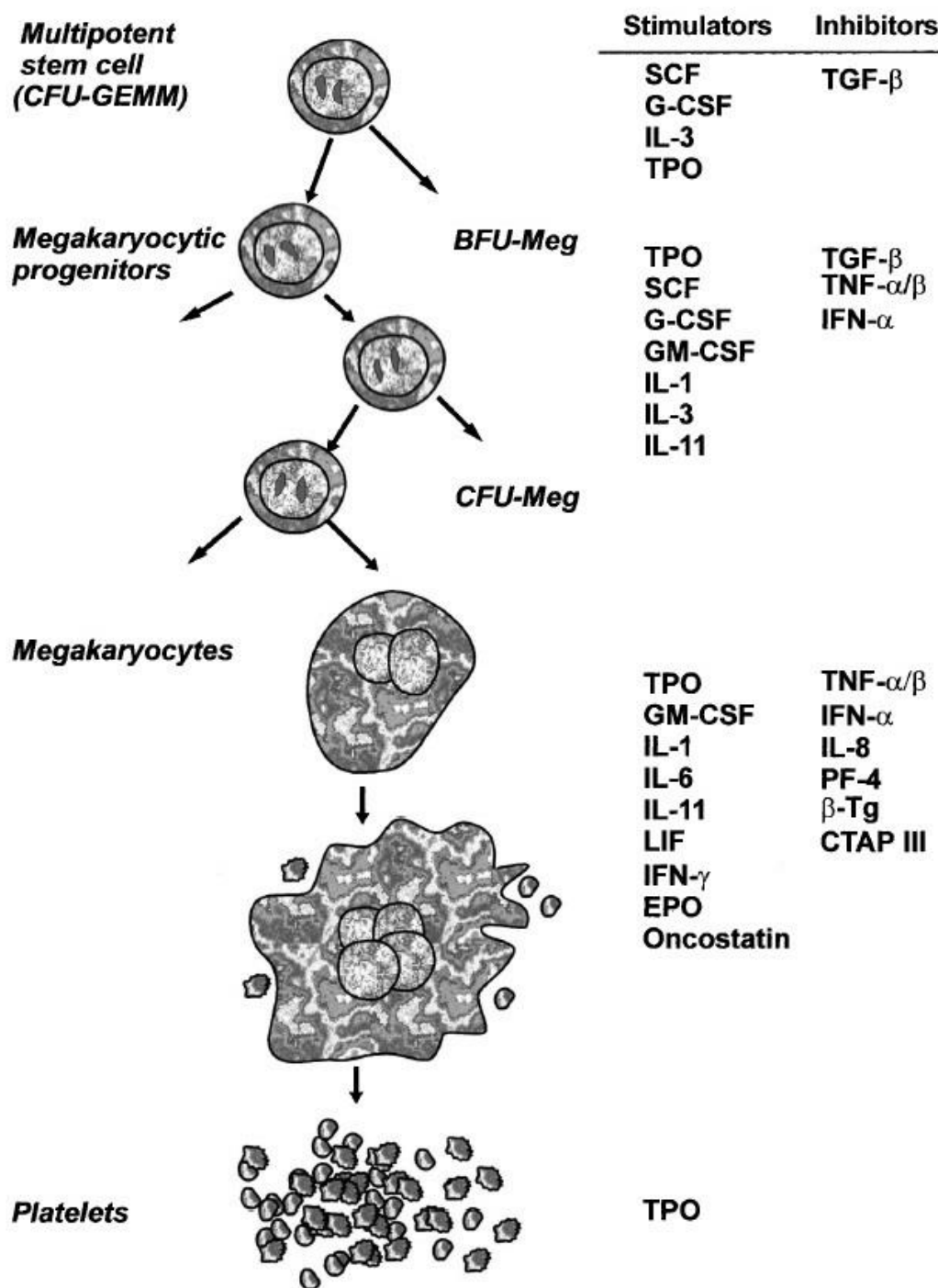
Παραγωγή αιμοπεταλίων

Η παραγωγή τους γίνεται από τα μεγακαρυοκύτταρα και κάθε ένα μπορεί να παράξει 1.000 – 3.000 αιμοπετάλια πριν φαγοκυτταρωθεί από παραπλήσια μακροφάγα του μυελού των οστών (57). Η ωρίμανση και ο πολλαπλασιασμός των μεγακαρυοκυττάρων γίνεται με τη διαδικασία της ενδομίτωσης, δηλαδή τον πολλαπλασιασμό του πυρήνα χωρίς να πραγματοποιείται κυτταρική διαίρεση, που έχει σαν αποτέλεσμα τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα να είναι πολυπύρρηνα κύτταρα (59).

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο γίνεται η παραγωγή αιμοπεταλίων δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως και αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας στην επιστημονική κοινότητα. Μία πληθώρα παραγόντων αλληλεπιδρά με τα μεγακαρυοκύτταρα και τα προδρομικά τους κύτταρα, οδηγώντας στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους και τελικά στην παραγωγή αιμοπεταλίων (Σχήμα 2). Ο granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), η ιντερλευκίνη-3 [interleukin-3 (IL-3)], ο παράγοντας στελεχιαίων κυττάρων [stem cell factor (SCF)], η ερυθροποιητίνη [erythropoietin (EPO)], η ιντερλευκίνη-1 [interleukin-1 (IL-1)], η ιντερλευκίνη-4 [interleukin-4 (IL-4)], η ιντερλευκίνη-6 [interleukin-6 (IL-6)], η ιντερλευκίνη-7 [interleukin-7 (IL-7)], η ιντερλευκίνη-11 [interleukin-11 (IL-11)] και η ιντερφερόνη-γ [interferon-γ (IFN-γ)] διεγείρουν τη μεγακαρυοποίηση και την παραγωγή αιμοπεταλίων (76,77,78). Αντίθετα η ιντερφερόνη-α [interferon-α (IFN-α)] και ο transforming growth factor-β (TGF-β) έχουν κατασταλτικό ρόλο (79,80). Ενδιαφέρον είναι ότι οι περισσότεροι ανασταλτές παράγονται από τα ίδια τα μεγακαρυοκύτταρα και εντοπίζονται στα αιμοπετάλια (80). Η πρόσδεση της θρομβοποιητίνης, η οποία παράγεται από το ήπαρ, στον υποδοχέα της c-Mpl στην επιφάνεια των μεγακαρυοκυττάρων και των προγονικών τους κυττάρων προκαλεί την ενεργοποίηση των

σηματοδοτικών μονοπατιών JAK και STAT με αποτέλεσμα τη διέγερση της ανάπτυξης τους και της παραγωγής αιμοπεταλίων (64). Η θρομβοποιητίνη έχει αρκετές ομοιότητες με πρωτεΐνη οξείας φάσης, ενώ συχνά φλεγμονώδεις κατάστασεις ή λοιμώξεις μπορεί να συνοδεύονται

Σχήμα 2. Επίδραση παραγόντων στην παραγωγή αιμοπεταλίων



Klinger et al. 2002 (81)

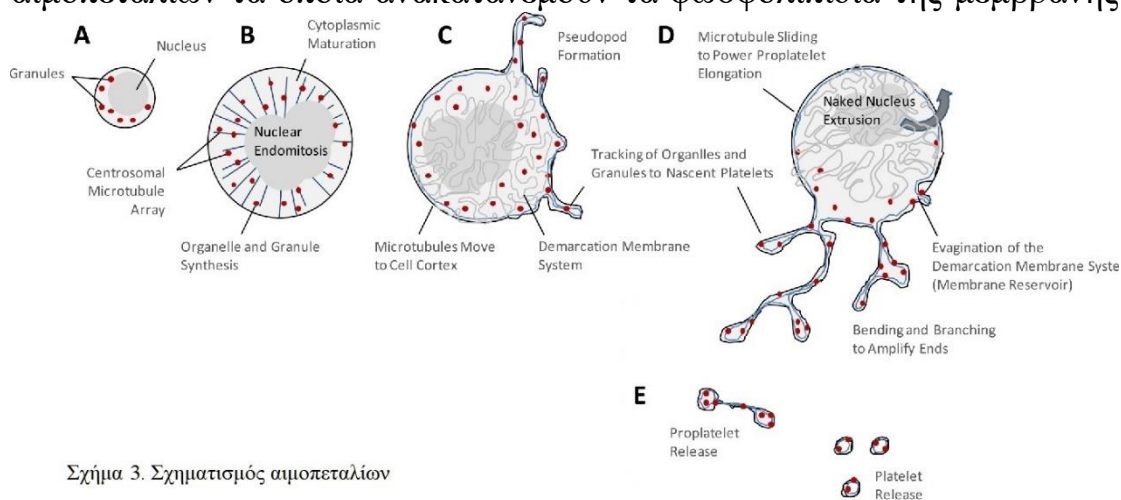
από αντιδραστική θρομβοκυττάρωση (81). Τα επίπεδα θρομβοποιητίνης στο πλάσμα αυξάνονται σε περιπτώσεις σηπτικού επεισοδίου (82), χρόνιου φλεγμονώδους νοσήματος όπως π.χ. ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (83), νεοπλασίας (84) ή μετά από μείζον χειρουργείο (85). Η ιντελευκίνη-6 [interleukin-6 (IL-6)] ενισχύει την παραγωγή θρομβοποιητίνης σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων ηπατώματος (86), ενώ η χορήγηση IL-6 σε ασθενείς με νεοπλασία προκαλεί αύξηση της τιμής της θρομβοποιητίνης πλάσματος και της τιμής των αιμοπεταλίων τους (87). Η αιμοπεταλιοπαραγωγός ώθηση προκύπτει από τα επίπεδα της ελεύθερης θρομβοποιητίνης στην κυκλοφορία του αίματος, τα οποία εξαρτώνται από τη συνολική μάζα των αιμοπεταλίων και των μεγακαρυοκυττάρων του οργανισμού, δηλαδή των κατεξοχήν δομών δέσμευσης της θρομβοποιητίνης. Με αυτόν τον τρόπο εξηγείται η αποτελεσματικότητα των συνθετικών αγωνιστών του c-Mpl (eltrombopag, avatrombopag, romiplostin) σε ασθενείς με αυτοάνοση θρομβοπενία. Στους ασθενείς αυτούς, ενώ υπάρχει χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στην περιφέρεια, παρατηρείται υπεραπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς στον μυελό των οστών με αποτέλεσμα την αύξηση της συνολικής μάζας των μεγακαρυοκυττάρων και τελικά τη σταθερότητα των επιπέδων της ελεύθερης θρομβοποιητίνης (69).

Τα ώριμα μεγακαρυοκύτταρα ανευρίσκονται παρά τα κολποειδή τριχοειδή αγγεία του μυελού των οστών και εκτείνουν σε αυτά ψευδοπόδια από τα οποία αποκολλώνται ώριμα αιμοπετάλια ή μεγαλύτερες δομές, που ονομάζονται προαιμοπετάλια και οι οποίες στη συνέχεια διαιρούνται στην κυκλοφορία παράγοντας επίσης ώριμα αιμοπετάλια (58,59) (Σχήμα 3). Ένας τρίτος μηχανισμός αφορά στην είσοδο ολόκληρου του μεγακαρυοκυττάρου στην κυκλοφορία του αίματος και την παραγωγή

αιμοπεταλίων από τον κατακερματισμό του σε συνθήκες αυξημένης τάσης στα αρτηριόλια του πνεύμονα (60).

Λειτουργίες αιμοπεταλίων

Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση είναι αδιαμφισβήτητος, καθώς τόσο ο επαρκής αριθμός τους όσο και η φυσιολογική λειτουργικότητά τους είναι προαπαιτούμενα για την προφύλαξη από αιμορραγία. Όταν συμβεί τραυματισμός του αγγείου τα αιμοπετάλια προσκολλώνται σε μόρια της υποενδοθηλιακής στοιβάδας (π.χ. vWF, κολλαγόνο) μέσω πρωτεϊνών στην επιφάνειά τους (π.χ. GPIb-IX-V, GPVI, GPIa-IIa) (57). Η πρόσδεση αγωνιστών στους υποδοχείς των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους, η οποία οδηγεί στην αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων (σχηματισμός προσεκβολών), αλλαγές στη στερεοτακτική δομή υποδοχέων επιφανείας (π.χ. GP IIb-IIIa) και την απέκκριση των κοκκίων τους (Σχήμα 1). Με αυτόν τον τρόπο προάγεται η περαιτέρω ενεργοποίησή τους, η συσσώρευση αιμοπεταλίων μέσω της σύνδεσης της GP-IIb-IIIa με μόρια ινωδογόνου και η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης (57). Οι σκραμπλάσες και οι φλοπάσες είναι ένζυμα στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων τα οποία ανακατανέμουν τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης



Σχήμα 3. Σχηματισμός αιμοπεταλίων

Thon et al. 2010 (58)

με αποτέλεσμα την έκθεση αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων (φωσφοσερίνης) στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης προσφέροντας με αυτόν τον τρόπο την επιφάνεια πάνω στην οποία γίνεται η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και η παραγωγή θρομβίνης (61).

Εξίσου σπουδαίος είναι ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη λοίμωξη και τη φλεγμονή. Τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τα λευκά αιμοσφαίρια μέσω παραγόντων που περιέχουν τα κοκκία τους με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κυττάρων της ανοσίας και την μετανάστευσή τους στο σημείο της φλεγμονής. Ο PF-4 ασκεί χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τις ινοβλάστες (89), ενώ προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα και αυξάνει την προσκόλληση των ηωσινοφίλων (90). Επίσης, αναστέλλει την απόπτωση των μονοκυττάρων και προάγει τη διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα (91), ενώ η δράση του επί των ουδετεροφίλων προκαλεί την προσκόλληση τους σε μη ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και την απελευθέρωση του περιεχομένου των δευτερογενών κοκκίων τους (92). Η χημοκίνη RANTES προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα (93) και απελευθέρωση κατιονικών πρωτεϊνών από τα ηωσινόφιλα (94). Η MIP-1α προκαλεί επίσης απελευθέρωση ισταμίνης από τα βασεόφιλα (95) και έχει χημειοτακτική δράση στα CD8⁺ λεμφοκύτταρα (96). Τόσο η RANTES όσο και η MIP-1α έχουν σημαντική επίδραση στα αιμοπετάλια προκαλώντας τη συσσώρευση τους και την απελευθέρωση των κοκκίων τους (81) αναδεικνύοντας τον κεντρικό ρόλο που έχουν στη διαδικασία της φλεγμονής. Παράγοντες που περιέχονται στα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων όπως η σεροτονίνη, η ισταμίνη και η ADP φαίνεται ότι διαδραματίζουν ρόλο μόνο στα αρχικά στάδια της φλεγμονής ρυθμίζοντας τη διαπερατότητα των αγγείων (99,100) και την παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα φαγοκύτταρα (97,98). Τα αιμοπετάλια αυξάνουν την

προσκολλητικότητα των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο πρώτον, μέσω της απελευθέρωσης P-σελεκτίνης από τα α-κοκκία [τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και υποπληθυσμοί των T-λεμφοκυττάρων εκφράζουν τον υποδοχέα P-selectin glycoprotein ligand (PSGL-1)] (101,102), δεύτερον, μέσω της σύνδεσης των με το ινωδογόνο (103) και τρίτον, μέσω της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων και της έκφρασης από αυτά φλεγμονωδών μορίων προσκόλλησης όπως το CD54, το CD62E και το CD106 (104,105). Η άποψη ότι τα αιμοπετάλια περιέχουν παράγοντες (θρομβοκιδίνες) με άμεση αντιμικροβιακή δράση δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη (81). Δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ σοβαρής θρομβοπενίας και διαταραχής της αμυντικής απάντησης του οργανισμού σε λοιμώξεις, αν και το ερώτημα υφίσταται υποθετικά.

Αίτια θρομβοπενίας σε ασθενείς με αιματολογική νεοπλασία

Η σοβαρή θρομβοπενία είναι συχνό κλινικό πρόβλημα σε ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασματικό αιματολογικό νόσημα και αποτελεί είτε εκδήλωση του ίδιου του νοσήματος ή αποτέλεσμα της θεραπείας που δίνεται για αυτό. Η θρομβοπενία στο συγκεκριμένο κλινικό υπόβαθρο συχνά είναι πολυπαραγοντική (Σχήμα 4). Η διήθηση του μυελού των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα, συνήθως σε περιπτώσεις ασθενών με οξεία μυελογενή (ΟΜΛ) ή λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) οδηγεί σε απόθεση των φυσιολογικών αιμοποιητικών σειρών προκαλώντας μυελική ανεπάρκεια και συνεπώς θρομβοπενία, η οποία συνήθως είναι σοβαρής βαρύτητας (65). Σε ασθενείς με κακόηθες μυελικό νόσημα του τύπου του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου η θρομβοπενία μπορεί να οφείλεται τόσο στη διήθηση του μυελού των οστών από άωρα κύτταρα όσο και στη πιθανή συνολικότερη δυσλειτουργία των μεγακαρυοκυττάρων π.χ. αναστολή ωρίμανσης (δυσπλαστικής

μορφολογίας, υπολοβωμένα, μικροσκοπικά μεγακαρυοκύτταρα), αυξημένη απόπτωση, διαταραχές του μονοπατιού σηματοδότησης της θρομβοποιητίνης (66).

Ένα μέρος των ασθενών εμφανίζει θρομβοπενία με αμιγώς ανοσολογικούς μηχανισμούς. Σε περιπτώσεις ασθενών που πάσχουν από χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί αυτοάνοση θρομβοπενία (67). Στο 90% των περιπτώσεων αυτών τα μονοκλωνικά Β λεμφοκύτταρα της νόσου προκαλούν απορρύθμιση της λειτουργίας των Τ λεμφοκυττάρων που έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων από τα φυσιολογικά πολυκλωνικά Β λεμφοκύτταρα (67). Στο υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων υπάρχει παραγωγή μονοκλωνικού αντισώματος έναντι των αιμοπεταλίων, το οποίο παράγεται απευθείας από τον λευχαιμικό κλώνο (67). Σε ασθενείς με Τ large granular lymphocytic λευχαιμία (Τ-LGL) και χρόνια λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή των ΝΚ κυττάρων [chronic lymphoproliferative disorder of ΝΚ cell (CLPD-NK)] μπορεί να παρατηρηθεί αυτοάνοση θρομβοπενία με μηχανισμούς απορρύθμισης της λειτουργίας των Τ λεμφοκυττάρων (68).



Σχήμα 4. Αίτια θρομβοπενίας σε ασθενείς με αιματολογικό νεόπλασμα

Ανάμεσα στις εκδηλώσεις των αιματολογικών νεοπλασιών μερικές φορές συμπεριλαμβάνεται η σπληνομεγαλία. Ο σπλήνας θεωρείται ότι αποτελεί διαμέρισμα με χαρακτηριστικά δεξαμενής έμμορφων συστατικών του αίματος όπως ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια (73). Σε διάφορες μελέτες έχει φανεί η θετική συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος του σπλήνα και στο ποσοστό κατακράτησης αιμοπεταλίων σε αυτόν και η αντίστροφη συσχέτιση με την τιμή των αιμοπεταλίων (73,74,75).

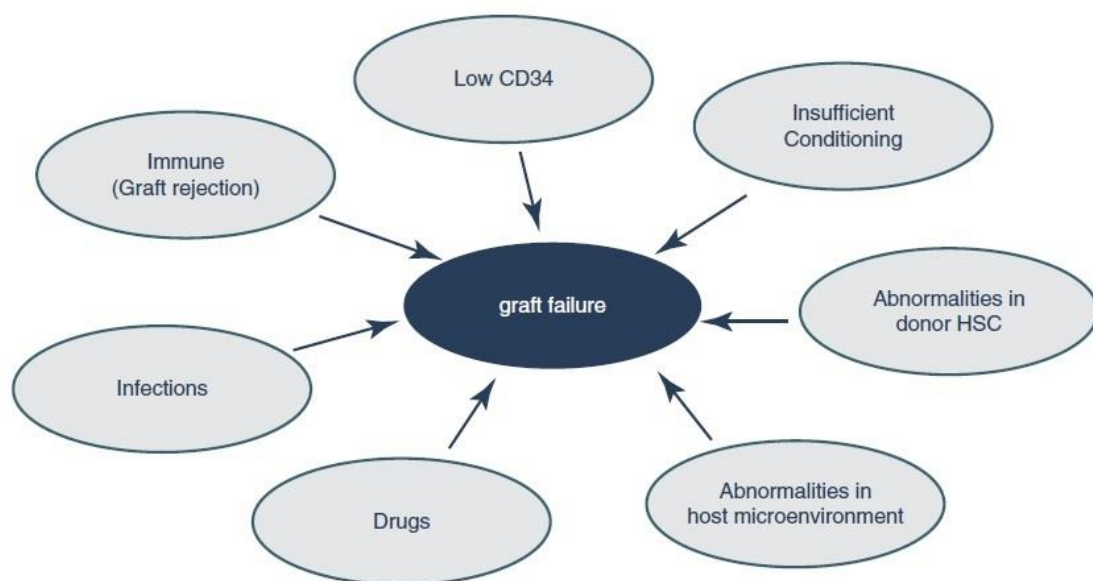
Η θεραπευτική αντιμετώπιση της πλειοψηφίας των αιματολογικών νεοπλασιών περιλαμβάνει τη χορήγηση κλασικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων π.χ. κυτταραβίνη, ανθρακυκλίνες κλπ, τα οποία δεν έχουν εκλεκτική δράση με συνέπεια την επαγωγή μυελοτοξικότητας και θρομβοπενίας λόγω καταστροφής των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων. Παρά την πρόοδο στην μελέτη νεότερων θεραπευτικών μορίων για ασθενείς με αιματολογική νεοπλασία, η φαρμακευτική θρομβοπενία συνεχίζει να αποτελεί επιπλοκή της θεραπείας όπως π.χ. με τους υπομεθυλιωτικούς παράγοντες [hypomethylating agents (HMAs)] αζακυτιδίνη και ντεσιταμπίνη, οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) ή ΟΜΛ (70) και τους αναστολείς τυροσινικών κινασών όπως π.χ. η ιμαντινίμη, που χρησιμοποιούνται στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) (71). Φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ασθενών με νεοπλασία του λεμφικού ιστού όπως η ιμπρουτινίμη και η λεναλιδομίδη μπορούν επίσης να προκαλέσουν θρομβοπενία ως ανεπιθύμητη ενέργεια (72).

Οι ασθενείς οι οποίοι θα εμφανίσουν παρατεταμένη ουδετεροπενία είτε λόγω του βασικού αιματολογικού νοσήματος ή λόγω της θεραπείας γι' αυτό [συνήθως ασθενείς με οξεία λευχαιμία ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΑΚ)] βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης

βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων. Σε σήπτικές καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί θρομβοπενία τόσο λόγω της μειωμένης παραγωγής όσο λόγω της αυξημένης κατανάλωσης των αιμοπεταλίων. Η σήψη προκαλεί εξάντληση των στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων και μυελοκαταστολή μέσω toll-like-receptor 4 (TLR4) σηματοδότησης και πιο συγκεκριμένα μέσω ενεργοποίησης του MYD88 και του TRIF (106). Οι μηχανισμοί κατανάλωσης αιμοπεταλίων μπορεί να αφορούν στην ενεργοποίηση τους από το παθογόνο μικροοργανισμό ή τα προϊόντα του, στην επαγωγή της απόπτωσης, στη λύση, στην αυξημένη φαγοκυττάρωση, στη κατανάλωση από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης π.χ. διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) (41). Η ΔΕΠ αντιπροσωπεύει μια κατάσταση στην οποία υπάρχει διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στη δημιουργία ενός προθρομβωτικού ερεθίσματος και της λύσης του. Ως αποτέλεσμα αυτής της ανισορροπίας συμβαίνει υπέρμετρη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης, η οποία υπερκαλύπτει τους ινωδολυτικούς μηχανισμούς και τη δυνατότητα παραγωγής «πρώτων υλών» όπως το ινωδογόνο, οι παράγοντες πήξης και τα αιμοπετάλια (107). Η ανεξέλεγκτη παραγωγή θρομβίνης επιτρέπει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες με συνέπεια την εναπόθεση αιμοπεταλίων στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας και την κατανάλωση τους (107).

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αλλο-ΜΑΑΚ έχουν επιπλέον ιδιαίτερους λόγους για να εμφανίσουν θρομβοπενία. Η κυριότερη αιτία πρωτοπαθούς ανεπάρκειας του μοσχεύματος, η οποία αποτυπώνεται ως ουδετεροπενία, παγκυτταροπενία και μυελική ανεπάρκεια εν γένει είναι η αποτυχία εγκατάστασης του μοσχεύματος, η συχνότητα της οποίας κυμαίνεται από 3%-5% στις μεταμοσχεύσεις από πλήρως συμβατό δότη έως 10% στις περιπτώσεις απλοταυτόσιμων μεταμοσχεύσεων ή στις

μεταμοσχεύσεις από ομφαλοπλακουντιακό αίμα και συνοδεύεται από σημαντική θνητότητα (5-ετής επιβίωση = 20%) (108). Τα αίτια αποτυχίας εγκατάστασης του μοσχεύματος είναι πολυάριθμα και περιλαμβάνουν την ανοσολογική απόρριψη, τη χαμηλή δόση CD34+ κυττάρων, την ανεπάρκεια του σχήματος προετοιμασίας, λοιμώξεις και φάρμακα (Σχήμα 5) (108). Η αντιμετώπιση συνίσταται κυρίως σε στρατηγικές έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης του φαινομένου, ενώ άπαξ και η αποτυχία εγκατάστασης επέλθει η χορήγηση συμπληρωματικής δόσης CD34+ κυττάρων ή η έγχυση λεμφοκυττάρων δότη [donor lymphocyte infusion (DLI)] ή ακόμα και η δεύτερη μεταμόσχευση είναι επιβεβλημένες (108). Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται στην αλλο-ΜΑΑΚ, όπως το tacrolimus και η κυκλοσπορίνη μπορούν να προκαλέσουν θρομβοπενία με μηχανισμό μικροαγγειοπαθητικής αιμόλυσης [microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)] (109). Η πορεία των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε αλλο-ΜΑΑΚ μπορεί να επιπλακεί με την ενεργοποίηση διαφόρων ιών όπως ο cytomegalovirus (CMV) και ο human-herpesvirus-6 (HHV6) οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν



Σχήμα 5. Αίτια ανεπάρκειας μοσχεύματος

Valcárcel et al. 2019 (108)

θρομβοπενία μέσω δυσλειτουργίας των μεγακαρυοκυττάρων και μυελοκαταστολής (110,111).

Αντιμετώπιση θρομβοπενίας σε ασθενείς με αιματολογική νεοπλασία

Η σοβαρή θρομβοπενία που μπορεί να προκύψει σε αυτές τις καταστάσεις εκθέτει τον ασθενή στον κίνδυνο αιμορραγίας και γι' αυτό η αντιμετώπιση της υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις είναι επιβεβλημένη. Οι στόχοι της θεραπείας είναι η άρση του αιτίου που προκαλεί την θρομβοπενία (π.χ. αντινεοπλασματική θεραπεία, σπληνεκτομή, αντιμετώπιση λοίμωξης, χορήγηση συμπληρωματικού μοσχεύματος) και η μείωση του κινδύνου αιμορραγίας. Βασική θεραπεία αποτελεί η υποστήριξη με μετάγγιση αιμοπεταλίων καθώς φαίνεται ότι μάλλον προφυλάσσει από τον κίνδυνο αιμορραγίας χωρίς όμως να επηρεάζει τη συνολική θνητότητα (1). Σε μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ασθενών με ΟΜΛ συγκρίθηκε η πρακτική της μετάγγισης αιμοπεταλίων εφόσον η τιμή τους ήταν $< 10.000/\mu\text{L}$ ή $10.000-20.000/\mu\text{L}$ σε συνδυασμό με πυρετό ή αιμορραγία ή ανάγκη διενέργειας επεμβατικής πράξης έναντι της πρακτικής της μετάγγισης αιμοπεταλίων εφόσον η τιμή τους ήταν $< 20.000/\mu\text{L}$ και φάνηκε ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν ίδιος για τα δύο σκέλη της μελέτης, ενώ παρατηρήθηκε ότι η ομάδα με τον χαμηλότερο ουδό έλαβε 21.5% λιγότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (2). Συνεπώς, η περιοριστική στρατηγική στη μετάγγιση αιμοπεταλίων δείχνει ότι είναι εξίσου αποτελεσματική στην προφύλαξη από αιμορραγία, συνοδεύεται από μεγαλύτερη ασφάλεια και μικρότερο οικονομικό κόστος. Η αντιμετώπιση ασθενών με ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία είναι διαφορετική αφού κυρίως περιλαμβάνει τα κορτικοειδή (3) και γι' αυτό οι ασθενείς αυτοί εξαιρέθηκαν από την παρούσα μελέτη.

Παρασκευή προϊόντων αιμοπεταλίων για μετάγγιση

Οι ασκοί των αιμοπεταλίων για μετάγγιση μπορούν να παρασκευαστούν με δύο τρόπους. Ο πρώτος αφορά στην ανάκτηση αιμοπεταλίων από μία μονάδα ολικού αίματος δότη μέσω φυγοκέντρησης και διαχωρισμού στα συστατικά της (112). Με αυτή τη μέθοδο παρασκευάζεται τελικά μία μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών, ένας κοινός ασκός αιμοπεταλίων και προϊόντα πλάσματος. Ο όγκος ενός ασκού αιμοπεταλίων ανακτημένων από μονάδα ολικού αίματος είναι περίπου 100 mL και επιπλέον περιέχει πλάσμα, ερυθροκύτταρα (σπάνια) και λευκά αιμοσφαίρια του δότη, εφόσον δεν έχει προηγηθεί φίλτρο πριν την αποθήκευση (112). Σε διαφορετική περίπτωση για να επιτευχθεί η λευκομείωση του προϊόντος (λευκά αιμοσφαίρια $< 1 \times 10^6$ / ασκό) μπορεί να χρησιμοποιηθεί συσκευή μετάγγισης με φίλτρο λευκαφαίρεσης (112). Οι διάφορες τεχνικές λευκομείωσης έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της περιεκτικότητας των ασκών σε αιμοπετάλια κατά 10%-15% (116).

Ο δεύτερος τρόπος παρασκευής αφορά στην εκλεκτική απομόνωση και συλλογή αιμοπεταλίων από δότες με αυτοματοποιημένα συστήματα αφαίρεσης (113). Μετά από φλεβοκέντηση του δότη το αίμα εισέρχεται στο αυτοματοποιημένο σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας από όπου απομονώνεται το επιθυμητό συστατικό του αίματος, συνήθως, μέσω φυγοκέντρησης. Η διαδικασία λαμβάνει τέλος όταν επιτευχθεί η τιμή στόχος της συλλογής. Το τελικό προϊόν της αφαίρεσης έχει όγκο περίπου 200 mL και επιπλέον περιέχει πλάσμα, αλλά όχι ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια του δότη μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης και μετάδοσης λοιμώξεων όπως π.χ. λοίμωξη από CMV (112). Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων που περιέχει κάθε ασκός αιμοπεταλίων αφαίρεσης είναι λιγότερος από 1×10^6 και έτσι το προϊόν χαρακτηρίζεται ως λευκομειωμένο (112).

Οι ασκοί αιμοπεταλίων αποθηκεύονται σε θερμοκρασία 20 – 24 °C υπό συνεχή ανακίνηση έως 5 – 7 ημέρες από την παρασκευή τους. Εκτός από τη λευκομείωση διάφορες τεχνικές χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των προϊόντων αιμοπεταλίων. Η χρήση διαφόρων προσθετικών διαλυμάτων, συνήθως ένα κρυσταλλοειδές θρεπτικό υλικό, για την αντικατάσταση μεγάλου ποσοστού του πλάσματος που περιέχει ο ασκός έχει το πλεονέκτημα της μείωσης της συχνότητας των αλλεργικών αντιδράσεων, των ABO αιμολυτικών αντιδράσεων και της οξείας πνευμονικής βλάβης μετά από μετάγγιση [transfusion related acute lung injury (TRALI)] (112), ενώ απομακρύνει σε μεγάλο βαθμό ουσίες όπως το συμπλήρωμα, η θρομβίνη, η πλασμίνη και μικροκυστίδια αιμοπεταλίων χωρίς να μειώνει την αποτελεσματικότητα της μετάγγισης στην πρόληψη της αιμορραγίας (114). Τεχνικές απενεργοποίησης π.χ. υπεριώδης ακτινοβολία Α σε συνδυασμό με ψωραλένιο, συμβάλλουν στη μείωση της μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων μέσω της μετάγγισης (112). Για την πρόληψη της εμφάνισης οξείας νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή σχετιζόμενη με τη μετάγγιση [transfusion associated – graft versus host disease (TA-GVHD)] σε ασθενείς που είναι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι (αλλο-ΜΑΑΚ, απλαστική αναιμία, λέμφωμα Hodgkin, λήψη αναλόγων πουρινών) ή σε ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα αίματος από συγγενικό πρόσωπο, πραγματοποιείται ακτινοβολία του προϊόντος (115).

Μία συμβατική δόση αιμοπεταλίων αποτελείται από περίπου 300×10^9 αιμοπετάλια, δηλαδή έναν ασκό αιμοπεταλίων αφαίρεσης ή 4 - 6 δεξαμενοποιημένους ασκούς αιμοπεταλίων ανακτημένων από ολικό αίμα, και η μετάγγιση τους αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της τιμής των αιμοπεταλίων του λήπτη κατά 30.000 – 40.000 / μL (113).

Αξιολόγηση αποδοτικότητας μετάγγισης αιμοπεταλίων

Η αποτυχία ικανοποιητικής αύξησης της τιμής των αιμοπεταλίων μετά από μετάγγιση, που ορίζεται ως μη αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων, είναι συχνό κλινικό πρόβλημα που παρατηρείται σε 27% - 44% των μεταγγίσεων (4,5,6,7) και σχετίζεται με δυσμενή κλινικά αποτελέσματα και αυξημένο υγειονομικό κόστος (8). Πιο συγκεκριμένα, η ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (9,10), παράταση του χρόνου νοσηλείας (11), μειωμένη επιβίωση (10) και αυξημένο κόστος νοσηλείας (11). Παρόλα αυτά τα όρια και η μέθοδος αξιολόγησης της επιτυχίας της μετάγγισης αιμοπεταλίων διαφέρει σημαντικά στη βιβλιογραφία από μελέτη σε μελέτη. Οι συχνότερες μέθοδοι είναι η τιμή προσαύξησης μετά τη μετάγγιση [post-transfusion increment (PI)], το ποσοστό ανάκτησης αιμοπεταλίων [percentage platelet recovery (PPR)] και η διορθωμένη τιμή προσαύξησης [corrected count increment (CCI)]. Η PI αποτελεί τη διαφορά στην τιμή των αιμοπεταλίων μία ή 24 ώρες μετά τη μετάγγιση σε σχέση με πριν και τιμές $PI > 10 \times 10^9/l$ είναι συμβατές με επιτυχία αυτής (12). Το PPR υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο: $PPR (\%) = PI \times \text{όγκος αίματος σε λίτρα (l)} / \text{δόση αιμοπεταλίων} (\times 10^{11}) \times 100$ και τιμές $> 30\%$ μία ώρα μετά ή $> 20\%$ 20-24 ώρες μετά είναι αρκετές για να κριθεί μια μετάγγιση ως επιτυχής (13). Η CCI υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο: $CCI = PI \times \text{επιφάνεια σώματος} / \text{δόση αιμοπεταλίων} (\times 10^{11})$ και τιμές $> 7.5 \times 10^9/l$ μία ώρα μετά τη μετάγγιση ή τιμές $> 4.5 \times 10^9/l$ 20-24 ώρες μετά τη μετάγγιση χαρακτηρίζουν την επιτυχία αυτής (14). Διαφορετικά όρια τιμών των παραπάνω δεικτών έχουν χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα μελετών με αποτέλεσμα να υπάρχει σύγχυση όσον αφορά στον ακριβή ορισμό της μη αποδοτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων.

Αίτια μη αποδοτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων

Τα αίτια της ανθεκτικότητας στην μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να είναι είτε ανοσολογικά ή μη ανοσολογικά με συχνότερα τα δεύτερα (15) και να περιλαμβάνουν τόσο κλινικές παραμέτρους του ασθενή όσο τεχνικές παραμέτρους του μεταγγιζόμενου προϊόντος (7) (Πίνακας 1). Σε μελέτη με ασθενείς νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) φάνηκε ότι η σήψη σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα της μετάγγισης αιμοπεταλίων (16) με μηχανισμούς οι οποίοι δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσία (17,18), αλληλεπιδρώντας με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λευκά αιμοσφαίρια, προάγοντας τη συσσώρευση λευκοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής (19) όπως έχει αναφερθεί παράπανω. Άλλες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να είναι παρούσες σε σηπτικούς ασθενείς όπως π.χ. η αιμοφαγοκυττάρωση (20), η μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων (21) και η κατακράτηση αιμοπεταλίων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο (21), πιθανώς εμπλέκονται στην ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων. Επίσης, αναφέρεται ότι έως και 30% των ασθενών με θρομβοπενία που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ παρουσιάζει μη ειδικά αντισώματα έναντι των αιμοπεταλίων (22). Ο ρόλος της ΔΕΠ, η οποία είναι γνωστό ότι σχετίζεται με θρομβοπενία είναι αμφιλεγόμενος καθώς

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για μη αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων

<i>Μη ανοσολογικοί</i>	<i>Ανοσολογικοί</i>
Πυρετός Λοίμωξη – Σήψη ΔΕΠ Φάρμακα (αμφοτερικίνη Β, ηπαρίνη) Σπληνομεγαλία Άρρεν φύλο Άλλο-ΜΑΑΚ GVHD VOD/SOS Αιμορραγία Ακτινοβολήση ασκού αιμοπεταλίων	Μείζονα ABO ασυμβατότητα Αντι – HLA αντισώματα Αντι – HPA αντισώματα Φάρμακα (βανκομυκίνη, ηπαρίνη) Μη λευκομειωμένα προϊόντα > 2 κυήσεις

στο παρελθόν είχε αναδειχθεί ως μείζων παράγοντας κινδύνου για μη αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων (23), ενώ σε νεότερες μελέτες φάνηκε ότι η παρουσία της μειώνει το διάστημα ανάμεσα στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων χωρίς όμως να επηρεάζει την αποδοτικότητα της μετάγγισης (7). Διάφορα φάρμακα, πολλά από τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικά νεοπλάσματα, κυρίως αντιβιοτικά (24), αντιμυκητιασικά και η ηπαρίνη (5,7), έχουν συσχετιστεί με ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων, πιθανώς με μηχανισμούς που μειώνουν την επιβίωση των μεταγγισμένων αιμοπεταλίων *in vivo*. Ο βαθμός, όμως, στον οποίον επηρεάζουν την απόδοση της μετάγγισης αιμοπεταλίων δεν είναι ξεκάθαρος, καθώς η χορήγηση τους συνδυάζεται συχνά με άλλες καταστάσεις, οι οποίες είναι γνωστοί παράγοντες ανθεκτικότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων (5). Επιπλέον, η σπληνομεγαλία συμβάλλει αποδεδειγμένα στη μικρή αύξηση της τιμής των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση (7). Σε μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αυτόλογα ραδιοσημασμένα αιμοπετάλια για μετάγγιση σε ασθενείς με σπληνομεγαλία ή ασπληνία ή φυσιολογικό σπλήνα το ποσοστό των κυκλοφορούντων μεταγγισμένων αιμοπεταλίων υπολογίστηκε σε 26,3%, 97,8% και 59,2% αντίστοιχα (25). Στη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets (TRAP), η οποία ανέλυσε το αποτέλεσμα 6379 μεταγγίσεων αιμοπεταλίων φάνηκε ότι το αρρεν φύλο, οι περισσότερες από δύο κυήσεις και το ύψος αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικότητα στη μετάγγιση σε αντίθεση με την ηλικία των ασθενών, η οποία δεν έδειξε να έχει κάποιο ρόλο (7). Στην ίδια μελέτη η λευκαφαίρεση, η ABO συμβατότητα και η χορήγηση ασκού που είχε αποθηκευτεί για λιγότερες από 48 ώρες συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση στην τιμή των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση, ενώ η ακτινοβολήση του προϊόντος με μικρότερη (7). Η

μετάγγιση αιμοπεταλίων αφαίρεσης δε φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα αυτής (7,26). Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (27,28) και η φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος [venocclusive disease – sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS)] (29,30) έχουν αμφιλεγόμενο ρόλο στην έκβαση της μετάγγισης αιμοπεταλίων, ενώ η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή [graft versus host disease (GVHD)] αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αποτυχία της μετάγγισης (28). Είναι φανερό ότι πολλά από τα μη ανοσολογικά αίτια μη αποδοτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων είναι κοινά με τα βασικά αίτια θρομβοπενίας στους ασθενείς αυτούς (π.χ. λοιμώξεις, σπληνομεγαλία).

Σπανιότερα, η μη αποδοτική μετάγγιση μπορεί να προκληθεί με ανοσολογικούς μηχανισμούς. Σε αυτούς περιλαμβάνεται η μείζονα ABO ασυμβατότητα (44), η αλλοανοσοποίηση για αντιγόνα human leukocyte antigen (HLA) και η αλλοανοσοποίηση για αντιγόνα human platelet antigens (HPA) (15).

Ασθενείς και Μέθοδοι

Κατάλληλοι ασθενείς θεωρήθηκαν ενήλικες (ηλικία ≥ 18 ετών) με ιστολογική διάγνωση αιματολογικού νεοπλάσματος [κατηγοριοποίηση σύμφωνα με ΠΟΥ (31,32)] σε οποιαδήποτε φάση αυτού, οι οποίοι έχρηζαν μετάγγισης αιμοπεταλίων είτε ως προφύλαξη από αιμορραγία λόγω θρομβοπενίας με τιμή αιμοπεταλίων $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ή τιμή αιμοπεταλίων $\leq 20,000/\mu\text{L}$ σε συνδυασμό με πυρετό ή λοίμωξη ή λόγω ανάγκης πραγματοποίησης επεμβατικής πράξης σε συνδυασμό με τιμή αιμοπεταλίων $\leq 50,000/\mu\text{L}$ ή ως θεραπεία λόγω ύπαρξης ενεργού αιμορραγίας ανεξάρτητα της τιμής αιμοπεταλίων. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με διάγνωση οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (ΟΠΛ), ταυτόχρονη ύπαρξη συμπαγούς όγκου, ενεργού ιογενούς ηπατίτιδας, αυτοάνοσης

θρομβοπενίας ή λοίμωξης από τον ιό human immunodeficiency virus (HIV). Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν στην Αιματολογική – Λεμφωμάτων κλινική & Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (MMMO) του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» από τον Ιούνιο του 2020 έως και τον Οκτώβριο του 2020. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου του νοσοκομείου και σύμφωνα με τους κανόνες καλής κλινικής πρακτικής, ηθικής και δεοντολογίας.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μετάγγιση προϊόντος αιμοπεταλιαφαίρεσης, το οποίο ήταν ακτινοβολημένο και λευκομειωμένο χωρίς να απαιτείται ABO ή RhD συμβατότητα μέσω απλής συσκευής μετάγγισης. Υγιείς δότες αιμοπεταλίων υποβλήθηκαν σε διαδικασία αιμοπεταλιαφαίρεσης με το αυτοματοποιημένο σύστημα συλλογής Trima Accel® και το παραγόμενο προϊόν περιείχε αριθμό λευκοκυττάρων $< 1 \times 10^6$ καθιστώντας το λευκομειωμένο. Στόχος ήταν η συλλογή 5×10^{11} αιμοπεταλίων από κάθε δότη. Στη συνέχεια, το προϊόν της συλλογής διαιρούταν σε δύο ασκούς μετάγγισης. Η περιεκτικότητα σε αιμοπετάλια κάθε ασκού υπολογίστηκε εμμέσως βάσει της συγκέντρωσης αιμοπεταλίων του προϊόντος της συλλογής και του όγκου του ασκού. Για την ακτινοβολήση χρησιμοποιήθηκε ο ακτινοβολητής GSR C1 της εταιρείας Gamma-Service Medical (GmbH) και χορηγήθηκαν 25 – 40 Gy για 500 sec. Ο έλεγχος των δοτών για την παρουσία hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), HIV 1/2, human T-lymphotropic virus (HTLV 1/2) και σύφιλη έγινε από το Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (ΕΚΕΑ) και έπρεπε να είναι υποχρεωτικά αρνητικός, για να χρησιμοποιηθεί το παραγόμενο προϊόν μετάγγισης. Η αποθήκευση των ασκών έγινε σε θερμοκρασία δωματίου υπό συνεχή ανακίνηση και αυτοί ήταν διαθέσιμοι για χορήγηση σε ασθενείς έως πέντε ημέρες από την παρασκευή τους.

Για τη διαπίστωση της επιτυχίας ή της αποτυχίας της μετάγγισης αιμοπεταλίων έγινε αιμοληψία στους ασθενείς μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της μετάγγισης και υπολογίστηκε ο CCI μέσω της φόρμουλας: $CCI = \text{προσαύξηση τιμής αιμοπεταλίων } (\times 10^9/\mu\text{L}) \text{ μία ώρα μετά τη μετάγγιση} \times \text{επιφάνεια σώματος } (\text{m}^2) / \text{περιεχόμενο ασκού σε αιμοπετάλια (14)}$. Έφόσον, ο $CCI > 7500 \text{ m}^2/\mu\text{L}$ τότε η μετάγγιση αιμοπεταλίων θεωρήθηκε επιτυχής. Η μέτρηση των αιμοπεταλίων έγινε με γενική ανάλυση 2mL φλεβικού αίματος σε φιαλίδιο που περιείχε ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) και ο αναλυτής που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Sysmex XE-2100™.

Καταγράφηκαν η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η διάγνωση, η ημερομηνία διάγνωσης, οι προηγηθείσες θεραπείες για το αιματολογικό νόσημα, το ιστορικό κυήσεων και αποβολών (γυναίκες), το ιστορικό ρευματολογικού νοσήματος, το ιστορικό μετάγγισης μη λευκαφαιρέμενων προϊόντων αίματος, τα αντιγόνα επιφανείας ερυθρών ABH, RhD και RhCE των ασθενών. Καταγράφηκαν επίσης, η ομάδα ABO και RhD των δοτών αιμοπεταλίων, όπως και ο αριθμός αιμοπεταλίων που περιείχε κάθε ασκός μετάγγισης. Σε κάθε μετάγγιση έγινε καταγραφή των συνθηκών υπό τις οποίες συνέβη αυτή και συγκεκριμένα καταγράφηκε η παρουσία νεφρικής (κρεατινίνη $\geq 2 \text{ mg/dL}$) ή ηπατικής (τρανσαμινάσες $\times 5$ ανώτατου φυσιολογικού ορίου, ολική χολερυθρίνη ορού $> 2 \text{ mg/dL}$, διαταραχές χρόνων πήξης) δυσλειτουργίας, διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ) (33), ψηλαφητής σπληνομεγαλίας, πυρετού (θερμοκρασία $\geq 38^\circ\text{C}$) ή τεκμηριωμένης λοίμωξης (μικροβιολογικά, ακτινολογικά ή κλινικά), η χορήγηση θεραπευτικών δόσεων αντιμικροβιακών φαρμάκων, η χορήγηση κορτικοειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος και η κατάσταση ικανότητας του ασθενή [Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)]

(34). Τέλος, καταγράφηκαν οι αντιδράσεις στη μετάγγιση αιμοπεταλίων και οι αιμορραγικές εκδηλώσεις μέχρι την επόμενη μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Στατιστική Ανάλυση

Για τη σύγκριση των συχνοτήτων των διαφόρων παραμέτρων ανάμεσα στην ομάδα των μη αποδοτικών μεταγγίσεων αιμοπεταλίων και την ομάδα των αποδοτικών μεταγγίσεων αιμοπεταλίων χρησιμοποιήθηκε το χ^2 -τεστ (Fisher's Exact Test).

Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν 41 ασθενείς τα χαρακτηριστικά των οποίων παρατίθενται στον πίνακα 2. Οι 15/41 (36.6%) ήταν γυναίκες και οι 26/41 (63.4%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56.6 έτη και η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (όρια: 18 - 77 έτη). Το 92.7% (38/41) των ασθενών ανήκε στην καυκάσια φυλή. Κανένας ασθενής δεν είχε ιστορικό ρευματολογικού νοσήματος. Ιστορικό μετάγγισης με μη λευκαφαιρεμένα προϊόντα είχαν 24/41 (58.5%) ασθενείς. Ο μέσος όρος κήσεων για τις 13/15 γυναίκες που υπάρχουν στοιχεία ήταν ίσος με 2.5 (όρια: 0 - 10) και 3/13 γυναίκες για τις οποίες υπάρχουν στοιχεία ανέφεραν ιστορικό αποβολής. Ομάδα A είχαν 9/41 (22%) ασθενείς, ομάδα B 7/41 (17%) ασθενείς, ομάδα O 22/41 (53.7%) ασθενείς και ομάδα AB 3/41 (7.3%) ασθενείς, ενώ 40/41 (97.7%) ασθενείς ήταν RhD+.

Από οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) έπασχαν 22/41 (53.7%) ασθενείς, από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) 7/41 (17.1%) ασθενείς, από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) 7/41 (17.1%) ασθενείς, από μη-Hodgkin λέμφωμα [non-Hodgkin lymphoma (NHL)]

3/41 (7.3%) ασθενείς, ενώ ένας ασθενής έπασχε από πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) και ένας από χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) σε βλαστική εκτροπή. Εντατική χημειοθεραπεία, συνήθως σχήμα που περιελάμβανε

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά πληθυσμού		N (%)
<i>Φύλο</i>	Άρρεν	26/41 (63.4%)
	Θήλυ	15/41 (36.6%)
<i>Ηλικία</i>	Μέσος όρος	56.6 έτη
	Διάμεση τιμή Όρια	60 έτη 18 – 77 έτη
<i>Φυλή</i>	Καυκάσια	38/41 (92.7%)
	Άλλη	3/41 (7.3%)
<i>Αιματολογικό νόσημα</i>	Οξεία μυελογενής λευχαιμία	22/41 (53.7%)
	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	7/41 (17.1%)
	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία	7/41 (17.1%)
	Μη Hodgkin λέμφωμα	3/41 (7.3%)
	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία σε βλαστική εκτροπή	1/41 (2.4%)
	Πολλαπλό μυέλωμα	1/41 (2.4%)
<i>Θεραπεία</i>	Εντατική χημειοθεραπεία	33/41 (80.5%)
	Υπομεθυλιωτικοί παράγοντες	7/41 (17.1%)
	Άλλο-ΜΑΑΚ	9/41 (22%)
<i>Κυήσεις (γυναίκες)</i>	0-1	5/13 (38.5%)
	≥ 2	8/13 (61.5%)
<i>Ιστορικό ρευματολογικού νοσήματος</i>	Ναι	0/41 (0%)
	Όχι	41/41 (100%)
<i>Ιστορικό μετάγγισης μη λευκαφαιρεμένων προϊόντων αίματος</i>	Ναι	24/41 (58.5%)
	Όχι	17/41 (41.5%)
<i>ABO ομάδα αίματος λήπτη</i>	A	9/41 (22%)
	B	7/41 (17%)
	O	22/41 (53.7%)
	AB	3/41 (7.3%)
<i>RhD ομάδα αίματος λήπτη</i>	Θετικό	40/41 (97.7%)
	Αρνητικό	1/41 (2.3%)
<i>Αριθμός μεταγγίσεων ανά ασθενή</i>	1	16/41 (39%)
	2	9/41 (22%)
	3	10/41 (24.4%)
	≥4	6/41 (14.6%)

ανθρακυκλίνη είχαν λάβει 33/41 (80.5%) ασθενείς, υπομεθυλιωτικούς παράγοντες 7/41 (17.1%) ασθενείς, ενώ 9/41 (22%) ασθενείς είχαν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΑΚ).

Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 94 μεταγγίσσεις αιμοπεταλίων αφαίρεσης (πίνακας 3). Ο μέσος όρος ανά ασθενή ήταν 2.3 μεταγγίσσεις και ο διάμεσος αριθμός μεταγγίσεων ανά ασθενή ήταν ίσος με 2 (όρια: 1 – 6 μεταγγίσσεις). Συνολικά παρατηρήθηκαν δύο αντιδράσεις στη μετάγγιση (μία αλλεργική, μία πυρετική). Ο μέσος όρος του περιεχομένου κάθε ασκού σε αιμοπετάλια ήταν 2.5×10^{11} (όρια: $1.79 \times 10^{11} - 3 \times 10^{11}$). Το ποσοστό των μη ικανοποιητικών μεταγγίσεων ήταν 43.6% (41/94 μεταγγίσσεις), όμως σε κανέναν από τους ασθενείς της μελέτης δεν

παρατηρήθηκε κλινικά σοβαρή αιμορραγία (αιμορραγία κεντρικού νευρικού συστήματος ή γαστρεντερικού συστήματος). Μείζονα ΑΒΟ ασυμβατότητα καταγράφηκε στο 26.7% (24/90) των συνολικών

Πίνακας 3	Συνολικά (%)	Μη αποδοτικές μεταγγίσσεις (%)	Αποδοτικές μετάγγισεις (%)	p
Αριθμός μεταγγίσεων	94/94 (100%)	41/94 (43.6%)	53/94 (56.4%)	-
Μείζονα ΑΒΟ	24/90 (26.7%)	12/40 (30%)	12/50 (24%)	0.237
Ελάσσονα ΑΒΟ	23/88 (26.1%)	9/38 (23.7%)	14/50 (28%)	0.807
Αμφίδρομη ΑΒΟ	13/90 (14.4%)	6/41 (14.6%)	7/51 (13.7%)	0.770
Πυρετός	26/89 (29.2%)	12/38 (31.6%)	14/51 (27.5%)	0.640
Λοίμωξη	34/88 (38.6%)	15/37 (40.5%)	19/51 (37.3%)	0.661
ΔΕΠ	8/94 (8.5%)	3/41 (7.3%)	5/53 (9.4%)	1.000
Ψηλαφητή σπληνομεγαλία	5/94 (5.3%)	2/41 (4.9%)	3/53 (5.7%)	0.649
Αντιβιοτικά φάρμακα	45/75 (60%)	18/34 (52.9%)	27/41 (65.9%)	0.248
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	23/85 (27.1%)	9/37 (24.3%)	14/48 (29.2%)	1.000

μεταγγίσεων [30% (12/40) μη αποδοτικών μεταγγίσεων έναντι 24% (12/50) αποδοτικών μεταγγίσεων], ελάσσονα ABO ασυμβατότητα στο 26.1% (23/88) των συνολικών μεταγγίσεων [23.7% (9/38) μη αποδοτικών μεταγγίσεων έναντι 28% (14/50) αποδοτικών μεταγγίσεων], αμφίδρομη ABO ασυμβατότητα στο 14.4% (13/90) των συνολικών μεταγγίσεων [14.6% (6/41) μη αποδοτικών μεταγγίσεων έναντι 13.7% (7/51) αποδοτικών μεταγγίσεων]. Σπληνομεγαλία συνυπήρχε στο 5.3% (5/94) των συνολικών μεταγγίσεων, νεφρική δυσλειτουργία στο 5.3% (5/94), ηπατική δυσλειτουργία στο 12.8% (12/94), ΔΕΠ στο 8.5% (8/94), πυρετός στο 29.2% (26/89), λοίμωξη στο 38.6% (34/88), ενώ αντιβιοτικά φάρμακα σε θεραπευτική δοσολογία δίνονταν στο 60% (45/75) των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις μη αποδοτικών μεταγγίσεων συνυπήρχε σπληνομεγαλία, νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία, ΔΕΠ, πυρετός, λοίμωξη, χορήγηση αντιβιοτικών σε ποσοστά 4.9% (2/41), 2.4% (1/41), 7.3% (3/41), 7.3% (3/41), 31.6% (12/38), 40.5% (15/37) και 52.9% (18/34) αντίστοιχα. Για τις περιπτώσεις αποδοτικών μεταγγίσεων τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 5.7% (3/53), 7.5% (4/53), 17% (9/53), 9.4% (5/53), 27.5% (14/51), 37.3% (19/51), και 65.9% (27/41). Οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Συζήτηση

Η συχνότητα της μη αποδοτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων αφαίρεσης φάνηκε ιδιαίτερα υψηλή στην παρούσα μελέτη (43.6%) σε σύμπλευση με τα δεδομένα άλλων μελετών (4,5,6,7), που αναδεικνύουν το φαινόμενο σε μείζον κλινικό πρόβλημα. Οι διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται στη διεθνή βιβλιογραφία στα αναφερόμενα ποσοστά ανθεκτικότητας στην μετάγγιση αιμοπεταλίων οφείλονται εν μέρει στους διαφορετικούς ορισμούς και μεθολογικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν

από τους ερευνητές. Στη μελέτη TRAP χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης η $PI < 11.000/\mu L$ μία ώρα μετά τη μετάγγιση (7), σε άλλη μεγάλη μελέτη έχει χρησιμοποιηθεί ο $CCI < 7.500$ μία ώρα ή < 4.500 24 ώρες μετά τη μετάγγιση (10), ενώ σε άλλη μελέτη έχουν χρησιμοποιηθεί η PI , ο CCI και το PPR στις 24 ώρες από τη μετάγγιση (35).

Κάθε μέθοδος μπορεί να παρουσιάζει ειδικά πλεονεκτήματα και ειδικά μειονεκτήματα, άλλες όλες είναι συγκρίσιμα αποτελεσματικές στην εκτίμηση του αποτελέσματος μιας μετάγγισης αιμοπεταλίων (35). Η PI έχει τον απλούστερο τρόπο υπολογισμού, αλλά δε λαμβάνει υπόψιν τη δοσολογία των μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων και τον όγκο αίματος του ασθενή. Ο CCI και το PPR , ενώ περιλαμβάνουν τις παραπάνω παραμέτρους και γι' αυτό έχουν δυσκολότερο τρόπο υπολογισμού, τείνουν να μεροληπτούν υπέρ προϊόντων με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε αιμοπετάλια π.χ. αιμοπετάλια αφαίρεσης, λευκαφαιρεμένα προϊόντα κ.α. (14). Η εκτίμηση του αποτελέσματος της μετάγγισης μία ώρα μετά τη μετάγγιση, ενώ παρέχει το πλεονέκτημα της γρήγορης διάγνωσης είναι περισσότερο επίπονη και κοστοβόρα σε σχέση με την εκτίμηση 24 ώρες μετά, καθώς οι ασθενείς αυτοί συνήθως υποβάλλονται ούτως ή άλλως σε καθημερινό εργαστηριακό έλεγχο με εξετάσεις αίματος, έτσι ώστε να εκτιμάται η πορεία της υγείας τους και η ανταπόκριση τους στη θεραπεία.

Η παράμετρος που αποτυγχάνουν να συμπεριλάβουν όλες αυτές οι μέθοδοι είναι η ποιότητα των μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων (14). Είναι γνωστό ότι κατά την αποθήκευση των ασκών προκαλείται ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η οποία επηρεάζει την επιβίωση τους μετά τη μετάγγιση (36). Η διαδικασία της αποθήκευσης έχει συσχετιστεί με μειωμένη απόκριση των αιμοπεταλίων σε αγωνιστές όπως το ADP , το κολλαγόνο και η επινεφρίνη και μειωμένη πρόσληψη σεροτονίνης (37,38).

Η αποτυχία ικανοποιητικής αύξησης των αιμοπεταλίων μετά από μετάγγιση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και μειωμένη επιβίωση των ασθενών (10), πιθανώς αντανακλώντας το γεγονός ότι ένας βαρέως πάσχων ασθενής συγκεντρώνει αρκετά αίτια για μη αποδοτική μετάγγιση. Επίσης, δεν είναι γνωστή ούτε η σχέση των παραπάνω δεικτών με την κλινικά σημαντική αιμορραγία, ούτε ο βαθμός στον οποίο η αιμορραγία συνεισφέρει με άμεσο τρόπο στη μείωση της επιβίωσης των ασθενών αυτών. Στην παρούσα μελέτη δεν καταγράφηκε καμία κλινικά σημαντική αιμορραγία. Η ανάγκη για υιοθέτηση από την επιστημονική κοινότητα κοινών κριτηρίων για τον ορισμό της έννοιας της ανθεκτικότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι υπαρκτή και η επιτυχία του εγχειρήματος θα προωθήσει τόσο την μελέτη των μηχανισμών και των αιτιών του φαινομένου όσο και την επίλυση του προβλήματος.

Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης έπασχε από ΟΜΛ (53.7%) και είχε λάβει εντατική χημειοθεραπεία (80.5%) ή είχε υποβληθεί σε αλλο-ΜΑΑΚ (22%). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μυελική ανεπάρκεια είτε λόγω της νεοπλασματικής διήθησης του μυελού των οστών είτε λόγω της χορηγούμενης μυελοτοξικής θεραπείας για το πρωτοπαθές νόσημα, η οποία όχι μόνο είναι σοβαρής βαρύτητας, αλλά και παρατεταμένης διάρκειας.

Σε ασθενείς με ΟΜΛ που υποβλήθηκαν στην κλασική εντατική χημειοθεραπεία «3+7», που περιλαμβάνει κυτοσίνη αραβινοσίδη και νταουνορουμπικίνη, φάνηκε αυξημένη συγκέντρωση ενδοθηλιακών κυττάρων στην κυκλοφορία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, με τους ερευνητές να υποστηρίζουν ότι η θεραπεία προκαλεί ενδοθηλιακή καταστροφή (39). Η αγγειακή τοξικότητα της χημειοθεραπείας συχνά περιλαμβάνει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη μορφή της απώλειας αγγειοδιασταλτικών λειτουργιών και της καταστολής των

αντιφλεγμονωδών και των επιδιορθωτικών μηχανισμών του ενδοθηλίου (40). Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου προσφέρει τις προπηκτικές ουσίες και την επιφάνεια για την κατανάλωση των αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης.

Επίσης, οι ασθενείς αυτοί λόγω της ταυτόχρονης ύπαρξης σοβαρής ανοσοκαταστολής βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για να εμφανίσουν πυρετό, λοίμωξη ή ΔΕΠ και συχνά λαμβάνουν συνδυασμούς αντιβιοτικών, γεγονός που αντανακλάται στην παρούσα μελέτη με τα αντίστοιχα συνολικά ποσοστά να είναι 29.2%, 38.6%, 8.5% και 60%. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην απάντηση του οργανισμού σε λοιμώξεις και σηπτικές καταστάσεις, μπορούν να προκαλέσουν θρομβοπενία τόσο λόγω της μειωμένης παραγωγής όσο λόγω της αυξημένης κατανάλωσης των αιμοπεταλίων. Η καταστροφή των αιμοπεταλίων σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να προκαλείται από ενεργοποίηση τους από το παθογόνο μικροοργανισμό ή τα προϊόντα του, την αυξημένη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα, την προσκόλληση τους στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης (41). Φαίνεται ευνόητο τα μεταγγισμένα αιμοπετάλια να έχουν την ίδια τύχη σε αυτές τις καταστάσεις και αυτό αποτυπώνεται στο γεγονός ότι οι παραπάνω παράγοντες επηρεάζουν την αποδοτικότητα της μετάγγισης (7,23). Διάφορα αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά φάρμακα, όπως η βανκομυκίνη και η αμφοτερικίνη Β, τα οποία χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, αποτελούν ισχυρό παράγοντα που επηρεάζει αρνητικά το αποτέλεσμα της μετάγγισης αιμοπεταλίων είτε μέσω της λύσης της μεμβράνης των αιμοπεταλίων είτε μέσω της επαγωγής αντισωμάτων τα οποία αναγνωρίζουν μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες των αιμοπεταλίων (24).

Συγκεντρώνοντας τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελέτων, που ασχολήθηκαν με τη σύγκριση της προφυλακτικής στρατηγικής μετάγγισης αιμοπεταλίων με τη θεραπευτική σε ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές, προκύπτουν χαμηλής προς μέτριας βαρύτητας δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η προφυλακτική στρατηγική μειώνει τον αιμορραγικό κίνδυνο (1). Η μετάγγιση αιμοπεταλίων ως θεραπεία δεν έχει μόνο επιπλοκές (42), αλλά συνοδεύεται και από ένα σημαντικό κόστος (43). Ενδεχομένως, η προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων βοηθά μόνο μια μερίδα των ασθενών από αυτούς οι οποίοι μεταγγίζονται στην καθημερινή πράξη. Η μη αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να αποτελεί μικρό κλινικό πρόβλημα για έναν κλινικά καλό ασθενή χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, ο οποίος μεταγγίζεται για προφυλακτικούς λόγους. Αντίθετα, το πρόβλημα αυτό γίνεται σημαντικό για πάσχοντες ασθενείς με μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο ή όταν υπάρχει ανάγκη διενέργειας επεμβατικής πράξης ή ενεργή αιμορραγία.

Η αντιμετώπιση ασθενών με ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων αποτελεί πρόκληση στην καθημερινή κλινική πράξη (6). Η άρση των μη ανοσολογικών αποτελεί μια αυτονόητη και υποχρεωτική στρατηγική, αφού πέρα από τον ρόλο που κατέχουν αυτά στην μη αποδοτική μετάγγιση, αποτελούν την βασική διαταραχή για την οποία δίνεται θεραπεία και η επιτυχία της αντιμετώπισης τους είναι το πρωταρχικό ζητούμενο σε αυτές τις κατάστασεις (π.χ. αντιμετώπιση λοίμωξης, ΔΕΠ, ή σπληνομεγαλίας). Φυσικά, η λελογισμένη χρήση φαρμάκων όπως αντιβιοτικών ή αντιμυκητιασικών είναι επιβεβλημένη κάτι που δεν είναι αυτονόητο στην καθημερινή κλινική πράξη. Η μη ορθή χρήση αντιβιοτικών και η υπερβολική χρησιμοποίηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος είναι παγκόσμια γνωστή, όπως γνωστές είναι και οι επιπτώσεις αυτών των συμπεριφορών (45).

Η χορήγηση ABO ταυτόσιμων αιμοπεταλίων είναι μια πρακτική που συστήνεται για την αντιμετώπιση των περιπτώσεων ανθεκτικότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων (6,46). Τα αιμοπετάλια φέρουν στην επιφάνεια τους ABH αντιγόνα κάποια από τα οποία αποτελούν ενδογενές χαρακτηριστικό της μεμβράνης τους και κάποια άλλα έχουν απορροφηθεί παθητικά από το πλάσμα (47). Σε περιπτώσεις μείζονας ABO ασυμβατότητας στη μετάγγιση αιμοπεταλίων, δηλαδή στη χορήγηση προϊόντος που εκφράζει ABH αντιγόνα για τα οποία είναι αρνητικός ο λήπτης, οι τίτλοι των φυσικών αντι-A ή αντι-B αντισωμάτων αυξάνονται σε ποσοστό 54% σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία. Το μέγεθος και η συχνότητα αυτής της αύξησης είναι μειωμένα σε σχέση με αυτά σε υγιείς μάρτυρες υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς με οξεία λευχαιμία είναι ανοσοκατεσταλμένοι (48). Σε αρκετές μελέτες έχει συσχετιστεί η μείζονα ABO ασυμβατότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων με μειωμένη αποδοτικότητα αυτής το πιθανότερο με ανοσολογικό μηχανισμό (7,44,49). Η ύπαρξη ελάσσονας ABO ασυμβατότητας, δηλαδή η περίπτωση παρουσίας φυσικού αντι-A ή/και αντι-B στο πλάσμα του μεταγγιζόμενου προϊόντος ενάντι αντίστοιχου αντιγόνου του λήπτη μπορεί να μην επηρεάζει την αποδοτικότητα της μετάγγισης, αλλά δε συστήνεται λόγω του κινδύνου αιμολυτικής αντίδρασης στην μετάγγιση (46). Τα αιμοπετάλια δεν εκφράζουν RhD αντιγόνο, όμως τα προϊόντα μετάγγισης αιμοπεταλίων μπορεί να περιέχουν ερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα να εκθέτουν τον λήπτη σε αυτό (50). Η RhD ασυμβατότητα δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της μετάγγισης αιμοπεταλίων, αλλά δε συστήνεται λόγω του κινδύνου αλλοανοσοποίησης (46).

Αν και η μετάγγιση αιμοπεταλίων αφαίρεσης πετυχαίνει μεγαλύτερη αύξηση της τιμής τους σε σχέση με ομαδοποιημένα προϊόντα αιμοπεταλίων που έχουν απομονωθεί από ολικό αίμα πολλών δοτών, η

διαφορά αυτή δε θεωρείται κλινικά σημαντική, καθώς προφυλάσσουν εξίσου από αιμορραγία όταν αυτά είναι λευκομειωμένα (7,46). Η έκθεση όμως σε λιγότερους δότες, η οποία μειώνει τον θεωρητικό κίνδυνο αντίδρασης στη μετάγγιση και βακτηριακής επιμόλυνσης, αποτελεί συγκριτικό πλεονέκτημα των αιμοπεταλίων αφαίρεσης (46).

Στην παρούσα μελέτη όλοι ασκοί ακτινοβολήθηκαν για την πρόληψη της σχετιζόμενης με τη μετάγγιση νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή [transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD)] βάσει της πολιτικής της καθολικής ακτινοβολήσης των προϊόντων αιμοπεταλίων αφαίρεσης, που ακολουθεί η αιμοδοσία του νοσοκομείου, η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι οι περισσότεροι λήπτες είναι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (π.χ. μεταμοσχευμένοι μυελού των οστών) και ότι συχνά οι δότες είναι συγγενικά άτομα των ασθενών. Η ακτινοβολήση έχει συσχετιστεί με μείωση της αποδοτικότητας της μετάγγισης αιμοπεταλίων (7) και πιθανώς θα πρέπει να διενεργείται κατά περίπτωση και όχι καθολικά, ειδικά για της περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτικότητα στη μετάγγιση.

Τα αιμοπετάλια εκφράζουν στην επιφάνεια τους αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου I, κυρίως HLA - A και HLA - B και λιγότερο HLA - C (51,52) και αντισώματα του λήπτη έναντι αυτών των αντιγόνων ευθύνονται για την ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων με ανοσολογικούς μηχανισμούς (15). Η ύπαρξη των αντισωμάτων αυτών στους ασθενείς οφείλεται σε αλλοανοσοποίηση είτε λόγω κυήσεων ή λόγω μετάγγισης μη λευκομειωμένων προϊόντων αίματος (53). Μάλιστα στη παρούσα μελέτη το 58.5% (24/41) των ασθενών είχε ιστορικό μετάγγισης μη λευκομειωμένων προϊόντων αίματος. Διάφορες τεχνικές διασταύρωσης αιμοπεταλίων εφαρμόζονται (54,55) ή επιλέγονται δότες με κάποιου βαθμού HLA συμβατότητα (56), έτσι ώστε να

παρακαμφθεί ο μηχανισμός, που προκαλεί τη μη αποδοτική μετάγγιση αιμοπεταλίων. Οι μέθοδοι αυτές είναι λογικές επιλογές σε ένα ασθενή, ο οποίος είναι ανθεκτικός στη μετάγγιση αιμοπεταλίων, παρουσιάζει αντι-HLA αντισώματα και δε διαθέτει μη ανοσολογικούς παράγοντες κινδύνου για μη αποδοτική μετάγγιση (46). Σε περιπτώσεις μη αποδοτικής μετάγγισης παρά τη χορήγηση HLA συμβατών ή διασταυρωμένων αιμοπεταλίων μπαίνει η υποψία του σπάνιου ενδεχομένο ύπαρξης αντισωμάτων έναντι αντιγόνων HPA και το αποτέλεσμα της μετάγγισης μπορεί να βελτιωθεί με HPA συμβατά αιμοπετάλια (46).

Το πρόβλημα της μη αποδοτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων είναι αρκετά συχνό και συνοδεύεται από αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου για τον ασθενή και σημαντικό οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας. Η μελέτη των μηχανισμών με τους οποίους συμβαίνει αυτό το φαινόμενο και η βελτίωση των τρόπων αντιμετώπισης του θα προσφέρει βοήθεια τόσο στους ασθενείς όσο και στα συστήματα υγείας.

Βιβλιογραφία

1. Crichton G, Estcourt L, Wood E, Trivella M, Doree C, Stanworth S: A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev 9(9):CD010981, 2015
2. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G: The Threshold for Prophylactic Platelet Transfusions in Adults with Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 337:1870-1875, 1997

3. Ghanima W, Godeau B, Cines D, Bussel J: How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 120 (5): 960–969, 2012
4. Legler TJ, Fischer I, Dittmann J, Simson G, Lynen R, Humpe A, Riggert J, Schleyer E, Kern W, Hiddemann W, Köhler M: Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol* 74(4):185, 1997
5. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH: Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang* 66(3):200, 1994
6. Hod E, Schwartz J: Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 142(3):348, 2008
7. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, Kickler T, Lee E, McFarland J, McCullough J, Rodey G, Schiffer CA, Woodson R: Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 105(10):4106, 2005
8. Stanworth S, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J: Platelet refractoriness – practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol* 171: 297–305, 2015
9. Toor A, Choo S, Little J: Bleeding risk and platelet transfusion refractoriness in patients with acute myelogenous leukemia who undergo autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 26:315–320, 2000
10. Kerkhoffs J, Eikenboom J, van de Watering L, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans P, Brand A: The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion* 48:1959–1965, 2008
11. Meehan KR, Matias CO, Rathore SS, Sandler SG, Kallich J, LaBrecque J, Erder H, Schulman KA: Platelet transfusions: Utilization and

- associated costs in a tertiary care hospital. *American Journal of Hematology* 64:251–256, 2000
12. Hod E, Schwartz J: Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology* 142:348–360, 2008
 13. Rebulla P: Formulae for the definition of refractoriness to platelet transfusion. *Transfusion Medicine* 3:91–93, 1993
 14. Davis KB, Slichter SJ, Corash L: Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 39(6):586-92, 1999
 15. Schmidt A, Refaai M, Coppage M: HLA-Mediated Platelet Refractoriness. *Am J Clin Pathol* 151(4):353-363, 2019.
 16. Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG, Porte RJ, Zwaveling JH, Paling JC, The TH: Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Critical Care Medicine* 28:3843–3846, 2000
 17. Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KW, Nestel FP, Ni H, Lazarus AH, Freedman J, Semple JW: Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor- α production in vivo. *Blood* 107:637–641, 2006
 18. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, Stein CS, Nieswandt B, Wang Y, Davidson BL, Ratliff TL: Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity* 19:9–19, 2003
 19. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K: Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Reviews* 21:99–111, 2007
 20. Francois B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H: Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *American Journal of Medicine* 103:114–120, 1997

21. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH: Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology American Society of Hematology. Education Program Book* 497–519, 2003
22. Stephan F, Cheffi MA, Kaplan C, Maillet J, Novara A, Fagon J, Bonnet F: Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. *American Journal of Medicine* 108:554–560, 2000
23. Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, Matthews JP, De Luise T, Holdsworth, R, Yuen K, Veale M, Whiteside MG, Cooper IA, Szer J: Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood* 71:383–387, 1988
24. Bock M, Muggenthaler KH, Schmidt U, Heim MU. Influence of antibiotics on posttransfusion platelet increment. *Transfusion* 36:952-54, 1996
25. Hill-Zobel RL, McCandless B, Kang SA, Chikkappa G, Tsan MF: Organ distribution and fate of human platelets: studies of asplenic and splenomegalic patients. *American Journal of Hematology* 23:231–238, 1986
26. Akkök CA, Brinch L, Lauritzsen GF, Solheim BG, Kjeldsen-Kragh J. Clinical effect of buffy-coat vs. apheresis platelet concentrates in patients with severe thrombocytopenia after intensive chemotherapy. *Vox Sang* 93:42-8, 2007
27. Friedberg RC, Donnelly SF, Boyd JC, Gray LS, Mintz P: Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Blood* 81:3428–3434, 1993
28. Ishida A, Handa M, Wakui M, Okamoto S, Kamakura M, Ikeda Y: Clinical factors influencing posttransfusion platelet increment in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation--a prospective analysis. *Transfusion*. 38(9):839, 1998

29. Rio B, Andreu G, Nicod A, Arrago JP, Dutrillaux F, Samama M, Zittoun R: Thrombocytopenia in venoocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood* 67:1773–1776, 1986
30. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R: Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44:778–783, 1987
31. Swerdlow S, Campo E, Pileri S, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles G, Zelenetz A, Jaffe E: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375-90, 2016
32. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M, Bloomfield C, Cazzola M, Vardiman J: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20): 2391–2405, 2016
33. Toh CH, Hoots WK: The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 5(3):604-6, 2007
34. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5(6):649-55, 1982
35. Jaime-Pérez J, Vázquez-Hernández K, Jiménez-Castillo R, Fernández L, Salazar-Riojas R, Gómez-Almaguer D: Platelet Survival in Hematology Patients Assessed by the Corrected Count Increment and Other Formulas. *American Journal of Clinical Pathology* 150(3):267–272, 2018
36. Rinder HM, Murphy M, Mitchell JG, Stocks J, Ault KA, Hillman RS: Progressive platelet activation with storage: evidence for shortened survival of activated platelets after transfusion. *Transfusion* 31(5):409-14, 1991

37. Prodouz KN, Moroff G: Effects of storage conditions on platelet cytoskeletal proteins. *J Lab Clin Med* 105:560-7, 1985
38. Snyder EL, Home WC, Napychank P, Heinemann FS, Dunn B: Calcium-dependent proteolysis of actin during storage of platelet concentrates. *Blood* 73:1380-5, 1989
39. Romanov Y, Chervontseva A, Savchenko V, Smirnov V: Vascular endothelium: target or victim of cytostatic therapy? *Can J Physiol Pharmacol* 85(3-4):396-403, 2007
40. Cameron A, Touyz R, Lang N: Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol* 32(7): 852–862, 2016
41. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigothier C, Combe C, Ouattara A, Ripoche J: Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care* 7: 115, 2017
42. Kiefel V: Reactions Induced by Platelet Transfusions. *Transfus Med Hemother* 35(5): 354–358, 2008
43. Barnett C, Mladsi D, Vredenburg M, Aggarwal K: Cost estimate of platelet transfusion in the United States for patients with chronic liver disease and associated thrombocytopenia undergoing elective procedures. *J Med Econ* 21(8):827-834, 2018
44. Carr R, Hutton J, Jenkins J, Lucas G, Amphlett N: Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *British Journal of Haematology* 75:408-413, 1990
45. Arnold SR, Straus SE: Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003539, 2005
46. Nahirniak S, Slichter S, Tanael S, Rebull P, Pavenski K, Vassallo R, Fung M, Duquesnoy R, Saw CL, Stanworth S, Tinmouth A, Hume H, Ponnampalam A, Moltzan C, Berry B, Shehata N for the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (ICTMG): Guidance on Platelet Transfusion for Patients With Hypoproliferative Thrombocytopenia. *Transfusion Medicine Reviews* 29:3–13, 2015

47. Dunstan RA, Simpson MB, Knowles RW, Rosse WF: The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood* 65:615–619, 1985
48. Schiffer CA, Lichtenfeld JL, Wiernik PH, Mardiney Jr MR, Joseph JM: Antibody response in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 37:2177–2182, 1976
49. Aster RH: Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets. *Blood* 26:732–743, 1965
50. Dunstan RA, Simpson MB, Rosse WF: Erythrocyte antigens on human platelets. Absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd, and Lutheran antigens. *Transfusion* 24:243–6, 1984
51. Brown CJ, Navarrete CV: Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. *Vox Sang* 101:93-105, 2011
52. Datema G, Stein S, Eijssink C, Mulder A, Claas FH, Doxiadis I: HLA-C expression on platelets: studies with an HLA-Cw1-specific human monoclonal antibody. *Vox Sang* 79:108-111, 2000
53. Forest SK, Hod EA: Management of the platelet refractory patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 30:665-677, 2016
54. Salama O, Aladl D, El Ghannam D, Elderiny W: Evaluation of platelet cross-matching in the management of patients refractory to platelet transfusions. *Blood Transfus* 12(2):187–194, 2014
55. Kakaiya RM, Gudino MD, Miller WV, Sherman LA, Katz AJ, Wakem CJ, Krugman DJ, Klatsky AU, Kiraly TR: Four crossmatch methods to select platelet donors. *Transfusion* 24(1):35-41, 1984
56. Pai SC, Lo SC, Lin Tsai SJ, Chang JS, Lin DT, Lin KS, Lin LI: Epitope-based matching for HLA - alloimmunized platelet refractoriness in patients with hematologic diseases. *Transfusion* 50:2318-2327, 2010
57. Ghoshal K, Bhattacharyya M: Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. *ScientificWorldJournal* 2014: 781857, 2014
58. Thon J, Italiano J: Platelet formation. *Semin Hematol* 47(3):220–226, 2010

59. Bluteau D, Lordier L, Di Stefano A, Chang Y, Raslova H, Debili N, Vainchenker W: Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. *J Thromb Haemost* 7 Suppl 1:227-34, 2009
60. Lefrançois E, Looney M: Platelet Biogenesis in the Lung Circulation. *Physiology* 34: 392– 401, 2019
61. Lambert M, Cuker A, Greinacher A: Disorders of platelet number and function. American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition, 2019
62. Gremmel T, Frelinger III AL, Michelson AD: Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost.* 42(3):191-204, 2016
63. Sharda A, Flaumenhaft R: The life cycle of platelet granules. *F1000Res* 7: 236, 2018
64. Ninos J, Jefferies L, Cogle C, Kerr W: The thrombopoietin receptor, c-Mpl, is a selective surface marker for human hematopoietic stem cells. *J Transl Med* 4: 9, 2006
65. Izakcorresponding M, Bussel J: Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Rep* 6:45, 2014
66. Li W, Morrone K, Kambhampati S, Will B, Steidl U: Thrombocytopenia in MDS: epidemiology, mechanisms, clinical consequences and novel therapeutic strategies. *Leukemia* 30:536–544, 2016
67. Zent C, Kay N: Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 23(1):47–59, 2010
68. Steinway SN, Leblanc F, Loughran TP: The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev* 28(3):87–94, 2014
69. Bussel J, Cheng G, Saleh M, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone N, Arning M, Provan D, Jenkins J: Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 357:2237-2247, 2007
70. Basood M, Oster H, Mittelman M: Thrombocytopenia in Patients with Myelodysplastic Syndromes: Still an Unsolved Problem. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 10(1):e2018046, 2018

71. Francis J, Palaniappan M, Dubashi B, Pradhan SC, Chandrasekaran A: Adverse drug reactions of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia: A single-center surveillance study. *J Pharmacol Pharmacother* 6(1):30–33, 2015
72. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan DS, Dang NH, Knapp M, Delioukina M, Kingsley E, Ping J, Beaupre DM, Neuenburg JK, Ruan J: Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood* 134(13):1024–1036, 2019
73. Aster RH: Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of “hypersplenic” thrombocytopenia. *J Clin Invest* 45:645–657, 1966
74. Kutti J, Weinfeld A, Westin J: The relationship between splenic platelet pool and spleen size. *Scand J Haematol* 9:351–354, 1972
75. Wadenvik H, Denfors I, Kutti J. Splenic blood flow and intrasplenic platelet kinetics in relation to spleen volume. *Br J Haematol* 67:181–185, 1987
76. Burstein SA: Cytokines, platelet production and hemostasis. *Platelets* 8:93–104, 1997
77. Begley CG, Bassar RL: Biologic and structural differences of thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol* 37:19–27, 2000
78. Muraoka K, Tsuji K, Yoshida M, Ebihara Y, Yamada K, Sui X, Tanaka R, Nakahata T: Thrombopoietin-independent effect of interferon-gamma on the proliferation of human megakaryocyte progenitors. *Br J Haematol* 98:265–273, 1997
79. Wang Q, Miyakawa Y, Fox N, Kaushansky K: Interferon- α directly represses megakaryopoiesis by inhibiting thrombopoietin-induced signaling through induction of SOCS-1. *Blood* 96:2093–2099, 2000
80. Bruno E, Miller ME, Hoffman R: Interacting cytokines regulate in vitro human megakaryocytopoiesis. *Blood* 73:671–677, 1989
81. Klinger MHF, Jelkmann W: Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 22(9):913–22, 2002

82. Bjerre A, Ovstebo R, Kierulf P, Halvorsen S, Brandtzaeg P: Fulminant meningococcal septicemia: dissociation between plasma thrombopoietin levels and platelet counts. *Clin Infect Dis* 30:643–647, 2000
83. Heits F, Stahl M, Ludwig D, Stange EF, Jelkmann W: Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res* 19:757–760, 1999
84. Estrov Z, Talpaz M, Mavligit G, Pazdur R, Harris D, Greenberg SM, Kurzrock R: Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer-related thrombocytosis. *Am J Med* 98:551–558, 1995
85. Folman CC, Ooms M, Kuenen B, De Jong SM, Vet RJWM, De Haas M, Von Dem Borne AE: The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Br J Haematol* 114:126–133, 2001
86. Wolber EM, Jelkmann W: Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. *J Interferon Cytokine Res* 20:499–506, 2000
87. Van Gameren MM, Willemse PH, Mulder NH, Limburg PC, Groen HJ, Vellenga E, De Vries EG: Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I–II study. *Blood* 84:1434–1441, 1996
88. Klinger MH, Wilhelm D, Bubel S, Sticherling M, Schroder JM, Kuhnel W: Immunocytochemical localization of the chemokines RANTES and MIP-1 alpha within human platelets and their release during storage. *Int Arch Allergy Immunol* 107:541–546, 1995
89. Deuel TF, Senior RM, Chang D, Griffin GL, Heinrikson RL, Kaiser ET: Platelet factor 4 is chemotactic for neutrophils and monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:4584–4587, 1981
90. Brindley LL, Sweet JM, Goetzl EJ: Stimulation of histamine release from human basophils by human platelet factor 4. *J Clin Invest* 72:1218–1223, 1983
91. Scheuerer B, Ernst M, Durrbaum - Landmann I, Fleischer J, Grage - Griebenow E, Brandt E, Flad HD, Petersen F: The CXC-chemokine

- platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood* 95:1158–1166, 2000
92. Aziz KA, Cawley JC, Zuzel M: Platelets prime PMN via released PF4: mechanism of priming and synergy with GM-CSF. *Br J Haematol* 91:846–853, 1995
 93. Kuna P, Reddigary SR, Schall TJ, Rucinsky D, Viksman MY, Kaplan, AP: RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J Immunol* 149, 636–642, 1992
 94. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA: RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 176:1489–1495, 1992
 95. Baggiolini M, Dahinden CA: CC chemokines in allergic inflammation. *Immunol Today* 15:127–133, 1994
 96. Taub DD, Conlon K, Lloyd AR, Oppenheim JJ, Kelvin DJ: Preferential migration of activated CD41 and CD81 T cells in response to MIP-1 alpha and MIP-1 beta. *Science* 260:355–358, 1993
 97. Ward PA, Cunningham TW, McCulloch KK, Phan SH, Powell J, Johnson KJ: Platelet enhancement of O₂⁻ responses in stimulated human neutrophils. Identification of platelet factor as adenine nucleotide. *Lab Invest* 58:37–47, 1988
 98. Silverman DH, Wu H, Karnovsky ML: Muramyl peptides and serotonin interact at specific binding sites on macrophages and enhance superoxide release. *Biochem Biophys Res Commun* 131:1160–1167, 1985
 99. Majno G, Palade G: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscope study. *J Biophys Biochem Cytol* 11:571–605, 1961
 100. Mannnaioni PF, Di Bello MG, Masini E: Platelets and inflammation: role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflamm Res* 46:4–18, 1997

101. Larsen E, Celi A, Gilbert GE, Furie BC, Erban JK, Bonfanti R, Wagner DD, Furie B: PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 59:305–312, 1989
102. Moore KL, Thompson LF: P-selectin (CD62) binds to subpopulations of human memory T lymphocytes and natural killer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 186:173–181, 1992
103. Spangenberg P, Redlich H, Bergmann I, Losche W, Gotzrath M, Kehrel B: The platelet glycoprotein IIb/IIIa complex is involved in the adhesion of activated platelets to leukocytes. *Thromb Haemost* 70:514–521, 1993
104. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczeck RA: CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 391:591–594, 1998
105. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, Langenbrink K, Page S, Neumeier D, Schomig A, Brand K: Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 98:1164–1171, 1998
106. Zhang H, Rodriguez S, Wang L, Wang S, Serezani H, Kapur R, Cardoso AA, Carlesso N: Sepsis Induces Hematopoietic Stem Cell Exhaustion and Myelosuppression through Distinct Contributions of TRIF and MYD88. *Stem Cell Reports* 6(6):940–956, 2016
107. Kitchens C: Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1:240–246, 2009
108. Valcárcel D, Sureda A: Graft Failure. In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th edition. 307-313, 2019

109. Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsch HA, Lassman C, Pham PC, Danovitch GM: Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 36(4):844-50, 2000
110. Betts B, Young JH, Ustun C, Cao Q, Weisdorf DJ: Human Herpesvirus 6 Infection after Hematopoietic Cell Transplantation: Is Routine Surveillance Necessary? *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1546-1568, 2011
111. Assinger A: Platelets and Infection – An Emerging Role of Platelets in Viral Infection. *Front Immunol* 5:649, 2014
112. Basu D, Kulkarni R: Overview of blood components and their preparation. *Indian J Anaesth* 58(5):529–537, 2014
113. Blumberg N, Heal JM, Phillips GL: Platelet transfusions: trigger, dose, benefits, and risks. *F1000 Med Rep* 2:5, 2010
114. Mathur A, Swamy N, Thapa S, Chakraborty S, Jagannathan L: Adding to platelet safety and life: Platelet additive solutions. *Asian J Transfus Sci* 12(2):136–140, 2018
115. Rühl H, Bein G, Sachs U: Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 23(1):62-71, 2009
116. Kumar H, Gupta PK, Mishra DK, Sarkar RS, Jaiprakash M: Leucodepletion and Blood Products. *Med J Armed Forces India* 62(2):174–177, 2006

Αναλυτικά δεδομένα (ασθενείς)

Α/Α ΑΣΘΕΝΗ	ΔοΒ	ΦΥΛΟ	ΦΘΗΛ	Ύψος (cm)	ΒΑΡΟΣ (kg)	ΚΥΗΕΙΣ	ΑΠΟΒΟΛΕΣ	ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΑΒΟ ΑΣΘΕΝΗ- RHΟ ΑΣΘΕΝΗ	RICE ΑΣΘΕΝΗ	ΜΕΤΑΓΓΙΗ ΜΗ ΛΕΥΚΑΔΑΡΜΕΝΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ
1	26/6/1958	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	157	80	3	0	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A2B	+	ΟΧΙ	3
2	14/4/1976	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	147	75	0	0	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A	+	CcEe	1
3	24/4/1950	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	180	87	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΝΡΜΙ(+) (ΥΠΟΤΡΟΦΗ)	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A	+	CcEe	2
4	25/11/1965	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	165	70	0	0	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	3
5	11/11/1964	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	165	96	4	2	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
6	23/9/1960	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	160	65	8	2	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	B	+	CcEe	5
7	1/1/1965	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	157	55	0	0	ΟΧΙ	ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ	A2B	+	CcEe	5
8	26/9/1948	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	176	80	NA	NA	ΟΧΙ	ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ/ΜΥΕΛΟΝΕΥΡΩΣΤΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ + ΗΜΑ	O	+	CcEe	3
9	12/10/1969	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	176	59	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ + ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A2	-	CcEe	4
10	2/9/1967	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	163	74	1	0	ΟΧΙ	B - ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A2	+	CcEe	2
11	1/10/1968	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	176	90	NA	NA	ΟΧΙ	ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΗΜΑ + ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
12	7/5/1965	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	183	99	NA	NA	ΟΧΙ	B - ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	B	+	CcEe	3
13	1/1/1979	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	187	63	NA	NA	ΟΧΙ	T - ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A	+	CcEe	2
14	1/1/1943	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	167	89	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
15	9/5/1975	ΑΡΡ	ΑΛΒΗ	170	63	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΒΕΓ/ΒΒΙ(+)	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
16	1/1/1954	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	170	80	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	3
17	17/1/1961	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	179	76	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ + ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	4
18	18/7/1958	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	175	88	NA	NA	ΟΧΙ	ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΑΝΔΥΤΑ	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ + ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	2
19	18/7/1977	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	160	82	NA	NA	ΟΧΙ	"COMPOSITE LYMPHOMA (HL + FL)" ΔΕΓ FL TFC	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	B	+	CcEe	1
20	5/8/1955	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	163	72	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	B	+	CcEe	6
21	16/9/1951	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	182	68	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A1	+	CcEe	1
22	12/7/1979	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	178	66	0	0	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ (11;19)	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ + ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A1B	+	CcEe	1
23	26/6/1975	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	163	112	2	0	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΑΛΛΟ-SCT + ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	3
24	6/1/1953	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	160	57	NA	NA	ΟΧΙ	ΔΙΑΚΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΛΑ Β ΚΥΤΤΑΡΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
25	4/1/1994	ΑΡΡ	ΑΛΒΗ	175	55	NA	NA	ΟΧΙ	ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΗΜΑ	O	+	CcEe	3
26	31/1/1991	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	168	51	NA	NA	ΟΧΙ	B - ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	B	+	CcEe	2
27	31/5/2002	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	161	60	0	0	ΟΧΙ	ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ	O	+	CcEe	5
28	4/12/1957	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	182	104	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	3
29	4/1/1947	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	172	79	NA	NA	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΑΙΔΙΟ ΜΥΕΛΩΜΑ	ΑΛΛΗ	O	+	CcEe	2
30	14/4/1958	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	180	91	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A1	+	CcEe	3
31	1/1/1950	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	174	73	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A2	+	CcEe	1
32	14/7/1966	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	178	103	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
33	8/6/1982	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	176	110	NA	NA	ΟΧΙ	B - ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
34	26/2/1948	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	155	62	2	0	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ+ ΗΜΑ	A1	+	CcEe	3
35	1/1/1959	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	174	115	NA	NA	ΟΧΙ	ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΕΚΤΡΟΠΗ)	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	2
36	25/3/1955	ΑΡΡ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	160	48	NA	NA	ΟΧΙ	ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΗΜΑ	O	+	CcEe	1
37	28/10/1951	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	153	75	2	0	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΗ ΠΕΡΑΙΤΕΡΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	A1	+	CcEe	2
38	30/4/1970	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	160	51	2	0	ΟΧΙ	B - ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	B	+	CcEe	2
39	2/2/1955	ΑΡΡ	ΑΛΒΗ	175	75	NA	NA	ΟΧΙ	ΟΜΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ + ΗΜΑ	B	+	CcEe	1
40	12/12/1960	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	162	65	3	1	ΟΧΙ	B - ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	O	+	CcEe	1
41	24/7/1952	ΘΗΛ	ΚΑΥΚΑΣΙΑ	165	70	0	0	ΟΧΙ	ΜΥΕΛΟΔΥΣΤΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΑΛΛΟ-ΜΑΑΚ + ΗΜΑ	O	+	CcEe	1

αναλυτικά δεδομένα (μεταγγίσεις αιμοπεταλίων αφαίρεσης

[illegible]