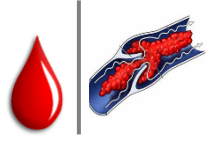




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« Αιμοδοσία και σπάνιες ομάδες αίματος »

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΜΙΝΑΕΒΑ

Αριθμός Μητρώου: 20150642

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΠΟΛΙΤΟΥ ΜΑΡΙΑΝΝΑ

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των μεταγγίσεων» της Ιατρικής Σχολής.

Θέλω να ευχαριστήσω την επιβλέποντα καθηγήτρια της διπλωματικής μου εργασίας Πολίτου Μαριάννα για την καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω στον διδάκτορα Δρύλλη Γεώργιο για την πολύτιμη βοήθεια του και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις του.

Επιθυμώ να ευχαριστήσω την Παύλου Ευθυμία για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που με υπομονή και κουράγιο πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Περίληψη

Η παρακάτω εργασία ερευνά τη σχέση μεταξύ της αιμοδοσίας και των σπάνιων ομάδων αίματος. Η μελέτη και η συσχέτιση μεταξύ των δυο αυτών ορών είναι σημαντική καθώς υπάρχουν πολλοί ασθενείς που ανήκουν σε σπάνιες ομάδες αίματος και δυσκολεύονται να βρουν συμβατό δότη.

Στο πρώτο μέρος της εργασίας θα αναλυθούν βασικοί όροι και έννοιες που σχετίζονται με την αιμοδοσία και τις ομάδες αίματος.

Συγκεκριμένα στο πρώτο κεφάλαιο θα αναλυθεί η διαδικασία της αιμοδοσίας. Θα παρουσιαστούν όλες οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν από την αρχαιότητα μέχρι και τη σημερινή σύγχρονη και ασφαλής διαδικασία που πραγματοποιείται. Θα αναλυθούν τα βασικά χαρακτηριστικά που διέπουν τους αιμοδότες αλλά και πως γίνεται η συμβατότητα μεταξύ των ομάδων ώστε να μην υπάρχουν αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση. Στο τέλος κεφαλαίου θα παρουσιαστεί η ισχύουσα ελληνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία σχετικά με την αιμοδοσία.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύονται οι ομάδες αίματος του συστήματος ABO. Παρουσιάζονται οι ομάδες A, B, AB και O καθώς και οι υποομάδες τους. Καταγράφεται ο τρόπος δημιουργίας τους μέσα από τον σχηματισμό των απαραίτητων αντιγόνων καθώς και η συχνότητα εμφάνισης τους.

Τέλος, στο τρίτο κεφάλαιο αναλύονται τα σημαντικότερα αντιγονικά συστήματα που υπάρχουν στα ερυθρά αιμοσφαίρια και ευθύνονται για τις αιμολυτικές αντιδράσεις. Τα αντιγονικά συστήματα είναι το Rh, SeSe, MNS, P, Luther, Kell, Lewis, Duffy, Kidd και Ii. Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται ιστορική αναδρομή για το κάθε αντιγόνο, περιγράφεται η βασική του δομή και λειτουργία καθώς και οι υποομάδες τους (σε όσα υπάρχουν) και τα σπάνια αντιγόνα που έχουν καταγραφεί σε αυτά καθώς και η συχνότητα εμφάνισης τους.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται συσχέτιση μεταξύ της αιμοδοσίας και των σπάνιων ομάδων αίματος. Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται έρευνες και στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με τα άτομα που ανήκουν σε κάποια σπάνια ομάδα αίματος. Συγκεκριμένα παρουσιάζονται τα στατιστικά των αιμοδοσιών και των μεταγγίσεων που έχουν κάνει καθώς και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις αυτών.

Abstract

The following essay investigates the relationship between blood donation and rare blood groups. The study and the association between these two themes is important, because there are many patients who belong to rare blood groups and find it difficult to find a compatible donor.

In the first part of the essay will be analyzed basic terms and concepts related to blood donation and blood groups.

In particular, at the first chapter will analyze the blood donation process. Will be presented all the techniques used from ancient years to the current modern time and safe procedure. The basic characteristics of blood donors will be analyzed as well as the compatibility between groups so that no transfusion reactions occur. At the end of the chapter will be presented the current Greek and European blood donation legislation

The second chapter analyzes ABO blood groups. Groups A, B, AB and C as well as their subgroups are presented. Record how to create them through the formation of the necessary antigens and their frequency.

Finally, the third chapter analyzes the most important antigenic systems present in red blood cells and is responsible for the hemolytic reactions. The antigenic systems are Rh, SeSe, MNS, P, Luther, Kell, Lewis, Duffy, Kidd and Ii. This chapter gives a historical overview of each antigen, describes its basic structure and function as well as their subgroups and the rare antigens recorded in them and their incidence.

In the second part of the work in the fourth chapter analyze the connection between the blood donation and rare blood groups. This chapter presents research and data on people who belong to a rare blood group. Specifically, the statistics of blood donations and transfusions that have been made and their adverse reactions are presented.

Περιεχόμενα	
Ευχαριστίες	2
Περίληψη	3
Abstract.....	4
Πρόλογος	8
Εισαγωγή	9
1. Αιμοδοσία	12
1.1. Ιστορική Αναδρομή.....	12
1.2. Διαδικασία αιμοδοσίας.....	16
1.3. Συμβατότητα ομάδων	17
1.4. Τύποι αιμοδοτών.....	19
1.5. Χαρακτηριστικά αιμοδοτών	20
1.6. Νομοθεσία	21
2. Ομάδες αίματος ABO.....	23
2.1 Ομάδα Α.....	24
2.1.1. Υποομάδες Α	25
2.2. Ομάδα Β.....	26
2.2.1. Υποομάδες Β	26
2.3. Ομάδα ΑΒ	27
2.3.1. Υποομάδες ΑΒ	27
2.4 Ομάδα Ο.....	28
2.5. Φαινότυπος Bombay	30
3. Αντιγόνα	31
3.1. Rhesus	34
3.1.1. Παραλλαγές ομάδων Rhesus	36
D – week	37
D – partial.....	37

D ^u	38
Rhnull.....	38
3.2. SeSe	39
3.3. MNS.....	40
3.4. P.....	41
3.5. Luther.....	43
3.6. Kell	46
3.7. Lewis.....	48
3.8. Duffy	50
3.9. Kidd	52
3.10. Ii.....	53
4. Σπάνιες ομάδες αίματος και αιμοδοσία	55
4.1. Διαχείριση σπάνιων ομάδων αίματος	55
4.2. Αναγνώριση και καταγραφή σπάνιων αιμοδοτών.....	56
4.3. Βήματα εύρεσης συμβατού σπάνιου αιμοδότη	57
4.4. Σπάνιες ομάδες αίματος.....	58
4.5. Η πιο σπάνια ομάδα αίματος: R null	62
4.6. Μοριακές βάσεις και γονότυποι.....	62
4.6.1. RH	65
4.6.2. MNS	66
4.6.3. KEL και K	66
4.6.4. FY	67
4.7. Ομάδες αίματος και θρόμβωση	67
5. Συμπέρασμα	70
Βιβλιογραφία	72

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική πραγματεύεται το ζήτημα σχετικά με τις σπάνιες ομάδες αίματος και τα ζητήματα που δημιουργούν στην αιμοδοσία σε παγκόσμιο επίπεδο.

Η αιμοδοσία αποτελεί μια από τις σημαντικότερες διαδικασίες καθώς μπορεί να σώσει τη ζωή πολλών ανθρώπων. Η ανάγκη για μελέτη της διαδικασίας της δε θα σταματήσει ποτέ, καθώς οποιοδήποτε στοιχείο που μπορεί να την κάνει πιο εύκολη, γρήγορη και αξιόπιστη πρέπει να βρεθεί. Ωστόσο, η μετάγγιση αίματος αποτελεί μια διαδικασία που θέλει ιδιαίτερη προσοχή καθώς πολύ συχνά οι λήπτες εμφανίζουν αιμολυτικές αντιδράσεις εξαιτίας των αντισωμάτων που υπάρχουν στο αίμα του δότη που τους μεταγγίζεται. Για την αποφυγή των αιμολυτικών αντιδράσεων γίνεται έλεγχος πριν τη μετάγγιση σχετικά με τη συμβατότητα του λήπτη με τον δότη. Ο έλεγχος γίνεται κυρίως στα αντιγόνα και τα αντισώματα των ομάδων ABO και Rh. Παρόλα αυτά υπάρχουν πολλές υποομάδες αυτών αλλά και άλλα αντιγονικά συστήματα που ευθύνονται για τέτοιου είδους αντιδράσεις αλλά σπάνια ελέγχονται. Οι ομάδες αυτές και κυρίως οι υποομάδες ανήκουν στις σπάνιες ομάδες αίματος.

Άτομα που ανήκουν σε σπάνιες ομάδες χρειάζεται να λαμβάνουν αίμα μόνο ίδιας ομάδας καθώς εμφανίζεται σε αυτούς συχνότερα αιμολυτικές αντιδράσεις. Ωστόσο, λόγω των χαμηλών ποσοστών αιμοδοσίας παγκοσμίως δύσκολα βρίσκονται συμβατές ομάδες αίματος. Είναι λοιπόν φανερό, πως υπάρχει ανάγκη για καταγραφή των σπάνιων ομάδων αίματος, των ποσοστών που κυμαίνονται παγκοσμίως αλλά και τον τρόπο που διαχειρίζονται οι υπεύθυνοι τους λήπτες και τους δότες αυτών. Λόγω της σπανιότητας τους αλλά και του ότι έχουν ανακαλυφθεί εδώ λίγα χρόνια δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία και έρευνες γι' αυτές, ούτε σχετικά με τα ποσοστά αιμοδοσίας.

Τα παραπάνω οδηγούν στην επιτακτική ανάγκη που υπάρχει για τις σπάνιες ομάδες αίματος και την αιμοδοσία και συνεπώς στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής.

Εισαγωγή

Η αιμοδοσία αποτελεί μια διαδικασία που μπορεί να σώσει τη ζωή άλλων ανθρώπων. Τα στατιστικά δείχνουν πως το 60% των ανθρώπων κάποια στιγμή στη ζωή του θα χρειαστεί να μεταγγιστεί με ολικό αίμα ή παράγωγα αυτού. Παρόλα αυτά το ποσοστό των αιμοδοτών παγκοσμίως ανέρχεται μόλις στο 5%. Αυτός είναι και ο λόγος που δεν επαρκούν οι ανάγκες του αίματος με αποτέλεσμα να χάνονται ανθρώπινες ζωές (Agrawal, 2016).

Η διαδικασία της αιμοδοσίας είναι άμεση συνδεδεμένη με το αίμα και τη μετάγγιση. Το αίμα και τα παράγωγα του απασχολούν πολύ τους ερευνητές και τους ιατρούς εδώ και δεκάδες χρόνια. Αυτός είναι ο λόγος που το τμήμα της αιμοδοσίας θεωρείται ως ένα από τα σημαντικότερα στο σύστημα της υγείας. Η λήψη, η συντήρηση και η διάθεση του αίματος όπου υπάρχει ανάγκη είναι υπευθύνη του τμήματος της αιμοδοσίας και των ατόμων που το στελεχώνουν.

Η διαδικασία της μετάγγισής για να πάρει τη μορφή που έχει σήμερα και να είναι ασφαλής τόσο για το δότη όσο και για τον λήπτη χρειάστηκε να περάσουν πολλά χρόνια. Τα πρώτα στοιχεία για την μετάγγιση αίματος είναι γραμμένα σε πάπυρους και προέρχονται από την αρχαία Αίγυπτο. Οι τεχνικές που ακολουθούνταν ήταν λανθασμένες αλλά έθεσαν την ιδέα πως μέσω αυτής της διαδικασίας θα σωζόντουσαν χιλιάδες ζωές. Σήμερα η διαδικασία της μετάγγισης είναι ασφαλής. Το αίμα ελέγχεται προτού μεταγγιστεί για τυχόν ιούς και μικρόβια καθώς και η συμβατότητα του (Harmening, 2018).

Κάθε άνθρωπος ανήκει σε διαφορετική ομάδα αίματος, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων του. Τα ερυθροκύτταρα στη μεμβράνη τους περιέχουν ορισμένες ουσίες που είναι είτε υδατάνθρακες είτε πρωτεΐνες και έχουν πολλαπλές λειτουργίες. Οι ουσίες αυτές λειτουργούν ως διάλυτοι για την επικοινωνία της εξωκυττάριας με την ενδοκυττάρια ουσία, μεταφέροντας στοιχεία ή λειτουργώντας ως υποδοχείς γι' αυτά. Ακόμη, οι ουσίες αυτές λειτουργούν ως αντιγόνα με την παρουσία ή την απουσία τους να παίζουν καθοριστικό ρόλο για την ομάδα αίματος. Τα δυο πιο σημαντικά αντιγόνα είναι αυτά του συστήματος ABO και Rh (Swamy, etall, 2012).

Ωστόσο, υπάρχουν πάνω από 400 αντιγόνα στη μεμβράνη, τα οποία όμως δεν έχουν την ίδια βαρύτητα με τα παραπάνω. Προτού πραγματοποιηθεί η μετάγγιση οι ειδικοί ελέγχουν τα δείγματα, προκειμένου το αίμα να είναι συμβατό με το αίμα του δότη. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει συμβατότητα τότε μπορεί ο δότης να εμφανίσει αιμολυτική αντίδραση, η οποία θα βάλει σε κίνδυνο την ζωή και την υγεία του, οδηγώντας τον ακόμα και στον θάνατο.

Η πλειοψηφία των περιστατικών που εμφανίζουν αντίδραση έχουν να κάνουν με ασυμβατότητα του ABO και Rh. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές υποομάδες αυτών που εμφανίζονται σπάνια και ευθύνονται για τέτοιου είδους αντιδράσεις. Χαρακτηριστική είναι η ομάδα Rhnull, η οποία αποτελεί μια από τις πιο σπάνιες ομάδες αίματος παγκοσμίως με μόλις 60 άτομα να είναι καταγεγραμμένα σε αυτή. Άτομα αυτής της ομάδας μπορούν να λάβουν και να δώσουν αίμα μόνο σε άτομα ίδιας ομάδας. Αυτό σε συνδυασμό με τα χαμηλά ποσοστά αιμοδοσίας κάνει την εύρεση συμβατού δότη δύσκολη.

Επιπλέον, υπάρχουν πολλά αντιγόνα στα ερυθροκύτταρα τα οποία σπάνια προκαλούν αντιδράσεις. Ωστόσο, σε ορισμένους ανθρώπους τα αντιγόνα αυτά αντιδρούν όταν έρχονται σε επαφή με αίμα μη συμβατό, θέτοντας σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενή. Τα αντιγόνα αυτά λόγω της σπάνιας εύρεσης τους και της αντίδρασης τους δεν ελέγχονται σε ένα έλεγχο ρουτίνας, εκτός αν υπάρχει ιστορικό αντίδρασης του ασθενούς.

Είναι λοιπόν προφανές πως χρειάζεται να γίνει έλεγχος συμβατότητας προτού μεταγγιστεί μια μονάδα αίματος ή παράγωγα αυτού. Πολλές φορές όμως λόγω της έλλειψης χρόνου δεν μπορεί να γίνει κάτι τέτοιο. Είναι λοιπόν σωστό να γίνεται έλεγχος όσο το δυνατόν μεγαλύτερου αριθμού αντιγόνων γίνεται (Mitra, Mishra & Rath, 2014)

Στη παρακάτω εργασία γίνεται έρευνα σχετικά με τις σπάνιες ομάδες αίματος που υπάρχουν και τα αντιγόνα που ευθύνονται για αυτές. Ακόμη αναλύονται τα προβλήματα που δημιουργούνται στη διαδικασία της αιμοδοσίας και συγκεκριμένα στη διαθεσιμότητα μονάδων σπάνιων ομάδων αίματος. Λόγω του μικρού ποσοστού ανθρώπων που αιμοδοτούν είναι αναμενόμενο τα ποσοστά ατόμων με σπάνια ομάδα

αίματος να είναι μικρά. Ωστόσο, αυτό έχει να κάνει άμεσα με την ανάγκη που υπάρχει για αίμα από άτομα ίδιων ομάδων και τα ποσοστά αυτών.

1. Αιμοδοσία

1.1. Ιστορική Αναδρομή

Οι άνθρωποι είχαν αντιληφθεί την ανάγκη για αίμα και τις θετικές επιδράσεις που έχει η μεταφορά αίματος σε ασθενείς. Μάλιστα ξεκίνησαν να ασχολούνται με την διαδικασία της αιμοδοσίας προτού καν μελετήσουν και κατανοήσουν το κυκλοφορικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού και τα συστατικά του αίματος. Αυτός είναι και ο λόγος που για πολλά χρόνια οι προσπάθειες μετάγγισης του αίματος αποτύγχαναν. Τα πρώτα χρόνια συνήθιζαν να αποστραγγίζουν το αίμα από ζωντανά και υγιή άτομα και να το μεταγγίζουν στους αρρώστους μέσω του στόματος.

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η πρώτη καταγεγραμμένη μετάγγιση αίματος έγινε το 1492 από τον Πάπα Ιννοκεντίο το 7^ο, στον οποίο ένας Εβραίος γιατρός χορήγησε το αίμα τριών νέων ανδρών. Παρόλα αυτά ο ασθενής δεν εμφάνισε καμία βελτίωση στην υγεία του. Οι πρώτοι που ασχολήθηκαν και έκαναν έρευνες για τη μετάγγιση αίματος ήταν δυο ερευνητές από το Μιλάνο ο Hieronymus Dardanus και από το Rastock ο Magnus Pegelius. Οι έρευνες τους και τα αποτελέσματα αυτών έδειξαν ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί επιτυχώς μια μετάγγιση αίματος από άνθρωπο σε άλλο άνθρωπο (Zmijewski, 1972).

Ο πρώτος που περιέγραψε με ακρίβεια και στοιχεία τον σωστό τρόπο καθετηριασμού της φλέβας και την επιλογή των κατάλληλων σωλήνων από άργυρο ήταν ο Γάλλος ερευνητής Andreas Libanius. Ακόμα, ανέφερε ως προαπαιτούμενο η λήψη του αίματος να γίνεται από νεαρό άτομα και να χορηγείται σε αδύναμους ηλικιωμένους. Ο William Harvey το 1628 απέδειξε πως το αίμα έχει συνεχή – κυκλική ροή μέσα στο σώμα μιας συγκεκριμένης κατεύθυνσης. Η ανακάλυψη του αυτή όριζε πως δεν είναι εφικτό να γίνονται αφαίμαξης και αιμοδοσίες μεγάλης ποσότητας καθώς αυτό θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του αιμολήπτη (Sojka&Sojka, 2008).

Η μετάγγιση ως διαδικασία άργησε να εξελιχθεί εξαιτίας των προκαταλήψεων της εποχής. Πολλοί υποστήριζαν πως το αίμα των ζώων μπορεί να έχει την ίδια χρήση. Οι έρευνες πάνω σε αυτή την ιδέα καθυστέρησαν τις εξελίξεις. Ωστόσο, ύστερα από αποτυχημένες μεταγγίσεις η χρήση αίματος ζώων απαγορεύτηκε δια νόμου. Παρόλα αυτά μέσα από αυτές τις έρευνες μπόρεσαν να καταγραφούν τα συμπτώματα της

αιμολυτικής αντίδρασης όπως η αιμοσφαιρινουρία, η αδυναμία και η οσφυαλγία (Los&SmitSibinga 2001).

Το 1818 ο James Blundell εκτέλεσε την πρώτη επιτυχημένη μετάγγιση ανθρώπινου αίματος για τη θεραπεία της αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Ο Blundell ήταν μαιευτήρας για αυτό και γνώριζε τα συμπτώματα και την ακριβή εικόνα των γυναικών που πέθαναν από αιμορραγία μετά τον τοκετό. Τα πειράματα του σε τέσσερεις γυναίκες ήταν απολύτως επιτυχημένα.

Το 1900 ο Karl Landsteiner ανακαλύπτει τις ομάδες αίματος, A, B και O, η ομάδα AB αναγνωρίστηκε το 1902 ενώ η ομάδα O το 1907. Επίσης έχει μείνει γνωστός και ως ο άνθρωπος που ανακάλυψε το ανοσολογικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Έθεσε της βάσεις ώστε να γίνεται καλύτερη μελέτη και ταυτοποίηση των ομάδων προτού πραγματοποιηθεί η μετάγγιση. Λίγα χρόνια αργότερα το 1910, ο Γερμανός ερευνητής ο Volt κατέγραψε πως το αίμα ενός ανθρώπου μπορεί να γίνει αποδεκτό μόνο από λίγά άτομα, που είναι συμβατά με τον δότη. Ωστόσο, στην έρευνα του δεν είχε συμπεριλάβει τα στοιχεία του Landsteiner σχετικά με τις ομάδες αίματος.

Από το 1914 μέχρι σήμερα οι εξελίξεις στον τομέα της αιμοδοσίας αλλά και όλων των τομέων της ιατρικής ήταν ραγδαίες. Ο Moss το 1914 ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε δοκιμασίες συμβατότητας πριν προχωρήσει στην μετάγγιση. Την ίδια χρονιά ο Adolf Hustin ανακάλυψε το κιτρικό νάτριο και συγκεκριμένα τις αντιπηκτικές ιδιότητες στο αίμα που προορίζεται για μετάγγιση. Το κιτρικό νάτριο επέτρεπε την αποθήκευση του αίματος και την μετάγγιση του σε μελλοντικό χρόνο. Ακόμα χάρη σε αυτό μπορούσαν πλέον οι γιατροί να το μεταφέρουν στα πεδία μάχης με ασφάλεια. Η ανακάλυψη των παραγόντων πήξης οδήγησε στην επιτυχή αντιμετώπιση των αιμορροφιλικών ασθενών αλλά και την πρόληψη των αποβολών (Σπανός, 2011).

Οι εξελίξεις στον τομέα της αιμοδοσίας αποτέλεσαν το έναυσμα για να δημιουργηθούν οι υπηρεσίες αιμοδοσίας που υπάρχουν σήμερα. Οι υπηρεσίες είχαν στόχο την καλύτερη διαχείριση του αίματος και την ελαχιστοποίηση των λαθών. Η δημιουργία των υπηρεσιών ξεκίνησε το 1940 τη χρονιά δηλαδή που είχε ολοκληρωθεί η ανακάλυψη του κιτρικού νατρίου, της δεξτρόζης και του κιτρικού

οξέος (ACD), που χρησιμοποιήθηκαν ως αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος. Στο πέρασμα των χρόνων έγιναν πολλές νέες ανακαλύψεις σχετικά με τα αντιπηκτικά και βρέθηκαν νέες ουσίες και δανδισμοί αυτών. Οι ουσίες αυτές ήταν απαραίτητες για τον μεταβολισμό και την επέκταση της ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η αποθήκευση του αίματος και η δημιουργία αποθεμάτων, τα οποία θα ήταν άμεσα διαθέσιμα σε επείγουσες καταστάσεις ήταν μια καταλυτική στιγμή για την αιμοδοσία. Η συντήρηση των μονάδων και ο έλεγχος τους μείωνε τον κίνδυνο μετάδοσης νοσημάτων όπως η σύφιλης, η ηπατίτιδα B/C και το AIDS. Σπουδαίο ρόλο έπαιξε και η αντικατάσταση των γυάλινων φιαλών σε πλαστικούς ασκούς μιας χρήσης. Οι πλαστικοί ασκοί μεταφέρονταν πιο εύκολα και μπορούσαν να αποθηκευτούν με μεγαλύτερη ευκολία στα ψυγεία (Sojka&Sojka, 2008).

Στην Ελλάδα οι πρώτες έρευνες στο τομέα της αιμοδοσίας έγιναν στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Ο ερευνητής Μικές Παϊδούση το 1916 και ο καθηγητής Σπύρος Οικονόμου το 1919 πραγματοποίησαν τις πρώτες μεταγγίσεις αίματος στη χώρα. Μάλιστα, ο Οικονόμου μετέγγισε στον ασθενή αίμα από πλακούντα. Το 1931 ο Καλαϊτζής πραγματοποίησε 22 μεταγγίσεις με τη βοήθεια της συσκευής Ochlecker στον Ευαγγελισμό. Το 1935 οι μεταγγίσεις είχαν πλέον γίνει δημοφιλείς και γινόντουσαν από ειδικούς με έμμεσο ή άμεσο τρόπο.

Λόγο του μικρού αριθμού των αιμοδοτών και των μονάδων που υπήρχαν στα αποθέματα το 1935 ο Μάθιος Μακκάς ίδρυσε την Οργάνωση Αιμοδοσίας του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού (Ε.Ε.Σ.). Χάρη στην οργάνωση αυτή αντιμετωπίστηκαν πολλά προβλήματα των πρώτων χρόνων που αφορούσαν την αιμοδοσία και τέθηκαν οι μελλοντικές βάσεις της. Ο Β' Παγκόσμιος Πόλεμος και οι νέες ανακαλύψεις βοήθησαν στον εκσυγχρονισμό του τομέα και στην Ελλάδα.

Το 1951 με προτροπή του καθηγητή Γούττα δημιουργήθηκε η Οργάνωση Αιμοδοσίας σε βάση Εθνικού Προγράμματος. Το 1952 με την ίδρυση του Υπουργείου Υγείας δημιουργείται ένα Εθνικό Πρόγραμμα Αιμοδοσίας και η Εθνική Υπηρεσία Αιμοδοσίας που ήταν υπεύθυνη για την τήρηση του προγράμματος. Στόχος ήταν ένα ενιαίο και εθνικό σχέδιο διαχείρισης των μονάδων αίματος και η καλύτερη και γρήγορη διανομή τους σε όλη τη χώρα. Για την καλύτερη διαχείριση δημιουργήθηκαν τέσσερα Περιφερειακά Κέντρα Αιμοδοσίας στο νοσοκομείο ΓΝΑ Ιπποκράτειο , στο

Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας και Πειραιά και στο Κέντρο Αιμοδοσίας στη Θεσσαλονίκη. Σήμερα στην Ελλάδα το εθνικό σύστημα αιμοδοσίας λειτουργεί ακόμα με τα κέντρα να έχουν επεκταθεί σε όλες τις μεγάλες πόλεις. Η διαχείριση των μονάδων γίνεται από εξειδικευμένο προσωπικό, σε σύγχρονους χώρους και εργαστήρια εντός των νοσοκομείων (Marantidou, etall, 2007).

1.2. Διαδικασία αιμοδοσίας

Η διαδικασία με την οποία γίνεται η αιμοδοσία τόσο στην Ελλάδα όσο και σε όλη την υφήλιο είναι ίδιες, καθώς ακολουθούνται συγκεκριμένες οδηγίες. Οι οδηγίες αυτές έχουν γραφτεί σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και το Συμβούλιο της Ευρώπης. Σε κάθε χώρα βέβαια οι οδηγίες προσαρμόζονται στους κανόνες της. Στην Ελλάδα οι οδηγίες αυτές είναι απόλυτα σύμφωνες με τα όσα καταγράφονται στην Ελληνική Νομοθεσία.

Η διαδικασία της αιμοδοσίας γίνεται από ειδικά εξειδικευμένο προσωπικό το οποίο έχει εκπαιδευτεί σε αυτή και έχει την απαραίτητη εμπειρία. Το προσωπικό εξαιτίας των γνώσεων του μπορεί να επιλέξει τους κατάλληλους δότες και να ολοκληρώσει τη διαδικασία με ασφάλεια μειώνοντας της πιθανότητες κινδύνου τόσο για τους δότες όσο και για τους λήπτες (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου και Μπόλλας, 2005).

Το πρώτο βήμα της αιμοδοσίας γίνεται με την άφιξη του δότη στο κέντρο. Ο κάθε δότης συμπληρώνει ένα ατομικό έντυπο το «Δελτίο Αιμοδότη». Ακόμα και οι τακτικοί αιμοδότες κατά την άφιξη τους στο κέντρο συμπληρώνουν εκ νέου του έντυπο. Στο έντυπο αυτό καταγράφονται τα προσωπικά στοιχεία του δότη αλλά και ερωτήσεις σχετικά με την κατάσταση της υγείας του. Στη συνέχεια το έντυπο εξετάζεται από το γιατρό, ο οποίος συμπληρώνει και το ακριβές ιατρικό ιστορικό του ασθενή. Ο γιατρός με αυτό τον τρόπο καταλαβαίνει αν ο δότης είναι ασφαλής ώστε να δώσει αίμα και να τον επιλέξει. Ο αιμοδότης κατά τη συζήτηση του με τον γιατρό οφείλει να είναι απόλυτα ειλικρινής αλλά και να ρωτήσει ή να πει οτιδήποτε εκείνος θεωρήσει σημαντικό (Καραβαγγέλη-Βλάτσα, 2005). Στη συνέχεια εξετάζεται ο σφυγμός η αρτηριακή του πίεση, το βάρος και ο αιματοκρίτης του για να διασφαλιστεί η καλή φυσική του κατάσταση. Εφόσον τα αποτελέσματα των εξετάσεων είναι καλά τότε ο αιμοδότης περνά στη δεύτερη φάση της διαδικασίας.

Η δεύτερη φάση ξεκινά με τον αιμοδότη να δίνει τη γραπτή συγκατάθεση του για τη συμμετοχή του στην διαδικασία. Πριν υπογράψει, οι ειδικοί τον ενημερώνουν για τις διαδικασίες που πρόκειται να ακολουθήσουν και απαντάνε σε οποιαδήποτε απορία του (Rouger, & Hossenlopp, 2005)

Ο αιμοδότης ξαπλώνει στην ειδική καρέκλα αιμοδοσίας και ξεκινά η διαδικασία της αιμοδοσίας. Το εξιδεικευμένο προσωπικό του περιδένει τον βραχίονα, κάνει καλή αντισηψία στη περιοχή και στη συνέχεια κάνει τη φλεβοπαρακέντηση. Πέρα από το ασκό, συλλέγονται και δείγματα σε ειδικά φιαλίδια προκειμένου να εξεταστεί το αίμα του δότη όπως προβλέπεται από το νόμο και να ταυτοποιηθεί η ομάδα αίματος του. Καθόλη τη διάρκεια της αιμοληψίας ο δότης ανοιγοκλείνει συνεχώς τη γροθιά του χεριού του προκειμένου να έχει καλύτερη ροή το αίμα του. Για τον ίδιο λόγο μετά από λίγα λεπτά αφαιρείται από το χέρι του ασθενή η περιδέση.

Συνολικά στον ασκό συλλέγονται από έναν δότη 450ml ολικού αίματος. Η ποσότητα είναι μικρή καθώς αναπληρώνεται από τον οργανισμό μέσα σε λίγες ώρες. Ο ασκός στον οποίο γίνεται η συλλογή περιέχει ειδικές αντιπηκτικές ουσίες που το βοηθάνε να διατηρηθεί. Στο τέλος της διαδικασίας αφαιρείται η βελόνα από την αρτηρία ενώ συνιστάται στον ασθενή να παραμείνει ξαπλωμένος για λίγα λεπτά. Το προσωπικό του προσφέρει χυμό και ένα μικρό γεύμα για να ανακτήσει τις δυνάμεις του. Όλη η διαδικασία της αιμοδοσίας έχει διάρκεια περίπου 10 λεπτά ενώ ο αιμοδότης παραμένει συνολικά στο χώρο κοντά στα 30 λεπτά (Kamel, et all, 2010).

1.3. Συμβατότητα ομάδων

Η συμβατότητα μεταξύ της ομάδας αίματος του αιμοδότη και του αιμολήπτη είναι πολύ σημαντική για την υγεία του αιμοδότη. Αν τα κύτταρα δεν είναι συμβατά τότε μπορεί να προκληθεί στον ασθενή που λαμβάνει το αίμα αιμολυτική αντίδραση. Η συμβατότητα αφορά τα ερυθρά αιμοσφαίρια και συνεπώς τα παράγωγα τους όπως είναι τα συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα πολυμορφοπύρρηνα λευκά αιμοσφαίρια.

Στις περιπτώσεις που μεταγγίζεται μόνο πλάσμα ή αιμοπετάλια η συμβατότητα μεταξύ του δότη και του λήπτη δεν απαιτείται. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται μόνο να υπάρχει συμβατότητα στην ομάδα αίματος ABO. Όταν μια μετάγγιση είναι επείγουσα ή όταν δεν είναι γνωστή η ομάδα αίματος του ασθενή και δεν υπάρχει χρόνος για να ταυτοποιηθεί τότε χορηγείται αίμα ομάδας Ο με Rhesus αρνητικό. Η ομάδα αίματος Ο δεν έχει αντιγόνα Α και Β και έτσι μειώνονται οι πιθανότητες πρόκλησης αιμόλυσης (Kozek-Langenecker, etall, 2013). Επομένως η ομάδα Ο είναι

πανδότης. Αντιθέτως η ομάδα AB μπορεί να δώσει αίμα μόνο σε άτομα με ίδια ομάδα ενώ μπορεί να λάβει αίμα από όλες τις ομάδες, γι αυτό χαρακτηρίζεται ως πανδέκτης (Roback, etall, 2010).

Εκτός από την ομάδα ABO είναι σημαντικό κατά τη μετάγγιση να λαμβάνεται υπόψη και η ομάδα Rhesus. Ο έλεγχος για τη συμβατότητα Rhesus είναι αυτός που στην ουσία αποκαλύπτει αν το δείγμα είναι συμβατό και μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή. Πριν χορηγηθεί μια μονάδα σε έναν ασθενή γίνεται δοκιμαστική διασταύρωση, εφόσον υπάρχει χρόνος και δεν είναι επείγον να γίνει η μετάγγιση. Σε ένα ειδικό δοκιμαστικό σωλήνα αναμιγνύονται ερυθροκύτταρα του ασθενή και του αιμοδότη. Τα κύτταρα παραμένουν στο σωλήνα για 45 με 50 λεπτά και παρατηρούνται τυχόν αντιδράσεις τους. Παράλληλα στο εργαστήριο πραγματοποιούνται εξετάσεις για τη διασταύρωση των αντισωμάτων. Ο έλεγχος Rhesus, η δοκιμασία διασταύρωσης και η διασταύρωση των αντισωμάτων αποτελούν την δοκιμασία συμβατότητας (Marik, &Corwin, 2008).

Ο μεγάλος αριθμός των αντιγόνων που υπάρχουν στα κύτταρα κάνουν το έλεγχο και την ταυτοποίηση όλων αδύνατη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης. Ο οργανισμός όταν αντιληφθεί τα νέα κύτταρα που εισέρχονται σε αυτόν μέσω της μετάγγισης, παράγει αντισώματα τα οποία δρουν ενάντια και καταστρέφουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτό συμβαίνει συχνότερα σε πολυμεταγγιζόμενα άτομα. Η πρόκληση αιμολυτικών επεισοδίων πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να στερήσει τη ζωή των ασθενών (Roback, etall, 2010).

Τα παραπάνω δείχνουν πως υπάρχει επιτακτική ανάγκη για συμβατότητα των ομάδων αίματος μεταξύ του μεταγγιζόμενου αίματος και της ομάδας αίματος του λήπτη. Η συμβατότητα μεταξύ των ομάδων εμφανίζεται στο παρακάτω πίνακα.

Ομάδα αίματος δότη	Ομάδα αίματος λήπτη
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB
O	O,A,B,AB

Πίνακας 1: Συμβατότητα ομάδων αίματος για μετάγγιση

Όσον αναφορά τη συμβατότητα του δείκτη Rhesus ισχύουν τα εξής. Άτομα με Rh (+) μπορούν να δώσουν αίμα σε άτομα με συμβατή ομάδα αίματος και Rh μόνο θετικό (+). Αντιθέτως μπορούν να λάβουν αίμα με συμβατές ομάδες αίματος με Rh είτε θετικό (+) είτε Rh αρνητικό (-). Αντίθετα άτομα με Rh (-) μπορούν να δώσουν αίμα σε συμβατούς δότες είτε έχουν Rh θετικό (+) είτε αρνητικό Rh (-) ενώ μπορούν να λάβουν αίμα μόνο με Rh (-).

Η μετάγγιση μη συμβατών μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις μεταξύ των αντιγόνων και αντισωμάτων στην μεμβράνη των κυττάρων, να φέρει τη λύση του και να προκληθεί στον ασθενή και λήπτη του αίματος αιμολυτική αντίδραση. Η χορήγηση αίματος συμβατής ομάδας σπάνια προκαλεί αιμόλυση στον λήπτη. Σε τέτοιες περιπτώσεις η αιμόλυση οφείλεται συνήθως σε αντισώματα που υπάρχουν στο πλάσμα. Λάθη σχετικά με την ασυμβατότητα της ABO σπάνια οφείλονται σε εργαστηριακά λάθη ή σε λανθασμένη σήμανση των ασκών (Χουρμούζη & Στεφανίδου, 2014).

1.4. Τύποι αιμοδοτών

Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί τρεις τύποι αιμοδοτών: οι εθελοντές αιμοδότες, οι αιμοδότες αντικατάστασης και οι επαγγελματίες.

Η πρώτη κατηγορία, αυτή των εθελοντών αιμοδοτών αποτελείται από τους συστηματικούς αιμοδότες. Οι αιμοδότες αυτοί προσέρχονται στα κέντρα αιμοδοσίας αυτοβούλως. Επιπλέον, είναι εκείνοι που πηγαίνουν και δίνουν αίμα σε έκτακτες

ανάγκες και οργανωμένες αιμοδοσίες που συγκαλούνται. Σε αυτούς συγκαταλέγονται οι εποχιακοί αιμοδότες και εκείνοι που αιμοδοτούν σε συγκεκριμένες ημερομηνίες και κέντρα ετησίως. Ακόμη ως εθελοντές αιμοδότες θεωρούνται εκείνοι που δίνουν τακτικά αίμα για συγκεκριμένους ασθενείς όπως εκείνοι με μεσογειακή αναιμία, που χρειάζονται μετάγγιση ανά τακτά χρονικά διαστήματα μέσα στο χρόνο.

Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι αιμοδότες αντικατάστασης. Οι αιμοδότες αυτού του τύπου δίνουν αίμα σε περιπτώσεις ανάγκης συγγενή ή φίλου του που χρειάζεται επειγόντως μετάγγιση. Σε αυτή τη περίπτωση δεν χρειάζεται ο δότης να έχει συμβατή ομάδα αίματος με τον ασθενή. Η φιάλη αίματος που δίνει αντικαθιστά μια από τις φιάλες που χρησιμοποιήθηκαν ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για μετάγγιση στον ασθενή.

Τέλος, υπάρχουν και οι επαγγελματίες αιμοδότες, οι οποίοι δίνουν το αίμα τους με κάποιο αντάλλαγμα. Το αντάλλαγμα είναι είτε χρηματικό είτε κάποιο δώρο. Οι επαγγελματίες αιμοδότες δίνουν πολλές φορές μέσα στο χρόνο αίμα, ακόμα και πάνω από το επιτρεπτό όριο. Σε αυτές τις περιπτώσεις θέτουν σε κίνδυνο τόσο την υγεία των αιμοδοτών όσο και τον αιμοληπτών. Σήμερα έχει απαγορευτεί δια νόμου να δίνεται αντάλλαγμα στους αιμοδότες (Ferguson&Chandler, 2005).

1.5. Χαρακτηριστικά αιμοδοτών

Οι αιμοδότες ανεξάρτητα από τον τύπο στον οποίο ανήκουν έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που τους κάνουν να ξεχωρίζουν.

Αρχικά είναι οργανωμένοι και έχουν λάβει τις κατάλληλες πληροφορίες και εκπαίδευση για την διαδικασία της αιμοδοσίας. Είναι πρόθυμοι, καθώς σε έκτακτες περιπτώσεις σπεύδουν να αιμοδοτήσουν σε οποιοδήποτε κέντρο χρειαστεί. Ακόμη, παρακινούν τους γύρω του ώστε να γίνουν και εκείνοι αιμοδότες και τους εξηγούν λεπτομερώς τη διαδικασία, την οποία λόγω εμπειρίας γνωρίζουν καλά. Είναι πρόθυμοι και βοηθούν τους υπόλοιπους εθελοντές αλλά και τα κέντρα αιμοδοσίας όποτε χρειάζονται. Οι εθελοντές αιμοδότες είναι άτομα που δίνουν το αίμα τους ανιδιοτελώς δίχως να περιμένουν ανταλλάγματα (Ανθόπουλος, 1998).

1.6. Νομοθεσία

Το σύστημα της αιμοδοσίας χρειάζεται κανόνες για να λειτουργήσει σωστά. Οι κανονισμοί χρειάζονται όχι μόνο για τους εθελοντές αιμοδότες αλλά και για τους εργαζόμενους των κέντρων αιμοδοσίας. Για να μην υπάρχουν προβλήματα επικοινωνίας τόσο μεταξύ των εργαζομένων με τον αιμοδοτών όσο και μεταξύ των ρόλων των εργαζομένων μεταξύ τους θεσπίστηκε ειδική νομοθεσία. Παράλληλα, η νομοθεσία διασφαλίζει την όλη διαδικασία και την ελέγχει σε όλα τα στάδια της. Ο έλεγχος είναι απαραίτητος καθώς η αιμοδοσία είναι σοβαρή διαδικασία και εξασφαλίζει την ζωή των ανθρώπων. Όλοι όσοι δουλεύουν στην αιμοδοσία έχουν μεγάλη ευθύνη γι' αυτό και οφείλουν να είναι υπάκουοι στην υπάρχουσα νομοθεσία. Σε περίπτωση που το προσωπικό παραβεί τους κανόνες και προκληθεί βλάβη εξαιτίας των κανόνων που δεν τηρήθηκαν τότε το προσωπικό θα χρειαστεί να λογοδοτήσει για τις πράξεις του στους ανωτέρους τους. Οι ευθύνες ανάλογα με την κάθε περίπτωση είναι είτε ποινικές, είτε αστικές είτε διοικητικές. Στη συνέχεια τους επιβάλλονται οι ανάλογες κιρρώσεις ανάλογα με τα όσα ορίζει η νομοθεσία (Σπανός, 2011).

Στην Ελλάδα έχουν θεσμοθετηθεί συγκεκριμένοι νόμοι ώστε να διατηρείται η ασφάλεια και η υψηλή ποιότητα του αίματος που μεταγγίζεται στους ασθενείς. Οι νόμοι στην Ελλάδα αφορούν τη διαδικασία της εθελοντικής αιμοδοσίας και τον εργαστηριακό έλεγχο που γίνεται στο αίμα προτού μεταγγιστεί.

Η ελληνική νομοθεσία σχετικά με τον εργαστηριακό έλεγχο των δειγμάτων αναφέρει ότι όλα τα δείγματα που προέρχονται από εθελοντικές αιμοδοσίες πρέπει να περνάνε από έλεγχο για: ηπατίτιδες Β και C, σύφιλη, HIV και HTLV. Ο έλεγχος γίνεται μέσα από μοριακές και ορολογικές μεθόδους και είναι σύμφωνος και με τα όσα προσδιορίζει η Ευρωπαϊκή νομοθεσία (Γιαλεράκη και Σπυράκη, 2004).

Η εφαρμογή του μοριακού ελέγχου σε όλα τα δείγματα και αίματα που είναι προς μετάγγιση πήρε καθολική μορφή ύστερα από τη 12^η Εθνική συνάντηση για την αιμοεπαγρύπνηση που έγινε στην Ελλάδα τον Δεκέμβριο του 2009. Στην συνάντηση έγινε γνωστό πως ο μοριακός έλεγχος συνέβαλε στη μείωση των μεταδιδόμενων νοσημάτων μέσω της μετάγγισης. Ένα αίμα θεωρείται ασφαλές προς μετάγγιση εφόσον είναι αρνητικό στον ορολογικό και στον μοριακό έλεγχο.

Σχετικά με την ισχύουσα νομοθεσία στην Ελλάδα, τα κέντρα αιμοδοσίας λειτουργούν βάση του νόμου 3402 (ΦΕΚ 258 Α /17-10-2005), ο οποίος αναφέρεται στην αναδιοργάνωση και τον εκσυγχρονισμό των κέντρων αιμοδοσίας. Ο νόμος αφορούσε αλλαγές στο Υπουργείο Υγείας και συγκεκριμένα στην Κεντρική Υπηρεσία που είναι αρμόδια για την αιμοδοσία αλλά και στα περιφερειακά κέντρα αιμοδοσίας που βρίσκονται σε νοσοκομεία όλης της χώρας. Συγκεκριμένα ο νόμος όριζε πως για να λειτουργήσει ένα κέντρο αιμοδοσίας χρειάζεται να έχει άδεια από το Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α) και να διαχειρίζονται τα αίματά όπως εκείνο ορίζει. Η διαδικασία που ακολουθείται σήμερα και περιγράφηκε παραπάνω, είναι αυτή που ορίζεται από τον συγκεκριμένο νόμο και είναι σύμφωνη με τους κανονισμούς που έχει θέσει το Ε.ΚΕ.Α. Ακόμα όρισε όλα τα περιφερειακά κέντρα αιμοδοσίας που θα λειτουργούν πανελλαδικός. Από οικονομικής πλευράς ο νόμος ανέφερε ότι τα κέντρα αιμοδοσίας θα βασίζονται στην οικονομία των νοσοκομείων και στον προϋπολογισμό τους.

Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία, η Ελλάδα σε αντίθεση με τα υπόλοιπα κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει ένα αποκεντρωτικό σύστημα αιμοδοσίας. Σχετικά με τον αριθμό αιμοδοσιών ετησίως, θεωρείται ικανοποιητικός ο αριθμός των αιμοδοσιών με τις υπηρεσίες ελέγχου, επεξεργασία και διανομής του αίματος να ολοκληρώνονται επιτυχώς. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα πολλά προβλήματα που πρέπει να λυθούν. Παρά τον επαρκή αριθμό αιμοδοσιών, το αίμα δεν είναι αρκετό για να καλύψει τις ανάγκες. Ακόμα χρειάζεται επιπλέον προσωπικό με εξειδίκευση και εκπαίδευση πάνω στον τομέα. (Ν. 3402, ΦΕΚ 258 Α /17-10-2005).

Η ισχύουσα ελληνική νομοθεσία είχε ως βάση τις Ευρωπαϊκές οδηγίες και συστάσεις σχετικά με την επεξεργασία του αίματος. Συγκεκριμένα η οδηγία 2002-98-ΕΚ για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας του αίματος αναφέρει τον τρόπο αποθήκευσης και διανομής των μονάδων αίματος και των συστατικών τους, τα οποία οφείλουν να ακολουθήσουν όλα τα κράτη μέλη. Με αυτό τον τρόπο εξομαλύνονται οι διαφορές στη διαχείριση που υπήρχαν μεταξύ των κρατών και έτσι τα αίματα που μεταγγίζονται σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση είναι ασφαλή. Επιπλέον, με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η ποιότητα τους αλλά και αυτή των παραγώγων που μεταγγίζονται (Οδηγία 2002/98/ ΕΚ).

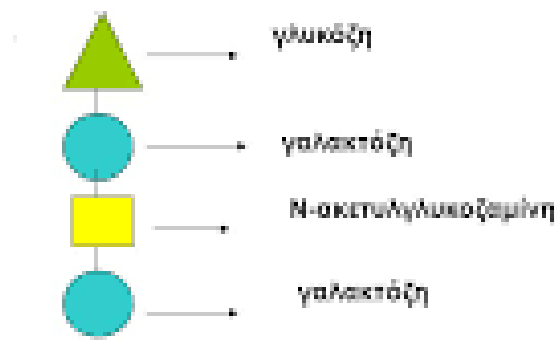
2. Ομάδες αίματος ABO

Οι ομάδες αίματος ανακαλύφθηκαν από τον Αυστριακό επιστήμονα Karl Landsteiner το 1900. Σε ένα πείραμα που έκανε βρήκε πως ο ορός του αίματος μερικών ατόμων δημιουργούσε συγκόλληση με τα ερυθροκύτταρα κάποιων άλλων ατόμων. Ανάλογα με τις συγκολλήσεις που δημιουργούνταν κατέταξε τους ανθρώπους σε ομάδες, γνώστες σήμερα ως οι ομάδες ABO (Daniels, 2002).

Οι ομάδες αίματος καθορίζονται από την παρουσία ή την απουσία ορισμένων αντιγόνων στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Τα αντιγόνα έχουν τη μορφή υδατανθράκων, λιπιδίων ή πρωτεϊνών. Οι λειτουργίες των αντιγόνων είναι πολλές. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η λειτουργία τους ως μεταφορείς ή υποδοχείς μορίων, ως μόρια προσκόλλησης, ως ένζυμα και ως συμπληρώματα (Storry & Olsson, 2009).

Το σύστημα ABO καθορίζεται από την αλληλουχία τεσσάρων συγκεκριμένων σακχάρων. Τα σάκχαρα αυτά ανάλογα με τον τρόπο που συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη σχηματίζουν το ανάλογο αντιγόνο που οδηγεί στο σχηματισμό μιας συγκεκριμένης ομάδας αίματος. Τα σάκχαρα είτε συνδέονται απευθείας με την μεμβράνη είτε ενώνεται με ένα μόριο σφίγγομυελίνης και δημιουργείται γλυκολιπίδιο ή το σάκχαρο ενώνεται με μια πρωτεΐνη και δημιουργείται ένας γλυκοπρωτεϊνικός δεσμός (Daniels, 2002).

Τα σάκχαρα που ευθύνονται για τις ομάδες αίματος μέσα από τις αντιγονικές αλυσίδες που δημιουργούν, είναι τέσσερα και είναι τα εξής: N-ακετυλογαλακτοζαμίνη, D-γαλακτόζη, N-ακέτυλογλυκοζαμίνη, L-φουκόζη. Τα τελικά αντιγόνα που σχηματίζονται είναι το αντιγόνο A, το αντιγόνο B και το αντιγόνο H. Τα τρία αντιγόνα έχουν ίδια βάση πάνω στην οποία γίνονται μετατροπές μέσα από προσθήκες σακχάρων. Η βάση αυτή αποτελεί την πρόδρομη ουσία και είναι ίδια και στα τρία αντιγόνα. Η πρόδρομη ουσία είναι η εξής: D-γαλακτόζη - N-ακέτυλογλυκοζαμίνη - D-γαλακτόζη - N-ακετυλογαλακτοζαμίνη



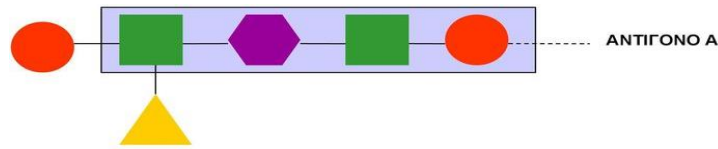
Εικόνα 1: Πρόδρομη ουσία

Η πρόδρομη ουσία υπάρχει σε όλες τις ομάδες αίματος. Η αλληλουχία των σακχάρων που εμφανίζεται σε κάθε ομάδα θα παρουσιαστεί αναλυτικότερα παρακάτω στην παρουσίαση της κάθε ομάδας (Σπανός, 2001).

Σε περίπτωση που το αίμα ενός ατόμου δεν διαθέτει κάποια από τα αντιγόνα αλλά τα δεχθεί μέσω της μετάγγισης, τότε ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς, επιτίθεται στα κύτταρα και προκαλείται στον ασθενή αιμόλυση που μπορεί να τον οδηγήσει ακόμα και σε θάνατο. Είναι λοιπόν φανερό πως, οι ασφαλείς μεταγγίσεις αίματος εξαρτώνται από την προσεκτική αιμοληψία και τη διασταύρωση (Daniels, 2002).

2.1 Ομάδα Α

Όλες οι ομάδες αίματος σχηματίζονται από την πρόδρομη ουσία. Οι ομάδες Α και Β έχουν ως βάση το αντιγόνο Η, το οποίο και αυτό με τη σειρά του δημιουργείται από την πρόδρομη ουσία. Συνεπώς, για τον σχηματισμό του αντιγόνου Α προστίθεται στο αντιγόνο Η και συγκεκριμένα στη πρώτη D-γαλακτόζη ένα σάκχαρο της L-φουκόζης. Άτομα με ομάδα αίματος Α έχουν αντιγόνα Α και Η. Οι γονότυποι των ατόμων που ανήκουν στην ομάδα Α είναι οι εξής: A/A ή A/O και H/H ή H/h..



Εικόνα 2: Αντιγόνο Α

Άτομα με ομάδα αίματος Α μπορούν να λάβουν αίμα ομάδας αίματος Α, ΑΒ και Ο ενώ μπορούν να δώσουν σε ασθενείς ομάδας αίματος Α και ΑΒ. Στο αίμα των ατόμων αυτών ανιχνεύονται αντιγόνα Α (αντι – α) και αντισώματα Β (αντι –β).

Υπολογίζεται ότι ο 40% του πληθυσμού στην Ελλάδα ανήκει στην ομάδα αίματος Α. Είναι η πιο δημοφιλής ομάδα αίματος παγκοσμίως ενώ εμφανίζεται πιο συχνή στους Καυκάσιους (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου και Μπόλλας, 2005).

2.1.1. Υποομάδες Α

Ως υποομάδα μιας ομάδας αίματος ονομάζεται οποιοσδήποτε υπότυπος δημιουργείται από αυτές. Οι υπότυποι δημιουργούνται από μειωμένες εκφράσεις των αντιγόνων. Στην προκειμένη περίπτωση υπάρχει μειωμένη έκφραση του αντιγόνου Α στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ομάδα αίματος Α έχει τις πιο πολλές υποομάδες (Giriyani, etall, 2017).

Στην υποομάδα Α₁ ανήκουν τα άτομα που έχουν έναν ικανοποιητικό αριθμό αντιγόνων στα ερυθροκύτταρα τους. Στην υποομάδα αυτή ανήκει το 80% των ατόμων που ανήκει στην ομάδα Α. Τα ερυθροκύτταρα που ανήκουν στην Α₁ ομάδα αντιδρούν με την αντι – Α₁ που παράγεται από το φυτό *Dolichosbiflulos* αλλά και με αντι –Β. Στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων της υποομάδας βρίσκονται περί των 800.000 με 1.200.000 θέσεων αντιγονικών επιτόπων (Bird, 1952).

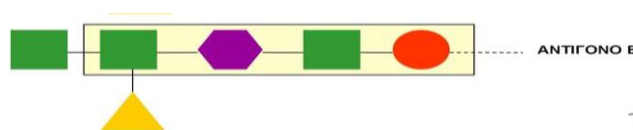
Οι υπόλοιπες υποομάδες που υπάρχουν και έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα είναι οι Α₂, Α₃, Α_x, Α_{end}, Α_m και Α_{ei}. Η έκφραση του αντιγόνου Α μειώνεται ανά τις ομάδες. Στην ομάδα Α₂ ανήκει το 20% των ατόμων που ανήκουν στην ομάδα Α. Στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων της υποομάδας Α₂ βρίσκονται περί των 150.000 με 450.000 θέσεων αντιγονικών επιτόπων. Έρευνες σχετικά με τη γενετική και τη μοριακή των ερυθρών αιμοσφαιρίων έχουν δείξει πως τα κύτταρα της ομάδας Α₂

εμφανίζουν έλλειψη βάσης κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο. Η έλλειψη αυτή είναι υπεύθυνη για την απώλεια της δραστικότητας της A₂ τρανσφεράσης (Reed&Moore, 1964).

Τα ποσοστά των ατόμων που ανήκουν στους υπόλοιπους υπότυπος είναι μικρότερα από 1%. Μόλις το 3% των ατόμων με ομάδα αίματος A₂ αναπτύσσουν αντισώματα έναντι της A₁. Είναι πολύ σπάνιο να συμβεί αλλά όχι αδύνατο. (Giriyani, etall, 2017).

2.2. Ομάδα B

Ο σχηματισμός του αντιγόνου B γίνεται με τη προσθήκη στο αντιγόνο H και συγκεκριμένα στη πρώτη D-γαλακτόζη, ενός ακόμη σακχάρου D-γαλακτόζης και ενός σάκχαρο L-φουκόζης. Άτομα με ομάδα αίματος B έχουν αντιγόνα B και H. Οι γονότυποι των ατόμων που ανήκουν στην ομάδα A είναι οι εξής: B/B ή B/O και H/H ή H/h..



Εικόνα 3: Αντιγόνο B

Άτομα με ομάδα αίματος B μπορούν να λάβουν αίμα ομάδας αίματος B, AB και O ενώ μπορούν να δώσουν σε ασθενείς ομάδας αίματος B και AB. Στο αίμα των ατόμων αυτών ανιχνεύονται αντιγόνα B (αντι - β) και αντισώματα A (αντι -α).

Υπολογίζεται ότι το 10% του πληθυσμού ανήκει στην ομάδα αίματος B. Η πιο συχνή εμφάνιση της είναι στη Βόρεια Ινδία και στις περιοχές τις κεντρικής Ασίας (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου και Μπόλλας, 2005).

2.2.1. Υποομάδες B

Όπως και η ομάδα A έτσι και η ομάδα B έχει ορισμένους υποτύπους, οι οποίοι σχετίζονται με την ποσότητα έκφρασης των αντιγόνων B στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Σε αντίθεση με τις υποομάδες της ομάδας A, οι υποομάδες της

ομάδας B είναι σπάνιες και δεν έχει καθοριστεί ακόμα η βαρύτητα τους. Ακόμη για την επιστημονική κοινότητα δεν έχει καθοριστεί οι υποομάδες της ομάδας B αποτελούν ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα.

Οι υπότυποι της ομάδας αίματος B που εμφανίζονται είναι οι εξής: B₂, B₃, B_x, B_m, B_{el}. Οι υπότυποι είναι σπάνιοι και εμφανίζονται συνήθως σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής.

Οι υποομάδες αντιδρούν με αντισορούς αντι – B και αντι – AB ενώ φαίνεται πως τα ερυθρά συγκολλούνται με τα αντι – B αντισώματά (Jiao, etall, 2017).

2.3. Ομάδα AB

Τα άτομα που ανήκουν στην ομάδα AB έχουν στα ερυθρά αιμοσφαίρια αντίγona A και B. Αντιθέτως δεν βρίσκεται σε αυτά κανένα αντίσωμα. Το ποσοστό των ατόμων που ανήκει στην ομάδα αυτή ανέρχεται στο 5%.

Άτομα με ομάδα αίματος AB μπορούν να λάβουν αίμα από όλες τις ομάδες, δηλαδή από την A, B, AB και O ενώ μπορούν να δώσουν αίμα μόνο σε άτομα της ίδιας ομάδας (Storry & Olsson, 2009).

2.3.1. Υποομάδες AB

Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευτεί 9 υποομάδες της ομάδας αίματος AB. Οι υποομάδες αυτές είναι οι εξής: A_xB, A₁B_x, A_mB, A₁B_m, A_{el}B, A₁B_{el}, cisA₂B₃, cisA₂B, cisA₁B₃. Όπως και στις υποομάδες των ομάδων A και B, και σε αυτή τη περίπτωση η υποομάδες της ομάδας αίματος AB αφορούν τη ποσότητα των αντιγόνων A και B που φέρουν στη μεμβράνη τους τα ερυθροκύτταρα. Από τις παραπάνω υποομάδες η πιο σπάνια είναι η cisAB υποομάδα, η οποία έχει τρεις υποτύπους της: cisA₂B₃, cisA₂B και cisA₁B₃. Η ανίχνευση των υποομάδων είναι σημαντική για τις μεταγγίσεις αίματος καθώς μπορεί εύκολα να προκληθεί αιμολυτική αντίδραση (Hassan, 2010).

Σχετικά με την ιδιαιτερότητα της ομάδας cisA₂B₃ τα πρώτα άτομα που είχαν βρεθεί ήταν το 1964. Η κόρη μιας οικογένειας φαίνεται πως κληρονόμησε την ομάδα

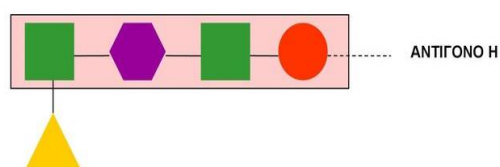
αίματος από γονίδια που κωδικοποιήθηκαν και είχαν ως έδρα το ίδιο γονίδιο (Seyfried, Walewska, & Werblińska, 1964). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μια άλλη έρευνα το 1966 όπου και τα τρία παιδιά μιας οικογένειας από την Ιαπωνία, γεννήθηκαν με ομάδα αίματος $cisA_2B_3$, την οποία είχαν κληρονομήσει από την μητέρα τους, καθώς ο πατέρας τους άνηκε την ομάδα O. η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα πως τα γονίδια A και B υπήρχαν στο ίδιο χρωμόσωμα που κληρονομήθηκε στα παιδιά. Ο φαινότυπος $cisA_2B_3$ εμφανίζεται πιο συχνά σε περιοχές της Ιαπωνίας (Yamaguchi, Okubo & Hazama, 1966).

Σε πρόσφατες έρευνες που έγιναν σχετικά με τη μοριακή και γενετική φύση του γονοτύπου έδειξε ότι η νουκλεοτιδική αλληλουχία της κωδικοποιούμενης περιοχής των τελευταίων εξονίων των γονιδίων του φαινοτύπου $cisA_2B_3$ ήταν ταυτόσημα. Η μόνη τους διαφορά από το A_1 αλληλόμορφο ήταν δύο νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις που οδηγούσαν σε αντικατάσταση του αμινοξέως (Cai, et all, 2013).

Είναι λοιπόν φανερό, πως οι φαινότυπο των ομάδων της ABO καθώς και των υποομάδων τους οφείλονται σε αλλαγές της αλληλουχίας του cDNA, όπως για παράδειγμα, αντικαταστάσεις ή ελλείψεις βάσεων και γονιδίων (Hassan, 2010).

2.4 Ομάδα O

Τα άτομα που ανήκουν στην ομάδα O έχουν μοναδικό αντιγόνο στα ερυθροκύτταρα τους το H. Για τη δημιουργία του προστίθεται στη πρόδρομη ουσία στη D-γαλακτόζη ένα μόριο της L-φουκόζης. Το αντιγόνο H αποτελεί τη βάση δημιουργίας των αντιγόνων A και B.



Εικόνα 3: Αντιγόνο H

Τα ερυθροκύτταρα της ομάδας O δεν έχουν αντιγόνα, ωστόσο είναι θετικά σε αντισώματα αντί – A και αντι – B.

Οι ασθενείς με ομάδα αίματος Ο μπορούν να λάβουν αίμα μόνο από άτομα της ίδιας ομάδας ενώ αντιθέτως μπορούν να δώσουν αίμα σε όλες τις ομάδες, λόγω της έλλειψης αντιγόνων που έχουν.

Σύμφωνα με τα στατιστικά στην ομάδα Ο ανήκει το 45% του πληθυσμού (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου και Μπόλλας 2005).

ABO and Rh(D) haplotype frequencies in the US population

ABO and Rh(D) type	Caucasian Americans	African Americans	Hispanic Americans	Asian Americans
O	45%	51%	57%	40%
O positive	■ 37%	■ 47%	■ 53%	■ 39%
O negative	■ 8%	■ 4%	■ 4%	■ 1%
A	40%	26%	31%	28%
A positive	■ 33%	■ 24%	■ 29%	■ 27%
A negative	■ 7%	■ 2%	■ 2%	■ 0.5%
B	11%	19%	10%	25%
B positive	■ 9%	■ 18%	■ 9%	■ 25%
B negative	■ 2%	■ 1%	■ 1%	■ 0.4%
AB	4%	4%	2%	7%
AB positive	■ 3%	■ 4%	■ 2%	■ 7%
AB negative	■ 1%	■ 0.3%	■ 0.2%	■ 0.1%

These percentages are approximate and apply only to a United States population. Refer to UpToDate information on pretransfusion testing and red blood cell antigens and antibodies for further information.

Data from the American Red Cross, <http://www.redcrossblood.org/learn-about-blood/blood-types>.

UpToDate®

Εικόνα 4: Υπότυποι ABO και συχνότητες εμφάνισης ανά πληθυσμό

2.5. Φαινότυπος Bombay

Ο φαινότυπος Bombay αποτελεί την πιο σπάνια ομάδα αίματος. Το όνομα της το πήρε από την περιοχή Βομβάη στην οποία και ανακαλύφθηκε.

Τα άτομα που ανήκουν σε αυτή την ομάδα έχουν έλλειψη ενός γονιδίου του H με αποτέλεσμα να μη μπορεί να παραχθεί το αντιγόνο H. Συνεπώς τα άτομα αυτά δεν παράγουν την πρόδρομη ουσία που είναι η βάση για την δημιουργία των ομάδων αίματος, άρα τα άτομα δε δύναται να παράγουν τα αντιγόνα A και B. Σε αυτό τον φαινότυπο δεν εκφράζονται τα αλληλόμορφα γονίδια FUT1 και FUT2, τα οποία είναι υπεύθυνα για την έκφραση των φουκοζυλομεταφορέων. Ωστόσο υπάρχουν και τα άτομα στα οποία εκφράζεται το γονίδιο FUT2 αλλά όχι το FUT1. Όπως και παραπάνω, και σε αυτή την περίπτωση το άτομο δεν μπορεί να εκφράσει λειτουργικά ένζυμα και να δημιουργήσει ομάδα αίματος (Dean, 2005).

Τα άτομα που ανήκουν στον φαινότυπο Bombay κατατάσσονται σε έναν από τους παρακάτω τύπους που υπάρχουν. Στο πρώτο τύπο ανήκουν όσοι έχουν ελλειπία αντιγόνα του συστήματος ABO στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία όμως είναι εμφανή στα υπόλοιπα σωματικά υγρά. Στο δεύτερο τύπο ανήκουν τα άτομα που έχουν μικρό αριθμό αντιγόνων στα ερυθρά τα οποία είτε υπάρχουν είτε όχι στα υπόλοιπα σωματικά του υγρά (Khan, 2009).

Τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν πως το γονίδιο FUT1 έχει την ικανότητα να παράγει μερικώς λειτουργικά ένζυμα. Αυτό σημαίνει πως στους ασθενείς που εκφράζεται το γονίδιο FUT1, στα ερυθρά τους αιμοσφαίρια εκφράζουν τη πρόδρομη ουσία H ανεξαρτήτως της έκφρασης ή όχι του γονιδίου FUT2. Οι ασθενείς αυτοί ανήκουν στην H (+) ομάδα (Xuettall, 2011)

Η συχνότητα της εμφάνισης του φαινοτύπου Bombay είναι σπάνια. Στην Ευρώπη φτάνει μόλις το 0,0001% ενώ στην Ινδία το 0,01%. Εξέχουσα περίπτωση αποτελεί το νησί Reunion, που βρίσκεται στη Γαλλία, ανατολικά της Μαδαγασκάρης. Στο νησί αυτό ταυτοποιήθηκαν δυο διαφορετικοί φαινότυποι Bombay. Ο πρώτος τύπος ήταν ο κλασσικός, ο οποίος βρέθηκε στους μετανάστες Ινδιάνους που είχαν εγκατασταθεί στο νησί. Ο δεύτερος ήταν αφορούσε άτομα με έλλειψη του αντιγόνου H. Λόγω της πρωτοτυπίας του ονομάστηκε φαινότυπος reunion, από το νησί. Οι δυο φαινότυποι

που βρέθηκαν ήταν αποτέλεσμα μεταλλάξεων και ελλείψεων των προϊόντων των γονιδίων FUT1 και FUT2 (Gerardetall., 1982).

Οι ασθενείς με φαινότυπο Bombay μπορούν να μεταγγισθούν μόνο με αίμα της ίδιας ομάδας. Σε τέτοιες περιπτώσεις η μετάγγιση γίνεται με αίμα συγγενή του ασθενή, πρώτου βαθμού, που έχουν ίδια ομάδα. Αντιθέτως η ομάδα αίματος Bombay μπορεί να μεταγγιστεί σε όλες τις ομάδες και υποομάδες αίματος της ABO (Khan, 2009).

3. Αντιγόνα

Ως αντιγόνα ορίζονται τα μόρια που δεσμεύονται από συγκεκριμένα αντισώματα. Βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη ή επιφάνεια των κυττάρων. Όταν τα αντιγόνα δεν είναι συμβατά με τα αντισώματα τότε ο οργανισμός ανταποκρίνεται, καθώς τα θεωρεί ως απειλή και ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα.

Αντιγόνο θεωρείται οποιαδήποτε ουσία στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ανταποκριθεί. Για παράδειγμα, συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος μπορούν να λειτουργήσουν ως αντιγόνα και να προκαλέσουν σοβαρές και άμεσες επιθέσεις από ουδετερόφιλα. Εφόσον λοιπόν το ανοσοποιητικό σύστημα συναντήσει ένα αντιγόνο που δεν βρίσκεται στα κύτταρα του σώματος, ξεκινάει μια επίθεση εναντίον αυτού του αντιγόνου. Αντίθετα, αντιγόνα που βρίσκονται στα ίδια τα κύτταρα του σώματος είναι γνωστά ως «αυτο-αντιγόνα» και το ανοσοποιητικό σύστημα δεν τους επιτίθεται κανονικά. Αυτά θεωρούνται υπεύθυνα για την ύπαρξη των αυτοάνοσων νοσημάτων (Dean, 2005).

Η μεμβράνη κάθε ερυθροκυττάρου περιέχει εκατομμύρια αντιγόνων που το ανοσοποιητικό σύστημα τα αγνοεί. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε μεταγγίσεις αίματος, δέχονται κύτταρα από τη μετάγγιση που περιέχουν αντιγόνα διαφορετικά από τα δικά τους, τότε το ανοσοποιητικό τους σύστημα θα ενεργοποιηθεί και θα δράσει εναντίον τους προκειμένου να τα καταστρέψει. Επομένως, η διασφάλιση ότι τα αντιγόνα των ερυθροκυττάρων που μεταγγίζονται θα ταιριάξουν με εκείνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων του ασθενούς είναι ουσιώδη για την ασφαλή μετάγγιση αίματος.

Τα αντιγόνα των ομάδων αίματος είναι είτε σάκχαρα είτε πρωτεΐνες και συνδέονται με διάφορα συστατικά της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα αντιγόνα της ομάδας αίματος ABO είναι σάκχαρα και παράγονται από μια σειρά αντιδράσεων στις οποίες τα ένζυμα καταλύουν τη μεταφορά μονάδων ζάχαρης. Το DNA ενός ατόμου καθορίζει τον τύπο των ενζύμων που έχουν και, κατά συνέπεια, τον τύπο των αντιγόνων των σακχάρων που καταλήγουν στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Pourazar, 2007).

Αντιθέτως, τα αντιγόνα της ομάδας αίματος, το Rh είναι πρωτεΐνες. Το DNA του ατόμου κατέχει τις πληροφορίες για την παραγωγή των πρωτεϊνικών αντιγόνων. Το γονίδιο RhD κωδικοποιεί το αντιγόνο D, το οποίο είναι μια μεγάλη πρωτεΐνη στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μερικοί άνθρωποι έχουν μια έκδοση του γονιδίου που δεν παράγει αντιγόνο D και επομένως η πρωτεΐνη RhD απουσιάζει από τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Εκτός από τα αντιγόνα σακχάρου (γλυκάνης ή υδατάνθρακα), η μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων περιέχει τρεις τύπους πρωτεϊνών που φέρουν αντιγόνα ομάδων αίματος: πρωτεΐνες μονής διόδου, πρωτεΐνες πολλαπλών περασμάτων και πρωτεΐνες συνδεδεμένες με γλυκοζυλοφωσφατιδυλινοσιτόλη (GPI).

Κάθε αντιγόνο που βρίσκεται στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων έχει συγκεκριμένη λειτουργία. Αντίγονα όπως τα Rh, Kidd, Colton, Diago και Kk λειτουργούν ως μεταφορείς χημικών ενώσεων και μορίων. Άλλα πάλι λειτουργούν ως υποδοχείς μικροβιακών ουσιών όπως τα MNS, P και Lewis και άλλα ως υποδοχείς βιολογικών ουσιών όπως τα Duffy και Indian. Ακόμη λειτουργούν ως μόρια προσκόλλησης όπως τα Leuthran, Indian και Xg, σαν συμπληρώματα όπως τα Cromer και τα Knops, σαν ένζυμα όπως τα ABO, P, και Lewis, και ως δόκιμες πρωτεΐνες που καθορίζουν το σχήμα των ερυθροκυττάρων όπως οι MNS, Diago, Gerbich.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα σημαντικότερα αντιγόνα που βρίσκονται στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Τα αντιγόνα αυτά είναι τα πιο δημοφιλή καθώς είναι εκείνα που ελέγχονται προτού γίνει η μετάγγιση. Σε περίπτωση που δεν είναι συμβατά μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις στον ασθενή που θα θέσουν σε κίνδυνο την υγεία του και θα τον οδηγήσουν ακόμα και στον θάνατο (Dean, 2005).

3.1. Rhesus

Το σύστημα Rh της ομάδας αίματος αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1940 από τους Landsteiner και Wiener, όταν σε έρευνα τους διαπίστωσαν ότι ο ορός από κουνέλια και ινδικά χοιρίδια ανοσοποιήθηκε με ερυθρά αιμοσφαίρια του πηθίκου *Macacus Rhesus* και μπορούσε να συγκολλήσει το 85% του αίματος από των δοτών της Νέας Υόρκης. Τα ετεροαντισώματα που ήταν υπεύθυνα για τη συγκόλληση μετονομάστηκαν σε αντι-LW, από τους ερευνητές τους Landsteiner και Wiener, ενώ το ανθρώπινο αλλοαντίσωμα ονομάστηκε anti-D.

Το σύστημα βασίζεται σε τρία ζεύγη κοινών τύπων Rh αντιγόνων που ονομάζονται Rh παράγοντες. Αυτά τα αντιγόνα ονομάζονται D - d, C - c και E - e. Το αντιγόνο D είναι πολύ πιο διαδεδομένο στον πληθυσμό και είναι εξαιρετικά ισχυρό καθώς, η παρουσία του «D» κάνει την ομάδα θετική ενώ η απουσία Rh αρνητική. Δεν υπάρχει αντιγόνο d. Το γράμμα αναγράφεται για να δηλώσει την απουσία αντιγόνου D. Αν και το σύστημα Rh είναι αναγνωρισμένο από αντιγόνα DdEeCc, υπάρχουν τουλάχιστον 45 αντιγόνα που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής που σχετίζονται με το σύστημα Rh. Οι συγκολλήσεις και οι αιμολυτικές αντιδράσεις που οφείλονται σε άλλα αντιγόνα είναι ηπιότερες και συνεπώς δεν είναι σημαντικές κλινικά σε σχέση με το D. (Regan, 2017).

Τα Rh θετικά άτομα είναι πολύ περισσότερα σε ποσοστά παγκοσμίως φτάνοντας το 85%, σε αντίθεση με τα Rh αρνητικά που αποτελούν μόλις το 15% του πληθυσμού παγκοσμίως.

Το σύστημα Rh του αίματος χαρακτηρίζεται ως πολυμορφικό. Το σύμπλοκο του αντιγόνου Rh στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων σχηματίζεται από δύο κύρια συστατικά, Rh αντιγόνα και Rh-συσχετιζόμενες γλυκοπρωτεΐνες (RhAG). Η παρουσία των RhAG είναι απαραίτητη για την έκφραση των αντιγόνων Rh επί της μεμβράνης. Οι πρωτεΐνες Rh και RhAG έχουν γύρω στο 40% δομική ομολογία και συλλογικά οροθετούνται στην ίδια οικογένεια πρωτεϊνών Rh. Οι Rh και RhAG πρωτεΐνες έχουν 12 διαμεμβρανικά διαστήματα. Επιπλέον, έχουν ένα N-άκρο και O-άκρο που υποστηρίζουν το κυτταρόπλασμα. Το μέγεθος του συμπλόκου Rh εκτιμάται

ότι είναι ~ 170 kDa και αποτελείται από ένα τετραμερές δύο πρωτεϊνών RhAG με δύο πρωτεΐνες αντιγόνου Rh (RhCcEe ή RhD) (Flegel, 2007).

Το Rh αντιγόνο θέτει σε κίνδυνο τον Rh αρνητικό άτομο, το οποίο δεν διαθέτει το αντιγόνο, στην περίπτωση που δεχθεί μέσω μετάγγισης Rh-θετικό αίμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μην εμφανιστούν στην πρώτη φορά που θα μεταγγιστεί Rh θετικό αίμα. Ωστόσο, το ανοσοποιητικό σύστημα θα δράσει απαντώντας στο ξένο Rh αντιγόνο παράγοντας αντι-Rh αντισώματα. Αν το άτομο μεταγγιστεί ξανά με Rh-θετικό αίμα μετά την δημιουργία των αντισωμάτων, θα προσβληθούν τα ξένα ερυθρά αιμοσφαίρια, προκαλώντας τους συσσώρευση ή συγκόλληση. Η αιμόλυση ή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλεί σοβαρή ασθένεια και μερικές φορές θάνατο.

Παρόμοιος κίνδυνος υπάρχει και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για τα Rh θετικά έμβρυα που δεν είναι συμβατοί σε Rh με τους γονείς τους. Αυτό συμβαίνει όταν η μητέρα είναι Rh-αρνητική και ο πατέρας είναι Rh-θετικός. Το παιδί ασυμβάτων γονέων συνήθως δεν κινδυνεύει εκτός εάν η μητέρα έχει αποκτήσει αντισώματα αντι-Rh λόγω ασυμβίβαστης μετάγγισης αίματος. Κατά τη διάρκεια του τοκετού, ωστόσο, μια μικρή ποσότητα αίματος του εμβρύου μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος της μητέρας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στη συνέχεια, η μητέρα να παράγει αντι-Rh αντισώματα, τα οποία θα επιτεθούν σε οποιοδήποτε άλλο μη συμβατό έμβρυο με το Rh μητέρα σε επόμενες εγκυμοσύνες (Reid, M., Lomas-Francis, and Olsson, 2012). Αυτή η διαδικασία παράγει εμβρυϊκή ερυθροβλάστευση και δημιουργεί όπως ονομάζεται την αιμολυτική νόσος του νεογέννητου, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα για το έμβρυο ή για το βρέφος αμέσως μετά τη γέννηση του. Η θεραπεία της εμβρυϊκής ερυθροβλάστευσης συνήθως συνεπάγεται μία ή περισσότερες μεταγγίσεις αίματος στη μητέρα. Η νόσος μπορεί να αποφευχθεί με τον εμβολιασμό της μητέρας με Rh ανοσοσφαιρίνη μετά την γέννηση του πρώτου παιδιού της αν υπάρχει Rh-ασυμβατότητα. Το εμβόλιο Rh καταστρέφει τα εμβρυϊκά κύτταρα του αίματος και έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας μπορεί να αναπτύξει αντισώματα.

Αν και το Rh-αρνητικό χαρακτηριστικό είναι σπάνιο στα περισσότερα μέρη του κόσμου, παρατηρείται περίπου στο 15% των Καυκάσιων στην Ευρώπη, τον Καναδά και τις Ηνωμένες Πολιτείες (Vege and Westhoff, 2019).

Frequency of Rh haplotype frequencies by ethnicity in a United States population

Haplotype	Caucasians	Blacks	Native Americans	Asian
DcE	42%	17%	44%	70%
DcE	14%	11%	34%	21%
Dce	4%	44%	2%	3%
DCE	0%	0%	6%	1%
Ce	2%	2%	2%	2%
cE	1%	0%	6%	0%
ce	37%	26%	6%	3%
CE	0%	0%	0%	0%

Reproduced from: Reid ME, Lomas-Francis C. *The Blood Group Antigen FactsBook*, 2nd ed, Academic Press: Elsevier, 2003. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®

Εικόνα 5: Συχνότητα Rh ανά εθνικότητα στις ΗΠΑ

3.1.1. Παραλλαγές ομάδων Rhesus

Οι παραλλαγές των φαινοτύπων D ανιχνεύονται συνήθως σε μια έγκυο γυναίκα, ή σε έναν δυνητικό λήπτη μετάγγιση ή δότη αίματος. Τα δείγματα αίματος αυτών που εξετάζονται για RhD βρίσκεται ότι ο βαθμός συσσωμάτωσης RBC είναι ασθενέστερος ($\leq 2+$) από τον αναμενόμενο για την τυποποίηση RhD χρησιμοποιώντας ισχυρά αντι-D αντιδραστήρια (3+ έως 4+). Επίσης, ορολογική εξέταση του ασθενή με D φαινότυπο, ανιχνεύονται όταν ένα κλινικό εργαστήριο τυπώνει ένα δείγμα αίματος ως D+, αλλά το αρχείο του εργαστηρίου που πραγματοποιήθηκε εξέταση για Rhesus, έδειξε αποτέλεσμα RhDD-. Η ασυμφωνία

μπορεί να αντανακλά ένα σφάλμα στην ταυτοποίηση του ασθενούς ή του δείγματος. Εναλλακτικά, η απόκλιση μπορεί να αντικατοπτρίζει την αυξημένη ισχύ νέων αντιδραστηρίων μονόκλωνου αντιγραφής τύπου RhD που υπάρχουν στο εργαστήριο σε σύγκριση με προηγούμενα χρησιμοποιούμενα αντι- \ddot{u} αντιδραστήρια που προέρχονται από το πλάσμα και τα οποία ήταν λιγότερο αποτελεσματικά για την ανίχνευση ασθενών εκφρασμένων αντιγόνων \ddot{u} παραλλαγής (Regan, 2017).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι πιο γνωστές παραλλαγές του συστήματος Rhesus.

D – week

Ο τύπος D – week εμφανίζεται σε άτομα που είναι RhD (+). Τα άτομα αυτά εμφανίζουν μειωμένη έκφραση του αντιγόνου παρόλο που είναι θετικοί. Στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων των ατόμων αυτών υπάρχει μειωμένη συγκέντρωση του αντιγόνου. Πιο αναλυτικά, στα ερυθροκύτταρα των RhD (+) βρίσκονται κατά μέσο όρο 20.000 καθαριστές του αντιγόνου σε κάθε κύτταρο. Αντιθέτως, στα κύτταρα των D –week βρίσκονται περίπου 1.000 ανά ερυθροκύτταρο. Επομένως, συνολικά τα άτομα D-week έχουν μειωμένη έκφραση του αντιγόνου κατά 10%. Δεν έχει βρεθεί αν υπάρχουν και ποιοτικές διαφορές μεταξύ των δυο τύπων εκτός από τις ποσοτικές.

Άτομα με D – week τύπο μπορούν να δώσουν αίμα μόνο σε άτομα με RhD (+) καθώς σε άτομα με αρνητικό Rh μπορεί να προκαλέσουν αιμολυτική αντίδραση. Αντιθέτως μπορούν να λάβουν αίμα από άτομα με των RhD (-) διότι αν λάβουν αίμα από RhD (+) άτομα μπορεί τότε να υπάρξει αντίδραση (Sandler, Chen, and Flegel, 2017).

D – partial

Η παραλλαγή αυτή αφορά ποιοτικές μεταβολές του αντιγόνου D, καθώς λείπει από αυτά ένα σημαντικό κομμάτι. Δεν υπάρχουν ποσοτικές διαφορές καθώς ο αριθμός των αντιγόνων στα ερυθρά είναι φυσιολογικός. Παρόλα αυτά λόγω του ελλειπούς

αντιγόνου η έκφραση του είναι μειωμένη. Ο τύπος αυτός βρίσκεται συχνά σε Ασιατικούς πληθυσμούς.

D^u

Ο υπότυπος αυτός αφορά τα ερυθροκύτταρα που ενώ εκφράζουν το αντιγόνο D δεν κάνουν αμέσως συγκόλληση με τους αντι – D – ορούς. Αυτό συμβαίνει είτε προβλήματος στην ποσότητα είτε στην ποιότητα των αντιγόνων. Σε αυτό τον υπότυπο κατατάσσονται τα ερυθρά και που ανήκουν στους παραπάνω τύπους, δηλαδή στους D-week και D – partial (Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου και Μπόλλας 2005).

Rhnull

Το σύνδρομο ανεπάρκειας Rh είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) με αναφερόμενη συχνότητα περίπου 1 στα 6 εκατομμύρια άτομα, που μεταδίδονται μέσω αυτοσωμικού υπολειπόμενου τρόπου και γενικώς μέσω συγγενικής γενεαλογίας. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του φαινοτύπου Rhnull είναι η έλλειψη όλων των Rh αντιγόνων στα RBCs. Οι ασθενείς με Rhnull εμφανίζουν ήπια έως μέτρια αιμολυτική αναιμία και τα RBC τους παρουσιάζουν μεταβολές στη μορφολογία (οδοντοκυττάρωση) και ανωμαλίες στις μεμβράνες πλάσματος. Τα άτομα με Rhnull ομάδα εμφανίζουν κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμόλυση ποικίλης σοβαρότητας, με οδοντοκυττάρωση, σφαιροκυττάρωση, αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα, αλλοιωμένη ασυμμετρία φωσφολιπιδίων, αλλοιωμένο όγκο κυττάρων, ελαττωματικές ροές κατιόντων και ανύψωση της δραστηριότητας $2 \text{ Na}^+ / \text{K}^+ \text{ ATPase}$ (Storry, etall, 2011).

Στην μεμβράνη των ερυθρών δεν εμφανίζεται κανένα από τα 5 βασικά αντιγόνα D, C, c, E, e. Αυτό δημιουργεί παραμορφώσεις στο σχήμα των κυττάρων αλλά και στη λειτουργικότητα τους. Μέχρι σήμερα οι ερευνητές έχουν χαρακτηρίσει την εκδήλωση του φαινοτύπου αυτού σε δυο λόγους. Ο πρώτος λόγος αφορά τον υπολειπόμενο γονίδιο *r* που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν εκφράζεται. Ο τύπος αυτός είναι

γνωστός και ως άμορφος τύπος. Στην περίπτωση αυτή ανευρίσκεται η ομόζυγη φάση r/r που αναστέλλει την δράση των γονιδίων RhD και RhCE, αδρανοποιώντας είτε αυτά είτε τα προϊόντα που παράγουν. Ο δεύτερος λόγος αφορά το ανασταλτικό γονίδιο Xor το οποίο και αυτό βρίσκεται στη ομόζυγη μορφή του Xor/Xor. Η ομόζυγη μορφή δεν αφήνει τα αντιγόνα να παραχθούν, καταστρέφοντάς τη δράση και τη λειτουργικότητα τους.

Αυτός ο τύπος αίματος είναι τόσο σπάνιος που μόνο 43 άτομα παγκοσμίως έχουν καταγραφεί και από αυτούς μόλις οι εννέα είναι ενεργοί δότες. Μέχρι το 1961 , οι γιατροί θεωρούσαν ότι ένα άτομο που δεν διαθέτει όλα τα αντιγόνα Rh δεν θα μπορούσε να γεννηθεί ζωντανό. Σήμερα τα άτομα που κατατάσσονται σε αυτή την ομάδα είναι γνωστά ως τα άτομα με το «χρυσό αίμα» (Qureshi, Salman,& Moiz, 2010).

3.2. SeSe

Το σύστημα του εκκριτικού φαινοτύπου, βασίζεται στην παρουσία διαλυτών αντιγόνων στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων και στα σωματικά υγρά, όπως το σάλιο, το σπέρμα, τον ιδρώτα και τα γαστρεντερικά υγρά. Η ικανότητα έκκρισης των αντιγόνων στα σωματικά υγρά έχει μεγάλη σημασία στην ιατρική και τη γενετική διότι σχετίζεται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και τη σύνδεσή του με άλλες ομάδες αίματος, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος ομάδας αίματος Lewis και το σύστημα ομάδων αίματος ABO.

Οι περισσότεροι άνθρωποι, σχεδόν το 80% παγκοσμίως ανήκουν στον εκκριτικό τύπο. Η παρουσία υδατοδιαλυτών αντιγόνων στους ιστούς, ιδιαίτερα στον γαστρεντερικό σωλήνα, έχει κάποιο επιλεκτικό πλεονέκτημα. Οι προσπάθειες συσχέτισης του εκκριτικού τύπου με ασθένειες έδειξαν ότι τα έλκη του δωδεκαδακτύλου, ειδικά σε άτομα με τύπο αίματος O, όπως και ο ρευματοειδής πυρετός και πολιομυελίτιδα εμφανίζεται πιο συχνά σε μη-εκκριτικούς τύπους (Woike, etall, 2017).

Το σύστημα του εκκρίματος αποτελείται από ένα ζεύγος αλληλών , που ονομάζονται Se (ισυρό) και se , στους γονότυπους SeSe και Sese (εκκριτικοί παράγοντες) και sese

(μη εκκριτικοί παράγοντες). Ο γονότυπος που θα έχει ένα άτομο είναι αποτέλεσμα των γενετικών χαρακτηριστικών που κληρονομεί από τους γονείς του. Το σύστημα εκκρίσεων συνδέεται στενά με το σύστημα Lewis βιοχημικά και γενετικά. Τα αντιγόνα που υπάρχουν τόσο στο σύστημα του εκκριτικού όσο και στο σύστημα Lewis κωδικοποιούνται από ένα γονίδιο γνωστό ως FUT2 (Rausch, et all, 2011).

3.3. MNS

Μετά την ανακάλυψη της πρώτης ομάδας αίματος, ABO, το 1900, ο Landsteiner και οι συνεργάτες του συνέχισαν να πειραματίζονται με αίμα για τον εντοπισμό άλλων ομάδων αίματος. Το MNS ήταν η δεύτερη ομάδα αίματος, που ανακαλύφθηκε το 1927, μετά την ανοσοποίηση κουνελιών με ανθρώπινα ερυθροκύτταρα. Τα αντιγόνα M και N ταυτοποιήθηκαν πρώτα, ενώ μετά από 20 χρόνια ανακαλύφθηκαν και έγιναν γνωστά τα αντιγόνα S και s. Τώρα, περισσότερα από 40 αντιγόνα είναι γνωστά με τα αντιγόνα M, N, S και s να παραμένουν τα πιο συνηθισμένα.

Το σύστημα αντιγόνου MNS, που περιεγράφηκε αρχικά από τους Landsteiner και Levine το 1927, βασίζεται σε δύο γονίδια: Γλυκοφορίνη A και Γλυκοφορίνη B (GYPA και GYPB). Και οι δύο βρίσκονται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 4 στην περιοχή 4q28.2-q13.1. Συνδέονται στενά μεταξύ τους μέσω του ανασυνδιασμού. Ένα τρίτο γονίδιο, GYPE, βρίσκεται δίπλα στο GYPB και μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στις γονιδιακές ρυθμίσεις που οδηγούν σε νέα αλληλόμορφα. Τα GYPA και GYPB είναι παρόμοια, καθώς μοιάζουν κατα 97% στην ομολογία αλληλουχίας τους. Στην πραγματικότητα, το σύμπλεγμα γονιδίων 5'-GYPA-GYPB-GYPE-3' πιστεύεται ότι προέρχεται από ένα γονίδιο προγονικό που υποβλήθηκε σε δύο επαναλήψεις (Reid, 2009).

Η ομάδα αίματος είναι υπό τον έλεγχο ενός αυτοσωμικού τύπου στο χρωμόσωμα 4 και επίσης υπό τον έλεγχο ενός ζεύγους αλληλοεξαρτώμενων αλληλόμορφων LM και LN. Τα αντισώματα αντι-M και αντι-N είναι συνήθως τύποι IgM και σπάνια συνδέονται με αντιδράσεις μετάγγισης. Οι γλυκοφορίνες A και B μπορούν να χρησιμεύσουν ως υποδοχείς για τις κυτοκίνες, τα βακτήρια και τους ιούς, αλλά η έλλειψη γλυκοφορινών δεν έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση κάποιας ασθένειας.

Το σύστημα αποτελείται από δύο ζεύγη κωδικοποιητικών αλληλόμορφων , που ονομάζονται M και N (αναγνωρίστηκαν το 1927) και S και s (ταυτοποιημένα 1947 και 1951, αντίστοιχα). Τα αλληλόμορφα M και N κατανέμονται συνήθως σε πληθυσμούς σε περίπου ίσες συχνότητες. Ωστόσο, τα αλληλόμορφα S και s έχουν ποικίλες συχνότητες, με το αλληλόμορφο S να εμφανίζεται σε περίπου 55 % των καυκάσιων και 30% των Αφρικανών και το s αλληλόμορφο να εμφανίζεται σε περίπου 90% των ατόμων και στους δύο πληθυσμούς.

Αρκετοί φαινότυποι στο σύστημα αντιγόνου MNSs προκύπτουν από μεταλλάξεις εξάλειψης στα γονίδια GYPA και GYPB. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτών των φαινότυπων περιλαμβάνουν S-s-U-, En (a-) και Mk. Ορισμένα αντιγόνα, συμπεριλαμβανομένων He (Henshaw, τα οποία προσδιορίζονται 1951), Dantu, St^a (Stone), και Mi^a (Miltenberger), σχηματίζονται από γενετικό ανασυνδυασμό (η ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των γονιδίων) της GYPA και GYPB .

Αντισώματα των αντιγόνων M και N σπάνια προκαλούν αντιδράσεις ασυμβατότητας. Ωστόσο, αντισώματα προς S, s, και διάφορα άλλα αντιγόνα, συμπεριλαμβανομένων En^a και Mi^a, μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις μετάγγισης και εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση. Τα αντιγόνα MNS βρίσκονται κυρίως στα ερυθροκύτταρα. Υπάρχουν περίπου 1 εκατομμύριο αντίγραφα γλυκοφορίνης A σε ένα RBC και μόλις 0,2 εκατομμύρια αντίγραφα γλυκοφορίνης B. Τα αντιγόνα MNS εκφράζονται επίσης στο νεφρό (στο νεφρικό ενδοθήλιο) και στο επιθήλιο (Castillo, et all, 2016).

Τα αντι-M και τα αντι-N δεν θεωρούνται αιτία αντιδράσεων μετάγγισης. Παρόλα αυτά έχουν προκύψει σπάνιες περιπτώσεις καθυστερημένων αντιδράσεων μετάγγισης ως αποτέλεσμα του αντι-M. Το Anti-M είναι αρκετά συνηθισμένο και πιστεύεται ότι είναι φυσικό να υπάρχει καθώς έχει βρεθεί συχνά σε παιδιά που δεν έλαβαν ποτέ μετάγγιση αίματος. Οι ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις μετάγγισης μπορούν να προκληθούν από την παρουσία αντι-S και αντι-s στον ορό του ασθενούς. Σοβαρές αντιδράσεις μετάγγισης έχουν αποδοθεί σε αντι-U, αντι-Vw, αντι-Mu^a και αντι-En^a. (Quraishy & Sapatnekar, 2016).

3.4. P

Η P ομάδα αίματος, ταξινομεί το ανθρώπινο αίμα με βάση την παρουσία οποιασδήποτε από τις τρεις ουσίες που είναι γνωστές ως P, P₁, και P_k αντιγόνα, που βρίσκονται στις επιφάνειες των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα αντιγόνα εκφράζονται επίσης στις επιφάνειες των κυττάρων που βρίσκονται στην ουροφόρο οδό όπου έχουν αναγνωριστεί ως σημεία πρόσφυσης για τα βακτηρίδια *Escherichia coli*, τα οποία προκαλούν λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Smart and Armstrong, 2008).

Η ομάδα αίματος P, που ανακαλύφθηκε το 1927, αποτελείται από αλληλόμορφα που ορίζεται P, P₁, και P_k. Τα P και P₁ είναι αντιγόνα που παράγονται από ένα γονίδιο γνωστό ως B3GALNT1 (βήτα-1,3-N-ακετυλγαλακτοζαμινυλτρανσφεράση 1), ενώ το P_k αντιγόνο παράγεται από ένα γονίδιο που ονομάζεται A4GALT (άλφα 1,4-γαλακτοζυλοτρανσφεράσης). Υπάρχουν πέντε φαινότυποι στο σύστημα ομάδων αίματος P: P₁, P₂, P_{1k}, P_{2k}, και ρ (πρώην ορίζεται T_j (A-)). Η πιο συχνά εμφανιζόμενη αυτών ομάδα είναι η ομάδα με φαινότυπο P₁, η οποία εμφανίζει όλα τα αντιγόνα P. Ο P₂ φαινότυπος αποτελείται από τα P και P_k αντιγόνα και είναι η δεύτερη πιο κοινή φαινότυπο στο σύστημα P, ενώ οι φαινότυποι P_{1k} (P₁ και P_k αντιγόνα), P_{2k} (P_k αντιγόνο μόνο), και ρ (κανένα αντιγόνο) είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο.

Αντισώματα εναντίον P, P₁, ρ και K αντιγόνων μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις μετάγγισης, και αντισώματα έναντι P και P_k αντιγόνα μπορεί να προκαλέσει σοβαρή εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση ή αποβολή.

Οι φαινότυποι P ορίζονται βάση της αντιδραστικότητας των αντισωμάτων αντι-P₁, αντι-P, αντι-P_k και αντι-PP₁ P_k. Ο P₁ φαινότυπος αντιδρά με τα αντι-P₁ (+), αντι-P (+) και αντι-PP₁ P_k (+) και αντι-P_k (-). Σύμφωνα με τα στατιστικά σε αυτόν τον φαινότυπο ανήκει το 95% των μαύρων και το 80% των λευκών. Ο P₂ φαινότυπος αντιδρά με τα αντι-P₁ (-), αντι-P (+), antiPP₁ P_k (+), και αντι-P_k (-). Το 5% των μαύρων και το 20% των λευκών ανήκει σε αυτή την ομάδα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις ο ρ φαινότυπος (απουσία αντιγόνων P) αντιδρά με τα αντι-P₁ (-), αντι-P (-), αντι-PP₁ P_k (-), και αντι-P_k (-). Αυτά τα άτομα έχουν μια πολύ ισχυρή έκφραση αντι-PP₁ P_kη οποία μπορεί να σχετίζεται με καθυστερημένες αντιδράσεις

σε αιμολυτικές μεταγγίσεις και σε αιμολυτική νόσο του εμβρύου και του νεογνού (HDFN) (Shaz, 2009).

3.5. Luther

Λουθηρανικό σύστημα που αποτελείται από τέσσερα ζευγάρια αλληλικών αντιγόνων που αντιπροσωπεύουν υποκατάσταση ενός αμινοξέος στη γλυκοπρωτεΐνη Lutheran στο χρωμόσωμα 19. Τα αντισώματα κατά της ομάδας αίματος είναι σπάνια και γενικά δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά. Το σύστημα ομάδων αίματος της Luther (BGS) αποτελείται από μεγάλο αριθμό αντιγόνων, 24 αναγνωρίζονται από τη Διεθνή Εταιρεία Μετάγγισης Αίματος. Επίσης είναι ενδιαφέρον λόγω των πολλών και διαφορετικών υποομάδων του και κυρίως των φαινοτύπων που προκύπτουν Lu (a-b).

Υπάρχουν τέσσερα αντιθετικά ζεύγη αντιγόνων στο σύστημα αυτό, με ορισμένα αντιγόνα, όπως το Lu10, να μην εκφράζονται σε μετρήσιμες ποσότητες. Αυτό είναι το αποτέλεσμα των λεγόμενων παρα-λουθηρανικών αντιγόνων, τα οποία αναφέρθηκαν αρχικά πως ανήκουν σύστημα Lutheran, αλλά αργότερα αποδείχθηκαν ότι ανήκουν σε άλλο. Τα περισσότερα από τα αντιγόνα του Lutheran εκφράζονται σε μεγάλες ποσότητες, με τα Lu^a, Au^a και Au^b να είναι πολυμορφικά και μόνο τα Lu9 και Lu14 να έχουν χαμηλό επιπολασμό.

Τα αντιγόνα και τα αντισώματα του συστήματος τείνουν να καταλήγουν σε μια χαρακτηριστική χαλαρή συγκόλληση, με πολλά μη συσσωματωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ένας εμπειρογνώμονας και έμπειρος ορολόγος των ομάδων αίματος μπορεί μερικές φορές να χρησιμοποιήσει αυτή τη χαρακτηριστική συγκόλληση για να τους καθοδηγήσει προς την αναγνώριση ενός αντισώματος που κατευθύνεται εναντίον ενός αντιγόνου της ομάδας Luther (Daniels, 2009).

Το πρώτο αντιγόνο που περιγράφεται στο σύστημα Luther είναι το Lu^a. Αναφέρθηκε πρώτη φορά σε αυτό περιεγράφηκε εν συντομία μια ομάδα ερευνητών οι Callender et al., το 1945, και με μεγαλύτερη λεπτομέρεια οι Callender και Race το 1946. Τα συγγενικά αντισώματα ανακαλύφθηκαν σε ασθενή με ερυθματώδη λύκο, ο οποίος

παρήγαγε επίσης anti- C^w που ανήκουν στο σύστημα Rh, τα οποία περιεγράφηκαν για πρώτη φορά του BGS και anti-Kp^c που ανήκουν στο σύστημα Kell.

Στις ημέρες εκείνες, το αντίσωμα έτεινε να ονομάζεται μετά από τον δότη στον οποίο είχε ανακαλυφθεί το αντίσωμα. Σε αυτή την περίπτωση, το C^w αντικατοπτρίζει το όνομα του δότη, Willis, το anti -Kp^c ονομάστηκε αρχικά Levay από το όνομα του δότη, και αποτελεί ένα αντίσωμα που κατευθύνεται έναντι ενός εξαιρετικά χαμηλού σε επιπολασμό αντιγόνου που αναγνωρίστηκε ως μέρος του συστήματος Kell το 1979. Το anti-Lu^a ονομάστηκε από ένα δότη Λουθηρανικής καταγωγής που στην πραγματικότητα ονομαζόταν Lutteran, αλλά λόγω ενός χειρόγραφου λάθους ενός γιατρού που είχε πάρει το αίμα το παρερμήνευσε σε Lutheran με το όνομα αυτό να ισχύει μέχρι και σήμερα.

Το αντιθετικό αντιγόνο, Lu^b είναι συγγενές του αντισώματος anti-Lu^a και καταγράφηκε για πρώτη φορά από τους Cutbush και Chanarin το 1956. Για αρκετά χρόνια, χρησιμοποιήθηκε ένα αλφαβητικό-αριθμητικό σύστημα για τις ονομασίες των αντιγόνων και των αντισωμάτων. Τα τελευταία χρόνια υιοθετήθηκε η ονομασία με τη χρήση της συντομογραφίας LU, ώστε να δηλώνεται το αντιγονικό σύστημα στο οποίο ανήκει και με τα τρίτα και τέταρτα γράμματα να δηλώνουν τις αλλαγές στα αμινοξέα σε σχέση με το αρχικό μόριο.

Το 1961, ο Crawford και οι συνεργάτες τους περιέγραψαν ένα δείγμα αίματος που βρέθηκε Lu (a- b-), πράγμα ασυνήθιστο βάση των πληροφοριών που είχαν εκείνη την εποχή. Το δείγμα αυτό άνηκε στην ερευνήτρια Crawford. Τα ερυθροκύτταρα της δεν ήταν στην πραγματικότητα Lu (a- b-), αλλά εξέφραζαν πολύ χαμηλά επίπεδα αντιγόνων Lutheran και ανέστειλλαν την έκφραση φυσιολογικών επιπέδων των αντιγόνων λόγω ενός κυρίαρχου ανασταλτικού γονιδίου, που ήταν τοποθετημένο σε ένα χρωμόσωμα διαφορετικό από το χρωμόσωμα 19 όπου κωδικοποιούνται τα αντιγόνα του συστήματος Lutheran. Στην περίπτωση του τύπου Lu (a-b-), η έκφραση ορισμένων αντιγόνων είναι αποδυναμωμένη, και ιδίως των αντιγόνων AnWj, P1, I, CD44 (In^b) με την έκφραση του CD75 να είναι αυξημένη.

Το 1963, οι Darnborough et al, περιέγραψαν στην έρευνα τους ένα άτομο Lu (a- b-) που είχε το αντίσωμα anti-Lu^{ab} το οποίο είναι σήμερα γνωστό ως anti-Lu3. Αυτό το άτομο ήταν πραγματικά Lu (a-b-). Το 1986, ο Norman et al, περιγράφει μια άλλη

μορφή φαινομενικής Lu (a- b-), αυτή τη φορά σε μια αυστραλιανή οικογένεια που έδειξε την αιτία να είναι συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X. Όπως και παραπάνω και εδώ υπήρχε ασθενής έκφραση των αντιγόνων Lutheran.

Μόνο η πραγματική άμορφη μορφή του Lu (a- b-) μπορεί να δημιουργήσει αντι-Lu³, σε αντίθεση με τα άτομα ανήκουν στην άμορφη μορφή του Lu (ab-), αλλά επίσης και από άτομα με τύπο Lu (a- b-) - και, πιθανώς, από άτομα με τον τύπο του φαινόμενου Lu (a- b-) που συνδέεται με το X (Dfarhud & Yeganeh, 2013).

Επιπλέον, υπάρχουν δύο ελαφρώς διαφορετικά μόρια-φορείς, τα οποία περιγράφονται ως μέρος της οικογένειας της ανοσοσφαιρίνης (IgF). Κάθε μία αποτελείται από τρεις σταθερές περιοχές και δύο μεταβλητές περιοχές. Η πρώτη, η γλυκοπρωτεΐνη Lutheran έχει φαινόμενο μοριακό βάρος 85kDa, ενώ το δεύτερο, το μόριο προσκόλλησης βασικών κυττάρων (B-CAM) είναι ελαφρώς βραχύτερο, με φαινόμενο μοριακό βάρος 78kDa.

Όπως αναμένεται, τα αντιγόνα Luther έχουν ιδιότητες πρόσφυσης και βοηθούν στη διαμεσολάβηση της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης. Τα αυξημένα επίπεδα αμφοτέρων των μορίων Lutheran βρίσκονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια των δρεπανοκυτταρικών ασθενών. Τα δρεπανοκύτταρα προσκολλώνται σε παρασκευάσματα λαμινίνης που περιέχουν α-5-αλυσίδα. Είναι πιθανό ότι η προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στη λαμινίνη να είναι σχετική με την αγγειο-απόφραξη που εμφανίζεται in vivo σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Όσον αφορά τη κλινική σημασία των αντίγονων anti-Lu^a και anti-Lu^b τείνουν να είναι IgM και / ή IgG, με τα anti-Lu^a να έχουν οριστεί πλέον ως IgM. Όλες οι άλλες εξειδικεύσεις τείνουν να βρεθούν μόνο ως IgG. Ωστόσο έχει βρεθεί πως τα αντισώματα Lutheran δεν προκαλούν ούτε αιμολυτική αντίδραση (HTR), ούτε αιμολυτική ασθένεια του νεογνού (HDFN). Ακόμη και όταν αναφέρεται HTR ή HDFN, τα συμπτώματα αναφέρονται ως ήπια. Στην περίπτωση του HDFN, αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα αντιγόνα των Lutheran εκφράζονται μόνο στα ερυθρά αιμοφόρα αγγεία. Επιπροσθέτως, τα μητρικά Lutheran αντισώματα πιστεύεται ότι απορροφούνται επί εμβρυϊκών μορίων φορέων Lutheran που εκφράζονται στην απομακρυσμένη πλευρά του ιστού του πλακούντα, προτιμώντας τα ερυθροκύτταρα του εμβρύου (Veldhuisen, et all, 2009).

3.6. Kell

Το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι πολύπλοκο και περιέχει πολλά αντιγόνα που είναι εξαιρετικά ανοσογόνα. Αυτά τα αντιγόνα είναι τα τρίτα πιο ισχυρά, μετά από αυτά των ομάδων αίματος ABO και Rh, προκαλώντας ανοσοαντίδραση.

Αντισώματα που στοχεύουν στα αντιγόνα Kell μπορούν να προκαλέσουν αντιδράσεις στη μετάγγιση και αιμολυτική νόσο του νεογέννητου (HDN). Στην περίπτωση της HDN, οι ασυμβατότητες ABO και Rh είναι πιο κοινά αίτια. Ωστόσο, η αντίδραση που προκαλείται από τη μητρική αντι-ABO τείνει να είναι ήπια ενώ η αντίδραση που προκαλείται από μητρικό αντι-Rh μπορεί σε μεγάλο βαθμό να προληφθεί. Τα σπάνια περιστατικά HDN που προκαλούνται από την ανοσοποίηση του Kell τείνουν να οδηγήσουν σε σοβαρή εμβρυϊκή αναιμία επειδή οι μητρικοί αντι-Kell στοχεύουν στο πρόδρομο των εμβρυϊκών ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), καταστέλλοντας την εμβρυϊκή παραγωγή RBCs (Kanchan and Krishan, 2016).

Το σύστημα αίματος Kell ανακαλύφθηκε το 1946. Πήρε το όνομα του από την Kelleher, μια ασθενή στην οποία τα αντισώματα αντι-Kell είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμολυτικής αντίδρασης του νεογέννητου παιδιού της. Η μητέρα είχε αντιγόνα K στον ορό της. Από τότε, έχουν ανακαλυφθεί συνολικά 25 αντιγόνα του συστήματος Kell που εκφράζονται σε διαφορετικές συχνότητες σε διάφορους πληθυσμούς. Το αρχικό αντιγόνο K παραμένει πρωταρχικής σημασίας για το φάρμακο μετάγγισης και τα περιστατικά HDN.

Το σύστημα Kell είναι περίπλοκο. Ο τύπος Kell είναι πολυμορφικός καθώς εμφανίζει πολλά διαφορετικά αντιγόνα (25). Υπάρχουν, ωστόσο, δύο μεγάλα κωδικοποιητικά αλληλόμορφα γονίδια που παράγουν τα δύο σημαντικότερα αντιγόνα: K και k, που στην αρχή ήταν γνωστά με τις ονομασίες Kell και Cellano, αντίστοιχα, τα οποία διαφέρουν σε ένα μόνο αμινοξύ. Το k αντιγόνο είναι πιο κοινό από το αντιγόνο K στους περισσότερους πληθυσμούς, με τον φαινότυπο K-k + να βρίσκεται στο 98% των Αφρικανών και το 91% των Καυκάσιων (Hamilton and Westhoff, 2019).

Το γονίδιο KEL βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7, στο 7q33, και περιέχει 19 εξόνια που καλύπτουν περισσότερα από 21 kbp γονιδιωματικού DNA. Είναι πολυμορφικό, με

διαφορετικά αλληλόμορφα και κωδικοποιεί τα 25 αντιγόνα που ορίζουν την ομάδα αίματος Kell. Ο πολυμορφισμός της ομάδας αίματος K / k αντιπροσωπεύει μια σημειακή μετάλλαξη με αποτέλεσμα την αλλαγή αμινοξέων από τη θρεονίνη 193 (στο αντιγόνο k) σε μεθειονίνη 193 (στο αντιγόνο K) στη γλυκοπρωτεΐνη Kell. Το αντιγόνο K είναι πιο ισχυρό στο να προκαλέσει ανοσολογική αντίδραση από το αντιγόνο k. Το υψηλότερο επίπεδο αντιγονικότητάς του μπορεί να είναι επειδή, αντίθετα από άλλα αντιγόνα Kell. Άλλα κοινά πολυμορφισμών της ομάδας αίματος Kell περιλαμβάνουν $K_{r\beta} / K_{r\alpha}$ που προκύπτει από μία 961C → T SNP προκαλώντας την αλλαγή αμινοξέος R281W, και $J_{s\beta} / J_{s\alpha}$ που προκύπτει από μια 1910T → C SNP προκαλώντας την αλλαγή L597P αμινοξέου (Redman and Lee, 2013).

Το σύστημα Kell έχει έναν σπάνιο μηδενικό φαινότυπο, K_o , στον οποίο τα RBCs δεν εμφανίζουν όλα τα αντιγόνα του συστήματος Kell. Τα άτομα με αυτόν τον φαινότυπο είναι υγιή αλλά παράγουν αντι-K όταν συναντούν RBCs που εκφράζουν αντιγόνα Kell. Το Anti-K είναι ικανό να προκαλέσει μια ελαφρά έως σοβαρή αντίδραση μετάγγισης, ενώ στην βιβλιογραφία υπάρχει καταγεγραμμένο μια τουλάχιστον θανατηφόρα περίπτωση. Επομένως, εάν τα άτομα του K_o χρειαστούν μετάγγιση αίματος, θα πρέπει να μεταγγίζονται μόνο με παράγωγα αίματος K_o .

Οι ερευνητές αρχικά όριζαν ότι η έκφραση των αντιγόνων Kell περιορίζονταν στα ερυθροκύτταρα και στα πρόδρομα κύτταρα αυτών. Ωστόσο, νεότερες έρευνες έδειξαν ότι τα αντιγόνα και στους μυελογενείς ιστούς. Το αντιγόνο Kell εκφράζεται επίσης σε μικρή ποσότητα σε έναν αριθμό οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοειδών οργάνων, των μυών (καρδιακών και σκελετικών) και του νευρικού συστήματος (Westhoff, and Shaz, 2013).

Τα αντιγόνα Kell είναι γλυκοπρωτεΐνες, είναι ένζυμα μετατροπής ενδοθηλίνης-3. Διαχωρίζοντας έναν ανενεργό πρόδρομο, δημιουργεί ενεργό ενδοθηλίνη-3, που είναι ένας ισχυρός συστολέας των αιμοφόρων αγγείων (Redman and Lee, 2013).

Η πρωτεΐνη Kell είναι πολυπεπτιδική αλυσίδα μήκους 732 αμινοξέων που καθίσταται γλυκοζυλιωμένη σε πέντε διαφορετικές θέσεις. Κάνει μία μόνο διέλευση μέσω της μεμβράνης RBC. Η πρωτεΐνη συνδέεται στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων μέσα από τη σύνδεση της με την πρωτεΐνη XK, που βρίσκεται στη μεμβράνη των RBC, με έναν μονό δισουλφιδικό δεσμό. Το XK είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που

διασχίζει την μεμβράνη των RBC 10 φορές. Εάν το XK απουσιάζει, τότε εμφανίζεται το σύνδρομο McLeod. Τα συστηματικά ευρήματα του συνδρόμου περιλαμβάνουν μυϊκή δυστροφία, καρδιομυοπάθεια, ψυχιατρικές διαταραχές και νευρολογικά ελαττώματα, όπως απώλεια αντανακλαστικών και κινητικές διαταραχές. Η πρωτεΐνη Kell έχει αλληλουχία όσο και δομική ομολογία με μια μεγάλη οικογένεια εξαρτώμενων από ψευδάργυρο ενδοπεπτιδάσες. Η πρωτεΐνη Kell και άλλες πρωτεΐνες αυτής της οικογένειας περιέχουν μία πενταμερή αλληλουχία η οποία είναι απαραίτητη για τη δέσμευση ψευδαργύρου και την καταλυτική δράση (Redman and Lee, 2013).

3.7. Lewis

Το σύστημα Lewis αποτελείται από τα Αντι-Le, κοινώς γνωστά ως αντι-Le^a, αντι - Le^b, ή το αντι - Le^{ab} και είναι αντισώματα που κατευθύνονται προς αντιγόνα του συστήματος. Τα αντιγόνα Lewis είναι γλυκοπρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια πολλών κυττάρων και εκκρίνονται σε διάφορα σωματικά υγρά. Ως εκ τούτου, το σύστημα Lewis, μαζί με το ABO και το Rh αναφέρονται μερικές φορές ως "ομάδες ιστο-αίματος", δεδομένου του γεγονότος ότι είναι παρόντες πέρα από τα ερυθροκύτταρα και σε πολλούς διαφορετικούς τύπους ιστών (Cooling, 2014).

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια εκφράζουν αυτά τα αντιγόνα στη μεμβράνη τους ύστερα από την προσρόφηση τους από τα κυκλοφορούντα αντιγόνα. Παρόμοια με την τροποποίηση του συστήματος ABO, ο πρόδρομος ολιγοσακχαρίτης Lewis τροποποιείται εύκολα με ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο κωδικοποιημένο ένζυμο φουκοσυλοτρανσφεράσης (FUT3). Ανάλογα με τον συνδυασμό Lewis (FUT3) και γονιδίου εκκρίματος (FUT2), είναι δυνατό να εκφραστούν τρεις κύριοι φαινότυποι. Le (a), Le (b), Le (ab-). Ο φαινότυπος Le (a + b +) είναι επίσης πιθανός, αλλά γενικά βρίσκεται μόνο στους ανθρώπους της Ανατολικής Ασίας που έχουν μη εκκριτικό φαινότυπο.

Τα αντι- Le^a, αντι - Le^b και αντι - Le^{ab} συγκαταλέγονται στα κοινά και γνωστά αντισώματα. Συνήθως εμφανίζονται με φυσικό τρόπο, προκύπτουν δηλαδή χωρίς διέγερση με μετάγγιση ή με έκθεση σε ερυθρά αιμοσφαίρια με τα αντίστοιχα

αντισώματα και μπορούν επίσης να διεγερθούν με ανοσοποίηση (Daniels, 2013). Δεν σχετίζονται με την αιμολυτική νόσο των νεογνών και των εμβρύων. Και στις δύο περιπτώσεις, είναι κατά κύριο λόγο IgM με κάποια συσχετιζόμενη IgG συνιστώσα, που συνήθως συναντάται σε άτομα με αρνητικό φαινότυπο Lewis (Le (ab-)). Πολύ σπάνια, αντι-Le^a μπορεί να βρεθούν ως καθαρά IgG.

Στο πλαίσιο της μετάγγισης αίματος, τα αντι-Le^a, αντι - Le^b, ή το αντι - Le^{ab} είναι σχεδόν πάντα κλινικά ασήμαντα. Σπάνιες αναφορές περιστατικών με αιμολυτικές αντιδράσεις μετάγγισης έχουν αναφερθεί και ως επί το πλείστον σχετίζονται με τα αντι-Le^a. Αυτό συμβαίνει λόγω τριών αιτιών. Πρώτον, λόγω της κυριαρχίας του IgM, τα αντισώματα δεν είναι ενεργά στη θερμοκρασία του σώματος. Δεύτερον, είναι ένα εξαιρετικά εκκρινόμενο αντιγόνο, με τα αντιγόνα του πλάσματος του δότη εξουδετερώνουν τα αντισώματα των παραληπτών. Τρίτον, τα μεταγγιζόμενα κύτταρα απομακρύνουν εύκολα το αντιγόνο τους και τελικά το αντιγόνο της μεμβράνης του δότη ταιριάζει με τον φαινότυπο του λήπτη (Reid, Francis and Olsson 2012).

Παρομοίως, αντι-Le^a, αντι - Le^b, ή το αντι - Le^{ab} δεν συνδέονται με την αιμολυτική νόσο του εμβρύου και του νεογνού (HDFN). Τα αντισώματα Lewis συνήθως δεν ανιχνεύονται σε προγεννητικούς ελέγχους. Οι γυναίκες έχουν την τάση να χάνουν Lewis αντιγόνα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός προσωρινού Le(a-b-) φαινότυπου παρόμοιου με του εμβρύου. Ο πραγματικός τους φαινότυπος επιστρέφει, σε περίπου 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Ωστόσο, αυτά τα αντισώματα είναι κατά κύριο λόγο IgM και δεν διασχίζουν εύκολα τον πλακούντα. Επιπλέον, αν και τα αντιγόνα Lewis μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό νεογνών, δεν εκφράζονται σε εμβρυϊκά ή νεογνά ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα αντισώματα Lewis είναι IgM και γι' αυτό αντιδρούν καλύτερα σε θερμοκρασία δωματίου. Τα αντι-Le^a, αντι - Le^b, ή Le^{ab} ανιχνεύονται στις δοκιμές που γίνονται, στους 37 °C, πριν τη μετάγγιση αίματος στους ασθενείς. Είναι κλινικά σημαντικά, ωστόσο, δεν υπάρχει απαίτηση για την επιλογή του αρνητικού αντιγόνου σε δότες ερυθρών αιμοσφαιρίων (Cooling, 2014).

3.8. Duffy

Η γλυκοπρωτεΐνη Duffy είναι ένας υποδοχέας για χημικές ουσίες που εκκρίνονται από τα κύτταρα του αίματος κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Συχνά χρησιμοποιείται ως υποδοχέας για το *Plasmodium vivax*, ένα παράσιτο που εισβάλλει στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) και προκαλεί ελονοσία. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια που δεν έχουν τα αντιγόνα Duffy είναι ανθεκτικά στην εισβολή από τον *P. vivax*. Αυτό έχει επηρεάσει τη διακύμανση των τύπων αίματος Duffy που παρατηρούνται σε πληθυσμούς όπου η ελονοσία είναι κοινή. Αντισώματα που σχηματίζονται κατά των αντιγόνων Duffy είναι η αιτία τόσο των αντιδράσεων μετάγγισης όσο και της αιμολυτικής νόσου του νεογνού.

Τα αντιγόνα Duffy εκτός από τα ερυθρά αιμοσφαίρια εκφράζονται και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών, τις κυψελίδες των πνευμόνων, τα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας, στον θυρεοειδή αδένα, στο κόλον και στον σπλήνα (Meny, 2010).

Η γλυκοπρωτεΐνη Duffy κωδικοποιείται από το γονίδιο FY, στο οποίο υπάρχουν δύο κύρια αλληλόμορφα, FYA και FYB. Είναι συνεπικρατούν, πράγμα που σημαίνει ότι είναι η Fya κληρονομείται από έναν γονέα και το αλληλόμορφο Fyb από τον άλλον. Τα δύο γονιδιακά προϊόντων, Duffy Fy^a και Fy^b αντιγόνα, εκφέρονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Η ομάδα αίματος Duffy ανακαλύφθηκε το 1950. Το όνομα του το πήρε από έναν ασθενή με αιμορροφιλία που είχε λάβει πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος και ήταν ο πρώτος γνωστός άνθρωπος που παρήγαγε αντι-Fy^a. Ένα χρόνο αργότερα, ανακαλύφθηκε η αντι-Fy^b σε μια γυναίκα που είχε πολλά παιδιά. Τα υπόλοιπα αντιγόνα Duffy (Fy₃, Fy₄, Fy₅ και Fy₆) ανακαλύφθηκαν 20 χρόνια αργότερα, αλλά από αυτά μόνο το Fy₃ αποδείχθηκε κλινικά σημαντικό.

Η συχνότητα των φαινοτύπων Duffy ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό. Ο φαινότυπος Duffy null, Fy (a- b-), είναι σπάνιος μεταξύ των πληθυσμών του Καυκάσου και της Ασίας, ενώ είναι ο πιο συνηθισμένος φαινότυπος στους μαύρους, καθώς έχει βρεθεί σε πάνω από τα 2/3 του μαύρου πληθυσμού. Η απουσία αντιγόνων

Duffy στα RBCs καθιστά τα RBCs πιο ανθεκτικά στην εισβολή ενός παρασίτου της ελονοσίας (Howes, et al, 2011).

Σε όλο τον κόσμο, από τα τέσσερα είδη Plasmodium που προκαλούν ελονοσία στους ανθρώπους, το *P. falciparum* είναι υπεύθυνο για την πλειοψηφία των θανατηφόρων περιπτώσεων. Στην Ασία και την Αμερική, ο *P. vivax* αποτελεί την πιο κοινή αιτία της ελονοσίας. Για να προκαλέσει νόσο, το *P. vivax* πρέπει πρώτα να εισέλθει στα RBC του ανθρώπου, δηλαδή να συνδεθεί με τον N-τερματικό εξωκυτταρικό τομέα της γλυκοπρωτεΐνης Duffy στη πλούσια σε κυστεΐνη περιοχή της πρωτεΐνης δέσμευσης Duffy (DBP). Τα άτομα με τον φαινότυπο Duffy null δεν εκφράζουν την πρωτεΐνη Duffy στα RBCs τους και ως εκ τούτου είναι άνοσα στη μόλυνση *P. vivax*.

Είναι ενδιαφέρον ότι ο Fy (ab-) φαινότυπος είναι συνηθέστερος σε περιοχές όπου υπάρχει μικρή ελονοσία του *P. vivax*. Στις περιοχές της Δυτικής Αφρικής υπάρχει υψηλή συχνότητα του φαινοτύπου Fy (ab-) και χαμηλή συχνότητα εμφάνισης της ελονοσίας του *P. vivax*. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η προϋπάρχουσα υψηλή συχνότητα του φαινοτύπου Fy (ab-) εμπόδισε την ελονοσία του *P. vivax* να γίνει ενδημική στη Δυτική Αφρική (Langhi and Bordin, 2006).

Υπάρχουν τέσσερις κύριοι φαινότυποι Duffy:

- Fy (a + b-)
- Fy (a + b +)
- Fy (a -b +)
- Fy (a - b-)

Οι Fy^a και Fy^b είναι αντιγόνα που βρίσκονται συχνά στους Καυκάσιους (Fy^a :66% / Fy^b : 83%) και οι Ασιάτες (Fy^a : 99% / Fy^b :18,5%), αλλά είναι πολύ λιγότερο συχνά στους μαύρους (Fy^a : 10% / Fy^b : 23%). Στην πραγματικότητα, ο φαινότυπος Fy (a- b-) είναι παρόν στα δύο τρίτα των Αφροαμερικανών μαύρων, και σπάνια στους Καυκάσιους.

Ένας σημαντικός δευτερεύον φαινότυπος του συστήματος Duffy είναι το Fy^x [Fy (b + x)]. Το αλληλόμορφο FYX κωδικοποιεί το Fy^b αντιγόνο, αλλά εκφράζεται

ασθενώς επειδή εκφράζεται σε μειωμένη ποσότητα η πρωτεΐνη Duffy. Επομένως, δεν είναι πάντα ανιχνεύσιμη με αντι-Fy^b (Meny, 2010).

Τα αντισώματα Duffy αντιγόνων Fy^a και Fy^b, Fy³ και Fy⁵ έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτία αντίδρασης μετάγγισης. Το Anti-Fy^a απαντάται συχνότερα σε ασθενείς με αφρικανική συγγένεια και όσους έχουν δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι ασυμβατότητες μητέρας-εμβρύου στο σύστημα αίματος του Duffy είναι μια ασυνήθιστη αιτία του HDN. Η ασθένεια τείνει να είναι ήπια στη φύση. Τα αντιγόνα Duffy είναι γνωστό ότι έχουν προκαλέσει βλάβες στο ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας και μετέπειτα αιμολυτική νόσος νεογνών με κυρίαρχα αντιγόνα τα Fy^a και Fy^b, Fy³ (Howes, etall, 2011).

3.9. Kidd

Η γλυκοπρωτεΐνη Kidd (JK) είναι ο μεταφορέας ουρίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Βρίσκεται στη μεμβράνη των ερυθρών και μεταφέρει ταχέως την ουρία μέσα και έξω από τα κύτταρα, διατηρώντας την οσμωτική σταθερότητα και το σχήμα των RBC. Η γλυκοπρωτεΐνη Kidd εκφράζεται επίσης στο νεφρό, όπου δίνει τη δυνατότητα να δημιουργήσει υψηλή συγκέντρωση ουρίας. Τα άτομα που δεν παράγουν τη γλυκοπρωτεΐνη Kidd τείνουν να μην είναι σε θέση να συγκεντρώνουν τα μέγιστη ουρία, αλλά παρά ταύτα να είναι υγιείς ενώ τα RBCs έχουν κανονικό σχήμα και διάρκεια ζωής.

Τα αντισώματα που στοχεύουν κατά των αντιγόνων Kidd είναι μια σημαντική αιτία των καθυστερημένων αντιδράσεων αιμολυτικής μετάγγισης. Τα αντισώματα κατά των Kidd είναι επίσης αιτία αιμολυτικής νόσου του νεογέννητου (HDN), η σοβαρότητα της νόσου ποικίλλει αλλά τείνει να είναι ήπια (Reid, Lomas-Francis and Olsson, 2012).

Τα αντιγόνα Kidd ανακαλύφθηκαν το 1951 όταν μια ασθενή που ονομάζεται Kidd βρέθηκε ότι παράγει αντισώματα που στοχεύουν σε ένα τότε άγνωστο αντιγόνο ερυθροκυττάρων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της. Ο δείκτης υπήρχε στα ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου και τα μητρικά αντισώματα αντιδρούσαν εναντίον του με αποτέλεσμα να προκληθεί θανατηφόρα αιμολυτική αντίδραση στο νεογέννητο

παιδί της. Η πρωτεΐνη δόθηκε το όνομα Jk^a και ήταν το πρώτο αντιγόνο που ανακαλύφθηκε στο σύστημα Kidd. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί άλλα δυο αντιγόνα, τα Jk^b και Jk³.

Το πρώτο περιστατικό μηδενικού φαινοτύπου, δηλαδή, Jk (a-b-), βρέθηκε σε μια γυναίκα το 1959, που εμφάνισε ίκτερο μετά από μετάγγιση αίματος. Στον ορό της βρέθηκαν αντισώματα τόσο Jk^a όσο και Jk^b. Αυτό το αντίσωμα στη συνέχεια ονομάστηκε αντι-Jk³ (Lawicki, Covin and Powers, 2017).

Τα παραπάνω δείχνουν πως υπάρχουν τρεις κοινοί φαινοτύποι του συστήματος Kidd: JK (a + b-), JK (a-b +) και JK (a + b +). Ο φαινότυπος Jk-null, JK (a-b-), είναι σπάνιος στους περισσότερους πληθυσμούς. Τα άτομα με αυτό το αίμα, ανιχνεύονται αφού τους έχουν χορηγηθεί Kidd αντιγόνα σε μια προηγούμενη μετάγγιση αίματος ή εγκυμοσύνη. Μετά την ανοσοποίηση, JK (a-b-) άτομα σχηματίζουν αντι-Jk³, τα οποία μπορεί να προκαλέσει HDN σε επόμενες εγκυμοσύνες και αιμόλυση σε μελλοντικό λήπτη αίματος.

Τα αντισώματα του Kidd είναι δύσκολο να ανιχνευθούν, καθιστώντας τα επικίνδυνα κατά τη μετάγγιση. Υπάρχει υποψία ότι είναι μια κοινή αιτία των καθυστερημένων αντιδράσεων αιμόλυσης σε μια μετάγγισης (DHTRs).

Το Anti-Jk^a μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και θανατηφόρες αιμολυτικές αντιδράσεις αλλά συνηθέστερα σχετίζεται με λιγότερο σοβαρές DHTRs. Έχει υπολογιστεί ότι πάνω από το ένα τρίτο των DHTRs προκαλούνται από anti-Jk^a. Περιπτώσιολογικές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι το anti-Jk^b είναι υπεύθυνο για σοβαρή DHTR. Το Anti-Jk³ θεωρείται υπεύθυνο για την πρόκληση σοβαρών αιμολυτικών αντιδράσεων, τόσο άμεσων όσο και καθυστερημένων.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα εμβρυϊκά αντιγόνα Kidd είναι ικανά να προκαλούν αλλοανοσοποίηση στη μητέρα. Τα αντισώματα Kidd είναι σπάνια υπεύθυνα για σοβαρές HDN σε ασύμβατες μεταγγίσεις αίματος. Τα anti-Jk³ είναι μια σπάνια αιτία του HDN, αλλά ήταν υπεύθυνα για πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό του νεογέννητου της κ. Kidd (Westhoff and Shaz, 2013).

3.10. Ιi

Το Ii σύστημα ομάδας αίματος, ταξινομεί το ανθρώπινο αίμα με βάση την παρουσία αντιγόνων I και i στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων . Το σύστημα ομάδας αίματος Ii συνδέεται με τα κρύα αντισώματα, καθώς λειτουργούν μόνο σε θερμοκρασίες κάτω από τη φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος ενώ εκφράζονται και σε μερικές ασθένειες του αίματος.

Το αντιγόνο I βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε όλους τους ενήλικες, ενώ το αντιγόνο i βρίσκεται μόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αναπτυσσόμενου εμβρύου και των νεογνών. Στα νεογέννητα νεογνά, το αντιγόνο i υφίσταται σταδιακή μετατροπή για να φθάσει σε επίπεδα ενηλίκων του αντιγόνου I εντός 18 μηνών από τη γέννηση. Ο σχηματισμός του αντιγόνου I από το αντιγόνο i σε ερυθρά αιμοσφαίρια καταλύεται από μία πρωτεΐνη που ονομάζεται ένζυμο διακλάδωσης I . Υπάρχουν σπάνιες παραλλαγές του αντιγόνου i. Για παράδειγμα, i₁ αντιγόνο βρίσκεται σπάνια σε λευκούς, και το αντιγόνο i₂ βρίσκεται σπανίως σε άτομα από την Αφρική. Φυσικά αντισώματα έναντι του I βρίσκονται σε ενήλικες που διαθέτουν το αντιγόνο i. Η παρουσία του αντιγόνου i σε ενήλικες προκαλείται από μετάλλαξη ενός γονιδίου γνωστού ως GCNT2 , το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο I-διακλάδωσης.

Τα αυτό-αντισώματα έναντι του I είναι η συνηθέστερη πηγή ψυχρών αντισωμάτων στην επίκτητη αιμολυτική αναιμία . Τα αυτό-αντισώματα Iέχουν εντοπιστεί σε άτομα με λευχαιμία και άλλες ασθένειες του αίματος. ένα παροδικό auto-anti-i είναι σχετικά κοινό σε άτομα με μολυσματική μονοπυρήνωση (Kanchan, and Krishan, 2016).

4. Σπάνιες ομάδες αίματος και αιμοδοσία

Οι εύρεση αιμοδοτών με σπάνιες ομάδες αίματος αποτελεί ένα από τα βασικότερα ζητήματα των επαγγελματιών που ασχολούνται με την αιμοδοσία. Το γεγονός πως σε παγκόσμιο επίπεδο τα ποσοστά των αιμοδοτών είναι χαμηλά, κάνουν δυσεύρετες τις φιάλες αίματος σπάνιων ομάδων. Οι έρευνες που σχετίζονται με τις σπάνιες ομάδες αίματος και την αιμοδοσία έχουν αυξηθεί καθώς αποτελεί ένα ιδιαίτερο και αναγκαίο θέμα. Παρακάτω θα παρουσιαστούν οι σημαντικότερες έρευνες που έχουν γίνει για το θέμα αυτό και τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών.

4.1. Διαχείριση σπάνιων ομάδων αίματος

Η απαίτηση αιμοδοσίας ατόμων που ανήκουν σε σπάνιες ομάδες αίματος ήρθε από την ανάγκη για την κάλυψη των αναγκών μετάγγισης ασθενών στους οποίους βρέθηκαν ασυνήθιστα αντισώματα ομάδων αίματος. Η πρώτη φορά που καταγράφηκε και αναγνωρίστηκε η ανάγκη ήταν το 1959, όταν η Αμερικανική Ένωση Τραπεζών Αίματος (AABB) δημιούργησε αρχείο με σπάνιους αιμοδότες. Στη συνέχεια με πρωτοβουλίες της Διεθνούς Εταιρείας Μετάγγισης Αίματος (ISBT) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), δημιουργήθηκε πρόγραμμα με δεδομένα από διάφορες πηγές, κυρίως από το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και την Ιαπωνία. Αργότερα, το 1985 ιδρύθηκε η ομάδα εργασίας ISBT σπάνιων δοτών αίματος. Αναπτύχθηκαν κατευθυντήριες γραμμές για την τυποποίηση διαφόρων δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένων δοκιμών, επισημάνσεις, αποστολής σπάνιου αίματος, ενημέρωσης της βάσης δεδομένων και συντονισμού με το Διεθνές Εργαστήριο Αναφοράς Αίματος (IBGRL).

Σήμερα υπάρχει ένα καλά εδραιωμένο αμερικανικό πρόγραμμα σπάνιων αιμοδοτών (ARDP), το οποίο διοικείται από κοινού από τον Αμερικανικό Ερυθρό Σταυρό και την Αμερικανική Ένωση Τράπεζας Αίματος (AABB). Το ARDP διατηρεί μια βάση δεδομένων των δοτών και των φιαλών - αποθεμάτων σπάνιων ομάδων αίματος που υπάρχουν. Η Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων και η Τράπεζα του κατεψυγμένου αίματος των σπάνιων ομάδων, που λειτουργούν υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης

Ποιοτήτων Φαρμάκων και Υγείας, εκτελεί παρόμοιο πρόγραμμα (Kaur, & Jain, 2012).

4.2. Αναγνώριση και καταγραφή σπάνιων αιμοδοτών

Η αναγνώριση των σπάνιων δοτών είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την καθιέρωση ενός μητρικού αιμοδοτών που ανήκουν σε σπάνιες ομάδες αίματος. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους μπορεί να εντοπιστεί ένας δότης με σπάνιο φαινότυπο. Με τη διεξαγωγή της μαζικής εξέτασης των ερυθροκυττάρων, μπορούν να εντοπιστούν νέοι δότες με σπάνιο φαινότυπο. Περιλαμβάνει εξέταση αντιγόνου για ένα ή δύο ειδικά αντιγόνα που εμφανίζονται συχνότερα. Η χρήση αυτοματοποιημένων μεθόδων όπως τα ειδικά gel μπορεί να βοηθήσουν στη μαζική εξέταση του αίματος των δοτών (Nance, 2009).

Οι ομάδες αίματος είναι κληρονομικά βιολογικά χαρακτηριστικά που δεν μεταβάλλονται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής σε υγιείς ανθρώπους. Οι ομάδες αίματος αντιπροσωπεύουν αντιγόνα που βρίσκονται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ένας ασθενής με μια σπάνια ομάδα μπορεί να αποκτήσει κίνητρο εξαιτίας της ιδιαιτερότητας του και να γίνει αιμοδότης εφόσον το μάθει. Τα μέλη της οικογένειάς του και ιδιαίτερα τα αδέρφια, μπορούν να δοκιμαστούν για να διαπιστωθεί εάν έχουν επίσης σπάνιο φαινότυπο (Krga-Milanović, Bujandrić & Milosavljević-Knežević, 2013).

Αφού προσδιοριστούν οι σπάνιοι δότες και ο ακριβής φαινότυπος τους, χρειάζεται να καταγραφούν στα μητρώα των σπάνιων αιμοδοτών. Πρέπει να ενημερώνονται για το σπάνιο φαινότυπο τους και να τους δίνονται οι απαραίτητες επεξηγήσεις σχετικά με τη σημασία των προϊόντων αίματός τους σε ασθενείς που έχουν ανάγκη. Οι δημογραφικές λεπτομέρειες των δοτών θα πρέπει να διατηρούνται και να ενημερώνονται κάθε εξάμηνο ή σε ετήσια βάση. Πρέπει να υπάρχει ευκολία σχετικά με την κατάψυξη, την αποθήκευση και τη διευθέτηση της μεταφοράς αίματος των σπάνιων δοτών.

Η επικοινωνία είναι ένα άλλο κρίσιμο ζήτημα για την επιτυχία ενός προγράμματος με σπάνιους αιμοδότες. Στις περιπτώσεις όπου είναι ανάγκη να βρεθεί μια ομάδα

αίματος σπάνιου φαινοτύπου, η οποία δεν υπάρχει στην εθνική βάση δεδομένων, χρειάζεται να γίνει περαιτέρω αναζήτηση στις διεθνείς βάσεις δεδομένων. Αυτό απαιτεί την ύπαρξη καλής συνεργασίας και επικοινωνίας μεταξύ των διεθνών αλλά και τοπικών υπηρεσιών αιμοδοσίας (Nance, 2009).

4.3. Βήματα εύρεσης συμβατού σπάνιου αιμοδότη

Οι σπάνιες ομάδες αίματος δεν αποτελούν μια σταθερή μεταβλητή καθώς μπορεί να διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο φαινότυπος Fy (a-b-) που είναι εξαιρετικά σπάνιος στους Καυκάσιους, αλλά απαντάται σε ποσοστό έως και 68% σε άτομα αφρικανικής καταγωγής. Σε γενικές γραμμές, ο όρος «σπάνια» χρησιμοποιείται για να αναφέρεται στην απουσία των πολύ κοινών αντιγόνων όπως τα Kp (b), Vel, P, Jr (a) και Lan (λιγότερο από 1 στους 1.000 δότες) ή για τις πολύ σπάνιους φαινοτύπους όπως Ko (Knull), Lu (a-b-), Jk (a-b-), Bombay και Rhnull. Άλλα αντιγόνα, όπως τα k-, Yt (a-), Co (a) – και Lu (b-) είναι πιο κοινά (1:350 έως 1:700) και καταγράφονται στο Μητρώο DGTI. Ωστόσο, ο δότης με το φαινότυπο OCCD.ee (R1R1) και ο οποίος μπορεί να είναι Fy (a) - εμφανίζεται μόνο με συχνότητα 1: 5,000 έως 1:10,000.

Ασθενείς με σπάνιες ομάδες αίματος ή φαινοτύπους συνήθως ανακαλύπτονται μετά τον σχηματισμό αλλοαντισωμάτων. Δεδομένου ότι χρειάζονται παράγωγα αίματος από δότες με σπάνιες ομάδες αίματος, η διαχείριση τέτοιων ασθενών αποτελεί συνήθως μια μεγάλη πρόκληση. Η διασφάλιση ότι ο εφοδιασμός με τα κατάλληλα παράγωγα και προϊόντα αίματος μπορεί να εξασφαλιστεί στους ασθενείς γρήγορα και αποτελεσματικά απαιτεί, αφενός, εθνικές και διεθνείς βάσεις δεδομένων για δότες με σπάνιες ομάδες αίματος και, αφετέρου, ένα απόθεμα κατεψυγμένων προϊόντων αίματος. Για το σκοπό αυτό, οι υπηρεσίες μετάγγισης αίματος παγκοσμίως συνεργάζονται στενά στην ομάδα εργασίας «Σπάνιες δωρητές» της Γερμανικής Εταιρείας Μεταμόσχευσης και Ανοσοχημείας (DGTI) ή στην «Ομάδα για τους Σπάνιους Δωρητές» της Διεθνούς Εταιρείας Μετάγγισης Αίματος (πρόγραμμα ISBT σπάνιων αιμοδοτών).

Το πρώτο βήμα είναι ο ορολογικός έλεγχος των αιμοδοτών που είναι όμως μια χρονοβόρα και δαπανηρή. Τα τελευταία χρόνια, η αναζήτηση τέτοιων δοτών έχει εντατικοποιηθεί και φέρει επανάσταση με τη χρήση τεχνικών όπως η PCR. Οι μοριακές τεχνικές στις ομάδες αίματος μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο μεγάλου αριθμού δοτών και είναι οικονομικές και μπορούν να εμφανίσουν πολυάριθμα σπάνια αλληλόμορφα γονίδια των ομάδων αίματος, συμπεριλαμβανομένων KEL * 02 (k), KEL * 04 (Kp (β)), YT * 01 (Yt (α)), CO * 01 (Co (α)), LU * 02 (Lu (b)). Αυτό έχει ήδη εφαρμοστεί σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες όπως τη Γερμανία, την Αυστρία και την Ελβετία. Τα περισσότερα προγράμματα μοριακής ανίχνευσης μπορούν να ανιχνεύσουν το 97% των κλινικά σημαντικών ομάδων αίματος (Hustinx, 2014).

Δυστυχώς, δεν είναι πάντοτε σκόπιμο να γίνεται έλεγχος για κάθε σπάνια ομάδα αίματος. Παραδείγματα η ομάδα αίματος Oh (Bombay), ο φαινοτύπος Rh null (- / -) και ο φαινοτύπος K null , τα οποία είναι εξαιρετικά σπάνια. Όταν υπάρχει ένας ασθενής με την ομάδα αίματος O και αντισώματα έναντι του Ku απαιτεί K μηδενικό αίμα. Σε όλες τις διαθέσιμες βάσεις δεδομένων υπάρχουν σήμερα μόνο 4 καταχωρήσεις (3 καταχωρήσεις με 4 μονάδες) και οι δότες υπάρχουν μόνο στην Ιαπωνία με συνολικά 17 κατεψυγμένες μονάδες ερυθροκυττάρων. Αυτό είναι ένα πολύ κακό σενάριο για έναν ασθενή που χρειάζεται αίμα άμεσα για να μπορέσει να επιζήσει.

Μόλις ανακαλυφθεί πως ο ασθενής έχει ανάγκη από αίμα ή παραγώγων του σπάνιου φαινοτύπου, ο γιατρός καλείται να ψάχνει στις βάσεις δεδομένων πρώτα της χώρας προκειμένου να βρει συμβατό δότη. Σε περίπτωση που δεν βρει, συνεχίζει το ψάξιμο στις βάσεις δεδομένων γειτονικών χωρών αλλά και στις βάσεις της Ευρώπης ή της Αμερικής, αναλόγως τη γεωγραφική τους θέση. Εφόσον βρεθεί ο δότης και το κατάλληλο δείγμα ο γιατρός κάνει τις απαραίτητες ενέργειες ώστε να έρθει έγκαιρα το δείγμα (Reid, Lomas-Francis, &Olsson, 2012).

4.4. Σπάνιες ομάδες αίματος

Ο Αμερικανικός Ερυθρός Σταυρός ορίζει έναν τύπο αίματος ως "σπάνιο" όταν εμφανίζεται σε λιγότερους από 1 στους 1.000 ανθρώπους. Ο Rhnull είναι ο πιο σπάνιος από αυτούς. Η ύπαρξη μιας σπάνιας ομάδας αίματος μπορεί να καταστήσει δύσκολη ή και αδύνατη τη μετάγγιση αίματος ή τη μεταμόσχευση οργάνων. Μπορεί επίσης να προκαλέσει άλλα προβλήματα υγείας. Για παράδειγμα, αν το αίμα είναι ασυμβίβαστο με ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο, οι έγκυες γυναίκες με σπάνια ομάδας αίματος μπορεί να εμφανίσουν επιπλοκές.

Οι περισσότεροι τύποι αίματος εμπίπτουν σε μία από τις τέσσερις ομάδες αίματος , ανάλογα με το αν περιέχουν αντιγόνα Α ή Β. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν μελέτες περίπτωσης που έχουν γίνει σε συγκεκριμένες χώρες σχετικά με τη συχνότητα των σπάνιων ομάδων αίματος.

Παρακάτω παρουσιάζεται ένας πίνακας με τις σπάνιες ομάδες αίματος και φαινοτύπους σε 16 μεγάλες χώρες του πλανήτη:

Χώρα	Σπάνια ομάδα αίματος
Αυστρία	Rh Φαινοτύποι με αντισώματα για αντιγόνα υψηλού επιπολασμού και άλλα κοινά αντισώματα
Βραζιλία	McLeod, Ko, Lan-, U-, RH29-, RH17-
Φιλανδία	Vel-, Ge:-2
Γαλλία	U- D-, HrS-, HrB-, Js(b-), RN/RN, Rhnull, Jr(a-), Co(a-b-)
Γερμανία	Fy(a-b-), In(b-), Ge:-2,-3,
Κίνα	Di(b-), Fy(a-b-), Jk:-3
Ινδία	D- -, In(b-), Co(a-b-)
Ιταλία	Sc:-1, Lw(a-), Ko, Jk:-3, U-, Di(b-)
Ιαπωνία	Ge-, En(a-), MkMk, Lan
Ολλανδία	U- D-, Fy(a-b-), Lu(a-b-) D-, At(a-), Cr(a-)
Νέα Ζηλανδία	D- -, Ko, McLeod, p, Ge:-2, Js(b-),
Ισπανία	Yt(a-), Co(a-), Js(b-), Lan-, Ge-, I-, Jr(a-)

Ελβετία	Kp(b-), Vel-, Pk, Jk:-3, D- -, Ko, Lan-
Ηνωμένο Βασίλειο	Rhnull, Sc:-1. P1k, Ge:-2,-3, D- -, McLeod, U
Αμερική	At(a-), En(a-), Hy-, Ko, Cr(a-), Ge:-2, In(b-), Lan-, Di(b-), Ge:-2, Jk:-3, Lu(a-b-), hrS- E-, Gy-, K:-2 Vel-, Wes(b-)
Ισραήλ	p, Jr(a-), Oh, Ko, U-, Vel- Lan-

Πίνακας 1: Σπάνιες ομάδες αίματος ανά τον κόσμο (Nance, 2009).

Από τον παραπάνω πίνακα είναι προφανές πως στη κάθε χώρα και ιδιαίτερα στη κάθε ήπειρο, υπάρχουν διαφορετικά ποσοστά στην εμφάνιση των ομάδων αίματος. Αυτό αποτυπώνεται και από τον παραπάνω πίνακα στον οποίο φαίνεται πως η κάθε χώρα έχει διαφορετικές ομάδες και φαινοτύπους αίματος που ορίζει ως σπάνιους. Αυτό έχει να κάνει με το γεγονός πως οι άνθρωποι προέρχονται από διαφορετικές φυλές.

Παρόλα αυτά υπάρχουν ορισμένοι τύποι που ορίζονται ως σπάνιοι σε περισσότερες από μια χώρες, με αποτέλεσμα η σπανιότητα τους να παίρνει παγκόσμια διάσταση. Σύμφωνα με τα στοιχεία του πίνακα οι ομάδες D - -, Rhnull, Ko, Vel, U-, Ge:-2 είναι οι πιο σπάνιες παγκοσμίως. Ωστόσο, μόνο για τις δυο πρώτες υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τα χαρακτηριστικά τους και τη συχνότητα τους. Οι υπόλοιπες ομάδες ανήκουν σε αντιγονικά συστήματα που έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα και δεν έχουν γίνει

Οι διεθνείς δωρεές αίματος και συγκεκριμένα η μεταφορά τους συχνά παρεμποδίζονται από τη γραφειοκρατία. Είναι δύσκολο να γίνει εισαγωγή ή εξαγωγή σπάνιας ομάδας αίματος από μια χώρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν είναι εφικτό. Επιπλέον, δεδομένου ότι οι περισσότερες χώρες δεν ενθαρρύνουν τους ανθρώπους με σπάνιες ομάδες να δωρίσουν αίμα, οι άνθρωποι αυτοί είτε δεν αιμοδοτούν είτε γίνονται αιμοδότες σε άλλες ξένες χώρες.

Ο φαινότυπος Rhnull όπως αναλύθηκε και παραπάνω θεωρείται ως η πλέον σπάνια ομάδα αίματος παγκοσμίως με αποτέλεσμα να είναι γνωστή και με τον όρο «χρυσή ομάδα αίματος».

Το Rh-null αίμα μπορεί να γίνει αποδεκτό από οποιονδήποτε αναξαρτήτου ομάδας αίματος. Ωστόσο, άτομα αυτής της ομάδας δεν μπορούν να δεχθούν αίμα διαφορετικού φαινοτύπου. Την ονομασία αυτή τη πήρε καθώς μόλις 50 άτομα σε όλο τον πλανήτη έχουν βρεθεί πως ανήκουν σε αυτή. Η σπανιότητά του και οι μοναδικές ιδιότητές του συνδυάζονται για να το καταστήσουν δυνητικά επικίνδυνο, εάν κάποιος με αυτόν τον τύπο θα χρειαστεί ποτέ μετάγγιση αίματος. Ο σπανιότερος τύπος αίματος, το αίματος Rhnull, ονομάζεται έτσι επειδή λείπει εντελώς ο συνηθέστερος τύπος αντιγόνου Rh. Αυτό σημαίνει ότι εάν ένας ασθενής χρειαστεί μετάγγιση, δεν μπορεί να λάβει αίμα άλλου τύπου αίματος καθώς όλες οι υπόλοιπες περιέχουν αντιγόνο Rh, το οποίο θα προκαλέσει στο σώμα τους αιμόλυση και ο οργανισμός θα απορρίψει το αίμα.

Δεδομένου ότι 99,999994% των ανθρώπων έχουν αίμα με αντιγόνα Rh, η εύρεση δότη αίματος για άτομα Rhnull μπορεί να είναι σχεδόν αδύνατη. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι άνθρωποι που έχουν «χρυσό αίμα» ενθαρρύνονται να δωρίσουν το αίμα τους σε περίπτωση που χρειαστούν ποτέ αίμα και επειδή άλλοι με σπάνια αίμα θα μπορούσαν να επωφεληθούν από αυτό. Δεδομένου ότι το αίμα Rhnull δεν περιέχει αντιγόνα Rh για να απορριφθεί, μπορεί να είναι ένας γενικός δότης για εκείνους σε άτομα με σπάνια είδη αίματος. Ως εκ τούτου, το χρυσό αίμα μπορεί να είναι τόσο απειλητικό για τη ζωή όσο και σωτήρια. Ενώ οι πιθανότητες να βρεθεί κάποιος με κάποιο σπάνιο τύπο αίματος είναι απίστευτα χαμηλές, η ανακάλυψη του τύπου αίματός είναι ο μόνος τρόπος για να σωθούν χιλιάδες ζωές (Kulkarni, et all, 2017).

4.5. Η πιο σπάνια ομάδα αίματος: R null

Ο σπανιότερος τύπος αίματος είναι ο Rhnull. Σε αντίθεση με άλλους τύπους αίματος, τα άτομα με αίμα Rhnull δεν έχουν αντιγόνα στα ερυθρά αιμοσφαίρια τους. Οι ερευνητές εκτιμούν ότι μόνο 1 στα 6 εκατομμύρια άτομα έχουν αίμα Rhnull.

Οι επαγγελματίες υγείας ταξινομούν τον τύπο αίματος σύμφωνα με την παρουσία ή την απουσία αντιγόνων, οι οποίες είναι πρωτεΐνες που συνδέονται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Λιγότεροι από 50 άνθρωποι σε όλο τον κόσμο έχουν «χρυσό αίμα» - ή Rh-null. Το αίμα Rh-null δεν διαθέτει κανένα από τα 61 αντιγόνα που βρίσκονται στο σύστημα Rh. Τα άτομα που έχουν αυτή την ομάδα ζουν μια πολύ επικίνδυνη ζωή και η εύρεση του σε περιπτώσεις ανάγκης είναι πολύ σπάνια. Η σπανιότητά του σημαίνει ότι οι δωρεές του Rh_{null} είναι απίστευτα λίγες και δύσκολο να επιτευχθούν όταν ένα άτομο Rh_{null} χρειάζεται μετάγγιση αίματος, στηριζόμενο στη συνεργασία ενός μικρού δικτύου τακτικών δωτών Rh_{null} σε όλο τον κόσμο για να εξασφαλίσει ότι αυτός ο τύπος αίματος είναι πάντα διαθέσιμος όταν απαιτείται.

Σήμερα γίνεται προσπάθεια καταγραφής όλων των ατόμων που ανήκουν στη σπάνια αυτή ομάδα αίματος ώστε να είναι πιο εφικτή η αιμοδοσία και η μετάγγιση του αίματος σε άτομα της ίδιας ομάδας αλλά και να ερευνηθεί το αίμα τους και συγκεκριμένα τα ερυθρά τους αιμοσφαίρια καθώς είναι σπάνια και η ιδιαιτερότητα τους χρήζει συνεχόμενης μελέτης από τους ερευνητές μέχρι και σήμερα. Το Rh-null μπορεί να είναι ο πιο αξιόλογος τύπος αίματος, αλλά μπορεί να είναι λίγο δύσκολο να βρεθεί ένας δότης που μπορεί να τον βοηθήσει σε περίπτωση μετάγγισης και ιατρικής περίθαλψης καθώς οι άνθρωποι που έχουν αυτόν τον τύπο αίματος είναι περιορισμένοι. Η μεταφορά του αίματος πέρα από τα σύνορα σε τέτοιες σπάνιες περιπτώσεις γίνεται πιο δύσκολη λόγω γραφειοκρατίας. Ως εκ τούτου, η μετάγγιση δεν είναι τόσο εύκολη. Ορισμένοι από τους ανθρώπους που φέρουν τον τύπο αίματος καλούνται ακόμη να ασφαλίσουν το αίμα τους ή να το δωρίσουν σε τράπεζα (Kulkarni, etall, 2017).

4.6. Μοριακές βάσεις και γονότυποι

Ένα σημαντικό μέλημα των εγκαταστάσεων αιμοδοσίας είναι η προσφορά κατάλληλων μονάδων αίματος για φορείς με ακανόνιστα αντισώματα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC). Γενικά, στη κλινική παροχή οι μονάδες αίματος RBC για τους περισσότερους ασθενείς με αλλοαντισώματα RBC είναι επαρκής. Σε ασθενείς με κλινικά σημαντικά αντισώματα κατά των αντιγόνων υψηλής συχνότητας (HFAs, επιπολασμός αντιγόνου > 99%) η παροχή αίματος είναι πιο σημαντική. Αποδείχθηκε ότι το ένα τρίτο από αυτούς τους ασθενείς δεν λαμβάνουν επαρκή αριθμό μονάδων αίματος στο χρόνο. Για την παροχή συμβατού αίματος για αυτές τις περιπτώσεις, οι μονάδες αιμοδοσίες ή οργανισμοί εφαρμόζουν κάποιες κώδικες οδούς όπου συνδέονται με τα εθνικά και διεθνή δίκτυα ώστε να βρουν τη επάρκεια που υπάρχει στο αίμα και στα παράγωγά του, ανάλογα με την ομάδα αίματος και τα χαρακτηριστικά που αναζητούν/

Στις περισσότερες χώρες ένας δότης αίματος θεωρείται σπάνιος αν ο φαινότυπος του μπορεί να βρεθεί στο πληθυσμό σε συχνότητα 1: 1000 ή λιγότερο. Ωστόσο, αυτή η συχνότητα είναι κατά προσέγγιση ως προς προσφορά αντιγόνου-αρνητικού με βάση το χρόνο και τις διαθέσιμες μονάδες υψηλότερου επιπολασμού.

Η σημασία ορισμένων υψηλών σε συχνότητα αντιγόνων (high frequency antigens-HFA) για την παροχή σε ασθενείς εξαρτάται από το ρυθμό για την πρόκληση αλλοανοσοποίησης, σε ένα διακριτό πληθυσμό και την κλινική σημασία του αλλοαντισώματος. Η κατανομή αλληλόμορφων μπορεί να διαφέρει ευρέως σε ορισμένους πληθυσμούς, υπάρχουν όμως ιδιαίτερες ανάγκες σε διαφορετικές περιοχές και πληθυσμούς του κόσμου.

Για παράδειγμα, τα δεδομένα του αίματος - προμηθευτή στη Γαλλία κατά τη περίοδο 1994 – 2008 παρουσίασε ζήτηση για: Fy (a- b-) (26,1%), k- (19,4%), Yt (a-)(12,7%), r'r '(9,1%), U- (7,0%), Vel- (5,6%), r'r' (3,5%), To Lu (b-) (3,2%), το D- (1,1%), το Lu: -13 (0,9%), το Js (b-)Kp (b-) (0,9%), R z R z (0,7%), I- (0,5%), O h (0,4%) και Ge:- 2,3 (0,3%) (Jungbauer, 2009).

Αυτά τα υποδειγματικά δεδομένα αντιπροσωπεύουν την περιφερειακή πτυχή στην ανάγκη των σπανίων ομάδων αίματος και δείχνουν ότι κάθε χώρα και μέρος έχει δικές της ομάδες, τις οποίες θεωρεί σπάνιες.

Σε μια διεθνή συγκριτική έρευνα που έγινε βρέθηκε ότι οι πιο σπάνιοι φαινότυποι τις εξής: K₀, McLeod, ρ, U-, LAN-, Vel- και Ge: -2, -3 καθώς είναι πιο σπάνιο να βρεθούν. Για να εξασφαλιστεί η κατάλληλη παροχή αίματος σε ασθενείς με τα παραπάνω αντισώματα RBC, τα κέντρα αίματος συνήθως φαινοτύπουν ένα υποσύνολο των επαναλαμβανόμενων δοτών, δίπλα στον ABO, τον φαινότυπο Rh και το K αντιγόνο, επίσης για μια δέσμη των "δευτερευόντων" αντιγόνων RBC και ειδικά για την αρνητικότητα σε ορισμένες σημαντικές HFAs. Ένα επαρκές απόθεμα των προ-δακτυλογραφημένων δωρητών στις βάσεις δεδομένων επιτρέπει σε σύντομο χρόνο απόκρισης για την παροχή των αιτούμενων μονάδων αίματος και εμποδίζει την οξεία πληκτρολόγηση κατά παραγγελία με απρόβλεπτα ποσοστά επιτυχίας. Η διεξαγωγή πρόσθετων διαδικασιών πληκτρολόγησης είναι δαπανηρή και χρονοβόρα. Εξάλλου, οι ορολογικές μέθοδοι περιορίζονται από τη διαθεσιμότητα αντιδραστηρίων ή αντιορού και την ποιότητά τους. Ειδικά για τη διαλογή πολλών HFAs, τα κέντρα αίματος συχνά πρέπει να χρησιμοποιούν τους ορούς των ασθενών για τον εντοπισμό των αρνητικών ως προς τον αντιγόνο δοτών. Εάν υπάρχουν, τα ρυθμισμένα αντιδραστήρια χρησιμοποιούνται για επιβεβαίωση τα αποτελέσματα των δοκιμών σε ελέγχους. Ως εναλλακτική λύση σε συμβατικούς φαινότυπους, ένας μεγάλος αριθμός αναλύσεων με βάση το DNA, οι οποίες είναι εφικτές για δοκιμές υψηλού κινδύνου RNB έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια (Reesink, et al, 2008).

Σήμερα οι περισσότεροι πολυμορφισμοί των αντιγόνων RBC είναι γνωστοί σε αλληλόμορφο επίπεδο. Οι πληροφορίες που υπάρχουν σήμερα επιτρέπουν την ανάπτυξη μορίων με βάση το DNA, σε βιολογικές δοκιμασίες για τον προσδιορισμό των αντίστοιχων αντι - φαινοτύπων. Η απόφαση για μια συγκεκριμένη ανάλυση ή τεχνική πλατφόρμα και η δυνατότητα γονοτυπίας και η ορθότητα των αποτελεσμάτων μπορεί να επηρεαστεί από τους ακόλουθους παράγοντες:

- Αρχικά βρέθηκε ο πρωταρχικός στόχος και οι ειδικές απαιτήσεις της εφαρμογής
- η γενετική πολυπλοκότητα σε έναν τόπο και ο αριθμός αλληλόμορφων ή γονιδίων
- οι τύποι που θα πρέπει να ανιχνεύονται από τον προσδιορισμό
- το επίπεδο γνώσης σχετικά με τα αλληλόμορφα γονίδια και η διανομή του σε ορισμένους πληθυσμούς

- οι τεχνικές πτυχές όσον αφορά τη σκοπιμότητα του ανιχνευτή, την επιλογή της θέσης δέσμευσης και την εξειδίκευση τους.

Επιλέγοντας μια κατάλληλη μέθοδο και συνειδητοποιώντας τους περιορισμούς της επιτρέπει με αποδεκτή από τους επιστήμονες ακριβές αποτελέσματα στις δοκιμές, ιδίως εάν πρόκειται για τα κοινά αλληλία και τους εξεταζόμενους πληθυσμούς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι πολλά άγνωστα αλληλία εντοπίζονται κάθε χρόνο ή ότι, για παράδειγμα, τα γονίδια μπορούν εύκολα να διαταραχθούν από μεταλλάξεις σχεδόν ανεξάρτητα από τη θέση των εξονίων των γονιδίων, που δημιουργούν σε άγνωστες αιτίες μηδενικών τύπων (REID, 2008).

Ως εκ τούτου, κάθε εφαρμογή έχει ειδικές απαιτήσεις όσο βρίσκεται σε αναμονή της αρχικής πρόθεσης της εξέτασης: επίλυση των λογικών αποκλίσεων στο σύστημα Rh το πιο πολύπλοκο σύστημα που περιλαμβάνει 2 ομόλογα γονίδια και σχεδόν 200 γνωστά αλληλία, απαιτεί πολύ περισσότερη προσπάθεια και διαφορετική προσέγγιση από, για παράδειγμα, μια απλή εξέταση για αλληλόμορφα σε μια συσκευή μίας αλληλουχίας πολυμορφισμού ενός μοναδικού νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού (SNP)(π.χ. Yt a / Yt b).

Ο Rnull τύπος βασίζεται σε διάφορους μηχανισμούς. Συχνά το γονίδιο οφείλεται σε διαταραχή από μια μετάλλαξη (π.χ. μετατόπιση πλαισίου που προκαλείται από διαγραφή ή εξάλειψη) εντός των εξονίων. Ένας διαφορετικός μηχανισμός είναι η μετάλλαξη σιγαστήρα στο μοτίβο GATA προαγωγού FY -33C. Ένας άλλος ειδικός λόγος για έναν Lu (a- b-) (κυρίαρχο τύπο) είναι ένα ανασταλτικό γονίδιο In (LU) που σίγει το LU expres-Σιών. Και δίπλα σε αυτό το κυρίαρχο τύπο (LU) δύο άλλες αιτίες (X-συνδεδεμένος τύπος και υπολειπόμενος άμορφος τύπος) για τις σπάνιες Lu (a- b-) φαινότυπο είναι γνωστά (Jungbauer, 2009)

4.6.1. RH

Το σύστημα RH είναι γενετικά η πιο σύνθετη ομάδα αίματος του συστήματος. Είναι συγκρίσιμο μόνο με το σύστημα MNS. Αποτελείται από δύο στενά συνδεδεμένα ομόλογα γονίδια (RHD, RHCE) στη θέση RH σε μια διάταξη που προωθεί τον

γενετικό ανασυνδυασμό και τη σύσταση νέων αντιγόνων. Τα αλληλόμορφα RHD και 45 αλλήλια RHCE έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής. Μια ποικιλία γενετικών μηχανισμών εμπλέκεται στο σχηματισμό αλλήλων RH. Υπάρχει ένα τρίτο ομόλογο (RHAG) που βρίσκεται σε διαφορετικό χρωμόσωμα, που κωδικοποιεί τη Rh-συσχετιζόμενη γλυκοπρωτεΐνη (RhAG). Η ανώμαλη έκφραση του RhAG στην κυτταρική επιφάνεια είναι μία αιτία εμφάνισης του Rh null(τύπου ρυθμιστή). Δεδομένου ότι σπάνια HFA αρνητικοί δότες (Rh null και σπάνια Rh φαινο-τύποι) ταυτοποιούνται με ορολογική ρουτίνα, η γονοτυποποίηση γι 'αυτό είναι υποχρεωτική.

4.6.2. MNS

Το σύστημα MNS αποτελείται από 46 αντιγόνα. Εκτός από τα M, N, S, s, αυτός και τα αντιγόνα υψηλού επιπολασμού U και αρκετά EN. Η πλειοψηφία των αντιγόνα MNS είναι αντιγόνα χαμηλής επικράτησης με συχνότητα λιγότερο από 1% στους περισσότερους πληθυσμούς. Το γονιδιωματικό το έδαφος του συστήματος MNS βασίζεται σε τρία γονίδια σε ένα γονίδιο(GYPA, GYPB και GYPE) που μοιράζονται υψηλή ομολογία στην αλληλουχία τους. Η GYPA κωδικοποιεί την γλυκοφορίνη A (GPA),όπου εντοπίζονται τα αντιγόνα M και N. Το γονιδιακό προϊόν της GYPB είναι γλυκοφορίνη B (GPB) που φέρει τα αντιγόνα S και s.Το GYPE δεν φαίνεται να εκφράζεται στα φυσιολογικά RBC, αλλά εμπλέκεται σε αναδιατάξεις γονιδίων ως αιτία για ορισμένα παραλλακτικά (υβριδικά) αλληλόμορφα.Τα αντιγόνα μπορούν να βασίζονται σε SNPs (π.χ. S / s), υβριδικά γονίδια. Μία διαγραφή του GYPB (εξόνιο 2 έως 6) και του GYPE (εξόνιο1) οδηγεί στο σπάνιο φαινότυπο U (Beiboer, etall, 2005).

4.6.3. KEL και K

Η γλυκοπρωτεΐνη Kell εκφράζει 31 αντιγόνα, συμπεριλαμβανομένων αρκετών με υψηλή επικράτηση όπως k, Kp b , Js b ή Ku (που απουσιάζει από τους K ανθρώπους). Όλα τα αντιγόνα KEL βασίζονται σε SNP στο γονίδιο KEE. Η έκφραση πρωτεΐνης Kell μπορεί να είναι αποδυναμωμένη ως φαινότυπος ή να απουσιάζει

εντελώς σε άτομα με K_0 άτομα. Τα αλληλόμορφα που προκλήθηκαν από πρόωρα κωδικόνια τερματισμού, μεταλλάξεις θέσης ματίσματος ή υποκαταστάσεις νουκλεοτιδίων έχουν περιγραφεί μέχρι τώρα. Η κανονική έκφραση πρωτεΐνης Kell εξαρτάται από την ακεραιότητα του συμπλόκου πρωτεΐνης XK-KEE. Η απουσία Kx, του αντιγόνου στην πρωτεΐνη XK, λόγω της έλλειψης ή της μετάλλαξης της πρωτεΐνης XK οδηγεί σε εξασθένηση των αντιγόνων KEL, και τη δημιουργία ενός φαινοτύπου McLeod (Lee, 2007).

4.6.4. FY

Οι πολύ λίγοι ασθενείς με αλλοαντισώματα-Fy3 εμφανίζουν φαινότυπο Fy (a-b-). Οι φαινοτύποι Fy (a- b-) μπορεί να προκληθούν από μετάλλαξη στον προαγωγό γονιδίου ερυθροειδούς FY (GATA-33 T> C). Η γλυκοπρωτεΐνη Duffy είναι ο υποδοχέας για μερικά ελονοσιακά παράσιτα και λόγω επιλεκτικής πίεσης είναι συχνή στον πληθυσμό της Αφρικής. Παρ' όλα αυτά, η υπόθεση αυτή, εκφράζεται σε άλλους ιστούς. Άλλα σπάνια προκαλεί αυτόν τον φαινότυπο που, σε αντίθεση με το GATA-33C μετάλλαξη, επιτρέπει την αλλοανοσοποίηση στο FY3 βασίζονται σε διαφορετικές όπως είναι η δημιουργία κωδικών τερματισμού (λόγω μεμονωμένων νουκλεοτιδικών μεταλλάξεων ή διαγραφής στο εξόνιο 2 (Jungbauer, 2009).

4.7. Ομάδες αίματος και θρόμβωση

Πολλές έρευνες έχουν ασχοληθεί με τις ομάδες αίματος και κατά πόσο αυτές έχουν σχέση με την εμφάνιση ή όχι ορισμένων ασθενειών. Παρακάτω παρουσιάζονται έρευνες που έχουν γίνει σχετικά με τη σύνδεση των ομάδων αίματος και ασθενειών που εμφανίζονται.

Οι ερευνητές Zhou και Welsby πραγματοποίησαν το 2014 μια έρευνα σχετικά με τη συσχέτιση των ομάδων ABO με τη θρόμβωση και συγκεκριμένα κατά πόσο η κάθε ομάδα ευθύνεται για την εμφάνιση για τα θρομβωτικά επεισόδια.

Ο τύπος ABO αίματος είναι ένας από τους πιο εύκολα διαθέσιμους εργαστηριακούς ελέγχους και χρησιμεύει ως ζωτικός καθοριστικός παράγοντας στη μετάγγιση αίματος και τη μεταμόσχευση οργάνων. Τα αντιγόνα ABO εκφράζονται όχι μόνο στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προσδιορίζοντας τη συμβατότητα της μετάγγισης αλλά και στην επιφάνεια άλλων ανθρώπινων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του επιθηλίου, του αιμοπεταλίου και του αγγειακού ενδοθηλίου, επεκτείνοντας έτσι την έρευνα σε άλλες εμπλοκές καρδιαγγειακών ασθενειών και μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Η ομάδα αίματος ABO έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου της εμβολής της φλεβικής θρόμβωσης από τη δεκαετία του 1960. Οι επιδράσεις που τώρα αντιλαμβάνονται ότι σχετίζονται με τις εξαρτώμενες από την ABO παραλλαγές αναφέρονται στον παράγοντα XVIII (FVIII) και von Willebrand factor (vWF). Τα επίπεδα του vWF, που καθορίζονται γενικά γενετικά, συνδέονται έντονα με φλεβική θρομβοεμβολή (VTE). Μεσολαβεί στη συσσωμάτωση προσκόλλησης αιμοπεταλίων και σταθεροποιεί το FVIII στο πλάσμα. Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εντοπίσουν τη σχέση μεταξύ των τύπων αίματος ABO και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σε αντίθεση με τις σαφείς και πειστικές συσχετίσεις μεταξύ του τύπου VTE και του ABO, ο δεσμός μεταξύ του τύπου αίματος ABO και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι λιγότερο συνεπής και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση. Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, η ισχαιμική καρδιοπάθεια συνδέεται στενά με τη διατροφή, τη φυλή, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την οικονομική κατάσταση (Zhou&Welsby, 2014).

Το 2015 δημοσιεύτηκε η έρευνα των Massimo Franchini και Giuseppe Lippi, σχετικά με τους κίνδυνους της θρόμβωσης και της αιμορραγίας στα άτομα με διαφορετικές ομάδες αίματος. Όπως αναφέρουν το σύστημα ABO των ομάδων αίματος αποτελείται από σύνθετα μόρια υδατανθράκων (δηλ. A, B και H) που εκφράζονται ευρέως στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και σε μια ποικιλία άλλων κυττάρων και ιστών. Μαζί με τον κεντρικό τους ρόλο στη μετάγγιση και τη μεταμόσχευση, τα αντιγόνα ABO συμμετέχουν σε πολλές άλλες φυσιολογικές διαδικασίες και, ειδικότερα, είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του παράγοντα von Willebrand και τα επίπεδα πλάσματος που κυκλοφορούν στον παράγοντα VIII. Η ακριβής επίδραση του συστήματος ABO στην αιμόσταση έχει

οδηγήσει το δρόμο στην έρευνα για μια υποθετική επίπτωση στον κίνδυνο ανάπτυξη καρδιαγγειακών διαταραχών. Παράλληλα με τους υποκείμενους μοριακούς μηχανισμούς, οι τρέχουσες γνώσεις σχετικά με το ρόλο των αντιγόνων της ομάδας αίματος ABO και στα δύο ο θρομβωτικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος συσχετίζονται (Franchini & Lippi, 2015).

5. Συμπέρασμα

Η παρούσα διπλωματική εργασία ερευνά τη διαδικασία της αιμοδοσίας και τις σπάνιες ομάδες αίματος. Συγκεκριμένα, έχει ως στόχο να καταγράψει τις σπάνιες ομάδες αίματος, τον λόγο που θεωρούνται τόσο πολύ ιδιαίτερες και τις δυσκολίες που δημιουργούν στη διαδικασία της αιμοδοσίας.

Οι κύριες ομάδες αίματος είναι τέσσερις η A,B, AB και O ενώ η κάθε ομάδα παρουσιάζει και υποομάδες ανάλογα με τα ποσοστά των αντισωμάτων που φέρει στα ερυθρά τους αιμοσφαίρια. Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία η πλειοψηφία των ανθρώπων στη γη ανήκουν στην ομάδα A και O. Εξίσου σημαντικά για την αιμοδοσία είναι τα αντιγόνα που φέρουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια του κάθε ανθρώπου. Το πιο σημαντικό αντιγόνο θεωρείται τα Rh. Η απουσία ή η ύπαρξη του είναι σημαντικά για το αν κάποιος μπορεί να δώσει ή να πάρει αίμα από ή σε κάποιον άλλον. Η ομάδα αίματος και το Rh είναι τα πρώτα που ελέγχονται πριν γίνει η αιμοδοσία.

Παρόλα αυτά υπάρχουν και άλλα 36 αντιγόνα στα ερυθρά αιμοσφαίρια που είναι εξίσου σημαντικά. Τα περισσότερα από αυτά δεν ελέγχονται καθώς δεν προκαλούν στη πλειοψηφία των ανθρώπων κάποια αντίδραση. Ωστόσο, είναι καλό ελέγχονται για την προστασία της υγείας των ασθενών. Επειδή όμως η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα και κοστοβόρα δεν πραγματοποιείται στα νοσοκομεία παρά μόνο αν υπάρχουν ενδείξεις και υπάρχει έκτακτη ανάγκη. Τα πιο σημαντικά αντιγόνα που εμφανίζονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι τα SeSe, MNS, P, Luther, Kell, Lewis, Duffy, Kidd και Ii. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα που δεν αναλύθηκαν στη παρούσα εργασία καθώς από την επιστημονική κοινότητα θεωρούνται δευτερεύοντα εξαιτίας της σπανιότητάς τους.

Μερικά αντιγόνα ανιχνεύονται σπάνια στα ερυθρά αιμοσφαίρια και το ποσοστό των ανθρώπων της γης που τα έχουν είναι πολύ μικρό. Αυτό αυτομάτως κάνει αυτούς τους ανθρώπους σπάνιους καθώς έχουν σπάνια ομάδα αίματος. Η πιο σπάνια ομάδα αίματος που υπάρχει είναι η Rhnull. Σήμερα έχουν βρεθεί μόλις 63 άτομα σε ολόκληρο τον κόσμο που έχουν αυτήν την ομάδα. Το χαρακτηριστικό αυτών των ανθρώπων είναι ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια τους δεν έχουν κανένα από τα 36

αντιγόνα και είναι σπάνιο να βρεθεί δότης ή λήπτης αυτού του αίματος. Αυτός είναι και ο λόγος που η ομάδα αυτή είναι γνωστή ως και η ομάδα με το «χρυσό αίμα».

Υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τις διαδικασίες αιμοδοσίας και τη διαχείριση ασθενών και σπάνιων μονάδων αίματος. Υπάρχουν πρωτόκολλα τα οποία έχουν δημιουργηθεί από τον παγκόσμιο οργανισμό και ακολουθούνται καθολικά σε όλο τον κόσμο. Λίγες έρευνες υπάρχουν σχετικά με τα ποσοστά των σπανίων ομάδων αίματος. Οι έρευνες αυτές αναφέρουν και καταγράφουν τα σπάνια αντιγόνα που υπάρχουν στις μεγάλες χώρες του κόσμου και τα σπάνια φαινόμενα της δίνοντας έμφαση στα αντιγόνα D - -, Rhnull, Ko, Vel, U-, Ge:-2.

Ακόμα υπάρχουν πολλές έρευνες σχετικά τη συσχέτιση των ομάδων αίματος και την εμφάνιση των ασθενειών. Ωστόσο, δεν είναι βέβαιο πως αυτές οι έρευνες μπορούν να συσχετιστούν με την αιμοδοσία αλλά μπορούν να συσχετιστούν με τους λόγους για τους οποίους ένας άνθρωπος μπορεί να χρειαστεί αίμα ή για τους λόγους που μπορεί να τον δεχτούν ή να τον αποκλείσουν ως αιμοδότη.

Παρόλα αυτά η βιβλιογραφική ανασκόπηση και η έρευνα που έγινε έδειξε πως η πλειοψηφία των ερευνών σχετικά με τις ομάδες αίματος αφορά τους κύριους τύπους δηλαδή το σύστημα ABO και το Rh. Ακόμα δεν βρέθηκαν έρευνες που να συγκρίνουν τα ποσοστά των ομάδων αίματος που εμφανίζονται μεταξύ των χωρών τόσο στα παραπάνω όσο και στις πιο σπάνιες ομάδες αίματος, δηλαδή στα αντιγόνα που φέρουν. Προτείνεται στους μελλοντικούς ερευνητές να επικεντρωθούν στις διάφορες αυτές σχετικά με τα ποσοστά εμφάνισης τους, ώστε να βρεθούν οι χώρες που έχουν τα υψηλότερα ποσοστά και να βοηθήσει στη κυκλοφορία του αίματος παγκοσμίως. Αυτό θα βοηθούσε πολύ τους γιατρούς και τους εργαζόμενους στις αιμοδοσίες αλλά θα παρείχε και στοιχεία χρήσιμα για τον κλάδο και θα έφερνε στο φως σημαντικές πληροφορίες. Χρειάζεται λοιπόν να γίνουν περαιτέρω έρευνες τόσο σε κάθε χώρα ξεχωριστά όσο και συγκριτικά.

Βιβλιογραφία

- Agrawal, A. (2016). Social marketing of voluntary blood donation/organ donation. *Global Journal of Transfusion Medicine*, 1(2), 69.
- Beiboer, S. H., Wieringa-Jelsma, T., Maaskant-Van Wijk, P. A., Van Der Schoot, C. E., Van Zwieten, R., Roos, D., ... & De Haas, M. (2005). Rapid genotyping of blood group antigens by multiplex polymerase chain reaction and DNA microarray hybridization. *Transfusion*, 45(5), 667-679.
- Bird, G. W. G. (1952). Relationship of the blood sub-groups A1, A2 and A1B, A2B to haemagglutinins present in the seeds of *Dolichos biflorus*. *Nature*, 170(4329), 674-674.
- Cai, X., Jin, S., Liu, X., Fan, L., Lu, Q., Wang, J. & Xiang, D. (2013). Molecular genetic analysis of ABO blood group variations reveals 29 novel ABO subgroup alleles. *Transfusion*, 53(11pt2), 2910-2916.
- Castillo, B., Dasgupta, A., Klein, K., Tint, H. and Wahed, A. (2018). Red cell antigens and antibody. *Transfusion Medicine for Pathologists*, pp.69-112.
- Cooling, L. (2014). ABO, H, and Lewis blood groups and structurally related antigens. *Technical Manual*. 18th ed. Bethesda, Maryland: AABB, 291-315.
- Daniels G. (2002). *Human Blood Groups*. Second edition. Cambridge: Blackwell Science
- Daniels G. (2013) *Human Blood Groups*, 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 60 – 62
- Daniels, G. (2009). *Lutheran*. *Immunohematology*, 25(4), 152-159.
- Dean, L. (2005). The ABO blood group. In *Blood Groups and Red Cell Antigens*. National Center for Biotechnology Information (US).
- Dfarhud, D., & Yeganeh, M. Z. (2013). A brief history of human blood groups. *Iranian journal of public health*, 42(1), 1.

- Ferguson, E., & Chandler, S. (2005). A stage model of blood donor behaviour: Assessing volunteer behaviour. *Journal of health psychology, 10*(3), 359-372.
- Flegel, W. A. (2007). The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood transfusion, 5*(2), 50.
- Franchini, M., & Lippi, G. (2016, March). Relative risks of thrombosis and bleeding in different ABO blood groups. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 42, No. 02, pp. 112-117). Thieme Medical Publishers.
- Gerard, G., Vitrac, D., Le Pendu, J., Muller, A., & Oriol, R. (1982). H-deficient blood groups (Bombay) of Reunion Island. *American journal of human genetics, 34*(6), 937.
- Giriyana, S. S., Agrawal, A., Bajpai, R., & Nirala, N. K. (2017). A1 and A2 Sub-Types of Blood Group 'A': A Reflection of their Prevalence in North Karnataka Region. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR, 11*(5), EC40.
- Jungbauer, C. (2009). Molecular bases and genotyping for rare blood types. *Transfusion Medicine and Hemotherapy, 36*(3), 213-218.
- Hamilton, J. and Westhoff, C. (2019). Kell, Kx and Kidd Blood Group Systems. *Transfusion Medicine and Hemostasis*, pp.157-161.
- Harmening, D. M. (2018). *Modern blood banking & transfusion practices*. FA Davis.
- Hassan, F. M. (2010). Frequency of ABO, subgroup ABO and Rh (D) blood groups in major Sudanese ethnic groups. *Pak J Med Res, 49*(1), 21-24.
- Howes, R. E., Patil, A. P., Piel, F. B., Nyangiri, O. A., Kabaria, C. W., Gething, P. W., & Ménard, D. (2011). The global distribution of the Duffy blood group. *Nature communications, 2*, 266.
- Hustinx, H. (2014). DGTI Register of rare donors. *Transfusion Medicine and Hemotherapy, 41*(5), 338-341.
- Jiao, L. X., Zhang, J. Y., Chen, L., Yu, X. L., Han, Y., Yang, F., & Lang, Y. (2017). Gene identification of rare B (A) blood group. *Transfusion and Apheresis Science, 56*(6), 855-857.

Kulkarni, S. S., Vasantha, K., Gogri, H., Parchure, D., Madkaikar, M., Férec, C., & Fichou, Y. (2017). First report of Rhnull individuals in the Indian population and characterization of the underlying molecular mechanisms. *Transfusion*, 57(8), 1944-1948.

Kamel, H., Tomasulo, P., Bravo, M., Wiltbank, T., Cusick, R., James, R. C., & Custer, B. (2010). Blood donors and blood collection: Delayed adverse reactions to blood donation. *Transfusion*, 50(3), 556-565.

Kanchan, T. and Krishan, K. (2016). Blood Grouping. *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*, pp.425-432.

Kaur, R., & Jain, A. (2012). Rare blood donor program in the country: Right time to start. *Asian journal of transfusion science*, 6(1), 1.

Khan, M. Q. (2009). Bombay blood group: A case report. *Pac J Sci Technol*, 10, 333-7.

Kozek-Langenecker, S. A., Afshari, A., Albaladejo, P., Santullano, C. A. A., De Robertis, E., Filipescu, D. C., & Jacob, M. (2013). Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 30(6), 270-382.

Krga-Milanović, M., Bujandrić, N., & Milosavljević-Knežević, N. (2013). Rare blood donors with irregular antibodies. *Medicinski pregled*, 66(7-8), 331-334.

Kulkarni, S. S., Vasantha, K., Gogri, H., Parchure, D., Madkaikar, M., Férec, C., & Fichou, Y. (2017). First report of Rhnull individuals in the Indian population and characterization of the underlying molecular mechanisms. *Transfusion*, 57(8), 1944-1948.

Langhi, D. and Bordin, J. (2006). Duffy blood group and malaria. *Hematology*, 11(5-6), pp.389-398.

Lawicki, S., Covin, R. and Powers, A. (2017). The Kidd (JK) Blood Group System. *Transfusion Medicine Reviews*, 31(3), pp.165-172.

Lee, S. (2007). The value of DNA analysis for antigens of the Kell and Kx blood group systems. *Transfusion*, 47, 32S-39S.

Los, A., Smit Sibinga C. (2001). Community involvement: The development – the past, the present and the future of blood donation as a form of community involvement. In Smit Sibinga, C., Cash, J. (2001). *Transfusion Medicine: Quo Vadis? What has been achieved, what is to be expected*. Netherland: Springer – Science & Business Media B.V

Marantidou, O., Loukopoulou, L., Zervou, E., Martinis, G., Egglezou, A., Fountouli, P., & Maniatis, A. (2007). Factors that motivate and hinder blood donation in Greece. *Transfusion Medicine*, 17(6), 443-450.

Marik, P. E., & Corwin, H. L. (2008). Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Critical care medicine*, 36(9), 2667-2674.

Meny, G. (2010). The Duffy blood group system: a review. *Immunohematology*, 26(2), 51-56.

Nance, S. T. (2009). How to find, recruit and maintain rare blood donors. *Current opinion in hematology*, 16(6), 503-508.

Pourazar, A. (2007). Red cell antigens: Structure and function. *Asian Journal of Transfusion Science*, 1(1), p.24.

Quraishy, N., & Sapatnekar, S. (2016). Advances in blood typing. In *Advances in clinical chemistry* (Vol. 77, pp. 221-269). Elsevier.

Qureshi, A., Salman, M., & Moiz, B. (2010). Rhnull: a rare blood group phenotype. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 60(11), 960.

Rausch, P., Rehman, A., Künzel, S., Häsler, R., Ott, S. J., Schreiber, S., & Baines, J. F. (2011). Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(47), 19030-19035.

Redman, C. and Lee, S. (2013). Kell Blood-Group Protein. *Handbook of Proteolytic Enzymes*, pp.642-644.

- Reed, T. E., & Moore, B. P. L. (1964). A new variant of blood group A. *Vox sanguinis*, 9(3), 363-366.
- Reesink, H. W., Engelfriet, C. P., Schennach, H., Gassner, C., Wendel, S., Fontão-Wendel, R., ...& Pham, B. N. (2008). Donors with a rare pheno (geno) type. *Vox sanguinis*, 95(3), 236-253.
- Regan, F. (2017). Blood Cell Antigens and Antibodies. Dacie and Lewis Practical Haematology, pp.439-469.
- REID, M. (2008). Molecular studies of DO alleles reveal that JO is more prevalent than HY in Brazil, whereas HY is more prevalent in New York. *JOURNAL OF BLOOD GROUP SEROLOGY AND EDUCATION*, 24(4), 135.
- Reid M, Lomas Francis C and Olsson M. (2012). The Blood Group Antigens Facts Book. 3rd Ed. San Diego: Elsevier Science & Technology. 347-59.
- Reid, M. E. (2009). MNS blood group system: a review. *Immunohematology*, 25(3), 95.
- Reid, M. E., Lomas-Francis, C., & Olsson, M. L. (2012). The blood group antigen factsbook. Academic press.
- Reid, M., Lomas-Francis, C. and Olsson, M. (2012). Kidd Blood Group System. The Blood Group Antigen FactsBook, pp.373-381.
- Roback, J. D., Caldwell, S., Carson, J., Davenport, R., Drew, M. J., Eder, A., & Perkins, J. G. United States Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology (2010) Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50(6), 1227-1239.
- Rouger, P., Hossenlopp, C. (2005) Blood Transfusion in Europe. The Whitebook. Elsevier Publication, Paris, France
- Sandler, S., Chen, L. and Flegel, W. (2017). Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. *British Journal of Haematology*, 179(1), pp.10-19.

- Seyfried, H., Walewska, I., & Werblińska, B. (1964). Unusual inheritance of ABO group in a family with weak B antigens. *Vox sanguinis*, 9(3), 268-277.
- Shaz, B. (2009). Lewis, I and P Blood Group Systems. *Transfusion Medicine and Hemostasis*, pp.139-144.
- Smart, E. and Armstrong, B. (2008). Blood group systems. *ISBT Science Series*, 3(2), pp.68-92.
- Sojka, B. N., & Sojka, P. (2008). The blood donation experience: self-reported motives and obstacles for donating blood. *Vox sanguinis*, 94(1), 56-63.
- Storry, J. R., & Olsson, M. L. (2009). The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology*, 25(2), 48.
- Storry, J. R., Castilho, L., Daniels, G., Flegel, W. A., Garratty, G., Francis, C. L., & Reid, M. E. (2011). International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Berlin report. *Vox sanguinis*, 101(1), 77-82.
- Swamy, C. M., Basavaraj, P. B., Kavitha, G. U., & Shashikala, P. (2012). Prevalence of ABO and Rhesus blood groups among blood donors. *Indian J Public Health Res Dev*, 3, 106-9.
- Vege, S. and Westhoff, C. (2019). Rh and RhAG Blood Group Systems. *Transfusion Medicine and Hemostasis*, pp.149-155.
- Veldhuisen, B., Van Der Schoot, C. E., & De Haas, M. (2009). Blood group genotyping: from patient to high-throughput donor screening. *Vox sanguinis*, 97(3), 198-206.
- Westhoff, C. and Shaz, B. (2013). Kell and Kidd Blood Group Systems. *Transfusion Medicine and Hemostasis*, pp.163-166.
- Woike, P., Iyengar, S., Sharma, D. C., & Gaur, R. (2017). Frequency of ABH Secretors/Non Secretors and Its Clinical Significance: A Cross Sectional Study in Gwalior.

Xu, X., Tao, S., Ying, Y., Hong, X., He, Y., Zhu, F., & Yan, L. (2011). A novel FUT1 allele was identified in a Chinese individual with para-Bombay phenotype. *Transfusion Medicine*, 21(6), 385-393.

Yamaguchi, H., Okubo, Y., & Hazama, F. (1966). Another Japanese A2B3 blood-group family with the propositus having O-group father. *Proceedings of the Japan Academy*, 42(5), 517-520.

Zhou, S., & Welsby, I. (2014). Is ABO blood group truly a risk factor for thrombosis and adverse outcomes?. *World journal of cardiology*, 6(9), 985.

Zmijewski, J. F. (1972). *Immunohematology* 2nd Ed. New York.:Meredith Corporation

Αναδιοργάνωση του συστήματος αιμοδοσίας και λοιπές διατάξεις (Ν. 3402) ΦΕΚ 258 Α /17-10-2005.

Ανθόπουλος, Χ. (1998). Ο εθελοντισμός σήμερα: Ένα αναδυόμενο φαινόμενο. Στο Χ. Ανθόπουλος, Για μια Ευρώπη των κοινωνικών δικαιωμάτων. Αθήνα: Παπαζήση

Γιαλεράκη, Ρ., και Σπυράκη, Χ. (2004). Πολιτική στη διαχείριση του αίματος. Ποιότητα, ασφάλεια, οικονομία. Αθήνα.

Καραβαγγέλη-Βλάτσα Ε. (2005). Εθελοντική Αιμοδοσία. Μικροβιολογικά Χρονικά, Τόμος 21:131-140.

Οδηγία 2002/98/ ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Ιανουαρίου 2003 για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τη συλλογή, τον έλεγχο, την επεξεργασία, την αποθήκευση και τη διανομή ανθρωπίνου αίματος και συστατικών του αίματος και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ

Σπανός Θ. (2001). Αιμοδοσία II, Στοιχεία Αιματολογίας - Αιμοθεραπείας. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης,

Σπανός Θ. (2011). Αιμοδοσία - ύμνος στην κοινωνία. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα

Τζιμογιάννη – Ιωαννίδου Α. και Μπόλλας Γ. (2005). Αιμοδοσία. Αθήνα: Εκδόσεις νέων τεχνολογιών.

Χουρμούζη, Π., & Στεφανίδου, Δ. (2014). Μετάγγιση αίματος και παραγώγων. *Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής*, 24(48-49), 147-152.