Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Ιατρική Σχολή
Π.Μ.Σ. «Μοριακή Ιατρική Βιοπαθολογία»
Διπλωματική Εργασία

«Ιολογικός έλεγχος των αιμοδοτών σε διεθνές και εγχώριο επίπεδο»

Επιβλέπων: Α. Τσαντές, Καθηγητής

Φοιτητής: Ιωάννης Γ. Μπαστάς, BSc

Αθήνα, 2022

Αφιερώνεται

Στο τμήμα Αιμοδοσίας του Γ.Ν.Π. ΤΖΑΝΕΙΟ

(στη διευθύντρια κ^{α} Αλέπη Χρυσούλα, στην κ^{α} Σπυροπούλου Παναγιώτα, στον κ^{ο} Ματσάγγο Σπυρίδωνα, και σε όλο το υπόλοιπο προσωπικό της αιμοδοσίας, ιατρούς, τεχνολόγους, νοσηλευτές, επισκέπτες υγείας).
Μαζί σας πέρασα 2 από τα καλύτερα χρόνια της επαγγελματικής μου ζωής.

Στους γονείς μου και τον αδελφό μου,
τους φίλους μου Έκτορα και Χρυσάνθη.

Περιεχόμενα

Περίληψη *6*

Abstract *8*

Εισαγωγή *9*

Στοιχεία και Στατιστικά της αιμοδοσίας *16*

Διαθέσιμα είδη αναλύσεων *20*

Ανοσοαντιδράσεις (IAs) *20*

Ανίχνευση Νουκλεϊκών οξέων *21*

Κριτήρια επιλογής αναλυτικών μεθόδων *23*

Οι μεταδιδόμενες κατά την μετάγγιση μολύνσεις *25*

Ιογενείς λοιμώξεις με σύσταση ελέγχου σε παγκόσμια κλίμακα *28*

HIV *28*

Γενικά **28**

Μετάδοση της νόσου **30**

Μέθοδοι ανίχνευσης του HIV (HIV-1 και HIV-2) στην αιμοδοσία **31**

HBV *34*

Γενικά **34**

Μετάδοση της νόσου **37**

Μέθοδοι ανίχνευσης του HBV στην αιμοδοσία **37**

HCV *41*

Γενικά **41**

Μετάδοση της νόσου **43**

Μέθοδοι ανίχνευσης του HCV στην αιμοδοσία **43**

Έλεγχος για ιϊκούς παράγοντες χωρίς καθολική σύσταση από τον ΠΟΥ *46*

HTLV1 ..... *47*

HTLV2 ..... *47*

Μέθοδοι ανίχνευσης των HTLV1/2 στην αιμοδοσία **48**

WNV *49*

CMV *50*

Ανίχνευση του ιού **50**

Ιϊκοί παράγοντες με ελάχιστη κλινική σημασία *51*

Διαχείριση ασκών αίματος *52*

Επιβεβαιωτικές αναλύσεις *53*

Αποκλεισμός αιμοδοτών *55*

Έλεγχος αιμοδοτών, ελληνικά και διεθνή δεδομένα *56*

Ο έλεγχος των αιμοδοτών στην Ελλάδα *62*

Συζήτηση- Συμπεράσματα *67*

Βιβλιογραφία *70*

Περίληψη

Η σπουδαιότητα του αίματος και η επικινδυνότητα της αιμορραγίας ήταν γνωστή στον άνθρωπο από τα προϊστορικά χρόνια, ενώ διάφορες σωματικές και ψυχικές ασθένειες αποδίδονταν σε αυτό το οποίο αποτελούσε συστατικό της θεωρίας των τεσσάρων χυμών του Ιπποκράτη.

Ιστορικά η πρώτη μετάγγιση από άνθρωπο σε άνθρωπο με ορθολογικό σκεπτικό πραγματοποιήθηκε το 1818 και έκτοτε ξεκίνησε η εντατική μελέτη για τα χαρακτηριστικά του αίματος και την διαδικασία της μετάγγισης. Οι παγκόσμιοι πόλεμοι που ακολούθησαν είχαν ως αποτέλεσμα την διενέργεια σημαντικού αριθμού μεταγγίσεων οδηγώντας στις πρώτες τράπεζες αίματος και τις οργανωμένες προσπάθειες αποθήκευσης και κατανομής αίματος. Ταυτόχρονα ήταν ήδη γνωστές οι ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις κατά την μετάγγιση καθώς και ο φόβος για μόλυνση αιματογενώς με σύφιλη που ήταν ευρέως διαδεδομένη στην Ευρώπη κάτι το οποίο οδήγησε στις πρώτες προσπάθειες για τον έλεγχο του αίματος για μολυσματικούς παράγοντες.

Πρωτοστάτης σε αυτή την προσπάθεια στάθηκε ο ΠΟΥ με τις οδηγίες του προς όλες τις χώρες για τα απαραίτητα πρωτόκολλα που πρέπει να τηρούνται για την ασφάλεια του αίματος. Μπορεί η επιδημία της σύφιλης σε σημαντικό βαθμό να ξεπεράστηκε, ωστόσο αναδύθηκαν σημαντικά παθογόνα από μια άλλη κατηγορία μολυσματικών παραγόντων, τους ιούς. Έτσι, από ιολογικής σκοπιάς ο ΠΟΥ εξέδωσε οδηγίες οι οποίες περιλαμβάνουν καθολική σύσταση για έλεγχο του προς μετάγγιση αίματος για HIV, HBV και HCV. Παράλληλα για ορισμένους άλλους μολυσματικούς παράγοντες (HTLV1/2, WNV, CMV) πρότεινε τον έλεγχο με βάση τα υπάρχοντα επιδημιολογικά κριτήρια (πραγματοποίηση ελέγχου σε χώρες που εμφανίζουν υψηλή επίπτωση). Η Ελλάδα και ορισμένες ακόμα ευρωπαϊκές χώρες πραγματοποιούν έλεγχο για τον HTLV1/2 (και τον WNV σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους) ενώ ο CMV ελέγχεται σε λιγότερες χώρες (όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και η Ιρλανδία).

Ταυτόχρονα, υπάρχει πληθώρα διαθέσιμων αναλύσεων για την ανίχνευση των παθογόνων και η επιλογή κάθε μιας βασίζεται στα ειδικά χαρακτηριστικά της (ευαισθησία, ειδικότητα, αξιοπιστία) ενώ σημαντική είναι η συνεισφορά των μοριακών αναλύσεων που ανιχνεύουν με μικρότερο «παράθυρο» τους μολυσματικούς παράγοντες. Ωστόσο ανά την υφήλιο οι διαφορές των κρατών (υλικοτεχνικοί πόροι, επιστημονικό προσωπικό κ.α.) δημιουργούν διαφορές ως προς την ασφάλεια των μεταγγίσεων. Ωστόσο η μείωση ορισμένων πληθυσμών που χρειάζονται μετάγγιση (διαθεσιμότητα ανασυνδυασμένων παραγόντων πήξης, προγεννητικός έλεγχος για β-θαλασσαιμία) και η εξέλιξη της τεχνογνωσίας στο χώρο της βιολογίας έχει ελαττώσει σε τεράστιο βαθμό και θα

συνεχίσει να ελαττώνει τον κίνδυνο μόλυνσης των μεταγγιζόμενων ασθενών, καθιστώντας την μετάγγιση σημαντικά ασφαλέστερη από ότι στο παρελθόν. Θα πρέπει ωστόσο όλοι οι επιδημιολογικοί φορείς να είναι σε ετοιμότητα για τυχόν εμφάνιση νέων παθογόνων αλλά και αλλαγών στην επίπτωση των ήδη υπαρχόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ασφάλεια των μεταγγίσεων.

Abstract

The importance of blood components in human health and the dangers associated with hemorrhage were well recognized even in prehistoric times. Several diseases whether mental or physical were attributed to what was considered as one of the four elements of Hippocrate's humours theory.

From a historical perspective the first man to man transfusion was performed in 1818 followed by intensive relevant research. Additionally, the increased number of transfusions performed during the two world wars led to a deep understanding of transfusions pathophysiology and of the associated hazards. As a consequence blood banks were developed for the efficient production and storage of blood components. At the same time, it was realized that infectious diseases could spread through transfusions, with syphilis being the most common case. Although this threat has been addressed, in the decades to come several other pathogens emerged.

Thus, WHO suggested the guidelines that were adopted almost worldwide regarding the main infectious agents that all donated blood components should be tested for. As far as viral agents are concerned, WHO suggested blood screening for HIV, HBV and HCV, while it also suggested screening for HTLV1/2, WNV and CMV in regions with increased incidences. Greece and several other European countries perform blood screening for HTLV1/2 and WNV, while the UK and Ireland perform screening for CMV.

Another important aspect is the plethora of available analytic methods for the detection of pathogens and the selection of the most suitable based on its characteristics (specificity, sensitivity). The molecular methods are considered as game changes since their detection limit significantly reduced the so-called window period, rendering them invaluable diagnostic tools. It should be noted that differences among several countries (availability of materials and scientific personnel) result in variances regarding transfusion safety. Thankfully, the reduction of populations that required multiple and lifetime transfusions (due to the recombined clotting factors and the parental screening for thalassemia) as well as the constant development of biological technology greatly reduced the infection risk making transfusion a much safer option compared to the past. However, the emergence of new infectious agents and changes in the epidemiological profile of known pathogens must always be monitored in order for the blood transfusion safety to be preserved.

Εισαγωγή

Η σημασία του αίματος ήταν γνωστή από τους προϊστορικούς χρόνους ενώ αποτελούσε έναν εκ των τεσσάρων χυμών, με το φλέγμα, την κίτρινη και την μέλαινα χολή να συμπληρώνουν την τετράδα (**Εικόνα 1**). Με βάση αυτή τη θεωρία του Ιπποκράτη, η ασθένεια δεν ήταν παρά μια ανισορροπία μεταξύ των τεσσάρων αυτών στοιχείων [Yapijakis, 2009]. Η αναγνώριση της αιμορραγίας (αἷμα + ῥήγνυμι) ως απειλητικής για τη ζωή κατάστασης πιθανότατα συνέβη από τα πρώτα βήματα του ανθρώπου στη γη και αυτή ορίζεται ως η ορμητική ρήση αίματος, συνήθως απότοκο τραυματισμού.

Παρόλα αυτά, η προκλητή απώλεια αίματος (ως θεραπευτική προσέγγιση) αποτελούσε επί χιλιετηρίδες δημοφιλή τακτική είτε για λόγους δεισιδαιμονίας (απομάκρυνση κακών πνευμάτων) είτε επί πραγματικής ενδείξεως (αληθής πολυκυτταραιμία) η οποία ακόμα και σήμερα συχνά αντιμετωπίζεται με θεραπευτική αφαίμαξη [Jouanna, 1999].

Ωστόσο, η αιμορραγία δεν ήταν η μόνη κατάσταση που στην αρχαιότητα συσχέτιζε το αίμα με τη νόσο. Ενδιαφέρον προκαλεί η προτροπή του Πυθαγόρα προς τους μαθητές του να αποφεύγουν την βρώση κουκιών καθώς υπήρξε μάρτυρας περιστατικών τα οποία σήμερα θα αποκαλούσαμε κυάμωση, σχετιζόμενη με αιμόλυση και το νόσημα ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD (Αφυδρογονάση της 6 φωσφορικής γλυκόζης, Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase).

Ακόμα μεγαλύτερο ενδιαφέρον προκαλεί η έστω και έμμεση αναγνώριση από τον Εμπεδοκλή τον Ακραγαντινό μιας ασθένειας (η οποία κατά πάσα πιθανότητα ήταν η ελονοσία) για την οποία πρότεινε την αποξήρανση των ελών στην Σικελία (πόλη στην οποία ασκούσε τη δράση του το 490-430 π.Χ.) [Hart, 2001].

Έχοντας αντιληφθεί τη σημασία του αίματος, το επόμενο βήμα ήταν η προσπάθεια αναπλήρωσης σε περιπτώσεις απώλειας (όπως σε μεθαιμορραγικό υποογκαιμικό σοκ και αναιμίες). Οι πρώτες σύγχρονες προσπάθειες μετάγγισης ξεκίνησαν με την κατανόηση της κυκλοφορίας του αίματος η οποία αποτέλεσε αντικείμενο εντατικής μελέτης και απέδωσε καρπούς δίνοντας το μνημειώδες σύγγραμμά του Γουίλιαμ Χάρβευ (William Harvey) «Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus» το οποίο δημοσιεύτηκε το 1628. Ακολούθησαν αρκετά πειράματα μεταγγίσεων από ζώο σε ζώο καθώς και από ζώο σε άνθρωπο, ενώ η πρώτη καταγραφή τέτοιας «πειραματικής» μετάγγισης έγινε το 1666 [Hosgood, 1990].

Εικόνα 1. *Η Ιπποκρατική θεωρία των τεσσάρων χυμών, όπως αναπαρίστατο σε γερμανικό ημερολόγιο του 1480. Στο αίμα αποδίδονται χαρακτήρες πόθου και υπεροψίας.*

Αν και για τα σημερινά δεδομένα πρωτάκουστο, την εποχή που η μεταγγισιοθεραπεία βρισκόταν στα σπάργανα, ο καθηγητής φιλοσοφίας και μαθηματικών Ζαν Ντενίς (Jean Denis) στο Μοντπελιέ της Γαλλίας μετάγγιζε αίμα βοοειδών σε ανθρώπους, όχι λόγω απώλειας αίματος αλλά για την αντιμετώπιση ψυχικών παθήσεων. Πιστός στην θεωρία των τεσσάρων χυμών του Ιπποκράτη, πίστευε ότι η μετάγγιση με το αίμα ενός ήρεμου ζώου θα μπορούσε να έχει κατευναστική ψυχοτρόπο δράση σε ένα «θορυβημένο και διαταραγμένο μυαλό».

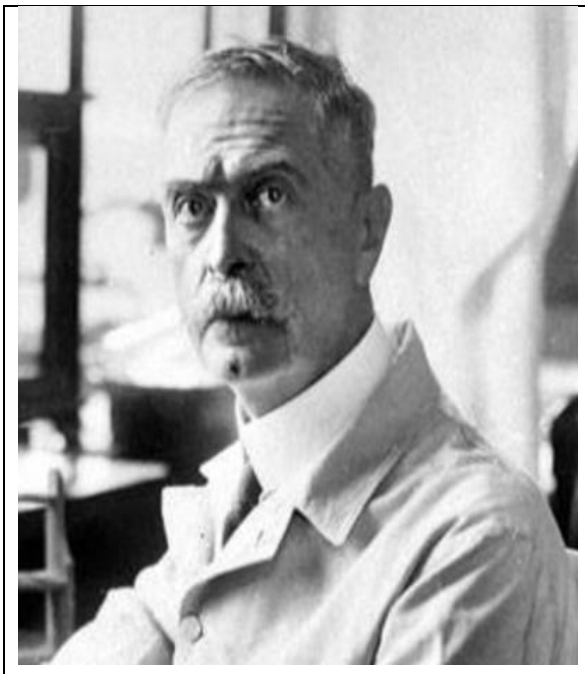
Ο πρώτος άνθρωπος που έλαβε μετάγγιση ως θεραπεία για λόγους ψυχικής υγείας ήταν ο Άρθουρ Κόγκα (Arthur Coga), ένας φοιτητής του Κέιμπριτζ (Cambridge) ο οποίος την 23η Νοεμβρίου του 1667 όχι απλώς μεταγγίστηκε με αίμα προβάτου αλλά επέζησε για να μεταγγιστεί εκ νέου στις 12

Δεκεμβρίου του ίδιου έτους. Δυστυχώς άλλα θύματα αυτής της ανορθόδοξης θεραπείας δεν είχαν την ίδια τύχη, ενώ οι θάνατοί τους αποτέλεσαν αίτιο διακοπής της μετάγγισης για οποιαδήποτε θεραπευτική ένδειξη.

Μια τομή στην ιστορία της μετάγγισης πραγματοποιήθηκε από τον Τζέιμς Μπλάντελ (James Blundell), έναν γυναικολόγο που υπηρετούσε στο νοσοκομείο Σέιντ Τόμας (Saint Thomas) του Λονδίνου. Ύστερα από την παρατήρηση του ότι ο θάνατος από αιμορραγία στο σκύλο μπορούσε να προληφθεί με μετάγγιση, ότι το αρτηριακό αίμα ήταν εξίσου αποτελεσματικό με το φλεβικό και ότι οι μεταγγίσεις σε σκύλους από ανθρώπινο δότη κατέληγαν σε θάνατο, αποτέλεσε θεμελιωτή της ιδέας της ομόλογης (από το ίδιο είδος και εν προκειμένω από άνθρωπο σε άνθρωπο) μεταμόσχευσης. Πρωτοπόρος για την εποχή του με τη χρήση εργαλείου δικής του εφεύρεσης πραγματοποίησε μετάγγιση από άνθρωπο σε άνθρωπο την οποία και παρουσίασε στις 22 Δεκεμβρίου του 1818 στην Ιατροχειρουργική Ένωση του Λονδίνου. Η πράξη του αυτή αποτέλεσε την απαρχή της μετάγγισης όπως την αντιλαμβανόμαστε σήμερα.

Καθώς η αναγνώριση του ρόλου της μετάγγισης γινόταν ολοένα και πιο αναγνωρίσιμη στον επιστημονικό κόσμο, η μελέτη των μεταγγίσεων εντατικοποιήθηκε. Αν και παράδοξο, είναι γεγονός πως οι μεταγγίσεις μέχρι το 1920 δεν λάμβαναν υπόψιν την ομάδα αίματος. Σχεδόν μισό αιώνα μετά τις μεταγγίσεις του Τζέιμς Μπλάντελ, το 1875 ο Λαντουά (Landois) δημοσίευσε την έρευνά του στην οποία παρατηρούσε πως η ανάμιξη ερυθροκυττάρων ενός ζώου με τον ορό από άλλο ζώο οδηγούσε σε αιμόλυση μέσα σε χρόνο δύο λεπτών. Λίγα χρόνια αργότερα, ο Καρλ Λαντστάινερ (Karl Landsteiner), ένας βοηθός στο παθολογοανατομικό ινστιτούτο της Βιέννης, έχοντας διαβάσει αυτή τη δημοσίευση, πραγματοποίησε μια αντίστοιχη μελέτη στον άνθρωπο. Στα αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν το 1901, περιέγραφε τις αντιδράσεις που προκύπταν από την ανάμιξη ορού και ερυθροκυττάρων 22 ανθρώπων. Ωστόσο προχώρησε ένα βήμα παραπέρα στη διερεύνηση του μηχανισμού, καταλήγοντας πως έχει ανοσολογική βάση.

Αρχικά αναγνώρισε τρεις ομάδες αίματος, την Α, την Β και την C. Τα άτομα της ομάδας C, είχαν ορούς που προκαλούσαν συγκόλληση στα ερυθροκύτταρα των ομάδων Α και Β. Την επόμενη χρονιά, δύο μαθητές του, οι Στούρλι και Ντεκαστέλλο (Stürli και Decastello) επιβεβαίωσαν τα ευρήματα σε μια μελέτη 155 ατόμων και επιπλέον αναγνώρισαν ορούς μιας ακόμα ομάδας που δεν περιείχαν συγκολλητίνες (η ομάδα ΑΒ). Ωστόσο, μόλις το 1920 έγινε καθολικά αποδεκτή η θεωρία των ομάδων αίματος, ενώ ο ίδιος ο Λαντστάινερ τιμήθηκε με Νόμπελ Ιατρικής το 1930 για την συνεισφορά του στην κατανόηση των ομάδων αίματος (**Εικόνα 2**).



New York T

Copyright, 1930, by The New York Times Company.

NEW YORK, FRIDAY, OCTOBER 31, 1930.

RISE
ANNA;
NTRAL

ters Buy
as Order

Dr. Landsteiner Wins Nobel Prize For His Medical Researches Here

Rockefeller Institute Scientist Honored Because of Work in Pathology and Immunology—Dr. Lee De Forest, Radio Inventor, Reported as Likely to Receive 1930 Physics Award.

By The Associated Press.

STOCKHOLM, Oct. 30.—Dr. Karl Landsteiner, eminent bacteriologist and pathologist, who since 1922 member of the Rocke- Research

today that Dr. Lee De Forest, Ame ican radio scientist, was likely to declared this year's winner of Nobel prize in physics. Profes Goldschmidt of Norway was said winner of the chemi

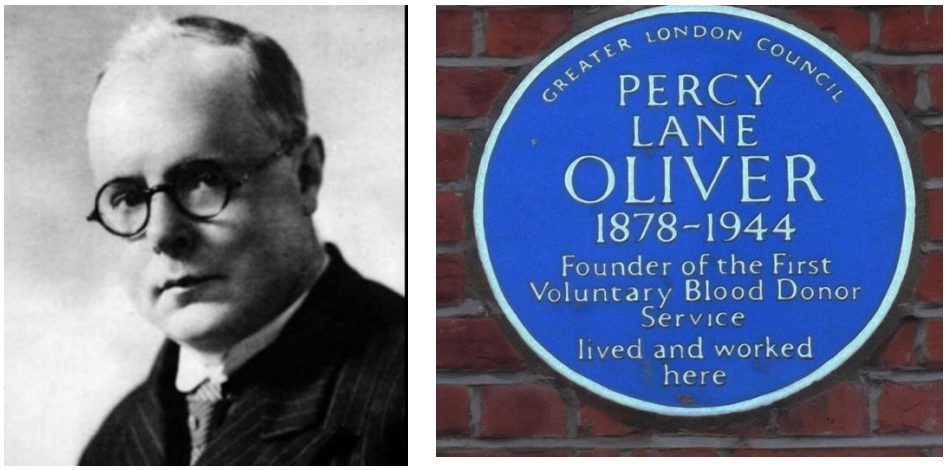
Εικόνα 2. *Ο Λανστάινερ (αριστερά) και απόσπασμα της New York Times περί της απονομής του Νόμπελ Ιατρικής το 1930.*

Ένα τέταρτο του αιώνα αργότερα και ύστερα από κλινικά συμβάματα (όπως μια περίπτωση αιμόλυσης μετά από συμβατή μετάγγιση σε γυναίκα ομάδας αίματος 0 από τον άντρα της που είχε επίσης την ίδια ομάδα αίματος) ανακαλύφθηκαν πρόσθετα αντιγονικά συστήματα. Χρειάστηκαν οι συντονισμένες προσπάθειες του μαθητή του Λανσταίνερ, Φίλιπ Λεβάιν (Philip Levine), του Γουίνερ (Wiener) καθώς και του Σερ Ροναλντ Φίσερ (Sir Ronald Fisher) για την αναγνώριση του Rhesus και των αλληλομόρφων c,C,d,D,e και E. Με μια διαδικασία χιονοστιβάδας, η μια έρευνα διαδέχονταν την άλλη και τελικά δημιουργήθηκε η δοκιμασία κατά Κουμπς (Coombs test) από τον ομώνυμο επιστήμονα, το οποίο βοηθούσε την αναγνώριση των αντιγόνων προ της μετάγγισης [Coombs, 1945]. Με τη δοκιμασία αυτή αναγνωρίστηκαν τα αντιγόνα Duffy (Fy) και Kidd (Jk). Το πρώτο έλαβε το όνομά του από τον Τζόζεφ Ντάφι (Joseph Duffy) έναν ασθενή με αιμορροφιλία, ενώ το δεύτερο από την Κίντ της οποίας το πέμπτο παιδί έπασχε από αιμολυτική νόσο των νεογνών και το σύστημα ονομάστηκε από τα αρχικά του (Jk).

Το επόμενο βήμα προόδου στις μεταγγίσεις ήταν η ανακάλυψη ενός αντιπηκτικού που θα σταματούσε την πήξη του αίματος λίγο μετά από την λήψη. Μέχρι να γίνει αυτό το βήμα, η μετάγγιση έπρεπε να γίνει εξαιρετικά άμεσα, ενώ η ποσότητα αίματος που μπορούσε να

μεταφερθεί ήταν μικρή. Αρχικά οι προσπάθειες για την υπερπήδηση αυτού του εμποδίου ήταν χειρουργικές και τα αποτελέσματα μάλλον πτωχά. Η χρήση μιας χημικής ένωσης ως μέσου αναστολής της πήξης αποδίδεται στον Ρίτσαρντ Λιούινσον (Richard Lewinsohn) ο οποίος το 1915 δημοσίευσε τα αποτελέσματά του μετά από μια τετραετία περαμάτων και αποδεικνύοντας ότι ένα διάλυμα 0,2% κιτρικού νατρίου μπορούσε να δρα αποτελεσματικά ως αντιπηκτικό χωρίς να έχει τοξική δράση ακόμα και όταν 2.500mL αίματος με αυτό το αντιπηκτικό μεταγγίζονταν. Το μίγμα βελτιώθηκε με την προσθήκη δεξτρόζης και το διάλυμα κιτρικού-δεξτρόζης υιοθετήθηκε από το Ηνωμένο Βασίλειο για τη χρήση του ως αντιπηκτικό στις μεταγγίσεις, ενώ τελικά στο μίγμα προστέθηκαν και φωσφορικά (Citrate-Phosphate-Dextrose CPD). Τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά, ενώ μια κλινική ανασκόπηση της εποχής κατέληξε ότι τα ερυθροκύτταρα είχαν βελτιωμένους χρόνους επιβίωσης και το ισοζύγιο οξέος βάσης του παραλήπτη δεν επηρεαζόταν [Louit, 1943].

Ένα ακόμα βήμα, που έφερε τις μεταγγίσεις στην μορφή που γνωρίζουμε σήμερα, ήταν η δημιουργία των τραπεζών αίματος. Η πρώτη υπηρεσία με αποστολή την μετάγγιση αίματος αποδίδεται στον Πέρσι Όλιβερ (Percy Oliver), γραμματέα του Βρετανικού Ερυθρού Σταυρού (**Εικόνα 3**). Ο ίδιος δεν ήταν γιατρός, αλλά δημόσιος υπάλληλος που είχε δουλέψει με πρόσφυγες κατά τον Α’ Παγκόσμιο Πόλεμο και για το έργο του τιμήθηκε με το μετάλλιο του Τάγματος της Βρετανικής Αυτοκρατορίας το 1918. Ύστερα από μια κλήση από το νοσοκομείο Κινγκς για εθελοντές για κάποια μετάγγιση, δημιουργήθηκε η σκέψη στον Όλιβερ να φτιάξει ένα δίκτυο πιθανών δοτών για ανάλογες περιπτώσεις. Συχνά η αστυνομία αναλάμβανε να ενημερώσει τους δότες, ενώ κάθε εθελοντής υποβαλλόταν σε φυσική και ορολογική εξέταση για τον αποκλεισμό της σύφιλης. Η υπηρεσία παρέχονταν δωρεάν και τα όποια κόστη αναλαμβάνονταν από φιλανθρωπικές οργανώσεις. Ενδεικτικό της αποτελεσματικότητας αυτού του δικτύου ήταν ότι οι υπηρεσίες του Όλιβερ χρησιμοποιήθηκαν μόλις 13 φορές το 1922 και 428 φορές το 1925. Μια ακόμα μεγαλύτερη ώθηση δόθηκε από την έλευση του Β’ Παγκοσμίου Πολέμου, οπότε και οι τράπεζες αίματος άρχισαν να οργανώνονται σε μεγαλύτερη κλίμακα και με μεγαλύτερες υποδομές.



Εικόνα 3. *Ο Όλιβερ Πέρσυ και η τιμητική πλακέτα στο Λονδίνο όπου στεγάστηκε η πρώτη υπηρεσία μετάγγισης αίματος.*

Ένα τελευταίο και αναπόσπαστο στοιχείο της ιστορίας της μετάγγισης αποτελεί η απαρχή της κλασματοποίησης του αίματος το 1940, καθώς μέχρι τότε η μετάγγιση ήταν συνώνυμη της μετάγγισης ολικού αίματος. Ο Β' Παγκόσμιος Πόλεμος έκανε έκδηλη την ανάγκη των μεταγγίσεων στους τραυματίες και ταυτόχρονα υπογράμμισε το πρακτικό πρόβλημα της μεταφοράς μεγάλου όγκου αίματος και της μετάγγισης στο πεδίο της μάχης. Παράλληλα έγινε κατανοητή η μεγάλη σημασία του πλάσματος στους ασθενείς που είχαν οξεία απώλεια αίματος. Πρωτεργάτης της απομόνωσης του πλάσματος υπήρξε ο Έντουιν Κόν (Edwin Cohn) καθηγητής Φυσικοχημείας της Ιατρικής Σχολής του Χάρβαρντ ο οποίος προσεγγίστηκε από το Γραφείο Έρευνας και Ανάπτυξης των ΗΠΑ για την απομόνωση στοιχείων του αίματος.

Το καλοκαίρι του 1940, ο Κον απομόνωσε διάφορα κλάσματα πρωτεϊνών του πλάσματος με την προσθήκη αιθανόλης διαδοχικά και σε κάθε στάδιο άλλαζε κάποια από τις συνθήκες όπως τη θερμοκρασία και το pH [Cohn, 1946]. Το κλάσμα I περιείχε κυρίως ινωδογόνο, τα κλάσματα II και III περιείχαν κυρίως σφαιρίνες, ενώ το κλάσμα V αλβουμίνη (λευκωματίνη). Κλινικές μελέτες σε εθελοντές καθώς και σε θύματα ατυχημάτων έδειξαν ότι το κλάσμα V μπορούσε να αμβλύνει τα συμπτώματα από την κυκλοφορική καταπληξία σε ασθενείς που είχαν χάσει αίμα και μάλιστα χωρίς να προκαλεί πρόσθετες παθολογίες. Μετά τα γεγονότα του Περλ Χαρμπορ όπου το κλάσμα V χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία κυρίως σε εγκαυματίες με τεράστια επιτυχία, η αλβουμίνη άρχισε να χρησιμοποιείται σε ευρεία κλίμακα χωρίς καν να γίνουν κλινικές μελέτες όπως θα γίνονταν σήμερα. Παράλληλα τα κλάσματα II και III ήταν αποτελεσματικά στην πρόληψη διάφορων μολύνσεων. Μια από τις πρώτες κλινικές μελέτες έδειξε ότι μια δόση ανοσοσφαιρίνης μπορούσε να προσφέρει παροδική προστασία έναντι της ερυθράς.

Πέραν όμως των τραυματιών του πολέμου, μια ακόμα ομάδα ωφελήθηκε τα μέγιστα από τα κλασματοποιημένα παράγωγα αίματος· οι ασθενείς με αιμορροφιλία. Μέχρι τότε, τα αγόρια με αιμορροφιλία δύσκολα έφταναν μέχρι την εφηβεία [Larsson, 1985] παρά τις όποιες προσπάθειες. Προσπάθειες έγιναν με τη χορήγηση πλάσματος (που περιείχε τον παράγοντα VIII) ωστόσο οι συχνές αλλεργικές αντιδράσεις αποτελούσαν σημαντική τροχοπέδη, ιδίως μετά από επανειλημμένη έκθεση. Με τη χρήση της τεχνικής της κρυοκαθίζησης οι ερευνητές της εποχής [Pool, 1964] απομόνωσαν την αντιαιμορροφιλική σφαιρίνη (αυτό που σήμερα γνωρίζουμε ως παράγοντα VIII) από αίμα δοτών. Ωστόσο, απαιτούνταν μεγάλες ποσότητες και ανάμιξη πλάσματος πολλών ασθενών (pooling) γεγονός που αύξανε δραματικά τον κίνδυνο μολύνσεων ιδίως των ηπατίτιδων και του HIV σε έναν κόσμο που δεν κατείχε τις σημερινές τεχνολογίες της μοριακής βιολογίας και που δεν μπορούσε να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά τους νοσούντες. Ωστόσο, η γενετική μηχανική, από το 1994 επέτρεψε την de novo σύνθεση του παράγοντα VIII (και του IX) όμως παρόλα αυτά η ανάγκη αυτών των παραγόντων από αιμοδότες δεν έχει μηδενιστεί ακόμα.

Στοιχεία και Στατιστικά της αιμοδοσίας

Προκειμένου να αντιληφθεί κανείς την διαρκή και επιτακτική ανάγκη του ελέγχου του αίματος για την παρουσία λοιμογόνων παραγόντων είναι απαραίτητο να αποκτήσει μια εικόνα του μεγέθους του πληθυσμού που αφορά η μετάγγιση. Για το λόγο αυτό κρίθηκε σκόπιμη η προσθήκη αυτού του κεφαλαίου που σκοπό έχει να αποδώσει την αιμοδοσία με αριθμούς, όπως αυτή αποτυπώνεται από τα στοιχεία του ΠΟΥ σε Ευρωπαϊκή αλλά και παγκόσμια κλίμακα.

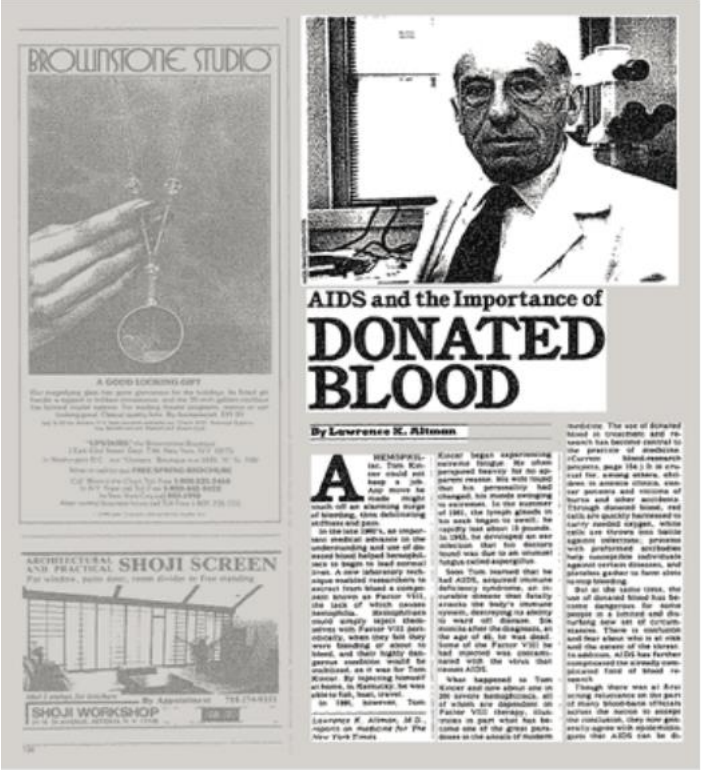
- Η μετάγγιση συνιστά μια θεραπευτική πράξη που αφορά 4.5 εκατομμύρια Αμερικανούς [giving blood]. Σε παγκόσμια κλίμακα, υπολογίζεται ότι ένας άνθρωπος χρειάζεται αίμα κάθε 2 δευτερόλεπτα. Με μια εναλλακτική διατύπωση, μέχρι να αναγνωσθεί μια φορά αυτή η σελίδα θα χρειαστούν αίμα 60 ασθενείς. Υπολογίζεται επίσης ότι 1 στους 7 ασθενείς που θα νοσηλευτούν θα χρειαστούν μετάγγιση σε κάποια φάση της νοσηλείας τους, μία ή και περισσότερες φορές.
- Παράλληλα με βάση την ισχύουσα νομοθεσία στην Αμερική, μόνο το 37% των ασθενών είναι σε θέση να αιμοδοτεί, ενώ ο αριθμός αυτός είναι αντίστοιχος και στην Ευρώπη. Οι λόγοι αποκλεισμού με βάση τον ΠΟΥ περιλαμβάνουν το ανεπαρκές σωματικό βάρος (<50kg), παθολογικές καταστάσεις (γρίπη, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης κ.τ.λ.) αλλά και συμπεριφορές του ατόμου (σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου, χρήση ψυχοτρόπων ουσιών) [WHO, 2011].
- Όσον αφορά τις διαφορετικές ομάδες αίματος, αυτές διακρίνονται κυρίως μέσω των αντιγόνων A, B, AB και 0 και του αντιγόνου Rh (θετικό ή αρνητικό). Αν και η ομάδα 0 Rh αρνητικό θεωρείται η σπανιότερη, στην κλινική πράξη η σπανιότερη είναι αυτή που χρειάζεται ο ασθενής και δεν είναι διαθέσιμη στα αποθέματα του νοσοκομείου. Μια μονάδα αίματος μπορεί να χωριστεί με κατάλληλη κατεργασία σε τρία διαφορετικά παράγωγα (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και πλάσμα) και κατ' επέκταση να σωθούν έως και τρεις ζωές ασθενών. Η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων είναι 120 ημέρες, ωστόσο τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν (εξωσωματικά) να συντηρηθούν μόνο για 42 ημέρες. Ασθενείς με παθήσεις όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία και η θαλασσαιμία χρειάζονται μηνιαίως μεταγγίσεις. Από δεδομένα που προέρχονται από τις ΗΠΑ, 80.000 ασθενείς χρειάζονται μεταγγίσεις λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, το 98% των οποίων είναι Αφρικανικής καταγωγής όπου και το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο HbS είναι ιδιαίτερα συχνό.

- Όσον αφορά τα αιμοπετάλια μπορούν να συντηρηθούν για 5 ημέρες, όσο δηλαδή και ο χρόνος ζωής τους στο αίμα. Ίδιος είναι και ο αριθμός συχνότητας των μεταγγίσεων σε ασθενείς που λόγω αιματολογικής ή άλλης πάθησης καθίστανται βαριά θρομβοπενικοί και χρειάζονται αιμοπετάλια για την πρόληψη μείζονων αιμορραγιών.
- Το πλάσμα μπορεί να αποθηκευτεί για χρονικό διάστημα που αγγίζει το ένα έτος. Θεραπευτικές ενδείξεις υπάρχουν σε πλήθος ασθενών, ιδίως βαρέως πασχόντων και αποσκοπούν στην αναπλήρωση παραγόντων πήξης ή πρωτεϊνών [Liumbruno, 2009]. Ιδίως για τους παράγοντες πήξης, οι ασθενείς με αιμορροφιλία βασίζονταν σε σημαντικότατο βαθμό στην χορήγηση εξωγενώς παραγόντων πήξης από διαφορετικούς αιμοδότες και διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο (όπως και όλοι οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς) για την μόλυνση από λοιμογόνους παράγοντες όπως ο HIV.
- Μέχρι στιγμής δεν φαίνεται πως υπάρχει κάποιο υποκατάστατο του αίματος και με βάση τις τρέχουσες έρευνες φαίνεται πως ο στόχος θα συνεχίσει να διαφεύγει από τα επιτεύγματα της βιολογίας στο εγγύς και, ενδεχομένως στο απώτερο μέλλον [Jahr, 2021].
- Αν το ποσοστό των αιμοδοτών αυξανόταν μόλις κατά 1%, η έλλειψη αίματος θα αποτελούσε παρελθόν. Δυστυχώς η έλλειψη αυτή αποτελεί μάστιγα της ιατρικής. Ένας ασθενής υποψήφιος για μεταμόσχευση οργάνου θα μπορούσε να χάσει αυτή τη σωτήρια επέμβαση λόγω έλλειψης συμβατού αίματος που απαιτείται για τη διενέργεια αυτής της εξαιρετικά αιματηρής επέμβασης. Ο υπ' αριθμόν ένας λόγος αιμοδότησης είναι «η ανάγκη να βοηθήσω αυτούς που το χρειάζονται» ενώ οι περισσότεροι μη αιμοδότες δεν αναφέρουν έναν συγκεκριμένο λόγο. Στον αντίποδα, 15% εξ 'αυτών αναφέρουν πως δεν έχουν αρκετό χρόνο. Στην **Εικόνα 4** παρουσιάζονται προωθητικές ενέργειες για την δωρεά αίματος.
- Σε διάστημα 5 ετών (2013-2018) παρατηρήθηκε αύξηση της τάξης των 7.8 εκατομμυρίων εθελοντικών αιμοδοσιών. Συνολικά, 79 χώρες συλλέγουν το 90% των αποθεμάτων του αίματος από εθελοντές (που δεν αποζημιώνονται) ενώ 56 χώρες συλλέγουν περισσότερο από το 50% των αποθεμάτων αίματος από την οικογένεια του ασθενούς ή επί πληρωμή.
- Από το σύνολο των 118,5 εκατομμυρίων εθελοντικών αιμοδοτήσεων σε παγκόσμια κλίμακα, το 40% συλλέγεται από χώρες με υψηλό βιοτικό επίπεδο, οι οποίες φιλοξενούν μόλις το 16% του πληθυσμού. Για κάθε 1000 ανθρώπους, 31,5 αιμοδοτήσεις γίνονται από χώρες υψηλού βιοτικού επιπέδου, 15,9 από χώρες μέσου ή υψηλού βιοτικού επιπέδου, 6,8 από χώρες μέσου ή και χαμηλού επιπέδου και 5 από χώρες χαμηλού βιοτικού επιπέδου.

Εικόνα 4. *Προωθητικές ενέργειες για την ευαισθητοποίηση του κοινού για αιμοδοσία στο Μεξικό (αριστερά) και στο Περού (δεξιά) [Globalcitizen].*

- Η μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων παραμένει ύψιστης σημασίας ζήτημα στην αιμοδοσία για την ανίχνευση των οποίων επιστρατεύονται οι πλέον προηγμένες τεχνικές της Μοριακής Βιολογίας. Με την χρήση αυτών των τεχνικών, ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV (Human Immunodeficiency Virus) είναι 1 στις 21,4 εκατομμύρια περιπτώσεις, της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV), 1 στις 12,6 εκατομμύρια περιπτώσεις και της ηπατίτιδας B (Hepatitis B Virus), 1 στις 7,5 εκατομμύρια περιπτώσεις.
- Στη χώρα μας όλοι οι αιμοδότες ελέγχονται για HIV, HBV, HCV, σύφιλη και HTLV (Human T Lymphotropic Virus), ενώ οι τεχνικές και τα πρωτόκολλα ελέγχου και αιμοεπαγρύπνησης θα αναφερθούν εκτενώς στα αντίστοιχα κεφάλαια.
- Η μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων έγινε ιδιαίτερα έκδηλη τη δεκαετία του 1980, η ανησυχία για την οποία πέρασε τα όρια της επιστήμης και άγγιξε το σύνολο των ανθρώπων. Η αδυναμία ευαίσθητης διάγνωσης και η αναποτελεσματικότητα των αντιρετροϊκών φαρμάκων σε μια εποχή όπου η γενετική μηχανική δεν μπορούσε να παρέχει τους παράγοντες πήξης προκαλούσαν φόβο σε σημαντική μερίδα του πληθυσμού. Αντιπροσωπευτικό αυτής της πραγματικότητας είναι η υπόθεση του Τομ Κινσερ (Tom

Kinser), ενός ασθενή με αιμορροφιλία Α. Αναγκασμένος να λαμβάνει τον παράγοντα VIII από συμπυκνωμένο πλάσμα αιμοδοτών, ήταν θέμα χρόνου να μολυνθεί από τον ιό HIV και να καταλήξει από αυτόν. Η ιστορία του παρουσιάστηκε από τον τύπο της εποχής (**Εικόνα 5**) ενώ κατέστη σαφές με τον πλέον κατηγορηματικό τρόπο ότι ο HIV δεν ήταν «πρόβλημα» των κοινωνικά ευάλωτων ομάδων, αλλά αποτελούσε έναν ιό που δεν έκανε κοινωνικές διακρίσεις.



***Εικόνα 5**. Πρωτοσέλιδο των New York Times (Νοέμβριος, 1984), για την ιστορία του Τομ Κίνσερ [Times, 1984].*

Διαθέσιμα είδη αναλύσεων

Προκειμένου να ταυτοποιηθεί η παρουσία συγκεκριμένων ιών στους προς μετάγγιση ασκούς, μια σειρά από αναλύσεις έχουν αναπτυχθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Οι αναλύσεις αυτές έχουν ως σκοπό την ανάδειξη της παρουσίας (εφόσον υπάρχουν), αντισωμάτων, αντιγόνων ή και του ίδιου του νουκλεϊκού οξέος του εκάστοτε λοιμογόνου παράγοντα. Οι δύο βασικές κατηγορίες τέτοιων αναλύσεων είναι:

Α) Οι ανοσοαντιδράσεις (ImmunoAssays, IAs)

Στις οποίες περιλαμβάνονται οι ενζυμικές ανοσοαντιδράσεις (Enzyme ImmunoAssays, EIAs), οι ανοσοαντιδράσεις χημειοφωταύγειας (ChemiLuminescent ImmunoAssays, CLIAs) και οι αιμοσυγκολλητινοαντιδράσεις (HaemAgglutination Assays, HA Assays).

Β) Οι αντιδράσεις που βασίζονται στην ενίσχυση και ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων (Nucleic acid Amplification Technology Assays, NAT Assays) με κύριο εκπρόσωπο την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction) PCR και τις παραλλαγές της.

Η κάθε κατηγορία παρουσιάζει τα δικά της μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα τα οποία και θα αναλυθούν στην παρούσα ενότητα.

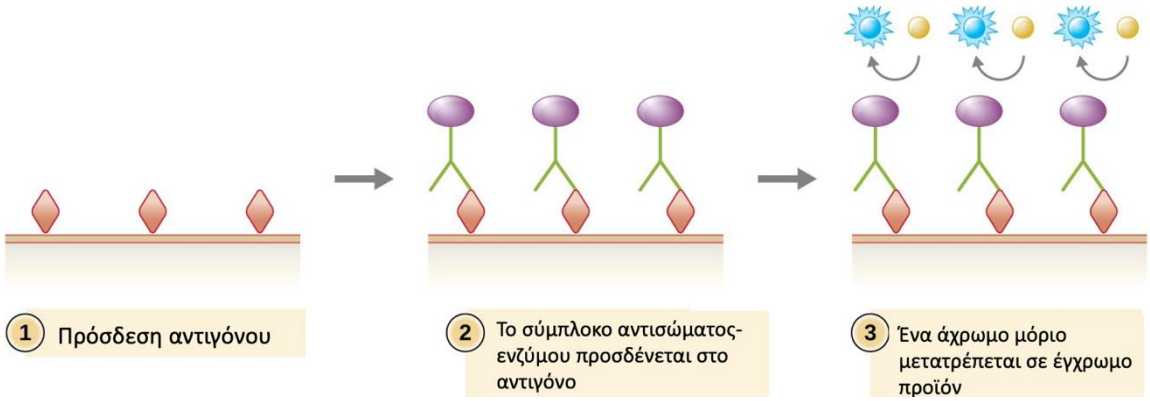
Ανοσοαντιδράσεις (IAs)

Η μεθοδολογία των ανοσοαντιδράσεων βασίζεται στην ύπαρξη ενός αντισώματος, το οποίο συνδέεται με κατάλληλο υπόστρωμα (όπως ένα ιϊκό αντιγόνο) και το τελικό αποτέλεσμα αυτής της σύνδεσης είναι ο σχηματισμός έγχρωμου προϊόντος (στην περίπτωση των EIAs) ή την παραγωγή φωτός (CLIAs). Αξίζει να σημειωθεί, ότι μια παρεμφερής ανοσοαντίδραση η ραδιοανοσοαντίδραση (RadioImmunoAssay, RIA) επιστράτευε ραδιονουκλίδια, που η γ διάσπαση (εκπομπή φωτονίων, ακτινοβολία γ) αποτελούσε την πηγή σήματος, είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα [Archer, 1983].

Ωστόσο ο μικρός χρόνος ζωής, η διαχείριση των αποβλήτων και οι κίνδυνοι από την χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας από το προσωπικό την εκτόπισαν.

Επιγραμματικά, σε μια αντίδραση ΙΑ, μπορεί να ανιχνευθεί τόσο το αντιγόνο όσο και το αντίσωμα (αλλά όχι το γενετικό υλικό του ιϊκού παράγοντα). Στην πιο απλή μορφή, ένα αντίσωμα βρίσκεται ακινητοποιημένο (στερεά φάση) σε ένα μικροβοθρίο. Το αντίσωμα αυτό θα προσδέσει το αντιγόνο του κλινικού δείγματος και στη συνέχεια θα προσδεθεί ένα ακόμα αντίσωμα συνδεδεμένο με ένα ένζυμο που θα καταλύσει την αντίδραση μετατροπής του άχρωμου υποστρώματος σε ένα έγχρωμο προϊόν. Τα βήματα της αντίδρασης αναπαρίστανται στην **Εικόνα 6**.

Όσον αφορά τον αριθμό των δειγμάτων που μπορούν να εξεταστούν ταυτόχρονα είναι μεγάλος και ανάλογα τον τύπο της ανάλυσης μπορεί να ξεπεράσει και τα 96 δείγματα (96 plate). Ως προς την αυτοματοποίηση της μεθόδου, αυτή μπορεί να είναι είτε απόλυτα χειροκίνητη, είτε με ανοικτά συστήματα που δεν είναι αποκλειστικά για την συγκεκριμένη ανάλυση (non dedicated open systems) καθώς και αυτοματοποιημένα συστήματα κλειστού τύπου που είναι ειδικά για δεδομένη ανάλυση (dedicated closed systems).



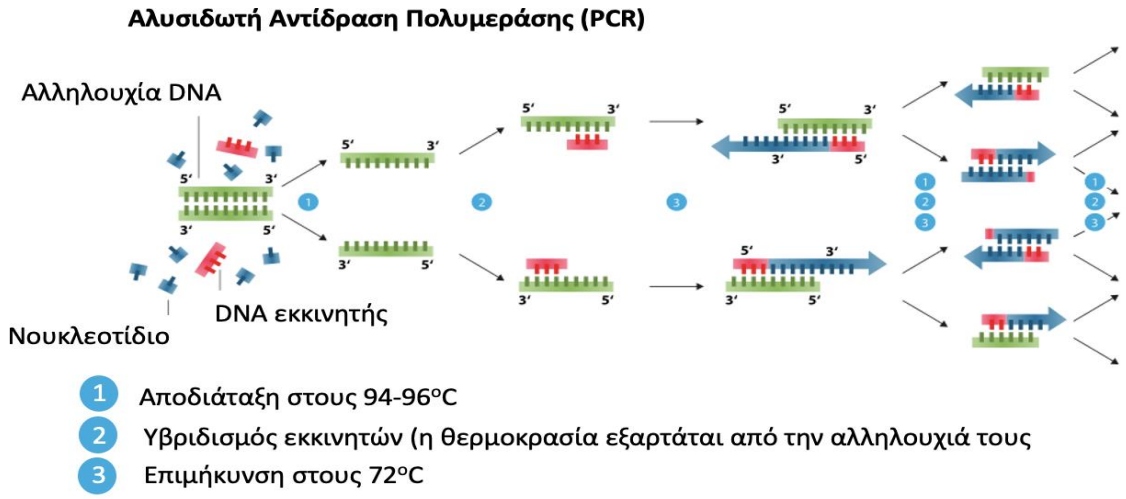
Εικόνα 6. *Τα βήματα μιας τυπικής ανοσοαντίδρασης.*

Ανίχνευση Νουκλεϊκών οξέων

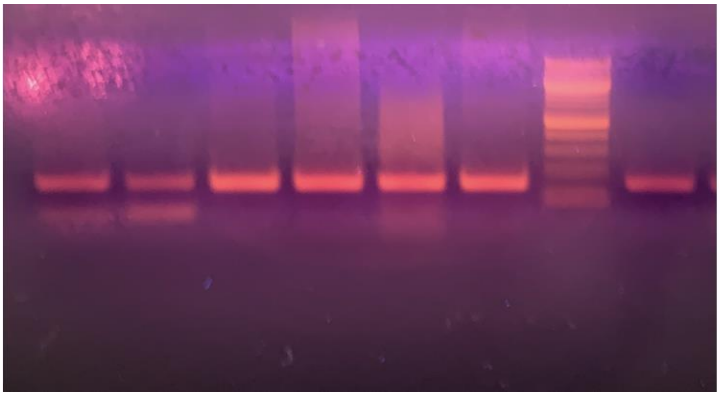
Η Ανίχνευση Νουκλεϊκών Οξέων μέσω πολλαπλασιασμού αλληλουχιών (NAT) συνιστά μια τεχνική ρουτίνας για την ανίχνευση της παρουσίας νουκλεϊκών οξέων ιών στα προς μετάγγιση παράγωγα (αλλά και σε μη σχετιζόμενες με μετάγγιση διαγνωστικές εξετάσεις). Σε αυτού του είδους τις αναλύσεις, ο στόχος είναι ένα συγκεκριμένο τμήμα DNA/RNA του ιού το οποίο πολλαπλασιάζεται

in vitro. Με αυτόν τον τρόπο καθίσταται δυνατή η ανίχνευση ενός ιού (μέσω του DNA/RNA) ακόμα και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις του γενετικού του υλικού.

Μια τυπική ανάλυση που ανήκει σε αυτή την κατηγορία είναι η PCR. Στην αντίδραση αυτή τμήμα DNA (ή το RNA αφού έχει μετατραπεί σε cDNA) πολλαπλασιάζεται εκλεκτικά και εκθετικά σε μια αντίδραση που αποτελεί προσομοίωση της αντιγραφής του DNA *in vitro*. Συγκεκριμένα ένα ζεύγος εκκινητών υβριδίζεται σε κατάλληλη θερμοκρασία (εξαρτάται από το πλήθος GC στην αλληλουχία του εκκινητή) με την αποδιατεταγμένη αλληλουχία στόχο (ένας εκκινητής ανά κλώνο). Στη συνέχεια με τη βοήθεια μιας θερμοάντοχης πολυμεράσης (Thermophillus aquaticus Polymerase, Taq Polymerase) η οποία διατηρεί την ενεργότητα της σε υψηλές θερμοκρασίες προστίθενται νουκλεοτίδια στον επεκτεινόμενο κλώνο. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μια ζώνη που φθορίζει σε UV παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου (ή κάποιας νεότερης χρωστικής που προσδένεται στο δίκλωνο DNA) η οποία σηματοδοτεί την πολλαπλασιασμένη αλληλουχία. Εναλλακτικά, στην πιο εξελιγμένη της μορφή, την PCR πραγματικού χρόνου (Real Time PCR) το αποτέλεσμα εμφανίζεται στην οθόνη του υπολογιστή ως μια σιγμοειδής καμπύλη (επί θετικού αποτελέσματος) ενώ η πληροφορία είναι πλέον ποσοτική (π.χ. αριθμός αντιγράφων ανά μονάδα όγκου). Στην **Εικόνα 7** περιγράφεται η αλληλουχία των βημάτων μιας αντίδρασης PCR ενώ στην **Εικόνα 8** η παρουσίαση των αποτελεσμάτων με βάση τον τύπο της PCR (συμβατική ή πραγματικού χρόνου). Συνήθως τα δείγματα δοκιμάζονται είτε μεμονωμένα είτε ένας μικρό αριθμός (ανάλογα το ισχύον πρωτόκολλο) στην ίδια αντίδραση (mini pooling) χάρη στην εξαιρετική ευαισθησία της μεθόδου. Σε περίπτωση που μια δεξαμενή (pool) εμφανίσει θετικό αποτέλεσμα, το κάθε δείγμα αναλύεται ξεχωριστά.



Εικόνα 7. *Τα βήματα της PCR.*



Εικόνα 8. *Το αποτέλεσμα μιας συμβατικής PCR όπως απεικονίζεται σε πήκτωμα αγαρόζης (αριστερά) και η σιγμοειδής καμπύλη (δεξιά) της PCR πραγματικού χρόνου (Real Time PCR).*

Κριτήρια επιλογής αναλυτικών μεθόδων

Η επιλογή της κατάλληλης ανάλυσης για κάθε μολυσματικό παράγοντα στην αιμοδοσία (εν προκειμένω για τους ιϊκούς παράγοντες) είναι ζωτικής σημασίας για την ασφάλεια των ασθενών που μεταγγίζονται. Η επιλογή αυτή πρέπει να λαμβάνει υπόψιν της τους διαθέσιμους πόρους, το υπάρχον επιστημονικό προσωπικό και την κατάρτισή του, το είδος του εξοπλισμού και τα απαιτούμενα ανά ανάλυση αναλώσιμα. Παράλληλα, βασικά κριτήρια επιλογής της αναλυτικής μεθόδου είναι το χρονικό περιθώριο (η λεγόμενη περίοδος παραθύρου, window period) μεταξύ της μόλυνσης και της θετικοποίησης της δοκιμασίας. Ο αριθμός των ψευδών θετικών της κάθε μεθόδου (σφάλματα τύπου Ι) είναι ιδιαίτερα σημαντικός δείκτης καθώς ένας υψηλός αριθμός ψευδών θετικών θα οδηγούσε στην απόρριψη δειγμάτων που αν μεταγγίζονταν θα ωφελούσαν τους λήπτες. Σημαντικός παραμένει και ο παράγοντας της πολυπλοκότητας της μεθόδου και αν απαιτείται η χρήση κάποιου αναλυτή προκειμένου να αυτοματοποιηθεί η όποια διαδικασία.

Για τις περισσότερες περιπτώσεις, καταλληλότερες κρίνονται οι ανοσοαντιδράσεις (EIAs, CLIAs) οι οποίες σε πολλές περιπτώσεις έχουν αναπτυχθεί ειδικά για αυτό τον σκοπό. Η διαγνωστική τους ευαισθησία βελτιώνεται διαρκώς και πολλές φορές είναι συγκρίσιμη με αυτή των NAT [Lin 2017] χωρίς όμως να μειώνουν εξίσου το χρονικό παράθυρο ανίχνευσης. Παρέχουν το χειρισμό μεγάλου εύρους δειγμάτων τα οποία πολλές φορές τοποθετούνται σε σειρές μικροβοθρίων (96 well plates). Αξίζει να αναφερθεί ότι στην κατηγορία των ανοσοαντιδράσεων ανήκουν και οι αιμοσυγκολλητινοαντιδράσεις οι οποίες αν και δεν έχουν κάποια αξιόλογη εφαρμογή στον

ιολογικό έλεγχο εντούτοις χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του αίματος για σύφιλη [Sarkodie, 2017].

Με βάση τις συστάσεις του WHO οι μοριακές τεχνικές NAT έχουν συγκεκριμένες ενδείξεις με βάση τις οποίες θα πρέπει να επιστρατεύονται. Αν και συνιστούν εξαιρετικά ευαίσθητες τεχνικές οι οποίες «μειώνουν» το χρονικό παράθυρο της μόλυνσης, σε χώρες με χαμηλή επίπτωση μιας δεδομένης μόλυνσης (την οποία στοχεύει ο έλεγχος του αίματος) η χρήση τους είναι περιορισμένη καθώς ο αριθμός των δοτών που βρίσκονται εντός της περιόδου αυτής είναι εξαιρετικά μικρός. Αντίθετα, σε χώρες στις οποίες υπάρχει υψηλή επίπτωση της μόλυνσης αναμένεται να υπάρχει σημαντικός αριθμός αιμοδοτών οι οποίοι μπορεί να είναι μη ανιχνεύσιμοι με τις μη NAT μεθόδους και επομένως η αιμοδότηση να εγκυμονεί σημαντικό κίνδυνο νόσησης των ληπτών [Laperche, 2008]. Συνδυάζοντας τα παραπάνω, η επιλογή για τη χρήση των τεχνικών NAT πρέπει να λάβει υπόψιν της τόσο την επίπτωση στον πληθυσμό στόχο (δηλαδή στους αιμοδότες μιας συγκεκριμένης χώρας) καθώς και τα διαθέσιμα μέσα (διαθέσιμοι πόροι, προσωπικό και εξοπλισμός) προκειμένου να εξασφαλιστεί μια χρυσή τιμή κόστους και οφέλους.

Όσον αφορά τις λεγόμενες ταχείες αναλύσεις (rapid tests) η πάγια σύσταση [WHO 2009; Mbanya, 2013; Candotti 2018; Mba, 2018] παραμένει να αποφεύγονται παρά τις διαρκώς βελτιούμενες προδιαγραφές. Τα μειονεκτήματά τους είναι πολλαπλά και σε αυτά περιλαμβάνονται, ξεκινώντας από το προ-αναλυτικό προς το μετα-αναλυτικό στάδιο, τα εξής:

- Δεν είναι σχεδιασμένα για την ανάλυση πολλαπλών δειγμάτων. Σε αντίθεση με τις ανοσολογικές μεθόδους όπου επιστρατεύονται συχνά τα 96 plates, η ανάλυση μεγάλου αριθμού δειγμάτων καθίσταται δυσχερής.
- Υπολείπονται σε ευαισθησία των εναλλακτικών αναλύσεων (NAT και IAs) [Candotti, 2018; Mba, 2018] ενώ δεν είναι αυτοματοποιημένα.
- Απαιτείται η καταγραφή τους από το προσωπικό γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρά σφάλματα.

Ωστόσο, ο ΠΟΥ [WHO, 2009] τις προτείνει με σχετική επιφύλαξη σε επείγουσες καταστάσεις όταν άλλες τεχνικές δεν είναι διαθέσιμες προς χρήση, με την προϋπόθεση επιβεβαίωσής τους με IAs σε δεύτερο χρόνο.

Οι μεταδιδόμενες κατά την μετάγγιση μολύνσεις

Οι λοιμογόνοι παράγοντες (στους οποίους περιλαμβάνονται και τα βακτήρια και οι ιοί) είναι ικανοί να προκαλέσουν σημαντικά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας, ιδίως αν αναλογιστεί κανείς ότι ο προς μετάγγιση ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε δυσμενή κατάσταση η οποία και αποτέλεσε το αίτιο της μετάγγισης (πολυτραυματίας, χειρουργικός ασθενής κτλ.) [Eastman, 2012]. Με βάση τον ΠΟΥ [WHO, 2009] τα εξής τέσσερα χαρακτηριστικά καθιστούν έναν παράγοντα αιματογενώς μεταδιδόμενο:

- Ο παράγοντας πρέπει να υπάρχει στην κυκλοφορία του αίματος και πολλές φορές σε υψηλή συγκέντρωση.
- Να είναι σταθερός στους 4°C ή και σε ακόμα χαμηλότερες θερμοκρασίες.
- Από τη μόλυνση μέχρι την εμφάνιση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της νόσου (η ασυμπτωματική περίοδος, ή εναλλακτικά περίοδος επώασης) να μεσολαβεί σημαντικό χρονικό διάστημα.
- Ο μολυσμένος δότης να είναι είτε ασυμπτωματικός ή να εμφανίζει ήπια νόσο και επομένως να μην ανιχνευτεί κατά την κλινική αξιολόγηση (προ της αιμοδοσίας) [Conteras, 1998].

Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι ένας μεγάλος αριθμός λοιμογόνων παραγόντων θα μπορούσε δυνητικά να βρίσκεται στο αίμα ενός αιμοδότη και να μεταφερθεί στον λήπτη επιβαρύνοντας την πρόγνωσή του. Το πρόβλημα περιπλέκεται περισσότερο, όχι μόνο από το γεγονός ότι ένας δότης θα μπορούσε να έχει μολυνθεί πρόσφατα από έναν λοιμογόνο παράγοντα αλλά και από το γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς θα λάβουν μαζικές μεταγγίσεις οι οποίες θα προέρχονται από διαφορετικούς δότες.

Προκειμένου η μετάγγιση να είναι η ασφαλέστερη δυνατή, από την σκοπιά της μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων είναι απαραίτητη η γνώση των εξής παραμέτρων:

- Η περίοδος «παραθύρου» από την μόλυνση μέχρι την θετικοποίηση της αναλυτικής μεθόδου η οποία και διαφέρει ανά μολυσματικό παράγοντα.
- Το είδος του βιοδείκτη που θα αναζητηθεί (αντίσωμα, επίτοπος, νουκλεϊκό οξύ).
- Το επιδημιολογικό προφίλ των ιογενών λοιμώξεων της περιοχής/χώρας του αιμοδότη.

Είναι εύκολα αντιληπτό ότι το πρώτο βιομόριο που θα είναι ανιχνεύσιμο είναι το νουκλεϊκό οξύ του παράγοντα, ακολουθούμενο από το αντιγόνο και τέλος από το αντίσωμα το οποίο συνιστά και την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του δότη προς την ιϊκή εισβολή. Υπάρχει σαφώς η δυνατότητα χρήσης συνδυασμού ανίχνευσης διαφορετικών αντιγόνων (όπως στην περίπτωση του HIV που θα αναφερθεί στη συνέχεια όπου είναι εφικτή η ταυτόχρονη μέτρηση αντιγόνου και αντισώματος) [Urio, 2015; Abrahim, 2019] αλλά και η χρήση επιβεβαιωτικών μεθόδων σε περίπτωση που κάποια άλλη εμφανίσει θετικό αποτέλεσμα. Παράλληλα, η χρήση ή όχι NAT όπως αναφέρθηκε προηγουμένως εφαρμόζεται με γνώμονα το επιδημιολογικό προφίλ, τους διαθέσιμους πόρους και το διαθέσιμο επιστημονικό προσωπικό.

Όσον αφορά την διαχείριση του αίματος των αιμοδοτών, ο ΠΟΥ έχει εκδώσει συστάσεις τις οποίες και ανανεώνει ανά τακτά χρονικά διαστήματα [WHO 2009; WHO 2011; WHO 2019] στον **Πίνακα 1**.

1	Τόσο η λήψη ολικού αίματος όσο και η λήψη μεμονωμένων συστατικών του αίματος πρέπει να ελέγχεται για την παρουσία λοιμογόνων παραγόντων πριν την διάθεσή τους για κλινική ή άλλη βιοϊατρική χρήση.
2	Ο έλεγχος όλων των αιμοδοτών θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός για τους ακόλουθους ιϊκούς παράγοντες και με την χρήση των αναφερόμενων βιοδεικτών.
2α	*Έλεγχος για HIV-1 και HIV-2 είτε μέσω του συνδυασμού αντιγόνου-αντισώματος είτε για την ανίχνευση των αντισωμάτων μεμονωμένα.*
2β	*Έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας Β μέσω της ανίχνευσης του επιφανειακού αντιγόνου (HBsAg).*
2γ	*Έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας C είτε μέσω του συνδυασμού αντιγόνου-αντισώματος είτε μέσω της ανίχνευσης των αντισωμάτων μεμονωμένα.*
2δ	*Έλεγχος για Σύφιλη (Treponema pallidum) μέσω των ειδικών τρεπονημικών αντισωμάτων (αν και δεν ανήκει στους ιούς, αναφέρεται χάριν πληρότητας).*
3	Έλεγχος για πρόσθετους λοιμογόνους παράγοντες ανάλογα με το επιδημιολογικό προφίλ της χώρας.
4	Οι τεχνικές ανίχνευσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας αναλυτικές μεθόδους που παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και που έχουν εγκριθεί ειδικά για τον έλεγχο των προς μετάγγιση ασκών.

5	Ορολογικές μέθοδοι με κατάλληλες προδιαγραφές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πριν την χρήση πρόσθετων μεθόδων όπως η ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων.
6	Μόνο αίμα και συστατικά του αίματος που δεν δίνουν θετική δοκιμασία στους υπό δοκιμή παράγοντες θα πρέπει να μεταγγίζονται.
7	Όλα τα δείγματα που δίνουν θετική κάποια από τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές θα πρέπει να απομακρύνονται από τα υπόλοιπα, να σημαίνονται κατάλληλα και να τοποθετούνται σε ασφαλές μέρος μέχρι να γίνει η απόρριψη τους ή να κρατηθούν για χρήση στον ποιοτικό έλεγχο με τρόπο συμβατό με την κείμενη νομοθεσία.

Πίνακας 1. *Συστάσεις του ΠΟΥ για την διαχείριση των δειγμάτων στην αιμοδοσία.*

Ιογενείς λοιμώξεις με σύσταση ελέγχου σε παγκόσμια κλίμακα

Με βάση την επίπτωση στον πληθυσμό αλλά και το γεγονός ότι επιφέρουν σημαντική νοσηρότητα ή και θνητότητα, ο ΠΟΥ συστήνει στις αντίστοιχες οδηγίες διαχρονικά [ΠΟΥ, 2011] τον έλεγχο για τους εξής τρεις ιούς:

HIV (Human Immunodeficiency Virus, Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας)

HBV (Hepatitis B Virus, Ιός της Ηπατίτιδας Β)

HCV (Hepatitis C Virus, Ιός της Ηπατίτιδας C)

Στις ακόλουθες παραγράφους θα αναφερθούν στοιχεία της βιολογίας των ιών και των αντίστοιχων λοιμώξεων, ο κίνδυνος μόλυνσης/μετάδοσης, οι προτεινόμενες τεχνικές ανάλυσης για την ανίχνευσή τους καθώς και οι σχετιζόμενες συστάσεις του ΠΟΥ.

HIV

Γενικά

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας πιστεύεται ότι μεταδόθηκε από μη ανθρώπινα πρωτεύοντα στον άνθρωπο σε αρκετές περιπτώσεις από το 1900 [Faria, 2014]. Ωστόσο, από το 1980 και μετά ο ιός τράβηξε την παγκόσμια προσοχή, ακόμα πιο έντονα και από ότι η πανδημία της λοίμωξης COVID-19 (SARS-CoV-2) το 2020 και τα επόμενα χρόνια. Ο λόγος αυτής της παγκόσμιας ανησυχίας βασίστηκε στο γεγονός ότι ολοένα και περισσότεροι άνθρωποι (και ιδιαίτερα ομοφυλόφιλοι άρρενες) εμφάνιζαν προοδευτικά επιδεινούμενη και ανεξήγητη ανοσοανεπάρκεια. Χρειάστηκαν περίπου δύο χρόνια μέχρι αυτή η νοσολογική οντότητα να λάβει όνομα και να ονομαστεί Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS) [Deek, 2015] και ως αίτιο αυτού να αποδοθεί ο ιός HIV [Barre-Sinoussi, 1983].

Μέχρι σήμερα, υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 75 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί από τον ιό και αυτή τη στιγμή οι άνθρωποι που έχουν μολυνθεί προσεγγίζουν τα 37 εκατομμύρια σε παγκόσμια κλίμακα [UN, 2015]. Ο εν λόγω ιός συνιστά μείζον αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας ανά την υφήλιο με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση στην υποσαχάρια Αφρική [GBD, 2013].

Όσον αφορά την φυσική πορεία της νόσου ξεκινά με την μόλυνση και την εγκατάσταση του ιού στους βλεννογόνους και την διασπορά του στα λεμφικά όργανα [Faria, 2014]. Περίπου μέσα σε 10 μέρες ο ιός γίνεται ανιχνεύσιμος στο αίμα και το φορτίο του αυξάνεται εκθετικά τις επόμενες εβδομάδες, φτάνοντας το μέγιστο την ημέρα 30 γεγονός που συμπίπτει χρονικά με την εμφάνιση των αντισωμάτων. Αυτή η περίοδος συνιστά και την πλέον μολυσματική. Σύντομα το ανοσοποιητικό σύστημα καταφέρνει και ελέγχει ως ένα βαθμό τη νόσο και τα επίπεδα αντιγραφής του ιού παραμένουν σχετικά σταθερά για μια χρονική περίοδο που μπορεί να διαρκέσει ακόμα και χρόνια [Mellors, 1996].

Τελικά, μέσω σύνθετων μηχανισμών που δεν είναι απόλυτα ξεκάθαροι, ολοένα και περισσότερα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα μολύνονται και καταστρέφονται από τον ιό, γεγονός που δημιουργεί μείζονα διαταραχή στην αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού συστήματος [McCune, 2001]. Μετά από την πάροδο αρκετών ετών μια κλινικά έκδηλη ανοσοκαταστολή λαμβάνει χώρα με τον ασθενή να εμφανίζει τις αποκαλούμενες ευκαιριακές λοιμώξεις αλλά και κακοήθειες (με προεξέχουσα το σάρκωμα Kaposi). Ο θάνατος τυπικά επέρχεται σε μια δεκαετία, ωστόσο για μια μικρή κατηγορία ασθενών το χρονικό διάστημα είναι πολύ μεγαλύτερο ενώ για κάποιους άλλους η νόσος δεν εξελίσσεται ποτέ σε AIDS [Deeks, 2007].

Όσον αφορά την μετάδοσή του, λίγες νόσοι (όπως και η λέπρα) έχουν επιφέρει τέτοιο κοινωνικό στίγμα και περιθωριοποίηση του ατόμου, αποδίδοντας την νόσο σαν ένα είδος «τιμωρίας» του ασθενούς. Δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα δίδονται στην **Εικόνα 9** με το αχαρακτήριστο για τα σημερινά δεδομένα πρωτοσέλιδο της New York Post αλλά και της ταινίας Φιλαδέλφεια που περιγράφει την πραγματική ιστορία ενός δικηγόρου που απολύθηκε εξαιτίας ακριβώς της μόλυνσης από τον HIV.

NEW YORK POST

FINAL

TONIGHT: Cloudy, mid 50s TOMORROW: Cloudy, mid 60s. Details: Page 2.

Stocks: P. 41

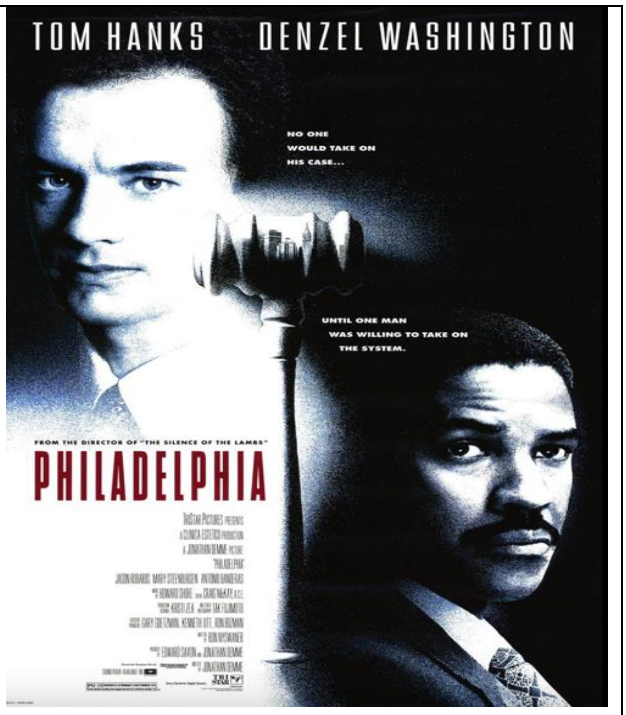
TV listings: P. 95

TUESDAY, OCT. 6, 1987 Founded by Alexander Hamilton in 1801 35 CENTS

Triggered 'gay cancer' epidemic in U.S.

THE MAN WHO GAVE US AIDS

STORY ON PAGE THREE



Εικόνα 9. *Πρωτοσέλιδο της εφημερίδας New York Post το 1987 (αριστερά) και το εξώφυλλο της ταινίας Φιλαδέλφεια (Philadelphia) που περιγράφει τη νομική διαμάχη ενός δικηγόρου με μια από τις μεγαλύτερες δικηγορικές εταιρείες κατόπιν απολύσεως του πρώτου λόγω μόλυνσης από τον HIV (βασισμένο σε αληθινή ιστορία).*

Μετάδοση της νόσου

Οι τρόποι μετάδοσης του HIV αποτελούνται από τρεις διαφορετικές οδούς: μετάδοση μέσω των βλεννογόνων, μετάδοση κατά τη λύση της συνέχειας του δέρματος και μέσω κάθετης μετάδοσης από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό [Shaw, 2012]. Η αρχική αβεβαιότητα για τους τρόπους μετάδοσης (άγνοια της επιστημονικής κοινότητας για το αν θα μπορούσε να μεταδοθεί μέσω σταγονιδίων κατά την ομιλία ή ακόμα χειρότερα κατά τις κοινωνικές επαφές) οδήγησε στην απομόνωση τα πρώτα χρόνια της εμφάνισης της νόσου. Ο φόβος των συνεπειών της αθεράπευτης για την εποχή νόσου (προ της έλευσης της αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής αποτελεσματικότητας που αποκαλείται εν συντομία HAART) οδήγησε σε αυτό που το άρθρο του περιοδικού “New England” [Gonslaves, 2014] αποκαλεί τοξικό μίγμα επιστημονικής άγνοιας και δημόσιας παράνοιας.

Χρειάστηκε μια σειρά μελετών [Hladik, 2008; McElrath, 2008; Powers, 2008; Boiily, 2009] προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι πιθανοί τρόποι μετάδοσης καθώς και να ποσοτικοποιηθεί η πιθανότητα νόσησης μετά από έκθεση.

- Προκειμένου για έκθεση γυναίκας σε κολπική επαφή κατά την οποία ήρθε σε επαφή με αίμα ή σπέρμα μολυσμένου ατόμου, ο κίνδυνος μόλυνσης εκτιμάται στη 1 στις 200 περιπτώσεις.
- Προκειμένου για έκθεση άντρα μέσω της ουρήθρας ή άλλου τμήματος του πέους το οποίο έρχεται σε επαφή με εκκρίσεις του κόλπου, του πρωκτού ή /και αίμα η πιθανότητα μόλυνσης εκτιμάται 1 στις 700 περιπτώσεις.
- Προκειμένου για έκθεση (ανεξαρτήτως φύλου) του ανώτερου πεπτικού σε σπέρμα ή αίμα η πιθανότητα μόλυνσης εκτιμάται στις 1 στις 2.500 περιπτώσεις.
- Προκειμένου για έκθεση (ανεξαρτήτως φύλου) του κατώτερου πεπτικού (πρωκτός) σε σπέρμα ή αίμα η πιθανότητα ανέρχεται στις 1 στις 20.
- Κατά την είσοδο του μολυσματικού παράγοντα απευθείας στο αίμα (όπως στις περιπτώσεις των παραγώγων αίματος) η πιθανότητα μόλυνσης ανέρχεται σε 95 στις 100 περιπτώσεις.

Το τελευταίο εύρημα εξηγεί το υψηλό ποσοστό μολύνσεων του HIV σε ασθενείς που λάμβαναν συμπυκνωμένους παράγοντες πήξης πριν την εποχή της γενετικής μηχανικής. Εξηγεί επίσης την αναγκαιότητα για την χρήση των πλέον σύγχρονων τεχνικών προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφάλεια, από ιολογικής σκοπιάς, των προς μετάγγιση παραγώγων του αίματος. Ένα ακόμα στοιχείο που επηρεάζει την μετάδοση είναι και το φορτίο (αριθμός ιϊκών σωματιδίων ανά μονάδα όγκου, συνήθως σε μL). Ωστόσο, αν και ένα χαμηλό φορτίο «εξασθενεί» την πιθανότητα μετάδοσης [Kimberly, 2014] από τις άλλες οδούς, η απευθείας χορήγηση των παραγώγων αίματος στην κυκλοφορία ελάχιστα επηρεάζει την πιθανότητα μη μετάδοσης.

Μέθοδοι ανίχνευσης του HIV (HIV-1 και HIV-2) στην αιμοδοσία

Οι στόχοι των αναλύσεων για την ανεύρεση του HIV σε δείγματα προερχόμενα από αιμοδότες είναι:

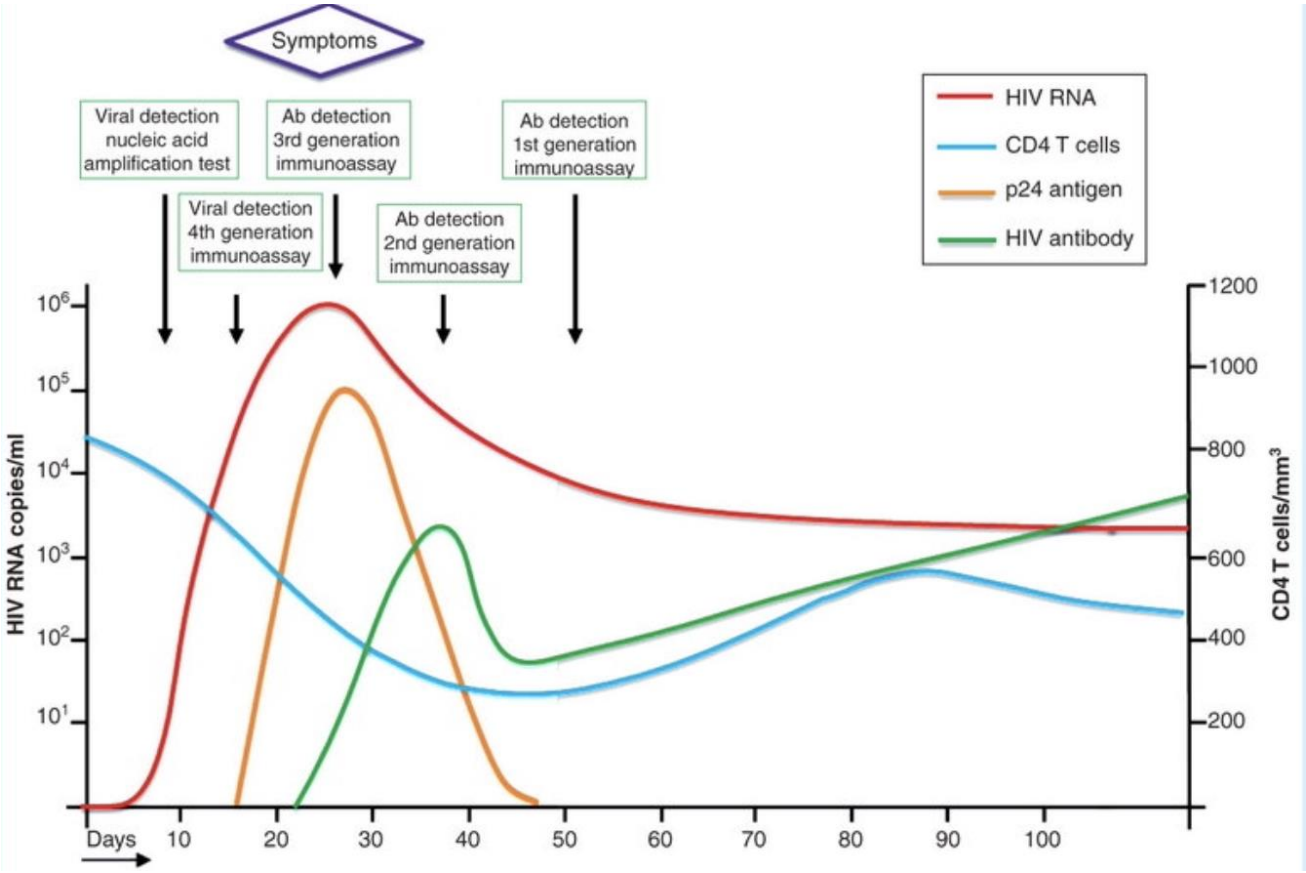
Οι ορολογικοί δείκτες: anti-HIV-1 και anti-HIV-2 και η ιϊκή πρωτεΐνη p24 (p24 Ag).

Οποιαδήποτε τεχνική ανάλυσης θα πρέπει να αποσκοπεί κατ' ελάχιστον στην ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι των HIV-1 και HIV-2 καθώς ακόμα και σήμερα παραμένει η πλέον αξιόπιστη μέθοδος ελέγχου. Ιδανικά η ανάλυση θα έπρεπε να συμπληρώνεται και από την αναζήτηση του αντιγόνου στο ίδιο δείγμα. Τα αντισώματα θεωρητικά μπορούν να ανιχνευτούν μετά το πέρας τουλάχιστον τριών εβδομάδων από την στιγμή της μόλυνσης και περίπου 6 ημέρες μετά την ανίχνευση του αντιγόνου p24 στο αίμα. Με τη σειρά του το αντιγόνο αυτό εμφανίζεται 3 με 10

ημέρες μετά την θετικοποίηση των τεχνικών NAT (ανίχνευση RNA) και η ανίχνευσή του μπορεί να μειώσει περαιτέρω την περίοδο παραθύρου από 7 σε 3 ημέρες πρό της ανίχνευσης του αντισώματος.

Η δεύτερη τεχνική ανίχνευσης του HIV, βασίζεται στον εντοπισμό και τον πολλαπλασιασμό συγκεκριμένων τμημάτων του γενετικού του υλικού (RNA) χρησιμοποιώντας NAT. Το σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι η θετικοποίησή της νωρίτερα από ότι οποιαδήποτε άλλη μέθοδος σε διάστημα που κυμαίνεται από 7 με 11 μέρες από την στιγμή της μόλυνσης. Στο χρονικό αυτό διάστημα δεν έχουν δημιουργηθεί αντισώματα που να μπορούν να ανιχνευτούν και επομένως το νουκλεϊκό οξύ του ιού παραμένει ο δείκτης με τον οποίο επιτυγχάνεται η πλέον έγκαιρη ανίχνευση διαχρονικά. Η ανίχνευση του RNA μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού μέσω της μετάγγισης μολυσμένου αίματος το οποίο έχει αποκτηθεί κατά την περίοδο του παραθύρου των ανοσολογικών μεθόδων που βασίζονται στην ανίχνευση αντιγόνου ή αντισωμάτων.

Στην **Εικόνα 10** φαίνονται οι περίοδοι παραθύρου για την ανίχνευση του HIV μέσω NAT (λιγότερο από 10 μέρες από την στιγμή της μόλυνσης), της θετικοποίησης των ανοσοαντιδράσεων 4ης γενιάς (2 εβδομάδες) και της θετικοποίησης των αντισωμάτων στην ανοσοαντίδραση 3ης γενιάς [Routy, 2015].



Εικόνα 10. *Γραφική αναπαράσταση των μεταβολών του HIV RNA, των CD4+ κυττάρων, του αντιγόνου p24 και των αντισωμάτων έναντι του HIV συναρτήσει του χρόνου.*

Τέλος, με βάση τις οδηγίες του ΠΟΥ υπάρχουν δύο συστάσεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μόλυνσης από HIV μέσω της οδού της μετάγγισης:

- Ο έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας μια ανοσοαντίδραση υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για τα anti-HIV-1 και anti-HIV-2 ή η συνδυαστική μέθοδος αντιγόνου αντισώματος (EIA/CIA).

- Ο έλεγχος των παραγώγων αίματος μέσω ταχέων αντιδράσεων (rapid tests) θα πρέπει να περιορίζεται για έκτακτες καταστάσεις ή σε εξαιρετικά απομακρυσμένες περιοχές.

HBV

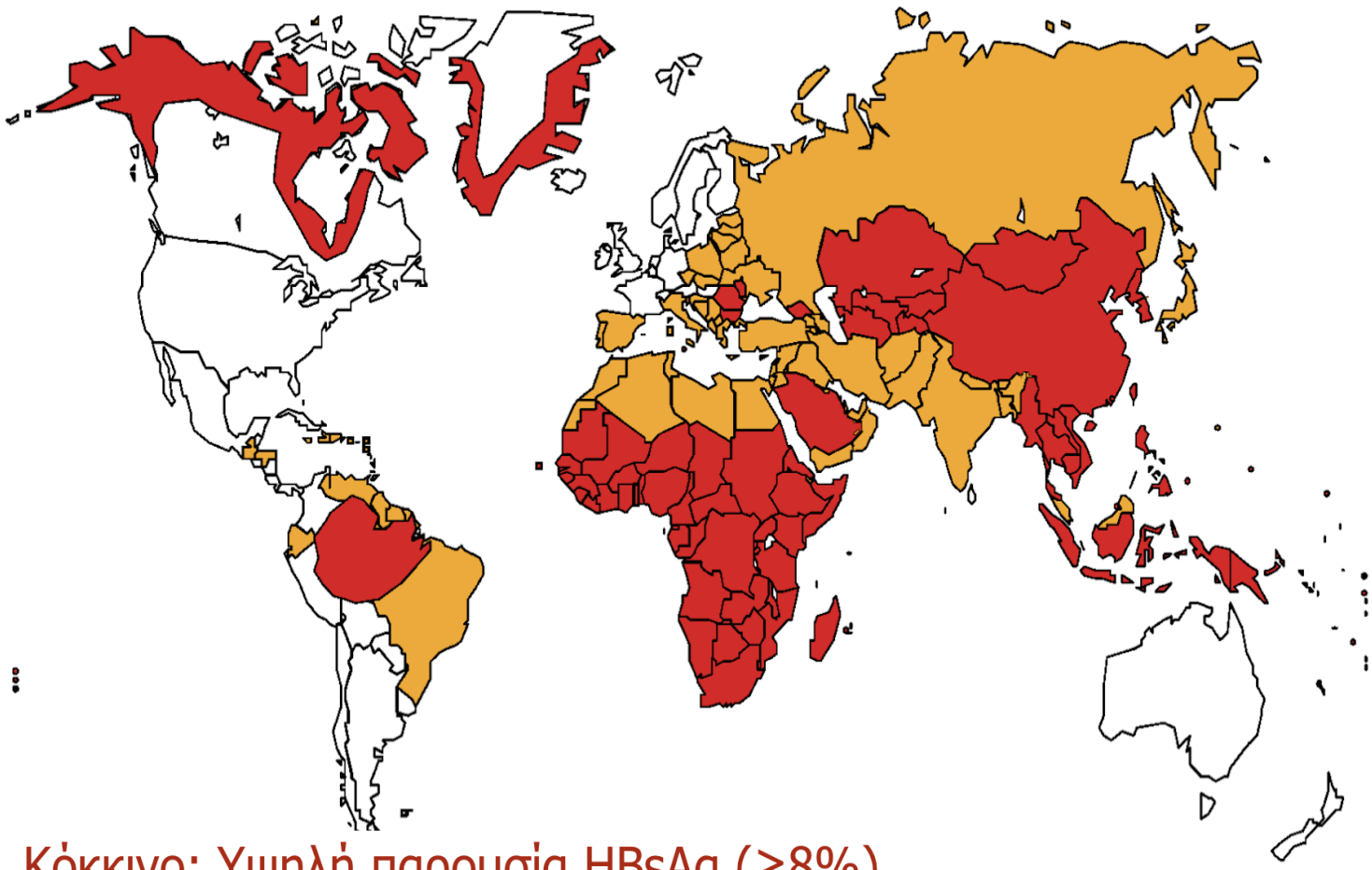
Γενικά

Ο ιός της Ηπατίτιδας Β (Hepatitis B Virus - HBV) συνιστά ένα μείζον πρόβλημα παγκόσμιας υγείας και είναι υπεύθυνος για μια δυνητικά θανατηφόρο μόλυνση του ήπατος. Πιστεύεται ότι το 2015 περίπου 260 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούσαν από τον ιό όντας στο στάδιο της χρόνιας λοίμωξης ενώ κατεγράφησαν 900.000 θάνατοι σχετιζόμενοι με αυτή την ηπατίτιδα [ΠΟΥ, 2020]. Γεωγραφικά, η μεγαλύτερη επίπτωση εντοπίζεται στο δυτικό Ειρηνικό και στην Αφρική [Samje, 2021].

Ο ιός HBV περιέχει ως γενετικό υλικό ένα δίκλωνο μόριο DNA (double stranded DNA, dsDNA) μήκους 2,3kb. Συσκευασμένο με μια ιϊκή πολυμεράση σε ένα εικοσαεδρικό καψίδιο το οποίο συναρμολογείται από τις πυρηνικές πρωτεΐνες του HBV (HBV core) [Summers, 1975].

Στην **Εικόνα 11** αναπαρίστανται σε χρωματική κλίμακα τα ποσοστά θετικότητας για το επιφανειακό αντιγόνο ανά την υφήλιο [ECDC, 2010].

Στον **Πίνακα 2** περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των ανθρώπων που θα ωφεληθούν από τον προληπτικό έλεγχο για μόλυνση από HBV [Tang, 2018].



Κόκκινο: Υψηλή παρουσία HBsAg (≥8%)
Πορτοκαλί: Μέση παρουσία HBsAg (2-7%)
Λευκό: Χαμηλή παρουσία HBsAg (<2%)

Εικόνα 11. Τα επίπεδα θετικότητας για το HBsAg σε παγκόσμια κλίμακα

- Άτομα γεννημένα σε χώρες με τουλάχιστον μέτρια επίπτωση της νόσου (>=2% του πληθυσμού θετικό για τον HBsAg).
- Άτομα με τουλάχιστον έναν εκ των δύο γονέων προερχόμενο από χώρα με υψηλή επίπτωση (>8% του πληθυσμού θετικό για HBsAg).
- Όλες οι εγκυμονούσες γυναίκες.
- Μέλη οικογενειών και οι ερωτικοί σύντροφοι οποιουδήποτε βρίσκεται σε κατάσταση χρόνιας μόλυνσης από τον HBV.
- Άτομα που εμπίπτουν στις ακόλουθες κατηγορίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης (>=2%) για λοίμωξη από HBV: έγκλειστοι σε φυλακές, οι χρήστες παράνομων ναρκωτικών ουσιών, οι άντρες που έχουν ερωτικές σχέσεις με άντρες, ασθενείς με HIV και ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα C.
- Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και γενικότερα επαγγελματίες υγείας.
- Ασθενείς που βρίσκονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία (όπως χημειοθεραπευτικά σχήματα), ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ανοσορυθμιστικά μόρια (όπως αντι-TNF παράγοντες).
- Ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση.

Οποιοσδήποτε ασθενής πληροί κάποιο από τα προαναφερθέντα κριτήρια έχει ισχυρή σύσταση για την διενέργεια ορολογικού ελέγχου για HBsAg, για αντισώματα έναντι του HBsAg και για αντισώματα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου (anti-HBc). Σε περίπτωση που τόσο το HBsAg όσο και τα αντι-HBsAg είναι αρνητικά το άτομο συνίσταται να εμβολιαστεί. Γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης και δεν έχουν ανοσοποιηθεί για τον ιό (γυναίκες που λαμβάνουν ενδοφλέβια ναρκωτικά ή έχουν σεξουαλικές επαφές με άτομα θετικά στον ιο) θα πρέπει να εμβολιαστούν.

Πίνακας 2: *Κριτήρια ελέγχου οροθετικότητας για τον HBV.*

Μετάδοση της νόσου

Κατά το διάστημα που υπάρχει παρουσία του HBV στο αίμα, τα επίπεδά του μπορούν να ποικίλουν σημαντικά μεταξύ ασθενών αλλά και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Σε πρόσφατα μολυσμένα άτομα, το ιϊκό DNA είναι κατά κανόνα παρόν στην κυκλοφορία αλλά κατά κύριο λόγο σε χαμηλά επίπεδα. Σε άτομα που έχουν χρόνια λοίμωξη από τον ιό, υπάρχει πιθανότητα να είναι μολυσματικά (παρουσία ιϊκού DNA στην κυκλοφορία) ή μη μολυσματικά (απουσία ιϊκού DNA) και η ιαιμία αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή ή και παντελώς απούσα. Ο έλεγχος για το HBsAg θα αποκαλύψει την μόλυνση με τον HBV, αλλά δεν επαρκεί για την διαφοροποίηση μεταξύ οξείας και χρόνιας μόλυνσης.

Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ αυτών των δύο καταστάσεων δεν σχετίζεται με τον έλεγχο του προς μετάγγιση αίματος: όλα τα θετικά για HBsAg δείγματα θα πρέπει να θεωρούνται ως δείγματα υψηλού κινδύνου για τη μετάδοση του HBV και δεν θα πρέπει να επιτρέπεται η χρήση τους. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες [Gerlich, 2007; Satake, 2007] υποδεικνύουν ότι ακόμα και σε περίπτωση δειγμάτων αρνητικών για HBsAg, υπάρχουν αιμοδότες που θα έχουν χαμηλά αλλά ανιχνεύσιμα επίπεδα ιϊκού DNA (occult ηπατίτιδα) τα οποία θα μπορούσαν να μεταδοθούν μέσω της μετάγγισης και κατ' επέκταση να προκαλέσουν μόλυνση και νόσο από HBV στον λήπτη.

Μέθοδοι ανίχνευσης του HBV στην αιμοδοσία

Ο ορολογικός έλεγχος για τον HBV είναι ιδιαίτερα περίπλοκος. Ένας διαφορετικός αριθμός ορολογικών δεικτών αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, στους οποίους περιλαμβάνονται το επιφανειακό αντιγόνο HBsAg και το αντίσωμα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου, αντι-HBc. Επιπρόσθετα, το DNA του HBV μπορεί να ανιχνευτεί στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αν και όταν το επιφανειακό αντιγόνο είναι αρνητικό στον ορολογικό έλεγχο, τα επίπεδα του HBV DNA στην κυκλοφορία είναι χαμηλά και ενδεχομένως η ιαιμία παροδική (όχι σταθερά επίπεδα).

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της παρουσίας του HBV έχουν ως σκοπό την ανάδειξη ενός εκ των ακολούθων στόχων:

Α) Ορολογικοί δείκτες

- Επιφανειακό αντιγόνο της Ηπατίτιδας Β
- Αντίσωμα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου έναντι της Ηπατίτιδας Β (σε επιλεγμένες περιπτώσεις)

Β) Μοριακοί δείκτες

- Ανίχνευση του ιϊκού νουκλεϊκού οξέος: HBV DNA

Επιφανειακό αντιγόνο Ηπατίτιδας Β: Το HBsAg συνιστά τον πρώτο δείκτη που επιστρατεύτηκε στα προγράμματα ελέγχου του αίματος σε παγκόσμια κλίμακα. Φυσιολογικά εμφανίζεται μέσα σε διάστημα τριών εβδομάδων από την εμφάνιση του HBV DNA και τα επίπεδα του αυξάνονται από εκείνο το σημείο ταχύτατα [Gerlich, 2007].

Το γεγονός αυτό εξηγεί την μεγάλη αξιοπιστία των μεθόδων ανίχνευσής του. Η παρουσία του HBsAg μπορεί να υποδεικνύει μια πρόσφατη ή μια χρόνια μόλυνση και επομένως δυνητική μολυσματικότητα. Ο περισσότεροι φορείς που διεκπεραιώνουν μεταγγίσεις ελέγχουν το αίμα για την παρουσία HBsAg χρησιμοποιώντας εξαιρετικά ευαίσθητες ανοσοαντιδράσεις. Οι συγκολλητινοαντιδράσεις είναι διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται σε ορισμένες χώρες, ωστόσο υστερούν σε ευαισθησία όχι μόνο από τις ανοσοαντιδράσεις αλλά ακόμα και από τα ταχεία τεστ (rapid tests).

Αντίσωμα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου της Ηπατίτιδας Β: Το αντι-HBc γίνεται ανιχνεύσιμο μεταγενέστερα της θετικοποίησης του επιφανειακού αντιγόνου και σηματοδοτεί την απαρχή της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή στην μόλυνση από HBV. Σε γενικές γραμμές, τα αντι-HBc παραμένουν θετικά εφόρου ζωής ανεξαρτήτως της κλινικής έκβασης της νόσου (εκρίζωση της μόλυνσης ή μετάπτωση αυτής σε χρονιότητα). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ανίχνευση των αντι-HBc έχει περιορισμένη αξία συγκρινόμενη με το HBsAg όταν έχει ήδη θετικοποιηθεί το τελευταίο.

Ωστόσο, κατά τη διάρκεια αποδρομής της μόλυνσης το επιφανειακό αντιγόνο ενδέχεται να αρνητικοποιηθεί (επίπεδα χαμηλότερα του ορίου ευαισθησίας των ανοσοαντιδράσεων). Τα αντι-HBs σε αυτή την περίπτωση ανιχνεύονται σχετικά γρήγορα, αλλά υπάρχει ένα μικρό χρονικό παράθυρο στο οποίο ο μόνος ανιχνεύσιμος ορολογικός δείκτης της νόσου να είναι τα αντι-HBc

ακόμα και αν υπάρχει ιαιμία (με χαμηλό φορτίο) και επομένως ο ασθενής/δότης να είναι μολυσματικός.

Σε περίπτωση που ο έλεγχος για αντι-HBc ενταχθεί για χρήση στον έλεγχο ρουτίνας θα ήταν απαραίτητος ο διαχωρισμός μεταξύ ατόμων που είναι θετικοί στα αντισώματα λόγω προηγούμενης μόλυνσης που έχει αποδράμει (φυσική μόλυνση) και επομένως είναι μη μολυσματικοί και ατόμων που φέρουν ακόμα τον ιό και επομένως μπορούν να τον μεταδώσουν. Σε έναν πληθυσμό στον οποίο καταγράφεται υψηλή επίπτωση της νόσου, ο αριθμός των αιμοδοτών με ενδείξεις φυσικής παρελθούσας μόλυνσης αναμένεται να είναι υψηλός και να οδηγήσει σε λανθασμένη απόρριψη ασκών αίματος οι οποία θα χαρακτηριστούν ως μολυσματικοί. Καθώς η παρουσία των αντι-HBs είναι προστατευτική, ο έλεγχος για αντι-HBs όλων των θετικών για αντι-HBc θα απαιτείτο προκειμένου να διακριθούν οι μολυσμένοι από τους μη μολυσμένους δότες. Σε γενικές γραμμές, επίπεδα αντι-HBs κάτω των 100 mIU/mL είναι συνήθως αποδεκτά ως το ελάχιστο επίπεδο προστατευτικών αντισωμάτων όσον αφορά τον έλεγχο του αίματος. Δείγματα αίματος στα οποία το επιφανειακό αντιγόνο είναι αρνητικό, τα αντι-HBc θετικά και τα αντι-HBs μεγαλύτερα από 100mIU/mL θεωρούνται σε γενικές γραμμές ασφαλή και αποδεκτά για αποδέσμευση και χρήση.

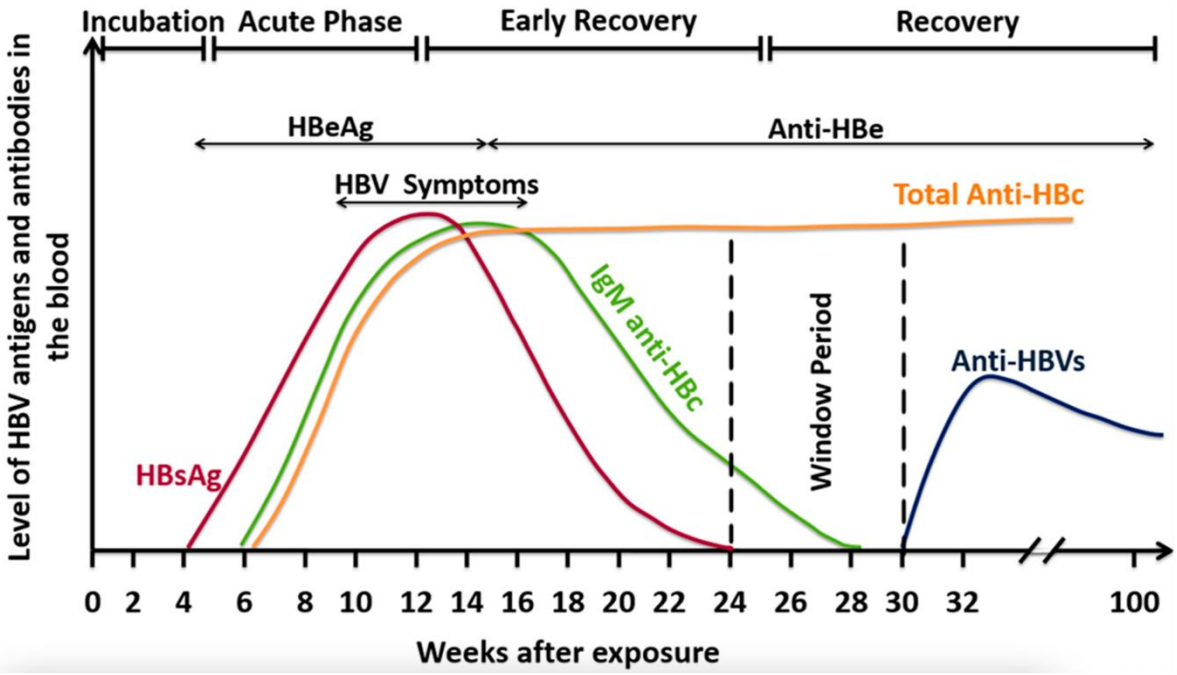
Ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας είναι ότι οι αντιδράσεις αντι-HBc συχνά επιδεικνύουν υψηλά επίπεδα μη ειδικότητας. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τα προβλήματα που σχετίζονται με την επιβεβαίωση της θετικότητας για αντι-HBc, συχνά οδηγούν σε μια κατάσταση στην οποία η αντι-HBc θετικότητα αναγνωρίζεται επί απουσίας οποιουδήποτε άλλου δείκτη μόλυνσης από τον ιο και που η πλειονότητα αυτής της θετικότητας προέρχεται από την μειωμένη ειδικότητα και δεν αντανακλά μόλυνση από HBV. Επομένως, αν και ο έλεγχος για αντι-HBc έχει ορισμένα πλεονεκτήματα σε ορισμένες καταστάσεις, τα προβλήματα που σχετίζονται με την απόδοση των δοκιμασιών για την ανίχνευσή τους και η πολυπλοκότητα στον χειρισμό ασθενών με ανοσία έναντι του HBV ενδεχομένως βαραίνει περισσότερο από αυτά τα πλεονεκτήματα [Katz, 2008].

Μια ακόμα εξέταση που αποσκοπεί στην διάγνωση της λοίμωξης από HBV είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALanine aminotransferase, ALT) που παλαιότερα ήταν γνωστή ως SGOT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase, Γλουταμική Πυροσταφιλική Τρανσαμινάση του Ορού). Αρχικά, η εν λόγω εξέταση χρησιμοποιήθηκε σε ορισμένες χώρες για τον έλεγχο για ηπατίτιδα C και η χρήση του ελέγχου για HCV αποτελούσε μια προσπάθεια για μείωση της επίπτωσης αυτού που ήταν τότε γνωστό ως μη-A, μη-B ηπατίτιδα οφειλόμενη στην μετάγγιση (post-transfusion non-A, non-B Hepatitis, PTNANBH) [WHO 2009]. Η

ALT συνιστά ένα ένζυμο το οποίο υπάρχει κατά κύριο λόγο στα ηπατοκύτταρα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα επίπεδα του στην κυκλοφορία είναι χαμηλά, ενώ τα αυξημένα επίπεδα αντανακλούν ηπατική βλάβη. Καθώς καταστρέφονται τα ηπατοκύτταρα, το περιεχόμενο τους απελευθερώνεται στην κυκλοφορία γεγονός που εντοπίζεται με την οξεία άνοδο του ενζύμου στην κυκλοφορία. Βασικό αλλά όχι αποκλειστικό αίτιο της ηπατικής βλάβης συνιστά η μόλυνση από ιό.

Η ALT συνιστά έναν μη ειδικό δείκτη για τη μόλυνση από HBV. Με την έλευση του ελέγχου για HCV φαίνεται πως ο προσδιορισμός των επίπεδων της ALT δεν παρέχει κανενός είδους όφελος ως προς την ασφάλεια του προς μετάγγιση αίματος [Busch, 2007].

Η πλέον αξιόπιστη και σύγχρονη μέθοδος που ελαττώνει τον κίνδυνο αιματογενούς μετάδοσης της HBV είναι η ανίχνευση του ίδιου του γενετικού υλικού του ιού. Παρουσιάζει το ιδιαίτερο πλεονέκτημα ότι θετικοποιείται στην περίοδο του παραθύρου για την θετικοποίηση του HBsAg [Biswas, 2003]. Χαμηλά επίπεδα του HBV DNA έχουν επίσης ανιχνευτεί στο αίμα ατόμων μετά από ανάρρωση από τον ιό και την εξαφάνιση του HBsAg από το αίμα σε μια κατάσταση που ορίζεται ως παράδοξη χρόνια λοίμωξη από HBV (occult ηπατίτιδα) [Gerlich, 2007; Satake, 2007]. Στην **Εικόνα 12** παρουσιάζονται οι διακυμάνσεις του HBsAg (μέγιστα επίπεδα περί την 12η ημέρα) και του αντι-HBc (μέγιστα επίπεδα την 14η ημέρα) [Al-Sadeq, 2019].



Εικόνα 12. *Μεταβολές των επιπέδων των HBsAg, HBeAg, Anti-HBe και Anti-HBc συναρτήσει του χρόνου.*

HCV

Γενικά

Ο ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus - HCV) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1960 και χαρακτηριζόταν από την μικρή περίοδο επώασής του και την απότομη αύξηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό των ασθενών που ήταν προσβεβλημένοι από τη νόσο. [Krugman, 1967]. Ωστόσο, παρά τα έκδηλα εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα τα οποία υποδείκνυαν ηπατική νόσο και την δυνατότητα ανίχνευσης της ηπατίτιδας A και B, υπήρχαν περιπτώσεις ιογενούς ηπατίτιδας όπου οι ασθενείς δεν ήταν οροθετικοί για καμία από τις δύο αυτές ηπατίτιδες.

Η νέα αυτή νόσος ονομάστηκε μη-A, μη-B ηπατίτιδα (non-A, non-B Hepatitis, NANBH) [Feinstone, 1975] ως μια προσπάθεια περιγραφής της απουσίας κάποιου ειδικού δείκτη. Ταυτόχρονα, οι ασθενείς εμφάνιζαν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα οφειλόμενες σε δύο επιδράσεις του ιού στο ανθρώπινο ήπαρ (αλλά και σε ήπαρ μη ανθρώπινων πρωτευόντων): την μετατροπή του φυσιολογικού ήπατος σε κυρωτικό και την μετεξέλιξη αυτού σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ένα είδος καρκίνου που ακόμα και σήμερα χαρακτηρίζεται από πτωχή πρόγνωση [Alter, 1989; Colombo, 1989; Bacevice, 2020].

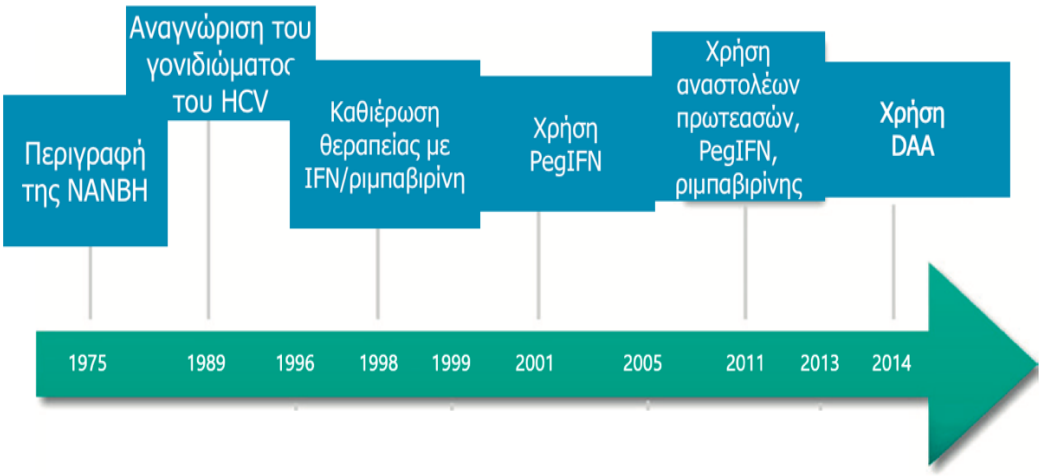
Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις ξεκίνησαν πριν καν να υπάρξει μέθοδος ανίχνευσης της ιογενούς αυτής ηπατίτιδας και βασίζονταν στην χορήγηση ιντερφερόνης (IFN-a2b) η οποία ήταν άλλωστε και η στρατηγική για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας B. Η πορεία της νόσου παρακολουθείτο με την πτώση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών, εύρημα το οποίο υποδείκνυε απόκριση στην θεραπεία.

Ο λοιμογόνος παράγοντας της NANBH ανακαλύφθηκε μόλις το 1989, έτος κατά το οποίο κατέστη δυνατή η κλωνοποίηση του ιϊκού γονιδιώματος [Houghton, 2009; Choo, 1989] και έλαβε το όνομα με το οποίο γνωρίζουμε τη νόσο σήμερα (Ηπατίτιδα C).

Ακολούθησαν 2 τυχαιοποιημένες μελέτες [Lindsay, 2001] με διάρκεια 6 μηνών οι οποίες έδειξαν ότι αν και μειώνεται αρχικά η παρουσία των τρανσαμινασών στο αίμα η διακοπή της θεραπείας οδηγούσε στην επάνοδό τους. Το γεγονός αυτό τεκμηρίωσε την χρονιότητα της νόσου και η IFN-a2b έλαβε έγκριση για χρήση στην ηπατίτιδα C. Ωστόσο η παύση της ανταπόκρισης αλλά και ένας αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών οδήγησαν την έρευνα στην αναζήτηση εναλλακτικών επιλογών.

Οι πρώτες προσπάθειες αφορούσαν την χρήση της ριμπαβιρίνης (ribavirin) το 1990. Τα αποτελέσματα ήταν άμεσα και ενθαρρυντικά όμως όπως και στην περίπτωση της IFN-a2b, η διακοπή της θεραπείας οδηγούσε σε επάνοδο των αμινοτρανσφερασών. Ακολούθησαν θεραπευτικά σχήματα με συνδυασμό IFN-a2b και ριμπαβιρίνης τα οποία οδήγησαν ακόμα και σε εξάλειψη της νόσου. Προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα της IFN-a2b, χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη μορφή της η πεγκυλιωμένη εκδοχή της (PEG IFN-a2b) και μαζί με την ριμπαβιρίνη αποτέλεσαν την κύρια θεραπεία της νόσου [EASL, 2014]. Ταυτόχρονα, η απόκριση στην θεραπεία παρακολουθείτο όχι με τις αμινοτρανσφεράσες αλλά με τα επίπεδα του ιϊκού RNA στο αίμα.

Μια ακόμα εξέλιξη ορόσημο στην θεραπευτική της νόσου αποτέλεσε η εισαγωγή των άμεσα δρώντων αντιϊκών (Direct Acting Antivirals, DAA) [Jacobson, 2011]. Τα φάρμακα αυτά, διαρκώς εξελισσόμενα έχουν ολοένα και βελτιούμενα φαρμακοκινητικά προφίλ (από γενιά σε γενιά) και ακόμα υψηλότερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά την ανθεκτικότητα που παρουσιάζεται πολλές φορές στην θεραπεία. Στην **Εικόνα 13** συνοψίζονται τα βασικά ορόσημα στην θεραπευτική της ηπατίτιδας C στην κλίμακα του χρόνου.



Εικόνα 13. *Σημαντικές ανακαλύψεις στην θεραπευτική της HCV.*

Μετάδοση της νόσου

Ο ιός HCV είναι παρόν στην κυκλοφορία του αίματος, παρόλα αυτά τα επίπεδα του ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών. Επιπλέον, μόνο το 70% των χρονίως νοσούντων εμφανίζουν ιαιμία, ενώ δεν είναι προς το παρόν καλά κατανοητός ο μηχανισμός που ελέγχει την παρουσία του ιού στο αίμα. Σε κάθε περίπτωση, πιστεύεται ότι οι περισσότερες αιμοδοτήσεις από άτομα θετικά για τον HCV θα έχουν τον ιό στο μεταγγισθέν αίμα και επομένως το αίμα αυτό θα αποτελεί δυνητική πηγή μόλυνσης [Zaltron, 2012].

Ο έλεγχος για τα αντιγόνα του ιού αλλά και για τα αντισώματα έναντι αυτού δεν επιτρέπει τον διαχωρισμό μεταξύ πρόσφατης και χρόνιας νόσου. Η διάκριση ωστόσο δεν σχετίζεται με την διαδικασία διαλογής των δειγμάτων καθώς κάθε δείγμα που είναι θετικό για αντιγόνο/αντίσωμα θα πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου για την πρόκληση νόσου και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για κλινική ή άλλη χρήση [Saini, 2017].

Μέθοδοι ανίχνευσης του HCV στην αιμοδοσία

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του HCV στο αίμα περιλαμβάνουν:

Α) Ορολογικούς δείκτες

- Αντισώματα έναντι του HCV
- Αντιγόνα του HCV

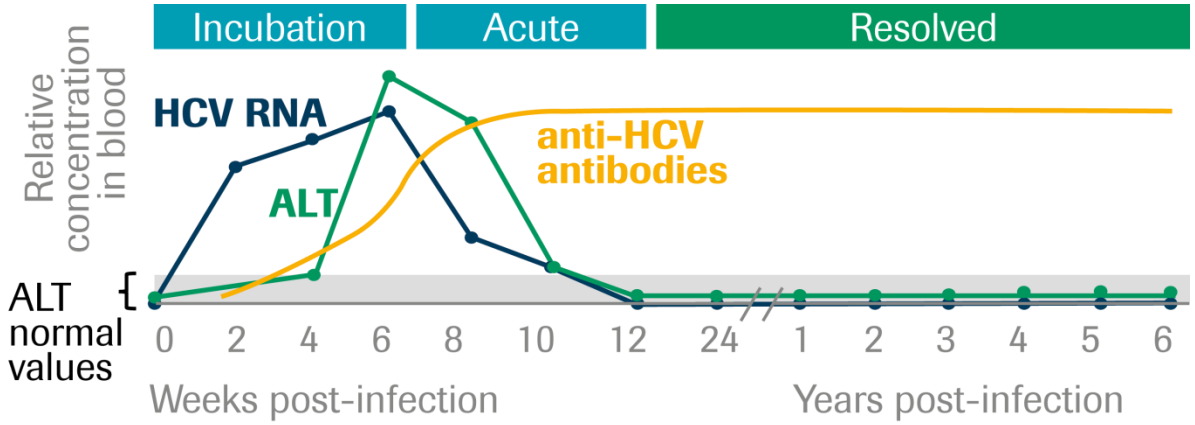
Β) Ανίχνευση του νουκλεϊκού οξέος (RNA) του ιού

Όσον αφορά τους ορολογικούς δείκτες, τα αντισώματα έναντι του HCV καθίστανται ανιχνεύσιμα σε διάστημα 30 έως 60 ημέρων μετά την μόλυνση. Παράλληλα, τα αντιγόνα του ιού καθίστανται ανιχνεύσιμα από την στιγμή της ανίχνευσης του ιϊκού RNA έως και 20 ημέρες αργότερα. Τα αντισώματα παράγονται σε διάστημα 10 έως 40 ημέρων μετά την ανίχνευση του αντιγόνου.

Δυστυχώς, τα ορολογικά χαρακτηριστικά του HCV συνεχίζουν να είναι αινιγματικά. Ο ορολογικός έλεγχος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην σημαντική μείωση της μετάδοσης του ιού μέσω της μετάγγισης. Μέχρι πρόσφατα, τα αντισώματα έναντι του HCV αποτελούσαν τον κύριο στόχο των ορολογικών αναλύσεων για προγράμματα ελέγχου σε μεταγγίσεις. Ωστόσο, τα αντιγόνα του HCV

μπορούν να ανιχνευτούν στο περιφερικό αίμα νωρίτερα από τα αντισώματα κατά την πορεία της νόσου. Οι μέθοδοι ανίχνευσης που συνδυάζουν την ανίχνευση αντιγόνων και αντισωμάτων είναι διαθέσιμες στο εμπόριο για περισσότερο από μια δεκαετία και έχουν συμβάλλει σημαντικά στην μείωση της επίπτωσης της νόσου [Laperche, 2005; Freiman, 2016].

Όσον αφορά την ανίχνευση του ιϊκού RNA μέσω τεχνικών NASBA, αυτή καθίσταται δυνατή μέσα σε μερικές εβδομάδες από την στιγμή της μόλυνσης και διατηρείται για 6-8 εβδομάδες μετά την θετικοποίηση των αντισωμάτων. Η ανίχνευση του RNA του HCV επιτρέπει την περαιτέρω μείωση του κινδύνου για μετάδοση της νόσου μέσω μετάγγισης μολυσμένου αίματος κατά την περίοδο του χρονικού παραθύρου των αναλύσεων αντιγόνου/αντισώματος. Για παράδειγμα, όταν τα αποτελέσματα αυτών των μεθόδων είναι αρνητικά, είναι εφικτός ο προσδιορισμός των επιπέδων του RNA με ευαισθησία που εξαρτάται από το όριο ανίχνευσης της μεθόδου. Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση το όφελος επηρεάζεται από την επίπτωση του HCV για μια δεδομένη περιοχή και τον αριθμό των αιμοδοτήσεων που πραγματοποιείται κατά την περίοδο του παραθύρου [Andrande, 2018; Chan, 2020; Strass, 2015]. Στην **Εικόνα 14** φαίνεται πως τα μέγιστα επίπεδα του RNA του ιού στο αίμα παρατηρούνται στις 6 εβδομάδες μετά την μόλυνση ενώ τα αντισώματα φτάνουν την μέγιστη τιμή τους (την οποία και διατηρούν) την 10 εβδομάδα μετά την μόλυνση [Ahmad, 2019].



Εικόνα 14. *Μεταβολές HCV RNA, ALT και anti-HCV συναρτήσει του χρόνου.*

Με βάση τις οδηγίες του ΠΟΥ, προτείνονται οι εξής στρατηγικές προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης από HCV μέσω μετάγγισης:

- Ο έλεγχος για HCV θα πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας μια ανοσοαντίδραση υψηλής ευαισθησίας (είτε μόνο για αντισώματα είτε για την

συνδυαστική ανίχνευση αντιγόνου-αντισώματος) όπως είναι οι EIA και CLIA. Η ανάλυση θα πρέπει να είναι ικανή να ανιχνεύσει γονοτύπους ειδικούς ανά χώρα ή περιοχή.

- Ο έλεγχος των αιμοδοτών θα πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας ταχείες αντιδράσεις αντισωμάτων έναντι του HCV με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε εργαστήρια με μικρό αριθμό δειγμάτων ή σε απομακρυσμένες περιοχές αλλά και σε περιστάσεις έκτακτης ανάγκης [Marwana, 2014; Yooda, 2020].

Έλεγχος για ιϊκούς παράγοντες χωρίς καθολική σύσταση από τον ΠΟΥ

Για ορισμένες μεταδιδόμενες κατά την μετάγγιση λοιμώξεις ο ΠΟΥ προτείνει τον έλεγχο των αιμοδοτών ανάλογα με τα επιδημιολογικά δεδομένα της εκάστοτε χώρας/περιοχής. Σε αυτές τις λοιμώξεις ανήκει η ελονοσία, η νόσος του Chagas αλλά και οι λοιμώξεις από τους ιούς HTLV1, HTLV2, WNV και CMV. Η καταγραφή των μολύνσεων του πληθυσμού είναι απαραίτητη προκειμένου μέσω της επίπτωσης της νόσου οι αρμόδιες σε κάθε χώρα αρχές να αποφανθούν περί της αναγκαιότητας ή μη του ελέγχου των αιμοδοτών. Παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι οι ακόλουθοι:

- Σε ενδημικές περιοχές θα πρέπει να εξετάζονται συγκεκριμένα νοσήματα ανάλογα με το επιδημιολογικό προφίλ.
- Σε μη ενδημικές περιοχές θα πρέπει να εκτιμάται ο κίνδυνος αιματογενούς μετάδοσης (από την μετάγγιση) από άτομα που έχουν ταξιδέψει σε ενδημικές περιοχές και στην συνέχεια αιμοδότησαν.
- Την ύπαρξη ορισμένων ομάδων που κινδυνεύουν από την μόλυνση/λοίμωξη όπως ο CMV.

Καθίσταται λοιπόν προφανής η ανάγκη τήρησης επιδημιολογικών δεδομένων προκειμένου να γίνεται έλεγχος ή όχι (η απουσία ελέγχου θα οδηγούσε σε σημαντικό συμβιβασμό της ασφάλειας του προς μετάγγιση αίματος/παραγώγων) ενώ πρέπει να ληφθούν επιπλέον υπόψιν και τα ακόλουθα:

- Είναι ο εν λόγω μολυσματικός παράγοντας αιματογενώς μεταδιδόμενος;
- Η μόλυνση θα οδηγούσε σε σημαντική νοσηρότητα ή και θνητότητα;
- Μπορούν οι άνθρωποι με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από την νόσο να αναγνωριστούν προ της αιμοδότησης;
- Μπορεί ο μολυσματικός παράγοντας να ανιχνευτεί κατά τον έλεγχο του αίματος;

HTLV1

Ο HTLV1 (Human T-Lymphotropic Virus 1, Ανθρώπινος Τ-λεμφοτρόπος ιός) συνιστά τον πρώτο ρετροϊό που ανακαλύφθηκε πως μπορεί να προξενήσει νόσο στον άνθρωπο [Eusebio ponse, 2019]. Θεωρείται υπαίτιος για την πρόκληση αρκετών κακοηθειών στις οποίες συγκαταλέγονται το λέμφωμα-λευχαιμία Τ-κυττάρων των ενηλίκων (Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma, ATLL) και η σχετιζόμενη με τον HTLV μυελοπάθεια [Giam CZ, 2016].

Η μετάδοση του ιού μπορεί να γίνει σεξουαλικώς και κάθετα (από την μητέρα στο παιδί) γεγονός που εξηγεί την συχνή συνύπαρξη αυτού του ιού σε ασθενείς οροθετικούς για τους ιούς HIV και HCV [Hoshino H, 2012]. Αν και υπάρχουν 4 ιοί της οικογένειας των λεμφοτρόπων, οι ιοί HTLV3 και HTLV4 παραμένουν μόνο στην Αφρική και τα περιστατικά λοιμώξεων περιορίζονται σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα. Αξίζει να σημειωθεί ότι το πρώτο όνομα του HIV ήταν HTLV3, πλέον ο όρος HTLV3 αναφέρεται σε έναν διαφορετικό ιό.

Όσον αφορά την θεραπεία του, επί του παρόντος δεν υπάρχει καμία ριζική αντιμετώπιση. Τα αντιϊκά Ζιδοβουδίνη και Λαμιβουδίνη έχουν χορηγηθεί σε 4 ασθενείς, δυο εκ των οποίων με μυελοδυσπλαστική νόσο και θετικοί για τον ιό HIV. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε ύφεση των συμπτωμάτων και πτώση του ιϊκού φορτίου [Pasquier A, 2018]. Αξίζει να σημειωθεί ότι προσπάθειες για την δημιουργία αποτελεσματικού εμβολίου έναντι του ιού γίνονται από τα τέλη της δεκαετίας του 80 με τα παραγόμενα εμβόλια να μην είναι επαρκώς αποτελεσματικά [Tagaya Y, 2019].

HTLV2

Όπως υποδηλώνει το όνομά του, ο εν λόγω ιός αποτελεί το δεύτερο μέρος της οικογένειας των Τ-λεμφοτρόπων ιών. Η ομοιότητα του (ομολογία) συγκριτικά με τον HTLV1 είναι αξιοσημείωτη τόσο σε επίπεδο γονιδιώματος, αντιγραφής του γενετικού υλικού αλλά και στις οδούς μετάδοσης. Για το λόγο αυτό πραγματοποιεί έκπληξη η τόσο διαφορετική κλινική συμπεριφορά των ιών αυτών. Σε αντίθεση με τον HTLV1 που σχετίζεται και με αιματολογικές κακοήθειες αλλά και με νευρολογικά σημεία (τροπική σπαστική πάρεση σχετιζόμενη με τον HTLV1) ο HTLV2 δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυτές τις νόσους. Αντίθετα, φαίνεται πως προκαλεί αύξηση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων καθώς και αύξηση της συνολικής θνητότητας σε ασθενείς με κακοήθεις παθήσεις.

Σημαντική διαφορά παρατηρείται επίσης στην γεωγραφική κατανομή των ιών. Με βάση την υπάρχουσα επιδημιολογική εικόνα ο HTLV1 εντοπίζεται στην Ιαπωνία, την υποσαχάρια Αφρική, την Νότια Αμερική και την Καραϊβική ενώ ο HTLV2 σε Αφρικανικές και Ινδο-Αμερικανικές φυλές της Κεντρικής και της Νότιας Αμερικής καθώς και σε χρήστες ναρκωτικών σε Ευρώπη και Αμερκή [Zella, 1990; Gessain, 2012]. Τέλος φαίνεται πως υπάρχει και διαφορετικός κυτταρικός τροπισμός. Ο HTLV1 ανιχνεύεται σε CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα ενώ ο HTLV2 σε CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα [Ijichi, 1992; Ciminale, 2014].

Μέθοδοι ανίχνευσης των HTLV1/2 στην αιμοδοσία

Ο έλεγχος για τους ιούς HTLV περιλαμβάνει την ανίχνευση συγκεκριμένων αντισωμάτων τόσο για τον HTLV1 όσο και για τον HTLV2. Αν και υπάρχει διασταυρούμενη δραστικότητα μεταξύ των δύο ιών (με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν των HIV-1 και HIV-2) δεν είναι πάντα εφικτό να ανιχνευτούν όλοι οι ασθενείς θετικοί στον HTLV-2. Τα επίπεδα των αντισωμάτων είναι κατά κανόνα υψηλά και παραμένουν σε υψηλούς τίτλους ισοβίως ακόμα και με την λύση της αρχικής μόλυνσης. Επί του παρόντος χρησιμοποιούνται αναλυτικές τεχνικές για ταυτόχρονη ανίχνευση των HTLV1/2.

Όσον αφορά τις συστάσεις του ΠΟΥ αυτές περιλαμβάνουν τις εξής τρεις οδηγίες:

1. Για χώρες με υψηλή ενδημικότητα για τους ιούς οι αποφάσεις για τον έλεγχο θα πρέπει να λάβουν υπόψιν τα διαθέσιμα αποθέματα αίματος.
2. Η μέθοδος ανίχνευσης θα πρέπει να είναι μια υψηλής ευαισθησίας ανοσοαντίδραση ανίχνευσης αντισωμάτων.
3. Χώρες που δεν είναι ενδημικές για τους ιούς θα πρέπει να ελέγχουν τα προς μετάγγιση παράγωγα πριν την αποδέσμευσή τους για κλινική ή άλλη χρήση [ΠΟΥ, 2009].

WNV

Ο ιός του Δυτικού Νείλου (West Nile Virus – WNV) αποτελεί έναν ιό του οποίου το γενετικό υλικό είναι μονόκλωνο RNA και ανήκει στην οικογένεια Flaviviridae και σχετίζεται γενετικά με τον Ιαπωνικό Ιό της Εγκεφαλίτιδας (Japanese Encephalitis Virus, JEN). Η μετάδοση θεωρείται πως γίνεται μέσω του δήγματος του κώνωπα ενώ μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο έχει παρατηρηθεί μέσω του θηλασμού, της μετάγγισης καθώς και μέσω της μεταμόσχευσης οργάνων [Pisani, 2016]. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1937 στην Ουγκάντα [Pisani, 2016] και έχει δημιουργήσει επιδημίες στην Αφρική, την Μέση Ανατολή και την Ασία. Το 2002 ο WNV αναγνωρίστηκε από τις ΗΠΑ σαν ένας εκ των ιών που δύνανται να μεταδοθούν κατά την μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων ή και πλάσματος. Για το σκοπό αυτό εγκρίθηκαν από τον FDA τεχνικές NAT για τον έλεγχο του αίματος για να εξαλειφθεί ο κίνδυνος μετάδοσης μέσω της μετάγγισης.

Όσον αφορά την Ευρώπη το πρώτο επιδημικό ξέσπασμα συνέβη στην Ρουμανία το 1996 οδηγώντας σε 17 θανάτους. Τα επόμενα χρόνια η επίπτωση παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα με μερικές μόνο σποραδικές περιπτώσεις σε καθορισμένες γεωγραφικές περιοχές (Πορτογαλία, Ισπανία, Γαλλία). Με βάση στοιχεία του διαστήματος 2010-2015 φαίνεται ότι στην Ελλάδα παρουσιάζονται τα περισσότερα περιστατικά WNV. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το έτος 2012 εντοπίστηκαν 161 κρούσματα του ιού ενώ σε άλλες χώρες της ΕΕ μόλις 17 (Ουγγαρία) και 5 (Κροατία). Η δεύτερη χώρα με τα υψηλότερα κρούσματα ήταν η Ιταλία (50) γεγονός το οποίο συνάδει με τον τρόπο μετάδοσης της νόσου (οι κώνωπες αφορούν κυρίως την Μεσόγειο και σε πολύ μικρότερο βαθμό βορειότερες χώρες) [Koloddiziejek, 2014].

Όσον αφορά τον έλεγχο των ασκών αυτός πραγματοποιείται σε συγκεκριμένες περιόδους του χρόνου οι οποίες συμπίπτουν με το διάστημα κατά το οποίο αυξάνει η δραστηριότητα του κώνωπα. Έτσι τόσο στην Ιταλία όσο και στην Ελλάδα οι ασκοί ελέγχονται για την παρουσία του WNV από τον Ιούλιο μέχρι τον Νοέμβριο [Pupella, 2013].

CMV

Ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (Human CytoMegaloVirus - CMV), γνωστός και και ως ανθρώπινος ερπητοϊός 5 αποτελεί μέλος της οικογένειας *Betaherpesvirinae*. Όπως όλοι οι ερπητοϊοί παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση δια βίου στα μολυσμένα άτομα. Όσον αφορά τον αριθμό των μολυσμένων ανθρώπων, θετικοί IgG τίτλοι εμφανίζονται στο 60% των κατοίκων των αναπτυγμένων χωρών και στο 90% των αναπτυσσόμενων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μόλυνση από τον ιό από ανοσοεπαρκή άτομα δεν προξενεί την δημιουργία συμπτωμάτων με εξαίρεση κάποιες σποραδικές περιπτώσεις λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Τα πράγματα διαφοροποιούνται όσον αφορά τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν υψηλά επίπεδα του ιού στο αίμα και συμπτώματα από τα τελικά όργανα (End Organ Disease, EOD) όπως στην περίπτωση της αμφιβληστροειδοπάθειας από CMV η οποία αποτελεί και χαρακτηριστικό της μετάπτωσης στο στάδιο του AIDS σε ασθενείς οροθετικούς ως προς τον HIV. Όσον αφορά την μετάδοσή του, ο ιός κυκλοφορεί εντός των λευκοκυττάρων και ελεύθερος στο πλάσμα κατά την διάρκεια της ενεργούς νόσου. Με το πέρας αυτής της περίοδού παραμένει σε λανθάνουσα μορφή και μπορεί ανά διαστήματα να προκύπτουν περίοδοι ιαιμίας. [Griffiths, 2021].

Ανίχνευση του ιού

Βασίζεται στην ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων έναντι του CMV. Τα επίπεδα των αντισωμάτων είναι γενικά υψηλά και αν και οι τίτλοι μεταξύ των ασθενών μπορεί να διαφέρουν, κατά κανόνα είναι θετικά δια βίου μετά την μόλυνση (σε κλινικά ανιχνεύσιμα επίπεδα). Οι συστάσεις του ΠΟΥ για έλεγχο των προς μετάγγιση παραγώγων αίματος περιλαμβάνουν τα εξής:

- Ο έλεγχος για CMV του ολικού αίματος και των παραγώγων του δεν απαιτείται για ανοσοεπαρκείς ασθενείς.
- Το ολικό αίμα και η πλασμαφαίρεση που πραγματοποιείται για μετάγγιση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, νεογνά και εγκύους θα πρέπει να ελέγχεται προ της διάθεσής του για κλινική ή άλλη χρήση.
- Ο έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας μια εξαιρετικά ευαίσθητή ανοσοαντίδραση για τα ολικά αντισώματα έναντι του CMV.
- Μόνο αρνητικά για CMV αντισώματα παράγωγα θα πρέπει να χορηγούνται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και επί απουσίας ελέγχου θα πρέπει να γίνεται επιλεκτική λευκαφαίρεση [ΠΟΥ, 2011].

Ιϊκοί παράγοντες με ελάχιστη κλινική σημασία

Πέραν των προαναφερθέντων μολύνσεων υπάρχουν και άλλοι παράγοντες με μικρή ή ελάχιστη κλινική σημασία οι οποίοι θα μπορούσαν να μεταδοθούν κατά την μετάγγιση. Σε αυτούς ανήκουν μολύνσεις που μεταδίδονται με την γαστρεντερική οδό αλλά μπορούν να μεταδοθούν και κατά την μετάγγιση αν υπάρχουν σε υψηλά επίπεδα στο αίμα του δότη. Τυπικό παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι ο ιός της ηπατίτιδας Α.

Άλλη κατηγορία μολύνσεων αφορά πιο συχνούς μολυσματικούς παράγοντες οι οποίοι ωστόσο δεν προκαλούν κλινικά συμπτώματα στον λήπτη όπως ο ιός ΤΤ. Τέλος, εξαιρετικά σπάνιο, ιοί όπως ο παρβοϊός Β19 που θα μπορούσε να μεταδοθεί κατά την μετάγγιση, αλλά η χαμηλή επίπτωσή του δεν καθιστά απαραίτητο τον έλεγχο των αιμοδοτών [WHO 2009].

Διαχείριση ασκών αίματος

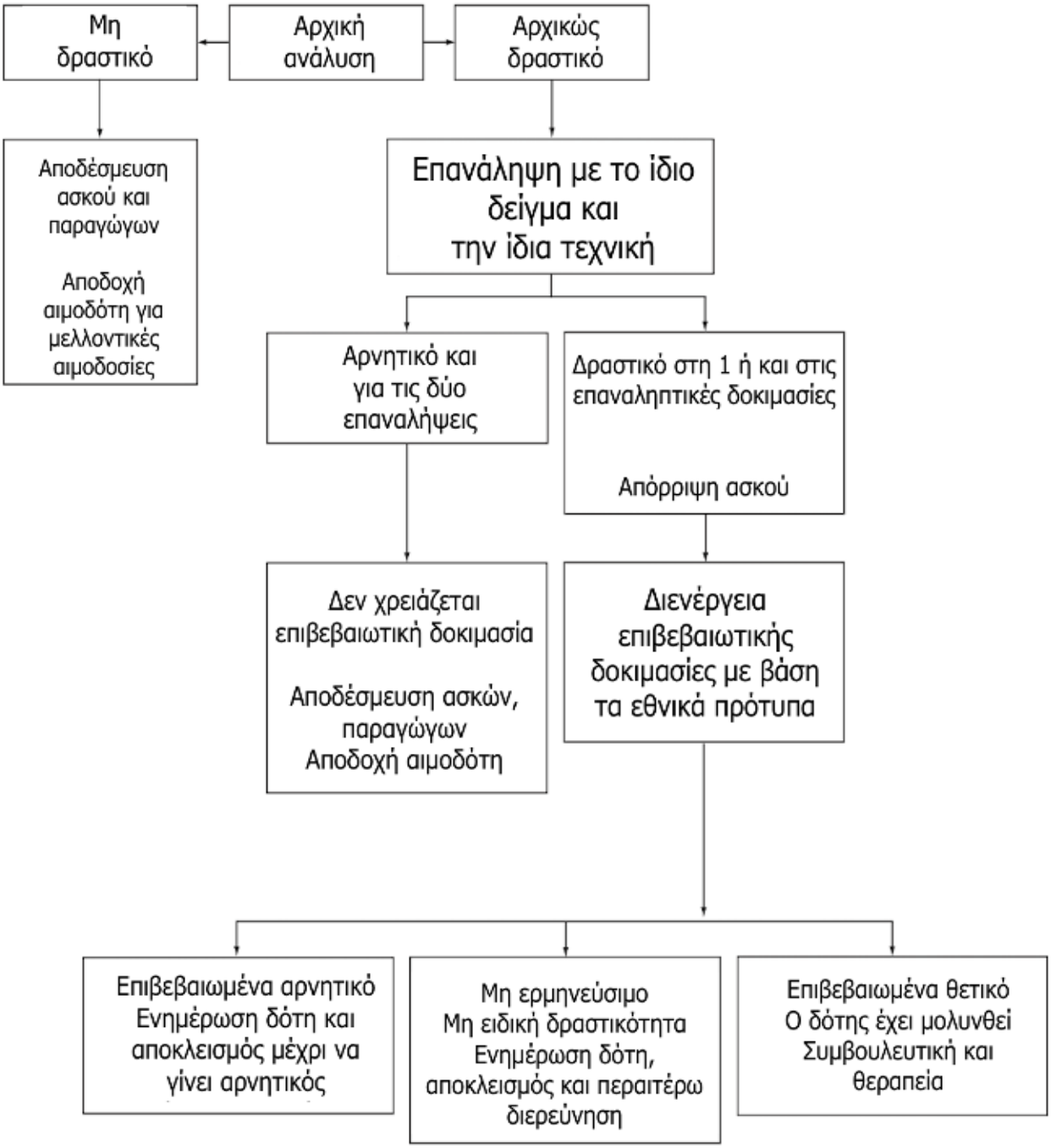
Ένα σύστημα δέσμευσης (καραντίνας) χρησιμοποιείται προκειμένου να μην χρησιμοποιηθούν οι ασκοί που δεν έχουν ακόμα ελεγχθεί/δεν έχει ολοκληρωθεί ο έλεγχος για μολυσματικούς παράγοντες. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται κατάλληλα σημασμένοι ξεχωριστοί χώροι. Όλοι οι θετικοί ασκοί πρέπει να επισημαίνονται με ειδική ένδειξη «Ακατάλληλο για μετάγγιση» και να τοποθετούνται σε διαφορετικό χώρο προκειμένου να μην αναμιχθούν με τους ασκούς που προορίζονται για κλινική χρήση. Επίσης με κατάλληλο σήμα barcode όλοι οι ασκοί παρακολουθούνται (ασχέτως θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος) προκειμένου να είναι δυνατή η παρακολούθηση της πορείας τους ανά πάσα στιγμή. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι θετικοί ασκοί είναι πολύτιμοι για χρήση ως θετικοί μάρτυρες σε διάφορες αντιδράσεις (π.χ. ELISA) καθώς και για ερευνητικούς σκοπούς.

Όσον αφορά τους αρνητικούς ασκούς (όπου δεν έχει ανιχνευτεί μολυσματικός παράγοντας), αποδεσμεύονται από την καραντίνα και είναι διαθέσιμοι για χρήση. Κάθε μονάδα αίματος πρέπει να αναγράφει τις απαραίτητες πληροφορίες στις οποίες περιλαμβάνεται η ομάδα αίματος, πληροφορίες που αφορούν την αιμοδοσία καθώς και τα πραγματοποιθέντα τεστ [WHO, 2009; European Committee, 2011].

Επιβεβαιωτικές αναλύσεις

Συγκρινόμενες με τις αρχικές μεθόδους ανίχνευσης που αναλύθηκαν εκτενώς, οι επιβεβαιωτικές μέθοδοι έχουν διαφορετική αποστολή [Sommese, 2014]. Αν και ο σκοπός του ελέγχου του αίματος είναι η διασφάλιση της μικροβιακής καταλληλόλητας του αίματος, οι επιβεβαιωτικές δοκιμασίες γίνονται προκειμένου να επιβεβαιώσουν την κατάσταση του αιμοδότη (αν έχει μολυνθεί) προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι κατάλληλες ενέργειες. Χρησιμοποιούνται επίσης προκειμένου να συλλέγονται επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τα ποσοστά των μολύνσεων στους πληθυσμούς των αιμοδοτών.

Η αποτελεσματική επιβεβαίωση απαιτεί κατάλληλες και σωστά σχεδιασμένες επιβεβαιωτικές στρατηγικές για κάθε μολυσματικό παράγοντα, συμπεριλαμβανομένων αλγορίθμων και αναλύσεων [WHO, 1997]. Για τις αναλύσεις αυτές είναι απαραίτητος ειδικός εξοπλισμός και κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Οι επιβεβαιωτικές αναλύσεις θα πρέπει να γίνονται σε εργαστήρια αναφοράς εκτός αν υπάρχει η απαραίτητη επάρκεια καθώς και οι πόροι στα ίδια τα εργαστήρια της αιμοδοσίας. Ο αλγόριθμος που ακολουθεί (**Πίνακας 3**) συνοψίζει τις διαδικασίες που πραγματοποιούνται σε θετικούς και αρνητικούς (για μολυσματικούς παράγοντες) ασκούς.



Πίνακας 3. *Αλγόριθμος διαχείρισης ασκού.*

Αποκλεισμός αιμοδοτών

- Με βάση τα αποτελέσματα των ορολογικών/μοριακών αναλύσεων και των επιβεβαιωτικών μεθόδων, οι αιμοδότες διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες. Τους αιμοδότες που ενώ αρχικά *ήταν θετικοί* για κάποιον λοιμογόνο παράγοντα οι *επιβεβαιωτικές αναλύσεις ήταν αρνητικές*: Οι αιμοδότες αυτοί θα πρέπει να ενημερωθούν από κατάλληλα καταρτισμένο υγειονομικό προσωπικό για την κατάσταση και θα πρέπει να αποκλειστούν προσωρινά από την αιμοδοσία μέχρι οι αρχικές αναλύσεις να αρνητικοποιηθούν. Εφόσον αυτό συμβεί, στα άτομα αυτά επιτρέπεται να αιμοδοτήσουν ξανά.
- Στους αιμοδότες με *αβέβαια αποτελέσματα*: Οι αιμοδότες με αποτελέσματα τα οποία είναι οριακά συνιστούν σημαντική πρόκληση για κάθε σύστημα αιμοδοσίας. Είναι ζωτικής σημασίας να αποφασιστεί αν θα πρέπει να διατηρηθούν ως αιμοδότες ή να αποκλειστούν από την αιμοδοσία. Συνήθως συστήνεται η παύση για διάστημα των έξι μηνών από την αιμοδοσία εξηγώντας τους λόγους που υπάρχει αυτή η σύσταση. Αν σε μεταγενέστερο έλεγχο τα αποτελέσματα είναι αρνητικά, μπορούν να επανενταχθούν στην «δεξαμενή» των αιμοδοτών.
- *Επιβεβαιωμένα θετικοί* αιμοδότες: Οι αιμοδότες οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί τόσο στον αρχικό όσο και στον επιβεβαιωτικό έλεγχο αποκλείονται από μελλοντική αιμοδοσία, ενημερώνονται για την λοίμωξη και παραπέμπονται προκειμένου να λάβουν την ενδεικνυόμενη θεραπευτική αγωγή. Παράλληλα η συμβουλευτική που ακολουθεί σε αυτές τις περιπτώσεις αποσκοπεί στην διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο μολύνθηκε ο αιμοδότης, την διαρκή αναπροσαρμογή των πρωτοκόλλων ελέγχου και το αν γνώριζε ο αιμοδότης για την νόσο [WHO 2009].

Έλεγχος αιμοδοτών, ελληνικά και διεθνή δεδομένα

Με βάση τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Μεταγγίσεων [European Committee on Blood Transfusion] φαίνεται ότι οι διάφορες χώρες της Ευρώπης ακολουθούν τις οδηγίες του ΠΟΥ τόσο ως προς τους προς εξέταση μολυσματικούς παράγοντες αλλά και ως προς την χρήση αναλυτικών δοκιμασιών που είναι σύμφωνες με τα πρότυπα που έχει θέση ο ΠΟΥ.

Στον **Πίνακα 4** παρατίθενται τα στοιχεία όσον αφορά τον έλεγχο για μολυσματικούς παράγοντες σε χώρες της Ευρώπης. Συγκεκριμένα παρατίθεται όχι μόνο ο ιολογικός παράγοντας αλλά και το μόριο που ανιχνεύεται (HIVAg, anti-HIV1+2 κ.ο.κ.). Αξίζει να σημειωθούν οι διαφορές όσον αφορά τους παράγοντες χωρίς καθολική σύσταση μεταξύ των χωρών της Ευρώπης. Έτσι, με βάση τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Μεταγγίσεων (European Committee on Blood Transfusion) έλεγχος για HTLV1 και 2 πραγματοποιείται στην Φιλανδία, την Γαλλία, την Ελλάδα, την Ιρλανδία, το Λουξεμβούργο, την Ολλανδία, την Σουηδία καθώς και το Ηνωμένο Βασίλειο.

Ο δεύτερος παράγοντας χωρίς καθολική σύσταση που εξετάζεται είναι ο CMV, αντισώματα έναντι του οποίου μετρούνται στην Ιρλανδία, την Λετονία, την Ελβετία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι όταν η μετάγγιση αφορά ανοσοκατεσταλμένο ασθενή πραγματοποιείται επιλεκτικά έλεγχος στις υπόλοιπες χώρες.

Country	Type of test (% tested)									
	anti-HIV 1+2	HIVAg	HBsAg	Anti-HBc	anti-HCV	HCVAg	anti-HTLV I/II	Syphilis	Malaria	Other
Armenia	100	100	100	100	100	0	0	100	0	Brucellosis: Testing every donation.
Austria	100	100	100	17	100	0	0	100	0	Neopterin-Screening-Elisatest (Brahms, IBL): Testing every donation.
Belgium	100	0	100	First	100	0	0	100		
Bulgaria	100	100	100	0	100			100	0	
Croatia	100	100	100	0	100	43	0	100	0	
Cyprus	100	0	100	0	100	0	0	100	0	
Czech Republic	100	100	100	0	100	30	0	100	0	
Denmark	100	100	100	0	100	0		0		
Estonia	100	100	100	0	100	100	0	100	0	
Finland	100	100	100	0	100	0	28	100		
France	100	0	100	100	100	0	100	100		
Georgia	100	0	100	0	100	0	0	100	0	
Germany	100		100	100	100	0	0	100	0	
Greece	100		100		100		100	100		
Hungary	100	0	100	First	100	0	0	100	0	
Iceland	100	100	100	0	100	0	0	0		
Ireland	100		100	100	100		100	100	0	CMV: Testing 82%.
Italy	100	0	100	0	100	0	0	100	0	
Latvia	100	0	100	0	100	0	0	100	0	anti-CMV: Testing 12%. ALT: Testing every donation.
Luxembourg	100	100	100	First	100	0	First	100	2	
Malta	100	100	100	100	100	0	0	100	0	ALT: Testing every donation.
Moldova	100	100	100	0	100	0	0	100	0	
Montenegro	100	100	100	0	100	0	0	100	0	
Netherlands	100	0	100	0	100	0	100	100		
Norway	100		100	50	100	0		First	1	
Poland	100	100	100	0	100	0		100	0	
Romania	100	100	100	0	100	0	100	100	0	ALT: Testing every donation.
Serbia	100	100	100	10	100	0	0	100	0	
Slovakia	100	100	100	0	100	0	0	100	0	
Slovenia	100	100	100	8	100	0	0	100	0	
Spain	100	0	100	0	100	0	0	100	0	Chagas`disease: Testing first donation only.
Sweden	100		100	First	100		First	90	0	
Switzerland	100	50	100			100	0	100	1	ALT: Testing every donation. anti-CMV: Testing 2%.
United Kingdom	100	100	100	1	100	0	100	100	1	Anti-CMV: Testing 30%. Chagas' Disease: Testing 1%.

***Πίνακας 4**. Στρατηγική ελέγχου αιμοδοτών ανά μολυσματικό παράγοντα.*

Ένα δεύτερο σημαντικό στοιχείο που μπορεί να εξαχθεί από τους πίνακες 5 και 6 είναι οι αριθμοί των αιμοδοτών που είναι οροθετικοί για κάποιον από τους ιούς που εξετάζονται στην αιμοδοσία. Με βάση τον **πίνακα 5** φαίνεται πως η Ελλάδα έχει τα πρωτεία στους θετικούς στον HIV αιμοδότες πρώτης φοράς κατ' απόλυτο αριθμό (45) ακολουθούμενη από την Ισπανία και την Πολωνία. Όσον αφορά τον HBV η Μολδαβία εμφανίζει σημαντικά υψηλό αριθμό οροθετικών (2785) όπως και η Ελλάδα (1268) και μάλιστα αρκετά αυξημένο από τις περισσότερες άλλες χώρες. Ο ιός HCV είναι επίσης πρώτος σε αιμοδότες στην Μολδαβία (1218 αιμοδότες) ενώ η Ελλάδα βρίσκεται σε ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα από τις άλλες χώρες (208). Αξίζει να σημειωθεί ότι για τον HTLV έχουν βρεθεί στην Ελλάδα μόλις 6 θετικοί αιμοδότες για το 2007. Ο **πίνακας 6** παρουσιάζει τα ευρήματα του πίνακα 5 αλλά σταθμισμένα ανά 100.000 κατοίκους. Έτσι οι θέσεις ως προς την

συχνότητα των νοσημάτων στους αιμοδότες διατηρούνται. Στον **πίνακα 7** παρουσιάζεται η επίπτωση των θετικών αιμοδοτών για τον HTLV1 όπου και πάλι η Ελλάδα αλλά και οι χώρες για τις οποίες υπάρχουν δεδομένα εμφανίζουν ιδιαίτερα χαμηλή συχνότητα.

Country	HIV 1 / 2		HBV		HCV		HTLV-I/II		syphilis	
	first time donor	repeat donor	first time donor	repeat donor	first time donor	repeat donor	first time donor	repeat donor	first time donor	repeat donor
Austria	0	5	47	6	29	14			15	28
Belgium	0	2	43	2	21	6			10	13
Bulgaria	2	0	1 672	332	149	102			192	84
Croatia	0	1	21	8	15	4			7	11
Cyprus	1	0	20	8	10	5	0	0	13	12
Czech Republic	1	2	19	10	26	7			4	7
Denmark		2	11	0	8	1	1			
Estonia	4	2	16	4	75	12			3	9
Finland	0	3	1	0	11	2	0	0	0	4
France	16	17	376	5	178	14	13	4	250	85
Georgia										
Germany	44	38	727	36	381	52			202	104
Greece	45	29	1 268	319	208	50	6	4	78	34
Hungary	5	1	4	1	130	2			63	6
Iceland	0	0	0	0	1	0				
Ireland	1	2	4	0	4	1	1	0	4	0
Italy	61	64	676	73	486	85	0	0	343	183
Latvia	10	1								
Luxembourg	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Malta	0	0	0	0	0	0			0	0
Moldova	25	0	2 785	0	1 218	0	0	0	1 991	0
Montenegro	1	0	25	1					18	1
Netherlands	3	3	15	4	3	1	0	1	9	15
Norway	1	1	4	0	3	0	0	0	4	0
Poland	35	31	1 319	19	872	102			155	82
Slovakia	3	0	51	6	20	6			7	4
Slovenia	1	0	11	0	10	0	0	0	6	4
Spain	38	50	373	28	301	32			291	286
Sweden	1	0	13	1	30	2	1			
Switzerland	1	4	28	4	19	5			18	4
United Kingdom	22	10	71	3	70	8	16	1	57	32

***Πίνακας 5**. Επιβεβαιωμένοι ορυθετικοί δότες ανά νόσημα (απόλυτοι αριθμοί).*

Country	HIV 1 / 2		HBV		HCV	
	prevelance per 100,000 first time tested donors	incidence per 100,000 repeat donors	prevelance per 100,000 first time tested donors	incidence per 100,000 repeat donors	prevelance per 100,000 first time tested donors	incidence per 100,000 repeat donors
Armenia						
Austria	0.00	1.13	87.14	1.36	53.77	3.17
Belgium	0.00	0.69	86.71	0.69	42.35	2.08
Bulgaria	6.14	0.00	5137.19	417.33	457.80	128.21
Croatia	0.00	1.24	152.07	9.96	108.62	4.98
Cyprus	17.07	0.00	341.47	18.75	170.74	11.72
Czech Republic	3.80	0.77	72.23	3.85	98.84	2.69
Denmark		0.87	31.75	0.00	23.09	0.44
Estonia	43.30	8.06	173.22	16.12	811.95	48.36
Finland	0.00	1.86	5.57	0.00	61.24	1.24
France	4.16	1.38	97.82	0.41	46.31	1.14
Georgia						
Germany	8.02	1.56	132.52	1.48	69.45	2.14
Greece	64.70	8.59	1822.99	94.53	299.04	14.82
Hungary	9.09	0.33	7.27	0.33	236.39	0.67
Iceland	0.00	0.00	0.00	0.00	59.24	0.00
Ireland	7.63	2.36	30.53	0.00	30.53	1.18
Italy	21.79	4.96	241.43	5.66	173.57	6.59
Latvia	58.79	2.61				
Luxembourg	0.00	0.00	196.66	0.00	0.00	0.00
Malta	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Moldova	113.17	0.00	12607.51	0.00	5513.81	0.00
Montenegro	23.81	0.00	595.24	16.34		
Netherlands	11.03	0.80	55.15	1.06	11.03	0.27
Norway	8.20	1.07	32.81	0.00	24.61	0.00
Poland	13.37	8.73	503.95	5.35	333.16	28.71
Romania						
Slovakia	8.81	0.00	149.72	5.46	58.71	5.46
Slovenia	9.74	0.00	107.10	0.00	97.36	0.00
Spain	14.07	5.90	138.13	3.30	111.47	3.77
Sweden	2.30	0.00	29.88	0.42	68.96	0.84
Switzerland	3.83	1.86	107.37	1.86	72.86	2.33
United Kingdom	8.96	0.84	28.92	0.25	28.51	0.67

Πίνακας 6. *Επιπολασμός και επίπτωση ανά 100.000 δότες.*

Χώρα	Ν θετικών/Ν ελεγμένων	Επίπτωση HTLV1/2	
Δανία	1/119.973	$0,8X10^{-5}$	Laperche S, Vox Sang 2009; Dickmeiss E Ugeskr Laeger 2001; Christiansen PB, Vox Sang 1995
Φινλανδία	0/52,124	-	Laperche S, Vox Sang 2009
Γαλλία	54/1,115,030	$4,8X10^{-5}$	Laperche S, Vox Sang 2009
Γερμανία	0/100,852	-	Nubling M, Vox Sang 2001
Ελλάδα	29/1.524.568	$1,9X10^{-5}$	Laperche S, Vox Sang 2009
Ιρλανδία	0/55.524	0	Laperche S, Vox Sang 2009
Νορβηγία	0/41.421	-	Laperche S, Vox Sang 2009
Ρουμανία	115/215.732	$53,3X10^{-5}$	Laperche S, Vox Sang 2009
Σουηδία	2/117.383	$1.7X10^{-5}$	Laperche S, Vox Sang 2009
Ελβετία	1/1.266.466	$της10^{-5}$	Laperche S, Vox Sang 2009

Πίνακας 7*. Επίπτωση HTLV1/2 στην Ευρώπη.*

Αξίζει επίσης να σχολιαστεί πως ο κίνδυνος μετάδοσης μολύνσεων μέσω της μετάγγισης δεν είναι ενιαίος, αλλά αντίθετα παρουσιάζει διακυμάνσεις ανά τον κόσμο. Όπως αναλύθηκε εκτενώς οι διαφορετικές χώρες με βάση τις δυνατότητές τους (επίπτωση νοσημάτων, αριθμός αιμοδοτών, υλικοτεχνικός εξοπλισμός και ύπαρξη κατάλληλα καταρτισμένου προσωπικού, επείγουσες καταστάσεις) εμφανίζουν αποκλίσεις μεταξύ τους. Το γεγονός ότι ο κίνδυνος μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με το εισόδημα των πολιτών της εκάστοτε χώρας (όσο χαμηλώνει το εισόδημα τόσο αυξάνει ο κίνδυνος) αποτελεί (αλλά όχι κατ' αποκλειστικότητα) τις διαφορές σε δυνατότητα ελέγχου μεταξύ των χωρών που χωρίζονται από οικονομικό χάσμα. Αποκαλυπτικά είναι τα ευρήματα των Fong και συνεργατών [Fong, 2020] όπου στην περίπτωση του HIV ο κίνδυνος για χώρες υψηλού εισοδήματος είναι $\leq 0.33 \times 10^{-6}$ και εκτοξεύεται στο $\leq 64 \times 10^{-6}$ για χώρες χαμηλού εισοδήματος. Σημειώνεται ότι στην έρευνα ως χώρες υψηλού εισοδήματος εννοούνται χώρες όπως η Γαλλία (και οι ανώτερες εισοδηματικά), ως χώρες μέσου η Βραζιλία και ως χώρες χαμηλού εισοδήματος περιοχές όπως η υποσαχάρια Αφρική.

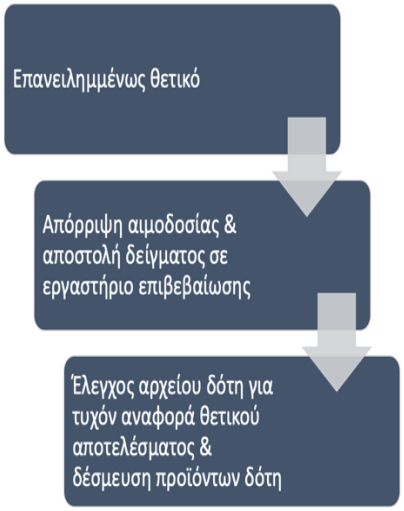
Μολυσματικός παράγοντας	**Υψηλό εισόδημα**	**Μεσαίο εισόδημα**	**Χαμηλό εισόδημα**
HIV	$\leq 0.33 \times 10^{-6}$	$\leq 11 \times 10^{-6}$	$\leq 64 \times 10^{-6}$
HBV	$\geq 0.16 \times 10^{-6}$	$\geq 289 \times 10^{-5}$	$\geq 534 \times 10^{-6}$
HCV	$\geq 0.03 \times 10-6$	$\geq 191 \times 10^{-5}$	$\geq 207 \times 10^{-6}$

Πίνακας 8. *Υπολειπόμενος κίνδυνος για μολυσματικούς μέσω μετάγγισης παράγοντες σε χώρες υψηλού, μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος [Fong, 2020].*

Ο έλεγχος των αιμοδοτών στην Ελλάδα

Στην χώρα μας, έχουν υιοθετηθεί οι Ευρωπαϊκές οδηγίες (Σύσταση Αρ. R(95) 15) για τον έλεγχο ιογενών παραγόντων στο προς μετάγγιση αίμα. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, εκτός από τους ιούς με καθολική σύσταση από τον ΠΟΥ (HIV, HBV και HCV) ελέγχεται και η παρουσία HTLV1/2 και περιοδικά (Ιούλιο με Νοέμβριο) η παρουσία του ιού του δυτικού Νείλου.

Για την εφαρμογή μιας δοκιμασίας για την ανίχνευση ενός μολυσματικού παράγοντα (στον αρχικό, τον επαναληπτικό ή τον επιβεβαιωτικό έλεγχο) είναι απαραίτητη η έγκριση CE. Ειδικά για τις δοκιμασίες επιβεβαίωσης απαιτείται η χρήση μεθόδου με μεγαλύτερη ειδικότητα (αλλά ίδια ευαισθησία) από την δοκιμασία διαλογής. Στην **Εικόνα 15** παρουσιάζεται ο ακολουθούμενος στην Ελλάδα αλγόριθμος ο οποίος είναι σε συμφωνία με τις οδηγίες του ΠΟΥ και της ΕΕ.



	Αποτέλεσμα	Ενέργεια
	Θετικό	Συμβουλευτική βοήθεια και αποκλεισμός δότη. Επιβεβαίωση αποτελέσματος σε νέο δείγμα
Αποτέλεσμα δοκιμασίας επιβεβαίωσης	Αρνητικό	Προαιρετική κοινοποίηση στο δότη. Επανένταξη στην βάση των αιμοδοτών. Καταχώρηση θετικού αποτελέσματος στο αρχείο του δότη
	Απροσδιόριστο	Κοινοποίηση και αποκλεισμός δότη. Προγραμματισμός επανεξέτασης μετά από την μέγιστη περίοδο παραθύρου

***Εικόνα 15**. Διαχείριση αιμοδοτών στην Ελλάδα.*

Συνοπτικά ο ιολογικός έλεγχος που πραγματοποιείται στην Ελλάδα αφορά στους εξής δείκτες:

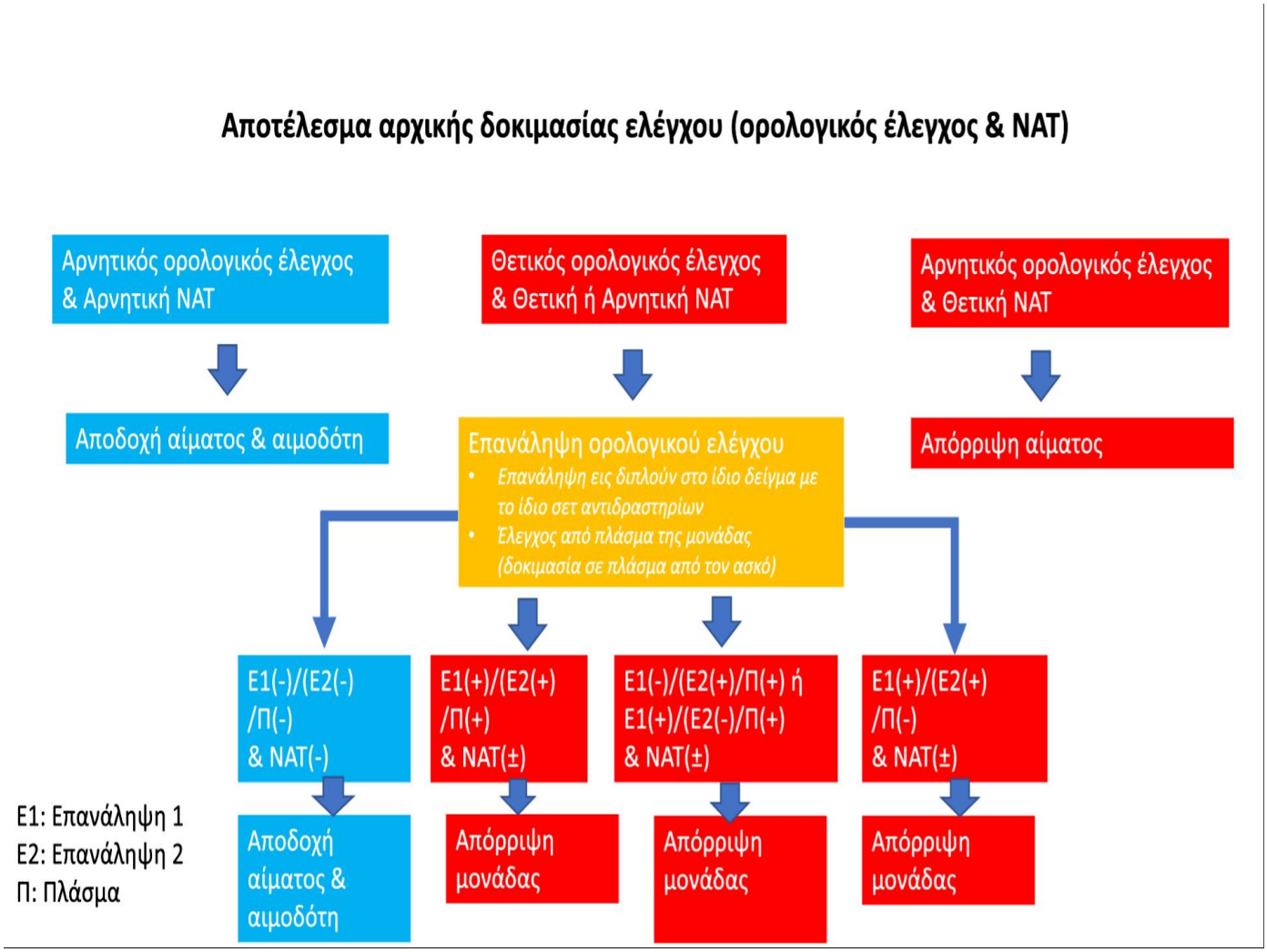
- Για τον HBV:
  - **HBsAg**.
  - Επανέλεγχος σε 2ο δείγμα για επιβεβαίωση.
  - Επιπρόσθετη επιβεβαίωση & καθορισμός του σταδίου της λοίμωξης (σε θετικό δότη) μέσω του ελέγχου των υπόλοιπων δεικτών (anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, Ag-e).
  - **HBV DNA (NAT)**.

- Για τον HCV:
  - **Anti-HCV.**
  - **HCV RNA (NAT).**
  - Επί επαναλαμβανόμενα θετικού ή αμφίβολου αποτελέσματος γίνεται WesternBlot.

- Για τον HIV:
  - Anti-HIV ή **Ag/Ab HIV Combo**.
  - **HIV RNA (NAT).**
  - Επί επαναλαμβανόμενα θετικού ή αμφίβολου αποτελέσματος αποστολή σε κέντρο αναφοράς ρετροϊών.

- Για τον HTLV:
  - **Anti-HTLV**.
  - Επανέλεγχος σε 2ο δείγμα για επιβεβαίωση με ίδια ή άλλη μέθοδο.
  - Επιβεβαιωτική δοκιμασία (WesternBlot)

Οι αλγόριθμοι που ακολουθούν παρουσιάζουν τις διαδικασίες που εκτελούνται ανάλογα με τα αποτελέσματα του ορολογικού και του μοριακού ελέγχου, και βασίζονται στον *Οδηγό για την Παρασκευή, τη χρήση και τη Διασφάλιση Ποιότητας των* Προϊόντων *Αίματος, Συμβούλιο της Ευρώπης (Σύσταση Αρ. R(95) 15)* και στον *Κοινό αλγόριθμο εργαστηριακού ελέγχου Αιμοδοσίας, 9-8-1999, A4/634*.

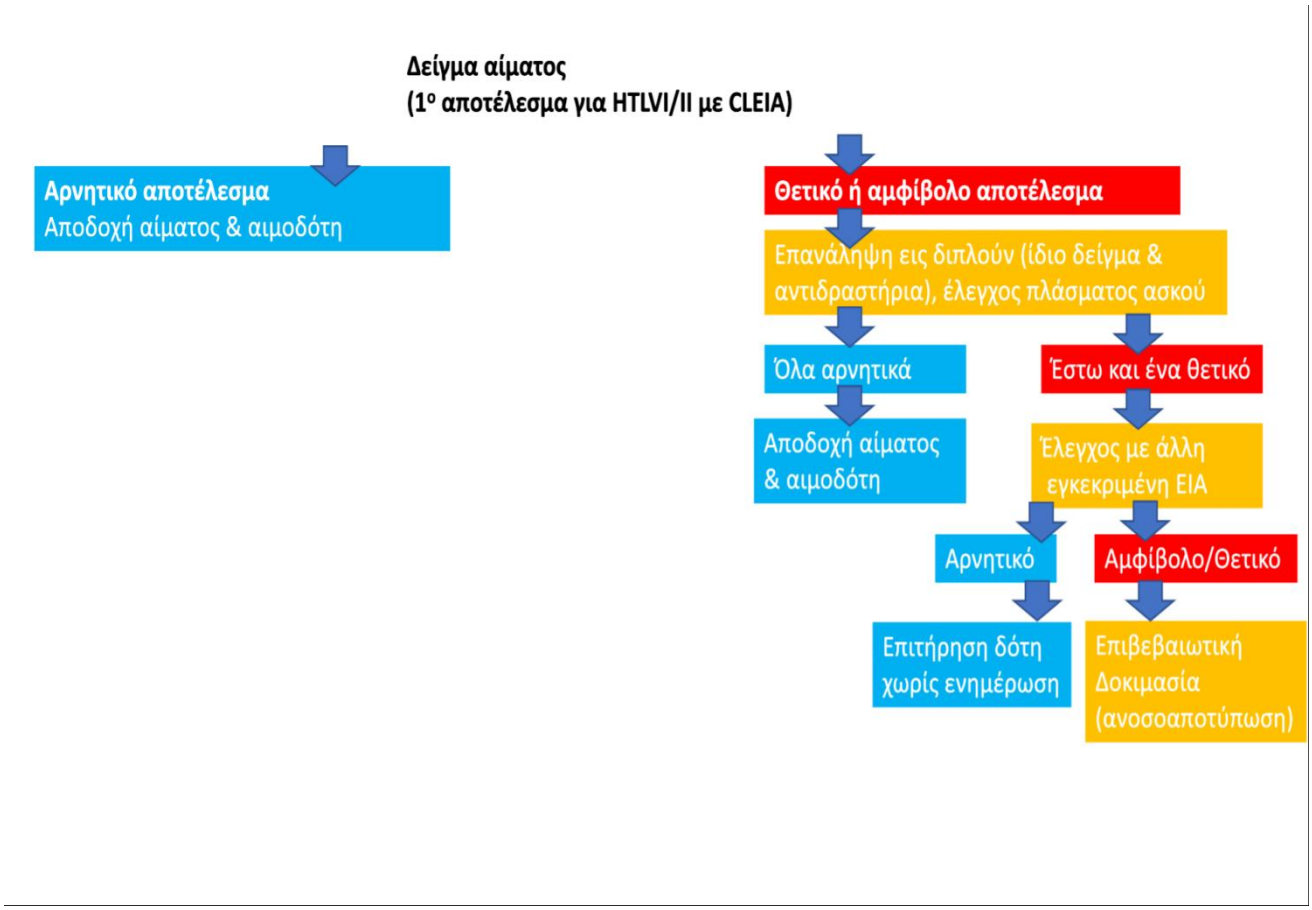


Πίνακας 9. *Αλγόριθμος διαχείρισης μονάδων αίματος σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ορολογικού και μοριακού ελέγχου.*

	Αρχικό δείγμα	**Επανάληψη**	**Σε δείγμα FFP**	**Δοκιμασία διάκρισης**	**Anti-HBc ολικό & IgM Anti-HBs, anti-HBe**	**Ασκός**	**Αιμοδότης**
1	Θετικό	Θετικό	Αρνητικό	Αρνητική	Αρνητικοί	Καταστροφή	Επανεξέταση σε 3 μήνες. Εάν δεν έχει εμφανίσει ορολογικό δείκτη ή NAT επανεξέταση σε 6 μήνες και αν αρνητικά τότε επανένταξη
2	Θετικό	Θετικό	Αρνητικό	Αρνητική	Θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή για παρακολούθηση

3	Θετικό	Θετικό	Αρνητικό	Θετική	Αρνητικοί Ή θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή για παρακολούθηση
4	Θετικό	Θετικό	Θετικό	Αρνητική	Αρνητικοί	Καταστροφή	Επανεξέταση σε 3 μήνες. Εάν δεν έχει εμφανίσει ορολογικό δείκτη ή NAT επανεξέταση σε 6 μήνες και αν αρνητικά τότε επανένταξη
5	Θετικό	Θετικό	Θετικό	Αρνητική	Θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή για παρακολούθηση
6	Θετικό	Θετικό	Θετικό	Θετική	Αρνητικοί Ή θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή σε ειδικό τμήμα
7	Θετικό	Αρνητικό	Θετικό	Αρνητική	Αρνητικοί	Καταστροφή	Επανεξέταση σε 3 μήνες. Εάν δεν έχει εμφανίσει ορολογικό δείκτη ή NAT επανεξέταση σε 6 μήνες και αν αρνητικά τότε επανένταξη
8	Θετικό	Αρνητικό	Θετικό	Αρνητική	Θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή για παρακολούθηση
9	Θετικό	Αρνητικό	Θετικό	Θετική	Αρνητικοί Ή θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή σε ειδικό τμήμα
10	Θετικό	Αρνητικό	Αρνητικό	Αρνητική	Αρνητικοί	Καταστροφή	Επανεξέταση σε 3 μήνες. Εάν δεν έχει εμφανίσει ορολογικό δείκτη ή NAT επανεξέταση σε 6 μήνες και αν αρνητικά τότε επανένταξη
11	Θετικό	Αρνητικό	Αρνητικό	Αρνητική	Θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή για παρακολούθηση
12	Θετικό	Αρνητικό	Αρνητικό	Θετική	Αρνητικοί Ή θετικοί	Καταστροφή	Αποκλεισμός και παραπομπή για παρακολούθηση

Πίνακας 10*: Αλγόριθμος διαχείρισης σε θετική NAT και αρνητικό ορολογικό έλεγχο.*



Πίνακας 11*: Αλγόριθμος διαχείρισης σε θετικό ορολογικό έλεγχο για HTLV I/II.*

Συζήτηση- Συμπεράσματα

Η μετάγγιση συνιστά μια ιατρική πράξη υψίστης σημασίας η οποία επιφέρει σημαντικούς κινδύνους τόσο λόγω ανεπιθύμητων δράσεων κατά την μετάγγιση, ως παράδειγμα αναφέρεται το σύνδρομο TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) το οποίο αναφέρεται σε οξεία βλάβη του πνεύμονα [Cho, 2022], όσο και λόγω μετάδοσης λοιμώξεων (όπως ο HIV). Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν η ετερογένεια του πληθυσμού που χρήζει μετάγγισης. Αδρά η διάκριση θα μπορούσε να γίνει σε ασθενείς που χρήζουν επείγουσας μετάγγισης (μείζονα αιμορραγία, πολυτραυματίες κ.τ.λ.), σε ασθενείς που θα χρειαστούν μετάγγιση στα πλαίσια προγραμματισμένου χειρουργείου καθώς και σε ασθενείς που λόγω αιματολογικών παθήσεων χρειάζονται μετάγγιση για συγκεκριμένο διάστημα (ασθενείς με λευχαιμία) ή δια βίου (όπως ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία ή θαλασσαιμία).

Αν αναλογιστεί κανείς ότι ένας ασθενής μπορεί να χρειαστεί μετάγγιση που υπερβαίνει τον έναν ασκό (και άρα να λάβει αίμα από περισσότερους από έναν αιμοδότες) και το γεγονός ότι με βάση άρθρο του ΠΟΥ [ΠΟΥ, 2022] ότι κάθε χρόνο συλλέγονται 120 δισεκατομμύρια μονάδες αίματος παγκοσμίως, ο πληθυσμός που εκτίθεται σε δυνητικό κίνδυνο μόλυνσης είναι τεράστιος.

Τεράστιο είναι όμως και το κόστος ελέγχου του αίματος (συμπεριλαμβανομένων των επαναληπτικών και επιβεβαιωτικών αναλύσεων). Το γεγονός αυτό υπογραμμίζεται από την διενέργεια ομαδικών αναλύσεων, διαδικασία που χαρακτηρίζεται ως “pooling” στην αγγλική ορολογία (αφορά τις NAT τεχνικές) και εφαρμοζόταν τα παλαιότερα έτη διεθνώς [De Silva, 1985]. Με την τεχνική του pooling ένας αριθμός δειγμάτων τοποθετούταν στην ίδια αντίδραση PCR (ο αριθμός δεν ήταν σταθερός, αλλά ανάλογα με το πρωτόκολλο κάθε κέντρου). Εφόσον δεν ανιχνευόταν κάποιος ιός τότε τα δείγματα θεωρούταν αρνητικά. Αν όμως ήταν θετικός τότε ήταν απαραίτητο να δοκιμαστούν το κάθε ένα ξεχωριστά. Είναι σαφές πως αυτή η μέθοδος υπολείπεται σε ευαισθησία σε σχέση με την δοκιμή κάθε δείγματος ξεχωριστά όμως τα επίπεδα ευαισθησίας θεωρούνταν ικανοποιητικά και ταυτόχρονα εξοικονομούνταν πόροι και χρόνος. Εξάλλου η τεχνική του pooling (δεξαμενοποίηση) επιτρέπεται και νομικά για τον COVID και στην χώρα μας [ΦΕΚ. 3004.Β.14.6.2022.pdf].

Το υπέρογκο κόστος των αναλύσεων έχει ληφθεί υπόψιν και από τον ΠΟΥ. Αυτό αποτελεί και βασικό λόγο που ορισμένα νοσήματα όπως ο CMV δεν συστήνονται για καθολικό έλεγχο [ΠΟΥ 2009] αλλά η λήψη της απόφασης ελέγχου ή μη να βασίζεται στο επιδημιολογικό προφίλ (σχέση

κόστους-αποτελεσματικότητας). Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι το κόστος ανίχνευσης των μολυσματικών παραγόντων αντιρροπίζεται από το κόστος που εξοικονομείται από την μη μόλυνση των ασθενών. Έτσι, πέραν των οποιονδήποτε συνεπειών μόλυνσης ασθενούς από μετάγγιση (μειωμένη εμπιστοσύνη στο σύστημα υγείας, νοσηρότητα, θνητότητα) προκύπτει και ένα σημαντικό κόστος από την θεραπεία που θα πρέπει να ακολουθεί ο ασθενής και μάλιστα δια βίου. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το κόστος των αντιρετροϊκών ανέρχεται στα 48.000 δολάρια/έτος στις ΗΠΑ [McCann, 2020] χωρίς να υπολογιστούν κόστη που αφορούν την διάγνωση, την παρακολούθηση της θεραπείας και οποιεσδήποτε συννοσηρότητες προκύψουν.

Σχετικά με το δεύτερο παράγοντα που δεν συστήνει καθολικό έλεγχο ο ΠΟΥ (HTLV), θα πρέπει να υπογραμμιστεί το γεγονός ότι τα διαθέσιμα στοιχεία του ECDC [ECDC, 2015] κατατάσσουν την Ελλάδα στις χώρες με χαμηλή επίπτωση του HTLV και παρόλα αυτά εφαρμόζεται καθολικός έλεγχος για την ταυτοποίηση του ιού. Με βάση τις οδηγίες του ΠΟΥ φαίνεται ότι ο έλεγχος αυτός δεν είναι απαραίτητος για το επιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας. Χωρίς ωστόσο δεδομένα για την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για απόφαση διενέργειας του ελέγχου σε όλα τα δείγματα αιμοδοτών.

Καταλήγοντας, η διαδικασία ελέγχου του αίματος για ιογενείς παράγοντες είναι υψίστης σημασίας και μείζον θέμα δημόσιας υγείας. Οι ασθενείς που χρήζουν μετάγγιση κατά βάση έχουν ήδη ένα σοβαρό υποκείμενο νόσημα (που οδήγησε στην ανάγκη για μετάγγιση) και η επιβάρυνσή τους με ένα δεύτερο νόσημα ενδεχομένως να οδηγήσει και σε αυξημένα επίπεδα θνητότητας. Για το λόγο αυτό πρέπει οι αιμοδότες να ελέγχονται από το στάδιο της συνέντευξης για παράγοντες κινδύνου (π.χ. ταξίδι σε χώρα που ενδημεί συγκεκριμένο νόσημα) και οι ασκοί που λαμβάνονται να ελέγχονται με τεχνικές (ΕΙΑ) που διαθέτουν την μέγιστη δυνατή ευαισθησία και ειδικότητα. Οι τεχνικές της μοριακής βιολογίας έχουν συμβάλλει τα μέγιστα στην ασφάλεια του προς μετάγγιση αίματος μειώνοντας το επικίνδυνο διάστημα του «παραθύρου». Ωστόσο θα πρέπει να είναι ξεκάθαρο πως ούτε αυτές αποτελούν κάποιου είδους πανάκεια δεδομένου του υψηλού τους κόστους και της ανάγκης υψηλά καταρτισμένου προσωπικού (σε σχέση με τις συμβατικές ορολογικές μεθόδους). Η Ελλάδα ελέγχει το αίμα από ιολογικής σκοπιάς σύμφωνα με τα πρότυπα του WHO και της Ε.Ε. ενώ επιπλέον πραγματοποιεί και έλεγχο για τον HTLV1/2. Σημαντικό είναι επίσης να διευκρινιστεί ότι τα πρότυπα ασφάλειας του αίματος δεν είναι στατικά αλλά δυναμικά. Παρακολουθούν τις μεταβολές των επιδημιολογικών δεδομένων, της ύπαρξης αναδυόμενων μολυσματικών παραγόντων καθώς και τις επιστημονικές εξελίξεις όσον αφορά την διαθεσιμότητα των αναλυτικών μεθόδων προκειμένου διαρκώς να βελτιώνονται αλλά και λαμβάνοντας υπόψιν

την σχέση κόστους-αποτελέσματος. Τέλος, διαχρονικά η ασφάλεια του αίματος αυξάνεται. Η μείωση πολυμεταγγιζόμενων πληθυσμών (όπως οι ασθενείς με αιμορροφιλία που λαμβάνουν ανασυνδυασμένους παράγοντες και όχι συμπυκνωμένο πλάσμα και ο προγεννητικός έλεγχος για αιμοσφαιρινοπάθειες) σε συνδυασμό με την χρήση εξελιγμένων αναλυτικών τεχνικών έχει συμβάλλει και θα συνεχίσει να συμβάλλει στην διενέργεια ασφαλών μεταγγίσεων, τουλάχιστον από ιολογικής σκοπιάς.

Βιβλιογραφία

- Abrahim SA, Girma M, Habteselassie A,et al. Diagnostic accuracy of HIV test kits, Genscreen Ultra and Bioelisa. HIV AIDS (Auckl). 2019;11:17-22
- Ahmad, J. (2017). Hepatitis C. BMJ 358, j2861.
- Al-Sadeq, D. W., Taleb, S. A., Zaied, R. E., Fahad, S. M., Smatti, M. K., Rizeq, B. R., … Nasrallah, G. K. (2019). Hepatitis B Virus Molecular Epidemiology, Host-Virus Interaction, Coinfection, and Laboratory Diagnosis in the MENA Region: An Update. Pathogens , Vol. 8. https://doi.org/10.3390/pathogens8020063
- Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in pro- spectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hep- atitis. N Engl J Med. 1989;321(22):1494–500.
- Andrade, E., Rocha, D., Fontana-Maurell, M., Costa, E., Ribeiro, M., de Godoy, D. T., … Brindeiro, R. (2018). One-step real-time PCR assay for detection and quantification of RNA HCV to monitor patients under treatment in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 22(5), 418–423. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.08.003
- Archer AC, Cohen BJ, Mortimer PP. The value of screening blood donors for antibody to hepatitis B core antigen. J Clin Pathol. 1983;36(8):924-928. doi:10.1136/jcp.36.8.924
- Barre-Sinoussi, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220, 868–871 (1983).
- Basyte-Bacevice V, Kupcinskas J: Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. Dig Dis 2020;38:137-142. doi: 10.1159/000505434
- Biswas R et al. Comparative sensitivity of HBV NAT and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. Transfusion, 2003, 43(6):788–798.
- Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, Alary M 2009. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Lancet Infect Dis 9: 118–129
- Busch MP et al. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. The Retrovirus Epidemiology Study. Transfusion, 1995, 35(11):903–910.

- Busch MP et al. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. The Retrovirus Epidemiology Study. Transfusion, 1995, 35(11):903–910.

- Candotti, D., & Laperche, S. (2018). Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? . Frontiers in Medicine , Vol. 5. Retrieved from https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00029
- Chan, S.D.H., Toyoda, H., Sanjeeviraman, J. et al. Fully automated rapid quantification of Hepatitis C Virus RNA in human plasma and serum by integrated on-chip RT-qPCR and capillary electrophoresis. Sci Rep 10, 7379 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-64169-z
- Cho MS, Modi P, Sharma S. Transfusion-related Acute Lung Injury. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29939623.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989 Apr;244(4902):359–62.
- Ciminale V, Rende F, Bertazzoni U, Romanelli MG. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses with distinct oncogenic properties. Front Microbiol. 2014 Jul 29;5:398. doi: 10.3389/fmicb.2014.00398. PMID: 25120538; PMCID: PMC4114287.
- Cohn, E.J., Strong, L.E., Hughes, W.L., Mulford, D.J., Ashworth, J.N., Melin, M. & Taylor, H.L. (1946) Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. Journal of the American Chemical Society, 68, 459±475.
- Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, et al. Preva- lence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet. 1989 Oct;2(8670):1006–8.
- Community Blood Center (CBC), About Blood, Blood facts. url: https://givingblood.org/about-blood/blood-facts.aspx. Last accessed: 20/3/2022
- Contreras M (ed). ABC of transfusion (3rd edn.). London, BMJ Books, 1998.
- Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. & Race, R.R. (1945) A new test for the detection of weak and `incomplete' Rh agglutinins. British Journal of Experimental Pathology, 26, 255±266
- De Silva M, Contreras M. Pooled cells versus individual screening cells in pre-transfusion testing. Clin Lab Haematol. 1985;7(4):369-73. doi: 10.1111/j.1365-2257.1985.tb00051.x. PMID: 3830532.
- Deeks, S. G. & Walker, B. D. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. Immunity 27, 406–416 (2007).
- Deeks, S., Overbaugh, J., Phillips, A. et al. HIV infection. Nat Rev Dis Primers 1, 15035 (2015). https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35

- Eastman, A.L., Pepe, P.E. A Review of Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice, 3rd edition. Crit Care 16, 315 (2012). https://doi.org/10.1186/cc11372
- ECDC, 2015.
- European Association for Study of Liver. 53 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Feb;60(2):392–420.
- European Center for Disease Prevention and Control, 2010. Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Literature Review. url:https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf Last accessed: 5/5/2022.
- Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. Rev Esp Quimioter. 2019 Dec;32(6):485-496. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31648512; PMCID: PMC6913074.
- Faria, N. R. et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science 346, 56–61 (2014).

- Faria, N. R. et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science 346, 56–61 (2014).

- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N Engl J Med. 1975 Apr;292(15):767–70.
- Fong IW. Blood Transfusion-Associated Infections in the Twenty-First Century: New Challenges. Current Trends and Concerns in Infectious Diseases. 2020 Mar 7:191–215. doi: 10.1007/978-3-030-36966-8_8. PMCID: PMC7120358.
- Freiman, J Morgan et al. “Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis.” Annals of internal medicine vol. 165,5 (2016): 345-55. doi:10.7326/M16-0065
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 385, 117–171 (2015).
- Gerlich WH et al. HBsAg non-reactive HBV infection in blood donors. Transmission and pathogenecity. Journal of Medical Virology, 2007, S32–S36.

- Gerlich WH et al. HBsAg non-reactive HBV infection in blood donors. Transmission and pathogenecity. Journal of Medical Virology, 2007, S32–S36.

- Gerlich WH et al. HBsAg non-reactive HBV infection in blood donors. Transmission and pathogenecity. Journal of Medical Virology, 2007, S32–S36.
- Gessain A., Mahieux R. (2012). Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. Rev. Neurol. (Paris) 168 257–269 10.1016/j.neurol.2011.12.006
- Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. Viruses. 2016; 8(6): 161. doi: 10.3390/v8060161
- Globalcitizen, Advocacy, Defeat Poverty. url: https://www.globalcitizen.org/en/content/give-blood-uk-nhs-art-creativelifeline/. Last accessed: 18/3/2022
- Gonslaves G, Staley P. Panic, Paranoia, and Public Health — The AIDS Epidemic's Lessons for Ebola. N Engl J Med 2014; 371:2348-2349. DOI: 10.1056/NEJMp1413425
- Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocomprised host. Nat Rev Microbiol 19, 759-773 (2021). Doi.org/10.1038/s41579-021-00582-z
- Hart G.D. Blood, Descriptions of blood and blood disorders before the advent of laboratory studies. Br. J. Haematol. 2001, 115, 719±728
- Hladik F, McElrath MJ 2008. Setting the stage: Host invasion by HIV. Nat Rev Immunol 8: 447–457
- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A pre- liminary report. N Engl J Med. 1986 Dec; 315(25):1575–8
- Hosgood G. Blood transfusion: a historical review. J Am Vet Med Assoc. 1990 Oct 15;197(8):998-1000. PMID: 2243052.
- Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. Front Microbiol. 2012; 3: 222. doi: 10.3389/fmicb.2012.00222 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/geographical-distribution-areas-high-prevalence-HTLV1.pdf. Last accessed: 23/7/2022
- Ijichi S., Ramundo M. B., Takahashi H., Hall W. W. (1992). In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). J. Exp. Med. 176 293–296 10.1084/jem.176.1.293
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, 54 Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun;364(25): 2405–16.

- Jahr JS, Guinn NR, Lowery DR, Shore-Lesserson L, Shander A. Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics: A Review. Anesth Analg. 2021 Jan;132(1):119-129. doi: 10.1213/ANE.0000000000003957. PMID: 30925560.
- Katz L et al. Performance of an algorithm for the reentry of volunteer blood donors deferred due to false-positive test results for antibody to hepatitis B core antigen. Transfusion, 2008, 48(11):2315–2322.
- Kolodziejek J, Marinov M, Kiss BJ, Alexe V, Nowotny N. The complete sequence of a West Nile virus lineage 2 strain detected in a Hyalomma marginatum marginatum tick collected from a song thrush (Turdus philomelos) in eastern Romania in 2013 revealed closest genetic relationship to strain Volgograd 2007. PLoS One. 2014;9:e109905.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. JAMA. 1967 May;200(5):365–73.
- Laperche S et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. Journal of Clinical Microbiology, 2005, 43: 3877–3883.
- Laperche S. Antigen-antibody combination assays for blood donor screening: weighing the advantages and costs. Transfusion, 2008; 48(4):576–579.
- Lin SB, Zheng ZX, Zhang R. [Application and Evaluation of Chemiluminescence Immunoassay in Blood Screening]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2019 Apr;27(2):569-572. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2019.02.042. PMID: 30998172.
- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al.; Hepatitis In- terventional Therapy Group. A randomized, 52 double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatolo- gy. 2001 Aug;34(2):395–403
- Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfus. 2009;7(2):132-150. doi:10.2450/2009.0005-09
- Loutit, J.F. & Mollison, P.L. (1943) Advantages of a disodium± citrate±glucose mixture as a preservative. British Medical Journal, ii, 744.
- Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. World J Gastroenterol. 2014;20(11):2948-2954. doi:10.3748/wjg.v20.i11.2948
- Mba JME, Bisseye C, Mombo LE, et al. Assessment of rapid diagnostic tests and fourth generation Enzyme Linked Immunosorbent Assays in the screening of Human Immunodeficiency

Virus and Hepatitis B virus infections among first time blood donors in Libreville (Gabon). J Clin Lab Anal. 33:e22824.

- Mbanya, D. (2013). Use of quality rapid diagnostic testing for safe blood transfusion in resource-limited settings. Clinical Microbiology and Infection, 19(5), 416–421. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1469-0691.12184
- McCann NC, Horn TH, Hyle EP, Walensky RP. HIV Antiretroviral Therapy Costs in the United States, 2012-2018. JAMA Intern Med. 2020;180(4):601–603. doi:10.1001/jamainternmed.2019.7108
- McCune, J. M. The dynamics of $CD4^+$ T-cell depletion in HIV disease. Nature 410, 974–979 (2001).
- McElrath MJ, De Rosa SC, Moodie Z, Dubey S, Kierstead L, Janes H, Defawe OD, Carter DK, Hural J, Akondy R, et al. 2008. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept step study: A case-cohort analysis. Lancet 372: 1894–1905
- Mellors, J. W. et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272, 1167–1170 (1996).
- New York times, 1984. https://www.nytimes.com/1984/11/18/magazine/donated-blood.html. Last accessed: 21/3/2022.
- Pasquier A, Alais S, Roux L, Thoulouse MI, Alvarez K, Journo G, et al.. How to Control HTLV-1-Associated Diseases: Preventing de Novo Cellular Infection Using Antiviral Therapy. Front Microbiol. 2018; 9:278. doi:
- Philadephia (front cover). url: https://www.imdb.com/title/tt0107818/?ref_=tt_mv_close. Last accesed: 12/4/2022
- Pisani G, Cristiano K, Pupella S, Liumbruno GM. West Nile Virus in Europe and Safety of Blood Transfusion. Transfus Med Hemother. 2016 May;43(3):158-67. doi: 10.1159/000446219. Epub 2016 May 10. PMID: 27403087; PMCID: PMC4924479.
- Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS 2008. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 8: 553–563

- Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS 2008. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 8: 553–563

- Pupella S, Pisani G, Cristiano K, Catalano L, Grazzini G. West Nile virus in the transfusion setting with a special focus on Italian preventive measures adopted in 2008-2012 and their impact on blood safety. Blood Transfus. 2013;11:563–574.
- Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)-WHO. Weekly Epidemiological Record, 1997; 21;72(12):81–87

- Routy, J.-P., Cao, W., & Mehraj, V. (2015). Overcoming the challenge of diagnosis of early HIV infection: A stepping stone to optimal patient management. Expert Review of AntiInfective Therapy, 13, 1189–1193. https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1077701
- Saini PA, Chakrabarti PR, Varma AV, Gambhir S, Tignath G, Gupta P. Hepatitis C Virus: Unnoticed and on the Rise in Blood Donor Screening? A 5 Years Cross-sectional Study on Seroprevalence in Voluntary Blood Donors from Central India. J Glob Infect Dis. 2017;9(2):51-55. doi:10.4103/0974-777X.205172
- Samje, Moses et al. "Knowledge, attitude and seropositivity of hepatitis B virus among blood donors in the Bamenda Regional Hospital Blood Bank, Cameroon." The Pan African medical journal vol. 39 33. 12 May. 2021, doi:10.11604/pamj.2021.39.33.28911
- Sarkodie F, Hassall O, Owusu-Dabo E, Owusu-Ofori S, Bates I, Bygbjerg IC, Owusu-Ofori A, Harritshøj LH, Ullum H. Improving the screening of blood donors with syphilis rapid diagnostic test (RDT) and rapid plasma reagin (RPR) in low- and middle-income countries (LMIC). Transfus Med. 2017 Feb;27(1):52-59. doi: 10.1111/tme.12363. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27723157.
- Satake M et al. Infectivity of blood components with low HBV-DNA levels identified in a lookback program. Transfusion, 2007, 47(7):1197–1205.

- Satake M et al. Infectivity of blood components with low HBV-DNA levels identified in a lookback program. Transfusion, 2007, 47(7):1197–1205.

- Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(11):a006965. Published 2012 Nov 1. doi:10.1101/cshperspect.a006965
- Sollis KA, Smit PW, Fiscus S, et al. Systematic review of the performance of HIV viral load technologies on plasma samples. PLoS One. 2014;9(2):e85869. Published 2014 Feb 18. doi:10.1371/journal.pone.0085869
- Sommese L, Iannone C, Cacciatore F, De Iorio G, Napoli C. Comparison between screening and confirmatory serological assays in blood donors in a region of South Italy. J Clin Lab Anal. 2014;28(3):198-203. doi:10.1002/jcla.21666
- Strassl R, Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, Kammer M, Hofer H, et al. (2015) Real-Time PCR Assays for the Quantification of HCV RNA: Concordance, Discrepancies and Implications for Response Guided Therapy. PLoS ONE 10(8): e0135963. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135963
- Summers, J., O'connell, A., and Millman, I. (1975). Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 72, 4597–4601.

- Tagaya Y, Matsuoka M, Gallo R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. F1000Res. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-228
- Tang L.S.Y., Covert E., Wilson E. (2018). Chronic Hepatitis B Infection A Review. 319(17). https://doi.org/10.1001/jama.2018.3795
- The University of Chicago, Divinity School. Articles. The Acquiittral of "Patient Zero" 2017. url: https://divinity.uchicago.edu/sightings/articles/acquittal-patient-zero. Last accessed: 12/4/2022
- UN Joint Programme on HIV/AIDS. MDG 6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. Fact sheet. UNAIDS (2015). url: https://www.unaids.org/en/sites/default/files/media_asset/20150714_FS_MDG6_Report_en.pdfLast accessed: 12/4/2022
- Urio, Loveness John et al. "Evaluation of HIV antigen/antibody combination ELISAs for diagnosis of HIV infection in Dar Es Salaam, Tanzania." The Pan African medical journal vol. 20 196. 3 Mar. 2015, doi:10.11604/pamj.2015.20.196.4934
- Van Der Eijk. P. (2000). J. Jouanna: Hippocrates. Pp.xli 520 maps. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1999. The Classical Review, 50(1): 335. Doi:10.1017/S0009840X0010402
- WHO, June 2022. https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/blood-transfusion. Last accessed: 23/7/2022
- World Health Organization (WHO) 2020. Hepatitis B: fact sheet
- World Health Organization 2011. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. url: https://www.who.int/publications/i/item/9789241548519. Last accessed: 6/4/2022
- World Health Organization 2019. Protecting the blood supply during infectious disease outbreaks: guidance for national blood services. url: https://www.who.int/publications/i/item/protecting-the-blood-supply-during-infectious-disease-outbreaks-guidance-for-national-blood-services. Last accessed: 6/4/2022
- World Health Organization, 2011. Data and Statistics. url: https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/blood-safety/data-and-statistics. Last accessed: 21/3/2022.
- World Health Organization, 2018. Who can give blood. url: https://www.who.int/campaigns/world-blood-donor-day/2018/who-can-give-blood. Last accessed: 20/3/2022.
- World Health Organization. Screening Donated Blood for Transfusion Transmissible Infections Recommendations. 2009. ISBN: 9789241547888.

- Yapijakis C. Hippocrates of Kos, the father of clinical medicine, and Asclepiades of Bithynia, the father of molecular medicine. Review. In Vivo. 2009 Jul-Aug;23(4):507-14. PMID: 19567383.
- Yooda, A. , Nebie, K. , Tranchot-Diallo, J. , Sawadogo, S. , Zeye, M. , Sawadogo, A. , Zoure, A. , Kambire, D. , Sawadogo, S. , Zalla, S. , Yonli, Y. , Simpore, A. , Nana, S. , Nana, A. , Siritie, A. , Yougbare, F. , Sontie, S. , Konseybo, A. , Koanda, J. , Sanou, O. and Simpore, J. (2020) Evaluation of Two Serological Screening Kits for Hepatitis C Virus Infection at the Regional Blood Transfusion Center of Ouagadougou, Burkina Faso. Advances in Infectious Diseases, 10, 216-227. doi: 10.4236/aid.2020.105019.
- Zaltron, S., Spinetti, A., Biasi, L. et al. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance.BMC Infect Dis 12, S2 (2012). https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-S2-S2
- Zella D., Mori L., Sala M., Ferrante P., Casoli C., Magnani G., et al. (1990). HTLV-II infection in Italian drug abusers. Lancet 336 575–576 10.1016/0140-6736(90)92140-D
- ΦΕΚ. https://www.aade.gr/sites/default/files/2022-06/ΦΕΚ.%203004.Β.14.6.2022.pdf.