



ČASOPIS UDRUŽENJA ANESTEZISTA REANIMATORA I TRANSFUZISTA SRBIJE



ANESTEZIJA REANIMACIJA TRANSFUZIJA

BEOGRAD
2008

Časopis udruženja anestezista, reanimatora i transfuzista Srbije

Glavni i odgovorni urednik:

Dragoslav Itov

Tehnički urednik :

Biljana Milutinović

Uređivački odbor:

**Draga Udovica
Radivoje Milovanović
Ninoslav Stojković**

Recenzenti:

**Dr med. Snežana Drašković
Dr sc med. Gradimir Bogdanović
Prof. dr sc med. Bela Balint
Puk. Prof. dr sc med. Nikola Filipović
Puk. Prof. dr sc med. Predrag Romić
Puk. Prof. dr sc med. Miroljub Trkuljić
Prim. Dr sc med. Slađana Anđelić
Prim. dr med. Snežana Petrović
Prof. dr sc med. Maja Šurbatović
Dr med. Mirjana Isailović**

Časopis izlazi kao dvobroj:

Tiraž : 300

Štampa:

Art grafik, Beograd

Predsednik Udruženja:

Draga Udovica

Izdaje:

**Udruženje anestezista, reanimatora
i transfuzista Srbije
Beograd, Crnotravska 17**



S A D R Ź A J

ALTERNATIVNA METODA**OROFARINGEALNE INTUBACIJE U POSEBNIM VANBOLNIČKIM USLOVIMA**

Sladana Anđelić, Snežana Petrović, Branislav R. Lazić, Ivana Stefanović, Dragoslav Itov, Srđan Stojanović, Vladimir Vešković 9

ULOGA ANESTETIČARA U KONTROLI SEDIRANIH PACIJENATA U TOKU

TRANSPORTA - Olivera Vujanac, Snežana Jakšić, Krasimirka Grujić, Milena Cvetković 15

KARDIOPULMONALNA CEREBRALNA REANIMACIJA (KPCR) U JEDINICI

INTENZIVNE NEGE - JIN - Krasimirka Grujić, Milena Cvetković, Milutin Andrić, Miljana Nikolić, Eva Vitić, Vladimir Adžić 19

KPCR – KARDIOPULMONALNA CEREBRALNA REANIMACIJA KOD NOVOROĐENČADI

- Krasimirka Grujić, Milena Cvetković, Olivera Vujanac, Milan Marković, Snežana Jakšić 22

OBEZBEDIVANJE VAZDUŠNOG PUTA KOD POLITRAUMATIZOVANIH

Snežana Jakšić, Olivera Vujanac, Milena Cvetković, Krasimirka Grujić 24

MONITORING INTRAKRANIJALNOG

PRITISKA-Veljović Milić, Biljana Milutinović, Jelena Pavlović, Milica Radojičić 26

PEDIJATRIJSKA ANESTEZIJA

Bojana Blagojević 29

TORAKALNA EPIDURALNA

ANALGEZIJA PO RESEKCIJ DEBELEGA ČREVEŠA
Brigita Erbežnik - Zdravković, B. Smiljanić 34

NUTRITIVNA POTPORA U JEDINICI

INTENZIVNE TERAPIJE (JIT)
Krasimirka Grujić, Milena Cvetković, Milutin Andrić, Eva Vitić, Miljana Nikolić, Ankica Vasović 37

IN VIVO**“REMODELIRANJE/SEROKONVERZIJA”**

TKIVNO-KRVNOGRUPNOG SISTEMA ABO/H TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE - Bela Balint, Marika Ljubenov, Milena Todorović, Gordana Ostojić, Sašo Rafajlovski, Dragana Stamatović, Miroljub Trkuljić 39

IREGULARNA ERITROCITNA

ANTITELA KOD ONKO-HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA U KBC-u ZVEZDARA BEOGRAD
Biljana Janković-Orešćanin, Ljiljana Šuput-Tomaš, Marina Paunović, Gordana Burić 51

IMUNOADSORPCIJOM POSREDOVANA SELEKTIVNA IZMENA PLAZME

– PRINCIPI I TERAPIJSKI EFEKAT
Bela Balint, Gordana Ostojić, Milena Todorović, Marika Ljubenov, Ljiljana Ignjatović, Sašo Rafajlovski, Sidor Mišović, Miodrag Jocić, Miroljub Trkuljić 57

ZNAČAJ TESTIRANJA SVIH

DAVALACA KRV I NUCLEIC ACID TESTING(NAT) – „PCR“ U INSTITUTU ZA RANSFUZIOLOGIJU VMA
Miroljub Trkuljić, N. Borovčanin, D. Jovičić, M. Jocić, B. Balint 65

AMBULANTNA TRANSFUZIJA – NAŠA

ISKUSTVA - B.Mihić-Tomić, Lj. Ilinčić, S.Stojković, M.Božović, V.Đurović 70

TRANSFUZIOLOŠKO ZBRINJAVANJE ANEMIJE NOVOROĐENČADI

Ivana Pešić Stevanović, Lenka Kostovska Mićević, Milena Zamurović, Pavle Srbinović, Vesna Jocić 74

BAKTERIOLOŠKA KONTROLA J

EDINICA KONCENTROVANIH ERITROCITA
Slavica Milosavljević, Ljubica Zdravković 78

MASIVNA TRANSFUZIJA KRV I

PRIKAZ SLUČAJA -Ivana Pešić-Stevanović, Milena Zamurović, Lenka Kostovska Mićević, Pavle Srbinović, Olga Čavić 81



UPUTSTVO AUTORIMA ZA PRIPREMANJE RADA

Časopis "ANESTEZIJA, REANIMACIJA, TRANSFUZIJA" je časopis Udruženja anesteziologa, reanimatologa i transfuziologa Srbije registrovan kao glasilo javnog informisanja 1982. godine, u kojem se objavljuju radovi članova Udruženja, i članova drugih društava medicinskih i srodnih struka. Časopis objavljuje: originalne radove, saopštenja, prikaze bolesnika, preglede iz literature, radove iz istorije medicine, radove za praksu, vodiče kliničke prakse.

Prispeli rukopis Uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene ili dopune, kopija recenzije se dostavlja autoru s molbom da unese tražene izmene u tekst rada ili da argumentovano obrazloži svoje neslaganje s primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Radovi stranih autora se štampaju na engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom jeziku.

OPŠTA UPUTSTVA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na A4, a tekst kucati sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Izbegavati upotrebu tabulatora i uzastopnih praznih karaktera (spejsova) radi poravnanja teksta, već za to koristiti alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i Toolbars. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka, zajedno sa disketom ili diskom (CD) na koje je snimljen identičan tekst koji je i na papiru. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama – npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu.

Naslovna strana: Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica;
- **puna imena i prezimena autora i koautora (bez titula) sa tačnom godinom rođenja svakog od njih;**
- zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade i mesto, i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora;
- ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv sastanka, mesto i vreme održavanja;
- na dnu stranice navesti ime i prezime, kontakt-adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu jednog od autora radi korespondencije.

Autorstvo: Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na:

- bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata,
- planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja,
- završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Kratak sadržaj – SAŽETAK: Uz originalni rad, saopštenje, prikaz bolesnika, pregled iz literature, rad iz istorije medicine i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 200-300 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati i zaključak. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus, koji počinje boldovanom reči "Uvod", "Cilj rada", "Metod rada", "Rezultati" i "Zaključak". Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti.

Ključne reči: Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti Medical Subject Headings – MeSH (<http://gateway.nlm.nih.gov>).

Prevod na engleski jezik: Na posebnoj stranici otkucati naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova na engleskom jeziku i mesto.

Na sledećoj stranici priložiti kratak sadržaj na engleskom jeziku (Abstract) sa ključnim rečima (Key words), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 200-300 reči. Apstrakt na engleskom treba da ima istu strukturu kao i kratak sadržaj na srpskom.

Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Struktura rada: Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano.

Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, zaključak, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti, naročito u ilustracijama.

Pregled iz literature čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledne radove iz literature mogu objavljivati samo autori koji navedu najmanje pet autocitata (reference u kojima su ili autori ili koautori rada).

Tekst rukopisa: Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju trgovačkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u obliku zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O_2 , B_{12} , CD8).

Skraćenice: Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije

standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi: U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti $12,5 \pm 3,8$, a u tabeli 12.5 ± 3.8). Kad god je moguće broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mere: Dužinu, visinu, težinu i zapreminu (volumen) izražavati u metričkim jedinicama (metar – m, kilogram – kg, litar – l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ($^{\circ}\text{C}$), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Internacionalnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa: Celokupni rukopis rada – koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, fotografije, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i kratak sadržaj na engleskom jeziku – mora iznositi za originalni rad, saopštenje, pregled iz literature i vodič kliničke prakse do 5.000 reči, za prikaz bolesnika do 2.000 reči, za rad iz istorije medicine do 3.000 reči, za rad za praksu do 1.500 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.000 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeni Tools–Word Count ili File–Properties–Statistics.

Tabele: Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni Table–Insert–Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu – pomoću opcija Merge Cells i Split Cells – spajati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku – nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Koristiti font Times New Roman, veličina slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta.

Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku.

Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

Fotografije: Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Za svaku fotografiju dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata 9×13 cm ili 10×15 cm.

Na poledini svake fotografije staviti nalepnicu. Na njoj napisati redni broj fotografije i strelicom označiti gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način.

Fotografije snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Poželjno je da rezolucija bude najmanje 150 dpi, format fotografije 10×15 cm, a format zapisa *.JPG.

Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao Grayscale sa rezolucijom 300 dpi, u originalnoj veličini i snimiti na CD.

Fotografije se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

Grafikoni: Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu Excel, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku.

Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku.

Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Sheme (crteži): Sheme raditi u programu Corel Draw ili Adobe Illustrator (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku, veličina slova 10 pt.

Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku.

Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Zahvalnica: Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura: Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu iz literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50, dok za vodiče kliničke prakse broj referenci nije ograničen. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%.

Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema tzv. vankuverskim pravilima (Vankuverski stil), koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa skraćivati takođe prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenica!). Za radove koji imaju do šest autora navesti sve autore. Za radove koji imaju više od šest autora navesti prva tri i et al. Stranice se citiraju tako što se navede početna stranica, a krajnja bez cifre ili cifara koje se ponavljaju (npr. od 152. do 157. stranice navodi se: 152-7).

Prilikom navođenja literature treba se pridržavati pomenutog standarda, jer je to vrlo



bitan faktor za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa. Pravilnim navođenjem literature Srpski arhiv bi dobio na kvalitetu i bolje bi se kotirao na listi svetskih naučnih časopisa.

Primeri:

1. Članak u časopisu:

Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Executive summary. Eur Heart J 2004; 25(7):587-610.

2. Poglavlje u knjizi:

Maisch B, Ristic AD, Funck R, et al. Dilated cardiomyopathies and congestive heart failure. In: Singal PK, Dixon IMC, Kirshenbaum LA, Dhalla NS, editors. Cardiac Remodeling and Failure. Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic Publishers; 2003. p.35-65.

3. Knjiga:

Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. Pericardiology: Contemporary Answers to Continuing Challenges. Beograd: Nauka; 2000.

Propratno pismo: Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

► **puna imena i prezimena autora (bez titula) sa tačnom godinom rođenja svakog od njih;**

► **izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu i**

► **izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.**

Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa: Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se u tri primerka, zajedno sa CD-om na kome je snimljen identičan tekst koji je i na papiru. Rad se šalje preporučenom pošiljkom (ili donosi lično u Uredništvo) na adresu: Udrženje anestezišta, reanimatora i transfuzista Srbije, ul.Svetog Save 39, 11000 Beograd, sa naznakom za časopis ANESTEZIJA, REANIMACIJA, TRANSFUZIJA, ili e-mailom glavnom uredniku časopisa.

Napomena: Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja časopisa.

Adresa:

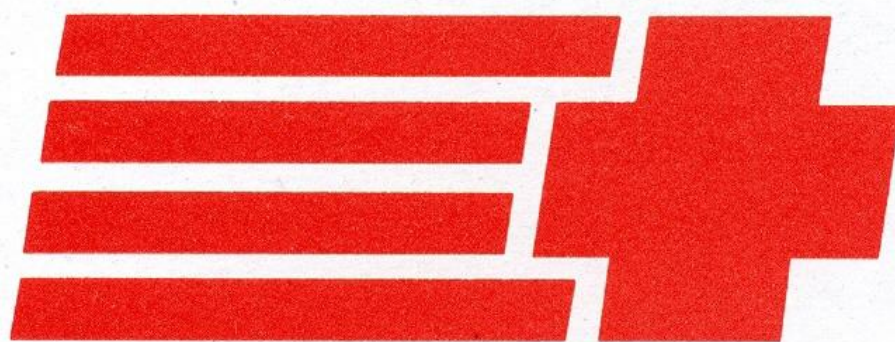
Udrženje anestezišta, reanimatora i
transfuzista Srbije

ul. Svetog Save 39

11000 Beograd

Telefon glavnog urednika: 011 3615-015

E-mail: dragoslavtiov@gmail.com



Београд 94

ALTERNATIVNA METODA OROFARINGEALNE INTUBACIJE U POSEBNIM VANBOLNIČKIM USLOVIMA

Slađana Anđelić, Snežana Petrović, Branislav R. Lazić, Ivana Stefanović, Dragoslav Itov,
Srđan Stojanović, Vladimir Vešković
Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, Beograd

SUMMARY

Introduction: Within the very frame of the activities concerning Emergency Medical Aid Department, there are occasions when it is hard to position the head of the patient at an adequate position necessary for endotracheal intubation. Prehospital trauma life support suggests 'face to face' intubation method in these situations. With patients having suffered injuries in accidents, this method is indicated prior to taking the patient out of the vehicle; in this case, the patient is in the seated position. The basic concept of this method demands a good preoxygenation of the patient with the oxygen under a high flow prior to intubation attempt, constant manual stabilisation of the head and neck in the course of carrying out of the intubation and the time stoppage in ventilation of the patient up to 20-30 seconds.

"Face- to- face" method of intubation and its application. For this method of intubation and its application, at least two members of the Emergency Medical Aid team are required which means that medical technician is to carry out manual head and neck stabilization into a neutral position, while the practitioner is to make the so-called 'face-to-face' position in relation to the patient. Initially, the practitioner is to firmly keep the handle of the laryngoscope by his right hand and the top of the spatula is in the upward position (contrary to the normal intubation technique). On the opening of the respiratory ways in the patient by a left hand, the practitioner is to position and put the laryngoscope spatula in the patient's mouth, press slightly the tongue downward together with a slight lower jaw withdrawal straight up to the epiglottis visualisation. After that, endotracheal tube is applied by a left hand and between patient's glottis up to the desired depth. After the patient's being intubated cuff is to be inflated with air by the syringe. The third member of the team, if present, connects ambu balloon with ET and checks the right position of ET.

Conclusion: 'Face-to-face' intubation method and its application is the ideal way how to provide and maintain respiratory ways in cardiopulmonary-cerebral resuscitation (CPCR), in the patients with trauma and is often crucial for their survival. However, it is reserved only for professionals who are highly trained for this technique.

Key words: orotracheal intubation, traumatized patient, face-to-face method

UVOD

U radu hitne medicinske pomoći (HMP) česte su situacije u kojima nije moguće pozicionirati glavu pacijenta u adekvatnom položaju neophodnom za izvođenje endotrahealne intubacije.

Kompromitovani disajni put je najčešći uzrok smrti ili pogoršanja stanja teško traumatizovanih i kritično obolelih [1]. Retko koji postupak u urgentnoj medicini je važniji od zbrinjavanja disajnog puta. Razvoj urgentne medicine i reanimatologije doveo je do potrebe da endotrahealnu intubaciju kao veštinu savladaju i

lekari hitne medicinske pomoći [2]. Endotrahealna intubacija je najpouzdanija metoda za uspostavljanje i održavanje prohodnosti disajnog puta pacijenata bez svesti a koja je često presudna za njegovo preživljavanje. Iako se endotrahealna intubacija smatra zlatnim standardom zbrinjavanja vazdušnog puta, kojom nije lako ovladati, održati a ni izvesti.

Faktori koji doprinose neuspešnom pokušaju intubacije su mnogobrojni, i naročito su izraženi kod traumatizovanih [3], zbog:

neadekvatne sedacije, agitiranosti, potreba za *in line* stabilizacijom vratne kičme a i prisustva reaktivnih refleksa disajnog puta čak i kod pacijenata sa glazgov koma skorom (GKS) od 3.

Sem endotrahealne, postoje i nazotrahealna, digitalna, farmakološki indukovana, face-to-face, i retrogradna intubacija. Kada prehospitalno osoblje nije vešto u endotrahealnoj intubaciji, ili se radi o otežanoj intubaciji, prihvatljive alternative su i Combitube, laringealna maska (LMA), ProSeal LMA i laringealni tubus. Sva ova istraživanja pokazuju da postoji potreba za ponovnom procenom zlatnog standarda za prehospitalno zbrinjavanje vazdušnog puta.

KRITERIJUMI ZA DONOŠENJE ODLUKE O PREHOSPITALNOJ INTUBACIJI

Prilikom donošenja odluke o intubaciji pacijenta na terenu potrebno je razmotriti :

1. Da li je pacijentu prohodan disajni put ?
2. Može li pacijent zaštititi disajni put ?
3. Da li je pacijent dovoljno ventiliran ?
4. Da li je pacijent dovoljno oksigeniran ?
5. Mora li pacijent biti intubiran ?

Svaki pacijent kod koga je odgovor na prva četiri pitanja negativan, mora biti intubiran [4].

OTEŽANA INTUBACIJA

Učestalost otežane intubacije u prehospitalnim uslovima je različita za pojedine studije [5]. Kod pacijenata u komi incidenca otežanih intubacija iznosi 20% [6]. Procenat otežanih intubacija medicinskog osoblja u prehospitalnim uslovima je 5,3% a procenat nemogućih intubacija 1,1%.

Otežana intubacija je u odnosu na vidljivost epiglotisa i glasnih žica tokom laringoskopije, podeljena na klase (figura 1) [7]:

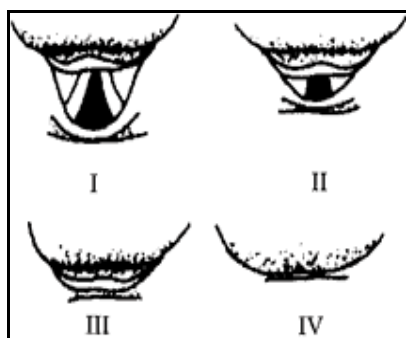


Figura 1: Četiri klase otežane intubacije

Klasa I: glasne žice su vidljive;

Klasa II: glasne žice su samo delimično vidljive;

Klasa III: vidljiv je samo epiglotis; i

Klasa IV: ne vidi se ni epiglotis.

Otežana intubacija može biti očekivana ili neočekivana. U prehospitalnim uslovima, prvenstveno u teškim traumatskim događajima treba posebnu pažnju obratiti na otkrivanje takvih slučajeva.

Uzroci otežane intubacije: anatomske varijacije (kongenitalne i stečene deformacije lica i gornjih disajnih puteva, protrudirani zubi, reumatoidni artritis i ankilozni spondilitis, itd), tumori usta i grla, velika struma, prekomerna telesna težina, trudnoća, teže povrede lica i vrata, infekcije (apscesi) itd. Međutim otežana intubacija može biti i posledica alergijske manifestacije ili jednostavno posledica činjenice da se radi o pacijentu ili unesrećenom sa punim želucem. Rizičnim se smatraju i svi pacijenti sa multiplim povredama, posebno povredom glave i edemom mozga (povraćanje). Da bi se prevenirala mogućnost aspiracije primenjujemo Selikov manevr ili modifikovani Jaksonov manevr (cervikalna fleksija) pre pokušaja laringoskopije. Pri povredama lica to nije moguća već trenutno donosimo odluku o drugim metodama za otvaranje disajnog puta.

AKRONIM ZA PREDIKCIJU OTEŽANE INTUBACIJE – MEDICTUBES

Mouth, Mandible (usta, donja vilica)

Excessive Weight (prekomerna telesna težina)

Deformity

Incisors (protrudirani sekutići)

C-Spine (vratna kičma)

Thyromental Distance (tiromentalna udaljenost)

Uvula

Burns (opekotine)

Emesis

Stridor

1. Proceniti mogućnost otvaranja usta, sva stanja u kojima je moguće otvoriti usta manje od tri poprečna prsta mogu otežati laringoskopiju. Donja vilica bi trebala biti bez povreda ili deformiteta.
2. Trudnoća ili kratak vrat pacijenta mogu takođe otežati intubaciju.

3. Proceniti postojanje bilo kakvog deformiteta, hematoma, strume (gušavosti) ili sličnih atipičnih manifestacija. U ovu grupu spadaju i žrtve opekotina.
4. Utvrditi povredu zuba, protruziju sekutića, izražene očnjake, prisutne zubne proteze.
5. Loša imobilizacija suspektne ili evidentne povrede vratne kičme, kao i dislokacija traheje.
6. Ukoliko je rastojanje od brade do tiroidne hrskavice (tireoentalna udaljenost) manja od 6 cm (tri poprečna prsta) intubacija pacijenta je skoro nemoguća.
7. Po Mallampatiju, idealno bi bilo da se pri intubaciji vizualiziraju sve strukture orofaringsa uključujući i uvulu. Disajni put sa parcijalno ili potpuno smanjenom vidljivošću ovih struktura uzrokovati otežanu intubaciju.
8. Opekotine
9. Povraćanje
10. Stridor je klasičan znak teške opstrukcije disajnih puteva. Može biti uzrokovan stranim telom, tumorom, cistama, inflamacijama ili traumom.

SPECIFIČNI SKRINING TESTOVI ZA PREDIKCIJU OTEŽANE INTUBACIJE

Gotovo je nemoguće pretpostaviti otežanu intubaciju na terenu u hitnim stanjima jer se nema vremena za detaljan klinički pregled. Kao brza orijentacija može poslužiti Mallampati test (figura 2) [8]:

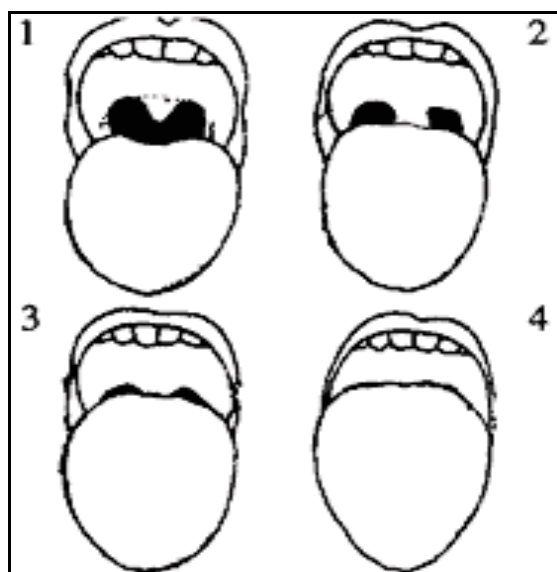


Figura 2: Vizualizacija tokom Mallampati testa

1. tvrdo nepce, meko nepce i uvula su vidljivi;
2. tvrdo i meko nepce su vidljivi ali je uvula maskirana bazom jezika;
3. vizualizuje se samo meko nepce; i
4. meko nepce nije vidljivo).

Prediktori otežane intubacije

- Kombinacija trećeg ili četvrtog stepena Mallampatijevog testa sa tireoentalnom udaljenošću manjom od 6 cm [9].
- Sternomentalna distanca od 12,5 cm ili manje [10].
- Protruzija mandibule
- X-ray studije. Različite studije pokazuju da za predikciju otežane intubacije može biti upotrebljena procena anatomske oblike mandibule X-zracima.

Upotreba više testova: modifikovani Mallampati, tireoentalna distanca, sposobnost za protruziju mandibule i kranicervikalni pokreti je pouzdanija od primene samo jednog od njih.

Nakon neuspele intubacije razmotriti da li je treba prepustiti iskusnijem članu tima ili razmotriti alternativnu metodu intubacije.

U Prehospital trauma life support-u (PHTLS) predlaže se takvim situacija "face to face" metoda intubacije čiji je bazični koncept dobra preoksigenacija pacijenta pod visokim protokom kiseonika pre pokušaja intubacije, neprekidna manualna stabilizacija glave i vrata tokom izvođenja intubacije i prekid u ventilaciji ne duži od 20-30 sec.

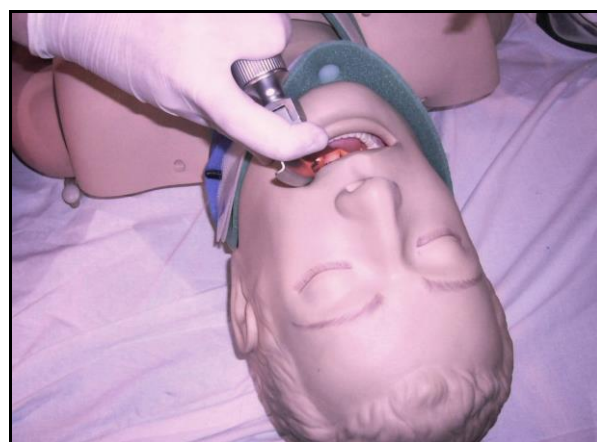
Tehnika izvođenja "face-to-face" metode intubacije (tabela 1).

Tabela 1: Endotrahealna intubacija u Face-to-Face poziciji

Primena	Kod pacijenata koji su u sedećem položaju, leže nazučak ili su u malom i nedovoljno osvetljenom prostoru
Indikacije	Pacijent u respiratornoj insuficijenciji ili arestu

IZVOĐENJE PROCEDURE
Postaviti glavu, vrat i torzo u odgovarajuću poziciju
Ako pacijent sedi, zatražiti od asistenta da stabilizuje pacijentovu glavu u neutralnom ili istegnutom položaju
Pozicionirati se ispred pacijenta
Ako je pacijent nazučak, stati iznad njega i opkorati ga
Kod sumnjive povrede cervikalne kičme, asistent vrši neprekidnu manuelnu stabilizaciju glave i vrata
Prekinuti ventilaciju i izvući orofaringealni tubus - ervej
Otvoriti usta metodom ukrštenih prstiju ako je neophodno
Uraditi sukcijsku ako je neophodna
Uхватiti dršku laringoskopa desnom rukom, uvesti špatulu laringoskopa u usta dok vrh špatule ne bude na bazi jezika
Povući naviše ka sebi do ekspozicije epiglotisa
Visualizirati i identifikovati epiglotis, otvoriti glotis, aritenoidne hrskavice i glasne žice
Uvoditi ET tubus sa desne strane usta, pomeranjem unapred srednjom linijom
Pratiti pogledom prolazak vrha ET kroz otvoreni glotis
Uvoditi ET tubus u traheju dok se gornja ivica kafa ne nađe 2cm ispod glotisa
Stabilizovati gornji kraj tubusa iznad zuba prstima leve ruke
Izvući laringoskop i rasklopiti ga
Izvući vodicu iz ET desnom rukom
Desnom rukom naduvati balončić vazduhom pomoću šprica
Spojit ET sa samoširećim ventilacionim balonom
Ako koristite ezofagelni detektor za proveru korektnosti pozicije ET tubusa, upotrebite ga pre spajanja ET tubusa sa balonom
Započeti ventilaciju pacijenta
Ukupno vreme prekinute ventilacije ne sme prekoračiti 30 sec.
POTVRDA POZICIJE ET TUBUSA
Upotrebiti najmanje dve metode za proveru
Ako ET tubus nije korektno plasiran, ispumpati kaf, izvući tubus i ventilirati pacijenta balonom sa kiseoničkim rezervoarom
OBEZBEDITI ET TUBUS
Koristiti traku ili komercijalni uređaj pridržavajući se fabričkog uputstva

Face-to-face intubacija, poznata kao "pijuk" ili "tomahavk" metoda je izuzetno komforna za primenu u svakodnevnom radu lekara HMP. Za izvođenje ove metode potrebna su najmanje dva člana ekipe HMP pri čemu medicinski tehničar vrši manuelnu stabilizaciju glave i vrata u neutralnom položaju a lekar se postavlja čeonu tj, položajem face-to-face u odnosu na pacijenta. Za razliku od standardne laringoskopije, lekar dršku laringoskopa hvata desnom rukom tako da je vrh špatule u položaju nadole (suprotno standardnoj tehnici intubacije). Nakon otvaranja usne šupljine, vrh zakrivljene špatule laringoskopa plasira se uz levi ugao usta (slika 1).


Slika 1: Plasiranje špatule laringoskopa

Špatula ulazi u usnu šupljinu levom stranom, pomerajući jezik udesno dok reanimator povlači laringoskop naviše i ka sebi, do vizualizacije epiglotisa. Nakon toga, reanimator levom rukom uvodi endotrahealni tubus između pacijentovih glasnih žica do željene dubine (slika 2).


Slika 2: Tehnika plasiranja tubusa (konveksitet prema napred)

Prilikom uvođenja tubus mora biti u položaju sa konveksitetom prema napred. Kod bolesnika koji spontano dišu, tubus se plasira za vreme inspirijuma kada su glasnice retrahirane i glotis maksimalno otvoren. Tubus se uvodi u traheju toliko duboko da se gornja ivica balončića tubusa nalazi 2 cm ispod glotisa. Nakon auskultatorne potvrde pravilne pozicije tubusa vrši se fiksiranje naduvavanjem balončića vazduhom pomoću šprica. Kod odrasle osobe 5 - 8 ml vazduha je dovoljno da se izvrši adekvatna hermetizacija između traheje i tubusa. Ako je prisutan treći član ekipe on spaja samošireći ventilacioni balon sa tubusom i dodatno fiksira flasterom ili spoljnim giksatorom za tubus.

Ova alternativna tehnika je prehospitalno primenjiva kod bolesnika bez svesti a koji nemaju trizmus. Ova metoda je našla najveću primenu kod traumatizovanih pacijenata koji su u trenutku spašavanja zatečeni u sedećem položaju (sudar motornih vozila i drugih vidova saobraćajnih trauma) (slika 3.).



Slika 3: Plasiranje tubusa u sedećem položaju

Varijacija ove tehnike je limitirana za pacijente koji leže naznak kada reanimator opkorači pacijenta i postavi se licem u lice pacijenta. Ova inverzna metoda intubacije pogodna je i za intubaciju pacijenata bez svesti zatečenih u situacijama kada je zbog nedostatka prostora nemoguće izvesti klasičnu endotrahealnu intubaciju [11].

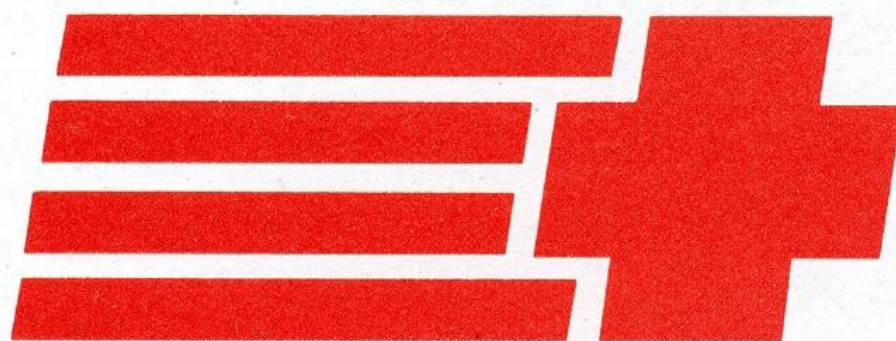
ZAKLJUČAK

Metoda "face-to-face" intubacije je jedna od preporučenih alternativnih metoda intubacije u

vanbolničkim uslovima kojom se otvara i održava prohodnost disajnog puta i istovremeno postiže adekvatna ventilacija pacijenta i značajno povećava procenat preživljavanja. Međutim, nedostatak je što je rezervisana samo za profesionalce koji su dobro uvežbani i verzirani za izvođenje ove tehnike.

LITERATURA

1. Bulger EM, Nathens AB, Rivara FP, MacKenzie E, Sabath DR, Jurkovich GJ: National variability in out-of-hospital treatment after traumatic injury. *Ann Emerg Med* 2007, 49:293-301.
2. Davis DP, Peay J, Sise MJ, Vilke GM, Kennedy F, Eastman AB, Velky T, Hoyt DB: The impact of prehospital endotracheal intubation on outcome in moderate to severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2005, 58:933-939.
3. Brambrink AM, Koerner IP: Prehospital advanced trauma life support: how should we manage the airway, and who should do it? *Crit Care* 2004, 8:3-5.
4. Bulger EM, Maier RV: Prehospital care of the injured: what's new. *Surg Clin North Am* 2007, 87:37-53.
5. Langeron O, Hollande J, Riou B. Intubation tracheale difficile en urgence. *JEUR* 1991;4:35-43.
6. Andet F, Borron SW, Finot MA, Lapandry C, Baud FJ. Intubation difficulty in poisoned patients association with the initial Glasgow Coma score. *Acad Emerg Med* 1998;5:123-7.
7. Cormack RS, Lehane J. "Difficult intubation in obstetrics." *Anaesthesia* 1984;39:1105-11.
8. Samsoon GLT, Young JRB. "Difficult tracheal intubation: a retrospective study." *Anaesthesia* 1987;42:487-90.
9. Frerk CM. "Predicting difficult intubation." *Anaesthesia* 1991;46:1005-8.
10. Savva D. "Prediction of difficult tracheal intubation." *British Journal of Anaesthesia* 1994;73:149-53.
11. Bauer SJ, Orio K, Adams BD. Succinylcholine induced masseter spasm during rapid sequence intubation may require a surgical airway: case report. *Emerg Med J* 2005;22:456-8.



Београд 94



ULOGA ANESTETIČARA U KONTROLI SEDIRANIH PACIJENATA U TOKU TRANSPORTA

Olivera Vujanac, Snežana Jakšić, Krasimirka Grujić, Milena Cvetković
ZC Kosovska Mitrovica, Služba za anesteziologiju i intenzivnu terapiju

SAŽETAK

Prilikom interhospitalnog transporta, zadatak anestetičara u kontroli sediranih pacijenata je adekvatna i konstantna opservacija uz primenu invazivnog i neinvazivnog monitoringa kao i kontrola mehaničke ventilacije. Dobro obezbeđena ventilacija pluća, adekvatna oksigenacija su mere koje treba sprovesti u toku transporta radi prevencije sekundarnog oštećenja mozga. Cilj sedacije i analgezije je postizanje maksimalnog komfora za pacijenta, stvaranje uslova za sprovođenje arteficialne ventilacije i drugih dijagnostičkih i terapijskih procedura.

UVOD

Sedacija i analgezija su ekstremno važne komponente intenzivne terapije. Zahtevaju smanjenje fizičkog i psihološkog stresa nastalih zbog invazivnih dijagnostičkih procedura, mehaničke ventilacije, dezorijentacije, straha, bola i poremećaja sna. Sedacija je neophodna za kontrolu bola nakon operacije, tokom plasiranja i prisustva endotrahealnog tubusa, endotrahealne aspiracije, torakalne drenaže kao i u toku interhospitalnog transporta. Dobro obezbeđena ventilacija pluća, adekvatna oksigenacija i cirkulatorna podrška su mere koje treba sprovesti u toku transporta, radi prevencije sekundarnog oštećenja mozga.

Da bi se postigla anksioliza, analgezija, amnezija, anestezija, koriste se lekovi koji se kumulativno nazivaju „sedativi“ mada je sedacija samo jedan od aspekata komfora pacijenta. Glavni zadatak sedacije u jedinici intenzivne terapije – JIT i u toku interhospitalnog transporta je ostvarivanje stalnog balansa između nedovoljne i prekomerne sedacije, imajući u vidu promene fiziološkog stanja i potrebe pacijenta.

Sedativi i analgetici se obično daju u vidu pojedinačnih doza ili kao kontinuirana intravenska infuzija koja omogućava ujednačeniji nivo sedacije. Pacijenti sa akutnom respiratornom insuficijencijom i pacijenti sa teškim oštećenjem mozga, zahtevaju dublju, intenzivniju sedaciju.

Efekti nedovoljne sedacije su:

- agitacija
- bol
- uznemirenost
- neadekvatna oksigenacija
- hipertenzija – HTA
- tahikardija.

Efekti prekomerne sedacije su:

- produžena sedacija
- kardiorespiratorna depresija
- uznemirenost
- hipotenzija
- hepatotoksičnost.

CILJ RADA je da se prikaze prednost monitorovanja sediranih pacijenata u toku transporta.

MATERIJAL I METODE

U jedinici intenzivne terapije – JIT, u Zdravstvenom centru Kosovska Mitrovica, u periodu od 01.01.2007.god. do 31.12.2007.god, nalazilo se 375 pacijenata, 261 operisanih i 114 pacijenata sa drugim oboljenjima. Od ukupnog broja pacijenata u JIT, 35 je transportovano u ustanove višeg nivoa radi definitivnog zbrinjavanja i lečenja. Po vrsti oboljenja, 20 pacijenata je bilo politraumatizovano, a kod preostalih 15 bila su prisutna druga oboljenja. Ukupan broj intubiranih pacijenata u toku transporta iznosio je 16.

DISKUSIJA

Aktuelna klinička procena nam daje podatke o tome da li je pacijent adekvatno sediran. Klinička zapažanja anestetičara i medicinskih sestara - tehničara su najjednostavniji i najefikasniji način za praćenje nivoa sedacije.

Sedacija se može koristiti kao:

- **kratkotrajna** (do 24 sata)
- **sedacija srednje dužine** (od 24 h do 7 dana)
- **dugotrajna** (više od 7 dana).

Pacijent bi trebalo da je tako sediran da njegov komfor nije narušen, a da je izvestan kontakt sa njim moguć. Takav pacijent je "između sna i budnosti", ili "budan ali bez tegoba".

U našoj ustanovi, u JIT-e, kao i u toku interhospitalnog transporta se najčešće koristi **Midazolam**, benzodiazepin kratkog dejstva, koje nastupa za 2-2,5 minuta. To je vodeni rastvor koji se aplikuje bez neželjenih dejstava na mestu aplikacije. Jedinstven je i po izazivanju anterogradne amnezije. Uobičajeni sedativni efekat ima pojedinačna doza Midazolama od 0,05-0,1 mg/kg TT.

Nivo sedacije se mora prilagoditi individualnim potrebama pacijenta u određenoj kliničkoj situaciji.

Da bi uslovi neophodni za praćenje bolesnika u toku interhospitalnog transporta bili zadovoljeni, neophodno je da i sanitetska vozila budu opremljena svim aparatima neophodnim za monitorovanje. Izuzetno je važan svakodnevni monitoring stepena sedacije. Tim mora biti dobro uvežban sa mogućnošću komunikacije sa stacionarnom zdravstvenom ustanovom.

Opremu za transport čine:

- monitor za registraciju vitalnih parametara
- defibrilator
- kiseonik i maske za ventilaciju
- orofaringealni i endotrahealni tubusi
- laringoskop
- reanimacioni ambu - balon
- transportni portabl - ventilator
- set za infuziju, igle, špricevi, infuzione tečnosti,
- lekovi, nazogastrične sonde, urinarni kateteri, rukavice itd.

Anestetičari učestvuju u pripremanju sedacije i izvođenju iste, praćenju stanja pacijenata u toku primene sedativa. Neophodna je kontrola svesti, disanja, pulsa, krvnog pritiska, respiracija, kontrola osetljivosti na bol prilikom izvođenja dijagnostičkih i terapijskih procedura.

U svim vozilima se kao problem javljaju:

- nedostatak prostora
- snabdevanje energijom
- vibracije.

Nedostatak prostora se odnosi na nemogućnost manipulacije oko bolesnika. Portabilni aparati koji se koriste u toku transporta

moraju imati sistem za sopstveno napajanje električnom energijom. Vibracija može smetati upotrebi monitoring sistema i da dovede do pogrešnog očitavanja monitorskih parametara.

Svrishodna sedacija podrazumeva obezbeđivanje preduslova zasnovanih na pouzdanom i edukovanom personalu, izraženom osećaju u izboru pacijenata za sedaciju, izboru adekvatnog leka i doze, monitoringu i odgovarajućoj opremi neophodnoj za obezbeđivanje disajnih puteva i eventualnu potporu ugroženih vitalnih funkcija.

Traumatizovani su obično intubirani, sedirani i relaksirani i nalaze se na respiratoru. Takve bolesnike je potrebno opservirati i prema stepenu sedacije i relaksacije i adaptirati doze lekova koje treba dati. Provera respiratorne funkcije svodi se na kontrolisanje rada aparata i bolesnikove adaptacije na ventilaciju, upotrebu pulsog oksimetra i kapnografije. Provera kardiovaskularnog statusa podrazumeva EKG monitoring, neinvazivni manuelni monitoring.

Tehnike za merenje sedacije su:

- direktna opservacija bolesnika
- sistemi skorovanja
- merenje vrednosti koje treba da korelišu sa stepenom sedacije.

Numerička procena po Ramsay-u, najčešće je korišćena skala sedacije i definiše šest nivoa sedacije

Tabela 1: Skala po Ramsay-u

NIVOI BUDNOG STANJA	
1. pacijent uplasen, agitiran, nemiran	
2. pacijent kooperativan, orijentisan, miran	
3. pacijent sediran, ali odgovara na komande	
NIVOI SNA	
4. zivahno reaguje na glaberalni pritisak ili glasni zvucni signal	glasni
5. tromo reaguje na pritisak na glaberalni predeo ili glasni zvucni signal	predeo ili glasni
6. ne reaguje	



ZAKLJUČAK

Anestetičari učestvuju u pripremanju sedacije i izvođenju iste, praćenju stanja pacijenata u toku primene sedativa. Neophodna je kontrola svesti, disanja, pulsa, krvnog pritiska, respiracija, kontrola osetljivosti na bol prilikom izvođenja dijagnostičkih i terapijskih procedura.

Neophodno je i obezbeđivanje odgovarajuće opreme kao i adekvatnih sanitetskih vozila. U našoj ustanovi anestetičari najčešće samostalno učestvuju u transportu zbog nedovoljnog broja anesteziologa pa samim tim snose i veliku odgovornost, naročito pri transportu vitalno ugroženih pacijenata. Tim mora biti dobro

uvežban sa mogućnošću komunikacije sa stacionarnom zdravstvenom ustanovom.

Od adekvatnog monitoringa zavisi i konačan ishod lečenja. To naročito važi za kritično obolele.

LITERATURA

1. D.Vučović : Intenzivna terapija, Beograd, 1998.
2. P.Lalević : Anesteziologija, Beograd, 1993.
3. Inger Liv Hovind : "Anesthesiskepleie", Oslo, Norway, 2002.
4. N.Terzić : Zdravstvena nega u hirurgiji, Beograd, 2003.
5. ART časopis, Vol.27, br1/2, 1998.
6. A.Pavlović: Kardiopulmonalna cerebralna reanimacija, Obeležja, 2007.





KARDIOPULMONALNA CEREBRALNA REANIMACIJA (KPCR) U JEDINICI INTENZIVNE NEGE - JIN

Krasimirka Grujić, Milena Cvetković, Milutin Andrić, Miljana Nikolić, Eva Vitić, Vladimir Adzić*
ZC Kosovska Mitrovica, Služba za anesteziju i intenzivnu terapiju, *Služba ortopedije

UVOD

Nagao i neočekivani prestanak cirkulacije krvi, izazvan funkcionalnim prestankom rada srca, naziva se akutni zastoj srca - cardiac arrest. Cardiac arrest je vodeći uzrok smrti u Evropi. Oko 700 000 ljudi godišnje strada na ovaj način.

Uzroci nastanka cardiac arresta:

- hipoksija
- hipovolemija
- hiper i hipokalemija
- hipokalcemija, acidoza
- hipotermija
- tenzioni pneumotorax
- tamponada srca
- tromboembolijske i mehaničke opstrukcije
- toksini i predoziranje lekovima

Sigurni znaci akutnog zastoja srca:

- gubitak svesti
- prestanak disanja
- gubitak pulsa nad velikim krvnim sudovima
- promena boje kože i vidljivih sluzokoža

Nesigurni znaci akutnog zastoja srca:

- široke zenice
- EKG
- EEG

Kardiopulmonalna cerebralna reanimacija (KPCR) ima dva neposredna cilja:

1. Da oksigenira krv u plućima
2. Da se tako oksigenirana krv dopremi do ćelija i to u prvom redu ćelija centralnog nervnog sistema-

CNS, koje su najosetljivije na nedostatak kiseonika i najpre propadaju.

Ocem KPCR-e smatra se Peter Safar, koji je uveo tehniku kombinovanja ventilacije pod pozitivnim pritiskom sa spoljašnjom kompresijom grudnog koša.

Univerzalni internacionalni vodič za KPCR jos nije postignut. Postojeći vodiči i preporuke prilagođavaju se na lokalnom, regionalnom i nacionalnom nivou, raspoloživosti opreme, lekova i kadra.

Evropski savet za reanimaciju (ERC) je 2005.g. u Dalasu konsenzusom bazirao preporuke i algoritme za reanimaciju, koji imaju za cilj poboljšanje ishoda cardiac arrest-a.

Preporuke za KPCR predlazu ABC-dni redosled reanimacije, podeljen u tri faze:

1. Osnovno održavanje života

A (ARVAY) Obezbeđenje prolaznosti disajnog puta,

B (BREATHING) Obezbeđenje veštačkog disanja,

C (CIRCULATION) Uspostavljanje cirkulacije.

2. Proširene mere reanimacije

D (DRUGS AND FLUIDS) Primena lekova i infuzija

E (ELEKTROKAEDIOGRAFIJA) EKG dijagnoza i tretman

F (FIBRILATION) Tretman fibrilacije defibrilacijom

3. Postreanimaciono lečenje

G (GAUGE) Utvrđivanje uzroka zastoja srca i njegovo otklanjanje

H (HIGH MENTAL ACTIVITY) Očuvanje više mentalne aktivnosti

I (INTENSIVE CARE) Intenzivno lečenje

Najvažniji cilj KPCR u okviru dugotrajnog održavanja života je prevencija sekundarnog oštećenja svih važnih organa i stabilizovanje kardiocirkulatorne i respiratorne funkcije.

Izolovana podrška samo jednog organa ili sistema ne prevenira sekundarna oštećenja drugih organskih sistema.

Oprema i lekovi za reanimaciju moraju biti dostupni kako bi se omogućila brza reanimacija pacijenata u cardiac arrest-u. Idealno, oprema (uključujući defibrilatore) i lekovi za KPCR bi trebali biti standardizovani i pravilno raspoređeni. Važno je što pre započeti KPCR i pozvati tim za reanimaciju, jer svako odlaganje započinjanja mera KPCR će nepovoljno uticati na preživljavanje.

Kod pacijenata u JIN-e se uglavnom primenjuje neinvazivni monitoring, a prema individualnom stanju pacijenta i poluinvazivni i invazivni monitoring. Zato je kod takvih pacijenata u slučaju cardiac arrest-a potrebno:

- potvrditi cardiac arrest i
- pozvati ekipu za reanimaciju.

Predviđanje ishoda reanimacije nakon srčanog zastoja ne može se odrediti sa 100% sigurnosti u okviru 48-72 sata zbog toga što neuralno oštećenje sazreva u prvih 2-5 dana posle ishemije. Progres i ishod nakon srčanog zastoja može se evaluirati i Glasgow - Pittsburgh kategorijama ishoda od 1 do 5. Ova skala uključuje kategorije od dobre, preko umerenih cerebralnih poremećaja, teških koma, vegetativno stanje do moždane smrti.

Uspešnost KPCR je različita prema različitim autorima. Postoje velike razlike u rezultatima bolničkih i vanbolničkih reanimacija. Prosek se u pojedinim analiziranim studijama kreće od 13 do 59 %. Uspešnost KPCR zavisi od vrste srčanog zastoja, od medicinskog osoblja koje postavlja dijagnozu srčanog zastoja i započinje osnovne mere KPCR. Ne postoje specifični klinički testovi koji mogu predvideti ishod u prvih nekoliko časova posle oporavka spontane cirkulacije.

Za procenu uspešnosti KPCR koristi se Glasgow-Pittsburgh skala, koja sadrži pet kategorija:

- kategorija 1 - dobra moždana funkcija tj. pacijent je budan, živahan, može da radi, prisutni su laki neurološki ili psihički poremećaji,
- kategorija 2 - umereno cerebralno oštećenje, tj. bolesnik je budan, sa zadovoljavajućom moždanom funkcijom i sposoban da sam zadovoljava svakodnevne lične potrebe. Ovi pacijenti mogu raditi pod strogim nadzorom.
- kategorija 3- teško cerebralno oštećenje, tj. pacijent je budan, potrebna mu je pomoć za obavljanje svakodневnih potreba, neurološko stanje varira od otežane fizičke pokretljivosti do paralize, a psihicko do letargije i usporenosti do demencije.
- kategorija 4- koma ili stanje vegetacije (sopor, somnolencija i koma) karakterisu kvalitativne poremećaje svesti u ovoj kategoriji. Pacijent može spontano otvarati oči, imati očuvan ritam sna i budnog stanja, ali se sa njim ne može uspostaviti kontakt.

- kategorija 5 - moždana smrt je stanje apneje i arefleksije koja se na elektroencefalogramu (EEG) prikazuje ravnom linijom.

I pored primarno uspešne KPCR u JIN- e umire 38% u cerebralnoj komi, a 41% kardijalnih komplikacija od infekcije i sepse.

MATERIJAL I METODE

U radu smo prikazali naša iskustva u KPCR u JIN-e u periodu od 01.01. 2000.g. do 31.12.2000.g. Pacijenti su klasifikovani po polu, godinama starosti, po težini oboljenja i načinu lečenja (operisani i neoperisani). Podaci o ishodu reanimacije sakupljani su naknadno kada je ishod bio jasan. Napominjemo da smo imali poteškoća u prikupljanju podataka jer smo neke pacijente nakon reanimacije slali u veće kliničke centre na dalje lečenje, te nismo imali kontrolu kvaliteta reanimacije.

REZULTATI

U JIN-e u periodu od 01.01.2000.g. do 31.12. 2000.g. na lečenju se nalazilo ukupno 390 pacijenata sa boravkom u JIN-e od 1 do 27 dana. U ovom periodu reanimirano je 37 pacijenata i to 25 operisanih i 12 neoperisanih, (tabela 1).

Tabela 1: Grupe reanimiranih sa zastojem srca

Grupe	Broj	%
Operisani	25	67,5
Neoperisani	12	32,5
Ukupno	37	100

U tabeli 2 prikazani su reanimirani pacijenti po polu.

Tabela 2: Reanimirani pacijent sa zastojem srca svrstani po polu

Pol	Broj	%
Muški	29	78,4
Ženski	8	21,6
Ukupno	37	100

U tabeli 3 prikazana je životna dob reanimiranih pacijenata sa zastojem srca.

Tabela 3: Životna dob reanimiranih pacijenata sa zastojem srca

Životna dob	Broj	%
21-30	1	2,7
31-40	3	8,1
41-50	5	13,5
51-60	8	21,6
61-70	10	27,1
71-80	6	16,2
81-90	4	10,8
Ukupno	37	100

Ukupna uspešnost KPCR prikazana je u tabeli 4

Tabela 4: Uspešnost CPR

Uspeh	Broj	%
Uspesno	26	70,2
Neuspesno	11	29,8
Ukupno	37	100

Za procenu uspešnosti KPCR služili smo se Glasgow-Pittsburgh skalom, pri čemu su u grupu uspešno reanimiranih pacijenata svrstani oni koji su pripadali kategorijama cerebralne aktivnosti od 1 do 3 (svestan, bez neuroloških ispada ili sa manjim neurološkim oštećenjima koja ne dovode do funkcionalnih poremećaja).

DISKUSIJA

Zastoj srca predstavlja najdramatičnije i najurgentnije stanje u medicini. Veliki broj pacijenata koji doživi zastoj srca može preživeti ukoliko se na vreme dijagnostikuje i započne

KPCR. U bolničkim uslovima uspešnost reanimacije srčanog zastoja kreće se 50 do 70% prema podacima iz literature. Uspešnost KPCR zavisi od organizacije, rukovođenja i obučenosti kadra za njeno izvođenje. Podaci bi bili precizniji kada bi se za svaku reanimaciju vodio " Izveštaj o kardiopulmonalnoj reanimaciji", gde bi se beležili podaci koji se odnose na pacijenta, na sam događaj (reanimaciju) i na ishod reanimacije. U budućnosti ćemo morati upotpuniti načine beleženja podataka koje možemo upotrebiti u kontroli kvaliteta i postići određeni napredak u procesu izvođenja KPCR.

ZAKLJUČAK

Brzina pružanja pomoći najznačajniji je faktor i ključ je uspeha KPCR. Za uspeh KPCR od najvećeg značaja su organizacija, obuka i oprema (aparati i lekovi). Smatramo da je neophodno neprekidno pratiti nova saznanja iz oblasti KPCR i sa njima upoznati kako ekipu za KPCR tako i celokupno medicinsko osoblje.

LITERATURA

1. P. Lalević: Anesteziologija SA, Medicinska knjiga, Beograd, 1999.
2. D. WSimić: Racionalna terapija, Beograd, 1993.
3. ART časopis, Vol. 27 br.1/2, 1998.
4. Anesthesiologia Jugoslavica: Vol. XVI, br. 1 /2, 1991.
5. M. Mitrović i sar.: Osnovi urgentne medicine, Beograd, 1995.
6. D. Vučović: Intenzivna terapija, Beograd, 1998.
7. M. Dragović, M. Todorić: Urgentna i ratna hirurgija, Beograd, 1998.
8. P. Lalević, Anesteziologija: SA, Medicinska knjiga, Beograd, 1993.
9. A. Pavlović: Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija, Obeležja, 2007.

KPCR – KARDIOPULMONALNA CEREBRALNA REANIMACIJA KOD NOVOROĐENČADI

Krasimirka Grujić, Milena Cvetković, Olivera Vujanac, Milan Marković, Snežana Jakšić
ZC Kosovska Mitrovica, Služba za anesteziju i intenzivnu terapiju

SAŽETAK

Srčani zastoj-cardiac arrest kod dece je najčešće uzrokovan respiratornom ili cirkulatornom insuficijencijom.

U reanimaciji novorođenčadi postoji niz mera i postupaka koje treba sprovoditi, a koji se razlikuju od reanimacije odraslih kako u opremi tako i u primeni adekvatnih doza i lekova.

S obzirom na specifičnost građe disajnih puteva kod novorođenčadi, treba biti oprezan u radu naročito pri upotrebi airway-a, manipulaciji laringoskopom i aspiracionim kateterom zbog mogućnosti povreda sluznica i krvarenja, jer i minimalna trauma može da kompromituje disajne puteve.

Nakon primarnog zbrinjavanja i osnovnih mera kardiopulmonalne cerebralne reanimacije-KPCR, postreanimacioni tretman se nastavlja u izoleti-inkubatoru i transportima u ustanove višeg nivoa radi definitivnog lečenja.

Ključne reči: Kardiopulmonalna cerebralna reanimacija, cirkulacija.

UVOD

Mere kardiopulmonalne cerebralne reanimacije - KPCR u neonatologiji se razlikuju od onih kod odraslih kako zbog specifičnih anatomskih, fizioloških i patofizioloških karakteristika dece, kao i zbog etioloških razlika u pogledu nastanka akutnog zastoja srca.

Kod odraslih, cardiac arrest se najčešće manifestuje ventrikularnom fibrilacijom. Kod dece, najčešće se radi o sekundarnom srčanom zastoj uzrokovanom respiratornom ili cirkulatornom insuficijencijom.

Srčani zastoj-cardiac arrest kod dece retko nastaje iznenada. Prolaznost disajnog puta i ventilacija su od najveće važnosti. Osnovna KPCR mora da počne odmah po nastanku srčanog zastoja i da se izvodi dok se ne obezbede uslovi za sprovođenje produženih mera KPCR.

U svojoj osnovi, KPCR ima dva jednostavna postupka, veštačko disanje i torakalnu kompresiju.

KPCR se sprovodi po abecednom redu :

- A-** Osnovno održavanje života. Glavu ne treba maksimalno zabacivati unazad jer to može sužiti disajne puteve novorođenčeta.
- B-** Veštačko disanje. Usta na usta i usta na usta i nos u nedostatku opreme, samošireći ambubalon sa maskom, endotrahealna intubacija su

opšte prihvaćeni za obezbeđivanje arteficialne ventilacije.

C- Uspostavljanje cirkulacije.

Torakalna kompresija se izvodi na dva načina:

1. metoda kojom se obe ruke postavljaju na grudnu kost dok se ostalim prstima obuhvati grudni koš,
2. kompresijom grudne kosti sa dva prsta, srednjim i domalim prstom postavljenim na grudnu kost.

Novi standardi u reanimaciji dece odnose se na kompresiju donje trećine sternuma, jedan poprečni prst iznad ksifoideusa. Dubina kompresije je proporcionalna uzrastu deteta.

Pritisci na grudnu kost se vrše tako da je pomere za 1-1,5 cm prema kičmenom stubu.

Kod novorođenčeta kompresija se izvodi brzinom 120/min a kod dece posle jedne godine 100/min.

Izvode se tri ciklusa kompresije a zatim jedna ventilacija tj, odnos 3:1.

Opšte pravilo za ventilaciju je da inspirijum traje 1-1,5 sekundi, a da je disajni volumen VT odgovarajući za uzrast deteta ako dovodi do vidljivog podizanja grudnog kosa.

Procena efikasnosti ventilacije vrši se pored opserviranja i merenjem periferne saturacije-SPO₂.

U toku reanimacije novorođenčadi neposredno po rođenju, voditi računa da ne dođe do gubitka telesne temperature.

Kod prisustva mekonijuma u plodovoj vodi više se ne preporučuje aspiracija iz nosa i usne duplje posle porođaja glavice, kao ni trahealna aspiracija ako je beba vitalna.

CILJ RADA

Cilj rada je da se prikažu mere KPCR novorođenčadi kao i specifičnosti i razlike u odnosu na KPCR odraslih.

DISKUSIJA

OSNOVNE KARAKTERISTIKE NOVOROĐENČADI:

- glava je velika u odnosu na telo
- vrat je kratak
- nozdrve su uske i lako se zapuše sekretom
- jezik je relativno veliki
- larinks je postavljen više
- disanje je pretežno dijafragmalno
- disajni putevi su uži pa i najmanja količina sekreta povećava stepen opstrukcije.

Prilikom plasiranja endotrahealnog tubusa obavezno proveriti prohodnost i položaj tubusa detekcijom izdahnutog ugljen-dioksida CO₂ ili kapnografijom.

Za novorođenčad i decu ispod 8 godina koriste se endotrahealni tubusi bez kafa odgovarajućih veličina u odnosu na uzrast.

Tabela 1: Veličina endotrahealnih tubusa u odnosu na uzrast deteta

STAROST	TEŽI NA Kg	VELIČINA TUBUSA MED. MER. UNUTRAŠ. PREČNIK	DUŽINA TUBUSA DO ZUBA ILI RUBA VILICE	DUŽINA TUBUSA DO OTVORA ZA NOS
Novorođen.	3	3,0	9-10	11
2 meseca	5	3,5	11	13
1 godina	10	4,0	12	14
2 godine	13	4,5	13	15
4 godine	17	5,0	14	17
7 godina	25	6,0	17	20
12 godina	40	7,0	21	25

Od velikog značaja u KPCR novorođenčadi je i uspostavljanje periferne vene.

Primena lekova preko endotrahealnog tubusa je nepouzdana i može se koristiti do uspostavljanja intravenskog puta.

Lekovi koji se koriste u KPCR novorođenčadi:

- Adrenalin i.v u dozi od 10 mikrograma/kg
- Atropin 0,02 mg/kg tt
- NaHCO₃ 1 mEq/kg u slučaju vaskularnih poremećaja
- Lidocain, 1-2 mikrograma/kg TT
- Defibrilacija 4 J /kg manuelnim defibrilatorom po novim preporukama.

ZAKLJUČAK

U KPCR novorođenčadi prevashodno treba obezbediti kontinuiranu edukaciju svog osoblja jer ne postoje apsolutni standardi. Za uspeh KPCR neophodna je odgovarajuća oprema kako bi ovi uslovi bili zadovoljeni.

Tim za reanimaciju mora biti dobro uvežban, da poznaje razlike između KPCR odraslih i dece da bi primenio odgovarajuće mere.

LITERATURA

1. Dušica M. Simić: Osnovi dečije anesteziologije, Beograd, 1999.
2. N. Terzić: Zdravstvena nega u hirurgiji, Beograd, 2006.
3. P. Lalević: Anesteziologija, Beograd, 1993.
4. Inger Liv Hovind: Anestesiiske pleier - Oslo, Norway 2002.
5. L.J. Marinković: Zdravstvena nega u pedijatriji, Beograd, 2001.
6. A. Pavlović: Kardiopulmonalna cerebralna reanimacija, 2007.
7. B. Mijomanović: Nove preporuke u reanimaciji dece, Beograd, 2007.



OBEZBEĐIVANJE VAZDUŠNOG PUTA KOD POLITRAUMATIZOVANIH

Snežana Jakšić, Olivera Vujanac, Milena Cvetković, Krasimirka Grujić
ZC Kosovska Mitrovica, Služba za anesteziju i intenzivnu terapiju

SAŽETAK

Politrauma je oštećenje više organskih sistema istovremeno što rezultuje gubitkom normalnih homeostatskih mehanizama.

U reanimacionoj ambulanti sprovode se mere kardiopulmonalne cerebralne reanimacije – KPCR. Prvi zadatak je obezbeđivanje disajnog puta u zavisnosti od vrste povrede i stepena hitnosti.

Započinje čišćenjem usne duplje, aspiracijom i eventualnim odstranjivanjem stranog tela, postavljanjem orofaringealnog ili endotrahealnog tubusa uz obezbeđivanje adekvatne ventilacije i oksigenacije.

S obzirom na poznate etape u obezbeđivanju vazdušnog puta kod politraumatizovanih, važno je voditi računa o zaštiti osoblja od transmisivnih bolesti.

UVOD

Politrauma je čest uzrok smrti. Povrede abdomena su često maskirane povredama glave, prelomima velikih kostiju i intoksikacijama.

Povrede politraumatizovanih se mogu podeliti na četiri velike grupe:

- povrede glave,
- povrede grudnog koša,
- povrede abdomena,
- povrede koštano-zglobnog sistema sa kičmenim stubom.

Kod politraumatizovanog bolesnika od podjednake važnosti su prehospitarna i hospitalna faza lečenja.

U prehospitalnoj fazi ispoljavaju se temelji za uspešan ishod lečenja.

Opservacija se obavlja za nepun minut i tada se stižu informacije o vazdušnom putu, disanju, cirkulaciji i neurološkom statusu.

Prvi zadatak reanimacionog tima su mere KPCR, koje započinju na mestu povređivanja, nastavljaju se u toku transporta do definitivnog zbrinjavanja. Osnovne mere KPCR politraumatizovanih su kontrola disajnog puta, arteficialna ventilacija, uspostavljanje cirkulacije. Sledeće mere su plasiranje nazogastricne sonde čime se smanjuje pritisak u abdomenu, sprečava mogućnost aspiracije želudačnog sadržaja i prevenira razvoj aspiracione pneumonije i akutnog respiratornog distress sindroma – ARDS.

Inicijalni tretman politraumatizovanih bolesnika odnosi se na prevenciju i lečenje šoka. Cirkulatorni šok predstavlja poremećen odnos

između dotoka kiseonika u tkivima i korišćenja kiseonika u njima.

Tkivna perfuzija se popravlja sledećim postupcima:

- 1.održavanjem prolaznosti disajnog puta i oksigenacijom
- 2.održavanjem adekvatne perfuzije i kontrolom krvavljenja
- 3.stabilizacijom traumatizovanih regija.

Trauma rezultuje poremećajima funkcija svih organa. U lečenju trauma definisani su u vremenu:

- 1.primarni pristup
- 2.sekundarni pristup
- 3.definitivno lečenje

Lečenje politraumatizovanih je veoma složeno i teško, a ishod zavisi od težine povreda i drugih faktora. Najvažniji su održavanje vitalnih funkcija na mestu akcidenta, brz i adekvatan transport do bolnice gde će se sprovesti adekvatna dijagnostika.

CILJ RADA

Cilj rada je da se prikažu postupci u obezbeđivanju vazdušnog puta kod politraumatizovanih.

DISKUSIJA

Obezbeđivanje prohodnosti disajnog puta sadrži sledeće postupke:

- zabacivanje glave unazad – defleksija glave
- primena trostrukog manevra
- postavljanje orofaringealnog tubusa

- čišćenje disajnih puteva
- instrumentalna metoda vađenja stranog tela
- endotrahealna intubacija
- urgentna traheostomija

Sve vreme politraumatizovani bolesnik treba da bude na intenzivnom monitoringu gde se kontinuirano prate krvni pritisak, puls, respiracije, EKG, vrednosti telesne temperature, centralni venski pritisak - CVP, gubitak krvi, diureza.

Procena stanja svesti kod politraumatizovanih vrši se na osnovu Glasgow koma skale – GLASGOW COMA SCORA – GCS.

Tabela 1: Glasgow coma scora - GCS

GLASGOW COMA SCORE - GCS		SCORE
OTVARANJE OČIJU (E)	Spontano	4
	Na poziv	3
	Na bol	2
	Ne	1
MOTORNI ODGOVOR (M)	Izvršava naloge	6
	Lokalizuje bol	5
	Normalna fleksija– povlačenje	4
	Abnormalna fleksija– dekortikacija	3
	Ekstenzija– decerebracija	2
	Ne – flakcidnost	1
VERBALNI ODGOVOR (V)	Orijentisan	5
	Konfuzan	4
	Neodgovarajuće reči	3
	Nerazumljivi zvuci	2
	Ne	1

Definitivni tretman zbrinjavanja politraumatizovanih uključuje stabilizaciju i korekciju vitalnih parametara i kompletno hirurško zbrinjavanje.

Naša iskustva

U Zdravstvenom centru Kosovska Mitrovica, u periodu od 01.01.2007, do 31.12.2007. god, u JIT-e, nalazilo se 375 pacijenata od kojih 20 bilo politraumatizovanih, 16 muškog pola i 4 ženskog pola.

Intubiranih je bilo 17, od toga 16 osoba muškog pola i 1 pacijent ženskog pola.

U ustanove višeg nivoa, transportovano je 16 pacijenata radi dijagnostike i nastavka lečenja.

ZAKLJUČAK

Opservacija bolesnika se obavlja za nepun minut, a prioritete mere KPCR su kontrola disajnog puta, arteficialna ventilacija, uspostavljanje cirkulacije.

Za uspešno izvođenje KPCR, neophodna je kontinuirana edukacija celokupnog tima.

LITERATURA

1. P. Lalević : Anesteziologija, Beograd, 1993.
2. D. Vučović : Intenzivna terapija, Beograd, 1998.
3. ART, Beograd, 2001.
4. Inger Liv Hovind: „Anestesisykepleie”, Oslo, Norway, 2002.
5. M. Mitrović i sar.: Osnovi urgentne medicine, Beograd, 1995.
6. A. Pavlović: Kardiopulmonalna cerebralna reanimacija, Obeležja, 2007.

MONITORING INTRAKRANIJALNOG PRITISKA

Veljović Milić, Biljana Milutinović, Jelena Pavlović, Milica Radojičić
Vojnomedicinska akademija, Beograd

SAŽETAK

Rana identifikacija i tretman sekundarnih lezija tokom akutnih moždanih oštećenja ima korisne efekte u smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Povećanje intrakranijalnog pritiska je česta pojava kod traumatske kome i drugih neurohirurških oboljenja. Nažalost, ne postoji pouzdani klinički znaci koji bi upozorili na povećanje intrakranijalnog pritiska i to je glavni razlog za direktno merenje intrakranijalnog pritiska. Intrakranijalni pritisak može porasti do značajnih vrednosti bez promena neuroloških ili vitalnih simptoma. Prema tome monitoring intrakranijalnog pritiska kod ovih pacijenata obezbeđuje rano upozoravanje o nastupajućoj neurološkoj katastrofi. Monitoringom intrakranijalnog pritiska može se prevenirati intrakranijalna hipertenzija primenom adekvatnih postupaka ili pratiti efekat terapije kod već ispoljene intrakranijalne hipertenzije.

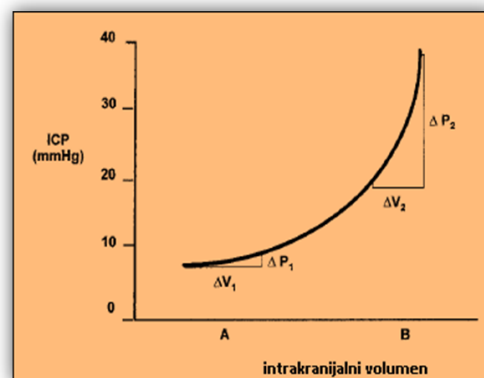
Merenje intrakranijalnog pritiska (ICP) ima važnu ulogu u tretmanu neurohirurških pacijenata. Pri prijemu pacijenta sa ozbiljnim traumatskim povredama glave, 44% njih ima srednje a 10% ima ozbiljno povećanje ICP¹. Ozbiljna intrakranijalna hipertenzija je primarni uzrok smrti kod blizu 50% pacijenata koji umiru, dok je umereno povećanje ICP udruženo sa visokim morbiditetom i lošom prognozom kod pacijenata sa mas lezijom ili difuznim oštećenjem mozga^{1,2,3}. Povećan ICP je najčešći uzrok smrti i kod drugih neurohirurških pacijenata. Monitoring ICP obezbeđuje potvrdu ili isključenje intrakranijalne hipertenzije, ranu dijagnozu mas lezije i procenu efekta terapijskih postupaka za kontrolu ICP^{1,2,3}.

Merenje intrakranijalnog pritiska je prvi put opisano od strane Leydena upotrebom ekstraduralnog senzora 1866. godine. Quincke je opisao lumbalnu punkciju 1897. godine i ubrzo zatim pritisak cerebrospinalne tečnosti u spinalnom prostoru je upotrebljavan za indirektno merenje ICP. Direktno merenje intrakranijalnog pritiska je bilo moguće sa razvojem transdjusera koji su prvi uveli 1951. godine Guillaume i Janny⁴, a posebno radovima Lundberga⁵. Do sada su opisane brojne metode za merenje intrakranijalnog pritiska.

ICP se meri kao supratentorijalni pritisak, konvencionalno u mmHg da se dopusti direktno upoređenje sa srednjim atrijskim pritiskom i omogućiti izračunavanje cerebralnog perfuzionog pritiska. Normalan ICP je od 0-10 mmHg, nivo iznad 15 mmHg postaje patološki. Lundberg sugerise da nivo iznad 20 mmHg je umereno

povećanje, a da nivo iznad 40 mmHg predstavlja ozbiljno povećanje.

Kranijum je fiksiranog volumena kod odraslih. Sastav intrakranijuma čine: moždano tkivo (85%), krvni volumen (10%), cerebralna tečnost (5%). Promena volumena bilo koje komponente mora se neutralizovati recipročnim promenama drugih komponenti da bi se ICP održao konstantnim. Povećanje moždanog volumena, prvo kompenzatorno smanjuje cerebrospinalnu tečnost potiskujući je u spinalni proktor. Ovo se nastavlja smanjenjem krvnog volumena sa kolapsom venskih sinusa. Tokom ovih kompenzatornih mehanizama ICP se uglavnom ne menja. Kada se ovi mehanizmi istroše, dalje promene intrakranijalne zapremine mogu dovesti do dramatičnog povećanja ICP (grafikon 1).



Grafikon 1: Kriva intrakranijalnog pritiska i volumena. A) Malo povećanje ICP sa povećanjem volumena pomera krivu u levo, zbog aktivacije kompenzatornih mehanizama. B) Sa iscrpljenjem ovih kompenzatornih mehanizama malo

povećanje volumena dovodi do naglog porasta ICP.

Merenjem ICP se postiže:

- Poređenjem sa arterijskim pritiskom omogućava izračunavanje cerebralnog perfuzionog pritiska (CCP)⁶. Izračunavanje CPP se može globalno meriti protok ili oksigenacija. Održavanje adekvatnog CPP je jedan od najvažnijih terapijskih ciljeva kod traumatske povrede mozga^{6,7}. Nivo ICP veći od 20 mmHg i održavanje veće od 40 mmHg mogu ozbiljno kompromitovati CPP i oni su indikatori loše prognoze^{8,9}.
- Praćenje trenda ICP.
- Praćenje odgovora na male promene intrakranijalnog volumena mogu nam dati informacije o intrakranijalnoj komplijansi.
- Praćenje promena amplitude pulsa, pritiska i talasa pritiska mogu nam omogućiti predviđanje i kliničku procenu.

Indikacije za merenje ICP su:

1. Povreda glave^{1,3,6,9}: ICP monitoring pomaže u ranom otkrivanju intrakranijalnih mass lezija, može predvideti ishod, može biti vodič i kontrola terapije i može imati prognostičke vrednosti. Fondacija za moždanu traumu (The Brain Trauma Foundation guidelines 2000) su dale indikacije za monitoring ICP kod povreda glave i monitoring se koristi kod:

- Ozbiljnih povreda glave vrednosti Glazgov koma skale 3-8: a) komatozni pacijenti sa povredom glave i patološkim nalazom CT glave; b) pacijenti sa normalnim CT glave sa dve ili više karakteristike na prijemu: godine više od 40, patološki motorni pokreti ili sistolni krvni pritisak manji od 90 mmHg.
- Umerena povreda glave sa vrednostima Glazgov koma skale 9-12: ICP monitoring je indikovao ako je postoji patološki nalaz na CT glave ili ako je pacijent u anesteziji. Rutinski ICP monitoring u manjim i umerenim povredama glave nije indikovao.

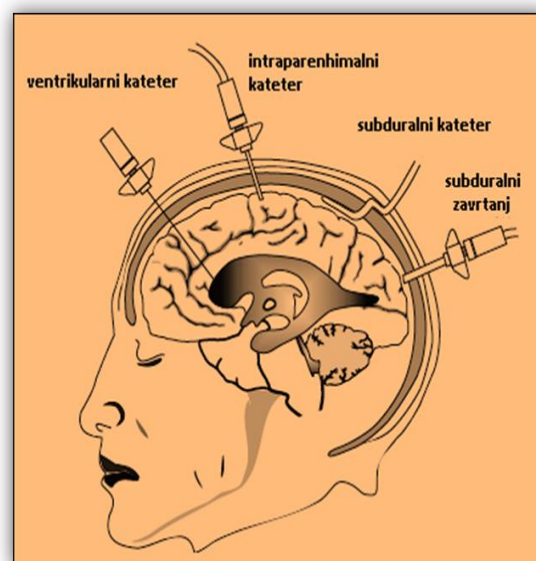
2. Hidrocefalus

3. Postoperativno

4. Metaboličke encefalopatije

Postoji nekoliko metoda za merenje ICP u zavisnosti od mesta plasiranja katetera:

- Intraventrikularni kateter^{9,10}.
- Subarahnoidalni zavrtanj, subduralno dugme, subduralni kateter^{11,12}.
- Spiegelbergov kateter^{13,14}.
- Ekstraduralni transduser¹⁵
- Fiberoptički kateter^{16,17}
- Mikročip transduser^{18,19,20}



Slika 1: Najčešći načini za merenje intrakranijalnog pritiska

Tradicionalne metode za merenje intrakranijalnog pritiska su invazivne i mogu imati razne komplikacije^{21,22}.

Istraživanja za neinvazivne, bezbedne i lako izvodljive tehnike su još u eksperimentalnim fazama ili se vrlo malo koriste (audiometrijska impedance, dopler floumetrija, oftalmodinamometrija, dvodimenzionalni transkranijalni Dopler).

Monitoring ICP se razvio u veoma korisna sredstva posebno kod pacijenata sa povredom glave. Intraventrikularni monitoring je zlatni standard ovog meranja. Klinički značajne komplikacije koje uzrokuju povećani morbiditet su retke i ne treba da odvrate od odluke za merenje ICP.



LITERATURA

1. Miller J D, Becker D P, Ward J D, Sullivan H G, Adams W E, Rosner M J. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977; 47(4): 503-516.
2. Becker D P, Miller J D, Ward J D, Greenberg R P, Young H F, Sakalas R. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 1977; 47(4): 491-502.
3. Miller J D, Butterworth J F, Gudeman S K et al. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 1981; 54(3):289-299.
4. Guillaume J, Janny P. Manometrie intracranienne continue. Inter et de la methode et premiers resultants. *Rev Neurol* 1951; 84:131-142.
5. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960; 36(Suppl 149): 1-193.
6. Lang E W, Chesnut R M. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in severe head injury. *New Horiz* 1995; 3(3):400-409
7. Juul N, Morris G F, Marshall S B, Marshall L F. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg* 2000; 92(1): 1-6.
8. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma* 2000; 17(6-7): 507-511.
9. Westhout FD, Pare LS, Delfino RJ, Cramer SC. Slope of the intracranial pressure waveform after traumatic brain injury. *Surgical Neurology* 2008; 70:70-74
10. O'Neill BR, Velez DA, Braxton EE, Whiting D, Oh MY. A survey of ventriculostomy and intracranial pressure monitor placement practices *Surgical Neurology* 2008; 70:268-273
11. North B, Reilly P. Comparison among three methods of intracranial pressure recording. *Neurosurgery* 1986; 18(6): 730-732.
12. Mendelow A D, Rowan J O, Murray L, Kerr A E. A clinical comparison of subdural screw pressure measurements with ventricular pressure. *J Neurosurg* 1983; 58(1): 45-50.
13. Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard J D. Laboratory testing of the Spiegelberg brain pressure monitor: a technical report. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1997; 63(6): 732-735.
14. Yau Y H, Piper I R, Clutton R E, Whittle I R. Experimental evaluation of the Spiegelberg intracranial pressure and intracranial compliance monitor. Technical note. *J Neurosurg* 2000; 93(6):1072-1077.
15. Raabe A, Totzauer R, Meyer O, Stockel R, Hohrein D, Schoche J. Reliability of epidural pressure measurement in clinical practice: behavior of three modern sensors during simultaneous ipsilateral intraventricular or intraparenchymal pressure measurement. *Neurosurgery* 1998; 43(2): 306-311.
16. Munch E, Weigel R, Schmiedek P, Schurer L. The Camino intracranial pressure device in clinical practice: reliability, handling characteristics and complications. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140(11): 1113-1119; discussion 1119-1120.
17. Piper I, Barnes A, Smith D, Dunn L. The Camino intracranial pressure sensor: is it optimal technology? An internal audit with a review of current intracranial pressure monitoring technologies. *Neurosurgery* 2001; 49(5): 1158-1164; discussion 1164-1165.
18. Gopinath S P, Robertson C S, Contant C F, Narayan R K, Grossman R G. Clinical evaluation of a miniature strain-gauge transducer for monitoring intracranial pressure. *Neurosurgery* 1995; 36(6): 1137-1140; discussion 1140-1141.
19. Piper I R, Miller J D. The evaluation of the waveform analysis capability of a new strain-gauge intracranial pressure MicroSensor. *Neurosurgery* 1995; 36(6): 1142-1144; discussion 1144-1145.
20. Hong WC, Tu YK, Chen YS, Lien LM, Huang SJ. Subdural intracranial pressure monitoring in severe head injury: clinical experience with the Codman MicroSensor *Surgical Neurology* 2006; 66: S2:8-S2:13
21. Blaha M, Lazar D. Traumatic brain injury and haemorrhagic complications after intracranial pressure monitoring. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76:147
22. A Rebeck JA, Murry KR, Rhoney DH, Daniel B Michael DB. Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69:381-384

PEDIJATRIJSKA ANESTEZIJA

Bojana Blagojević

Opšta bolnica Užice, Služba za anesteziju i reanimaciju

UVOD

Najmlađi pacijenti zahtevaju posebnu pažnju i pristup jer ih njihova starosna dob svrstava u red najtežih i najosetljivijih za rad.

U Opštoj bolnici Užice godišnje se obavi 6000 operacija. Od tog broja 700 pacijenata ili 12% čine deca.

U čemu se ogleda specifičnost pedijatrijske anestezije?

Zbog svojih anatomskih i fizioloških karakteristika podložni su specifičnim rizicima, koji zajedno sa opštim rizicima vezanim za anesteziološku praksu, dovode do tri puta veće učestalosti anestetičkih komplikacija u odnosu na odrasle.

Psihofizicka priprema

Pored procene fizičkog stanja velika pažnja se posvećuje psihičkom stanju deteta. Operacija i anestezija dovode do emotivnog stresa i roditelja i deteta, a neadekvatna priprema nosi rizik postoperativnih psiholoških poremećaja kao što su noćne more, tikovi, agitacija, noćno mokrenje.

U tabeli 1 je izdvojeno 5 opštih strahova vezanih za hospitalizaciju:

Tabela 1: Strahovi vezani za hospitalizaciju

STRAH od	6 meseci	6-9 meseci	4 godine	školski uzrast
Odvajanja	-	+	+	-
Bola	-	-	+	+
Nepoznatog	-	-	+	+
Kažnjavanja	-	-	+	+
Gubitka priv.	-	-	-	+

Zapažamo da se strah od odvajanja od roditelja razvija od 6-9 meseci, strah od bola,

nepoznatog i strah od kažnjavanja prisutan je u dece svih uzrasta, a strah od gubitka samokontrole i privatnosti naročito je izražen kod školske dece i tinejdžera.

Psihička priprema deteta koje može da razume počinje kod kuće od roditelja, a nastavlja se u bolnici objašnjavanjem i odgovaranjem na pitanja. Detetu koje nije sposobno da razume kažemo da ćemo ga samo slikati, staviti mu leptirića, dati da popije sok i da će biti pilot.

Dete u operacioni blok dolazi sa majkom i ostaje sa njom do ulaska u salu. Anesteziolog obavlja anesteziološku vizitu, uzima anamnezu od majke sa posebnim osvrtom na porođajnu anamnezu zbog asfiksije, kongenitalnih anomalija... Pregledom deteta proverava se respiratorna i srčana funkcija, nosna sekrecija, ima li pojave kašlja, febrilnosti, promuklosti, povraćanja. Proverava se nalaz pedijatra, laboratorijski nalazi i kada je dete uzimalo hranu (najmanje 2h od unosa tečne i 4h od unosa čvrste hrane).

Primenom 2% xyl.gela na kozu nadlanice, 20 min. pre punkcije vene, omogućava se bezbolno plasiranje PVL.

Prema telesnoj težini određuje se premedikacija. Obzirom da je najprisutniji strah od igle i i.m. davanja leka, midazolam dajemo per-oss 30 min pre operacije.

Zbog izrazitog anksiolitičkog dejstva i anterogradne amnezije Flormidal ima dominantnu ulogu u premedikaciji koja ima za cilj da sedira dete i omogući miran i gladak uvod u anesteziju bez komplikacija.

Priprema materijala za intubaciju

Kod izbora pribora za anesteziju važan je uzrast. Pripremaju se maske (trouglaste, okrugle, sa vazдушnim punjenjem), laringoskop sa



pravom i krivom spatulom u više veličina, tubusi sa kafom i bez kafa, erveji, mandren, magilove

hvataljke, ambu balon, udlage, kraći rebrasti produzetak...

Veličina tuba se određuje prema uzrastu. Do 10 god se preporučuju tubusi bez kafa, jer je kod

dece pet puta veća učestalost laringospazma nego kod odraslih. Pored odgovarajućeg, priprema se i tubus za pola broja manji i veći.

Tabela 2: Veličine tubusa prema uzrastu deteta

UZRAST	prematurus	do 6 mes.	6 mes.	1 god.	2 god.	4 god.	6 god.	8 god.	10 god.	12 god.
VELIČINA	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7

Priprema materijala za ventilaciju

Odabir sistema za ventilaciju vrši se prema uzrastu i telesnoj težini.

Kuhnov sistem je jednosmerni sistem bez apsorpcije CO₂. Primenjuje se kod dece do 12 god starosti ili 44 kg telesne težine. Koristi se balon sa otvorom - zapremine 0.5, 1, 1.5 l.

Tabela 3: Prednosti i nedostaci jednosmernog Kuhnov-og sistema

JEDNOSMERNI (KUHOV) SISTEM		
PREDNOSTI	NEDOSTATCI	RIZICI
- nema rebritinga - pravi se mali otpor - jednostavnost tehnike	- velika potrošnja anestetika - zagađenje sale anestetičkim gasovima - gubitak toplote kod dece - nedostatak vlaženja asova (suvi asovi mogu da oštete epitel trahee i da dovedu do opstrukcije tubusa)	- Nagomilavanje CO₂ (novorođenčad i odojčad stvaraju 2 puta veći CO₂ po kg/tt nego odrasli, zato je potrebna 2 puta veća alveolarna ventilacija po kg/tt) - Suviše mali protok dovodi do razređenja anestetičkih gasova sa atmosferskim vazduhom i do pojave rebritinga - Suviše veliki protok dovodi do pozitivnog pritiska u alveolama

Kružni sistem je sistem sa kanisterima i valvulama. Koriste se tanja, kraća i lakša creva i pregrađen Y nastavak zbog smanjenja mrtvog prostora (jer je poznato da deca imaju mali disajni volumen, pa se kod velikog mrtvog prostora lakše nagomilava CO₂). Kod dece preko 15-20 kg koristi se za sve tipove disanja.

Uvod u anesteziju

Da bi omogućili bezbedan uvod u anesteziju moramo poznavati fiziologiju dece.

Specifičnost intubacije se ogleda u tome što deca imaju:

- Uske nozdrve, sklone opstrukciji.
- Mala usta, veliki jezik, kratak vrat.
- Larings je položen više napred i gore (otvor glotisa u nivou c3 ili c4 pršljena) i tek kod dece sa 5 god. dostiže položaj odraslih (c5 ili c6)

- Epiglotis je mek, edematozan i lako pada pri laringoskopiji.

- Kod školske dece se može očekivati obilna sekrecija u gornjim disajnim putevima, veliki adenoidi, tonzile i klimavi ili ispali mlečni zubi.

Nakon utopljavanja deteta i uključivanja rastvora obično 5% glukoze, dete preoksigeniramo (3 l - 6 min). Priključuje se prateći monitoring i uvod započinjemo davanjem atropina 0.02mg/kg, kao prevencija bradikardije a zbog svog sijalognog dejstva ne daje se u premedikaciji.

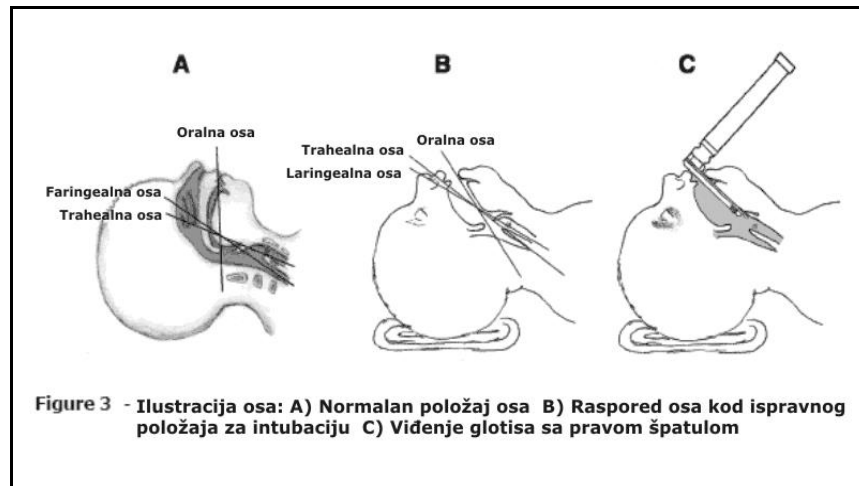
Svako dete na uvodu u anesteziju treba posmatrati kao pacijenta sa "punim stomakom", jer kod dece postoji rezidualni želudačni sok

- Trahea je duga 4cm (kod odraslih 10- 11cm), a edem njene sluzokože od 1mm sužava disajne puteve za 60%.

Uvod u anesteziju možemo započeti

Tabela 4: Specifičnosti i doze pojedinih anestetika

ANESTETIK	DOZA	SPECIFIČNOSTI
SEVORAN	7-8 %	BRZ UVOD, NAŠAO PRIMENU U 20% ANESTEZIJA
NESDONAL	3- 5 mg/kg	NE KOD NEONATUSA
KETALAR	2 mg/kg	HALUCINACIJA, AGITACIJA, UZNEMIRENOST
PROPOFOL	1-2,8 mg/kg	SAN NASTUPA TRENUTNO
LEPTO	1-1,5 mg/kg	OMOGUĆAVA DOBRU RELAKSACIJU
NORKURON	0,07-0,2 mg/kg	NEDEPOLARIZUJUĆI MIORELAKSANT
FENTANIL	1-5 my/kg	SPORIJE METABOLISANJE KOD DECE
RAPIFEN	10-100 my/kg	SNAŽNIJI, KRAĆEG DEJSTVA
ATROPIN + PROSTIGMIN	A=0,02 mg/kg P=0,05 mg/kg	OBAVEZNA, ODVOJENO DAVANJE



Slika 1: Položaji glave tokom intubacije

Intubacija se izvodi brzo, glava zauzima neutralan položaj oslonjena na potiljak. Na slici 1 pod **A** vidimo normalan položaj osa, a pod **B** je prikazan raspored osa kod ispravnog položaja za intubaciju. Odabir prave veličine tubusa je bitan, jer suviše mali izaziva otpor pri disanju, a suviše veliki tubus pravi traumu sluzokože.

Tok anestezije

U toku anestezije važna je procena i regulacija osnovnih fizioloških funkcija. A to su

- respiracija
- cirkulacija
- tkivna oksigenacija
- metabolizam
- temperaturna kontrola



Pored uvida u osnovne parametre putem saturacije i kapnografije, od velikog značaja je kliničko posmatranje boje usana,

parametri u decijem uzrastu vlažnosti i boje kože, praćenje očnih znaka i palpacija pulsa. Osnovni cirkulatorni parametri dati su u tabeli 5.

Tabela 5: Cirkulatorni i respiratorni

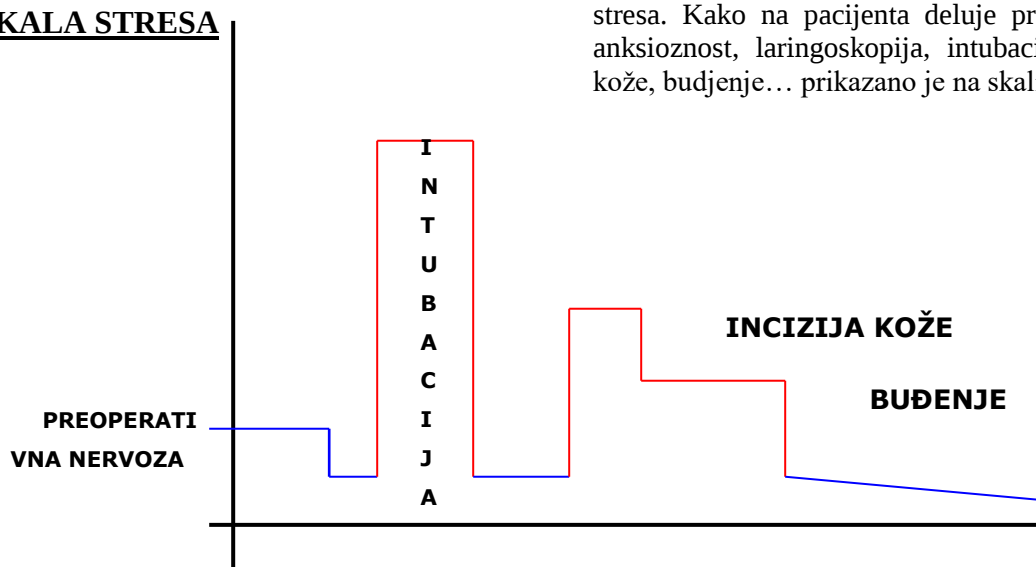
UZRAST	PULS	ART. TA mm/Hg		disajni volum.	frekv. disanja	min. ventilacija
		SISTOLNI	DIJASTOLNI			
Prematurus	150±20	50±3	30±2			
Novorođenče	130±20	67±5	42±4	21	50±10	1.05
6 meseci	120±20	90±30	60±10	45	30±5	1.35
12 meseci	120±20	96±30	66±25	78	24±6	1.78.
3 godine	150±25	100±25	65±25	112	24±6	2.46
5 godina	90±10	94±14	55±9	270	23±5	5.5
12 godina	70±17	110±15	60±9	480	18±5	6.2
odrasli	77±5	120±30	75±20	575	12±3	6.4

Kod novorođenčeta svaki pad TA za 10-15 mm/Hg zahteva ili nadoknadu cirkulatornog volumena ili smanjenje koncentracije anestetika.

Buđenje i oporavak od anestezije

Tokom anestezije i hirurške intervencije pacijent nije izložen kontinuirano istoj količini stresa. Kako na pacijenta deluje preoperativna anksioznost, laringoskopija, intubacija, incizija kože, budjenje... prikazano je na skali stresa.

SKALA STRESA



Grafikon 1: Skala stresa



Ekscitacija, strah, povraćanje, stres...prpratni su elementi buđenja iz anestezije.

Buđenje započinjemo na prve znake pacijenta kao što su pomeranje ekstremiteta,otvaranje očiju...

Povećavamo protok čistog O₂, aspiriramo farings i dajemo dekurarizaciju.

Da bi sačuvali venski put zatvaramo venu.

Tubus se vadi u fazi inspirijuma, bez istovremene aspiracije uz insuflaciju O₂. Tako da po vađenju tubusa dete započinje ekspiratornu fazu respiratornog ciklusa. Za vreme ekstubacije glava treba da je u ekstenziji, jer je ova anatomska pozicija najbolja za prve udahe.

Dete se postavlja na stranu i stavljamo supozitoriju Diklofenaka- deci > 8kg. Dozira se 3mg/kg. Ponekada se kod kraćih operacija supozitorija stavlja na uvodu u anesteziju, tako da maksimalni analgetski učinak dostiže po završetku intervencije i dete je oslobođeno bola u ranom postoperativnom periodu.

Do polaska na odeljenje dete je pod konstantim nadzorom. Poznato je da naročito kod novorođenčeta postoji sklonost ka depresiji centra za disanje zbog preostalih anestetika u organizmu, što u postanestetičkom periodu može dovesti do iznenadne apnee.

Zato je održavanje prolaznosti disajnih puteva kod dece najvažniji, najneizvesniji i najnesigurniji činilac od gubitka svesti do oporavka iz anestezije.

LITERATURA

1. Dušica M. Simić: Osnovi dečje anesteziologije, Beograd, 1999.
2. Predrag Lalević: Anesteziologija, Beograd, 1993.
3. Lj.Audi-Kolaric: Povijest razvoja dječje anestezije i intenzivnog liječenja
4. Downes JJ: Historic origins and role of pediatric anesthesiology in child health care

TORAKALNA EPIDURALNA ANALGEZIJA PO RESEKCIJ DEBELEGA ČREVEESA

Brigita Erbežnik - Zdravković, B. Smiljanić
Kiruški Sanatorij Rožna Dolina, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Uvod: Torakalna epiduralna analgezija izboljšuje okrevanje bolnikov pri operacijah debelega črevesja.

Material in metode: Retrospektivno je analiziranih 12 bolnikov, ki so bili operirani na debelem črevesju v obdobju januar-december 20007. Bolniki so bili stari med 46 in 68 let, Deset jih je bilo moških in dve ženske. Bolnikom je bil pred operativnim posegom vstavljen epiduralni kateter na višini Th 8 – Th 10. Uporabljen je bil ARROW epiduralni set z iglo G 18. Po njem je bilo aplicirano 10 ml 0,25% Levobupivacaina. Sama anestezija se je nadaljevala v obliki TIVA-e. Pol ure pred končano operacijo je vključena kontinuirana analgetska mešanica (Levobupivacain + Fentanyl + 0,9% fiziološka raztopina) po črpalki – DELTEC. Bolnik je imel epiduralni kateter 72 ur. VAS je uporabljena za določanje ocene bolnikove bolečine.

Rezultat in diskusija: 10 bolnikov ni imelo po VAS bolečine večje od 3. Dva bolnika sta dobivala Piritramid (Dipidolor) 3mg intravensko, ker je bila ocena bolnikove bolečine >3. Peristaltika se je pri bolnikih pojavila od 12-36 ur po operaciji. Bolniki so bili v bolnišnici 6 +/- 2 dni.

Zaključek: Torakalni epiduralni kateter je pripomogel k izboljšavi pooperativne bolečine, hitrejšemu okrevanju po operaciji in k prejšnjemu delovanju peristaltike po operacijah na debelem črevesju kakor pri intravenski analgeziji.

Ključne besede:: bolečina, epiduralni kateter, resekcija debelega črevesa, zdravstvena nega

UVOD

V Kirurškem Sanatoriju smo pričeli s kirurgijo s pospešenim okrevanjem pri operacijah na debelem črevesu v letu 2007. Namen tega je, da je bolnik seznanjen z navodili in, da jih razume ter da je aktivno vključen v program rehabilitacije in zdravljenja po operativnem posegu. Način za dosego ciljev kirurgije s pospešenim okrevanjem je multidisciplinarni pristop, kar pomeni, da je usklajeno sodelovanje v zdravljenju in okrevanju bolnika s strani kirurga, anesteziologa, medicinske sestre (MS) pri anesteziji, MS na oddelku; fizioterapevta, bolnika in svojcev.

Cilj kirurgije s pospešenim okrevanjem je, hitra vzpostavitev normalne funkcije črevesja, preprečevanje izgube mišične mase in hitra mobilizacija bolnika, čim hitrejša povrnitev bolnika na predoperativno raven zmogljivosti, zmanjšanje pooperativnih zapletov in obolevnosti, ter skrajšanje ležalne dobe (Mežik – Veber M., Kirurgija s pospešenim okrevanjem, Multidisciplinarni simpozij z mednarodno udeležbo, Bled 8.11.2006))

KIRURGIJA S POSPEŠENIM OKREVANJEM (fast track surgery)

Na izhod operacije vpliva več dejavnikov in nanje lahko vplivamo v različnih fazah perioperativnega obdobja:

- Vrsta operacije (minimalna invazivna kirurgija, laparoskopija)
- Bolečina – torakalno epiduralni kateter , pooperativna analgezija PCEA
- Hipokalorična prehrana (ogljikovohidratni napitki) zgodnje pooperativno hranjenje
- Ležanje v postelji (zgodnja mobilizacija)
- Tekočinska bilanca pred in po operaciji, opuščanje čiščenje črevesa dehidracija, predoperativno hranjenje zvečer pred operacijo 400 ml in 2 uri pred operacijo 200 ml ogljikohidratnega napitka
- Sposobnost bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju

V Sloveniji so sprejete smernice za teščost bolnika pri načrtovanem operativnem posegu odraslega bolnika (SZAIM 18.01.2008, Novo Mesto, povzete so po skandinavskih smernicah):



1. bolnik lahko pije bistro tekočino do 2 uri pred posegom v splošni ali področni anesteziji
2. bolnik ne sme jesti čvrste hrane do 6 ur pred uvodom v anestezijo
3. odrasli lahko popijejo 150 ml vode do 1 uro pred uvodom v anestezijo
4. žvečilka in tobak se morata prekiniti najmanj 2 uri pred uvodom v anestezijo.

TORAKALNA EPIDURALNA ANALGEZIJA

Sodobno zdravljenje akutne pooperativne bolečine pri kirurgiji s pospešenim okrevanjem se začne že pred in se nadaljuje med operativnim posegom in po njem. Z bolnikom se o pooperativni bolečini pogovorimo pred posegom v anesteziološki ambulanti. Bolnik je seznanjen, kako si lahko pomaga sam, katere možnosti so na voljo za zdravljenje bolečine in katere mu predlagamo. Torakalna Epiduralna Analgezija (TEA) je oblika področne analgezije in dobra izbira za zdravljenje akutne pooperativne bolečine po operacijah debelega črevesja. Uspešno zmanjša bolečino brez sedativnega učinka, ki ga povzročajo opioidi. Z TEA prekinemo prevajanje bolečinskega dražljaja iz periferije do osrednjega živčevja. Z aplikacijo zdravila po epiduralnem katetru (EDK) prekinemo prevajanje bolečinskih dražljajev v perifernem živčevju in bolečinski dražljaj do hrbtenjače in možganov ne pride (Pečan, 1995). Metoda uporabe EDK ima prednosti, ker nastane v področju operativnega polja dobra analgezija, bolnik pa je s to terapijo pokreten že naslednji dan ob enem pa lokalni anestetik nima učinkov na centralni živčni sistem in kardiovaskularni sistem, kot so depresija dihanja, sedacija ali padec krvnega tlaka (Oberauner, 1999).

Vloga anestezije pri kirurgiji s pospešenim okrevanjem je:

- Ustrezna anesteziološka obravnava bolnika
- Priprava bolnika
- Intraoperativna anestezija
- Pooperativna analgezija
- Preprečevanje in zdravljenje zapletov

Na izraženost pooperativne bolečine lahko vplivamo že z izbiro anestezije za operativni poseg. Z učinkovito analgezijo med operativnim posegom v precejšni meri omilimo aktivacijo bolečinskih poti v centralnem živčevju in znižamo prag za bolečino po operaciji. Z regionalno anestezijo zmanjšamo stresni odgovor

organizma pri operacijah v spodnjem delu trebuha. Pomembno je, da bolečinske poti blokiramo že pred kožnim rezom.

Pred operativnim posegom bolniku v sedečem položaju uvedemo epiduralni kateter v višini Th 8 – Th 10.

Za uvajanje epiduralnega katetra uporabljamo srednji in stranski pristop. Pod sterilnimi pogoji in v lokalni anesteziji s Tuohyjevo iglo poiščemo epiduralni prostor po metodi izgube upora s fiziološko raztopino. Če uvedemo kateter lahko in brez upora je to znak, da smo na pravem mestu. Kateter naj bo približno 3 – 5 cm v epiduralnem prostoru. Fiksiramo ga s steristripom in sterilno pokrijemo. Lego katetra vedno testiramo z 2% Xylocainom v odmerku 80 mg ter blok preverjamo z hladno tekočino ali koščkom ledu.

Operativni poseg se izvede v splošni anesteziji (TIVA - Propofol, Remifentanyl, Norcuron).

Z analgezijo po epiduralnem katetru pričnemo 30-40 minut pred zaprtjem operativnega polja (0,125% Levobupivacain + Fentanyl). Bolnik dobi začetni odmerek analgetske mešanice po epiduralnem katetru 5 ml v bolusu. Kontinuirana – neprekinjena analgezija po epiduralnem katetru se nadaljuje na operativni dan 5ml analgetske mešanice na uro + 4 ml analgetske mešanice v bolusu na 30 minut, katetrega si bolnik doda ob premočni bolečini. Po potrebi bolniku dodamo Piritramid (Dipidolor) 1,5 – 3 mg intravensko.

Bolečina se meri na tri ure pri bolniku, razen ko bolnik spi in se beleži na temperaturni list.

Prvi in drugi pooperativni dan medicinska sestra pri anesteziji pri bolniku opravi sterilno prevezo epiduralnega katetra, opazuje vbodno mesto ter morebitne spremembe na koži. Po potrebi polni in menja rezervoar z analgetsko mešanico. Po dogovoru z anesteziologom zmanjša ali zviša odmerek analgetske mešanice po EDK. Opazuje in beleži počutje bolnika, meri bolečino po VAS in morebitne odklone. Spodbuja ga k zgodnji mobilizaciji. Ob tem je pomembna zdravstvena vzgoja bolnika, da je seznanjen z zdravljenjem bolečine po operaciji, z hitrim okrevanjem in čimprejšnjim odpustom iz bolnice. Z anesteziologom se konzultira o časovni odstranitvi epiduralnega katetra. EDK se odstrani tretji pooperativni dan. Pri tem je MS pri anesteziji pozorna na vbodno mesto in konico epiduralnega katetra. Poseg se dokumentira.

MATERIAL IN METODE

Retrospektivno je analiziranih 12 bolnikov, ki so bili operirani na debelem črevesju v obdobju januar-december 2007 V Kirurškem Sanatoriju.

Bolnikom je bil pred operativnim posegom vstavljen epiduralni kateter na višini Th 8 – Th 10. Uporabljen je bil ARROW epiduralni set z iglo G 18. Po njem je bilo aplicirano 10 ml 0,25% Levobupivacaina. Sama anestezija se je nadaljevala v obliki TIVA-e. 30-40 minut pred končano operacijo je vključena kontinuirana analgetska mešanica (0,125% Levobupivacain + Fentanyl + 0,9% fiziološka raztopina) po črpalki – DELTEC. Bolniki so imeli epiduralni kateter 72 ur.

VAS je uporabljena za določanje ocene bolnikove bolečine.

REZULTATI IN DISKUSIJA

10 bolnikov ni imelo po VAS bolečine večje od 3. Dva bolnika sta dobivala Piritramid

(Dipidolor) 3mg intravensko, ker je bila ocena bolnikove bolečine >3. Peristaltika se je pri bolnikih pojavila od 12-36 ur po operaciji. Bolniki so bili v bolnišnici 6 +/- 2 dni.

ZAKLJUČEK

Torakalni epiduralni kateter je pripomogel k izboljšavi pooperativne bolečine, hitrejšemu okrevanju po operaciji in k prejšnjemu delovanju peristaltike po operacijah na debelem črevesju kakor pri intravenski analgeziji.

LITERATURA

1. M. Mežik–Veber: Kirurgija s pospešenim okrevanjem, Multidisciplinarni simpozij z mednarodno udeležbo, Bled 8.11.2006.
2. L. Oberauer: Lajšanje bolečine po torakalnih operacijah. V: Simpozij o lažšanju pooperativne bolečine. Ljubljana: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 1999: 55-64
3. M. Pečan: Akutna pooperacijska bolečina. V: 32. strokovni seminar Zdravljenje bolečine. Bled: Zbornica zdravstvene nege Slovenije, 1995: 16-22.
4. <http://www.sciendirect.com>

NUTRITIVNA POTPORA U JEDINICI INTENZIVNE TERAPIJE (JIT)

Krasimirka Grujić, Milena Cvetković, Milutin Andrić, Eva Vitić, Miljana Nikolić, Ankica Vasović
ZC Kosovska Mitrovica, Služba za anesteziju i intenzivnu terapiju

SAŽETAK

U Jedinicama intenzivne terapije (JIT) stacionirane su različite grupe pacijenata -postoperativni, teške traume i seapse. Mnogi pacijenti na prijemu su pothranjeni i do 40%. Danas znamo da pothranjenost smanjuje nutritivnu rezervu i da je nezavisni prediktor stope mortaliteta u JIT-e.

U današnje vreme JIT-e je najbezbednije mesto u bolnicama za sve rizične procedure. Nutritivna potpora je metoda ne samo nadoknade energetske potrebe i azota, već i lečenja kojim se pokušava sprečavanje pothranjenosti.

UVOD

Nutritivna potpora je dugo bila jedna od najkontraverznijih terapijskih intervencija. Zato je Ministarski savet Evrope doneo „Rezoluciju o ishrani“ u bolnicama gde se kaže da je pristup bezbednoj i zdravoj ishrani osnovno ljudsko pravo, a da odgovarajuća nutritivna podrška u bolnicama povoljno utiče na oporavak pacijenata i njegov kvalitet života.

Nutritivna potpora je invazivna medicinska procedura koja podrazumeva unošenje hranljivih materija u organizam arteficialnim putem zaobilazeći prirodan put postavljanjem sonde ili venskih katetera. Parenteralna ishrana, totalna parenteralna ishrana i intravenska ishrana predstavljaju termine koji se koriste da označe metode koje omogućavaju intravensku ishranu. Parenteralna ishrana je u svom početku zamišljena da bude spas od gladovanja namenjena uglavnom za pacijente sa gastrointestinalnim poremećajima. Godine 1656 Kristofer Vren je preko gušćeg pera i svinjske bešike infundovao psu etanol, vino i opijum. Godine 1831 Tomas Lata je za vreme epidemije kolere davao u venu bolesnika rastvore kuhinjske soli. Danas je nutritivna potpora važan deo standardnog terapijskog postupka u JIT-e. Prema savremenom shvatanju parenteralna ishrana je apsolutno indikovana u pacijenata u kojih je afunkcionalan veliki deo crevne površine, u pothranjenih pacijenata koji ne mogu da uzimaju ili apsorbuju hranu, kao i u preoperativnoj pripremi kahektičnih pacijenata, kod stanja koja se uspešno leče mirovanjem gastrointestinalnog trakta.

Principi nutritivne potpore su:

- korekcija nutritivnih parametara kod pothranjenih pacijenata,
- prevencija malnutricije,
- korekcija štetnih metaboličkih procesa.

Nutritivna potpora je metoda, ne samo nadoknade energetske potrebe i azota, već i lečenja kojim se pokušava sprečavanje pothranjenosti. Da bi nutritivna potpora zaživela kao neodvojivi deo sveukupnog lečenja, ona se mora planirati prema individualnim potrebama pacijenata. Neophodno je prepoznati pacijente sa specifičnim potrebama, znati koliko rano i koji oblik nutritivne potpore primeniti enteralni ili parenteralni.

Bolje shvatanje patofizioloških mehanizama u metaboličkom odgovoru na povredu, unapredilo je primenu parenteralne ishrane, tako da je savremena parenteralna ishrana neutralnog rizika. Precizna selekcija pacijenata, kao i unapređenje nege centralnih venskih katetera smanjile su incidencu infektivnih komplikacija.

U današnje vreme JIT-e je najbezbednije mesto u bolnicama za sve rizične procedure.

Parenteralna ishrana je metoda lečenja koja omogućava da se pacijent lišen svakog peroralnog i enteralnog unosa održi u dobroj kondiciji duži vremenski period. Njeno mesto u okviru terapije više je potpora, nego li specifičan tretman osnovnog oboljenja.

Cilj preoperativne nutritivne podrške je tretman pothranjenosti, dok se ranom enteralnom ishranom i dopunom parenteralnim putem ubrzava rehidracija pacijenata, čime se podstiče pozitivan ishod bolesti.



CILJ RADA

Kome je potrebna nutritivna potpora?

Svim obolelima u zavisnosti od stepena pothranjenosti.

Kada je potrebno zapoceti sa nutritivnom potporom?

Potrebno je poceti po stabilizaciji hemodinamskog stanja pacijenta

Na koji nacin i koliko dugo primenjivati nutritivnu potporu?

Enteralna, parenteralna ili mesovita ishrana se primenjuju u zavisnosti od vrste oboljenja.

Kako i kada preci na peroralnu ishranu?

Prelaz na normalnu peroralnu ishranu mora da bude vrlo postepen.

Adaptacijski period prilagođavanja intestinalne i motoricke sekrecijske funkcije na fizioloske uslove normalne ishrane traje razlicito, od nekoliko dana do vise nedelja i meseci, u zavisnosti od indikacija za nutritivnu potporu.

MATERIJAL I METODE

U Zdravstvenom centru Kosovska Mitrovica u JIT-e u periodu od 01.01.2007.g. do 31.12. 2007.g. lečeno je 375 pacijenata, od kojih je 261 pacijent lečen operativno a 114 pacijenata tretirano konzervativno. Uvidom u medicinsku dokumentaciju u JIT-e Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici svaki pacijent je dobio neki vid nutritivne potpore. Vrstu nutritivne potpore smo prilagođavali individualnim potrebama pacijenata. U zavisnosti od vrste rastvora (10% Aminosol, 15% Aminosol, 8% Hepasol, 10 % i 20% Lipovenez, Cabiven) određivali smo i put infundovanja, preko periferne intra venske kanile ili centralnog venskog katetera. Sprovodili smo i enteralnu ishranu uglavnom preko sonde.

DISKUSIJA

Nutritivna potpora je uvek potrebna onda kada pacijent ne može da uzima hranu ili može samo u ograničenoj meri ili kada povećana potrošnja energije, gubitak belančevina ili pojačana razgradnja tkiva dovode do propadanja pacijenta - kaheksija.

Pothranjenost i prateći poremećaji se često postepeno i sporo razvijaju, pa najčešće na početku ne prouzrokuju nikakve dramatične kliničke analize. Zbog toga je potrebno

blagovremeno misliti na parenteralnu ishranu, jer odbrambena moć pacijenta i prema komplikacijama i njegov oporavak uveliko zavise od toga da li se njegovo stanje ishrane popravilo ili pogoršalo.

Osnovni zadatak nutritivne potpore je da se u tolerantnom volumenu tečnosti obezbedi potrebna količina energetskih i nutritivnih supstancija, mikro i makrominerala i vitamina. Balansirana totalna parenteralna ishrana treba da obezbedi bar 10 do 20% proteinskih i 80 do 90% neproteinskih kalorija. Poželjno je da odnos ugljenohidratnih i lipidnih kalorija bude 60:40 ili 50:50%.

ZAKLJUČAK

Nutritivna potpora je uvek potrebna kada pacijent ne može da uzima hranu ili može samo u ograničenim količinama. Rana nutritivna potpora kod najvećeg broja pacijenata olakšala je i ubrzala postoperativni tok. U danasnje vreme JIT-e je najbezbednije mesto u bolnicama za sve rizične procedure.

LITERATURA

1. D. Simic: Racionalna terapija, Beograd, 1993, 503-556
2. P. Lalevic: Anesteziologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1999, 839-862.
3. D. Vučović: Intenzivna terapija, Beograd, 1998, 183-226
4. A. Ruzić: Parenteralna ishrana, Praxis medica, Beograd-Zagreb, 1991.
5. M. Giner: Laviano et al: In 1995 a corelation herwen malnutrition and poor ontcomes in critically illpatients still exists, Nutrition 12:23-9, 1996.
6. Zbornik sažetaka , UINARS, Prvi kongres , Vrnjačka Banja, 2007; 43-69
7. M. Popović, M. Petrović, i sar.: Parenteralna terapija u hirurgiji, Beograd 1997, 188-254
8. M. Bozović: Ishrana hirurskih bolesnika, Opearativna hirurgija, Medicinska knjiga, Beograd, 1987., 113-128.
9. Luckey A, Livingston E, Tache Y.: Mechanismus and treatment of postoperative ileus, Archives of Surgery, 2003.
10. D. Filipović i sar.: Ishrana zdrave i bolesne dece, Beograd, 1991, 119-256.

IN VIVO "REMODELIRANJE/SEROKONVERZIJA" TKIVNO-KRVNOGRUPNOG SISTEMA ABO/H TRANSPLANTACIJOM MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE

Bela Balint, Marika Ljubenov, Milena Todorović,
Gordana Ostojić, Sašo Rafajlovski, Dragana Stamatović, Miroljub Trkuljić
**Institut za transfuziologiju, VMA, Beograd; Klinika za hematologiju, VMA, Beograd;
Klinika za hematologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd**

Principi na kojima se zasniva transplantacija matičnih ćelija (MĆ) hematopoeze u lečenju bolesnika, izvedeni su iz eksperimentnih modela hematopoeze (1–4). Transplantacija MĆ je terapijski metod kojim se obezbeđuje zamena/obnova oštećenih, odnosno funkcionalno manje vrednih ćelija hematopoeze zdravim MĆ. Transplantacija MĆ obezbeđuje kompletnu i dugotrajnu rekonstituciju hematopoetskog sistema posle mijeloablativne (najčešće) terapije ili oštećenja kostne srži koja ugrožavaju život bolesnika (4–9).

Populacija MĆ predstavlja "razvojni kontinuum" ćelija i njihovih prethodnika različitog stepena zrelosti. Opisuju se kao ćelijska grupacija piramidalne organizacije koju čine tri glavna odeljka hematopoeze: a) odeljak totipotentnih, multipotentnih ili pluripotentnih MĆ; b) odeljak oligopotentnih i unipotentnih (opredeljenih) MĆ i c) odeljak morfološki prepoznatljivih, ali još uvek nezrelih prekurzora i ćelija (8–12). Toti/pluri/multipotentne MĆ mogu biti definisane kao ćelije sa karakteristikama samoobnavljanja sopstvene populacije, sposobnošću diferentovanja u ćelije svih krvnih loza, velikim proliferativnim kapacitetom i sa mogućnošću kompletne i trajne rekonstitucije hematopoeze kod primaoca sa suprimiranom sopstvenom hematopoezom. Iako je ova populacija ćelija brojčano vrlo mala, ona obezbeđuje neprekidno stvaranje dovoljnog broja novih krvnih ćelija (5, 12).

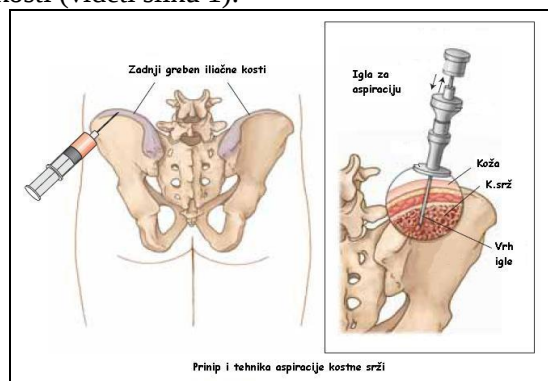
Obeležavanje ćelija imunohemijskim markerima (površinski antigen CD34) i uvođenje njihove selekcije omogućili su izdvajanje i koncentrisanje (pozitivna selekcija) različitih populacija MĆ (13–15). Procedurama selekcije, moguće je takođe redukovati broj limfocita T ili malignih ćelija (negativna selekcija) u suspenziji MĆ. Redukcija broja limfocita T u suspenziji se izvodi radi prevencije bolesti "kalem protiv domaćina" (Graft versus Host Disease – GvHD). Međutim, njihovo otklanjanje će rezultovati i otežanim prihvatanjem kalema ili izostankom

efekta "kalem protiv leukemije" (Graft versus Leukemia – GvL). Pozitivna selekcija CD34⁺ ćelija, je neophodna za njihovu ex vivo ekspanziju (6–8). Danas se razlikuju dve subpopulacije CD34⁺ ćelija: a) primitivniji podtip (sa markerima CD34⁺/CD33[−], CD34⁺/CD38[−], CD34⁺/HLA-DR[−], CD34⁺/CD90⁺) i b) zrelija podrupa MĆ (sa markerima CD34⁺/CD33⁺, CD34⁺/CD38⁺, CD34⁺/HLA-DR⁺, CD34⁺/CD90[−]) (11).

Plastičnost je skoro otkrivena biološka karakteristika MĆ – zahvaljujući njoj, one poseduju potencijal za "preobražaj" (transdiferencijacija) u ćelije različitih ćelijskih linija i tkiva. MĆ hematopoeze ispoljavaju dve vrste plastičnosti – intrahematopoetsku (unutrašnju ili linijsku) i intersistemska. Prva vrsta plastičnosti je svojstvo opredeljenih MĆ da mogu u odgovarajućim uslovima da se konvertuju u ćelije druge loze. Intersistemska plastičnost podrazumeva sposobnost MĆ da se diferenciraju u ćelije miokarda, ćelije jetre, epitelne ćelije, nervne ćelije – te su one primenjuju u kardiologiji, neurologiji i drugim medicinskim disciplinama u cilju obnove oštećenog tkiva (16–20).

Izvori i kolekcija matičnih ćelija hematopoeze

Prikupljanje MĆ iz kostne srži aspiracijama. Uzimanje MĆ iz kostne srži se ostvaruje aspiracijama iz zadnjeg i prednjeg grebena bedrene, a po potrebi (veoma retko) i iz grudne kosti (videti sliku 1).



Slika 1: Prikupljanje MĆ iz kostne srži

Procedura se izvodi u operacionoj sali, uz opštu anesteziju davaoca. Da bi se obezbedio potreban broj – najmanje 3×10^8 kgtm primaoca – ćelija sa jedrom (tzv. nukleisane ćelije), među kojima su i MĆ, treba uraditi oko 100–200 uboda/aspiracija, pri čemu zapremina pojedinačnog aspirata iznosi ne više od 3–5 mL, a ukupni volumen aspirata u proseku 800–1 000 mL, odnosno najviše 15–20 mL/kg telesne mase davaoca (6).

Po prikupljanju, aspirat ćelija kostne srži treba profiltrirati u cilju otklanjanja partikula masnog tkiva i ćelijskih agregata. Antikoagulacija se obezbeđuje pomoću antikoagulantno-konzervišućeg rastvora koji sadrži citrat ili upotrebom heparina u fiziološkom rastvoru NaCl. Volumen aspirata kostne srži je relativno veliki i sadrži eritrocite u velikom broju. U cilju sprečavanja pojave anemije kod davaoca, oko sedam dana pre transplantacije treba prikupljati njegovu krv za autolognu transfuziju koja se izvodi tokom prikupljanja ćelija kostne srži (posebno ako je $Hb \leq 125$ g/L). Potrebna je i redukcija volumena aspirata i broja eritrocita (procesiranje) – ukoliko se radi o transplantaciji između osoba inkompatibilnih u sistemu ABO. Slični zahtevi postoje ukoliko se izvodi kriokonzervacija MĆ (autologna transplantacija) da bi ukupna količina potrebnog dimetil-sulfoksida (DMSO) bila manja i da bi bio postignut manji stepen hemolize posle odmrzavanja (6–8).

Prikupljanje MĆ aferezom. Transplantaciju MĆ prikupljenih iz periferne krvi karakterišu: a) odsustvo rizika od infekcije kostiju multiplim punkcijama i aspiracijama i opšte anestezije; b) brža rekonstitucija hematopoeze i c) ređe prisustvo malignih ćelija u afereznom produktu kod određenih bolesti nego u aspiratu (21–27). Iz navedenih razloga broj bolesnika tretiranih transplantacijom MĆ iz periferne krvi je u stalnom porastu.



Slika 2: Prikupljanje MĆ iz periferne krvi

Da bi prinos MĆ bio zadovoljavajući, potrebna je njihova mobilizacija u perifernu krv. Zavisno od vrste transplantacije, ona se postiže: a) primenom citostatika (za autolognu transplantaciju), na primer, ciklofosfamida u dozi od 3–7 g/m² telesne površine bolesnika ili polihemioterapijom; b) supkutanom primenom rekombinantnog faktora rasta granulocitopoeze (rHuG-CSF) u dozama 5–10 µg/kgm za alogenu, odnosno 12–16 µg/kgm za autolognu transplantaciju ili c) kombinacijom prva dva postupaka (6, 22–24).

Efikasnost afereznog prikupljanja MĆ treba da bude procenjena kvantifikacijom MNĆ i serološki prepoznatljivih CD34⁺ ćelija. Većina autora smatra da je potrebno da broj MNĆ bude najmanje oko 4×10^8 /kgm i broj CD34⁺ ćelija oko 5×10^6 /kgm primaoca da bi transplantacija mogla biti uspešna. Iako su opšteprihvaćene, navedene vrednosti samo sa rezervom mogu garantovati trajnu rekonstituciju hematopoetskog sistema po transplantaciji. Da bi vrednosti MNĆ i CD34⁺ mogle biti postignute, potrebno je da: a) volumen procesirane krvi jednom procedurom afereze iznosi oko dva volumena cirkulišuće krvi, pri čemu afereza traje oko 3–4 sati i b) afereze budu izvođene dva do tri puta, pri čemu volumen procesirane krvi u proseku iznosi oko 20–25 L (6–8, 22).

Ukoliko je ukupni volumen procesirane krvi tokom jedne procedure afereznog prikupljanja MĆ veći od spomenutih vrednosti, tj. iznosi 15–20 L ili više, odnosno najmanje tri volumena bolesnikove krvi, govori se o "aferezi velikog volumena" (Large Volume Leukapheresis – LVL). Inače, u Institutu za transfuziologiju VMA izvođenjem jedne (a ređe dve) procedure LVL bilo je moguće obezbediti (u oko 90% slučajeva afereza) dovoljan broj MĆ za brzu i kompletnu rekonstituciju hematopoeze u većine bolesnika (6–8, 27).

MĆ treba transfundovati neposredno po pripremanju preko centralnog venskog katetera. Po potrebi one mogu biti skladištene u tečnom stanju najduže do 72 sata na temperaturi od $4 \pm 2^\circ\text{C}$ (alogene transplantacije) ili u zamrznutom stanju do terapijske primene (autologne transplantacije). Dugotrajno skladištenje MĆ podrazumeva njihovu kriokonzervaciju (6).



Osnovi imunohematologije i hemoterapije ABO–inkompatibilnih transplantacija MĆ

Prisustvo antigena ABO moguće je dokazati na prekursorima eritrocita, odnosno na eritroblastima. Utvrđeno je da količina D antigena na pronormoblastima iznosi svega oko jednu četvrtinu od ukupne količine tog antigena na zrelih eritrocitima. Ispitivanjima prekursora različite zrelosti eritrocitne loze, brojni krvnogrupni antigeni su dokazani već na eritroblastima. Tako, uz ranije utvrđeno prisustvo antigena A₁, B i H, uočena je i ekspresija antigena sistema Rhesus, MNS, P, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy i Kidd. Izgleda da se početak sinteze hemoglobina u ćelijama i ekspresija specifičnih glikoforina na eritrocitnoj membrani odigrava na istom stepenu sazrevanja ćelija (7, 8).

U strukturi eritrocitne membrane i u tkivima, odnosno u nekim od telesnih tečnosti (liposolubilne i hidrosolubilne grupnospecifične supstance) biosinteza i ekspresija antigena ABO/H je pod kontrolom regulatornih gena lokalizovanih na hromozomu 9. Svaki gen (ima ih tri) kodira jednu glikoziltransferazu – a to su: fukozil–transferaza, N–acetil–galaktozaminil–transferaza i galaktozil–transferaza. To su enzimi odgovorni za transfer i vezivanje specifičnog imunodominantnog monosaharida za membranski proteinski, odnosno lipidni lanac ili nosač (7, 28). Proces je nazvan kao glikozilacija i rezultuje vezivanjem nekog od specifičnih monosaharida (fukoza, N–acetil–galaktozamin i galaktoza) – tj. ekspresijom tri različita antigena (H, A i B). Krajnji ishod ovog procesa je formiranje četiri poznate krvne grupe A (antigen A), zatim B (antigen B), AB (antigeni A i B) i O (antigen H). S obzirom na to da postoje dve različite A glikoziltransferaze, tačnije N–acetil–galaktozaminil–transferaze – jedna sa visokom i druga sa nižom efikasnošću glikozilacije – razlikuju se dve podgrupe A, sa različitim stepenom ekspresije antigena A, koje su označene kao A₁ i A₂ (8, 28, 29).

Zdrave, ondnosno imunski nesuprimovane osobe proizvode antitela anti–A i/ili anti–B protiv antigena krvnih grupa ubrzo posle rođenja. Ova, tzv. prirodno–prisutna antitela anti–A/B su predominantno imunoglobulini klase M (IgM), iako mogu biti i klase G (IgG). Inače, osobe sa krvnom grupom O u nešto većoj količini proizvode antitela anti–A i/ili anti–B klase IgG u

odnosu na pripadnike krvne grupe A, odnosno B (7, 8, 29).

Imunska osnova transplantacija MĆ je od posebnog značaja. Kompatibilnost u glavnom histokompatibilnom sistemu, odnosno sistemu HLA od presudnog je značaja za uspešnost alogene transplantacije MĆ. Inkompatibilnost u tkivno/krvno–grupnom sistemu ABO/H nije kontraindikacija za izvođenje alogenih transplantacija solidnih organa i tkiva, odnosno MĆ. Naime, takav tretman, odnosno terapijski modalitet izvodi se u skoro jedne trećine od ukupnog broja transplantacija (8, 29–40). Na osnovu (ne)usklađenosti u sistemu ABO, razlikuju se tri vrste inkompatibilnosti sa svojim specifičnim imunskim i kliničkim odlikama – a to su: minor, major i bidirekcijska (major/minor) inkompatibilnost ABO (6–8).

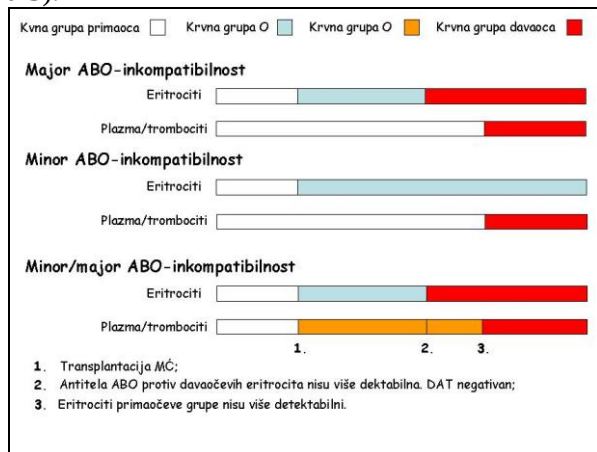
O major inkompatibilnosti govori se kada primalac MĆ ima prirodno–prisutna antitela ABO ili neka druga iregularna antitela – kao što su anti–D iz sistema Rhesus ili anti–K iz sistema Kell – usmerena protiv antigena koja se nalaze na membrani eritrocita davaoca. ABO–inkompatibilna transplantacija zahteva izvođenje posebnih postupaka u peritransplantacijskom periodu. Tako, ukoliko je titar (plazmatski sadržaj) aloantitela primaoca visoki, potrebno ih je otkloniti izmenama plazme iz cirkulacije. Priprema suspenzije MĆ podrazumeva otklanjanje (procesiranjem) eritrocita iz produkta MĆ uzetih aspiracijama iz koštane srži. Prikupljanje MĆ iz periferne krvi pomoću separatora krvnih ćelija podrazumeva automatizovanu redukciju broja eritrocita u ćelijskoj suspenziji. Primaoci ABO–inkompatibilnih MĆ mogu stvarati antitela anti–A/B u posttransplantacijskom periodu narednih tri do četiri meseca, a ponekad i duže (6–8). Major ABO–inkompatibilnost može da utiče na oporavak eritrocitopoeze, ali obično ne i na oporavak globalne hematopoeze. Takva transplantacija može biti udružena sa pojavom sporednih efekata i komplikacija, na primer teška neposredna hemolizna reakcija, čista aplazija eritrocitne loze (Pure Red Cell Aplasia – PRCA), češća pojava bolesti "kalem protiv domaćina" (Graft versus Host Disease – GvHD) i drugo (30–39).

Minor inkompatibilna transplantacija predstavlja stanje kada u davaočevoj plazmi (tako i u aspiratu) postoje prirodno–prisutna antitela anti–A/B – a ređe imunska antitela različite specifičnosti – usmerena protiv antigena

primaočevih eritrocita. Pre primene MĆ, potrebno je redukovati količinu plazme, a time i antitela procesiranjem suspenzije ćelija (6–8). U suprotnom, minor inkompatibilna transplantacija mogla bi rezultovati odloženom imunskom hemolizom koja se manifestuje između +7 i +10 dana. Ova odložena hemoliza nije uvek posledica pasivnog unošenja inkompatibilnih antitela, već može biti izazvana *de novo* produkcijom antitela od strane donorskih limfocita B. Zato, minor inkompatibilnost je udružena sa većim rizikom hemolize, ako je broj limfocita B veći u suspenziji MĆ (6–8). Ima podataka i o češćoj pojavi GvHD kod minor inkompatibilne transplantacije (32), mada postoje i mišljenja da ABO–inkompatibilnost ne utiče na pojavu ove komplikacije (34).

Major/minor ili bidirekcijska inkompatibilnost ABO predstavlja kombinaciju opisane major i minor inkompatibilnosti, a time predstavlja rizik za primaoca zbog mogućeg razvoja (kao što je već rečeno) različitih imunski posredovanih komplikacija: reakcija "domaćin protiv kalema" i GvHD (32, 36).

Generalno posmatrano, kod major ABO–inkompatibilnih transplantacija MĆ treba transfundovati eritrocite krvne grupe primaoca dok su primačeva aloantitela prvobitne specifičnosti (anti–A/B) detektabilna u cirkulaciji, odnosno dok rezultat direktnog antihuman–globulinskog testa (DAT) ne postaje negativan (6). Plazma i svi hemoprodukti koji sadrže veće količine plazme (na primer, koncentrovani trombociti) treba da budu krvne grupe davaoca, da ne bi došlo do pasivnog transfera (infuzijom) "inkompatibilnih" antitela anti–A/Anti–B (videti sliku 3).



Slika 3: Suportivna hemoterapija kod ABO–inkompatibilne transplantacije MĆ

Suprotno tome, bolesnicima lečenim minor inkompatibilnom transplantacijom MĆ, treba transfundovati eritrocite davaočeve krvne grupe, odnosno plazmatske produkte i trombocite krvne grupe primaoca – dok prvobitni (sopstveni) eritrociti ne "iščeznu" iz krvotoka. Najzad, bolesnicima lečenim major/minor ABO–inkompatibilnom transplantacijom MĆ treba transfundovati eritrocite krvne grupe O dok su im detektabilna prvobitna aloantitela, odnosno plazmatske produkte i trombocite grupe AB dok su u njihovoj cirkulaciji detektabilni prvobitni eritrociti (6).

Bolesnici kojima se planira transplantacija MĆ u peritransplantacijskom periodu su imunosuprimovani – delimično zbog osnovnog oboljenja (pri nekim hematološkim malignitetima), a još više usled intenzivne radio–hemioterapije u pripremnom (kondicionom) režimu. Zbog toga, za njih terapijska primena ćelijskih hemoprodukata (transfuzije koncentrovanih eritrocita, granulocita i trombocita, ali i sveže plazme (tj. nezamrzavane plazme zbog prisustva rezidualnih imunokompetentnih ćelija) predstavlja faktor visokog rizika za razvoj *transfuzijom udružene bolesti "kalem protiv domaćina"* (TA–GvHD). U cilju prevencije ove veoma teške komplikacije, u posttransplantacijskom periodu potrebno je transfundovati alogene hemoprodukte prethodno ozračene gama zracima u dozi od 15–25 Gy (6–8).

Na kraju, treba posebno istaći da počev od pripremne faze pretransplantacijskog tretmana bolesnika, svi ćelijski hemoprodukti namenjeni suportivnom lečenju treba da budu (pored već spomenutog ozračivanja gama zracima) sa redukovanim brojem leukocitima (leukodeplecija). To se postiže fitrovanjem hemoprodukata (koncentrovani eritrociti i trombociti) kada stepen leukodeplecije treba da iznosi $\geq 3-4 \text{ Log}_{10}$ radi prevencije alosenzitizacije i TA–GvHD (6).

Imunohematološka potvrda prihvatanja alogenih MĆ

Pored tipizacije u sistemu HLA, osnovna imunohematološka ispitivanja primoca i davaoca MĆ u peritransplantacijskom periodu obuhvataju ispitivanje DAT i indirektnog antiglobulinskog testa (IAT), određivanje krvnogrupne pripadnosti u sistemima ABO, Rhesus (fenotipizacija na antigene C, c, D, E, e, C^w), kao i kompletnog

eritrocitnog fenotipa po svim klinički značajnijim krvnogrupnim sistemima (6–8, 41, 42).

Hemofenotipizacija, pored sistema ABO i Rhesus obuvata ispitivanje sledećih antigena na eritrocitima: K i k, zatim Jk^a i Jk^b, Fy^a i Fy^b, P₁, M, N, S, s, Le^a, Le^b, Kp^a, Kp^b, odnosno Lu^a i Lu^b (29). U slučajevima kada je DAT pozitivan, potrebno je vezana antitela sa eritrocita eluirati metodama koje ne dovode do destrukcije eritrocitnih antigena ili eritrocitne membrane i tek onda uraditi fenotipizaciju eritrocita. U te svrhe, najčešće se izvodi elucija hlorokvinom ili toplotom. Pored hemofenotipizacije, važan je i skrining seruma na prisustvo iregularnih antitela usmerenih protiv antigena eritrocita (7).

Ukoliko se planira major ABO–inkompatibilna transplantacija MČ radi sprečavanja intravaskularne hemolize prilikom infuzije ćelija (sa prisutnim eritrocitima u suspenziji), neophodno je odrediti titar antitela (klase IgG i IgM) usmerenog protiv inkompatibilnog antigena eritrocita davaoca. Ukoliko je titar veći od 8 ili 16, potrebno je redukovati plazmatski sadržaj antitela izmenama plazme nekoliko uzastopnih dana pre i na dan transplantacije (tj. nultog dana), a dalje ih pratiti tokom i posle transplantacije. Neposredno posle izvedene transplantacije MČ (alogene, autologne ili singene), potrebno je kontrolisati DAT i IAT, i to: posle 2 sata i odnosno 24 sata od završene intervencije, uporedo sa ispitivanjem ostalih biohemijskih pokazatelja (6–8, 30–39).

Uprkos intenzivnom pretransplantacionom kondicionom režimu (hemioterapiji i ozračivanju), neke od primaočevih ćelija mogu preživeti i sledstveno tome postojati zajedno sa davaočevim ćelijama posle transplantacije. Dvostruka ćelijska populacija (fenomen hematopoetskog himerizma), može imati i povoljni efekat – doprinevši imunskoj toleranciji. Ova tolerancija se razvija kod uspešnih transplantacija i dozvoljava normalnu imunsku rekonstituciju. Za razliku od spomenutog mešanog himerizma, kompletni himerizam ili potpuna zamena domaćinovog hematopoeznog tkiva davaočevim ćelijama (na primer, donor specifičnim eritrocitima – DSE) je veoma retka pojava posle transplantacije MČ – radi se o fenomenu pretežno teorijskog, a ne praktičnog aspekta iako je termin u upotrebi (6–8).

Tipičan primer kompletnog himerizma ili potpune konverzije specifičnih antigena odgovarajućih eritrocitnih krvnogrupnih sistema

posle izvedene ABO major/minor transplantacije (primena mikroaglutinacijske tehnike u karticama) prikazan je u slikama 4a, 4b i 4c.



Slika 4a: Rezultat hemofenotipizacije bolesnice pre transplantacije



Slika 4b: Rezultat hemofenotipizacije davaoca (sestra) ABO–inkompatibilnih MČ



Slika 4c: Rezultat hemofenotipizacije bolesnice posle transplantacije

Slika 4a i 4b pokazuju razliku ekspresije pojedinih kod primaoca i davaoca MĆ eritrocitnih antigena u krvnogrupsnim sistemima ABO, Rhesus, Duffy, Kidd i MNS pre izvedene alogene transplantacije. Koje su promene konstatovane u fenotipu bolesnice posle prihvatanja alokalema (+52. dan = 90% DSE; +73. dan = 100% DSE) vidljivo je u slici 4c.

Praćenje uspešnosti transplantacije MĆ podrazumeva praćenje dinamike prihvatanja kalema, odnosno dinamike pojavljivanja eritrocita sa novim karakteristikama antigena krvnih grupa u cirkulaciji transplantiranog bolesnika. Obično nije dovoljno ispitivati samo pripadnost tih eritrocita u krvnogrupsnom sistemu ABO jer se tako često ne mogu razdvojiti transfundovani od "novo stvorenih" eritrocita. Potrebno je zato pratiti nastajanje ili gubitak još nekih antigena iz drugih krvnogrupsnih sistema, kao markera prihvatanja kalema. Korišćenjem tehnike aglutinacije u čvrstoj fazi tj. u kolonama – identifikacijskih (ID) kartica moguće je istovremeno videti i tri populacije (na osnovu razlika u antigenima) eritrocita prisutnih u cirkulaciji: eritrocite primaoca, davaoca i transfundovane eritrocite, čak i semi-kvantitativno proceniti njihovu zastupljenost u cirkulaciji (7, 43, 44).

Molekularno-genetske tehnologije se svakako mogu primeniti za potvrđivanje prisustva antigena A i B (u sistemu ABO) i antigena D (u sistemu Rhesus), kao i antigena drugih eritrocitnih krvnogrupsnih sistema. Za pravilnu interpretaciju dobijenih rezultata analize genomske DNK potrebno je dobro poznavanje molekulske osnove različitih antigena. U izvesnim slučajevima fenotipska ekspresija antigena ne mora biti u korelaciji sa utvrđenim genotipom. Primer za ovu nepodudarnost je redak fenotip Fy(a-b-) u sistemu Duffy (7, 8, 41, 42). Pogrešna interpretacija rezultata moguća je i u slučajevima ispitivanja DNK kod osoba kod kojih je prethodno izvršena transplantacija MĆ ili transplantacija stem ćelija. Uzrok pogrešnih interpretacija genske analize DNK može, takođe, da bude i surogat roditeljstvo ili veštačko oplodjenje, dve pojave koje nisu tako retke u današnje vreme.

Imunski posredovani sporedni efekti ABO–inkompatibilnih transplantacija

S obzirom da postoji rizik od hiperakutnog odbacivanja alokalema, major ABO–inkompatibilnost predstavlja važan kriterijum za

izbor davaoca kod transplantacije organa. Postojanje prirodno–prisutnih aloantitela protiv oligosaharida tkivno–krvnogrupsnih antigena ABO/H – koji su ekspresivani i na ćelijama mnogih tkiva, tako i na ćelijama endotela – su potencijalni uzrok za hiperakutno odbacivanje. Istina, danas stoje na raspolaganju efikasne procedure za savlađivanje ove imunske barijere: izvođenje selektivne terapijske izmene plazme sa ekstrakorporalnom imunoadsorpcijom i primena antitela anti–CD20 (35, 40).

O relativno manjem uticaju ABO–inkompatibilnosti za nastanak posttransplantacijske hemolize, odbacivanja kalema ili GvHD prilikom primene MĆ prikupljenih iz kostne srži, uz agresivno mijeloablativno kondicioniranje, ima objavljenih podataka (33). Primenu MĆ prikupljenih iz periferne krvi sa nemijeloablativnim kondicioniranjem karakterišu veći broj zrelih imunokompetentnih ćelija u afereznom produktu (7, 33). Imunske reakcije udružene sa ABO–inkompatibilnom transplantacijom, možda bi mogle imati neke direktne ili indirektne antitumorske efekte (GvL), posredstvom oslobođenih citokina i/ili aktivacijom ćelija NK. Pretpostavlja se da do ovih manifestacija dolazi usled prisustva i delovanja specifičnih oligosaharidnih determinanti krvnogrupsnih antigena sistema ABO (32).

Zbog nezavisnog nasleđivanja gena ABO i HLA, ABO–inkompatibilnost ne predstavlja kontraindikaciju za transplantaciju MĆ. Inače, kod bolesnika podvrgnutih transplantaciji MĆ od HLA–identičnog davaoca, potencijalna neusaglašenost u krvnogrupsnom sistemu ABO postoji u oko 30–40% izvedenih procedura (7). Pored ABO–inkompatibilnosti, poznate su transplantacije MĆ sa neusaglašenim statusom davaoca i primaoca u krvnogrupsnim sistemima Rhesus, Kell, Kidd, MNS i Lewis. Reč je o transplantacijama kada u cirkulaciji bolesnika postoje iregularno imunske antitelo usmereno protiv antigena spomenutih krvnogrupsnih sistema davaoca. Inkompatibilnost u krvnogrupsnim sistemima eritrocita ne bi trebalo da usporava opštu rekonstituciju hematopoeze, tj. oporavak leukocita i trombocita (6–8). Brojne kliničke studije (32–39) istražuju sveukupni uticaj ABO–kompatibilnosti na klinički tok i pojavu potencijalnih komplikacija, neke od njih biće ukratko prikazane i prodiskutovane u narednom delu teksta.

Kao što je već je spomenuto, inkompatibilnost je klasifikovana na osnovu specifičnih aloantitela (prirodno–prisutnih i/ili imunskih) protiv odgovarajućih eritrocitnih antigena bolesnika, odnosno davaoca. O major inkompatibilnosti je reč kada bolesnik ima antitela protiv davaočevih eritrocitnih antigena. Minor inkompatibilnost je situacija kada davalac ima aloantitela protiv bolesnikovih eritrocitnih antigena. Pri tome, ta antitela ne moraju da se ograniče samo na krvnogrupni sistem ABO, nego mogu biti iregularna antitela iz drugih eritrocitnih sistema. Najzad, major/minor, dvosmerna ili bidirekcijska inkompatibilnost je ta u kojoj i bolesnik i davalac imaju aloantitela protiv eritrocitnih antigena druge osobe iz transplantacijskog para. Bidirekcijska inkompatibilnost je svojstvo krvnogrupno sistema ABO (6–8, 32–39).

Generalno, major inkompatibilnost može biti udružena ponekad i sa po život bolesnika opasnim imunskim posledicama čije zdravlje je već narušeno – kako osnovnim poremećajem, tako agresivnim kondicionim tretmanom. Od tih komplikacija treba spomenuti, na primer, tešku intravaskulnu hemoliznu reakciju koja se manifestuje neposredno po infuziji MČ, kada primaočeva aloantitela reaguju sa unetim eritrocitima iz suspenzije MČ. Zbog toga, većina autora smatra da kada je titar aloantitela u primaočevoj cirkulaciji ≥ 16 (IgM i/ili IgG) redukcija broja eritrocita u suspenziji MČ, ali i plazmatskog sadržaja aloantitela kod primaoca je indikovana. Inače, količina eritrocita u suspenziji MČ prikupljenih iz periferne krvi ili u procesiranoj suspenziji MČ iz kostne srži iznosi oko 10–15 mL (6–8). Ponekad se hemoliza javlja kasnije u posttransplantacijskom periodu, naročito kada je titar aloantitela redukovan izmenama plazme, a kasnije dolazi do ponovnog porasta njihove plazmatske koncentracije (6). Bolesnici lečeni minor ABO–inkompatibilnom transplantacijom mogu imati odloženu (+10. do +17. dan posle transplantacije) hemoliznu reakciju, posredovanu aloantitelima iz plazme i antitelima stvorenim od strane donorskih limfocita B, odnosno plazma ćelija. Ovaj tip hemolize može biti i težeg stepena, ali je po pravilu slabog intenziteta, te je i od manjeg kliničkog značaja. Količina plazme i titar aloantitela u transplantu su od značaja za stepen očekivane hemolize. U praktičnom radu, redukciju volumena plazme bi trebalo izvesti samo u slučajevima kada je titar aloantitela specifičnosti ABO (klase IgG i/ili IgM)

≥ 128 . Masivna i ponekad čak fatalna imunska hemoliza, nastala zbog produkcije aloantitela od strane donorskih limfocita B se opisuje pri minor ili bidirekcijskoj ABO–inkompatibilnosti. Pošto antigeni ABO/H nisu eksprimovani samo na eritrocitima, već se nalaze na mnogim tkivima, produkcija anti–A/B usmerenih protiv antigena primaoca (minor ili bidirekcijska ABO–inkompatibilnost) mogu se vezati, na primer, za endotelne ćelije i oštetiti ih – što može potencijalno biti okidač za razvoj akutnog ili hroničnog GvHD (6–8).

Neposredna hemolizna reakcija (razvija se odmah po infundovanju ćelija) može biti izbegnuta procesiranjem suspenzije MČ (otklanjanje eritrocita ili antitela prisutnih u plazmi). Akutna hemoliza je najčešće izazvana major ABO–kompatibilnošću. Kao što je rečeno, ona može biti sprečena redukcijom broja eritrocita u suspenziji MČ i/ili izmenama plazme kod bolesnika. Dovoljno intenzivne izmene plazme su korisne jer mogu sprečiti pojavu ne samo hemolizne reakcije, nego obezbediti i normalnu (makar i tranzitorno) eritrocitopoezu. Na kraju, treba istaći da ova antitela ne ispoljavaju inhibišući ili destruktivni efekat na progenitore i ćelije granulocitne i megakariocitne loze (38). Suprotno od neposredne, odložena imunska hemoliza (destrukcija primaočevih eritrocita) je rezultat minor ABO–inkompatibilnosti. Ova reakcija je jedna od potencijalnih i još uvek nedovoljno razjašnjenih komplikacija transplantacije MČ. Kod minor ABO–inkompatibilnih transplantacija, učestalost i intenzitet hemolizne reakcije direktno su povezani sa brojem limfocita u alokalemu (u organu ili u suspenziji MČ). Utvrđeno je da kada je izvor MČ periferna krv, sadržaj CD3⁺ limfocita T je oko 16 puta, a broj CD19⁺ limfocita B veći za oko 11 puta u poređenju sa njihovim sadržajem u aspiratu kostne srži. Inače, odložena imunska hemoliza, usled *de novo* produkcije antitela pokrenuta je od strane "passenger" limfocita (unetih alokalemom), a javlja se u oko 10–15% transplantacija. Rizik od ove hemolizne reakcije je još veći ukoliko je donor nesrodna osoba i pri korišćenju samo ciklosporina A za prevenciju GvHD (33). U studiji ovih autora, masivna imunska hemoliza opisana je kod 3 od 10 bolesnika. Oni su lečeni MČ iz periferne krvi od HLA–identičnog srodnog donora sa minor ABO–inkompatibilnošću. U 9 od 10 bolesnika, uključujući i njih dvojicu sa hemolizom, primenjen je nemijeloablativni

kondicioni režim. Hemoliza je bila veoma izražena – zahvaćeno je oko 80% od bolesnikovih eritrocita – sa potencijalnim smrtnim ishodom. U ovoj studiji bolesnici sa hemolizom imali su svi pozitivan DAT, sa reaktivnošću eluata (IgG i IgM) protiv primaočevih ABO antigena. Međutim, ispostavilo se da ni intenzitet DAT, ni inicijalni titar aloantitela u cirkulaciji davaoca nisu bili pouzdani prediktivni faktor pojave i stepena preteće hemolize. Takođe nije razjašnjeno da li je češća pojava teške hemolize kod osoba krvne grupe A posledica nekog unutrašnjeg činioca eritrocita (na primer, jača reaktivnost eritroca senzitisanih antitelima anti-A sa komplementom) ili je posledica razlike u distribuciji grupe A i B – prva je približno četiri puta češća od druge (33). Na kraju treba reći da bolesnici podvrgnuti major ABO–inkompatibilnoj transplantaciji sa nemijeloablativnim kondicionim režimom, mogu imati odloženu hemoliznu reakciju zbog *de novo* produkcije primaočevih aloantitela od strane preostalih i funkcionalno očuvanih plazmocita – radi se o razaranju donor–specifičnih eritrocita (38). Kao korisna i efikasna mera prevencije hemolizne reakcije, preporučuje se laboratorijski monitoring tokom prve dve nedelje posle transplantacije: a) koncentracija LDH (svakodnevno); b) DAT (svakodnevno) i KKS (dva puta dnevno tokom prvih 5–12 dana); c) transfuzija eritrocita kompatibilnih i sa donorom za očuvanje $Hb \geq 95$ g/L; d) ispitivanje IAT i eluata (ukoliko je DAT pozitivan) (6–7, 33).

Već je istaknuto da major ABO–inkompatibilnost može biti udružena sa PRCA posle mijeloablativnog, a posebno nakon nemijeloablativnog kondicioniranja. To je najteža potencijalna komplikacija major ABO–inkompatibilnosti (7, 37). Ova komplikacija je prouzrokovana preostalim primaočevim limfocitima B, odnosno plazma ćelijama i *de novo* produkovanim antitelima, koji mogu suprimirati eritrocitopoezu. Faktori rizika za nastanak ove komplikacije uključuju nemijeloablativno kondicioniranje, zatim primenu ciklosporina A (za profilaksu GvHD), visok inicijalni ili perzistentno povišeni titar primaočevih antitela usmerenih protiv antigena davaoca i major ABO–inkompatibilnost, uz krvnogrupsnu pripadnost A kod donora (36–38). Međutim, etiopatogeneza PRCA nije u potpunosti razjašnjena – kao što će to biti u narednom delu teksta detaljnije prodiskutovano. Tumačenje etiopatogeneze ove komplikacije čini još težim činjenica da MĆ,

uključujući populaciju unipotentnih B–FUE i C–FUE, u svojoj strukturi ne sadrže antigene specifičnosti ABO/H (6–8).

Uvrđeno je da postoji korelacija između odložene redukcije titra aloantitela usmerenih protiv donorskih antigena i početka detektabilnosti mešanog himerizma, kao i povećane incidence PRCA. To je posledica (kao što je navedeno) opstanka većeg broja funkcionalno očuvanih limfocita i plazma ćelija bolesnika posle nemijeloablativnog kondicioniranja. Teoretski, eliminacija primaočevih limfocita B i plazma ćelija bi mogla rezultovati ranijim kompletnim himerizmom (36). Pokazano da posle major ABO–inkompatibilne transplantacije postoji veća učestalost PRCA kada se ne izvode izmene plazme ili afereze sa imunoapsorpcijom u cilju otklanjanja aloantitela iz cirkulacije primaoca (35). Međutim, ima i suprotnih mišljenja da pretransplantacijske izmene plazme neće bitno uticati na incidencu PRCA posle ABO–inkompatibilne transplantacije sa nemijeloablativnim kondicioniranjem, zbog ponovne sinteze i porasta (unutar 7–10 dana po transplantaciji), kao i dužeg održavanja većih koncentracija antitela anti-A/B. Na kraju treba reći da terapija egzogenim eritropoetinom nije bila efikasna kod bolesnika sa PRCA, ukazujući na ulogu i suštinu imunske interakcije aloantigena i donorskih antigena u etiopatogenezi ove komplikacije. Njena prevencija zahteva što brže smanjenje ili obustavljanje produkcije primaočevih aloantitela usmerenih protiv davaočevih antigena posle transplantacije (37).

Ispitivanja su takođe pokazala da odloženo prihvatanje donor–specifičnih eritrocita javlja se u oko 10% bolesnika lečenih major ABO–inkompatibilnom transplantacijom (38). Od mogućih faktora rizika odloženog prihvatanja donorskih eritrocita kod major ABO–inkompatibilne transplantacije treba spomenuti: 1) visoki inicijalni titar antitela anti-A/B u cirkulaciji primaoca; 2) krvnogrupsnu pripadnost donora i 3) vrstu kondicionog režima i posttransplantacijske imunosupresije za profilaksu GvHD (37).

U jednoj studiji analiziran je klinički tok posle transplantacije MĆ iz periferne krvi kod 107 bolesnika sa usaglašenim fenotipom HLA (srodni = 84; nesrodni = 23) posle primene nemijeloablativnog kondicioniranja. Od ovih bolesnika, njih 23 tretirano je major ili bidirekcijskom ABO–inkompatibilnom transplantacijom. Potrebe u transfuzijama

eritrocita tokom prva tri meseca posle transplantacije bile su veće (u proseku 0,12 nasuprot 0,03 jedinica) u grupi ABO–inkompatibilnih u odnosu na ABO–kompatibilnih primalaca (38).

Sumarno, duži opstanak antitela anti–A/B u cirkulaciji primaoca može rezultovati manje efikasnom eritrocitopoezom kod oko 10% bolesnika lečenih major ABO–inkompatibilnom transplantacijom. Od izuzetnog je značaja da se naglasi da nedovoljno efikasna eritrocitopoeze ne znači i generalno slabije prihvatanje svih populacija (na primer, toti– multi– ili pluripotentnih, a čak i oliopotentnih) alogenih MĆ (38). Iz ove studije takođe se vidi da je stepen donorskog himerizma na razvojnem stadijumu progenitora eritrocitne (BFU–E i CFU–E) i granulo–monocitne loze (CFU–GM) bio sličan, sa istom kinetikom prihvatanja alokalema. Međutim, zabeleženo je prisustvo odložene rekonstitucije donor–specifičnih zrelijih prekursora (blasti) i zrelih ćelija eritrocitopoeze kod bolesnika sa razvijenom PRCA. Sve ovo ukazuje na to da antitela anti–A/B ne deluju inhibišući na progenitore (BFU–E i CFU–E) eritrocitopoeze zbog odsustva ekspresije antigena ABO/H na njima (37). Takođe je opisano da, uprkos odloženoj rekonstituciji donor–specifične eritrocitopoeze u bolesnika sa PRCA, nema kliničkih simptoma i detektabilnih laboratorijskih znakova posttransplantacijske hemolizne reakcije. Ova činjenica govori u prilog tome da aloantitela sistema ABO deluju i na one prethodnike eritrocitopoeze koji još nemaju u svojoj strukturi ugrađeni molekul hemoglobina (8, 38).

Poznato je da proces odbacivanja alokalema posle transplantacije MĆ – usled prisutnih razlika u antigenima davaoca i primaoca u sistemu histokompatibilnosti – posredovano je davaočevim citolitičkim limfocita T ili NK ćelijama (39). Autori ove studije prikazali su da duže održavanje bolesnikovih anti–donorskih antitela u cirkulaciji posle transplantacije može doprineti odbacivanju alotransplantata sledećim mehanizmima: a) antitelo–zavisnom ćelijama–posredovanom citotoksičnošću (ADCC) ili b) komplementom–posredovanom citotoksičnošću. Kada postoji nepodudarnost u antigenima klase I sistema HLA između davaoca i primaoca, sve ćelije donora eksprimuju ciljni antigen. Tada, prisustva specifična aloantitela u primaoca će dovesti do kompletnog odbacivanja alotransplantata, često sa smrtnim ishodom (39).

Takođe je moguće da je kraće održavanje kalema izazvano reakcijom zbog neusklađenosti minor antigena histokompatibilnosti – pri čemu, ABO–inkompatibilnost predstavlja samo neku vrstu surogatnog markera, a ne i suštinsko objašnjenje za fenomen odbacivanja (35).

Već je spomenuto da ima autora koji smatraju da ABO–inkompatibilnost može uticati i na učestalost relapsa bolesti, a time na prosečno preživljavanje bolesnika posle alogene transplantacije (32–39). S tim u vezi, ispitivana je grupa bolesnika sa ANLL koji su podvrgnuti transplantaciji MĆ bez deplecije limfocita T od HLA identičnih srodnih davalaca. Kod ovih bolesnika profilaksa GvHD sastojala se od primene ciklosporina A i metotreksata. Pojava relapsa (u roku 3–46 meseci) uočena je kod 4 od 43 bolesnika lečenih ABO–inkompatibilnom transplantacijom, odnosno kod njih 18 od 76 bolesnika kontrolne grupe (ABO istogrupna transplantacija). Incidenca akutnog i hroničnog GvHD takođe nije bila povezana sa razlikama u krvnogrupnom sistemu ABO. Heterogenost stadijuma bolesti i kondicionog tretmana mogli su uticati pri proceni efekata ABO–inkompatibilnosti na učestalost relapsa, ali ne i na pojavu komplikacija posle transplantacije. Ovo ispitivanje pokazuje da ABO–inkompatibilnost ne bi trebalo da predstavlja faktor rizika za porast učestalosti komplikacija ili mortaliteta posle transplantacije MĆ. Tome suprotno, uočeno je da je minor ABO–inkompatibilnost češće udružena sa razvojem GvHD u poređenju sa ABO istogrupnim, ali i major ABO–inkompatibilnim transplantacijama. Takođe je zapaženo da major inkompatibilnost ima posttransplantacijski ishod koji više liči kliničkom toku pri minor ABO–inkompatibilnosti, nego stanju posle istogrupne transplantacije (32).

Na osnovu iznetih, moguće je tvrditi da su ABO–inkompatibilne transplantacije češće udružene sa neposrednom ili odloženom hemoliznom reakcijom. Oporavak eritrocitne loze je najsporiji kod major ABO–inkompatibilne transplantacije. Učestalost relapsa bolesti obično nije povezana sa statusom ABO–kompatibilnosti. Češća pojava komplikacija posle bidirekcijske ABO–inkompatibilne transplantacije može biti pripisana istovremenom prisustvu nepovoljnih činilaca major i minor inkompatibilnosti – ispoljavanju sinergije pojedinačnih potencijalnih neželjenih efekata. Zbog toga, ABO–inkompatibilnost predstavlja faktor rizika ne samo



za hemoliznu reakciju i sporiji oporavak eritrocitne loze, nego i za pojavu komplikacija transplantacijskog tretmana i prosečno preživljavanje bolesnika posle izvedene transplantacije MĆ. Teoretski, jedan alternativni pristup za izazivanje imuske tolerancije (uočeno kod nekih dvojajčanih blizanaca usled izlaganja ABO–inkompatibilnim eritrocitima još u *in utero* periodu), mogao bi rezultovati stabilnim mešanim himerizmom, bez neželjenih i štetnih imunskih interakcija između davaoca i bolesnika. ABO–kompatibilnost trebalo bi biti sporno pitanje samo ukoliko stoje na raspolaganju dva ili više HLA–identična donora – koji su po drugim kriterijumima ekvivalentni. Važeći algoritam u izboru adekvatnog davaoca MĆ bi podrazumevao traganje za davaocem muškog pola, mlađeg uzrasta i tek tada je bitna selekcija na osnovu kompatibilnosti u sistemu ABO. S druge strane, ukoliko je to moguće, poželjniji su istogrupni davaoci zbog lakše i jednostavnije suportivne terapije tokom transfuzijskog zbrinjavanja u posttransplantacijskom periodu.

LITERATURA

1. Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, Gaston EO, Zirkle RE. Effect of spleen protection on mortality following X–irradiation. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 1538–1543.
2. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951; 12: 197–201.
3. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony forming cell among spleen colonies. *J Cell Comp Physio* 1963; 62: 192–202.
4. Thomas ED, Collins JA, Herman ECJr, Ferrebee JW. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given metotrexate. *Blood* 1962; 19: 217–228.
5. Petakov M, Balint B, Bugarski D. Biologija matičnih ćelija hematopoeze. In: Balint B, editor. *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. p. 497–523.
6. Balint B, Stamatović D, Andrić Z. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze. In: Balint B, editor. *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. p. 525–47.
7. Klein HG, Anstee DJ. *Mollison's Blood transfusion in clinical medicine*. 11th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
8. Brecher ME, editor. *Technical Manual*, 15th Edition. Bethesda: AABB Press; 2005.
9. Balint B. Coexistent cryopreservation strategies: microprocessor–restricted vs. uncontrolled–rate freezing of the "blood–derived" progenitors/cells. *Blood Banking Transf Med* 2004; 2(2): 62–71.
10. Balint B. Stem and progenitor cell harvesting, extracorporeal "graft engineering" and clinical use – initial expansion vs. current dilemmas. *Clin Appl Immunol* 2006; 5(1): 518–27.
11. Specchia G, Pastore D, Mestice A, Liso A, Carluccio P, Leo M, et al. Early and long–term engraftment after autologous peripheral stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients. *Acta Haematol* 2006; 116(4): 229–37.
12. Smith A. A glossary for stem–cell biology. *Nature* 2006; 441: 1060.
13. Isidori A, Motta MR, Tani M, Terragna C, Zinzani P, Curti A, et al. Positive selection and transplantation of autologous highly purified CD133(+) stem cells in resistant/relapsed chronic lymphocytic leukemia patients results in rapid hematopoietic reconstitution without an adequate leukemic cell purging. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(10): 1224–32.
14. Tong X, Xiong Y, Zborowski M, Farag SS, Chalmers JJ. A novel high throughput immunomagnetic cell sorting system for potential clinical scale depletion of T cells for allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2007; 35(10): 1613–22.
15. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: An update. *Blood Cells Mol Dis*. 2008; 40(1): 13–9.
16. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256–9.
17. Martin–Rendon E, Watt SM. Exploitation of stem cell plasticity. *Transfusion Medicine* 2003; 13: 325–49.



18. Hassink RJ, de la Rivere AB, Mummery CL, Doevendans PA. Transplantation of cells for cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(5): 771–7.
19. Obradovic S, Rusovic S, Balint B, Ristic-Andelkov A, Romanovic R, Baskot B, et al. Autologous bone marrow-derived progenitor cell transplantation for myocardial regeneration after acute infarction. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(5): 519–29.
20. Balint B. Stem cells – unselected or selected, unfrozen or cryopreserved: marrow repopulation capacity and plasticity potential in experimental and clinical settings. *Maked Med Pregl* 2004; 58 (Suppl 63): 22–4.
21. Lasky LC, Ash RC, Kersey JH. Collection of pluripotential hematopoietic cells by cytopheresis. *Blood* 1982; 59: 822–7.
22. Balint B. Periphereal blood stem cell harvesting, purification and cryopreservation. *Bilt Transf* 2005; 51(1–2): 7–12.
23. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci* 2007; 37(2): 179–85.
24. Balint B, and the National Apheresis Group. Apheresis in donor and therapeutic settings: recruitments vs. possibilities – a multicenter study. *Transf Apher Sci* 2005; 33(2): 229–37.
25. Hill QA, Buxton D, Pearce R, Gesinde MO, Smith GM, Cook G. An analysis of the optimal timing of peripheral blood stem cell harvesting following priming with cyclophosphamide and G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(10): 925–30.
26. Hicks ML, Lonial S, Langston A, Flowers C, Roback JD, Smith KJ, et al. Optimizing the timing of chemotherapy for mobilizing autologous blood hematopoietic progenitor cells. *Transfusion* 2007; 47(4): 629–35.
27. Moncada V, Bolan C, Yau YY, Leitman SF. Analysis of PBPC cell yields during large-volume leukapheresis of subjects with a poor mobilization response to filgrastim. *Transfusion* 2003; 43(4): 495–501.
28. Balint B, Radovic M, Taseski J, Calija B. Investigation of the hydrosoluble type group-specific ABH and Lewis substances. *Acta Antropol Yugoslav* 1986; 23 (1): 5–12.
29. Ljubenov M, Balint B, Stamatović D, Todorčić B. Imunohematološki, citogenetski i drugi markeri prihvatanja alokalema posle transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. *Anest Reanim Transfuziol* 2005; 33(1–2): 41–4.
30. Stamatovic D, Tukic Lj, Balint B, Tarabar O, Malesevic M. Effect of ABO incompatibility on the engraftment, incidence of GVHD, relapse and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol J* 2003; 3 (Suppl 1): 38.
31. Stamatović D, Tukic Lj, Balint B, Tarabar O, Elez M, Simić Lj et al. Does donor–recipient ABO incompatibility have impact on the outcome following HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(Suppl 1): 132.
32. Mehta J, Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, Saso R et al. Does donor–recipient ABO incompatibility protect against relapse after allogeneic bone marrow transplantation in first remission acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplantation* 2002; 29: 853–859.
33. Bolan CD, Childs RW, Procter JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *British Journal of Haematology* 2001; 112: 787–795.
34. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Lee KB, Min WS et al. Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35: 489–495.
35. Stussi G, Muntwyler J, Passweg JR, Seebach L, Schanz U, Gmür J et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 87–93.
36. Peggs KS, Morris EC, Kottaridis PD, Geary J, Goldstone AH, Linch DC et al. Outcome of major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation may be influenced by conditioning regimen. *Blood* 2002; 99: 4642–4644.
37. Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, Wesley RA, Procter JL, Stroncek DF et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: 1687–1694.



38. Zaucha JM, Mielcarek M, Takatu A, Little MT, Gooley T, Baker J et al. Engraftment of early erythroid progenitors is not delayed after non-myeloablative major ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2002; 119: 740-750.
39. Barge AJ, Johnson G, Witherspoon R, Torok-Storb B. Antibody-mediated marrow failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1989; 74: 1477-1480.
40. Balint B, Pavlovic M, Jevtic M, Hrvacevic R, Ostojic G, Ignjatovic Lj, et al. Simple "closed-circuit" group-specific immunoadsorption system for ABO-incompatible kidney transplants. *Transf Apher Sci* 2007; 36: 225-33.
41. Novak A, Kruskic M, Ludoski M, Jurukovski V. Rapid method for obtaining high-quality chromosome banding in the study of hematopoietic neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994; 74(2): 109-14.
42. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem.* 1987; 162(1): 156-9.
43. Vetlesen A. The significance of gel testing in relation to allogenic bone marrow transplants. In: *Present and future of the gel test*; Berne: ADD-Desing. 1994. p. 83-5.
44. Jamaer Dr.D. The use of the double cell population phenomena of the gel test in posttransfusion complications and after bone marrow transplantation. In: *Present and future of the gel test*; Berne: ADD-Desing. 1994. p. 88-91.
45. Lawler SD, Baker MC, Harris H, Morgenstern GR. Cytogenetic studies on recipients of allogeneic bone marrow using the sex chromosomes as markers of cellular origin. *British Journal of Haematology* 1984; 56:431-43.
46. Walker H, Singer CRJ, Patterson J, Goldstone AH, Prentice HG. The significance of host haemopoietic cells detected by cytogenetic analysis of bone marrow from recipients of bone marrow transplants. *British Journal of Haematology* 1986; 62: 385-91.
47. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukaemia patients. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 823-38.
48. Stojković O, Varljen T, Krstić A, Vujić D. Procena himerizma kod pacijenata sa transplantacijom kostne srži primenom molekularno-genetskih tehnika. Matične ćelije i njihova primena u regenerativnoj medicini. *Inter Medica and Dental* 2007, 10-12. maj 2007.

IREGULARNA ERITROCITNA ANTITELA KOD ONKO-HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA U KBC-u ZVEZDARA BEOGRAD

Biljana Janković-Oreščanin, Ljiljana Šuput-Tomaš, Marina Paunović, Gordana Burić
KBC Zvezdara, Beograd, Centar za transfuziologiju i imunohematologiju

SAŽETAK

Uvod: Prisustvo iregularnih eritrocitnih antitela (IEAt) u serumu onko-hematoloških pacijenata koji tokom svog života trebaju više transfuzija eritrocita može da dovede do akutne ili odložene hemolizne transfuzijske reakcije i ugrozi njihov život odnosno stanje zdravlja. Izvođenjem pretransfuzijskih testova otkrivaju se IEAt, određuje njihova specifičnost i klinički značaj, nakon čega se tipiziranjem eritrocita davalaca pronalaze kompatibilni eritrociti i sprečavaju hemolizne reakcije.

Cilj rada: je da se ispita pojava, specifičnost i klinički značaj IEAt kod onko-hematoloških pacijenata KBC Zvezdara u periodu 2006-2007. godine.

Metod rada: Podaci su dobiveni uvidom u protokole imunohematoloških ispitivanja, zahteve za krv i prijave postransfuzionih reakcija naše laboratorije. Korišćeni su klasični metod aglutinacije u epruveti, metod u gelu, komercijalni test eritrociti test serumi domaćih i stranih proizvođača.

Rezultati: Ispitano je 370 onko-hematoloških pacijenata koji su primali transfuzije eritrocita u periodu 2006-2007. godine. IEAt su nađena kod 97 pacijenata. Specifičnost je utvrđena kod 32, od čega su 27 pacijenata imali po jedno antitelo, a 5 pacijenata 2 ili više antitela. Najčešće otkrivena IEAt pripadaju krvnogrupsnim sistemima Rh i Kell (21 pacijent). Kod 65 pacijenata otkrivena su IEAt neutvrđene specifičnosti od čega su kod 50 aktivna na $+4^{\circ}\text{C}/+20^{\circ}\text{C}$ i kod 15 aktivna na $+37^{\circ}\text{C}$. Kod 2 pacijenta su IEAt neutvrđene specifičnosti bila prisutna nekoliko meseci da bi se kasnije metodom u gelu otkrilo i jedno specifično antitelo koje bi zbog kasnog otkrivanja, pored napredovanja osnovne bolesti, moglo da utiče na povećanu učestalost transfundovanja ovih pacijenata. Od registrovanih 10 postransfuzionih reakcija kod ovih pacijenata bilo je 6 febrilnih i 4 alergijske, a nijedna nije bila hemolizna. **Zaključak:** Najčešća pojava IEAt specifičnosti Rh i Kell kod onko-hematoloških pacijenata, kao i učestalost Rh i Kell antigena kod populacije naših davalaca krvi ukazuju na potrebu Rh i Kell testiranja ovih pacijenata. Kod pojave povećane učestalosti transfundovanja ovih pacijenata treba misliti i na eventualno neotkrivene kasne hemolizne reakcije koje se može sprečiti upotrebom osetljivijih laboratorijskih metoda.

Ključne reči: iregularna eritrocitna antitela, onko-hematološki pacijenti

UVOD

Onko-hematološki pacijenti su najčešće u stanju hronične simptomatske anemije koja može biti rezultat medikamentozne supresije ili maligne infiltracije kosne srži, hroničnog gubitka krvi ili postojeće infekcije, a u kasnijim stadijumima kad je ispoljena malnutricija i kaheksija zbog deficita gradivnih materija. Tokom svog života ovi pacijenti trebaju više transfuzija eritrocita. Redovne transfuzije eritrocita mogu značajno da poboljšaju kliničko stanje ovih bolesnika i to jeste često glavna podrška u njihovoj terapiji.[1]

Ali redovne transfuzije eritrocita dovode i do humoralnog imunog procesa upoznavanja, upamćivanja i prepoznavanja stranih antigena na

eritrocitima (aloimunizacije), koji može da dovede do sinteze iregularnih eritrocitnih antitela (IEAt) u serumu ovih bolesnika i hemolizne reakcije kao njene najteže posledice. [2]

Izvođenjem pretransfuzijskih testova otkrivaju se IEAt, određuje njihova specifičnost i klinički značaj, nakon čega se tipiziranjem eritrocita davalaca pronalaze kompatibilni eritrociti, sprečavaju hemolizne reakcije i postiže željeni efekat.[3]

CILJ ovog rada je da se ispita pojava, specifičnost i klinički značaj IEAt kod onko-

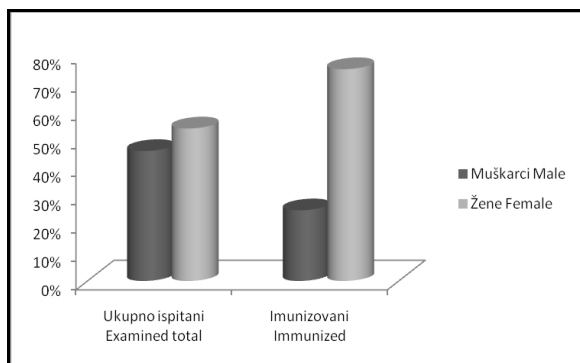
hematoloških pacijenata u KBC-u Zvezdara u periodu 2006-2007. godine.

METOD

Podaci su dobiveni retrospektivno uvidom u protokole imunohematoloških ispitivanja, zahteve za krv i prijave posttransfuzionih reakcija Centra za transfuziologiju i imunohematologiju KBC Zvezdara. Za pretransfuzijska serološka testiranja uvek je korišten svež uzorak bolesnikove krvi, ne stariji od 48 sati posle transfuzije. Rađeni su DAT, skrining antitela i test kompatibilnosti između seruma bolesnika i eritrocita davaoca, a po potrebi i dodatna testiranja: identifikacija eritrocitnih antitela iz seruma bolesnika, ili iz eluata dobivenog sa bolesnikovih eritrocita eterskom metodom po Rubinu, autokontrola u slanoj, LISS, AHG sredini, na temperaturama $+4^{\circ}\text{C}$, $+20^{\circ}\text{C}$ i $+37^{\circ}\text{C}$ kao i prošireno tipiziranje eritrocita. Korišteni su klasični metod aglutinacije u epruveti, metod u gelu, komercijalni test eritrociti i test serumi domaćih i stranih proizvođača. Kada su bila prisutna iregularna eritrocitna aloantitela ili autoantitela, IAT ili DAT pozitivni, na formularu koji prati odabrane eritrocite pisano je obrazloženje i uputstvo za transfuzijsko lečenje.

RAZULTATI

Ispitano je 370 onko-hematoloških pacijenata koji su primali redovne transfuzije eritrocita u periodu 2006-2007. godine. Od toga su 172 bili muškarci i 198 žene. Kod 32 pacijenta su otkrivena IEAt utvrđene specifičnosti, od toga su 8 bili muškarci i 24 žene. (Grafikon 1)



Grafikon 1: Imunizovani pacijenti prema polu

Najčešće dijagnoze hematoloških pacijenata su bile: multipli mijelom, hronične

limfatične i granulocitne leukemije, mijelofibroza, akutne nelimfoblastne i limfoblastne leukemije, nonHodgkin-ov i Hodgkinov limfom, mijelodisplazni sindrom, sekundarne anemije i AIHA. Takođe su obrađivana premaligna i maligna stanja ostalih organa među kojima su bili najčešći maligniteti pluća, ovarijuma, mokraćne bešike, bubrega i gastrointestinalnih organa.

Transfundovano je 1560 jedinica eritrocitnih koncentrata za ove pacijente. Svaki pacijent je u proseku primio 4,2 jedinice eritrocitnih koncentrata. Otkriveno je 38 IEAt utvrđene specifičnosti kod 32 pacijenta. (Tabela 1)

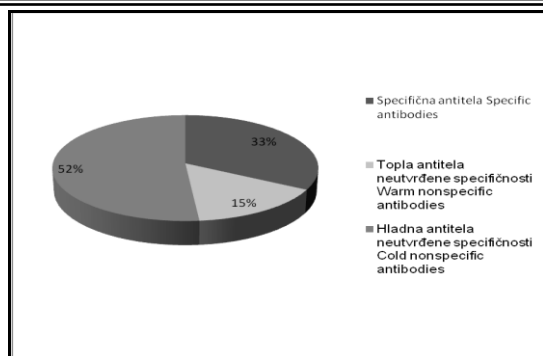
Tabela 1: Novotkrivena specifična aloantitela posle transfuzije eritrocita u KBC-u Zvezdara

GODINA	2006	2007	UKUPNO
Broj politransfundovanih pacijenata	186	184	370
Broj imunizovanih pacijenata	24	8	32
Broj eritrocitnih koncentrata	788	772	1560
Broj specifičnih antitela	24	14	38

IEAt su otkrivena kod 97 pacijenata, od toga je kod 32 pacijenta utvrđena njihova specifičnost, kod 15 su to bila IEAt "toplog" tipa neutvrđene specifičnosti i 50 IEAt "hladnog" tipa neutvrđene specifičnosti. (Tabela i grafikon 2)

Tabela 2: Iregularna eritrocitna antitela prema broju pacijenata

VRSTA ANTITELA	BROJ PACIJENATA	%
Specifična antitela	32	33%
Topla at. neutvrđene specifičnosti	15	15,40%
Hladna at. neutvrđene specifičnosti	50	51,60%
Ukupno	97	100%


Grafikon 2: Iregularna antieritrocitna antitela prema broju pacijenata

Prevalenca otkrivenih IEAt utvrđene specifičnosti kod onko-hematoloških pacijenata je iznosila 8,6%. Od 32 pacijenta kod kojih je utvrđena specifičnost IEAt, 27 su imali po jedno, 3 pacijenta po dva, i 2 pacijenta po tri antitela. (Tabela 3)

Tabela 3: Pacijenti prema broju eritrocitnih antitela utvrđene specifičnosti

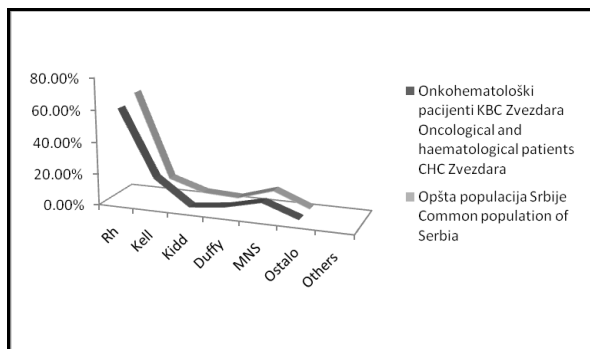
Broj antitela	Broj pacijenata	%
1	27	84,4%
2	3	9,4%
3	2	6,2%
UKUPNO	32	100%

Redosled aloantitela utvrđene specifičnosti prema učestalosti je: anti-E, anti-K, anti-c, anti-D, anti-C^w, anti-e, anti-M, anti-C, anti-Jk_a, anti-Fy_a, anti-Fy_b, anti-P₁, anti-Le_a. (Tabela 4)

Tabela 4: Eritrocitna antitela utvrđene specifičnosti prema učestalosti

Specifičnost at	E	K	c	D	C ^w	e	C	Jk _a	Fy _a	Fy _b	M	P ₁	Le _a
Pojedinačno	5	6	3	3	1	2	1	1	1		2	1	
Udruženo	5	1	2		1					1	1		1
Ukupn	10	7	5	3	2	2	1	1	1	1	3	1	1
%	26,3	18,4	13,2	7,9	5,3	5,3	2,6	2,6	2,6	2,6	5,3	2,6	2,6

Najčešće otkrivena IEAt pripadaju krvnogrupnim sistemima Rh (60,6%) i Kell (18,4%), što je u skladu sa učestalošću specifičnih antieritrocitnih antitela u našoj populaciji. (Grafikon 3)[3,4,5]


Grafikon 3: Učestalost specifičnih eritrocitnih antitela kod onko-hematoloških pacijenata KBC Zvezdara u odnosu na učestalost specifičnih eritrocitnih antitela u opštoj populaciji Srbije

Sva IEAt su otkrivena u pretransfuzijskim testiranjima i to najčešće u uzorcima od 7-og do 21-og dana nakon poslednje transfuzije, kada je kliničar tražio novu transfuziju eritrocita, a nije registrovao kliničke znakove hemolize ranije transfundovanih eritrocita.

Kod pacijenata kod kojih su otkrivena IEAt odabrani eritrociti su bili tipizirani na antigene iz specifičnih krvnogrupnih sistema na koje su identifikovana IEAt. To su bili eritrociti kompatibilni sa bolesnikovom plazmom, iste krvne grupe ABO RhD, ili kada na raspolaganju nije bilo dovoljno eritrocita iste krvne grupe, koncentrovani eritrociti krvne grupe O, a ako je bolesnik pripadao krvnoj grupi AB, a nije imao registrovano prisustvo iregularnog anti-A₁, koncentrirani eritrociti krvne grupe A ili B.

Kod 65 pacijenata otkrivena su IEAt neutvrđene specifičnosti od čega su kod 50 pacijenata bila "hladna" aktivna na +4°C i/ili

+20°C i kod 15 pacijenata "topla" aktivna na +37°C.

Kod pacijenata koji su trebali transfuzije koncentrovanih eritrocita u slučajevima AIHA prouzrokovane hladnim antitelima, odabirani su eritrociti kompatibilni sa bolesnikovom plazmom, iste krvne grupe ABO RhD, savetovano je pravilno zagrevanje krvi i utopljavanje bolesnika uz održavanje adekvatne temperature ambijenta. U jednom slučaju paroksizmalne hladne hemoglobinurije sa identifikovanim anti-P₁, primenjivani su P₁ negativni eritrociti.

Kod pacijenata sa AIHA prouzrokovane toplim autoantitelima koja je najčešće bila udružena sa sistemskim autoimunim bolestima ili limfoproliferativnim bolestima, savetovane su druge metode lečenja (kortikosteroidi, imunosupresivi, plazmafereza, intravenski imunoglobulini, eventualna splenektomija), i maksimalno uzdržavanje od transfuzije eritrocitnih koncentrata. Ukazivano je na opasnosti od hemolize kako sopstvenih tako i davaoćevih eritrocita, kao i na veću sklonost ovih pacijenata ka imunizaciji. Kada bi se hemolizni proces smirio, a transfuzija eritrocita i dalje bila neophodna, između većeg broja jedinica eritrocita odabirane su one sa najmanje pozitivnim testom kompatibilnosti uz intenzivno praćenje eventualnog pogoršanja hemolize.

Kod jedne pacijentice kod koje je AIHA bila uzrokovana najverovatnije dužom upotrebom leka Ibuprofena, takođe je odgođena transfuzija eritrocita jer je pored pozitivnog DAT-a, u testu kompatibilnosti i skriningu imala pozitivan i IAT. Nakon isključivanja ovog leka, uz kortikosteroidnu terapiju postepeno se oporavila za nekoliko meseci bez transfuzije eritrocita.

Kod 2 pacijenta su IgG neutvrđene specifičnosti bili prisutni nekoliko meseci da bi se kasnije metodom u gelu (koja, nažalost, nije bila konstantno dostupna) otkrilo i po jedno specifično antitelo, koje bi zbog kasnog otkrivanja, pored napredovanja osnovne bolesti, moglo da utiče na povećanu učestalost transfundovanja ovih pacijenata.

Od registrovanih 10 postransfuzionih reakcija kod ovih pacijenata bilo je 6 febrilnih i 4 alergijske, a nijedna nije bila hemolizna.

DISKUSIJA

U uobičajenoj praksi uvažava se svako poznato eritrocitno antitelo. Veoma često to

antitelo više nije detektabilno u momentu nove transfuzije. Pitanja koja pokušavamo da razrešimo u takvim situacijama jesu: da li je koncentracija antitela toliko mala, ili su antitela u procesu stvaranja, ili je metoda nedovoljno osetljiva, ili su skrining eritrociti bez niskofrekventnih aloantigena. A kod pacijenata koji su stvorili više antitela, da li su već postojeća antitela u momentu stvaranja novog antitela dovela do maskiranja novog antitela koje može da uzrokuje KHTR.[6]

Neprepoznata IgG eritrocitna aloantitela pretransfuzijski u niskom nivou, mogu da posle nove transfuzije uzrokuju KHTR, koja ponekad može da prođe neregistrovana. Kod pojave povećane učestalosti transfundovanja zbog pogoršanja stanja u sklopu teške osnovne bolesti ili nusfektu hemioterapije kod ovih pacijenata, treba misliti i na eventualno neotkrivene kasne hemolizne reakcije koje se mogu sprečiti upotrebom osetljivijih laboratorijskih metoda i testiranjem u kontrolisanim vremenskim intervalima.

Prema većini autora metoda u gelu se smatra dovoljno osetljivom za otkrivanje klinički relevantnih eritrocitnih aloantitela i ne daje lažno pozitivne reakcije. Testiranjem eluata i seruma se smanjuje rizik od neprepoznavanja sekundarnih aloantitela prisutnih samo na donorskim transfundovanim eritrocitima ili autoantitela kompletno vezana na autologne eritrocite. Testovi sa polibrenom ili PEG-om (polietilen glikolom) pomažu da se otkrije prisustvo prirodnih i imunih aloantitela koja ne reaguju na 37° C i/ili su prisutna u veoma niskom titru.[6,7]

Za politransfundovane pacijente se preporučuje vremenski interval za testiranja svake 2-4 nedelje i 3-6 meseci nakon zadnje transfuzije eritrocita.[6]

Postavljanje serološke dijagnoze KHTR identifikovanjem prisustva jednog ili više antitela na eritrocitima i u serumu primaoca nekoliko dana nakon transfundovanja, potvrda prisustva relevantnih antigena na donorskim eritrocitima njihovim fenotipiziranjem, kao i potvrda odsustva tih antitela izvođenjem identifikacije eventualno dostupnim osetljivijim metodama iz pretransfuzijskog uzorka, se ne izvode ako pacijent nema prepoznatljive kliničke znakove hemolize.[2]

U Imunohematološkoj laboratoriji KBC Zvezdara se ručno vodi evidencija imunizovanih pacijenata koji su lečeni u našem kliničkom centru, ali veoma često pacijenti dolaze i iz drugih



ustanova, iz unutrašnjosti zemlje, a ponekad i iz inostranstva i nemaju dostupnu odgovarajuću medicinsku dokumentaciju, tako da IEAt mogu ostati neotkrivena u našim pretransfuzijskim testovima koji se izvode klasičnom metodom u epruveti, slana, liss, coombs sredina.

Rutinsko tipiziranje na klinički najznačajnije eritrocitne antigene Rh CcEe i Kell, kod politransfundovanih pacijenata se ne izvodi. Tipiziranje se izvodi samo ukoliko se posumnja na neko antitelo koje nismo u mogućnosti da dokažemo raspoloživim tehnikama i metodama. Najčešća pojava IEAt specifičnosti Rh i Kell kod onko-hematoloških pacijenata, kao i učestalost Rh i Kell aloantitela kod opšte populacije našeg regiona, ukazuju na potrebu Rh CcEe i Kell testiranja ovih pacijenata.[6,8]

Onko-hematološki pacijenti veoma često primaju i koncentrate trombocita, pa se takođe preporučuje i striktno poštovanje kompatibilnosti sistema ABO i RhD prilikom transfuzija trombocitnih koncentrata ovim pacijentima.[6]

ZAKLJUČAK

Onko-hematološki pacijenti zavisni od transfuzija eritrocita, su svakako izdvojena grupa pacijenata, a kod nas nije standardizovan transfuzijski režim koji bi odgovorio na ova pitanja:

1. Koja je najoptimalnija (najosetljivija i najisplativija) dijagnostička metoda za otkrivanje IEAt kod ovih pacijenata i u kom intervalu da se izvode testiranja, s obzirom da je najčešće jedina dostupna klasična metoda u epruveti, slana, liss i coombs sredina i da se testiranja izvode najčešće samo pretransfuzijski?

2. Da li za pacijente u oporavku sa ili bez hemioterapije, proširiti fenokompatibilnost Rh CcEe i Kell, ako je moguće i šire, kao i striktno poštovati kompatibilnost sistema ABO i RhD prilikom transfuzija trombocitnih koncentrata?

3. Da li će biti ustanovljen nacionalni program i kompjuterska baza podataka koji bi omogućili da ikad otkrivena aloantitela budu uvažena kod svakog prijema pacijenta u bolnicu koji bi bio racionalan i koji bi se odnosio na sve pacijente, pa i onko-hematološke?

LITERATURA

1. Nacionalni vodič: Transfuzija eritrocita u lečenju anemija. Medicinski fakultet, Beograd 2005;7-14.

Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Science, 1997.

2. Gligorović V., Balint B. Klinička transfuziologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1998.
3. Dmitrović B., Brajović-Vučićević Z., Gavrilović M., Đurić M., Štrbac N., Tadić S., Dukić M., Vučelić D. Iregularna eritrocitna antitela kod pacijenata na odeljenju za kliničku transfuziju ITK Srbije, Bilten za transfuziologiju 2003;49:33-36.
4. Divac V., Smiljanić R., Drndarević D., Žunić M. Iregularna eritrocitna antitela kod bolesnika lečenih u pštoj bolnici Užice, Bilten za transfuziologiju 2007;53:48-51.
5. International forum: Prevention and diagnosis of delayed haemolytic transfusion reactions. Vox Sanguinis 2006;91:353-368.
6. Lee JN, Shin JH, Lee JY, Kim JH, Kim HR. Performance and clinical significance of simultaneous testing by Liss/Coombs and NaCl/Enzyme methods for unexpected red cell antibody screening and identification. Vox Sanguinis 2007;93:63.
7. Chatterji KB, Importance of phenotyping Rh-Kell testing in India done in EM-technology at AIIMS, New Delhi, India. Vox Sanguinis 2007;93:60-61
8. Bui TMA, Tri NA. Irregular antibodies prevalence in hematological patients at National Institute of Hematology and Blood Transfusion (2004-2005). Vox Sanguinis 2007;93:60.
9. Kohreanudom K. Incidence of red cell alloantibody in patients who received blood at Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute. Vox Sanguinis 2007;93:62-63.
10. Nadarajan SN, Hlaing AA, Maung TH, Jeyajoti I, Kyu TN, Ranjana KJ, Myint AA. Incidence of red cell alloantibodies in a multi-ethnic hospital patient population. Vox Sanguinis 2007;93:63-64.
12. Schonitzer D. Pretransfusion testing before and the discovery of the gel agglutination method. 10 Years the Gel in Slovenia. Symposium Maribor 25th-26th July 2006;17-22.
13. Johnson S. T, Fueger J.T, Gottschall J.L. One centre's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia-a new paradigm. Transfusion 2007;47:697-702.
14. Popski G.P, Tomanoski V.T, Mena S.M. Irregular antibodies to red cells in patients on chronic haemodialysis. Vox Sanguinis 2006;91:159-160.
15. Saito M, Turra M.R.S, Koti A.N.J, et al. Alloimmunization against RBC (red blood cell) transfusions in patients of the Regional Blood Bank of Londrina Paran-Brazil. Vox Sanguinis 2006;91:167.



IMUNOADSORPCIJOM POSREDOVANA SELEKTIVNA IZMENA PLAZME – PRINCIPI I TERAPIJSKI EFEKAT –

Bela Balint, Gordana Ostojić, Milena Todorović, Marika Ljubenov,
Ljiljana Ignjatović, Sašo Rafajlovski, Sidor Mišović, Miodrag Jocić, Miroljub Trkuljić
**Institut za transfuziologiju, VMA, Beograd; Klinika za nefrologiju, VMA, Beograd;
Klinika za hematologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd.**

O izdvajanju plazme iz eksfundovane krvi eksperimentalnih životinja, sa sledstvenom reinfuzijom krvnih ćelija saopštavano je 1914. godine, a postupak je nazvan plazmaferezom (1). Prva terapijska "plazmafereza" izvedena je 1952. godine u tretmanu bolesnika sa multiplim mijelomom (2). Povoljan učinak afereze (u lečenju bolesnika sa makroglobulinemijskim hiperviskoznim sindromom) opisan je 1960. godine (3). Godinu dana kasnije, izveštavano je o korisnim efektima citaferezne procedure kod bolesnika sa leukemijom (4). Uvođenje separatora krvnih ćelija, namenjenih prvenstveno prikupljanju krvnih ćelija, datira iz sedamdesetih godina (5). Od sredine sedamdesetih godina, separatorima krvnih ćelija izvode se i terapijske izmene plazme (TIP), najpre u tretmanu bolesnika sa Goodpasture-ovim sindromom (6), odnosno mijastenijom gravis (7).

Opšte je prihvaćeno da terapijska afereza predstavlja skup postupaka vezanih za eksfuziju bolesnikove krvi, njeno *ex vivo* razdvajanje na komponente, uz otklanjanje nekog sastojka i reinfuziju preostalog dela krvi. Aferezne procedure – prilikom čijeg izvođenja bolesniku se vraćaju prethodno "prečišćavana" plazma ili krvne ćelije, uz modulaciju njihovog broja ili funkcija – čine selektivna izmene plazme (otklanjanje lipoproteina i autoantitela), fotofereza i adsorpcijska leukaferaza. Ovi postupci bi mogli biti zajednički označeni i kao "ekstrakorporalna imunomodulacija". Opisani efekat moguće je postići otklanjanjem nekog kvantitativno ili kvalitativno izmenjenog konstituenta ili patogenog supstrata iz krvi bolesnika ("standardnom" ili selektivnom aferezom). Slične terapijske efekte, ranije je bilo moguće postići samo primenom kortikosteroida ili imunomodulacijskih medikamenata (8–10).

Efikasno i bezbedno izvođenje afereza zahteva dobro poznavanje patofiziologije krvi,

imunologije, etiopatogeneze pojedinih poremećaja, kao i potencijalnih terapijskih koristi i rizika tretmana. Takođe je neophodno jasno determinisanje indikacija za primenu pojedinih modaliteta afereznog lečenja, uz vladanje postupcima ekstrakorporalne cirkulacije.

Selektivna izmena plazme – opšti principi

Posebnu grupu afereza čine TIP procedure čiji je cilj selektivna redukcija koncentracije nekog plazmatskog konstituenta, kao što su autoantitela, aloantitela, imunski kompleksi ili lipoproteini male gustine. Razumljivo i logično je da tretman selektivnom aferezom ne može biti korišćen kod bolesnika u kojih se pomoću TIP želi nadoknaditi neki deficitarni normalni sastojak plazme. Opis specifičnih procedura, indikacije za ovakav vid lečenja, zatim prednosti i nedostaci selektivne aferezu u odnosu na konvencionalnu TIP biće u daljem delu teksta prodiskutovani. Na ovom mestu će biti dat kratak osvrt na osnovne principe selektivne TIP, prvenstveno u transplantacijskoj medicini.

Selektivna afereza – u zavisnosti od namene, tj. vrste specifičnog supstrata (autoantitela, aloantitela i drugi nepoželjni plazmatski konstituenti) čija se koncentracija želi bitno redukovati u cirkulaciji bolesnika, uz očuvanje ostalih sastojaka plazme – zasnovana je na principima afinitetne hromatografije, odnosno ekstrakorporalne imunoadsorpcije (11–13). U upotrebi su različiti adsorbensi – biološki ili sintetski ligandi – kao što su stafilokokni protein A (za vezivanje autoantitela, prvenstveno subklase IgG1, IgG2 i IgG4), protein G (za selektivno vezivanje IgG3), derivati galaktoze ili N-acetilgalaktozamina (za adsorpciju antitela specifičnosti ABO), triptofan (za vezivanje antitela sistema HLA), fenilalanin (za redukciju titra anti-acetilholin receptorskih antitela) i drugi (14). S

obzirom na to da se bolesniku zajedno sa krvnim ćelijama reinfunduje i "prečišćena" plazma, nije potrebno koristiti tečnosti za nadoknadu (kristaloidne i/ili koloidne) niti infundovati alogenu plazmu ili krioprecipitat. Međutim, izvođenje selektivne afereze zahteva: a) precizno poznavanje prirode "patogenog supstrata" koji treba da bude otklonjen iz cirkulacije; b) iznalaženje/produkciju specifičnih liganda za postizanje efikasne imunoadsorpcije i c) korišćenje biokompatibilnih supstanci kao matriksa, koje neće dovesti do pojave sporednih efekata, na primer, aktivacije sistema komplementa (11–14).

Da su inkompatibilnost u krvno-grupnom sistemu ABO i HLA-senzitizacija (pozitivni "cross-match") dve najznačajnije imunske barijere za izvođenje transplantacije solidnih organa – tako i bubrega – usled odbacivanja alokalema, i to tzv. "antitelima posredovanim mehanizmom". Osnovni imunski fenomeni i mehanizmi odbacivanja alotransplantata usled navedenih inkompatibilija, najpre su ispitivani na eksperimentnim modelima (15, 16), a potom proučavani i kod ljudi u toku prekliničkih ispitivanja i kliničkih studija (17–22).

Kao što je već napomenuto, selektivno otklanjanje nekog "patogena" tokom TIP moguće je postići upotrebom hemijskih, fizičkih ili imunskih agenasa ili mehanizama, i to primenom opreme za adsorpciju koje može biti integralni deo separatora ili upotrebom dodatne aparature koja se nalazi odvojeno, kao posebna jedinica. Tako, specifični plazmatski sastojci mogu biti izdvojeni perfuzijom plazme ili cele krvi kroz filtere ili upotrebom specifičnih kolona koja sadrže "vezujuće" materije ili ligande. Osnovna karakteristika liganda je selektivna moć vezivanja za neku supstancu, koja može biti antigen, antitelo, imunski kompleks ili neki drugi imunski reaktant u bolesnikovoj cirkulaciji. Ovi ligandi su najčešće kovalentno vezani za jedan nerastvorljiv matriks (nosilac), koji je inertan i biokompatibilan sa ljudskom plazmom (14).

O primeni selektivne TIP u pripremi bubrežnih bolesnika sa terminalnom renalnom insuficijencijom, kojima se planira transplantacija ABO–inkompatibilnog bubrega (prekondicioniranje) postoji veliki broj saopštenja (17–26). Ove procedure se baziraju na upotrebi komercijalnih kolona za postizanje ekstrakorporalne imunoadsorpcije antitela ABO tokom izvođenja selektivne TIP u kombinaciji sa

munosupresivnim medikamentima. Ima podataka o uspešnoj redukciji plazmatske koncentracije aloantitela ABO bez primene gore navedenih komercijalnih imunoadsorpcijskih kolona. Međutim, u ovim radovima se radilo o izvođenju "konvencionalne" TIP uz upotrebu imunosupresivnih agenasa (27, 28).

Najzad, postoji domaće saopštenje o uvođenju originalnog sistema za ekstrakorporalnu adsorpciju antitela specifičnosti ABO (10). Reč je o veoma efikasnom sistemu za *ex vivo*, a time i *in vivo* redukciju koncentracije (titra) aloantitela specifičnosti ABO korišćenjem sopstvenog imunoadsorpcijskog sistema. Uz postignutu značajnu *ex vivo* adsorpciju antitela, ostvareni su povoljni klinički efekti – tj. stvoreni su uslovi za prihvatanje alografta inkompatibilnog u sistemu ABO. Pored toga, omogućena je značajna ušteda materijalnih sredstava. Naime, cena transplantacije bubrega inkompatibilnog u sistemu ABO pri korišćenju komercijalnih kolona iznosi oko 30 000 eura (29), dok je cena prekondicionog afereznog tretmana (uključujući i imunoadsorpciju) primenom navedenog sopstvenog postupka svega oko 1 500 eura (10, 30).

Savremeni protokoli za pripremu – prekondicioniranje primaoca izvođenjem selektivne afereze, uz sprovođenje održavajuće imunosupresivne terapije – bolesnika, kojima se planira transplantacija ABO–inkompatibilnog bubrega, podrazumevaju primenu monoklonskih antitela anti-CD20 (smanjenje sinteze i prevencija ponovnog stvaranja aloantitela), zatim selektivne TIP sa ekstrakorporalnom imunoadsorpcijom (ECIA), u kombinaciji sa antitelima anti-IL-2R i standardnom ili konvencionalnom imunosupresijom (tacrolimus, mycophenolate-mofetil i kortikosteroidi). U rutinskom radu, efikasna redukcija koncentracije aloantitela ABO do sada je bila moguća jedino upotrebom komercijalnih imunoadsorpcijskih kolona (obloženih sa sintetskim grupno-specifičnim oligosaharidima). Takvi *ex vivo* komercijalni adsorpcijski sistemi su uvedeni pre oko tri decenije (31–34). Ove kolone su veoma efikasne, ali osnovni problem pri njihovoj upotrebi je izuzetno visoka cena samih kolona, kao i aparature za njihovo korišćenje (14, 29). Njihova efikasnost u depleciji i održavanju malih koncentracija antitela specifičnosti ABO u peri- i posttransplantacijskom periodu je moguća jedino

rimenom adekvatne imunosupresivne medikamentozne terapije (30–34).

O upotrebi "konvencionalne" TIP, uz naknadnu transfuziju donor-specifičnih eritrocita (*in vivo* vezivanje preostalih aloantitela ABO), prvi put je saopštavano početkom osamdesetih godina dvadesetog veka kod bolesnika kojima su transplantirane ćelije ABO–inkompatibilne kostne srži, ali uz pojavu teških imunski-posredovanih sporednih efekata (35). Postupak *in vitro* otklanjanja/neutralizacije antitela specifičnosti ABO (test inhibicije hemaglutinacije) upotrebom grupno-specifičnih supstanci u Vojnomedicinskoj akademiji uveden je takođe već početkom osamdesetih godina (36). Ova tehnika se zasnivala na inhibiciji aktivnosti aloantitela (vezivanjem), uz korišćenje antigena eritrocita, odnosno hidrosolubilnih grupno-specifičnih supstanci ABO/H i Lewis poreklom iz salive, kao specifičnog supstrata.

Zahvaljujući raspoloživim saznanjima o genskoj regulaciji, biosintezi i hemijskoj strukturi grupnospecifičnih supstanci ABO/H, zatim njihovog uticaja na tok i ishod transplantacija tkiva i organa, kao i činjenici da se danas raspolaže različitim procedurama selektivne afereze – moguće je sa sigurnošću tvrditi da su ABO–inkompatibilne transplantacije moguće i bezbedne. Tako, ona su obećavajuća terapijska alternativa i za bolesnike sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom kada ne stoji na raspolaganju u sistemu ABO kompatibilni davalac.

S obzirom na nepogodnosti upotrebe raspoloživih komercijalnih kolona za postizanje ekstrakorporalne imunoadsorpcije, uvođenje i/ili usavršavanje novih – efikasnih, sigurnih, ali manje skupih – postupaka otklanjanja aloantitela, a time i prevencije antitelima posredovanog odbacivanja transplantiranog ABO–inkompatibilnog bubrega, nameću se kao imperativ.

Prikaz sopstvenih rezultata selektivne afereze i ECIA

Eksperimenti su pokazali da prilikom izvođenja procedure ECIA nije došlo do bitnih promena u koncentraciji normalnih plazmatskih konstituenta: biohemijskih i imunskih parametara – imunoglobulini i komponente sistema komplementa, sa posebnim osvrtom na stepen

deplecije aloantitela ABO – posle izvedene ECIA–procedure.

Rezultati ovih prekliničkih istraživanja koji se odnose na biohemijske parametre pre i posle ECIA su sumarno prikazani u tabelama 1 i 2.

Tabela 1: Multilaboratorijske karakteristike plazme tretirane procedurom ECIA

PARAMETRI	pre ECIA	posle ECIA	normalne vrednosti
Glukoza	21,9±3,8*	21,0±4,2*	3,5–6,4
BUN	4,4±0,11	4,5±0,2	2,5–8,3
Kreatinin	104±3,2	103±3,9	45–124
Ukupni proteini	66±2,8	64±2,4	60–85
Albumin	34±0,4	34±0,8	34–50
Billirubin	7±2,7	8±3,2	0–18
ALT	35±2,4	34±2,8	20–65
GGT	21±2,2	23±4,12	5–85
AST	15±1,9	18±2,2	15–37
F II	0,94±0,01	0,97±0,02	0,7–1,2
F V	0,97±0,02	0,93±0,01	0,7–1,4
F VII	0,76±0,09	0,76±0,14	0,7–1,2
F VIII	1,04±0,12	1,06±0,2	0,7–1,5
F IX	1,05±0,21	1,07±0,31	0,7–1,2
F X	0,98±0,02	0,98±0,02	0,7–1,2
AT III	0,91±0,11	0,90±0,15	0,7–1,2
Osmotski pritisak	333±2,8	332±3,4	275–298

*efekat primenjenog antikoagulantno–konzervirajućeg rastvora CPD–SAGM ili ACD;

U tabeli 1 se vidi da nije bilo statistički značajnih međugrupnih razlika (pre i posle ECIA), kao ni razlika između vrednosti biohemijskih parametara i pokazatelja aktivnosti hemostaze dobijenih tokom eksperimenta u odnosu na referentne.

Za naše prekliničko ispitivanje najvažniji su bili imunski, odnosno imunohematološki parametri. Tabela 2 sadrži podatke o koncentraciji imunoglobulina, komponentama sistema komplementa, sa posebnim osvrtom na stepen deplecije aloantitela sistema ABO posle primene procedure ECIA.

Tabela 2: Imunski parametri plazme tretirane procedurom ECIA

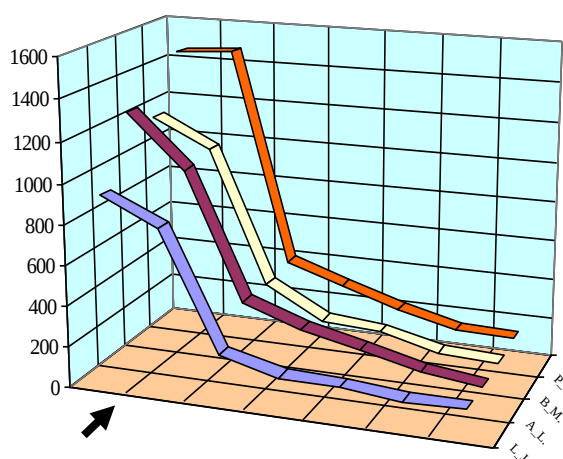
PARAMETRI	pre ECIA	posle ECIA	normalne vrednosti
IgG	6,7±0,9	7,1±1,3	7,0–16,0
IgA	0,6±0,2	0,7±0,2	0,7–4,0
IgM	0,3 ±0,08	0,3±0,1	0,4–2,3
C3c	0,9±0,02	0,9±0,01	0,7–1,4
C4	0,1±0,01	0,1±0,02	0,1–0,4
Haptoglobin	1,04±0,2	1,04±0,4	0,3–2,0
Anti-A/anti-B*	256 do 32	0 ^ψ	individualno

* Obe klase antitela ABO (IgG i IgM) su ispitivane u uzorcima plazme:

^ψ statistički visoko značajne međugrupne (pre vs. posle ECIA) razlike titra antitela ABO ($p < 0,01$),

Nasuprot ostalim imunskim parametrima (imunoglobulini, komponente komplementa), u uočena je statistički visoko značajna redukcija titra donor–specifičnih aloantitela ABO klase IgG i IgM ($p < 0,01$) nakon ECIA.

Kod četiri bolesnika primalaca bubrega od ABO–inkompatibilnog davaoca (odabranih metodom slučajnog izbora) grafički su prikazane vrednosti kreatinina u naznačenom perioperacijskom periodu (grafikon 1).

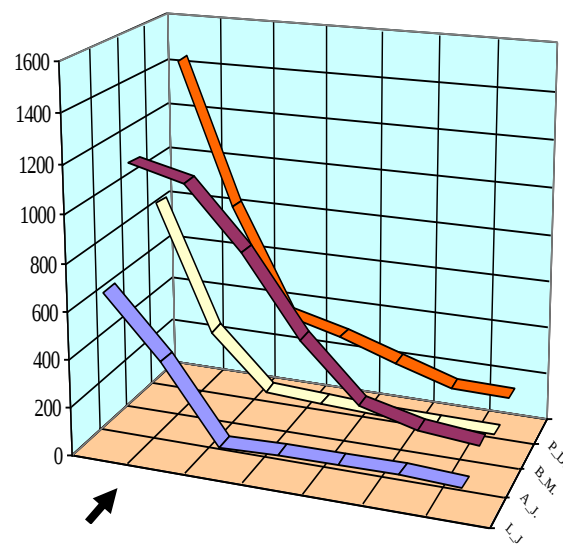


TRANSPLANTACIJA

Grafikon 1: Perioperacijski nivo kreatinina u primalaca ABO–inkompatibilnog bubrega^ψ

^ψ statistički značajna razlika u postoperacijska vrednost vs. 0. dan ($p < 0,01$).

Vrednosti kreatinina kod druga četiri bolesnika – ali primalaca ABO–kompatibilnog bubrega (takođe odabranih metodom slučajnog izbora) – prikazane su (grafikonu 2).



TRANSPLANTACIJA

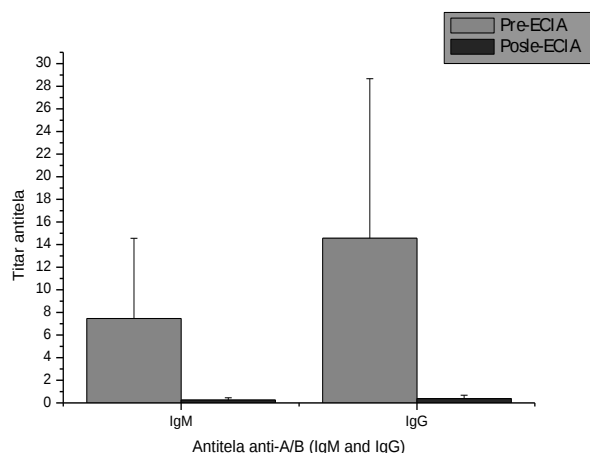
Grafikon 2: Perioperacijski nivo kreatinina u primalaca ABO–kompatibilnog bubrega^ψ

^ψ statistički značajna razlika u postoperacijska vrednost vs. 0. dan ($p < 0,01$).

U ovim grafikonima se može videti da postoji veoma izraženo sniženje koncentracije kreatinina počev od 0. dana transplantacije bubrega kod obe grupe ispitanika (ABO–inkompatibilna i ABO–kompatibilna transplantacija).

U cilju što preglednijeg prikaza razlika u vrednostima plazmatskih koncentracija aloantitela anti-A/B – izraženih kao srednja vrednost titra sa standardnom devijacijom ($SV \pm SD$) – pre i posle ECIA (deplecija antitela *ex vivo*), odnosno pre i posle izvedene terapijske kure (redukcija antitela *in vivo*) sačinjeni su zbirni grafikon 1, 2 i 3.

Sumarni prikaz *ex vivo* efikasnosti primenjenog originalnog metoda ECIA (titar anti-A/B; $SV \pm SD$) vidljiv je u grafikonu 3.



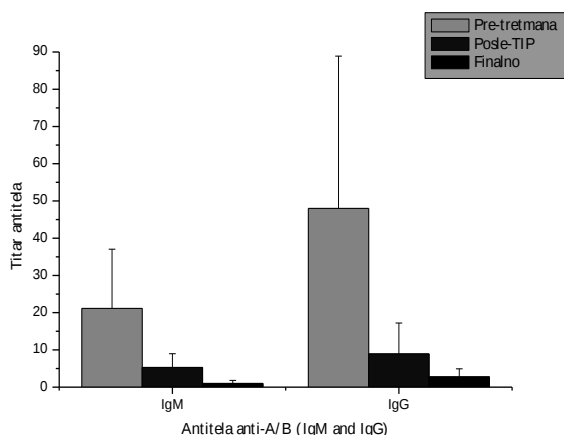
Grafikon 3: Prikaz efekta ECIA na *in vitro* titar antitela ABO^ψ

n = 22

^ψ statistički visoko značajna razlika pre vs. posle ECIA (p < 0,01)

Kao što je prikazano, primenom sopstvenog ECIA u tretmanu bolesnika (kojima je planirana transplantacija ABO–inkompatibilnog bubrega) postignuta je izuzetno efikasna *ex vivo* redukcija plazmatskog sadržaja antitela specifičnosti ABO (praktično 100%) obe klase imunoglobulina (IgG i IgM).

Uticaj sveukupnog pre–kondicijskog režima na titar (izraženo kao titar antiA/B; SV±SD) aloantitela kod bolesnika uključenih u program transplantacije ABO–inkompatibilnog bubrega je vidljiva u grafikonu 4.

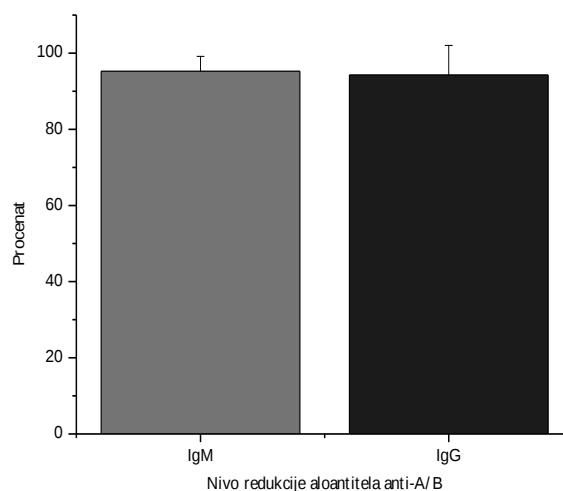


Grafikon 4: Prikaz efekta izvedenih procedura TIP i ECIA na *in vivo* plazmatski sadržaj antitela ABO^ψ n = 22

^ψ statistički visoko značajna razlika pre vs. posle TIP i ECIA (p < 0,01)

Grafikon 4 prikazuje da primena selektivne TIP sa ECIA rezultovala veoma efikasnom *in vivo* redukcijom aloantitela specifičnosti ABO već posle prve seanse afereze, a posebno na kraju tretmana.

Najzad, efekat sprovedenog pre–kondicijskog tretmana kod naših bolesnika, tj. redukcija vrednosti plazmatske koncentracije aloantitela anti–A/B (izražena u procentima) klase IgM i IgG prikazana je u grafikonu 5.



Grafikon 5: Prikaz *in vivo* redukcije koncentracije antitela ABO posle TIP i ECIA^ψ

n = 22

^ψ statistički visoko značajna razlika pre vs. posle TIP i ECIA (p < 0,01)

Iz rezultata prikazanih u grafikonu 5 se vidi da je primenjeni pre–kondicijski režim (TIP plus ECIA, kombinovan sa imunosupresijom) rezultovao rapidnom i veoma efikasnom (94,23±4,2% za IgG i 95,26±3,2% za IgM) *in vivo* redukcijom aloantitela specifičnosti ABO.

Potrebno je reći da su kod jedne bolesnice nastupile brojne komplikacije, koje su dovodile do stanja teško narušene opšte homeostaze, iako bez simptoma i znakova antitelima posredovanog" odbacivanja transplantiranog ABO–inkompatibilnog bubrega. Zbog teško hemoragijskog sindroma sa posledničnim anemijskim sindromom kod nje, je sprovedeno lečenje primenom sopstvenog, originalnog metoda "multi–modalne" terapijske afereze. Terapijski efekti izvedenog afereznog tretmana su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3: Monitoring hemograma pre i posle izvedene multi-modalne afereze

	pre afereze	posle afereze
Er ($\times 10^{12}/L$)	3,31	4,41
Hb (g/L)	75	130
Hct (L/L)	21,5	37,9
Le ($\times 10^9/L$)	5,31	5,95
Tr ($\times 10^9/L$)	58,1	60,7

Spomenutom afereznom procedurom izdvojeno je 2800 mL plazme, a dato je ukupno 1500 mL filtriranih eritrocita, u kombinaciji sa 20% rastvorom humanog albumina i 154 mmol/L rastvorom NaCl (odnos otklonjeni vs. nadoknađeni volumen je bio 0,75)

Na kraju, treba reći da nije od malog značaja velika ušteda materijalnih sredstava izvođenjem prikazane originalne procedure selektivne TIP u kombinaciji sa originalnom metodom ECIA, u poređenju sa primenom raspoloživih komercijalnih kolona za imunoadsorpciju.

Podaci koji se odnose na finansijske aspekte ove dve procedure selektivne afereze, prikazani su tabeli 4.

Tabela 4: Finansijski aspekti selektivnih afereza

POTROŠNI MATERIJAL	TIP + sopstvena ECIA*	TIP + komercijaln a ECIA
	C e n a (u evrima)	
Setovi za TIP	896	896
Plastične kese (2000 mL)	67	21 000 Komercijalni imunoadsorpcijsk i sistemi koji sadrže 7 kolona po pakovanju.
Plastične kese (600 mL)	112	
Leukocitni- filteri	112	
Filtrovani KE (1980 ml)	205	
Humani albumin	105	
UKUPNA CENA TRETMANA	1 497	21 896

* Prosečni broj izvedenih TIP i ECIA u ovoj grupi bolesnika je bila $5,6 \pm 0,54$.

U tabeli 4 jasno je vidljiva velika ušteda materijalnih sredstava izvođenjem sopstvene originalna procedure TIP i ECIA.

*

Naša istraživanja potvrdila su da izvođenje originalnog postupka ECIA nije dovelo do statistički značajnih razlika u plazmatskom sadržaju normalnih (osim aloantitela ABO) plazmatskih konstituenata. Takođe je uočeno da primenom originalnog postupka ECIA postignuta statistički visoko značajna *ex vivo* i *in vivo* redukcija plazmatskog sadržaja antitela anti-A/B klase IgG i IgG u odnosu na njihove vrednosti pre adsorpcije, odnosno prekondicioniranja. Sumirajući, moguće je reći da bolesnici podvrgnuti transplantaciji bubrega kroz imunske barijere krvno-grupnog sistema ABO bez komplikacija su prošli neposredni perioperacijski period, uz prihvatanje ABO-inkompatibilnog bubrega i normalizaciju serumske koncentracije kreatinina ($100-156 \mu\text{mol/L}$) u neposrednom postoperacijskom periodu praćenja, uz značajnu uštedu materijalnih sredstava.

LITERATURA

1. Abel JJ, Roowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 5: 628-41.
2. Adams WS, Bland WH, Bassetts H. A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 80: 371-7.
3. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenström's macroglobulinaemia by plasmapheresis. *N J Engl Med* 1960;263:574-9.
4. Bierman HR, Marshall GJ, Kellz KH. Leukapheresis in man. III Haematologic observations in patients with leukemia and myeloid metaplasia. *Blood* 1963; 21: 164-9.
5. Freireich EJ, Judson G, Levin RH. Separation and collection of leukocytes. *Canc Res* 1965; 25: 1516-20.
6. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976; ii:711-5.
7. Pinching AJ, Peters DK, Newson DJ. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976; ii: 1373-6.
8. Balint B, and the National Apheresis Group. Apheresis in donor and therapeutic settings:



- recruitments vs. possibilities – a multicenter study. *Transf Apher Sci* 2005; 33(2): 229–37.
9. Balint B, Ostojic G, Pavlovic M, Hrvacevic R, Pavlovic M, Tukic Lj. et al. Cytapheresis in the treatment of cell-affected blood disorders and abnormalities. *Transf Apher Sci* 2006; 35(1): 25–31.
 10. Balint B, Pavlovic M, Jevtic M, Hrvacevic R, Ostojic G, Ignjatovic Lj, Mijuskovic Z, Blagojevic R, Trkuljic M. Simple "closed-circuit" group-specific immunoadsorption system for ABO-incompatible kidney transplants. *Transf Apher Sci* 2007; 36: 225–33.
 11. Balint B. Transfuziološka primena afereza. In: Gligorović V, Balint B, eds. *Klinička transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998. p. 341–62.
 12. Balint B, ed. *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003.
 13. Brecher ME, editor. *Technical Manual*, 15th ed. Bethesda: AABB Press; 2005.
 14. McLeod BC. *Apheresis: principles and practice*. 2nd ed. Bethesda: AABB Press; 2005.
 15. Lambrigts D, Van Calster P, Xu Y, Awwad M, Neethling FA, Kozłowski T, et al. Pharmacologic immunosuppressive therapy and extracorporeal immunoadsorption in the suppression of anti- α Gal antibody in the baboon. *Xenotransplantation* 1998; 5(4): 274–83.
 16. Galili U. Xenotransplantation and ABO incompatible transplantation: the similarities they share. *Transfus Apher Sci* 2006; 35(1): 45–58.
 17. Nydegger UE, Rieben R, Carrel T, Mohacsi P. Solid organ transplantation across the ABO histo-blood group barrier: a case report. *Transplant Proc* 2004; 36(5): 1554–7.
 18. Nydegger U, Mohacsi P, Koestner S, Kappeler A, Schaffner T, Carrel T. ABO histo-blood group system-incompatible allografting. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(1): 147–53.
 19. Shishido S, Hasegawa A. Current status of ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005; 9(2): 48–54.
 20. Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Hoshinaga K, Ogawa O, Hasegawa A, et al. ABO-incompatible living-donor kidney transplantation in children. *Transplantation* 2001; 72(6): 1037–42.
 21. Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ, King KE, Cooper M, Ratner LE, et al. Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 2004; 4(4): 561–8.
 22. Park WD, Grande JP, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003; 3(8): 917–8.
 23. Aikawa A, Yamashita M, Hadano T, Ohara T, Arai K, Kawamura T, et al. ABO incompatible kidney transplantation – immunological aspect. *Exp Clin Transplant* 2003; 1(2): 112–8.
 24. Fidler ME, Gloor JM, Lager DJ, Larson TS, Griffin MD, Textor SC, et al. Histologic findings of antibody-mediated rejection in ABO blood-group-incompatible living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(1): 101–7.
 25. Takeda A, Uchida K, Haba T, Tominaga Y, Katayama A, Kobayashi T, et al. Acute humoral rejection of kidney allografts in patients with a positive flow cytometry crossmatch (FCXM). *Clin Transplant* 2000; 14(Suppl 3): 15–20.
 26. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005; 9(21): 1–194.
 27. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16(5): 625–33.
 28. Ivanovski N, Popov Z, Masin-Spasovska J, Dimcevska AH, Kolevski P. First two ABO-incompatible living renal transplantations using splenectomy, rituximab, plasmapheresis and IVIG as a preconditioning regimen: a single center experience in the Balkans. *Xenotransplantation* 2006; 13(2): 123–5.
 29. Schwartz J, Stegall MD, Kremers WK, Gloor J. Complications, resource utilization, and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2006 Jul 27; 82(2): 164–5.
 30. Balint B, Pavlovic M, Todorovic M, Jevtic M, Ristanovic E, Ignjatovic Lj, et al. The use of *ex vivo* immunoadsorption and "multi-manner" apheresis in ABO/H-mismatched kidney transplant setting – phase II clinical study. *Transf Apher Sci*. In Press 2009.

31. Bensinger WI. Plasma exchange and immunoadsorption for removal of antibodies prior to ABO incompatible bone marrow transplant. *Artif Organs* 1981; 5(3): 254–8.
32. Rydberg L. ABO–incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med* 2001; 11(4): 325–42.
33. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO–incompatible kidney transplantation and rituximab. *Transplant Proc* 2005; 37(8): 3286–7.
34. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO–incompatible kidney transplantation without splenectomy, using antigen–specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5 (1): 145–8.
35. Lasky LC, Warkentin PI, Kersey JH, Ramsay NK, McGlave PB, McCullough J. Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible bone marrow transplantation. *Transfusion* 1983; 23(4): 277–85.
36. Balint B, Radovic M, Taseski J, Calija B. Investigation of the hydrosoluble type group–specific ABH and Lewis substances. *Acta Antropol Yugoslav* 1986; 23 (1): 5–12.



ZNAČAJ TESTIRANJA SVIH DAVALACA KRV I NUCLEIC ACID TESTING (NAT) – „PCR“ U INSTITUTU ZA TRANSFUZIOLOGIJU VMA

Miroljub Trkuljić, N. Borovčanin, D. Jovičić, M. Jocić, B. Balint
Institut za transfuziologiju VMA, Beograd

SAŽETAK

Uvod: Institut je uveo juna 2007. god. u rutinski rad biotehnoško testiranje davalaca krvi, primenom tehnologije NAT-PCR (testiranje nukleinskih kiselina-lančanom reakcijom polimeraze). Ovom tehnologijom, tokom 2008. godinel, testirani su svi davaoci krvi, u pulu od 24 uzorka ili pojedinačno.

Cilj rada: Prikaz dva slučaja anti-HCV preliminarno nereaktivnih davalaca (ELISA), a koji su NAT-PCR testiranjem bili pozitivni.

Materijal i metodologija rada: Svi davaoci testiraju se ELISA preliminarnim testovima, a preliminarno nereaktivni, testiraju se NAT-PCR u pulu od 24, dok se preliminarno pozitivni testiraju pojedinačno. U radu se koriste ELISA testovi za detekciju: hepatitisa B i C, HIV i sifilisa, a izvode se na aparatima: BEST 2000, BEP 2000 Advance, Vitros ECI i Architect, dok se PCR testiranje izvodi na aparatima COBAS Ampliprep/COBAS AmpliCor. Za pripremu reagenasa i uzoraka za PCR, korišćen je UV-CLEANER, mikropipete od 100 µl i 1000 µl, plastični nastavci sa filterom i rukavice bez talka.

Rezultati: Uzorci krvi dvojice davalaca, koji su bili nereaktivni preliminarnim testiranjem na hepatitis C, bili su pozitivni testiranjem NAT-PCR.

Diskusija: NAT -tehnologija, omogućava maksimalno skraćanje vremena u kome se primenom ELISA testova ne može utvrditi prisustvo virusa u krvi. NAT tehnologija, skraćuje fenomen »prozora«, kod hepatitisa C, sa 66 na 15 dana, čime je sprečena mogućnost da šest bolesnika bude zaraženo hepatitisom C (od jedne uzete jedinice krvi, moguće je pripremiti tri različita produkta od krvi).

Zaključak: NAT-PCR tehnologija, omogućuje obezbeđivanje za sada maksimalno »sigurne« krvi/hemoprodukata, ali nije prisutna u mnogim transfuziološkim institucijama - »bankama krvi«, zbog visoke cene testiranja. I ovom prilikom NAT tehnologija, dokazala je svoj značaj i opravdanost, jer je sprečila da šest bolesnika bude inficirano virusom hepatitisa tipa C, a što bi uticalo na narušavanje njihovog zdravlja i veoma skupo lečenje.

UVOD

Institut za transfuziologiju VMA prvi je u našoj zemlji i među ređim institucijama van nje uveo novu tehnologiju rutinskog biotehnoškog testiranja davalaca krvi primenom metode NAT-PCR (testiranje nukleinskih kiselina-lančanom reakcijom polimeraze). Krajem 90-tih godina prošlog veka počinje rutinsko korišćenje tehnike PCR u detekciji HCV RNK, HIV RNK, a nešto kasnije i HBV DNK. U Japanu se već od 1999. godine testiraju sve jedinice krvi na HCV RNK, HIV RNK, kao i na HBV DNK, zbog visoke prevalencije HBV u ovoj populaciji. U SAD je takođe 1999.godine uvedeno obavezno testiranje jedinica krvi na HCV RNK i HIV RNK. Sličan primer sledile su i druge zemlje Nemačka, Francuska, Španija, Italija itd., tako da je testiranje jedinica krvi na HCV RNK i HIV RNK obavezna u većini razvijenih zemalja sveta.

Ovom tehnologijom, rano i sa najvećom osetljivošću i specifičnošću se otkrivaju virusi-uzročnici hepatitisa tipa: B, C i AIDS-a, odnosno prisustvo njihovog genetskog materijala (RNK, DNK) već desetak dana od infekcije. Testiranje nukleinskih kiselina (NAT) ovih virusa se vrši primenom lančane reakcije polimeraze (PCR), koja umnožava genetski materijal virusa, do količine kada može biti detektovan hibridizacijom uz pomoć proba.

Do sada je testirano 4307 davalaca krvi (13 087 testova), a neki rezultati su već publikovani i verifikovani u najznačajnijem međunarodnom transfuziološkom časopisu (*Transfusion Apheresis Science*, 2007;36:225-233) (1-7).

CILJ RADA

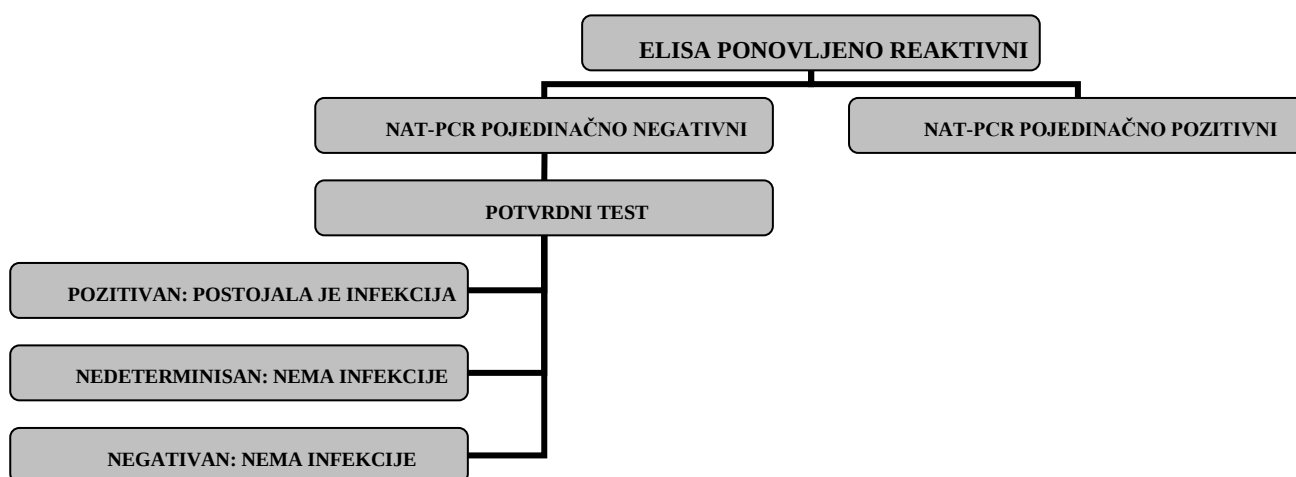
Uvođenje NAT tehnologije u rutinsko testiranje svih davalaca krvi u procesu obezbeđenja krvi/hemoprodukata »sigurnih« u pogledu prenošenja hematogenih virusnih bolesti. Poređenje prevalence virusa hepatitisa tipa B i C i HIV-a kod davalaca krvi, koji su krv dali u Institutu za transfuziologiju VMA i na terenu, sa prevalencom ovih virusa u svetu.

MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

Svi dobrovoljni davaoci krvi testiraju se prvo ELISA testovima (Biokit-BEST 2000, Behring-BEP 2000 Advance, Ortho-Vitros ECI i Abbott-Architect). Zatim se preliminarno nereaktivni testiraju tehnologijom NAT-PCR, u pulu (skupu) od 24 uzorka. Preliminarno reaktivni testiraju se pojedinačno tehnologijom NAT-PCR.

Nova metoda testiranja (*kvalitativna*), zasnovana je na tehnologiji proizvođača "ROCHE Diagnostics" Nemačka, korišćenjem sistema: »COBAS Ampliprep« (izdvajanje genetskog materijala) i »COBAS AmpliCor« (umnožavanje i očitavanje rezultata sutradan).

Prvi put u našoj zemlji, ekstrakcija genetskog materijala se obavlja potpuno automatizovano u aparatu COBAS Ampliprep, a ne ručno. Procedura testiranja iznosi oko 10-12 sati, računajući oba dana. Za pripremu reagenasa i uzoraka koristi se »DNA/RNA UV-CLEANER UVC/T-M-AR«, proizvođača »BIOSAN«, Litvanija; mikropipete od 100 µl i 1000 µl proizvođača »CAPP«, Danska; posebni plastični nastavci za PCR (sa filterom), proizvođača »Sarstedt«, Nemačka i rukavice bez talka. Tokom rada korišćen je algoritam Kleinman S., Stramer S. i saradnika (Dijagram broj 1). (8-9).



Dijagram 1: Algoritam testiranja ponovljeno reaktivnih davalaca krvi

Ovaj algoritam predstavlja prihvatljivu alternativu postojećem, i on nam obezbeđuje jednaku ili čak i veću preciznost u formulisanju statusa dobrovoljnog davaoca. On takođe smanjuje troškove i vreme do identifikacije inficiranog davaoca. Zato bi u narednom periodu trebalo razmotriti zamenjivanje postojećeg algoritma.

REZULTATI

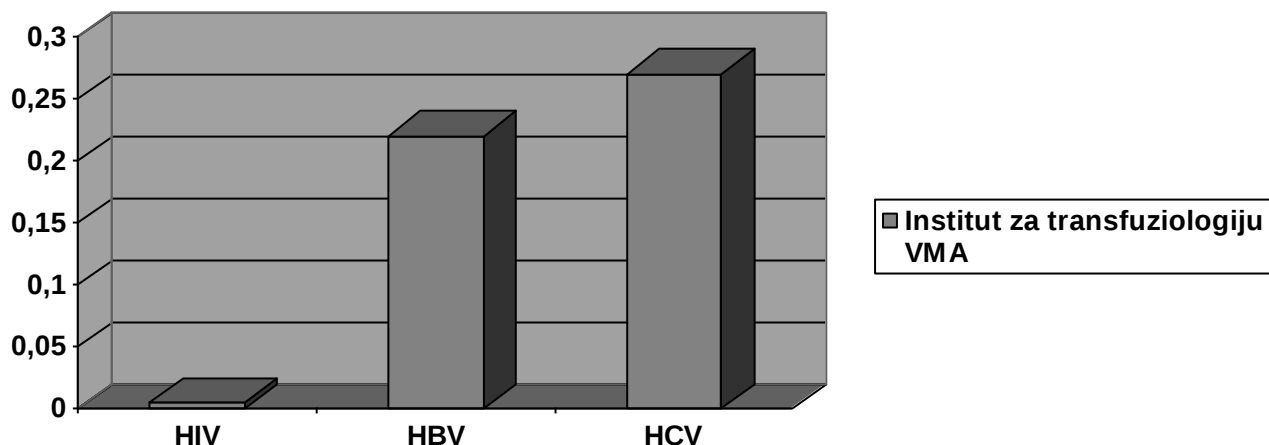
Prevalenca HBV infekcije u SAD- u je oko 200-300 000, a u Evropi je preko 1. miliona. Svetska prevalenca hronične HBV infekcije, određena imunoserološki, varira od < 2 % u

zapadnim zemljama (V. Britanija 0,37-1%), do > 8 % u Aziji i Africi. Trenutno je rezidualni transmisioni rizik veći kod HBV, nego kod HCV i HIV- a.

Svetska prevalenca HCV determinisana imunoserološki, varira od 0,6 % u Kanadi do 1,5 % u Japanu (prevalenca za HCV u svetu je 3,1%). Pre uvođenja obaveznog skriningovanja jedinica krvi na anti-HCV antitela, u 1990. godini postojao je širok raspon incidence transfuzijom udruženog hepatitisa tipa C u različitim geografskim područjima, koji se kretao od 0,5% u Engleskoj do 13% u Grčkoj.

Prevalenca HIV infekcije je 1,1 % u svetu, 0,56 u Severnoj Americi i 0,25 % u Zapadnoj Evropi; u bivšim zemljama SFRJ je manja od

0,1%. Naši rezultati su više nego očekivani (0,22% za HBsAg, 0,27% za HCV i 0,005% za HIV; Dijagram broj 2) u poređenju sa prevalencom prisutnom u Evropi tj. svetu (10-15).



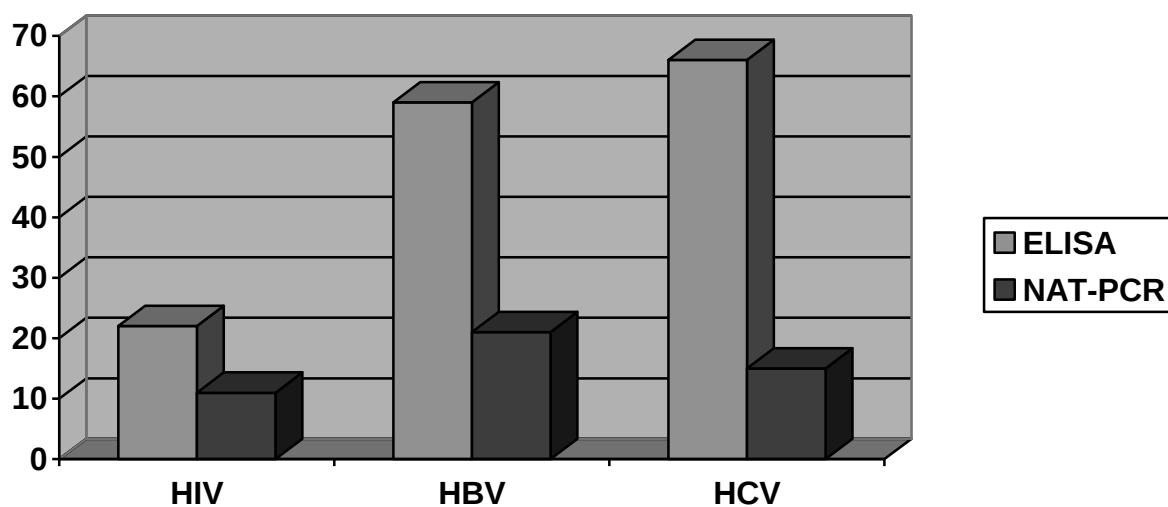
Dijagram 2: Prevalenca virusa hepatitisa tipa B i C (HBV, HCV) i virusa humane imunodeficijencije (HIV) u Institutu za transfuziologiju VMA

DISKUSIJA

Tehnologija NAT-PCR, omogućava da se maksimalno skрати vreme u kome se primenom standardnih «ELISA» testova ne može utvrditi prisustvo virusa u krvi, sve dok ne dođe do stvaranja antitela na te viruse. NAT tehnologija, vreme takozvanog fenomena »prozora«, od inficiranja virusom *hepatitisa C* do otkrivanja virusa u krvi smanjuje sa 66 na 15 dana, kod *hepatitisa B* taj period je sada 21 umesto

dosadašnjih 59 dana, a kod *HIV-a* skraćenje je sa 22 na 11 dana (Dijagram broj 3).

NAT-PCR predstavlja suverenu tehnologiju za rano otkrivanje virusa uzročnika hepatitisa tipa: B i C i HIV-a. Otkrivanjem ELISA nereaktivnog, NAT-PCR pozitivnog davaoca, sprečava se zaražavanje 3 različita primaoca produkata od krvi (od jedne jedinice krvi preradom se dobijaju eritrociti, zamrznuta sveža plazma i trombociti/krioprecipitat). Na ovaj način se pored očuvanja zdravlja bolesnika smanjuju i troškovi lečenja.



Dijagram 3: Skraćenje »prozor« fenomena



Postoje slučajevi i NAT-PCR negativnih, a ELISA preliminarno i potvrdno reaktivnih dobrovoljnih davalaca. Taj procenat se kreće čak i do 20 % (kada je u pitanju virus hepatitisa tipa C), među davaocima koji prvi put daju krv (8-9). Zato ELISA testovi (preliminarni i potvrdni) ostaju moćno sredstvo u dijagnostikovanju prisustva virusa uzročnika krvno-prenosivih bolesti.

ZAKLJUČAK

Za sada, NAT-PCR predstavlja revolucionarni tj. kvalitativni napredak u obezbeđivanju maksimalno »sigurne« krvi/hemoprodukata, primaocima kojima je neophodna, ali na žalost zbog još uvek visoke cene nije prisutna u mnogim transfuziološkim institucijama - »bankama krvi«. NAT-PCR u kombinaciji sa ELISA testovima omogućava nam da preciznije odredimo status samog davaoca krvi, što je naša zakonska i moralna obaveza. Nadamo se da će sa razvojem ove tehnologije ona biti implementirana u sve veće transfuziološke ustanove u zemlji.

LITERATURA

1. Magić Z. , Balint B. Osnovi molekulske medicine. U: Transfuziologija. Balint B. Ed. 685- 701. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2004.
2. Ridgwell K. Genetics tools: PCR and Sequencing. Vox Sanguinis, 2004, 87 (suppl. 1): 6- 12.
3. Yugi H. , Hino S. , Satake M. , et al. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology in Japan. Vox Sanguinis, 2005, 89: 265.
4. Yoshikawa A. , Gotanda Y. , Itabashi M. Hepatitis B NAT virus- positive blood donors, in the early and late stage of HBV infection: analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. Vox Sanguinis, 2005, 88: 77- 86.
5. Stramer L. S. Pooled hepatitis B virus DNA testing by nucleic acid amplification: implementation or not. Transfusion, 2005, 45: 1242- 1246. Kleinman H. S. , Strong M. D. , Tegetmeier E. G. G. , et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA screening of blood donations in minipools with the COBAS AmpliScreen HBV test. Transfusion, 2005, 45: 1247- 1257.
6. Erlich A. H. PCR Technology. Molecular biology and biotechnology a comprehensive desk reference. Meyers R. A. Ed. 641- 648. VCH, New York, 1995.
7. Busch P. M., Glynn A. S., Stramer L. S., et al. Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV-seropositive blood donors. Transfusion, 2006, 46: 469- 475.
8. Kleinman H. S., Stramer L. S., Brodsky P.J., et al. Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. Transfusion, 2006, 46: 695- 702.
9. Vasiljević N. Transfuzijski transmisivne bolesti. U: Transfuziologija. Balint B. Ed. 665- 684. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2004.
10. Watanabe K.K., Williams A.E., Schreiber G.B., et al. Infectious disease markers in young blood donors. Transfusion, 2000, 40: 954- 960.
11. Dodd Y. R., Notari P. E. IV, Stramer L.S. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion, 2002, 42: 975- 979.
12. Wang B., Schreiber B. G., Glynn S. A., et al. Prevalence of transfusion transmissible viral infections in first-time US blood donors by donation site. Transfusion, 2003, 43: 705- 712.
13. Ameen R., Sanad N., Al-Shemmari S., et al. Prevalence of viral markers among first-time Arab blood donors in Kuwait. Transfusion, 2005, 45: 1973- 1980.
14. Shang G., Seed R. C., Wang F., et al. Residual risk of transfusion-transmitted viral infections in Shenzhen, China, 2001 through 2004. Transfusion, 2007, 47: 529- 539.
15. Koppelman H. G. M. M. , Assal A. , Chudi M. , et al. Multicenter performance evaluation of a transcription- mediated amplification assay for screening of human immunodeficiency virus- 1 RNA, hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in blood donations. Transfusion, 2005, 45: 1258- 1266.

16. Koppelman M. H. G. M. , Sjers M. C. , Reesink H. W. Evaluation of COBAS AmpliPrep nucleic acid extraction in conjunction with COBAS AmpliScreen HBV DNA, HCV RNA and HIV- 1 RNA amplification and detection. *Vox Sanguinis*, 2005, 89: 193-200.
17. Marshall D. A. , Kleinman S. H. , Wong J. B. Cost- effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sanguinis*, 2004, 86: 28-40.
18. Palomäki P. , Wessberg S. , Tuomi K. , et al. Screening of blood donors for hepatitis C virus RNA with the MagNA Pure- COBAS AmpliScreen metod. *Tranfusion*, 2005, 45: 1518- 1522.
19. Laperche S. , Elghouzzi H. M. , Morel P., et al. Is an assay for simultaneous detection of hepatitis C virus core antigen and antibody a valuable alternative to nucleic acid testing?. *Transfusion*, 2005, 45: 1965- 1972.
20. Brojer E. , Grohowska A. , Medynska J. , et al. The hepatitis C virus genotype and subtype frequency in hepatitis C virus RNA- positive, hepatitis C virus antibody- negative blood donors identified in the nucleic acid test screening program in Poland. *Transfusion*, 2004, 44: 1706- 1710.
21. Schüttler G. C. , Caspari G. , Jursch A. C. , et al. Hepatitis C virus transmission by a blood donation negative in nucleic acid amplification test for viral RNA. *The Lancet*, 2000, 355: 41- 42.
22. O' Riordan J. , Williams P. , Dounellan J. HCV and HIV- 1 donor screening usng nucleic acid amplification technique (NAT). *Vox Sanguinis*, 2005, 89: 266.
23. Alvarez M. , Planelles D. , Vila E. , et al. Prolonged hepatitis C virus seroconversion in a blood donor, detected by HCV Antigen test in parallel with HCV RNA. *Vox Sanguinis*, 2004, 86: 266- 267.
24. Jarvis L. M. , Dow B. C. , Cleland A. Detection of HCV and HIV- 1 antibody infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing. *Vox Sanguinis*, 2005, 89: 128-134.
25. Delwart L. E. , Kalmin D. N. , Jones S. T. , et al. First report of human immunodeficiency virus transmission via an RNA- screened blood donation. *Vox Sanguinis*, 2004, 86: 171- 177.
26. Palla P. , Vatteroni M. L. , Vacri L. HIV-1 NAT minipool during the pre-seroconversion window period: detection of repeat blood donor. *Vox Sanguinis*, 2006, 90: 59- 62.
27. Dačić M. , Janjić M. Biomedicinska naučna informatika. U: Osnovi metodologije naučnoistraživačkog rada u medicini. Ristanović D. , Dačić M. Ed. 172- 206. Velarta, Beograd, 2003.
28. Combs R. M. , Denomme G. , Grossman J. B. , et al. Molecular Biology in Transfusion Medicine. Technical Manual, 15th edition. Brecher E. M. Ed. 203- 222. AABB, Bethesda, 2005.
29. Combs R. M. , Denomme G. , Grossman J. B. , et al. Transfusion- transmitted Diseases. Technical Manual, 15th edition. Brecher E. M. Ed. 667- 711. AABB, Bethesda, 2005.

AMBULANTNA TRANSFUZIJA – NAŠA ISKUSTVA

B.Mihić-Tomić, Lj. Ilinčić, S.Stojković, M.Božović, V.Đurović
KBC “Dr Dragiša Mišović - Dedinje”- Služba za transfuziologiju

SAŽETAK

Uvod: Anemije spadaju u vrlo česta patološka stanja, koja mogu da se jave kako samostalno, tako i kao posledica mnogih drugih bolesti.

Cilj: Prikaz i analiziranje potrošnje eritrocita u dnevnoj bolnici KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje” u toku 2006-2007.godine, kao doprinos rešavanju stručnih i organizaciono-tehničkih problema, koji su prisutni u zbrinjavanju anemija u ambulantnim uslovima.

Materijal i metode: Za prikupljanje podataka o potrošnji eritrocita, koristili smo trebovanja za krv upućena našoj Službi za transfuziologiju, kartone izdavanja krvi/krvnih produkata, protokole prijema i otpusta pacijenata kao i istorije bolesti.

Rezultati: U toku 2006-07.g. u Dnevnoj bolnici KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje”, transfuzije eritrocita primilo je 100 pacijenata. Ukupno je obavljeno 164 poludnevni hospitalizacija, što znači da su prosečno dolazili 1,64 puta. 63 (63%) pacijenta bilo je ženskog a 37 (37%) muškog pola, prosečne starosti oko 70 godina (najmlađi pacijent je imao 39, a najstariji 97 godina). Ukupno su primili 302 jedinice eritrocita (po 3 prosečno). Najniže zabeležena vrednost hemoglobina pre transfuzije bila je 3,4 g/dl a najveća 8,9 g/dl. Pri prijemu u Dnevnu bolnicu, svi su imali klinički jasno izražene simptome i laboratorijski potvrđene parametre (uglavnom) teške anemije. Kod najvećeg broja pacijenata, anemija je nastala kao posledica maligne bolesti i njenog lečenja radio i/ili hemioterapijom (I grupa-47 ili 47%), zatim kao posledica hematoloških i hematoloških bolesti (II grupa 35 ili 35%), i kao posledica bubrežnih i srčanih oboljenja (III grupa 18 ili 18%).

Sve transfuzije su protekle bez uočenih neželjenih reakcija. Obzirom da su pacijenti iz prve i druge grupe bili uglavnom politransfundovani, preventivno su pre svake transfuzije eritrocita dobijali Urbason od 40 ili 60mg i.v. Pojedini pacijenti iz treće grupe, zbog sprečavanja opterećenja cirkulacije, dobijali 1 do 2 ampule Lasixa.

Zaključak: Sve većem broju pacijenata zbog izražene anemije (vrednosti hemoglobina i ispod 4,0 g/dl) neophodna je transfuzija krvi. Kapaciteti naše Dnevne bolnice koja primenjuje ambulantne transfuzije krvi, nisu ni približno u mogućnosti da zadovolje te potrebe. Iz tog razloga, neophodno je što pre povećati broj dnevnih bolnica-ambulantni, koje će primenjivati transfuzije krvi, kao i razmotriti ponovno uvođenje primene transfuzija krvi u kućnim uslovima.

UVOD

Anemija je svakako jedan od najčešćih poremećaja u hematologiji i medicini uopšte. Anemija je opšte prihvaćen naziv za smanjeni broj eritrocita u cirkulaciji, smanjenu količinu krvi u telu, te za smanjenu količinu hemoglobina u eritrocitima. Bez obzira na njenu patogenezu anemija je uvek uslovljena poremećajem ravnoteže između veličine stvaranja eritrocita i hemoglobina u kostnoj srži i njihovog nestajanja iz krvi. Anemija nije bolest sama za sebe, nego više opisuje stanje organizma odnosno postojanje bolesti.

Ukoliko se za nekog bolesnika posumnja da ima anemiju, važno je da se otkrije uzrok anemije, kao i da se odredi tip anemije.

Parametar koji na najbrži i najjednostavniji način može da ukaže na postojanje anemije je količina eritrocita u cirkulaciji, odnosno hematokrit. Snižene vrednosti hematokrita ukazuju na nedostatak eritrocita u cirkulaciji, odnosno njihovu brzinu razgradnje, koja se ne može nadoknaditi pojačanim radom kostne srži.

Još jedan važan laboratorijski parametar anemije je hemoglobin.

Krvarenje je najčešći uzrok pada vrednosti hemoglobina. Ono može biti naglo (akutno) ili sporo (hronično) najčešće kao neopaženo mikrorvarenje iz gastrointestinalnog trakta. Bez

obzira da li je anemija akutna ili hronična, potrebno je utvrditi uzrok njenog nastanka.

Nacionalni institut za rak Velike Britanije, bazirao je podelu anemija na merenju koncentracije hemoglobina:

- 1) prvi stepen - blaga anemija sa vrednostima hemoglobina od 10,0-12,0 g/dl
- 2) drugi stepen - umerena anemija sa vrednostima hemoglobina od 8,0-9,9 g/dl
- 3) treći stepen je ozbiljna anemija sa vrednošću hemoglobina od 6,5-7,9 g/dl
- 4) četvrti stepen je životno ugrožavajuća anemija, gde je vrednost hemoglobina manja od 6,5g/dl (1).

Anemije se mogu klasifikovati po veličini i obliku eritrocita, odnosno prema mehanizmu koji dovodi do smanjenja broja eritrocita. Najčešće se dijagnostikuju dva tipa anemije - *mikrocitna* nastala nedostatkom gvožđa (sideropenijska anemija) i *makrocitna* uzrokovana nedostatkom vitamina B12 i/ili folne kiseline (megaloblastne anemije).

Do smanjenja eritropoeze može doći i zbog insuficijencije kostne srži i zbog poremećaja sazrevanja eritroidnih ćelija (aplastična i hipoplastična anemija), zatim smanjene produkcije eritropoetina (kao posledica bubrežnih bolesti) kao i zbog infiltracije kostne srži neoplastičnim ćelijama.

Kompenzatorni mehanizmi anemije omogućavaju pacijentu toleranciju na relativno niske koncentracije hemoglobina (povećanje frekvencije i udarni volumen srca) a kad oni otkazu, nastaju simptomi koji su posledica hipooksigenacije tkiva.

Simptomi koji nastaju kao posledica hipoksije su : umor, malaksalost, slabost, zujanje u ušima, glavobolja, nesanica, smanjena koncentracija i neurotične tegobe (hipoksija mozga), zatim ubrzan rad srca i otežano disanje, bolovi u grudima (hipoksija srčanog mišića) kao i nedostatak apetita, mučnina (hipoksija gastrointestinalnog trakta). Ispoljavanje simptoma zavisi od opšteg stanja pacijenta, starosne dobi, od udruženih bolesti, brzine nastanka anemije itd.

Anemija je česta pojava kod obolelih od malignih bolesti a naročito kod bolesnika sa uznapredovalim oboljenjem na mijelosupresivnoj

terapiji. Učestalost i težina anemije zavisi od vrste maligne bolesti, stadijuma i dužine njenog trajanja, terapijskih agenasa koji se primenjuju ili su primenjivani u lečenju, učestalosti infekcija, kao i eventualne hirurške intervencije (2).

Prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO) anemija se definiše kao sniženje koncentracije hemoglobina ispod 120 g/dl. Kod obolelih od malignih bolesti nastanku anemije doprinose brojni faktori od kojih je najznačajnija pojava metastaza u kostnoj srži, usled čega dolazi do potiskivanja i zamene matičnih ćelija hematopoeze malignim ćelijama. Kako metastaze malignog tumora menjaju mikrosredinu u kojoj proliferišu i diferenciraju matične ćelije, smanjeno je stvaranje hematopoeznih faktora rasta. Pored toga može doći do stimulacije produkcije citokina koji inhibiraju eritropoezu i do skraćivanja veka eritrocita u cirkulaciji. Često nastaje hipoproliferativno stanje koje utiče na kostnu srž da zadovolji hematogene potrebe ili poremećaj u iskorišćavanju gvožđa. Kod nekih bolesnika, malignitet može da dovede do anemije smanjenim stvaranjem eritropoetina. Hemoterapija može direktno mijelosupresivnim efektom ili indirektno izazivajući oštećenje bubrega, da dovede do anemije.

Anemija menja kvalitet života i utiče na preživljavanje bolesnika sa malignim oboljenjem. Smanjeno snabdevanje tkiva kiseonikom pogađa sve organe, pa je anemija multiorganski sindrom (3,4). Ispoljenost simptoma zavisi od stepena anemije, od brzine njenog nastanka, kao i od plućne i kardiovaskularne funkcije. Malaksalost se javlja kod više od 2/3 obolelih i definiše se kao osećaj nedostatka snage, gubitak energije i lakog zamaranja (5). Dispneja prati osećaj teškoće u disanju ili poremećaj disanja, kod trećine bolesnika sa anemijom (6).

Anemija može da utiče na lokalnu kontrolu rasta tumora i na preživljavanje, pošto nedovoljna oksigenacija tumora doprinosi smanjenoj efektivnosti radio i/ili hemioterapije. Najnovija istraživanja ukazuju da anemija nepovoljno utiče na oporavak i tok bolesti posle operativnog zahvata malignog tumora. Međutim, zbog imunosupresivnog efekta alogene krvi, kod određenih pacijenata lečenje preoperativne anemije transfuzijama krvi, može nepovoljno da utiče na njihovo preživljavanje (7-9).

Anemija zahteva brzu dijagnozu i brzo lečenje. Kod obolelih od malignih oboljenja anemija se leči transfuzijama eritrocita i/ili



primenom faktora rasta eritrocitne loze-eritropoetina. Odluku o primeni transfuzije eritrocitima treba donositi na osnovu preporuka iz Nacionalnog vodiča, naravno uzimajući u obzir specifične potrebe svakog bolesnika pojedinačno. Transfuziju krvi treba dati samo onda kada je očekivani terapijski efekat veći od potencijalnog rizika. Indikacija za transfuziju krvi ne sme da bude doneta samo na osnovu vrednosti laboratorijskih analiza, već i na osnovu procene kliničkog stanja pacijenta, kako bi se prvenstveno ublažili klinički simptomi i smanjio morbiditet i/ili mortalitet (smernice SZO).

Indikacija za davanje transfuzije eritrocita kod hronične anemije, prema Nacionalnom vodiču, neophodna je kada je nivo hemoglobina ispod 5,0 g/dl, nezavisno od kliničkog stanja, individualna je kada je nivo hemoglobina od 5,0-7,0 g/dl samo ako postoje klinički znaci hipoksije i u odeljenjima intenzivne nege, kada je nivo hemoglobina 8,0-10,0 g/dl (teške infekcije i/ili srčano oboljenje).

Transfuzije eritrocita se mogu primenjivati u svakoj bolnici koja ima službu ili odeljenje kliničke transfuzije. Treba da ih daje zdravstveno osoblje edukovano za rad na poslovima transfuzije (10-11).

CILJ RADA

Prikaz i analiziranje potrošnje eritrocita u dnevnoj bolnici KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje" u toku 2006-2007. godine, kao doprinos rešavanju stručnih i organizaciono-tehničkih problema, koji su prisutni u zbrinjavanju anemija u ambulantnim uslovima.

MATERIJAL I METODE

Za prikupljanje podataka o potrošnji eritrocita, koristili smo trebovanja za krv upućena našoj Službi za transfuziologiju, kartone izdavanja krvi/krvnih produkata, protokole prijema i otpusta pacijenata, kao i istorije bolesti.

REZULTATI

U toku 2006-07. g. u Dnevnoj bolnici KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", transfuzije eritrocita primilo je 100 pacijenata. Ukupno je obavljeno 164 poludnevni hospitalizacija, što znači da su prosečno dolazili 1,64 puta. 63 (63%) pacijenta bilo je ženskog a 37 (37%) muškog pola,

prosečne starosti oko 70 godina (najmlađi pacijent je imao 39, a najstariji 97 godina). Ukupno su primili 302 jedinice eritrocita (po 3 prosečno). Najniže zabeležena vrednost hemoglobina pre transfuzije bila je 3,4 g/dl a najveća 8,9 g/dl. Pri prijemu u Dnevnu bolnicu, svi su imali klinički jasno izražene simptome i laboratorijski potvrđene parametre (uglavnom) teške anemije. Kod najvećeg broja pacijenata, anemija je nastala kao posledica maligne bolesti i njenog lečenja radio i/ili hemioterapijom (I grupa-47 ili 47%), zatim kao posledica hematoloških i hematookoloških bolesti (II grupa 35 ili 35%), i kao posledica bubrežnih i srčanih oboljenja (III grupa 18 ili 18%).

Sve transfuzije su protekle bez uočenih neželjenih reakcija. Obzirom da su pacijenti iz prve i druge grupe bili uglavnom politransfundovani, preventivno su pre svake transfuzije eritrocita dobijali Urbason od 40 ili 60 mg i.v. Pojedini pacijenti iz treće grupe, zbog sprečavanja opterećenja cirkulacije, dobijali 1 do 2 ampule Lasix-a.

ZAKLJČAK

Sve većem broju pacijenata zbog izražene anemije (vrednosti hemoglobina i ispod 4,0 g/dl) neophodna je transfuzija krvi. Odluka o transfuziji donosi se za svakog pacijenta posebno i to sagledavajući kliničke i laboratorijske aspekte. Transfuzija krvi smatra se neopravdanom, ukoliko je koncentracija hemoglobina iznad 10,0 g/dl. Transfuzija eritrocita je indikovana ako je koncentracija hemoglobina ispod 7,0 g/dl, a neophodna kada je koncentracija hemoglobina ispod 5,0 g/dl.

Kapaciteti naše Dnevne bolnice nisu ni približno u mogućnosti da zadovolje rastuće potrebe u zbrinjavanju anemičnih pacijenata. Iz tog razloga, neophodno je što pre stručno i organizaciono-tehnički osposobiti određeni broj dnevnih bolnica-ambulant, koje bi primenjivale transfuzije krvi, kao i razmotriti ponovno uvođenje primene transfuzije krvi u kućnim uslovima.

LITERATURA

- 1) Clarke H, Pallister JC: The impact of anemia on outcome in cancer. Clin. Lab. Haem 2005;27:1-13.



- 2) Ludwig H.Fritz E.: Anemia in cancer patients Semin Oncolog 1998;25:2-6.
- 3) Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anaemia and fatigue Semin Oncol 1998;25:43-6.
- 4) Cella D. Kallch J. Mc Dermott A, XuX.The longitudinal relationship of hemoglobin,fatige and quality of life in anemic cancer patients:results from five randomized clinical trials.Ann Oncol. 2004;15:979-86.
- 5) Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)Scale:a new tool for a assessment of outcomes in cancer anaemia and fatigue.Semin Oncol 1997;34:13-9.
- 6) Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients:current challenges in management and prospects for improving therapy. Br J.Sancer 2001;84:31-7.
- 7) Kumar P. Tumor hypoxia and anaemia:impact on the efficacy of radiation therapy Semin Haematol 2000;37:4-8.
- 8) Shacha D.The negative inpact of anaemia on radiotherapy and chemo-radiation outcome Semin Haematol 2001;38:8-15.
- 9) Edna TH. Bjerkeset T. Perioperative blood transfusion reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer.Dis Colon Rectum 1998;4:451-59.
- 10) Tanneberger S, Melilli G, Strocchi E, Franquelli C and Pannuti FQ. Use of red blood cell transfusion in palliative care services:is it still up to date or is cancer-related anaemia controlled better with erythropoetic agents?Ann Oncol.2004;15:839 - 40.
- 11) Nacionalni vodič: Transfuzija eritrocita u lečenju anemija. Medicinski fakultet, Beograd 2005; 7-14



TRANSFUZIOLOŠKO ZBRINJAVANJE ANEMIJE NOVOROĐENČADI

Ivana Pešić Stevanović, Lenka Kostovska Mićević, Milena Zamurović,

Pavle Srbinović, Vesna Jocić

Ginekološko – akušerska Klinika „Narodni front“ Beograd**SAŽETAK**

Uvod: Novorođena deca predstavljaju posebnu kategoriju bolesnika zbog fizioloških osobenosti uzrasta a pre svega nesposobnosti novorođenčeta da kompenzuje hipovolemiju.

Cilj rada: Analiza transfuziološkog zbrinjavanja anemija kod novorođenčadi u Odeljenju neonatologije GAK „Narodni front“.

Materijal i metode rada: Sprovedena je retrospektivna analiza podataka o transfuziji krvi neonatusima i efektima primenjene hemoterapije u periodu 2005. - 2007. godina.

Rezultati: Tokom trogodišnjeg perioda u Odeljenju za transfuziju GAK „Narodni front“ urađeno je 13941 krvnih grupa i rezus faktora i direktnih Coomb-sovih testova novorođenim bebama. U istom periodu transfuziološki je zbrinuto 559 novorođenčadi zbog anemije i/ili hemolitičke bolesti. Kod 25 novorođenčadi sprovedena je eksangvinotransfuzija zbog inkompatibilije u ABO sistemu i 28 eksangvinotransfuzija zbog inkompatibilije u Rhesus sistemu.

Diskusija: Razmatrani su terapijski efekti transfuzije krvi novorođenima u smisu uticaja na poboljšanje opšteg stanja novorođene dece, podizanje nivoa hemoglobina i broja eritrocita uz praćenje neželjenih efekata transfuzije krvi. Poseban problem je uticaj konzervisane krvi na organizam neonatusa. Smanjena brzina glomerulske filtracije i tubularne koncentracije mokraće u bubrezima neonatusa, nezrelost jetre i drugo takođe značajno utiču na terapijski efekat transfuzije krvi. Rezultati su poređeni sa podacima iz literature.

Zaključak: Transfuzija krvi novorođenoj deci predstavlja i dalje specifičan problem u transfuziološkoj praksi. S obzirom na neophodnost primene transfuzije krvi, ponekad vitalne indikacije, transfuziološka služba GAK „Narodni front“ obezbeđuje novorođenima preparate koncentrovanih eritrocita koji su pripremljeni u Institutu za transfuziju krvi uz poštovanje najnovijih principa transfuziološke prakse u neonatologiji u skladu sa preporukama nacionalnih vodiča.

UVOD

U svim slučajevima tkivne hipoksije bilo da je ona nastala akutnim gubitkom ili pak postupnim razvojem anemijskog sindroma, primena krvi u kliničkoj praksi se smatra nezamenljivom terapijskom procedurom. Kako u svetu, tako i kod nas još uvek ne postoji opšti konsenzus u vezi indikacija za primenu ove terapijske procedure. Još uvek je prisutno mnoštvo različitih stavova i strategija među lekarima koji ordiniraju hemoterapiju, ali nažalost ne postoje randomizirane studije koje bi naučno dokazale većinu od preporučenih stavova.

U cilju objedinjenja stavova u kliničkoj praksi objavljen je vodič i za sada je jedini takve vrste u našoj zemlji.

Novorođenčad i prevremeno rođena deca predstavljaju kategoriju dečje populacije koja

prednjači u potrošnji krvi u odnosu na ostale hospitalizovane bolesnike svih starosnih struktura (1).

Ukupni cirkulišući volumen krvi u odnosu na telesnu masu proporcionalno je veći nego u odraslih. Gubitak krvnog volumena od 10 % smanjuje udarni volumen leve komore bez povećanja frekvencije rada srca. Jedini kompenzatorni mehanizam je porast perifernog vaskularnog otpora koji održava sistemski pritisak, ali uz smanjen minutni volumen srca pa nastaju smanjena tkivna perfuzija, slabija oksigenacija tkiva i sledstvena metabolička acidoza (1,2). Međutim primena krvi kod novorođenčadi nosi čitav niz problema koji proističu iz fizioloških osobina novorođenih.



Pored problema opravdanih indikacija, kontraindikacija i kliničke primene krvi, bolničke transfuzije imaju problem i u pogledu ambalaže i načina aplikacije (3).

Pažnja naučne i stručne javnosti sada je usmerena na bolje upoznavanje, razumevanje i prevenciju reakcija i komplikacija transfuzije (1,4).

CILJ RADA

Cilj rada je analiza transfuziološkog zbrinjavanja anemija kod novorođenčadi u Odeljenju neonatologije Ginekološko-akušerske klinike „Narodni front“.

MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

Sprovedena je retrospektivna analiza podataka o transfuziji krvi novorođenima i efektima primenjene hemoterapije u periodu 2005-2007. godine.

GAK „Narodni front“ pripada ustanovama tercijarne zdravstvene zaštite. Pored dva ginekološka, tri akušerska, odeljenja steriliteta, odeljenja visokorizičnih trudnoća, porodilišta, dnevne bolnice, odeljenja preoperative i odeljenja intenzivne nege postoji i odeljenje neonatologije.

Komponentna terapija se primenjuje na bolničkim odeljenjima, u operacionim salama, u dnevnoj bolnici i odeljenju neonatologije. Krvne komponente proizvedene u Institutu za transfuziologiju krvi Srbije pripremaju se prema važećim propisima i izdaju za određenog bolesnika na osnovu pisanog naloga ordinirajućeg lekara specijaliste pedijatra. Transfuzije svih krvnih komponenti određenom novorođenčetu uključuje medicinska sestra koja obavlja kontinuiran nadzor nad transfuzijom, uz povremeni nadzor lekara. Pedijatar prisustvuje priključivanju krvne komponente nakon provere svih podataka sa jedinice produkta i kartona krvne grupe primaoca.

U toku jedne godine na Odeljenju neonatologije primeni se oko 18966 ml koncentrovanih eritrocita osiromašenih u leukocitima i trombocitima.

REZULTATI

Tokom trogodišnjeg perioda u Odeljenju za transfuziju GAK „Narodni front“ urađeno je 13941 krvnih grupa, rezus faktora i direktnih Coombs-ovih testova. U istom periodu transfuziološki je zbrinuto 650 novorođenčadi zbog anemije i /ili hemolitičke bolesti. Kod 25 novorođenčadi je sprovedena eksangvino transfuzija zbog inkopatibilije u ABO sistemu i 28 eksangvinotransfuzija zbog inkopatibilije u Rhesus sistemu. Kod svih novorođenčadi terapija preparatima eritrocita imala je svrhu popravljjanja oksigenacije krvi.

Klinički znaci koji su dominirali bili su : iregularno disanje, tahikardija, nenapredovanje u težini, pospanost i žutica. Pretransfuziološka ispitivanja sprovedena u Odeljenju za transfuziju bila su: određivanje krvnogrupne pripadnosti u ABO i Rh sistemu, direktni antiglobulinski test (DAT), skrining test na prisustvo antieritrocitnih antitela u serumu majke ili serumu novorođenčeta (ukoliko su u serumu novorođenčeta prisutna majčina anti-A ili anti B antitela primenjeni su eritrociti O krvne grupe) kao i test kompatibilnosti.

Preparati eritrocita primenjeni su preko sistema za transfuziju sa filterom, u dozi od 10-15 ml/kg u vremenskom periodu od 2-4 sata. U transfuzionu listu upisana je krvnogrupna pripadnost davaoca i primaoca, identifikacioni broj, količina krvi i vreme za koje transfuzija istekla. Ispražnjena kesa čuvana u frižideru 24 sata.

U proceduri eksangvinotransfuzije (EST) kod hemolitičke bolesti novorođenčeta (HBN) usled Rhesus inkopatibilije DAT je 4+ nekada čak i negativan, dok je kod ABO HBN bio 1+ ili češće negativan, mada smo u ovom slučaju primenili eritrocite krvne grupe O u plazmi krvne grupe AB. U svim slučajevima bilo malih transfuzija bilo eksangvinotransfuzija predhodno je urađen test kompatibilnosti. Peroralna ishrana obustavljena 4 sata po završenoj proceduri. Praćeni vitalni znaci, glikemija i temperatura deteta. Korišćena je sterilna tehnika za plasiranje umbilikalnog ili venskog katetera, uz preporuke da se krv ne zagreva, ne improvizuje i ne dozvoli sedimentiranje eritrocita za eksangvinotransfuziju.

**Tabela 1:** Distribucija krvnih grupa pedijatrijskih doza eritrocita

God.	O (Rh) poz.	O (Rh) neg.	A (Rh) poz.	A (Rh) neg.	B (Rh) poz.	B (Rh) neg.	AB (Rh) poz.	AB (Rh) neg.	ZBIR
2004.	40	9	36	18	26	4	4	0	137
2005.	36	16	49	9	9	2	5	3	129
2006.	38	5	36	16	14	3	23	2	137
2007.	62	14	97	6	33	13	22	0	247

Tabela 2: Normalne vrednosti hemoglobina i hematokrita

UZRAST	HEMOGLOBIN	g/dl	HEMATOKRIT	
	SREDNJA	-2SD	SREDNJA	-2SD
2 meseca	115	90	0,35	0,28

DISKUSIJA

Transfuzija eritrocita opravdana je u toku 24 sata gde je $Hb < 12,0$ g/dl. Indikacije za transfuziju eritrocita bile su: fetomaternalna ili fetoplacentarna hemoragija, blizanačke trudnoće, opstetrijski incident, ukoliko je novorođenče na intenzivnoj nezi sa Hb manjim od 12,0 g/dl, urođene cijanotične mane ili oboljenja pluća najčešće respiratorni distress sindrom i jake anemije $Hb < 7,0$ g/dl.(1,2,3,5). Smanjena brzina glomerulske filtracije i tubularne koncentracije mokraće u bubrežima, nezrela jetra i količina transfudovanog kalijuma utiču na terapijski efekat transfundovane krvi. Aditivne supstance poput manitola i adenina takođe ugrožavaju funkciju bubrega i jetre novorođenčeta ali za sada nema boljih medijuma za konzervisanje krvi(6,7).

U literaturi nekih autora navodi se da je u pojedinim zemljama usvojena praksa da se u lečenju svih novorođenčadi isključivo primenjuju eritrociti O krvne grupe. Pretransfuziološki testovi iz seruma beba koje treba raditi su: direktan antiglobulinski test (DAT), indirektan antiglobulinski test (IAT) i to u klinički ispoljenoj HBN kao meru pravilnog izbora krvi za EST, kao i test kompatibilnosti. Preporuka je takođe da serološke testove nakon rođenja dece koja su u fetalnom periodu primala transfuziju, ne treba raditi jer daju nepouzdan rezultate (1,6,7,8).

ZAKLJUČAK

Transfuzija krvi novorođenoj deci predstavlja i dalje specifičan problem u transfuziološkoj praksi. Problem nezleosti i

neprilagođavanja organizma neonatusa, umnogome uvećavaju problem uticaja konzervisane krvi. Ranija praksa pranja eritrocita u fiziološkom rastvoru sada se ne primenjuje, ali se primenjuju neonatalne jedinice koje potiču od istog davaoca – samo jednom detetu. Ukoliko postoje indikacije za ozračenim eritrocitima- prevarno rođena deca sa predhodnim intrauterino primenjenim transfuzijama i eksangvinotransfuzijama, treba ispoštovati preporuke i eritrocite predhodno ozračiti pa onda primeniti. Pored svega ovoga potrebno je uvesti Nacionalne protokole za primenu intrauterinih transfuzija, eksangvinotransfuzija i na kraju i anemija jer se samo zakonskom procedurom može značajno poboljšati zdravlje novorođenih.

LITERATURA

1. Balint B.: Transfuzija u neonatalnom periodu. U: Transfuziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2004. p. 433-454.
2. Nacionalni vodič: Transfuzija u pedijatriji. Ministarstvo zdravlja, Beograd 2005.
3. Veljković D, Nikolić LJ, Janković B, Slavković B, Šerbić O, Ignjatović M.: Guidelines and neonatal transfusion audit. Bilt transf 2004;50(1-2):89-94
4. Veljković D, Janković B, Pašić S, Bogdanović G, Vavić N, Šerbić O, Mijomanović B, Vasiljević Z.: Neposredne transfuzijske reakcije kod pedijatrijskih bolesnika. Bilt Transfuziol 2007;53(1-2):29-34
5. Gorlin BJ.: Noninfectious complications of pediatric transfusion. IN: Hyllner DC, Strauss GR and Luban CLN, editors.



6.Murray AN, Roberts GAI.: Neonatal transfuzion practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004; 89:101- 107.

7.Straus GR, Levy JG, Sotelo- Avila C , Albanese AM,Hume H at all. National Survey of Neonatal

Transfusin practice: II. Blood Component Therapy.Pediatrics 1993; 91(3):53036.

8.Veljković D, Milosavljević J.:Kriterijumi i indikacije za primenu krvnih produkata u pedijatriji.U: B.Marjanović,urednik .Problemi u pedijatriji. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva,Beograd 1996; 107-124.

BAKTERIOLOŠKA KONTROLA JEDINICA KONCENTROVANIH ERITROCITA

Slavica Milosavljević, Ljubica Zdravković
Institutu za transfuziju krvi Srbije, Beograd

SAŽETAK

Bakteriološka kontrola jedinica koncentrovanih eritrocita deo je kontrole kvaliteta labilnih komponenti koja se redovno sprovodi u Institutu za transfuziju krvi Srbije. Bakterijska kontaminacija jedinica koncentrovanih eritrocita je problem kome se zadnjih godina posvećuje veća pažnja zbog ozbiljnih posledica koje nastaju nakon transfuzije kontaminiranih jedinica eritrocita.

Cilj našeg rada bio je ispitati da li mere koje se preduzimaju u postupku prikupljanja, prerade i čuvanja jedinica koncentrovanih eritrocita u Institutu za transfuziju krvi Srbije obezbeđuju mikrobiološki kvalitet eritrocita. U cilju kontrole kvaliteta, ispitivane su jedinice koncentrovanih eritrocita pri isteku roka trajanja. U trogodišnjem periodu ispitivanja (2005.-2007.) koristili smo dve metode ispitivanja; ispitivanje automatskim BacT/ALERT 3D aparatom i ispitivanje zasejavanjem na standardne bakteriološke podloge. Na ovaj način su ispitane ukupno 133 jedinice eritrocita. Ispitali smo sledeće komponente: eritrociti (deplazmatisana krv) - (39 uzoraka), eritrociti resuspendovani osiromašeni Le i Tr (83 uzoraka), resuspendovani eritrociti CPD/SAGM (11 uzoraka).Svi ispitivani uzorci ostali su sterilni.

UVOD

Kontrola kvaliteta testiranja na bakterijsku kontaminaciju treba da obezbedi da prikupljanje krvi i procedure procesiranja odgovaraju važećim standardima.

U Odseku za mikrobiološka i biološka ispitivanja Odeljenja za kontrolu kvaliteta Instituta za transfuziju krvi Srbije, sprovodi se redovna bakteriološka kontrola labilnih komponenti krvi kao sastavni deo obezbeđenja kvaliteta.

Spektar bakterija koje mogu kontaminirati krv i komponente krvi je širok; on obuhvata Gram pozitivne bakterije koje su deo fiziološke flore kože, ali i Gram negativne bakterije koje mogu biti endogenog i egzogenog porekla. Slučajevi sepse izazvani transfuzijom jedinica koncentrovanih eritrocita su opisani u literaturi. (1, 2, 3). Često su posttransfuzijske septičke reakcije izazvane transfuzijom jedinica kontaminiranih Gram negativnim bakterijama kao što su *Pseudomonas species*, *Serratia species*, *Yersinia species*, *Escherichia coli* i druge, fulminantnog toka i neretko završavaju fatalno. Gram negativne bakterije mogu da rastu i razmnožavaju se i na temperaturi frižidera, te da oslobađaju endotoksin koji doprinosi ozbiljnosti kliničke slike posttransfuzijske sepse. Zbog toga nije beznačajna činjenica kojeg dana skladištenja

je transfundovana jedinica. U našem radu smo ispitivali jedinice pri isteku roka trajanja.

Uzroci bakterijske kontaminacije mogu biti različiti. Uslovno se mogu svrstati u 3 kategorije odnosno porekla;

- sa kože davaoca,
- endogeni izvor (iz krvotoka davaoca) i
- egzogenog porekla, odnosno iz bolničkog okruženja.

Do kontaminacije može doći u toku procesa kolekcije, u slučaju da nisu ispoštovane procedure dezinfekcije mesta venepunkcije davaoca. U ovim slučajevima se neretko izoluju Gram pozitivne bakterije koje su deo fiziološke flore kože (*Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium*, *Bacillus spp.*).

Neki davaoci mogu imati asimptomatsku bakterijemiju u času davanja krvi. Tako su opisani slučajevi sepse izazvane *Yersinia enterocolitica* koja može da izazove blage stomachne tegobe na koje davaoc i ne obraća pažnju.

Opisani su i slučajevi kada uprkos opsežnim ispitivanjima nije bilo moguće pronaći uzrok kontaminacije izazvane bakterijama *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*. Budući da su ove bakterije prisutne u vlažnim sredinama, veoma su otporne na uobičajene dezinficijense i antibiotike, one često izazivaju intrahospitalne infekcije. Imaju sposobnost adherencije za materijale kao što su transfuzijske kese, pa se smatra se da je do



kontaminacije moglo doći nepravilnim rukovanjem od strane bolničkog osoblja.

CILJ RADA

Bakterijska kontaminacija labilnih komponenti može da ukaže na eventualne greške nastale u postupku prikupljanja, prerade i čuvanja labilnih komponenti.

Cilj našeg rada bio je ispitati da li mere koje se preduzimaju u postupku prikupljanja, prerade i čuvanja jedinica koncentrovanih eritrocita u Institutu za transfuziju krvi Srbije (odabir davalaca, primena procedura za aseptičku kolekciju, odbacivanje prvih 20-40ml krvi u toku kolekcije i druge mere) obezbeđuju mikrobiološki kvalitet eritrocita.

MATERIJAL I METODE

U cilju kontrole kvaliteta ukupno smo ispitali 133 uzoraka eritrocita. Ispitivanje su jedinice koncentrovanih eritrocita pri isteku roka trajanja. Ispitivanje je vršeno primenom dve metode, zasejavanjem na hranljive bakteriološke podloge i primenom automatskog BacT/ALERT 3D sistema. U oba primenjena metoda zasejavanje je vršeno u laminarnoj komori pod aseptičnim uslovima. Svi ispitivani uzorci nakon zasejavanja su čuvani u frižideru (na temperaturi 2°-6°C) do završetka ispitivanja, odnosno do izdavanja rezultata. Nakon ispitivanja, kese su žrtvovane.

Prvi metod ispitivanja vršen je zasejavanjem standardnih tečnih hranljivih podloga u laminarnoj komori. Ispitivani uzorci su zasejavani na po 3 vrste podloga; tioglikolatna podloga sa dekstrozom, tripton soja bujon i Sabouraud tečna podloga (korištene su podloge proizvođača Institut za imunologiju i virusologiju Torlak, Beograd). Svaka ispitivana jedinica eritrocita zasejavana je na po 4 epruvete tečne hranljive podloge iste vrste. Budući da je u svaku tečnu hranljivu podlogu zasejano po 1 ml ispitivane jedinice eritrocita, ukupna količina zasejane jedinice iznosila je 12 ml. Nakon zasejavanja, podloge su inkubirane na sledeći način; tioglikolatna podloga sa dekstrozom inkubirana je u termostatu na 37°C u toku 14 dana, dok su tripton soja bujon i Sabouraud tečna podloga inkubirane u termostatu na 25°C u toku 14 dana. Uz svaku seriju zasejanih hranljivih podloga, inkubirana je i po jedna nezasejana podloga iz iste serije kao kontrola podloge. U toku

četnaestodnevne inkubacije podloga, svakodnevno je vizuelno proveravan porast. Po isteku 14 dana, izdavan je rezultat.

Za ispitivanje automatskim BacT/ALERT 3D aparatom zasejavano je po 10ml ispitivanih jedinica eritrocita u parne bočice; BPA za aerobnu i BPN za anaerobnu kultivaciju. Komerijalne bočice sa hranljivom podlogom BPN i BPA zasejavane su u laminarnoj komori. Nakon zasejavanja, bočice su inkubirane u toku od sedam dana na 37 °C u aparatu. Detekcija porasta bakterija u BacT/ALERT aparatu bazirana je na promeni boje podloge usled promene pH podloge. Promena pH podloge je posledica povećanja koncentracije CO₂ kojeg oslobađaju bakterije u toku rasta. BacT/ALERT 3D aparat je programiran tako da se pri pojavi bakterijskog porasta aktivira signal na kontrolnoj tabli aparata. Period inkubacije i eventualnog porasta bakterija može se pratiti i grafičkim prikazom. U slučaju da aparat signalizira pojavu porasta bakterija, kontaminirane bočice (sa zasejanim uzorkom) treba izvaditi i sekundarno presejati na čvrste hranljive podloge radi identifikacije vrste bakterija.

REZULTATI

U periodu maj 2005.-decembar 2007.godine ukupno je ispitano 133 jedinica koncentrovanih eritrocita. Ispitivanje je bilo prospektivno, nedeljno je uzorkovana po jedana ispitivana jedinica. Ispitivani su eritrociti (deplazmatisana krv)-39 uzoraka , eritrociti resuspendovani osiromašeni Le i Tr (83 uzoraka), resuspendovani eritrociti CPD/SAGM (11 uzoraka). Primenom obe metode, svi ispitivani uzorci ostali su sterilni.

Tabela 1: Prikaz rezultata ispitivanja

VRSTA PRODUKATA KRV	BROJ UZORAKA	REZULTAT
Eritrociti (deplazmatisana krv)	39	STERILNO
Eritrociti resuspendovani osiromašeni Le i Tr	83	STERILNO
Resuspendovani eritrociti CPD/SAGM	11	STERILNO
Ukupno ispitanih uzoraka	133	

DISKUSIJA

Iako je predviđeno da procedure prikupljanja i procesiranja daju neinfektivne komponente krvi, ipak može da dođe do bakterijske kontaminacije. Preporuke za pripremu, upotrebu i obezbeđenje kvaliteta komponentata krvi (12 izdanje), 2006. predviđaju redovnu bakteriološku kontrolu jedinica trombocita jer su ove komponente usled čuvanja na sobnoj temperaturi podložnije bakterijskoj kontaminaciji (4).

Naše ispitivanje zasnovano je na podacima iz literature koji ukazuju na specifične probleme koji se javljaju pri transfuziji jedinica koncentrovanih eritrocita. Dok su jedinice trombocita češće kontaminirane Gram-pozitivnim bakterijama koje su deo fiziološke flore kože i u komponente najčešće dospevaju usled greške u proceduri dezinfekcije mesta venepunkcije, podaci iz literature ukazuju da su jedinice eritrocita najčešće kontaminirane Gram-negativnim psihrofilnim bakterijama čije je poreklo često nepoznato.(5,6,7)

U radu smo se u radu rukovodili preporukom National Bacteriology Laboratory iz Velike Britanije. U cilju kontrole kvaliteta (aseptičkog procesiranja) uz redovnu bakteriološku kontrolu trombocita NLB se vrši se i bakteriološka kontrola eritrocita. Nedeljno se iz svakog transfuziološkog centra u Velikoj Britaniji u ovu laboratoriju šalje po 10 uzoraka trombocita i 10 uzoraka eritrocita po isteku roka trajanja, a najdalje 4 dana po isteku roka. Ispitivanja su pokazala da je nivo bakteriološke kontaminacije jedinica eritrocita 1:1254. (8)

Prospektivne studije vršene u Sjedinjenim američkim državama u kojima su ispitivane jedinice pune krvi i jedinice eritrocita ukazuju na veliku incidencu bakterijske kontaminacije; 2 – 4 jedinice na ispitanih 1000 su kontaminirane *Staphylococcus*-om ili *Propionibacterium* spp.(9)

Sa stanovišta kontrole kvaliteta neophodno je identifikovati vrstu bakterije kontaminanta zbog primene korektivnih mera. Vrsta izolovane bakterije nam može ukazati na korak u procesu prikupljanja, obrade i čuvanja krvne komponente u kojem je greška nastala. Zbog toga svako ispitivanje pojave kontaminirane jedinice eritrocita mora biti temeljno i dokumentovano.(10)

Podaci o kvalitetu jedinica ispitanih Odseku za mikrobiološka i biološka ispitivanja Odeljenja za kontrolu kvaliteta dostavljaju se Odeljenju za obezbeđenje kvaliteta Instituta za transfuziju krvi gde se rutinski analiziraju kako bi se identifikovao eventualno nastao problem sa kvalitetom ispitivanih komponenti koji zahteva primenu korektivnih mera. Za sada su sve naše ispitane jedinice bile sterilne, tako da nije bilo potrebe za korektivnim merama.

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših ispitivanja možemo zaključiti da mere koje se preduzimaju u Institutu za transfuziju krvi Srbije obezbeđuju mikrobiološki kvalitet jedinica koncentrovanih eritrocita. Planiramo da povećamo broj ispitivanih uzoraka do 1% na godišnjem nivou i da u potpunosti pređemo na ispitivanje automatskim BacT/ALERT aparatom. Da bismo sa sigurnošću mogli reći koji je nivo kontaminacije komponenti u našoj ustanovi, potrebno je da ispitamo znatno veći broj uzoraka.

Bakteriološka kontrola jedinica eritrocita kao deo kontrole kvaliteta komponenti krvi može u znatnoj meri doprineti unapređenju rada transfuziološke službe i prevenciji odnosno smanjenju broja sepsi izazvanih transfuzijom kontaminiranih jedinica eritrocita.

LITERATURA

1. Roth VR, Arduino MJ, Nobilet J, Holt SC, Carson LA, Wolf CFW, Lenes BA, Allison PM, and Jarvis WR. Transfusion-related sepsis due to *Serratia liquefaciens* in the United States. *Transfusion*. 2000; 40: 931-935.
2. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, and Jarvis WR. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*. 2001; 41: 1493.-1499.
3. Alvarez FE and Lichtiger B. Bacterial contamination of cellular blood components. *Current issues in transfusion medicine*. 1995; Vol 3. No3. Copyright 1995 The University of Texas M.D.Anderson Cancer Center, Huston, Texas
4. Preporuke za pripremu, upotrebu i obezbeđenje kvaliteta komponentata krvi. 2006. Preporuke br.R (95) 15; 12. izdanje. Izdavač: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije
5. Hillyer CD, Josephson C, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS and Goldman. Bacterial contamination of blood components: risk, strategies, and regulation. *Hematology* 2003; 575-589.
6. Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risk, sources and interventions. *Vox Sang*. 2004; 86: 157-163.
7. MacDonald N et al. Transfusion and risk of infection in Canada: Update 2006. *Pediatr Child Health*. 2006; 11(3): 158-162.
8. National Blood Service Hospitals. Hospitals Website.2004. www.blood.co.uk/hospital/services/Micro/htm
9. Brecher ME and Hay SN. Bacterial contamination of blood components. *Clin Microb Rev*. 2005; 18(1): 195-204.
10. Canada communicable disease report. Guideline for investigation of suspected transfusion transmitted bacterial contamination. 2008; 34S1: PDF version (www.phac-aspc.gc.ca)



MASIVNA TRANSFUZIJA KRVI - PRIKAZ SLUČAJA -

Ivana Pešić - Stevanović, Milena Zamurović, Lenka Kostovska Mićević, Pavle Srbinović, Olga Čavić
Ginekološko-akušerska klinika "Narodni front" Beograd

SAŽETAK

Uz sprovođenje transfuziološke terapije kao i ostale simptomatske terapije u tretmanu velikog gubitka krvi kao posledice abrupcije posteljice i atonije uterusa, postignuta je prevencija mogućeg letalnog ishoda. Nakon terapije deplazmatiziranim eritrocitima u količini od 4110 ml, sveže smrznute plazme 2750 ml i krioprecipitata 3 jedinice, došlo je do oporavka bolesnice uz tranzitorno poboljšanje vrednosti hemograma. Nakon hemoterapije dva puta su se javljali neželjeni efekti transfuzije u vidu hipotermije, poremećaja u hemostazi i fibrinolizi. Bolesnica je dobro podnela intenzivno lečenje i simptomatsku terapiju i otpuštena je kući u dobrom opštem stanju.

KLJUČNE REČI: masivna transfuzija, krvarenje, hemostaza

UVOD

Urgentna masivna transfuzija eritrocita/krvi predstavlja metodu za spasavanje života ugroženim bolesnicima sa teškim hemoragijskim i hemostaznim poremećajima[1]. Masivna transfuzija se definiše kao transfuzija krvi u količinama jednakim ili većim od procenjenog volumena krvi bolesnika, u relativno kratkom vremenskom periodu (3-4 sata) ili kao nadoknada ukupnog cirkulišućeg volumena krvi bolesnika transfuzijom skladištene alogene krvi u roku od 24 sata [2,3,4]. Za masivnu transfuziju je karakteristično da ukupni volumen transfundovane krvi i brzina transfundovanja potencijalno mogu prevazići mogućnost kompenzatornih mehanizama za održavanje hemostatske ravnoteže u krvi bolesnika. Međutim, do značajnih promena u sastavu krvi bolesnika ne mora uvek doći. Kako će bolesnik podneti masivnu transfuziju krvi zavisi od njegovog kliničkog stanja pre transfuzije, od uzrasta, i dr.[5,6]. Hitna dijagnostika uzroka krvarenja te adekvatna hiruška korekcija hemostaze značajno utiču na preživljavanje bolesnika. Produženo nekontrolisano krvarenje, tj. i kratko odlaganje hiruške hemostaze uzrok je smrti u 41% bolesnika sa krvarenjem[7,8]. Transfuzije hemoprodukata mogu biti udružene sa brojnim nepovoljnim efektima hemoterapije, zbog čega ni njihova

primena nije bez rizika po zdravlje bolesnika. Još je teže uočiti uzročno – posledičnu vezu poremećaja nastalog kasno nakon ordinirane hemoterapije. Nažalost, u većini slučajeva radi se o neprepoznatim kasnim tj. odloženim neželjenim dejstvima transfuzije. Sporedni efekti hemoterapije mogu biti zanemareni sve dok koristi od njene **primene** dominiraju nad potencijalnim rizicima.

Kod bolesnika sa jasno definisanim deficitom neke od funkcija krvi (tkivna perfuzija, transport kiseonika, obezbeđenje hemostaze) hemoterapija je indikovana prema njenim osnovnim principima. Međutim, pri masivnoj transfuziji, aplikacija velikih količina skladištene krvi u kratkom vremenskom periodu nekada ne može obezbediti korekciju postojećeg hematološkog deficita.

Skup komplikacija nastalih nakon primene masivne transfuzije označava se kao **sindrom masivne transfuzije**. Najučestaliji sporedni efekti masivne transfuzije su poremećaj transporta kiseonika, poremećaj hemostaze, intravaskularna hemoliza, metabolički disbalansi, hiperkaliemija, acidoza, trovanje citratom. Odloženi tj. kasniji neželjeni efekti su senzibilizacija, imunosupresija i razvoj transfuzijskih transmisivnih bolesti.



PRIKAZ BOLESNICE I KOMENTAR

Trudnica starosti 32 godine primljena je na Kliniku radi porođaja, u fazi prvog porođajnog doba, sa regularnim kontrakcijama, prevremenim prsnućen vodenjaka i urednim tonovima ploda. Uvedena je u porodilište, planirana je epiduralna anestezija, započeto je vođenje porođaja po protokolu. Sat vremena po prijemu tonovi ploda pokazuju kratkotrajnu prolaznu bradikardiju. Nakon akušerskog pregleda na rukavici se uočava trag tamne tečne krvi. Trudnica se stavlja pod intenzivan monitoring uz kontinuiran kardiotokografski (CTG) zapis. Ultrazvučnim pregledom verifikovan je uredan ultrazvučni nalaz ploda sa urednim hemodinamskim parametrima u fetalnoj i uterusnoj cirkulaciji. S obzirom na suspektno krvarenje ex utero trebovane su dve doze krvi. U odeljenju za transfuziju krvi određena je krvna grupa trudnice: B Rh (D) pozitivna. Direktni COOMBS – ov test bio je negativan. Indirektni COOMBS – ov test i skrining antitela bili su, takođe, negativni. Međutim, uzorak krvi bio je izuzetno hemoliziran. U ponovljenom uzorku krvi takođe je bila prisutna hemoliza. Dva sata po prijemu porođaj adekvatno napreduje, ali plodova voda postaje krvava. CTG zapis sve vreme uredan. Postavljena je sumnja da se radi o početnoj abrupciji posteljice, te je u interesu majke i ploda odlučeno da se porođaj završi operativnim putem – Carskim rezom. Trudnica je odmah operisana. U toku operacije bolesnica je obilno krvarila. Po ekstrakciji ploda i posteljice uterus postaje izrazito atoničan. Ordinirana adekvatna terapija uterotonicima, preduzete mere reanimacije, ordinirani rastvori kristaloida, nadoknada cirkulišućeg volumena i transfuzija krvi i plazme. Bolesnica je primila ukupno 4110 ml deplazmatisanih eritrocita, 2750 ml sveže zamrznute plazme i 3 doze krioprecipitata. U skriningu koagulacije vrednosti su bile sledeće: fibrinogen 4,05 g/dl; APTT 24,6 s; PT 13,2 s (INR 1,16); TT 28,2 s; broj trombocita 74×10^3 . Pacijentkinja je prevedena na odeljenje intenzivne nege stabilnih vitalnih parametara, uz vaginalno krvarenje koje je bilo uobičajenim granicama. Međutim, već nakon 15 minuta boravka na odeljenju intenzivne nege vaginalno krvarenje se intenzivira; odmah potom bolesnica krvari i iz rane. U kliničkoj slici, pored krvarenja, dominira i hipotermija. Ordinirane dve ampule traneksamične kiseline intravenski u bolusu, te

nastavljena spora intravenska infuzija ovog leka, na koji je bolesnica dobro reagovala. Već nakon 10 – tak minuta dolazi do značajnog smanjenja krvarenja, koje je tokom narednih nekoliko sati svedeno u fiziološke granice. Osam sati nakon masivne transfuzije laboratorijski parametri pokazali su sledeće vrednosti: Rbc $2,62 \times 10^{12}$; Hgb 80 g/l; Hct 248; Plt 83×10^9 /l; PT 15,2 s; TT 35,7 s; ukupni proteini 43 g/l; DAT negativan; IAT negativan. Bolesnica je dobro podnela transfuziološko lečenje bez znakova trovanja citratom, bez poremećaja cirkulišućeg volumena i krvnog pritiska. Od neželjenih efekata masivne transfuzije, na sreću, pojavila se samo hipotermija. Poremećaj hemostaze je odmah primećen, te je istog momenta ordinirana antifibrinolitička terapija, koja je dovela do regulacije procesa hemostaze, a time i kliničkog poboljšanja. Sledećeg dana, subjektivno i objektivno stanje bolesnice značajno bolje. Laboratorijske analize pokazuju sledeće vrednosti: Rbc $4,21 \times 10^{12}$ /l; Wbc $14,9 \times 10^9$ /l; Hgb 130 g/dl; Hct 389; Plt 221×10^6 ; fibrinogen 4,83 g/dl; PT 51 s; euglobinska fibrinoliza >2h; faktor II 0,55 IU; faktor V 0,60 IU; faktor VII 0,36 IU; D dimer 80 µl/l. Porodilja je otpuštena sa Klinike 10 dana kasnije, dobrog opšteg stanja, sa zdravim muškim detetom telesne mase 3500 grama.

Masivna transfuzija je, uprkos primeni u toku hirurških intervencija ili obilnih krvarenja, dakle u vitalnim indikacijama, često uzrok čitavog niza poremećaja koji čine sindrom masivne transfuzije, a klinički se mogu manifestovati krvarenjem najčešće iz mesta povrede, hiruške rane, uboda igle a ređe generalizovano sa krvarenjima u koži i sluzokoži. Rezultati skrining testova u sindromu masivne transfuzije pokazuju snižen broj trombocita, uz produženje aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) i protrombinskog vremena (PT) i normalne vrednosti trombinskog vremena (TT). Tokom masivne transfuzije neophodno je laboratorijskim testovima pratiti hemostazu, i na osnovu rezultata, proceniti potrebu za supstitucionom hemoterapijom. Često je potrebno diferencirati da li je hemoragijski sindrom posledica masivne transfuzije ili diseminovane intravaskulne koagulacije (DIK) (4,6). Osobe kojima je neophodan tretman masivnom transfuzijom uglavnom imaju teške ili multiple poremećaje. Teško je i diferencijalno dijagnostifikovati jesu li komplikacije izazvane osnovnim oboljenjem ili su posledica masivne transfuzije. Kod kasnih ili

odloženih nepovoljnih efekata hemoterapije, teže je uočiti udruženost uzroka i posledica, kao i delovanje nekog patogenog mikroorganizma i nastanak sledstvenih poremećaja (4,6).

Sporedni efekti hemoterapije mogu biti zanemareni sve dok koristi od njene primene dominiraju nad potencijalnim rizicima. Transfuzijom jedinica krvi od manjeg broja davalaca verovatnoća prenošenja uzročnika transfuzijski transmisivnih bolesti (hepatitisa tipa B i C, AIDS-a, sifilisa, citomegaloviroze i drugih oboljenja) takođe je manja (4,6). Bolesnik koji masivno krvari zahteva istovremenu i brzu nadoknadu izgubljenog volumena krvi, obezbeđenje kapaciteta za prenos kiseonika i hemostatsku potporu. Međutim, potrebno je istaći da hemoterapijski pristup mora biti prilagođen za svakog bolesnika individualno u zavisnosti od vrste i težine osnovne bolesti, bolesnikovog opšteg kliničkog stanja, pojave i težine komplikacija izazvanih masovnom transfuzijom. Brojne retrospektivne studije su pokazale da u bolesnika sa utvrđenim deficitom hemostaze nije došlo do prestanka krvarenja sve dok odgovarajuća (specifična za postojeći deficit) hemoterapija nije bila sprovedena (4,7,9,10).

ZAKLJUČAK

Rano i pravovremeno prepoznavanje uzroka koji leži u osnovi porođajnog krvarenja pomaže u zbrinjavanju pacijenata bez pribegavanja primeni krvi i krvnih produkata. Strategija primene masivne transfuzije u operisanih ili porođenih žena u GAK „Narodni front” je diskutabilna u operacionim i porođajnim salama a restriktivna u jedinici poluintenzivne nege. Lekar transfuziolog delimično učestvuje u transfuzijskoj terapiji, međutim njegovo mesto nije sistematski određeno u kliničkoj praksi, pa po ovome ni učešće nije dovoljno. Još uvek je primena krvi u najhitnijim hiruškim stanjima ili operacionim i porođajnim salama pod kontrolom anesteziologa i ginekologa hirurga. Problem bi mogao biti rešen velikim delom međusobnom saradnjom, timskim radom, preoperativnim laboratorijskim skriningom koagulacije koji moraju biti imperativ u predviđanju potrošnje krvi i krvnih derivata, adekvatnom primenom rastvora koloida i kristaloida u lečenju hipovolemiskog šoka kao i upotrebom antifibrinolitika kada je to indikovano.

LITERATURA

1. Kretschmer V, Karger R, Weippert-Kretschmer M. Emergency and massive transfusion. *Bilt Transf* 2002; 48(1-2): 17-25.
2. Mollison PL, Engelfreit CP, Contreras M.: *Blood transfusion in clinical medicine* 10-th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1997.
3. Gligorović V, Balint B. i sar.: *Klinička transfuziologija*, 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 1988.
4. Taseski J, Balint B, Matković D.: *Sindrom masivne transfuzije*. Beograd: Udruženje ART Jugoslavije, 1997.
5. Kretschmer V, Karger R, Weippert-Kretschmer M.: *Emergency and massive transfusion*. *Bilt Transf* 2002; 48(1-2): 17-25
6. Balint B.: *Hemoterapija akutne hipovolemije*. U *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva 2004. p.416-419.
7. Petz LD, Swishea SN, Kleimman S, Spence RK, Strauss RG. *Clinical practice of transfusion medicine* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 1996.
8. Napier JAF, *Handbook of blood transfusion therapy* 2nd ed. Chichester: John Wiley Sons Ltd; 1995.
9. Kaeger R, Weippert-Kretschmer M, Kretschmer V. Preoperative autologues blood and plasma donation and retransfusion. In: Kretschmer V, Blanchute B, editors. *Blood, Blood products and blood saving techniques*. *Bailicher, s Clinical Anesthesiology* 2nd ed. London: Bailiery Tindal; 1997. p 319-333.
10. Chestnut DH, Eden SD, Gall SA et al: *Peripartum hysterectomy: A review of cesarean and post partum hysterectomy*. *Ostet Gynecol* 65:365. 1985.
11. Taseski J., Balint B., Matkovic D.: *Sindrom masivne transfuzije*. Beograd: Udruzenje ART Jugoslavije, 1997.

