



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Η χρήση του ολικού αίματος έναντι των μεταγγισιακών πακέτων στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμορραγίας

POST GRADUATE THESIS

### The use of whole blood versus transfusion packs in acute bleeding.



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

**Παντούλα Αριάδνη**

Pantoula Ariadni

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Γεωργατζάκου Χαρά**

Georgatzakou Xara

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2021





Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Postgraduate program:  
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS  
**The use of whole blood versus transfusion packs in acute bleeding.**

PANTOULA ARIADNI  
19009  
[a\\_pantoula@yahoo.gr](mailto:a_pantoula@yahoo.gr)

FIRST SUPERVISOR  
GEORGATZAKOU XARA

SECOND SUPERVISOR  
KRIEBARDIS ANASTASIOS

THIRD SUPERVISOR  
PAPAGEORGIOU EFSTATHIA

AIGALEO 2021



## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Παντούλα Αριάδνη του Λάμπρου, με αριθμό μητρώου 19009 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Παντούλα Αριάδνη



## Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας τη παρούσα διπλωματική εργασία, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαίτερα ορισμένους ανθρώπους που μου έδωσαν το κίνητρο για να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα, υπήρξαν πηγή έμπνευσης αλλά και με βοήθησαν έμπρακτα να διεκπεραιώσω με επιτυχία την συγκεκριμένη διπλωματική .

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κύριο Αναστάσιο Κριεμπάρδη, Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, που μου έδωσε την ευκαιρία να ενταχθώ στην ομάδα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω την συντονίστρια αυτής της διπλωματικής, κυρία Χαρά Γεωργατζάκου, Καθηγήτρια του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την πολύτιμη καθοδήγησή της και την αμέριστη υποστήριξη καθ όλη την διάρκεια της συγγραφής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες που είχα καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος που μου μετέδωσαν νέες γνώσεις και με βοήθησαν να ολοκληρώσω τον κύκλο σπουδών μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου αλλά ιδιαίτερα τα παιδιά μου που έδειξαν κατανόηση για τον χρόνο που με στερήθηκαν και μου έδωσαν δύναμη να επιτύχω τον στόχο μου.





## **Αφιερώσεις**

Αφιερώνω τη διπλωματική μου εργασία στα παιδιά μου, τη Νεφέλη και τον  
Θοδωρή.

.



## **Περίληψη**

Η θεραπευτική επιλογή της μετάγγισης είναι ζωτικής σημασίας για έναν ασθενή με οξεία αιμορραγία, καθώς η μετάγγιση του σωστού συστατικού στον σωστό ασθενή στη σωστή ποσότητα και τη σωστή στιγμή αποτελεί το κύριο μέλημα για την αντιμετώπιση της.

Αν και η μετάγγιση είναι ο ιδανικός παράγοντας ανάνηψης υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση του αίματος. Το ολικό αίμα αποτελεί προτιμώμενο προϊόν για την ανάνηψη σοβαρής και οξείας αιμορραγίας, καθώς περιέχει όλα τα στοιχεία του αίματος που είναι απαραίτητα για την παροχή οξυγόνου και την αιμόσταση, σε σχεδόν φυσιολογικούς λόγους και συγκεντρώσεις.

Η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση επικεντρώνεται στην χρήση ολικού αίματος έναντι πακέτων μετάγγισης στην οξεία αιμορραγία. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε επιστημονικές βάσεις δεδομένων και αναθεωρήθηκε η σχετική βιβλιογραφία, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην αντιμετώπιση της οξείας αιμορραγίας με την χρήση ολικού αίματος και την αποτελεσματικότητά της.

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μετάγγισης ολικού αίματος βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα σε σύγκριση με την χρήση πακέτων μετάγγισης. Επομένως, είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω έρευνες.

**Λέξεις κλειδιά:** μετάγγιση, ολικό αίμα, οξεία αιμορραγία



## **Abstract**

The therapeutic choice of transfusion is vital for a patient with acute bleeding, as transfusing the right ingredient to the right patient in the right amount and at the right time is the main concern for successful treatment.

Although transfusion is the ideal resuscitation factor, there are limitations to the use of blood. Whole blood is a preferred product for the recovery of severe and acute bleeding, as it contains all the elements of the blood that are necessary for the supply of oxygen and hemostasis, in almost normal proportions and concentrations.

This literature review focuses on the use of whole blood versus transfusion packages in acute bleeding. Scientific databases were searched, and the relevant literature was reviewed, with particular emphasis on the treatment of acute hemorrhage using whole blood and its effectiveness.

In conclusion, the available data do not allow us to draw definitive conclusions about the effectiveness and safety of whole blood transfusions in the short and long term compared to the use of transfusion packages. Therefore, further research is needed.

**Keywords:** transfusion, whole blood, acute bleeding

# Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας .....	v
Ευχαριστίες .....	vii
Αφιερώσεις .....	ix
Περίληψη .....	xi
Abstract.....	xiii
Συνοτομογραφίες.....	xv
Πρόλογος.....	1
Εισαγωγή.....	2
Κεφάλαιο 1: Μετάγγιση αίματος.....	4
1.1 Ορισμός μετάγγισης αίματος .....	4
1.2 Ιστορική αναδρομή .....	4
1.3 Παράγωγα αίματος.....	4
1.3.1 Ολικό αίμα .....	5
1.3.2 Συμπυκνωμένα ερυθρά.....	5
1.3.3 Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα.....	6
1.3.4 Αιμοπετάλια .....	6
1.3.5 Κρυοκαθίζημα.....	6
1.4 Ενδείξεις μετάγγισης .....	7
1.4.1 Ενδείξεις μετάγγισης ολικού αίματος.....	7
1.4.2 Ενδείξεις μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.....	8
1.4.3 Ενδείξεις μετάγγισης πλάσματος και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP).....	8
1.4.4 Ενδείξεις μετάγγισης αιμοπεταλίων (PLT) .....	10
1.5 Γενικές αρχές μετάγγισης αίματος.....	11
1.6 Σημασία μετάγγισης αίματος.....	12
1.7.1 Ανοσολογικές.....	13
Κεφάλαιο 2: Αιμορραγία και ανάγκη μετάγγισης .....	15
2.1 Ορισμός μαζικής αιμορραγίας .....	15
2.2 Φυσιολογία.....	15
2.3 Αντιμετώπιση μαζικής αιμορραγίας.....	16
2.4 Η αναλογία των συστατικών του αίματος στη μετάγγιση .....	17
2.5 Επιπτώσεις οξείας αιμορραγίας στον οργανισμό.....	18
2.6 Η αντιμετώπιση της οξείας αιμορραγίας.....	19
Συζήτηση .....	30
Συμπεράσματα .....	34

<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>35</b>
---------------------------	-----------

## **Συντομογραφίες**

## Αγγλική ορολογία

<b>APTT</b>	Activated Partial Thromboplastin Time
<b>CAT</b>	Critical Administration Threshold
<b>FP</b>	Frozen Plasma
<b>FFP</b>	Fresh Frozen Plasma
<b>FWB</b>	Fresh Whole Blood
<b>HBOCs</b>	Hemoglobin-based Oxygen Carriers
<b>PLT's</b>	Platelets
<b>RBC</b>	Red Blood Cells
<b>SWB</b>	Stored Whole Blood
<b>WB</b>	Whole Blood
<b>WBC's</b>	White Blood Cells

## Ελληνική ορολογία

Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
Κρίσιμο όριο Χορήγησης
Κατεψυγμένο πλάσμα
Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
Φρέσκο Ολικό Αίμα
Φορείς Οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη
Αιμοπετάλια
Ερυθρά αιμοσφαίρια
Ολικό αίμα που αποθηκεύεται
Ολικό αίμα
Λευκά αιμοσφαίρια



## Πρόλογος

Η μαζική αιμορραγία παρουσιάζεται σε διάφορα περιστατικά, πιο συχνά σε τραύματα, μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και μαιευτικά περιστατικά, και συνήθως ορίζεται και βαθμολογείται από την ποσότητα των προϊόντων αίματος που χορηγείται παρά από την ποσότητα αίματος που χάνεται. Η μαζική αιμορραγία και η μαζική μετάγγιση, μπορεί να οδηγήσουν σε συνθήκες πήξης, οι οποίες περιπλέκουν τις προσπάθειες ανάνηψης και επηρεάζουν την εξέλιξη της υγείας του ασθενή.

Η θεραπευτική επιλογή της μετάγγισης είναι ζωτικής σημασίας για έναν ασθενή με οξεία αιμορραγία, καθώς η μετάγγιση του σωστού συστατικού στον σωστό ασθενή στη σωστή ποσότητα και τη σωστή στιγμή αποτελεί το κύριο μέλημα για την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών. Αν και η μετάγγιση είναι ο ιδανικός παράγοντας ανάνηψης από φυσιολογική άποψη, υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση του αίματος.

Η πιθανότητα μετάδοσης ασθενειών με αίμα και προϊόντα αίματος αποτελεί μείζονα ανησυχία, καθώς παρά τον αυστηρό έλεγχο της παροχής αίματος με σύγχρονες ευαίσθητες τεχνικές, δεν υπάρχει μετάγγιση «μηδενικού κινδύνου». Επιπλέον, άλλες ανησυχίες όπως η διαθεσιμότητα των συστατικών, το κόστος, η διάρκεια ζωής, ακόμη και οι θρησκευτικές απαγορεύσεις κατά της μετάγγισης προϊόντων αίματος περιορίζουν τη χρήση τέτοιων συστατικών.

Αυτή η διατριβή αποτελεί μια προσπάθεια για καλύτερη περιγραφή της χρήσης ολικού αίματος έναντι των πακέτων μετάγγισης σε περίπτωση οξείας αιμορραγίας. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μετάγγισης ολικού αίματος σε οξεία/μαζική αιμορραγία, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας.

Το πρώτο κεφάλαιο αναφέρεται στη μετάγγιση αίματος και στα παράγωγα αίματος. Παρατίθεται η ιστορική αναδρομή σχετικά με τη μετάγγιση αίματος, γίνεται αναφορά στη σημασία της μετάγγισης και παρουσιάζονται οι ενδείξεις μετάγγισης.

Τέλος, στο δεύτερο κεφάλαιο δίνεται ο ορισμός της μαζικής αιμορραγίας και οι τρόποι αντιμετώπισής της.

## Εισαγωγή

Για την αντιμετώπιση των σοβαρών περιστατικών οι μεταγγίσεις αίματος αποτελούν αναμφισβήτητο μέρος της θεραπείας. Όμως, η μετάγγιση αίματος ενέχει και αρκετά σοβαρές επιπλοκές, η αναγνώρισή των οποίων δεν είναι πάντα εμφανής. Αυτό συμβαίνει λόγω της πολυπλοκότητας στη θεραπεία ασθενών που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση, αλλά και λόγω της έλλειψης γνώσης (Scala & Marcucci, 2020). Αυτή η διατριβή αποτελεί μια προσπάθεια για καλύτερη περιγραφή της χρήσης ολικού αίματος έναντι των πακέτων μετάγγισης σε περίπτωση οξείας αιμορραγίας.

Οι πρώτες μεταγγίσεις γίνονταν άμεσα συνδέοντας την αρτηρία του δότη με τη φλέβα του δέκτη, χρησιμοποιώντας την υδροστατική πίεση. Το 1901 ανακαλύφθηκε το σύστημα ABO από τον Karl Landsteiner και το 1939 το σύστημα Rhesus μειώνοντας τις επιπλοκές της μετάγγισης αίματος. Εκτός από τον έλεγχο για ασυμβατότητα, έχει εισαχθεί πλέον και ο έλεγχος για πιθανές μεταδοτικές ασθένειες, όπως για ηπατίτιδα και HIV βελτιώνοντας σημαντικά την ασφάλεια της μετάγγισης με αξιοσημείωτο τρόπο (Scala et al., 2020).

Πλέον ο κίνδυνος μετάδοσης ηπατίτιδας ή το ιού HIV με μετάγγιση είναι μικρότερος από 1 στα 1 εκατομμύρια μονάδες που έχουν μεταγγιστεί (Sprahn et al., 2019), ενώ πλέον το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας επικεντρώνεται στη βελτίωση των μεθόδων αποθήκευσης με σκοπό την περαιτέρω βελτίωση της ασφάλειας της μετάγγισης αίματος (Coleman et al., 2018).

Η μετάγγιση αίματος περιλαμβάνει μια σειρά διαφορετικών προϊόντων αίματος και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση πολλών περιστατικών. Πάνω από 112 εκατομμύρια μεταγγίσεις αίματος γίνονται ετησίως σε όλο τον κόσμο, ενώ ακόμα η μετάγγιση αίματος και η ασφάλειά της απασχολούν μεγάλο μέρος του πληθυσμού (Scala & Marcucci, 2020).

Η αιμοστατική αναζωογόνηση θεωρείται ένα πρότυπο φροντίδας για τη διαχείριση της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις όπου η πρόσβαση σε μεγάλες ποσότητες συστατικών αίματος δεν είναι εφικτή. Η μετάγγιση ολικού αίματος (WB) έχει προταθεί ως

εναλλακτικός τρόπος για αιμοστατική ανάνηψη σε οξεία αιμορραγία (Laurson et al., 2018; Stettler et al., 2018). Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στην χρήση του ολικού αίματος έναντι των πακέτων μετάγγισης στην οξεία αιμορραγία. Παρουσιάζεται ο ορισμός της μετάγγισης, ιστορικά στοιχεία, αλλά και τα παράγωγα του αίματος και οι ενδείξεις για μετάγγιση. Επιπρόσθετα, γίνεται αναφορά στις επιπλοκές της μετάγγισης, ενώ παρουσιάζεται ο ορισμός της οξείας αιμορραγίας και αναλύεται η χρήση του ολικού αίματος στην αντιμετώπισή της.

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μετάγγισης ολικού αίματος σε οξεία/μαζική αιμορραγία, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας.

## **Κεφάλαιο 1: Μετάγγιση αίματος**

### **1.1 Ορισμός μετάγγισης αίματος**

Η μετάγγιση αίματος αφορά τη μεταφορά αίματος ή παραγώγων αίματος από την κυκλοφορία ενός ανθρώπου (δότης) στην κυκλοφορία ενός άλλου (λήπτης) για θεραπευτικούς σκοπούς (Learoyd, 2012).

### **1.2 Ιστορική αναδρομή**

Το 1667 πραγματοποιήθηκε η πρώτη μετάγγιση αίματος με επιτυχία από τον Richard Lower κατά την οποία συνδέθηκε η καρωτίδα ενός προβάτου με την φλέβα ενός ανθρώπου, ενώ το 1818 πραγματοποιήθηκε με επιτυχία η πρώτη μετάγγιση αίματος από άνθρωπο σε άνθρωπο (Learoyd, 2012).

Το 1900 ο Karl Landsteiner ανακάλυψε το αντιγονικό σύστημα ABO και το 1907 οι Ottenberg και Schultz πραγματοποίησαν την πρώτη μετάγγιση αίματος σύμφωνα με την ABO συμβατότητα. Με το ξέσπασμα του Πρώτου Παγκόσμιου πολέμου το 1914 έγινε φανερή η αναγκαιότητα διαθέσιμου αίματος αποθηκευμένου σε μονάδες για την χορήγησή του σε ασθενείς με μεγάλη αιμορραγία (Farrugia & Starr, 2016).

Το 1932 ιδρύεται η πρώτη τράπεζα αίματος στο Λένινγκραντ της Ρωσίας με την αποθήκευση του αίματος στον Δεύτερο Παγκόσμιο πόλεμο το 1939 να γίνεται σε γυάλινες φιάλες και το 1950, στον πόλεμο της Κορέας, να γίνεται σε φιάλες από πλαστικό (Freedman, 2014; Farrugia & Starr, 2016).

Η ασθένεια του AIDS, η οποία μεταδίδονταν μέσω της μετάγγισης αίματος έθεσε σε νέες βάσεις τις συνθήκες ασφάλειας, με τις μονάδες αίματος για μετάγγιση να ελέγχονται διεξοδικά (Farrugia & Starr, 2016). Πλέον οι μονάδες αίματος ελέγχονται για την ύπαρξη και άλλων ασθενειών όπως για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), αλλά και άλλων μεταδοτικών νοσημάτων, αυξάνοντας κατακόρυφα την ασφάλεια της μετάγγισης (Grindon, 2009).

### **1.3 Παράγωγα αίματος**

Με τον όρο παράγωγα/προϊόντα αίματος γίνεται αναφορά στα ερυθροκύτταρα, τα αιμοπετάλια, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) και το

κρυσταλλοποίηση ή τα κοκκιοκύτταρα. Ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή ο θεράπων ιατρός επιλέγει τα παράγωγα αίματος που θα χορηγηθούν. Στην αιμοδοσία το αίμα που λαμβάνεται από τον δότη είναι ολικό αίμα (WB) αποτελούμενο από ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC's ή Red blood cells), αιμοπετάλια (PLT's ή Platelets), λευκά αιμοσφαίρια (WBC's ή White blood cells), παράγοντες πήξης και πρωτεΐνες του πλάσματος (Robinson et al., 2018).

### **1.3.1 Ολικό αίμα**

Το ολικό αίμα διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, στο φρέσκο ολικό αίμα (Fresh WB) το οποίο μπορεί να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου και να μεταγγισθεί εντός 24 ωρών από τη συλλογή του, αλλιώς απορρίπτεται, και στο ολικό αίμα που αποθηκεύεται (Stored WB) (Cap et al., 2018).

Η αποθήκευση το ολικού αίματος γίνεται σε ασκούς που έχουν αντιπηκτικό CPD (αποτελούμενο από κιτρικό άλας, φωσφορικό άλας και δεξτρόζη), CP2D (ίδια σύσταση με το CPD, αλλά με διπλάσια ποσότητα δεξτρόζης) ή CPDA (αποτελεί το κύριο αντιπηκτικό του ολικού αίματος και φέρει κιτρικά άλατα, φωσφορικά άλατα, δεξτρόζη και αδενίνη) (Cap et al., 2018), σε θερμοκρασία 2-6°C και διάρκεια ζωής 21 ημέρες στην περίπτωση που χρησιμοποιείται CPD και 35 ημέρες στην περίπτωση χρήσης CPDA (Spinella & Cap, 2016).

Το ολικό αίμα δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά λόγω του ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να προκληθεί αιμολυτική αντίδραση στον ασθενή λόγω ABO ασυμβατότητας (Cap et al., 2018).

### **1.3.2 Συμπυκνωμένα ερυθρά**

Τα συμπυκνωμένα ερυθρά (PRBC's) συλλέγονται από το φρέσκο ολικό αίμα, μετά από την φυγοκέντρηση του στις 4100rpm για 10 λεπτά, όπου διαχωρίζονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια από το πλάσμα (Chiaramonte, 2004). Τα συμπυκνωμένα ερυθρά αποθηκεύονται σε θερμοκρασία 2- 6°C είτε σε ασκό που περιέχει αντιπηκτικό CPDA και διατηρούνται για χρονικό διάστημα 35 ημερών, είτε σε ασκό που περιέχει αντιπηκτικό CPDA-SAGM και διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, 42 ημερών (Κριεμπάρδης, 2011). Υπάρχει και η επιλογή να αποθηκευτούν για χρονικό διάστημα 10 ετών

σε θερμοκρασία -60 έως -80°C με την προσθήκη υψηλής συγκέντρωσης γλυκερόλης (Πάγκαλης, 2008).

### **1.3.3 Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα**

Η λήψη του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) γίνεται μετά από τη φυγοκέντρηση ενός ασκού ολικού αίματος, όπου γίνεται ο διαχωρισμός του πλάσματος από το ολικό αίμα (Fasano & Luban, 2008). Στη συνέχεια, ψύχεται έως και 8 ώρες από τη συλλογή του σε θερμοκρασία -30°C (Dombourian & Holland, 2004; Duguid et al., 2004) και αποθηκεύεται για χρονικό διάστημα ενός έτους στους -30°C, ενώ μπορεί να αποθηκευτεί και για επιπλέον 4 χρόνια λαμβάνοντας την ονομασία κατεψυγμένο πλάσμα (FP) (Fasano & Luban, 2008).

### **1.3.4 Αιμοπετάλια**

Η λήψη των αιμοπεταλίων γίνεται είτε με φυγοκέντρηση του ολικού αίματος από όπου λαμβάνονται τα αιμοπετάλια που προέρχονται από φυγοκέντρηση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP ή Platelet rich plasma) και αιμοπετάλια προερχόμενα από τη λευκοκυτταρική στοιβάδα (BC-PC ή Buffy coat Platelet concentrates), είτε μέσω της διαδικασίας της αφαίρεσης (Fasano & Luban, 2008).

Η λήψη αιμοπεταλίων με τη διαδικασία της αφαίρεσης πραγματοποιείται με τη χρήση μηχανήματος το οποίο διαχωρίζει τους κυτταρικούς πληθυσμούς του αίματος, απομονώνοντας τα αιμοπετάλια, τα οποία αποθηκεύονται σε θερμοκρασία 20-24°C για χρονικό διάστημα 5 έως 7 μερών σε συνθήκες διαρκούς ανακίνησης (Tyngard, 2009).

### **1.3.5 Κρυοκαθίζημα**

Το κρυοκαθίζημα προκύπτει από τη σταδιακή απόψυξη ενός ασκού FFP σε θερμοκρασία 1-6°C και χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών του πλάσματος, VIII, vWF, XIII, XI, ινωδογόνο και φιβρονεκτίνη (Chiaromonte, 2004; Tyngard, 2009; Taylor, Zacharias & Gercel-Taylor, 2011). Το κρυοκαθίζημα μπορεί να αποθηκευθεί στους -18°C για χρονικό διάστημα ενός έτους (Fasano & Luban, 2008).

## 1.4 Ενδείξεις μετάγγισης

Η μετάγγιση αίματος αποτελεί επιλογή για την αντιμετώπιση της **οξείας αιμορραγίας** η οποία απειλεί τη ζωή του ασθενή. Η σοβαρότητά της εξαρτάται από την ποσότητα του αίματος που χάθηκε, ενώ εμφανίζεται σε περιπτώσεις αιμορραγίας από τραυματισμό, από χειρουργικές επεμβάσεις, από αιμορραγίες του πεπτικού συστήματος, κ.α. (Hunt et al., 2015).

Μία άλλη ένδειξη για μετάγγιση αποτελεί η **χρόνια αναιμία** στην περίπτωση που δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή. Για την αντιμετώπιση της χρόνιας αναιμίας πραγματοποιούνται μεταγγίσεις αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα, με στόχο η τιμή της αιμοσφαιρίνης να διατηρείται σε επίπεδο άνω των 8-10 gr/dl (Retter et al., 2013).

Μία ακόμη ένδειξη μετάγγισης αίματος είναι και οι **διαταραχές της πήκτικότητας** όπου γίνεται η χορήγηση κυρίως αιμοπεταλίων, πλάσματος και άλλων παραγώγων (Retter et al., 2013).

Σε κάθε φιάλη που λαμβάνεται από έναν δότη διαχωρίζονται τα προϊόντα του αίματος, κυρίως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, το πλάσμα, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Το πλάσμα διαχωρίζεται επιπρόσθετα σε λευκωματίνη (αλβουμίνη), σε ινωδογόνο, σε σφαιρίνες και άλλους παράγοντες πήξης (Kaufman et al., 2015).

### 1.4.1 Ενδείξεις μετάγγισης ολικού αίματος

Ενδείξεις για τη μετάγγιση ολικού αίματος είναι οι οξείες αιμολυτικές και αιμορραγικές εκδηλώσεις, με την χρήση του να γίνεται συνήθως σε περίπτωση πολυτραυματία (Repine, Perkins, Kauvar & Blackborne, 2006). Πραγματοποιείται για την αντικατάσταση των χαμένων ερυθροκυττάρων, ενώ η διατήρησή του γίνεται σε 2°C - 6°C για χρονικό διάστημα 35 έως 42 ημερών. Η μεταφορά του γίνεται με καθορισμένο τρόπο που διασφαλίζει ότι η θερμοκρασία δεν θα υπερβεί τους 10 °C μέσα στο μέγιστο χρόνο μεταφοράς που είναι 24 ώρες. Συνήθεις ενδείξεις μετάγγισης ολικού αίματος είναι οι εξής: Hb < 7 gr/dL, ιστική υποξία και μειωμένη μεταφορά οξυγόνου (Divers, 2005). Πραγματοποιείται σπάνια, καθώς συνήθως γίνεται μετάγγιση παραγώγων του αίματος που χρειάζεται ο κάθε ασθενής, ενώ η συντήρησή του γίνεται για

χρονικό διάστημα έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία που κυμαίνεται από 20°C έως 24°C (Sharma, Sharma & Tyler, 2011).

#### **1.4.2 Ενδείξεις μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων**

Ενδείξεις για τη μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελούν η απώλεια αίματος μεγαλύτερη του 1,5 λίτρου ή του 30% του συνολικού όγκου αίματος του ασθενή, ή η πτώση της αιμοσφαιρίνης σε τιμές μικρότερες από 7g/dL (Sharma, Sharma & Tyler, 2011).

Στην περίπτωση οξείας αιμορραγίας σκοπός είναι να προληφθεί ή να διορθωθεί η υποογκαιμική καταπληξία (shock) και να διασφαλιστεί η επαρκής οξυγόνωση των ιστών με την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου με κρυσταλλοειδή/κολλοειδή διαλύματα. Σε περιστατικά όπου η απώλεια αίματος είναι μεταξύ 30-40% η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι απαραίτητη. Η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι απαραίτητη σε νοσήματα του αίματος, σε κακοήθειες, λευχαιμίες και τροχαία ατυχήματα (EAE, 2010).

Σε περιστατικά χρόνιας αναιμίας θα πρέπει να γίνεται διάγνωση της αναιμίας, με σκοπό να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία και όχι να γίνει μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (EAE, 2010).

Η συντήρηση των συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων γίνεται σε θερμοκρασία 2 έως 6°C για χρονικό διάστημα 35 έως 42 ημερών ανάλογα με το αντιπηκτικό διάλυμα που έχει χρησιμοποιηθεί στον ασκό συλλογής (EAE, 2010).

#### **1.4.3 Ενδείξεις μετάγγισης πλάσματος και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP)**

Επιλέγεται η μετάγγιση πλάσματος για την αντιμετώπιση υπολευκωματιναιμίας, μεγάλου όγκου αίματος, σε περίπτωση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει αιμορραγική διάθεση λόγω κάποιου παράγοντα πήξης που δεν είναι γνωστός ή δεν υπάρχει το αυτόνομο σκεύασμά του. Η συντήρηση του πλάσματος γίνεται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C και θα πρέπει να καταψύχεται μέσα σε μία ώρα από τη συλλογή του (Spahn et al., 2013).



Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP) περιέχει φυσιολογικά επίπεδα όλων των σταθερών παραγόντων πήξης, λευκωματίνη, ανοσοσφαιρίνες και τουλάχιστον το 70% της αρχικής ποσότητας του παράγοντα VIII. Το κατεψυγμένο πλάσμα (Frozen Plasma, FP) καταψύχεται μέσα σε 24 ώρες από τη συλλογή του, ενώ διαφέρει από το FFP στο ότι περιέχει μικρότερο αριθμό ασταθών παραγόντων πήξης (V & VIII), αλλά χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική αιμοστατική δράση (Retter et al., 2013).

Ενδείξεις για τη χορήγηση FFP αποτελούν η αποτροπή της αιμορραγίας ή η διακοπή της αιμορραγίας (Stanworth, Hyde & Murphy, 2007), σε συνάρτηση με τον χρόνο προθρομβίνης, το INR (International Normalized Ratio και τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT Activated Partial Thromboplastin Time). Διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των -30°C μέσα σε μία ώρα (Shah, Stanworth & McKechnie, 2015).

Άλλα προϊόντα πλάσματος είναι τα εξής (Kaufman et al., 2015):

- **Κρυσταλλοποίηση:** η παρασκευή του γίνεται υπό ελεγχόμενη βραδεία απόψυξη του FP στους 2-6°C με σκοπό να καθιζάνουν οι πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους, όπως του παράγοντα VIIIc, του von Willebrand και του ινωδογόνου.
- **Πλάσμα με αφαίρεση κρυσταλλοποίησης:** πρόκειται για FFP από το οποίο έχει προηγηθεί αφαίρεση του κρυσταλλοποίησης, το οποίο έχει μειωμένη συγκέντρωση ινωδογόνου και παράγοντα VIII.
- **Ινωδογόνο:** η χορήγησή του γίνεται σε περιπτώσεις όπου η συγκέντρωσή του μειώνεται σημαντικά στο αίμα, με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται αιμορραγία.
- **Παράγοντες πήξης:** γίνεται μετάγγιση καθαρών συμπυκνωμένων παραγόντων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς.
- **γ-σφαιρίνες:** πρόκειται για πρωτεΐνες που μεταγγίζονται με σκοπό να προφυλαχτεί ο ασθενής που κινδυνεύει από λοιμώξεις λόγω συγγενούς έλλειψης.
- **Λευκωματίνη:** η χορήγησή της αφορά ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλά λευκώματα στο αίμα λόγω διαταραχών στην ωσμωτική πίεση του κυκλοφορικού συστήματος.

- **Λευκά αιμοσφαίρια:** η χορήγησή τους γίνεται σε σπάνιες περιπτώσεις που αφορούν ανοσοκατασταλμένους ασθενείς οι οποίοι κινδυνεύουν από λοιμώξεις.

#### 1.4.4 Ενδείξεις μετάγγισης αιμοπεταλίων (PLT)

Η μετάγγιση των αιμοπεταλίων σε χρόνια θρομβοπενικούς ασθενείς για την αποφυγή αιμορραγίας ή σε περιπτώσεις αποφυγής εκτεταμένης αιμορραγίας όταν υπάρχουν ενδείξεις (Slichter, 2007), αλλά και σε περιστατικά θρομβοπενίας (Liumbuno et al., 2009). Η συντήρησή τους γίνεται σε θερμοκρασία 20°C έως 24°C για ένα χρονικό διάστημα 5 έως 7 ημερών σε διαρκή ήπια ανακίνηση με σκοπό να διασφαλιστεί επαρκής διαθεσιμότητα οξυγόνου (Kaufman et al., 2012).

Σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (ΕΑΕ), η αποδεκτή βαθμονόμηση αιμορραγίας είναι η εξής (ΕΑΕ, 2010):

- Βαθμός 0 = απουσία αιμορραγίας.
- Βαθμός 1 (ελάσσων αιμορραγία) = πετέχειες/εκχυμώσεις, αιμορραγία αμφιβληστροειδούς χωρίς απώλεια όρασης.
- Βαθμός 2 (ήπια αιμορραγία) = στοιχεία μεγάλης αιμορραγίας που όμως δεν απαιτεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, λανθάνουσα αιμορραγία σωματικών εκκρίσεων (ίχνη έως 1+), ήπια κοιλιακή αιμορραγία, επίσταξη ή στοματοφαρυγγική αιμορραγία διάρκειας 1 ώρας, ήπια κοιλιακή αιμορραγία, αιμορραγία σωματικών εκκρίσεων (μέτρια έως >2+).
- Βαθμός 3 (μείζων αιμορραγία) = αιματουρία, αιματέμεση, μέλαινα, αιματοχεσία, αιμόπτυση, ρινορραγία ή στοματοφαρυγγική αιμορραγία, κοιλιακή αιμορραγία, όταν απαιτείται μετάγγιση μιας ή περισσότερων μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων/ημέρα, αιμορραγία κεντρικού νευρικού συστήματος χωρίς νευρολογικές κλινικές συνέπειες.
- Βαθμός 4 = απειλούσα τη ζωή μαζική αιμορραγία που οδηγεί σε αιμοδυναμική αστάθεια ή αιμορραγία σε ζωτικά όργανα.

Αιμορραγία βαθμού 0 και 1 συνήθως αποδίδεται στο βαθμό θρομβοπενίας, ενώ αιμορραγία βαθμού 3 και 4 συνήθως συσχετίζεται και με συνυπάρχοντες παράγοντες, όπως φάρμακα, υποκείμενη νόσο (π.χ. ουραιμία), αντιπηκτικά, ανεπάρκεια παραγόντων πήξης ή ρήξη της ακεραιότητας του αγγειακού συστήματος (π.χ. νεκρωτικοί όγκοι) (ΕΑΕ, 2010).

Σε γενικές γραμμές στην περίπτωση χειρουργικού ασθενή ακολουθείται προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων σε θρομβοπενία λόγω καταστροφής ΑΜΠ και σπάνια στην περίπτωση θρομβοπενίας λόγω ανεπαρκούς παραγωγής ΑΜΠ (ΕΑΕ, 2010).

### **1.5 Γενικές αρχές μετάγγισης αίματος**

Η μετάγγιση αίματος αποτελεί μία επικίνδυνη διαδικασία η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές δυνητικά θανατηφόρες για τον ασθενή που λαμβάνει το αίμα (Carson et al., 2012).

Η μετάγγιση αίματος θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και το σωστό αίμα θα πρέπει να χορηγείται στο σωστό ασθενή και στο σωστό χρόνο. Για το σκοπό αυτό επιβάλλεται η διεξαγωγή αυστηρού ελέγχου συμβατότητας ομάδας αίματος δότη και λήπτη και είναι απαραίτητο να γίνεται διασταύρωση του αίματος μεταξύ δότη και λήπτη (Carson et al., 2012).

Επιπλέον, είναι σημαντικός ο έλεγχος του αίματος για λοιμογόνους παράγοντες (HBV, HCV, HIV, CMV, σύφιλη, HTLV-I, HTLV-II), θα πρέπει να σημειωθεί όμως πως καμία εξέταση δεν προσφέρει ευαισθησία 100%. Ακόμη, είναι αναγκαίο να τηρείται η άσηπτη τεχνική κατά την τοποθέτηση της φιάλης του αίματος στο φίλτρο, με σκοπό να αποφευχθεί πιθανή η επιμόλυνση του αίματος από βακτήρια (Theusinger, Madjdpour & Spahn, 2012).

Κατά τη μετάγγιση θα πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο με το οποίο θα γίνεται η κατακράτηση των λευκών αιμοσφαιρίων (ιδιαίτερα σε μεταγγίσεις σε νεογνά, παιδιά, εγκύους και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση), των μικροοργανισμών, πηγμάτων και ιογενών παραγόντων από τα κυτταρικά παράγωγα του αίματος (ΕΑΕ, 2010).

Τέλος, αν υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με την καταλληλότητα παραγωγού αίματος με την οπτική εξέταση, θα πρέπει να επιστρέφεται στην τράπεζα αίματος και να γίνεται επανέλεγχός του. Στην περίπτωση που ο

σάκος που περιέχει το παράγωγο του αίματος ανοίξει, τότε θα πρέπει να απορριφθεί μετά το πέρας τεσσάρων ωρών, ενώ το αίμα που δεν χρησιμοποιείται μέσα σε 30 λεπτά θα πρέπει να φυλάσσεται και να επιτηρείται σε ψυγείο που έχει εγκριθεί από την τράπεζα αίματος (ΕΑΕ, 2010).

## **1.6 Σημασία μετάγγισης αίματος**

Σήμερα η μετάγγιση ολικού αίματος περιλαμβάνει μια σειρά διαφορετικών προϊόντων αίματος και χρησιμοποιείται για πληθώρα ενδείξεων. Εκτιμάται ότι πάνω από 112 εκατομμύρια μεταγγίσεις αίματος γίνονται ετησίως σε όλο τον κόσμο, ενώ η μετάγγιση του αίματος και η ασφάλειά της απασχολούν πολύ την κοινωνία, καθώς αφορά μεγάλο μέρος του πληθυσμού της τόσο από την πλευρά των δωρητών όσο και των αποδεκτών (Car et al., 2018).

## **1.7 Επιπλοκές μετάγγισης αίματος**

Ο κίνδυνος μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών μέσω μετάγγισης δεν αποτελεί πλέον πρόβλημα, καθώς γίνεται ενδελεχής εργαστηριακός έλεγχος στο αίμα. Αντίθετα, υπάρχει κίνδυνος δυσμενών επιπτώσεων λόγω της ανοσολογικής αντίδρασης που προκαλεί η μετάγγιση (Saku, Hemlata, Verma, 2014).

Η μετάγγιση αίματος αποτελεί μία ασφαλή διαδικασία και παρόλο που εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες σε 1 από 400 μεταγγίσεις (Murphree et al., 2015), μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό αυτών, 1 στις 20.000 προκαλεί σοβαρή νοσηρότητα ή θνησιμότητα (Bolton-Maggs & Cohen, 2013).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μετάγγισης περιλαμβάνουν αιμολυτικές αντιδράσεις που σχετίζονται κυρίως με τη μετάγγιση RBC, αλλεργικές αντιδράσεις στο πλάσμα και βακτηριακές λοιμώξεις στα αιμοπετάλια (Savage, 2016). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μετάγγισης μπορούν να χωριστούν σε οξείες ή παρατεταμένες και σε ανοσολογικές ή μη ανοσολογικές. Οι οξείες ανοσολογικές αντιδράσεις είναι αιμολυτικές αντιδράσεις που οφείλονται σε μη συμβατή ομάδα αίματος ή στην εκδήλωση ακανόνιστων αντισωμάτων, αλλεργικές αντιδράσεις που κυμαίνονται από κνίδωση έως αναφυλακτικό σοκ και οξύ πνευμονικό οίδημα που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τη μετάγγιση (Hart, Cserti-Gazdewich & McCluskey, 2015).

### 1.7.1 Ανοσολογικές

**Οξεία αιμόλυση:** προκαλείται λόγω μετάγγισης μη συμβατού αίματος (ABO ασυμβατότητα) και ο ασθενής εμφανίζει μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της μετάγγισης πυρετό, ταχυκαρδία, υπόταση, άλγος στον θώρακα ή στην οσφύ και δύσπνοια. Σε ιδιαίτερα σοβαρά περιστατικά παρουσιάζονται και διαταραχές στην πήκτικότητα του αίματος και πολυοργανική ανεπάρκεια. Θα πρέπει να γίνεται άμεση διακοπή της μετάγγισης, επανέλεγχος της συμβατότητας του ασθενή με τη συγκεκριμένη μονάδα αίματος και χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών, αν είναι αναγκαίο (Saku, Hemlata, Verma, 2014).

**Εμπύρετη μη αιμολυτική αντίδραση:** αφορά την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος του ασθενή  $> 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  με πιθανό συνοδό ρίγος κατά τη διάρκεια της μετάγγισης έως και 6 ώρες μετά την ολοκλήρωσή της. Προκαλείται εξαιτίας της παρουσίας αντισωμάτων έναντι αντιγόνων που βρίσκονται σε λευκά αιμοσφαίρια του αίματος του λήπτη. Αρχικά, γίνεται άμεση διακοπή της μετάγγισης και πραγματοποιείται καλλιέργεια αίματος με σκοπό τον αποκλεισμό μικροβιαιμίας από παθογόνα που υπήρχαν στην αποθηκευμένη ομάδα αίματος (Hunt et al., 2015).

**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** προκαλούνται εξαιτίας της ευαισθητοποίησης του ανοσολογικού συστήματος του λήπτη από αντιγόνα που βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος του δότη. Ιδιαίτερη ευαισθησία έχουν οι ασθενείς με ανεπάρκεια IgA, με κυριότερο σύμπτωμα την κνίδωση και πιο σπάνια την εκδήλωση βρογχόσπασμου ή αναφυλακτικού shock. Η μετάγγιση διακόπτεται άμεσα και χορηγούνται αντιισταμινικά ενδοφλέβια. Αν η αντίδραση του ασθενή είναι ήπια συνεχίζεται η μετάγγιση, όμως σε σοβαρά περιστατικά διακόπτεται και χορηγείται επινεφρίνη και υγρά ενδοφλέβια (Hart, Cserti-Gazdewich & McCluskey, 2015).

**Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σχετιζόμενο με μετάγγιση παραγώγων αίματος (TRALI):** προκαλείται λόγω της ύπαρξης αντισωμάτων έναντι των λευκοκυττάρων που υπάρχουν στο αίμα του δότη, τα οποία ενώνονται με αντιγόνα των λευκοκυττάρων του λήπτη και ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, ενεργοποιώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλεί υψηλά ποσοστά θνητότητας από μετάγγιση. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται μία ώρα μετά την έναρξη της μετάγγισης έως και 6 ώρες μετά το πέρας της και

περιλαμβάνουν δύσπνοια, ταχύπνοια, πυρετό, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και υποξαιμία. Η μετάγγιση διακόπτεται με τα πρώτα σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας (Theusinger, Madjdpour & Spahn, 2012).

Άλλες επιπλοκές της μετάγγισης αίματος είναι η μετάδοση *Yersinia enterocolitica*, ιογενών λοιμώξεων, όπως HIV, HBV, HCV, HAV και άλλων ιών, αλλά και της νόσου Creutzfeldt–Jakob. Ο κίνδυνος μετάδοσης μετά από μετάγγιση είναι 1:1.149.000 για τον HCV, 1:280.000 για τον HBV και 1:1.467.000 για τον HIV (Carson et al., 2012).

Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν διαταραχές του μεταβολικού συστήματος όπως υπερκαλιαιμία, υποθερμία και συσσώρευση κιτρικών που προκαλεί μεταβολική αλκάλωση, ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου και υποασβεστιαίμια (Carson et al., 2012).

## **Κεφάλαιο 2: Αιμορραγία και ανάγκη μετάγγισης**

### **2.1 Ορισμός μαζικής αιμορραγίας**

Όσον αφορά τον ορισμό της μαζικής αιμορραγίας ή της μαζικής μετάγγισης, ο ορισμός που αποδίδεται πιο συχνά είναι η χορήγηση 10 RBC ή περισσότερων μονάδων σε χρονικό διάστημα 24 ωρών. Οι δυσκολίες στον ορισμό αποδίδονται στο γεγονός πως η πλειοψηφία των ατόμων που καταλήγουν λόγω αιμορραγίας πεθαίνουν μέσα σε 3 ώρες, επομένως δεν είναι εφικτή η μετάγγιση 10 μονάδων RBC λόγω χρόνου και ως εκ τούτου σπάνια περιλαμβάνονται τα στοιχεία σε έρευνες σχετικά με τη μαζική μετάγγιση (Holcomb et al., 2013).

Επιπλέον, η πρόβλεψη της μαζικής μετάγγισης σε πρώιμο στάδιο από τον κλινικό ιατρό είναι ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς ακόμη και στην περίπτωση που η αιμορραγία είναι εξωτερική, οι μικροί όγκοι αίματος τείνουν να υπερεκτιμώνται και οι μεγάλοι όγκοι αίματος τείνουν να υποτιμούνται (Frank et al., 2010; Pommerening et al., 2015).

Για να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα που σχετίζονται με τον ορισμό, έχει προταθεί το Κρίσιμο Όριο Χορήγησης (Critical Administration Threshold, CAT), το οποίο είναι όταν ένας ασθενής λαμβάνει 3 μονάδες RBC ή περισσότερες μέσα σε μία ώρα. Η επίτευξη αυτού του ορίου ορίζει τον ασθενή ως CAT θετικό (CAT+) (Savage et.al., 2015).

Σε γενικές γραμμές ακόμη κι αν υπάρχει κάποια επιδημιολογική έρευνα που περιγράφει τη γενική συχνότητα μετάγγισης αίματος, η συχνότητα της μαζικής μετάγγισης παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, όπως οι ενδείξεις και η θνησιμότητα (Bennett-Guerrero, 2016).

### **2.2 Φυσιολογία**

Η αιμορραγία αφορά την απώλεια όγκου αίματος από την κυκλοφορία του οργανισμού με σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία του. Αρχικά, η απώλεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου, μειώνοντας παράλληλα και τις ζωτικές κυτταρικές διεργασίες. Επιπλέον, η

απώλεια του όγκου του κυκλοφορικού μειώνει την αιμάτωση των ιστών, μειώνοντας περαιτέρω την οξυγόνωση των ιστών, ενώ και η απώλεια παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων εμποδίζουν τον οργανισμό να σταματήσει την αιμορραγία (Palta, Saroa & Palta, 2014).

Οι φυσιολογικές αντιδράσεις του οργανισμού σε περίπτωση τραυματισμού και αιμορραγίας είναι πολλές, με πιο σημαντική την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης που αποτελείται από δύο μονοπάτια. Και τα δύο αυτά μονοπάτια συγκλίνουν στην ενεργοποίηση του παράγοντα πήξης X που ενεργοποιεί τη θρομβίνη, η οποία με τη σειρά της μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Στη συνέχεια, το ινώδες σε συνδυασμό με τα αιμοπετάλια και άλλους παράγοντες πήξης, παράγει θρόμβο που εμποδίζει τη συνέχιση της αιμορραγίας του κατεστραμμένου ιστού. Στη συνέχεια, ο θρόμβος που δημιουργείται από την πήξη του αίματος διασπάται με τη διαδικασία της ινωδολύσης, η οποία ενεργοποιείται από την πλασμίνη (Palta, Saroa & Palta, 2014).

### **2.3 Αντιμετώπιση μαζικής αιμορραγίας**

Εκτός από τις φυσιολογικές διαταραχές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια μαζικής αιμορραγίας, υπάρχει επίσης ένας κίνδυνος η ίδια η θεραπεία που παρέχεται να επηρεάσει περαιτέρω την ικανότητα πήξης του αίματος. Στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμορραγίας επιδιώκεται η συστολική αρτηριακή πίεση να κυμαίνεται μεταξύ 80 και 90 mmHg. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, χορηγούνται κρυσταλλοειδή, τα οποία όμως μπορεί να προκαλέσουν αραίωση των παραγόντων πήξης που παραμένουν στην κυκλοφορία (Rossaint et al., 2016).

Η μετάγγιση αίματος είναι απαραίτητη στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμορραγίας, έτσι ώστε να αντικατασταθεί ο όγκος του χαμένου αίματος και να διατηρηθούν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (Hb) σε ένα επίπεδο που να μπορεί να διατηρείται και η παροχή οξυγόνου στα κύτταρα (Rossaint et al., 2016).

Το βέλτιστο επίπεδο Hb και το όριο για μετάγγιση έχουν συζητηθεί ευρέως, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο ανθρώπινος οργανισμός έχει διάφορους τρόπους για να αντισταθμίσει την αναιμία, όπως η αύξηση της εξαγωγής



οξυγόνου από το αίμα στους ιστούς (Theusinger, Stein & Spahn, 2014). Καθώς το κρίσιμο όριο για την Hb διαφέρει μεταξύ των ατόμων, μια τιμή Hb 70g/l θεωρείται ως καλά ανεκτή σε κατά τα άλλα υγιή άτομα (Carson et al., 2016).

Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές οδηγίες, το πλάσμα πρέπει να χορηγείται σε αναλογία τουλάχιστον 1:2 σε RBC σε ασθενείς με μαζική αιμορραγία, όμως θα πρέπει να αποφεύγεται στην περίπτωση που η αιμορραγία δεν είναι σημαντική (Rossaint et al., 2016).

Το ινωδογόνο αποτελεί τον πρώτο παράγοντα που σχετίζεται με το πλάσμα που φτάσει σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα στην αιμορραγία. Το περιεχόμενο του ινωδογόνου στα συστατικά του πλάσματος είναι μεταβλητό και μπορεί να χρειαστεί μεγάλος όγκος μετάγγισης για να ξεπεραστεί η απώλεια. Μια εναλλακτική στρατηγική για την έγχυση πλάσματος, αποτελεί η προσθήκη συμπυκνώματος ινωδογόνου στις μεταγγίσεις RBC (Rossaint et al., 2016).

Επιπλέον, η έγχυση κρύων υγρών, αίματος ή άλλων, μπορεί να προκαλέσει υποθερμία η οποία επηρεάζει αρνητικά την πήξη, καθώς μείωση ενός βαθμού Κελσίου, προκαλεί μείωση της ικανότητας πήξης κατά 10 % (Meissner & Schlenke, 2012). Τέλος, τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μειώνονται κατά τη μετάγγιση λόγω της περιεκτικότητας των παραγώγων αίματος σε κιτρικό που δεσμεύει τα ελεύθερα ιόντα ασβεστίου, επιφέροντας αρνητικές επιπτώσεις στην διαδικασία της πήξης δεδομένου ότι το ασβέστιο είναι υποχρεωτικός συμπαράγοντας σε πολλές διαδικασίες του καταρράκτη πήξης. Επομένως, το ασβέστιο θα πρέπει να διατηρείται σε φυσιολογικά όρια κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης της αιμορραγίας (Rossaint et al., 2016).

## **2.4 Η αναλογία των συστατικών του αίματος στη μετάγγιση**

Όταν ο ασθενής αιμορραγεί χάνει ολικό αίμα, ενώ κατά την μετάγγιση γίνεται χορήγηση συγκεκριμένων συστατικών του αίματος, RBC, πλάσματος και αιμοπεταλίων. Οι αναλογίες των συστατικών αυτών μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση της υγείας του ασθενή (Murphy & Hess, 2015).

Η οξεία αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί με την χρήση μετάγγισης συστατικών αίματος υψηλής αναλογίας (δηλαδή μονάδες φρέσκου

κατεψυγμένου πλάσματος [FFP], συμπυκνώματα αιμοπεταλίων και ερυθρά αιμοσφαίρια [RBC] χορηγούμενα σε αναλογίες 1:1:1), τα οποία μειώνουν το ποσοστό θνησιμότητας σε τραυματίες (Kaur et al., 2011). Η θεραπευτική αντιμετώπιση με την ισορροπημένη μετάγγιση FFP, αιμοπεταλίων και ερυθρών αιμοσφαιρίων, που παγκοσμίως ονομάζεται «αιμοστατική αναζωογόνηση», αποτελεί βασικό στοιχείο των θεραπευτικών πρωτοκόλλων παγκοσμίως (Bouzat et al., 2019).

Ωστόσο, ενώ η αιμοστατική αναζωογόνηση θεωρείται αναγκαία για τη διαχείριση της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι εύκολή ή εφικτή η πρόσβαση σε υψηλές ποσότητες συστατικών αίματος. Για την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών έχει προταθεί η μετάγγιση ολικού αίματος (Scala & Marcucci, 2020).

## **2.5 Επιπτώσεις οξείας αιμορραγίας στον οργανισμό**

Η μεγάλη αιμορραγία μπορεί να ξεπεράσει τους φυσιολογικούς αντισταθμιστικούς μηχανισμούς, να θέσει σε κίνδυνο την οξυγόνωση και την αιμάτωση των ιστών και να οδηγήσει σε αιμορραγικό σοκ. Εκτός από τα τραύματα, τα χειρουργικά και μαιευτικά περιστατικά αποτελούν την πλειοψηφία αυτών των περιστατικών. Η οξεία αιμορραγία προκαλεί μια σειρά φυσιολογικών αποκρίσεων που περιλαμβάνουν πολλαπλά συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, νεφρικού, αιματολογικού και νευροενδοκρινικού συστήματος (Pham & Shaz, 2013).

Σημειώνεται μια ξαφνική μείωση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης, η οποία προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης, ενώ ο κοιλιακός τόνος μειώνεται λόγω της διέγερσης των βαροϋποδοχέων οδηγώντας σε αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής παροχής. Η συμπαθητική εκροή και η απελευθέρωση της κατεχολαμίνης προκαλεί στένωση των μη ουσιαστικών αγγείων και αυξάνει την καρδιακή απόδοση, αντισταθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο την οξεία απώλεια αίματος (Moore et al., 2020).

Σε περιστατικό όπου σημειώνεται σημαντική απώλεια αίματος, υπάρχει διέγερση του ενδοκρινικού συστήματος με απελευθέρωση αντιδιουρητικής ορμόνης, βοηθώντας στη διατήρηση του νατρίου και του νερού. Η πτώση της

αρτηριακής πίεσης οδηγεί στην έκκριση ρενίνης και το σχηματισμό αγγειοτασίνης II, η οποία είναι υπεύθυνη για την αγγειοσυστολή και τη διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων για την απελευθέρωση αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη βοηθά στη διατήρηση του νατρίου και του νερού και επίσης διεγείρει την έκκριση ιόντων υδρογόνου, με μείωση της οξέωσης (Moore et al., 2020).

Άλλα αποτελέσματα της οξείας αιμορραγίας είναι η τοπική ενεργοποίηση του συστήματος πήξης και η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης στα αγγεία. Αυτό, σε συνδυασμό με περιφερειακή μείωση της ροής του αίματος από συστηματική υπόταση και τοπική αγγειοσυστολή, μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό ενός θρόμβου στο σημείο της αιμορραγίας (Moore et al., 2020).

Όλοι αυτοί οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί διατηρούν την αιμάτωση των οργάνων, όμως η οξεία και συνεχής αιμορραγία θα προκαλέσει μείωση της παροχής οξυγόνου σε κυτταρικό επίπεδο οδηγώντας σε αναερόβιο μεταβολισμό, απορρόφηση υγρών από τον εξωκυττάριο χώρο, κυτταρική αδρανοποίηση και κυτταρικό θάνατο (Moore et al., 2020). Η κυτταρική ισχαιμία προκαλεί απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών και μεταβολισμό από προϊόντα στην κυκλοφορία. Η έλλειψη επαρκών αποθεμάτων ενέργειας για τη διατήρηση της αγγειοσυστολής οδηγεί στο μη αναστρέψιμο στάδιο, με την ανάπτυξη της θανατηφόρας τριάδας οξέωσης, πήξης και υποθερμίας (Kaur et al., 2011).

## **2.6 Η αντιμετώπιση της οξείας αιμορραγίας**

Στην οξεία αιμορραγία η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση είναι απαραίτητη για την επιβίωση. Οι άμεσες προτεραιότητες είναι ο έλεγχος της αιμορραγίας και η διατήρηση της αιμάτωσης ζωτικών οργάνων με μετάγγιση αίματος και άλλων υγρών (Holcomb et al., 2015; Coleman et al., 2018).

Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι απαραίτητη εάν χαθεί ο όγκος αίματος 30-40% και η ταχεία απώλεια > 40% είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή. Η συγκέντρωση του αιματοκρίτη και της Hb στο περιφερικό αίμα μπορεί να είναι παραπλανητική σε αρχικό στάδιο μετά από οξεία αιμορραγία και επομένως η αρχική διάγνωση μείζονος αιμορραγίας που απαιτεί

μετάγγιση πρέπει να βασίζεται σε κλινικά κριτήρια και παρατηρήσεις (Haas et al., 2015).

Η επίτευξη αιμόστασης αποτελεί προτεραιότητα σε έναν ασθενή με αιμορραγικό σοκ. Αν και η μείωση του αιματοκρίτη είναι δείκτης αιμορραγίας, μπορεί να είναι παραπλανητική σε περίπτωση ταχείας αιμορραγίας. Η ταχεία χορήγηση υγρών και προϊόντων αίματος για την υποστήριξη της συστηματικής αιμάτωσης μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αιμορραγία ή αιμορραγία από προηγούμενες αιμοστατικές περιοχές λόγω αυξημένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, αυξημένης αρτηριακής πίεσης και αντιστροφής της αγγειοσυστολής σε τραυματισμένους ιστούς (Scala et al., 2020).

Η αναζωογόνηση υγρών μπορεί να είναι επιβλαβής εάν ξεκινήσει πριν από τον έλεγχο της αιμορραγίας σε ασθενείς με τραύμα. Σε υποτασικούς ασθενείς με διεισδυτικούς τραυματισμούς στον κορμό, εάν η επιθετική αναζωογόνηση υγρών καθυστερήσει μέχρι την επέμβαση το αποτέλεσμα είναι καλύτερο (Scala et al., 2020). Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η έντονη έγχυση φυσιολογικού ορού μετά από μαζικό τραυματισμό του σπλήνα είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και ελάττωση του χρόνου επιβίωσης. Επομένως, η αιμοδυναμική ανταπόκριση σε κρυσταλλοειδή έγχυση σε αμβλύ τραύμα στην κοιλιά εξαρτάται από τη σοβαρότητα του τραυματισμού και τον ρυθμό απώλειας αίματος (Carson et al., 2012).

Η επιλογή του υγρού είναι εξίσου σημαντική, καθώς θα πρέπει να υπάρχει διατήρηση επαρκούς ενδοαγγειακού όγκου, ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου, λειτουργίας πήξης και ισορροπίας ηλεκτρολυτών και, ταυτόχρονα, ελαχιστοποίηση του εξωαγγειακού οιδήματος και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρόλο που η κρυσταλλοειδής χορήγηση με τη μορφή φυσιολογικού ορού ή γαλακτικού Ringer είναι το άμεσο μέσο ανάνηψης στα περισσότερα περιστατικά, απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση της ποσότητας που εγχέεται για να αποφευχθούν οι αρνητικές συνέπειες της υπερβολικής έγχυσης. Μόνο το 30% του κρυσταλλοειδούς που εγχέεται παραμένει ενδοαγγειακό και επομένως ο όγκος που απαιτείται για έγχυση είναι περίπου τριπλάσιος από το χαμένο αίμα (Borgman et al., 2007).

Τα κολλοειδή έχουν ωσμωτική δραστηριότητα και επομένως παρέχουν τη δυνατότητα επέκτασης του ενδοαγγειακού όγκου, ενώ το ωσμωτικό αποτέλεσμα βοηθά και στη διατήρηση της μικροαγγειακής αιμάτωσης (Kaur et al., 2011). Ωστόσο, η επιλογή του υγρού για αρχική αναζωογόνηση εξακολουθεί να εξαρτάται από τους υλικοτεχνικούς παράγοντες όπως το κόστος και η ευκολία χρήσης.

Σε μια μελέτη, η επίδραση της κρυσταλλοειδούς και της κολλοειδούς έγχυσης μελετήθηκε μετά από μαζική κάκωση του σπλήνα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αιμοδυναμική απόκριση σε κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή έγχυση σε αμβλύ τραύμα στην κοιλιά εξαρτάται κυρίως από τη σοβαρότητα του τραυματισμού και το ρυθμό ανάνηψης υγρού (Hess, Holcomb & Hoyt, 2006).

Ωστόσο, διάφορες τυχαίοποιημένες δοκιμές ελέγχου που συγκρίνουν κρυσταλλοειδή έναντι κολλοειδή για ανάνηψη σε βαριά άρρωστους ασθενείς (με τραύματα, εγκαύματα ή μετά από χειρουργική επέμβαση) δεν βρήκαν στοιχεία ότι η ανάνηψη με κολλοειδή μειώνει τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την ανάνηψη με κρυσταλλοειδή. Καθώς τα κολλοειδή δεν σχετίζονται με βελτίωση της επιβίωσης και, επιπλέον, είναι πιο ακριβά από τα κρυσταλλοειδή, δεν υποστηρίζεται η συνεχής χρήση τους σε αυτούς τους ασθενείς (Kozek-Langenecker et al., 2017).

Η απόφαση για μετάγγιση δεν πρέπει να βασίζεται μόνο στους παράγοντες μετάγγισης, αλλά θα πρέπει να συνδυάζεται με επαρκή γνώση των κλινικών συμπτωμάτων, του ρυθμού και της έκτασης της συνεχούς απώλειας αίματος, της καρδιακής λειτουργίας και της ανάγκης χειρουργικής επέμβασης. Ο τελικός στόχος της μετάγγισης είναι να αποκατασταθεί ο όγκος και η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Ο τύπος του συστατικού που πρόκειται να μεταγγιστεί εξαρτάται από την εκτίμηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή (Sprahn et al., 2019).

Δεδομένου ότι η κεντρική παθοφυσιολογία του αιμορραγικού σοκ είναι η αποτυχία παροχής οξυγόνου, η έγκαιρη χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι το πιο σημαντικό συστατικό της ανάνηψης. Η απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 25% έως 30% απαιτεί συνήθως μετάγγιση συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων εκτός από κρυσταλλοειδή (Bouzat et al., 2019).

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) χρησιμοποιείται για την περιεκτικότητα του σε παράγοντες πήξης στην ανάνηψη τραύματος. Σε περίπτωση μαζικής αιμορραγίας, χορηγείται 1 μονάδα FFP για κάθε 4 ή 5 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων που χορηγούνται. Η χορήγηση του FFP πρέπει να καθοδηγείται από σειριακή μέτρηση των χρόνων πήξης, των επιπέδων του ινωδογόνου, του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του ενεργοποιημένου μερικού χρόνου θρομβοπλαστίνης (APTT). Το FFP δεν ενδείκνυται μόνο για επέκταση όγκου σε περιπτώσεις τραυμάτων. Ωστόσο, μια πιο προληπτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της ταχείας αιμορραγίας θεωρείται αναγκαία για να αποτραπεί η ανάπτυξη πήξης (Bouzat et al., 2021).

Η τήρηση των τύπων για μετάγγιση πλάσματος ή αιμοπεταλίων μπορεί να επιδεινώσει την αιμορραγία του ασθενή. Εκτός από την εκτίμηση των παραγόντων του ασθενή όπως η μειωμένη θερμοκρασία σώματος και η παρουσία οξέωσης, που μειώνουν και οι δύο τη δραστηριότητα του συστήματος πήξης, άλλες μέθοδοι όπως η ανάλυση θρομβοελαστογραφίας της ικανότητας πήξης του αίματος μπορούν να βοηθήσουν στην αναγνώριση του προβλήματος (Williams et al., 2020).

Επιπλέον, η ακριβής πρόβλεψη της δοσολογίας του πλάσματος που απαιτείται για τη διόρθωση της πήξης είναι δύσκολη. Η αλλαγή του χρόνου προθρομβίνης σχετίζεται εκθετικά με τη δραστηριότητα των παραγόντων και είναι ταχύτερη όταν η προπηκτική δραστηριότητα του ασθενή είναι πολύ διαφορετική από την κανονική. Ο χρόνος μετάγγισης πλάσματος είναι επίσης σημαντικός. Εάν απαιτείται διόρθωση πριν από μια αιμοστατική πρόκληση, όπως μια μεγάλη χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να χορηγηθεί λίγο πριν από την επέμβαση για μέγιστο όφελος (Williams et al., 2020).

Η απόφαση για μετάγγιση αιμοπεταλίων θα πρέπει να βασίζεται στην αιτιολογία της θρομβοπενίας, στην παρουσία ή απουσία ενεργού αιμορραγίας και στην ανάγκη χειρουργικής επέμβασης. Σε γενικές γραμμές, όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι κάτω από 10 000/μl, τα αιμοπετάλια μεταγγίζονται για την πρόληψη της αυτόματης αιμορραγίας. Εάν ο ασθενής αιμορραγεί ή εάν σχεδιάζεται επεμβατική παρέμβαση και ο αριθμός είναι μεταξύ 10 000/μl και 50 000/μl, τότε θα πρέπει να γίνει μετάγγιση αιμοπεταλίων. Σε τέτοιους ασθενείς, ο αριθμός πρέπει να διατηρείται πάνω από 50 000/μl (Hall & Murphy, 2015).

Η θεραπεία με αιμοπετάλια πρέπει να καθοδηγείται από παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση. Ασθενείς με πυρετό, λοιμώξεις, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, υπερβολική αιμορραγία και σπληνομεγαλία μπορεί να μην εμφανίζουν την αναμενόμενη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση (Hall & Murphy, 2015).

Οι φορείς οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη (Hemoglobin-based Oxygen Carriers, HBOCs) αντιπροσωπεύουν μια προσπάθεια δημιουργίας ενός αναζωογονητικού υγρού με την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλά χωρίς την ανάγκη διασταυρούμενης αντιστοίχισης ή τη δυνατότητα μετάδοσης ιού. Αυτά τα διαλύματα είναι είτε ανθρώπινης είτε βοοειδούς προέλευσης και αποτελούνται από διμερή αιμοσφαιρίνης ή τετραμερή. Έχουν μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής από τα ερυθρά αιμοσφαίρια (Anderson et al., 2006). Μελέτες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, αποδεικνύοντας ότι τα HBOC είναι ικανά να αντικαταστήσουν το σύνολο ή μέρος της απαίτησης μετάγγισης στη χειρουργική επέμβαση (Strandess et al., 2013; Strandess et al., 2014). Ένα πιθανό μειονέκτημα είναι η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με αγγειοσυστολή. Η συνεχιζόμενη έρευνα για τη χρήση των HBOCs αντί της μετάγγισης αίματος σε ασθενείς με τραύματα μπορεί να αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στο εγγύς μέλλον (Williams et al., 2020).

Το αιμορραγικό σοκ οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής ερυθροκυττάρων λόγω της επίδρασης των κυτοκινών που απελευθερώνονται ως μέρος της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (Bowling & Pennardt, 2010). Υψηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης που επιτυγχάνονται με ανασυνδυασμένη χορήγηση ερυθροποιητίνης έχουν δημιουργήσει μια ισχυρή απόκριση ερυθροκυττάρων στον σοβαρά τραυματισμένο ασθενή με οξεία αιμορραγία. Η έγκαιρη παροχή ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με τραύματα μπορεί να μειώσει σημαντικά την απαίτηση μετάγγισης. Ωστόσο, η θεραπεία σχετίζεται με σημαντική αύξηση του αριθμού των θρομβωτικών συμβάντων (Vanderspurt et al., 2019).

Όπως προαναφέρθηκε, το κρυσταλλικό λαμβάνεται με αργή απόψυξη του FFP. Είναι πλούσιο σε παράγοντα VIII, παράγοντα von Willebrand και ινωδογόνο. Εάν το FFP χρησιμοποιείται για τη συμπλήρωση μαζικής μετάγγισης, μπορεί να μην απαιτείται κρυσταλλικό εκτός εάν το επίπεδο

ινωδογόνου πέσει κάτω από 100 mg/dl. Αν και η κρυσταλλοποίηση μπορεί να αυξήσει γρήγορα τη συγκέντρωση του ινωδογόνου και του παράγοντα Von Willebrand, τα πλεονεκτήματα της κρυσταλλοποίησης σε υψηλή συγκέντρωση στον ασθενή με τραυματική μαζική αιμορραγία δεν αποδεικνύονται (Maden & Ravel, 2019).

Ο ανασυνδυσασμένος παράγοντας VIIa χρησιμοποιείται στη θεραπεία της αιμορραγίας σε τραυματίες και σε άλλους ασθενείς όταν όλα τα άλλα μέτρα αποτύχουν. Μπορεί να σταματήσει την απώλεια αίματος, να μειώσει την απαίτηση αίματος και να βελτιώσει τις παραμέτρους πήξης (Stubbs, Zielinski & Jenkins, 2016).

Η οξική δεσμοπρεσίνη (DDAVP) ξεκινά την απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και του παράγοντα VIII σε φυσιολογικά άτομα από 3 έως και 5 φορές. Ακόμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα συστατικά σε ασθενείς με σχετική πήξη (Stubbs, Zielinski & Jenkins, 2016).

Είναι αναγκαίο να συλλέγονται επαρκή δείγματα προμετάγγισης πριν από την έγχυση οποιουδήποτε αίματος δότη, έτσι ώστε στη συνέχεια να διεξαχθούν δοκιμές συμβατότητας, έλεγχος αντισωμάτων και, εάν είναι απαραίτητο, μελέτες ταυτοποίησης. Εάν το αίμα πρέπει να εκδοθεί σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης και δεν υπάρχει χρόνος για διασταυρούμενη αντιστοίχιση, μπορεί να εκδοθεί αίμα ειδικής ομάδας. Σε ακραίες καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, όταν δεν υπάρχει χρόνος για λήψη και δοκιμή δείγματος, μπορούν να απελευθερωθούν ομαδικά «Ο» αρνητικά Rh συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Σε μια τέτοια κατάσταση, ο κλινικός ιατρός πρέπει να υπογράψει μια άδεια εξουσιοδότησης και αποδοχής της ευθύνης για τη χρήση ελλιπώς ελεγμένων προϊόντων ως μέτρο σωτηρίας (Maden & Ravel, 2019).

## **2.7 Η χρήση ολικού αίματος στην οξεία αιμορραγία**

Όπως προαναφέρθηκε, η μαζική μετάγγιση ορίζεται ως μετάγγιση που προσεγγίζει ή υπερβαίνει τον όγκο αίματος του ασθενούς ή μετάγγιση περισσότερων από 10 μονάδων αίματος εντός 24 ωρών (Waymouth et al., 2019). Η αντικατάσταση άνω του 50% του όγκου κυκλοφορούντος αίματος σε λιγότερο από 3 ώρες ή μετάγγιση με ρυθμό μεγαλύτερο από 150 ml/min θεωρείται επίσης ως μαζική μετάγγιση. Η ανάγκη για μαζικές (ή μεγάλου



όγκου) μεταγγίσεις γενικά προκύπτει ως αποτέλεσμα οξείας αιμορραγίας σε χειρουργικούς και τραυματικούς ασθενείς (Williams et al., 2020).

Η απώλεια αίματος κάτω του 20% του συνολικού όγκου αίματος είναι γενικά καλά ανεκτή, ενώ μια απώλεια 20% έως 40% θα προκαλέσει αλλαγή στα ζωτικά σημεία, με ενδείξεις διαταραχής της αιμάτωσης των ιστών. Ωστόσο, η απώλεια άνω του 40% του όγκου αίματος μπορεί να οδηγήσει σε ειλικρινή αιμορραγικό σοκ και να έχει ως αποτέλεσμα την παύση της λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος και καρδιακή ανακοπή εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα (Hall & Murphy, 2015).

Ο συνολικός όγκος και ο τύπος υγρού που εγχέεται στην περίπτωση οξείας αιμορραγίας έχει ισχυρή επίδραση στο αποτέλεσμα. Θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στη διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου και της επαρκούς ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου. Θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται άλλες παράμετροι όπως παράγοντες πήξης και επίπεδα ηλεκτρολυτών στον ορό (Stubbs, Zielinski & Jenkins, 2016).

Όπως προαναφέρθηκε, η χορήγηση αίματος και προϊόντων αίματος αποτελεί κεντρικό χαρακτηριστικό του θεραπευτικού σχήματος για ασθενείς με οξεία αιμορραγία. Ενώ όλες οι μεταγγίσεις έχουν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, η μετάγγιση τεράστιων ποσοτήτων αποθηκευμένου αίματος σχετίζεται με σοβαρές επιπτώσεις, όπως, υποθερμία, υπασβεστιαϊμία, αραιωτική πήξη και αναπνευστική δυσχέρεια. Η μετάγγιση αίματος και συστατικών αίματος θα πρέπει να καθοδηγούνται από εργαστηριακές εξετάσεις όπως PT, PTT, αριθμό αιμοπεταλίων και επίπεδα ινωδογόνου. Απαιτείται μόνο ένα ελάχιστο επίπεδο παραγόντων πήξης για τον φυσιολογικό σχηματισμό ινώδους και αιμόστασης και το κανονικό πλάσμα περιέχει υπερβολικούς παράγοντες πήξης, ένα απόθεμα που συνήθως επιτρέπει σε ασθενείς να ανέχονται την αντικατάσταση ενός ή περισσότερων όγκων αίματος ερυθρών αιμοσφαιρίων και κρυσταλλοειδών χωρίς να απαιτείται FFP (Weymouth et al., 2019).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση αναφέρουν συνήθως ότι το όριο FFP για θεραπεία ή για πρόληψη είναι PT 1,5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού ή το μέσο όρο του φυσιολογικού εύρους και PTT 1,5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον. Σε περίπτωση μικροαγγειακής αιμορραγίας, μπορεί να ξεκινήσει εμπειρική

θεραπεία με αιμοπετάλια ή/και πλάσμα αμέσως μετά τη λήψη δειγμάτων. Η συμπλήρωση με FFP πρέπει να εξεταστεί αφού χαθεί όγκος και να ξεκινήσει οπωσδήποτε πριν η απώλεια αίματος γίνει ίση με το 150% του συνολικού όγκου. Σε αυτό το στάδιο, πρέπει να εγχυθούν 4-5 μονάδες FFP και, στη συνέχεια, 4 μονάδες FFP για κάθε 6 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων (Williams et al., 2020).

Η έγκαιρη χορήγηση υψηλών αναλογιών FFP και αιμοπεταλίων βελτιώνει την επιβίωση και μειώνει τη συνολική ανάγκη ερυθρών αιμοσφαιρίων σε μαζικά μεταγγισμένους ασθενείς (Zink et al., 2009; Kaur et al., 2011). Στην περίπτωση που οι ιδανικές ποσότητες πλάσματος, αιμοπεταλίων και άλλων παραγόντων πήξης σε σχέση με τον όγκο μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν είναι γνωστές, υποστηρίζεται μια αναλογία στόχου πλάσματος: ερυθρών αιμοσφαιρίων: μεταγγίσεων αιμοπεταλίων 1: 1: 1 (Shah et al., 2009; Kaur et al., 2011).

Η μαζική αιμορραγία παρουσιάζεται σε διάφορα περιστατικά, πιο συχνά σε τραύματα, μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και μαιευτικά περιστατικά, και συνήθως ορίζεται και βαθμολογείται από την ποσότητα των προϊόντων αίματος που χορηγείται παρά από την ποσότητα αίματος που χάνεται. Η μαζική αιμορραγία και η μαζική μετάγγιση, μπορεί να οδηγήσουν σε συνθήκες πήξης, οι οποίες περιπλέκουν τις προσπάθειες ανάνηψης και επηρεάζουν την εξέλιξη της υγείας του ασθενή (Siletz et al., 2017).

Πιο αναλυτικά, η απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα στη συστηματική κυκλοφορία οδηγεί στην ενεργοποίηση των οδών πήξης, αντιπηκτικότητας και ινωδόλυσης (Siletz et al., 2017).

Οι συνδυασμένες επιδράσεις στην αιμόσταση οδηγούν σε πρώιμη επαγόμενη από τραύμα πήξη (ETIC, Early Trauma Induced Coagulation). Το ETIC συναντάται έως και στο 25% των σοβαρά τραυματισμένων ασθενών και χαρακτηρίζεται από υπερβολική παραγωγή θρομβίνης, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, ανεπαρκή ποσότητα ινωδογόνου, διαταραχή της ινωδόλυσης και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Όλα αυτά προκαλούν μια σύνθετη πήξη που μπορεί να οδηγήσει τόσο σε υποπηκτικότητα όσο και σε υπερπηκτικότητα (Siletz et al., 2017). Ο παράγοντας ιστού που κυκλοφορεί μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδοαγγειακή κατάσταση που μοιάζει με πήξη με κατάληψη αιμοστατικών στοιχείων από τη μία πλευρά και αυξημένη αντιπηκτική και

ινωδόλυση από την άλλη πλευρά. Το τελευταίο μονοπάτι ενισχύεται λόγω της έκφρασης του θρομβομοδουλίνης σε ιστούς με κακή αιμάτωση, η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, εξάντληση του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 και μειωμένη δραστηριότητα της ινωδόλυσης (Bahr et al., 2016).

Η μετάγγιση μεγάλων ποσοτήτων κιτρικών προϊόντων αίματος, ιδίως φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), οδηγεί σε εξάντληση ασβεστίου (Belin et al., 2017). Η τελευταία δεκαετία έχει δει μια αλλαγή στην πρακτική της αιμοστατικής ανάνηψης με την ανάπτυξη μαζικών πρωτοκόλλων μετάγγισης, τα οποία στοχεύουν στην αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας, βελτιστοποιώντας ταυτόχρονα την αιμοστατική χωρητικότητα. Αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους χειρουργούς του αμερικανικού στρατού ότι η χορήγηση FFP σε υψηλή αναλογία FFP προς ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών. Απομένει, όμως, να προσδιοριστεί η βέλτιστη αναλογία των προϊόντων FFP: PC: RBC (Yazer, Cap & Spinella, 2017).

Αν και μια υψηλή αναλογία 1: 1: 1 δεν έδειξε όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με 1: 1: 2 σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) συμπεριλαμβανομένων συνολικά 680 σοβαρά τραυματισμένων ασθενών με τραύματα, η αναλογία 1: 1: 1 συσχετίστηκε με λιγότερο θάνατο από εξαγγείωση και καλύτερη αιμόσταση (Bahr et al., 2016). Σήμερα, τα περισσότερα MTPs στοχεύουν στη χορήγηση RBC, FFP και PC σε αναλογία 1: 1: 1, σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντι-ινωδολυτικών και προπηκτικών φαρμάκων, κατά την αρχική αντιμετώπιση μαζικής αιμορραγίας (Yazer, Waters & Spinella, 2018).

Επιπλέον, είναι σημαντική και η παρακολούθηση της οξύωσης, της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου και της αιμόστασης για την διαχείριση του περιστατικού (Yazer, Cap & Spinella, 2017).

Το πιο σημαντικό κριτήριο ασφάλειας στη μετάγγιση ολικού αίματος είναι ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι συμβατά με τα προσχηματισμένα αντισώματα αντι-A και/ή αντι-B του παραλήπτη για την αποφυγή οξέων αντιδράσεων μετάγγισης αιμολυτικής μετάγγισης. Το ολικό αίμα από τους δότες της ομάδας O περιέχει ερυθρά αιμοσφαίρια που είναι συμβατά με όλους τους δέκτες, αλλά το πλάσμα στην ομάδα O ολικού αίματος περιέχει

αντισώματα αντι-A και αντι-B που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμόλυση σε μη-ομάδα δέκτη O (Cap et al., 2018).

Υπάρχουν δύο επιλογές για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος. Η μία επιλογή αφορά τη μετάγγιση μόνο ολικού αίματος που αφορά συγκεκριμένη ομάδα (δηλαδή A σε A, B σε B, AB σε AB και O σε O), ενώ στη δεύτερη επιλογή τίτλοι αντισωμάτων αντι-A και αντι-B μπορούν μετρηθούν στην ομάδα O ολικού αίματος και μόνο μονάδες που περιέχουν χαμηλό τίτλο αντισώματος ορίζονται ως "χαμηλού τίτλου O ολικού αίματος" (LTOWB) (Belin et al., 2017; Yazer et al., 2018).

Το ολικό αίμα συλλέγεται τόσο από θετικούς όσο και από αρνητικούς δότες Rh, ενώ θα πρέπει να δίνεται προσοχή για μετάγγιση Rh-αρνητικών ολικού αίματος ή RBC σε γυναίκες λήπτες αναπαραγωγικού δυναμικού (ηλικίας <50 ετών) και άγνωστης ομάδας αίματος για να αποφευχθεί η αλλοανοσοποίηση στο αντιγόνο D σε ασθενείς με Rh-αρνητικό, και έτσι να μειωθεί ο κίνδυνος αιμολυτικής νόσου του εμβρύου/νεογέννητου σε μελλοντικές εγκυμοσύνες. Η συλλογή LTOWB από δωρητές προληπτικού ελέγχου WBB προτιμάται επίσης από τη μετάγγιση συγκεκριμένης ομάδας όταν οι περιστάσεις απαιτούν τη χρήση του FWB (Yazer, Cap & Spinella, 2017).

Όλα τα προϊόντα ολικού αίματος ενδείκνυνται για την ανάνηψη ασθενών που αντιμετωπίζουν μαζική απώλεια αίματος. Το ολικό αίμα και συγκεκριμένα το LTOWB, είναι το προτιμώμενο προϊόν ανάνηψης για την προνοσοκομειακή θεραπεία ασθενών με αιμορραγικό σοκ και γενικά για αιμορραγικούς ασθενείς που απαιτούν έκτακτη αιμοδοσία (Butler et al., 2014).

Το ολικό αίμα θα πρέπει να προορίζεται για αυτές τις καταστάσεις έκτακτης ανάγκης και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται τακτικά για τη θεραπεία απομονωμένων ελλείψεων συστατικών αίματος (Cap et al., 2018).

Το ολικό αίμα περιέχει όλα τα στοιχεία σε μικρότερο όγκο αντιπηκτικών και συντηρητικών, παρέχοντας έτσι ένα πιο συμπυκνωμένο προϊόν για τη θεραπεία ασθενών με αιμορραγία που χρειάζονται αντικατάσταση όλων των στοιχείων αίματος. Η ευρεία χρήση της θεραπείας με συστατικά καθοδηγείται από τη διαθεσιμότητα προϊόντων αίματος (Cap et al., 2018).

Μια μελέτη έδειξε ένα πιθανό όφελος επιβίωσης από τη χρήση του FWB κατά τη διάρκεια της ανάνηψης σοβαρών τραυματισμών. Προτείνεται η

χρήση είτε ολικού αίματος είτε συστατικών σε αναλογία 1:1:1 για ανάνηψη αιμορραγικών ασθενών (Car et al., 2018).

Το SWB και το FWB παρέχουν FFP: RBC: PLT σε σχεδόν φυσιολογική αναλογία και αναπληρώνουν στον ασθενή που αιμορραγεί αυτό που έχει χαθεί. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αναλογία 1:1:1 των συστατικών του αίματος (PLTs: πλάσμα: RBC) που συνιστάται για την ανάνηψη δεν αναπαράγει πιστά το ολικό αίμα. Η αναλογία 1:1:1 αποδίδει ένα αραιό μίγμα αίματος με αιματοκρίτη 29%, αριθμό αιμοπεταλίων περίπου 90.000/μL και παράγοντες πήξης αραιωμένους λόγω της παρουσίας αντιπηκτικών και πρόσθετου διαλύματος ερυθρών αιμοσφαιρίων (Car et al., 2018).

Αντίθετα, οι μονάδες ολικού αίματος, που δεν περιέχουν πρόσθετα διαλύματα αποθήκευσης RBC, προσφέρουν αιματοκρίτη 35-38%, αριθμό αιμοπεταλίων 150.000-200.000/, και παράγοντες πήξης περίπου στο 85% των επιπέδων πριν από τη μετάγγιση. Επιπλέον, το ολικό αίμα παρέχει όλα τα απαραίτητα στοιχεία αίματος σε ένα μόνο προϊόν, το οποίο απαιτεί μόνο ψύξη για αποθήκευση, ενώ η θεραπεία με προϊόντα αίματος απαιτεί πολλαπλά προϊόντα και τρόπους αποθήκευσης, αυξάνοντας σημαντικά τον φόρτο εργασίας και την πολυπλοκότητα για τις κλινικές ομάδες (Car et al., 2018).

Το ολικό αίμα είναι το προτιμώμενο προϊόν για την ανάνηψη σοβαρής και οξείας αιμορραγίας. Περιέχει όλα τα στοιχεία του αίματος που είναι απαραίτητα για την παροχή οξυγόνου και την αιμόσταση, σε σχεδόν φυσιολογικούς λόγους και συγκεντρώσεις. Ολικό αίμα ομάδας O που περιέχει χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων αντι-A και αντι-B (ολικό αίμα ομάδας χαμηλού τίτλου O) μπορεί να μεταγγιστεί με ασφάλεια ως γενικό προϊόν αίματος σε ασθενείς άγνωστης ομάδας αίματος, διευκολύνοντας την ταχεία θεραπεία σε επείγουσα περιστατικά (Bahr et al., 2016).

Το ολικό αίμα μπορεί να αποθηκευτεί στο ψυγείο για έως και 35 ημέρες, κατά τις οποίες διατηρείται αποδεκτή αιμοστατική λειτουργία, αν και συμπληρώνεται με συγκεκριμένα συστατικά αίματος, παράγοντες πήξης ή άλλα πρόσθετα που μπορεί να είναι απαραίτητα σε ορισμένους ασθενείς (Belin et al., 2017).

Τέλος, το ολικό αίμα έχει χορηγηθεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ τόσο το FWB όσο και το SWB μειώνουν την απώλεια αίματος και βελτιώνουν

τη λειτουργία των αιμοπεταλίων στην παιδιατρική καρδιοχειρουργική σε σύγκριση με συστατικά αίματος. Επομένως, δεν υπάρχει λόγος για να μην χρησιμοποιηθεί το ολικό αίμα σε παιδιά που παρουσιάζουν οξεία αιμορραγία (Yazer, Waters & Spinella, 2018).

## **Συζήτηση**

Το τραύμα είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας μεταξύ παιδιών και νεαρών ενηλίκων ηλικίας 44 ετών και κάτω παγκοσμίως (Car & Hunt, 2015). Περίπου το 40% των θανάτων από τραύμα οφείλονται σε ανεξέλεγκτη αιμορραγία ή στις συνέπειές της (Frith et al., 2010). Ο θάνατος από αιμορραγία συμβαίνει γρήγορα, με την πλειονότητα των ασθενών να πεθαίνουν μέσα στις πρώτες λίγες ώρες μετά τον τραυματισμό τους (Cripps et al., 2013). Μερικοί ασθενείς είναι υπερπηκτικοί μετά από τραύμα, κάποιοι έχουν φυσιολογικές παραμέτρους πήξης και κάποιοι είναι υποπηκτικοί. Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με τραύμα με μείζονα αιμορραγία αναπτύσσουν μια πήξη (μη φυσιολογική πήξη) γνωστή ως οξεία τραυματική πήξη ή τραυματική πήξη αμέσως μετά τον τραυματισμό (Brohi et al., 2003). Σε ασθενείς με αυτή την πήξη, η ικανότητα του αίματός τους να σχηματίζει θρόμβο είναι μειωμένη. Η πήξη του τραύματος είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένες απαιτήσεις μετάγγισης, τραυματισμό οργάνων, σηψαιμία, παραμονή σε κρίσιμη κατάσταση και θάνατο (Frith et al., 2010; Cohen et al., 2012).

Η πηκτικότητα που προκαλείται από τραύμα μπορεί να διαγνωστεί με αυξημένα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT). Δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον εργαστηριακό ορισμό της πηκτικότητας που προκαλείται από τραύμα. Παρόλο που οι μηχανισμοί της επαγόμενης από τραύμα πήξης δεν είναι πλήρως κατανοητοί, είναι σαφές ότι πρόκειται για μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει οδούς πήξης, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου και ταχεία διάσπαση θρόμβων (Raza et al., 2013; Dobson et al., 2015).

Εάν δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, η πηκτική παθολογία που προκαλείται από τραύμα επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της αιμορραγίας. Σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η πήξη σχετίζεται με δυσμενείς συνέπειες. Έχει προταθεί ότι η απελευθέρωση μιας βασικής πρωτεΐνης, γνωστής ως παράγοντας ιστού, παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη μη φυσιολογικής πήξης (Kahn et al., 2014).

Η επαγόμενη από τραύμα πήξη είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης της χρήσης αίματος και της θνησιμότητας που σχετίζεται με το τραύμα. Είναι κυρίως μια ιατρογενής ή δευτερογενής πήξη, μια κατάσταση στην οποία πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο διάφορα στοιχεία, συμπεριλαμβανομένης της συνεχούς αραίωσης και κατανάλωσης παραγόντων πήξης από κρυσταλλοειδή και RBC, οξέωση και υποθερμία (Wiedemann et al., 2006).

Αυτό που είναι ξεκάθαρο είναι ότι η πήξη του τραύματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θνησιμότητας (Shaz et al., 2011). Επομένως, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη μείωση της πηκτικότητας που προκαλείται από τραύμα, όπου είναι δυνατόν. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μειώνοντας την ποσότητα των κρυσταλλοειδών που δόθηκαν αρχικά.

Μια πρόσφατη μελέτη στη Νότια Αφρική, που εξέτασε τη χρήση είτε κολλοειδούς είτε κρυσταλλοειδούς σε ασθενείς με πρώιμο τραύμα, έδειξε ότι η ανώτερη αρχική ανάνηψη με χρήση κολλοειδούς αντί κρυσταλλοειδούς είχε ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα γαλακτικού οξέος και λιγότερη νεφρική βλάβη μετά από διεισδυτικό τραύμα (James et al., 2011). Η ανώτερη ενδαγγειακή κατακράτηση με το κολλοειδές επέτρεψε την καλύτερη αναζωογόνηση των ιστών. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης (Ogilvie et al., 2010).

Στη μελέτη των Spinella et al. (2008) συνέκρινε τη χρήση ζεστού φρέσκου ολικού αίματος (WFWB) με τη θεραπεία συστατικών από μια βάση δεδομένων μετάγγισης στο Ινστιτούτο Χειρουργικής Έρευνας του Στρατού των ΗΠΑ. Εξέτασαν όλους τους ασθενείς με θύματα μάχης τόσο από το Ιράκ όσο και από το Αφγανιστάν, στους οποίους μεταγγίστηκαν >1 μονάδα RBC. Οι ασθενείς που έλαβαν WFWB έλαβαν κατά μέσο όρο μόνο 30% WFWB και 70% θεραπεία συστατικών, ωστόσο το ποσοστό επιβίωσής τους ήταν πολύ καλύτερο από τους ασθενείς που είχαν λάβει μόνο θεραπεία συστατικών (Spinella et al., 2008).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι πρέπει να υπάρχει σημαντικό πλεονέκτημα στη χρήση του WFWB έναντι της θεραπείας με συστατικά. Στους ασθενείς που λαμβάνουν WFWB χορηγούνται 500 ml ζεστού αίματος χωρίς ελλείμματα αποθήκευσης και καλά επίπεδα αιματοκρίτη. Το WFWB περιέχει επίσης όλη την ποσότητα αιμοπεταλίων, παράγοντες πήξης και ινωδογόνο και επομένως είναι πιο υγιεινό και πιο ωφέλιμο για τον ασθενή. Ακόμη και η «βέλτιστη» πρακτική θεραπεία συστατικών σε αναλογία 1:1:1 αιμοπεταλίων, πλάσματος και ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν περιέχει συγκρίσιμα επίπεδα αιμοπεταλίων, παραγόντων πήξης ή ινωδογόνου (Armad & Hess, 2003). Όταν τα συστατικά ανασυσταθούν μετά την προσθήκη αντιπηκτικών και διαλυμάτων, παράγεται ένα ψυχρό, αραιό προϊόν. Οι βλάβες αποθήκευσης εμφανίζονται επίσης στα αποθηκευμένα προϊόντα ακόμη αίματος που οδηγούν σε μειωμένη παραμορφωσιμότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επομένως, και η βέλτιστη πρακτική θεραπεία συστατικών που χρησιμοποιεί τη φόρμουλα 1:1:1 δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο το φρέσκο πλήρες αίμα (Miller, 2013).

Οι ασθενείς με τραύμα που φτάνουν στο νοσοκομείο με σοβαρή αιμορραγία αντιμετωπίζονται με μια προσέγγιση γνωστή ως αναζωογόνηση ελέγχου βλάβης. Αυτή η ολοκληρωμένη προσέγγιση έχει πρωταρχικό στόχο τη διακοπή της αιμορραγίας. Επικεντρώνεται σε διαγνωστικές και θεραπευτικές οδούς για τον εντοπισμό και τη διακοπή της συνεχιζόμενης αιμορραγίας, π.χ. πρώιμη χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική ακτινολογία και την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα, χρησιμοποιώντας μια στρατηγική μετάγγισης (Miller, 2013).



Στο πλαίσιο του τραύματος, έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση του σοκ και της διαταραγμένης πήξης. Αυτές περιλαμβάνουν μετάγγιση με διαφορετικούς συνδυασμούς ή αναλογίες προϊόντων αίματος, π.χ. ερυθρά αιμοσφαίρια, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, αιμοπετάλια, κ.ά. Αυτές οι στρατηγικές αναπτύχθηκαν από μια αυξημένη κατανόηση σχετικά με το ρόλο που μπορεί να παίξει η ανάνηψη μετάγγισης στη θεραπεία και τον περιορισμό αυτής της ανωμαλίας πήξης (Borgman et al., 2007).

Οι τρέχουσες προσεγγίσεις για την ανάνηψη καθορίζουν την έγκαιρη χορήγηση προϊόντων αίματος χωρίς αναμονή για αποτελέσματα πήξης (εμπειρική μετάγγιση), ενώ αποφεύγονται οι κολλοειδείς ή κρυσταλλοειδείς εγχύσεις, σε μια προσπάθεια πρόληψης και άμεσης διόρθωσης της πήξης (Holcomb et al., 2007). Για τη διευκόλυνση της εμπειρικής μετάγγισης, πολλά νοσοκομεία χρησιμοποιούν ένα πρωτόκολλο μείζονος αιμορραγίας, σύμφωνα με το οποίο μια σταθερή αναλογία προϊόντων αίματος χορηγείται σε ένα πακέτο μεγάλης αιμορραγίας (Wohlauer et al., 2012).

Έγινε επίσης πρόσφατη αναγνώριση του κρίσιμου ρόλου του ινωδογόνου, ενός από τους πρώτους παράγοντες πήξης που μείωσαν τη μείζονα αιμορραγία από τραύμα. Οι κύριες εξωγενείς συγκεντρωμένες πηγές ινωδογόνου είναι το κρυσταλλικό και το συμπύκνωμα ινωδογόνου. Το κρυσταλλικό είναι ένα συγκεντρωμένο προϊόν πλάσματος που περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις FVIII, ινωδογόνου, vWF, φμπρονεκτίνης και FXIII (Miller, 2013).

Η τραυματική αιμορραγία έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο όγκο κυκλοφορίας, απώλεια ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου και πήξη. Η αποκατάσταση του όγκου κυκλοφορίας είναι το κλειδί για την παροχή οξυγόνου. Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων βελτιώνει τη μεταφορά οξυγόνου και συμβάλλει στην αποκατάσταση του επαρκούς κυκλοφορούντος όγκου, αλλά χορηγούμενη μόνη της, σχετίζεται επίσης με επιδείνωση της πήξης (Brohi et al., 2003). Για τους ασθενείς που χρειάζονται μαζική μετάγγιση μεμονωμένων συστατικών, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι το φρέσκο πλήρες αίμα είναι το βέλτιστο προϊόν μετάγγισης, καθώς όλα τα συστατικά του αίματος χορηγούνται σε φυσιολογικές ποσότητες (Miller, 2013).

Η προσθήκη FFP μειώνει την περαιτέρω εξάντληση των παραγόντων πήξης και παρέχει τους παράγοντες πήξης που απαιτούνται για το σχηματισμό θρόμβων και την πρόληψη της διάσπασης του θρόμβου. Τα αιμοπετάλια προάγουν την πήξη παρέχοντας μια επιφάνεια στην οποία μπορεί να συμβεί η διαδικασία πήξης και κολλώντας μεταξύ τους για να σχηματίσουν ένα βύσμα αιμοπεταλίων. Η κρουοκαθίζηση χορηγείται ως κύρια πηγή ινωδογόνου (Rourke et al., 2012). Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα φαίνεται επίσης να σταθεροποιεί την επένδυση των αιμοφόρων αγγείων, για να βοηθήσει στο σχηματισμό ενός σταθερού θρόμβου (Torres et al., 2013).

Ωστόσο, η χορήγηση προϊόντων αίματος ενέχει και κινδύνους. Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας σε θύματα τραύματος και η μείωση της χορήγησης θα ήταν ιδανική, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους του προϊόντος και της περιορισμένης διαθεσιμότητάς του. Έχουν επίσης εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις της χορήγησης υψηλότερων όγκων FFP και προϊόντων αιμοπεταλίων. Αλλά προς το παρόν, τα δημοσιευμένα δεδομένα δεν παρέχουν σαφείς απαντήσεις σχετικά με τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών με μετάγγιση μεγάλου όγκου, που περιλαμβάνουν ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, σήψη, θρόμβωση (θρόμβους αίματος) και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Curry et al., 2012).

## **Συμπεράσματα**

Το αίμα και τα συστατικά του αίματος χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ασθενειών, όμως, μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, που απαιτούν προσεκτική εξέταση της μετάγγισης. Όπως κάθε άλλη θεραπευτική απόφαση, η ανάγκη για μετάγγιση θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση τους κινδύνους, τα οφέλη και τις εναλλακτικές θεραπείες που είναι διαθέσιμες για την αποφυγή υπερβολικής μετάγγισης και υπο-μετάγγισης.

Η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση επικεντρώνεται στην χρήση ολικού αίματος έναντι πακέτων μετάγγισης στην οξεία αιμορραγία. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε επιστημονικές βάσεις δεδομένων και αναθεωρήθηκε η σχετική βιβλιογραφία, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην αντιμετώπιση της οξείας αιμορραγίας με την χρήση ολικού αίματος και την αποτελεσματικότητά της.

Η θεραπευτική επιλογή της μετάγγισης είναι ζωτικής σημασίας για έναν ασθενή με οξεία αιμορραγία, καθώς η μετάγγιση του σωστού συστατικού στον σωστό ασθενή στη σωστή ποσότητα και τη σωστή στιγμή αποτελεί το κύριο μέλημα για την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών. Αν και η μετάγγιση είναι ο ιδανικός παράγοντας ανάνηψης από φυσιολογική άποψη, υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση του αίματος.

Η πιθανότητα μετάδοσης ασθενειών με αίμα και προϊόντα αίματος αποτελεί μείζονα ανησυχία, καθώς παρά τον αυστηρό έλεγχο της παροχής αίματος με σύγχρονες ευαίσθητες τεχνικές, δεν υπάρχει μετάγγιση «μηδενικού κινδύνου». Επιπλέον, άλλες ανησυχίες όπως η διαθεσιμότητα των συστατικών, το κόστος, η διάρκεια ζωής, ακόμη και οι θρησκευτικές απαγορεύσεις κατά της μετάγγισης προϊόντων αίματος περιορίζουν τη χρήση τέτοιων συστατικών.

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μετάγγισης ολικού αίματος βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα σε σύγκριση με την χρήση πακέτων μετάγγισης. Επομένως, είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω έρευνες.

## **Βιβλιογραφία**

### **Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία**

Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, (ΕΑΕ). (2012). «Κατευθυντήριες Οδηγίες Μετάγγισης Αίματος και Παραγώγων του». Διαθέσιμο στον παρακάτω σύνδεσμο: <https://www.eae.gr/images/files/GUIDE-LINES.pdf>

Κριεμπάρδης, Α. (2011). «*Τεχνικές Λήψης Βιολογικών Υλικών*». Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.

Πάγκαλης, Γ.Α. (2008). «*Αιματολογία στην κλινική πράξη*». Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.

## Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

- Anderson, L., Quasim, I., Soutar, R., Steven, M., Macfie, A., & Korte, W. (2006). An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 16(1), 31–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2006.00645.x>
- Armand, R., & Hess, J. R. (2003). Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfusion medicine reviews*, 17(3), 223–231. [https://doi.org/10.1016/s0887-7963\(03\)00022-1](https://doi.org/10.1016/s0887-7963(03)00022-1)
- Bahr, M. P., Yazer, M. H., Triulzi, D. J., & Collins, R. A. (2016). Whole blood for the acutely haemorrhaging civilian trauma patient: a novel idea or rediscovery?. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 26(6), 406–414. <https://doi.org/10.1111/tme.12329>
- Belin, T. R., Yazer, M. H., Meledeo, M. A., Fahie, R. L., Malloy, W. W., Stubbs, J. R., & Cap, A. P. (2017). An evaluation of methods for producing low-titer group O whole blood to support military trauma resuscitation. *The journal of trauma and acute care surgery*, 82(6S Suppl 1), S79–S86. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001437>
- Bennett-Guerrero E. (2016). Patients With Massive Transfusion: Who Are You?. *Critical care medicine*, 44(3), pp.631–632. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001505>
- Bolton-Maggs, P. H., & Cohen, H. (2013). Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *British journal of haematology*, 163(3), 303–314. <https://doi.org/10.1111/bjh.12547>
- Borgman, M. A., Spinella, P. C., Perkins, J. G., Grathwohl, K. W., Repine, T., Beekley, A. C., Sebesta, J., Jenkins, D., Wade, C. E., & Holcomb, J. B. (2007). The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *The Journal of trauma*, 63(4), 805–813. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181271ba3>

- Bouzat, P., Guerin, R., Boussat, B., et al. (2019). Diagnostic performance of thromboelastometry in trauma-induced coagulopathy: a comparison between two level I trauma centres using two different devices. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019 (e-pub ahead of print). Doi: 10.1007/s00068-019-01165-7
- Bouzat, P., Guerin, R., Boussat, B., Nicolas, J., Lambert, A., Greze, J., Maegele, M., & David, J. S. (2021). Diagnostic performance of thromboelastometry in trauma-induced coagulopathy: a comparison between two level I trauma centres using two different devices. *European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European Trauma Society*, 47(2), 343–351. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01165-7>
- Bowling, F., & Pennardt, A. (2010). The use of fresh whole blood transfusions by the SOF medic for hemostatic resuscitation in the austere environment. *Journal of special operations medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*, 10(3), 25–35.
- Brohi, K., Singh, J., Heron, M., & Coats, T. (2003). Acute traumatic coagulopathy. *The Journal of trauma*, 54(6), 1127–1130. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000069184.82147.06>
- Butler, F. K., Holcomb, J. B., Schreiber, M. A., Kotwal, R. S., Jenkins, D. A., Champion, H. R., Bowling, F., Cap, A. P., Dubose, J. J., Dorlac, W. C., Dorlac, G. R., McSwain, N. E., Timby, J. W., Blackburne, L. H., Stockinger, Z. T., Strandenes, G., Weiskopf, R. B., Gross, K. R., & Bailey, J. A. (2014). Fluid Resuscitation for Hemorrhagic Shock in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 14-01--2 June 2014. *Journal of special operations medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*, 14(3), 13–38.
- Carson, J. L., Grossman, B. J., Kleinman, S., Tinmouth, A. T., Marques, M. B., Fung, M. K., Holcomb, J. B., Illoh, O., Kaplan, L. J., Katz, L. M., Rao, S. V., Roback, J. D., Shander, A., Tobian, A. A., Weinstein, R., Swinton McLaughlin, L. G., Djulbegovic, B., & Clinical Transfusion

- Medicine Committee of the AABB (2012). Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Annals of internal medicine*, 157(1), pp.49–58. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429>
- Carson, J. L., Stanworth, S. J., Roubinian, N., Fergusson, D. A., Triulzi, D., Doree, C., & Hebert, P. C. (2016). Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD002042. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002042.pub4>
- Cap, A. P., Beckett, A., Benov, A., Borgman, M., Chen, J., Corley, J. B., Doughty, H., Fisher, A., Glassberg, E., Gonzales, R., Kane, S. F., Malloy, W. W., Nessen, S., Perkins, J. G., Prat, N., Quesada, J., Reade, M., Sailliol, A., Spinella, P. C., Stockinger, Z., ... Gurney, J. (2018). Whole Blood Transfusion. *Military medicine*, 183(suppl\_2), 44–51. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy120>
- Cap, A., & Hunt, B. J. (2015). The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*, 70 Suppl 1, 96–e34. <https://doi.org/10.1111/anae.12914>
- Chiaromonte D. (2004). Blood-component therapy: selection, administration and monitoring. *Clinical techniques in small animal practice*, 19(2), 63–67. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.01.003>
- Cohen, M. J., Call, M., Nelson, M., Calfee, C. S., Esmon, C. T., Brohi, K., & Pittet, J. F. (2012). Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Annals of surgery*, 255(2), 379–385. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318235d9e6>
- Coleman, J. R., Moore, E. E., Chapman, M. P., Banerjee, A., Silliman, C. C., Ghasabyan, A., Chandler, J., Samuels, J. M., & Sauaia, A. (2018). Rapid TEG efficiently guides hemostatic resuscitation in trauma patients. *Surgery*, 164(3), 489–493. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.029>
- Cripps, M. W., Kutcher, M. E., Daley, A., McCreery, R. C., Greenberg, M. D., Cachola, L. M., Redick, B. J., Nelson, M. F., & Cohen, M. J. (2013).

- Cause and timing of death in massively transfused trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery*, 75(2 Suppl 2), S255–S262. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31829a24b4>
- Curry, N. S., Davenport, R. A., Hunt, B. J., & Stanworth, S. J. (2012). Transfusion strategies for traumatic coagulopathy. *Blood reviews*, 26(5), 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.06.004>
- Divers, T.J. (2005). Blood component transfusions. *Vet Clin North Am - Food Anim Pract*, 21(3), pp.615-622.
- Dobson, G. P., Letson, H. L., Sharma, R., Sheppard, F. R., & Cap, A. P. (2015). Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy: The clot thickens or not?. *The journal of trauma and acute care surgery*, 79(2), 301–309. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000729>
- Dombourian, M., Holland, L. (2012). Optimal use of fresh frozen plasma. *J In-fus Nurs*, 35(1), pp.28-32.
- Duguid, J., O’Shaughnessy, D.F., Atterbury, C., et al. (2004). Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*, 126(1), pp.11-28.
- Farrugia, A., & Starr, D. (2016). Where now for transfusion: the evolution of a paradigm and its logical progression. *Transfusion*, 56 Suppl 2, S224–S232. <https://doi.org/10.1111/trf.13581>
- Fasano, R., & Luban, N. L. (2008). Blood component therapy. *Pediatric clinics of North America*, 55(2), 421–ix. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2008.01.006>
- Frank, M., Schmucker, U., Stengel, D., Fischer, L., Lange, J., Grossjohann, R., Ekkernkamp, A., & Matthes, G. (2010). Proper estimation of blood loss on scene of trauma: tool or tale?. *The Journal of trauma*, 69(5), pp.1191–1195. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181c452e7>
- Freedman J. (2014). Transfusion--whence and why. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 50(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.12.003>

- Frith, D., Goslings, J. C., Gaarder, C., Maegele, M., Cohen, M. J., Allard, S., Johansson, P. I., Stanworth, S., Thiemermann, C., & Brohi, K. (2010). Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 8(9), 1919–1925. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x>
- Grindon, A.J. (2009). Brief History of Blood Transfusion. In: Hillyer, C.D., Shaz, B.H., Zimring, J.C., Abshire, T.C., editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects*. Burlington: Elsevier.
- Haas, T., Fries, D., Tanaka, K. A., Asmis, L., Curry, N. S., & Schöch, H. (2015). Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence?. *British journal of anaesthesia*, 114(2), 217–224. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu303>
- Hall, S., Murphy, M.F. (2015). Limitations of component therapy for massive haemorrhage: is whole blood the whole solution? *Anaesthesia* 70(5):511–514.
- Hess, J. R., Holcomb, J. B., & Hoyt, D. B. (2006). Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion*, 46(5), 685–686. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00816.x>
- Holcomb, J. B., del Junco, D. J., Fox, E. E., Wade, C. E., Cohen, M. J., Schreiber, M. A., Alarcon, L. H., Bai, Y., Brasel, K. J., Bulger, E. M., Cotton, B. A., Matijevic, N., Muskat, P., Myers, J. G., Phelan, H. A., White, C. E., Zhang, J., Rahbar, M. H., & PROMMTT Study Group (2013). The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA surgery*, 148(2), pp.127–136. <https://doi.org/10.1001/2013.jamasurg.387>
- Holcomb, J. B., Tilley, B. C., Baraniuk, S., Fox, E. E., Wade, C. E., Podbielski, J. M., del Junco, D. J., Brasel, K. J., Bulger, E. M., Callcut, R. A., Cohen, M. J., Cotton, B. A., Fabian, T. C., Inaba, K., Kerby, J. D., Muskat,



- P., O'Keeffe, T., Rizoli, S., Robinson, B. R., Scalea, T. M., ... PROPPR Study Group (2015). Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*, 313(5), 471–482. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12>
- Holcomb, J. B., McMullin, N. R., Pearse, L., Caruso, J., Wade, C. E., Oetjen-Gerdes, L., Champion, H. R., Lawnick, M., Farr, W., Rodriguez, S., & Butler, F. K. (2007). Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001-2004. *Annals of surgery*, 245(6), 986–991. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000259433.03754.98>
- Hunt, B.J., Allard, S., Keeling, D., Norfolk, D., Stanworth, S.J., Pendry, K. *et al.* (2015). A practical guideline for the hematological management of major hemorrhage, *Br J Haematol*, 170, pp.788-803.
- James, M. F., Michell, W. L., Joubert, I. A., Nicol, A. J., Navsaria, P. H., & Gillespie, R. S. (2011). Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *British journal of anaesthesia*, 107(5), 693–702. <https://doi.org/10.1093/bja/aer229>
- Kaufman, R. M., Djulbegovic, B., Gernsheimer, T., Kleinman, S., Tinmouth, A. T., Capocelli, K. E., Cipolle, M. D., Cohn, C. S., Fung, M. K., Grossman, B. J., Mintz, P. D., O'Malley, B. A., Sesok-Pizzini, D. A., Shander, A., Stack, G. E., Webert, K. E., Weinstein, R., Welch, B. G., Whitman, G. J., Wong, E. C., ... AABB (2015). Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Annals of internal medicine*, 162(3), pp.205–213. <https://doi.org/10.7326/M14-1589>
- Kaur, P., Basu, S., Kaur, G., & Kaur, R. (2011). Transfusion protocol in trauma. *Journal of emergencies, trauma, and shock*, 4(1), 103–108. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.76844>
- Khan, S., Brohi, K., Chana, M., Raza, I., Stanworth, S., Gaarder, C., Davenport, R., & International Trauma Research Network (INTRN) (2014). Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in

trauma hemorrhage. *The journal of trauma and acute care surgery*, 76(3), 561–568. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000146>

Kozek-Langenecker, S. A., Ahmed, A. B., Afshari, A., Albaladejo, P., Aldecoa, C., Barauskas, G., De Robertis, E., Faraoni, D., Filipescu, D. C., Fries, D., Haas, T., Jacob, M., Lancé, M. D., Pitarch, J., Mallett, S., Meier, J., Molnar, Z. L., Rahe-Meyer, N., Samama, C. M., Stensballe, J., ... Zacharowski, K. (2017). Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European journal of anaesthesiology*, 34(6), 332–395. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>

Laursen, T. H., Meyer, M., Meyer, A., Gaarder, T., Naess, P. A., Stensballe, J., Ostrowski, S. R., & Johansson, P. I. (2018). Thrombelastography early amplitudes in bleeding and coagulopathic trauma patients: Results from a multicenter study. *The journal of trauma and acute care surgery*, 84(2), 334–341. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001735>

Learoyd, P. (2012). The history of blood transfusion prior to the 20th century - Part 1. *Transfusion Medicine*, 22(5), pp.308–314.

Learoyd P. (2012). The history of blood transfusion prior to the 20th century--part 1. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 22(5), 308–314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2012.01180.x>

Madden, K.M., Ravel, J.S. (2019). Review of whole blood use in trauma. *ISBT Science Series*, 14:282–288.

Meissner, A., & Schlenke, P. (2012). Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 39(2), pp.73–84. <https://doi.org/10.1159/000337250>

Miller, T.E. New evidence in trauma resuscitation - is 1:1:1 the answer?. *Perioper Med* 2, 13 (2013). <https://doi.org/10.1186/2047-0525-2-13>

Moore, H. B., Tessmer, M. T., Moore, E. E., Sperry, J. L., Cohen, M. J., Chapman, M. P., Pusateri, A. E., Guyette, F. X., Brown, J. B., Neal, M.

- D., Zuckerbraun, B., & Sauaia, A. (2020). Forgot calcium? Admission ionized-calcium in two civilian randomized controlled trials of prehospital plasma for traumatic hemorrhagic shock. *The journal of trauma and acute care surgery*, *88*(5), 588–596. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002614>
- Murphy, C. H., & Hess, J. R. (2015). Massive transfusion: red blood cell to plasma and platelet unit ratios for resuscitation of massive hemorrhage. *Current opinion in hematology*, *22*(6), pp.533–539. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000184>
- Murphree, D., Ngufor, C., Upadhyaya, S., Madde, N., Clifford, L., Kor, D. J., & Pathak, J. (2015). Ensemble learning approaches to predicting complications of blood transfusion. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2015*, 7222–7225. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7320058>
- Ogilvie, M. P., Pereira, B. M., McKenney, M. G., McMahon, P. J., Manning, R. J., Namias, N., Livingstone, A. S., Schulman, C. I., & Proctor, K. G. (2010). First report on safety and efficacy of hetastarch solution for initial fluid resuscitation at a level 1 trauma center. *Journal of the American College of Surgeons*, *210*(5), 870–882. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.010>
- Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, *58*(5), pp.515–523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>
- Pommerening, M. J., Goodman, M. D., Holcomb, J. B., Wade, C. E., Fox, E. E., Del Junco, D. J., Brasel, K. J., Bulger, E. M., Cohen, M. J., Alarcon, L. H., Schreiber, M. A., Myers, J. G., Phelan, H. A., Muskat, P., Rahbar, M., Cotton, B. A., & MPH on behalf of the PROMMTT Study Group (2015). Clinical gestalt and the prediction of massive transfusion after trauma. *Injury*, *46*(5), pp.807–813. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.12.026>

- Raza, I., Davenport, R., Rourke, C., Platton, S., Manson, J., Spoons, C., Khan, S., De'Ath, H. D., Allard, S., Hart, D. P., Pasi, K. J., Hunt, B. J., Stanworth, S., MacCallum, P. K., & Brohi, K. (2013). The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 11(2), 307–314. <https://doi.org/10.1111/jth.12078>
- Repine, T.B., Perkins, J.G., Kauvar, D.S., Blackborne, L. (2006). The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*, 60(6 Suppl), S59–S69. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000219013.64168.b2>
- Retter, A., Wyncoll, D., Pearse, R., Carson, D., McKechnie, S., Stanworth, S. *et al.* (2013). Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*, 160, pp.445-64.
- Robinson, S., Harris, A., Atkinson, S., *et al.* (2018). The administration of blood components: a British Society for Haematology Guideline. *Transfus Med*, 28(1), pp.3-21.
- Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V. *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*, 20, 100 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>
- Rourke, C., Curry, N., Khan, S., Taylor, R., Raza, I., Davenport, R., Stanworth, S., & Brohi, K. (2012). Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 10(7), 1342–1351. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x>
- Sahu, S., Hemlata, & Verma, A. (2014). Adverse events related to blood transfusion. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), pp.543–551. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144650>
- Savage, W. J. (2016). Transfusion Reactions. *Hematology/oncology clinics of North America*, 30(3), pp.619–634. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.012>

- Savage, S. A., Sumislawski, J. J., Zarzaur, B. L., Dutton, W. P., Croce, M. A., & Fabian, T. C. (2015). The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. *The journal of trauma and acute care surgery*, *78*(2), pp.224–230. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000502>
- Scala, E., Coutaz, C., Gomez, F., Alberio, L., & Marcucci, C. (2020). Comparison of ROTEM Sigma to Standard Laboratory Tests and Development of an Algorithm for the Management of Coagulopathic Bleeding in a Tertiary Center. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, *34*(3), 640–649. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.016>
- Scala, E., & Marcucci, C. (2020). Massive Hemorrhage: The Role of Whole Blood Viscoelastic Assays. *Hamostaseologie*, *40*(4), pp.515–523. <https://doi.org/10.1055/a-1227-8050>
- Shah, A., Stanworth, S. J., & McKechnie, S. (2015). Evidence and triggers for the transfusion of blood and blood products. *Anaesthesia*, *70 Suppl 1*, 10–e5. <https://doi.org/10.1111/anae.12893>
- Shaz, B. H., Winkler, A. M., James, A. B., Hillyer, C. D., & MacLeod, J. B. (2011). Pathophysiology of early trauma-induced coagulopathy: emerging evidence for hemodilution and coagulation factor depletion. *The Journal of trauma*, *70*(6), 1401–1407. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31821266e0>
- Shaz, B. H., Dente, C. J., Harris, R. S., MacLeod, J. B., & Hillyer, C. D. (2009). Transfusion management of trauma patients. *Anesthesia and analgesia*, *108*(6), 1760–1768. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a0b6c6>
- Sharma, S., Sharma, P., Tyler, L.N. (2011). Transfusion of blood and blood products: Indications and complications. *Am Fam Physician*, *83*(6), pp.719-724.
- Siletz, A., Burruss, S., Gruber, T., Ziman, A., Marder, V., & Cryer, H. M. (2017). Leukocyte filtration lesion impairs functional coagulation in banked whole blood. *The journal of trauma and acute care surgery*, *83*(3), 420–426. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001535>

- Slichter S. J. (2007). Platelet transfusion therapy. *Hematology/oncology clinics of North America*, 21(4), 697–vii. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.06.010>
- Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, E., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Nardi, G., Neugebauer, E., Ozier, Y., Riddez, L., Schultz, A., Vincent, J. L., & Rossaint, R. (2013). Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical care (London, England)*, 17(2), R76. <https://doi.org/10.1186/cc12685>
- Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Duranteau, J., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Maegele, M., Nardi, G., Riddez, L., Samama, C. M., Vincent, J. L., & Rossaint, R. (2019). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*, 23(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>
- Spinella, P. C., & Cap, A. P. (2016). Whole blood: back to the future. *Current opinion in hematology*, 23(6), 536–542. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000284>
- Spinella P. C. (2008). Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Critical care medicine*, 36(7 Suppl), S340–S345. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817e2ef9>
- Stanworth, S. J., Hyde, C. J., & Murphy, M. F. (2007). Evidence for indications of fresh frozen plasma. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*, 14(6), 551–556. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2008.03.008>
- Stettler, G. R., Sumislawski, J. J., Moore, E. E., Nunns, G. R., Kornblith, L. Z., Conroy, A. S., Callcut, R. A., Silliman, C. C., Banerjee, A., Cohen, M. J., & Sauaia, A. (2018). Citrated kaolin thrombelastography (TEG) thresholds for goal-directed therapy in injured patients receiving massive transfusion. *The journal of trauma and acute care surgery*, 85(4), 734–740. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002037>

- Strandenes, G., Cap, A.P., Cacic, D., Lunde, T.H., Eliassen, H.S., Hervig, T., Spinella, P.C. (2013). Blood far forward—a whole blood research and training program for austere environments. *Transfusion*, 53(S1):124S–130S
- Strandenes, G., Berséus, O., Cap, A. P., Hervig, T., Reade, M., Prat, N., Sailiol, A., Gonzales, R., Simon, C. D., Ness, P., Doughty, H. A., Spinella, P. C., & Kristoffersen, E. K. (2014). Low titer group O whole blood in emergency situations. *Shock (Augusta, Ga.)*, 41 Suppl 1, 70–75. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000150>
- Stubbs, J. R., Zielinski, M. D., & Jenkins, D. (2016). The state of the science of whole blood: lessons learned at Mayo Clinic. *Transfusion*, 56 Suppl 2(Suppl 2), S173–S181. <https://doi.org/10.1111/trf.13501>
- Taylor, D. D., Zacharias, W., & Gercel-Taylor, C. (2011). Exosome isolation for proteomic analyses and RNA profiling. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 728, 235–246. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-068-3\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-068-3_15)
- Theusinger, O.M., Madjdpour, C., Spahn, D.R. (2012). Resuscitation and transfusion management in trauma patients: emerging concepts. *Curr Opin Crit Care*, 18, pp.661-670.
- Theusinger, O. M., Stein, P., & Spahn, D. R. (2014). Transfusion strategy in multiple trauma patients. *Current opinion in critical care*, 20(6), pp.646–655. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000152>
- Torres, L. N., Sondeen, J. L., Ji, L., Dubick, M. A., & Torres Filho, I. (2013). Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats. *The journal of trauma and acute care surgery*, 75(5), 759–766. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182a92514>
- Tynngård N. (2009). Preparation, storage and quality control of platelet concentrates. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*, 41(2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2009.07.001>

- Pham, H. P., & Shaz, B. H. (2013). Update on massive transfusion. *British journal of anaesthesia*, *111 Suppl 1*, i71–i82. <https://doi.org/10.1093/bja/aet376>
- Vanderspurt, C. K., Spinella, P. C., Cap, A. P., Hill, R., Matthews, S. A., Corley, J. B., & Gurney, J. M. (2019). The use of whole blood in US military operations in Iraq, Syria, and Afghanistan since the introduction of low-titer Type O whole blood: feasibility, acceptability, challenges. *Transfusion*, *59*(3), 965–970. <https://doi.org/10.1111/trf.15086>
- Yazer, M. H., Cap, A. P., & Spinella, P. C. (2018). Raising the standards on whole blood. *The journal of trauma and acute care surgery*, *84*(6S Suppl 1), S14–S17. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001778>
- Yazer, M. H., Seheult, J., Kleinman, S., Sloan, S. R., & Spinella, P. C. (2018). Who's afraid of incompatible plasma? A balanced approach to the safe transfusion of blood products containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion*, *58*(2), 532–538. <https://doi.org/10.1111/trf.14415>
- Yazer, M. H., Waters, J. H., Spinella, P. C., & AABB (formerly known as the American Association of Blood Banks)/Trauma, Hemostasis, Oxygenation Resuscitation Network (THOR) Working Party (2018). Use of Uncrossmatched Erythrocytes in Emergency Bleeding Situations. *Anesthesiology*, *128*(3), 650–656. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002037>
- Weymouth, W., Long, B., Koyfman, A., & Winckler, C. (2019). Whole Blood in Trauma: A Review for Emergency Clinicians. *The Journal of emergency medicine*, *56*(5), 491–498. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.01.024>
- Wiedemann, H.P., Wheeler, A.P., Bernard, G.R., Thompson, B.T., Hayden, D., de Boisblanc, B., Connors, A.F., Hite, R.D., Harabin, A.L. (2006). Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, *354*: 2564-2575.
- Williams, J., Merutka, N., Meyer, D., Bai, Y., Prater, S., Cabrera, R., Holcomb, J. B., Wade, C. E., Love, J. D., & Cotton, B. A. (2020). Safety profile and impact of low-titer group O whole blood for emergency use in



trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*, 88(1), 87–93.  
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002498>

Wohlauer, M. V., Moore, E. E., Thomas, S., Sauaia, A., Evans, E., Harr, J., Silliman, C. C., Ploplis, V., Castellino, F. J., & Walsh, M. (2012). Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *Journal of the American College of Surgeons*, 214(5), 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050>