



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ - ΜΟΝΑΔΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "ΑΤΤΙΚΟΝ"
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΘΗ ΤΡΑΥΛΟΥ

**«Ανίχνευση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων
στην κύηση. Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα»**

Διδακτορική Διατριβή

ΛΕΟΝΤΙΝΗ ΦΟΥΝΤΟΥΛΑΚΗ-ΠΑΠΑΡΙΖΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 13-09-2006 /αρ.πρωτ.215
2. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 20-12-2006 /αρ.πρωτ.4206
3. ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΘΗ ΤΡΑΥΛΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΕΡΡΟΣ
ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΠΟΛΙΤΟΥ
4. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 4-4-2007 /αρ.πρωτ.6105
5. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΑΙΤΗΣΕΩΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΘΕΜΑΤΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 16-03-2011/αρ.πρωτ.6552
6. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 16-7-2013/αρ.πρωτ.10685
7. ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΘΗ ΤΡΑΥΛΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΕΡΡΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΧΡΕΛΙΑΣ
ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΠΟΛΙΤΟΥ
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΡΓΥΡΙΟΣ ΤΣΑΝΤΕΣ
ΛΕΚΤΩΡ ΣΕΡΕΝΑ ΒΑΛΣΑΜΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΛΕΤΙΟΣ Α.Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ ΠΑΤΣΟΥΡΗΣ

***Στη μνήμη των γονέων μου
Ελένης και Εμμανουήλ***

***Στον σύζυγο μου Βασίλη Παπαρίζο
Στα παιδιά μου Άγγελο και Ελένη***

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΤΗΝ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝ ΔΕ.

ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ
ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ
ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΩΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
ΑΡΡΕΣΙ. ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ,
ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ.

ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΙΑ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ
ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩΙ ΙΗΤΡΙΚΩ,
ΑΛΛΩΙ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΖΟΜΑΙ ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ
ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ
ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ
ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ
ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ
ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.
Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ
ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ
ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ
ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ
ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ.

ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ. ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΤΑ ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΑΥΤΟ ΕΔΩ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖΙ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΕ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΓΚΗ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΕΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ. ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΕΣ, ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΠΟΛΟΙΠΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΤΕΙ ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΟΥΝ ΤΟΥΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΣΥΜΦΩΝΗΣΕΙ ΕΓΓΡΑΦΩΣ, ΕΙΣ ΟΥΔΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ. ΘΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΧΩΡΙΣ ΠΟΤΕ ΕΚΟΥΣΙΩΣ ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Η ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΔΕ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑΝ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΘΕΙ ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ ΝΑ ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΟ ΒΙΟ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟ ΑΓΝΟ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟ ΝΟΜΟ. ΔΕ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΥΤΕ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΕΣ ΔΕ ΟΙΚΙΕΣ ΕΙΣΕΛΘΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΛΘΩ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ, ΑΠΕΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΗ ΖΗΜΙΑ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΕΠΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ. ΟΣΑ ΔΕ ΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ Η ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΟΥΝ, ΘΑ ΚΡΑΤΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΘΕΩΡΩΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΔΕ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΣΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό Σημείωμα	11
Ευχαριστίες	45
Περίληψη	47
Abstract	48
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	49
Ιδιαιτερότητες των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων ως ανοσογόνα	51
Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ερυθροκυτταρικά αντιγόνα	52
Ερυθροκυτταρικά αντιγόνα	52
2. ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ - ΝΕΟΓΝΟΥ	56
Εμβρυομητρική αιμορραγία	58
Παράγοντες που επηρεάζουν την εμβρυομητρική αιμορραγία	59
Εκτίμηση βαρύτητας εμβρυομητρικής αιμορραγίας	61
Ο ρόλος της γ-σφαιρίνης (IgG) στην είσοδο των μητρικών αντισωμάτων στο έμβρυο	63
Αντισώματα που προκαλούν αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού	65
3. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	68
Προγεννητικός ορολογικός έλεγχος	69
Τίτλος D και μη D αντισωμάτων	71
Εναλλακτικές δοκιμασίες αντί της τιτλοποίησης	73
Έλεγχος πατέρα	74
Μοριακές τεχνικές	74
Μη ορολογικός έλεγχος για την εκτίμηση της σοβαρότητας της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου	75
Περιγεννητικός έλεγχος	77
Rhesus ανοσοπροφύλαξη	78
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Σκοπός	83
2. Υλικό και Μέθοδος	84
3. Στατιστική Επεξεργασία	86

4. Αποτελέσματα	87
Αποτελέσματα έμμεσης δοκιμασίας Coombs	90
Ταυτοποίηση αντισωμάτων	91
-α. Rhesus D αντισώματα	91
-β. Αντισώματα εκτός Rhesus D	92
Αποτελέσματα έμμεσης δοκιμασίας Coombs μετά την εξαίρεση των παθητικών Rhesus D αντισωμάτων	93
Ταυτοποίηση άνοσων αντισωμάτων	93
Ερυθροκυτταρικά αντισώματα και αριθμός κύψεων	98
Ερυθροκυτταρικά αντισώματα και ηλικία κύησης ανά τρίμηνο	99
Ερυθροκυτταρικά αντισώματα και ιστορικό μεταγγίσεων	101
5. Νεογνά	104
6. Ανακεφαλαίωση των αποτελεσμάτων	105
7. Συζήτηση	106
8. Συμπεράσματα	127
9. Παραρτήματα	129
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	137
Δ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ	153

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά στοιχεία

Όνομα : Λεοντίνη Φουντουλάκη-Παπαρίζου, ιατρός Παθολόγος.

Ημερομηνία γεννήσεως : 28 Νοεμβρίου 1955.

Τόπος γεννήσεως : Πειραιάς.

Διεύθυνση : Λεωφ. Γρηγόρη Λαμπράκη 652, Αμφιάλη, Πειραιάς Τ.Κ. 18758

Τηλέφωνο-Fax: 2104316919. e-mail: leontinif@gmail.com

Οικογενειακή κατάσταση: Παντρεμένη με τον ιατρό Δερματολόγο-

Αφροδισιολόγο Βασίλη Παπαρίζο, Διευθυντή ΕΣΥ. Μητέρα δύο παιδιών.

<u>ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ</u>	1974-1981	Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
<u>ΥΠΗΡΕΣΙΑ</u>	1981-1983	Αγροτικό Ιατρείο Τουρλωτής Σητείας,
<u>ΥΠΑΙΘΡΟΥ</u>		Κρήτη.
<u>ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ</u>	1983-1987	Περιφερικό Γενικό Νοσοκομείο Νικαίας
<u>ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ</u>		Πειραιά, Β΄ Παθολογική Κλινική, ειδικευόμενη στην Παθολογία, με Διευθυντές τον κ. Κίμωνα Βασιλούνη και τον κ. Δημήτριο Κατσαδώρο.
	Ιούλιος 1987	Απόκτηση του τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Παθολογίας.
<u>ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ</u>	1987-1988	Θεραπευτής ιατρός στο ΙΚΑ και στα πολυϊατρεία του Τ.Α.Ξ.Υ. (Ταμείο Ξενοδοχοϋπαλλήλων).
	Μάιος 1988	Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ στο Κρατικό Κέντρο Αιμοδοσίας και Παρασκευής Παραγώγων Αίματος του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας Πειραιά, με Διευθύντρια την κ. Κ. Σωφρονιάδου.

- Νοέμβριος
1992** General instruction-course at the Central Laboratory Blood Transfusion Service, Swiss Red Cross, Berne/Swizerlad.
- 5/1994-2/1996** Εκπαίδευση στην Αιματολογική Κλινική του Νομαρχιακού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς “ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ”, με Διευθύντρια την κ. Αικατερίνη Στεφανουδάκη-Σοφιανάτου.
- Οκτώβριος
1998** Επιμελήτρια Α΄ με αναβάθμιση στο Κρατικό Κέντρο Αιμοδοσίας και Παρασκευής Παραγώγων Αίματος του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας Πειραιά, με Διευθύντρια την κ. Κυριακή Σωφρονιάδου.
- Ιανουάριος
2005** Επιμελήτρια Α΄ με κρίση στο Εργαστήριο Αιματολογίας και Μονάδα Αιμοδοσίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ», με Διευθύντρια την Καθηγήτρια κ. Ανθή Τραυλού.
- Δεκέμβριος
2005** Αναπληρώτρια Διευθύντρια Παθολογίας στο Εργαστήριο Αιματολογίας και Μονάδα Αιμοδοσίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου « ΑΤΤΙΚΟΝ», με Διευθύντρια την Καθηγήτρια κ. Ανθή Τραυλού.
- Σεπτέμβριος
2007** Διευθύντρια μετά από κρίση στο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας Πειραιά. Συντονίστρια Διευθύντρια στην Ν. Υπηρεσία Αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας Πειραιά.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

ΞΕΝΕΣ

Αγγλικά

ΓΛΩΣΣΕΣ

ΙΑΤΡΙΚΟΣ

Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Πειραιά

ΣΥΛΛΟΓΟΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

A. Κατά τη θητεία μου στο Κρατικό Κέντρο Αιμοδοσίας και Παρασκευής Παραγώγων Αίματος του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας Πειραιά, ασχολήθηκα με:

1. Τη στράτευση και επιλογή αιμοδοτών.
2. Την επίλυση προβλημάτων που προκύπτουν στο χώρο του Εργαστηρίου Ανοσοαιματολογίας, όπως ασυμβατότητα, άμεση και έμμεση Coombs, panels, ψυχροσυγκολλητίνες κρουσφαιρίνες κλπ
3. Κυρίως υπεύθυνη γιατρός για την ενημέρωση και το counseling των αιμοδοτών για τα αποτελέσματα των εξετάσεων που αφορούν μεταδιδόμενα νοσήματα όπως HBV, HCV, HIV, RPR-VDRL κλπ
4. Συμμετοχή στη Μονάδα Πρόληψης της Μεσογειακής Αναιμίας (εργαστηριακός έλεγχος, πληροφόρηση και ενημέρωση εξεταζομένων), μέχρι και το 2003.
5. Συμμετοχή στη Μονάδα Νοσηλείας της Μεσογειακής Αναιμίας και αναπλήρωση της Επιστ.Υπευθύνου σε περίπτωση απουσίας μέχρι το 2002.
6. Εξωτερικό Αιματολογικό Ιατρείο (τακτικό και έκτακτο).
7. Μετάγγιση ασθενών με αιματολογικά προβλήματα.
8. Ηλεκτρονική αρχειοθέτηση, στατιστική επεξεργασία, αξιολόγηση δεδομένων της Αιμοδοσίας και επιδημιολογική επιτήρηση.
9. Ποιοτικός έλεγχος (quality control) αντικειμένων της Αιμοδοσίας (Κυρίως υπεύθυνη γιατρός).
10. Εγκατάσταση για πρώτη φορά, εφαρμογή και έλεγχο της μεθόδου συλλογής αιμοπεταλίων απο έναν δότη (Αιμοπεταλιαφαίρεση). Κυρίως υπεύθυνη γιατρός.
11. Εγκατάσταση για πρώτη φορά, εφαρμογή και έλεγχο της μεθόδου συλλογής 2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών απο έναν δότη καθώς και της θεραπευτικής ερυθραφαίρεσης και αφαιμαξομετάγγισης. Αποκλειστικά υπεύθυνη γιατρός.
12. Εφαρμογή της Αυτόλογης Μετάγγισης συστηματικά, με προκατάθεση αίματος (Κυρίως υπεύθυνη γιατρός).
13. Εισαγωγή για πρώτη φορά της τεχνικής gel, ID-Diamed, για τον έλεγχο αυτοάνοσων και επίκτητων παραμέτρων αιματολογικών ασθενών.
14. Εφαρμογή για πρώτη φορά της μεθόδου Λευκαφαίρεσης με in line σύστημα.
15. Συμμετοχή (εθελοντική, μή αμειβόμενη) σε Κινητά Συνεργεία Αιμοδοσίας στην Αττική και στην Επαρχία, σε ημέρες αργίας.
16. Αναπλήρωση της Διευθύντριας του Κέντρου κατά την απουσία της, σε θέματα ασθενών.

B. Κατά τη θητεία μου στο Αιματολογικό Εργαστήριο και μονάδα Αιμοδοσίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» ασχολήθηκα με:

1. Την επίλυση προβλημάτων που προέκυπταν στο χώρο του Εργαστηρίου Ανοσοαιματολογίας, όπως ασυμβατότητα, άμεση και έμμεση Coombs, panels κλπ.
2. Την εγκατάσταση, εφαρμογή και έλεγχο της μεθόδου συλλογής αιμοπεταλίων από έναν δότη (Αιμοπεταλιαφαίρεση).
3. Τη στράτευση και επιλογή αιμοπεταλιοδοτών.
4. Την πρόληψη της Μεσογειακής αναιμίας.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ-ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΑ ΣΥΜΒΟΥΛΙΑ

1989-1990: Εκλεγμένο μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Επιστημονικής Εταιρείας του Περιφερικού Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας

1999-2001: Εκλεγμένο μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Επιστημονικής Εταιρείας του Περιφερικού Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας

Ειδικός γραμματέας της οργανωτικής επιτροπής στη
2η Επιστημονική Διανοσοκομειακή Συνάντηση Ιατρών Πειραιά, 1990.

Μέλος της επιτροπής σύνταξης προδιαγραφών για τους ασκούς και τα φίλτρα λευκαφαίρεσης της 2ης Υ.ΠΕ. Πειραιώς και Αιγαίου με την υπ' αριθμ. πρωτ.262/23525/10-10-2010 απόφαση του Διοικητή της 2ης Δ.Υ.ΠΕ. Πειραιώς και Αιγαίου.

Μέλος της επιτροπής για τη χορήγηση άδειας ίδρυσης και λειτουργίας των Κέντρων Αίματος και Νοσοκομειακών Υπηρεσιών Αιμοδοσίας της 2ης Υ.ΠΕ. Πειραιώς και Αιγαίου με την υπ' αριθμ. πρωτ.13587/30-6-2010 απόφαση του Διοικητή της 2ης Δ.Υ.ΠΕ. Πειραιώς και Αιγαίου.

Μέλος της οργανωτικής επιτροπής του 23ου Πανελληνίου συνεδρίου AIDS 2011.

Προϊσταμένη του Εργαστηριακού τομέα με την υπ' αριθμ. πρωτ.8159/14-2-2011 απόφαση του Διοικητή του ΓΝΝΠ.

Αναπληρωματικό μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου του Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.) με την Υπουργική απόφαση ΔΥ1δ/41899/16-5-2011, ΦΕΚ 137/τ ΥΟΔΔ/16-5-2011 και την ΔΥ1δ/91327/6-12-2011, ΦΕΚ 434/τ ΥΟΔΔ/13-12-2011

ΕΓΓΕΓΡΑΜΕΝΟ ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

1. Μέλος της Επιστημονικής Εταιρείας του Π. Γ. Ν. Νικαίας (από 1985)
2. Μέλος της International Society of Blood Transfusion (I.S.B.T.) (από 1989)
3. Αντεπιστέλλον μέλος της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (από 1993)

4. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS (από 1994)
5. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας (από 2001)
6. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης (από 2002)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

A. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΥΘΥΝΗ

1. 1991-1994: Υπεύθυνος γιατρός του Προγράμματος Εκπαίδευσης νοσηλευτών-τεχνολόγων του Ε.Κ.Κ.Τ. "ΕΟΚ -ΥΓΕΙΑ".
2. Επιχειρησιακό Πρόγραμμα "ΥΓΕΙΑ-ΠΡΟΝΟΙΑ 2000-2006 " ΚΩΔΙΚΟΣ: Ε 326 με θέμα: ΑΡΧΕΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ διάρκειας 40 ωρών. Πραγματοποιήθηκε στις 6- 17/06/2005 και υλοποιήθηκε από το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΠΓΝΝ Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων".

B. ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Συγγραφή Μονογραφίας με θέμα: **Η χρήση της Λευκωματίνης και του Φρέσκου Κατεψυγμένου Πλάσματος**. Έκδοση Κρατικού Κέντρου Αιμοδοσίας και Παρασκευής Παραγώγων Αίματος. Αθήνα 1998 . Σελίδες 18
2. Συγγραφή κεφαλαίου με θέμα: **Σημασία δεξαμενής δοτών με IgA ανεπάρκεια**. Στο βιβλίο «ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ-ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ» έκδοση της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας 1998 , σελ.109-112.
3. Συγγραφή κεφαλαίου με θέμα: **"Μεταγγισιοθεραπεία: Ενδείξεις - Συμβάματα - Αντιμετώπιση"** στο βιβλίο «ΑΝΑΙΜΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ» Εκδόσεις: Medical Graphics. Πειραιάς 2004.Επιμέλεια έκδοσης: Ελένη Μανιουδάκη-Καβαλλιεράτου, σελ.171-178.
4. Συγγραφή κεφαλαίου με θέμα :**Αιμοδοσία και Γενικός Γιατρός**. Στο βιβλίο: **Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας "Γ. Παπαδάκης" 2011**

Γ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (13)

1. **Acute Bone Marrow Aplasia Associated with Intravenous Administration of Deferoxamine (Desferioxamine)**. K.Sofroniadou, M.Drossou, **L.Foundoulaki**, K.Konstantopoulos, D.Kyriakou, J.Zervas. DRUG SAFETY 1990; 5(2): 152-154, **Impact Factor: 3.599 Citations: 12**
2. **HIV Seropositivity in Greek Blood Donors (1985-1990)**. K. Hatzidimitriou, I. Kontopoulou, T. Mandalaki, N. Renieri, K. Sofroniadou, C. Politi, K. Loizou, I. Spiliotopoulou, A. Gialeraki, K.

- Panayotopoulou. L. Kavalierou, P. Tsiroyanni, **L. Fountoulaki**, E. Papoulia. *Vox Sanguinis* 1991; 61: 215-216 **Impact Factor: 3.292**
Citations: 3
3. **Successful empirical treatment of a systemic fungal infection with amphotericin B lipid complex in a patient with AML.** Stefanoudaki k, Fisis M, **Fountoulaki L.** *Mediterranean Journal of Infectious and Parasitic Diseases* 1997;12:128 **Impact Factor:-**
Citations: 0
 4. **Prevalence of HCV infection among different population groups in the area of Piraeus: A study in general practice.** E.A. Skliros, A.E. Sotiropoulos, **L. Foudoulaki**, E.Ktorou, K. Sofroniadou, J. Triandafillidis. *Arch Gastroenterohepatol* 2000; 19(3-4): 105-106
Citations:0 **Impact Factor:-**
 5. **Seroprevalence of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996** K.P.Kyriakis, **L.E.Foudoulaki**, E.I.Papoulia, K.E.Sofroniadou *Transfusion Medicine*, 2000, 10, 175-180 **Impact Factor: 2.155**
Citations: 25
 6. **Visceral Leishmaniasis in a patient with acquired hypogammaglobulinaemia** D. Voutsinas, **L. Foudoulaki**, K. Sofroniadou, N. Galanakis. *Eur. J. Intern. Med.* 2001 Apr; 12(2):127-129 **Impact Factor:1.657**
Citations: 10
 7. **Hepatitis B and C markers in a Kurdish refugee camp in Greece.** Skliros E, Lionis C, **Foudoulaki L**, Sotiropoulos A, Kouroumalis E, Spandidos D.J *Gastroenterol Hepatol* 2001;16(7):839-40
Impact Factor: 1.598
Citations:8
 8. **Prevalence of IgA deficiency in Greek Blood donors. Leontini Foudoulaki-Paparizos**, Vana Tzavara, Konstantinos E. Stamoulis, Kyriakos P. Kyriakis, Valsamo Fakitsa, Ekaterini Stavropoulou-Gioka, Kyriaki Sofroniadou. *Haema* 2002; 5:330-332. (corresponding author) **IC™ Value:2.29**
Citations:4
 9. **HbsAg seroprevalence in sporadic Greek blood donors (1991-2001). Leontini Foudoulaki-Paparizos**, Kyriakos P kyriakis, Katerina Kourendi and Kyriaki Sofroniadou. *Haema* 2003;6:490-495. (corresponding author). **IC™ Value:2.29**
Citations:0
 10. **HCV seroprevalence among military, sporadic and regular blood donors in Greece. A ten year seroepidemiologic study (1992-2001). Leontini Foudoulaki-Paparizos**, Kyriakos P kyriakis, Katerina Kourendi and Kyriaki Sofroniadou. *Haema* 2004;7:72-78. (corresponding author) **IC™ Value:2.29**
Citations:0
 11. **AIDS epidemic in Greece as reflected by HIV seroprevalence trends in sporadic blood donors (1983-2002). Leontini Foudoulaki-Paparizos**, Kyriakos P kyriakis, Valsamo Fakitsa, Katerina Kourendi and Kyriaki Sofroniadou. *Haema* 2004; 7: 186-187. (corresponding

author).

IC™Value:2.29

Citations:0

12. **A case of immune-mediated haemolytic anaemia probably associated to candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide.** George Mantzios, Dimitrios Kalantzis, Sofia Damianidou, **Leontini Foudoulaki-Paparizos**, Anthi Travlou. Haema 2006; 9(4): 585-588. (corresponding author).

IC™Value:2.29

Citations:0

13. **Acute copper sulphate poisoning: a forgotten cause of severe intravascular haemolysis.** Valsami S, Stamoulis K, Lydataki E, **Fountoulaki-Paparizos L.** Br J Haematol. 2012 Feb;156(3):294.

Impact Factor: 4.942

Citations:0

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ SUPPLEMENTS ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ (17)

1. **Plasma level determination of b-Thromboglobulin (BTG) and b2-Microglobulin (B2M) in omozygous b-Thalassaemia (B/T) and in Sickle Cell Thalassaemia (S/T).** M. Christoforaki, K. Sofroniadou, A. Stipsaneli, E. Oikonomou, A. Leonti, X. Palaistides, M. Drosou, L. Fountoulaki, E. Gyftaki. EUR JOURN OF NUCL MED 1990;16(7): 494.
2. **Pulmonary function in β-Thalassemia.** K. Hainis, **L. Fountoulaki.** AMER REV OF RESPIRAT DIS (Supplement) April 1992; 145(4):A752
3. **Transient Aplastic Crisis due to Parvovirus B19 in Heterozygous Sickle Cell Anaemia and Chronic Iron Deficiency.** T.Hatzis, N.Laoutaris, A.Mentis, A.Parasi, C.Belesi, E.Manioudaki, E.Samaridis, S.Alexia, **T.Foudoulaki**, E.Dimitriadou, S.Solomou, N.Nikolaou. British Journal of Haematology 1998; 102 (1):169
4. **PREVALENCE OF HBV AND HCV INFECTION IN KURDISH REFUGEES** E.A. Skliros,C. Lionis A.E. Sotiropoulos, **L. Fountoulaki**, K. Sofroniadou, S. Polonifis, E Kouroumalis. Digestion 1998;59 (suppl 3):1-757 p320
5. **PREVALENCE OF HCV INFECTION AMONG DIFFERENT POPULATION GROUPS IN THE AREA OF PIRAEUS GREECE** E.A. Skliros, CA Sotiropoulos, **L. Foundoulaki**, Th. Peppas, K.Sperdoulis, S.Pappas, K.Sofroniadou. Digestion 1998;59 (suppl 3):1-757 p320
6. **EVALUATION OF CROSSMATCH TECHNIQUE USING FULLY AUTOMATED COLUMN AGGLUTINATION TECHNOLOGY (CAT).** V.Fakitsa, M.Drosou, K.Stamoulis, **L.Fountoulaki**, S.Giannoulea, P.Karyda, K.Sofroniadou. Vox Sanguinis 2000;78 (suppl 1) p095.
7. **HCV-NAT SCREENING IN GREEK BLOOD DONORS.** **Foudoulaki-Paparizou L**, Fakitsa V, Serafi E, Stamoulis KE, Kyriakis KP, Maropoulou A, Lyrakis A, Sofroniadou K. Vox Sanguinis 2002; 83 (suppl 2): p-114.
8. **EVALUATION OF Du ANTIGEN USING FULLY AUTOMATED COLUMN AGGLUTINATION TECHNOLOGY (AUTO-VUE). PARTIAL RHESUS D TYPING.** V. Fakitsa, KE Stamoulis, **L Foudoulaki**, S

- Giannoulea, C Lekatsa, M Papakonstantinou, P Karyda, H Desilla, K Sofroniadou. Lyrakis A, Sofroniadou K. Vox Sanguinis 2002; 83 (suppl 2): p-461.
9. **LONG-TERM SURVEILLANCE ON VIRAL DISEASES MARKERS IN A LARGE BLOOD TRANSFUSION CENTRE IN GREECE.** L Foudoulaki, KP Kyriakis, V Fakitsa, A Giagiozis, K Kourenti and K Sofroniadou. Vox Sanguinis 2004; 87 (suppl 3): p-102.
 10. **EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT IN BLOOD TRANSFUSION LABORATORY- FIVE YEAR EXPERIENCE.** Valsami S, Fakitsa V, Stamoulis K, Papadopoulos G, Desilla H, Giannoulea S, Foudoulaki-Paparizos L. Vox Sanguinis 2009; 83 (suppl 2): p
 11. **THE USE OF AUTOMATED SOLID PHASE TECHNOLOGY IN BLOOD GROUP TYPING.** V.Fakitsa, S. Valsami, K. Stamoulis, G. Papadopoulos, A. Dionysatou, D. Manaras, L. Foudoulaki-Paparizos. Vox Sanguinis 2009; 83 (suppl 2): p
 12. **THE CONTRIBUTION OF PCR TO DETERMINE THE ANTI- HCV POSITIVE BLOOD DONORS AND RIBA NEGATIVE OR INDETERMINATE.** Kourenti A., Fakitsa V., Stamoulis K., Serafi E.*, Valsami S, Stefanakou S.*, Ekonomou-Petersen E.*, Foudoulaki-Paparizos L. Vox Sanguinis 2009; 83 (suppl 2): p
 13. **Anti-Ce (Anti-rhi) an Underdiagnosed Antibody Complicating Pregnancy.** S. Valsami, K. Stamoulis, M. Tousounidou, V.Fakitsa, S. Giannoulea, A. Papadimitriou, L. Foudoulaki-Paparizos TRANSFUSION 2009;49 (supplement 3)p 131A
 14. **Transfusion-related hemolysis in a preterm neonate with necrotizing enterocolitis : is there a role for RBC T activation in pediatric transfusion management?** K.Stamoulis, S. Tadros*, V.Fakitsa, S. Valsami, A.Gounaris*, L.Foudoulaki-Paparizos Vox Sanguinis (2010) 99; (suppl 1): page 411-412o
 15. **RED CELLS ALLOANTIBODIES AND AUTOANTIBODIES DEVELOPMENT IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS (TEN YEARS EXPERIENCE)** S. Valsami, M. Drossou-Servou, K. Stamoulis, G. Papadopoulos, D. Vini, E. D, G .Lyrakos, L. Foudoulaki-Paparizos Vox Sanguinis (2010) 99; (suppl 2): page 378on
 16. **Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G-6-PD) activity evaluation in blood donors in Greece.** Drossou S, Valsami S, Papadopoulos G, K.Stamoulis, Fountoulaki-Paparizos L. Vox Sanguinis (2011) 101; (suppl 1): P-276, page 190.
 17. **Identification of abnormal hemoglobin variants among blood donors.** Valsami S, Drossou S, Papadopoulos G, K.Stamoulis, Sotiropoulou E, Georgoulaki D, Evmorfiadis E, Fountoulaki-Paparizos L. Vox Sanguinis (2011) 101; (suppl 1): P-556, page 302.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (33)

1. PLASMA LEVEL DETERMINATION OF B-THROMBOGLOBULIN (BTG) AND B-MICROGLOBULIN (B M) IN OMOZYGOUS b-THALASSAEMIA (b/T) AND IN SICKLE CELL THALASSAEMIA (S/T).

- M. Christofaki, K. Sofroniadou, A. Stipsaneli, E. Oikonomou, A. Leonti, X. Palaistides, M. Drosou, **L. Fountoulaki**, E. Gyftaki. EUR JOUR OF NUCL MEDIC 20-25 Μαΐου 1990, P 494
2. EVALUATION OF SECOND GENERATION RIBA FOR DETECTION OF ANTI-HCV IN HIGH RISK GROUPS AND BLOOD DONORS IN GREECE. C. Kokkini, B. Papanastasopoulos, **L. Fountoulaki**, E. Papoulia, B. Tsalikis, Th. Argyropoulos, K. Sofroniadou. International Society of Blood Transfusion. 3rd Regional Congress European Region, Prague, Czechoslovakia, 13-16 October 1991. Abstracts p. 30
 3. PLASMA LEVEL DETERMINATION OF b-THROMBOGLOBULIN (BTG) IN THALASSAEMIA TRAIT AND IN SINGLE CELL THALASSAEMIA (S/T). K. Sofroniadou, M. Christoforaki, A. Stripsaneli, E. Oikonomou, A. Leonti, M. Drosou, **L. Fountoulaki**, A. Arka, Ch. Palaistides. International Society of Blood Transfusion. 3rd Regional Congress European Region, Prague, Czechoslovakia, 13-16 October 1991. Abstracts p. 202
 4. RETROSPECTIVE STUDY OF ANTI-HIV PREVALENCE AMONG GREEK ARMY RECRUITS USING DRIED PLASMA. **L. Fountoulaki**, M. Drosou, E. Papoulia, A. Maropoulou, A. Kourenti, A. Roumeliotou, K. Sofroniadou. International Society of Blood Transfusion. 3rd Regional Congress European Region, Prague, Czechoslovakia, 13-16 October 1991. Abstracts p. 267
 5. SERUM TRANSCOBALAMIN TC II AND I=III LEVEL DETERMINATION IN PATIENTS WITH PERNICIOUS ANAEMIA (PA) AND IN MALABSORPTION SYNDROM (MAS). M. Christoforaki, K. Sofroniadou, Ch. Kalliotzi, N. Imbraim, K. Stripsaneli, **L. Fountoulaki**, Ch. Palaistides, E. Papoulia. European Association of Nuclear Medicine. Congress. Lisboa, Portugal, Aug. 22-26 1992. Posters 7P1-8
 6. PULMONARY FUNCTION IN B-THALASSEMIA. K. Hainis, **L. Fountoulaki**. 1992 International Conference, Florida May 17-20 (AM REV OF RESPIR DISEASE 1992, Vol 145, No 4, part 2 of 2 parts)
 7. DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC STUDY OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH THALASSAEMIA MAJOR DURING THEIR FOURTH DECADE. I. Vlasseros, E. Iconomou, K. Dremetsikas, **L. Fountoulaki**, E. Papasteriadis. Illes Journees Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie. Paris, 14-16 Janvier 1993. Abstracts p. C113
 8. PREVALENCE OF HBsAg, HCV AND HIV AMONG GREEK VOLUNTARY BLOOD DONOR POPULATION GROUPS. **L. Foudoulaki**, E. Papoulia, M. Drossou, A. Maropoulou, K.P. Kyriakis, K. Sofroniadou. 5th Regional(4th European) Congress. Venezia, Italy, 2-5 July 1995. Absracts p.151 (**citations:2**)
 9. CURRENT SEROPREVALENCE OF HBsAg AMONG SPORADIC VOLUNTARY DONORS IN GREECE (1991-1996). **L. Foudoulaki**, K.P. Kyriakis, E. Serafi, G.A. Aperis, K. Sofroniadou. 10th Meeting of the Mediterranean Blood Club. Thessaloniki 12-15 June 1997. Absrtacts p.133
 10. IMPORTED HBV INFECTION IN GREECE. E.A.Skliros, C.Litis, **L.Foudoulaki**, A. Sotiropoulos, E. Marda, J. Chaniotis, S. Polonifis, K.

- Sofroniadou. 1st Open EQuIP Conference. Zurich, Swiss, 6-8 NOV. 1997. Abstracts p.95
11. INTRAFAMILIAR TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS. Skliros EA, Sotiropoulos A, Lionis Ch, **Foundoulaki L**, Apostolou O, Paulopoulou M, Serafi E, Sofroniadou K. 15th WONCA World Conference. Dublin, Ireland, 14-18 June 1998, Abstracts p.148
 12. Transient Aplastic Crisis due to Parvovirus B19 in Heterozygous Sicle Cell Anaemia and Chronic Iron Deficiency. T.Hatzis, N.Laoutaris, A.Mentis, A.Parasi, C.Belesi, E.Manioudaki, E.Samaridis, S.Alexia, **T.Foudoulaki**, E.Dimitriadou, S.Solomou, N.Nikolaou. ISH-EHA Combined Haematology Congress, Amsterdam, The Netherlands, 4-8 July 1998. British Journal of Haematology 1998; 102 (1):169
 13. PREVALENCE OF HBV AND HCV INFECTION IN KURDISH REFUGEEES. E.A. Skliros, C. Lionis A.E. Sotiropoulos, **L. Fountoulaki**, K. Sofroniadou, S. Polonifis, E Kouroumalis. World Congresses of Gastroenterology. Vienna Austria. 6-12 September, 1998 Digestion 1998; 59 (suppl 3): 1-757 p320
 14. PREVALENCE OF HCV INFECTION AMONG DIFFERENT POPULATION GROUPS IN THE AREA OF PIRAEUS GREECE. E.A. Skliros, C. Sotiropoulos, **L. Foundoulaki**, Th. Peppas, K. Sperdoulis, S. Pappas, K. Sofroniadou. World Congresses of Gastroenterology. Vienna Austria. 6-12 September, 1998. Digestion 1998; 59 (suppl 3): 1-757 p320
 15. EVALUATION OF CROSSMATCH TECHNIQUE USING FULLY AUTOMATED COLUMN AGGLUTINATION TECHNOLOGY (CAT). V.Fakitsa, M. Drosou, K. Stamoulis, **L. Fountoulaki**, S. Giannoulea, P. Karyda, K. Sofroniadou. 26th Congress of the International Society of Blood Transfusion. Austria Centre Vienna, Vienna, July 9-14, 2000. Vox Sanguinis 2000; 78 (suppl 1) p095.
 16. PREVALENCE OF FACTOR V LEIDEN IN GREECE. C.Belessi, H.Manioudaki, N.Laoutaris, B.Fakitsa, E.Kalagiakou, E.Samaridis, **L. Foundoulaki-Paparizou**, S.Kathrepti, K.Kalouda, K.Sofroniadou. 28th World Congress of the International Society of Hematology. Torondo, Canada, August 26-30, 2000 p145, abstract #15752.
 17. Safe and effective iron chelation with deferiprone (Ferriprox TM, Apotex, Inc.) monotherapy. M Drossou-Servou, E Kapsali, I Chaniotis, K Pingou and **L Foudoulaki-Paparizou**. 12th International Conference on Oral Chelation in the Treatment of Thalassaemia & Other Diseases (ICOC). Santorini 4-7 July 2002, p-11
 18. HCV-NAT SCREENING IN GREEK BLOOD DONORS. **Foudoulaki-Paparizou L**, Fakitsa V, Serafi E, Stamoulis KE, Kyriakis KP, Maropoulou A, Lyrakis A, Sofroniadou K. 27th Congress of the International Society of Blood Transfusion. Vancouver, British Columbia 24-29 August 2002. Vox Sanguinis 2002; 83 (suppl 2): p-114.
 19. EVALUATION OF Du ANTIGEN USING FULLY AUTOMATED COLUMN AGGLUTINATION TECHNOLOGY (AUTO-VUE). PARTIAL RHESUS D TYPING. V. Fakitsa, KE Stamoulis, **L Foudoulaki**, S Giannoulea, C Lekatsa, M Papakonstantinou, P Karyda, H Desilla, K Sofroniadou. Lyrakis A, Sofroniadou K. 27th Congress of the

- International Society of Blood Transfusion. Vancouver, British Columbia 24-29 August 2002 Vox Sanguinis 2002; 83 (suppl 2): p-461.
20. DETECTION OF IGG AND IGM ANTIBODIES AGAINST HERPES VIRUSES CMV AND PARVO-VIRUS B-19 IN PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA MAJOR. S. Konstantopoulou, M. Papachristodoulou-Pantou, M. Drossou-Servou, **L. Foudoulaki-Paparizou**, E. Vigla, H. Lymperopoulos, A. Moschou, M. Savvala. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Glasgow, UK 10-13 May 2003 p204.
 21. SAFE AND EFFECTIVE IRON CHELATION WITH DEFERIPRONE (FERIPROX®, APOTEX, INC.) MONOTHERAPY. Marouso Drosou-Servou, Dimitra Vini, Ioannis Chaniotis, Konstantina Pigou and **Leontini Foudoulaki-Paparizou**. THE 9TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON THALASSEMIA AND HEMOGLOBINOPATHIES. THE 11TH INTERNATIONAL TIF CONFERENCE FOR PATIENTS AND THALASSEMICS. TERRASINI, PALERMO-ITALY, OCTOBER 15-19, 2003. P172
 22. HIV SEROPOSITIVITY IN GREEK SPORADIC BLOOD DONORS. **Foudoulaki-Paparizos L**, Kyriakis PK, Giagiozis A, Panidou M, Toumanidou K, Sofroniadou K. Conference on Sexually Transmitted Infections, Myconos Greece 7-9 October, 2004. p69. Abstracts p 183-184.
 23. HEPATITIS B AND C DIAGNOSTIC MARKERS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER. C. Drakoulis, A. Moles, A. Nella, E. Nikitidis, C. Tsatsaki, **L. Fountoulaki**, K. Chatziioakimidis, G. Mathioudakis, M. Minadaki. 11th Conference of the European Society of General Practice Family Medicine, Kos Island Greece 3-7 September, 2005. Abstract 707 (PO)
 24. SUCCESSFUL PREGNANCIES ON DEFERIPRONE: REPORT OF TWO CASES. M. Drosou-Servou, V.D. Vini, Chr. Zavos, S. Drosou, P.K. Pigkou, F.L. Foundoulaki (Athens, Greece). 10th Congress of the EHA June 2005 Abstract 0988 (PO)
 25. RED CELL ANTIBODIES DETECTION DURING PREGNANCY. L.Foudoulaki, N. Bournas, A. Tsantes, G. Salamalekis, P. Douramani, K. Chaidogiannos, A. Travlou, D. Kassanos (Greece). 8th World Congress of Perinatal Medicine, Florence Italy, September 9-13, 2007. Poster Session 1, Poster number 28.
 26. EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT IN BLOOD TRANSFUSION LABORATORY- FIVE YEAR EXPERIENCE. Valsami S, Fakitsa V, Stamoulis K, Papadopoulos G, Desilla H, Giannoulea S, **Foudoulaki-Paparizos L**. XIX Regional Congress of the ISBT, Eastern Mediterranean and Europe Cairo, Egypt 21 - 25 March 2009 Vox Sanguinis 2009; 83 (suppl 2): p
 27. THE USE OF AUTOMATED SOLID PHASE TECHNOLOGY IN BLOOD GROUP TYPING V. Fakitsa, S. Valsami, K. Stamoulis, G. Papadopoulos, A. Dionysatou, D. Manaras, **L. Foudoulaki-Paparizos**. XIX Regional Congress of the ISBT, Eastern Mediterranean and Europe Cairo, Egypt 21 - 25 March 2009 Vox Sanguinis 2009; 83 (suppl 2): p

28. THE CONTRIBUTION OF PCR TO DETERMINE THE ANTI- HCV POSITIVE BLOOD DONORS AND RIBA NEGATIVE OR INDETERMINATE. Kourenti A., Fakitsa V., Stamoulis K., Serafi E.*, Valsami S, Stefanakou S.*, Ekonomou-Petersen E.*, **Foudoulaki-Paparizos L.** XIX Regional Congress of the ISBT, Eastern Mediterranean and Europe Cairo, Egypt 21 - 25 March 2009 Vox Sanguinis 2009; 83 (suppl 2): p
29. Anti-Ce (Anti-rhi) an Underdiagnosed Antibody Complicating Pregnancy. S. Valsami, K. Stamoulis, M. Tousounidou, V.Fakitsa, S. Giannoulea, A. Papadimitriou, **L. Foudoulaki-Paparizos.** AABB Annual Meeting and TXPO. New Orleans, LA, October 24-27 2009 TRANSFUSION 2009;49 (supplement 3)p 131A
30. Transfusion-related hemolysis in a preterm neonate with necrotizing enterocolitis : is there a role for RBC T activation in pediatric transfusion management? K.Stamoulis, S. Tadros, V.Fakitsa, S. Valsami, A.Gounaris, **L.Foudoulaki-Paparizos.** XXXIst International Congress of the ISBT June 26 - July 1, 2010, Berlin, Germany.Vox Sanguinis (2010) 99; (suppl 1): page 411-412o
31. RED CELLS ALLOANTIBODIES AND AUTOANTIBODIES DEVELOPMENT IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS (TEN YEARS EXPERIENCE) S. Valsami, M. Drosou-Servou, K. Stamoulis, G. Papadopoulos, D. Vini, E. D. G .Lyrakos, **L. Foudoulaki-Paparizos.** XXXIst International Congress of the ISBT June 26 - July 1, 2010, Berlin, Germany.Vox Sanguinis (2010) 99; (suppl 2): page 378o
32. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G-6-PD) activity evaluation in blood donors in Greece. Drossou S, Valsami S, Papadopoulos G, K.Stamoulis, **Fountoulaki-Paparizos L.** 21st Regional Congress of the ISBT June 18-22, Lisbon, Portugal. Vox Sanguinis (2011) 101; (suppl 1): P-276, page 190.
33. Identification of abnormal hemoglobin variants among blood donors. Valsami S, Drossou S, Papadopoulos G, K.Stamoulis, Sotiropoulou E, Georgoulaki D, Evmorfiadis E, **Fountoulaki-Paparizos L.** 21st Regional Congress of the ISBT June 18-22, Lisbon, Portugal. Vox Sanguinis (2011) 101; (suppl 1): P-556, page 302.

Σύνολο citations:64

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (16)

1. Έλεγχος Αιμοδοτών για αντίσωμα στον ιό της ηπατίτιδας **C. Λ. Φουντουλάκη,** Γαρυφαλλιά Κοκκίνη, Ευθυμία Παπούλια, Θ. Αργυρόπουλος, Αικατερίνη Μιχαηλίδου, Αδαμαντίνη Μαροπούλου, Β. Τσελίκης, Κυριακή Σωφρονιάδου. ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ 1991, 6: 20-21
2. Διαχρονική παρουσίαση (1983-1993) της ανίχνευσης HIV αντισωμάτων στις Ενοπλες Δυνάμεις. **Λ. Φουντουλάκη,** Κ.Π. Κυριάκης, Ε. Παπούλια, Α. Μαροπούλου, Α. Κουρεντή, Κ. Σωφρονιάδου. ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS 1994, 2(2): 139-143

3. **Κίνδυνος ηπατίτιδας C στα επαγγέλματα υγείας.** Ε.Α. Σκληρός, Ν.Α. Λιόλιος, **Λ. Φουντουλάκη**, Δ.Γ. Βλάχος, Ευθ. Παπούλια, Μ. Παυλοπούλου, Γ.Δ. Χατζόπουλος, Κ. Σωφρονιάδου. ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ 1994, 6(4): 185-187.
4. **Χαμηλός κίνδυνος ηπατίτιδας C στους οδοντιάτρους. Συγκριτική μελέτη με άλλους Επαγγελματίες Υγείας.** Μ. Παυλοπούλου, Ε.Α. Σκληρός, Δ.Γ. Βλάχος, Ε. Ντόκος, **Λ. Φουντουλάκη**, Κ. Σωφρονιάδου. ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 1994, 51(1): 33-35.
5. **Μετάδοση της HIV λοίμωξης μετά από μετάγγιση από οροαρνητικό δότη. Περίοδος του παράθυρου.** **Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου.** ΙΑΤΡΙΚΗ 1996, 69(2): 202-206
6. **Ετεροφυλική γενετήσια μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C.** Ε.Α. Σκληρός, Γ.Β Παπαθεοδωρίδης, **Λ. Φουντουλάκη**, Ι. Δελλαδέτσιμα, Κ. Σωφρονιάδου, Α. Χατζάκης, Ν.Κ. Τασσόπουλος. ΙΑΤΡΙΚΗ 1996;70(5): 422-425
7. **Δείκτες Ηπατίτιδας Β στο προσωπικό ενός Νοσοκομείου. Σχέση με την Ανοσοποίηση του προσωπικού.** Ε.Α.Σκληρός, Ε.Παπούλια, Δ.Γ.Βλάχος, **Λ.Φουντουλάκη**, Α.Σωτηρόπουλος, Σ.Παππάς, Κ.Σωφρονιάδου. ΙΑΤΡ. ΕΠΙΘ. ΕΝ. ΔΥΝ. 1997; 31: 97-100,
8. **Επιδημιολογική επιτήρηση της HIV-λοίμωξης στην Αιμοδοσία: Ανάλυση της HIV-οροθετικότητας σε ομάδες του Ελληνικού αιμοδοτικού πληθυσμού.** Κυριάκης ΚΠ. **Φουντουλάκη Λ.** Σταμούλης ΚΕ. Δρόσου Μ. Λύτρα Δ. Κουρεντή Α. Σωφρονιάδου Κ. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ 1999 10(1):95-99
9. **Ορολογικές δοκιμασίες στην αρχική διάγνωση της HIV μόλυνσης.** **Λ. Φουντουλάκη –Παπαρίζου**, Κ.Ε.Σταμούλης, Κ.Σωφρονιάδου. Κλινικά Χρονικά 2000 23(2):91-95.
10. **Ψυχικές διαταραχές επι ερυθροποιητικής πορφύρας.** Ι.Ρόντος, Ε.Ρίζος, Β.Φακίτσα, **Λ.Φουντουλάκη – Παπαρίζου**, Κ.Σωφρονιάδου. Κλινικά Χρονικά 2000 23(2):111-116
11. Τιμητική μερική αναδημοσίευση στο περιοδικό : Αιμοδοσία & Μετάγγιση τεύχος 14(27):12 Seroprevalence of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996. K.P.Kyriakis, L.E.Foudoulaki, E.I.Papoulia, K.E.Sofroniadou. Transfusion Medicine, 2000, 10, 175-180
12. **Αντιγόνα του συστήματος Kell και σπάνιοι δότες.** Β Φακίτσα, **Λ Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, ΚΕ Σταμούλης, Π Καρυδά, ΚΠ Κυριάκης, Ι Παρασκευαΐδης, Κ Σωφρονιάδου. Ιατρικά Χρονικά 2002; 25: 301-304.
13. **Επιπολασμός ηπατίτιδας C σε δείγμα γυναικών με ιστορικό τεχνητής διακοπής κύησης.** Ε.Α.Σκληρός, Βιτάλη Μαρία-Γκράτσια, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Μάρδα, Σ.Πολονύφης, Σ.Χαλκιά, Στ.Παπαδόδημα, Θ.Νικολάου, Κ.Σωφρονιάδου. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2003, 26(1): 53-57.
14. **Υπερμελάγχρωση ονύχων κατά την διάρκεια θεραπείας με υδροξουρία.** Ε Τσελέ, **Λ Φουντουλάκη**, Β Φακίτσα, Ι Παλαμάρας. ΕΛΛ. ΕΠΙΘ. ΔΕΡΜ. ΑΦΡ. 2003, 14:90-92,
15. **Μετά μετάγγιση αιμόλυση σε πρόωρο νεογνό με νεκρωτική εντεροκολίτιδα: Ο ρόλος της ενεργοποίησης του Τα-αντιγόνου στην παιδιατρική μετάγγιση.** Κ. Σταμούλης, Σ. Τάντρος, Β. Φακίτσα,

Α. Γούναρης, **Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου** Αιμοδοσία και Μετάγγιση 2008, 46(59):12-15

16. **Μικροβιακή επιμόλυνση αίματος και παραγώγων του. Ανασκόπηση της συχνότερης λοιμώδους επιπλοκής των μεταγγίσεων.** Σερένα Βαλσάμη, Κωνσταντίνο Ε. Σταμούλη και **Λεοντίνη Φουντουλάκη-Παπαρίζου.** Κλινικά Χρονικά υπό δημοσίευση

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΤΕΥΧΗ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ (38)

1. Προοπτικές της Εθελοντικής Αιμοδοσίας. Η εμπειρία του Κρατικού Κέντρου Αιμοδοσίας και Παρασκευής Παραγώγων Αίματος του Π.Γ.Ν.Ν. **Λ.Φουντουλάκη,** Κ.Π.Κυριάκης, Κ.Ε.Σταμούλης, Μ.Δρόσου, Δ.Λύτρα, Κ.Σωφρονιάδου. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 1998;21 (Συμπλήρωμα 1):102,
2. Ορθολογική χρήση του Αίματος, Πραγματικότητα ή Στόχος. Κ.Σταμούλης, **Λ.Φουντουλάκη,** Β.Φακίτσα, Μ.Δπόσου, Κ.Σωφρονιάδου. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ , 1998;21 (Συμπλήρωμα 1): 103
3. Συχνότητα της μετάλλαξης GαA (Νουκλεοτίδιο 1691) του παράγοντα V σε υγιή Ελληνικό πληθυσμό. Σύγκριση μοριακών και νέας λειτουργικής μεθόδου προσδιορισμού. Χ.Μπέλεση, Ε.Μανιουδάκη, Ν.Λαουτάρης, Β.Φακίτσα, Ε.Καλαγιάκου, Ε.Σαμαρίδης, **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου,** Σ.Καθρέπτη, Ε.Καλουδά, Κ.Σωφρονιάδου. Haema.1999 2(4) Supplement :167.
4. Εκτίμηση της δοκιμασίας διασταύρωσης χρησιμοποιώντας την πλήρως αυτοματοποιημένη μέθοδο μικροσωληναρίου με γυάλινα μικροσφαιρίδια. Β.Φακίτσα, Μ.Δρόσου, Κ.Σταμούλης, **Λ.Φουντουλάκη,** Σ.Γιαννουλέα, Π.Καρυδά, Κ.Σωφρονιάδου. Haema.1999 2(4) Supplement : 214-215.
5. Η Αιμοδοσία μπροστά στα νέα δημογραφικά δεδομένα. Κ.Σταμούλης, Γ.Καλέμη, **Λ.Φουντουλάκη,** Ν.Νεαρχάκος, Β.Παναγόπουλος, Κ.Σωφρονιάδου. Haema.1999 2(4) Supplement : 215-216
6. Αξιολόγηση ενός πλήρως αυτοματοποιημένου μηχανήματος για τον προμεταγγισιακό έλεγχο. Κ.Σταμούλης, **Λ.Φουντουλάκη,** Β.Φακίτσα, Μ.Δρόσου, Σ.Γιαννουλέα, Π.Καρυδά, Κ.Σωφρονιάδου. Haema.1999 2(4) Supplement : 216.
7. Επιπολασμός της IgA ανεπάρκειας σε δείγμα του Ελληνικού πληθυσμού. Πρόδρομη ανακοίνωση. **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου,** Κ.Ε.Σταμούλης, Β.Φακίτσα, Κ.Σωφρονιάδου Β.Τζαβάρα, Λ.Πήχα, Α.Σταυροπούλου-Γκιόκα. Haema.1999 2(4) Supplement : 217.
8. Επιδημιολογική μελέτη της μονάδας πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας (ΜΠΜΑ) του ΠΓΝΝ κατα το έτος 1999. Μ.Δρόσου, **Λ.Φουντουλάκη,** Β.Φακίτσα, Κ.Ε.Σταμούλης, Α.Λουκόπουλος, Α.Λυράκης, Κ.Σωφρονιάδου. Κλινικά Χρονικά Χρονικά 2000; 23 (Συμπληρωματικό τεύχος 1): 51
9. Άμεσες αντιδράσεις των αιμοδοτών. Β.Φακίτσα, Κ.Αλεξανδράκη, **Λ.Φουντουλάκη,** Κ.Σταμούλης, Γ.Λυράκος, Π.Αλεξίου, Π.Καρυδά,

- Κ.Σωφρονιάδου. Κλινικά Χρονικά Χρονικά 2000; 23 (Συμπληρωματικό τεύχος 1): 52.
10. **Αίτια διαγνωστικών προβλημάτων στην αξιολόγηση της ηλεκτροφόρησης της αιμοσφαιρίνης.** Μ.Δρόσου, Β.Φακίτσα, Κ.Ε.Σταμούλης, Ο.Αποστόλου, **Λ.Φουντουλάκη**, Κ.Σωφρονιάδου. Κλινικά Χρονικά 2000; 23 (Συμπληρωματικό τεύχος 1): 60
 11. **Η εισαγωγή της NAT τεχνολογίας σε δεξαμενές πλάσματος για τον έλεγχο του ιού της ηπατίτιδας C.** **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Σεραφή, Κ.Ε.Σταμούλης, Α.Μαροπούλου, Α.Κουρεντή, Α.Ν.Λυράκης, Κ.Σωφρονιάδου. Haema 2001; 4(suppl. 1) 285-286
 12. **Αντιγόνα του συστήματος KELL και σπάνιοι δότες.** Β.Φακίτσα, **Λ.Φουντουλάκη**, Κ.Ε.Σταμούλης, Π.Καρυδά, Δ.Νίκα, Κ.Σωφρονιάδου. Haema 2001; 4(suppl. 1) 196.
 13. **ΑΙΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΤΑΣΕΙΣ. ΑΦΑΙΜΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ (ΑΦΜ) ΣΤΗΝ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΝΕΟΓΝΩΝ (MENN).** Β Φακίτσα, Χ Βαβούλη, Κ Αρβανιτοπούλου, **Λ Φουντουλάκη**, Γ Λυράκος, Μ Θεοδωράκη, Μ Παπακωνσταντίνου, Κ Σωφρονιάδου, Ι Λαμπαδαρίδης. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):12
 14. **ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ IgA ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΕΞΑΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ.** **Λ Φουντουλάκη**, ΚΕ Σταμούλης, Β Τζαβάρα, Β Φακίτσα, ΚΠ Κυριάκης, Π Καρυδά, Α Σταυροπούλου-Γκιόκα, Κ Σωφρονιάδου. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):15.
 15. **ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΜΕ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ.** Μ Δρόσου-Σέρβου, Ε Καψάλη, Ι Χανιώτης, Α Μικελίδου, **Λ Φουντουλάκη-Παπαρίζου**. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):15
 16. **ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ ΚΑΙ ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗΣ.** **Λ Φουντουλάκη**, Σ Λιβεράνου, ΚΕ Σταμούλης, Σ Κοντογιαννοπούλου, Β Φακίτσα, Ε Χαϊδευτοπούλου, Κ Σωφρονιάδου, Ν Παλγιμέζη. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):44
 17. **ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ Γ.Ν.Ν.΄ΑΓ.ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ΄.** Μ Δρόσου-Σέρβου, **Λ Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Χ Ψιλοπάτης, Θ Παυλοπούλου, Κ Σωφρονιάδου. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):45.
 18. **ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ.** **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Κ.Π.Κυριάκης, Α.Γιαγκιόζης, Χ.Αντωνίου, Μ.Ρέστερμοντ, Κ.Τουμανίδη, Κ.Σωφρονιάδου. Haema 2004; 7(suppl.): 176-177
 19. **ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΜΕΝΩΝ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.** **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Κ.Τουμανίδη, Σ.Δρόσου, Ε.Μελισσουργού, Κ.Σωφρονιάδου. Haema 2004; 7(suppl.):180-181.
 20. **ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ MRI ΗΠΑΤΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.** Μ.Δρόσου, Δ.Βήνη, Χ.Ζαβός, Φ.Σέρβος, Π.Τούλας, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Γκότσης. Haema 2004; 7(suppl.): 358-359.

21. **ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ MRI ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 5 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ.** Δ.Βήνη, Χ.Ζαβός, Π.Τούλας, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Γκότσης, Μ.Δρόσου. *Haema* 2004; 7(suppl.):360.
22. **ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ: ΑΝΑΦΟΡΑ 2 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ.** Δ.Βήνη, **Λ.Φουντουλάκη**, Χ.Ζαβός, Σ.Δρόσου, Κ.Πίγκου, Μ.Δρόσου. *Haema* 2004; 7(suppl.): 357.
23. **ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ MRI ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.** Βήνη Δ., Ζαβός Χρ, Τούλας Π, **Φουντουλάκη Λ**, Γκότσης Ε, Δρόσου Δ. *Κλινικά Χρονικά* 2004; 27 (suppl II):45.37.
24. **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ-ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.** Δρόσου Μ, Παυλάκης Γ, Βήνη Δ., Ζαβός Χρ, Τούλας Π, Γκότσης Ε, **Φουντουλάκη Λ**. *Κλινικά Χρονικά* 2004; 27 (suppl II):38 .
25. **ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.** Φουντουλάκη Τ, Χρονά Ε, Νικολαΐδου Γ, Τράπαλης Α, Χρυσανθακόπουλος Ν, **Φουντουλάκη Λ**, Παλγιμέζη Α. *Κλινικά Χρονικά* 2004; 27 (suppl II):49.
26. **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΡΥΘΡΑΦΑΙΡΕΣΗ ΜΕ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ.** Λεοντίνη **Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Μαρουσώ Δρόσου-Σέρβου, Πόπη Βαλλιανάτου, Καλλιόπη Τουμανίδη, Θεδώρα Παυλοπούλου, Κυριακή Σωφρονιάδου. *Κλινικά Χρονικά* 2004; 27 (suppl II): 50.
27. **ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΑΙΜΟΛΥΣΗΣ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΥΜΒΑΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΔΡΑΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.** Μ. Δρόσου, Β. Φακίτσα, Μ. Παπακωνσταντίνου, Δ. Βήνη, Ε. Κατσαδώρου, Α. Φλαγγίνη, **Λ. Φουντουλάκη**, Κ. Σωφρονιάδου. *Haema* 2005; 8(suppl.): 280-1
28. **ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΝΤΙΓΟΝΟ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ.** **Λ.Φουντουλάκη**, Γ.Μάντζιος, Δ.Καλαντζής, Μ.Κοζανίτου, Α.Τζιώκα, Σ.Δαμιανίδου, Π.Ντουραμάνη, Κ.Μητροσούδης, Μ.Κατσάτου, Β.Γιαννοπούλου, Α.Τραυλού. *Haema* 2005; 8(suppl.): 285-6.
29. **ΟΙ ΠΡΩΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΣΤΟ Γ.Π.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»** Α.Τζιώκα, **Λ.Φουντουλάκη**, Σ. Δαμιανίδου, Π. Ντουραμάνη, Κ. Μητροσούδης, Γ.Μάντζιος, Μ.Κοζανίτου, Δ.Καλαντζής, Ν.Νεαρχάκος, Χ.Γεωργιάδου, Ε.Κουλουκάκου, Μ. Καραγκούνη, Π. Μαντάς, Δ. Στύλος, Ν. Μαντζούκα, Μ. Πολίτου, Α. Τραυλού. *Haema* 2005; 8(suppl.): 288-7.
30. **ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ ΤΥΠΟΥ-II (HIT-II). ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 6 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ.** Δ. Καλαντζής, Χ.Μαρκάτος, Α. Τζιώκα, Γ. Μάντζιος, Α.Τσαντές, Π. Ντουραμάνη, Μ. Κοζανίτου, **Λ. Φουντουλάκη**, Α. Τραυλού. *Haema* 2006; 9(suppl.): 198.
31. **ΜΕΛΕΤΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΜΕΣΗΣ COOMBS (DAT) ΣΕ ΕΝΑ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ.** Γ. Μάντζιος, Μ. Κοζανίτου, **Λ. Φουντουλάκη**, Δ. Καλαντζής, Π. Ντουραμάνη, Α. Τραυλού. *Haema* 2006; 9(suppl.): 246-247
32. **Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΜΕΝΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ**

- ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ. Λ. Φουντουλάκη, Α. Τσαντές, Γ. Μάντζιος, Μ. Κοζανίτου, Β. Γιαννοπούλου, Κ. Γκίρκας, Α. Τραυλού. Haema 2006; 9(suppl.): 247**
33. **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ -675 4G/5G ΤΟΥ ΑΝΑΣΤΑΛΤΗ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΗ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ-1 (ΡΑΙ -1) ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ALI /AR DS. ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ. Α. Τσαντές¹, Η. Τσαγκάρης², Ε. Ράππη¹, Σ. Μπονόβας³, Π. Κοπτερίδης², Α. Καρδουλάκη¹, Λ. Φουντουλάκη¹, Ζ. Καρτάσης¹, Α. Αρμαγανίδης², Α. Τραυλού¹**
¹Αιματολογικό Εργαστήριο-Μονάδα Αιμοδοσίας, ²Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα. ³ΚΕΕΕΛΠΝΟ. Haema 2007; 10(suppl.1) σελ.272-273
34. **ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ PCR ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΜΦΙΒΟΛΩΝ ΜΕ ELISA ΗΙΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ. Κωνσταντίνος Σταμούλης, Βαλσάμω Φακίτσα, Αικατερίνη Κουρεντή, Γεώργιος Παπαδόπουλος, Ευθυμία Σεραφή*, Αναστάσιος Γεωργουλιός, Ευφροσύνη Οικονόμου-Petersen*, Λεοντίνη Φουντουλάκη-Παπαρίζου. Ελληνικά Αρχεία AIDS 2008; 16(suppl.1) σελ. 29-30**
35. **ΠΡΩΙΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΗΙΝ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΔΙΑΛΟΓΗΣ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ. Βαλσάμω Φακίτσα, Κωνσταντίνος Σταμούλης, Γεώργιος Παπαδόπουλος, Ευθυμία Σεραφή, Α. Κουρεντή, Β. Παστρωμάς, Ευφροσύνη Οικονόμου-Petersen*, Λεοντίνη Φουντουλάκη-Παπαρίζου. Ελληνικά Αρχεία AIDS 2008; 16(suppl.1) σελ 56-57**
36. **ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΕ ΜΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ. Σ. Βαλσάμη, Μ. Δρόσου-Σέρβου, Κ. Σταμούλης, Γ. Παπαδόπουλος, Δ. Βύνη, Ε. Δεσύλλα, Γ. Λυράκος, Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου. Haema 2009; 12(suppl.):σελ. 334-335**
37. **ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΤΙ-Ce ΑΛΛΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ ΩΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΚΥΗΣΗΣ. Σ. Βαλσάμη, Κ. Σταμούλης, Β. Φακίτσα, Μ. Τουσουνίδου, Σ. Γιαννουλέα, Α. Παπαδημητρίου, Λ. Φουντουλάκη - Παπαρίζου. Haema 2009; 12(suppl.): σελ. 333-334**
38. **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΟΜΑΤΟΥ ΑΝΑΛΥΤΗ Galileo ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ. Β. Φακίτσα, Κ. Σταμούλης, Σ. Βαλσάμη, Γ. Παπαδόπουλος, Σ. Παππά, Α. Διονυσάτου, Σ. Γιαννουλέα, Δ. Τσοπανοπούλου, Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου. Haema 2009; 12(suppl.): σελ. 335**

ΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ. ΣΥΝΟΛΟ 89

1. **ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΠΙΘΑΝΗ ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΔΕΣΦΕΡΙΟΞΑΜΙΝΗΣ. Μ. Δρόσου, Λ. Φουντουλάκη, Μ. Ματζουράνη, Χ. Τσεκούρα, Ε. Δεμέρτη, Ι. Ζέρβας, Κ. Σωφρονιάδου. Αιματολογικό Διήμερο, Χίος, 5-6 Νοεμβρίου 1988. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 73**

2. ΕΛΕΓΧΟΣ HIV ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ. Κ. Σωφρονιάδου, Ε. Κοντοπούλου, Τ. Μανδαλάκη, Ν. Ρενιέρη, Κ. Χατζηδημητρίου, Α. Μαρροπούλου, **Λ. Φουντουλάκη**, Μ. Δρόσου, Ι. Σπηλιωτοπούλου, Ν. Βγόντζα, Α. Γιαλεράκη, Α. Τσουκαλά, Λ. Καβαλιέρου, Π. Κατσέα, Α. Μεγάλου, Γ. Δασκαλοπούλου, Ε. Καπασούρη.
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS Αθήνα, 18-19 Μαρτίου 1989. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 26
3. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΞΗΡΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΥΠΑΡΞΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ HIV ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1983-1985. **Λ. Φουντουλάκη**, Μ. Δρόσου, Α. Μαρροπούλου, Α. Ρουμελιώτου, Κ. Σωφρονιάδου.
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS. 18-19 Μαρτίου 1989. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 27
4. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ HIV ΟΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΤΗ 1985-1989. Κ. Χατζηδημητρίου, Κ. Σωφρονιάδου, Ν. Ρενιέρη, Ε. Κοντοπούλου, Τ. Μανδαλάκη, Α. Κουρεντή, Ε. Παπούλια, **Λ. Φουντουλάκη**, Λ. Καβαλιέρου, Π. Κατσέα, Ι. Σπηλιωτοπούλου, Ν. Βγόντζα, Α. Γιαλεράκη, Α. Τσουκαλά, Α. Μεγάλου, Ε. Καπασούρη.
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS και STDs, Αθήνα, 25-27 Ιανουαρίου 1990. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 28
5. ΣΥΧΝΟΤΗΣ ΗIV ΟΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΤΗ 1985-1989. Κ. Χατζηδημητρίου, Κ. Σωφρονιάδου, Ν. Ρενιέρη, Ε. Κοντοπούλου, Τ. Μανδαλάκη, Ι. Μιχαλάκης, Ε. Παπούλια, **Λ. Φουντουλάκη**, Λ. Καβαλιέρου, Π. Τσιρογιάννη, Ι. Σπηλιωτοπούλου, Ν. Βγόντζα, Α. Γιαλεράκη, Α. Τσουκαλά, Γ. Δασκαλοπούλου, Γ. Ευσταθίου.
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS. 17-18 Μαρτίου 1990. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 29
6. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ HTLV-1 ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ. Λ. Καβαλιέρου, Δ. Βαγενά, Α. Αντύπας, Π. Τσιρογιάννη, Μ. Δρόσου, **Λ. Φουντουλάκη**, Κ. Σωφρονιάδου, Ν. Ρενιέρη.
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS. 17-18 Μαρτίου 1990. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 83
7. ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ. Σωφρονιάδου Κ, Κοκκίνη Γ, **Λ. Φουντουλάκη**, Τσελίκης Β, Μελανθίου Φ, Παπούλια ., Αργυρόπουλος Θ, Νομικού Ε.
Αιματολογικό Διήμερο 1990, Αγ. Πελαγία, 26-27 Οκτωβρίου 1990. Βιβλίο Περιλήψεων, ανακοίνωση Νο 52.
8. ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΓΙΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΣΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C. **Λ. Φουντουλάκη**, Γ. Κοκκίνη, Ε. Παπούλια, Θ. Αργυρόπουλος, Α. Μιχαηλίδου, Α. Μαρροπούλου, Β. Τσελίκης, Κ. Σωφρονιάδου.
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής και Οδοντιατρικής. Αθήνα 23-25 Νοεμβρίου 1990. Βιβλίο Περιλήψεων, ανακοίνωση Νο 9.
9. ΚΡΙΤΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C. Χ. Προκοπίου, Β. Παπαναστασάσπουλος, **Λ. Φουντουλάκη**, Ε. Παπούλια, Κ. Σωφρονιάδου, Γ. Κοκκίνη.
2ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 15-17 Μαρτίου 1990. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 25.

10. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΤΑΘΜΗΣ ΤΗΣ ΤΡΑΝΣΚΟΒΑΛΑΜΙΝΗΣ II ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΕΩΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Μ. Χριστοφοράκη, Κ. Σωφρονιάδου, Χ. Καλλιοντζή, Ν. Ομπραήμ, Χ. Παλαισιδίδη, **Λ. Φουντουλάκη**, Ε. Γυφτάκη.
Τρίτο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Θεσσαλονίκη 10-18 Οκτωβρίου 1991. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 39.
11. ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Σ. Παππάς, Ε. Παπούλια, Θ. Πέππας, Χ. Φράγκου, **Λ. Φουντουλάκη**, Α. Σωτηρόπουλος, Ε. Κωνσταντέλλου, Δ. Κατσαδώρος
3ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 19-21 Μαρτίου 1993. Βιβλίο περιλήψεων, περ. 49ΡΣ
12. ΧΡΟΝΙΑ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΕ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΛΥΚΟΖΟ-ΦΩΣΦΟΡΙΚΗΣ ΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΝΥΚΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ. **Λ. Φουντουλάκη**, Μ. Δρόσου, Ε. Παπούλια, Α. Λουτράδη, Κ. Τέγος, Κ. Σωφρονιάδου.
6ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Καβάλα 11-14 Νοεμβρίου 1993. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 155
13. ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ. ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ; Αικ. Στεφανουδάκη-Σοφιανάτου, **Λ. Φουντουλάκη**, Μ. Φισφής, Μ. Δρόσου, Σ. Σαριδάκης, Γ. Πουλιάδης, Κ. Σωφρονιάδου.
6ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Καβάλα 11-14 Νοεμβρίου 1993. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 223.
14. ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΠΕΙΡΑΙΑ. Ε. Σκληρός, **Λ. Φουντουλάκη**, Α. Μαροπούλου, Α. Λυράκης, Ε. Σεραφή, Σ. Τσιώνη, Κ. Σωφρονιάδου.
19ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 4-8 Μαΐου 1993. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 117
15. ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ (1983-1993) ΤΗΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ HIV ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΙΣ ΕΝΟΠΛΕΣ ΔΥΝΑΜΕΙΣ. **Λ. Φουντουλάκη**, Ε. Παπούλια, Α. Μαροπούλου, Α. Κουρεντή, Κ. Σωφρονιάδου.
5ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα 5-7 Νοεμβρίου 1993. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 31
16. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ HIV ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ ΣΤΡΑΤΕΥΣΙΜΟΥΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΤΩΝ ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΑΙΜΟΔΟΤΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 1986-1993. **Λ. Φουντουλάκη**, Κ. Π. Κυριάκης, Ε. Παπούλια, Μ. Δρόσου, Κ. Σωφρονιάδου.
4η Επιστημονική Διανοσοκομειακή Συνάντηση Ιατρών Πειραιά. 11-14 Οκτωβρίου 1994. Βιβλίο περιλήψεων, περ. 50
***ΒΡΑΒΕΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ Π.Γ.Ν.Ν.**
17. Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΟΜΟΖΥΓΟ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Κ. Χαίνης, **Λ. Φουντουλάκη**, Μ. Δρόσου.
20ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 17-21 Μαΐου 1994. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 1

18. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΑ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΤΩΝ ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ. **Λ. Φουντουλάκη**, Κ.Π. Κυριάκης, Ε. Παπούλια, Α. Μαρροπούλου, Θ.Σ. Αργυρόπουλος, Μ. Δρόσου, Κ. Σωφρονιάδου.
15ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων. Θεσσαλονίκη 10-13 Νοεμβρίου 1994. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 46
19. ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΟ ΔΟΤΗ. ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΙΜΟΔΟΤΗ. **Λ. Φουντουλάκη**
5ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS και STDs. Αθήνα 10-13 Φεβρουαρίου 1994. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 11
20. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ. Ε.Α. Σκληρός, Ν.Α. Λιόλιος, Μ. Παυλοπούλου, **Λ. Φουντουλάκη**, Θ.Σ. Αργυρόπουλος, Ε. Παπούλια, Κ. Σωφρονιάδου.
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Χαλκιδική 5-8 Μαΐου 1994. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 42
21. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΟΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΗCV ΑΣΘΕΝΩΝ. Ε.Α. Σκληρός, Ε. Παπούλια, **Λ. Φουντουλάκη**, Γ. Παπαθεοδωρίδης, Α. Σωτηρόπουλος, Α.Κ. Καρότσης, Κ. Σωφρονιάδου, Ν. Τασσόπουλος.
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Χαλκιδική 5-8 Μαΐου 1994. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 66
22. ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ Ρh ΘΕΤΙΚΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΜΕ 20 ΕΤΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗΣ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑΣ.. **Λ. Φουντουλάκη**, Α. Στεφανουδάκη-Σοφιανάτου, Μ. Δρόσου, Μ. Φισφής, Ε. Παπούλια, Μ. Μαντζουράνη, Κ. Σωφρονιάδου.
7ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη 14-17 Δεκεμβρίου 1995.
23. ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΑΠΟ ΠΑΡΒΟΪΟ Β19 ΣΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Ν. Λαουτάρης, Θ. Χατζής, Χ. Μπέλεση, Α. Μεντής, Ε. Μανιουδάκη, Ν. Νικολάου, Ε. Δημητριάδου, Ε. Σαμαρίδης, Α. Παράση, Σ. Αλεξιά, **Λ. Φουντουλάκη**, Ν. Γαλανάκης.
8ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 6-9 Νοεμβρίου 1997. Βιβλίο Περιλήψεων σελ. 33
24. Προοπτικές της Εθελοντικής Αιμοδοσίας. Η εμπειρία του Κρατικού Κέντρου Αιμοδοσίας και Παρασκευής παραγώγων Αίματος του Π.Γ.Ν.Ν. **Λ. Φουντουλάκη**, Κ.Π. Κυριάκης, Κ.Ε. Σταμούλης, Μ.Δρόσου, Δ.Λύτρα, Κ.Σωφρονιάδου.
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ (Συμπλήρωμα 1) 21:102,1998
25. Ορθολογική χρήση του Αίματος. Πραγματικότητα ή Στόχος. Κ.Σταμούλης, **Λ.Φουντουλάκη**, Β.Φακίτσα, Μ.Δρόσου, Κ.Σωφρονιάδου.
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ (Συμπλήρωμα 1) 21:103,1998
26. Επιδημιολογική επιτήρηση της HIV-λοίμωξης στην Αιμοδοσία. **Λ.Φουντουλάκη**, Κ.Π.Κυριάκης, Μ.Δρόσου, Α.Κουρεντή, Κ.Σωφρονιάδου. 2ο Εθνικό Συνέδριο AIDS και Σεξουαλικά

- Μεταδομένων Νοσημάτων.Αθήνα 22-25 Απριλίου 1999. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 43.
27. Συχνότητα της μετάλλαξης GαA (Νουκλεοτίδιο 1691) του παράγοντα V σε υγιή Ελληνικό πληθυσμό. Σύγκριση μοριακών και νέας λειτουργικής μεθόδου προσδιορισμού. Χ.Μπέλεση, Ε.Μανιουδάκη, Ν.Λαουτάρης, Β.Φακίτσα, Ε.Καλαγιάκου, Ε.Σαμαρίδης, **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Σ.Καθρέπτη, Ε.Καλουδά, Κ.Σωφρονιάδου.
10ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο . Ρόδος 28-31 Οκτωβρίου 1999. Βιβλίο περιλήψεων σελ.167.
 28. Εκτίμηση της δοκιμασίας διασταύρωσης χρησιμοποιώντας την πλήρως αυτοματοποιημένη μέθοδο μικροσωληναρίου με γυάλινα μικροσφαιρίδια. Β.Φακίτσα, Μ.Δρόσου, Κ.Σταμούλης, **Λ.Φουντουλάκη**, Σ.Γιαννουλέα, Π.Καρυδά, Κ.Σωφρονιάδου.
10ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο . Ρόδος 28-31 Οκτωβρίου 1999. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 214-215.
 29. Η Αιμοδοσία μπροστά στα νέα δημογραφικά δεδομένα. Κ.Σταμούλης, Γ.Καλέμη, **Λ.Φουντουλάκη**, Ν.Νεαρχάκος, Β.Παναγόπουλος, Κ.Σωφρονιάδου.
10ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο . Ρόδος 28-31 Οκτωβρίου 1999. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 215-216
 30. Αξιολόγηση ενός πλήρως αυτοματοποιημένου μηχανήματος για τον προμεταγγισιακό έλεγχο. Κ.Σταμούλης, **Λ.Φουντουλάκη**, Β.Φακίτσα, Μ.Δρόσου, Σ.Γιαννουλέα, Π.Καρυδά, Κ.Σωφρονιάδου.
10ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο . Ρόδος 28-31 Οκτωβρίου 1999. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 216.
 31. Επιπολασμός της IgA ανεπάρκειας σε δείγμα του Ελληνικού πληθυσμού. Πρόδρομη ανακοίνωση.. **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Κ.Ε.Σταμούλης, Β.Φακίτσα,Κ.Σωφρονιάδου, Β.Τζαβάρα, Λ.Πήχα, Α.Σταυροπούλου-Γκιόκα.
10ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο . Ρόδος 28-31 Οκτωβρίου 1999. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 217.
 32. Καταγραφή και μελέτη των δεδομένων μεταγγισιοθεραπείας σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης. Κ.Ε.Σταμούλης, **Λ.Φουντουλάκη**, Β.Φακίτσα, Π.Καρυδά, Ε.Δεσσύλα, Κ.Σωφρονιάδου.
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας. Αθήνα 17-18 Μαρτίου 2000. Βιβλίο περιλήψεων σελ.48-49.
 33. Αξιολόγηση των δεικτών της HBV σε δείγμα Ελλήνων και οικονομικών μεταναστών. **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Κ.Ε.Σταμούλης, Κ.Π.Κυριάκης, Β.Φακίτσα, Μ.Παπακωνσταντίνου, Σ.Τσιώνη, Γ.Καλέμη, Μ.Ρέστερμοντ, Κ.Σωφρονιάδου.
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας. Αθήνα 17-18 Μαρτίου 2000. Βιβλίο περιλήψεων σελ.42-43.
 34. Σημασία της τεχνητής διακοπής κύησης σαν παράγοντα κινδύνου για ηπατίτιδα Β και C. Ε.Σκληρός, Χ.Λιονής, Α.Σωτηρόπουλος, Ε.Γεωργακίλα, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Μάρδα, Κ.Σωφρονιάδου, Ν.Καμπάς, Η.Κουρούμαλης.
12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής. Χαλκιδική 15-19 Οκτωβρίου 2000. βιβλίο περιλήψεων σελ.262
 35. Επιδημιολογική μελέτη της μονάδας πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας (ΜΠΜΑ) του ΠΓΝΝ κατα το έτος 1999. Μ.Δρόσου, **Λ.Φουντουλάκη**,

- Β.Φακίτσα, Κ.Ε.Σταμούλης, Α.Λουκόπουλος, Α.Λυράκης, Κ.Σωφρονιάδου.
2^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. 7^η Διανοσοκομειακή Συνάντηση Ιατρών Πειραιά. Νίκαια 9-12 Νοεμβρίου 2000. Κλινικά Χρονικά τόμος 23, Συμπληρωματικό τεύχος 1, Νοέμβριος 2000 σελ.51
36. Άμεσες αντιδράσεις των αιμοδοτών. Β.Φακίτσα, Κ.Αλεξανδράκη, **Λ.Φουντουλάκη**, Κ.Σταμούλης, Γ.Λυράκος, Π.Αλεξίου, Π.Καρυδά, Κ.Σωφρονιάδου.
2^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. 7^η Διανοσοκομειακή Συνάντηση Ιατρών Πειραιά. Νίκαια 9-12 Νοεμβρίου 2000.Κλινικά Χρονικά τόμος 23, Συμπληρωματικό τεύχος 1, Νοέμβριος 2000 σελ.52
37. Αίτια διαγνωστικών προβλημάτων στην αξιολόγηση της ηλεκτροφόρησης της αιμοσφαιρίνης. Μ.Δρόσου, Β.Φακίτσα, Κ.Ε.Σταμούλης, Ο.Αποστόλου, **Λ.Φουντουλάκη**, Κ.Σωφρονιάδου.
2^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. 7^η Διανοσοκομειακή Συνάντηση Ιατρών Πειραιά. Νίκαια 9-12 Νοεμβρίου 2000. Κλινικά Χρονικά τόμος 23, Συμπληρωματικό τεύχος 1, Νοέμβριος 2000, σελ.60
38. ΧΡΗΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΑΣΚΩΝ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΕ Μ.Ε.Ν. ΝΕΟΓΝΩΝ. Ν. Αλεξίου, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Καραχάλιου, Ι.Σαουάκιτ, Κ.Σωφρονιάδου, Α.Γούναρης.
Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2001. Κρήτη 1-3 Ιουνίου 2001
39. Η εισαγωγή της NAT τεχνολογίας σε δεξαμενές πλάσματος για τον έλεγχο του ιού της ηπατίτιδας C. **Λ.Φουντουλάκη**, **Ε.Σεραφή**, **Κ.Ε.Σταμούλης**, **Α.Μαροπούλου**, **Α.Κουρεντή**, **Α.Ν.Λυράκης**, **Κ.Σωφρονιάδου**. 12^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 20-25 Νοεμβρίου 2001. Haema 2001; 4(suppl. 1) 285-286
Στην εργασία απονεμήθηκε το πρώτο βραβείο αναρτημένης Ανακοίνωσης.
40. Αντιγόνα του συστήματος KELL και σπάνιοι δότες. Β.Φακίτσα, **Λ.Φουντουλάκη**, Κ.Ε.Σταμούλης, Π.Καρυδά, Δ.Νίκα, Κ.Σωφρονιάδου.
12^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 20-25 Νοεμβρίου 2001. Haema 2001; 4(suppl. 1) 19
41. Σχεδιασμός πολιτικής υγείας στην ανάπτυξη της αιμοδοσίας. **Λ.Φουντουλάκη**, Κ.Ε.Σταμούλης, Κ.Σωφρονιάδου.
Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων. 12^ο Μετεκπαιδευτικό διήμερο 23-24 Νοεμβρίου 2001
42. Μελέτη Du με κλασσική και με πλήρως αυτοματοποιημένη μέθοδο (Auto-Vue). Ταυτοποίηση φαινοτύπου Du. Β.Φακίτσα, Χ.Λεκατσά, **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Κ.Ε.Σταμούλης, Σ.Γιαννουλέα, Π.Καρυδά, Κ.Σωφρονιάδου.
Ελληνική Εταιρεία Μεταγγισιοθεραπείας. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο. Πάτρα 18-20 Απριλίου 2002 βιβλ.περιλήψεων σελ.76.
Στην εργασία απονεμήθηκε το βραβείο προφορικής ανακοίνωσης, εις μνήμην Α. Παπαγιάννη.
43. Καταγραφή των αιτήσεων χορήγησης αίματος σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης. Κ.Ε.Σταμούλης, Μ.Παπακωνσταντίνου, **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Β.Φακίτσα, Ν.Νεαρχάκος, Ε.Δεσύλλα, Ε.Χαϊδευτοπούλου, Κ.Χασανάκου, Κ.Σωφρονιάδου.
Ελληνική Εταιρεία Μεταγγισιοθεραπείας. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο. Πάτρα 18-20 Απριλίου 2002. βιβλ.περιλήψεων σελ. 104

44. Προμεταγγισιακός έλεγχος και διασταύρωση: Μπροστά σε νέα δεδομένα. Κ.Ε.Σταμούλης, Β.Φακίτσα, **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Χ.Αντωνίου, Σ.Γιαννουλέα, Ε.Δεσύλλα, Μ.Ζαχαριάδου, Ε.Χαλιού, Κ.Σωφρονιάδου.
Ελληνική Εταιρεία Μεταγγισιοθεραπείας. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο. Πάτρα 18- 20 Απριλίου 2002 βιβλ.περιλήψεων σελ. 103.
45. Αντιδράσεις δοτών αιμοπεταλίων κατά την αιμοπεταλιαφαίρεση. Β.Φακίτσα, **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Μ.Παπακωνσταντίνου, Κ.Ε.Σταμούλης, Κ.Σωφρονιάδου.
Ελληνική Εταιρεία Μεταγγισιοθεραπείας. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο. Πάτρα 18-20 Απριλίου 2002. βιβλ.περιλήψεων σελ. 95.
46. Σύστημα ομάδος αίματος Rhesus και φαινότυπος Du. Μελέτη επιτόπων του φαινότυπου αυτού. Β Φακίτσα, **Λ Φουντουλάκη**, ΚΕ Σταμούλης, Σ Γιαννουλέα, Χ Λεκατσά, Π Καρυδά, Χ Βαβούλη, Κ Μαράκη, Ι Δράκου, Κ Σωφρονιάδου.
19^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων. Θεσσαλονίκη 7-10 Νοεμβρίου 2002, βιβλ περιλήψεων σελ. 503
47. ΑΙΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΤΑΣΕΙΣ. ΑΦΑΙΜΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ (ΑΦΜ) ΣΤΗΝ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΝΕΟΓΝΩΝ (ΜΕΝΝ). Β Φακίτσα, Χ Βαβούλη, Κ Αρβανιτοπούλου, **Λ Φουντουλάκη**, Γ Λυράκος, Μ Θεοδωράκη, Μ Παπακωνσταντίνου, Κ Σωφρονιάδου, Ι Λαμπαδαρίδης.
3^ο Πειραικό Ιατρικό Συνέδριο. Νίκαια 13-16 Νοεμβρίου 2002. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):12
48. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ IgA ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΕΞΑΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ. **Λ Φουντουλάκη**, ΚΕ Σταμούλης, Β Τζαβάρα, Β Φακίτσα, ΚΠ Κυριάκης, Π Καρυδά, Α Σταυροπούλου-Γκιόκα, Κ Σωφρονιάδου.
3^ο Πειραικό Ιατρικό Συνέδριο. Νίκαια 13-16 Νοεμβρίου 2002. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):15.
49. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΜΕ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ. Μ Δρόσου-Σέρβου, Ε Καψάλη, Ι Χανιώτης, Α Μικελίδου, **Λ Φουντουλάκη-Παπαρίζου**.
3^ο Πειραικό Ιατρικό Συνέδριο. Νίκαια 13-16 Νοεμβρίου 2002. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):15.
50. ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ ΚΑΙ ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗΣ. **Λ Φουντουλάκη**, Σ Λιβεράνου, ΚΕ Σταμούλης, Σ Κοντογιαννοπούλου, Β Φακίτσα, Ε Χαϊδευτοπούλου, Κ Σωφρονιάδου, Ν Παλγιμέζη.
3^ο Πειραικό Ιατρικό Συνέδριο. Νίκαια 13-16 Νοεμβρίου 2002. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):44
51. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ Γ.Ν.Ν.'ΑΓ.ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ'. Μ Δρόσου-Σέρβου, **Λ Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Χ Ψιλοπάτης, Θ Παυλοπούλου, Κ Σωφρονιάδου.
3^ο Πειραικό Ιατρικό Συνέδριο. Νίκαια 13-16 Νοεμβρίου 2002. Κλινικά Χρονικά 2002; 25 (suppl 1):45.
52. ΥΠΕΡΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗ ΟΝΥΧΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ. Ε Τσελέ, **Λ Φουντουλάκη**, Β Φακίτσα, Ι Παλαμάρας.

- Συνεδρίαση της Ελληνικής Δερματολογικής και Αφροδισιολογικής Εταιρείας. Αθήνα 14 δεκεμβρίου 2002 σελ. 11.
53. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΟΣ Β, C ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ. Χρ. Δρακούλης, Α. Τσαντσαρίδου, Ο. Τσαντσαρίδου, Λ. Καρασαββίδου, **Λ. Φουντουλάκη**, Μ. Μιναδάκη, Μ. Γεραζούνης. 29^ο ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 20-24 Μαΐου 2003, βιβλ. περιλήψεων σελ.147.
54. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΜΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ. Φουντουλάκη Τριανταφυλλιά, Κατσιούλας Αγαμέμνων, Νικολαΐδου Γεωργία, Τράπαλης Αλέξανδρος, Χρυσανθόπουλος Νικήτας, Πρέβεζας Νικόλαος, **Φουντουλάκη Λεοντίνη**, Παλγιμέζη Ανδρονίκη. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Χερσόνησος, Κρήτη 14-18 Μαΐου 2003, βιβλ.περιλήψεων ΕΑΟ85
55. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΗΒV, ΗΙV ΚΑΙ ΗC V ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. 12ΕΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ. **Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Μ. Δρόσου-Σέρβου, Δ. Βήνη, Β. Ζευγώλης, Μ. Παττακωνσταντίνου, Κ. Σωφρονιάδου. 14^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αλεξανδρούπολη 13-16 Νοεμβρίου 2003, βιβλ.περιλήψεων σελ.286
56. Η ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΣΤΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ. Δρόσου-Σέρβου Μ, **Φουντουλάκη-Παπαρίζου Λ**, Βαλιανάτου Κ, Σαμαρίδης Μ, Παυλοπούλου Θ, Δρόσου Σπ, Βήνη Δ. Πανελλήνιο Συνέδριο Μεσογειακής Αναιμίας «Θαλασσαιμία 2004». Αθήνα 8-10 Μαΐου 2004, βιβλ. περιλήψεων σελ. 65
57. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΥΡΕΤΙΚΩΝ ΜΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΙΛΤΡΩΝ 4^{ης} ΓΕΝΕΑΣ. **Φουντουλάκη-Παπαρίζου Λ**, Δρόσου-Σέρβου Μ, Βήνη Δ, Πίγκου Κ, Τουμανίδου Κ. Πανελλήνιο Συνέδριο Μεσογειακής Αναιμίας «Θαλασσαιμία 2004». Αθήνα 8-10 Μαΐου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ. 70
58. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΡΥΘΡΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. **Φουντουλάκη-Παπαρίζου Λ**, Δρόσου-Σέρβου Μ, Κυριάκης ΚΠ, Τουμανίδου Κ, Παυλοπούλου Θ, Σωφρονιάδου Κ. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αιμαφαίρεσης. Ολυμπία 14-16 Μαΐου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ. 11
59. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ. **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Κ.Π.Κυριάκης, Α.Γιαγκιόζης, Χ.Αντωνίου, Μ.Ρέστερμοντ, Κ.Τουμανίδη, Κ.Σωφρονιάδου. 15^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 24-28 Νοεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.176-177
60. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΜΕΝΩΝ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ. **Λ.Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Κ.Τουμανίδη, Σ.Δρόσου, Ε.Μελισσουργού, Κ.Σωφρονιάδου. 15^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 24-28 Νοεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.180-181.

61. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ MRI ΗΠΑΤΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Μ.Δρόσου, Δ.Βήνη, Χ.Ζαβός, Φ.Σέρβος, Π.Τούλας, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Γκότσης.
15^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 24-28 Νοεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.358-359.
62. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ MRI ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 5 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ. Δ.Βήνη, Χ.Ζαβός, Π.Τούλας, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Γκότσης, Μ.Δρόσου.
15^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 24-28 Νοεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.360.
63. ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ: ΑΝΑΦΟΡΑ 2 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ. Δ.Βήνη, **Λ.Φουντουλάκη**, Χ.Ζαβός, Σ.Δρόσου, Κ.Πίγκου, Μ.Δρόσου.
15^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 24-28 Νοεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.357.
64. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ MRI ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Βήνη Δ., Ζαβός Χρ, Τούλας Π, **Φουντουλάκη Λ**, Γκότσης Ε, Δρόσου Δ.
4^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. Κορυδαλλός 2-4 Δεκεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.37.
65. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ-ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΜΟΖΥΓΟ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Δρόσου Μ, Παυλάκης Γ, Βήνη Δ., Ζαβός Χρ, Τούλας Π, Γκότσης Ε, **Φουντουλάκη Λ**.
4^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. Κορυδαλλός 2-4 Δεκεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.38.
66. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ. Φουντουλάκη Τ, Χρονά Ε, Νικολαΐδου Γ, Τράπαλης Α, Χρυσανθακόπουλος Ν, **Φουντουλάκη Λ**, Παλγιμέζη Α.
4^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. Κορυδαλλός 2-4 Δεκεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.49.
67. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΡΥΘΡΑΦΑΙΡΕΣΗ ΜΕ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ. **Λεοντίνη Φουντουλάκη-Παπαρίζου**, Μαρουσώ Δρόσου-Σέρβου, Πόπη Βαλλιανάτου, Καλλιόπη Τουμανίδη, Θεδώρα Παυλοπούλου, Κυριακή Σωφρονιάδου.
4^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. Κορυδαλλός 2-4 Δεκεμβρίου 2004, βιβλ.περιλήψεων σελ.50.
68. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΑΙΜΟΛΥΣΗΣ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΥΜΒΑΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΔΡΑΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ. Μ. Δρόσου, Β. Φακίτσα, Μ. Παπακωνσταντίνου, Δ. Βήνη, Ε. Κατσαδώρου, Α. Φλαγγίνη, Λ. Φουντουλάκη, Κ. Σωφρονιάδου.
16^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 16-19 Νοεμβρίου 2005, βιβλ.περιλήψεων σελ. 280-1
69. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΝΤΙΓΟΝΟ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ. Λ.Φουντουλάκη, Γ.Μάντζιος, Δ.Καλαντζής, Μ.Κοζανίτου, Α.Τζιώκα, Σ.Δαμιανίδου, Π.Ντουραμάνη, Κ.Μητροσούδης, Μ.Κατσάτου, Β.Γιαννοπούλου, Α.Τραυλού.
16^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 16-19 Νοεμβρίου 2005, βιβλ.περιλήψεων σελ. 285-6.

70. ΟΙ ΠΡΩΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΣΤΟ Γ.Π.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ». Α.Τζιώκα, Λ.Φουντουλάκη, Σ. Δαμιανίδου, Π. Ντουραμάνη, Κ. Μητροσούδης, Γ.Μάντζιος, Μ.Κοζανίτου, Δ.Καλαντζής, Ν.Νεαρχάκος, Χ.Γεωργιάδου, Ε.Κουλουκάκου, Μ. Καραγκούνη, Π. Μαντάς, Δ. Στύλος, Ν. Μαντζούκα, Μ. Πολίτου, Α. Τραυλού.
16^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 16-19 Νοεμβρίου 2005, βιβλ.περιλήψεων σελ. 288-7.
71. ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΤΙΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΜΑΣ. Μάντζιος Γ, Κοζανίτου Μ, Φουντουλάκη-Παπαρίζου Λ, Καλαντζής Δ, Ντουραμάνη Π, Τσαντές Α, Δαμιανίδου Σ, Τραυλού Α.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας. Χανιά 19-21 Μαΐου 2006, βιβλ.περιλήψεων σελ. 56
72. ΑΙΤΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ. Κοζανίτου Μ, Μάντζιος Γ, Ντουραμάνη Π, Πολίτη Μ, Δαμιανίδου Σ, Φουντουλάκη-Παπαρίζου Λ, Τραυλού Α.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας. Χανιά 19-21 Μαΐου 2006, βιβλ.περιλήψεων σελ. 63
73. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΑΙΡΑ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (FFP) ΣΕ ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ. ΠΟΣΟ, ΠΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑΤΙ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου Λ, Ντουραμάνη Π, Δαμιανίδου Σ, Μητροσούδης Κ, Μάντζιος Γ, Γεωργιάδου Χρυσή, Τραυλού Α.
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας. Χανιά 19-21 Μαΐου 2006, βιβλ.περιλήψεων σελ. 63
74. ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ ΤΥΠΟΥ-II (HIT-II). ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ 6 ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ. Δ. Καλαντζής, Χ.Μαρκάτος, Α. Τζιώκα, Γ. Μάντζιος, Α.Τσαντές, Π. Ντουραμάνη, Μ. Κοζανίτου, **Λ. Φουντουλάκη**, Α. Τραυλού.
17^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 22-26 Νοεμβρίου 2006, βιβλ.περιλήψεων, **Haema 2006; 9(suppl.):** σελ. 198.
75. ΜΕΛΕΤΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΜΕΣΗΣ COOMBS (DAT) ΣΕ ΕΝΑ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ. Γ. Μάντζιος, Μ. Κοζανίτου, **Λ. Φουντουλάκη**, Δ. Καλαντζής, Π. Ντουραμάνη, Α. Τραυλού.
17^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 22-26 Νοεμβρίου 2006, βιβλ.περιλήψεων, **Haema 2006; 9(suppl.):** σελ. 246-247
76. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΜΕΝΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ. **Λ. Φουντουλάκη**, Α. Τσαντές, Γ. Μάντζιος, Μ. Κοζανίτου, Β. Γιαννοπούλου, Κ. Γκίρκας, Α. Τραυλού.
17^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 22-26 Νοεμβρίου 2006, βιβλ.περιλήψεων, **Haema 2006; 9(suppl.):** σελ. 247
77. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ -675 4G/5G ΤΟΥ ΑΝΑΣΤΑΛΤΗ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΗ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ-1 (ΡΑΙ -1) ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ALI /AR DS. ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ. Α. Τσαντές¹, Η. Τσαγκάρης², Ε. Ράππη¹, Σ. Μπινόβας³, Π. Κοπτερίδης², Α. Καρδουλάκη¹, **Λ. Φουντουλάκη¹**, Ζ. Καρτάσης¹, Α. Αρμαγανίδης², Α. Τραυλού¹
18^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ Θεσσαλονίκη 2007-
Haema 2007; 10(suppl.1) σελ.272-273

78. ΔΟΤΕΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΙ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ Κ. Ε. Σταμούλης, Α. Γεωργουλιός, Γ. Παπαδόπουλος, Β. Φακίτσα, Π. Αδάμ, Χ. Αντωνίου, **Λ. Φουντουλάκη – Παπαρίζου**
5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας. Κέρκυρα 8-10 Μαΐου 2008. Ρ2 Βιβλίο περιλήψεων σελ.77
79. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΛΛΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. **Λ. Φουντουλάκη – Παπαρίζου**³, Ν.Γ. Μπουρνάς², Δ. Καλαντζής¹, Μ. Κοζανίτου¹, Σ. Θεοδώρου², Α. Γιαλεράκη¹, Δ. Κασσάνος², Α. Τραυλού¹
5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας. Κέρκυρα 8-10 Μαΐου 2008. Ρ20 Βιβλίο περιλήψεων σελ.95
80. ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΟ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟ Τ ΑΝΤΙΓΟΝΟ. Β. Φακίτσα, Σ. Τσάντρος¹, Κ. Σταμούλης, Γ. Παπαδόπουλος, Ε. Δεσσύλα, Α. Γούναρης¹, **Λ. Φουντουλάκη – Παπαρίζου**
Κέρκυρα 8-10 Μαΐου 2008. Ρ21 Βιβλίο περιλήψεων σελ.96
81. ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ PCR ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΜΦΙΒΟΛΩΝ ΜΕ ELISA HIV ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ Κωνσταντίνος Σταμούλης, Βαλσάμω Φακίτσα, Αικατερίνη Κουρεντή, Γεώργιος Παπαδόπουλος, Ευθυμία Σεραφή*, Αναστάσιος Γεωργουλιός, Ευφροσύνη Οικονόμου-Petersen*, **Λεοντίνη Φουντουλάκη-Παπαρίζου.**
20^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ AIDS. Αθήνα, 28-30 Νοεμβρίου 2008. Ελληνικά Αρχεία AIDS 2008; 16(suppl.1) σελ. 29-30
82. ΠΡΩΙΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ HIV ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΔΙΑΛΟΓΗΣ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ. Βαλσάμω Φακίτσα, Κωνσταντίνος Σταμούλης, Γεώργιος Παπαδόπουλος, Ευθυμία Σεραφή, Α. Κουρεντή, Β. Παστρωμάς, Ευφροσύνη Οικονόμου-Petersen*, **Λεοντίνη Φουντουλάκη-Παπαρίζου.**
20^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ AIDS. Αθήνα, 28-30 Νοεμβρίου 2008. Ελληνικά Αρχεία AIDS 2008; 16(suppl.1) σελ 56-57
83. ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΕ ΜΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ. Σ. Βαλσάμη, Μ. Δρόσου-Σέρβου, Κ. Σταμούλης, Γ. Παπαδόπουλος, Δ. Βύνη, Ε. Δεσύλλα, Γ. Λυράκος, **Λ. Φουντουλάκη- Παπαρίζου.**
20^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. Κρήτη 4-7 Νοεμβρίου 2009, Haema 2009; 12(suppl.): σελ. 334-335
84. ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΤΙ-Ce ΑΛΛΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ ΩΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΚΥΗΣΗΣ. Σ. Βαλσάμη, Κ. Σταμούλης, Β. Φακίτσα, Μ. Τουσουνίδου, Σ. Γιαννουλέα, Α. Παπαδημητρίου, **Λ. Φουντουλάκη - Παπαρίζου.**
20^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. Κρήτη 4 - 7 Νοεμβρίου 2009, Haema 2009; 12(suppl.): σελ. 333-334
85. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΟΜΑΤΟΥ ΑΝΑΛΥΤΗ Galileo ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ. Β. Φακίτσα, Κ. Σταμούλης, Σ. Βαλσάμη, Γ. Παπαδόπουλος, Σ. Παππά, Α. Διονυσάτου, Σ. Γιαννουλέα, Δ. Τσοπανοπούλου, **Λ. Φουντουλάκη – Παπαρίζου.**
20^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. Κρήτη 4-7 Νοεμβρίου 2009, Haema 2009; 12(suppl.): σελ. 335

86. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ. Ε. Σωτηροπούλου, Η. Ευμορφιάδης, Γ. Παπαδόπουλος, Β. Φακίτσα, Κ.Ε. Σταμούλης, **Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου**
6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας. 22-24 Απριλίου 2010 Ιωάννινα. ΠΑ 05 Βιβλίο περιλήψεων σελ. 100-101
87. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ S (Hb S) ΣΕ ΑΙΜΟΔΟΤΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ Δρόσου Σπ, Παπαδόπουλος Γ, Σωτηροπούλου Ε, Σταμούλης Κ, Παπακωνσταντίνου Μ, Φακίτσα Β, Γεωργουλάκη Δ, **Φουντουλάκη- Παπαρίζου Λ.**
Πανελλήνιο Συνέδριο Θαλασσαιμίας 7-9 Μαΐου 2010 Αθήνα. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 59, P19
88. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΦΑΙΡΕΣΗ: ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Π.Ντουραμάνη, **Λ.Φουντουλάκη**, Ε.Γρουζή, Γ.Μπόλας, Η.Κυριάκου, Π.Μαντάς, Ν.Νεαρχάκος, Α.Τζιώκα, Α.Τραυλού.
3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αιμαφαίρεσης 18-20 Ιουνίου 2010 Ναύπλιο.
89. ΑΛΛΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ. Σ. Βαλσάμη, **Λ. Φουντουλάκη**, Ν. Μπουρνάς, Γ. Παπαδόπουλος, Α. Τσαντές, Π. Γράψας, Γ. Μάντζιος, Π. Ντουραμάνη, Μ. Πολίτου, Α. Τραυλού. 23ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. Θεσσαλονίκη, 22 - 24 Νοεμβρίου 2012. Αναρτημένη ανακοίνωση.

ΒΡΑΒΕΥΣΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ: 3 (τρεις)

Δ. ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ-ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ-ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ ΤΡΑΠΕΖΙΑ

1. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS και STDs. Αθήνα 10-13 Φεβρουαρίου 1994. Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα "Μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα-Νέες προοπτικές". Συντονιστές: Γρ. Χατζηδημητρίου, Κ. Σωφρονιάδου. Διάλεξη με θέμα: **"ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΟΡΘΟΡΝΗΤΙΚΟ ΔΟΤΗ. ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΙΜΟΔΟΤΗ"**
2. Νομαρχιακή Επιτροπή Υγείας-Πρόνοιας Νομαρχίας Πειραιά. Πειραιάς 5 Ιουνίου 1997. Ημερίδα Προληπτικής Ιατρικής με θέμα "ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ ΣΗΜΕΡΑ". Διάλεξη με θέμα: **"ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ"**.
3. Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο 1998 ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ με θέμα: "ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ-ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ". Διάλεξη με θέμα: **"Σημασία δεξαμενής δοτών με IgA ανεπάρκεια "**
4. 2ο Εθνικό Συνέδριο AIDS και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων. Αθήνα 22-25 Απριλίου 1999. Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα "Η εργαστηριακή διάγνωση της HIV λοίμωξης " Συντονιστής:Ι.Οικονομίδου. Διάλεξη με θέμα: **"Αρχική διάγνωση της HIV λοίμωξης- Νεώτερα δεδομένα"**.

5. 13^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Πάτρα 24-27 Οκτωβρίου 2002 Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα « Η ΑΙΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΕΓΓΥΣ ΜΕΛΛΟΝ» Συντονιστής: Λ Δαδιώτης. **Διάλεξη** με θέμα: "**Παράγωγα Πλάσματος και υποκατάστατα αυτών**"
6. Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Τμήμα Αιμοδοσίας –Αφαίρεσης. Ημερίδα 2002. Μοριακή Βιολογία στην Αιμοδοσία, κύκλος III (Αιμοπετάλια-Μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα). Δορυφορική συμπόσιο με θέμα: « Πρόγραμμα Πιστοποίησης της PALL (P.V.P.) για λευκαφαιρεμένα παράγωγα αίματος» και «Σύστημα ανίχνευσης βακτηριδίων PALL BDS». **Διάλεξη** με θέμα: "**Πρόγραμμα επικύρωσης της Διαδικασίας λευκαφαίρεσης ολικού αίματος πριν την αποθήκευση στο Κέντρο Αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας Πειραιά**".
7. Επιτροπή Αιμοδοσίας του Κ.Ε.Σ.Υ. συνεδρίαση 3/7/2003. Εισήγηση με θέμα : **ηπατίτιδα C**.
8. Κριτής στην επιτροπή κρίσεων των εργασιών του 19^{ου} Πανελληνίου Αιματολογικού Συνεδρίου στη θεματική ενότητα «Ιατρική μεταγγίσεων».
9. **Διοργάνωση ημερίδας Κέντρου Αιμοδοσίας Νικαίας με θέμα: « Η ασφάλεια του αίματος την εποχή της παγκοσμιοποίησης ».** **Νίκαια 18 Φεβρουαρίου 2010**
10. Ημερίδα Κέντρου Αιμοδοσίας Νικαίας με θέμα: « Η ασφάλεια του αίματος την εποχή της παγκοσμιοποίησης ». Νίκαια 18 Φεβρουαρίου 2010. **Διάλεξη** με θέμα: "**ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΕΠΙΜΟΛΥΝΣΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ**"
11. Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας <<Γ. Παπαδάκης>>. Αθήνα 31/1 έως 4/2/2011. **Διάλεξη** με θέμα: "**Αιμοδοσία και Γενικός Γιατρός**".
12. Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο τρίτο εξάμηνο του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με αντικείμενο: Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των μεταγγίσεων. Επιστημονική υπεύθυνη: Καθηγήτρια κ. Ανθή Τραυλού. **Διάλεξη** με θέμα: "**Υποκατάστατα αίματος**" 7-4-2011 Ιατρική Σχολή Αθηνών.
13. Προσκεκλημένη ομιλήτρια στον διήμερο κύκλο μαθημάτων για ιατρούς της Ακαδημίας Αιμοδοσίας της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. **Διάλεξη** με θέμα: "**Ανοσοαιματολογία κύησης και νεογνού**" Αθήνα 1 Οκτωβρίου 2011.

Ε. ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ-ΠΡΟΕΔΡΙΕΣ ΣΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

1. 3^ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. Νίκαια 13-16 Νοεμβρίου 2002. Συζήτηση poster. **Προεδρείο: Λ Φουντουλάκη, Ν Παπαγεωργίου.**
2. Διημερίδα «ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ Β και C». Χαϊδάρι 28/2-1/3 2003. «Ηπατίτιδα C». Γ'ΣΥΝΕΔΡΙΑ. **Προεδρείο: Λ. Δαδιώτης- Λ. Φουντουλάκη.**
3. Πανελλήνιο Συνέδριο Μεσογειακής Αναιμίας «Θαλασσαιμία 2004». Αθήνα 8-10 Μαΐου 2004. **Συντονίστρια Ελεύθερων Ανακοινώσεων**

4. 4ο Πειραιϊκό Ιατρικό Συνέδριο. Κορυδαλλός 2-4 Δεκεμβρίου 2004. Ελεύθερες ανακοινώσεις. **Προεδρείο: Ν. Παπαγεωργίου, Λ. Φουντουλάκη.**
5. «ΘΡΟΜΒΩΣΗ-ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ», Επιστημονική Ημερίδα στη μνήμη Γιώργου Μάντζιου. Αιματολογικό Εργαστήριο-Μονάδα Αιμοδοσίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ». 4^η Συνεδρία. **Προεδρείο: Ι. Δερβενούλας- Λ. Φουντουλάκη.** Χαϊδάρι 5 Οκτωβρίου 2007.
6. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας. Κέρκυρα 8-10 Μαΐου 2008. Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα «Μέθοδοι προσέλευσης αιμοδοτών». **Προεδρείο: Κ. Πολίτη, Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου**
7. 19^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. Αθήνα 19-21 Νοεμβρίου 2008. Συμπόσιο με θέμα: «Διαταραχές αιμόστασης σε επείγουσες καταστάσεις» **Προεδρείο: Μαρίνα Καρακάτζα, Λ. Φουντουλάκη**
8. 7^ο Σεμινάριο Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας. Αθήνα 18-19 Μαρτίου 2011. Διάλεξη με θέμα «Διαχείριση Εθελοντών αιμοδοτών». **Προεδρείο: Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου, Όλγα Κατσαρού**
9. Ημερίδα τμήματος Αιμοδοσίας-Αιμόστασης Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με θέμα: "Από την ασφάλεια του αίματος στην ασφάλεια της μετάγγισης". Αθήνα 18-12-2011. Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: "Η αδρανοποίηση το 2011. **Προεδρείο: Λ. Φουντουλάκη-Παπαρίζου**

Ε. ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Διεθνή Σεμινάρια: **δώδεκα (12)**

Διεθνή Συνέδρια: **είκοσι τέσσερα (24)**

Ελληνικά Σεμινάρια: **εξήντα τέσσερα (64)**

Ελληνικά Συνέδρια: **σαράντα επτά (47)**

1. Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Φυσιολογίας Αίματος. Πανεπιστήμιο Αθηνών - Ιατρική Σχολή - Εργαστήριο ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ. Ακαδημαϊκό Έτος 1991-1992
2. Παρακολούθηση της πλήρους σειράς μαθημάτων χρήσης ηλεκτρονικών υπολογιστών για την υποστήριξη τηλεϊατρικών υπηρεσιών στα πλαίσια του ερευνητικού προγράμματος "**Εκπαίδευση Ιατρών στην τηλεϊατρική για την υποστήριξη των αναγκών των φυλακών Κορυδαλλού.**" (επιτροπή ερευνών Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, αριθμός έργου 9070). Νίκαια 17 Ιανουαρίου έως 4 Φεβρουαρίου 2000.
3. Παρακολούθηση εκπαιδευτικού προγράμματος διάρκειας 20 ωρών με αντικείμενο την εκμάθηση του Ms Excel XP (Core Level) . Απρίλιος 2005
4. Παρακολούθηση εκπαιδευτικού προγράμματος διάρκειας 30 ωρών με αντικείμενο την Συγκέντρωση, Στατιστική Ανάλυση και Αξιοποίηση Δεδομένων με τη χρήση Στατιστικών πακέτων (Expert Level) στα πλαίσια προγραμμάτων που διαχειρίζεται ο ΟΑΕΔ. Απρίλιος 2005

Ζ. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ

Συμμετοχή ως εκπαιδευτής στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Κέντρου Αιμοδοσίας ΓΝΝΠ

2/10/1989 έως 3/11/1989 το μάθημα της Παθολογίας στην ταχύρρυθμη εκπαίδευση πρακτικών νοσοκόμων στο Π.Γ.Ν. Νικαίας

1990-1992 :Το μάθημα της Αιματολογίας σε σπουδαστές-νοσηλευτές της Μέσης Τεχνικής Επαγγελματικής Σχολής Νοσοκ. Νικαίας (Π. Γ. Ν. Ν.).

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα εκπαιδευτικά μαθήματα των ειδικευομένων Γενικής Ιατρικής περιόδου 1992-1993 με θέμα “Αναιμίες”

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα εκπαιδευτικά μαθήματα των ειδικευομένων της Β Παθολογικής Κλινικής περιόδου 1993-1994 με θέμα “Μετάγγιση αίματος- παραγώγων Πλάσματος” διάρκειας 2 ωρών & περιόδου 1994-1995 με θέμα “Μετάγγιση παραγώγων αίματος” διάρκειας 2 ωρών..

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής περιόδου 1995-1996 με θέμα “Ηπατίτιδες και AIDS στην κύηση” διάρκειας 2 ωρών.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα εκπαιδευτικά μαθήματα των ειδικευομένων Γενικής Ιατρικής περιόδου 1996-1997 με θέμα 1) “Μετάγγιση αίματος ” και 2) “Πολλαπλούν Μυέλωμα”

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα εκπαιδευτικά μαθήματα του Νεογνολογικού Τμήματος περιόδου 1999-2000 με θέμα “Μεταγγίσεις νεογνών” διάρκειας 2 ωρών.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής περιόδου 2000-2001 με θέμα “Αυτόλογη Μετάγγιση” διάρκειας 2 ωρών.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα εκπαιδευτικά μαθήματα των ειδικευομένων Γενικής Ιατρικής περιόδου 1999-2000 με θέμα “Αναιμίες, Διαφορική Διάγνωση-Διερεύνηση”

Συμμετοχή ως εκπαιδευτής στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Παν/κης Χειρουργικής Κλινικής

Συμμετοχή στο πρόγραμμα της ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ και της ΠΡΟΛΗΨΗΣ της ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ της **Γενικής Γραμματείας Ν.Γενιάς** που απευθύνεται σε μαθητές Λυκείων, Τεχνικών και Επαγγελματικών Σχολών κατά τη σχολική περίοδο 1993-1994

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Γ΄Παθολογικού Τμήματος του ΠΓΝΝ έτους 2001-2002 με θέμα ‘Μεταγγίσεις’.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα Αναισθησιολογικού τμήματος του ΓΝΝ Πειραιά έτους 2002-2003 με θέμα: «Μετάγγιση αίματος και παραγώγων. Τι ισχύει σήμερα»

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα Αναισθησιολογικού τμήματος του ΓΝΝ Πειραιά έτους 2005-2006 με θέμα: «Μετάγγισιοθεραπεία-Εφαρμογή-Προοπτικές-Κατευθυντήριες οδηγίες». Πραγματοποιήθηκε στις 6-1-2006.

Συμμετοχή ως εκπαιδευτής στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Αιματολογικού εργαστηρίου και της Μονάδας Αιμοδοσίας του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΥ ΕΤΟΥΣ 2005-2006. & 2006-2007

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα Αναισθησιολογικού τμήματος του ΓΝΝ Πειραιά έτους 2007-2008 με θέμα: «προγραμματισμός αναγκών σε αίμα και πράγωγά του κατά το χειρουργείο ». Πραγματοποιήθηκε στις 6-3-2008.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στα εκπαιδευτικά μαθήματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας της Μ/Γ του ΓΝΝ Πειραιά ακαδημαϊκού έτους 2010-2011 με θέμα: «Ευαισθητοποίηση στον παράγοντα Rhesus ». Πραγματοποιήθηκε στις 9-12-2010.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Αιματολογικού τμήματος με θέμα: "Ο ρόλος των λευκών στην Αιμοδοσία". Νίκαια 18-5-2011

Διεξαγωγή εργαστηριακής άσκησης σε ομάδα Μεταπτυχιακών Φοιτητών 2010-2011 του Α' εξαμήνου του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με αντικείμενο: Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των μεταγγίσεων. Επιστημονική υπεύθυνη: Καθηγήτρια κ. Ανθή Τραυλού

Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε προγράμματα συνεχιζόμενης επαγγελματικής κατάρτισης - Επιχειρησιακό Πρόγραμμα "ΥΓΕΙΑ - ΠΡΟΝΟΙΑ"

Υ98 – Ν-115- Α 751 «Εκπαίδευση ανέργων νοσηλευτών –τριών στις νέες τεχνολογίες της Αιμοδοσίας» που οργανώθηκε απο το Κέντρο Αιμοδοσίας του ΠΓΝΝ, με 22 ώρες Θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας. Πειραιάς 1999

«Εκπαίδευση ανέργων νοσηλευτών –τριών σε μονάδες εντατικής θεραπείας» που οργανώθηκε απο τη ΜΕΘ του ΠΓΝΝ με θέμα: " Αιμοδοσία και ΜΕΘ ." Πειραιάς 1999

Υ-99 Ν1-15 Α-751: ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ στις ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ του ΤΟΜΕΑ της ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ. Πραγματοποιήθηκε απο 11-09-2000 μέχρι 30-11-2000 και υλοποιήθηκε απο το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΠΓΝΝ Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων" με 30 διδακτικές ώρες .

Υ-99 Ν1.15 Ε-703 με θέμα: ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΠΡΟΣΕΛΚΥΣΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ. Πραγματοποιήθηκε απο 30-10-2000 μέχρι 11-11-2000 και υλοποιήθηκε απο το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΠΓΝΝ Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων” με 4 διδακτικές ώρες .

Υ-3 Α-256 με θέμα: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ & ΑΛΛΕΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ .Πραγματοποιήθηκε απο 21-02-2000 μέχρι 19-05-2000 και υλοποιήθηκε απο το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΠΓΝΝ Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων” με 35 διδακτικές ώρες .

Ε711: «ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ » που οργανώθηκε
1) απο το **Τζάνειο** Νοσοκομείο Πειραιά με θέματα: “Παρασκευή παραγώγων. Ερυθρά αιμοσφαίρια: συμπυκνωμένα, φιλτραρισμένα, πλυμένα, νεοκύτταρα. Παρασκευή παραγώγων: προσωπικό, χώρος, εξοπλισμός, υλικά”.
2) απο το **Δρακοπούλειο** Κέντρο Αιμοδοσίας Π.Γ.Ν.Α. “ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ” Ε.Ε.Σ.και υλοποιήθηκε απο 11.04.00 μέχρι 23.06.00 με θέματα : “Αυτόλογη μετάγγιση/εναλλακτική ερυθροποιητίνη/προεγχειρητική κατάθεση. Διεγχειρητική αιμοαραίωση - ενδοεγχειρητική συλλογή αίματος. Ανάλυση κόστους-όφελους αυτόλογης μετάγγισης”.

ΚΩΔΙΚΟΣ: Ε-327 με θέμα: ΑΝΑΙΜΙΑ- ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ. Πραγματοποιήθηκε απο 19-04-2004 μέχρι 29-04-2004 και υλοποιήθηκε απο το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΠΓΝΝ Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων” με 2 διδακτικές ώρες .

ΚΩΔΙΚΟΣ: Ε 326 με θέμα: ΑΡΧΕΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ. Πραγματοποιήθηκε απο 6-06-2005 μέχρι 17-06-2005 και υλοποιήθηκε απο το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΠΓΝΝ Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων” με 6 διδακτικές ώρες.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές μου ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κ. Ανθή Τραυλού για την ανάθεση της διατριβής αυτής και την καθοδήγηση της καθώς και στον Καθηγητή κ. Γεώργιο Πέρρο. Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, κ. Μαριάννα Πολίτου για την αμέριστη και καθοριστική βοήθεια της στην εκπόνηση της παρούσης διατριβής.

Ευχαριστώ την Λέκτορα κ. Σερένα Βαλσάμη για την ουσιαστική βοήθεια της, ιδιαίτερα στη συγγραφή της δημοσίευσης.

Ευχαριστώ την κόρη μου, φοιτήτρια της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Ελένη Παπαρίζου για τη βοήθεια της στη διεκπεραίωση διοικητικών θεμάτων.

Ευχαριστώ την κ. Κυριακή Σωφρονιάδου τ. Διευθύντρια του Κέντρου Αιμοδοσίας του Νοσοκομείου Νίκαιας για όσα με δίδαξε.

Ευχαριστώ τον κ. Κυριάκο Κυριάκη Συντονιστή Διευθυντή του Δερματολογικού τμήματος του Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής για την επιστημονική του βοήθεια και την ηθική του στήριξη.

Ευχαριστώ τους συνεργάτες μου που χωρίς την βοήθεια τους δεν θα ήταν δυνατή η πραγματοποίηση της διατριβής και ιδιαίτερα την κ. Δεσύλλα Ελένη, την κ. Γιαννουλέα Σταυρούλα, την κ. Χασανάκου Κυριακή, την κ. Δρόσου Σπυριδούλα, την κ. Γεωργουλάκη Διαλεχτή και τον κ. Νεαρχάκο Νικόλαο.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγο μου Βασίλη Παπαρίζο για την υποστήριξη, τις συμβουλές, την υπομονή και την κατανόηση του κατά την εκπόνηση της διατριβής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η συχνότητα ανάπτυξης αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στις έγκυες στην Ελλάδα δεν είναι γνωστή.

Σκοπός Της Μελέτης: Η εκτίμηση της συχνότητας και της ειδικότητας των αλλοαντισωμάτων κατά την κύηση στην Ελλάδα και η μελέτη των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνισή τους.

Υλικό Και Μέθοδος: Μελετήθηκαν 4638 έγκυες γυναίκες μεταξύ Ιανουαρίου 2006 και Ιουνίου 2011 σε δύο Τριτοβάθμια Νοσοκομεία της Αττικής. Έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων και του ιστορικού των εγκύων. Προσδιορίστηκαν η ABO ομάδα αίματος, το σύστημα Rhesus D, C c E e και το Kell ενώ η ανίχνευση των αλλοαντισωμάτων (έμμεση δοκιμασία Coombs) έγινε με πλήρως αυτοματοποιημένη μέθοδο (INNOVA Ortho Clinical Diagnostics). Η ταυτοποίηση των αλλοαντισωμάτων έγινε με panel ερυθροκυττάρων γνωστής αντιγονικής σύνθεσης των εταιρειών Ortho Clinical Diagnostics και Diamed. Η στατιστική ανάλυση (chi-square και Fisher's exact test) έγινε με τη χρήση του προγράμματος Prism 2.

Αποτελέσματα: Από τις 4368 έγκυες που μελετήθηκαν, 3292 (75,37%) ήταν ελληνίδες και 1076 (24,63%) αλλοδαπές. Ανιχνεύθηκαν 41 αλλοαντισώματα σε 39 αλλοανοσοποιημένες εγκυμονούσες (0,89%). Η συχνότητα αλλοανοσοποίησης ήταν 0,66% (22/3292) στις ελληνίδες και 1,76% (17/1076) στις αλλοδαπές ($p=0,01$).

Το συχνότερο κλινικά σημαντικό αλλοαντίσωμα ήταν το anti-D, $n=8$ (0,18%). Το anti-D ήταν σημαντικά συχνότερο στις Rh-D(-) αλλοδαπές 6/104 (5,76%) συγκριτικά με τις Rh-D(-) ελληνίδες 2/353 (0,56%), ($p=0,002$).

Η συχνότητα των αλλοαντισωμάτων πέραν του anti-D καταμετρήθηκε ως εξής anti-C (0,02%), anti-c (0,05%), anti-E (0,14%) anti-Ce (0,02%), anti-K (0,11%), anti-Jka (0,02%), anti-Jkb (0,02%), anti-Lea (0,09%), anti-M (0,07%). Σε μια έγκυο ανιχνεύθηκαν πολλαπλά αλλοαντισώματα: anti-D+C+Jkb.

Η συχνότητα ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις πολύτοκες σε σχέση με τις πρωτοτόκες ($p=0,0088$) καθώς και σε αυτές με ιστορικό μετάγγισης ($p<0,0001$).

Συμπεράσματα: Η συχνότητα ανίχνευσης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στην κύηση στην Ελλάδα είναι: 0,89%. Το anti-RhD είναι το συχνότερο αντίσωμα. Υπάρχει ετερογένεια στην αντιμετώπιση και παρακολούθηση των εγκύων και διαφαίνεται επιτακτική η ανάγκη σύνταξης και εφαρμογής εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη της αιμολυτικής νόσου του νεογνού.

Alloimmunisation during pregnancy in Greece: need for nationwide HDFN prevention programme.

[Foudoulaki-Paparizos L](#), [Valsami S](#), [Bournas N](#), [Tsantes A](#), [Grapsas P](#), [Mantzios G](#), [Travlou A](#), [Politou M](#).

Source

General Hospital of Nikea, Blood Transfusion Centre.

Abstract

1. AIM/OBJECTIVES:

To assess the incidence and specificity of maternal red blood cells alloimmunisation and its relevant clinical impact in Greece.

2. BACKGROUND:

The rate of alloimmunisation in pregnant women in Greece is unknown.

3. MATERIALS/METHODS:

We performed a 4-year study in two tertiary hospitals in Greece. Demographics, transfusion and obstetric history were analysed. Maternal alloimmunisation was detected with indirect anti-globulin test.

4. RESULTS:

We investigated 4368 pregnant women. Of which 3292 (75.37%) were Greek and 1076 (24.63%) were migrants. In 39 alloimmunised women, 41 alloantibodies were detected (0.89%). The incidence of alloimmunisation was 0.66% (22/3292) in Greeks and 1.76% (17/1076) in migrants ($P = 0.01$). Anti-D was the most frequent alloantibody (0.18%). Anti-D was more frequent in migrants; 5.76% compared to 0.56% in Greek RhD negative women ($P = 0.002$). Other antibody specificities in declining frequency rank were anti-K, anti-E, anti-Lea, anti-M, anti-c, anti-Ce, anti-Jka, anti-Jkb and anti-C. Primiparae vs para >2 and past history of blood transfusion were significantly associated with alloimmunisation during pregnancy ($P = 0.0088$, $P < 0.0001$, respectively).

5. CONCLUSIONS:

Our results depict differences in the delivery of health care between migrants and Greek women, as well as the heterogeneity in practices for the prevention of haemolytic disease of foetus and newborn in Greece and highlight the need for the implementation of nationwide guidelines.

© 2013 The Authors. Transfusion Medicine © 2013 British Blood Transfusion Society.

6. KEYWORDS:

anti-D, maternal alloimmunisation, pregnancy

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα και στις αρχές του 20^{ου} οι εργασίες των πρωτοπόρων Paul Ehrlich και Karl Landsteiner έθεσαν τα θεμέλια στην ανάπτυξη της Ανοσολογίας και της Ιατρικής της Μετάγγισης των οποίων η παράλληλη εξέλιξη έδωσε απαντήσεις και λύσεις σε ζητήματα που αφορούσαν και τα δύο επιστημονικά πεδία. Με τα πειράματα τους τεκμηρίωσαν την παρατήρηση ότι το ανθρώπινο ανοσολογικό σύστημα δεν ενεργοποιείται συνήθως εναντίων οικείων κυττάρων ή ιστών ενώ μπορεί, όπως συνήθως συμβαίνει, να ενεργοποιηθεί εναντίων ξένων, ορίζοντας ως αντιγόνο κάθε ουσία που αναγνωρίζεται ως ξένη από τον οργανισμό και προκαλεί ανοσολογική απάντηση. Στον τομέα της μετάγγισης, τα ξένα αυτά αντιγόνα, τα οποία είναι αποτέλεσμα διαφορών στη δομή πρωτεϊνών και σακχάρων, είναι παρόντα στο μεταγγιζόμενο αίμα. Η αναγνώριση αντιγόνων μέσω της μετάγγισης αίματος από το ανοσολογικό σύστημα του δέκτη μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή των μεταγγισμένων κυττάρων ή στην εξουδετέρωση των πρωτεϊνών με τη δημιουργία αντισωμάτων ή σπανιότερα μέσω ενεργοποίησης της κυτταρικής ανοσίας. Μπορεί επίσης να δημιουργήσει συνθήκες ανοχής (immune tolerance) ή αδιαφορίας (immune ignorance). Μεγάλο μέρος της ανοσοαιματολογίας αφορά την αναγνώριση και ταυτοποίηση αντι-ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων. Τα αντισώματα αυτά δημιουργούνται στα πλαίσια χυμικής ανοσολογικής απάντησης μετά από προηγηθείσα έκθεση στα ξένα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα, που μπορεί να

συμβεί είτε μετά από μετάγγιση είτε μετά από κύηση. Παρά το γεγονός ότι με τη μετάγγιση μεταφέρεται μεγάλος αριθμός ξένων αντιγόνων η ανοσολογική απάντηση δεν είναι η αναμενόμενη, αφού μόνο το 2-6% περίπου των ασθενών αναπτύσσουν αντισώματα^{1,2,3}. Οι αιτίες για την ήπια ανοσολογική απάντηση είναι αρκετές αλλά δεν είναι όλες πλήρως διευκρινισμένες. Πρέπει όμως να ληφθεί υπόψιν το γεγονός ότι πριν τη μετάγγιση προηγείται έλεγχος για τα πλέον ανοσογόνα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα A, B και Rhesus D. Το φύλο δεν φαίνεται να επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση να και έχει σημειωθεί μία μικρή υπεροχή στην ανάπτυξη αντισωμάτων στις γυναίκες μετά από μετάγγιση⁴. Το υποκείμενο νόσημα φαίνεται να είναι σημαντικός αιτιολογικός παράγων για την μη αναμενόμενη ανοσολογική απάντηση. Σε μελέτες τα ποσοστά ανίχνευσης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων με βάση την υποκείμενη νόσο κυμαίνονταν από 0% στην χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, 11% στη γαστρορραγία, 16% στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία έως 29% στις αιμοσφαιρινοπάθειες^{5,6}. όπως στη δρεπανοκυτταρική νόσο που η ανάπτυξη αντισωμάτων εμφανίζει μέση συχνότητα περίπου 25% από 18,6% έως 47% ανάλογα με τη μελέτη⁷. Η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση που οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες όπως ο σχεδιασμός της μελέτης, ο χρόνος ελέγχου των αντισωμάτων, οι διαφορές στη μεθοδολογία, όμως παρόλα αυτά δείχνει ότι τα μεταγγιζόμενα ερυθρά είναι ισχυρά ανοσογόνα για μία ομάδα ασθενών και λιγότερο ή καθόλου για άλλη.

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΩΣ ΑΝΟΣΟΓΟΝΑ

Η φλεγμονή είναι γνωστό ότι δρά σαν σήμα κινδύνου (danger signal) και ενεργοποιεί την ανοσολογική απάντηση. Στη μετάγγιση αίματος ο ρόλος της φλεγμονής είναι ασαφής λόγω απουσίας μικροβιακής διέγερσης, αφού το μεταγγιζόμενο αίμα πρέπει να είναι στείρο μικροβίων, ενώ φαίνεται να ενεργοποιείται ο ανοσολογικός μηχανισμός από μη μικροβιακά αίτια. Ωστόσο ενώ σήματα κινδύνου εκλύονται τυπικά στις περιπτώσεις μόλυνσης και ανοσοποίησης, κατά τη διάρκεια της μετάγγισης τα σήματα αυτά απουσιάζουν ή είναι αλλοιωμένα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η φύση της ανοσολογικής απάντησης έναντι των ερυθροκυττάρων. Η πύλη εισόδου ενός αντιγόνου επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση και έχει αποδειχθεί ότι η ενδοφλέβια είσοδος, σε αντίθεση με την υποδόρια ή την ενδοδερμική, δημιουργεί ευκολότερα συνθήκες ανοχής⁸. Η ανοχή αυτή έχει περιγραφεί για τις διαλυτές πρωτείνες ενώ αντιθέτως τα αδιάλυτα πρωτεϊνικά σύμπλοκα είναι εξαιρετικά ανοσογόνα. Οι πρωτείνες των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων δεν ανήκουν ούτε στη μία ομάδα ούτε στην άλλη και πιθανολογείται ότι η ενδοφλέβια οδός χορήγησης του μεταγγιζόμενου αίματος μπορεί να επιδρά στην ανοσογονικότητα των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων. Εν τούτοις, οι λεπτομέρειες του τρόπου επαφής του ανοσολογικού συστήματος με τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα είναι αδιευκρίνιστες. Μία άλλη αιτία που διαφοροποιεί την ανοσολογική απάντηση κατά την μετάγγιση αίματος σε σχέση με την έκθεση σε άλλα αντιγόνα, είναι ο μεγάλος όγκος αντιγόνων που χορηγείται με κάθε μετάγγιση και ο μικρός χρόνος παραμονής τους στην

κυκλοφορία του δέκτη. Αντιθέτως ένα λοιμώδες αντιγόνο ενοφθαλμίζεται στον οργανισμό σε μικρή ποσότητα που βαθμιαία αυξάνεται και παραμένει εντός αυτού για άγνωστο διάστημα. Είναι γνωστό ότι μία μέτρια ποσότητα αντιγόνου προκαλεί ανοσολογική απάντηση ενώ η μικρή ή η πολύ μεγάλη ποσότητα δημιουργεί ανοχή^{9,10}. Η διάρκεια έκθεσης στο αντιγόνο επηρεάζει τη φύση της ανοσολογικής απάντησης και μπορεί να οδηγήσει σε αδρανοποίηση (inactivation) ή στη μείωση της ενεργοποίησης (downregulation) των ειδικών για το αντιγόνο CD4 T-λεμφοκυττάρων.

ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ

ΑΝΤΙΓΟΝΑ

Για να αρχίσει η πρωτογενής ανοσολογική απάντηση σε ένα αντιγόνο, τα ειδικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC), μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και Β λεμφοκύτταρα, πρέπει να προσλάβουν το αντιγόνο, να το επεξεργαστούν και να το παρουσιάσουν. Στην μετάγγιση αίματος τα μακροφάγα είναι τα αναγκαία αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα για την έναρξη της πρωτογενούς ανοσολογικής απάντησης. Τα μακροφάγα προσβάλλουν τα μεταγγισθέντα ερυθρά στο περιβάλλον του σπληνός και του ήπατος, όπου τα δενδριτικά κύτταρα δεν μπορούν να εισέλθουν, ενώ αντιθέτως η παρουσίαση των ιστικών αντιγόνων γίνεται από τα δενδριτικά κύτταρα στο περιβάλλον του λεμφικού ιστού και των λεμφαδένων όπου δεν μπορούν να εισέλθουν τα μακροφάγα.

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ

Τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα είναι πολυμορφικές οργανικές ενώσεις, σάκχαρα ή πρωτείνες που κληρονομούνται με τον συνεπικρατούντα

χαρακτήρα. Οι γονιδιακοί τόποι των κυριώτερων ομάδων αίματος έχουν χαρτογραφηθεί στα 22 αυτοσωματικά χρωμοσώματα (εικόνα 1). Οι γονιδιακοί τόποι XG και XK είναι τα μόνα γονίδια που έχουν χαρτογραφηθεί στο X χρωμόσωμα. Τα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων ταξινομούνται σε συστήματα ομάδων αίματος, σε συλλογές και σε σειρές. Κάθε σύστημα ομάδας αίματος περιέχει αντιγόνα που κωδικοποιούνται από έναν ή περισσότερους γονιδιακούς τόπους αλλά πολύ στενά συνδεδεμένους. Τα συστήματα των ομάδων είναι γενετικά διακριτά μεταξύ τους.

EIKONA 1. Χρωμοσωμικοί τόποι των γονιδίων των ανθρώπινων ομάδων αίματος. (Zelinski^{11,12}; Garratty et al¹³; και Denomme et al.¹⁴.)

System	ISBT No.	ISBT Symbol	Gene(s) Designation (ISGN)	Location
ABO	001	ABO	<i>ABO</i>	9q34.2
MNS	002	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	4q28.2-q31.1
P	003	P1	<i>P1</i>	22q11.2-qter
Rh	004	RH	<i>RHD, RHCE</i>	1p36.13-p34.3
Lutheran	005	LU	<i>LU</i>	19q13.2
Kell	006	KEL	<i>KEL</i>	7q33
Lewis	007	LE	<i>FUT3</i>	19p13.3
Duffy	008	FY	<i>DARC</i>	1q22-q23
Kidd	009	JK	<i>SLC14A1</i>	18q11-q12
Diego	010	DI	<i>SLC4A1</i>	17q21-q22
Yt	011	YT	<i>ACHE</i>	7q22.1
Xg	012	XG	<i>XG</i>	Xp22.32
Scianna	013	SC	<i>SC</i>	1p34
Dombrock	014	DO	<i>DO</i>	12p12.3
Colton	015	CO	<i>AQP1</i>	7p14
Landsteiner- Wiener	016	LW	<i>LW</i>	19p13.3
Chido/Rodgers	017	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3

H	018	H	<i>FUT1</i>	19q13.3
Kx	019	XK	<i>XK</i>	Xp21.1
Gerbich	020	GE	<i>GYPC</i>	2q14-q21
Cromer	021	CROM	<i>DAF</i>	1q32
Knops	022	KN	<i>CR1</i>	1q32
Indian	023	IN	<i>CD44</i>	11p13
OK	024	OK	<i>CD147</i>	19p13.3
RAPH	025	MER2	<i>MER2</i>	11p15.5
JMH	026	JMH	<i>SEMA7A</i>	15q22.3-q23
I	027	I	<i>CGNT2</i>	6p24
Globoside	028	P	<i>B3GALT3</i>	3q25
GIL	029	GIL	<i>AQP3</i>	9q13

Έχουν αναγνωρισθεί 29 συστήματα ομάδων αίματος που περιλαμβάνουν περισσότερα από 250 αντιγόνα. Οι συλλογές αποτελούνται από ομάδα αντιγόνων που έχουν φαινοτυπική, βιοχημική ή γενετική σχέση χωρίς να αποτελούν ξεχωριστό σύστημα. Έχουν αναγνωρισθεί 6 συλλογές που περιλαμβάνουν περισσότερα από 13 αντιγόνα. Εάν ένα αντιγόνο δεν μπορεί να ενταχθεί σε ένα σύστημα ή συλλογή, τότε κατατάσσεται σε δύο σειρές, την 901 για τα υψηλής συχνότητας ή κοινά αντιγόνα (>90%) που περιλαμβάνει 11 αντιγόνα και την 700 για τα χαμηλής συχνότητας ή σπάνια αντιγόνα (<1%) που περιλαμβάνει 36 αντιγόνα

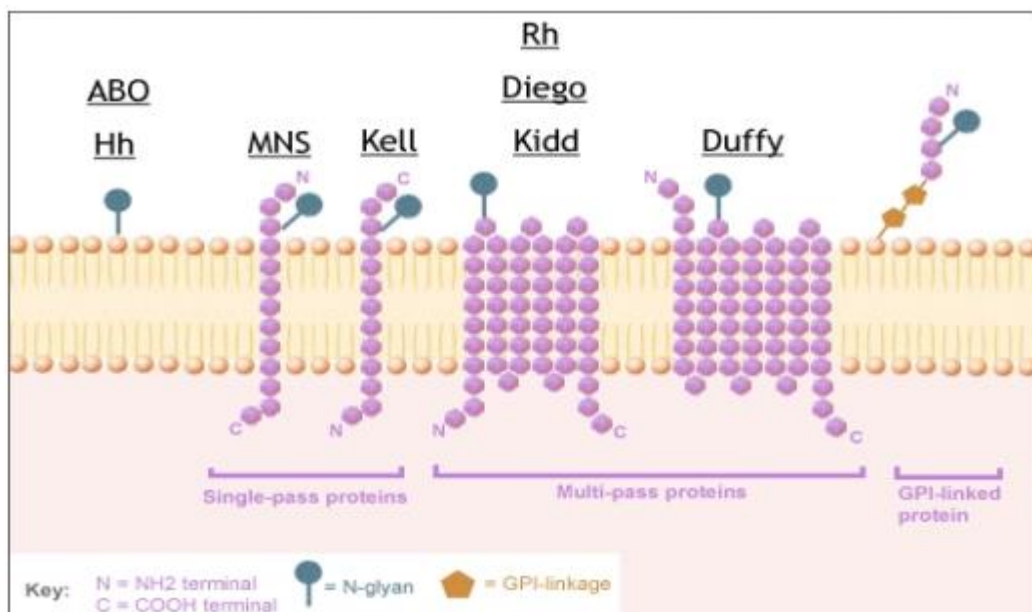
Πολλά από αυτά τα αντιγόνα δεν έχουν πλήρη ανάπτυξη κατά τη γέννηση (εικόνα 2) όπως του συστήματος ABO, P, Hy, Lutheran, Xga, Gya, Joa, H, knops, Indian ή δεν ανιχνεύονται καθόλου στα ερυθρά του ομφαλίου λώρου όπως τα αντιγόνα Vel, Yta, AnWj, Ch1, Rg1, Lewis, I, Sda. Αντιθέτως τα αντιγόνα των συστημάτων, Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Cotton, Diego, Doa, Dob, Scianna, Ytb, Landsteiner-Wiener, Kx, Gerbich, Cromer, Cost, Er, Glob έχουν αναπτυχθεί πλήρως κατά τη γέννηση¹⁵.

ΕΙΚΟΝΑ 2. ΕΚΦΡΑΣΗ ΟΜΦΑΛΙΚΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

ΠΛΗΡΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗ	Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Cotton, Diego, Doa, Dob, Scianna, Ytb, Landsteiner-Wiener, Kx, Gerbich, Cromer, Cost, Er,
ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	ABO, P, Hy, Lutheran, Xga, Gya, Joa, H, knops, Indian
ΔΕΝ ΕΚΦΡΑΖΟΝΤΑΙ	Vel, Yta, AnWj, Ch1, Rg1, Lewis, I, Sda

Έχουν αναγνωρισθεί περίπου 300 αντιγόνα τα οποία εδράζονται κυρίως στην εξωτερική επιφάνεια (εικόνα 3) της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου¹⁶.

ΕΙΚΟΝΑ 3.



Dean L. Blood group antigens are surface markers on the red blood cell membrane.

Η σχέση και ο ρόλος των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων στην ομαλή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού δεν είναι πλήρως γνωστή, αν και η απουσία μερικών αντιγόνων σχετίζεται με ορισμένα νοσήματα. Το γεγονός που είναι αποδεδειγμένο όμως είναι ο ρόλος τους στη μετάγγιση αίματος και στην κύηση, γιατί η έκθεση σε ξένα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα μέσω της μετάγγισης ή της κύησης οδηγεί σε άλλοτε άλλο βαθμό στη δημιουργία ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων. Στην μετάγγιση αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δυσκολία στην ανεύρεση συμβατού αίματος. Η κύηση παρουσιάζει ιδιαίτερα ανοσοαιματολογικά προβλήματα στην Ιατρική της μετάγγισης και στις υπηρεσίες Αιμοδοσίας, γιατί η μητέρα μπορεί να έχει αναπτύξει αντισώματα έναντι των εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων, είτε από μετάγγιση είτε από προηγούμενη ή και από την τρέχουσα κύηση, που μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική νόσο του νεογνού.

Η ανίχνευση των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων ή αλλοαντισωμάτων γίνεται με την εκτέλεση της έμμεσης δοκιμασίας Coombs (indirect antiglobulin test- IAT), η οποία θεωρείται ως η πλέον αποτελεσματική, αξιόπιστη και απλή μέθοδος για την ανίχνευση κλινικά σημαντικών αντισωμάτων¹⁷.

2. ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ - ΝΕΟΓΝΟΥ

Η αιμολυτική νόσος του νεογνού (haemolytic disease of the newborn, HDN) είναι η διαταραχή κατά την οποία επιταχύνεται η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του νεογνού από τη δράση ειδικών IgG

ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων μητρικής προέλευσης, που διέρχονται τον πλακούντα. Η ανάπτυξη μητρικών αντισωμάτων είναι αποτέλεσμα μετάγγισης αίματος ή κύησης. Η καταστροφή των ερυθρών στην HDN έχει σαν αποτέλεσμα την αντιρροπιστική αύξηση της παραγωγής ερυθροκυττάρων, πολλά από τα οποία εισέρχονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ως εμπύρηννα ερυθρά- ερυθροβλάστες- εξ ου και ο όρος εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση (erythroblastosis fetalis). Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις η αυξημένη ερυθροποίηση έχει σαν αποτέλεσμα διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, απόφραξη πυλαίας και ομφαλικής φλέβας, ηπατική βλάβη με μείωση της σύνθεσης αλβουμίνης και αύξηση της πυλαίας υπέρτασης με ηπατοσπληνομεγαλία. Η υπολευκωματιναιμία οδηγεί σε οίδημα ανά σάρκα και ασκίτη λόγω μεταβολής της κολλοειδωσμοτικής πίεσης εξ ου και ο όρος εμβρυϊκός ύδρωπας (hydrops fetalis). Η μεγάλη αναιμία προκαλεί καρδιαγγειακή ανεπάρκεια και ιστική υποξεία που μπορούν να προκαλέσουν ενδομήτριο θάνατο. Η αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης δεν αποτελεί κίνδυνο κατά την ενδομήτρια ζωή γιατί μεταβολίζεται από το μητρικό ήπαρ. Μετά τον τοκετό όμως αποτελεί σοβαρότατο κλινικό πρόβλημα, μεγαλύτερο της αναιμίας, επειδή συνεχίζεται η αιμόλυση και το ανώριμο νεογνικό ήπαρ αδυνατεί να μεταβολίσει τις μεγάλες ποσότητες έμμεσης χολερυθρίνης (μη συνδεδεμένης) που συνεχίζουν να παράγονται. Η έμμεση χολερυθρίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ως μη υδατοδιαλυτή και δρα τοξικά στον ανώριμο νεογνικό εγκέφαλο προκαλώντας σοβαρές μη αναστρέψιμες εγκεφαλικές βλάβες (kernicterus). Ιδιαιτερότητα παρουσιάζει η αιμολυτική νόσος που οφείλεται στο αντι-Kell, επειδή το αντιγόνο εκφράζεται πολύ νωρίς

στα προγονικά κύτταρα με αποτέλεσμα να προκαλεί καταστολή της ερυθροποίησης και λιγότερο αιμόλυση.

Επειδή η αιμολυτική νόσος ξεκινά από την ενδομήτρια ζωή πρέπει ορθότερα να λέγεται αιμολυτική νόσος του εμβρύου - νεογνού και αποτελεί μία από τις πλέον υψηλής νοσηρότητας και αυξημένης θνητότητας παθολογικές περιγεννητικές καταστάσεις.

ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Έχει αποδειχθεί ότι κατά τη διάρκεια της κύησης εμβρυϊκό αίμα εισέρχεται στην κυκλοφορία της μητέρας σε άλλοτε άλλη ποσότητα που μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να ξεπεράσει τα 30 ml ερυθροκυττάρων¹⁸.¹⁹. Ο χρόνος που μπορεί να συμβεί η εμβρυομητρική αιμορραγία και η ποσότητα του αίματος που μπορεί να διέλθει στη μητρική κυκλοφορία ποικίλλουν και επηρεάζονται από αρκετούς παράγοντες²⁰. Έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει στο 75% περίπου των κύσεων με την συχνότητα να αυξάνεται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνει κατά τον τοκετό. Εμβρυομητρική αιμορραγία μπορεί να συμβεί από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης F έχει βρεθεί περίπου στο 25% των γυναικών μεταξύ της 8^{ης} και της 32^{ης} εβδομάδας της κύησης. Σε μια ομαλή εγκυμοσύνη η συχνότητα ανίχνευσης στο μητρικό αίμα εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης είναι πολύ χαμηλότερη (13%) στο πρώτο ή και στο δεύτερο τρίμηνο σε σχέση με τη συχνότητα που ανιχνεύεται σε μία επιπλεγμένη κύηση, όπως σε αυτόματη αποβολή (35%) ή σε θεραπευτική διακοπή (17%) στην ίδια ηλικία κύησης όταν η έκταση της εμβρυομητρικής αιμορραγίας κυμαίνεται από 0,05-0,5 ml. Κατά το τρίτο τρίμηνο η αναλογία

των γυναικών στις οποίες ανιχνεύονται εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα αυξάνεται και κορυφώνεται προς το τέλος της κύησης αλλά οι ποσοτικές εκτιμήσεις διαφέρουν ευρέως. Ενδεικτικά αναφέρονται μελέτες για τη συχνότητα ανίχνευσης εμβρυϊκών ερυθρών στη μητέρα, όπου σε άλλες το ποσοστό ανέρχεται στο 0,40% κατά την 28η-30η εβδομάδα της κύησης και στο 1,84% κατά την 30η-39η, σε άλλες το ποσοστό ανέρχεται στο 5,8% στην 28^η εβδομάδα και στο 7,0% στην 34^η και σε άλλη ανέρχεται στο 3,5% στο τρίτο τρίμηνο²¹. Οι διαφορές αυτές μπορεί να δικαιολογηθούν λόγω της μικρής έκτασης της αιμορραγίας, αλλά όταν η εμβρυομητρική αιμορραγία ξεπερνά τα 2,5 ml δεν υπάρχουν διαφορές και στις ίδιες μελέτες η συχνότητα βρέθηκε 0,94% μεταξύ 30η-39η εβδομάδες και 0,5% την 34^η εβδομάδα αντίστοιχα. Η συνήθης ποσότητα εμβρυϊκού αίματος που εισέρχεται στη μητέρα είναι περίπου 4 ml. Σύμφωνα με τις οδηγίες που εκδόθηκαν το 2009 από την ειδική ομάδα εργασίας για την μετάγγιση της Βρετανικής Επιτροπής για την προτυποποίηση στην Αιματολογία (BCSH), τα 2 ml είναι η μικρότερη ποσότητα όγκου εμβρυϊκού αίματος για να θεωρηθεί σημαντική η εμβρυομητρική αιμορραγία.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗ

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Οι γυναικολογικοί-μαιευτικοί χειρισμοί όπως επίσης και οι τραυματισμοί επιτείνουν την εμβρυομητρική αιμορραγία. Στην αμνιοπαρακέντηση που μπορεί να εκτελεστεί από την 16η εβδομάδα της κύησης αυξάνεται ο κίνδυνος εμβρυομητρικής αιμορραγίας και ο όγκος των εμβρυϊκών ερυθρών είναι δυνατόν να ξεπεράσει τα 0,1 ml. Κατά τη λήψη χοριακών λαχνών ή

αλλιώς τροφοβλάστης (Chorionic Villus Sampling) που μπορεί να εκτελεστεί από την 8η εβδομάδα της κύησης δεν έχουν ανιχνευθεί εμβρυϊκά κύτταρα στη μητρική κυκλοφορία. Παρατηρήθηκε όμως σημαντική αύξηση της αφετοπρωτεΐνης που συσχετίστηκε με τον αριθμό των προσπαθειών για τη λήψη της χοριακής λάχνης^{22,23}. Αξίζει να επισημανθεί ότι το αντιγόνο D αρχίζει να εκφράζεται στα εμβρυϊκά ερυθρά από την 38η ημέρα της κύησης²⁴ και το αντιγόνο Kell από τη 10η εβδομάδα. Το γεγονός αυτό επιβάλλει τη χορήγηση υπεράνοσης Rhesus D γ-σφαιρίνης στις D αρνητικές γυναίκες που υποβάλλονται σε αυτήν. Η Καισαρική τομή και η αφαίρεση του πλακούντα με το χέρι αυξάνουν τον κίνδυνο εμβρυομητρικής αιμορραγίας και ο όγκος των εμβρυϊκών ερυθρών που εισέρχονται στην κυκλοφορία της μητέρας είναι δυνατόν να ξεπεράσει τα 5 ml. Μαζική εμβρυομητρική αιμορραγία κατά την οποία ο όγκος των εμβρυϊκών ερυθρών είναι δυνατόν να ξεπεράσει τα 25 ml ή τα 50 ml ολικού αίματος, μπορεί να συμβεί σε περίπτωση τραυματισμού της μητέρας, πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα, προδρομικού πλακούντα, σε χειρισμούς κατά τον τοκετό, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτία είναι άγνωστη. Η ABO ασυμβατότητα μεταξύ μητέρας και νεογνού μειώνει τον όγκο των εμβρυϊκών κυττάρων που παραμένουν στην μητρική κυκλοφορία τα οποία ανιχνεύονται σε μικρές ποσότητες. Οι μελέτες²¹ έδειξαν ότι κατά τον φυσιολογικό τοκετό ο όγκος των εμβρυϊκών ερυθρών που εισέρχονται στην μητρική κυκλοφορία κυμαίνεται από 3 ml έως και περισσότερο από 15 ml. Το γεγονός ότι μόνο στο 50% των λεχιδών ανιχνεύονται εμβρυϊκά ερυθρά με τη μέθοδο της όξινης έκλουσης, πιθανόν να οφείλεται στη σχετική ευαισθησία της μεθόδου.

Σε αυτόματη αποβολή ή διακοπή κύησης του πρώτου τριμήνου ο κίνδυνος εμβρυομητρικής αιμορραγίας είναι πολύ μικρός και συνεπώς και η πιθανότητα αλλοανοσοποίησης.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Ο έλεγχος της ποσότητας του εμβρυϊκού αίματος που εισέρχεται στην μητρική κυκλοφορία είναι πολύ σημαντικός στις περιπτώσεις των Rhesus D αρνητικών μητέρων για τον καθορισμό της δοσολογίας χορήγησης της υπεράνοσης Rhesus D γ-σφαιρίνης. Για την εκτίμηση της βαρύτητας της εμβρυομητρικής αιμορραγίας χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές. Η τεχνική της ροζέτας χρησιμοποιείται για την ανίχνευση Rhesus D εμβρυϊκών ερυθρών και μπορεί να ανιχνεύσει εμβρυομητρική αιμορραγία μέχρι 10 ml. Με τη δοκιμασία Kleihauer-Betke test ανιχνεύεται εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη και είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις ασθενούς έκφρασης του Rhesus D. Επειδή και οι δύο αυτές τεχνικές είναι ποιοτικές, όταν αποβούν θετικές πρέπει να ακολουθήσει ποσοτική εκτίμηση της εμβρυομητρικής αιμορραγίας με την τεχνική του όξινου εκλούματος για τον καθορισμό της δόσης της υπεράνοσης RhD γ-σφαιρίνης (RhIG). Για τη λήψη ακριβέστερων αποτελεσμάτων, η συλλογή του μητρικού δείγματος πρέπει να γίνει μετά την παρέλευση τουλάχιστον μισής ώρας από τον τοκετό. Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως ποσοστό εμβρυϊκών κυττάρων. Επειδή η δόση των 300 μg RhIG είναι προστατευτική για τη μητέρα έναντι εμβρυϊκής αιμορραγίας 30 ml RhD θετικού αίματος, ο αριθμός των δόσεων που απαιτούνται καθορίζεται διαιρώντας τον εκτιμώμενο όγκο εμβρυϊκού αίματος που έχει εισέλθει στη

μητέρα δια του 30. Για παράδειγμα εάν το αποτέλεσμα του όξινου εκλούματος είναι 1,3% (ποσοστό εμβρυϊκών ερυθρών στο αίμα της μητέρας) τότε ο όγκος του εμβρυϊκού αίματος που έχει εισέλθει στη μητέρα είναι 65 ml ($1,3/100 \times 5000 \text{ ml} = 65 \text{ ml}$ - χάριν παραδείγματος ο όγκος του μητρικού αίματος υπολογίζεται 5000 ml). Ο όγκος αυτός διαιρείται δια 30 ml που είναι ο όγκος εμβρυϊκού αίματος που αδρανοποιείται σε κάθε δόση RhIG και το αποτέλεσμα δίνει τον αριθμό των δόσεων ($65/30=2,2$ δόσεις) που απαιτούνται. Επειδή ο ποσοτικός προσδιορισμός με τη διαδικασία αυτή είναι εγγενώς ανακριβής και ενέχει τον κίνδυνο της υποεκτίμησης της δόσης, είναι σκόπιμη η πρόβλεψη ενός περιθωρίου ασφαλείας στον υπολογισμό της δοσολογίας²¹. Έτσι εάν ο αριθμός των δόσεων που προκύπτει δεν είναι ακέραιος αριθμός τότε εάν το δεκαδικό ψηφίο είναι μικρότερο του 5 προστίθεται μία δόση και εάν είναι μεγαλύτερο προστίθενται δύο δόσεις RhIG. Στο ανωτέρω παράδειγμα που προέκυψαν 2,2 δόσεις, θα χορηγηθούν τελικά 3 δόσεις RhIG ενώ εάν προέκυπταν 2,6 θα χορηγούντο 4 δόσεις. Οι 5 δόσεις είναι το ανώτατο όριο δόσεων που μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά στον ίδιο χρόνο. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δοσολογία τότε επαναλαμβάνεται η χορήγηση μετά από 72 ώρες μέχρι την πλήρη κάλυψη της μητέρας. Εάν η υπεράνοση ανοσοσφαιρίνη RhIG πρέπει να χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις τότε προτιμάται η ενδοφλέβια οδός χορήγησης ανά 8 ωρο μέχρι να επιτευχθεί η υπολογισθείσα δόση.

Άλλες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της εμβρυομητρικής αιμορραγίας είναι η κυτταρομετρία ροής²⁵, που πλέον θεωρείται μέθοδος εκλογής διεθνώς αλλά με αρκετά προβλήματα τυποποίησης, η μέτρηση στο μητρικό πλάσμα της α- φετοπρωτεΐνης και η

τεχνική των μικροσφαιριδίων φλουρεσκεΐνης ενώ η εφαρμογή μοριακών τεχνικών (NAT) είναι υπό διερεύνηση.

Εν κατακλείδι συμπεραίνεται ότι η χορήγηση υπεράνοσης RhD γ-ανοσοσφαιρίνης έχει συγκεκριμένες ενδείξεις και η δοσολογία της είναι τυποποιημένη. Ο λόγος που απαιτείται ο προσδιορισμός του μεγέθους της εμβρυομητρικής αιμορραγίας είναι ο καθορισμός κατά το δυνατόν της προστατευτικότερης δοσολογίας.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (IgG) ΣΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΤΩΝ ΜΗΤΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Η ανάπτυξη ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στις γυναίκες παραγωγικής ηλικίας έχει μεγάλη κλινική σημασία για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου, γιατί η δίοδος τους στην εμβρυϊκή κυκλοφορία προκαλεί την εμφάνιση αιμολυτικής νόσου στο έμβρυο όταν τα ερυθρά του φέρουν το αντίστοιχο αντιγόνο. Η είσοδος των μητρικών αντισωμάτων γίνεται μόνο μέσω του πλακούντα. Η μόνη ανοσοσφαιρίνη που τον διέρχεται είναι η IgG, η οποία συνδέεται και μεταφέρεται μέσω ενός Fc υποδοχέα, του νεογνικού Fc υποδοχέα (neonatal Fc receptor- FcRn). Ο υποδοχέας αυτός ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών τάξης I (MHC class I) του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας οι $\alpha 2$ και $\beta 2$ επίτοποι του οποίου αντιδρούν με τους επιτόπους C γ 2 και C γ 3 της IgG ανοσοσφαιρίνης. Συναντάται εκτός από τον πλακούντα, στα μακροφάγα, στα μονοκύτταρα και στα δενδριτικά κύτταρα. Η δράση του δεν περιορίζεται μόνο στην μεταφορά της IgG ανοσοσφαιρίνης επάγοντας την παθητική ανοσία στο έμβρυο και το νεογνό, αλλά δρ. και προστατευτικά έναντι της ανοσοσφαιρίνης αυξάνοντας τον χρόνο ημίσειας

ζωής της, επειδή μειώνει το ρυθμό που καταβολίζεται. Η μεταφορά της ανοσοσφαιρίνης είναι ενεργητική διαδικασία και συμβαίνει μόνο από τη μητέρα προς το έμβρυο και όχι αντιστρόφως. Κατά τις 12 πρώτες εβδομάδες της κύησης μόνο πολύ μικρές ποσότητες αντισώματος διέρχονται τον πλακούντα και συνεπώς ο κίνδυνος αιμολυτικής νόσου αυτή την περίοδο είναι χαμηλός, εν τούτοις έχουν βρεθεί περιπτώσεις με ισχυρό αντι-D αντίσωμα στις οποίες η άμεση δοκιμασία Coombs του εμβρύου ήταν θετική στην 6η-10η εβδομάδα²¹. Με την πρόοδο της εγκυμοσύνης, και κυρίως μετά την 20η εβδομάδα της κύησης, οι ποσότητες που διέρχονται τον πλακούντα αυξάνονται με γεωμετρική πρόοδο και στο τέλος της κύησης η συγκέντρωση της ανοσοσφαιρίνης στο έμβρυο είναι υψηλότερη από της μητέρας. Ο ρυθμός εισόδου της IgG από τη μητέρα στο έμβρυο είναι σχετικά βραδύς, γεγονός που ίσως αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό περιορισμού της αντίδρασης μεταξύ των αντι-D αντισωμάτων της μητέρας και των ερυθρών αιμοσφαιρίων του εμβρύου. Από τις υποτάξεις της IgG ανοσοσφαιρίνης η IgG1 αρχίζει να αυξάνεται σε πρώιμα στάδια της κύησης σε σχέση με την IgG3 ενώ η IgG2 είναι πολύ χαμηλή - σε επίπεδα σχετικής ανεπάρκειας - γεγονός που συνηγορεί με τις παρατηρήσεις ότι οι Fcγ υποδοχείς έχουν μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με την υποτάξη IgG1 ανοσοσφαιρίνη παρά με την IgG2. Στην περίπτωση των IgG anti-A και anti-B υπερτερεί η IgG2 υποτάξη. Αυτό είναι σημαντικό στην αιμολυτική νόσο από ασυμβατότητα ABO, ειδικά στα νεογνά που φέρουν στα μακροφάγα τους τον υψηλής συγγένειας υποδοχέα FcIIa, ο οποίος προκαλεί λύση στα ερυθρά που έχουν επικαλυφθεί από IgG2 anti-A, -B.

Σε αρκετές μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση της σοβαρότητας της αιμολυτικής νόσου με την υποτάξη της anti-D γ-σφαιρίνης που διέρχεται τον πλακούντα. Η ανίχνευση μόνο IgG1 anti-D ή και των δύο IgG1 + IgG3 συσχετίζεται με πολύ σοβαρή νόσο. Αντιθέτως η ανίχνευση μόνο IgG3 συσχετίζεται με ήπια αιμολυτική νόσο^{26. 27. 28.}

Υπάρχουν μελέτες^{29.30.} στις οποίες έχει γίνει απόπειρα να μειώσουν τη σοβαρότητα της αιμολυτικής νόσου με τη χορήγηση στη μητέρα μεγάλων δόσεων ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IgG) όπως 2g/kg x 5 ημέρες ή 1g/kg εβδομαδιαίως, πιστεύοντας ότι ο κατακλυσμός των FcRn από την εξωγενή γ-σφαιρίνη θα αναστείλει την πρόσληψη και την μεταφορά της IgG anti-D μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. Λόγω του διαφορετικού σχεδιασμού των μελετών και της ποικιλίας των αποτελεσμάτων δεν έχουν ακόμα εξαχθεί οριστικά συμπεράσματα.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ- ΝΕΟΓΝΟΥ

Ο κατάλογος με τα αντισώματα που μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική νόσο του νεογνού περιλαμβάνει τα περισσότερα από αυτά που μπορεί να υπάρξουν ως IgG. Τα συνηθέστερα IgG ερυθροκυτταρικά αντισώματα που συναντώνται στον ανθρώπινο ορό είναι τα αντι-A και αντι-B^{21. 31.} με ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση στην ομάδα O. Η αιμολυτική νόσος του νεογνού που προκαλείται από αυτά είναι συχνή, αλλά σπάνια σοβαρή. Το αμέσως επόμενο συχνότερο IgG αντίσωμα είναι το αντι-D^{21.32.33.} το οποίο συνδέεται με σοβαρή αιμολυτική νόσο και για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1941 από τους Levin και συνεργάτες. Αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο θανάτου

του εμβρύου ή του νεογνού από αιμολυτική νόσο. Η έναρξη της προφύλαξης με τη χορήγηση της υπεράνοσης αντι-D γ-σφαιρίνης από τον Μάιο του 1968 μείωσε τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης από 16-17% πριν σε 1,5-2% μετά την εφαρμογή της και μείωσε τη συχνότητα της στο 0,27%^{21.34}. Η δυνατότητα ανοσοπροφύλαξης και συνεπώς πρόληψης της αιμολυτικής νόσου από το αντι-D ανέδειξε άλλα αντισώματα που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νόσο³⁵. Το αντι-c με ή χωρίς αντι-E και το αντι-Kell αποτελούν τα αμέσως επόμενα αντισώματα τα οποία ενοχοποιούνται για την πρόκληση θανάτου από σοβαρή αιμολυτική νόσο, με συχνότητα εμφάνισης 0,7/1000 εγκύους, εκ των οποίων στο 40-50% έχει προηγηθεί μετάγγιση και 1/1000 εγκύους, εκ των οποίων στο 80-88% έχει προηγηθεί μετάγγιση αντίστοιχα.

Εικόνα 4. Τα αντισώματα που είναι δυνατόν να προκαλέσουν αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού κατά σύστημα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων ^{21. 30}.

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΝΤΙΓΟΝΑ	ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
ABO	A/B	Συχνή, ήπια έως μέτρια
Rhesus:	-D, -c, -C, -Cw, -Cx, -e, -E, -Ew, -ce, -Ces, -Rh29, -Rh32, -Goa, -Bea, -Evans, -Riv	Συχνή, ήπια έως σοβαρή
Kell:	-K, -k, -Ku, -Kpa, -Kpb, -Jsa, -Jsb	Όχι έως σοβαρή
Duffy:	-Fya,	Σπάνια, ήπια έως σοβαρή
	-Fyb,	Σπάνια, ήπια
	-Fy3	Σπάνια, ήπια
Kidd:	-Jka,	Σπάνια, ήπια έως μέτρια
	-Jkb,	Σπάνια, ήπια
	-Jk3	Όχι έως ήπια
MNSs:	-M,	Σπάνια, ήπια

	-N,	Σπάνια, όταν η μητέρα είναι N-U-
	-S, -s,	Σπάνια, ήπια έως σοβαρή
	-U,	Σπάνια, ήπια έως σοβαρή
	-Vw, -Far, -Mv, -Mit, -Mur, -Hil, -Hut, -Ena	Σπάνια, ήπια
P	-P1	Όχι
LW	-LW, -Dia, -Dib, -Wra	Σπάνια, όχι έως ήπια
Yt	-Yta, -Ytb	Όχι
Sc	-Sc1, -Sc2	θετική DAT, όχι νόσο
	-Sc3, -Sc4	ήπια έως σοβαρή
Do	-Doa	θετική DAT, όχι νόσο
Co	-Coa,	Σπάνια, ήπια έως σοβαρή
	-Cob	Ήπια
	-Co3	Σοβαρή
Ge	-Ge3	Όχι έως σοβαρή
DI		ήπια έως σοβαρή
χαμηλής συχνότητας	Bi, By, Fra, Good, Rd, Rea, Zd	Σπάνια
υψηλής συχνότητας	Jra, Lan	

Από τα αντισώματα που αναφέρονται στην εικόνα 4 τα μόνα που έχουν συσχετισθεί με μέσης βαρύτητας ή σοβαρή αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού είναι τα ακόλουθα: Όλα του συστήματος Rhesus καθώς επίσης τα anti-Kell,-k, -Kpa, -Kpb, -KU, -Jsa, -Jsb, -Jka, -Fya, -M, -U,-PP1Pk, -Dib, -Lan, -LW, -Far, -Good, -Wra, -Zd.

Υπάρχουν αντισώματα που δεν έχουν συσχετισθεί με αιμολυτική νόσο όπως τα Le, Lu γιατί τα αντίστοιχα αντιγόνα δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμα στο εμβρυϊκό ερυθροκύτταρο ή όπως τα In, Cr, Lu που απορροφούνται από εμβρυϊκά κύτταρα στον πλακούντα³⁶.

Συχνά η αιμολυτική νόσος του εμβρύου-νεογνού κατατάσσεται σε 3 κατηγορίες με βάση τη βαρύτητα της νόσου.

A. Στην πρώτη κατηγορία, με τη σοβαρότερη εικόνα, περιλαμβάνεται η anti-D αιμολυτική νόσος και ο συνδυασμός του anti-D με -E ή -C.

B. Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνεται η αιμολυτική νόσος από άλλα αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί έναντι των λοιπών αντιγόνων του συστήματος Rhesus καθώς και των άλλων αντιγονικών συστημάτων των ερυθρών με συχνότερα, όπως προαναφέρθηκε το anti-c μικρό και το anti-Kell. Γενικώς η συχνότητα της υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 1% έως 2,5%

Γ. Στην τρίτη κατηγορία περιλαμβάνεται η ABO αιμολυτική νόσος που οφείλεται στα anti-A,B αντισώματα στις ομάδες O μητέρες ή στα μεμονωμένα anti-A ή anti-B.

3. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο προγεννητικός και περιγεννητικός έλεγχος έχει 4 βασικούς στόχους με σκοπό την πρόληψη της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού:

1. Να αναγνωρισθούν οι RhD αρνητικές έγκυες ώστε να χορηγηθεί υπεράνοση Rhesus γ-σφαιρίνη (RhIG) κατά τη διάρκεια της κύησης για να προληφθεί η D αλλοανοσοποίηση και να γίνουν οι έλεγχοι που θα καθορίσουν τη δοσολογία της κατά τον τοκετό.

2. Να αναγνωρισθούν οι γυναίκες που έχουν αναπτύξει κλινικά σημαντικά αλλοαντισώματα και να μπουν σε πρόγραμμα παρακολούθησης με τον έλεγχο του τίτλου του αντισώματος. Η αύξηση του τίτλου του αντισώματος θα καθορίσει την ανάγκη για παρακολούθηση της νόσου με άλλες μεθόδους όπως η αμνιοπαρακέντηση ή η μέτρηση της ροής στην εγκεφαλική αρτηρία.
3. Να συμβάλει στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και κατά τον τοκετό.
4. Να προσδιορισθεί το RhD του νεογνού που έχει γεννηθεί από RhD αρνητικές μητέρες και να εξετασθούν εκείνες οι οποίες παρουσιάζουν μεγάλη εμβρυομητρική αιμορραγία και χρειάζονται μεγαλύτερη δόση ανοσοπροφύλαξης.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ABO-RH. Ο έλεγχος ρουτίνας περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της ομάδας αίματος ABO-Rh της μητέρας (υποχρεωτικός έλεγχος) και γίνεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης κατά την πρώτη επίσκεψη στον θεράποντα μαιευτήρα. Πρέπει να έχουν ληφθεί όλα εκείνα τα μέτρα για την αποφυγή ψευδών αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα για το Rhesus D για το οποίο τα αποτελέσματα πρέπει να είναι σαφή ($\geq 2+$) για να χαρακτηριστεί η μητέρα Rh θετική. Τα αντιδραστήρια για την ταυτοποίηση του Rhesus D δεν πρέπει να ανιχνεύουν το D^w. Ο προσδιορισμός του D weak δεν είναι απαραίτητος³⁷. αντιθέτως ενέχει τον κίνδυνο, σε περίπτωση μεγάλης εμβρυομητρικής αιμορραγίας, να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα και να μη γίνει ανοσοπροφύλαξη όταν

όχι μόνο πρέπει, αλλά απαιτείται και μεγαλύτερη δόση. Στις πρωτοτόκες ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί για επιβεβαίωση κυρίως του RhD κατά την 26η-28η εβδομάδα της κύησης ή στις περιπτώσεις επεμβατικών χειρισμών κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε περίπτωση μετάγγισης. Εάν έχουν προηγηθεί άλλες κυήσεις δεν είναι απαραίτητος ο επανέλεγχος εφόσον τα αποτελέσματα είναι καταγραμμένα και δεν υπάρχουν διαφορές.

ΕΙΚΟΝΑ 5. Ταυτοποίηση ομάδας ABO-Rh (προσδιορισμός του weak D δεν απαιτείται)³⁷.

Πρώτη κύηση	1ος έλεγχος Πρώτη επίσκεψη- πρώτο τρίμηνο
	2ος έλεγχος 26η-28η εβδομάδα
Επόμενες κυήσεις	Πρώτη επίσκεψη- πρώτο τρίμηνο

ΕΜΜΕΣΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ COOMBS. Στον έλεγχο ρουτίνας περιλαμβάνεται και η ανίχνευση μη αναμενόμενων IgG ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (αλλοαντισωμάτων) με την Έμμεση δοκιμασία Coombs. Ο έλεγχος αυτός είναι υποχρεωτικός για όλες της Rhesus D αρνητικές έγκυες ενώ η καθολική εφαρμογή του και στις Rhesus D θετικές έχει θεσπισθεί τα τελευταία χρόνια και περιλαμβάνεται στις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες αρκετών χωρών (Ηνωμένο Βασίλειο³⁸, ΗΠΑ³⁹, Καναδά⁴⁰, κ.α.). Γίνεται σε όλες τις έγκυες κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την επανάληψη του ελέγχου διαφέρουν μεταξύ των κρατών. Στις ΗΠΑ, σύμφωνα με το AABB's Guidelines for Prenatal and Perinatal Immunohematology-2005³⁹, δεν συνιστάται επανάληψη του ελέγχου εφόσον το αρχικό

αποτέλεσμα ήταν αρνητικό, εκτός από τις D αρνητικές πριν τη χορήγηση υπεράνοσης D γ-σφαιρίνης και στις D θετικές όταν υπάρχει ιστορικό μετάγγισης ή ιστορικό ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων. Στη Μεγάλη Βρετανία, σύμφωνα με το BCSH's Guideline for Blood Grouping and Antibody Testing in Pregnancy-2007³⁸, συνιστάται η επανάληψη του ελέγχου σε όλες τις έγκυες την 28η εβδομάδα της κύησης (Recommendation 6, Level III, Grade B).

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ. Όταν το αποτέλεσμα της Έμμεσης δοκιμασίας Coombs αποβεί θετικό ακολουθεί ταυτοποίηση του αντισώματος για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος πρόκλησης αιμολυτικής νόσου από κλινικά σημαντικό αντίσωμα. Στη συνέχεια γίνεται τιτλοποίηση για να προσδιορισθεί ο τίτλος μέχρι τον οποίο ανιχνεύεται το αντίσωμα.

ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ. Ο έλεγχος του τίτλου πρέπει να ξεκινάει όσο το δυνατόν νωρίτερα στην κύηση για να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο σοβαρής αιμολυτικής νόσου, αλλά και για να υπάρχει μία αρχική τιμή βάσει της οποίας θα συγκρίνονται οι επόμενοι τίτλοι. Από την 18η-28η εβδομάδα ο έλεγχος γίνεται κάθε 4 εβδομάδες και μετά την 28η κάθε 2 εβδομάδες. Η παρακολούθηση των τάσεων αύξησης ή όχι του τίτλου του αντισώματος πέραν ενός κρίσιμου ορίου (critical titer) θα καθορίσει την αναγκαιότητα για εκτίμηση της βαρύτητας της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού με άλλες μη ορολογικές μεθόδους όπως η αμνιοπαρακέντηση ή η μέτρηση της ροής στην εγκεφαλική αρτηρία. Εξ αυτού καθίσταται προφανές ότι δεν πρέπει να γίνεται τιτλοποίηση του αντισώματος κατά τον τοκετό γιατί δεν έχει καμία χρησιμότητα. Καθίσταται επίσης προφανές ότι ο τίτλος του αντισώματος δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη της σοβαρότητας της αιμολυτικής νόσου.

ΤΙΤΛΟΣ D ΚΑΙ ΜΗ D ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Αντι-D. Όταν ο τίτλος του αντι-D αντισώματος με την τεχνική του σωληναρίου είναι 4 θεωρείται ότι η έγκυος έχει ευαισθητοποιηθεί. Εάν υπάρχει ιστορικό χορήγησης ανοσοπροφύλαξης τότε είναι δύσκολο να διαχωρισθεί εάν πρόκειται για ευαισθητοποίηση ή παθητική ανοσία. Με τίτλο 4 και 8 συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση μέχρι την 28η εβδομάδα και στη συνέχεια ανά δεκαπενθήμερο. Εάν ο τίτλος φτάσει το κρίσιμο όριο του 16 ή 32 τότε συνιστάται η παρακολούθηση του εμβρύου με μη ορολογικές μεθόδους.

Αντι-c. Ο τίτλος 32 συσχετίζεται με σοβαρή αιμολυτική νόσο. Ο τίτλος και η τιμή της οπτικής πυκνότητας (ΔOD_{450}) που λαμβάνεται από την αμνιοπαρακέντηση είναι αντίστοιχες του αντι-D και γι αυτό συνιστάται η ίδια παρακολούθηση⁴¹.

Αντι-K. Ο τίτλος του αντισώματος δεν αποτελεί δείκτη εκτίμησης της σοβαρότητας της αιμολυτικής νόσου. Στην προκειμένη περίπτωση η παρακολούθηση του εμβρύου γίνεται με μη ορολογικές μεθόδους ενώ παράλληλα γίνεται προσδιορισμός του πατρικού Kell αντιγόνου⁴².

Αντι-M. Τα αντι-M αντισώματα σπάνια προκαλούν αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού γιατί είναι κυρίως τάξης IgM. Επειδή όμως υπάρχουν σε μικρές ποσότητες και αντισώματα τάξης IgG που μπορεί να ανιχνευθούν στις δοκιμασίες με αντισφαιρινικό ορό έχει μεγάλη σημασία να αξιολογηθεί η πιθανότητα αιμολυτικής νόσου. Αρχικά γίνεται έμμεση αντισφαιρινική δοκιμασία με φυσιολογικό ορό χωρίς αραίωση του ορού. Εάν είναι αρνητική δεν χρειάζεται περαιτέρω τιτλοποίηση. Εάν είναι θετική ακολουθεί η κανονική

διαδικασία τιτλοποίησης. Εάν ο τίτλος είναι ίσος ή μεγαλύτερος του 16 τότε θα πρέπει να καθοριστεί η παρουσία και ο τίτλος του IgG anti-M με περαιτέρω επεξεργασία του ορού. Εάν ο τίτλος επιβεβαιωθεί ότι είναι ίσος ή μεγαλύτερος του 16 τότε συνιστάται η παρακολούθηση του εμβρύου με μη ορολογικές μεθόδους⁴³.

Αντι-Fya. Ο τίτλος 64 θεωρείται το κρίσιμο όριο πέραν του οποίου συνιστάται η παρακολούθηση του εμβρύου με μη ορολογικές μεθόδους^{44, 45}

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα όσον αφορά τον κρίσιμο τίτλο στα εκτός D αντισώματα που ανιχνεύονται κατά την κύηση^{46, 47} αλλά συνήθως είναι υψηλότερος σε σχέση με του anti-D. Γενικώς ο τετραπλασιασμός του τίτλου οποιουδήποτε αντισώματος είναι ενδεικτικός για την ανάγκη περαιτέρω διαγνωστικής διερεύνησης. Η τιτλοποίηση του αντισώματος και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει πάντα να γίνεται σε συνεργασία με τον μαιευτήρα για να σχεδιασθεί η παρακολούθηση της εγκύου.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΝΤΙ ΤΗΣ ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗΣ

Μερικοί Ευρωπαίοι μελετητές^{48,49} προτείνουν τη χρήση λειτουργικών δοκιμασιών που μετρούν την φαγοκυττάρωση ή την κυτταροτοξικότητα αντί της τιτλοποίησης. Τέτοιες δοκιμασίες είναι η monocyte monolayer assay (MMA), η chemiluminescence test (CLT) και η antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay (ADCC). Από αυτές η δοκιμασία ADCC φαίνεται να αποτελεί έναν καλύτερο δείκτη σε σύγκριση με τον τίτλο του αντισώματος για την λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση επεμβατικών διαδικασιών όπως της αμνιοπαρακέντησης^{50,51,52}. Οι λειτουργικές δοκιμασίες δεν έχουν ευρεία χρήση γιατί είναι πολύπλοκες, πολύ δυσκολότερες τεχνικά συγκριτικά

με την τεχνική της τιτλοποίησης και τα αποτελέσματα δεν επικυρώνονται εύκολα.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΑΤΕΡΑ

Όταν διαπιστωθεί ότι η έγκυος έχει αναπτύξει αλλοαντισώματα που μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού τότε είναι σκόπιμος ο έλεγχος των πατρικών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων.

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Για να προσδιοριστεί ο πατρικός γονότυπος των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων, ιδιαίτερα όσο αφορά το D αντιγόνο, έχουν αναπτυχθεί μοριακές τεχνικές, οι οποίες επίσης χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του εμβρυϊκού υλικού που ελήφθη κατά την αμνιοπαρακέντηση ή κατά τη λήψη τροφοβλάστης. Παράλληλα έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι απομόνωσης του εμβρυϊκού DNA από το περιφερικό αίμα της μητέρας χωρίς να χρειάζονται επεμβατικές διαδικασίες^{53.54.55.56.57.58.59}. Παρά τα προβλήματα που παρουσιάζει η εφαρμογή της μεθόδου, λόγω της μικρής ποσότητας εμβρυϊκού DNA που κυκλοφορεί στο μητρικό πλάσμα, χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του εμβρυϊκού Rhesus D αντιγόνου. Από το 2004 η μέθοδος εφαρμόζεται και για τον προσδιορισμό των αντιγόνων Kell, c και E του συστήματος Rhesus⁶⁰. Αν και δεν υπάρχουν τυποποιημένες διαδικασίες (kit) για αυτές τις μεθόδους και προς το παρόν εκτελούνται μόνο με in house τεχνικές σε εξειδικευμένα ή ερευνητικά εργαστήρια, η μέθοδος χρησιμοποιείται στις κυήσεις αυξημένου κινδύνου με προοπτικές ευρύτερης εφαρμογής της.

ΜΗ ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται, πλην των ορολογικών, περιγράφονται εν συντομία και είναι επεμβατικές ή μη.

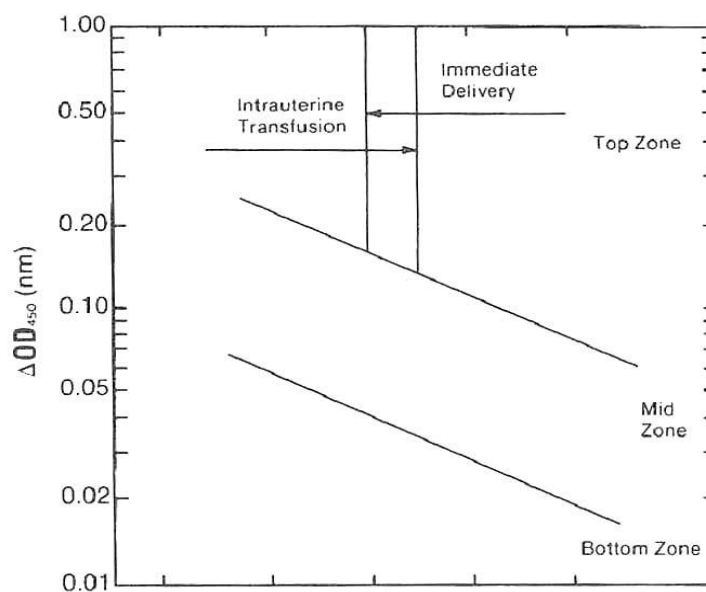
Στις μη επεμβατικές εξετάσεις^{61.62.} συγκαταλέγονται:

1. Το υπερηχογράφημα, που είναι χρήσιμο για τη διάγνωση του εμβρυϊκού ύδρωπα αλλά και για τον ακριβή προσδιορισμό της ηλικίας της κύησης.
2. Η μέτρηση της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία του εμβρύου με τη χρήση υπερήχων (middle cerebral arteria-peak systolic velocity, MCA-PSV)^{63.64.65.} Στηρίζεται στο γεγονός ότι η αναιμία του εμβρύου οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής παροχής και της ροής του αίματος που μπορεί να μετρηθεί στην προσιτή μέση εγκεφαλική αρτηρία. Είναι χρήσιμη στην διάγνωση ήπιας ή σοβαρής αναιμίας χωρίς ύδρωπα. Εκτελείται από την 18η-35η εβδομάδα κάθε 7-15 ημέρες^{66.} Όταν η ταχύτητα της αιματικής ροής αυξηθεί 1 ½ φορά πάνω από τη μέση τιμή τότε συνιστάται άμεση εκτίμηση της αναιμίας του εμβρύου. Με την εφαρμογή της παρακολούθησης της αιμολυτικής νόσου με τη μέτρηση της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και την εισαγωγή μοριακών τεχνικών για την αντιγονική τυποποίηση του εμβρύου από το μητρικό αίμα, μειώθηκαν οι επεμβατικοί χειρισμοί και οι επιλοκές τους κατά 70% .

Στις επεμβατικές εξετάσεις συγκαταλέγονται:

1. Η αμνιοπαρακέντηση. Είναι μία κλασική επεμβατική μέθοδος, η αξιοπιστία της οποίας σχετίζεται με την εβδομάδα κύησης. Στηρίζεται στη μέτρηση της οπτικής πυκνότητας του αμνιακού υγρού, η οποία μεταβάλεται λόγω της χολερυθρίνης. Με βάση το γράφημα Liley⁶⁷ (εικόνα 6) τα αποτελέσματα της μέτρησης της οπτικής πυκνότητας καταγράφονται σε τρία επίπεδα. Τιμές στο υψηλότερο επίπεδο (top zone) υποδεικνύουν σοβαρή αιμολυτική νόσο, στο χαμηλό (bottom zone) ήπια νόσο ή απουσία νόσου ενώ τιμές στο μεσαίο επίπεδο (mild zone) συνιστούν επανάληψη του ελέγχου. Εάν οι τιμές της οπτικής πυκνότητας ευρίσκονται στο υψηλότερο επίπεδο (top zone) και η κύηση είναι μικρότερη των 32 εβδομάδων, πρέπει να γίνει ενδομήτρια μετάγγιση, ενώ αν είναι μεγαλύτερη των 34 εβδομάδων πρέπει να γίνει άμεσα ο τοκετός. Εάν η έγκυος ευρίσκεται μεταξύ της 32ης και 34ης εβδομάδας τότε η απόφαση για μετάγγιση ή τοκετό θα εξαρτηθεί από την ωριμότητα του εμβρύου. Η τεχνική μπορεί να εφαρμοσθεί από την 24η εβδομάδα της κύησης και μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 1-2 εβδομάδες. Χρειάζεται προσοχή κατά την εκτέλεση της γιατί μπορεί να αυξήσει την εμβρυομητρική αιμορραγία με αποτέλεσμα την επιδείνωση της αιμολυτικής νόσου.

ΕΙΚΟΝΑ 6.
Διάγραμμα Liley



2. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 με την είσοδο στην καθημερινή πράξη της υπερηχογραφίας άρχισε να εφαρμόζεται η κατευθυνόμενη λήψη δείγματος εμβρυϊκού αίματος από τον ομφάλιο (fetal blood sampling FBS ή percutaneous umbilical blood sampling PUBS). Πρόκειται για άμεση και ακριβή μέθοδο διάγνωσης της εμβρυϊκής αναιμίας και οξέωσης γιατί μετρά άμεσα την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη⁶⁸.⁶⁹ Η επιβεβαίωση της εμβρυϊκής προέλευσης του δείγματος γίνεται με τη μέτρηση του μέσου όγκου ερυθρών και της μέτρησης του ποσοστού της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης F. Όταν, κατά τη μέτρηση, η αιμοσφαιρίνη είναι μικρότερη από τα 2g/dl της αναμενόμενης για την ηλικία της κύησης τότε πρόκειται για ήπια αναιμία. Εάν η αιμοσφαιρίνη είναι χαμηλότερη κατά 2-7g/dl από την αναμενόμενη τότε πρόκειται για μέτριας βαρύτητας αναιμία και εάν είναι μικρότερη από 7g/dl πρόκειται για σοβαρή αναιμία. Η τεχνική έχει το πλεονέκτημα της πρόσβασης στην ομφαλική φλέβα οπότε δίνει τη δυνατότητα και της ταυτόχρονης μετάγγισης. Λόγω των επιπλοκών που παρουσιάζει όπως αύξηση των εμβρυϊκών θανάτων σε ποσοστό 1-2% και της αύξησης της εμβρυομητρικής αιμορραγίας η τεχνική εφαρμόζεται επι ειδικών ενδείξεων και όχι σε ρουτίνα.

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο περιγεννητικός έλεγχος περιλαμβάνει στη μητέρα τον προσδιορισμό της ομάδας αίματος ABO - Rh και την έμμεση δοκιμασία Coombs εάν δεν έχουν ελεγχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις περιπτώσεις που είναι γνωστή η αλλοανοσοποίηση της μητέρας πρέπει να γίνει διερεύνηση για πιθανή ανάπτυξη και άλλου αντισώματος όπως επίσης και στις περιπτώσεις που ανιχνεύεται πρώτη φορά αντίσωμα κατά τον τοκετό. Στις D αρνητικές μητέρες δεν πρέπει να παραλείπεται η εκτίμηση του μεγέθους της εμβρυομητρικής αιμορραγίας. Στο νεογνό προσδιορίζεται η ομάδα αίματος ABO - Rh. Ο έλεγχος για D weak του νεογνού συνιστάται σύμφωνα με τις οδηγίες της AABB's Guidelines for Prenatal and Perinatal Immunohematology-2005 σε όλα τα νεογνά D αρνητικών μητέρων ενώ σύμφωνα με τις οδηγίες της BCSH's Guideline for Blood Grouping and Antibody Testing in Pregnancy-2007 δεν κρίνεται απαραίτητο εφόσον χρησιμοποιούνται υψηλής συγγένειας αντι-D αντιδραστήρια. Κοινή είναι η οδηγία, όσον αφορά τον έλεγχο της άμεσης δοκιμασίας Coombs (Direct Antiglobulin Test, DAT), σύμφωνα με την οποία πρέπει να εκτελείται στις περιπτώσεις που δεν είναι γνωστό εάν η μητέρα είχε αναπτύξει αλλοαντισώματα όπως και σε εκείνες που είναι γνωστό ότι έχουν αναπτύξει³⁰. Παρά το γεγονός ότι από αρκετούς εφαρμόζεται ο έλεγχος της DAT σε όλα τα νεογνά η πρακτική αυτή γενικώς δεν ενθαρρύνεται.

RHESUS ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η χρήση της αντι-D υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (RhIG) καταστέλλει την ανοσολογική απάντηση μέσω της ανοσοκαταστολής της επαγόμενης από το αντίσωμα (antibody-mediated immune suppression), όπως δρά γενικώς η

εξωγενής χορήγηση της γ-ανοσοσφαιρίνης (IgG). Ο πιθανότερος μηχανισμός δράσης είναι η κεντρική αναστολή, κατά την οποία εμποδίζεται η επαφή του επικαλυμμένου από RhDIG εμβρυϊκού ερυθροκυτταρικού αντιγόνου με τα Β λεμφοκύτταρα καθώς και η απελευθέρωση κυτοκινών, που τελικά εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των αντιγονο-ειδικών Β λεμφοκυττάρων^{70.71}.

Η Rhesus D υπεράνοση γ-σφαιρίνη (RhIG) είναι συμπυκνωμένη αντι-D γ-σφαιρίνη και παράγεται κατά την κλασματοποίηση του ανθρωπίνου πλάσματος ενώ ανασυνδυασμένη (recombinant) D ανοσοσφαιρίνη^{72.73} έχει παραχθεί από το 1984 αλλά δεν έχει πάρει άδεια κυκλοφορίας.

Χορηγείται ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως στις D αρνητικές μητέρες που δεν έχουν αναπτύξει ήδη αντι-D για να προληφθεί η D αλλοανοσοποίηση κατά:

- τον τοκετό
- την αμνιοπαρακέντηση
- στη λήψη τροφοβλάστης
- στη λήψη ομφαλικού αίματος
- σε όλες τις ενδομήτριες θεραπευτικές επεμβάσεις
- σε έκτοπη κύηση
- σε εμβρυϊκό θάνατο
- σε αυτόματες, τεχνητές ή θεραπευτικές εκβολές
- σε κοιλιακό τραυματισμό, πτώση

Η προτεινόμενη^{21.37.74} δοσολογία είναι 20μg αντί-D/ml εμβρυϊκών ερυθρών ή κατά τις οδηγίες του WHO 25μg αντί-D/ml εμβρυϊκών ερυθρών. Πρίν από τη 12η εβδομάδα της κύησης, επιβεβαιωμένης με υπερήχους, σε ανεπίπλεκτες αποβολές ή σε μικρές ανώδυνες κοιλιακές αιμορραγίες, η χορήγηση RhIG δεν έχει απόλυτη ένδειξη, γιατί ο κίνδυνος εμβρυομητρικής

αιμορραγίας είναι εξαιρετικά μικρός, εάν όμως ενδείκνυται, η συνιστώμενη δόση είναι 50μg RhIG. Μετά την 13η εβδομάδα έχει απόλυτη ένδειξη και συνιστάται η πλήρης δόση 300μg. Σε ανεπίπλεκτη κύηση συνιστώνται 2 πλήρης δόσεις RhIG. Η πρώτη δόση χορηγείται την 28η εβδομάδα της κύησης και η δεύτερη έως 72 ώρες μετά τον τοκετό. Η δόση αυτή επαρκεί για όγκο εμβρυικών ερυθρών έως 15 ml και προσφέρει προφύλαξη για 12 εβδομάδες. Εάν η έγκυος εκτεθεί σε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο ευαισθητοποίησης όπως αμνιοπαρακέντηση κατά την 16η- 18η εβδομάδα πρέπει να προστεθεί μία πλήρης δόση ακόμα. Εάν υποβληθεί σε αμνιοπαρακέντηση κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο χορηγείται μία πλήρης δόση και εάν η αμνιοπαρακέντηση επαναληφθεί μετά από διάστημα μεγαλύτερο των 21 ημερών η δόση επαναλαμβάνεται. Οι 5 δόσεις είναι το ανώτατο όριο δόσεων που μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά στον ίδιο χρόνο. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δοσολογία, τότε επαναλαμβάνεται η χορήγηση μετά από 72 ώρες, μέχρι την πλήρη κάλυψη της μητέρας. Εάν η υπεράνοση ανοσοσφαιρίνη RhIG πρέπει να χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις τότε προτιμάται η ενδοφλέβια οδός χορήγησης ανά 8 ωρο μέχρι να επιτευχθεί η υπολογισθείσα δόση.

Η προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την εκτίμηση της εμβρυομητρικής αιμορραγίας αναφέρθηκε στο σχετικό κεφάλαιο.

Γενικώς δεν υπάρχει ενιαία γραμμή στις κατευθυντήριες οδηγίες⁷⁵. (εικόνα 7) των διαφόρων χωρών για τη δοσολογία της ανοσοσφαιρίνης και στην εβδομάδα που θα γίνει η χορήγηση της, όλες όμως συστήνουν την προφυλακτική χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τον τοκετό εφόσον το νεογνό είναι Rhesus D θετικό.

ΕΙΚΟΝΑ 7. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙ-D ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ⁷⁵.

- 1) The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Σύσταση: 300 µg την 28η εβδομάδα (σύσταση grade:A) ή 2 δόσεις 100-120 µg την 28η και την 34η εβδομάδα της κύησης.
- 2) The Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI), και the Italian Society of Gynaecology and Obstetrics (SIGO). Σύσταση: 250-300 µg την 28η εβδομάδα.
- 3) The American Society of Clinical Pathologists (ASCP). Σύσταση: 300 µg την 28η-30η εβδομάδα.
- 4) The American College of Obstetrician and Gynaecologists (ACOG). Σύσταση: ανοσοπροφύλαξη την 28η εβδομάδα χωρίς να καθορίζει τη δοσολογία. (σύσταση grade:A)
- 5) The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (ΗΠΑ). Σύσταση: 300 µg την 24η-28η εβδομάδα.
- 6) The National Institute for Clinical Excellence (NICE) και the British Committee for Standards in Haematology (BCSH (ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ). Σύσταση: 100 µg (500 UI) την 28η και την 34η εβδομάδα.
- 7) The National Health and Medical Research Council (NHMRC) και The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) (Αυστραλία). Σύσταση: 125 µg (625 UI) την 28η και την 34η εβδομάδα.
- 8) The French. Σύσταση: 300 µg την 28η (\pm 1) εβδομάδα.
- 9) The Dutch. Σύσταση: 200 µg την 30η εβδομάδα.
- 10) The Spanish Society of Blood Transfusion (SETS) και the Spanish Society of Obstetrics and Gynaecology. Σύσταση: 300 µg την 28η εβδομάδα.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Στην Ελλάδα σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την προγεννητική φροντίδα και παρακολούθηση των εγκύων, στην πρώτη επίσκεψη, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, μεταξύ των άλλων εξετάσεων γίνεται προσδιορισμός της ομάδας αίματος της εγκύου ως προς τα ABO και Rhesus ερυθροκυτταρικά αντιγόνα. Επί Rhesus αρνητικού αντιγόνου, γίνεται έμμεση δοκιμασία Coombs για την αναζήτηση anti- RhD αντισωμάτων. Η αναζήτηση μη αναμενόμενων αντισωμάτων (αλλοαντισωμάτων) στις RhD αρνητικές έγκυες είναι καθιερωμένη και εκτελείται απαρεγκλίτως. Στις RhD θετικές έγκυες η αναζήτηση μη αναμενόμενων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων είναι προαιρετική και δεν υπάρχει ενιαία κατευθυντήρια γραμμή.

Τα Ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα για την συχνότητα ανάπτυξης και τον τύπο των μη αναμενόμενων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων, είναι φτωχά. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να εκτιμηθεί η συχνότητα ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων κατά την κύηση στην Ελλάδα, να καταγραφούν τα συχνότερα αντισώματα που αναπτύσσονται και οι παράγοντες που επηρεάζουν την δημιουργία τους.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στις υπηρεσίες αιμοδοσίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "ΑΤΤΙΚΟΝ" και του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου της Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων". Τα δύο νοσοκομεία διαθέτουν μαιευτικά- γυναικολογικά τμήματα και εξωτερικά ιατρεία για την παρακολούθηση των εγκύων. Στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο έχει αναπτυχθεί μονάδα εξωσωματικής γονιμοποίησης ενώ στο Κρατικό υπάρχει μονάδα πρόληψης μεσογειακής αναιμίας στην οποία προσέρχονται οι έγκυες για έλεγχο αιμοσφαιρινοπαθειών.

Η μελέτη διήρκεσε από τον Ιανουάριο του 2006 έως τον Ιούνιο του 2011. Στο διάστημα αυτό των τεσσάρων και ήμισυ ετών εξετάστηκαν δείγματα αίματος 4.368 εγκύων που προσήλθαν στις υπηρεσίες αιμοδοσίας ή στα μαιευτικά τμήματα των δύο νοσοκομείων για αιματολογικό έλεγχο κύησης ή για τοκετό.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν αφορούσαν την ηλικία και την εθνικότητα (Ελληνίδες-Αλλοδαπές) των εγκύων γυναικών. Οι εξετάσεις περιελάμβαναν τον προσδιορισμό της ομάδας αίματος ως προς το ABO σύστημα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων και το αντιγόνο Rhesus D. Επίσης περιελάμβαναν τον προσδιορισμό του φαινοτύπου των Rhesus ερυθροκυτταρικών αντιγόνων C c E e και τον προσδιορισμό του αντιγόνου Kell. Σε όλα τα δείγματα έγινε Έμμεση δοκιμασία Coombs (Indirect Antiglobulin Test, IAT) με τη χρήση 3 κυττάρων γνωστής αντιγονικής σύνθεσης (screening test).

Καταγράφηκε το τρίμηνο της κύησης κατά τον έλεγχο όπως επίσης και το γυναικολογικό-μαιευτικό ιστορικό των εγκύων. Στο γυναικολογικό-μαιευτικό ιστορικό ελήφθησαν υπόψη οι ολοκληρωμένες κυήσεις καθώς επίσης οι αυτόματες και τεχνητές εκβολές και η γέννηση νεκρού εμβρύου.

Καταγράφηκε το ιστορικό μετάγγισης και το ιστορικό αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού σε προηγούμενες κυήσεις.

Ο έλεγχος αυτός γίνεται στα πλαίσια των τακτικών εξετάσεων και εφαρμόζεται συστηματικά σε όλες τις έγκυες που εξετάζονται για πρώτη φορά και από τις δύο υπηρεσίες αιμοδοσίας.

Τα δείγματα αίματος είχαν συλλεχθεί σε σωληνάρια με αντιπηκτικό EDTA και εξετάστηκαν μέσα σε εικοσιτέσσερις ώρες από τη συλλογή τους, φυλασσόμενα σε θερμοκρασία 4°C. Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση πλήρως αυτοματοποιημένης μεθόδου στον αυτόματο αναλυτή INNOVA Ortho Clinical Diagnostics σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας. Επί θετικού αποτελέσματος της Έμμεσης δοκιμασίας Coombs έγινε περαιτέρω διερεύνηση για την ταυτοποίηση του αντισώματος με τη χρήση 11 ερυθροκυττάρων του εμπορίου γνωστής αντιγονικής σύνθεσης (panel) των εταιρειών Ortho Clinical Diagnostics και Diamed σε κάρτες μικροσφαιριδίων ή γέλης αντίστοιχα, στους 37°C. Όταν το αντίσωμα που ανιχνευόταν ήταν αντι-D, τότε κατά περίπτωση γινόταν περαιτέρω έλεγχος για την ανεύρεση του τίτλου του αντισώματος. Επειδή τα αντισώματα που δεν ανιχνεύονται με την Έμμεση δοκιμασία Coombs στους 37°C δεν θεωρούνται σημαντικά γι αυτό η χρήση των επεξεργασμένων με ένζυμο ερυθρών δεν συγκαταλέγεται στον συνήθη έλεγχο ρουτίνας και

πραγματοποιήθηκε μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις με διαγνωστικό πρόβλημα.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε κατά chi-square (χ^2) και Fisher's exact test με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Prism 2. Όπου οι τιμές p ήσαν ίσες ή μικρότερες του 0.05 τα ευρήματά μας αξιολογήθηκαν ως στατιστικά σημαντικά.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά εξετάστηκαν 4.368 έγκυες διάμεσης ηλικίας 30 ετών (εύρος διακύμανσης 14-50). Οι 3292 (75,37%) ήταν Ελληνίδες διάμεσης ηλικίας 30 ετών (εύρος 14-50) και οι 1076 (24,63%) αλλοδαπές διάμεσης ηλικίας 27 ετών (εύρος 15-46). Ο μέσος αριθμός κυήσεων ήταν 2 κυήσεις με εύρος διακύμανσης 1-9 κυήσεις ανεξαρτήτως εθνικότητας. Αναλυτικότερα, από τις έγκυες που ελέχθησαν οι 1.741 (ποσοστό 39,86%) ήσαν πρωτοτόκες, οι 1214 (ποσοστό 27,79%) ήσαν δευτεροτόκες, οι 706 (ποσοστό 16,16%) πολυτόκες ενώ σε 707 έγκυες (ποσοστό 16,18%) δεν ήταν γνωστό το γυναικολογικό / μαιευτικό ιστορικό τους. Από τις αλλοδαπές οι 362 (ποσοστό 33,6%) ήσαν πρωτοτόκες, οι 254 (ποσοστό 23,6%) ήσαν δευτεροτόκες, οι 149 (ποσοστό 13,8%) πολυτόκες και σε 311 (ποσοστό 28,9%) δεν ήταν γνωστό το μαιευτικό ιστορικό τους.

Όσον αφορά την κατανομή ως προς την ηλικία της κύησης οι 3720 γυναίκες (ποσοστό 85,16%) ευρίσκοντο στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και εξ αυτών οι 829 (22,3%) ήσαν αλλοδαπές. Στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης ήσαν 123 (ποσοστό 2,82%) εκ των οποίων οι 39 (31,7%) αλλοδαπές ενώ στο πρώτο τρίμηνο βρίσκονταν 372 (ποσοστό 8,52%) έγκυες εκ των οποίων 108 (29%) αλλοδαπές. Σε 153 εγκύους (ποσοστό 3,5%) δεν υπήρχε πληροφορία για την ηλικία της κύησης και εξ αυτών οι 100 (65,4%) ήσαν αλλοδαπές. Η κατανομή κατά τρίμηνο, αριθμό κυήσεων και εθνικότητα συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Ιστορικό μετάγγισης αίματος ανέφεραν 87 έγκυες (ποσοστό 2%) εκ των οποίων οι 16 (18,4%) ήσαν αλλοδαπές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κατανομή κατά τρίμηνο κύησης και αριθμό κυήσεων.

Ηλικία κύησης ανά τρίμηνο	1η κύηση (αλλοδαπές)	2η κύηση (αλλοδαπές)	>2 κυήσεις (αλλοδαπές)	Άγνωστο μαιευτικό ιστορικό (αλλοδαπές)	Σύνολο (αλλοδαπές)
Πρώτο τρίμηνο	113 (39)	87 (18)	94 (26)	78 (25)	372 (108)
Δεύτερο τρίμηνο	33 (7)	42 (17)	29 (7)	19 (8)	123 (39)
Τρίτο τρίμηνο	1591 (316)	1080 (217)	577 (116)	472 (180)	3720 (829)
Άγνωστο τρίμηνο	4	5 (2)	6	138 (98)	153 (100)
Σύνολο	1741 (362)	1214(254)	706 (149)	707 (311)	4368 (1076)

Στην παρένθεση αναφέρονται τα στοιχεία που αντιστοιχούν στον πληθυσμό των αλλοδαπών εγκύων.

Από το σύνολο των εγκύων που ελέγχθηκε οι 457 (ποσοστό 10,46%) ήσαν αρνητικές ως προς το Rhesus D αντιγόνο και εξ αυτών οι 353 (77,2%) ήσαν Ελληνίδες και οι 104 (22,8%) αλλοδαπές. Όσον αφορά το αντιγόνο Kell οι 296 (ποσοστό 6,77%) ήσαν θετικές και εξ αυτών οι 52 (17,6%) αλλοδαπές (πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κατανομή Rhesus D και Kell αντιγόνων

	ΘΕΤΙΚΕΣ (ΑΛΛΟΔΑΠΕΣ)	ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ (ΑΛΛΟΔΑΠΕΣ)
Rhesus D	3911 (971)	457 (104)
Kell	296 (52)	4072 (1024)

Στο σύνολο του δείγματος υπήρχαν 35 έγκυες οι οποίες είχαν ελεχθεί τόσο κατά το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της κύησης όσο και κατά το τρίτο. Από αυτές οι 13 ήσαν πρωτοτόκες, οι 9 δευτεροτόκες, οι 10 πολύτοκες και σε 3 δεν ήταν γνωστή η ηλικία της κύησης ενώ 2 είχαν ιστορικό μετάγγισης. Σε όλες η έμμεση δοκιμασία Coombs ήταν αρνητική κατά το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο και μόνο σε 4 (5,7%) διαπιστώθηκε θετικοποίηση της κατά το τρίτο τρίμηνο. Ήταν όλες πρωτοτόκες και τα αντισώματα που ανέπτυξαν ήταν 2 αντι-D μετά από χορήγηση υπεράνοσης Rhesus σφαιρίνης, 1 αντι-Lea και 1 αντι-Ce αντίσωμα. Η έγκυος που ανέπτυξε το αντι-Ce αντίσωμα, είχε έναν εξαιρετικά σπάνιο φαινότυπο στα αντιγόνα του συστήματος Rhesus (CCDEE) και ανέφερε ιστορικό μετάγγισης και ανάπτυξης αντι-e αντισώματος. Η κύηση ήταν δίδυμος και ο πατέρας ομόζυγος ως προς το e. Στα πλαίσια αυτά βρισκόταν σε τακτική ανά 4 εβδομάδες παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της οποίας δεν ανιχνεύθηκε το γνωστό αντίσωμα αλλά αντιθέτως ανιχνεύθηκε το αντι-Ce στο τελευταίο τρίμηνο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΜΜΕΣΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ COOMBS

Κατά τον έλεγχο της έμμεσης δοκιμασίας Coombs (Indirect Antiglobulin Test, IAT) διαπιστώθηκε ότι 82 έγκυες γυναίκες (ποσοστό 1,9%) είχαν θετικό αποτέλεσμα και είχαν αναπτύξει μη αναμενόμενα ερυθροκυτταρικά αντισώματα.

Από τις 82 έγκυες με θετική IAT, οι 33 (ποσοστό 40%) ήταν πρωτοτόκες εκ των οποίων 7 (21,2%) αλλοδαπές, οι 18 (ποσοστό 22%) δευτεροτόκες εκ των οποίων 6 (33,3%) αλλοδαπές, οι 18 (ποσοστό 22%) πολύτοκες εκ των οποίων 4 (22%) αλλοδαπές ενώ σε 13 (ποσοστό 15,9%) δεν ήταν γνωστό το μαιευτικό ιστορικό και εξ αυτών οι 6 (46%) ήταν αλλοδαπές. Η κατανομή των ευαισθητοποιημένων γυναικών με βάση τον αριθμό κυήσεων στο μαιευτικό ιστορικό τους και συγκριτικά με αυτή των γυναικών που δεν είχαν αναπτύξει αλλοαντισώματα συνοψίζεται στον πίνακα 3.

Η στατιστική επεξεργασία κατά Chi-square (χ^2) έδειξε ότι η συχνότητα ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εγκύων με διαφορετικό αριθμό κυήσεων τόσο μεταξύ των Ελληνίδων, όσο και μεταξύ των αλλοδαπών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ευαισθητοποίηση και αριθμός κυήσεων

	Ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)	Μη ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)	Σύνολο
Πρωτοτόκες	33 (7)	1708 (355)	1741 (362)
Δευτεροτόκες	18 (6)	1196 (248)	1214 (254)
Πολύτοκες (>2 κυήσεις)	18 (4)	688 (145)	706 (149)
Άγνωστο ιστορικό κυήσεων	13 (6)	694 (305)	707 (311)
Σύνολο	82 (23)	4286 (1053)	4368 (1076)

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Κατά την διαδικασία της ταυτοποίησης των αντισωμάτων ανιχνεύτηκαν σε 82 εγκύους 84 αντισώματα γιατί σε μία έγκυο ταυτοποιήθηκαν 3 αντισώματα (anti-D, anti -C, anti - Kidd-Jkb).

α. Rhesus D αντισώματα

Από τα αντισώματα που ανιχνεύτηκαν τα 51 (ποσοστό 60,7%) ήταν αντί-Rhesus D (πίνακας 4). Από τα αντί-Rhesus D αντισώματα τα 43 (84,3%)

οφείλονταν σε προηγηθείσα χορήγηση υπεράνοσης αντί-Rhesus D γ-σφαιρίνης (RhDIgG) στις RhD αρνητικές έγκυες για την πρόληψη της ευαισθητοποίησης τους και χαρακτηρίστηκαν ως παθητικά αντί-RhD. Τα υπόλοιπα 8 οφείλονταν σε ευαισθητοποίηση της εγκύου και χαρακτηρίστηκαν ως άνοσα. Η συχνότητα ανίχνευσης συνολικά των αντί-RhD αντισωμάτων ανέρχεται στο σύνολο του δείγματος στο 1,17% ενώ στις RhD αρνητικές εγκύους ανεξαρτήτως αιτιολογίας στο 11,16%. Το ποσοστό ανίχνευσης των ανόσων αντί-RhD αντισωμάτων ανέρχεται στο σύνολο του δείγματος στο 0,18% και μεταξύ των RhD αρνητικών εγκύων στο 1,75%.

Από τα 8 άνοσα αντισώματα τα 4 ανιχνεύθηκαν σε δευτεροτόκους τα 2 στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και τα άλλα 2 στο τρίτο τρίμηνο ενώ τα υπόλοιπα 4 σε πολυτόκους στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Από τα 43 παθητικά αντί-RhD τα 40, ποσοστό 93%, ανιχνεύθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και αφορούσαν 22 πρωτοτόκες και 13 πολυτόκες ενώ σε 5 δεν ήταν γνωστό το ιστορικό προηγούμενων κύσεων. Τα 2 ανιχνεύθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο και αφορούσαν πρωτοτόκες και ένα κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και αφορούσε πολυτόκο. Σε καμία από τις 43 εγκύους δεν αναφερόταν ιστορικό μετάγγισης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Χαρακτηριστικά αντί-Rhesus D αντισωμάτων

	N	% στο σύνολο	% Στις θετικές IAT εγκύους
anti-D παθητικά	43	0,98	50,4
anti-D άνοσα	8	0,18	9,8
anti-D σύνολο	51	1,17	62,2

β. Αντισώματα εκτός Rhesus D

Εκτός των αντί-Rhesus D αντισωμάτων ταυτοποιήθηκαν σε 32 εγκύους 31 μη αναμενόμενα αντισώματα και σε μία περίπτωση πολλαπλά αντισώματα (anti-D, anti -C, anti - Kidd-Jkb). Συνολικά στις 4.368 εξετασθείσες ανιχνεύτηκαν 33 (ποσοστό 0,76%) αλλοαντισώματα πλὴν του Rhesus D. Τα αντισώματα που ανιχνεύτηκαν και συνοψίζονται στον πίνακα 5, ήσαν 2 anti-c, 1 anti-Ce, 6 anti-E, 5 anti-Kell, 1 anti-Kidd-Jka, 4 anti- Lewis-Lea, 3 anti-M και 9 ήσαν απροσδιόριστα (πίνακας 5). Η συχνότητα ανίχνευσης των anti-Kell αντισωμάτων στις Kell αρνητικές έγκυες ανέρχεται στο 0,12%.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ταυτοποίηση αλλοαντισωμάτων

Ταυτοποίηση αντισώματος	N Αντισωμάτων	% Στο σύνολο	% Στις θετικές ΙΑΤ εγκύους
anti-D παθητικά	43	0,98	50,4
anti-D άνοσα	8	0,18	9,8
anti -c	2	0,04	2,4
anti -Ce	1	0,02	1,2
anti -E	6	0,14	7,3
anti -C	1	0,02	1,2
anti -Kell	5	0,11	6,1
anti -Kidd-Jka	1	0,02	1,2
anti -Lea	4	0,09	4,9
anti -M	3	0,07	3,7

anti - Kidd-Jkb	1	0,02	1,2
Απροσδιόριστα	9	0,2	11
Σύνολο	84	1,92	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΜΜΕΣΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ COOMBS ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΤΙΚΩΝ RHESUS-D ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Η παρουσία των Rhesus D αντισωμάτων που ανιχνεύτηκαν λόγω χορήγησης υπεράνοσης γ-σφαιρίνης Rhesus D (παθητικών) δεν υποδηλώνει ανοσολογική απάντηση και συνεπώς ευαισθητοποίηση της εγκύου και ως εκ τούτου δεν μπορούν να συμπεριληφθούν στην αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης αλλοαντισωμάτων. Η αφαίρεση τους από το σύνολο των θετικών ΙΑΤ μας δίνει την πραγματική συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων λόγω ευαισθητοποίησης. Στην περαιτέρω μελέτη δεν θα συμπεριληφθούν πλέον στη σειρά των δεδομένων μας έτσι οι πίνακες 3 και 5 που συνοψίζουν τη συσχέτιση της εμφάνισης αντισωμάτων με τον αριθμό κυήσεων και την ταυτοποίηση των αντισωμάτων, τροποποιούνται στους πίνακες 9 και 6 αντίστοιχα ώστε να απεικονίζονται τα αμιγώς άνοσα αντισώματα.

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΟΣΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Με τον περιορισμό των δεδομένων στα άνοσα αντισώματα, ταυτοποιήθηκαν 41 αντισώματα σε 39 εγκύους (0,89%) (πίνακας 6).

Για την περαιτέρω αξιολόγηση της ανίχνευσης των ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων έγινε καταγραφή των ευρημάτων μας μεταξύ των Ελληνίδων και των αλλοδαπών εγκύων γυναικών η οποία παρουσιάζεται στον πίνακα 7.

Η διάμεση (median) ηλικία των ευαισθητοποιημένων εγκύων ήταν 31 ετών (εύρος 17-42) και των μη ευαισθητοποιημένων τα 30 έτη (εύρος 14-50).

Αντίστοιχα οι ευαισθητοποιημένες αλλοδαπές ήταν 30 ετών (εύρος 17-39) και οι μη ευαισθητοποιημένες 27(εύρος 15-46).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Ταυτοποίηση άνοσων ερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων (όπως τροποποιήθηκε ο πίνακας 5 μετά την εξαίρεση των 43 παθητικών anti-D αντισωμάτων)

Ταυτοποίηση αντισώματος	N Αντισωμάτων	% Αντισωμάτων	% Στο σύνολο των κυήσεων
anti-D	8*	19,5	0,18
anti -c	2	4,88	0,04
anti -Ce	1	2,4	0,02
anti -E	6	14,6	0,14
anti -C	1*	2,4	0,02
anti -Kell	5	12,2	0,11
anti -Kidd-Jka	1	2,43	0,02
anti - Kidd-Jkb	1*	2,43	0,02
anti -Lea	4	9,7	0,09
anti -M	3	7,3	0,07
Απροσδιόριστα	9	22	0,2
Σύνολο	41		1,92

* Τα 3 αντισώματα με αστερίσκο (anti-D, anti -C, anti - Kidd-Jkb) ταυτοποιήθηκαν σε μια έγκυο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Κατανομή αντισωμάτων μεταξύ Ελληνίδων-Αλλοδαπών

	Αλλοδαπές	Ελληνίδες	ΣΥΝΟΛΟ
N	1076 (24,6 %)	3292 (75,4 %)	4368
Ευαισθητοποιημένες	17 (1,6 %)	22 (0,7 %)	39
$p=0,0101$ OR=2,39 95% CI=1,3-4,5			
D αντιγόνο αρνητικό	104	353	457
anti-D / D αρνητικές	6/104	2/353	8/457
$p=0,0023$ OR=10,74 95% CI=2,13-54,09			
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ			
anti-D άνοσα	6*	2	8
anti -C	1*	-	1
anti -c	-	2	2
anti -Ce	-	1	1
anti -E	2	4	6
anti -Kell	2	3	5
anti -Kidd-Jka	1	-	1
anti - Kidd-Jkb	1*	-	1
anti -Lea	1	3	4

anti -M	1	2	3
Απροσδιόριστα	4	5	9
ΣΥΝΟΛΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ	19	22	41
	(σε 17 γυναίκες)	(σε 22 γυναίκες)	(σε 39 γυναίκες)

* σε μια έγκυο ταυτοποιήθηκαν 3 αντισώματα (anti-D, anti -C, anti - Kidd-Jkb).

Από τις 17 Αλλοδαπές εγκύους οι 6 (35,3%) ανέπτυξαν anti-D, η 1(5,9%) anti-C μεγάλο, οι 2 (11,8%) anti-E, οι 2 (11,8%) anti -Kell, η 1(5,9%) anti -Kidd-Jka, η 1(5,9%) anti - Kidd-Jkb, η 1 (5,9%) anti -Lea, η 1(5,9%) anti -M και σε 4(23,5%) ήταν απροσδιόριστα. Στις 22 Ελληνίδες ανιχνεύθηκαν 2 anti-D (9,1%), 2 anti -c μικρό (9,1%), 1 anti -Ce (4,5%), 4 anti -E (18,2%), 3 anti -Kell (13,6%), 3 anti -Lea (13,6%), 2 anti -M (9,1%) και 5 (22,7%) ήσαν απροσδιόριστα.

Συνολικά ανιχνεύθηκαν 8/4368 (0,18%) άνοσα anti-D και 33/4368 (0,76%) εκτός anti-D αλλοαντισώματα.

Κατά τη στατιστική ανάλυση των ευρυμάτων μας διαπιστώθηκε ότι:

1) η συχνότητα ανίχνευσης ερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων στις αλλοδαπές (17/1076) σε σχέση με την παρατηρούμενη στις Ελληνίδες (22/3292) είναι στατιστικά σημαντική $p=0,0101$ OR=2,39 95% CI=1,3-4,5 κατά Chi-square (χ^2).

2) η συχνότητα ανίχνευσης anti-D αντισωμάτων στις αλλοδαπές Rhesus D αρνητικές αλλοδαπές (6/104) σε σχέση την παρατηρούμενη στις Ελληνίδες (2/353) είναι στατιστικά σημαντική $p=0,0023$ OR=10,74 95% CI=2,13-54,09 κατά Fisher's exact test.

3) η συχνότητα ανίχνευσης του anti-D στις ευαισθητοποιημένες αλλοδαπές (6/17) στο σύνολο των ανιχθευθέντων αντισωμάτων, δεν παρουσιάζει

στατιστικά σημαντική διαφορά, σε οριακό όμως βαθμό, από την αντίστοιχη που ανιχνεύεται στις ευαισθητοποιημένες Ελληνίδες (2/22) $p=0,059$ OR=5.455 95% CI=0.94-31.76 κατά Fisher's exact test.

4) η συχνότητα ανίχνευσης άλλων εκτός D αντισωμάτων δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ αλλοδαπών και Ελληνίδων $p=0,2206$ ns OR=1,7 95% CI=0,81-3,54 κατά Chi-square (χ^2).

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΕΩΝ

Μετά την εξαίρεση των παθητικών αντι-Rhesus D, βρέθηκαν 39 έγκυες με θετική ΙΑΤ (πίνακας 8). Από αυτές οι 9 (ποσοστό 23,1%) ήταν πρωτοτόκες και εξ αυτών 3 αλλοδαπές (33,3%), οι 11 (ποσοστό 28,2%) ήταν δευτεροτόκες εκ των οποίων 6 (60%) αλλοδαπές, οι 12 (ποσοστό 30,8%) πολυτόκες εκ των οποίων 4 (33,3%) αλλοδαπές και σε 7 εγκύους (ποσοστό 17,9%) δεν ήταν γνωστό το ιστορικό προηγούμενων κυήσεων εκ των οποίων οι 4 (50%) ήταν αλλοδαπές.

Κατά τη στατιστική επεξεργασία κατά Chi-square (χ^2) κατεδείχθη ότι η συχνότητα ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων επηρεάζεται από τον αριθμό των κυήσεων και είναι μεγαλύτερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ πολυτόκων και πρωτοτόκων γυναικών $p=0,0088$ OR= 0,3 95% CI= 1,13-0,7 κατά Chi-square (χ^2).

Η σύγκριση κατά Fisher's exact test μεταξύ πρωτοτόκων – δευτεροτόκων και δευτεροτόκων-πολυτόκων γυναικών δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα ανάπτυξης των ερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Ευαισθητοποίηση και αριθμός κυήσεων (τροποποιημένος πίνακας 3 μετά την εξαίρεση των 43 παθητικών αντι-Rhesus D)

	Ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)	Μη ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)
Πρωτοτόκες*	9(3)	1708 (355)
Δευτεροτόκες	11(7)	1196 (248)
Πολύτοκες (>2 κυήσεις)*	12(4)	688 (145)
Άγνωστο ιστορικό κυήσεων	7 (3)	694 (305)
Σύνολο	39 (16)	4286 (1053)

* πολύτοκες vs πρωτοτόκων $p=0,0088$ OR=0,3 95% CI= 1,13-0,7

πρωτοτόκες vs δευτεροτόκων ns

δευτεροτόκες vs πολυτόκων ns

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΑΝΑ ΤΡΙΜΗΝΟ

Κατά τη συσχέτιση της εμφάνισης αντισωμάτων με το τρίμηνο της κύησης (πίνακας 9), από τις 39 εγκύους οι 3 (ποσοστό 7,7%) βρίσκονταν στο πρώτο τρίμηνο και εξ αυτών μία (33,3%) αλλοδαπή, οι 3 (ποσοστό 7,7%) στο δεύτερο εκ των οποίων 2 (66,6%) αλλοδαπές και οι 33 (ποσοστό 84,6%) στο τρίτο τρίμηνο εκ των οποίων 7 (21,2%) αλλοδαπές.

Η στατιστική επεξεργασία κατά Chi-square (χ^2) ή κατά Fisher's exact test έδειξε ότι η συχνότητα ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων δεν

παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριμήνων της κύησης τόσο μεταξύ των Ελληνίδων, όσο και μεταξύ των αλλοδαπών εγκύων.

Η κατανομή των αντισωμάτων σε σχέση με το τρίμηνο της κύησης που ανιχνεύτηκαν και τον αριθμό των κυήσεων τόσο συνολικά όσο και στον πληθυσμό των αλλοδαπών εγκύων συνοψίζεται στον πίνακα 10.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Ευαισθητοποίηση και τρίμηνο κύησης (δεν συμπεριλαμβάνονται οι 43 έγκυες με παθητικά anti-D)

Τρίμηνο κύησης	Ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)	Μη ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)
Πρώτο τρίμηνο	3 (1)	367 (107)
Δεύτερο τρίμηνο	3 (2)	119 (37)
Τρίτο τρίμηνο	33 (4)	3647 (808)
Άγνωστο τρίμηνο	-	153 (99)
Σύνολο	39 (7)	4286 (1051)

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Κατανομή αντισωμάτων ανά τρίμηνο και αριθμό κυήσεων

Τρίμηνο	1η κύηση (αλλοδαπές)	2η κύηση (αλλοδαπές)	>2 κυήσεις (αλλοδαπές)	AMI* (αλλοδαπές)	Σύνολο (αλλοδαπές)
Πρώτο	1 (1)	- (-)	1 (-)	1 (-)	3(1)
Δεύτερο	1(-)	2 (2)	-(-)	- (-)	3(2)
Τρίτο	7 (2)	9 (4)	11 (4)	6(4)	33 (14)

Σύνολο	9 (3)	11 (6)	12 (4)	7(4)	39 (17)
--------	-------	--------	--------	------	---------

*AMI:Άγνωστο Μαιευτικό ιστορικό

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Από τις 4368 εγκύους του δείγματος μας οι 87 ανέφεραν ιστορικό μετάγγισης. Από αυτές οι 6 (ποσοστό 6,9%), εκ των οποίων η μία (16,6%) αλλοδαπή, είχαν αναπτύξει ερυθροκυτταρικά αντισώματα (πίνακας 11).

Τα αντισώματα που ανιχνεύθηκαν ήταν 1 anti-c μικρό, 1 anti-Ce, 2 anti-E, 1 anti -Kell και 1 απροσδιόριστο. Όλα τα αντισώματα ανιχνεύθηκαν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και αφορούσαν 2 πρωτοτόκες, 1 δευτεροτόκο και 3 πολύτοκες. Από τις πολύτοκες η μία ήταν αλλοδαπή.

Από τις 39 εγκύους στις οποίες ανιχνεύθηκαν ερυθροκυτταρικά αλλοαντισώματα οι 6 (6/39) είχαν ιστορικό μετάγγισης. Κατά τη συσχέτιση της επίδρασης της μετάγγισης στην ανάπτυξη ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στο σύνολο του δείγματος, η στατιστική επεξεργασία κατά Chi-square (χ^2) κατέδειξε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στη συχνότητα ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων ($p < 0,0001$, OR= 9,44 95% CI=3,8-23,16).

Από τις 17 αλλοδαπές στις οποίες ανιχνεύθηκαν ερυθροκυτταρικά αλλοαντισώματα μία (1/17) είχε ιστορικό μετάγγισης. Στον πληθυσμό των αλλοδαπών εγκύων, κατά τη συσχέτιση της επίδρασης της μετάγγισης στην ανάπτυξη ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανίχνευση αντισωμάτων μετά από μετάγγιση (Fisher's exact test $p=0,2$ OR=4,63 95% CI=0,57-37,41).

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Ευαισθητοποίηση και ιστορικό μετάγγισης

(δεν συμπεριλαμβάνονται οι 43 έγκυες με παθητικά anti-D)

	Ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)	Μη ευαισθητοποιημένες (Αλλοδαπές)	Σύνολο
Ιστορικό μετάγγισης	6 (1)	81 (14)	87 (15)
Χωρίς ιστορικό μετάγγισης	33 (16)	4205 (1038)	4238(1054)
Σύνολο	39 (17)	4286 (1052)	4325 (1069)

$P < 0,0001$, OR= 9,44 95% CI=3,8-23,16

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στον πίνακα 12 έγινε συγκεντρωτική καταγραφή των αποτελέσματά μας. Απεικονίζει τη σχέση των άνοσων αντισωμάτων που ταυτοποιήθηκαν με τον αριθμό των κηύσεων, το τρίμηνο της κύησης και το ιστορικό μετάγγισης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων

		1 ^η κύηση	2 ^η κύηση	κυήσεις >2	Άγνωστο μαιευτικό ιστορικό	ΣΥΝ.
1 ^ο τρίμηνο	IAT	1	-	1	1	
	ΘΕΤΙΚΗ					
	ΑΝΤΙΣΩΜΑ	1 anti-E	-	1 anti-c	1 anti-M	3
	* ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ	-	-	-	-	
2 ^ο τρίμηνο	IAT	1	2	-	-	
	ΘΕΤΙΚΗ					
	ΑΝΤΙΣΩΜΑ	1 anti-Lea	2 anti-D	-	-	3
	*ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ	-	-	-	-	
3 ^ο τρίμηνο	IAT	7	9	11	6	
	ΘΕΤΙΚΗ					
	ΑΝΤΙΣΩΜΑ	1 anti-c*	2 anti-D	3 anti-D	1 anti-E	
		1 anti-Ce*	2 anti-E	2 anti-E*	2 anti- Kell	
		2 anti-Lea	1 anti-Jka	1 anti-Kell*	1 anti-Lea	
		1 anti-M	2 anti-Kell	1 multiple abs (anti-D, anti- C, anti - Jkb)	1 anti-M	33
	2 απροσδιор.	2 απροσδιор.	4 απροσδιор.*	1 απροσδιор.		
	*ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ	2	1	3		
Σύνολο		9	11	12	7	39

*Ιστορικό Μετάγγισης

5. ΝΕΟΓΝΑ

Τα αντισώματα που ανιχνεύθηκαν στις εγκύους ήταν κλινικά σημαντικά που μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική νόσο του νεογνού, εκτός των αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων του συστήματος Lewis. Η πλειοψηφία των νεογνών που γεννήθηκαν από τις μητέρες που είχαν αναπτύξει μη αναμενόμενα ερυθροκυτταρικά αντισώματα είχαν θετική την άμεση δοκιμασία Coombs και συνεπώς εργαστηριακή εικόνα αιμολυτικής νόσου του νεογνού (πίνακας 13), αλλά κανένα δεν παρουσίασε βαριά αιμολυτική νόσο ώστε να υποβληθεί σε αφαιμαξομετάγγιση. Από τα νεογνά των 8 μητέρων που είχαν αναπτύξει anti-D, είχαμε ιατρικές πληροφορίες για τα 6, τα οποία είχαν θετική την άμεση δοκιμασία Coombs. Από αυτά μόνο ένα χρειάστηκε μία μικρού όγκου μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών, 3 αντιμετωπίστηκαν με φωτοθεραπεία και 2 δεν χρειάστηκαν καμία θεραπευτική αγωγή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Άμεση δοκιμασία Coombs νεογνών

Αντισώματα μητέρας	N μητέρων με αντισώματα	Άμεση Coombs νεογνών	Αφαιμαξομετάγγιση
anti-D	7	5 θετικές	
anti -c	2	Θετική/-	
anti -Ce	1	αρνητική	

anti -E	6	-	
anti-D, anti –C, anti - Kidd-Jkb	1*	Θετική	ΟΧΙ
anti -Kell	5	-	
anti -Kidd-Jka	1	Ασθενώς Θετική	
anti -M	3	1 αρνητική/-/-	

6. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Ανιχνεύθηκαν 41 αντισώματα σε 39 έγκυες (0.89%).

Τα συχνότερα αντισώματα που ανιχνεύθηκαν ήταν τα anti-D (19,5% επί των θετικών έμμεσων Coombs) ακολουθούμενα από τα anti-E (14,6%) και τα anti-Kell (12,2%).

Η συχνότητα ανάπτυξης anti-D αντισωμάτων στις Rhesus D αρνητικές αλλοδαπές (6/104) σε σχέση με την παρατηρούμενη στις Ελληνίδες Rhesus D αρνητικές (2/353) είναι στατιστικά σημαντική $p=0,0023$ OR=10,74 95% CI=2,13-54,09 κατά Fisher's exact test.

Από τα ευρήματα μας στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν:

1) στην ανάπτυξη αντισωμάτων μετά μετάγγιση, $p<0,0001$, OR=9,44 95% CI=3,8-23,16 και

2) στην αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης αντισωμάτων στις πολυτόκες σε σχέση με τις πρωτοτόκες, $p=0,0088$ OR=0,3 95% CI= 1,13-0,7.

Στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα ανίχνευσης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στο πρώτο, δεύτερο ή στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Στις έγκυες που είχε γίνει έλεγχος και κατά το πρώτο-δεύτερο τρίμηνο της κύησης δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικά αντισώματα παρά μόνο στην έγκυο που είχε ιστορικό μετάγγισης.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εκτίμηση της συχνότητας ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων κατά την κύηση είναι σημαντική για την πρόληψη και αντιμετώπιση της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και υψηλής θνησιμότητας που παρουσιάζει^{76.77.78.79.80.} Η χορήγηση της υπεράνοσης αντι-D γ-σφαιρίνης το 1968, που υπήρξε ένα από τα σπουδαιότερα επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής ιδίως της προληπτικής, στον τοκετό αρχικά και περί την 28η εβδομάδα της κύησης αργότερα, άλλαξε ουσιαστικά την πορεία της νόσου μειώνοντας τη συχνότητα της από 14% σε 1-2% και 0,1% αντίστοιχα. Στη μελέτη των Clarke και Whitfield το 1977^{81.82.}, είχαν αναφερθεί 106 θάνατοι από αντι-D αιμολυτική νόσο του νεογνού στην Αγγλία και Ουαλία, ενώ σε αντίστοιχη των Hussey και Clarke^{34.} το 1990 μόλις 11. Σε ανάλογες μελέτες του Walker και των συνεργατών του^{83.84.}, η συχνότητα της ανίχνευσης ανόσων αντι-D στις εγκύους από 1 / 238 το 1974, έπεσε στο 1 / 963 το 1988 και στο 1 / 1663 το 1990-92.

Η μείωση της D αλλοανοσοποίησης, ανέδειξε το ρόλο άλλων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στην πρόκληση αιμολυτικής νόσου με σημαντικότερα τα αντισώματα έναντι του αντιγόνου Kell και του c μικρού. Στη μελέτη των Koelewijn^{85.} και συνεργατών το συχνότερο αντίσωμα που ανιχνεύθηκε μετά το anti-D, ήταν το anti-Kell (11,6%) με επόμενο το anti-c

(8,5%), στη μελέτη του Kornstad L⁸⁶. το anti-c και το anti-E και στου van Dijk⁸⁷. και των συνεργατών του κατά σειρά συχνότητας το anti-c, το anti-E και το anti-Kell. Η βαρύτητα της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού που προκαλείται από τα εκτός D αλλοαντισώματα ποικίλει από ήπια έως σοβαρή ενώ δεν είναι σπάνιος ο εμβρυϊκός θάνατος.

Ο σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν να εκτιμήσει τη συχνότητα ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων έναντι των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων στις έγκυες στην Ελλάδα γιατί τα σχετικά Ελληνικά δεδομένα είναι πενιχρά^{88. 89. 90.91.92.93}. και περιορίζονται σε ανακοινώσεις συνεδρίων (πιν.14)

Πίνακας 14. Ελληνική βιβλιογραφία

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΓΚΥΩΝ	N ΕΓΚΥΩΝ	% IAT+	ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ	ΣΥΧΝΟΤΕΡΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ
Ζερβού Ε. και συνεργάτες ⁸⁸ (Ιωάννινα) Haema suppl 1999 ανακ.83	ΟΧΙ	4.296	1,67 (75)	17 αντι-D, 10 αντι-E, 16 αντι-Lea, 9 αντι-Cw, 5 αντι-c, από 2 -C, -Kell, -V, Leb και από 1 -e, -Kpa, -Jsb, -Fya, -Jka, -Lua, -Lub, -N, -S, -s	17 αντι-D (11 παθητικά), 10 αντι-E, 9 αντι-Cw,
Μούχλια Α. και συνεργάτες ⁸⁹ (Καβάλα)	ΝΑΙ D αρνητικές	62	4,8 (3)	2 αντι-D και 1 αντι-D με αντι-Lea	

Haema suppl 2000					
αν.86					
Παπαδοπούλου Μ. και συνεργάτες ⁹⁰ (Κατερίνη)	NAI		1,62		
	240		(10)	3 αντι-D,	
	αλλοδαπές	620	1,12%	4 αντι-Le	3 αντι-D,
	380		αλλοδ.	και από 1	(2 παθητικά),
Haema suppl 2002	ημεδαπές		0,50%	Fyb, -Jka, -M	4 αντι-Le
ανακ.93					
Κοκοβιάδου Κ. και συνεργάτες ⁹¹ (Θεσσαλονίκη)	NAI		1,84%	3 αντι-c,	
	επίτοκες	434	(8)	2 αντι-Cw,	
	πλήν αντι-D		πλήν	και από 1	3 αντι-c,
	πλήν αντι-D		αντι-D	-Lea, -C, 1 αταυτοποίητο	
Haema suppl 2006					
ανακ.285					

Τις τελευταίες 2 δεκαετίες η Ελλάδα δέχθηκε ένα μεγάλο κύμα οικονομικών μεταναστών, από χώρες κυρίως της Βαλκανικής Χερσονήσου, η οποία αντικατοπτρίστηκε και στο δείγμα μας. Από το σύνολο των εγκύων που εξετάσθηκαν οι 3.292 (75,37%) ήταν Ελληνικής καταγωγής ενώ οι 1.076 (24,62%), δηλαδή το 1/4 του δείγματος, αλλοδαπές.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η συνολική συχνότητα ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων στις έγκυες ήταν 0,89% (39/4368), η κατανομή της οποίας όμως διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ Ελληνίδων (0,7%) και αλλοδαπών (1,6%). Στη διεθνή βιβλιογραφία η συχνότητα ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων στις έγκυες κυμαίνεται, από 0,19% - 1,3% στην Ευρώπη και Αμερική (Ολλανδία 0,25% van Dijk⁸⁷, Σουηδία 0,4% Lee⁹⁴, και Gottvall T⁹⁵, Ουαλλία 0,19% Hardy J⁹⁶, Ιταλία-Βενετία 0,49%

Gessoni G⁹⁷, Κροατία 1,3% Dajak S⁹⁸, Καναδάς 0,57% Heddle NM⁹⁹.) στο 0,79%-1,77% στην Ασία (Κίνα 0,79% Lee CK¹⁰⁰, Ιαπωνία 1,43% Takeshita A¹⁰¹, Ινδία 1,25% Pahuja S¹⁰², Κουβέιτ 1,77% Al Radwan¹⁰³), στο 1,7%-3,68 % στην Αφρική (Ουγκάντα 2,2% Natukunda B¹⁰⁴, Ζιμπάμπουε 1,7% Cakana AZ¹⁰⁵, Τυνησία 3,68 % Rezik¹⁰⁶). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι τα ευρήματα μας είναι ανάλογα με αυτά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Στο δείγμα μας ανιχνεύθηκαν 41 αλλοαντισώματα σε 39 εγκύους. Από αυτά δεν ταυτοποιήθηκαν 9/41 (22%) και επί του συνόλου 0,2% (9/4368) ενώ 4 αντισώματα ήταν anti-Lea 9,7% και επί του συνόλου 0,09% (4/4368) τα οποία δεν προκαλούν αιμολυτική νόσο. Τα υπόλοιπα 28/4368 (0,64%), εκ των οποίων τα 8 anti-D, ήταν κλινικά σημαντικά και μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού. Γενικώς αλλοαντισώματα εκτός των RhD βρέθηκαν σε ποσοστό 0,76% (33/41) και τα αμιγώς κλινικά σημαντικά εκτός των RhD, σε ποσοστό του 0,46% (20/41).

Το συχνότερο αλλοαντίσωμα που ανιχνεύθηκε στο σύνολο των εγκύων γυναικών που ελέχθηκαν ήταν το αντι-D σε ποσοστό 0,18% (8/4368) και σε ποσοστό 20,5% (8/39) μεταξύ των ευαισθητοποιημένων. Τα ευρήματα μας συμφωνούν με τη συχνότητα που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία και η οποία κυμαίνεται από 0,1%-0,3%^{107.108}. Παρά την καθολική εφαρμογή της ανοσοπροφύλαξης των RhD αρνητικών γυναικών κατά τον τοκετό και την ευρεία εφαρμογή της ανοσοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της κύησης, το αντι-D εξακολουθεί να είναι το συχνότερο αλλοαντίσωμα που επιπλέκει την κύηση και το συχνότερο αίτιο αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού^{33.95.109}. Ακόμα και στην Αφρική που η συχνότητα του D αρνητικού είναι περίπου 5%, το

συχνότερο αντίσωμα που ανιχνεύεται είναι το αντι-D¹¹⁰ και μόνο στην Ασία και κυρίως στην Άπω Ανατολή, όπου το D αρνητικό είναι εξαιρετικά σπάνιο, το αντι-D δεν είναι το βασικό αίτιο της νόσου^{100.101}.

Από το σύνολο των εξετασθέντων της μελέτης μας, οι Rhesus-D αρνητικές έγκυες αποτελούσαν το 10,5% (457/4368) από τις οποίες οι 393 ελέγχθηκαν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Ανιχνεύθηκαν συνολικά 51 αντι-D αντισώματα, εκ των οποίων τα 43 ήταν παθητικά και οφείλονταν σε προηγηθείσα χορήγηση D-ανοσοσφαιρίνης και τα 8 ήταν αποτέλεσμα ευαισθητοποίησης. Αυτό συνεπάγεται ότι 406 έγκυες δεν είχαν εκτεθεί μέσω καμμίας οδού στο αντιγόνο Rhesus-D. Το γεγονός ότι από αυτές τις ΙΑΤ αρνητικές έγκυες οι 346 ευρίσκονταν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης είναι ενδεικτικό, ότι στην Ελλάδα δεν γίνεται συστηματικά χορήγηση ανοσοσφαιρίνης κατά την 28η-30η εβδομάδα. Εν τούτοις, είναι πιθανό το ενδεχόμενο η συχνότητα των παθητικών αντι-Rhesus-D να έχει ως ένα βαθμό υποεκτιμηθεί¹¹¹, επειδή αρκετά συχνά τα παθητικά Rhesus-D αντισώματα ανιχνεύονται μόνο με ερυθρά επεξεργασμένα με ένζυμο, τεχνική που εμείς εφαρμόζουμε σε ειδικές περιπτώσεις και όχι στον καθημερινό έλεγχο.

Τα Rhesus-D αντισώματα δεν είναι δυνατόν να διαχωρισθούν σε άνοσα ή παθητικά με την εκτέλεση της ΙΑΤ γι αυτό απαιτείται προσοχή και καλή λήψη ιστορικού. Εάν δεν είναι εφικτό να ληφθούν πληροφορίες τότε ένας πρακτικός τρόπος εκτίμησης της προέλευσης του αντισώματος είναι ο διαδοχικός έλεγχος του τίτλου του²¹. Στις περιπτώσεις παθητικού αντισώματος, το οποίο μπορεί να ανιχνεύεται 12 ή και περισσότερες εβδομάδες μετά τη χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης, ο τίτλος συνήθως ακολουθεί φθίνουσα πορεία, σε αντίθεση με τα άνοσα που ο τίτλος τους

παραμένει σταθερός ή αυξάνεται. Η ανίχνευση των παθητικών αντι-Rhesus-D ενέχει τον κίνδυνο να μην αναγνωρισθεί κάποιο άλλο πλήν του D αντίσωμα. Για να αντιμετωπισθεί το πρόβλημα αυτό έχει προταθεί¹¹² τα γνωστής αντιγονικής σύνθεσης ερυθροκύτταρα, που χρησιμοποιούνται για την εκτέλεση της έμμεσης δοκιμασίας Coombs, να είναι Rhesus-D αρνητικά με την προϋπόθεση πάντα, ότι έχει επιβεβαιωθεί η προφυλακτική χορήγηση Rhesus-D ανοσοσφαιρίνης .

Από τις 457 Rhesus-D αρνητικές έγκυες που ελέγξαμε, οι 353 ήσαν Ελληνίδες και οι 104 αλλοδαπές. Σε 8 αρνητικές έγκυες ανιχνεύθηκαν άνοσα αντι-Rhesus-D εκ των οποίων 2 (ποσοστό 0,56%) σε Ελληνίδες και 6 (ποσοστό 5,76%) σε αλλοδαπές. Οι 4/8 έγκυες ήσαν δευτεροτόκες και οι 4/8 πολυτόκες, 6/8 στο τρίτο τρίμηνο και 2/8 στο δεύτερο τρίμηνο. Σε μία έγκυο ανιχνεύθηκαν πολλαπλά αντισώματα. Η μία από τις δύο Ελληνίδες, πολυτόκος, ανέπτυξε αντι-D κατά την τελευταία κύηση. Στο ιστορικό της ανέφερε χορήγηση ανοσοσφαιρίνης αμέσως μετά τον τοκετό σε όλους τους προηγούμενους τοκετούς της, όχι όμως και κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε όλες τις περιπτώσεις τα νεογνά είχαν θετική την άμεση δοκιμασία Coombs αλλά κανένα δεν παρουσίασε σοβαρή αιμολυτική νόσο που να χρειάστηκε αντιμετώπιση με αφαιμαξομετάγγιση.

Η συχνότητα ευαισθητοποίησης ως προς το Rhesus-D των αλλοδαπών βρέθηκε μεγαλύτερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σύγκριση με των Ελληνίδων. Αξιοσημείωτο είναι, ότι ενώ η συχνότητα ανίχνευσης του αντι-D (0,56%) στις Ελληνίδες D αρνητικές συγκρίνεται με τη συχνότητα (0.1-2%) που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία, στις αλλοδαπές η συχνότητα (5,76%) συγκρίνεται με αυτήν πριν την εφαρμογή της D ανοσοπροφύλαξης

και κατά τη διάρκεια της κύησης, για την πρόληψη της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού¹⁰⁷. Το γεγονός αυτό πιθανόν να αντανakλά διαφορές στην προγεννητική φροντίδα των εγκύων ανάμεσα στις 2 ομάδες, είτε λόγω ανεπάρκειας των προγραμμάτων πρόληψης στη χώρα προέλευσης τους, είτε λόγω δυσκολίας πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας της χώρας υποδοχής. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει καταγραφεί αντίστοιχη αύξηση της συχνότητας της Rhesus-D αλλοανοσοποίησης σε ανεπτυγμένες χώρες, όπου εγκαθίστανται μετανάστες που προέρχονται από χώρες χαμηλότερου βιοτικού επιπέδου και μειωμένες παροχές στο χώρο της υγείας^{113, 114, 115}.

Στην Ελλάδα εφαρμόζεται πρόγραμμα πρόληψης της ευαισθητοποίησης των Rhesus-D αρνητικών εγκύων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του προγράμματος περιλαμβάνουν τον έλεγχο, σε όλες τις έγκυες, της ομάδας αίματος ABO και RhD κατά την πρώτη επίσκεψη στον μαιευτήρα-γυναικολόγο. Όταν η γυναίκα βρεθεί RhD αρνητική τότε γίνεται αναζήτηση μη αναμενόμενων αντι-RhD αντισωμάτων με την έμμεση δοκιμασία Coombs. Σύμφωνα με το πρόγραμμα πρόληψης χορηγείται Rhesus ανοσοσφαιρίνη (RhIg) κατά τον τοκετό ή εντός 72 ωρών από αυτόν, όταν το νεογνό είναι RhD θετικό. Η Rhesus ανοσοσφαιρίνη χορηγείται επίσης σε κάθε συμβάν κατά τη διάρκεια της κύησης, που μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση, ιδιαίτερα μετά το πρώτο τρίμηνο. Εδώ πρέπει να τονισθεί η ανάγκη ανοσοπροφύλαξης σε περιπτώσεις κοιλιακού τραυματισμού, επειδή συχνά δεν αναγνωρίζονται ως συμβάν που μπορεί να προκαλέσει εμβρυομητρική αιμορραγία. Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες της συχνότητας ανίχνευσης του anti-D αντισώματος πριν και μετά την έναρξη της ανοσοπροφύλαξης, για να αξιολογηθούν η εφαρμογή και τα αποτελέσματα των μέτρων πρόληψης.

Υπάρχουν μόνο λίγα έμμεσα δεδομένα^{116, 117}. με αναφορές στην αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού όπως σε μία μελέτη των Μεσογίτη¹¹⁸. και συνεργατών που δημοσιεύτηκε το 2005, όπου περιγράφεται η έκβαση 18 κυήσεων σε επτά χρόνια, που αντιμετωπίστηκαν με ενδομήτρια μετάγγιση λόγω εμβρυϊκού ύδρωπα από RhD ευαισθητοποίηση της μητέρας.

Η εκτίμηση του μεγέθους της εμβρυομητρικής αιμορραγίας δεν έχει ευρεία εφαρμογή στην Ελλάδα και η δοσολογία της ανοσοσφαιρίνης που χορηγείται είναι η πλήρης δόση των 300mg, που μπορεί να προφυλάξει από μία αιμορραγία της τάξης των 15 ml εμβρυϊκών ερυθρών. Παρά το γεγονός ότι μόνο σε ένα μικρό ποσοστό κυήσεων (0,3%)¹¹⁹, η εμβρυομητρική αιμορραγία ξεπερνά τα 15 ml εμβρυϊκών ερυθρών, οι κατευθυντήριες οδηγίες της American Association of Blood Banks-AABB (Standards for Blood Banks and Transfusion services) συστήνουν τον υποχρεωτικό έλεγχο μετά τον τοκετό για την εκτίμηση του μεγέθους της^{32,120}. Αντιθέτως στις Καναδικές κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχει σκεπτικισμός ως προς τη γενίκευση του ελέγχου και τον κατηγοριοποιεί σαν III-C σύσταση⁴⁰.

Για την προφυλακτική χορήγηση της Rhlg κατά τη διάρκεια της κύησης την 28η εβδομάδα ή γύρω από αυτήν, δεν υπάρχει ενιαία κατευθυντήρια οδηγία στην Ελλάδα και η πρακτική διαφέρει μεταξύ των γυναικολογικών τμημάτων της χώρας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μην υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα ούτε και για την ανοσπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της κύησης, για την εφαρμογή της και την αποτελεσματικότητά της, αφού δεν γίνεται συστηματικά και με συγκεκριμένο πρωτόκολλο χρόνου χορήγησης και δοσολογίας. Την τελευταία δεκαετία πολλές χώρες (παράρτημα 4) έχουν συμπεριλάβει στις κατευθυντήριες οδηγίες τους την

ανοσοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της κύησης οι οποίες όμως παρουσιάζουν διαφορές από χώρα σε χώρα κυρίως όσον αφορά τη δοσολογία της RhD-ανοσοσφαιρίνης.

Η αναζήτηση μη αναμενόμενων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στις RhD θετικές έγκυες είναι προαιρετική και δεν υπάρχει και σε αυτό το πεδίο ενιαία κατευθυντήρια οδηγία όπως γίνεται σε άλλες χώρες^{32.38.39.40}. Ο ρόλος των εκτός RhD αντισωμάτων και η κλινική σημασία τους στην πρόκληση αιμολυτικής νόσου αναδείχθηκε μετά την εισαγωγή της ανοσοπροφύλαξης στις RhD αρνητικές γυναίκες. Τα εκτός RhD αντισώματα μπορούν να προκαλέσουν εμβρυϊκό θάνατο, εμβρυϊκό ύδρωπα και σοβαρή έως θανατηφόρα αιμολυτική νόσο, ενώ δεν υπάρχει δυνατότητα ανοσοπροφύλαξης παρά μόνο έγκαιρης διάγνωσης¹²¹. Η συχνότητα ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων εκτός D έχει βρεθεί να κυμαίνεται στη διεθνή βιβλιογραφία από 0,15% έως 1,6%^{85.98.122. 123. 124.125.126.127}.

Στη μελέτη μας τα εκτός anti-RhD αμιγώς κλινικά σημαντικά αντισώματα βρέθηκαν σε ποσοστό 0,46% (20/4368). Το αντίσωμα το οποίο ανιχνεύθηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα μετά το αντι-D ήταν το αντι-E σε ποσοστό 0,14% (6/4368). Όλες οι έγκυες στις οποίες βρέθηκε ήταν Rhesus-D θετικές και δύο ανέφεραν ιστορικό μετάγγισης. Από το γυναικολογικό ιστορικό οι δύο ήσαν δευτεροτόκες, δύο πολυτόκες στις οποίες ανιχνεύθηκε στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και μία πρωτοτόκος χωρίς ιστορικό μετάγγισης, στην οποία ανιχνεύθηκε στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στην περίπτωση αυτή το αντι-E αξιολογήθηκε σαν φυσικό αντίσωμα το οποίο συχνά συναντάται κατά την κύηση. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία^{86.87. 128} σε πολλές μελέτες, το αντι-E αντίσωμα μόνο του, είναι το συχνότερα συναντόμενο μετά το αντι-D

αλλά σπάνια προκαλεί σοβαρή αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού¹²⁹. Σε κανένα από τα νεογνά των μητέρων που ανέπτυξαν αντι-E δεν αναφέρθηκε αιμολυτική νόσος.

Από τα άλλα αντισώματα του συστήματος Rhesus ανιχνεύθηκαν 2 αντισώματα anti-c ποσοστό 0,04% (2/436). Στη μία έγκυο που ήταν πολυτόκος, χωρίς ιστορικό μετάγγισης, ανιχνεύθηκε στο πρώτο τρίμηνο της κύησης πιθανόν ως αποτέλεσμα των προηγούμενων κυήσεων. Η άλλη έγκυος που ήταν πρωτοτόκος και στην οποία το αντίσωμα ανιχνεύθηκε κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, είχε ιστορικό μετάγγισης. Στην πρώτη περίπτωση το νεογνό είχε Rhesus φαινότυπο CcEe και θετική την άμεση δοκιμασία Coombs χωρίς όμως κλινικά ευρήματα αιμολυτικής νόσου. Στην δεύτερη περίπτωση δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες. Η ανάπτυξη του anti-c αντισώματος συσχετίζεται κυρίως με ιστορικό μετάγγισης. Μετά το anti-D είναι, μαζί με το anti-Kell, το συχνότερο αντίσωμα που προκαλεί σοβαρή αιμολυτική νόσο^{85.86.87.130.131}. Η συχνότητα του αναφέρεται να είναι 0,7/1000 κυήσεις, αλλά η συχνότητα της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού από anti-c είναι πολύ μικρότερη, είτε γιατί το έμβρυο-νεογνό είναι συχνά αρνητικό στο αντιγόνο c, είτε γιατί υποεκτιμάται, επειδή ο τίτλος του συχνά είναι τόσο χαμηλός που δεν ανιχνεύεται με τη συνήθη διαδικασία, ενώ η άμεση Coombs του νεογνού είναι αρνητική.

Σε μία πρωτοτόκο με δίδυμη κύηση και σπάνιο φαινότυπο στο Rhesus (CCDEE), ανιχνεύθηκε την 31η εβδομάδα της κύησης anti-Ce αντίσωμα. Η έγκυος ανέφερε ιστορικό μετάγγισης και ανάπτυξης αντι-e αντισώματος. Έγινε έλεγχος του πατέρα ο οποίος ήταν ομόζυγος ως προς το e. Η έγκυος ετέθη σε παρακολούθηση και την 31η εβδομάδα ανιχνεύθηκε το αντι-Ce αντίσωμα.

Η έγκυος υπεβλήθη σε Καισαρική τομή την 36η εβδομάδα και τα νεογνά δεν παρουσίασαν κανένα κλινικό ή εργαστηριακό εύρημα αιμολυτικής νόσου. Το anti-Ce ή rhi είναι ένα σπάνιο αντίσωμα σε ένα συνδυασμένο αντιγόνο των ερυθρών αιμοσφαιρίων που προκύπτει όταν το C και το e αντιγόνο ευρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα. Το αντίσωμα αυτό είναι κλινικά σημαντικό και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που έχει προκαλέσει αιμολυτική νόσο του εμβρύου-νεογνού^{132 133}. Επειδή κατά την ταυτοποίηση μπορεί να εκλειφθεί ως anti-C πιθανότατα η συχνότητα ανίχνευσης του να έχει υποεκτιμηθεί¹³⁴.

Στη μελέτη μας μόνο σε μία περίπτωση πολυτόκου ανιχνεύθηκε στο τρίτο τρίμηνο anti-C και αυτό σε συνδυασμό με anti-D και anti - Kidd-Jkb. Συνολικά τα αντισώματα που ανιχθεύθηκαν έναντι αντιγόνων του συστήματος Rhesus (D, C, c, E, Ce) αποτελούσαν το 43,9% των άνοσων αντισωμάτων.

Το σύστημα ερυθροκυτταρικών αντιγόνων Kell περιλαμβάνει 24 αντιγόνα και είναι από τα σημαντικότερα από απόψεως κλινικής σημασίας αφού μετά το σύστημα ABO και Rhesus, είναι το συχνότερο στην πρόκληση αιμολυτικών αντιδράσεων μετά μετάγγιση και σοβαρής αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού. Ο κύριος εκπρόσωπος του συστήματος ως το πλέον ανοσογόνο και το συχνότερα συσχετιζόμενο με αιμολυτική νόσο, είναι το αντιγόνο K ή Kell ή K1. Το αντιγόνο είναι θετικό στο 9% των Καυκασίων και στο 2% των Μαύρων, κυρίως με την ετερόζυγη μορφή του Kk όπου το k είναι το αντιγόνο cellano. Το αντίσωμα Kell είναι κλινικά σημαντικό αντίσωμα και η ανίχνευση του κατά την κύηση απαιτεί χειρισμούς αντίστοιχους του anti-D.

Στη μελέτη μας το anti-Kell αντίσωμα βρέθηκε σε συχνότητα 0,11% (5/4368) και αποτελούσε το 12,2% των αλλοαντισωμάτων που ανιχνεύσαμε. Οι έγκυες ελέχθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και εξ αυτών οι 2 ήταν

δευτεροτόκες και η μία πολυτόκος ενώ για τις υπόλοιπες 2 δεν υπήρχαν πληροφορίες. Ιστορικό μετάγγισης υπήρχε μόνο σε μία, την πολυτόκο.

Το anti-Kell όπως και το anti-c, είναι αντίσωμα του οποίου η ανάπτυξη συσχετίζεται με ιστορικό μετάγγισης. Παλαιότερα εθεωρείτο ότι η μετάγγιση αποτελούσε το κύριο αίτιο της Kell ανοσοποίησης όμως νεώτερες μελέτες¹³⁵ έδειξαν ότι στο 50% των περιπτώσεων ήταν αποτέλεσμα προηγούμενης κύησης. Στη μελέτη του Geifman-Holtzman και των συνεργατών του που πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη, η συχνότητα ανίχνευσης αλλοαντισωμάτων σε έγκυες βρέθηκε 1,1 % από τα οποία τα μισά ήταν anti-D και από τα υπόλοιπα το 29% ήταν anti-Kell. Στον Mollisson το anti-Kell αναφέρεται ότι συναντάται σε συχνότητα 1/1000 κυήσεις, αλλά η συχνότητα της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού και σε αυτή την περίπτωση είναι πολύ μικρότερη, γιατί το έμβρυο-νεογνό είναι συχνά Kell αρνητικό δεδομένου ότι ο πατέρας είναι συνήθως ετερόζυγος στο αντιγόνο. Η αιμολυτική νόσος που οφείλεται σε anti-Kell αλλοανοσοποίηση διαφέρει σε αρκετά σημεία από την αντίστοιχη του anti-D¹³⁶ ¹³⁷. Η εμβρυϊκή αναιμία είναι αποτέλεσμα καταστολής, όπως προαναφέρθηκε, της αιμοποίησης και λιγότερο αιμόλυσης. Αυτό έχει σαν συνέπεια τα αποτελέσματα της ανάλυσης του αμνιακού υγρού της αμνιοπαρακέντησης να δίνουν οπτική πυκνότητα, λόγω χαμηλής παραγωγής χολερυθρίνης, εντός φυσιολογικών ορίων ή συμβατά με ήπια νόσο. Το γεγονός αυτό καθιστά την αμνιοπαρακέντηση αναξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της βαρύτητας της αιμολυτικής νόσου. Ο τίτλος του αντισώματος σπανίως μεταβάλλεται και έτσι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης εκτίμησης της σοβαρότητας της αιμολυτικής νόσου ενώ σε αρκετές μελέτες¹³⁵.
¹³⁶. έχει αναφερθεί σοβαρή νόσος με πολύ χαμηλό τίτλο του αντισώματος.

Κρίσιμος τίτλος κατ' ουσίαν δεν υφίσταται γι αυτό πρακτικά δεν έχει κανένα νόημα η παρακολούθηση του. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος δεν βοηθά ιδιαίτερα στην εκτίμηση της νόσου γιατί δεν υπάρχει σπληνομεγαλία. Η μέτρηση της ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, η λήψη εμβρυϊκού δείγματος (fetal blood sampling FBS) με οφθαλοπαρακέντηση και η μελέτη του εμβρυϊκού DNA για την τυποποίηση του εμβρυϊκού Kell αντιγόνου, είναι μέθοδοι αξιόπιστοι για την παρακολούθηση, αλλά και τη θεραπεία του εμβρύου που πάσχει από anti-Kell αιμολυτική νόσο¹³⁸.

Στη μελέτη μας ανιχνεύσαμε σε τρεις εγκύους anti-M αντισώματα. Οι δύο από αυτές ήταν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, πρωτοτόκος και δευτεροτόκος αντίστοιχα χωρίς ιστορικό μετάγγισης και η τρίτη στο πρώτο τρίμηνο χωρίς άλλες πληροφορίες. Σε κανένα νεογνό δεν παρατηρήθηκε κλινικό ή εργαστηριακό εύρημα συμβατό με αιμολυτική νόσο. Τα 2 από τα αντισώματα που ανιχνεύσαμε ήταν φυσικά αντισώματα τάξης IgM τα οποία δεν διέρχονται τον πλακούντα. Το anti-M είναι αντίσωμα έναντι του αντιγόνου M του συστήματος ομάδων αίματος MNs. Στη διεθνή βιβλιογραφία οι αναφορές για τη συχνότητα του ποικίλλουν. Σε μερικές αναφέρεται ως σπάνιο^{139,140} και σε άλλες σχετικά συχνό που αποτελεί το 10% από τα αλλοαντισώματα που ανιχνεύονται κατά την κύηση²¹. Στη δική μας μελέτη στις 4368 έγκυες που εξετάστηκαν ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 0,07% (3/4368) και αποτελούσε το 7,3% μεταξύ των άνοσων αντισωμάτων. Και ενώ εκ πρώτης όψεως το αντίσωμα δεν θα έπρεπε να απασχολεί ως μη κλινικά σημαντικό γιατί ανήκει στην τάξη IgM των ανοσοσφαιρινών εν τούτοις, σε μικρές ποσότητες, μπορεί να είναι τάξης IgG που μπορεί να ανιχνευθεί στις δοκιμασίες με αντισφαιρινικό ορό. Εκτός αυτού λόγω του μεγάλου θερμικού

εύρους που δρά, συχνά αναγνωρίζεται λανθασμένα σαν IgG γι αυτό οι δοκιμασίες ελέγχου πρέπει να γίνονται αυστηρά σε θερμοκρασία 37°C. Η αιμολυτική νόσος από anti-M μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό θάνατο ή σε θεραπευτική αφαιμαξομετάγγιση του νεογνού και χαρακτηρίζεται από καταστολή της αιμοποίησης με τον ίδιο μηχανισμό δράσης όπως και το anti-Kell. Επειδή στη διεθνή βιβλιογραφία¹⁴¹ έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις σοβαρής και θανατηφόρου αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού που οφείλονται στο anti-M, έχει μεγάλη σημασία να αξιολογηθεί σωστά η παρουσία του και η πιθανότητα αιμολυτικής νόσου.

Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του συστήματος Kidd των ομάδων αίματος σπανίως προκαλεί σοβαρή αιμολυτική νόσο του εμβρύου νεογνού¹⁴² και σπανιότερα εμβρυϊκό ή νεογνικό θάνατο¹⁴³. Στη μελέτη μας ανιχνεύσαμε 1 αντίσωμα Kidd-Jka, συχνότητα 2,43% μεταξύ των άνοσων αντισωμάτων, στο τρίτο τρίμηνο της κύησης δευτεροτόκου εγκύου και 1 αντίσωμα Kidd-Jkb, συχνότητα 2,43% μεταξύ των άνοσων αντισωμάτων, στο τρίτο τρίμηνο πολυτόκου εγκύου. Το Kidd-Jkb ανιχνεύθηκε μαζί με άλλα 2 αντισώματα (anti-D anti-C). Καμία από τις δύο έγκυες δεν ανέφερε ιστορικό μετάγγισης. Το νεογνό της μητέρας με το αντι- Kidd-Jka ήταν θετικό στο αντίστοιχο αντιγόνο και είχε ασθενώς θετική την άμεση δοκιμασία Coombs χωρίς άλλα κλινικά ευρήματα αιμολυτικής νόσου. Το νεογνό της μητέρας με το αντι- Kidd-Jkb, anti-D και anti-C ήταν RhD και C θετικό και είχε θετική την άμεση δοκιμασία Coombs χωρίς άλλα κλινικά ευρήματα αιμολυτικής νόσου.

Η ταυτοποίηση των πατρικών αντιγόνων, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η μητρική αλλοανοσοποίηση οφείλεται σε μετάγγιση, παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση των κυήσεων αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση

αιμολυτικής νόσου και στον προγραμματισμό των ενεργειών που πρέπει να γίνουν. Στη μελέτη μας ο έλεγχος του πατέρα έγινε σε μερικές περιπτώσεις, δεν ήταν όμως συστηματικός.

Ο χρόνος που θα γίνει η αναζήτηση των αλλοαντισωμάτων με την εκτέλεση της έμμεσης δοκιμασίας Coombs έχει μεγάλη σημασία για την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική αντιμετώπιση της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού. Σε όλες τις χώρες που υπάρχουν εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, κοινή σύσταση είναι ο έλεγχος να γίνεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης σε όλες ανεξαιρέτως τις εγκύους. Εκεί που υπάρχουν διαφωνίες και διαφορετικές οδηγίες^{38.39} είναι αν, επί αρνητικού αρχικού αποτελέσματος, πρέπει να γίνεται σε όλες τις εγκύους δεύτερος έλεγχος και το πότε, ή αν πρέπει να πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις και κριτήρια. Η διεθνής βιβλιογραφία δίνει διαφορετικά αποτελέσματα ως προς την αναγκαιότητα και τη σημασία του δεύτερου ελέγχου. Σε μελέτες όπως του Adeniji και συνεργατών¹⁴⁴, του Rothenberg και συνεργατών¹⁴⁵, του Andersen και συνεργατών¹⁴⁶, υποστηρίζεται ότι τα αντισώματα που ανιχνεύονται πρώτη φορά κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, ακόμα κι αν ενοχοποιούνται για αιμολυτική νόσο, σπάνια προκαλούν κλινική εκδήλωση της γι αυτό η έμμεση Coombs δεν χρειάζεται να επαναληφθεί. Αντιθέτως άλλοι μελετητές όπως ο Chandrasekar¹⁴⁷ και οι συνεργάτες του, ο Dajak⁹⁸ και οι συνεργάτες του, ο Kornstad⁸⁶ και οι συνεργάτες του θεωρούν απαραίτητο τον επαναλέγχο την 28η εβδομάδα της κύησης όταν ο αρχικός έλεγχος, στην αρχή της κύησης, είχε βγει αρνητικός. Υποστηρίζουν ότι τα αντισώματα που ανιχνεύθηκαν πρώτη φορά στο τρίτο τρίμηνο (28η-30η εβδομάδα), κυρίως anti-D και anti-c, προκάλεσαν σοβαρή αιμολυτική νόσο του νεογνού. Ο Koelewijn⁸⁵ και οι

συνεργάτες του, βρήκαν, ότι ο έλεγχος του πρώτου τριμήνου έχει ευαισθησία μόνο 75% για τη διάγνωση και συνεπώς για την έγκαιρη θεραπεία της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου ιδιαίτερα δε προτείνουν, λόγω της μεγάλης συχνότητας του anti-c, τον επανέλεγχο της έμμεσης Coombs σε όλες τις εγκύους που είναι c αρνητικές. Σε μία άλλη μελέτη¹⁴⁸ του ο ίδιος ερευνητής και οι συνεργάτες του προτείνουν ένα σχέδιο επιλογής για δεύτερο έλεγχο των γυναικών με κάποιον παράγοντα κινδύνου, όπως ιστορικό μετάγγισης ή στις πολύτοκες. Λόγω της μεγάλης συζήτησης γύρω από την κλινική σημασία του δεύτερου ελέγχου και τα οφέλη που προσφέρει σε σχέση με το κόστος ιδιαίτερα σε συνδυασμό και με τις άλλες μη επεμβατικές μεθόδους για την διάγνωση της αιμολυτικής νόσου¹⁴⁹, ο J. Judd, ανασκοπώντας τη σχετική βιβλιογραφία στο κεντρικό άρθρο (editorial) του Transfusion τον Ιούλιο του 2011¹⁵⁰, αντιτίθεται κατηγορηματικά στον, χωρίς επιλογή, γενικευμένο επανέλεγχο της έμμεσης Coombs. Σαν κριτήρια επιλογής θέτει το ιστορικό μετάγγισης και πριν τη χορήγηση της RhD ανοσοσφαιρίνης. Θεωρεί ότι η ανίχνευση κατά το τρίτο τρίμηνο, νέων κλινικά σημαντικών αντισωμάτων συμπεριλαμβανομένων και των anti-D, με συχνότητα που κυμαίνεται από 0,18%-0,38%, οφείλεται κυρίως στην μη εφαρμογή της Rh-D ανοσοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της κύησης. Επισημαίνει δε τον κίνδυνο λανθασμένης αξιολόγησης των θετικών αποτελεσμάτων εάν έχει προηγηθεί ανοσοπροφύλαξη και να αναγνωρισθούν τα παθητικά anti-D ως άνοσα με αποτέλεσμα να μη γίνει η δέουσα ανοσοπροφύλαξη κατά τον τοκετό.

Στη δική μας μελέτη μόνο ένας πολύ μικρός αριθμός γυναικών (35) ελέγχθηκε στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της κύησης και στο τρίτο. Από αυτές οι 13 ήσαν πρωτοτόκες, οι 9 δευτεροτόκες, οι 10 πολύτοκες και σε 3 δεν ήταν

γνωστή η ηλικία της κύησης ενώ 2 είχαν ιστορικό μετάγγισης. Σε όλες η έμμεση δοκιμασία Coombs ήταν αρνητική κατά το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο και μόνο σε 4 (5,7%) διαπιστώθηκε θετικοποίηση της κατά το τρίτο τρίμηνο. Και οι 4 ήσαν πρωτοτόκες και ανέπτυξαν οι 2 αντι-D αντισώματα μετά από χορήγηση υπεράνοσης Rhesus σφαιρίνης, η τρίτη ανέπτυξε αντι-Lea και η τέταρτη που είχε ιστορικό μετάγγισης αντι-Ce αντίσωμα. Από τα δύο άνοσα αντισώματα, το αντι-Lea δεν προκαλεί αιμολυτική νόσο για τους λόγους που έχουν προαναφερθεί, ενώ τα νεογνά της μητέρας με το αντι-Ce αντίσωμα δεν εκδήλωσαν ούτε εργαστηριακή ούτε κλινική εικόνα αιμολυτικής νόσου. Παρά τον μικρό αριθμό του δείγματος τα ευρήματα μας συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι τα αντισώματα που ανιχνεύονται πρώτη φορά κατά το τρίτο τρίμηνο δεν προκαλούν σοβαρή αιμολυτική νόσο.

Από τις 4368 εγκύους της μελέτης μας 3720 εξετάστηκαν πρώτη φορά κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης με εξαίρεση τις 35 γυναίκες που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Από τα 39 αλλοαντισώματα που βρέθηκαν, τα 36 ανιχνεύθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο. Επειδή δεν ήταν γνωστή η ανοσολογική κατάσταση των εγκύων κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, δεν μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα αν τα αντισώματα προϋπήρχαν ή δημιουργήθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης και έφτασαν σε ανιχνεύσιμο τίτλο στο τρίτο τρίμηνο. Στις 372 εγκύους που εξετάστηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο ανιχνεύθηκαν 3 αντισώματα εκ των οποίων τα δύο ήσαν φυσικά και μόνο το ένα κλινικά σημαντικό. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας κατέδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα ανίχνευσης ευθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων μεταξύ των τριμήνων της κύησης, ανεξαρτήτως εθνικότητας των εγκύων.

Παρά το γεγονός ότι η αλλοανοσοποίηση διαγνώστηκε τους τελευταίους μήνες της κύησης δεν σημειώθηκε κανένας ενδομήτριος θάνατος και δεν χρειάστηκε καμία ενδομήτρια μετάγγιση. Μετά τον τοκετό κανένα νεογνό δεν υποβλήθηκε σε αφαιμαξομετάγγιση και μόνο σε λίγες περιπτώσεις έγινε μικρού όγκου μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και σε μερικές φωτοθεραπεία συμπεριλαμβανομένων και των περιπτώσεων αντι-D.

Το γεγονός ότι ανιχνεύθηκαν σημαντικά κλινικά αντισώματα κατά το τρίτο τρίμηνο και δεδομένου ότι δεν απεδείχθει συσχέτιση της συχνότητας ανίχνευσης τους με το τρίμηνο της κύησης, καταδεικνύει την ανάγκη να συσταθούν και στην Ελλάδα κατευθυντήριες οδηγίες για την καθιέρωση¹⁵¹ της αναζήτησης ερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων στον πρώτο έλεγχο του πρώτου τριμήνου σε όλες τις έγκυες ανεξαρτήτως Rhesus, ώστε να γίνεται έγκαιρα η διάγνωση και η αντιμετώπιση της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού. Όσον αφορά δε τη διαχείριση της αλλοανοσοποίησης με αντισώματα εκτός των Rhesus-D μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ίδια διαγνωστικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για τα Rhesus-D αντισώματα, με ιδιαίτερη προσοχή στις περιπτώσεις της αλλοανοσοποίησης από anti-Kell, λόγω των ιδιαιτεροτήτων που παρουσιάζει. Με την εισαγωγή αυτόματων αναλυτών στην αιμοδοσία η διαδικασία της εκτέλεσης της έμμεσης δοκιμασίας Coombs μπορεί εύκολα, όπως η δική μας πρακτική έχει δείξει, να ενταχθεί στην καθημερινή εργασία του εργαστηρίου της Αιμοδοσίας, χωρίς να επιβαρύνει ανθρώπινο δυναμικό ενώ το κόστος του αντιδραστηρίου ανά εξέταση δεν είναι απαγορευτικό και κυμαίνεται από 3-8 ευρώ.

Στη μελέτη μας έγινε συσχέτιση και με άλλους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων, όπως το ιστορικό μετάγγισης

συμπυκνωμένων ερυθρών και ο αριθμός των προηγούμενων κύσεων πλήρων και ατελών. Η συσχέτιση με την ηλικία των εγκύων και το τρίμηνο της κύησης δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ώστε να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την αλλοανοσοποίηση των γυναικών.

Συχνά η παρουσία ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στον ορό της εγκύου είναι αποτέλεσμα μετάγγισης παρά προηγούμενης κύησης ιδιαίτερα όσον αφορά τα anti-c, anti-Kell και anti-Fya αντισώματα. Στη μελέτη μας ιστορικό μετάγγισης ανέφεραν οι 87 έγκυες από τις 4.368. Από αυτές είχαν αναπτύξει αλλοαντισώματα οι 6/87, ποσοστό 6,9% και μεταξύ των αλλοανοσοποιημένων γυναικών αποτελούσαν το 15,4% (6/39). Όλα ήταν κλινικά σημαντικά μη D αντισώματα (1 anti-c, 1 anti-Kell, 1 anti-Ce, 2 anti-E), εκτός από ένα απροσδιόριστο και ανιχνεύθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο. Επειδή δεν υπήρχε έλεγχος στο πρώτο τρίμηνο με εξαίρεση μία από τις εγκύους στην οποία το αντίσωμα anti-Ce δεν ανιχνεύθηκε αρχικά, δεν γνωρίζουμε εάν τα αντισώματα αυτά υπήρχαν από την αρχή της κύησης ή έφτασαν σε ανιχνεύσιμο τίτλο στο τέλος της. Η μετάγγιση αίματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου και στη μελετέτη μας κατεδείχθη ισχυρή συσχέτιση, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, μεταξύ μετάγγισης και ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων, εύρημα το οποίο επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία⁹⁶. Ο Koelewijk και οι συνεργάτες του^{147.152} αναφέρουν τη μετάγγιση σαν τον σημαντικότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μη RhD αλλοαντισωμάτων. Για τον περιορισμό του κινδύνου αυτού συνιστάται στις περιπτώσεις μετάγγισης κοριτσιών και γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, όπως και στους πολυμεταγγιζόμενους, να λαμβάνονται υπ' όψιν, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή των αυτόματων αναλυτών

που διευκολύνουν τη διαδικασία, στην επιλογή αίματος, εκτός από τα αντιγόνα ABO-RhD, και τα αντιγόνα του Rhesus φαινοτύπου C, c, E, e και το Kell-K1 ή τουλάχιστον τα αντιγόνα c και Kell-K1. Στην Ελλάδα δεν υπάρχει σχετική επίσημη σύσταση, όμως η πλειοψηφία των υπηρεσιών Αιμοδοσίας της χώρας όταν πρόκειται να μεταγγίσει κορίτσια ή γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας λαμβάνει υπόψιν τον Rhesus φαινότυπο και το Kell-K1. Επειδή η μετάγγιση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων, επιβάλλεται^{150. 151.} η αναζήτηση τους και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης στις έγκυες που αναφέρουν στο ιστορικό τους μετάγγιση ή μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η κύηση προκαλεί αλλοανοσοποίηση όταν ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου, που φέρουν πατρικά αντιγόνα ξένα προς τα μητρικά, εισέρχονται στην κυκλοφορία της μητέρας. Από τη στιγμή που θα έχει συμβεί η ανοσοποίηση, σε κάθε επόμενη κύηση θετική στο υπεύθυνο αντιγόνο, η πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρής αιμολυτικής νόσου του εμβρύου θα αυξάνεται. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου συμβαίνει η αλλοανοσοποίηση είναι η εμβρυομητρική αιμορραγία, η οποία είναι ένα καλά τεκμηριωμένο πολύ συχνό φαινόμενο, που συμβαίνει φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της κύησης, κυρίως κατά τις 12 τελευταίες εβδομάδες της και κατά τον τοκετό. Γι αυτό ο αριθμός των προηγούμενων κυήσεων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων^{122.148.152.} Το αντιγόνο που ευθύνεται συχνότερα για την αλλοανοσοποίηση της μητέρας είναι το RhD αν και κάθε άλλο αντιγόνο μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική απάντηση. Η συχνότητα ανίχνευσης κλινικά σημαντικών αντισωμάτων εκτός RhD έχει υπολογισθεί περίπου στο 0,24% (από 0,15% έως 1,6%). Επειδή τα άλλα

αντιγόνα είναι λιγότερο ανοσογόνα σε σύγκριση με το RhD, για να προκληθεί ανοσολογική απάντηση από αυτά συνήθως απαιτείται μεγάλη ποσότητα αίματος, όπως συμβαίνει με τη μετάγγιση. Αντιθέτως για να προκληθεί ανοσολογική απάντηση στο D, αρκεί ποσότητα αίματος λιγώτερη από 0,1 ml, όπως συμβαίνει στην εμβρυομητρική αιμορραγία.

Στη μελέτη μας κατεδείχθη ισχυρή συσχέτιση, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, στη συχνότητα αλλοανοσοποίησης των πολυτόκων με περισσότερες από δύο κυήσεις γυναικών σε σχέση με τις πρωτοτόκες ή τις δευτεροτόκες. Ανιχνεύθηκαν 9 αντισώματα στις πρωτοτόκες, τα πέντε στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, τα οποία είτε δεν ήταν κλινικά σημαντικά (2 anti-Lea) είτε ήταν φυσικά (1 anti-E, 1 anti-M) είτε ήταν αποτέλεσμα μετάγγισης (1 anti-c, 1 anti-Ce) ενώ δύο ήσαν απροσδιόριστα. Δεν ανιχνεύθηκε κανένα άνοσο anti-D αντίσωμα στην ομάδα των πρωτοτόκων γυναικών. Συνολικά από τα 33 αντισώματα που ανιχνεύθηκαν στις εγκύους με γνωστό μαιευτικό ιστορικό τα 24 αφορούσαν δευτεροτόκες (10) και πολυτόκες (14) και ήταν όλα κλινικά σημαντικά. Το 1/3 από αυτά ήταν άνοσα anti-RhD αντισώματα. Ο JM Koelewijn και οι συνεργάτες του^{148.151.} στη μελέτη τους αναφέρουν τον αριθμό κυήσεων σαν τον δεύτερο μετά τη μετάγγιση, σημαντικότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μη RhD αλλοαντισωμάτων. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν την ανάγκη της γενίκευσης του ελέγχου με έμμεση δοκιμασία Coombs όλων των εγκύων είτε είναι θετικές είτε είναι αρνητικές στο RhD. Η λήψη καλού μαιευτικού ιστορικού και η έγκαιρη αναγνώριση των αντισωμάτων δίνει τη δυνατότητα να ληφθούν όλα εκείνα τα μέτρα^{153.} για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη μελέτη μας συνοψίζονται σε δύο συνιστώσες που η μία αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα και η άλλη τις κατευθυντήριες οδηγίες.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Η συχνότητα ανίχνευσης κατά την κύηση κλινικά σημαντικών αντισωμάτων στη μελέτη μας, ανέρχεται στο ποσοστό του 0,89% το οποίο είναι συγκρίσιμο με αυτό που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία (0,4% -3,68%).
- Η συχνότητα ανίχνευσης γενικώς αλλοαντισωμάτων εκτός των RhD ανέρχεται στο ποσοστό του 0,76%.
- Η συχνότητα ανίχνευσης αμιγώς κλινικά σημαντικών αλλοαντισωμάτων εκτός των RhD ανέρχεται στο ποσοστό του 0,46% το οποίο είναι συγκρίσιμο με αυτό που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία (0,15% - 1,6%).
- Το συχνότερο αντίσωμα που ανιχνεύθηκε ήταν το anti-RhD (0,18%) κυρίως στην ομάδα των αλλοδαπών εγκύων, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη αυξημένης μέριμνας γι' αυτές. Τα ευρήματά μας αντιστοιχούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας όπου κοινή αναφορά είναι ότι παρά τα μέτρα ανοσοπροφύλαξης που λαμβάνονται η RhD αλλοανοσοποίηση παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα περιγεννητικής υγείας και η πρώτη αιτία σοβαρής αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού.
- Τα αμέσως επόμενα σε συχνότητα αντισώματα που βρέθηκαν ήταν τα anti-E και anti-Kell.

- Ο αριθμός των προηγούμενων κύσεων και η μετάγγιση αίματος αποτελούν παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την ανάπτυξη ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων και πρόκληση αιμολυτικής νόσου του εμβρύου-νεογνού.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Στην Ελλάδα υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες σχετικές με τις RhD αρνητικές έγκυες τόσο ως προς την παρακολούθηση όσο και ως προς την ανοσοπροφύλαξη κατά τον τοκετό. Δεν υπάρχουν όμως όσον αφορά την ανοσοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η πλειοψηφία των διεθνών οδηγιών συνιστά προφυλακτική χορήγηση RhIgG οπωσδήποτε την 28η εβδομάδα της κύησης με ή χωρίς επανάληψη την 34η εβδομάδα και με προσαρμοσμένη δοσολογία.
- Στην Ελλάδα δεν γίνεται συστηματικός έλεγχος του μεγέθους της εμβρυομητρικής αιμορραγίας κατά τον τοκετό για να γίνει προσαρμογή στη δοσολογία της RhIgG και χορηγείται η δόση των 300 μg.
- Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αναζήτηση ερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων στις έγκυες ανεξαρτήτως Rhesus. Τα ευρήματα της μελέτης μας συνηγορούν υπέρ της καθιέρωσης του ελέγχου για ερυθροκυτταρικά αντισώματα σε όλες τις έγκυες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Για το αν θα πρέπει να γίνεται επανέλεγχος την 28η εβδομάδα ή επανελέγχος υπό προϋποθέσεις, τουλάχιστον μέχρι την καθολική εφαρμογή της RhD ανοσοπροφύλαξης κατά την κύηση, είναι σκόπιμο να επαναλαμβάνεται την 28η εβδομάδα μαζί με την ομάδα αίματος σε όλες τις έγκυες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ. ΗΠΑ

*Guidelines for prenatal and perinatal immuno-hematology
2003-2004 Scientific Section Coordinating Committee.*

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΧΡΟΝΟΣ
ABO-Rh (Έλεγχος για D weak δεν απαιτείται)	

- | | |
|---|---|
| <p>1η κύηση</p> <p>επόμενες κυήσεις</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ πρώτη επίσκεψη ➤ 26η-28η εβδομάδα κύησης ➤ πρώτη επίσκεψη |
|---|---|

ΕΜΜΕΣΗ COOMBS	
----------------------	--

- | | |
|---|--|
| <p>Σε όλες τις έγκυες</p> <p>RhD αρνητικές έγκυες</p> <p>RhD θετικές έγκυες</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ πρώτη επίσκεψη ➤ πριν τη χορήγηση RhIG ➤ στο τρίτο τρίμηνο στις περιπτώσεις μετάγγισης ή ιστορικό ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων ➤ στον προμεταγγισιακό έλεγχο |
|---|--|

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ	
--------------------------------	--

- | | |
|---|--|
| <p>Επι θετικής Έμμεσης Coombs</p> <p>Επιβεβαιωτικός έλεγχος</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ κατά την αρχική διάγνωση ➤ κατά την τιτλοποίηση του αντισώματος |
|---|--|

ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ	
--------------------------------	--

- | | |
|---|---|
| <p>Αντισώματα Rhesus</p> <p>Άλλα κλινικά σημαντικά αντισώματα</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ κατά την αρχική διάγνωση ➤ επανάληψη κατά την 18η-20η εβδομάδα της κύησης ➤ επανάληψη κάθε 2-4 εβδομάδες εάν ο τίτλος είναι κάτω από το κρίσιμο όριο 16 ή 32 ➤ όπως ανωτέρω σε συνεργασία με τον μαιευτήρα |
|---|---|

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ. ΜΕΓΑΛΗ ΒΡΕΤΤΑΝΙΑ

British Committee for Standards in Haematology (BCSH). 2008

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΧΡΟΝΟΣ
ABO-Rh (Έλεγχος για D weak δεν συνιστάται)	

Σε όλες τις έγκυες

- πρώτη επίσκεψη (10η-16η εβδομάδα κύησης)
- επανάληψη την 28η εβδομάδα κύησης

ΕΜΜΕΣΗ COOMBS	
---------------	--

Σε όλες τις έγκυες

- πρώτη επίσκεψη (10η-16η εβδομάδα κύησης)
- επανάληψη την 28η εβδομάδα κύησης

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ	
-------------------------	--

Επι θετικής Έμμεσης Coombs

- κατά την αρχική διάγνωση

ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ	
-------------------------	--

Αντισώματα Rhesus D, c, K (εάν ο πατέρας είναι K θετικός)

- κατά την αρχική διάγνωση
- επανάληψη κάθε μήνα τουλάχιστον μέχρι την 28η εβδομάδα της κύησης
- επανάληψη κάθε 2 εβδομάδες μετά την 28η εβδομάδα και έλεγχος για άλλα κλινικά σημαντικά αντισώματα
- κρίσιμος τίτλος: 32

Άλλα κλινικά σημαντικά αντισώματα

- όπως ανωτέρω

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**Χορήγηση RhIgG στις D αρνητικές μητέρες που δεν έχουν αναπτύξει
ήδη αντι-D για να προληφθεί η D αλλοανοσοποίηση**

-ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Anti-D 120–300 µg εντός 72 ωρών από τον τοκετό (Σύσταση A, Βαθμός I)

Anti-D έως 28 ημέρες από τον τοκετό (Σύσταση B, Βαθμός III)

Συστηματικός έλεγχος FMH μετά τον τοκετό (Σύσταση C, Βαθμός III)

-Ανοσοπροφύλαξη κατά την κύηση

βλέπε Παράρτημα IV

-Στην αμνιοπαρακέντηση

300 µg Rh immune globulin (Σύσταση B, Βαθμός II-3)

-Στη λήψη τροφοβλάστης

120–300 µg Rh immune globulin (Σύσταση B, Βαθμός II)

-Στη λήψη ομφαλικού αίματος

300 µg Rh immune globulin (Σύσταση B, Βαθμός II-3)

-Σε όλες τις ενδομήτριες θεραπευτικές επεμβάσεις

Anti-D 120–300 µg (Σύσταση B, Βαθμός III)

-Σε έκτοπη κύηση

120–300 µg Rh immune globulin (Σύσταση B, Βαθμός III)

-Σε εμβρυϊκό θάνατο

120–300 µg Rh immune globulin B III (Σύσταση B, Βαθμός III)

-Σε αυτόματες, τεχνητές ή θεραπευτικές εκβολές

Anti-D 120–300 µg (Σύσταση Β, Βαθμός ΙΙ-3)

- Σε κοιλιακό τραυματισμό, πτώση

120–300 µg Rh immune globulin Β ΙΙΙ (Σύσταση Β, Βαθμός ΙΙΙ)

Πρίν από τη 12η εβδομάδα της κύησης, επιβεβαιωμένης με υπερήχους, σε ανεπίπλεκτες αποβολές ή σε μικρές ανώδυνες κοιλιακές αιμορραγίες η χορήγηση RhIG δεν έχει απόλυτη ένδειξη γιατί ο κίνδυνος εμβρυομητρικής αιμορραγίας είναι εξαιρετικά μικρός εάν όμως ενδείκνυται, η συνιστώμενη δόση είναι 50-120µg RhIG.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙ-D
ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

- 1) The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC).
Σύσταση: 300 µg την 28η εβδομάδα (σύσταση grade:A) ή 2 δόσεις 100-120 µg την 28η και την 34η εβδομάδα της κύησης.
- 2) The Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI), και the Italian Society of Gynaecology and Obstetrics (SIGO).
Σύσταση: 250-300 µg την 28η εβδομάδα.
- 3) The American Society of Clinical Pathologists (ASCP). Σύσταση: 300 µg την 28η-30η εβδομάδα.
- 4) The American College of Obstetrician and Gynaecologists (ACOG).
Σύσταση: ανοσοπροφύλαξη την 28η εβδομάδα χωρίς να καθορίζει τη δοσολογία. (σύσταση grade:A)
- 5) The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (ΗΠΑ). Σύσταση: 300 µg την 24η-28η εβδομάδα.
- 6) The National Institute for Clinical Excellence (NICE) και the British Committee for Standards in Haematology (BCSH (ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ). Σύσταση: 100 µg (500 UI) την 28η και την 34η εβδομάδα.
- 7) The National Health and Medical Research Council (NHMRC) και The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) (Αυστραλία). Σύσταση: 125 µg (625 UI) την 28η και την 34η εβδομάδα.
- 8) The French. Σύσταση: 300 µg την 28η (\pm 1) εβδομάδα.
- 9) The Dutch. Σύσταση: 200 µg την 30η εβδομάδα.
- 10)** The Spanish Society of Blood Transfusion (SETS) και the Spanish Society of Obstetrics and Gynaecology. Σύσταση: 300 µg την 28η εβδομάδα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Redman M, Regan F, Contreras M. A Prospective Study of the Incidence of Red Cell Allo-Immunsation following Transfusion. *Vox Sang* 1996;71:216-220
2. Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, et al. A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br J Haematol.* 1995;91:1000-5.
3. Tormey CA, Stack G. Immunogenicity of blood group antigens: a mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy-related antibodies. *Blood.* 2009 ;114:4279-82.
4. Verduin EP, Brand A, Schonewille H. Is Female Sex a Risk Factor for Red Blood Cell Alloimmunization After Transfusion? A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2012 Jan 12
5. Hoeltge GA, Domen RE, Rybicki LA, Schaffer PA Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119:42-45.
6. Blumberg N, Peck K, Ross K, Avila E. Immune response to chronic red blood cell transfusion. *Vox Sang.* 1983;44:212-7.
7. Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion.* 1997;37:357-61.
8. Endres RO, Grey HM. Antigen recognition by T cells. II. Intravenous administration of native or denatured ovalbumin results in tolerance to both forms of the antigen. *J Immunol.* 1980;125:1521-5.
9. N. A. Mitchison. Induction of immunological paralysis in two zones of dosage. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1964;161:275-92
10. N. A. Mitchison. Recovery from immunological paralysis in relation to age and residual antigen. *Immunology.* 1965;9: 129–138.
11. Lögdberg L, Reid ME, Lamont RE, Zelinski T. Human blood group genes 2004: chromosomal locations and cloning strategies. *Transfus Med Rev.* 2005;19:45-57.

-
12. Lögdberg L, Reid ME, Zelinski T Human blood group genes 2010: chromosomal locations and cloning strategies revisited. *Transfus Med Rev.* 2011;25:36-46.
 13. Garratty G, Dzik W, Issitt PD et al. Terminology for blood group antigens and genes-historical origins and guidelines in the new millennium. *Transfusion.* 2000;40:477-89.
 14. Denomme GA, Fernandes BJ. Fetal blood group genotyping. *Transfusion.* 2007;47 (1 Suppl):64S-8S.
 15. S. Taddie Nance, G. Meny. Combatibility issues in neonatal and pediatric transfusion. In: Herman JH, Mann CS eds. *Pediatric Transfusion Therapy* Bethesda, MD: AABB Press, 2002.
 16. Dean L. Blood group antigens are surface markers on the red blood cell membrane. In *Blood Groups and Red Cell Antigens* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
 17. Contreras M, Garner SF, de Silva M. Prenatal testing to predict the severity of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Curr Opin Hematol.* 1996;3:480-4.
 18. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion.* 1990;30:344-57.
 19. Lubusky M, Simetka O, Studnickova M et al. Fetomaternal hemorrhage in normal vaginal delivery and in delivery by cesarean section. *Transfusion.* 2012 Feb 8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03536.x. [Epub ahead of print]
 20. David M, Smidt J, Chen FC, et al. Risk factors for fetal-to-maternal transfusion in Rh D-negative women--results of a prospective study on 942 pregnant women. *J Perinat Med.* 2004;32:254-7.
 21. Harvey G. Klein, David J. Anstee. Haemolytic disease of the fetus and the newborn. In "Mollison's Blood Transfusion In Clinical Medicine", 11ed, 2005 : 496-535.

-
22. Edersheim TG, Thornton YS, Alonso ML, Kazam E. Effect of chorionic villus sampling on serum alpha fetoprotein levels. *Am J Perinatol.* 1985;2:328-9.
 23. Fuhrmann W, Altland K, Köhler A, et al. Feto-maternal transfusion after chorionic villus sampling. Evaluation by maternal serum alphafetoprotein measurement. *Hum Genet.* 1988;78:83-5.
 24. Bergström H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1967 1;99:130-3.
 25. Chambers E, Davies L, Evans S, et al. Comparison of haemoglobin F detection by the acid elution test, flow cytometry and high-performance liquid chromatography in maternal blood samples analysed for fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med.* 2012;22:199-204.
 26. Ahaded A, Brossard Y, Debbia M, Lambin P. Quantitative determination of anti-K (KEL1) IgG and IgG subclasses in the serum of severely alloimmunized pregnant women by ELISA. *Transfusion.* 2000;40:1239-45.
 27. Lambin P, Debbia M, Puillandre P, Brossard Y. IgG1 and IgG3 anti-D in maternal serum and on the RBCs of infants suffering from HDN: relationship with the severity of the disease. *Transfusion.* 2002;42:1537-46.
 28. Zupańska B, Brojer E, Richards Y, et al. Serological and immunological characteristics of maternal anti-Rh(D) antibodies in predicting the severity of haemolytic disease of the newborn. *Vox Sang.* 1989;56:247-53.
 29. Monpoux F, Dageville C, Maillotte AM, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy and neonatal jaundice due to red blood cellalloimmunization. *Arch Pediatr.* 2009 Sep;16(9):1289-94.
 30. Ruma MS, Moise KJ Jr, Kim E Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:138.e1-6.

-
31. J.J. Verdu Belmar, C. Botella Prisco, C. Gil Cortes, et al. Incidence of non-Rh(D), anti-A or anti-B alloimmunization in pregnant women of 18 district of Alicante (Spain) and clinically repercussion in the newborn. *Haema* 2005;8:323
 32. Perinatal Issues. in *Transfusion Practice Technical Manual*,15th Edition. ed AABB, Bethesda, 2005.
 33. Helen Howard, Vanessa Martlew, Iain McFadyen, et al. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F62–F66
 34. Hussey RM, Clarke CA. Deaths from Rh haemolytic disease in England and Wales in 1988 and 1989. *BMJ* 1991;303:445-6.
 35. Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92:75-81.
 36. Storry JR, Reid ME, Yazer MH. The Cromer blood group system: a review. *Immunohematology.* 2010;26:109-18.
 37. Silva MA, ed. *Standards for blood banks and transfusion services.* 23rd ed. Bethesda, MD: AABB, 2005.
 38. British Committee for Standards in Haematology: GUIDELINE FOR BLOOD GROUPING AND ANTIBODY TESTING IN PREGNANCY. *Transfus Med.* 2007;17:252-262.
 39. 2003-2004 Scientific Section Coordinating Committee. *Guidelines for Prenatal and Perinatal Immunohematology.* ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2005.
 40. *Standards for hospital transfusion services. Version 1.* Ottawa ON: Canadian Society for Transfusion Medicine,2004.
 41. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, et al. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 2004;103:24-30.
 42. Santiago JC, Ramos-Corpas D, Oyonarte S, Montoya F. Current clinical management of anti-Kell alloimmunization in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136:151-4.

-
43. De Young-Owens A, Kennedy M, Rose RL, et al. Anti-M isoimmunization: management and outcome at the Ohio State University from 1969 to 1995. *Obstet Gynecol.* 1997;90:962-6.
 44. Goodrick MJ, Hadley AG, Poole G. Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fy(a) and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk. *Transfus Med.* 1997;7:301-4.
 45. Branch DR, Scofield TL, Moulds JJ, Swanson JL. Unexpected suppression of anti-Fya and prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn after administration of Rh immune globulin. *Transfusion.* 2011;51:816-9.
 46. Franco A, Rossi K, Krugh D, O'Shaughnessy R. Management of anti-Jka alloimmunization. *J Reprod Med.* 2009;54:121-5.
 47. Thakral B, Malhotra S, Saluja K, et al. Hemolytic disease of newborn due to anti-Jk b in a woman with high risk pregnancy. *Transfus Apher Sci.* 2010;43:41-3.
 48. Hadley AG, Kumpel BM, Leader KA, et al. Correlation of serological, quantitative and cell-mediated functional assays of maternal alloantibodies with the severity of haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol.* 1991;77:221-8.
 49. No authors listed. Results of tests with different cellular bioassays in relation to severity of RhD haemolytic disease. Report from nine collaborating laboratories. *Vox Sang.* 1991;60:225-9.
 50. Patil JS, Gupte SC. Role of antibody dependent cell mediated cytotoxicity in ABO hemolytic disease of the newborn. *Indian J Pediatr.* 1995;62:587-92.
 51. Patil JS, Gupte SC. Antibody dependent cell mediated cytotoxicity and erythrophagocytosis assays in Rh haemolytic disease of the newborn. *Ceylon Med J.* 1996;41:46-50.
 52. Oepkes D, van Kamp IL, Simon MJ, et al. Clinical value of an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay in the management of Rh D alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1015-20

-
53. Daniels G, Finning K, Martin P, Summers J. Fetal blood group genotyping: present and future. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1075:88-95.
 54. Kolialexi A, Tounta G, Mavrou A. Noninvasive fetal RhD genotyping from maternal blood. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010 ;10:285-96.
 55. Scheffer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GC, de Haas M. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience. *BJOG.* 2011;118:1340-8.
 56. Tounta G, Vrettou C, Kolialexi A, et al. A multiplex PCR for non-invasive fetal RHD genotyping using cell-free fetal DNA. *In Vivo.* 2011;25:411-7.
 57. Meaney C, Norbury G. Non-invasive prenatal diagnosis. *Methods Mol Biol.* 2011;688:155-72
 58. Evans MI, Kilpatrick M. Noninvasive prenatal diagnosis: 2010. *Clin Lab Med.* 2010;30:655-65.
 59. Avent ND. RHD genotyping from maternal plasma: guidelines and technical challenges. *Methods Mol Biol.* 2008;444:185-201.
 60. Gutensohn K, Müller SP, Thomann K, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive polymerase chain reaction testing for the determination of fetal rhesus C, c and E status in early pregnancy. *BJOG.* 2010;117:722-9.
 61. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol.* 2011;35(3):148-54.
 62. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112:164-76.
 63. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.
 64. Mari G, Hanif F. Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. *Semin Perinatol.* 2008;32:253-7.

-
65. Illanes S, Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn.* 2010;30:668-73.
 66. Badami KG, Vanhecke C, Bingham J. Maternal IgM anti-D, borderline foetal Doppler middle cerebral artery velocities and absent neonatal haemolysis. *Transfus Med.* 2009;19:146-7.
 67. LILEY AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am J Obstet Gynecol.* 1961;82:1359-70.
 68. Donner C, Lambermont M, Karioun A, et al. Monitoring and treatment of fetal maternal allo-immunization. Role of cordocentesis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1994;23:892-7
 69. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I. Prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:546-53.
 70. Brinc D, Lazarus AH. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:185-91.
 71. Dillon A, Chaudhari T, Crispin P, et al. Has anti-D prophylaxis increased the rate of positive direct antiglobulin test results and can the direct antiglobulin test predict need for phototherapy in Rh/ABO incompatibility? *J Paediatr Child Health.* 2011;47:40-3.
 72. Miescher S, Za hn Zabal M, De Jesus M, et al. CHO expression of a novel human recombinant IgG1 anti-RhD antibody isolated by phage display. *British Journal of Haematology* 2000;111: 157-166
 73. Bichler J, Spycher MO, Amstutz HP, et al. Pharmacokinetics and safety of recombinant anti-RhD in healthy RhD-negative male volunteers. *Transfus Med.* 2004;14:165-71.
 74. Caroline A Crowther, Philippa Middleton. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. 2009
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000020/abstrac>

-
75. Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunization. *Blood Transfus.* 2010;8;8-16
 76. Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Foetomaternal erythrocyte incompatibilities: from immunohaematologic surveillance of pregnant women to haemolytic disease of the newborn. *Transfus Clin Biol.* 2005;12:45-55.
 77. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology.* 2006;22:188-95.
 78. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, et al. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion.* 2009;49:2070-5
 79. Shanthala A. M. Devi, Vanamala A. Alwar, S. Sitalakshmi, et al. Red blood cell antibody screening in pregnancy. *Asian J Transfus Sci.* 2011; 5: 56.
 80. Filbey D, Hanson U, Wesström G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:687-92.
 81. Clarke C, Whitfield AG. Deaths from rhesus haemolytic disease in England and Wales in 1977: accuracy of records and assessment of anti-D prophylaxis. *Br Med J.* 1979 23;1:1665-9.
 82. Clarke CA, Mollison PL, Whitfield AG. Deaths from rhesus haemolytic disease in England and Wales in 1982 and 1983. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 6;291:17-9.
 83. Walker RH, Hartrick MB. Non-ABO clinically significant erythrocyte alloantibodies in Caucasian obstetric patients (Abstract). *Transfusion* 1991; 31(Suppl.): 52S
 84. Walker RH, Batten DG, Morrison MM. The current rarity of Rh D hemolytic disease of the newborn in a community hospital. *Am J Clin Pathol* 1993;100: 340–341

-
85. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion* 2008;48:941-52
86. Kornstad L. New cases of irregular blood group antibodies other than anti-D in pregnancy. Frequency and clinical significance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983;62:431-6.
87. van Dijk BA, Hirasings RA, Overbeeke MA. Hemolytic disease of the newborn and irregular blood group antibodies in the Netherlands: prevalence and morbidity. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999 Jul 10;143(28):1465-9.
88. Ζερβού, Φ. Καραμπίνη, Κ. Ζησιάδης, κα. Ερυθροκυτταρικά Αντισώματα και Κύηση (πρόδρομη Μελέτη). *Haema* 1999;suppl:189-190.
89. Α. Μούχλια, Α. Γούλα, Ε. Πανώρη, Π. Παπαδοπούλου. Ενδιαφέρουσα περίπτωση θετικής έμμεσης Coombs σε Rh(-) έγκυο άνευ επίπτωσης στο έμβρυο. *Haema* 2000; suppl:141
90. Μ. Παπαδοπούλου, Σ. Φιλίπποβιτς, Ξ. Νικολαΐδου, Δ. Αργυριδής. Συχνότητα αλλοανοσοποίησης κατά την κύηση. *Haema* 2002; 5 (suppl 1):180-181
91. Κ. Κοκοβιάδου, Μ. Τοπαλίδου, Μ. Σπελέτας, κα. Ανίχνευση και κλινική αξιολόγηση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (πλήν του αντι-D αντισώματος) σε επίτοκες. *Haema* 2006; 9 (suppl 1):234-235
92. L.Foudoulaki, N. Bournas, A, Tsantes, G. Salamalekis, P. Douramani, K. Chaidogiannos, A. Travlou, D. Kassanos (Greece). RED CELL ANTIBODIES DETECTION DURING PREGNANCY. 8th World Congress of Perinatal Medicine, Florence Italy, September 9-13, 2007. Poster Session 1, Poster number 28.
93. Λ. Φουντουλάκη –Παπαρίζου, Ν.Γ. Μπουρνάς, Δ. Καλαντζής, κα. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΛΛΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας. Κέρκυρα 8-10 Μαΐου 2008. Ρ20 Βιβλίο περιλήψεων σελ.95

-
94. Lee BK, Ploner A, Zhang Z et al. Constructing a population-based research database from routine maternal screening records:a resource for studying alloimmunization in pregnant women. *PLoS One*. 2011;6(11):e27619. Epub 2011 Nov 30.
 95. Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992-2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:843-8.
 96. Hardy J, Napier JA. Red cell antibodies detected in antenatal tests on rhesus positive women in South and Mid Wales, 1948-1978. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88:91-100.
 97. Gessoni G, Valverde S, Giacomini A, [Foetal-maternal alloimmunizations in the South-East area of the Venice province]. *Minerva Ginecol*. 2002;54:333-8.
 98. Dajak S, Stefanović V, Capkun V. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening. *Transfusion*. 2011;51:1380-8.
 99. Heddle NM, Klama L, Frassetto R, A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. *Transfusion*. 1993 Mar;33(3):217-20.
 100. Lee CK, Ma ES, Tang M, et al. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy- a review of cases from 1997 to 2001. *Transfus Med*. 2003;13:227-31.
 101. Takeshita A, Watanabe H, Fijihara H, et al. Collaborative study of irregular erythrocyte antibodies in Japan: results from the Japanese study group of allo-immunity and antigen diversity in Asian populations. *Transfus Apher Sci*. 2010;43:3-8.
 102. Pahuja S, Gupta SK, Pujani M, Jain M. The prevalence of irregular erythrocyte antibodies among antenatal women in Delhi. *Blood Transfus*. 2011;9:388-93.
 103. Reem Al Radwan, H. Boules, Al Attar, et al. Kuwait national program for red cell typing and antibody screening: 5 years study. *Vox Sanguinis* 2009;96 (suppl1):13.

-
104. Natukunda B, Mugenyi G, Brand A, Schonewille H. Maternal red blood cell alloimmunisation in south western Uganda. *Transfus Med.* 2011;21:262-6.
105. Cakana AZ, Ngwenya L. Is antenatal antibody screening worthwhile in the Zimbabwean population? *Cent Afr J Med.* 2000 Feb;46(2):38-41.
106. Rekik T, Ben Amor I, Louati N, et al. Irregular antibodies testing during pregnancy in Tunisia: Study about 5369 women. *Transfus Clin Biol.* 2012 Apr 2.
107. Engelfriet CP, Reesink HW, Judd WJ, et al. Current status of immunoprophylaxis with anti-D immunoglobulin. *Vox Sang.* 2003;85:328-37.
108. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion.* 2008;48:1721-9.
109. Florea DP. The importance of laboratory diagnosis in allo-immunization through pregnancy and hemolytic disease of the newborn. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2010;114:211-3.
110. Erhabor Osaro, Adias Teddy Charles. Rh isoimmunization in Sub-Saharan Africa indicates need for universal access to anti-RhD immunoglobulin and effective management of D-negative pregnancies. *Int J Womens Health.* 2010; 2: 429–437.
111. Davies J, Chant R, Simpson S, Powell R. Routine antenatal anti-D prophylaxis--is the protection adequate? *Transfus Med.* 2011;21:421-6.
112. Shulman IA, Calderon C, Nelson JM, Nakayama R. The routine use of Rh-negative reagent red cells for the identification of anti-D and the detection of non-D red cell antibodies. *Transfusion.* 1994;34:666-70.
113. Finger H, Drechsler HJ, Wirsing von König CH. [Effect of anti-D prevention on the incidence of irregular erythrocyte antibodies in pregnant patients]. *Immun Infekt.* 1987;15:208-15.
114. Bettelheim D, Panzer S, Reesink HW, et al. Monitoring and treatment of anti-D in pregnancy. *Vox Sang.* 2010;99:177-92.

-
115. Boulet S, Krause C, Tixier H, et al. Relevance of new recommendations on routine antenatal prevention of rhesus immunization: an appraisal based on a retrospective analysis of all cases observed in two French administrative areas of 3 million inhabitants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146:65-70.
116. Β. Φακίτσα, Χ Βαβούλη, Α. Αρβανιτοπούλου, κα. Αφαιμαξοματαγγίσεις (ΑΦΜ) στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN), 1997 εως 2003. *Haema* 2004; 7 (suppl 1):314
117. Ε. Κωστοπούλου, Ε. Χασαποπούλου, Π. Χαλκιά, κα. Η άμεση Coombs (DAT) σε νεογνά με αιμολυτικό ίκτερο. *Haema* 2005; 8(suppl 1):297-298
118. Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, Papantoniou N, Antsaklis A. Fetal intravascular transfusion for hydropic disease due to rhesus isoimmunization. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20:431-6.
119. Sebring E, Polesky H. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence and clinical effects. *Transfusion* 1990;30:344–57.
120. Cortey A, Brossard Y. Prevention of fetomaternal rhesus-D alloimmunization. Practical aspects *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2006;35:1S123-1S130.
121. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 ;13:207-14.
- 122 de Vrijer B, Harthoorn-Lasthuizen EJ, Oosterbaan HP. The incidence of irregular antibodies in pregnancy: a prospective study in the region of the 's-Hertogenbosch. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:2523-7.
123. Basu S, Kaur R, Kaur G Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives *Asian J Transfus Sci.* 2011; 5: 3–7.
124. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol.* 1997;89:272-5.
- 125 Towns D, Hannon J, Hendry J, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by an antibody to a low-prevalence antigen, anti-SARA. *Transfusion.* 2011;51:1977-9.

-
126. A Chandrasekar, K G Morris, T R J Tubman, et al. The clinical outcome of non-RhD antibody affected pregnancies in Northern Ireland. *Ulster Med. J.* 2001;70:89-94
127. Gündüz E, Meltem Akay O, Teke HÜ, Gülbaş Z. Incidence of red-cell alloimmunization due to non-anti-D antibodies during pregnancy: an experience from Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2010;43:261-3.
128. Onesimo R, Rizzo D, Ruggiero A, Valentini P. Intravenous Immunoglobulin therapy for anti-E hemolytic disease in the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Sep;23(9):1059-61.
129. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2005;105:24-8.
- 130 R. Norda, B. Persson, A. Englund, et al. Exchange transfusions in new-borns in Uppsala University hospital 2001-medio 2008. *Vox Sanguinis* 2009;96 (suppl1):13-14.
- 131 E. Γιαρτζά, Α. Φρόνη, Δ. Ατσακλής, κα. Αιμολυτική νόσος του νεογνού από αντι-c. *Haema* 2006; 9 (suppl 1):244
- 132 Malde R, Stanworth S, Patel S, Knight R. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Ce. *Transfus Med.* 2000;10:305-6.
- 133 Ranasinghe E, Goodyear E, Burgess G. Anti-Ce complicating two consecutive pregnancies with increasing severity of haemolytic disease of the newborn. *Transfus Med.* 2003 Feb;13(1):53-5.
- 134 S. Valsami, K.E. Stamoulis, M. Tousounidou, et al. Anti-Ce (Anti-rhi) an underdiagnosed antibody complicating pregnancy. *TRANSFUSION* 2009;49 (supplement 3)p 131A
- 135 Freire-Lizama T, Oepkes D. Management of Kell alloimmunized pregnancies. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2002;13:87-102
- 136 Babinszki A, Lapinski RH, Berkowitz RL. Prognostic factors and management in pregnancies complicated with severe Kell alloimmunization: experiences of the last 13 years. *Am J Perinatol.* 1998;15:695-701.

-
- 137 McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 1999;93:667-73.
- 138 Tasić M, Milosević J, Stefanović M, et al. Kell immunization--a case report. *Med Pregl.* 2009;62:369-72.
- 139 Tondon R, Kataria R, Chaudhry R. Anti-M: Report of two cases and review of literature. *Asian J Transfus Sci.* 2008;2: 81–83
- 140 De Young-Owens A, Kennedy M, Rose RL et al. Anti-M isoimmunization: management and outcome at the Ohio State University from 1969 to 1995. *Obstet Gynecol.* 1997;90:962-6.
141. Gao XY, Huang H, Li LD. Hemolytic disease of neonates due to anti-M: report of one case and review of reports of 21 cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009;47:648-52.
- 142 Won Duck Kim , Young Hwan Lee. A Fatal Case of Severe Hemolytic Disease of Newborn Associated with Anti-Jkb. *J Korean Med Sci.* 2006 February; 21(1): 151–154.
- 143 Kim WD, Lee YH. A fatal case of severe hemolytic disease of newborn associated with anti-Jk(b). *J Korean Med Sci.* 2006;21:151-4.
- 144 Adeniji AA, Fuller I, Dale T, Lindow SW. Should we continue screening rhesus D positive women for the development of atypical antibodies in late pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:59-61.
- 145 Rothenberg JM, Weirermiller B, Dirig K, et al. Is a third-trimester antibody screen in Rh+ women necessary? *Am J Manag Care.* 1999;5:1145-50
- 146 Andersen AS, Praetorius L, Jørgensen HL et al. Prognostic value of screening for irregular antibodies late in pregnancy in rhesus positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:407-11.
- 147 Chandrasekar A, Morris KG, Tubman TR, et al. The clinical outcome of non-RhD antibody affected pregnancies in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 2001;70:89-94.
- 148 Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, et al. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG.* 2009;116:655-64.

-
- 149 Szczepura A, Osipenko L, Freeman K. A new fetal RHD genotyping test: Costs and benefits of mass testing to target antenatal anti-D prophylaxis in England and Wales. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11: 5.
- 150 Judd WJ. When should tests for unexpected antibodies be done during pregnancy? *Transfusion*. 2011;51:1366-8.
- 151 Semmekrot BA, de Man AJ, Boekkooi PF, van Dijk BA. Irregular blood group antibodies during pregnancy: screening is mandatory. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 1999;143:1449-1452.
- 152 Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, et al Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG*.2009 ;116:1307-14
- 153 Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, et al. Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation: State-of-the art. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38:205-13

Δ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ



Alloimmunisation during pregnancy in Greece: need for nationwide HDFN prevention programme

L. Foudoulaki-Paparizos,¹ S. Valsami,¹ N. Bournas,² A. Tsantes,³ P. Grapsas,⁴ G. Mantzios,³ A. Travlou³ & M. Politou³

¹General Hospital of Nikea, Blood Transfusion Centre, ²3rd Department of Obstetrics and Gynaecology, Attikon Hospital, Medical School of Athens University, ³Haematology Laboratory and Blood Bank, Attikon Hospital, Medical School of Athens University, and ⁴Obstetrics and Gynaecology Department, General Hospital of Nikea, Athens, Greece

Received 8 June 2012; accepted for publication 17 June 2013

SUMMARY

Aim/Objectives: To access the incidence and specificity of maternal red blood cells alloimmunisation and its relevant clinical impact in Greece.

Background: The rate of alloimmunisation in pregnant women in Greece is unknown.

Materials/Methods: We performed a 4-year study in two tertiary hospitals in Greece. Demographics, transfusion and obstetric history were analysed. Maternal alloimmunisation was detected with indirect anti-globulin test.

Results: We investigated 4368 pregnant women. Of which 3292 (75.37%) were Greek and 1076 (24.63%) were migrants. In 39 alloimmunised women, 41 alloantibodies were detected (0.89%). The incidence of alloimmunisation was 0.66% (22/3292) in Greeks and 1.76% (17/1076) in migrants ($P = 0.01$). Anti-D was the most frequent alloantibody (0.18%). Anti-D was more frequent in migrants; 5.76% compared to 0.56% in Greek RhD negative women ($P = 0.002$).

Other antibody specificities in declining frequency rank were anti-K, anti-E, anti-Lea, anti-M, anti-c, anti-Ce, anti-Jka, anti-Jkb and anti-C.

Primiparae vs para >2 and past history of blood transfusion were significantly associated with alloimmunisation during pregnancy ($P = 0.0088$, $P < 0.0001$, respectively).

Conclusions: Our results depict differences in the delivery of health care between migrants and Greek women, as well as the heterogeneity in practices for the prevention of haemolytic disease of foetus and newborn in Greece and highlight the need for the implementation of nationwide guidelines.

Key words: anti-D, maternal alloimmunisation, pregnancy.

Correspondence: Leontini Foudoulaki-Paparizos, MD, General Hospital of Nikea, Blood Transfusion Centre, D. Mantouvalou 3, 18454 Nikea, Athens, Greece.
Tel.: +30 2132076248; fax: +30 2132076480;
e-mail: leontinif@gmail.com

© 2013 The Authors
Transfusion Medicine © 2013 British Blood Transfusion Society

Haemolytic disease of the foetus and newborn (HDFN) is a condition in which the lifespan of the infants' red blood cells (RBC) is shortened as a result of maternal-derived alloantibodies that are transferred via the placenta and directed against paternally inherited antigens. Anti-D is the most common cause of HDFN and the most frequent alloantibody detected during pregnancy in the western world. Other alloantibodies detected include anti-c, anti-E, anti-K, anti-C, anti-Jka, anti-Jkb, anti-Fya and anti-Kpa. (Hedde *et al.*, 1993; Gottvall and Filbey, 2008; Koelewijn *et al.*, 2008; Moise, 2008; Dajak *et al.*, 2011; Natukunda *et al.*, 2011). The development of red blood cells (RBC) alloantibodies is triggered by previous or by the ongoing pregnancy and by previous or present transfusions (Klein and Anstee, 2005).

Antenatal screening for RBC alloantibodies at the first trimester visit is a well established practice in many parts of the developed world, in order to detect possible HDFN caused by anti-D and/or other antibodies (Engelfriet *et al.*, 2003). In Greece, a screening test (indirect antiglobulin test, IAT) is mandatory for all Rhesus-D (RhD) negative pregnant women at booking while it is not obligatory for the RhD positive ones. Moreover, the administration of RhIG prophylaxis is mandatory for the RhD negative women post-natally and after every sensitising event. The routine prophylactic antenatal RhIG administration is not mandatory and practices vary among departments depending on individual gynaecologist's decision. However, the rate of alloimmunisation in pregnant women in Greece is not known. In addition, common nationwide programmes for HDFN prevention for all pregnant women are not fully implemented. We performed a 4-year study in two tertiary hospitals in Greece in order to access the incidence and specificity of maternal alloimmunisation and its relevant clinical impact.

MATERIALS AND METHODS

We conducted our study from January 2006 until June 2011 at the Transfusion Service Department of 'ATTIKON' University Hospital, Athens Greece and the Transfusion Service Department of Nikaia General State Hospital, Athens, Greece.

doi: 10.1111/tme.12063

The study was approved by the Scientific and Ethics Committee of both Hospitals. The overall study population consisted of 4368 pregnant women, who attended the antenatal clinic or were in labour. Informed consent was obtained from all participants. Demographic characteristics, transfusion and obstetric history (still births, abortions and medical terminations of pregnancy) were compiled and analysed.

The laboratory examinations, performed as a part of our study protocol, included ABO blood grouping and RhD typing, the determination of C, c, E, e and Kell antigens and the IAT. All tests were carried out using a fully automated method (AutoVue Innova Ortho Clinical Diagnostics, High Wycombe, UK) according to the manufacturer's instructions. In all cases with a positive antibody screening, commercial panels of RBCs of selected phenotypes (3% Resolve Panel C, Biovue System, Ortho Clinical Diagnostics, High Wycombe, UK and/or ID Diapanel, Diamed ID microtyping system, Diamed, Cressier, Switzerland) were used for antibody identification.

Fisher exact test or the χ^2 test was used to test differences in proportions between two groups, as appropriate. Data were analysed by PRISM 2 software. *P* values of 0.05 or less were considered statistically significant.

RESULTS

Patient data

We investigated 4368 pregnant women from January 2006 until June 2011. Of these, 3292 (75.37%) were of Greek origin and 1076 (24.63%) were migrants. The migrants came mainly from Albania and countries of Eastern Europe. The median age was

30 (range 14–50) years. The mean parity was 2 (range 1–9) with 1741 (39.86%) women being primiparous and 1920 (43.96%) were multiparous. Past obstetric history was not available for the remaining 707 women (16.18%).

Eighty-seven (2.00%) women had a history of blood transfusion. RhD and Kell typing revealed that 457 (10.46%) pregnant women were RhD negative (353 Greeks–104 migrants) and 296 (6.77%) were Kell positive (Table 1).

Only 372 (8.52%) pregnant women of whom 108 were migrants, were screened in the first trimester, while 123 (2.82%) women, of whom 39 were migrants, were screened during the second trimester. Therefore, 3720 women (85.16%), including 829 migrants, were tested during the third trimester or in labour. Data are lacking for the remaining 153 women (3.50%). Of the 3720 women tested in the third trimester, 1657 (44.54%) were multiparous (para 2 or para >2).

Maternal RBC alloimmunisation

A total of 41 RBC alloantibodies were detected in 39 alloimmunised pregnant women (0.89%) (Table 1). The incidence of alloimmunisation found in Greek women was 0.66% (22/3292) while in migrants was 1.76% (17/1076) (*P* = 0.01, OR = 2.38, 95% CI = 1.3–4.5).

The different antibody specificities are presented in Table 1. Anti-D was the most frequent clinically relevant alloantibody and was identified in eight cases (0.18%). Anti-D formation was significantly more frequently seen in migrants. In particular, out of 8 RhD negative women who developed anti-D, 6/104 (5.76%) were migrants and 2/353 (0.56%) were Greeks (*P* = 0.002, OR = 10.74, 95% CI = 2.13–54.09). Anti-D was

Table 1. Study population data

	Greeks (%)	Migrants (%)	Total (%)		
Pregnants tested	3292 (75.37)	1076 (24.63)	4368 (100)		
Median age	31 (range 14–50)	27 (range 15–46)	30 (range 14–50)		
Alloimmunised	22 (0.66)	17 (1.76)	39 (0.89)		
D antigen negative	353 (10.72)	104 (9.66)	457 (10.46)		
Kell antigen positive	246 (7.47)	50 (4.64)	296 (6.77)		
Antibody type				Antibody frequency (%) (per total no. of women)	Antibody frequency (%) (per total no. alloantibodies)
Anti-D	2	6	8	0.18	19.51
Anti-C	0	1	1	0.02	2.44
Anti-c	2	0	2	0.05	4.88
Anti-Ce	1	0	1	0.02	2.44
Anti-E	4	2	6	0.14	14.63
Anti-Kell	3	2	5	0.11	12.20
Anti-Jka	0	1	1	0.02	2.44
Anti-Jkb	0	1	1	0.02	2.44
Anti-Lea	3	1	4	0.09	9.76
Anti-M	2	1	3	0.07	7.32
Not specified	5	4	9	0.21	21.95
Total no of alloantibodies	22 (in 22 women)	19 (in 17 women)	41 (in 39 women)		

Specificity and distribution of maternal red blood cell alloantibodies detected in Greeks and Migrants.

Table 2. Alloantibody distribution per trimester and parity

		Parity 1	Parity 2	Parity >2	Unknown obstetric history	Total
First trimester	IAT positive	1	–	1	1	3
	Antibody type	1 Anti-E	–	1 Anti-c	1 Anti-M	
	Transfusion history	–	–	–	–	
Second trimester	IAT positive	1	2	–	–	3
	Antibody type	1 Anti-Lea	2 Anti-D	–	–	
	Transfusion history	–	–	–	–	
Third Trimester	IAT positive	7	9	11	6	33
	Antibody type	1 Anti-c*	2 Anti-D	3 Anti-D	1 Anti-E	
		1 Anti-Ce*	2 Anti-E†	2 Anti-E†	2 Anti-Kell	
		2 Anti-Lea	1 Anti-Jka	1 Anti-Kell†	1 Anti-Lea	
		1 Anti-M	2 Anti-Kell	1 Multiple abs (anti-D, anti-C and anti-Jkb)	1 Anti-M	
	Transfusion history	2 Not specified	2 Not specified	4 Not specified†	1 Not specified	
	Total	2	1	3	–	
	9	11	12	7	39	

*, transfusion history.

also detected in another 43 cases, in which a past history of RhIG immunoprophylaxis was confirmed and anti-D titre was less than 4. All these cases were regarded as passive anti-D alloimmunisation and thus excluded from the analysis.

The rest of the antibody specificities were distributed as follows: anti-C, $n = 1$ (0.02%); anti-c, $n = 2$ (0.05%); anti-E, $n = 6$ (0.14%); anti-Ce, $n = 1$ (0.02%); anti-K, $n = 5$ (0.11%); anti-Jka, $n = 1$ (0.02%); anti-Jkb, $n = 1$ (0.02%); anti-Lea, $n = 4$ (0.09%); anti-M, $n = 3$ (0.07%). An antibody combination of anti-D + C + Jkb was identified in one case; the remaining of the identified alloantibodies were as single specificities. In nine cases, the specificity of the alloantibody was not determined.

The distribution of women with alloantibodies in relation to trimester, number of pregnancies and past history of blood transfusion is summarized in Table 2. Of 39 alloimmunised women (84.62%), 33 were identified in the third trimester screening; 6 of those cases reported a past history of RBCs transfusion.

Multiparous women had a significantly greater rate of alloimmunisation than primiparae. Past history of blood

transfusion ($P < 0.0001$) was more common in alloimmunised women (6/39) (15.38%) than in non-immunised women (81/4329) (1.87%) ($P = 0.0088$). Maternal age (median), primiparae vs para 2, and para 2 vs para > 2 were not significantly associated with the rate of alloimmunisation (Table 3).

DISCUSSION

In our prospective study, we investigated the presence of alloantibodies in pregnant women in Greece. The peculiarity of our study is that our sample of women consisted of 3292 (75.37%) women of Greek origin, while 1076 (24.62%) were migrants, an issue that we cannot overlook, since with the population movement a considerable number of migrants seek medical care in tertiary hospitals in Greece.

The overall maternal alloimmunisation rate was 0.89% (Greeks 0.66%, Migrants 1.76%) and this difference was statistically significant. The overall incidence in our study is similar to 0.79% (213/26883) reported by Lee *et al.* and to 0.57% reported by Fibley *et al.* It is though, slight higher than

Table 3. Age, obstetric and transfusion history of alloimmunised and non-alloimmunised pregnant women in Greece

	Alloimmunised (migrants)	Non-alloimmunised ¹ (migrants)	P value
N	39 (17)	4286 (1053)	
Median age	31 (range 17–42)	30 (range 14–50)	Not specified
First parity	9 (4)	1708 (355)	para 1 vs para 2: not specified
Second parity	11 (7)	1196 (248)	para 2 vs para >2: not specified
>2 parity	12 (3)	688 (145)	para 1 vs para >2: $P = 0.0088$ OR = 0.3 95% CI = 0.13–0.7
Unknown obstetric history	7 (3)	694 (305)	
Transfusion history	6 (1)	81 (14)	$P < 0.0001$, OR = 9.44 95% CI = 3.8–23.16

¹Forty-three cases in which a passive anti-D was detected were excluded.

that reported by Rothenberg *et al.* (0.06% 6/9348), by Adeniji *et al.* (0.15%; 20/13143) and by Heddle *et al.* (0.24%; 42/17568). The available data from other countries date back to 90s but it is interesting that the prevalence of maternal alloimmunisation in Greece in the past few years is still slightly higher than rates of alloimmunisation elsewhere in Europe and in North America over 15 years ago (Heddle *et al.*, 1993; Filbey *et al.*, 1995; Rothenberg *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2003; Adeniji *et al.*, 2007).

Of the 41 alloantibodies detected in 39 alloimmunised women, 37 alloantibodies (excluding 4 with anti-Lea specificity) were clinically significant and could cause HDFN. Antibodies were mainly directed against antigens of Rhesus system (D, C, c, E and Ce) comprising a 43.90% of total antibodies. The next most frequent alloantibody detected was anti-K (12.20%) followed by anti-Lea (9.76%), anti-M (7.32%), anti-Jka (2.44%) and anti-Jkb (2.44%). One woman had developed multiantibodies. The prevalence of clinically relevant alloantibodies other than D was comparable with that reported from Sweden (Gottvall and Filbey, 2008).

The overall anti-D immunisation was 0.18% which is in accordance with previous reported data (Gottvall and Filbey, 2008). The rate of anti-D immunisation in RhD negative women was 0.56% (2/353) in Greeks and 5.76% (6/104) in migrants ($P = 0.002$). Of these eight women identified with anti-D, four were para 2, four were para >2 and none of them reported a history of past transfusion.

The anti-D rate detected in Greek women (0.56%) is comparable to 0.1–2% reported from Europe and the United States after the implementation of RhIG globulin administration programme, while the one found in migrants (5.76%) is actually similar to rates reported in the late 60s before the implementation of strict programme of HDFN prevention and the use of RhIG globulin (Giblett, 1964; Engelfriet *et al.*, 2003).

We could not rule out that migrants had received RhIG prophylaxis in their other previous pregnancies, since it is reported that the administration of RhIG globulin reduces but not minimises the risk of alloimmunisation. Only the introduction of routine RhIG administration antenatally and in every case of sensitising event could reduce alloimmunisation significantly (Engelfriet *et al.*, 2003).

Out of the six pregnant women with an anti-E alloantibody, in five, anti-E was detected in the third trimester screening, four were multiparous (para 2 and para >2), two of which reported a history of past transfusion. One anti-E detected in the first trimester in a primigravida represents a naturally occurring anti-E. It is well established that anti-E in pregnant women is often naturally occurring and seldom causes HDFN (Harrison 1970; Joy *et al.*, 2005). In our study, no clinically relevant HDFN was documented in newborns from mothers carrying an anti-E alloantibody.

A case of anti-Ce alloantibody was detected in a woman with a rare Rh phenotype (CCDEE) at 31 weeks of gestation of her first twin pregnancy. She had a positive past transfusion history. Anti-Ce or rhi, is a rare antibody formed in individuals that lack the compound Ce antigen, which is formed in cases where

both C and e alleles are on the same chromosome. Anti-Ce can be clinically significant and cases of HDFN have been reported. Fortunately, in our case there were no signs of HDFN in none of the two neonates delivered by Caesarean section at 36 weeks of gestation. It is worth mentioning that anti-Ce cases could be misidentified as anti-C and hence underreported (Malde *et al.*, 2000; Ranasinghe *et al.*, 2003).

Two of the three anti-M antibodies identified were naturally occurring and were detected in two pregnant women with no past transfusion history. Data regarding the third case of a woman carrying the anti-M is lacking. Anti-M is a relatively common naturally occurring antibody which is very seldom implicated as a cause of severe haemolytic disease of the newborn (De Young-Owens *et al.*, 1997). In our study, no clinically relevant HDFN was documented in newborns born to mothers in whom an anti-M alloantibody was identified during pregnancy.

No perinatal death due to severe HDFN occurred and no case required treatment with intrauterine or post-partum exchange blood transfusion. In all eight anti-D cases, a positive direct anti-globulin test was detected in the newborns. Of these one received small volume RBCs transfusions and phototherapy, three were treated only with phototherapy, in two no medical intervention was required and in two no data regarding phototherapy was available.

Out of the 39 alloimmunised women identified in our study, 33 were detected during the third trimester. Since these women were first screened in the third trimester, it is difficult to draw conclusions on whether the antibodies detected represent pre-existing antibodies or antibodies that developed during pregnancy and reached detectable titre in the third trimester. Although the frequency of screening for the presence of irregular alloantibodies during pregnancy is debatable, there is no data in the literature that warrant more frequent screening (Davies *et al.*, 2011; Judd, 2011).

In our study, we also tried to elucidate the risk factors that correlated with the development of alloantibodies. Unfortunately, we did not have the ability to check the RBC antigen phenotype neither from the fathers nor from the newborns of the alloimmunised women, so we could not firmly attribute the alloimmunisation only to mothers' exposure to foetus' RBC alloantigens. In addition, 6/39 women reported a history of blood transfusion. Maternal age did not seem to contribute to alloimmunisation, while multiparity and transfusion history showed a significant correlation. This is in accordance with the results of Koelewijn *et al.*, (2009) who found that RBC transfusion was the most important independent risk factor for non-RhD immunisation in pregnancy. Nevertheless, no blood transfusion scientific society recommends additional matching for women of fertile age besides pre-emptive K antigen matching.

It is worthwhile noticing that the statistically significant difference of anti-D alloimmunisation observed between Greek women and migrants possibly reflects the differences of prenatal health care provided in these two groups. Migrants legally residing in our country enjoy the same rights as citizens in terms of free access to the health care system. The only requirement is

the possession of national security number. Many migrants are uninsured, and thus they have to pay the full fee for out-patient hospital services as well as hospitalisation. So pregnant women who are migrants seek medical care only at labour, since the cost for both antenatal care and delivery can be unaffordable. The obstacles that the migrants face accessing and receiving essential health care are not recorded only in Greece, since it is obvious from a recent report from the European Union Agency for Fundamental Rights that full access to ante- and post-natal care is granted for pregnant women in only 4 out of 10 European countries reviewed (European Union Agency for Fundamental Rights, 2011).

In Greece, there are no official national guidelines for the prevention of anti-D alloimmunisation in pregnant women, however there are prevention programmes at individual hospitals. Although their implementation may vary among Gynaecological Departments, all pregnant women undergo typing for ABO and RhD at booking. Screening for unexpected alloantibodies is also performed in almost all the RhD negative women while screening of the RhD positive women depends on the referring gynaecologist. It should be noted that RhIG globulin is routinely administered in every sensitising event during pregnancy and at labour in all RhD negative women, delivering a RhD positive baby, in order to prevent alloimmunisation. In addition, in some Obstetric Departments of the country, RhD negative women receive a dose of RhIG prophylaxis antenatally at the 28th week of gestation as it is recommended by NICE (2008).

In conclusion, in this study we present, for the first time in the literature, epidemiological data regarding the rate of

alloimmunisation in pregnant women in Greece. The differences we detected among women of Greek origin and migrants depict the differences in the delivery of health care between migrants and Greek women as well as the heterogeneity in screening programmes for HDFN and in perinatal management of pregnant women in our country. Our results could be exploited by committees at a national level or through EU actions in order to ensure quality and continuation of care of migrants, and furthermore they impose the need for the implementation of nationwide guidelines for HDFN prevention in Greece and for strict compliance with these by the obstetricians.

ACKNOWLEDGEMENTS

L. F.-P. performed the research, contributed essential reagents or tools analysed the data and wrote the paper. S. V. performed the research, analysed the data and wrote the paper. N. B. contributed to patients sampling and follow up and analysed the data. A. T. performed the research and analysed the data. P. G. contributed to patients sampling and follow up and analysed the data. G. M. performed the research and analysed the data. A. T. contributed essential reagents or tools and designed the research study. M. P. designed the research study, analysed the data and wrote the paper.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no competing interests.

REFERENCES

- Adeniji, A.A., Fuller, I., Dale, T. & Lindow, S.W. (2007) Should we continue screening rhesus D positive women for the development of atypical antibodies in late pregnancy? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **20**, 59–61.
- Dajak, S., Stefanović, V. & Čapkun, V. (2011) Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening (CME). *Transfusion*, **51**, 1380–1388.
- Davies, J., Chant, R., Simpson, S. & Powell, R. (2011) Routine antenatal anti-D prophylaxis – is the protection adequate? *Transfusion Medicine*, **21**, 421–426.
- De Young-Owens, A., Kennedy, M., Rose, R.L., Boyle, J. & O'Shaughnessy, R. (1997) Anti-M isoimmunization: management and outcome at the Ohio State University from 1969 to 1995. *Obstetrics and Gynecology*, **90**, 962–966.
- Engelfriet, C.P., Reesink, H.W., Judd, W.J. et al. (2003) Current status of immunoprophylaxis with anti-D immunoglobulin. *Vox Sanguinis*, **85**, 328–337.
- European Union Agency for Fundamental Rights (FRA) (2011) Migrants in an irregular situation: access to healthcare in 10 European Union Member States (ed Union, L.P.O.o.t.E.), Luxembourg.
- Filbey, D., Hanson, U. & Wesström, G. (1995) The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **74**, 687–692.
- Giblett, E. (1964) Blood group antibodies causing hemolytic disease of the newborn. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **7**, 1044–1055.
- Gottvall, T. & Filbey, D. (2008) Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **87**, 843–848.
- Harrison, J. (1970) The 'naturally occurring' anti-E. *Vox Sanguinis*, **19**, 123–131.
- Heddle, N.M., Klama, L., Frassetto, R., O'Hoski, P. & Leaman, B. (1993) A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. *Transfusion*, **33**, 217–220.
- Joy, S.D., Rossi, K.Q., Krugh, D. & O'Shaughnessy, R.W. (2005) Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstetrics and Gynecology*, **105**, 24–28.
- Judd, W.J. (2011) When should tests for unexpected antibodies be done during pregnancy? *Transfusion*, **51**, 1366–1368.
- Klein, H.G. & Anstee, D.J. (2005) In: *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine* (ed). Blackwell Publishing Ltd, Oxford.
- Koelewijn, J.M., Vrijkotte, T.G., van der Schoot, C.E., Bonsel, G.J. & de Haas, M. (2008) Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*, **48**, 941–952.
- Koelewijn, J.M., Vrijkotte, T.G., de Haas, M., van der Schoot, C.E. & Bonsel, G.J. (2009) Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **116**, 655–664.
- Lee, C.K., Ma, E.S.K., Tang, M., Lam, C.C.K., Lin, C.K. & Chan, L.C. (2003) Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during

- pregnancy – a review of cases from 1997 to 2001. *Transfusion Medicine*, 13, 227–231.
- Malde, R., Stanworth, S., Patel, S. & Knight, R. (2000) Haemolytic disease of the newborn due to anti-Ce. *Transfusion Medicine*, 10, 305–306.
- Moise, K.J. (2008) Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 13, 207–214.
- Natukunda, B., Mugenyi, G., Brand, A. & Schonewille, H. (2011) Maternal red blood cell alloimmunisation in South Western Uganda. *Transfusion Medicine*, 21, 262–266.
- (NICE) UK National Institute for Health and Clinical Excellence (2008). Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative Review of NICE technology appraisal guidance 41, NICE technology appraisal guidance 156. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA156Guidance.pdf>
- Ranasinghe, E., Goodyear, E. & Burgess, G. (2003) Anti-Ce complicating two consecutive pregnancies with increasing severity of haemolytic disease of the newborn. *Transfusion Medicine*, 13, 53–55.
- Rothenberg, J.M., Weirermiller, B., Dirig, K., Hurd, W.W., Schilder, J. & Golichowski, A. (1999) Is a third-trimester antibody screen in Rh+ women necessary? *The American Journal of Managed Care*, 5, 1145–1150.