**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΑΪΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟ ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ

Ονοματεπώνυμο: Ντούλες Σπυρίδων

ΑΜ 13029

Ονοματεπώνυμο Καθηγητή: Κριεμπάρδης Αναστάσιος

Αθήνα, 2018

**UNIVERSITY WEST ATTICA**

**DEPARTEMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

ΤΗΕSIS

FREE HEMOGLOBIN OF PLASMA AS INDEX QUALITY IN FRESH

FROSEN PLASMA

Full Name: Ntoyles Spyridon

AM:13029

Assistant Name : Kriempardis Anastasios

Athens,2018

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η παρούσα εργασία μελέτα την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη ως δείκτη ποιότητας για το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη προέρχεται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά από αιμόλυση. H ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος μετράται με το αντιπηκτικό EDTA αλλά γίνεται και μέτρηση μέσω της φασματοσκοπίας ΡΑΜΑΝ, όπως συμβαίνει με όλα τα συστατικά του αίματος. Η απτοσφαιρίνη μπορεί να προκαλέσει την δέσμευση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και να μειώσει τις τοξικές της επιδράσεις και το σύμπλοκο, που δημιουργείται μεταξύ τους αναγνωρίζεται από τους CD163 υποδοχείς. Η αιμόλυση εμφανίζεται σε διάφορες ασθένειες που εμφανίζονται στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι τιμές της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης παρουσιάζουν μία αύξηση κατά την διάρκεια της αιμόλυσης. Η μετάγγιση γίνεται λόγω έλλειψης συστατικών του αίματος , τα οποία προκύπτουν από την αιμόλυση και την απομάκρυνση ερυθροκυττάρων. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, το οποίο χρησιμοποιείται μετά από φυγοκέντρηση αίματος, μεταγγίζεται σε ασθενείς με έλλειψη παραγόντων πήξης. Η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, γιατί υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης μολύνσεων μέσω του πλάσματος.

**SUMMARY**

This study focus on blood free hemoglobin levels as a quality indicator of fresh frosen plasma. Free hemoglobin results from the destruction of red blood cells after hemolysis. Free plasma hemoglobin is measured by anticoagulant EDTA but also by PAMAN spectroscopy, as all blood components do. Haptoglobin may cause free hemoglobin binding and reduce its toxic effects. Τhe complex haptoglobin-hemoglobin is recognized by CD163 receptions. Ηemolysis usually occurs through various diseases. Free hemoglobin values ​​show an increase during hemolysis. Transfusion occurs due to deficiencies in blood components ,resulting from hemolysis and red blood cell removal. Fresh frozen plasma, which is used after blood centrifugation, is transfused into patients having defieciency of clotting factors. Transfusion of fresh frozen plasma should be performed cautiously, because there is increased a risk of transmission of infections through the transfusion of plasma.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΝΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΛΥΣΗ

1.1 Η ΑΠΤΟΣΑΙΡΝΗ ΚΑΙ ΤΟ CD163

1.2 Ο ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΛΥΣΗ

1.3 H ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΦΥΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VON WILLEBRAND

1.4 Η ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΚΑΙ Η ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΝ

1.5 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

1.6 ΑΥΞΗΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΑΠΌ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

1.7 H XΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

1.8 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΝΩΠΟΥ ΠΑΛΑΙΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΗΨΗ

1.9 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΜΕ ΦΩΤΕΙΝΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΤΕΡΒΙΟΥ

1.10 Η ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΣΤΟ ΠΑΛΑΙΟ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟ ΑΙΜΑ

2.ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN ΣΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

3. Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΚΤΑΚΤΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

3.1ΤΟ ΝΩΠΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ ΣΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

3.2 ΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΕΙΞΕΙΣ ΣΤΟ ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ

3.3 Η ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ FFP ΌΤΑΝ ΧΑΝΕΤΑΙ ΑΙΜΑ ΚΑΤΆ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

3.4 ΤΟ ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ ΣΕ ΜΑΖΙΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ

3.5 Η ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

3.6 Η ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

1.ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ KAI ΑΙΜΟΛΥΣΗ

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος είναι η αιμοσφαιρίνη που διαφεύγει από τα ερυθροκύτταρα κατά την διάρκεια της αιμόλυσης .Μικρή ποσότητα αιμοσφαιρίνης μπορεί να είναι παρούσα φυσιολογικά αλλά αυξάνεται στον ορό και στα ούρα του αίματος μετά από μαζική αιμόλυση.

Φυσιολογικές τιμές

0.5-5 mg/dl

Αύξηση στις φυσιολογικές τιμές της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης πλάσματος παρατηρείται σε διάφορες ασθένειες

* Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία
* Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη
* Ενδοαγγειακή Αιμόλυση
* Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία
* Αντίδραση σε μετάγγιση
* Αιμολυτική Αναιμία

Αύξηση στις φυσιολογικές τιμές της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης παρατηρείται και από την επίδραση διάφορων φαρμάκων όπως:

* Σουλφοναμίδες
* Σουλφόνες
* Αναλγητικά
* Ανθελονοσιακά
* Αλκαλοειδή
* Νιτροφουρονταϊνη

Συνήθως οι μετρήσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης του πλάσματος γίνονται με την χρήση του EDTA ως αντιπηκτικό αλλά επείδη σε αρκετές περιπτώσεις τα αποτελέσματα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης είναι είκοσι φορές υψηλότερα, χρησιμοποιείται το πλάσμα Li-ηπαρίνης, που αποτέλει γρήγορη και φθηνή μέθοδο για την μέτρηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. To EDTA επηρεάζει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και τον δείκτη αιμόλυσης με τρόπο που εξαρτάται από την συγκέντρωση, αλλά η επίδραση αυτή μπορεί να αγνοηθεί όταν οι σωλήνες έχουν γεμίσει σωστά. Γενικότερα, η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και ο δείκτης αιμόλυσης μπορούν να μετρηθούν σωστά και με EDTA και με ηπαρίνη, όταν οι σωλήνες EDTA είναι επαρκώς συμπληρωμένοι.

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη πλάσματος σχετίζεται με την αιμόλυση επειδή σε περίπτωση που προκαλείται λύση ερυθρών αιμοσφαιρίων τότε η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη διαφεύγει από τα ερυθροκύτταρα.

Η αιμόλυση είναι η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία μπορεί να προκληθεί λόγω βλαβών των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή έκθεσή τους σε φάρμακα,τοξίνες κ.α. Η κυτταρική μεμβράνη καταστρέφεται μέσω της λύσης που προκαλείται από τα αντισώματα. Τα αντισώματα του δότη στα προϊόντα του αίματος προκαλούν αιμόλυση που σχετίζεται με μετάγγιση .Ιικές και βακτηριακές λοιμώξεις είναι συχνές σε παιδιά επειδή οι μεμβράνες τους είναι σχετικά πιο εύθραυστες. Η αιμόλυση προκαλείται από έλλειψη του ενζύμου G6PD

Όταν τα ερυθροκύτταρα καταστρέφονται η αιμοσφαιρίνη απελευθερώνεται μέσω των νεφρών και καταλήγει στα ούρα προκαλώντας αιμοσφαιρνουρία.

Όταν η αιμόλυση είναι σταθερή, οι ασθενείς παρουσιάζουν κόπωση αλλά και μια ελαφρά ταχυκαρδία λόγω της σωματικής άσκησης. Οι εργαστηριακές εξετάσεις που προκύπτουν είναι μειωμένος αριθμός RBCs, αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, καθώς και αυξημένα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της μη συζευγμένης χολερυθρίνης και ενώ στο μικροσκόπιο παρατηρούνται θραύσματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η απτοσφαιρίνη είναι μια γλυκοπρωτεϊνη που παράγεται από το σώμα μας στο ήπαρ. Είναι η πρωτείνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο Hp στους ανθρώπους. Στο πλάσμα του αίματος, η λειτουργία της απτοσφαιρίνης είναι να δεσμεύει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη που υπάρχει στο αίμα, η οποία απλευθερώνεται από τα ερυθροκύτταρα και αναστέλλει την οξειδωτική της δράση. Το σύμπλεγμα αιμοσφαιρίνης-απτοσφαιρίνης απομακρύνεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, κυρίως στον σπλήνα. Η μέτρηση της απτοσφαιρίνης χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της ενδοαγγειακής αιμολυτικής αναιμίας. Στην ενδοαγγειακή αιμόλυση, η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη βρίσκεται στην κυκλοφορία και η απτοσφαιρίνη δεσμεύει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Κατά την διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης, που παρατηρείται αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, η απτοσφαιρίνη πρέπει να την ανακτήσει και να την επαναφέρει στο συκώτι. Η λειτουργία του γονιδίου Ηp είναι να κωδικοποιήσει μια πρωτεϊνη, που παράγει άλφα και βήτα αλυσίδες και ένωνεται σε ένα τετραμερές για να παραχθεί η απτοσφαιρίνη. Η απτοσφαιρίνη λειτουργεί για να δεσμευσεί την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, η οποία επιτρέπει στα αποικοδομητικά ένζυμα να αποκτήσουν πρόσβαση στην αιμοσφαιρίνη, που εμποδίζει την απώλεια σιδήρου από τα νεφρά και προστατεύει τα νεφρά από ζημία στην αιμοσφαιρίνη. Η απτοσφαιρίνη παράγεται στα ηπατοκύτταρα αλλά και σε άλλους ιστούς πχ πνεύμονες, δέρμα.

Η υψηλή συγγένεια της Ηp για την αιμοσφαιρίνη και η τοξικότητα της αιμοσφαιρίνης δείχνουν σημαντικές λειτουργίες της Ηp σε παθολογικές καταστάσεις, όπου παράγεται η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και σε μερικές καταστάσεις προκαλείται η αιμόλυση πχ ελονοσία. Γενικότερα η Hp παίζει σημαντικο ρόλο στην απομάκρυνση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος δεσμευέται με την Ηp μέσω μη ομοιοπολικών δεσμών. Η παρουσία ειδικών παρεγχυματικών υποδοχεών στα κύτταρα του ήπατος αναγνωρίζουν το σύμπλοκο αιμοσφαιρίνης-Hp και η κύρια λειτουργία του συμπλόκου Hp-αιμοσφαιρίνης είναι η ηπατική κάθαρση και η αποικοδόμηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης.

H ελεύθερη αιμοσφαιρίνη μπορεί να γίνει πολύ ισχυρό τοξικό οξειδωτικό μέσω της απελευθέρωσης σιδήρου. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη έχει την ικανότητα με την παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου να μπορέσει γίνει ακόμα πιο οξειδωτική και να μετατραπεί σε φερίλ αιμοσφαιρίνη. Μία λειτουργία του συμπλόκου Ηρ-αιμοσφαιρίνης είναι να μειώνεται η βλάβη του οξειδωτικού ιστού από την αιμοσφαιρίνη.

Η αγγειοσυσταλτική δραστηριότητα της αιμοσφαιρίνης έχει αποτελέσει μείζον πρόβλημα στην ανάπτυξη του τεχνητού αίματος με βάση την αιμοσφαιρίνη και η Hp έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει αυτή την δραστηριότητα in vitro. H Ηp είναι σημαντική στην μείωση της αγγειοσυσταλτικής δραστηριότητας της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Ισχυρή αγγειοσυσταλτική δραστηριότητα της αιμοσφαιρίνης έχει παρατηρηθεί λόγω της απορρόφησης του νιτρικού οξειδίου από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Η Hp μπορεί να μειώσει τη αγγειοσυστολή της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μέσω των αντιοξειδωτικών επιδράσεων στην οξείδωση της LDL.

1.1 H ΑΠΤΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΤΟ CD163

Η απτοσφαιρίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην λείτουργία της ελέυθερης αιμοσφαιρίνης. Είναι μία άφθονη γλυκοπρωτεϊνη πλάσματος, που εκκρίνεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα αλλά και από άλλους κυτταρικούς τύπους όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα. Μετασχηματίζεται σε μία αλυσίδα α και β αλυσίδας, που σχηματίζει μια περιοχή ελέγχου πρωτεϊνης συμπληρώματος και μια περιοχή πρωτεϊνασης σερίνης. Οι δύο περιοχές αυτές είναι συνδεδεμένες μέσω δισουλφιδικών δεσμών. Επιπλέον η α-αλυσίδα συνδεέται με μία άλλη α-αλυσίδα που οδηγεί στον σχηματισμό της απτοσφαιρίνης α2β2, η οποία είναι βασική μορφή που παρατηρείται σε όλα τα είδη. Η απτοσφαιρίνη ρυθμίζεται σε μέτριο βαθμό κατά την διάρκεια των συνθηκών οξείας φάσης, όπου οι μεσολαβητές της οξεία φάσης ιντερλευκίνη-1 και ιντερλευκίνη-6 διεγείρουν περισσότερο την σύνθεση της απτοσφαιρίνης στα ηπατοκύτταρα. Στις θέσεις φλεγμονής, η απτοσφαιρίνη μπορεί να ρυθμιστεί τοπικά με απελευθέρωση από αποθηκευμένα κοκκία σε ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα.

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη καθαρίζει το μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην χαλάρωση των λείων μυών, της ενεργοποιήσης και της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων. Είναι υδρόφοβη, διαταράσσει και αλληλεπιδρά με λιπιδικές μεμβράνες και άλλες λιπόφιλες δομές. Ο σίδηρος σε ελέυθερη αίμη παράγει ελεύθερες ρίζες σε αντίδραση με το ενδογενές υπεροξείδιο του υδρογόνου. H απτοσφαιρίνη εκτός από την σχετική της σχέση με την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, μπορεί να προκαλέσει την προαγώγη αγγειογένεσης και συνολική αντιφλεγμονώδη δράση. Άλλες λειτουργίες της απτοσφαιρίνης προκύπτουν από την σχέση μεταξύ των ασθενειών και των φαινοτύπων της απτοσφαιρίνης. Στους διαβητικούς ασθενείς ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου εκφράζεται με τον γόνοτυπο Ηρ2-2, ενώ η βιταμίνη Ε έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει από καρδιαγγειακές νόσους. Η Ηρ2-2 έχει προστατευτική λειτουργία εναντίον της ελονοσίας.

Η απτοσφαιρίνη προστατεύεται απο την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Τα σύμπλοκα απτοσφαιρίνης-αιμοσφαιρίνης απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω των ιστικών μονοκύτταρων και μακροφάγων ιστών με συμμετοχή των υποδοχέων CD-163. H ελεύθερη αιμοσφαιρίνη έχει χρόνο ζωής 5 ημερών. Η απτοσφαιρίνη έχει και άλλους ρόλος εκτός από τον μεταβολισμό της αιμοσφαιρίνης, καθώς μπορεί να παρεχει αντιοξειδωτικες και αντιμικροβιακές δράσεις. Μπορεί να καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και την ρύθμιση της λειτουργίας των μακροφάγων με αναστολή της ιίκης αιμοσυγκόλλησης και την σύνθαση προσταγλανδίνης και επάγει αγγειογένεση. Γενικότερα, όταν η απτοσφαιρίνη βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης αιμόλυσης λόγω κίρρωσης του ήπατος, πνευμονικής σαρκοείδωσης και αυξημένων καταστάσεων οιστρογόνου, ενώ η ενδοαγγειακή και εξωαγγειακή αιμόλυση μπορεί να προκαλέσει μειώση της απτοσφαιρίνης. Αυξημένα επίπεδα απτοσφαιρίνης μπορεί να εμφανιστούν με υπερσπληνισμό, μεγαλοβλαστική αναιμία ή χρήση φαρμάκων.

Γενικότερα η απτοσφαιρίνη, όταν δεσμεύει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, παρέχει την πρωτογενή άμυνα έναντι της τοξικότητας μετά από ενδοαγγειακή αιμόλυση. H απτοσφαιρίνη έχει την ικανότητα να δεσμεύει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στους CD163 υποδοχείς και δημιουργεί μείωση στην έκφραση της φερριτίνης και αυξάνει την βλάβη στους νευρώνες. Η αιμοσφαιρίνη είναι η πιο άφθονη πρωτεϊνη των ερυθροκυττάρων και μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η διατήρηση της μέσα στα ερυθροκύτταρα μετριάζει την επιδρασή στα γειτονικά κύτταρα. Η λύση των ερευθροκυττάρων ξεκινάει 24 ώρες μετά την εμφανισή της και μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες, εκθέτοντας κύτταρα παρακείμενα στον θρόμβο. Η πρωταρχικη γραμμή άμυνας έναντι της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα παρέχεται από την απτοσφαιρίνη, η οποία την μεταφέρει στο ήπαρ για ενδοκυττάρωση που προκαλείται από τον υποδοχέα CD163. Το σύμπλοκο απτοσφαιρίνης- ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μειώνει την φλεγμονώδη απόκριση και πολώνει τα μακροφάγα προς έναν φαινότυπο αποκατάστασης. Η απτοσφαιρίνη έχει την ικανότητα να προκαλεί σοβαρές επιβλαβείς δράσεις μετά από αιμορραγικό επεισόδιο στο κεντρικό νευρικό σύστημα και την δέσμευση της αιμοσφαιρίνης μετά από εγκεφαλικό αιμορραγικό επεισόδιο. Το σύμπλοκο απτοσφαιρίνης-ελευθερης αιμοσφαιρίνης απορροφάται ταχύτερα, το οποίο εκφράζεται μέσω του CD163 και διεισδυεί στα μακροφάγα. Τα μακροφάγα είναι εξοπλισμένα με αίμη λόγω της έκφρασης οξυγενάσης και φερριτίνης, αλλά και την εξαγωγή περισσείας σιδήρου μέσω της φεροπορτίνης. Σε ένα οξειδωτικό περιβάλλον, τα σύμπλοκα ελέυθερης αιμοσφαιρίνης- απτοσφαιρίνης υφίστανται ομοιοπολίκη διασύνδεση, αυξάνοντας την προσληψή τους από τα μακροφάγα και δημιουργώντας υπεροξείδιο.

Γενικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι η ελέυθερη αιμοσφαιρίνη σε συνδυασμό με την απτοσφαιρίνη, σχετίζονται με την νευρωνική κάκωση μετά από αιμορραγικές βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. H σύνδεση της ελεύθερης αιμοσφαίρινης στη απτοσφαιρίνη αυξάνει την τοξικότητα σε καλλιέργειες, που περιέχουν νευρώνες. Οι νευρώνες μπορούν να συνδέονται με το CD163. Η δέσμευση της απτοσφαιρίνης μειώνει την πρόσλήψη της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης από καλλιέργειες και την κατευθύνει μακριά από αστροκύτταρα, έναν πληθυσμό κυττάρων που ρυθμίζει δραστικά την φερριτίνη μετά από θεραπεία με την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Η απτοσφαιρίνη έχει σχετικό εύρος 0,3-2,0 mg/ml και οι συγκεκριμένες τιμές είναι παρόμοιες με αυτές, που βρίσκονται στον ορό και μπορεί να είναι σχετικές μετά την αιμορραγία ή την πρόκληση αιματοεγκεφαλικού επεισοδίου και χρησιμοποιεί δύο συγκεκριμένους φαινότυπους στην δέσμευση της ελεύεθρης αιμοσφαιρίνης.

Το CD163 είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης μονοκυττάρων, μακροφάγων και μικρογλοιακών κυττάρων. Είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεϊνη που εκφράζεται σε κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.Συνήθως, ο συγκεκριμένος δείκτης εστιάζει κυρίως στην αναφορά κυττάρων, τα οποία μοιάζουν με αστροκύτταρα. Είναι μέλος της Β υπεροικογένειας πλούσιου σε υποδοχέα κυστεϊνης υποδοχέα(SRCR).Αυτή η οικογένεια υποδοχέων περιέχει μία ή περισσότερες περιοχές SCRC που είναι συντηρημένες περιοχές που αποτελούνται από 100-110 αμινοξέα και έξι έως οχτώ υπολέιμματα κυστεϊνης τα οποία είναι συνδεδεμένα με δισουλφιδικές γέφυρες. Το εξωκυττάριο τμήμα του CD163 περιέχει εννιά περιοχές SCRC που διαχωρίζονται μόνο από περιοχή πλούσια σε προλινη/σερίνη/θρονίνη. Το CD163 εκφράζεται αποκλειστικά σε κύτταρα της γραμμης κυττάρων μονοκύτταρου-μακροφάγου. Υψηλή έκφραση παρατηρείται σε μακροφάγα πιο ώριμων ιστών, όπως τα κύτταρα του Kupfer στο ήπαρ, τα μακροφάγα του ερυθρού πολφού στο ήπαρ, του μυελού των οστών και στους πνεύμονες. Οι κυτταρικοί τύποι που περιέχονται από χαμηλή έκφραση η καθόλου έκφραση του CD163 περιέχουν δενδριτικά κύτταρα, κύτταρα του Langerhans και μακροφάγα λευκού πολτού στον σπλήνα.

Ο άξονας που σχηματίζεται μεταξύ της ελέυθερης αιμοσφαιρίνης, της απτοσφαιρίνης και της CD163 μπορεί να ρυθμίζει την νευρωνική τοξικότητα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μετά από εμβρυϊκή και νεογνική ενδοκρανιακή αιμορραγία. Το CD163 είναι ο μοναδικός υποδοχέας της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Σε πειράματα τα οποία τα έχουν πραγματοποιηθεί η απτοσφαιρίνη έχει δείξει μερικα σημαντικά πράγματα:

* Μειώνει την δέσμευση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης
* Προκαλεί την απομάκρυνση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε περιοχές που περιέχουν αστροκύτταρα και τα μεταφερούν κοντά σε περιοχές νευρώνες και μικρόγλοια

Η απτοσφαιρίνη αυξάνει την ευαισθησία των νευρώνων στην ελεύθερη αιμσφαιρίνη και εκτός αυτού η προστατευτική επίδραση της απτοσφαιρίνης σε μοντέλα αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δεν προκαλείται από την απομόνωση και την σταθεροποιήση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, αλλά από τα ισχυρά αποτελέσματα των συμπλόκων απτοσφαιρίνης-ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σχετικά με τον φαινότυπο των μακροφάγων. Η μείωση της ρύθμισης της φλεγμονώδους απόκρισης στο ιδιαίτερα οξειδωτικό περιβάλλον που περιβάλλει ένα αιμάτωμα, μπορεί να αποτελεί μέρος ή το σύνολο της προστασίας που παρέχεται από την απτοσφαιρίνη, παρά άμεσο μετριασμό της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Τα οφέλη της απτοσφαιρίνης θεωρείται ότι επεκτείνονται σε σοβαρό αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και με αυτό τον τρόπο φαίνεται ότι η απτοσφαιρίνη αλλοιώνει την διακίνηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης με τρόπο που θα μπορούσσε να είναι επιβλαβής για τους νευρώνες CD163 σε ένα αιμορραγικό περιβάλλον.

Tα ερυθροκύτταρα που υποβάλλονται σε μεταβολές στην φωσπολιπιδική μεμβράνη του πλάσματος και αναγνωρίζονται από τα φαγοκύτταρα, ιδιαίτερα στον σπλήνα και τον μυελό των οστών. Τα ερυθροκύτταρα έχουν την ικανότητα να καταστραφούν στην κυκλοφορία πριν την αναγνωρισή τους από τα μακροφάγα. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση αντιπροσωπεύει περίπου το 10%-20% των λειτουργιών, που εκτελούνται από τα ερυθροκύτταρα σε φυσιολογικές συνθήκες. Ασθένειες πχ ελονοσία, οι οποίες σχετίζονται με την ενδοαγγειακή αιμόλυση μπορούν να κάνουν την αιμοσφαιρίνη να αποκοπεί από το πλάσμα. Η αιμοσφαιρίνη, που απελευθερώνεται στο πλάσμα από θραύσεις ερυθροκυττάρων διασπάται σε διμερή που συνδέονται άμεσα με την απτοσφαιρίνη με σχεδόν μη αναστρέψιμη αλληλεπίδραση. Αποτοξινώνει άμεσα την οξειδωτική αιμοσφαιρίνη εμποδίζει την διηθησή του στο νεφρό και προάγει την προσληψή του με τη μεσολάβηση CD163.

Η τοξικότητα της αιμοσφαιρίνης σχετίζεται ειδικότερα με τον σχηματισμο ριζών οξυγόνου και την απομάκρυνση του νιτρικόυ οξειδίου. Ο σίδηρος, που υπάρχει έντονα στην αίμη και στην αιμοσφαιρίνη αντιδρά έντονα με την παρουσία υδροξειδίου του υδρογόνου και παράγει υπεροξείδιο του υδρογόνου και προϊόντα οξείδωσης. Με την απομόνωση στα ερυθροκύτταρα κυτταροπλασματικών ενζύμων πχ καταλάση, περιορίζει την συγκέντρωση υπεροξειδίου του υδρογόνου και ανιόντων οξυγόνου και μειώνει την οξειδωτική αντιδραστικότητα της αιμοσφαιρίνης. Η απτοσφαιρίνη προστατεύει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη από οξειδωτικές τροποποιήσεις που διαφορετικά θα εμπόδιζαν την κάθαρση ή θα είχαν ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία. Η απτοσφαιρίνη δεν έχει αποδειχθεί ακόμα ότι προστατεύει από τον καθαρισμό του νιτρικού οξειδίου άμεσα, αλλά η προστασία που παρέχεται από την απτοσφαιρίνη από την δέσμευση μονοξειδίου του αζώτου οφείλεται στην επιταχυνόμενη κάθαρση της αιμοσφαιρίνης.

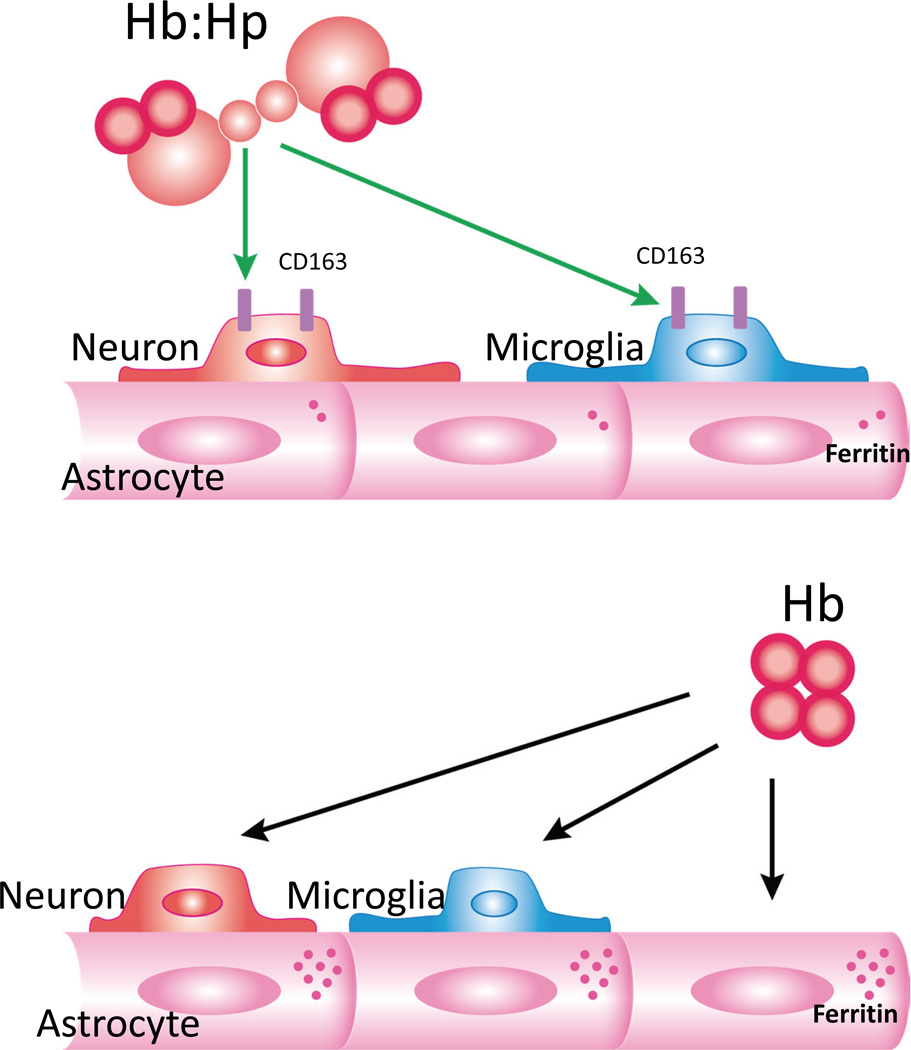
Οποιοσδήποτε τύπος συμπλόκου ελέυθερης αιμοσφαιρίνης-απτοσφαιρίνης σχηματιστεί μειώνει την νεφρική διησθηση της αιμοσφαιρίνης και βοηθάει στην αναγνώριση του CD163, που οδηγει σε κάθαρση της απτοσφαιρίνης και της αιμοσφαιρίνης και έχει σαν αποτέλεσμα η αιμόλυση να οδηγήσει σε κατανάλωση απτοσφαιρίνης, εαν η απελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα υπερισχύσει της παραγωγής της απτοσφαιρίνης.Χαμηλά επίπεδα απτοσφαιρίνης είναι ένας ισχυρός δείκτης για επιταχυνόμενη ενδοαγγεική αιμόλυση. Η συνδεδεμένη με την αιμοσφαιρίνη απτοσφαιρίνη εμπλέκται άμεσα με δέσμευση με CD163.

Η υπερβολική αιμόλυση, όπως παρατηρείται κατά την διάρκεια της ελονοσίας, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η αυτοάνοση αιμόλυση και πολλές άλλες παθήσεις με παθολογική ενδοαγγειακή αιμόλυση μπορεί να οδηγήσουν στην εξάντληση της απτοσφαιρίνης στο πλάσμα. Στις περιπτώσεις αυτές η αιμοσφαιρίνη συσσωρεύεται στο πλάσμα με τοξικές συνέπειες. Η αιμοσφαιρίνη μπορεί να προσδεθεί στο CD163, να διηθεί σε νεφρο ή να αποικοδομηθεί στο πλάσμα. Η απουσία δέσμευσης απτοσφαιρίνης προς την αιμοσφαιρίνη οδηγεί στην απελευθέρωση της αίμης η οποία στη συνέχεια δεσμεύεται με πρωτεΐνες όπως αλβουμίνη, α1-μικροσφαιρίνη και αιμοπεξίνη. Η αιμοσφαιρίνη δεσμεύει την αιμή που οδηγεί σε πρόσληψη μέσω του CD91, ενός υποδοχέα σε μακροφάγα, σε ηπατοκύτταρα και αλλά κύτταρα.

'Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται, η αιμοσφαιρίνη διαφεύγει στο πλάσμα διμερίζεται και δεσμευέται από την πρωτεϊνη ορού απτοσφαιρίνης. Το σύμπλοκο, που δημιουργείται αιμοσφαιρίνης-απτοσφαιρίνης, εκθέτει ένα επίτοπο που αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα συλλογής αιμοσφαιρίνης, CD163 στην επιφάνεια των μονοκυττάρων, που δεσμεύει το σύμπλοκο με υψηλή συγγένεια και διαμεσολαβεί ενδοκυττάρωση και αποικοδόμηση αιμοσφαιρίνης- απτοσφαιρίνης. Η σιδηρούχος αίμη δεσμεύει το οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης και στη συνέχεια απελευθερώνεται από την αιμοσφαιρίνη και δεσμεύεται με την γλυκοπρωτεϊνη πλάσματος, αιμοπηξίνη. Η αίμη που συνδεέται με την αιμοπηξίνη αποικοδομείται με μία σειρά ενζυμικών βημάτων στο ήπαρ. Μέσω αυτών των ενζυμικών βημάτων που ακολουθούνται στο ήπαρ, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και της αίμης αυξάνονται στο αίμα και στα ούρα. Η αιμοσφαιρίνη έχει την δυνατότητα να καθορίζει το νιτρικό οξείδιο, ενώ η αίμη έχει πολλάπλες προφλεγμονώδες και προ-οξειδωτικές ιδιότητες.

To μονοξείδιο του αζώτου αντιδρά με την αιμοσφαιρίνη σε μια γρήγορη αντίδραση, που παράγει ένα νιτρικό προϊόν. Η ταχύτητα και η μη αναστρεψιμότητα αυτής της αντίδρασης προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Κατά την διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης, γίνεται η επίτευξη της αποτελεσματικής απομάκρυνσης του νιτρικού οξειδίου και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. H κατανάλωση in vitro του μονοξειδίου του αζώτου σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα και η ανοσολογική αφαίρεση της αιμοσφαιρίνης από το πλάσμα εξαλείφει την ικανότητα του πλάσματος να καταλώει νιτρικό οξείδιο. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί αυξημένη κυκλοφορούσα αιμοσφαιρίνη πλάσματος στην ενδοθηλιακή λειτουργία, οι ασθενείς παρουσιάζουν αμβλυμένες αγγειοδιασταλτικές αποκρίσεις.Η απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική κατανάλωση νιτρικού οξειδίου, την επακόλουθη μείωση της δραστηριότητας της γουανιλικής κυκλάσης, τη συστολή των λείων μυών, τη αγγειοσυστολή και την ενεργοποίηση / συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Η συστηματική απόμάκρυνση του μονοξειδίου του αζώτου συμβάλλει σε κλινκές νοσηρότητες, το σοβαρό σπασμό του οισοφάγου, της δυσφαγίας, του κοιλιακού άλγους και της στυτικης δυσλειτουργίας. Η απελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης συνδεέται με πνευμονική και συστηματική υπέρταση, μειωμένη διάχυση οργάνου και αυξημένη θνησιμότητα. Η αιμοσφαιρίνη μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τα ενδοθηλιακά κύτταρα και να προωθήσει περαιτέρω την φλεγμονή και την πήξη.

Η αιμοσφαιρίνη πλάσματος προκαλεί αυξήσεις στις ανεπιθύμητες κλινικές ενδείξεις και συμπτώματα που εξαρτώνται από την δόση. Η ενδοαγγειακή αιμοσφαιρίνη πλάσματος σχετίζεται με την αύξηση των ανεπιθύμητων κλινικών αντιδράσεων, όπως αιμοσφαιρινουρία και νεφρική δυσλειτουργία, που είναι από τα σημαντικότερα κλινικά συμπτώματα ενδοαγγειακής αιμόλυσης και συσχετίζεται με την χορήγηση διαλυμάτων αιμοσφαιρίνης και κατά την διάρκεια της αιμοσφαιρινουρίας υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας. Με την αιμοσφαιρίνη του πλάσματος μπορεί να εμφανίσει κάποιος γαστρεντερική δυστονία, πόνο και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η υπερβολική αιμοσφαιρίνη του πλάσματος μπορεί να συμβάλλει στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στην δημιουργία θρόμβωσης. Η έγχυση της αιμοσφαιρίνης αυξάνει την συσσώρευση αιμοπεταλίων και την προσκόλληση in vivo σε θρομβωτικές επιφάνειες. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της αιμοσφαιρίνης του πλάσματος στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων προκαλούνται από την απομάκρυνση του νιτρικού οξειδίου. Το νιτρικο οξείδιο αναστέλλει τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, επάγει συσσωματωμένα αιμοπετάλια, και αναστέλλει την προσκόλληση αιμοπεταλίων μέσω της αύξησης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανίνης. Η αιμοσφαιρίνη του πλάσμτος μπορεί να προκαλέσει στυτική δυσλειτουργία αλλά και φλεγμονή και οξείδωση καθώς η αιμοσφαιρίνη και η αίμη έχουν φλεγμονώδεις ιδιότητες και η μεγάλη ποσότητα αγγειακής αίμης έχει σαν αποτέλεσμα την διήθηση σε διάφορα όργανα. Πολλές προφλεγμονώδεις ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης και της αίμης στο πλάσμα περιλαμβάνουν την κατνάλωση νιτρικου οξειδίου.20,21



Ο ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΛΥΣΗ

Όταν η αιμοσφαιρίνη απελευθερώνεται από τα ερυθροκύτταρα εξαιτίας της αιμόλυσης, η γυμνή αιμοσφαιρίνη προκαλει ζημιά στο αγγειακό σύστημα και στους εκτειθέμενους ιστούς. Για την εξουδετέρωση της αιμοσφαιρίνης και της αιμίνης, οι εξειδικευμένες πρωτεινες συλλογής πλάσματος διαχωρίζουν τα τοξικά τμήματα και τα μεταφέρουν σε τμήματα, που οι αιμο-οξυγενάσες διασπουν την αιμίνη σε λιγότερους τοξικούς μεταβολίτες. Υπάρχει περίπτωση όταν τα συστήματα αυτά κατακλίζονται από ενδοαγγειακή αιμόλυση, η αιμοσφαιρίνη και η ημίνη προκαλούν την δυσλειτουργία οργάνων και αγγείων, που οδηγούν σε αρνητικές κλινικές επιδράσεις.

Οι αρνητικές κλινικές επιδράσεις που σχετίζονται με την υπερβολική ελέυθερη αιμοσφαιρίνη μπορούν να αποδοθούν σε διάφορες βιοχημικές και ειδικές ιδιότητες του μοριού της αιμοσφαιρίνης και προκαλούνται από τους ακόλουθους μηχανισμούς:

* Εξωαγγειακή μετατόπιση της αιμοσφαιρίνης
* Οξείδιο του αζώτου και οξειδωτικές αντιδράσεις
* Απελευθέρωση ελεύθερης αιμίνης
* Αποτελέσματα μοριακής σηματοδότησης της αιμίνης

Η αιμόλυση απελευθερώνει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω απομάκρυνσης του νιτρικού οξειδίου. Οι επιδράσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε μικροαγγειακό PO2( τάση του αρτηριακού οξυγόνου) σκελετικών μυών σε κατάσταση ηρεμίας και κατά την διάρκεια συστολών παραμένουν άγνωστες. Η έγχυση αιμοσφαιρίνης μειώνει το συμβατικό PO2 mv του μυός κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται με τον αποκλεισμό της συνθάσης νιτρικού οξειδίου. Η δεσμευτική πρωτεϊνη απτοσφαιρίνη εγχύθηκε επίσης με αιμοσφαιρίνη και καταληγει σε ένα αποτέλεσμα PO2mv όχι διαφορετικό από τον έλεγχο. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη μειώνει το PO2mv και το Ηp μπορεί να εμποδίσει την απομάκρυνση του νιτρικού οξειδίου, διατηρώντας έτσι τον αγγειακό έλγχο των σκελετικών μυών.

Κατά την ήπια ως μέτρια αιμόλυση ένα δίκτυο πρωτεϊνών δέσμευσης, υποδοχής και ένζυμα επιτυγχάνει κάθαρση της εξωκυτταρικής αιμοσφαιρίνης και αιμίνης. Η κύρια οδός εκαθάρισης περιλαμβάνει την μεταφορά στα μακροφάγα του ήπατος, την καταστροφή της πορφυρίνης, το μονοξείδιο του άνθρακα και το σίδηρο και την ανάκτηση του σιδηρού για την de novo ερυθροποίηση. Οι πρωτεϊνες εξασθενίζουν την τοξικότητα της αιμοσφαιρίνης και της ημίνης και οι κυριότερες πρωτεϊνες με το πιο ελπιδοφόρο θεραπευτικό δυναμικό είναι η Ηp και η Ηpβ.

Η Ηp προκαλεί αλλαγές στην δομή της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Μπορεί να προκληθούν οξειδωτικές αντιδράσεις αιμοσφαιρίνης. Η απτοσφαιρίνη μειώνει το δυναμικό της οξειδοαναγωγής του δεσμευμένου Ηb-Fe3, σταθεροποιεί την υψηλότερη κατάσταση της οξείδωσης του Ηb-Fe4 και εμποδίζει την μεταφορά σε μόρια μη Ηb παρουσία οξειδωτικών. Η απτοσφαιρίνη έχει την δυνατότητα να αποτρέψει την πρόκληση νεφρικής βλάβης κατά την διάρκεια ανοιχτής καρδιοχειρουργικής επέμβασης με καρδιοπνευμονική παράκαμψη, το σύνδρομπο HELLP και μετά από αιμόλυση περιπλέκοντας ενδοσκοπική σκληροθεραπεία έγχυση οισοφαγικών κιρσών με αιθανολαμίνη. Tις περισσότερες φορές χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αιμολυτικές αναιμίες, σοβαρό τραυματισμό ή έγκαυμα, σε ασθενείς με ασύμβατη ΑΒΟ μετάγγιση ερυθροκυττάρων και ως θεραπεία για αιμόλυση μετά από μεταμόσχευση ΒΜ που δεν ανταποκρίθηκε στην ΑΒΟ. Η Ηpx είναι μια γλυκοπρωτείνη πλάσματος που δεσμεύει την αιμίνη και σχηματίζει την δεύτερη γραμμή άμυνας ενάντια στην ενδοαγγειακή αιμόλυση και σχετίζεται με απελευθέρωση αιμίνης από Hb-Fe3+ .Είναι η πιο αποτελεσματική πρωτείνη που δεσμεύει την πορφυρίνη. Η πιο σχετική λειτουργία του Hpx στο πλάσμα και τους ιστούς είναι η προστασία των λιποπρωτεϊνών έναντι των οξειδωτικών τροποποιήσεων και ο περιορισμός των αλληλεπιδράσεων αιμίνης. Τα επίπεδα του Hpx είναι εξαντλημένα σε συνθήκες ενδοαγγειακής αιμόλυσης, το οποίο δηλώνει ότι η συμπλήρωση της πρωτεϊνης πλάσματος υποδηλωνει κάποιο όφελος στους ασθενείς.

Η ενδοαγγειακή αιμόλυση αποτελεί το ένα τρίτο της καταστροφής των ερυθροκυττάρων οδηγώντας σε αυξήσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και αιμίνης στο πλάσμα. Γενικότερα τα αποτελέσματα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης βρίσκονται σε υψηλό επίπεδο κατά την διάρκεια της δρεπανοκυτταρικής κρίσης, ενώ τα επίπεδα της Hp είναι σχετικά σε χαμηλά ποσοστά. Αυτά τα επίπεδα τόσο της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης όσο και της Hp σχετίζονται με υψηλά επίπεδα καρβονυλίου και νιτροτυροσίνης στην δρεπανοκυτταρική αναιμία και η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη αποτελεί ισχυρό παθοφυσιολογικό συστατικό της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Tα επίπεδα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης του πλάσματος σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι πολύ μικρότερα συγκριτικά που προκαλείται από αγγειοσυστολή. Οι χαμηλές τιμές ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε ασθένείς με δρεπανοκυτταρική νόσο περιορίζουν την βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου, προκαλέι αγγειοσυστολή και δημιουργεί την ενεργοποιήση αιμοπεταλίων και πήξη. Οι ασθενείς, που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο, εμφανίζουν πνευμονική υπέρταση, που προκαλείται από μία σύνθετη πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία και συνεπάγεται με αγγειοσσυστολη, θρομβοεμβολική αγγειακή απόφραξη, δυσλειτουργία της αριστερης κοιλίας, χρόνια αγγειακή αναδιαμόρφωση και δευτερογενεις αιμοδυναμικές επιδράσεις. Αυτές προκαλούνται από υπρδυναμική κυκλοφορία σε ασθενείς με σοβαρή ή χρόνια αναιμία.Ο ρόλος της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης παιζεί σημαντικό ρόλο στην δρεπανοκυτταρική νόσο.7

1.3 H ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΦΥΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VON WILLEBRAND

Η ενδοαγγειακή αιμόλυση προκαλέιται κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι έχουν εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης. Τα υψηλά επίπεδα της HbA σχετίζονται με την πήξη, προκαλώντας θρομβωτικές επιπλοκές. Η προσρόφηση του ινωδογόνου σχετίζεται με την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, που προκαλείται από τον παράγοντα von Willebrand. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη βοήθα στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων ,τον σχηματισμό μικροθρόμβων στο ινώδες, την εξωκυτταρική μήτρα και το κολλαγόνο και βοηθάει στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων.

H υπερβολική απελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης από τα ερυθροκύτταρα είναι μια επιπλοκή που παρατηρείται σε ασθενείς. Η αύξηση της αιμόλυσης και της θρόμβωσης σχετίζεται με την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης.

Ο παράγοντας von Willebrand είναι μια πολυμερική γλυκοπρωτείνη του πλάσματος προκαλώντας την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, την συσσώρευση και την ενεργοποίηση υπό υψηλές συνθήκες ροής. Ο παράγοντας von Willebrand του πλάσματος προκαλεί προσκόλληση αιμοπεταλίων στην επιφάνεια του ινώδους.

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη περιέχει περίπου 30 μΜ αίμης για την έναρξη της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στην ΕCM περιέχωντας πρωτεΐνες που συλλαμβάνουν τα αιωρούμενα αιμοπετάλια. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη αυξάνει την προσρόφηση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο και στο ινώδες.Η ακυτταρική μεμβράνη αυξάνει τον σχηματισμό μικροθρακοειδών στο κολλαγόνο. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη μπορεί να προκαλέσει την δέσμευση των GPIba-von Willebrand.

H ελεύθερη αιμοσφαιρίνη μεσολαβει στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω πολλαπλών μηχανισμών, όπως να καθαρίζει το νιτρικό οξείδιο, το οποίο αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη αυξάνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και την θρόμβωση αλληλεπιδρώντας με την Α1 του von Willebrand και όχι του GPIba επειδή η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη δεν δεσμεύεται από τα αιμοπετάλια. Η παρουσία υψηλού επίπεδου ελεύθερης αιμοσφαιρίνης έχει πολύ μεγαλύτερη προώθηση στις αλληλεπιδράσεις Hb-vWb-GPIB και με αυτόν τον τρόπο υπάρχει αυξημένη συσσώρευση θρόμβων αιμοπεταλίων.2

1.4 Η ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΚΑΙ Η ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ Η ΔΙΕΥΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΝ ΑΙΜΙΝΩΝ

Η αιμόλυση συμβαίνει σε πολλές αιματολογικές και μη αιματολογικές παθήσεις. Η εξωκυτταρική αιμοσφαιρίνη προκαλεί παθοφυσιολογίες σχετιζόμενες με ανεπιθύμητες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με αιμόλυση, όπως οξεία και χρόνια αγγειακή νόσο, νεφρική ανεπάρκεια και φλεγμονή. Οι φυσικές πρωτεΐνες, η απτοσφαιρίνη και η αιμοπιξίνη έχουν ισχυρή δυνατότητα εξουδετέρωσης των δυσμενών φυσιολογικών επιδράσεων της αιμοσφαιρίνης και της αιμίνης και αυτό περιλαμβάνει συνθήκες τόσο διαφορετικές, όπως η μετάγγιση των ερυθρών κυττάρων, η δρεπανοκυτταρική νόσο και εξωσωματική κυκλοφορία.

Όταν η αιμοσφαιρίνη εκρήγνυται από τα ερυθροκύτταρα εξαιτίας της αιμόλυσης, η αιμοσφαιρίνη στερούμενη αντιοξειδωτικών, έχει την ικανότητα πρόκλησης χάους στο αγγειακό σύστημα και στους ιστούς. Η εξουδετέρωση της αιμοσφαιρίνης και της πρωτοπορφυρίνης γίνεται από εξειδικευμένες πρωτεΐνες συλλογής πλάσματος. Έχουν την ικανότητα να τις διασπούν σε τοξικά τμήματα και να τις μεταφέρουν σε διαμερίσματα όπου οι αιμο-οξυγονάσες διασπούν την αιμίνη σε λιγότερους τοξικούς μεταβολίτες .Η αιμοπηξίνη και η απτοσφαιρίνη χειρίζονται αποτελεσματικά την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και την ημίνη.

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις που προκαλούνται από την ανεπιθύμητη ελεύθερη αιμοσφαιρίνη μπορούν να αποδοθούν σε αρκετές βιοχημικές και δομικές ιδιότητες του μορίου της αιμοσφαιρίνης και προκαλούνται από τέσσερις μηχανισμούς:

* · Εξωαγγειακή μετατόπιση της αιμοσφαιρίνης
* · Οξείδιο του αζώτου και οξειδωτικές αντιδράσεις
* · Απελευθέρωση ελεύθερης αιμίνης
* · Μοριακή σηματοδότηση της αιμίνης

Η απτοσφαιρίνη μεταβάλλει την βιοχημική και μεταβολική εικόνα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Όταν δεσμεύεται εντός του μεγάλου μοριακού συμπλέγματος, η αιμοσφαιρίνη παραμένει εντός του ενδοαγγειακού χώρου. Αυτός ο μηχανισμός διατηρεί δυνητικά δυσμενείς τις αντιδράσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Η ενδοαγγειακή απομόνωση φαίνεται να είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος με τον οποίο η απτοσφαιρίνη παρεμποδίζει την προκαλούμενη από την αιμοσφαιρίνη υπέρταση και νεφρική βλάβη.

H απτοσφαιρίνη μεταβάλει τις οξειδωτικές αντιδράσεις αιμοσφαιρίνης, μειώνει το δυναμικό της οξειδοαναγωγής του δεσμευμένου Hb-Fe3+, σταθεροποιεί την υψηλότερη κατάσταση οξείδωσης του Ηb-Fe4+ και εμποδίζει τη ριζική μεταφορά σε μόρια μη-Ηb.

Η αίμη και η αιμοσφαιρίνη έχουν σημαντικό ρόλο σε κάποιες συγκεκριμένες ασθένειες των ανθρώπων, όπως η ασθένεια στα βλαστικά κύτταρα, σε αιματολογικές διαταραχές και στην μετάγγιση αίματος. Η μετάγγιση παλαιότερου αίματος αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας συγκριτικά με το νεότερο αίμα. Η αυξημένη νοσηρότητα συνδέεται με την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και με τις καρδιακές επιπλοκές. Μια από τις πιο σημαντικές βλάβες που σχετίζεται τη αποθήκευση των ερυθροκυττάρων είναι η μειωμένη παραμορφωσιμότητα και η ενισχυμένη ευθραυστότητα. Αυτές οι αλλαγές συνοδεύονται από αυξημένη αιμόλυση των παλαιότερων ερυθροκυττάρων αποθήκευσης. Αυξημένη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης έχει παρατηρηθεί σε αυξημένη αιμοσφαιρινούρια ,οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση και αγγειακή βλάβη. 6,20,19

1.5 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη κυττάρων(CFH) είναι ένας καθαριστής νιτρικού οξειδίου που σχετίζεται με κακές εκβάσεις σε διάφορες ασθένειες. Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από μειωμένη διαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου. Η CFH είναι αυξημένη σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη κυττάρων δεν παρατηρείται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και σε άτομα που παρατηρείται BMPR2(υποδοχέας μορφογενετικής πρωτεΐνης οστού τύπου 2), συγκριτικά με υγιή άτομα και άτομα που παρουσιάζουν PVH(πνευμονική φλεβική υπέρταση).Τα αυξημένα επίπεδα της αρτηριακής πνευμονικής υπέρτασης σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα κινδύνου νοσηλείας.3

1.6 ΑΥΞΗΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΝΗΣ ΑΠΌ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η μετάγγιση των RBC γίνεται με σκοπό την ενδοαγγειακή μεταφορά οξυγόνου αλλά και την βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών. Μία από τις πιο γνωστές συνέπειες στην μετάγγιση είναι η βλάβη αποθήκευσης, η οποία περιλαμβάνει μειωμένη βιωσιμότητα και παραμορφωσιμότητα, αυξημένη συσσωμάτωση των RBC και συγκολλητικότητα, αυξημένη ευαισθησία σε οξειδωτική βλάβη, σχηματισμό κυστιδίων μεμβράνης. Παρατηρείται αλλαγές στο μικροπεριβάλλον των RBC δηλαδή μείωση του pH .H συσσώρευση προφλεγμονόδων ουσιών, ο ελεύθερος σίδηρος που προέρχεται από αιμοσφαιρίνη περιέχει μεγάλες ποσότητες ελεύθερης αιμοσφαιρίνης.

Μετά την ολοκλήρωση της μετάγγισης σημαντικό ρόλο έχει αποδοθεί στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη αλλά και στην επίδραση της στον μεταβολισμό του ενδοαγγειακού νιτρικού οξειδίου. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη έχει αποδειχθεί να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας του νιτρικού οξειδίου. Τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με χρόνια και οξεία αιμόλυση προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα στο νιτρικό οξείδιο, μειωμένη διάχυση οργάνων και αυξημένο τραυματισμό οργάνων. Η μετάγγιση των αποθηκευμένων μονάδων RBC προκαλεί την αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς μετά την μετάγγιση, ως συνέπεια της πρόωρης ενδοαγγειακής πήξης των μεταγγιζόμενων ερυθροκυττάρων. Το ήπαρ είναι η θέση σύνθεσης των περίσσοτερων παραγόντων πήξης αλλά και ανστολέων της πήξης, η μετάγγιση πλάσματος φαίνεται λογική για να βοηθήσει έναν ασθενή με αιμορραγία με ηπατική νόσο, εκτός αν υπολογιστεί ότι υπάρχει αιμόσταση. Κατά την διάρκεια μαζικής μετάγγισης, που σχετίζεται με τον αριθμό των μονάδων ερυθροκυττάρων είναι δύσκολο να καθοριστεί η αιμόσταση χωρίς την παροχη παραγόντων πήξης οι οποιοί υπάρχουν στο πλάσμα.

H ανάπτυξη αιμόλυσης εντός μιας μονάδας RBC προκαλεί την απελευθέρωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και δημιουργεί μια δυσμενή σχέση μεταξύ της μετάγγισης αίματος αλλά και των ασθενών. Έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες για το αν η μετάγγιση μονάδων RBC μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και αν η αύξηση στα επίπεδα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης εξαρτάται από τη διάρκεια των μονάδων RBC.

Αυτά τα οποία έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μιας μετάγγισης είναι ότι η παρατεταμένη αποθήκευση αύξησε σημαντικά τα ποσοστά της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, η μετάγγιση παραπάνω από δύο μονάδων RBC αύξησε σημαντικά τα ποσοστά της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και ότι τα ποσοστά της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης έχουν αυξηθεί σε ασθενείς μετά τη μετάγγιση και ήταν πιο έντονα σε ασθενείς οι οποίοι είχαν χαμηλά επίπεδα απτοσφαιρίνης πριν την μετάγγιση και όχι τόσο σε άτομα τα οποία είχαν υψηλότερο ποσοστό απτοσφαιρίνης, ανεξάρτητα από τον αριθμό των μεταγγιζόμενων RBC, τη διάρκεια αποθήκευσης των μεταγγιζόμενων μονάδων αλλά και τις συγκεντρώσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. H αυξανόμενη αιμόλυση κατά την διάρκεια της συσσωρευμένης αποθήκευσης ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξάνει την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη που υπάρχει στο πλάσμα. 4

1.7 H XΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Η θεραπεία με τα συστατικά του αίματος έχει γίνει πλέον ευρέως γνωστή στον ιατρικό τομέα. Τα κύρια συστατικά του αίματος ,που χρησιμοποιούνται είναι τα ερυθροκύττρα, τα αιμοπετάλια και το πλάσμα και προκύπτουν μέσω της επεξεργασίας του αίματος κατά την αιμοδοσία. Το πλήρες αίμα υποβάλλεται σε επεξεργασία με φυγοκέντρηση όπου προκύπτει ή πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια η σε λευκά αιμοσφαίρια και μπορούν να απομακρυνθούν από τα συστατικά του αίματος τόσο κατά την διάρκεια της επεξεργασίας αλλά και πριν την αποθήκευση. Τα συστατικά του αίματος απαιτούν διαφορετικές συνθήκες αποθήκευσης κάθως το πλάσμα καταψύχεται, τα ερυθροκύτταρα ψύχονται και τα αιμοπετάλια διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου.

H μετάγγιση πλάσματος για θεραπευτική χρήση γίνεται για την διόρθωση ελλείψεων παραγόντων πήξης ή σε ασθενείς που διατρέχουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ανεπάρκειες εμφανίζονται σε παράγοντες πήξης που δεν έχουν το κατάλληλο συμπήκνωμα, στην ρύθμιση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, στην αναστροφή ανταγωνιστή βιταμίνης Κ. Η μετάγγιση πλάσματος ενδείκνυται στη θεραπεία θρομβωτικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας. Η παροχή πλάσματος για τη θεραπεία της πηξης είναι σωστή διότι το πλάσμα περιέχει όλους του υδατοδιαλυτούς παράγοντες πήξης, όπως τα αιμοπετάλια και τα ερυθροκύτταρα. Αυτά συμβάλλουν στην αιμόσταση. Στη ρύθμιση διάχυτης ενδιαγγειακής πήξης η κατανάλωση του παράγοντα πήξης μειώνει τα επίπεδα κυκλοφορίας πολλάπλων παραγόντων πήξης. Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ πχ η βαρφαρίνη μειώνουν την συγκέντρωση πλάσματος των λειτουργικών πρωτεϊνών ΙΙ, VII, IX και Χ και των πρωτεϊνων C και S και βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στον δότη πλάσμα από ότι στον ασθενή με βαρφαρίνη. Το ήπαρ αποτελεί τον χώρο σύνθεσης των περισσότερων παραγόντων πήξης και αναστολέων της πήξης και η μετάγγιση πλάσματος σε ασθενη με αιμορραγία με ηπατική νόσο φαίνεται πολύ λογική. Η μαζική μετάγγιση βασίζεται στον αριθμό των μονάδων ερυθροκυττάρων που μεταγγίζονται και η αιμόσταση είναι να καθοριστεί χωρίς την παροχή παραγόντων που βρίσκονται στο πλάσμα.

Το πλάσμα για μετάγγιση προκύπτει ειτε με αντιπηκτικό πληρούς αίματος είτε με την διαδικασία της αφαίρεσης. Στις περισσοτερες περιπτώσεις γίνεται εκμεττάλευση της διαδικασίας, καθώς γίνεται παράταση του χρόνο ψύξης του πλάσματος για να διατηρηθεί περισσότερο καιρό. Το αποψυγμένο πλάσμα μπορεί να αποθηκευτεί σε κατάσταση ψύξης από μερικές ώρες εώς και μέρες ανάλογα με τις λεπτομέρειες του τρόπου με τον οποίο καταψύχθηκε πριν από την απόψυξη. Διάφορες εκδόσεις του πλάσματος έχουν διαφορές σε σχέση με τις εκδόσεις αλλά και την ασφάλεια. Το αφυδατωμένο πλάσμα είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου και μπορεί να μεταφερθεί ευκολότερα σε πιο αυστηρά περιβάλλοντα.

H αξιολόγηση του πλάσματος αξιολογείται in vitro χρησιμοποιώντας τον παράγοντα πήξης και τις δοκιμασίες πρωτεϊνης που σχετίζονται με την πήξη. Ακόμα έχουν χρησιμοποιηθεί προσδιορισμοί μεμονωμένου παράγοντα, περισσότεροι έλεγχοι αιμόστασης, παραγωγή θρομβίνης ή ιξωδοελαστικές προσεγγίσεις για τον χαρακτηρισμό διαφορετικών μορφών πλάσματος.

Για την ποιότητα του πλάσματος έχουν χρησιμοποιηθεί δοκιμασίες πήξης. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα αντιπηκτικά δείγματα του πλάσματος επαναπροσδιορίζονται με την παρουσία πλάσματος, το οποίο έχει εξαντληθεί. Η πήξη αρχίζει με την προσθήκη είτε παράγοντος ιστού και ανιονικών φωσφολιπιδίων, είτε πυριτικό άλας. Ο χρόνος σχηματισμού τέτοιου θρόμβου μετράται στην συνέχεια και κυριώς χρησμοιποιούνται αυτόματοι αναλυτές πήξης.

Δύο in vitro δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για τους ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές και για την παρακολούθηση των ασθενων με φάρμακα: το ΡΤ και το ΑΡΡΤ. Αυτές οι δοκιμές χρησιμοποιούν τους εκκινητές πήξης και χρησιμοποιούνται για την ποιότητα του πλάσματος. Το ΑΡΤΤ ταιρίαζει καλύτερα στην διερεύνηση αιμοροφιλίας ή στην παρακολούθηση των φαρμάκων ηπαρίνης ή ηπαρινοειδών και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης. Το ΡΤ είναι το κατάλληλο φάρμακο για την παρακολούθηση φαρμάκων, όπως η βαρφαρίνη που διαταρράσει τον ανταγωνισμό της βιταμίνης Κ και μειώνει την λειτουργικότητα των πρωτείνών που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ. Τόσο το ΡΤ και όσο το ΑΡΤΤ μπορούν να γίνουν ταχέως γιατί η διαδικασία δεν διαρκει λιγότερο από ένα λεπτό. Ο προσδιορισμός δημιουργίας της θρομβίνης βασίζεται στην διάσπαση της θρομβίνης, ενός υποστρώματος φθορογόνου υποστρώματος, που χρησιμεύει για την παρακολούθηση μεταβολών στα επίπεδα της θρομβίνης στο πλάσμα. Ο προσδιορισμός δημιουργίας της θρομβίνης παρουσιάζει μια φάση στέρησης, μια περίοδο αύξησης δημιουργίας της θρομβίνης. Για τον προσδιορισμο της ποιότητας του πλάσματος, η δοκιμή πραγματοποιείται στο πλάσμα και όχι στο πλήρες αίμα. Ο προσδιορισμός δημιουργίας της θρομβίνης είναι μια παρα πολύ χρονοβάρα διαδικασία.

Το πλάσμα δεν χρειάζεται να μεταγγίζεται για να είναι ιατρίκα χρήσιμο. Το πλάσμα μπορεί να κλασματοποιήθει σε προϊόντα πρωτεϊνης πλάσματός όπως η ανοσοσφαιρίνη ή προίόντα παραγόντων πήξης. Η θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες σαφώς ωφελεί ασθενείς με πρωτογενή ή δευτερογενή ανοσολογική ανεπάρκεια και ανοσολογική κυτταροθρομβοπενία. Τα συμπυκνώματα ινωδογόνου ωφελούν τους ασθενείς με ανεπάρκειες αυτών των παραγόντων και μπορούν να παρέχουν καλύτερη θεραπεία συγκριτικά με το πλάσμα σε ασθενείς με αιμορραγία λόγω της γρήγορης αποκατάστασης της αιμόστασης.

Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων είναι απαραίτητες για την θεραπεία ασθενών με οξεία αιμορραγία και για την πρόληψη της αιμορραγίας σε σοβαρη θρομβοπενία. Όταν το αγγειακό σύστημα υποστεί βλάβη, τα αιμοπεταλια προσκολλώνται και έτσι συσσωρεύονται, με αποτέλεσμα την ενεργοποιήση τους και το σχηματισμό μιας μάζας αιμοπεταλίων, που παίζουν καθοριστικό ρόλο για τον σχηματισμό της θρομβίνης. Τα αιμοπετάλια τα οποία χρησιμοποιούνται για μετάγγιση παράγονται είτε από ολικό αίμα είτε μέσω αφαίρεσης και αποθηκεύονται σε RT εώς εφτά μέρες. Η διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων σε RT είναι περιορισμένη λόγω του κινδύνου ανάπτυξης βακτηριακής λοίμωξης και μόλυνσης, και καθοριζεται επικίνδυνη κατά την διάρκεια της μετάγγισης. Τα αιμοπετάλια,που βρίσκονται μέσα σε RT επιδινώνονται και προκαλούν βλάβες στην αιμοστατική λειτουργία και προκύπτει βλαβη στην αποθήκευση των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια που φυλάσσονται με την κρυοσυντήρηση ή με ψυχρή αποθήκευση είναι πολύ διαφορετικά από τα αιμοπετάλια που φυλάσσονται σε RT και αξιολογούνται με in vitro δοκιμασίες.

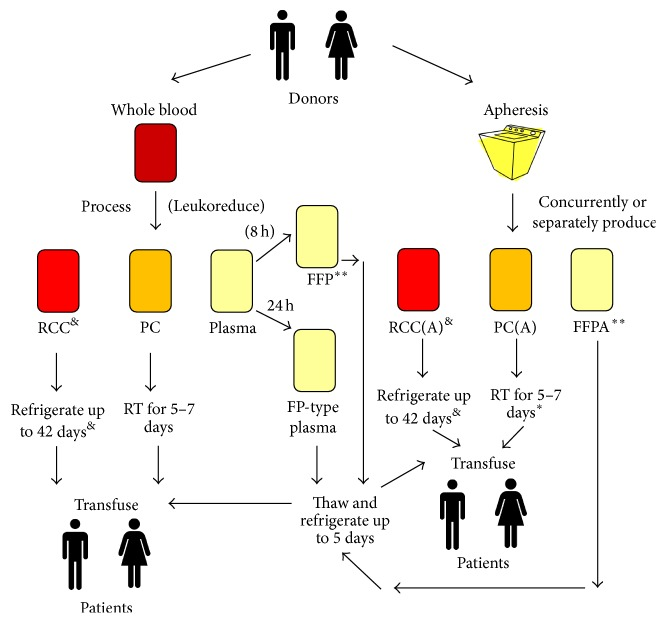
Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την κρυοσυντήρηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει την προθήκη 5 εώσ 6% DMSO σε υπερσυμπηκνωμένα αιμοπετάλια που παρασκευάζονται από μία μονάδα πλήρους αίματος χρησιμοπιώντας την μέθοδο RPR. To DMSO δεν απομακρύνεται αλλά πριν από την κατάψυξη αλλά και μετά την απόψυξη τα αιμοπετάλια πλήθυκαν και επαναιωρήθηκαν σε αυτόλογο πλάσμα. Tα αιμοπετάλια είναι αιμοστατικά μετά την μετάγγιση.H απομάκρυνση DMSO πριν την κατάψυξη επιτρέπει την απόψυξη των αιμοπεταλίων και την αnασυστασή τους με μείωση της περιεκτικότητας σε DMSO. Με τις in vitro δοκιμές παρατηρούνται μεταβολές στο σχήμα και στην δομή των αιμοπεταλίων. Τα κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια έχουν μειωμένη ανταπόκριση σε HSR.Συσσωματωνονται σε επινεφρίνη και κολλάγονο και μείωνουν την κατανάλωση σε οξυγονο. Τα κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια διορθώνουν τον χρόνο αιμορραγίας σε ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές όταν μεταγίζονται μαζί με άλλα προϊόντα αίματος και για να προκαλούν την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τον μετασχηματισμό τους.

Tα κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια είναι πιο αποτελεσματικά από τα αποθηκευμένα αιμοπετάλια για τον έλεγχο της χειρουργικης αιμορραγίας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερος σε ασθενείς που χορηγήθηκαν κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια. Τα κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια είναι καλύτερα από τα αποθηκευμένα αιμοπετάλια για τον έλεγχο αιμορραγίας. Για την αιμοστατική λειτουργία των αιμοπεταλίων χρησιμοποιούνται τεχνικές μέτρησης in vitro, που μπορεί να είναι και πιο κατάλληλες για τα κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια. Αύτες περιλαμβάνουν τεχνικές όπως δημιουργία θρομβίνης αλλά και ιξωδοελαστικές δοκιμές, που επιτρέπουν τη μέτρηση της προπηκτικής δραστικότητας τόσο των αιμοπεταλίων όσο και των μικροσωματιδίων των αιμοπεταλίων.Η απαρίθμηση των αιμοπεταλίων μικροσωματιδίων συμβάλλει στην προπηκτική λειτουργία των κρυοσυντηρημένων αιμοπετάλιων και είναι άφθονα σε αριθμούς μετά την απόψυξη.

Η θρομβοελασματογραφία(TEG) δημιουργήθηκε για τον σχηματισμο του θρόμβου για και την αντοχή του στο πλήρες αίμα και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας της πήξης στους ασθενείς. Η θρομβοελασματογραφία παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο σχηματισμού του θρόμβου, την αντοχή θρόμβου και την ινωδόλυση. H θρομβοελασματογραφία είναι κατάλληλη για την αξιολόγηση των κρυοσυντηρημένων αιμοπεταλίων, τα οποία εχουν μειωμένο χρόνο συγκριτικά με τα αποθηκευμένα αιμοπετάλια, με μειωμένη αντοχή στον θρόμβο. Η θρομβίνη είναι ένα κρίσιμο συστατικό του καταρρακτη πήξης και η δημιουργία της θρομβίνης αντανακλά την αιμοστατική λειτουργία. Η παραγωγή θρομβίνης στα συμπηκνώματα των αιμοπεταλίων εκτιμάται χρησιμοποιώντας βαθμονομημένη θρομβονογραφία. Ο ΡS και ο ιστικός παράγοντας βρίσκονται σε υψηλές ποσότητες στην μεμβράνη των κρυοσυντηρημένων αιμοπετάλιων και των μικροσωματιδίων τους και έχουν την δυνατότητα να δημιουργήσουν την θρομβίνη. Η παράγωγη θρομβίνης είναι χρήσιμη για την μέτρηση της προπηκτικής δραστικότητας των κρυοσυντηρημένων αιμοπεταλίων. Τα κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια είναι περισσότερο προπηκτικά από τα αποθηκευμένα αιμοπετάλια σε σύγκριση και με την ποσότητα θρομβίνης που παράγουν και του χρόνου καθυστέρησης για την παραγωγή της θρομβίνης.

Η πλειονότητα των μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων χορηγείται σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενικη αναιμία. Τα πλεονεκτήματα της αποθήκευσης σε ψυχρόπεριβάλλον είναι παρατεταμένη διάρκεια ζωής λόγω μειωμένου μεταβολισμού, αυξημένη αιμοστατική δραστικότητα και αυξημένη βακτηριολογική ασφάλεια. Τα αιμοπετάλια που φυλάσσονται στους 4 βαθμούς εμφανίζουν μεταβολικές αλλοιώσεις με πιο σημαντικές την αλλαγή του σχήματος, την αύξηση του ΜPV, την απώλεια στροβιλισμου και τον εντοπισμο κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών και την συσσώρευση της υπομονάδας GPIab του συμπλόκου υποδοχέα von Willebrand στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων.

Η ψυχρή αποθήκευση των κρυοσυντηρημένων αιμοπεταλίων οδηγεί σε αυξημένη ενεργοποιήση και σε αυξημένη προπηκτική λειτουργία, με αυξημένη έκφραση δεικτών ενεργοποιήσης όπως CD62P και PS, πιο έντονες αντιδράσεις συσσωμάτωσης και αυξημένη παραγωγή θρομβίνης σε σύγκριση με τα αιμοπετάλια σε θερμοκρασία δωματίου. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι μια εξέταση σημαντική για την σύγκριση διαφορών ανάμεσα στα αιμοπετάλια που βρίσκονται σε θεροκρασία δωματίου και αυτά που είναι ψυχρά. Η κρυοσυντηρήση και η αποθήκευση εν ψυχρώ σε πολλές μεταβολές στον μεταβολισμό των αιμοπεταλίων, στη μεμβράνη, στην κυτταροσκελετική δομή και στην αιμοστατική λειτουργία και αυτές οι αλλάγες σε συνδυασμό με τα κατάλληλα αποτελέσμτα μετάγγισης είναι σημαντικές για τον καθορισμό ενδείξεων για τα νέα συστατικά των αιμοπεταλίων και την συνήθη χρήση τους.27,21



1.8 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΝΩΠΟΥ Η ΠΑΛΑΙΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΗΨΗ

H σηψαιμία είναι η τρίτη κοινή αιτία στις δυτικές χώρες, και παρα τις έρευνες η πρόγνωση της δεν έχει βελτιωθεί σημαντικά. Όσο για την παθοφυσιολογία, που οδηγεί σε σήψη, έχει αποδειχθεί μία γενικευμένη ακατάλληλη φλεγμονή.Η τοπική φλεγμονή έχει αποδειχθεί μια αποτελεσματική στρατηγική για την αντιμετώπιση της μόλυνσης.Η γενικευσή της σε σηψαιμία έχει αποδειχθεί επιβλαβής. Η παρουσία συγκεκριμένων δομών παθογόνων ανιχνεύεται από υποδοχείς προτύπων αναγνώρισης, συμπεριλαμβανομέων υποδοχέων τύπου Τοll, που οδηγούν σε ενεργοποιήση του ανοσοποιητικού συστήματος και πήξη. Η βλάβη των ιστών, που μπορεί να συμβεί κατά την διάρκεια της σήψης, οδηγεί στην απελευθέρωση ενδογενών σχετιζόμενων με τον κίνδυνο των μοριακών μοτίβων,που προάγουν την φλεγμονή μέσω των υποδοχέων τύπου Τοll.

Η χρήση βιολογικών δεικτών για την διάγνωση και την πρόγνωση σοβαρής σήψης είναι σημαντική για την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με την ασθένεια, για τον εντοπισμό των ασθενών με κακή πρόγνωση και για την καθοδήγηση της θεραπείας. Ενα κύριο πρόβλημα σήμανσης σηψαιμίας είναι δύσκολια διαφοροποιήσης μεταξύ κρίσιμων ασθενών(για παράδειγμα χειρουργικών ασθενών) που εμφανίζουν περιορισμένη φλεγμονώδη ανταπόκριση από σηπτικούς ασθενείς με γενικευμένη ακατάλληλη φλεγμονή. Η ελέυθερη αιμοσφαιρίνη εξετάζεται για να δείξει αν μπορεί να χρησιμοποιήθει ως βιοδείκτης για τη διάγνωση και την πρόγνωση σοβαρής σήψης σε κρίσιμη ασθένεια. O προσδιορισμός της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης πραγματοποιήται ακόμα σε ασθενείς με σηψαιμία και έτσι μπορεί να συμβούν σφάλματα μέτρησης, καθώς δεν έχει καθοριστεί τυποποιημένη μέθοδος σε αυτή την ρύθμιση.

Στόχος της μετάγγισης είναι η αύξηση της μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα, αποκαθιστώντας έτσι την αποξυγόνωση των ιστών και συνδυάζεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών. Ορισμένα στοιχεία που συνδυάζονται με την παθοφυσιολογία της σηψαιμίας είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η μειωμένη ροή του μικροκυκλοφορικού αίματος. Οι επίμονες μικροαγγειακές αλλοιώσεις συνδέονται με την ανεπάρκεια οργάνων αλλά και τον θάνατο σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Τα αυξημένα επίπεδα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Μείωση της διαθεσιμότητας του νιτρικού οξειδίου που προκαλείται από τη μετάγγιση αποθηκευμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι υπεύθυνη για υποκείμενη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αλλά και να είναι υπεύθυνη για την του ιστού.

Αφού πραγματοποιηθεί η μετάγγιση παρατηρείται μεταβολή στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος,που συσχετίζεται αρνητικά με αλλαγές στην υπογλώσσια μικροαγγειακή πυκνότητα . Η αυξημένη ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος στο υπερκείμενο των συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων περιγράφεται ως συνάρτηση του χρόνου κατά τη διάρκεια αποθήκευσης του αίματος. Η μετάγγιση δύο μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλεί την αύξηση των επίπεδων της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Οι σηπτικοί ασθενείς, που λαμβάνουν μεταγγίσεις αίματος, δείχνουν αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και ότι σε σηπτικούς ασθενείς υπάρχει επιβλαβής επίδραση της διάρκειας αποθήκευσης των RBC στη συστηματική οξείδωση και οξυγόνωση των ιστών.

Ανεξάρτητα από την ηλικία του αίματος ή την μικροαγγειακή κατάσταση, η αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μετά από μετάγγιση σχετίζεται με μείωση της υπογλώσσιας μικροαγγειακής πυκνότητας και με αλλαγές στον μεταβολισμό του νιτρικού οξειδίου. Η μετάγγιση αίματος αυξάνει την κατανάλωση του νιτρικού οξειδίου σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθεις. Η απορρύθμιση που προκαλείται από σηψαιμία στην παραγωγή νιτρικού οξειδίου σχετίζεται με διαταραχή της μικροαγγειακής διάχυσης αλλά και μειωμένη κατανάλωση. Αν και η αναστολή του νιτρικού οξειδίου κατά τη διάρκεια της σήψης αυξάνει την αρτηριακή πίεση, μειώνει την μικροαγγειακή ροή του αίματος και προκαλεί επιδείνωση με ανώμαλη μεταφορά του οξυγόνου.

H μετάγγιση RBC είναι από τις πιο χρησιμοποιούμενες παρεμβάσεις, που γίνονται στην ΜΕΘ για την θεραπεία σοβαρής αναιμίας, όπου γίνεται συχνά στην σήψη. Περίπου το 40%-80% των μεταγγίσεων των RBC στη ΜΕΘ δεν δίνονται για αιμορραγία, αλλά για χαμηλα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, για μείωση του φυσιολογικού αποθέματος ή για μεταβολές στην αιμάτωση του ιστού. Η μετάγγιση των RBC συνιστάται ως πρώϊμο στάδιο της θεραπείας στους ασθενείς με σοβαρη σήψη. Σε αυτές τις περιπτωσεις μπορεί να χρησιμοποιείται η τεχνική της φασματομετρίας υπέρυθρης εγγύς ακτινοβολίας, που μετρά την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο μυϊκο σκελετικό ιστό και στον κορεσμό του οξυγόνου πριν και μετα την στασιμοτητα της ισχαιμίας. Η ισχαιμία ακολουθέιται από αρτηριακή διάλυση και αύξηση της τοπικής ροής αίματος, που ονομάζεται αντιδραστική υπεραιμία(RH). Η αντιδραστική υπεραιμία είναι χαμηλή στους ασθενείς με σήψη. Χρησιμοποιώντας την φασματομετρία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας αποδείχθηκε ότι η κατανάλωση οξυγόνου και η μικροαγγειακή αντιδραστικότητα μεταβάλλονται στην σηψαιμία και σχετίζεται με την ανάπτυξη οργάνων και θανάτου. 7

1.9 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΝΗΣ ΜΕ ΦΩΤΕΙΝΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΤΕΡΒΙΟΥ

Η αιμόλυση, η ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να συμβεί σε πολυάριθμες ιατρικές παθήσεις ή να συμβεί με την συλλογή δείγματος αίματος ή την εξαγωγή πλάσματος και ορού από το ολικό αίμα. Στην κλινική εργαστηριακή πρακτική, η αιμόλυση είναι ένα σοβαρό πρόβλημα λόγω της δυνατότητας της ανίχνευσης της μεροληψίας διάφορων αναλυτών ή βιοδεικτών. Συνήθως χρησιμοποιείται η φασματοσκοπία φωταύγειας. Τα φωτεινά σύμπλοκα τερβίου, που μελετηθηκαν με παρουσία ελεύθερης αιμοσφαιρίνης ως δείκτες για αιμόλυση σε ρυθμιστικό TRIS και σε νωπό ανθρώπινο πλάσμα με μετρήσεις απορρόφησης, διέγερσης και εκπομπής. Τα αποτελέσματα έδειξαν δυναμική μεταφορά ενέργειας μεταξύ του LTC και του συνδετή πορφυρίνης της αιμοσφαιρίνης και οδήγησε σε μείωση της έντασης φωταύγειας και του χρόνου φθοράς σε συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης είτε σε πλάσμα είτε σε ρυθμιστικό. Τα φωτεινά συμπλέγματα τερμίου είναι ευαίσθητα στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη σε ρυθμιστικό διάλυμα και σε πλάσμα αίματος. Λόγω της στιγμιαίας μεταβολής των ιδιοτήτων φωταύγειας του LTC παρουσία αιμοσφαιρίνης είναι δυνατή η πρόσβαση στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μέσω φασματοσκοπικών μεθόδων χωρίς χρόνο επώασης ή περαιτέρω επεξεργασίας του δείγματος, επιτρέποντας μια ταχεία ή ευαίσθητη ανίχνευση της αιμόλυσης σε κλινικές διαγνωστικές εξετάσεις.14

1.10 Η ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΣΤΟ ΠΑΛΑΙΟ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟ ΑΙΜΑ

Η μετάγγιση των πακεταρισμένων ερυθροκυττάρων συνδέεται με μια παροδική αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και την απομάκρυνση του νιτρικού οξειδίου in vitro. Oι παλαιότερες μονάδες αίματος έχουν περισσότερη αιμοσφαιρίνη στα υπερκείμενά τους. Οι επιπτώσεις είναι ότι οι επιθυμητές και μη αποδεδειγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες των παλαιότερων μεταγγιζόμενων αίματος μπορεί να οφείλονται στην ακούσια χορήγηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, αυξημένη μεταφορά νιτρικού οξειδίο και τροποποιημένης μικροαγγειακής ροής. Παρατηρήθηκε ότι η χρήση παλαιότερου αίματος σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα.

Τα αυξημένα επίπεδα της απενεργοποιημένης απτόσφαιρίνης πριν την μετάγγιση βοηθούν στην αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και στην απορρόφησης του νιτρικού οξειδίου. Η χορήγηση της απτοσφαιρίνης είναι σημαντική σε ανεπιθύμητες ενέργειες της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, ιδιαίτερα σε σημαντικής αιμορραγίας ή καρδιοχειρουργικής επέμβασης όταν τα επίπεδα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλά. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη παραμένει στο κυρίως διαμέρισμα αίματος από οποιαδήποτε χορήγηση απτοσφαιρίνης. Η αιμόλυση συμβάλλει στη δυσλειτουργία οργάνων σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση και έχουν κάποιες ασθένειες όπως αιμοσφαιρινοπάθειες, καρδιακή βαλβιδική νόσο, σοβαρή λοίμωξη( ελονοσία,Escherichia coli), χρήση εξωσωματικών θεραπειών.15

1.11 H ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΦΥΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VON WILLEBRAN

Η κλινική σημαντική αιμόλυση είναι ένα σπάνιο και σημαντικό πρόβλημα στην αιμοκάθαρση. Η αιμόλυση επηρεάζει σημαντικά τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την οπτική πυκνότητα του πλάσματος και διερευνηθηκε κατά πόσο οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση του όγκου του αίματος είναι χρήσιμες για την ανίχνευση αιμόλυση. Έξετάστηκε η επίδραση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στον αιματοκρίτη και η μέτρηση του όγκου του αίματος από οπτικά μέσα. Η αιμοσφαιρίνη προκαλεί την αύξηση του αιματοκρίτη και σχετίζεται με μείωση του σχετικού όγκου αίματος. Οι οπτικές αναγνώσεις αιματοκρίτη επηρεάζονται από τη παρουσία ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, οι μεταβολές που σχετίζονται με τα κλινικά συμπτώματα φαίνονται πολύ μικρές για να ανιχνευθούν στην in vivo κατάσταση όπου ο αιματοκρίτης και το προκύπτουν οπτικό σήμα επηρεάζονται από διάφορες φυσιολογικές διεργασίες.8

Η ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RAMAN ΣΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

1.ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΡΑΜΑΝ ΣΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το αίμα είναι ένα ήπιο αλκαλικό υδατικό υγρό στο οποίο αναστέλλεται μεγάλος αριθμός ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια. H κύρια λειτουργία του αίματος είναι η μεταφορά οξυγόνου στους πνεύμονες και η μεταφορά διοξειδίου του άνθρακα στην κατεύθυνση επιστροφής μετά την παραγωγή του από τα κύτταρα που έχουν μεταβολιστεί. Επίσης το αίμα μεταφέρει θρεπτικά συστατικά στα κύτταρα και φέρνει τα άχρηστα συστατικά στο ήπαρ και στα νεφρά. Τα επίπεδα οξυγόνου, θρεπτικών συστατικών, άχρηστων ουσιών και ηλεκτρολυτών στο αίμα παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αξιολόγηση της ανθρώπινης υγείας.

Η φασματοσκοπία RΑΜΑΝ είναι μια τεχνική που χρησιμοποιεί ανελαστική σκέδαση φωτός για να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την σύνθεση του αίματος και μπορεί να χρησιμεύσει στην αξιολόγηση των επιπέδων στο αίμα. Η φασματοσκοπία RΑΜΑΝ χρησιμοποιείται πάνω από τέσσερις δεκαετίες στην ανάλυση των συστατικών του αίματος και του ολικού αίματος και έχει εφαρμοσθεί σε διάφορες εφαρμογές όπως οξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης έως την διάκριση καρκινικών κυττάρων από υγιή λεμφοκύτταρα.

Το αίμα είναι ένα υγρό υπεύθυνο για πάρα πολλές λειτουργίες. Περιλάμβανει ένα κίτρινο υγρό, το οποίο ονομάζεται πλάσμα και μέσα του υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός κυττάρων, όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια , τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.

Τα ερυθροκύτταρα μεταφέρουν οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα μεταξύ των πνευμόνων και των κυττάρων, τα λευκοκύτταρα καταπολεμούν τις ασθένειες και τις λοιμώξεις ως μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος και τα αιμοπετάλια είναι σημαντικά για την πήξη και την επούλωση των πληγών. Το εξωκυττάριο πλάσμα μεταφέρει διάφορες πρωτεΐνες ,ηλεκτρολύτες και παράγοντες πήξης.

Γενικότερα, η φασματοσκοπία RΑΜΑΝ ξεκίνησε την ανάλυση της σχετικά με το αίμα την δεκαετία του 1970 όταν άρχισε την ανάλυση της δομής της αιμοσφαιρίνης και αναπτύχθηκε πάνω σε όργανα και καινοτομίες για την καλύτερη ανάλυση του αίματος και των διάφορων συστατικών που περιέχονται μέσα στο αίμα.

ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ RΑΜΑΝ

· Συμβατική Φασματοσκοπία RΑΜΑΝ

· Φασματοσκοπία RΑΜΑΝ ενισχυμένη στις άκρες

· Φασματοσκοπία Συντονισμού RΑΜΑΝ

Επιφανειακή ενισχυμένη φασματοσκοπία RΑΜΑΝ .( Raman Spectroscopy of Blood and Blood Components)

·2.Η ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RΑΜΑΝ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Αιμοσφαιρίνη και ερυθρά αιμοσφαίρια

Απομονωμένη αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη αποτελεί το 95% του βάρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Έτσι, τα φάσματα RΑΜΑΝ όσο των RBCs όσο και του ολικού αίματος κυριαρχούνται από τις ζώνες αιμοσφαιρίνης και τα φάσματα της αιμοσφαιρίνης αποτέλεσαν το αντικείμενο πολλών πρώιμων εργασιών στο τομέα αυτό.

Έγιναν οι πρώτες μετρήσεις σε 10 διαλύματα αιμοσφαιρίνης και εμφανίστηκαν παρόμοια αποτελέσματα και με διέγερση στα 568,2nm αλλά και στα 488nm ενώ τα αποτελέσματα της οξυγονωμένης και της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν διαφορετικά.

Ενδοκυτταρική αιμοσφαιρίνη

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση στα φάσματα της αιμοσφαιρίνης με τα φάσματα των ανέπαφων ερυθροκυττάρων και έδειξε ότι τα φάσματα των ερυθροκυττάρων είναι πανομοιότυπα με εκείνα της οξυγονωμένης και μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Για την μέτρηση της ενδοκυττάρικης αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιήθηκαν φάσματα διέγερσης στα 488nm, 514nm, 568nm και στα 614nm. Επιπλέον, παατηρήθηκε ότι υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι αιμοσφαιρίνης μέσα σε ένα ζωντανό ακέραιο ερυθροκύτταρο και ότι επειδή ο σίδηρος παίζει ζωτικής σημασίας στη λειτουργία της αιμοσφαιρίνης η φασματοσκοπία RΑΜΑΝ έδειξε την ύπαρξη ημιχρωμίου(μια μη λειτουργική μορφή Fe3+ αιμοσφαιρίνης) στην περιφέρεια των RBCs. (Raman Spectroscopy of and Blood Components)

3.H ΦΑΜΣΑΤΟΣΚΟΠΙΑ RΑΜΑΝ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Οι τράπεζες αίματος λαμβάνουν αίμα από εθελοντές δότες, διαχωρίζοντας το αίμα με την φυγόκεντρηση και στη συνέχεια τα αναστέλλουν σε ειδικά διαμορφωμένα διαλύματα και τα προσθέτουν σε πολιβυνοχλωρίδιο (PVC) το οποίο βρίσκεται μέσα σε σακούλες και τα αποθηκεύουν στους 4 βαθμούς μέχρι να τα χρησιμοποιήσουν για μετάγγιση. Παρά τις προσπάθειες που γίνονται έτσι ώστε τα ερυθροκύτταρα να διατηρήσουν την λειτουργικότητά τους αλλά και την βιωσιμότητά τους, τα ερυθροκύτταρα εκφυλίζονται και αποσυντίθενται κατά την αποθήκευση και η φασματοσκοπία RΑΜΑΝ δίνει τις απαραίτητες πληροφορίες όσον αφορά τις συνθήκες αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. (Raman Spectroscopy of Blood and Blood Components)

4.H ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΣΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Η φασματοσκοπία RΑΜΑΝ στα λευκά αιμοσφαίρια χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του κυτταροπλάσματος των λευκών αιμοσφαιρίων και τα φάσματα κυτταροπλάσματος χρησιμοποιούνται για την διάκριση των διάφορων υποτύπων των λευκών αιμοσφαιρίων και υπάρχουν καροτονοειδή(είναι μια σημαντική κατηγορία αντιοξειδωτικών). Άλλη μια χρήση της φασματοσκοπίας RΑΜΑΝ είναι η ανίχνευση του ενζύμου b558,ένα ένζυμο που βοηθά στη δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου εναντίον της φαγοκυττάρωσης και σε κατεψυγμένα σφαιρίδια ουδετερόφιλων κοκκιδίων.

Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες καινοτομίες στη φασματοσκοπία RΑΜΑΝ για να γίνει όσο το δυνατόν πιο γρήγορα η εντόπιση διάφορων στοιχείων του αίματος σε διάφορα υγρά του σώματος. Έγινε μικροσφαιροσκόπηση RΑΜΑΝ για να γίνει η διάκριση των ύποτυπων των λευκών αιμοσφαιρίων που βρίσκονται μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στη συνέχεια δημιουργήθηκε ένα πρωτόκολλο το οποίο για να ταυτοποιήσει τα δύο πιο άφθονα λευκά αιμοσφαίρια. (Raman Spectroscopy of Blood and Blood Components)

5. Η ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΣΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Τα αιμοπετάλια είναι μικρά πυρηνικά κύτταρα, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος, στην επούλωση των πληγών, στην αγγειογένεση (ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων) αλλά και σε άλλες διαφορικές διεργασίες. Μια από τις συχνότερες χρήσεις των αιμοπεταλίων στην φασματοσκοπία RΑΜΑΝ είναι η απομόνωση των αιμοπεταλίων από το πλήρες αίμα ,που γίνεται η έκπλυση των αιμοπεταλίων και η φασματοσκοπική ανάλυση ΡΑΜΑΝ. Επιπλέον, αναλύθηκε η μεταβολή των φασμάτων της μεμβράνης των αιμοπεταλίων σε διαφορετικές θερμοκρασίες και τεκμηριώθηκε ότι τα θερμαινόμενα λιπίδια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων υποβλήθηκαν σε διπλή θερμοτροπική κατάσταση και μπόρεσε να υπάρξει σύνδεση μεταξύ των μεταβολών των λιπιδίων αλλά και των καροτονοειδών.

Το πλάσμα, αποτελεί πάνω από το 50% του συνολικού όγκου του αίματος, είναι ένα ήπιο αλκαλικό υδατικό υγρό μέσα στο οποίο αιωρούνται κύτταρα. Γενικά, το πλάσμα είναι νερό το οποίο περιέχει διαλυμένες πρωτεΐνες, παράγοντες πήξης αλλά και ενώσεις ,που σχετίζονται με τον μεταβολισμό (ηλεκτρολύτες, αντισώματα αλλά και ορμόνες).Όταν το ινωδογόνο και οι παράγοντες θρόμβωσης απομακρυνθούν από το πλάσμα, ονομάζεται ορός. Πιο συγκεκριμένα, η μοριακή ανάλυση του πλάσματος ή του αίματος μπορεί να δώσει πληροφορίες ,που σχετίζεται με την μεταβολική διεργασία, την εμφάνιση στο σώμα και το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη αισθητήρων πλάσματος ή ορού μέσω της χρησιμοποίησης της φασματοσκοπίας. (Raman Spectroscopy of Blood and Blood Components)

6.ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΡΑΜΑΝ ΣΕ ΟΛΟΚΛΗΡΟ ΤΟ ΑΙΜΑ

Ένας όγκος αίματος συνήθως περιλαμβάνει 50% πλάσμα, 45% ερυθρά αιμοσφαίρια (κυρίως αιμοσφαιρίνη) και από ελάχιστο αριθμώ λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Γίνεται η προσθήκη 150gr αιωρήματος σε κάθε λίτρο ολικού αίματος και ξεκινάει η φασματοσκοπία ΡΑΜΑΝ. Πραγματοποιείται σύγκριση του φάσματος του πλήρους αίματος με αυτό του πήγματος και αποδεικνύεται ότι η αιμοσφαιρίνη ήταν μετουσιωμένη. Για τον έλεγχο του αίματος και της αιμοσφαιρίνης γίνονται μετρήσεις σε τρία διαφορετικά μήκη κύματος 514,5 nm, 720nm και 1064nm.

Στη φασματοσκοπία RΑΜΑΝ παρατηρηθηκε ότι ένας από τους πρωταρχικούς στόχους τους ήταν η μέτρηση της γλυκόζης και έγινε η προσπάθεια μέτρησης των ανώτερων επίπεδων της γλυκόζης στο αίμα αλλά δεν παρατηρήθηκε μεγάλη ακρίβεια στην μέτρηση της γλυκόζης και σε κάποια στοιχεία λόγω της επεξεργασίας των φασμάτων που υπήρχε, χωρίς την θολερότητα αλλά και την διόρθωση.

Γενικότερα οι περισσότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πάνω στα στοιχεία του αίματος έγιναν πάνω στην φασματοσκοπία RΑΜΑΝ αν και πιο μετά χρησιμοποιήθηκαν πιο εξειδικευμένες τεχνικές φασματοσκοπίας για την ανάλυση των στοιχείων του αίματος όπως CARS. Σχετίζεται με τα δομικά χαρακτηριστικά της αιμοσφαιρίνης και βοήθησε στην ανάλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.1

3.Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΚΤΑΚΤΗΣ ΑΝΑΓΚΗΣ

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα είναι το συστατικό που παράγεται από την κατάψυξη διάφορων παραγόντων πλάσματος από ολικό αίμα ή από πλάσμα που συλλέγεται μέσω της αφαίρεσης στη θερμοκρασία και τη διάρκεια που μπορούν να διατηρήσουν τις λειτουργίες τους. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει σταθερούς παράγοντες πήξης, ανοσοσφαιρίνες και αλβουμίνη με αυτή του τυπικού πλάσματος.

Η περιττή χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος αυξάνει τον κίνδυνο παρενεργειών σε ασθενείς μεταγγιζόμενους. Η αντικατάσταση του όγκου , η αναφυλαξία, οι ασθένειες που μεταδίδονται με βάση την μετάγγιση και ο τραυματισμός του πνεύμονα με βάση την μετάγγιση είναι επιπλοκές, που προκύπτουν κατά τη χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.

Μια από τις πιο συχνότερες αιτίες της χρήσης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι η χρήση της βαρφαρίνης. Αλλά δεν συνιστάται η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος για να αναστραφεί η επίδραση της βαρφαρίνης χωρίς την παρουσία ενεργούς αιμορραγίας γιατί αυτό θεωρείται ως ακατάλληλο. Η συνηθέστερη χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος σε περίπτωση ενεργής αιμορραγίας είναι όταν τα επίπεδα του PPT είναι φυσιολογικά ή σε στάδια προετοιμασίας χειρουργικής επέμβασης.

Η βαρφαρίνη χρησιμοποιείται συνήθως σε γηριατρικούς ασθενείς λόγω της κολπικής μαρμαρυγής, θρομβοεμβολισμού ή της εγκεφαλοαγγειακής νόσου. Η υπερβολική δόση της βαρφαρίνης θεωρείται ως η πιο ακατάλληλη για την χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.9

3.1 ΤΟ ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ

Tο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και το κρυοκαθίζημα είναι και τα δύο συστατικα του αίματος προερχόμενα από το πλάσμα. Το πλάσμα είναι το κίτρινο υγρό, που μεταφέρει ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια εντός των αιμοφόρων αγγείων γύρω από το σώμα. Περιέχει ζωτικές πρωτεϊνες γνωστούς ως παράγοντες πήξης. Οι παράγοντες πήξης βοηθούν στον έλεγχο της αιμορραγίας και συνεργάζονται με τα αιμοπετάλια για να διασφαλιστεί ότι το αίμα θρομβώνεται. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα παράγεται από το πλάσμα που διαχωρίζεται από το αίμα του δότη και καταψύχεται στους μείον 35 βαθμούς, ενώ το κρυοκαθίζημα είναι φτιαγμένο από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και πρέπει να αποψειχθεί σε εργαστήριο για να παραχθεί μία πηγή συμπηκνωμένων παραγόντων πήξης, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα VIII, Von Willebrand και ινωδογόνο. Το φρέσκο κατεψυγμενο πλάσμα και το κρύο κατακρήμνισμα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία πολλών διαφορετικών συνθηκών και ασθενειών οπού η πήξη είναι το πρόβλημα. Χρησιμοποιούνται όταν κάποιος οργανισμός δεν έχει κάποιον παράγοντα πήξης γιατί υπάρχουν άνθρωποι, οι οποίοι μπορεί να μην έχουν κάποιο παράγοντα ή να καταστρέφονται παράγοντες πήξης από την ύπαρξη ασθενειών μέσα στον οργανισμό και γίνεται χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος για την αντικατάσταση των παραγόντων που απουσιάζουν.

H μετάγγιση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και του κρυοσυντηριτικού πλάσματος είναι πολύ περιορισμένες. Οι κίνδυνοι για την πρόκληση λοίμωξης είναι παρόμοιοι με αυτές στο αίμα εκτός αν υπάρχει αίμα με μειωμένο παθογόνο παράγοντα (PRP). Ιδιαίτερα ανησυχητικές είναι αλλεργικές αντιδράσεις και η αναφυλαξία, η οξεία πνευμονική βλάβη και η αιμόλυση. Το FFP δεν ενδείκνυται στην διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη χωρίς αιμορραγία και συνίσταται ως μέσο ανταλλαγής πλάσματος. Όταν υπάρξει αιμορραγία ή μια χειρουργική επέμβαση οι δόσεις του FFP και του κρυοσυντηριτικού πρέπει να στηρίζονται από κάποιες μελέτες πήξης και ότι το PRP μερικές φορές χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση για το FFP.

1.ΠΩΣ ΓΙΝΕΤΑΙ Η ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Το FFP που προέρχεται από συστατικά ολικού αίματος και πλασμαφαίρεση είναι παρόμοιο θεραπευτικά σχετικά με την αιμόσταση και την επίδραση των παρενεργειών. Οι κίνδυνοι μετάδοσης παθογόνων είναι περιορισμένοι και οι ασθενείς, οι οποίοι πρόκειται να προβούν σε μετάγγιση αίματος πρέπει να κάνουν εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Α και Β. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες ή συνεχόμενες δόσεις FFP ωφελούνται από προϊόντα με μειωμένο κίνδυνο λοίμωξης, όπως το PRP.

Σχετικά με τις ομάδες αίματος οι δότες με ομάδα αίματος 0 έχουν ως πρώτη επιλογή την ομάδα 0 και μπορούν να δώσουν σε όλες τις ομάδες. Η ομάδα Α δίνει στην ομάδα Α, ΑΒ και στην Β θετικό, η ομάδα Β δίνει πρώτα στην Β και μετά στην ΑΒ και στην Α θετικό, η ομάδα ΑΒ δίνει πρώτα στην ΑΒ και μετά στην Α θετικό και στην Β θετικό. Αυτό γίνεται σε υψηλό τίτλο θετικών μονάδων.

Σε υψηλό τίτλο αρνητικών μονάδων η ομάδα αίματος 0 δίνει πρώτα στην ομάδα 0 και μετά στην ομάδα Α και την ομάδα Β, η ομάδα Α δίνει στην ομάδα α, στην ομάδα Β και στην ΑΒ, η ομάδα Β δίνει στην ομάδα Β, στην ομάδα Α και στην ομάδα ΑΒ και η ομάδα ΑΒ δίνει στην ομάδα ΑΒ, στην ομάδα Α και στην ομάδα Β.

2.Η ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ FFP

Το FFP που παρασκευάζεται από μονάδες ολικού αίματος και πλασμαφαίρεση διαφέρει μόνο στην ποσότητα του πλάσματος στη συσκευασία. Ο σχεδιασμός της απόψυξης του FFP πρέπει να γίνει σωστά για να μην υπάρξει ο κίνδυνος βακτηριακής λοίμωξης. Το συλλεγμένο πλάσμα καταψύχεται γρήγορα στους -30 βαθμούς και όταν καταψύχονται οι συσκευασίες που περιέχουν μέσα το πλάσμα είναι εύθραυστες και χρειάζονται μεγάλη προσοχή. Οι συσκευασίες που περιέχουν μέσα το πλάσμα, πριν την χρησιμοποίηση ελέγχονται για το αν συμβαίνει κάτι μέσα στη συσκευασία, όπως κροκίδωση, αποχρωματισμός, εμφανείς διαρροές.

3.H ΕΠΙΛΟΓΗ FFP ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το πλάσμα της ομάδας 0 είναι πιο πιθανό να περιέχει περισσότερους τίτλους αντισωμάτων ΑΒΟ από το πλάσμα από τους δότες της ομάδας Α ή Β. Σε ασθενείς με ομάδα Α, που έλαβαν αιμοπετάλια αιωρούμενα στο πλάσμα της ομάδας 0 παρουσίασαν αιμολυτικές αντιδράσεις. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, που δεν είναι της ίδιας ομάδας ΑΒΟ με τον ασθενή χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που δεν υπάρχουν υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων Α και Β. Συνήθως χρησιμοποιείται FFP της ομάδας Α σε ασθενείς της ομάδας Β και γίνεται το αντίστροφο. Στις μεταγγίσεις FFP υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης αιμόλυσης κατά την ταυτοποίηση ΑΒΟ με την ομάδα του FFP,όταν είναι άγνωστη. Η ομάδα ΑΒ του FFP χρησιμοποιείται σε έκτακτες περιπτώσεις.

4.ΟΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ FFP, ΚΡΥΟΙΖΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟΥ

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται για την αντικατάσταση ανεπαρκειών του κληρονομικού παράγοντα πήξης, που δεν είναι διαθέσιμο άλλο προϊόν και αυτό συμβαίνει με τον παράγοντα V. To FFP χρησιμοποιείται αντί για τον ΧΙ, σε συγγενή ανεπάρκεια του XI.

Η πιο συχνή χρήση της κρυοιζηματοποιήσης είναι η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου, η επίκτητη υποφιβρινεγκεμία, που συνοδεύεται από μαζική αιμόλυση και η διάσπαση της ενδοαγγειακής πήξης. Η διάσπαση της ενδοαγγειακής πήξης κάνει την εμφάνιση όταν υπάρξει σημαντικη απώλεια αίματος και τραυματισμός των αγγείων και οι τοξίνες προκαλέσουν τον αιμοστατικό μηχανισμό. Υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης μικροαγγειακής αιμορραγίας και μικροαγγειοπαθητικής θρόμβωσης, με τους παράγοντες πήξης να είναι εξαντλημένοι και ιδιαίτερα το ινωδογόνο και V,VIII,XIII.

5.ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Συστατικά του αίματος και οι εξελίξεις σχετικά με την πήξη έχουν ως αποτέλεσμα τον επαναπροσδιορισμό των διαδικασιών πήξης(PT,APTT,TT) και σε δοκιμές, όπως η χειρουργική παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας. Οι ασθενείς είναι βαριά ηπαρισμένοι για να εξουδετερώσουν την θρομβογένεση. Η πήξη του αίματος παρακολουθείται από ενεργοποιημένο χρόνο πήξης και η ηπαρίνη μετατρέπεται σε πρωταμίνη. Στην μετεγχειρητική αιμορραγία χρειάζεται περισσότερη πρωταμίνη. Άλλη δοκιμή είναι η μαζική μετάγγιση, όπου η χρήση αιμοποιητικών παραγόντων για την καθοδήγηση αιμοποιητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του FFP, σε μαζική αιμορραγία δεν είναι η αποτελεσματικότερη. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων γίνεται όταν μειωθεί ο αριθμός τους και υπάρξει ανεπάρκεια ινωδογόνου.23,10



3.2 ΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΣΤΟ ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ

Oι ενδείξεις για την χρησιμοποίηση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος περιορίζονται στην θεραπεία των ανεπαρκών πρωτεϊνών πήξης. Η χρησιμοποίηση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος γίνεται με σκοπό την αντικατάσταση ελλείψεων ανεπαρκών παραγόντων. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται για την ανεπάρκεια των παραγόντων ΙΙ,V,VII,X,XI και ΙΧ σε περίπτωση που η συγκεκριμένη θεραπεία για την αποκατάσταση αυτών των παραγόντων δεν είναι διαθέσιμη. Δεν θεραπεύονται όλοι οι παράγοντες πήξης με την χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, δηλαδή ο παράγοντας ΙΧ σε ασθενή με σοβαρή ανεπάρκεια δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με την χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, ενώ ο παράγοντας Χ μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.

Οι ασθενείς, που είναι αντιπηκτικοί στην βαρφαρίνη, είναι ανεπαρκείς στους παράγοντες πήξης ΙΙ,VII,IX και Χ και στις πρωτεΐνες C και S. Οι ανεπάρκειες καλύπτονται με την χρήση της βιταμίνης Κ και σε ασθενείς που αιμορραγούν συχνά γίνεται συνήθως χορήγηση πλάσματος ενός δότη για να γίνει η επίτευξη αιμόστασης. Η αιμορραγία σε έναν μεταγγιζόμενο ασθενή προκαλείται από θρομβοκυττοπενία και όχι από την εξάντληση των παραγόντων πήξης. Η χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος για την αντιστροφή των αιμοστατικών διαταραχών γίνεται σε ασθενείς, όπου η διαταραχή ενός παράγοντα θεωρείται η κύρια αιτία. Το φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται ως πηγή αντιθρομβίνης ΙΙΙ σε ασθενείς, που παρουσιάζουν έλλειψη.

Η χορήγηση του FFP γίνεται με σκοπό την πρόληψη της αιμορραγίας σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης ή επεμβατικών διαδικασιών και σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Σε ασθενείς με οξεία διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και σε διόρθωση μικροαγγειακής αιμορραγίας σε ασθενείς με μαζική μετάγγιση, το FFP έχει την ικανότητα να μεταγγιστεί σε οποιαδήποτε περίπτωση για να σταματήσει η αιμορραγία.. Όσον αφορα τα νεογνά επείδη οι χρόνοι πήξης είναι μεγαλύτεροι από τους ενήλικες, δεν συνδέονται απαραιτήτως με την αιμορραγία και αυτό ισχυεί περισσότερο στα προώρα νεογνά. Τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα της δοκιμής πήξης, ελλείψει συμπτωμάτων ή αιμορραγικού κινδύνου, δεν αποτελούν κίνδυνο για μετάγγιση του FFP.

Οι ακατάλληλες ενδείξεις για την χορήγηση FFP είναι κυρίως η επέκταση κυκλοφορικού όγκου, η υποπρωτεϊναιμία, η διόρθωση ανοσολογικών ανεπαρκειών, για θρεπτικούς σκοπούς, η διόρθωση των συγγενών ή επίκτητων ελλείψεων των παραγόντων πήξης ελλείψει αιμορραγίας η διόρθωση διαταραχών αιμόστασης σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που δεν αιμορραγούν. Οι απόλυτες αντιενδείξεις στη χρήση του FFP είναι η τεκμηριωμένη δυσανεξία στο πλάσμα ή τα συστατικα του και η ανεπάρκεια στην ανοσοσφαιρίνη Α. Μερικές αντιενδείξεις είναι και η καρδιακή ανεπάρκεια και το πνευμονικό οίδημα.

Kατά την διάρκεια της μετάγγισης του FFP υπάρχει η πιθανότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων και προκαλούν σοβαρά προβλήματα. Έχουμε την εμφάνιση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, ήπια κνίδωση, οξεία πνευμονικη βλάβη σχετιζόμενη με την μετάγγιση και με μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα,που προκαλείται 4-6 ώρες μετά την μετάγγιση. Αυτή η επιπλοκή αποφεύγεταί με την χρήση πλάσματος από αρσενικούς και θυληκούς δότες που δεν έχουν μεταμοσχευθεί ποτέ. Φλεγμονώδεις αντιδράσεις συμβαίνουν σε ποσοστό μικρότερο του 1% στους ασθενείς με μεταμοσχευμένο FFP και σε ποσοστό 10% σε ασθενείς,που τους έγινε ανταλλαγή πλάσματος. Προκαλείται τοξικότητα, που γίνεται σε ταχεία μετάγγιση πλάσματος, σε ασθενείς και νεογνά σε ηπατική νόσο. Υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης λοιμωξεων αν και κατά την διάρκεια της κατάψυξης απενεργοποιούνται τα βακτηρια, καθώς η βακτηριακή μόλυνση και ανάπτυξη είναι εξαιρετικά απίθανη με την απελευθέρωση των ενδοτοξινών και υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης ιϊκών λοιμώξεων από ελάχιστους σεσιμασμενους παράγοντας. Η υπέρταση της κυκλοφορίας συμβαίνει σε ασθενείς με νεφρική και καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια και προκαλεί την ανάπτυξη αναστολέων μετά την μετάγγιση σε ασθενείς με σοβαρές ανεπάρκειες παραγόντων πήξης.

Οι κίνδυνοι του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος που προκύπτουν είναι η μετάδοση των ασθενειών, η αλλοανοσοποιήση, υπερβολικός ενδοαγγειακός όγκος. Η πιθανής ιογενής μολυσματικότητας του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι παρόμοια με αυτή του ολικού αίματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το σύνδρομο επίκτητης ανοσοεπάρκειας(AIDS) μεταδίδεται με την μετάγγιση αίματος, άρα και με την χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις, με αποτέλεσμα την πρόκληση πνευμονικού οιδήματος.Η αλλοανοσοποιήση δημιουργείται από τον σπάνιο σχηματισμό Rh. Οι υπερβολικές ποσότητες φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος προκαλουν καρδιακή ανεπάρκεια.11

3.3 Η ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ FFP ΟΤΑΝ ΧΑΝΕΤΑΙ ΑΙΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η απώλεια αίματος κατά την μεταμόσχευση ήπατος είναι μια συνέπεια των ανωμαλιών του αιμοστατικού συστήματος, της πύλης της υπέρτασης, της σπληνομεγαλίας. Η μεταμόσχευση ήπατος χωρίς μετάγγιση αποτελεί μια σημαντική δυσκολία στην επίτευξη της.

Η τυπική ένδειξη για έγχυση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι η βελτίωση της πήξης. Σε μερικές περιπτώσεις το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται για αντικατάσταση όγκου σε περίπτωση αιμοδυναμικής διαταραχής. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα δεν είναι απαραίτητο να χορηγείται κατά την μεταμόσχευση ήπατος. Τα συμπυκνώματα ινωδογόνου και τα αιμοπετάλια χορηγούνται όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα του ινωδογόνου πέσουν κάτω από τις 50.000 mm3.

H απομάκρυνση του ήπατος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να προκληθεί από την θεραπεία . Αυτή η φάση συνδυάζεται με μείωσης τους παράγοντες VII και V, μείωση του ινωδογόνου και αύξηση της ινωδόλυσης. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει πολλούς παράγοντες πήξης και αναστολείς που μπορεί να προκαλέσουν την αποκατάσταση των διαταραχών πήξης σε σοβαρή αιμορραγία..13

3.4 ΤΟ ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ Η ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΊΝΗ ΣΕ ΜΑΖΙΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα συνιστάται για μαζικές αιμορραγίες και ενδείκνυται περισσότερο σε τραυματισμούς για να υπάρξει διόρθωση της πήξης. Η αιμορραγία εμφανίζεται σε πολύ πρώιμο στάδιο του τραύματος και για την αντιμετώπιση της πηκτικότητας χρησιμοποιείται αναλογία 1 προς 1 φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος με ερυθρά αιμοσφαίρια και έχει ως αποτέλεσμα μείωση της θνησιμότητας.

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται ως διαστολέας όγκου και χρησιμοποιείται για την πρόληψη της αιμορραγίας. Η πρώιμη και συχνή χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στην αναλογία που αναφέρθηκε προηγουμένως βελτιώνει την επιβίωση αιμορραγίας σε περίπτωση μαζικής μετάγγισης. Η αιμορραγία ευθύνεται για ένα τεράστιο ποσοστό των θανάτων, αυτή η μέθοδος για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας είναι η πιο συχνή που χρησιμοποιείται και βοηθάει στην μείωση της θνησιμότητας και στην αντιμετώπιση της πήξης από την αρχή της ανάνηψης. Η μέθοδος χρησιμοποιείται σε μη τραυματικές αιμορραγίες.

To φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα συλλέγεται είτε από μεμονωμένες μονάδες ολικού αίματος είτε από πλάσμα που συλλέγεται από αφαίρεση. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει παράγοντες πήξης, ινωδογόνο, πρωτεΐνες πλάσματος, ηλεκτρολύτες και φυσιολογικά αντιπηκτικά. Το πλάσμα το οποίο ψύχεται μέσα σε 24 ώρες περιέχει χαμηλότερα ποσοστά του παράγοντα VIII. Χρησιμοποιείται στη μέθοδο buffer coat. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αποψύχεται σε υδατόλουτρο σε διάστημα 20 και 30 λεπτών, και υπάρχει μείωση στην δραστικότητα των παραγόντων πήξης του V και του VIIΙ μετά την απόψυξη. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρησιμοποιείται και πέντε μέρες μετά την απόψυξη του, και παρατηρείται μείωση στον παράγοντα VIII έως και 50% και στον παράγοντα V έως και 20%.

Η μαζική αιμορραγία είναι η απώλεια αίματος 50% μέσα σε 3 λεπτά ή με ρυθμό αιμορραγίας 150ml/λεπτό ή απώλεια ενός όγκο αίματος σε 24 ώρες. Η απώλεια ενός όγκου αίματος και η αντικατάσταση με ερυθροκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα μόνο τα επίπεδα των παραγόντων πήξης να πέφτουν κάτω από το 30%. Το ελάχιστο επίπεδο χρειάζεται για επαρκές αιμόσταση και προκαλεί επιμήκυνση στο χρόνο προθρομβίνης και χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης.

Για την διαχείριση της μαζική αιμορραγίας γίνεται έλεγχος της αιμορραγίας, που περιλαμβάνει την επαναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου ακολουθούμενη από ερυθροκύτταρα, την προσθήκη των αιμοπεταλίων, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και την διόρθωση της υποθερμίας και της οξέωσης. Όταν οι εργαστηριακές δοκιμές δείξουν έλλειμα τότε γίνεται μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων. Αυτό γίνεται με σκοπό την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης και την αύξηση στα ποσοστά του ινωδογόνου. Σε περίπτωση μαζικής αιμορραγίας η μετάγγιση ινωδογόνου είναι περίπου 15 έως 20 ml και προκαλεί την αύξηση των παραγόντων πήξης.12

H μετάγγιση μεγάλων ποσοτήτων αίματος είναι απαραίτητη συνήθως σε ασθενείς μετά από σοβαρό τραύμα. Το μεταγγιζόμενο αίμα περιέχει ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και εύθραυστα ερυθροκύτταρα, που παράγουν επιπλέον ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Το τραύμα προκαλεί ενδοαγγειακή αιμόλυση. Η αιμόλυση έχει την ικανότητα να προκαλέι βλάβες στην λειτουργία των όργανων του ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου και των νεφρών. Η απτοσφαιρίνη συνδυάζεται με την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η απτοσφαιρίνη αποτρέπει την νεφρική βλάβη, η οποία προκαλείται από την ελέυθερη αιμοσφαιρίνη. Οι συγκεντρώσεις απτοσφαιρίνης ελαττώνονται μετά από μετάγγιση και από τραύμα. Σε χειρουργική επέμβαση γίνεται μείωση της απτοσφαιρίνης και αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης.

Κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης μετά από σοβαρό τραύμα, η συγκέντρωση της απτοσφαιρίνης του ορού μειώνεται. Με την αύξηση της αιμόλυσης, γίνεται αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, η οποία είναι επιβλαβής για την νεφρική λειτουργία. Η μετάγγιση αίματος μεγάλου όγκου επιταχύνει την αύξηση της συγκέντρωσης της ελέυθερης αιμοσφαιρίνης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αιμόλυσης μετά από μαζική μετάγγιση αίματος που προκύπτουν από το ίδιο το τραύμα. Ορισμένοι παράγοντες όπως η κυκλοφοριακή ανεπάρκεια, η ενδοτοξίνη και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη μετά από τραύμα έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην νεφρική λειτουργία.

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη δεν αποτελέι αιτία νεφρικής λειτουργίας επειδή το στρώμα των ερυθροκυττάρων προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια από αιμόλυση. Η μείωση της συγκέντρωσης της απτοσφαιρίνης εξαρτάται από την συγκέντρωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, η οποία αυξάνεται εξαιτίας της αιμόλυσης μετά από βλάβη του ιστου. Το σύμπλεγμα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης με την απτοσφαιρίνη είναι αποικοδομημένο από τα ηπατοκύτταρα και τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα. Με την μέτρηση της συγκέντρωση της απτοσφαιρίνης στον ορό μετά την μετάγγιση του αίματος, το σύμπλεγμα ανιχνεύεται ως μέρος της συνολικής απτοσφαιρίνης. Οι επιδράσεις της ηπατικής βλάβης στην συγκέντρωση της απτοσφαιρίνης δεν παραμελούνται γιατί γίνεται σε πολύ μεγάλο τραύμα, όπου προκύπτει και η αιμόλυση.

Σε ασθενείς με πολύ μεγάλο τραύμα, η αιμόλυση συμβαινεί πιο σοβαρά από οτι σε ασθενείς με εκλεκτικη χειρουργική και ο λόγος είναι επειδή τραυματίζεταί περισσότερο το επιθήλιο των αιμοφόρων αγγείων, προκαλούν την έκκριση κυταρροκινών που διασπουν τα ερυθροκύτταρα και χρειάζονται περισσότερη μετάγγιση αίματος. Οι διαφορές που προκύπτουν μεταξυ του μεγάλου τραύματος και της εκλεκτικής χειρουργικής είναι οι μέρες που αποθηκεύεται το αίμα που είναι για μετάγγιση. Η συγκέντρωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στον ορό δεν σχετίζεται με τον χρόνο αποθήκευσης των προϊόντων του αιμάτος. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην βλάβη σε κάποιο ιστό ή σε αγγείο ή στην αιμόλυση με απορρόφηση του αιματώματος και όχι στην αιμόλυση των μεταγγισθέντων μόνο στο αίμα. Η αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και της απτοσφαιρίνης μειώνεται με την αποθήκευση του αίματος. Η θεραπεία με την απτοσφαιρίνη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της νεφρική ανεπάρκειας λόγω ενδοαγγειακής βλάβης.12,28

3.5 H ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

H μετάγγιση συνεπάγεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αλλεργικές αντιδράσεις μετάγγισης (ΑΤR), αναφυλαξία,οξεία πνευμονική βλάβη(TRALI). Το πλάσμα μεταδιδει τις περισσότερες μολύνσεις, που υπάρχουν στο πλήρες αίμα. Οι ενδείξεις για την μετάγγιση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, του κρυοκαθιζήματος και του κρυοσυντηρητικου πλάσματος είναι πολύ περιορισμένες.

Υπάρχουν λίγες ενδείξεις για την μετάγγιση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, η οποία είναι παρόμοια με την αντικατάσταση των πολλαπλών ανεπαρκειών του παράγοντα πήξης, όπως στην ηπατική νόσο, την δοσολογία με βαρφαρίνη ή την εξάντληση των παραγόντων πήξης σε ασθενείς, που λαμβάνουν δοσολογίες μεγάλου όγκου. Για να γίνει η χορήγηση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις όπως: PT μιάμιση φορά πάνω από το κανονικό, το ΑΡΤΤ μιάμιση φορά πάνω από το κανονικό ή της ανάλυσης της πήξης με δραστικότητα μικρότερη του 25%.

Οι ασθενείς οι οποιοί δεν υπέστησαν μαζική μετάγγιση εμφάνιζουν αυξημένες επιπλοκές στους όγκους μεταγγίσεων πλάσματος. Οι ασθενείς με μετάγγιση έξι μεγαλύτερων μονάδων πλάσματος εχουν την δωδεκαπλάσια αύξηση της οξείας αναπνευστικής δυσχερείας, εξαπλάσια αύξηση του συνδρόμου εμφάνισης πολλάπλων οργάνων και τέσσερεις φορές αύξηση στην πνευμονία και την σήψη. Η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος συσχετιζεται με βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με τραύμα, ειδικότερα όταν οι αναλογίες μετάγγισης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι αυξημένη προς τα ερυθρά αιμοσφαιρία.

Ανεπιθύμητες επιδράσεις στην μετάγγιση οδηγούν σε σοβαρές αιμολυτικές μεταγγίσεις ως αποτέλεσμα των αντισωμάτων των ερυθροκυττάρων του ασθενούς που αντιδρούν με τα αντιγόνα των ερυθροκυττάρων του δότη. Οι μεταγγίσεις πλάσματος και αιμοπεταλίων δεν περιέχουν αντιγόνα ερυθροκυττάρων αλλά αντισώματα ομάδας δότη ΑΒΟ. Η ανοσοποιητική αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων του ασθενούς οφείλεται στη χρήση πλάσματος ή αιμοπεταλίων που δεν είναι πανομοιότυπα με το ΑΒΟ και αυτό προκαλει νοσηρότητα. Σε αυτές τις διαδικσσίες συνιστάται χορήγηση αίματος της ίδιας ομάδας. Το πλάσμα και τα αιμοπεταλια χορηγούνται στον ασθενή ανάλογα συνήθως με τον όγκο του. Τα περισσότερα νοσοκομεία έχουν χορηγήσει σαφής οδηγίες για τον έλεγχο της συμβατότητας των ερυθροκυττάρων και των ασθενών πριν από την μετάγγιση λόγω του κινδύνου να δημιουργηθεί μια οξεία ενδοαγγειακή αιμολυτική αντίδραση σε μετάγγιση με ασυμβίβαστα ερυθροκύτταρα. Οι συγκεκριμένες οδηγίες δεν υπάρχουν συνήθως σε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και πλάσματος, προφανώς επείδη δεν υπάρχει ο κίνδυνος άμεσης αιφνίδιας αιμορραγίας. Κάτα την διάρκεια μετάγγισης αιμοπεταλίων και πλάσματος σε ομάδες ΑΒΟ γίνεται έλεγχος για τους κινδύνους μετάγγισης ασυμβίβαστων προϊόντων πλάσματος. Υπάρχει ο κίνδυνος αυξημένης θνησιμότητας κατά την διάρκεια της μετάγγισης σε ΑΒΟ συμβατό και μη ταυτοσημο πλάσμα, ειδικά σε ασθενείς της ομάδας Ο που λαμβάνουν πλάσμα της ομάδας ΑΒ.

Για να υπάρχουν αιμολυτικές αντιδράσεις κατά την μετάγγιση, οι υπηρεσίες μετάγγισης παρέχουν ΑΒΟ συμβατό φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα στους ασθενείς. Το ΑΒΟ συμβατό φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα δεν είναι διαθέσιμο λόγω περιορισμού αποθέματος ή λαναθσμένης παροχής ασυμβίβαστου πλάσματος λόγω σφαλμάτων ταυτοποιήσης δείγματος ασθενούς. Η μετάγγιση μίας ΑΒΟ μη συμβατής μονάδας πλάσματος προκαλέι αιμολυτική αντίδραση, ειδικά εάν ο δότης έχει υψηλές αιμοσυγγολητίνες. Ακόμη και μικρές ποσότητες ΑΒΟ-ασυμβίβαστου πλάσματος προκαλούν μία αιμολυτικη αντίδραση και γίνεται αποφυγή μετάγγισης του ΑΒΟ-ασυμβίβαστου φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Εάν δεν είναι διαθέσιμο το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα συμβατό με ΑΒΟ, χρησιμοποιείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα διαφορετικής ομάδας ΑΒΟ και δεν περιέχει υψηλο τίτλο αντισωμάτων Α ή αντισωμάτων Β.

Η χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος συνιστάται κυρίως για μη αιμορραγικούς ασθενείς με μη φυσιολογικούς δείκτες πήξης. Περίπου το 30-50% των μεταγγίσεων του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι προφυλακτικές με ή χωρις προγραμματισμένη διαδικασία. Υπάρχουν μερικές ενδείξεις, που αποδεικνύουν ότι η προφυλακτική μετάγγιση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι ευεργητική και ότι οι μέτριες αυξήσεις του ΙΝR προβλέπουν αιμορραγία και γίνεται διόρθωση με μετάγγιση φρέσκου καταψυγμένου πλάσματος.

Η οξεία πνευμονική βλάβη(ΤRALI) θεωρείται η κύρια αιτία θνησιμότητας σχετικά με την μετάγγιση. Ο πρωταρχικός μηχανισμός του TRALI είναι η συσσώρευση και η ενεργοποιήση των ουδετερόφιλων εντός του πνευμονικού ενδοθηλίου, καθώς και τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Η όλη διαδικασία ενεργοποιήσης της οξείας πνευμονικής βλάβης γίνεται σε δύο στάδια: στο πρώτο στάδιο γίνεται ενεργοποιήση των ουδετερόφιλων στο πνευμονικό ενδοθήλιο και στο δεύτερο ενεργοποιήση των ουδετερόφιλων από έναν μεσολαβητη, που βρίσκεται μέσα εντός του μεταγγιζόμενου συστατικού. Οι μεσολαβητές, που προκαλούν, όλη αυτή την διαδικασία προέρχονται από HLA και ΗΝΑ αντισώματα. Όταν τα αντισώματα των λευκοκυττάρων μεταγγίζονται σε έναν ασθενή με το συγγενές αντιγόνο, ουδετερόφιλα εντός της πνευμονικής μικροαγγείωσης προκαλούν συγκόλληση, απελευθερώνουν ένζυμα.

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χορηγείται σε ασθενείς, στους οποίους οι δοκιμές πήξης ήταν φυσιολογικές ή μετρίως διαταραγμένες πχ της μέτρησης της πήξης του αίματος. Η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος έχει μεγάλη σχέση με την μέτρηση της πήξης του αίματος και με τους παράγοντες πήξης, καθώς οι τίμες που παρουσιάζονται στην μέτρηση της πήξης του αίματος διαφέρουν πριν και μετα την μετάγγιση. Οι τιμές πριν την μετάγγιση είναι φυσιολογικές η ελαφρώς παρατεταμένες λόγω της ύπαρξης αιμορραγίας. Μικρότερες δόσεις φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος χορηγούνται σε ασθενείς, στους οποίους δεν έχει προκύψει επέκταση της μέτρησης της πήξης του αίματος ή σε ασθενείς και δεν είχαν ιστορικό επιμύκηνσης του χρόνου προθρομβίνης. Οι τιμές που παρατηρουνται στην μέτρηση της πήξης του αίματος μετά την χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι χαμηλότερες από ότι στην αρχή. H αιμορραγία, που αναφέρεται, ως μία από τις κύριες αιτίες μετάγγισης είναι και αυτή που προκαλεί την χορήγηση μεγαλύτερης δοσολογίας φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στους ασθενείς, ετσί ώστε να γίνει η δημιουργία αιμόστασης και να γίνει ο περιορισμός της αιμορραγίας. Για την επίτευξη του σκοπού λαμβάνονται σοβαρά καποιοί παράγοντες όπως το μέγεθος του ασθενούς ή η έλλειψη έκταση πήξης.

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα έχει υψηλότερη πιθανότητα ωφέλειας, δηλαδή σε ασθενή με αιμορραγία με παρατεταμένη μέτρηση της πήξης του αίματος , που του χορηγείται ανεπαρκείς δόσεις για να του διορθωθούν οι παράγοντες πήξης. Αυτό μπορεί να αποτελεί έναν από τους κύριους λόγους στους οποίους παρατηρείται μείωση της πήξης του αίματος μετά την μετάγγιση. Στους ασθενείς επηρεάζεται ο χρόνος προθρομβίνης και η πήξη του αίματος. Ο χρόνος προθρομβίνης αναπτύχθηκε για να αξιολογήσει τις ανεπάρκειες του παράγοντα πήξης . Η σημασία του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης είναι άκρως ενδιαφέρουσα, καθώς η παράταση του θα μπορούσε να εξηγήσει την χρήση του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος όταν η πήξη του αίματος είναι φυσιλογική ή ελαφρώς παρατεταμένη.23,24,25,26

3.6 Η ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η μετάγγιση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης γίνεται κυρίως στην αιμόλυση, σε αιμορραγικές διαταραχές που μπορεί να προκύψουν, καρδιοαναπνευστικά προβλήματα αλλά και σε άλλες ασθένειες. Η αιμόλυση συμβαινεί σε ασθενείς, στους οποίους υπάρχει εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης δείχνει πολλά αποτελέσματα για ασθενείς με κρίσιμη νόσο και απαιτούν καρδιοαναπνευστική υποστήριξη. Οι ασθενείς, που λαμβάνουν υποστήριξη εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης, εμφανίζουν υποστήριξη περίπου στο 60-75% στο νοσοκομείο, εξαιτίας της σοβαρότητας της παθολογίας και της υψηλής επίπτωσης της πολλαπλής ανεπάρκειας οργάνων.

Η θνησιμότητα από εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης καθορίζεται από τούς παράγοντες εξοσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης(π.χ σοβαρότητα της κύριας παθολογίας και της ανεπάρκειας των οργάνων) επηρεάζεται κυρίως από επιπλοκές σχετιζόμενες με την εξοσωματικη οξυγόνωση της μεμβράνης, όπως αιμορραγικά επεισόδια, την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης κατά την διάρκεια υποστήριξης της εξωσωματικής οξυγόνωσης της μεμβράνης και την μέθοδο μετάγγισης αίματος κατά την διάρκεια υποστήριξης της εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης. Η αιμόλυση είναι συνιθησμένη σε εξωσωματικά κυκλώματα, όπως είναι εμφανές από την αυξημένη στάθμη της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα. Η αιμόλυση στα κυκλώματα της εξωσωματικής οξυγόνωσης της μεμβράνης παρατηρείται για διάφορους λόγους, όπως η αρνητική πίεση που παράγεται από την αντλία σε υποβλεμικές καταστάσεις, η ανάπτυξη κοντά στο κύκλωμα ή κοντά στο στόμιο του σωλήνα ή στην υπερβολική ταχύτητα της φυγοκεντρκής αντλίας > 300 στροφές ανά λεπτό.

Οι ανεπιθύμητες εκβάσεις που ταυτίζονται με τα υψηλά επίπεδα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης εξηγούνται από την τάση τους να προκαλουν άμεση νεφρική βλάβη λόγω νεφρικής σωληναριακή απόφραξης, την ανάγκη για μεγαλύτερη μετάγγιση αίματος με τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με την μετάγγιση και ακόμα και με θάνατο σε παιδιά που χρειάζονται εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση. Ακόμα υπάρχει ανησυχία λόγω υψηλής συσχέτισης υψηλής ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και ανεπάρκειας οργάνων.

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη όταν είναι σε ποσοστό μεγαλύτερο των 50 mg/dl εντός των πρώτων 24 ωρών από την έναρξη της εξωσματικής οξυγόνωσης μεμβράνης ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας. Μετά την καταστροφή των ερυθροκυττάρων, η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη καθορίζεται από τους παράγοντες δέσμευσης της αιμοσφαιρίνης. Όταν η σοβαρότητα της αιμόλυσης υπερβαίνει την ικάνοτητα δέσμευσης των ενδοαγγειακών μηχανισμών δέσμευσης της αιμοσφαιρίνης, εμφανίζεται αιμοσφαιριναιμία και αιμοσφαιρίνουρία με τη διαρροή νιτρικού οξειδίου με τη μεσολάβηση της αιμοσφαιρίνης όπου η αιμοσφαιρίνη δεσμεύει νιτρικό οξείδιο από το ενδοθήλιο. Η μείωση του νιτρικόυ οξειδίου επακολουθείται σε αυξημένη πνευμονική και συστηματική αγγειακή σύσταση, αυξημένο σχηματισμό θρομβίνης και απόθεσης ινών, συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, δυσλειτουργία οργάνων και αυξημένη θνησιμότητα. Η ελεύθερη από πλάσμα αιμοσφαιρίνη που βρίσκεται σε ποσοστό 10mg/dl αναστέλλει την επαγόμενη από νιτρικό οξείδιο αγγειοδιαστολή in vivo. O απελεύθερώμενος σίδηρος από την αιμόλυση οδηγει σε υπεροφόρτωση σιδήρου και το οποίο είναι ικανό να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και αυξημένη διαπερατότητα πνευμόνων. Η βλάβη των ερυθρών αιμοσφαιρίων που καταλήγει σε μειωμένη παραμορφωσιμότητα και αυξημένη συσσωμάτωση οδηγει στην απομάκρυνση από τον σπλήνα, την χαμηλότερη περιεκτικότητα σε οξυγόνο και μείωνει την ικανότητα εισαγωγής μικρών τριχοειδικών αγγείων παρεμποδίζωντας και την οξυγόνωση των ιστών και προκαλώντας δυσλειτουργία τελικών οργάνων.

Η μετάγγιση αίματος είναι μία από τις προδιεγεγραμμένες κυτταροθεραπευτικές θεραπειές. Είναι σαφώς ευεργητική σε πολλές κλινικές καταστάσεις, όπως μαζική και τραυματική χειρουργική, κρίσιμη αναιμία και αναιμία που σχετίζεται ισχαιμική καρδιακή νόσο, ωστόσο η μαζική μετάγγιση, η οποία ορίζεται ως η μετάγγιση πλήρους αίματος μέσα στις πρώτες 24 ώρες ανάνηψης και αυξάνει τον κίνδυνο πολυοργανικής δυσλειτουργίας, νεφρικής και αναπνευστικής δυσλειτουργίας και θάνατο. Η ηλικία του μεταγγισμένου αίματος σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων κλινικών αποτελεσμάτων. Οι συνδυασμένες επιδράσεις στην αποθήκευση των ευρθρών αιμοσφαιρίων έχει ονομάστει ''ελάττωση αποθήκευση των ερυθρων αιμοσφαιρίων''. Αυτά τα αποτελέσματα τροποποιούν την ακεραιότητα της μεμβράνης και προκαλούν αιμόλυση. Στην μετάγγιση συμβαίνουν σφάλματα με τα οποία δίνονται λανθασμένες απαντήσεις. Κατά πρώτον, η μετάγγιση πολλαπλών μονάδων αίματος αυξάνει την δυνατότητα να δοθεί μια παλαιότερη μονάδα, δημιουργώντας αβεβαιότητα σχετικά με τον ρόλο της μαζικής μετάγγισης σε αντίθεση με εκείνη ενός μηχανισμού βλάβης αποθήκευσης. Δεύτερον, οι ασθενέστεροι ασθενέις λαμβάνουν περισσότερες μονάδες. Τρίτον, οι μονάδες ομάδων αίματος είναι πιο σπάνιες και εξαντλούνται ταχύτερα από το απόθεμα, έτσι ώστε οι ασθενείς οι οποιοί έχουν αίμα τύπου 0 να λαμβάνουν περισσότερο φρέσκο αίμα.

Για την αποθήκευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων υποστηρίζεται μια αυξανόμενη εκτίμηση ότι ενδοαγγειακή αιμόλυση αντιπροσωπεύει έναν θεμελιώδη μηχανισμό για την ανθρώπινη νόσο. Οι ασθενείς με τραύμα που έλαβαν φορέα οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη ανέπτυξαν υπέρταση και πολλαπλές οργανικές βλάβες που προκλήθηκαν από αντιδράσεις απορρόφησης αιμοσφαιρίνης και κλινικές παρατηρήσεις αγγειοπαθητικών επιπλοκών σε ασθενέις με αιμοσφαιρινοπάθεια και αιμολυτική αναιμία. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση απελευθερώνει και ένζυμα, όπως η αργινάση 1 στο πλάσμα. Ένα αποτελεσματικό σύστημα απομάκρυνσης αιμοσφαιρίνης και αιμοπεταλίων, που συνάδει με την απτοσφαιρίνη, το CD163 και την αιμοπηξίνη καταστέλλει αυτά τα οξειδοαναγωγικά μόρια. Όταν τα συστήματα αυτά καθαρισμού είναι κορεσμένα με περισσεία αιμοσφαιρίνης, η αιμοσφαιρίνη πλάσματος χωρίς κύτταρα συσσωρεύεται και εξαγγείλεται εντός των αγγείων και των οργάνων. Έχουν οριστεί ορισμένοι οδοί εξάντλησης νιτρικού οξειδίου με την μεσολάβηση αιμοσφαιρίνης πλάσματος χωρίς κύτταρα. Ένας πρωτεύον τελεστής είναι η οξυαιμοσφαιρίνη, που διατηρείται σε μεγάλο βαθμό σε μειωμένη κατάσταση στο πλάσμα και αντιδρά σε μια γρήγορη και μη αναστρέψιμη αντίδραση διοξείδωσης με νιτρικό οξείδιο για να σχηματιστει μεθαιμοσφαιρίνη και νιτρικό άλας. Η αντίδραση με νιτρικό οξείδιο καταδεικνυεί τις οξείες αγγειοδραστικές αποκρίσεις που παρατηρούνται με εκχύσεις φορεών οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη και αιμοσφαιρίνη πλάσματος χωρίς κύτταρα. Προκαλεί μια κατάσταση αντίστασης νιτρικού οξειδίου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθένειες όιπως η δρεπανοκυτταρική και η ελονοσία. Τα υπερτασικά αποτελέσματα της αιμοσφαιρίνης πλάσματος χωρίς κύτταρα συσχετίζονται με την διάσπαση σημαντικών φραγμών διάχυσης νιτριού οξειδίου και μεταξύ του ενδοθηλίου και της κανονικά διαμεριμένης ενδοκυτταρικλης αιμοσφαιρίνης. Τα ερυθρά αιμοσφαιρία και η απτοσφαιρίνη προλαμβάνουν την εξαγγείωση της αιμοσφαιρίνης στα υποενδοθηλιακά διαμερίσματα στα οποία η απορρόφηση νιτρικού οξειδίου μπορεί να διακόψει απευθείας την διάχυση νιτρικού οξειδίου σε λείο μυ.

Στην ενδοαγγειακή αιμόλυση απελευθερώνεται η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη κυττάρων στο πλάσμα. Η αιμοσφαιρίνη διατηρείται στην κατάσταση σιδήρου οξειδοαναγωγής, η οποία θα αντιδράσει με νιτρικό οξείδιο σε μια περιορισμένη αντίδραση κοντά στην διάχυση για να αναστείλει την σηματοδότηση νιτρικόυ οξειδίου Η συμμετοχή της αιμοσφαιρίνης στον υποενδοθηλιακό χώρο και η αναγωγική ανακύκλωση πίσω στην σιδηρούχο κατάσταση ενισχύουν αυτό το παθολογικό αποτέλεσμα. Η οξέιδωση της αιμοσφαιρίνης, ιδιαίτερα στο νεφρό, από την κατάσταση τρισθενούς σιδήρου ως την φερρυλική κατάσταση, οδηγει περαιτέρω στην οξειδωτική βλάβη φεντόνης και υπεροξειδάσης ( που περιλαμβάνει το υπεροξειδιλικο είδος λιποειδούς, LOO) οδηγώντας σε οξεία νεφρική βλάβη. Η ελέυθερη αίμη και ο σίδηρος προάγουν φλεγμονώδη βλάβη μέσω ενεργοποιήσης των έμφυτων ανοσοαποκρίσεων σε μονοκύτταρα και μακροφάγα. Οι αντισταθμιστικές οδοί που ελέγχουν αυτές τις αντιδράσεις διοξέιδωσης και οξείδωσης του νιτρικού οξειδίου περιλμβάνουν την απόσπαση μεσολαβομενης από απτοσφαιρίνη και αιμοπεξίνη διμερούς αιμοσφαιρίνης και αίμης αντίστοιχα. Η προς τα κάτω σειρά Νrf-2, η εμοξυγενάση και η σηματοδότηση της αναγωγάσης της βιλιβίρδινης αποτοξινώνουν την έμεση και το σίδηρο και παρέχουν καταλυτική και αντιοξειδωτική, αντιπολλαπλασιαστική και αντιφλεγμονώδη προστατευτική σηματοδότηση.

Η δέσμευση της απτοσφαιρίνης στην αιμοσφαιρίνη μειώνει τις αγγειοσυσταλτικές επιδράσεις της αιμοσφαιρίνης, και αυξάνει τον χρόνο ημίσειας ζωής της αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία και αναστέλλει την εγγενή δραστικότητα της αιμοσφαιρίνης με το νιτρικό οξείδιο. Η επίδραση αγγειοδιασταλτικών φορέων οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη έχει δειχθεί ότι συσχετίζεται με τους ρυθμούς αντίδρασης απορρόφησης του νιτρικού οξειδίου και το μοριακό μέγεθος, οσο μεγαλύτερο είναι το μοριακό μέγεθος της αιμοσφαιρίνης, τόσο μικρότερο είναι το υπερτασικό αποτέλεσμα μεγεθος. Οι μεγάλες μοριακές μάζες περιορίζουν την εξαγγείωση. Τα πολυμερή υψηλής μάζας αιμοσφαιρίνης- απτοσφαιρίνης εξαγγείλουν και παρουσιάζουν μειωμένη απορρόφηση νιτρικού οξειδίου και αυτό συμβαδίζει με την μειωμένη νεφρική κάθαρση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης.

Tο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι μια σημαντική επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Τα κλινικά εμφανής εμφράγματα συσχετίζονται συνήθως με ενδοκράνια αγγειοπάθεια μεγάλου αγγείου. Οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν υψηλή ελεύθερη αιμοσφαιρίνη πλάσματος που προκύπτει από υψηλή ενδοαγγειακή αιμόλυση. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη πλάσματος έχει συσχετιστεί με πνευμονική υπέρταση στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη είναι ένας σαρωτής νιτρικού οξειδίου και έχει άλλα επιβλαβή αγγειακά αποτελέσματα. Το νιτρικό οξείδιο στην αγγειακή κυκλοφορία είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής στην εγκεφαλική κυκλοφορία.

H συγκέντρωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης πάνω από την διάμεση τιμή, μετρούμενες στο πλάσμα που λαμβάνεται από ασθενείς με σοβαρη σήψη την πρώτη ημέρα της διάγνωσης, συνδέονται από αυξημένη θνησιμότητα 30 ημερών. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη έχει αποδειχθεί καλύτερος δείκτης από ότι η βαθμολογία της προκαλσιτονίνης. Η μέτρηση πρωτεϊνών σε δείγματα πλάσματος μπορεί να επηρεαστεί από διαφορές στη σύνθεση λιπιδίων πρωτεϊνων, λιπιδίων και μικρών μορίων, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν όταν συγκριθούν δείγματα από μετεγχειρητικούς ασθενείς και ασθενείς με σηψαιμία. Για την μέτρηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με σηψη χρησιμοποιούνται η μέθοδο της ELISA και φασματομετρικές μέθοδοι. Οι φασματομετρικές μέθοδοι δείχνουν διπλάσια αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, σε μη επιζώντες σε σύγκριση με τους επιζώντες ασθενείς. Γενικότερα όλες οι μέθοδοι έδειξαν αύξηση στην διπλάσια τιμή της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και μέσες τιμές σε υγιείς ασθενείς, οι μετεγχειρητικοί και οι σηπτικοί ασθενέις έδειξαν περίπου τα ίδια αποτελέσματα. Υπάρχουν ενδείξεις για τις επιδράσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε μοντέλα ενδοτοξιναιμίας και σήψης. Οι συγκεντρώσεις της ελέυθερης αιμοσφαιρίνης δεν παρουσιάζουν τρομερές διαφορες μεταξύ των υγιών ανιχνευτών, των μετεγχειρητικών ασθενών και των ασθενών μεσοβαρή σηψαιμία κατά την πρώτη μέρα της χειρουργικής επέμβασης και της διάγνωσης αντίστοιχα. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη διάγνωση σοβαρής σήψης. Η ελέυθερη αιμοσφαιρίνη που μετρήθηκε την πρώτη μέρα ήταν υψηλότερη στους μη επιβιώσαντες σοβαρής σήψης ασθενείς από ότι στους επιβιώσαντες. Εαν οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης ήταν πάνω από την διάμεση τιμή σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, η πρόγνωση ήταν χαμηλή. Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη είναι πολύ καλύτερος δείκτης θανάτου σε σηψαιμία από ότι η ηλικία, η συγκέντρωση προκαλσιτονίνης. Η συγκέντρωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, δεν ήταν σημαντικά αυξημένη σε μετεγχειρητικόυς ασθενείς, μπορεί να προσδιοροστεί από το εύρημα, ότι η ελεύθερη αιμοσφαιρίνηα αυξήθηκε μόνο σε ασθενείς με κακή πρόγνωση.

Kαταρχήν αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με κακή πρόγνωση μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη αιμόλυση ή σε μειώμενη αποικοδόμηση ενδογενούς οδούς δέσμευσης και αποτοξίνωσης, όπως πρωτεϊνης σταθεροποιήσης της αιμοσφαιρίνης, απτοσφαιρίνη, αιμοπεξίνη, οξύαση-1 και CD163. Oι πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να προκαλέσουν αιμόλυση και σήψη είναι διάφοροι. Ορισμένα παθογόνα μπορεί να προκαλέσουν αιμόλυση μέσω τοξινών και έχει αποδείξει πειστικά ότι η αιμολυτική δραστηριότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας λοιμογόνος δράσης. Οι κλώνοι ινώδους που παράγονται από την σηπτική διάχυτη ενδοαγγεική πήξη μπορούν να καταστρέψουν τα ερυθροκύτταρα που οδηγούν σε λεγόμενα σχιστοκύτταρα. Το σύστημα συμπληρώματος που ενεργοποιείται κατά την διάρκεια της σήψης, μπορει να βλάψει την βιωσιμότητα των ερυθροκυττάρων. Οι λιποσαγχαρίτες μπορούν να επηρεάσουν τις μηχανικές ιδιότητες των μεμβρανών, αυξάνοντας έτσι πιθανώς την καταστροφή των κυττάρων. Η σηψαιμία προκαλεί θάνατο των ερυθροκυττάρων από την ερύπωση, έναν μηχανισμο που μοιάζει σε ομοιότητες με την απόπτωση. Επιπλεόν οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μπορεί να οφείλεται στην μετάγγιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Υπάρχουν διάφορες ενδείξεις για μια πιθανή παθοφυσιολογική σημασία της αιμόλυσης. Οι επιβλαβής επιδράσεις της μετάγγισης αίματος, που ονομάζονται αλλοιώσεις αποθήκευσης, πιστεύεται ότι προκαλούνται από αιμόλυση. Μία ένδειξη για την παθοφυσιολογική σημασία της ελέυθερης αιμοσφαιρίνης, είναι αποτελεσματική καθοριστικη ιδιότητα του μορίου του μονοξειδίου του αζώτου, προκαλώντας διαταραχές της μικροαγγειακής διάχυσης και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ο σίδηρος έχει αποδειχθεί ότι καταλυεί την παραγωγή ριζών, που μπορούν να τροποποιήσουν τα λιπίδια, τις πρωτεϊνες και το DNA προκαλώντας έτσι φλεγμονή. Η ανάπτυξη μικροβίων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το σίδηρο, το οποίο θα μπορούσε να χρησιμοποιήθει ως μία περαιτέρω επεξήγηση για τις επιζήμιες επιδράσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Η αιμόλυση μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία μικροσωματιδίων, τα οποία είναι ικανά να προκαλέσουν σήψη και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.

Γενικότερα κατά την μετάγγιση τα προερχόμενα από δότες προϊόντα ερυθρών αιμοσφαιρίων φυλάσσονται συνήθως μέχρι 42 ημέρες πριν από την μετάγγιση. Αναλύσεις ασθενών που υποβάλλονται σε πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος έχουν συσχετίσει την κακή κλινική έκβασης με τον αριθμό παλαιότερων μονάδων αποθήκευσης αίματος. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό για μαζική μετάγγιση που ορίζεται αυθαίρετα με αντικατάσταση του συνολικού όγκου αίματος σε 24 ώρες ή οξεία χορήγηση μεγαλύτερο από το ήμισυ του όγκου αίαμτος ανά ώρα. Πόλλαπλές βιοχημικές αλλαγές που εμφανίζονται σε ερυθροκύτταρα κατά την διάρκεια της αποθήκευσης αναφέρονται συλλογικά ως αλλοίωση αποθήκευσης των ερυθροκυττάρων. Αυτές οι μεταβολές περιλαμβάνουν μεταβολές στην δέσμευση του οξυγόνου και οξειδωτική βλάβη, καθώς και μεταβολές στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων και κυτταροσκελετών που έχουν ως αποτέλσμα αυξημένη ευθραυστότητα. Η μειωμένη παραμορφωσιμότητα του ερυθροκύτταρου με χρόνο αποθήκευσης συχετίζεται με μειωμένη ερυθροκυττάρου in vivo και μπορεί να συνοδεύεται από ενισχυμένη λύση της δόσης του ερυθροκυττάρου με ενδοαγγειακή αιμόλυση μετά από μετάγγιση.

Οι αντιδράσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της γενετικής και επίκτητης αιμολυτικής αναιμίας. Οι κύριες φυσιολογικές επιδράσεις της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με την αγγειάκη δυσλειτουργία και τις οξειδωτικές αντιδράσεις που προκαλούνται από αιμοποιήση. Η εξωκυτταρική αιμοσφαιρίνη έχει προταθεί ως αιτιολογικός παράγοντας που συμβάλλει σε δυσμενη κλινικά συμβάντα μετα την μετάγγιση των αποθηκευμένω ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μετάγγιση ολικού αίματος μεγαλύτερη του 2000 ml εχει ως αποτέλεσμα αυξημένη κατανάλωση ελεύθερης αιμοσφαιρίνης καθώς και απτοσφαιρίνης, δείχνοντας σημαντική ενδοαγγειακή αιμόλυση των ερυθροκυττάρων του δότη μετά τη μετάγγιση. Ο μέσος χρόνος αποθήκευσης αίματος συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση του ορού της αιμοσφαιρίνης και αρνητικά με τις συγκεντρώσεις απτοσφαιρίνης στον ορό. Τα νεφρά και τα αγγεία είναι εκτεθείμενα στην αιμοσφαιρίνη κατά την διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης. Η βλάβη αποθήκευσης ερυθροκυττάρων ορίζεται in vivo με ενδοαγγειακή απελέυθέρωση αιμοσφαιρίνη καιμεταβάλλει την νεφρική και αγγειακή ομοιόσταση και προάγει ανεπιθύμητες εκβάσεις που προκαλούνται από μεταγγίσεις αποθηκευμένου αίματος. Η κυκλοφοριάκη κατάσχεση της αιμοσφαιρίνης από την συνένωση με της απτοσφαιρίνης αποτρέπει τις δυσμενείς συνέπειες μιας παλαιότερης μετάγγισης αίματος. Υπάρχει η περίπτωση να δημιουργηθεί οξεία ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από παλαιότερη μετάγγιση αίματος στο αγγειακό σύστημα και στους νεφρούς που είναι συνεπείς με τις διεργασίες της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Η θεραπευτική χορήγηση απτοσφαιρίνης δεν εμποδίζει την ενδοαγγειακή καταστροφή του ερυθροκυττάρου και ήταν εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψη παθολογιών σχετιζόμενων με την αιμόλυση. Σε φυσιολογικό επίπεδο, μετά από μαζική μετάγγιση, η αλλοίωση της αποθήκευσης καθορίζεται τελικά με in vitro αλλαγές μεμβράνης που συμβάλλουν στην αιμόλυση in vivo. Οι αντιδράσεις αυτές αντιμετωπίζονται με θεραπευτικούς τρόπους σύνδεσης και απομόνωσης της αιμοσφαιρίνης κατά την μετάγγιση αίματος.

Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών παραγόντων είναι εξαιρετικά σημαντική για την κατανόηση των αιτιών για τα αρνητικά αποτελέσματα και για τον εντοπισμό τρόπων για την πρόληψη της οξείας και μακροχρόνιας παθολογίας με συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η αλλοιωμένη βιοχημεία των αποθηκευμένων ερυθροκυττάρων τροποποιει διάφορες λειτουργίες της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και αυτές οι τροποποιήσεις οδηγουν συλλογικά στην βλάβη αποθήκευσης. Η εξαρτώμενη από τον χρόνο αποθήκευσης αποθήκευσης δομική αλλάγη του ερυθροκυττάρου οδηγεί σε ενδοαγγειακή αιμόλυση. Η ανεπιθύμητη φυσιολογία προκαλείται από την εκθεσή της σε αιμοσφαιρίνη και συμβαίνει μέσω οξείας αγγειακής δυσλειτουργίας και οξειδωτικών συμβάντων. Η μειωμένη δυνατότητα παραμόρφωσης σχετίζεται άμεσα με ενδοαγγειακή αιμόλυση. Υπάρχουν άλλοι σημαντικοί μηχανισμοί καταστροφής του ερυθροκυττάρου που είναι σημαντικοί. Για παράδειγμα, η καταστροφή γήρανσης από γέφυρα που προκύπτει από ευρθροφαγωκυττάρωση αποδεικνύεται ότι αυξάνει την αιμοσφαιρίνη και το σίδηρο μετά από μετάγγιση μόλις μίας μονάδας παλαιότερου αίματος αποθήκευσης. Αυτό οφείλεται σε έκθεση σε φωσφατιδυλοσερίνη που σχετίζεται με την αποθήκευση κυττάρων και μπορεί να γίνει πιο σημαντική σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγαλύτερους όγκους αίματος. Ένας άλλος παράγοντας συσχετίζεται με τα αντισώματα που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και οδηγουν τα ερυθροκύτταρα σε φαγοκυττάρωση. Μια μικρή διάκριση μεταξύ μικρου και μεγάλου όγκου είναι ότι ενδοαγγειακή αιμόλυση επεκτείνεται στην εξωαγγειακή αιμόλυση. Οι συνέπειες της in vivo αιμόλυσης έχουν αναγνωριστεί ως αλλαγές ιστού που είναι ενδεικτικές οξείας ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αγγειακής βλαβής και πρώιμης ανεπάρκειας οργάνων στους νεφρούς.

Oι καρδιακές επιδράσεις της εξωκυτταρικής αιμοσφαιρίνης αναφέρονται στο πλαίσιο των αιμολυτικών ασθενειών και της χορήγησης φορέα οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη. Με αυτά τα δεδομένα, υπάρχει μία οξεία και παροδική αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης μετά από μετάγγιση παλαιού αίματος. Η απτοσφαιρίνη έχει την μοναδική ικανότητα έχει την μοναδική ικανότητα να εξουδετερώνει την υπερτασική ικανότητα των εκχύσεων της αιμοσφαιρίνης. Η δέσμευση της αιμοσφαιρίνης σε ένα σύμπλοκο αιμοσφαιρίνης-απτοσφαιρίνης μπορεί εμποδίσει την υπερτασική δραστηριότητα της μετάγγισης παλαιού αίματος υποδηλώνει ότι η απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης από το γένος των ερυθροκυττάρων πιθανώς αντιπροσωπεύει αυτή την παρατήρηση σε αυτή την παρούσα εξέλιξη. Η υπερβολική απελευθέρωση αργινάσης ερυθροκυττάρων λειτουργεί ως πρόσθετος παράγοντας ανεξάρτητος από τα μεσολαβούμενα αποτελέσματα της αιμοσφαιρίνης. Η κατανάλωση νιτρικού οξειδίου εξαρτώμενη από την αιμοσφαιρίνη από το πλάσμα που μεταγγίζονται με παλαιό αίμα είναι η πιο διευρημένη έννοια σχετικά με την αιμόλυση αγγειακής δυσλειτουργίας. Η προστατευτική έννοια της απτοσφαιρίνης δεν μπορεί να εξηγηθεί με έναν απλο βιοχημικό μηχανισμό ο οπίος θα εξασθενούσε την συστηματική εξάντληση νιτρικού οεξιδίου από αλλοιωμένη αντιδραστικότητα του συμπλόκου του νιτρικού οξειδίου.

Η εμφανής διάσπαση της αγγειακής βλάβης και της κατανάλωσης του νιτρικού ποξειδίου που παρατηρήθηκε σε συστηματικό επίπεδο υποδηλώνει ότι η απτοσφαιρίνη βοηθάει στην διατήρηση της τοπικής σηματοδότησης του νιτρικού οξειδίου εντός κρίσιμων μικροπεριβαλλόντων όπως το αγγειακό τοίχος. Η απτοσφαιρίνη μπορεί να περιορίσει αποτελεσματικά την διαδοενδοθηλιακή διάχυση της αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον τα φαινόμενα που σχετίζονται με το νιτρικό οξείδιο, όπως ο ενισχυμένος έλεγχος τηςοξειδωτικής αντιδραστικότητας της αιμοσφαιρίνης εντός του συμπλέγματος, είναι σημαντικοί για την μετάγγιση.

Ο τραυματισμός αγγειακών τοιχομάτων και η συυσώρευση σιδήρου, ΗΟ-1 και CD-163 θετικών μακροφάγων ήταν εμφανής μετά από μετάγγιση αίματος. Σε αντίθεση με την υπερτασική ανταπόκριση, η αγγειακή βλάβη δεν επιλύθηκε εντός των πρώτων 48 ωρών μετά την μετάγγιση αλλά συσχετίστηκε με σημαντική εναπόθεση κολλαγόνου εντός του τοιχώματος των αγγείων. Αυτό αποδεικνυεί πιο χρόνια και δυνητικά ανθεκτική αγγειακή αιμόλυση. Δεν παρατηρήθηκε αγγειακή βλάβη με μετάγγιση νέου αίματος όταν η απτοσφαιρίνη κατά την διάρκεια εκτέλεσης ενεργειών μέσα στο παλαιό αίμα, δίνοντας έτσι στοιχεία για την παθοφυσιολογία που προκαλέιται από την αιμόλυση. Η σειρά των συμβάντων που οδηγούν σε αυτές τις αλλάγες μπορέι να συνεπάγεται με αμοιβαία αλληλεπίδραση του οξειδωτικού στρες με μεσολάβηση αιμοσφαιρίνης, τοπική μείωση του νιτρικού οξειδίου, βλάβη αγγειακού αγγείου, βλάβη ενδοθηλίου και οξεία υπέρταση.

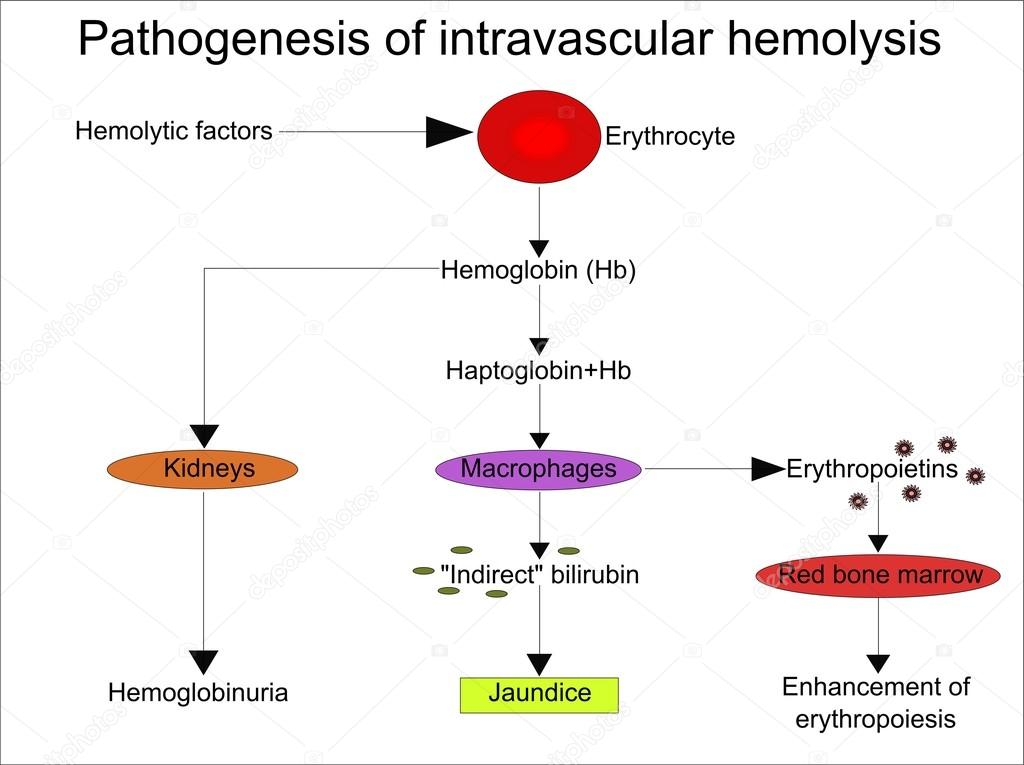
Η αιμόλυση συμβαίνει σε πολλές αιματολογικές και μη αιματολογικές παθήσεις και οριζεται ως αφαίρεση ερυθρών αιμοσφαιρίων από την κυκλοφορία. Η αιμόλυση λαμβάνει δράση μετά κυρίως από μετάγγιση αποθηκευμένου αίματος. Συγκεκριμένα, υπάρχουν στοιχεία, τα οποία μας υποδεικνύουν ότι η αύξηση περιόδου αποθήκευσης μεταξύ αιμοδοσίας και μετάγγισης έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ανάκτησης ερυθροκυττάρων και συνεπώς την αύξηση της αιμόλυσης. Η αιμόλυση κανονικά να διακρινεται ως ενδοαγγειακή αιμόλυση, στην οποία τα ερυθροκύτταρα καταστρέφονται εντός της κυκλοφορίας και απελευθερώνουν ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και ερυθροκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος και εξωαγγειακή αιμόλυση, και φαγοκυτταρώνονται στο σύστημα μονοκύτταρων-μακροφάγων όπως το ήπαρ και ο σπλήνας. Εκεί που υπάρχουν κλινικά σημαντικές αρνητικές επιδράσεις των μεταγγίσεων είναι πιθανόν να οφείλονται σε συνδυασμο ενδοαγγειακής και εξωαγγειακής αιμόλυσης.Ακομά και οι σύνθετες βιοχημικές και δομικές αλλαγές, που συμβαίνουν κατά την διάρκεια αποθήκευσης του αίματος, μπορούν να συμβάλλουν σε αυτά τα αποτελέσματα.

Κατά την διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης, οι κύριες οξείες παθοφυσιολογικές αποκρίσεις που μπορούν να συμβούν στην αιμοσφαιρίνη του πλάσματος είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η προ-οξειδωτική τοξικότητα που μπορεί να συμβεί σε νεφρικούς ιστούς και αγγειακούς ιστούς. Η πενυμονική αρτηριακή πιέση παρατηρήθηκε και αυτή μετά την εκθεσή της σε ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Στην ενδοαγγειακή αιμόλυση κάποιες τοξικές ενώσεις, που βρίσκονται διασμερισματοποιημένες εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως η αιμοσφαιρίνη και η αίμη βρίσκονται μέσα στην κυκλοφορία. Οι δυσμενείς κλινικές συνθήκες που προκαλούνται κατά την διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης συνήθως λένε ότι προκαλούνται:

1. από την εξωαγγειακή μετατόπιση της αιμοσφαιρίνης και άλλων παραγώγων των ερυθρών αιμοσφαιρίων
2. Ανισσοροπία μεταξύ του μονοξείδιο του αζώτου και άλλων αντιδραστικών ειδών οξυγόνου
3. Ενεργοποιήση αιμοπεταλίων και αιμοστατικής δράσης
4. Αίμη, αιμοσφαιρίν η και ΑΤΡ ενεργοποιήση του έμφυτου ανοσοπιητικού συστήματος.

Στην ενδοαγγειακή αιμόλυση όπως έχουμε αναφέρει και πιο πάνω στην πρώτη γραμμή άμυνας είναι η απτοσφαιρίνη, που συνδεέται με την απελέυθερωμένη αιμοσφαιρίνη. Αυτό το σύμπλεγμα απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω ενδοκυττάρωσης και ενεργοποήση του παράγοντα CD163 και αποικοδομείται στο ήπαρ, οδηγώντας σε μείωση της απτοσφαιρίνης του πλάσματος. Η αιμοπεπτίνη, είναι μία πρωτεϊνη οξείας φάσης που εκφράζεται πρωτίστως στο ήπαρ, δεσμευέται με αίμη και επιπλέον αυτό το σύμπλεγμα απομακρύνεται με ενδοκυττάρωση το οποίο απομακρύνεται από υποδοχείς. Διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αγγειακή δυσλειτουργία, τραυματισμός και φλεγμονή, μπορεί να προκληθούν από την παρουσία της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και ελεύθερης εκφρασης της στην κυκλοφορία. Η πρώτη αιτία που τα προκαλεί όλα αυτά είναι η ανισοροοπία του νιτρικού οξειδίου. Το νιτρικό οξείδιο που παράγεται από το ενδοθήλιο και την οξυαιμοσφαιρίνη μπορεί να αντιδράσει γρήγορα και ανεπανόρθωτα, αλλά αυτή η ενέργεια γίνεται κυρίως για την τακτοποιήση της αιμοσφαιρίνης στο ερυθροκύτταρο. Κατα την διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης, η αιμοσφαιρίνη κυκλοφορεί ελεύθερα και αντιδρά ταχύτατα με το νιτρικό οξείδιο. Έχει αποδειχθεί ότι όταν η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη βρίσκεται στο πλάσμα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 0,01 mg/dl μπορούν να αναστείλουν δραστικά την εξαρτώμενη από νιτρικό οξείδιο αγγειοδιαστιολή in vivo. Η ελεύθερη αίμη μπορεί να προκαλέσει κατανάλωση του νιτρικού οξειδίου και αγγειόσυστολή αυξάνωντας την έκφραση του μορίου προσκόλλησης και της ενοδθηλιακής έκφρασης. Κτα την διάρκεια της αιμοποιήσης των ερυθροκυττάρων, σημαντικές συγκεντρώσεις του ενζύμου αργινάσης 1 απελευθερώνονται στην κυκλοφορία.

Στην ενδοαγγειακή αιμόλυση έχει παρατηρηθεί τα χαμηλά επίπεδα ελεύθερου πλάσματος αιμοσφαιρίνης μπορεί να επηρεάσουν το νιτρικό οξείδιο, μειώνοντας την βιοδιαθεσιμότητα και προκαλώντας αγγειοκινητική αστάθεια, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συστηματική αγγειοσύσπαση που οδηγεί σε αύξηση της αγγειακής αντίστασης και ως εκ τούτου, μία αύξηση συστολικής, αγγειακής και μέσης αρτηριακής πίεσης με μείωση ή μη αμετάβλητη καρδιακή παροχή και μειωμένη διάχυση σε ορισμένα συστήμτα οργάνων, όπως τα νεφρά. Κατά την διάρκεια της ενδοαγγειακής αιμόλυσης μπορεί να εμφανιστεί ενεργοποιήση των αιμοπεταλίων. Το νιτρικό οξείδιο αναστέλλει τόσο την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων όσο και την έκφρταση του μορίου του ενδοθηλίου. Έτσι κατά την διάρκεια της ενοδαγγειακής αιμόλυσης, η οξεία μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του νιτρικού οξειδίου μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοπιήση των αιμοπεταλίων και την συστηματική αιμοποιήση. Το νιτρικό οξείδιο μπορεί να επηρεάσει αναστέλλοντας τον παράγοντα XIII, ενισχύοντας τον σχηματισμό του θρόμβου και μειώνοντας την διάλυση του θρόμβου.



Στην εξωαγγειακή αιμόλυση, τα ερυθροκύτταρα που έχουν υποστεί βλάβες συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου μέσα στους αποθηκευμένους σάκους αίματος. Κάποιος βαθμός οξείας αιμόλυσης συμβαίνει μετά από μετάγγιση μέσω φαγοκυττάρωσης από το σύστημα μακροφάγων-μονοκυττάρων του ήπατος ή του σπλήνος. Η εξωαγγειακή αιμόλυση γίνεται κυρίως για την εξάλειψη των ερυθροκυττάρων που κυκλοφορούν στην επιφάνεια του εγκεφάλου που εμφανίζουν επιφανειακούς δείκτες που τα αναγνωρίζουν ως κύτταρα που απαιτούν την απομάκρυνση. Κατά την διάρκεια της εξωαγγειακής αιμόλυσης, η περιεκτικότητα σε ερυθροκύτταρα δεν βρίσκεται μέσα στο πλάσμα, επειδή το κύτταρο λύνεται μέσα στο μακροφάγο. Ο σίδηρος που προέρχεται από αιμοσφαιρίνη είτε αποθηκεύεται ενδοκυτταρικά σε εναποθέσεις φερριτίνης είτε επιστρέφεται στο πλάσμα που δεσμεύεται με τρανσφερίνη και μεταφέρεται στο μυελό για ερυθροποιήση. Στην εξωαγγειακή αιμόλυση ο ρυθμός παραγωγωγής και καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ουσιαστικα ίδιος. Αλλα αυτή η διαδικασία γίνεται ουσιαστικά μετά την μετάγγιση, όταν το 25% των μεταγγιζόμενων ερυθροκυττάρων μπορεί να εκκαθαριστεί από την κυκλοφορία. Η πλειοψηφία των ερυθροκυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη στην αποθήκευση μπορεί να καθαρίζονται πολύ γρήγορα από την κυκλοφορία, προκαλώντας υπερβολική παροχή αίματος από σίδηρο σε δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα. Οι πλήρεις επιπτώσεις της αυξημένης εξωαγγειακής αιμόλυσης μετά την μετάγγιση αποθηκευμένου αίματος, ανεξαρτήτως της οξείας η χρόνιας φύσης των μεταγγίσεων είναι ότι υπάρχει προφλεγμονώδη απόκριση μετά από μετάγγιση παλαιότερων αποθηκευμένων ερυρθών αιμοσφαιρίων. Γενικότερα, στην μετάγγιση έχουν προτείνει να υπάρξει μία συσχετιση μεταξυ τον χρόνο αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των σφαλμάτων που μπορούν να προκύψουν σε αυτή την κατάσταση αλλά είναι αρκετά αμφιλεγόμενες και για αυτό δεν εχει διαπιστωθεί ακόμα κάτι με ακρίβεια.

Κατά την διάρκεια μιας μετάγγισης αίματος μπορουν να παρουσιαστούν επιπλοκές, που μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων: οξείες αντιδράσεις που εμφανίζονται κατά την διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την μετάγγιση αίματος και καθυστερημένες επιπλοκές που εμφανίζονται μία μέρα μετά την χορήγηση του προϊόν αίματος. Ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκληθούν από κυτταρική ανοσοαπόκριση ή από αντίδραση αντιγόνου -αντισώματος. Τα αντισώματα μπορεί να κατευθύνονται έναντι όλων των ειδών κυττάρων του αίματος, όπως τα ερυθρά αιμοσφαιρία, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια.

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη έχουμε αναφέρει προκύπτει από την κατά την διάρκεια της αιμόλυσης όταν διαφεύγει από τα ερυθροκύτταρα. Κατά την διάρκεια λοιπόν της μετάγγισης σε περίπτωση αιμόλυσης υπάρχει σοβαρή πιθανότητα πρόκλησης επιπλοκών, που προκύπτουν από αντισώματα έναντι αντιγόνων ερυθροκυττάρων που μπορεί να διακριθούν από μη αιμολυτικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ανεπιθύμητες αιμολυτικές αντιδράσεις η αλλεργικές αντιδράσεις. Οι συνέπειες μίας ασυμβίβαστης μετάγγισης καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα: σε ορισμένες περιπτώσεις ο ασθενής γίνεται ανοσοποιημένος με αλληλοαντισώματα που φέρουν κίνδυνο για μεταγενέστερες μεταγγίσείς η εγκυμοσύνη.

Οι επιπλοκές στις αιμολυτικές μεταγγίσεις ορίζονται από καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, είτε από μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα, τα ερυθροκύτταρα του λήπτη - είτε σε ειδικές περιπτώσεις καθυστερημένων αντιδράσεων αιμολυτικής μετάγγισης. Η αιμόλυση μπορεί να προκληθεί από αλληλεπίδραση αντισωμάτων στο πλάσμα του λήπτη με αντιγόνα στα ερυθροκύτταρα του δότη( μείζων ασυμβατότητα), αντισωμάτων στο πλάσμα του δότη με αντιγόνα στα ερυθροκύτταρα του λήπτη ή σε σπάνιες περιπτώσείς αντισωμάτων στο πλάσμα του δότη με αντιγόινα στα ερυθροκύτταρα ενός άλλου δότη που συναντιούνται μεταξύ τους στο αίμα του παραλήπτη. Οι οξείες επιπλοκές στις αιμολυτικές μεταγγίσεις μπορεί να προκληθούν από ασυμβίβαστα ερυθροκύτταρα που δίδεται σε έναν αποδέκτη με κανονικά αντισώματα δηλδή ισοένζυμα αντι-Α και αντι-Β στην περίπτωση ΑΒΟ ή με ακανόνιστα αλλοαντισώματα που προκαλούνται από προηγούμενη μετάγγιση αίματος ή από εγκυμοσύνη που κατευθύνονται προς αντιγόνα διαφορετικά από ΑΒΟ στα ερυθροκύτταρα του δότη. Σε ελάχιστες περιπτώσεις μπορεί να δημιουργηθεί από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, συμπήκνωμα αιμοπεταλίων, συμπήκνωμα ανοσοσφαιρίνης, συμπήκνωμα σπανίως μη ανσυσνδυασμάνου παράγοντα πήξης, που κατευθύνονται έναντι των αντιγόνων ΑΒΟ προς τα ερυθροκύτταρα του δότη. Στην περίπτωση μιας μαζικής μετάγγισης αίματος ΑΒΟ, τα ερυθροκύτταρα του λήπτη αντικαθιστώνται όλο και περισσότερο από τα ερυθροκύτταρα του δότη. Επίσης, η ύπαρξη συμβατότητας μεταξύ των δοτών που προκαλούν οξεία αιμολυτική μετάγγιση, εάν συγκεντρώνονται ερυθροκύτταρα με προσθετικό διάλυμα και μικρό όγκο υπολλειματικού πλάσματος και το φρέσκο κατεψυγμενο πλάσμα μαζί με το συμπήκνωμα των αιμοπεταλίων έχουν επιλεγεί για να είναι συμβατά με την ΑΒΟ.

Οι επιλοκές στην αιμολυτικές μεταγγίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν ενδοαγγειακή και εξωαγγειακή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μετά τον σχηματισμό ενός συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος μπορεί να ξεκινήσει η κλασική ενεργοποιήση του συμπληρώματος. Εάν η ενεργοποιήση του συμπληρώματος στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι πλήρης, το προκύπτον σύμπλεγμα μεμβράνης θα προκαλέσει ενδοαγγειακή αιμόλυση. Εάν προκύψει διακοπή του συμπληρώματος, τα ερυθροκύτταρα, τα οποία καλύπτονται με Ig G θα δεσμευτούν και θα καταστραφούν από τα μακροφάγα στο ήπαρ. Τέτοια ερυθροκύτταρα μπορεί επίσης να δεσμευτούν και να καστραφούν από τα μακροφάγα, αλλά άλλος ένας μηχανισμός καταστροφής μπορεί να δράσει με άμεση επαφή κυττάρου-κυττάρου με μεγάλα λεμφοκύτταρα που απελευθερώνουν περφορίνες.

Ο τρόπος και η έκταση της αιμόλυσης μπορεί να προκύψει από διάφορα στοιχεία η κατηγορία της ανοσοσφαιρίνης και υποκατηγορία του αντισώματος είναι σημαντικα για τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς κατστροφής των ερυθροκυττάρων. Η κατηγορία αντισώματος είναι ιδιαίτερα σημαντική για την βέλτιστη θερμοκρασία σύνδεσης του αντισώματος: τα περισσότερα IgM προτιμούν θερμοκρασίες χαμηλότερες από την θερμοκρασία του σώματος. Σε αυτή την περίπτωση δεν ενεργοποιούν συμπληρώματα και συνεπώς δεν σχετίζεται με τις επιδράσεις της αιμολυτικής αναιμίας, ενώ τα αντισώματα IgG συνδέονται καλά στους 37 βαθμούς με τα ερυθροκύτταρα. Η ειδικότητα του αντισώματος είναι σημαντική επειδή η πυκνότητα του αντίστοιχου αντιγόνου επί της επιφάνειας των ερυθροκυττάρων επηρεάζει την ενεργοποιήση του συμπληρώματος καθώς η απόσταση των δεσμευμένων μορίων IgG στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων πρέπει να είναι αρκετά μικρή. Και όσα περισσότερα σύμπλοκα μεταξύ αντισώματος-αντιγόνου σχηματίζονται στην επιφάνεια τωψν ερυθρών αιμοσφαιρίων, υπάρχουν περισσότερες θέσεις ενεργοποήσης συμπληρώματος. Αυτός είναι και ο λόγος για την κλινική σοβαρότητα πολλών από τις ασυμβατότητες της ΑΒΟ, καθώς ο αριθμός των αντιγόνων ΑΒΟ στα ερυρθροκύτταρα είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτών πολλών άλλων αντιγόνων. Σε περίπτωση μείζονος ασυμβατότητας του ΑΒΟ, ένας μικρός αριθμός ερυθροκυττάρων δότη επιτίθεται με μεγάλη ποσότητα στα προϋπάρχονταα αντισώματα στο πλάσμα ασθενούς, ενώ στην περίπτωση μικρής ασυμβατότητας ΑΒΟ, τα αντισώμτα του δότη αραιώνονται στα αντισώματα του λύπτη και κατανέμοντραιο σε μεγάλο αριθμό στα ερυθροκύτταρα. Μεγαλύτερες ποσότητες ασυμβίβαστου αίματος θα εντείνουν την σοβαρότητα της διαταραχής μέχρι το σημείο απειλητικής για την ζωή ή την πιθανότητα εμφάνισης θανατηφόρων συμπτωμάτων. Οι καθυστερημένες διαταραχές της αιμολύτικής αναιμίας προκαλούνται από αντισώματα διαφορεςτικά από τα antiA και τα antiB και η ποσότητα του ενισχυμένου ακανόνιστου αίματος αυξάνεται σε αρκετές ημέρες, η αιμόλυση είναι βραδύτερη και τα κλινικά συμπτώματα συνήθως πιο ήπια αλλά σε αρκετές περιπτώσεις η κλινική πορεία μπορέι να είναι σοβαρή.

Οι κλινικές συνέπειες μπορεί να ενεργοποιηθούν μέσω ορισμένων παθοφυσιολογικών οδών. Mε την καταστροφή του ενδοαγγειακού ευρθροκυττάρου, η αιμοσφαιρίνη απελευθερώνεται στο πλάσμα και δεσμευέται από τη απτοσφαιρίνη, την αιμοπηξίνη και την λευκωματίνη. Εάν ξεπεραστεί η ικανότητα απορρόφησης τους, η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη περνάει μέσα από τα σπείραματα και απορροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια. Εάν αυτή η ικανότητα επαναρροφησής τους είναι υπέρβαση, τότε η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη μπορεί να βρεθεί στα ούρα. Πάντως η απέκκριση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης από τουκ νεφρούς φαίνεται να μην είναι η κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας σε επιπλοές αιμολυτικής αναιμίας. Η αιμοσφαιρίνη που απελεύθερώνεται με ενδοαγγειακή αιμόλυση και συνδεέται με απτοσφαιρίνη διασπαται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, καθώς και η αιμοσφαιρίνη που απελευθρώνεται με τα ερυθροκύτταρα που καταστρέφονται με την φαγοκυττάρων στην εξωαγγειακή αιμόλυση. Αυτό ακολουθείται από αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης και προθεραπεία του icterus. Στην πέριπτωση μαζικής ενδοαγγειακής αιμόλυσης μπορέι να εμφανιστεί υπερκαλιαιμίας, ειδικα εάν διαταραχθεί η νεφρική λειτουργία. Στις επιπλοκές που παρατηρούνται στις αιμολυτικές μεταγγίσεις που έχουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας είναι η υπόταση, η αγγειοσυστολή και η διάχητη ενδοαγγειακή πήξη. Η διάχητη ενδοαγγειακή πήξη δεν προκαλείται μονο από την παραγωγή του καταρράκτη θρόμβωσης μέσω του παράγοντα FXII αλλά και με θρομβοπλαστικό υλικό που απεέυθερώνεται από ενεργοποοημένα λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη προκαλεί διακοπή της μικροκυκλοφορίας, οδηγώντας σε ισχαιμική βλάβη των ιστών. Επιπλέον η κατανάλωση παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων, τα οποία σε συνδυασμό με με την ενεργοποιήση του ινωδολυτικού συστήματος με τον παράγοντα FXII, προκαλούν διάχυτη αιμορραγία.

Σε κάθε περίπτωση οξείας αντίδρασης μετάγγισης, η αιμόλυση πρέπει να αποκλειστεί αμέσως. Ο ευκολότερος τρόπος είναι η φυγοκέντρηση ενός δείγματος αίματος με αντιπηκτικό και η επιθεώρηση του υπερκειμένου με κόκκινο χρώμα. Για να αποφευχθεί η τεχνητή αιμόλυση, η λήψη του δείγματος πρέιπει να γίνει πολύ προσεκτικά, χωρίς ισχυρή αναρρόφηση. Η ελέυθερη αιμοσφαιρίνη μεγαλύτερη από 50mg/dl μπορεί να αναγνωριστεί από εένα κοκκινωπό χρώμα πλάσματος. Σε περίπτωση που τα ούρα είναι κόκκινα, η αιμοσφαιρίνουρία πρέπει να διακρινεται από την αιματουρία με άμεση φυγοκέντρηση. Εάν το υπερκείμενο υγρό είναι διαφανές και κόκκινο, μπορεί να υποψιαστεί και να αποδείχθει απέκκριση της ελέυθερης αιμοσφαιρίνης. Επειδή υπάρχει περίπτωση το κόκκινο,που εμφανίζεται στα ούρα να προκαλείται από την μυοσφαιρίνη, ο διαχωρισμός για το ποιος ευθύνεται για το κόκκινο χρώμα στο δείγμα γίνεται συνήθως με ηλεκτρφόρηση.

Η μείωση της απτοσφαιρίνης στο πλάσμα είναι πολύ ευαίσθητος δείκτης για την αιμόλυσης, αλλά καθώς παράγεται στο ήπαρ, μπορεί να μειωθέι σε ασθενείς με ηπατική βλάβη, και καθώς είναι πρωτείνη οξείας φάσης, η ελαφριά αιμόλυση μπορεί να είναι κρυμμένη σε ασθενέις με οξεία φλεγμονή. Η αιμοπηξίνη στο πλάσμα μειώνεται με αιμόλυση, αλλά η μειωσή της είναι λιγότερο ευαίσθητη από αυτής της απτοσφαιρίνης. Η αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης στο πλάσμα είναι χαρακτηριστική της αιμόλυσης. Η έμμεση χολερυθρίνησ το πλάσμα είναι αυξημένη στην αιμόλυση. Σε περίπτωση όπου οι επιπλοκές στις αιμολυτικές μεταγγίσεις είναι καθυστερημένες, μπορεί να βρεθεί αύξηση της χολερυθρίνης, μείωση της απτοσφαιρίνης και αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα του ασθενούς. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης θα πέσει σε μία με δύο εβδομάδες μετά την μετάγγιση χωρίς αιμορραγία ή για άλλους λόγους. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων θα αυξηθεί εάν η ασθένεια του ασθενόυς επιτρέπει αυτή την αντίδραση και στα σφαιροκύτταρα του νωτιαίου μυελού μπορεί να παρατηρηθεί.

Εάν η DAT του ασθενούς έχει γίνει θετική μετά τη μετάγγιση, πρέπει να υπάρχει υποψία για ασυμβατότητα RBC ως λόγος για τις επιπλοκές της αιμολυτικής μετάγγισης, υπό την προϋπόθεση ότι τα RBC του δότη εμφανίζουν αρνητικό DAT. Το επόμενο βήμα είναι να ελεγχθεί η ταυτότητα των δειγμάτων αίματος πριν και μετά τη μετάγγιση του ασθενούς καθώς και του αίματος του δότη από τον σάκο αίματος και το δείγμα που χρησιμοποιείται για διασταυρούμενη αντιστοίχιση. Εάν έχει υπάρξει ένα σφάλμα στην ταυτοποίηση του ασθενούς ή σε μια ανάμειξη του δείγματος ή στην εσφαλμένη επισήμανση της μονάδας αίματος, πρέπει να ελεγχθεί αμέσως εάν υπάρχει κίνδυνος άλλου ασθενούς να μεταγγισθεί με λάθος προϊόν αίματος. Περαιτέρω αξιολόγηση για τις επιλοκές αιμολυτικής μετάγγισης που προκαλείται από μετάγγιση ενός συμπυκνώματος ερυθρών αιμοσφαιρίων περιλαμβάνει εξετάσεις ανίχνευσης αντισωμάτων από τον λήπτη πριν και μετά τη μετάγγιση, καθώς και επανάληψη των διασταυρώσεων με το πλάσμα του ασθενούς (πριν και μετά τη μετάγγιση) και τα ερυθροκύτταρα από τον σάκο αίματος. Εάν ένα φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα έχει προκαλέσει τις επιπλοκες της αιμολυτικής μετάγγισης, πρέπει να εκτελεστεί η δοκιμή ABO και μια εξέταση ελέγχου του πλάσματος του δότη, καθώς και μια διασταυρούμενη αντιστοίχιση με τα RBC του ασθενούς και το πλάσμα από τον σάκο αίματος.

Τις περισσότερες φορές οι αντιδράσεις από τις αιμολυτικές μεταγγίσεις συχνά προκαλόυνται από σφάλματα ταυτοποιήσης είναι σημαντικό να ελέγχεται η ταυτότητα του ασθενούς όταν λαμβάνεται ένα δείγμα αίματος για ομαδοποιήση αίματος ή διασταύρωση, καθώς και όταν μια μονάδα αίματος διασταυρώνεται. Η ομάδα αίματος ΑΒΟ κάθε δείγματος αίματος για διασταυρούμενη αντιστοίχηση πρέπει να εξεταστεί και να συγκριθεί με τα προηγούμενα αποτελέσματα του ασθενή. Για αυτό θα πρέπει η διαδικασία για την ομαδοποιήση και την διασταύρωση του ασθενή θα πρέπει να γίνεται με δύο ξεχωριστά δείγματα αίματος. Πριν ξεκινήσει η μετάγγιση, η ταυτότητα του ασθενή πρέπει να ελεγχθεί και να πραγματοποιηθεί ένα τεστ ΑΒΟ από τον ασθενή και το αποτέλεσμα να συγκριθεί με την ομάδα ΑΒΟ του συμπηκνώματος των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης σε σχέση με την χορήγηση αυτόλογων προϊόντων αίματος, μπορεί να παρουσιαστούν σφάλματα ταυτοποιήσης. Η διαδικασία ΑΒΟ πρέπει να γίνει πριν την μετάγγιση όχι μόνο με το αίμα του λήπτη αλλά και με αυτό που προέρχεται από το συμπήκνωμα των ερυθροκυττάρων. Γενικότερα, η χορήγηση προϊόντων αίματος σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης συνεπάγεται με μεγαλύτερο κίνδυνο αποτυχίας από ότι σε συνηθείς καταστάσεις και θα πρέπει να περιρίζεται σε επίγουσες ενδείξεις. Ο κίνδυνος ταυτοποιήσεων είναι πολύ υψηλότερος ασθενείς, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να είναι πολύ περισσότεροι. Αυτό ισχυεί με τον ίδιο τρόπο για καταστάσεις όπου θα πρέπει να μεταγγίζονται ταυτόχρονα πολλοί ασθενέις πχ σε περιπτώσεις μαζικού ατυχήματος. Για όλες τις περιπτώσεις μετάγγισης των προίόντων αίματος θα πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες, οι οποίες θα πρέπει να εκτελούνται πιστά και να εκπαιδεύονται συνεχώς με σκοπό την συνεχη τους σωστή εκτέλεση.

Oι αντιδράσεις της αιμολυτικής μετάγγισης προκαλούνται από την ενίσχυση ενός αντισώματος που δεν ανιχνεύεται κατά την διάρκεια της σταυροειδούς αντιστοίχησης, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ακανόνιστα αντισώματα ενός ασθενούς που έχουν βρεθεί σε παλαιότερες στιγμές για την επιλογή συμπηκνωμάτων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ακόμα και αν ο έλεγχος ανίχνευσης αντισωμάτων και η διασταύρωση μεταξύ των δειγμάτων είναι αρνητικοί. Το δείγμα αίματος για διασταύρωση δεν θα πρέπει να είναι παλαιότερο από τρεις ημέρες εάν ο ασθενής είχε μεταμοσχευτεί τους τελευταίους τρεις μήνες, για να βρει ακανόνιστα αντισώματα ενισχυμένα με προηγούμενες μεταγγίσεις. Οι ασθενείς που διαθέτουν ακανόνιστα αντισώματα θα πρέπει να το ενημερώνουν πριν την εκτέλεση της μετάγγισης. Για να αποφευχθούν οι ασθενείς από την παραγωγή νέων ακανόνιστων αντισωμάτων, τα ερυθροκύτταρα συμπηκνώνονται χωρίς αυτά τα αντιγόνα θα πρέπει να επιλέγονται για μετάγγιση. Τα αντιγόνα θα πρέπει να επίλέγονται από την ανοσογονικότητα και την συχνοτητά τους στον πλυθησμό. Η συχνότητα είναι υπέυθυνη για την πιθανότητα ότι ένας δέκτης αρνητικός ως προς το αντιγόνο θα μεταγγιστεί με αίμα από θετικο αντιγόνο δότη εαν το αντιγόνο δεν εξεταστεί και θεωρηθεί για την πιθανότητα να βρεθεί ένα ασντιγόνο με αρνητικό συμπήκνωμα ερυθρών αιμοσφαιρίων εάν ο ασθενλης είχε παράγει ένα ανώμαλο αντίσωμα έναντι αυτού του αντιγόνου. Το αντιγόνο Rh είναι το πιο ανοσογόνο αντιγόνο. Το αντιγόνο Rh θα πρέπι να λαμβάνεται υπόψιν για όλες τις μεταγγίσεις, εκτός από ειδκές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης. Άλλα αντιγόνα όπως το Κ και τα αντιγόνα Rh,C,E και e είναι λιγότερο ανοσογόνα και συνήθως μπορεί να ληφθούν υπόψη μόνο σε πολυ ειδικές περιπτώσεις ασθενών, όπως κορίτσια και γυτναίκες πριν την εμμυνόπαυση διότι περαιτέρω αντισώματα θα περιπλεξουν κατάλληλων συμπηκνωμάτων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Σύμφωνα με μία μετάγγιση που είχε πραγματοποιηθεί, είχε αποδειχθεί ότι η ABO μετάγγιση ενδεχομένως να είναι και απειλιτική για την ζωή κάποιου, ο οποίος νοσηλεύεται και βρίσκεται κρίσιμη κατάσταση. Ο ασθενής που μεταγγιζόταν, κατά την διάρκεια της διαδικασίας του παρουσιάστηκε μη συμβατή ΑΒΟ μετάγγιση αίματος. Αμέσως μετά την μετάγγιση, ο ασθενής παρουσίασε ενα επεισόδιο υπότασης ακολουθούμενο από οξεία διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και οξεία βλάβη στα νεφρά. Σε αυτή την περίπτωση διεξήχθει διαδικασία εναλλαγής πλάσματος για την απομάκρυνση του αντισώματος Β και ελεύθερης αιμοσφαιρίνης επειδή προκάλεσε οξεία αιμολυτική αντίδραση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και βλαβη στα νεφρά. Τα επίπεδα της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μειώθηκαν από το 13 σε 2 mg/dl για δύο ώρες. Από την μέθοδο αυτή ο ασθενής προστατεύτηκε από οξεία αιμολυτική αντίδραση, βλάβη στα νεφρά και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Τα προαναφερθείσα συμπτώματα, τα οποία αναφέρθηκαν προηγουμένως προκύπτουν στην μη συμβατή ΑΒO μετάγγιση αίματος.

Ο ρυθμός θνησιμότητας από ΑΒΟ μη συμβατή μετάγγιση αίματος είναι στο 14-15,5% και στην περίπτωση που μεταγγίσθηκαν πάνω από 50 ml αίματος, τα συμπτώματα εμφανίστηκαν στο 64% των ασθενών και ο θάνατος εμφανίστηκε σε 17%. Αντίθετα, όταν μεταγγίσθηκαν λιγότερο από 50ml αίματος, τα συμπτώματα εμφανίστηκαν μόνο στο 25% των ασθενών που δεν ανέφεραν θανάτους. Όταν τα ερυθροκύτταρα τύπου Β μεταγγίζονται σε ασθενη με ερυθροκύτταρα τύπου 0, τα αντισώματα anti-B του ασθενούς αντιδρούν με το Β- αντιγόνο στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων τύπου 0. Αυτή η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος oδηγεί σε αντίδραση συμπληρώματος, η οποί προκαλεί συστηματική φλεγμονώδης αντόιδραση όπως πυρετό, υπόταση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και αιμόλυση, με αποτέλεσμα στην απελευθέρωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης προκαλώντας διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και οξεια νεφρική βλάβη.



Η ενεργοποιήση του συμπληρώματος, που δημιουργείται από την αντίδραση του αντιγόνου-αντισώματος έχει σαν αποτέλεσμα όχι μόνο την αιμόλυση αλλά και την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Συγκεκριμένα το C3α και το C5α συνδέονται στους υποδοχείς C3α και C5α που εκφράζονται σε λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η αντίδραση ακολουθείται από την παραγωγή ελεύθερων ριζών, νιτρικού οξειδίου, και ιντερλευκίνης. Όταν αυτό συμβαίνει σε περισσεία, προκαλούν συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, όπως υπόταση λόγω αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και πυρετό. Κατά την ανάμειξη κυττάρων αίματος τύπου Α ή Β με ολικο αίμα τύπου 0, τα επίπεδα ΙL-8 και TNF αυξάνονται. Ο TNF προάγει την απελευθέρωση παραγόντων ιστού από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλσμα την μείωση της θρομβοντουλίνης, η οποί είναι και η υπεύθυνη για την πρόκληση της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Η ενεργοποιήση του συμπληρώματος είναι υπεύθυνη για την διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η ελέυθερη αιμοσφαιρίνη ενισχυεί την αγγειακή διαπερατότητα προκαλώντας την ενεργοποιήση των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτό οδηγεί σε πρόκληση συσσωματώσεων και συστηματικών φλεγμονόδων αντιδράσεων. Η ελέυθερη αιμοσφαιρίνη δεσμεύει και αναστέλλει το νιτρικό οξείδιο, με αποτέλεσμα την συστολη των λείων αγγειακών μυών, την ενεργοποιήσ των αιμοπεταλίων και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων Αυτοί οι μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Η οξεία νεφρική βλάβη από διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία λόγω της παρουσίας της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Σε πειραματικό σκέλος έχει παρατηρηθεί πήξη ινώδου εντός του νεφρού μετά από ασυμβίβαστη μετάγγιση αίματος που πρότεινε την εμπλοκή της διάχυτης ενδοαγγεικαής πήξης που προκαλείται από οξειά αιμολυτική αντίδραση. Η θεραπεία για ασυμβίβαστη μετάγγιση αίματος περιλαμβάνει άμεση διακοπή μετάγγισης αίματος και χορήγηση κατάλληλης υποστηρικτικής θεραπείας.

H θεραπεία εναλλαγής πλάσματος περιλμαβάνει την αντικατάσταση του πλάσματος στο αίμα με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή 5% αλβουμίνη για την απομάκρυνση των τοξικών ουσίων στο πλάσμα και τη συμπλήρωση τοξικών ουσιών. Για ασυμβίβαστες μεταγγίσεις αίματος, η θεραπεία με ανταλλαγή πλάσματος έχει σαν αποτέλεσμα αντισωμάτων anti-A ή anti-B και την αφαίρεση ελεύθερης αιμοσφαιρίνης. Η απομάκρυνση αντισωμάτων anti-A ή anti-B μπορεί να αναστείλει την αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος. Σε ασύμβατα με ΑΒΟ νεφρικά μοσχεύματα, τα αντισώματα anti-A ή anti-B απομακρύνονται με θεραπεία εναλλαγή πλάσματος, με αποτέλσμα την επιτυχημένη μεταμόσχευση. Ο χαμηλότερος τίτλος αντισώματος σχετίζεται με βελτιωμένο ρυθμό μεταμόσχευσης. Στην συγκεκριμένη μελέτη είχε γίνει ο τίτλος αντισώματος anti-B ήταν χαμηλός κατά την διάρκεια της θεραπείας εναλλαγής πλάσματος. Εντοπίστηκαν ερυθροκύτταρα τύπου Β από μη συμβατή μετάγγιση στο τέλος της θεραπείας ανταλλαγής πλάσματος. Έτσι αποδείχθηκε ότι υπήρξε διαρκής αιμολυτική αντίδραση κατά την διάρκεια της θεραπείας με εναλλαγή πλάσματος υπήρχαν μη αποικοδομημένα ερυθροκύτταρα τύπου Β. Τα επίπεδα της ΑST, LDH δεν αυξήθηκαν κατά την διάρκεια ανταλλαγής πλάσματος, η απομάκρυνση των αντισωμάτων anti-A ή anti-B μπορεί να βοηθήσει στην ελαχιστοποιήση της αντίδρασης αντιγόνου-αντισώματος και της αιμόλυσης σε ασυμβίβαστες μεταγγίσεις αίματος. Η απομάκρυνση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης μπορεί να εμποδίσει την διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και την οξεία νεφρική βλάβη. Σε αυτή τη μετάγγιση τα επίπεδα της ελέυθερης αιμοσφαιρίνης μειώθηκαν σε ποσοστό 13mg/dl για δύο ώρες και ότι η μείωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης θα μπορόυσε να επιτευχθεί μέσα σε δύο ώρες με τη χρήση θεραπείας ανταλλαγή πλάσματος και έτσι θα αποκτούσε βελτίωση η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και οξεία νεφρική βλάβη.

ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Στο τέλος μιας καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, υπάρχουν πάντα εκατοντάδες χιλιοστόλιτρα πλήρους αίματος αντλίας στη δεξαμενή, τα οποία είτε μπορούν να μεταφερθούν είτε να απορριφθούν εκ νέου. Έχει γίνει διερεύνηση στην ποιότητα του υπολειπόμενου αίματος της αντλίας, με έμφαση στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη του πλάσματος αλλά και στον αριθμό των αιμοσφαιρίων. Την πρώτη μέρα μετά την εγχείρηση, η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη επέστρεψε στο φυσιολογικό της εύρος. Η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης αλλά και ο αριθμός των ερυθροκυττάρων του υπολειμματικού αίματος της αντλίας ήταν περίπου 40% σε τυποποιημένα συμπυκνωμένα RBC. H ελεύθερη από το πλάσμα αιμοσφαιρίνη ήταν σημαντικά υψηλότερη στο υπολειμματικό αίμα της αντλίας σε σύγκριση με τα συμπυκνωμένα RBC. Τα επίπεδα των υπολειμμάτων της αντλίας του αίματος είναι υψηλότερα συγκριτικά με το αίμα και τα συμπυκνωμένα RBC.

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλασμα χρησιμοποιείται στην καρδιοχειρουργική επέμβαση με σκοπό να αντικατασταθούν οι παράγοντες πήξης και να μειωθεί η αιμορραγία, αν και πρέπει να υπάρχει κάποια ένδειξη για να δοθεί, τις περισσότερες φορές δίνεται ακατάλληλα. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει η χρήση του να είναι σωστή, και για να μην δημιουργηθούν σπατάλες αλλά και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας πνευμονικής βλάβης και ο κίνδυνος ιικών λοιμόξεων π.χ. ο ιός της ανθρώπινης ανοσοεπάρκειας, της ηπατίτιδας Β, της ηπατίτιδας C. Γενικότερα η χρήση του θα πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει υπερβολική αιμορραγία που συνδεέται με ελάττωμα πήξης, στην οποία δεν οφείλεται η ηπαρίνη. 5

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1.**Atkins CG, Buckley K, Blades MW, Turner RFB. (2017).** Raman Spectroscopy of Blood and Blood Components. *Appl Spectrosc* 71:767-793.

2.**Da Q, Teruya M, Gychhait P, Teruya J, Olson JS, Cruz MA. (2015).** Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro implications for circulatory devices. *Blood* 126:2338-41.

3.**Brittain EL, Janz DR, Austin ED, Bastarache JA, Wheeler LA,Ware LB, Hemnes AR (2014).** Elevation of plasma cell-free hemoglobin in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 146*:1478-1485.*

4.**Vermeulen Windsant IC, De Wit NC, Sertorio JT, Beckers EA, Tanus-SantoS JE, Jacobs MJ, Buurman WA. (2012).** Blood transfusions increase circulating plasma free hemoglobin levels and plasma nitric oxide consumption: a prospective observational pilot study. *Crit Care* 16:R95.

5**.Schotola H, Wetz AJ, Popov AF, Bergmann I, Danner BC, Schondube FA, Bauer M, Brauer A. (2016).** The effects of residual pump blood on patient plasma free hemoglobin levels post cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 44:587-22.

6.**Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. (2013).** Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood 121:1276-84.*

7.**Elisa Darmiani, Erica Adrario, Michele Maria Luchetti, Claudia Scorcella, Andrea Carsetti, Nicoletta Mininno, Silvia Pierantozzi, Tinziana Principi, Daniele Strovegli, Rosella Bencivenga, Armando Gabrielli, Rocco Romano, Paolo Pelaia, Can Ince, Abele Donati.(2015).**Plasma Free Hemoglobin and Microcirculatory Response to Fresh or Old Blood Transfusions in Sepsis. *Plos One* 10:e0122665.

8.**Paluszkiewicz A, Kellner J, Elshehabi M, Schneditz D.(2008).** Effect of hemolysis and free hemoglobin on optical hematocrit measurements in the extracorporeal circulation. *ASAIO J.* 54:181-4.

9.**Emine Emektar, Seda Dagar, Seref Keren Corbacioglu, Huseyin Uzunosmanoglu, Mehmet Veysel Oncul, Yunsur Cevik. (2016).** The evaluation of the audit of Fresh-Frozen Plasma (FFP) usage in emergency department. *Turk J Emerg Med* 16:137-140.

10.**Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Montedori A, Abraha I, Stanworth S. (2015).** Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 14:CD007614.

11. **Fresh Frozen Plasma: Indications and Risks**

12.**Bartolomeu Nascimento, Jeannie Callum, Gordon Rubenfeld, Joao Baptista Rezende Neto, Yulia Lin, Sandro Rizoli. (2010).** Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings - more questions than answers. *Crit Care* 14:202.

13.**Allanki Surekha Devi. (2009).** Transfusion practice in orthotopic liver transplantation. *Indian J Crit Care Med* 13:120-128.

14.**Morgner F, Lecointre A, Charbonierre LJ, Lohmansrroben HG. (2015).** Detecting free hemoglobin in blood plasma and serum with luminescent terbium complexes. *Phys Chem Chem Phys* 17:1740-5.

15.**Finney SJ. (2012).**Free hemoglobin in 'old' transfused blood - baddy or bystander? *Crit Care* 16:141

16.**Giancarlo Liumbruno, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti. (2009)**. Recommendations for the tranfusion of plasma and platelets. *Blood* *Transfus* 7(2):132-150

17**.Farid Sadaka, Ravi Aggu-Sher, Katie Krause, Jacklyn O'Brien, Eric S Armbrecht, Robert W Taylor. (2011).** The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care* 1:46

18.**Ferguson SK, Harral JW, Pak DI, Redinius KM, Stenamrk KR, Schaer DJ, Buehler PW, Irwin DC. (2018).** Impact of cell-free hemoglobin on contracting skeletal muscle microvascular oxygen pressure dynamics. *Nitric oxide 1;76 :29-36*

19.**Sai-Kiang Lim1 , Barbara Ferraro2,3, Kevin Moore2 , Barry Halliwell4.** Role of haptoglobin in free hemoglobin metabolism.

20.**Andew W.Y., Shih, Andrew McFarlane, Madeleine Verhovsek**. Haptoglobin testing in hemolysis: Measurement and interpretation.

21. **Jing Chen Roetling, Raymond F. Regan**. Haptoglobin increases the vulnerability of CD163-Expressing neurons to hemoglobin. *J Neurochem* 139:586-595

22. **Janne Unger, Gerlinde Filippi, Wolfgang Patsch.** Measurements of free hemoglobin and hemolysis index: EDTA- or lithium- heparinate plasma?

23. Fresh frozen plasma and cryoprecipitate: patient information

24. **J**KM D**uguim, J Minards, P-H-B Bolton Maggs.** Incompatible plasma transfusions and hemolysis in children. *BMJ 318:176-177*

25. **Suchitra Pandey, Girish N Vyas.** Adverse Effects Of Plasma. *Transfusion 2012 52: 65S-79S*

26. **Simon J. Stanworth, Timothy S. Walsh, Robin J Prescott, Robert J Lee, Douglas M Watson, Duncon Wyncoll.** A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 15:R108

27.**Jason P Acker,et al,Denese C Marks,et al,William P Sheffield.**Quality Assesement of Established and Emerging Blood Components of Tranfusion.

28. **Tomoki Nishiyama, Kazuo Hanaoka.** Free hemoglobin concentrations in patients receiving massive blood transfusion during emergency surgery of trauma. *Can J* *Anaesth* 47:881-5

29. **Ηesham R Omar, Mehdi Mirsaeidi, Stephanie Socias, Collin Sprenker, Cristiano Caldeira, Enrico M Camporesi, Devanand Mangar.** Plasma Free Hemoglobin Is an Independent Predictor Of Mortality among Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support.

#### 30. **Mark T. Gladwin, Tamir Kanias, and Daniel B. Kim-Shapiro.** Hemolysis and cell-free hemoglobin drive in intrinsic mechanism for human disease. *10.1172*

31. **Jin Hyen Baek, Felice D'Agnillo, Florence Vallelian, Claudia P.Pereira, Matthew C Williams, Yiping Jia, Dominik J Schaer, Paul W Bechler.** Hemoglobin driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy.

32. **Erwin Strobel.** Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother* 35: 346-353.

33. **Akio Namikawa, Yuko Shibuya, Haruki Ouchi, Hiroko Takahasi, Yoshitaka Furoto.** A case of ABO – incompatible blood transfusion treated by plasma exchange therapy and continuous hemodiafiltration. *Pp* 114-120.

34. **Franceska Rapido.** The potential adverse effects of haemolysis. *15(3):218-221.*