



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



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η επίδραση των φθαλικών πλαστικοποιητών στην αποθή-
κευση των κυττάρων του αίματος**

POST GRADUATE THESIS

The effect of phthalate plasticizers on blood cell storage

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Γεώργιος Καπογιάννης

Georgios Karogiannis

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences

Postgraduate program:

Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

The effect of phthalate plasticizers on blood cell storage

GEORGIOS KAPOGIANNIS

[Dml21008](#)

dml21008@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR

SOTIRIOS FORTIS

THIRD SUPERVISOR

WRITE THE NAME OF THE THIRD SUPERVISOR

AIGALEO 2024

Ημερομηνία εξέτασης: 10/2/2024

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

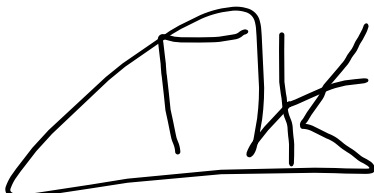
Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Γεώργιος Καπογιάννης του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 21008 φοιτητής 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».

Ο Δηλών

Καπογιάννης Γεώργιος



Ευχαριστίες

Ευχαριστώ πολύ την αδελφή μου Μαρία αλλά και τους γονείς μου που με στήριξαν κυρίως ψυχολογικά για να εκπονήσω αυτήν την εργασία.

Αφιερώσεις

Αφιερώνω την εργασία αυτή στους γονείς μου για την όλη στήριξη που μου προσφέρουν όλα τα χρόνια σπουδών μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι πλαστικοί ασκοί αίματος έχουν την ικανότητα να βελτιώνουν την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα του διαχωρισμού των κυττάρων καθώς επίσης και την αποθήκευση των κυττάρων του αίματος. Η ανάγκη για ανάπτυξη νέων συστημάτων αποθήκευσης καθοδηγείται από ιατρικές, επιστημονικές, επιχειρηματικές και περιβαλλοντικούς περιορισμούς και περιορίζεται από τα διαθέσιμα υλικά, την αποδοχή τους και την νομοθεσία. Τα ερυθροκυττάρρα (RBCs) κατά κύριο λόγο αποθηκεύονται σε ασκούς με φθαλικό διαιθυλεξυλεστέρα (DEHP) PVC καθώς δεν υπάρχει πλήρως ικανοποιητική εναλλακτική λύση που να εξασφαλίζει επαρκή αποθήκευση με χαμηλή αιμόλυση. Υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις έναντι του DEHP για αποθήκευση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs), αλλά βρίσκονται κυρίως σε αναπτυξιακό στάδιο ακόμα. Ασκοί που δεν χρησιμοποιούν ως πλαστικοποιητή τον DEHP για αποθήκευση αιμοπεταλίων, παρουσιάζουν καλύτερες δυνατότητες διάχυσης αερίων και είναι ευρέως διαδεδομένοι. Διατίθενται μια ποικιλία ασκών για αποθήκευση αιμοπεταλίων, αλλά πέρα από τη βελτιωμένη μεταφορά οξυγόνου, οι οποίοι προσφέρουν, ελάχιστα είναι κατανοητά. Είναι δεδομένο πως πρέπει να καθοριστεί το πόσο αναγκαίο είναι η απομάκρυνση του DEHP ως πλαστικοποιητής από τους ασκούς αίματος.

Σκοπός: Βασικός σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική αναφορά στους φθαλικούς πλαστικοποιητές και η επίδραση τους στα αποθηκευμένα κύτταρα του αίματος. Εκτός αυτού, θα παρατεθούν οι συνθήκες αποθήκευσης καθώς και η αποθηκευτική βλάβη. Με βάση τη βιβλιογραφία θα αναπτυχθούν τα είδη των φθαλικών πλαστικοποιητών και οι ιδιότητές τους, όπως επίσης και με ποιον τρόπο επιδρούν στην ανθρώπινη υγεία, λόγω της τοξικότητας των φθαλικών πλαστικοποιητών. Εν κατακλείδι, θα παρουσιαστούν οι ουσίες που είναι δυνατόν να αντικαταστήσουν τους φθαλικούς πλαστικοποιητές.

Λέξεις κλειδιά: φθαλικός διαιθυλεξυλεστέρας, πλαστικοποιητής, πολυβινυλοχλωρίδιο, αποθήκευση αίματος

Abstract

Introduction: Plastic blood bags have the ability to improve safety, efficiency of cell separation as well as storage of blood cells. The need to develop new storage systems is driven by medical, scientific, business and environmental constraints and is limited by available materials, their acceptance and legislation. Red blood cells (RBCs) are mainly stored in diethylhexyl phthalate (DEHP) PVC bags as there is no fully satisfactory e-alternative solution that ensures adequate storage with low hemolysis. There are alternatives to DEHP for storage of red blood cells (RBCs), but they are still mostly in the development stage. Bags that do not use DEHP as a plasticizer for platelet storage have better gas diffusion capabilities and are widespread. A variety of platelet storage bags are available, but beyond the improved oxygen transport they offer, little is understood. It is a given that it must be determined how necessary it is to remove DEHP as a plasticizer from the blood bags.

Purpose: The main purpose of the thesis is the bibliographic reference to phthalate plasticizers and their effect on stored blood cells. In addition, storage conditions as well as storage damage will be listed. Based on the literature, the types of phthalate plasticizers and their properties will be developed, as well as how they affect human health, due to the toxicity of phthalate plasticizers. In conclusion, the substances that can replace phthalate plasticizers will be presented.

Key words: di-2-ethylhexyl phthalate, plasticizers, polyvinyl chloride, blood storage

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Συνομογραφίες	xi
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1	3
1.1 Πολυμερή και Πλαστικά	3
1.1.1 PVC.....	4
1.2 Ιδιότητες που απαιτούνται από έναν ασκό αίματος	5
1.3 Πλαστικοποιητές.....	6
1.3.1 Μετανάστευση Πλαστικοποιητή σε αποθηκευμένα συστατικά του αίματος	6
1.4 Πλαστικά για ασκούς αποθήκευσης αιμοπεταλίων	7
Κεφάλαιο 2	8
2.1 Συνθήκες αποθήκευσης	8
2.2 Διαλύματα Συντήρησης.....	8
2.3 Αποθηκευτική Βλάβη RBCs	10
2.3.1 Σηματοδοτικά μονοπάτια και δείκτες γήρανσης RBCs	11
2.3.2 Μονοπάτια γήρανσης και κυστιδιοποίηση.....	11
2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα των αποθηκευμένων RBCs	12
Κεφάλαιο 3	15
3.1 Ορισμός φθαικών πλαστικοποιητών	15
3.2 Τα είδη των φθαικών πλαστικοποιητών στη βιομηχανία.....	15
3.3 Επιπτώσεις φθαικών πλαστικοποιητών στην ανθρώπινη υγεία	18
3.4 Τοξικότητα φθαικών πλαστικοποιητών	19
3.5 Νομοθεσία.....	20
Κεφάλαιο 4	21
4.1 Αντικαταστάτες φθαικών πλαστικοποιητών.....	21

4.1.1 DINCH	26
4.1.2 BTHC	27
4.1.3 TOTM	28
4.1.4 DEHP	28
4.2 Σύγκριση ασκών αίματος με και χωρίς φθαλικούς πλαστικοποιητές	29
Κεφάλαιο 5	32
5.1 Μελλοντικές Προεκτάσεις.....	32
Αναφορές	36
Πηγές Εικόνων	42

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
RBC	red blood cell	Ερυθροκυττάρρα
DEHP	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	φθαλικός διαιθυλεξυλεστέρας
PVC	poly(vinyl chloride)	πολυβινυλοχλωρίδιο
DNA	deoxyribonucleic acid	δεσοξυριβονουκλεϊνικό οξύ
MDs	Medical devices	ιατρικές συσκευές
ISO	International Organization for Standardi- zation	Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης
FDA	Food and Drug Administration	Οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων
pH		ενεργός οξύτητα
mm	Milimetre	χιλιοστά
Eur. Ph	European Pharmacopoeia	Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία
°C	Celsius	Βαθμός Κελσίου
BTHC	Butyryl trihexylcitrate	Τριεξυλοκιτρικό βουτυρύλιο
ATBC	Acetyl Tributyl Citrate	Κιτρικό ακετύλιο τριβουτυλεστέρας
DINCH	Diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate	Κυκλοεξανο-1,2-δικαρβοξυλικό διισο- εννεάνο
HGB	Hemoglobin	Αιμοσφαιρίνη
HCT	Hematocrit	Αιματοκρίτης
CPD	citrate phosphate dextrose	κιτρική φωσφορική δεξτρόζη
SAGM	Saline, Adenine, Glucose, Manitol	Αλατούχο διάλυμα, Αδενίνη, Γλυκόζη, Μανιτόλη
ATP	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
AS	Adsol preservative	Συντηρητικό Adsol
ACD	Acid citrate dextrose	Οξύ κιτρική δεξτρόζη
2,3 DPG	2,3 Diphosphoglyceric Acid	2,3 Διφωσφογλυκερικό οξύ
CD47	integrin-associated protein	πρωτεΐνη που σχετίζεται με την ιντε- γκρίνη
Hb	Hemoglobin	Αιμοσφαιρίνη
bThal+	Beta thalassemia	Βήτα θαλασσαιμία

UA	Uric Acid	Ουρικό οξύ
G6PD	Glucose 6-Phosphate dehydrogenase	Αφυδρογονάση της 6-Φωσφορικής Γλυκόζης
tBHP	tert-butyl hydroperoxide	υδροϋπεροξειδίο τριτ-βουτυλίου
MCF	monocyte cytotoxic factors	μονοκυτταρικοί κυτταροτοξικοί παράγοντες
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση
WB	whole blood	Ολικό αίμα
PAEs	Phthalate Acid Esters	φθαλικοί εστέρες
DMP	Dimethyl phthalate	Φθαλικός δι-μεθυλεστέρας
DEP	Diethyl phthalate	Φθαλικός δι-αιθυλεστέρας
BBP	Benzyl-butyl phthalate	Φθαλικός βενζυλοβουτυλεστέρας
DBP	Din-butyl phthalate	Φθαλικός δι-βουτυλεστέρας
DnOP	Di-n-octyl phthalate	Φθαλικός δι-η-οκτυλεστέρας
2-EH	2-ethylhexanol-1	2-αιθυλοεξανόλη-1
ΦΕ		φθαλικοί εστέρες
DINP	Diisononyl phthalate	Φθαλικό διισοεννεάνο
DIDP	Diisodecyl phthalate	Φθαλικός διισοδεκαεστέρας
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetics and Non-Food Products	Επιστημονική Επιτροπή Καλλυντικών και Μη Διατροφικών Προϊόντων
TOTM	Tris (2-Ethylhexyl) Trimellitate)	Τρις (2-αιθυλεξυλ) Τριμελλιτικό
pCO ₂	pressure of carbon dioxide	πίεση διοξειδίου του άνθρακα
HCO ₃	Bicarbonate	Διττανθρακικά
Na	Natrium	Νάτριο
K	Kalium	Κάλιο
PLT	Platelets	Αιμοπετάλια
DOTP	Dis(2-ethylhexyl) terephthalate	Δις(2-αιθυλεξυλ)τερεφθαλικός εστέρας
COMGHA	1,2-Cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester	Διισονονυλεστέρας 1,2-κυκλοεξανο δι-καρβοξυλικού οξέος
CE	declaration of conformity	δήλωση συμμόρφωσης
UVC	Ultraviolet radiation	Υπεριώδης ακτινοβολία
SSP	sequence-specific priming	εκκίνηση ειδικής ακολουθίας
DEHT	di(2-ethylhexyl) terephthalate	δι(2-αιθυλεξυλ) τερεφθαλικό
FFP	Fresh Frozen Plasma	Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα

PAGGSM	Phosphate Adenosine Guanosine Glucose	Φωσφορική Αδενοσίνη Γουανοσίνη
	Saline Mannitol	Γλυκόζη Αλατούχο Μαννιτόλη
Omics		Ωμικά

Πρόλογος

Περισσότερο από μισό αιώνα έχει περάσει όπου το πλαστικό έγινε το κύριο υλικό κατασκευής στους ασκούς αίματος. Η καινοτομία αυτή βελτίωσε την ασφάλεια του αίματος για μετάγγιση, μείωσε τη μόλυνση και απέτρεψε τις θραύσεις, καθώς παρείχε υψηλό βαθμό αποτελεσματικότητας για τις τράπεζες αίματος και άνοιξε το δρόμο για την ανάπτυξη της παραγωγής των παραγώγων αίματος. Λόγω των ιδιοτήτων του, όπως μηχανική αντοχή αλλά και στη αντοχή στη θερμοκρασία, το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) είναι έως σήμερα το υλικό κατασκευής των ασκών αίματος (C. V. Prowse, 2014). Παρόλα αυτά, το PVC είναι ένα άκαμπτο υλικό και θα πρέπει να συνδυαστεί με έναν πλαστικοποιητή για να βελτιώσει την ευκαμψία και να το καθιστά κατάλληλο για την αποθήκευση αίματος. Ο πιο κοινός πλαστικοποιητής που χρησιμοποιείται είναι ο δι-2-αιθυλεξυλοφθαλικός φθαλικός πλαστικοποιητής (DEHP) (C. V. Prowse, 2014). Ο DEHP χρησιμοποιείται ως πλαστικοποιητής για τους ασκούς αίματος διότι παρέχει ευεργετικά αποτελέσματα στην αποθήκευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία αποθηκεύονται σε ασκούς πλαστικοποιημένους που είναι χρησιμοποιούν DEHP εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αιμόλυνσης και παράλληλα βελτιώνουν την ανάκτηση (AuBuchon JP, 1988). Ο τρόπος δράσης αυτών των επιδράσεων δεν είναι σαφείς, αλλά πιστεύεται ότι το DEHP λόγω του λιπόφιλου χαρακτήρα του απομακρύνεται εύκολα από τους ασκούς. Έτσι έχει ως αποτέλεσμα να μπορεί να ενσωματωθεί στα κύτταρα του αίματος και να σταθεροποιήσει τις μεμβράνες RBC (Labow Rs. et al, 1987). Το DEHP είναι όμως μία γνωστή τοξίνη. Δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως αν το DEHP έχει επιζήμια αποτελέσματα στον άνθρωπο μετά από μετάγγιση ή τη χρήση άλλων ιατρικών συσκευών, αλλά η τοξικότητά του έχει αποδειχθεί σε ζωικά μοντέλα. Το DEHP είναι καρκινογόνο σε μοντέλα τρωκτικών, είναι πιθανώς καρκινογόνο στους ανθρώπους και έχει επιδείξει αντι-ανδρογόνες επιδράσεις σε τρωκτικά και άλλα ζώα. Για τα νεογνά, μια μεγάλη έκθεση στο DEHP θα μπορούσε να συμβεί με μετάγγιση αίματος, υπερβαίνοντας την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη με αποτέλεσμα να φτάσει σε τοξικά επίπεδα (Rusyn I, 2012).

Το αίμα είναι ένας ζωντανός οργανισμός και μπορεί να μεταμοσχευθεί. Όταν το αίμα και τα παράγωγά του αποθηκεύονται εκτός του σώματος, η ποιότητά τους υποβαθμίζεται σταδιακά. Η υποβάθμιση της ποιότητας αποδίδεται διεθνώς ως Αποθηκευτική

Βλάβη (Angelo D'Alessandro, 2015). Στην περίπτωση των συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων, η χαμηλή θερμοκρασία, το τεχνητό περιβάλλον συντήρησης (πρόσθετα διαλύματα, απουσία πλάσματος κλπ), (Ó. Rolfsson, 2017), η έλλειψη κίνησης και η έκθεση σε πλαστικοποιητές επηρεάζουν την κυτταρική ομοιοστασία σε διάφορα επίπεδα (Angelo D'alessandro, 2016). Αυτές οι επιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα επέρχονται αλλαγές στη μορφολογία και την ελαστικότητα της κυτταρικής μεμβράνης, που εκδηλώνονται ως αιμόλυση κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης και μειωμένη ανάκτηση στον δέκτη.

Κεφάλαιο 1

1.1 Πολυμερή και Πλαστικά

Τα πολυμερή είναι ουσίες με υψηλό μοριακό βάρος τα οποία αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες. Τα πολυμερή χωρίζονται μονομερή και συνδέονται με μια μακρική αλυσίδα. Τα πολυμερή είναι γραμμικά ή διακλαδισμένα, ενώ διακριτές γραμμικές ή διακλαδισμένες αλυσίδες μπορούν να συνδεθούν με ομοιοπολικούς δεσμούς. Εκτεταμένοι ομοιοπολικοί δεσμοί οδηγούν σε τρισδιάστατο και συνήθως αδιάλυτο πολυμερικό δίκτυο. Τα μονομερή τα οποία αποτελούν τα πολυμερή, είναι όλα πανομοιότυπα, και ονομάζονται ομοπολυμερή (homopolymers). Τα μονομερή περισσότερου του ενός είδους, που αποτελούν τα πολυμερή, ονομάζονται συμπολυμερή (copolymers).

Τα μονομερή μπορούν να τοποθετηθούν σε γραμμική αλυσίδα είτε με τυχαία είτε με συγκεκριμένο τρόπο κατά μήκος της αλυσίδας. Οι γραμμικές πολυμερικές αλυσίδες μπορεί να είναι κατασκευασμένες από συστάδες (blocks) από το κάθε μονομερές και αναφέρονται ως συστάδες συμπολυμερών (block copolymers). Οι συστάδες αυτές μπορούν να χωριστούν σε δισυσταδικά συμπολυμερή (diblock copolymers) και τρισυσταδικά συμπολυμερή (triblock copolymers). Οι αλυσίδες μπορεί να αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες μονομενομερούς «εμβολιασμένες» με μια αλυσίδα ενός δεύτερου μονομερούς. Τέτοια πολυμερή ονομάζονται «εμβολιασμένα συμπολυμερή» (grafted copolymers).

Τα πολυμερή είναι προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνται ευρύτατα από τη φαρμακευτική και ιατρική βιομηχανία σε διάφορες φαρμακοτεχνολογικές μορφές αλλά και στην επικάλυψη συστημάτων μεταφοράς βιοδραστικών μορίων. Η συμπεριφορά των πολυμερών σχετίζεται άμεσα με τη χημική τους δομή. Οι ιδιότητες των πολυμερών εξαρτώνται από τη σύνδεση των μονομερών. Τα πολυμερή είναι δυνατόν να έχουν ευθείες ή διακλαδισμένες διασταυρώσεις. Τα συμπολυμερή (copolymer) αποτελούνται από περισσότερα από ένα μονομερή και με αυτό τον τρόπο δημιουργούνται νέα πολυμερή προϊόντα με νέες ιδιότητες (William D. Callister, JR, 2008).

Μια ακόμα πολύ σημαντική ιδιότητα των πολυμερών είναι η μεταφορά γενετικού υλικού (DNA). Τα σημεία όμως που πρέπει να δίνεται μεγάλη έμφαση κατά την ανάπτυξη τέτοιων προϊόντων είναι:

- η πιθανή τοξικότητα λόγω της χρήσης κατιοντικών πολυμερών τα οποία θα δημιουργήσουν σύμπλεγμα με το DNA,
- η φυσικοχημική αστάθεια του συστήματος κατά την αποθήκευση του και δημιουργία συσσωματωμάτων, με αποτέλεσμα τις μεταβολές του μεγέθους και της κατανομής των μεγεθών των νανοσωματιδίων των πολυμερών,
- η ελαχιστοποίηση της ικανότητας επιμόλυνσης (transfection) των κυττάρων-στόχων,
- τα προβλήματα σταθερότητας του συστήματος κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας τους στον οργανισμό,
- το πιθανόν υψηλό κόστος για την παραγωγή του τελικού προϊόντος σε βιομηχανική κλίμακα (scaling up).

(ΔΕΜΕΤΖΟΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ν., 2014)

1.1.1 PVC

Το πολυβινυλοχλωρίδιο (Polyvinyl chloride-PVC) είναι πολυμερές το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για την κατασκευή ιατρικών συσκευών (Medical devices-MDs) και σχεδόν το 30% των συσκευών που χρησιμοποιούνται στα νοσοκομεία είναι κατασκευασμένο από PVC. Τέτοιου είδους συσκευές είναι οι φιάλες αίματος, οι καθετήρες αιμοκάθαρσης, οι εξωσωματικές μεμβράνες κυκλωμάτων οξυγόνωσης, οι σωλήνες μετάγγισης, οι σωλήνες για την εντερική και παρεντερική χορήγηση τροφής ή τη χορήγηση τροφής μέσω της τραχείας, οι σωλήνες έγχυσης, οι καθετήρες των ορών όπως επίσης και τα υλικά συσκευασίας φαρμακευτικών ειδών.

Το PVC παρέχει πολλά οφέλη, όπως η φυσική και χημική σταθερότητα, η ανθεκτικότητα, η ευελιξία, αποστείρωση και το χαμηλό κόστος του, το οποίο το καθιστούν ιδανικό για χρήση. Στο PVC προστίθενται διάφορες ενώσεις, όπως είναι οι πλαστικοποιητές όπου αποτελούν έως και το 40% περίπου του συνολικού βάρους του. Σκοπός είναι να γίνει πιο μαλακό και εύκαμπτο. Οι πλαστικοποιητές δεν είναι χημικά συνδεδεμένοι με ομοιοπολικό δεσμό με το PVC, αλλά μπορούν πολύ εύκολα να μεταναστεύσουν στα υγρά με τα οποία έρχονται σε επαφή, όπως το αίμα, το μητρικό γάλα, τα εντερικά και παρεντερικά μείγματα ή τις λιπόφιλες ουσίες, με συνέπεια να μπορούν να περάσουν στον ανθρώπινο οργανισμό με άσχημες επιπτώσεις.

1.2 Ιδιότητες που απαιτούνται από έναν ασκό αίματος

Οι ασκοί που χρησιμοποιούνται πρέπει να πληρούν τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και των άλλων προτύπων ποιότητας (ISO 9001, 9002, 3826/93, GMP, Ce mark, FDA, SPM/OQW) ως προς την αιμοσυμβατότητα, βιοσυμβατότητα, διαπερατότητα, αποστείρωση, καθώς επίσης να είναι ελεύθεροι πυρετογόνων και τοξικών στοιχείων και μη εύθραυστοι υπό κανονικές συνθήκες αποθήκευσης.

Υπάρχουν 11 τύποι συστημάτων ασκών:

- 3 τύποι διπλών ασκών
- 3 τύποι τριπλών ασκών
- 5 τύποι τετραπλών ασκών

Το πλαστικό των ασκών είναι σημαντικό να είναι άριστης ποιότητας και υψηλής διαπερατότητας, απόλυτα διαυγές και άχρωμο. Δεν θα πρέπει να είναι χρωματισμένο σε τέτοιο βαθμό που να επηρεάζεται δυσμενώς η χρωματική εξέταση του αίματος και των παραγώγων του (ISO3826-1 Q2003). Το υλικό των πλαστικών ασκών θα πρέπει να είναι συμβατό υπό κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης με το ανάλογο παράγωγο του αίματος που θα συντηρηθεί, ώστε να εξασφαλίζεται η ανταλλαγή αερίων και η διατήρηση σταθερού pH. Όλα τα συστήματα των ασκών θα πρέπει να πληρούν όλες τις φυσικές, χημικές και βιολογικές προϋποθέσεις που προβλέπονται στο ISO3826-1 παρ. 6.2,6.3,6.4. Ο σχεδιασμός του ασκού χρειάζεται να είναι πολύ προσεκτικός, ώστε να πληροί όλες τις απαιτήσεις χρήσης μιας σύγχρονης Τράπεζας Αίματος (θα πρέπει να εξασφαλίζει την ασφαλή και άνετη συλλογή, αποθήκευση, επεξεργασία, μεταφορά, διαχωρισμό και χορήγηση ολικού αίματος και των παραγώγων αυτού, ISO 3826-1 παρ. 5.1). Ο ασκός πρέπει να φέρει άριστες και ασφαλείς περιμετρικές συγκολλήσεις, χωρίς περιττές απολήξεις πλαστικού πέριξ αυτών, προς αποφυγή συγκέντρωσης μικροβίων (ISO 3826 § 4.1).

Εσωτερικά ο ασκός δεν πρέπει να παρουσιάζει ανωμαλίες στο πλαστικό ή στις συγκολλήσεις, να είναι παντού κοίλος, χωρίς γωνίες, για την άριστη συντήρηση και απρόσκοπτη μεταφορά του αίματος και των παραγώγων του, καθώς και την αποφυγή μικροθρόμβων. Ο πρωτεύον ασκός χρειάζεται να έχει ενσωματωμένη συσκευή αιμοληψίας από πλαστικό σωλήνα άριστης ποιότητας μήκους ≥ 800 mm κατ' ελάχιστο και 1200 mm περίπου, εσωτερικής διαμέτρου $\geq 2,7$ mm και πάχος τοιχώματος $\geq 0,5$ mm, σύμφωνα με το ISO 3826-

1. Ο σωλήνας πρέπει να καταλήγει σε βελόνη φλέβας 16G, αναγραφόμενο στην ετικέτα του ασκού. Η βελόνη πρέπει να φέρει πολύ λεπτά τοιχώματα, να είναι σιλικοναρισμένη, αποστειρωμένη και ατραυματική. Οι συνθέσεις των αντιπηκτικών και προσθετικών διαλυμάτων πρέπει να είναι σύμφωνες με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Eur. Ph) και να αναγράφονται αναλυτικά στις ετικέτες των αντίστοιχων ασκών (ISO 3826 § 7.1.b). Οι προδιαγραφές των ασκών σε αντοχή κατά τη φυγοκέντρωση είναι σημαντικό να συμφωνούν με το ISO 3826 § 6.2.7 (5000G x 10 λεπτά στους 4° C έως 37° C). Οι προδιαγραφές αντοχής του πλαστικού σε διάφορες θερμοκρασίες πρέπει να συμφωνούν με το ISO 3826 § 6.2.5 (αποθήκευση σε -80° C για 24 ώρες). Τα στόμια εξόδου (outlet ports) όλων των ασκών των παραγώγων θα πρέπει να είναι κατασκευασμένα σύμφωνα με την παράγραφο 4.8.1 του ISO 3826 (οι πλαστικοί ασκοί των προς μετάγγιση παραγώγων θα διατίθενται με ένα ή περισσότερα στόμια εξόδου για τη χορήγηση αίματος ή παραγώγων αίματος). (Υπουργείο Υγείας, 2021).

1.3 Πλαστικοποιητές

Ο πλαστικοποιητής είναι ένα υλικό που ενσωματώνεται σε ένα πλαστικό για να αυξηθεί η ευελιξία του. Ενεργεί σαν ένα εσωτερικό λιπαντικό, είτε με αποδυνάμωση των διαμοριακών δυνάμεων είτε με αύξηση του ελεύθερου όγκου. Ο πλαστικοποιητής παρεμβάλλεται μεταξύ των αλυσίδων PVC, διευρύνοντας τις αποστάσεις μεταξύ των μορίων χωρίς να αλλάξει η μικροκρυσταλλική δομή του πολυμερούς: DEHP, BTHC, ATBC, DINCH κλπ. (William D. Callister, 2008).

1.3.1 Μετανάστευση Πλαστικοποιητή σε αποθηκευμένα συστατικά του αίματος

Ο φθαλικός δι-2-αιθυλεξυλεστέρας (DEHP), ο οποίος χρησιμοποιείται για να “μαλακώσει” το PVC και χρησιμοποιείται επίσης για ιατρικούς σκοπούς, έχει επιβλαβείς επιδράσεις σε ορισμένα κύτταρα και μπορεί να συσσωρευτεί στον οργανισμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις (μαζικές μεταγγίσεις αίματος), μεγάλες ποσότητες DEHP μπορούν να εισέλθουν στο σώμα σε υπερβολικό βαθμό και να προκαλέσουν πρόσθετους κινδύνους για την υγεία. Το DEHP στο αποθηκευμένο αίμα και τα παράγωγά του έχει υψηλή μεταναστευτική ικανότητα παράλληλα με το χρόνο αποθήκευσης και είναι ανομοιόμορφα κατανεμημένο στα διάφορα συστατικά του αίματος. Παρόλο που δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση αίματος αποθηκευμένου σε ασκούς PCV, η παρουσία του DEHP στο αίμα κατά τη μετάγγιση και η αλληλεπίδρασή του με άλλους παράγοντες

θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τις πιθανές επιπτώσεις του στην κατάσταση του ασθενούς. Κατά την κατασκευή των ασκών αίματος, το PCV θα πρέπει να αντικαθίσταται με άλλα υλικά ή οι πλαστικοποιητές που προστίθενται στο PCV, θα πρέπει να αντικαθίστανται με λιγότερο τοξικούς (Sampson, 2011).

1.4 Πλαστικά για ασκούς αποθήκευσης αιμοπεταλίων

Η διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων είναι περιορισμένη λόγω του κινδύνου βακτηριακής λοίμωξης και της κακής ποιότητας. Οι περισσότεροι ασκοί αποθήκευσης αιμοπεταλίων κατασκευάζονται από ένα μείγμα πολυβινυλοχλωριδίου και πλαστικοποιητών, γνωστό ως pPVC. Για να βελτιωθεί η βιοσυμβατότητα του pPVC για τα αιμοπετάλια και να μειωθεί ο σχηματισμός βακτηριακής μόλυνσης, αναπτύχθηκαν αντιρρυπαντικές πολυμερικές επικαλύψεις με χρήση χημείας εμπνευσμένης από μύδια: συντέθηκαν συμπολυμερή N,N-διμεθυλακρυλαμιδίου και υδροχλωρικού N-(3-αμινοπροπυλ)μεθακρυλαμιδίου συνδεδεμένα με μια ομάδα κατεχόλης και ονομάστηκαν DA51-cat. Υπό ήπιες υδατικές συνθήκες, το pPVC εξισορροπείται πρώτα με ένα στρώμα πολυδοπαμίνης και στη συνέχεια σχηματίζεται ένα στρώμα DA51-cat. Σύμφωνα με μετρήσεις, η επίστρωση αυτή μείωσε την προσρόφηση ινωδογόνου στο 5% της επιφάνειας ελέγχου. Η επίστρωση DA51-cat ενός βήματος δεν παρέχει αποτελεσματική κάλυψη του pPVC, αλλά είναι επαρκής για την επίστρωση υποστρωμάτων πυριτίου και χρυσού. Η επίστρωση δύο στρωμάτων στα κελύφη των αιμοπεταλίων αντιστέκεται στο σχηματισμό βακτηριακής μόλυνσης και μειώνει σημαντικά την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Το κατιονικό αντιμικροβιακό πεπτίδιο E6 που συνδέεται με το DA51-cat και εφαρμόζεται στα στρώματα σιλικόνης προσδίδει βακτηριοκτόνο δράση στις επιφάνειες αυτές. Το PPVC χρησιμοποιείται ευρέως σε ιατρικές συσκευές (Hadjesfandiari N., 2017).

Κεφάλαιο 2

2.1 Συνθήκες αποθήκευσης

Οι διαδικασίες παρασκευής μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελείται από την εξής διαδικασία: Παίρνουμε πλήρες αίμα και αφαιρούμε το κλάσμα πλάσματος έπειτα από φυγοκέντρηση. Μια μονάδα ερυθρών αιμοσφαιρίων πρέπει να έχει αυξημένο το HGB κατά 1 g/dL και το HCT κατά 3%. Πλέον εφαρμόζεται λευκαφαίρεση των μονάδων RBC προτού γίνει η αποθήκευσή τους, καθώς αυτή περιορίζει αλληλοανοσοποίηση που σχετίζεται με τη μετάγγιση και θεωρούνται ασφαλείς για κυτταρομεγαλοϊό. Οι διαδικασίες παρασκευής προϊόντων RBC ποικίλλουν σημαντικά. Οι διαδικασίες αυτές αφορούν τον χρόνο, τη θερμοκρασία κράτησης πριν από τη φυγοκέντρηση με ήπια ή έντονη περιστροφή, τη διήθηση ολικού αίματος ή RBC για την απομάκρυνση των λευκοκυττάρων ή όχι. Τα προϊόντα RBC τα οποία προκύπτουν περιέχουν διάφορους όγκους υπολειμματικού πλάσματος, αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων. Το προκύπτον προϊόν ερυθροκυττάρων περιέχει ποικίλες ποσότητες υπολειπόμενου πλάσματος, αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων. Τα ερυθροκύτταρα αποθηκεύονται κυρίως σε ασκούς PVC για τουλάχιστον πέντε εβδομάδες σε θερμοκρασία 2-6°C, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο διάλυμα συντήρησης ερυθροκυττάρων. Οι ασκοί PVC περιέχουν τον DEHP, ο οποίος συσσωρεύεται στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων και επιβραδύνει την αιμόλυση και το σχηματισμό μικροσωματιδίων, βελτιώνοντας έτσι την επιβίωση των ερυθροκυττάρων. (Van De Watering, 2008). Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές, τουλάχιστον το 75% των κυττάρων του αίματος πρέπει να ανακτηθεί εντός 24 ωρών μετά τη μετάγγιση. Στο τέλος, η αιμόλυση δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,8% (Ευρώπη) ή το 1% (ΗΠΑ) του όγκου των ερυθροκυττάρων. (Collard K, White D, & A, 2014) (D'Alessandro A, et al., 2017)

2.2 Διαλύματα Συντήρησης

Κατά την αποθήκευση μονάδων RBC προστίθενται συντηρητικά διαλύματα (CPD) ώστε αυτά να βελτιώσουν και να επιμηκύνουν την *ex vivo* ζωή των RBC. Το διάλυμα CPD περιέχει κιτρικά, φωσφορικά και δεξτρόζη. Το SAGM είναι το πιο συχνό προσθετικό διάλυμα στα συμπυκνωμένα RBC, καθώς περιέχει αλατούχο διάλυμα, αδενίνη, γλυκόζη και μαννιτόλη (Angelo D'Alessandro et al, 2010). Τα RBC που είναι αποθηκευμένα σε CPDA μπορούν

να διατηρηθούν έως και 35 μέρες, αντίθετα αυτά σε CPD/SAGM έως και 42 μέρες λόγω της δράσης της μαννιτόλης (Gian Maria D'Amici, et al., 2012).

Τα κιτρικά λειτουργούν ως αντιπηκτικός παράγοντας, καθότι συμπλοκοποιούν τα ιόντα ασβεστίου στο πλάσμα σχηματίζοντας άλας κιτρικού οξέος. Με αυτό τον τρόπο, επιτυγχάνεται η αποτροπή της δράσης του μηχανισμού πήξης του αίματος. Τα φωσφορικά μειώνονται γρήγορα κατά την αποθήκευση των ερυθροκυττάρων, επομένως η παροχή τους είναι σημαντική για τη διατήρηση της παραγωγής ATP, καθώς επίσης για τον ίδιο λόγο προστίθεται και η αδενίνη. Η δεξτρόζη, D-ισομερές της γλυκόζης, καθώς και η ίδια η γλυκόζη, είναι σημαντικά για τον μεταβολισμό των RBC. Το αλατούχο διάλυμα αποτελεί σημαντικό ρόλο για τη ρύθμιση του pH, καθώς αυτό μεταβάλλεται κατά την αποθήκευση των RBC λόγω της συσσώρευσης των παραγώγων του μεταβολισμού του ερυθροκυττάρου. Η μαννιτόλη είναι ένα σάκχαρο με αντιοξειδωτική δράση, καθώς καταπολεμά τις δραστικές ρίζες και σταθεροποιεί τη μεμβράνη (Hess, 2006).

Στις περισσότερες ευρωπαϊκές τράπεζες αίματος, τα συντηρητικά που χρησιμοποιούνται στην αποθήκευση RBC περιέχουν SAG-μανιτόλη (αλατόνεροαδενίνη-δεξτρόζη-μαννιτόλη). Τα πιο συνηθισμένα είναι AS-1 (Agsol; Fenwal, Lake Zurich, IL, USA), AS-3 (Nutricel, χωρίς μαννιτόλη; Haemonetics Corporation, Braintree, MA, USA) και AS-5 (Optisol; Terumo Corporation, Elkton, MD, ΗΠΑ).

Τα αντιπηκτικά εμποδίζουν τον σχηματισμό θρόμβων στο αίμα. Είναι αναγκαία η σωστή αναλογία αντιπηκτικού- αίματος στον ασκό. Τα συντηρητικά δρουν ως εξής:

- Κιτρικό Νάτριο: Αποτρέπει την πήξη του αίματος δεσμεύοντας το Ca
- Κιτρικό οξύ: Ρυθμίζει το pH, επιτυγχάνοντας υψηλή συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου
- Χλωριούχο Νάτριο: Παρέχει ισοτονικότητα και κατάλληλη ωσμωτική ισχύ
- Μαννιτόλη: Προστατεύει από αιμόλυση και υποστηρίζει την ακεραιότητα της μεμβράνης των ερυθρών
- Αδενίνη: Απαραίτητη για τη βιωσιμότητα των ερυθρών και υποστηρίζει την παραγωγή του ATP που είναι απαραίτητο για την παροχή ενέργειας
- Δεξτρόζη: Πηγή διατροφής για τα ερυθροκύτταρα
- Μονοφωσφορικό Νάτριο: υποστηρίζει την παραγωγή του ATP που είναι απαραίτητο για την παροχή ενέργειας, ενισχύει τη γλυκόλυση

→ Γλυκόζη: Απαραίτητη για τη βιωσιμότητα των ερυθρών, ενεργειακή υποστήριξη λειτουργιών ερυθροκυττάρων μέσω ATP

Τα συντηρητικά διαλύματα αίματος χωρίζονται σε 3 κατηγορίες:

- Συντηρητικά βραχείας συντήρησης 21 ημερών
 - Κιτρικού οξέος- δεξτρόζης (ACD)
 - Φωσφορικού οξέος- δεξτρόζης (CPD)
 - Φωσφορικού οξέος- διπλής δεξτρόζης (CP2D)

- Συντηρητικά μακράς συντήρησης 35 ημερών
 - Κιτρικού- φωσφόρου-δεξτρόζης- αδενίνης (CPDA1)

- Συντηρητικά μακράς συντήρησης 42 ημερών
 - Προσθήκη SAG-M (Sodium Chloride, Adenine, Glucose, Mannitol)

2.3 Αποθηκευτική Βλάβη RBCs

Τα RBCs είναι από τη φύση τους κατασκευασμένα έτσι ώστε να επιβιώνουν στους 37°C παρουσία πλάσματος αλλά και παράλληλα απουσία οποιουδήποτε αντιπηκτικού. Επομένως, είναι αναμενόμενο η αποθήκευση στους 4°C, εφόσον έχει γίνει πλασμαφαίρεση και λευκαφαίρεση, να παρουσιάζει ορισμένα προβλήματα. Πολλά από τα φυσιολογικά και βιοχημικά μονοπάτια επηρεάζονται κατά την αποθήκευση, με αποτέλεσμα τα αποθηκευμένα RBCs να διαφέρουν από τα κυκλοφορούντα, όταν αυτά συγκρίνονται (Tissot JD et al, 2017). Αποθηκευτική βλάβη ονομάζεται το σύνολο των βιοχημικών, μηχανικών και μεμβρανικών μεταβολών στις οποίες υπόκεινται τα αποθηκευμένα RBCs και επηρεάζουν την επιβίωση και λειτουργία τους μετά τη μετάγγιση (Obrador R et al, 2015). Η αποθηκευτική βλάβη περιλαμβάνει γενικά όλες τις αλλαγές που συμβαίνουν καθώς τα RBCs γερνούν όταν βρίσκονται σε διάλυμα αποθήκευσης. Βασικό αποτέλεσμα της είναι η αιμόλυση εντός του ασκού. Ταυτόχρονα, υπάρχει αύξηση του εξωκυτταρικού ελεύθερου σιδήρου, του αίματος και της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδραστικότητας του αζώτου από το νιτρικό οξείδιο[NO] λόγω σάρωσης. Συνέπειες της αποθηκευτικής βλάβης είναι οι μορφολογικές αλλαγές, η συσσώρευση γαλακτικού οξέος και καλίου / ασβεστίου, η μεί-

ωση 2,3-DPG και ATP, η μείωση του ποσοστού των κυττάρων και γλυκόλυσης και η συσσώρευση βιοδραστικών πρωτεϊνών, λιπιδίων και μικροσωματιδίων (Bakkour S et al., 2016).

2.3.1 Σηματοδοτικά μονοπάτια και δείκτες γήρανσης RBCs

Τα μονοπάτια γήρανσης των RBCs τροποποιούνται καθώς αυτά βρίσκονται εντός της μονάδας μετάγγισης. Η ομοιόσταση διαταράσσεται όταν εκτίθενται σε μειωμένη θερμοκρασία και στην απουσία μηχανισμών εκκαθάρισης που απαιτούν τη συνύπαρξη των RBC με άλλα κύτταρα. Η παρουσία κυτταρικών αποβλήτων δύναται να δυσχεραίνει επιπλέον την κατάσταση των κυττάρων. Όλα τα παραπάνω επιταχύνουν τη διαδικασία της γήρανσης (Antonelou, 2016).

Τα αποθηκευμένα RBCs παρουσιάζουν προοδευτικά ορισμένα από τα τυπικά σημεία γήρανσης και ερυθροφαγοκυττάρωσης. Τα γηραιότερα αποθηκευμένα RBCs παρουσιάζουν απώλεια του δείκτη CD47, που έχει ως αποτέλεσμα να είναι πιο επιρρεπή σε εκκαθάριση μετά τη μετάγγιση. Ο συγκεκριμένος δείκτης έχει επίσης παρατηρηθεί σε ελεύθερα κυστίδια (Bosman et al, 2010).

2.3.2 Μονοπάτια γήρανσης και κυστιδιοποίηση

Η γήρανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) και η κυστιδιοποίησή τους είναι δύο διαφορετικές διαδικασίες που συμβαίνουν στον οργανισμό. Ας εξετάσουμε καθένα από αυτά ξεχωριστά:

- Γήρανση των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (RBCs):

Η διαδικασία γήρανσης των RBCs ονομάζεται ερυθροποιείνη. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν έχουν κύτταρο, πυρήνα, ή οργανίδια, και αυτό τα καθιστά ανίκανα για αναπαραγωγή ή επισκευή. Καθώς τα RBCs ωριμάζουν, χάνουν την ικανότητά τους να εκτελούν αποτελεσματικά τις λειτουργίες τους. Η γήρανση τους σχετίζεται με τη μείωση της ελαστικότητας τους, καθώς και με αλλαγές στον σχήμα τους.

- Κυστιδιοποίηση RBCs:

Η κυστιδιοποίηση των RBCs αναφέρεται στη δημιουργία κυστιδίου ή φουσκάματος πάνω στην επιφάνεια ενός ερυθρού αιμοσφαιρίου. Αυτό μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια διάφορων παθολογικών καταστάσεων, όπως οι αναιμίες ή οι γενετικές ασθένειες όπως η σφαιροκυτταρική αναιμία.

Και οι δύο διαδικασίες είναι συνήθως συνδεδεμένες με τη γήρανση των RBCs. Καθώς τα RBCs γερνούν, αυξάνεται η πιθανότητα να υποστούν μεταβολές στο σχήμα και να δημιουργήσουν κυστίδια.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η κυστιδιοποίηση RBCs μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα, όπως η καταστροφή των αιμοσφαιρίων στον σπλήνα, προκαλώντας αναιμία.

Σε γενικές γραμμές, η μελέτη των διαδικασιών αυτών είναι σημαντική για την κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με τη γήρανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τις συνεπαγόμενες επιπτώσεις στην υγεία (Bosman et al, 2010).

2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα των αποθηκευμένων RBCs

Η βελτιστοποίηση των μεταγγίσεων απαιτεί τον προσδιορισμό των παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα των αποθηκευμένων RBCs. Έως τώρα έχει γίνει σαφές πως κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης των RBCs επηρεάζεται ο πλαστικοποιητής που χρησιμοποιείται στον ασκό, η σύστασή του, η ποιότητα του πρόσθετου συντηρητικού διαλύματος, η λευκαφαίρεση καθώς επίσης και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του αιμοδότη (García-Roa M et al, 2017).

Επομένως παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα των αποθηκευμένων RBCs: Επίδραση εγγενών χαρακτηριστικών του δότη

- Γενετικά Χαρακτηριστικά
 - Φύλο
 - Φύλο-εξαρτώμενες διαφορές
- Μη Γενετικά Χαρακτηριστικά
 - Ηλικία
 - Διατροφή
 - Κάπνισμα

Ένας παράγοντας ο οποίος συμβάλλει στην αλλοίωση των αποθηκευμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) είναι το «φαινόμενο παραλλαγής δότη». Πολλά από τα αιματολογικά χαρακτηριστικά των αιμοδοτών εξαρτώνται από το φύλο, τις ορμόνες και την ηλικία και μπορούν να επηρεάσουν το προφίλ αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το

φύλο του δότη έχει αντίκτυπο στη συγκέντρωση Hb και στις παραμέτρους οξειδοαναγωγής των αποθηκευμένων RBC. Επιπλέον, η εμμηνόπαυση φαίνεται να προάγει την αναδιαμόρφωση της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τουλάχιστον κατά την παρατεταμένη αποθήκευση. (Tzounakas V. L et al., 2021).

Η γενετική και ο τρόπος ζωής του αιμοδότη επηρεάζουν την ποιότητα της αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Οι ετεροζυγώτες για βήτα θαλασσαιμία (bThal+) αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό αιμοδοτών στη Μεσόγειο και σε άλλες περιοχές. Η bThal+ θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα αντοχής στο στρες αποθήκευσης, ωστόσο, η ικανότητα αποθήκευσης της bThal+ στα RBC είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Οι μονάδες bThal+ εμφανίζουν καλύτερα επίπεδα αιμόλυσης αποθήκευσης και ευαισθησία στη λύση μετά από οσμωτικές, οξειδωτικές και μηχανικές προσβολές. Επίσης, η bThal+ στα RBC έχει χαμηλότερο ποσοστό σηματοδότησης απομάκρυνσης επιφάνειας, αντιδραστικές μορφές οξυγόνου και οξειδωτικά σημάδια στα συστατικά της μεμβράνης στα τελευταία στάδια αποθήκευσης. Οι μεταβολικές αναλύσεις έδειξαν αλλοιώσεις στα μονοπάτια πουρίνης και αργινίνης κατά την έναρξη, μαζί με ενεργοποίηση της οδού φωσφορικής πεντόζης και γλυκόλυση σε αντίθεση από την πυροσταφυλική κινάση της bThal+ στα RBC. Ένας υψηλός βαθμός παραγωγής γλουταμικού στα RBC με bThal+ συνοδεύτηκε από χαμηλά επίπεδα προϊόντων οξείδωσης πουρίνης (IMP, υποξανθίνη, αλλαντοΐνη). Οι μεταλλάξεις bThal επηρεάζουν τον μεταβολισμό και την ευαισθησία στην αιμόλυση των αποθηκευμένων RBC, δείχνοντας καλή ανάκαμψη μετά τη μετάγγιση. Παρόλα αυτά, η αύξηση της αιμοσφαιρίνης άλλα και άλλα κλινικά αποτελέσματα της μετάγγισης bThal+ στα RBC αξίζουν αξιολόγησης στο μέλλον. (Antonellou M. H. et al, 2022).

Προηγούμενες έρευνες σε λευκαφαιρεμένες μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) σε διάλυμα πρόσθετου μαννιτόλης αποκάλυψαν τη στενή συσχέτιση επιπέδων του ουρικού οξέος (UA) in vivo με την ευαισθησία των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε δείκτες αποθήκευσης αλλοιώσεων. Σε αποθηκευμένες κύτταρα RBC, η αντιοξειδωτική δράση του υπερκειμένου μειώθηκε λόγω της διάρκειας αποθήκευσης αλλά με συσχέτιση με τα επίπεδα UA στο φρέσκο αίμα. Σε αντίθεση με τις μονάδες κακής δραστηριότητας UA, τα ερυθρά αιμοσφαίρια με τα υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας UA εμφάνισαν καλύτερο προφίλ τροποποιήσεων που προκαλούνται από το ασβέστιο και το οξειδωτικό στρες, συμπεριλαμβανομένης μιας σημαντικής μείωσης στα ποσοστά των σφαιροκυττάρων και των κυστιδίων μεγέθους 100 έως 300 nms, που συνήθως σχετίζονται με την εξωθηκοποίηση

των αποθηκευμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αντιοξειδωτική δράση του UA σχετίζεται με ειδικές για τον δότη διαφορές στην απόδοση των ερυθρών αιμοσφαιρίων υπό αποθήκευση σε μη λευκομειωμένες μονάδες CPDA (Tzounakas V. L. et al, 2018).

Οι Tzounakas et al (Tzounakas V.L. et al K. A.-P., 2016) αξιολόγησαν την ποιότητα αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs), τα οποία δώθηκαν από ανεπαρκείς, αλλά κατάλληλους δότες, γλυκόζης-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G6PD) σε σύγκριση με ερυθρά αιμοσφαίρια ελέγχου (G6PD επαρκής). Η συσσώρευση ενδοκυτταρικών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) ήταν παρόμοια σε μειωμένη ενέργεια (24 ώρες/37 °C) αποθηκευμένα ερυθρά αιμοσφαίρια G6PD και G6PDβ, ενώ η διέγερση από υδροϋπεροξείδιο τριτ-βουτυλίου (tBHP) και οξειδωτικά διαμιδίου οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συσσώρευση ROS στην ομάδα G6PD σε σύγκριση με την ομάδα G6PDβ. Η ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων (MCF, MFI) και τα χαρακτηριστικά των μικροσωματιδίων (συσσώρευση, προπηκτική δραστηριότητα και δείκτης καρβονυλίωσης πρωτεΐνης, PCI) ήταν ίσα μεταξύ των ομάδων που εξετάστηκαν σε όλη την περίοδο αποθήκευσης, ενώ παρατηρήθηκαν μόνο μικρές διαφορές στην αντιοξειδωτική ικανότητα του υπερκειμένου. Τέλος, η συμπλήρωση N-ακετυλοκυστεΐνης (NAC) (στη συγκέντρωση που χρησιμοποιήθηκε) προκάλεσε παρόμοιες αλλαγές τόσο στα αποθηκευμένα RBC όσο και στα υπερκείμενα.

Για να διατηρηθεί η ακεραιότητα των κυττάρων και να αποφευχθεί η ανάπτυξη βακτηρίων, πρέπει να τηρούνται αυστηροί κανονισμοί θερμοκρασίας κατά την αποθήκευση και τη μεταφορά του αίματος και των προϊόντων αίματος. Οι Tzounakas et al (Tzounakas V.L. et al A. A., 2017) αξιολόγησαν την επίδραση της μη επιλέξιμης θέρμανσης του ολικού αίματος του δότη στην ποιότητα των συστατικών του αίματος: καταγράφηκαν τα επίπεδα αιμόλυσης στην αρχική κατάσταση και τα επίπεδα αιμόλυσης στην αρχή της αποθήκευσης τόσο στο PRBC όσο και στο WB, μετά την οποία το PRBC είχε υψηλότερους μέσους δείκτες αιμόλυσης και MCF στον ασκό κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης από το WB. Επιπλέον, το 14,3% και το 52,4% των PRBC υπερέβησαν το ανώτερο ανεκτό όριο αιμόλυσης 0,8% στα μέσα ($1,220 \pm 0,269\%$) ή στο τέλος της αποθήκευσης ($1,754 \pm 0,866\%$), αντίστοιχα. Ο δείκτης MCF ήταν παρόμοιος σε όλα τα PRBC κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης αλλά σημαντικά χαμηλότερος στα μη αιμολυμένα σε σύγκριση με τις αιμολυμένες μονάδες PRBC τις τελευταίες ημέρες. Η ευθραυστότητα των αποθηκευμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν ανάλογη με τις τιμές που σχετίζονται με τον δότη των δειγμάτων της

δεύτερης ημέρας. Η ανάπτυξη βακτηρίων ανιχνεύθηκε με καλλιέργεια αίματος σε δύο μονάδες PRBC. Η παροδική, βαθμιδωτή θέρμανση του ολικού αίματος από 4° έως 17° C οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα αιμόλυσης εντός ασκού σε PRBC αλλά όχι σε μονάδες WB. Η αιμόλυση είναι ένας πολυπαραμετρικός φαινότυπος αποθηκευμένου αίματος και το MCF είναι ένα μέτρο που σχετίζεται με τον δότη και είναι εξαιρετικά δυναμικό που μπορεί, εν μέρει, να προβλέψει την αλλοίωση της αποθήκευσης.

Κεφάλαιο 3

3.1 Ορισμός φθαλικών πλαστικοποιητών

Πληθώρα δημοσιευμάτων αναφέρει ότι οι φθαλικοί εστέρες (Phthalate Acid Esters ή αλλιώς PAEs) είναι λιπόφιλες χημικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται ως πλαστικοποιητές στη βιομηχανία και έχουν την ικανότητα να καθιστούν τα διάφορα πολυμερή εύκαμπτα και μαλακά (German Federal Environmental Agency, 2004) (Jarosova, 2006), (Hubinger, 2010). Σύμφωνα με την U.S. EPA (U.S. EPA, Screening-level hazard characterization phthalate esters category., 2010), πρόκειται για εστεροποιημένα βενζολοδικαρβοξυλικά οξέα (esterified benzenedicarboxylic acids), με πλευρικές ομάδες (OR και OR') που φέρουν από 1-13 άτομα άνθρακα (C). Η δομή του κάθε φθαλικού εστέρα εξαρτάται από τη σύνθεση των αλκοολών. Οι αλκυλομάδες μπορεί να είναι γραμμικά αλκυλο-ισομερή (linear alkyl isomers), διακλαδισμένα αλκυλοισομερή (branched alkyl isomers) ή/και συνδυασμός βενζολικών και γραμμικών ή διακλαδισμένων ισομερών (benzyl and linear or branched isomers). Κάποιοι από αυτούς αναφέρεται ότι έχουν αμυδρά γλυκιά γεύση και άλλοι αμυδρά κίτρινο χρώμα (U.S. EPA, Toxicity and exposure assessment for children's health, 2007). Ως προς τη μορφή, απαντώνται ως υγρές ή στερεές χημικές ενώσεις (German Federal Environmental Agency, 2004) Σε συνθήκες θερμοκρασίας περιβάλλοντος απαντώνται στην υγρή τους μορφή (Huang J. et al, 2013).

3.2 Τα είδη των φθαλικών πλαστικοποιητών στη βιομηχανία

Οι φθαλικοί εστέρες παράγονται κατά τη διάρκεια μιας τελικής εστεροποίησης αποτελούμενης από δύο στάδια: το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την αλκοόλυση ενός φθαλικού ανυδρίτη προς το σχηματισμό ενός μονοεστέρα και το δεύτερο στάδιο στην μετατροπή του μονοεστέρα σε διεστέρα. Πρόκειται για μία αντίδραση αντιστρεπτή κατά την οποία, το

πρώτο στάδιο επιτυγχάνεται γρήγορα και εύκολα, ενώ το δεύτερο απαιτεί περισσότερο χρόνο και την παρουσία καταλύτη. Η παραπάνω αντίδραση εξαρτάται από τον καταλύτη και τη θερμοκρασία (Huang J. et al, 2013).

Το Αμερικανικό Συμβούλιο Χημείας προσπάθησε να κατατάξει τους φθαλικούς εστέρες ανάλογα με το μοριακό τους βάρος, σύμφωνα με τα διάφορα φυσικοχημικά και τοξικολογικά ευρήματα. Ύστερα από έγκριση της U.S. EPA τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν σε επίσημο έγγραφο της που εξετάζει τα επίπεδα επικινδυνότητας των ενώσεων αυτών. Συνοπτικά, οι PAEs βάσει του ορισμού αυτού διακρίνονται (U.S. EPA, Screening-level hazard characterization phthalate esters category., 2010):

1. Σε αυτούς που έχουν χαμηλό μοριακό βάρος:

- i. Παράγονται από αλκοόλες με γραμμική αλυσίδα ατόμων C1-3.
- ii. Έχουν μέτρια πίεση ατμών και υψηλή διαλυτότητα στο νερό.
- iii. Ο ρυθμός φωτοξείδωσής τους είναι αμελητέος έως και αργός.

2. Στους μεταβατικούς φθαλικούς εστέρες:

- i. Παράγονται από αλκοόλες με γραμμική αλυσίδα ατόμων C4-6.
- ii. Έχουν χαμηλή πίεση ατμών και χαμηλή διαλυτότητα στο νερό.
- iii. Ο ρυθμός φωτοξείδωσής τους είναι μέτριος.

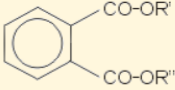
3. Σε αυτούς που έχουν μεγάλο μοριακό βάρος:

- i. Παράγονται από αλκοόλες που έχουν γραμμική αλυσίδα ατόμων C>7 ή μία δομή δακτυλίου.
- ii. Σε πολλές περιπτώσεις αυτής της κατηγορίας οι φθαλικοί εστέρες συνδέονται μεταξύ τους.
- iii. Έχουν αμελητέα έως χαμηλή πίεση ατμών και έχουν την τάση προς χαμηλή διαλυτότητα στο νερό.
- iv. Ο ρυθμός φωτοξείδωσής τους είναι υψηλός

Τα είδη των φθαλικών εστέρων είναι δύσκολο να απαριθμηθούν και απ' όσο εκτιμάται, υπάρχουν περισσότεροι από 60 διαφορετικοί τύποι φθαλικών εστέρων (Σαλαπασίδου, 2009). Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα γίνει περιγραφή μόνο έξι φθαλικών εστέρων, για τους οποίους γίνεται αναφορά στη συγκεκριμένη έρευνα και οι οποίοι είναι οι:

1. Φθαλικός δι-μεθυλεστέρας (Dimethyl phthalate, DMP)
2. Φθαλικός δι-αιθυλεστέρας (Diethyl phthalate, DEP)
3. Φθαλικός βενζυλοβουτυλεστέρας (Benzyl-butyl phthalate, BBP)

4. Φθαλικός δι-βουτυλεστέρας (Din-butyl phthalate, DBP)
5. Φθαλικό δι-αιθυλεξύλιο (Diethyl-hexyl phthalate, DEHP)
6. Φθαλικός δι-n-οκτυλεστέρας (Di-n-octyl phthalate, DnOP)

Πλήρης ονομασία	Βραχυγραφία		
		R'	R''
di-methyl-phthalate	DMP	CH ₃ -	CH ₃ -
di-ethyl-phthalate	DEP	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -
di-(n-butyl)-phthalate	DBP	CH ₃ [CH ₂] ₃ -	CH ₃ [CH ₂] ₃ -
di-(iso-butyl)-phthalate	DIBP	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -
di-(n-octyl)-phthalate	DNOP	CH ₃ [CH ₂] ₇ -	CH ₃ [CH ₂] ₇ -
di-(2-ethyl-hexyl) phthalate ή di-octyl-phthalate	DEHP ή DOP	CH ₃ [CH ₂] ₃ CH(C ₂ H ₅)CH ₂ -	CH ₃ [CH ₂] ₃ CH(C ₂ H ₅)CH ₂ -
di-(isononyl)-phthalate	DINP	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)[CH ₂] ₃ -*	CH ₃ [CH ₂] ₃ CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ -*
di-(isodecyl)-phthalate	DIDP	(CH ₃) ₂ CHCH(CH ₃)CH(CH ₃)[CH ₂] ₃ -*	CH ₃ [CH ₂] ₃ CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH(CH ₃)-*
n-butyl-benzyl-phthalate	BBP	CH ₃ [CH ₂] ₃ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -

Εικόνα 1. Κυριότεροι θαλικοί εστέρες (Βαλαβανίδης, 2006)

Το φθαλικό οξύ παρασκευάζεται (σε μορφή φθαλικού ανυδρίτη) σε ποσότητες εκατομμυρίων τόνων ετησίως με οξείδωση του οξυλολίου και κυρίως του ναφθαλινίου (άφθονες ποσότητες ναφθαλινίου βρίσκονται στη νάφθα) παρουσία αλάτων υδραργύρου ως καταλύτη.

Η 2-αιθυλοεξανόλη-1 (2-EH), γνωστή και ως "ισσοκτανόλη", αποτελεί τυπικό πετροχημικό προϊόν και παράγεται σε ποσότητες εκατομμυρίων τόνων ετησίως, με πρώτη ύλη το προπένιο, ένα από τα κυριότερα προϊόντα θερμικής διάσπασης του πετρελαίου. Περισσότερο από το 90% της παραγόμενης 2-EH χρησιμοποιείται για την παραγωγή φθαλικού δι(2-αιθυλοεξυλο) εστέρα.

Ο φθαλικός δι(2-αιθυλοεξυλο) εστέρας (DEHP) παράγεται με αντίδραση του φθαλικού ανυδρίτη με τη 2-αιθυλοεξανόλη. Αυτός ο φθαλικός εστέρας αποτελεί το πλέον τυπικό παράδειγμα πλαστικοποιητή και πράγματι είναι ο πλαστικοποιητής που παράγεται και χρησιμοποιείται περισσότερο από κάθε άλλο. Ο DEHP συχνά αναφέρεται ως φθαλικός

διοκτυλο-εστέρας (di-octyl-phthalate, DOP), αλλά δεν πρέπει να συγχέεται με τον φθαλικό δι(η-οκτυλο)εστέρα (di-n-octyl-phthalate, DNOP), υλικό με σχεδόν παρόμοιες ιδιότητες.

Οι φθαλικοί εστέρες (ΦΕ) χρησιμοποιούνται κυρίως ως πλαστικοποιητές του πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Οι ΦΕ ενσωματώνονται μέσα στο PVC επιτρέποντας στα μακρομόρια του πολυβινυλο-πολυμερούς να ολισθαίνουν το ένα παράλληλα με το άλλο, προσδίδοντας έτσι ευκαμψία και πλαστικότητα σε πλαστικά που είναι σκληρά. Προϊόντα από PVC χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην καθημερινή ζωή, σε πλαστικές διαφανείς συσκευασίες τροφίμων, πλαστικά παιχνίδια (περιλαμβάνονται αντικείμενα που προορίζονται να έρθουν σε απευθείας επαφή με το στόμα βρεφών, όπως: πιπίλες, μαλακά παιχνίδια), σε ιατρικά σκεύη, σε οικοδομικά και μονωτικά υλικά. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι η οσμή του "καινούργιου αυτοκίνητου", οφείλεται στους ΦΕ των πλαστικών τμημάτων της καμπίνας των επιβατών. Πέραν της χρήσης τους ως πλαστικοποιητών, ΦΕ χρησιμοποιούνται ως διαλύτες σε χρώματα, κόλλες, μελάνια, καλλυντικά, βερνίκια ξύλου, απορρυπαντικά κ.λπ. Εκτιμάται ότι περισσότερα από 6.000 προϊόντα χρησιμοποιούν ΦΕ για βελτίωση των ιδιοτήτων τους.

Ο DEHP είναι γνωστός με πλήθος εμπορικών ονομάτων, όπως: Pittsburgh PX-138, Platinol AH, RC Plasticizer DOP, Reomol D79P, Sicol 150, Staflex DOP, Truflex DOP, Vestinol AH, Vinicizer 80, Palatinol AH, Hercoflex 260, Kodaflex DOP, Mollan O, Nuoplaz DOP, Octoil, Eviplast 80, Fleximel, Flexol DOP, Good-rite GP264, Hatcol DOP, Ergoplast FDO, DAF 68, Bisoflex 81.

Αναφέρεται ότι η ετήσια παγκόσμια παραγωγή DEHP φθάνει τα 4 εκατομμύρια τόνους. Στην Ευρώπη το 1997 παρήχθησαν περίπου 600.000 τόνοι, κόστους 800 EU/τόνο. Περισσότερο από το 95% του παραγόμενου DEHP χρησιμοποιείται ως πλαστικοποιητής κυρίως προϊόντων PVC.

3.3 Επιπτώσεις φθαλικών πλαστικοποιητών στην ανθρώπινη υγεία

Έρευνες σε τρωκτικά κατέδειξαν δυσμενείς επιδράσεις από τους PAEs, ανάλογα με τον βαθμό έκθεσης, στο συκώτι, στο νεφρό, και για κάποιους φθαλικούς, στον θυρεοειδή αδένα. Επιπλέον, διαφορετικά αποτελέσματα υπήρξαν μεταξύ διαφορετικών ειδών και μεταξύ αρσενικών και θηλυκών ατόμων. Παρατηρήθηκε πως, οι φθαλικοί εστέρες επιδρούν στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών, μέσω της μείωσης της τεστοστερόνης, που είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των αναπαραγωγικών τους οργάνων (Heudorf U et al.,

2007). Επιπλέον, γίνεται αναφορά στην πρόκληση αναπαραγωγικών διαπλασιών στα αρσενικά όργανα, μειωμένη γονιμότητα και καταστροφή του σπέρματος. Στα θηλυκά, επίσης, μπορούν να αναπτυχθούν ασθένειες στο αναπαραγωγικό τους σύστημα. Άλλες δυσμενείς επιδράσεις που έχουν καταγραφεί είναι: η πρόκληση πρόωρης εφηβείας, άσθματος, θυρεοειδούς, καρκινογένεσις, ηπατοτοξικότητα, εμβρυοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα και τερατογένεσις (Jarosona, 2006). Η πρόκληση ενδοκρινικών διαταραχών έχει τονιστεί ιδιαίτερα, καθώς οι φθαλικοί εστέρες έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στο ενδοκρινικό σύστημα του σώματος, το οποίο είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη, την αναπαραγωγική ανάπτυξη αλλά και για άλλες φυσιολογικές λειτουργίες των θηλυκών και των αρσενικών ατόμων. Είναι σημαντικό να επισημανθεί πως το ηλικιακό στάδιο παίζει σημαντικό ρόλο στην επίδραση των φθαλικών εστέρων στα άτομα. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με βάση την ημερήσια πρόσληψη DEHP σε διάφορα ηλικιακά στάδια στον Καναδά οδήγησε στα εξής αποτελέσματα: 9μg/kg/ημέρα για τα βρέφη, 19μg/kg/ημέρα για τα νήπια, 14μg/kg/ημέρα για τα παιδιά και 6μg/kg/ημέρα για τους ενήλικες (Heudorf U et al., 2007).

Η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού στους φθαλικούς εστέρες μετριέται, κυρίως, με τη χημική ανάλυση ούρων για την ανίχνευση του μονοεστέρα και των οξειδωτικών μεταβολητών. Αποτελούν τους πιο αξιόπιστους βιοδείκτες έκθεσης, κυρίως στις επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν τις επιπτώσεις των ενώσεων αυτών στην ανθρώπινη υγεία. Αυτός ο τρόπος ανάλυσης συμπεριλαμβάνει όλους τους τρόπους με τους οποίους ο άνθρωπος έρχεται σε επαφή με τους PAEs, δηλαδή μέσω της κατάποσης, της αναπνοής και της δερματικής επαφής. Έτσι, κρίνεται σημαντικό να τονιστεί πως, η κάθε φθαλική ένωση μπορεί να προέρχεται είτε από την επαφή του ανθρώπου με είδη καλλυντικών προϊόντων, είτε μέσω της διατροφής κ.α. Εξαιτίας της μικρής ημίσειας ζωής των PAEs και λόγω του ότι τα επίπεδα των ούρων κατά τη διάρκεια του 24ωρου ποικίλουν είναι σημαντικό τα δείγματα των ούρων που συλλέγονται να είναι εντός του 24ωρου και για αρκετές ημέρες (Rodgers K.M. et al, 2014).

3.4 Τοξικότητα φθαλικών πλαστικοποιητών

Η U.S. EPA, καθώς και άλλοι επιστημονικοί οργανισμοί έχουν κατατάξει τους φθαλικούς εστέρες ως ρυπαντές πρωταρχικής σημασίας, συμπεριλαμβανομένων και των DMP, DEP,

DBP, BBP, DEHP και DnOP. Κάποιοι από αυτούς, όπως ο DINP και ο DIDP έχουν, μάλιστα, απαγορευτεί ως πρόσθετα σε πλαστικές συσκευασίες τροφίμων, αλλά και σε κάθε πλαστικό αντικείμενο ερχόμενο σε επαφή με τρόφιμα βάσει του Ευρωπαϊκού Κανονισμού 2007/19/EC. Επιπλέον, ακόμη και η Κρατική Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος της Κίνας κατατάσσει και αυτή τους DMP, DBP και DnOP σε σοβαρούς ρυπαντές (Guo Z et al., 2010). Η τοξικότητα ανάλογα με τη μορφή ή τον χρόνο εμφάνισης της επιβλαβούς ή δυσμενούς δράσης διακρίνεται στην οξεία και στη χρόνια τοξικότητα. Κατά την οξεία τοξικότητα οι δυσμενείς επιδράσεις εμφανίζονται αμέσως, σε λίγες ώρες ή ημέρες μετά τη λήψη μιας δόσης κάποιου παράγοντα. Η οξεία τοξικότητα μετράται ποσοτικά, ενώ στη χρόνια τοξικότητα οι δυσμενείς επιδράσεις εμφανίζονται μετά από πολλές μέρες ή έτη ανεξάρτητα από τη δόση ή τη συχνότητα λήψης ή έκθεσης στον επιβλαβή παράγοντα (Heudorf U et al., 2007).

Από άποψη τοξικότητας ο DEHP χαρακτηρίζεται ως R60: "μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα" και ως R61: "μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί".

3.5 Νομοθεσία

Η νομοθεσία που αφορά τους φθαλικούς πλαστικοποιητές διαφέρει ανάλογα με τη χώρα και την περιοχή. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες πρωτοβουλίες και περιορισμοί σε διεθνές επίπεδο που έχουν στόχο τον περιορισμό της χρήσης ορισμένων φθαλικών πλαστικοποιητών λόγω των ανησυχιών για την υγεία και το περιβάλλον.

Ένα παράδειγμα είναι η Ευρωπαϊκή Ένωση, η οποία έχει θεσπίσει περιορισμούς σχετικά με τη χρήση ορισμένων φθαλικών πλαστικοποιητών. Ο κανονισμός REACH (Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals) αναφέρεται στον έλεγχο των χημικών ουσιών στην ΕΕ και περιλαμβάνει μέτρα για τους φθαλικούς πλαστικοποιητές. Επίσης, η ΕΕ έχει απαγορεύσει τη χρήση ορισμένων φθαλικών σε παιχνίδια και προϊόντα που προορίζονται για βρέφη και νήπια. Σε άλλες περιοχές του κόσμου, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, έχουν επίσης θεσπιστεί ορισμένοι κανονισμοί για τη χρήση φθαλικών πλαστικοποιητών, αλλά η προσέγγιση ενδέχεται να διαφέρει (Σαλαπασίδου, 2009).

Επιπλέον, με βάση την Ευρωπαϊκή Οδηγία 2004/93/EC αναφέρεται πως, η χρήση του φθαλικού εστέρα DBP σε καλλυντικά προϊόντα έχει απαγορευτεί [European Chemicals Agency, 2010], ενώ για την ίδια χρήση και ο DEP καθίσταται απαγορευτικός από την

Scientific Committee on Cosmetics and Non-Food Products (SCCNFP). Ωστόσο, στην παρούσα εργασία ενδιαφέρει κυρίως η νομοθεσία που καλύπτει και διασφαλίζει την καταλληλότητα των πλαστικοποιητών, όταν εφαρμόζονται σε πλαστικές συσκευασίες οι οποίες έρχονται σε επαφή με τρόφιμα, καθώς και οποιαδήποτε οδηγία αφορά την επαφή των τροφίμων και συγκεκριμένα των αλκοολούχων ποτών με πλαστικά είδη (Hubinger, 2010).

Η Οδηγία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Νο 1935/2004 της 27ης Οκτωβρίου του 2004 αναφέρει ότι «τα αντικείμενα και τα υλικά θα πρέπει να παρασκευάζονται σε συμμόρφωση των σωστών παρασκευαστικών πρακτικών (Good Manufacturing Practice ή αλλιώς GMP) έτσι ώστε, κάτω από φυσικές ή εφικτές συνθήκες χρήσης να μην μεταφέρουν συστατικά στα τρόφιμα σε ποσότητες οι οποίες θα μπορούσαν να προκαλέσουν [Commission Regulation, 2004]:

1. Κίνδυνο στην ανθρώπινη υγεία ή
2. Να επιφέρουν μη-αποδεκτή μεταβολή της σύνθεσης του τροφίμου ή
3. Να επιφέρουν αλλοίωση των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών του τροφίμου.

Κεφάλαιο 4

4.1 Αντικαταστάτες φθαλικών πλαστικοποιητών

Στην αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων για πλαστικοποιητή PVC, οι ερευνητές ακολούθησαν τρεις κύριες στρατηγικές, μεταξύ των οποίων:

- i) η ανάπτυξη ασφαλών εναλλακτικών πλαστικοποιητών αντί του DEHP,
- ii) η μείωση της ικανότητας έκπλυσης των πλαστικοποιητών και
- iii) η αντικατάσταση του P-PVC με εναλλακτικά ασφαλή πολυμερή .

(Van Vliet et al.,2011).

Είναι σημαντικό να βρεθούν εναλλακτικοί πλαστικοποιητές αντί του DEHP (Van Vliet et al, 2011). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, προκειμένου να μειωθούν σημαντικά οι πιθανοί κίνδυνοι για την υγεία, πρέπει να επιλυθούν κατάλληλα ζητήματα μηχανικής και επεξεργασίας και να αξιολογηθούν προσεκτικά οι δυσμενείς επιπτώσεις στο αίμα και τα συστατικά του αίματος. Οι εναλλακτικές λύσεις του DEHP πρέπει να είναι βιοσυμβατές και να διατηρούν τις μηχανικές τους ιδιότητες καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους. Ορισμένες χημικές ουσίες που προτείνονται ως εναλλακτικές του DEHP είναι συνθετικής προέλευσης και το προφίλ ασφαλείας τους δεν είναι συχνά καλά καθορισμένο, ιδίως όσον αφορά τη

μακροχρόνια χρήση. Οι εναλλακτικοί πλαστικοποιητές ταξινομούνται ως πολυμερείς πλαστικοποιητές χαμηλού μοριακού βάρους. Οι πλαστικοποιητές PVC χαμηλού μοριακού βάρους όπως τα κιτρικά, αδιπικά, τριμελλιτικά, αζελικά, σεβακικά κ.λπ. βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα και συσσωρεύουν σιγά σιγά μερίδιο αγοράς. Ωστόσο, η χρήση τους στο σύνολο των δραστηριοτήτων αυτών είναι μόνο ένα μικρό κλάσμα της χρήσης των φθαλικών ενώσεων, επειδή έχει ως κύριο μειονέκτημα την τάση έκπλυσης από τη μήτρα του πολυμερούς.

Ένας ιδανικός πλαστικοποιητής πρέπει να είναι: άοσμος, άχρωμος, ανθεκτικός στο νερό, στο φως, στη θερμότητα και το κρύο, ουδέτερος και μη τοξικός. Επιπλέον, πρέπει να προσφέρει χαμηλή αναφλεξιμότητα και πτητικότητα (German Federal Environmental Agency, 2004). Η αντικατάσταση των φθαλικών εστέρων μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους.

Η χρήση εναλλακτικών ουσιών για το DEHP-PVC σε ορισμένα ιατροτεχνολογικά προϊόντα συζητήθηκαν σε ορισμένες έρευνες (Van Vliet et al, 2011), (Sampson, 2011), (Simmchen J. et al, 2012). Οι Burgos και Jiménez (Burgos and Jiménez, 2009) διερεύνησαν την επιφάνεια των DINCH-PVC και ATBC-PVC μετά από αποστείρωση με αιθυλενοξειδίο και υδρατμούς σύμφωνα με τις μεθόδους της Ε.Ε. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν αποκαλύπτουν σημαντικές επιφανειακές αλλοιώσεις, με μερικά μόνο στενά κατάγματα και ελαφρά αύξηση της τραχύτητας στην επιφάνεια, αλλά χωρίς καμία ένδειξη σοβαρής υποβάθμισης, όπως αυλακώσεις ή φουσκάλες, που θα μπορούσαν να παρέχουν ευνοϊκές τοποθεσίες για την κατακράτηση βιολογικών υπολειμμάτων (βακτηριακός αποικισμός). Ωστόσο, η έκπλυση/εξάτμιση πλαστικοποιητών από τις επιφάνειες με στενά σπασίματα δεν ήταν μελετημένη.

Οι Nair et al. (Nair CS et al, 2011) μελέτησαν τη συμβατότητα των ασκών DINCH-PVC για την αποθήκευση αιμοπεταλίων σε σύγκριση με αιμοπετάλια που είναι αποθηκευμένα σε ασκούς TOTM-PVC. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν, για αποθήκευση 6 ημερών των αιμοπεταλίων, ήταν ο αριθμός των κυττάρων, το pH, το pCO_2 , το HCO_3 , το γαλακτικό, η γλυκόζη, το πλάσμα Na^+ , K^+ και η συσσωμάτωση. Οι μελετητές έδειξαν ότι οι ασκοί DINCH-PVC είναι επίσης κατάλληλοι για την αποθήκευση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων καθώς φάνηκε να μην υπάρχει φθορά για πάνω από 5 ημέρες χωρίς απώλεια της λειτουργίας.

Οι Lagerberg et al. (Lagerberg et al, 2014), μετά από συλλογή και αποθήκευση ολικού αίματος σε συστήματα συλλογής που περιέχουν DEHP και χωρίς DEHP, παρασκεύασαν συμπυκνώματα αιμοπεταλίων (PLT) και RBCs σε συστήματα που βασίζονται σε DINCH χωρίς DEHP. Μετά την προσθήκη διαλύματος, αναλύθηκαν οι *in vitro* ιδιότητες των RBC και επίπεδα του πλαστικοποιητή κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης. Η χρήση του συστήματος με βάση το DINCH δεν επηρέασε τη σύνθεση του WB, την επεξεργασία του αίματος, την ποιότητα του πλάσματος και των PLT, ενώ οι παράμετροι ποιότητας *in vitro* παρέμειναν αμετάβλητες. Η αιμόλυση ήταν σημαντικά υψηλότερη με το DINCH-PVC (πιθανώς λόγω της απουσίας DEHP), αλλά η χρήση πρόσθετων διαλυμάτων μείωσε την αιμόλυση σε επίπεδα συγκρίσιμα με το αλκαλικό DEHP. Η διαρροή DINCH στα προϊόντα αίματος εξαρτιόταν από τη μήτρα (πλάσμα, ερυθροκύτταρα) και το χρόνο αποθήκευσης, αλλά ήταν γενικά μικρότερη από το DEHP (7-20 φορές). Για τα παιδιατρικά συμπυκνώματα PLT, η διαρροή DEHP ήταν συγκρίσιμη την πρώτη ημέρα μετά την αποθήκευση, πιθανώς επειδή χρησιμοποιήθηκε σύστημα σωληνώσεων DEHP-PVC. Την 7η ημέρα, η διαρροή DINCH ήταν 10 φορές μικρότερη στο σύστημα χωρίς DEHP από ό,τι στο τρέχον σύστημα που περιείχε DEHP.

Οι Dumont et al. (Dumont LJ et al, 2012) αξιολόγησαν σαν πλαστικοποιητή αντικατάστασης τον DINCH σε σύγκριση με τον DEHP σε μια *in vitro* μελέτη. Υπέθεσαν ότι ο DINCH θα παρέχει τουλάχιστον ισοδύναμη προστασία έναντι της αιμόλυσης για τα RBC που αποθηκεύονται για 42 ημέρες και η περιοδική ανάμειξη των RBC θα προσθέτει περισσότερη προστασία έναντι της αιμόλυσης. Ολόκληρο το αίμα συλλέχθηκε σε κιτρατεφωσφορική-δεξτρόζη και διαιρέθηκε, υποβλήθηκε σε λευκαφαίρεση, φυγοκεντρήθηκε και διαχωρίστηκε σε πλάσμα και RBC. Έπειτα με την προσθήκη διαλύματος, τα RBC αποθηκεύτηκαν για 42 ημέρες στους 1^ο έως 6^οC. Σε τρία στάδια της μελέτης αυτής, οι διαχωρισμένες ομάδες συνδυάστηκαν ως DINCH-PVC με εβδομαδιαία ανάμειξη έναντι DINCH-PVC χωρίς ανάμειξη, DINCH-PVC μικτή έναντι DEHP-PVC χωρίς μείγμα και DINCH-PVC έναντι DEHP-PVC χωρίς ανάμειξη. Έτσι προσδιορίστηκε ένα πρότυπο *in vitro* χαρακτηριστικών των RBC τις ημέρες 0 και 42. Οι ασκοί DINCH-PVC με εβδομαδιαία ανάμειξη εμφάνισαν βελτιωμένη αιμόλυση την ημέρα 42 ($0,36 \pm 0,07\%$ έναντι $0,56 \pm 0,15\%$, $p = 0,002$). Οι ασκοί με DINCH-PVC οι οποίοι αποθηκεύτηκαν χωρίς εβδομαδιαία ανάμειξη ήταν κατώτεροι από τους μη αναμειγμένους ασκούς με DEHP-PVC για αιμόλυση την ημέρα 42, αν και κανένας μεμονωμένος ασκός δεν ξεπέρασε το 0,8% της αιμόλυσης. Η περιοδική ανάμειξη

των ερυθρών αιμοσφαιρίων που αποθηκεύτηκαν σε ασκούς με DINCH-PVC παρείχε μια πρόσθετη προστασία έναντι της αιμόλυσης. Οι μη αναμειγμένοι ασκοί με DINCH-PVC ήταν κατώτεροι από τους ασκούς με DEHP-PVC για την πρόληψη της αιμόλυσης, αλλά παραμένουν πιθανοί αντικαταστάτες του DEHP σε ασκούς αποθήκευσης RBC.

Διαφορετικά αποτελέσματα λήφθηκαν σε μια άλλη μελέτη, που δείχνουν ότι μεταξύ των διαφορετικών φθαλικών, τριμελιωδών, κιτρικών και αδιπικών παραγώγων μόνο το DINCH και το δι(2-αιθυλεξυλ)-1,2,3,6-τετραϋδροφθαλικό (DOTP), παρουσίασε ένα αποτέλεσμα καταστολής της αιμόλυσης (9,2– 12,4% και 5,2–7,8%, αντίστοιχα) σχεδόν ίσο με αυτό του DEHP (10,9%), αλλά όχι άλλων πλαστικοποιητών (Haishima Y et al, 2014). Το DIDP (φθαλικός διισοδεκυλεστέρας) δεν μπόρεσε να περιορίσει την αιμόλυση λόγω χαμηλής εκπλυσιμότητας (4,8–6,0 mg/mL).

Σε σχέση με την ποσοτική έκθεση, υπάρχει πιθανότητα να υπάρχουν διαφορές όσον αφορά την πραγματική ποσότητα πλαστικοποιητή στα χρησιμοποιούμενα ιατροτεχνολογικά προϊόντα και φυσικά τις ιδιότητες έκπλυσης αυτών των λύσεων. Μια πιθανή έκθεση ενός ασθενούς σε πλαστικοποιητές που βρίσκονται σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα εξαρτάται όχι μόνο από την ουσία χρήσης, αλλά και από άλλους παράγοντες. Ο χρόνος που θα παραμείνει αλλά και η περιοχή όπου θα υπάρχει επαφή μεταξύ της πλαστικής συσκευής και του βιολογικού μέσου/ιστού είναι σημαντικά, όπως επίσης και ο χαρακτήρας του βιολογικού μέσου. Στη συγκέντρωση πλαστικοποιητή στο πολυμερές πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μηχανική καταπόνηση των σωλήνων στις περισταλτικές αντλίες και η ανάδευση των δειγμάτων αποθήκευσης, που είναι σε θέση να αυξήσει την έκπλυση των προσθέτων στο μέσο. Οι αναφερόμενες μεταβλητές καθιστούν δύσκολη τη σύγκριση της έκπλυσης, καθώς έχει μετρηθεί σε διάφορες μελέτες. Έτσι, η σύγκριση πλαστικοποιητών κάτω από τις ίδιες συνθήκες είναι πιο χρήσιμη προσέγγιση.

Έχουν δημοσιευτεί πολλά δεδομένα σχετικά με την έκπλυση πολυμερών από υλικά συσκευασίας τροφίμων αλλά και ορισμένα δεδομένα όσον αφορά την έκπλυση πλαστικοποιητή από παιχνίδια PVC, όμως έχουν αναπτυχθεί μερικά τυποποιημένα συστήματα δοκιμών. Οι προσομοιωτές τροφίμων χρησιμοποιούνται με σκοπό να μιμηθούν την έκπλυση πλαστικοποιητών και άλλων πρόσθετων σε διάφορους τύπους τροφίμων που αποθηκεύονται σε συγκεκριμένες θερμοκρασίες και για διαφορετικές χρονικές περιόδους σε ένα στατικό σύστημα, όπου η συγκέντρωση του πρόσθετου αναλύεται σε έναν προσομοιωτή. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα είναι περιορισμένης χρήσης για τον ποσοτικό προσδιορισμό

της έκθεσης από ιατροτεχνολογικά προϊόντα: οι ρυθμοί έκπλυσης πλαστικοποιητών από υλικά συσκευασίας τροφίμων μπορεί να είναι χρήσιμοι για τον ποσοτικό προσδιορισμό της έκπλυσης αυτών των ουσιών κατά την αποθήκευση βιολογικών υλικών σε πλαστικοποιημένο δοχείο PVC μόνο υπό στατικές συνθήκες και ανάλογα με τη σύνθεση του διεγερτικού τροφής που χρησιμοποιείται. Τεχνητό σάλιο και προσομοιωτές γαστρικού υγρού έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της έκπλυσης χημικών ουσιών από τη στοματική κοιλότητα κατά την κατάποση παιχνιδιών. Οι ειδικοί ρυθμοί έκπλυσης μπορούν να εφαρμοστούν για τον προσδιορισμό των πλαστικοποιητών υπό δυναμικές συνθήκες, αλλά μόνο σε υδατικά μέσα. Η σύγκριση των ρυθμών έκπλυσης σε διάφορους πλαστικοποιητές που μετρήθηκαν με δοκιμή συσκευασίας τροφίμων και δοκιμή παιχνιδιών θα ήταν σε θέση να δώσει μια ένδειξη όσον αφορά τη σχετική έκπλυση των εναλλακτικών πλαστικοποιητών σε σύγκριση με αυτόν του DEHP.

Σε μια συγκριτική μελέτη έκπλυσης πλαστικοποιητών σε διάφορα διαλύματα σίτισης, οι Welle et al. (Welle F et al, 2005) σύγκριναν τους DINCH, TOTM και ATBC με το DEHP. Τα διαλύματα περιείχαν 4,4–10% λιπαρά και χρησιμοποιήθηκαν σε εμπορικά σετ σίτισης με 29–49% πλαστικοποιητή, εκτός για το DINCH ο οποίος βρισκόταν σε πρότυπο σωλήνα εφαρμογής ο οποίος περιείχε 30% του πλαστικοποιητή. Η έκπλυση πραγματοποιήθηκε με χημικές αναλύσεις για 24 ώρες. Τα ποσοστά έκπλυσης των διάφορων πλαστικοποιητών ήταν σταθερά κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτού, εκτός από το ATBC όπου η έκπλυση μειώθηκε με τον χρόνο. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το υψηλό ποσοστό έκπλυσης του ATBC, τουλάχιστον 10 φορές μεγαλύτερο από του DEHP. Η έκπλυση του DINCH ήταν 3-10 φορές μικρότερη από αυτή του DEHP, ενώ η απελευθέρωση του TOTM ήταν εξαιρετικά χαμηλή, σε ένα πείραμα σχεδόν δύο τάξεις χαμηλότερη από την έκπλυση του DINCH. Ωστόσο, το DEHP απελευθερώθηκε στο σύστημα, γεγονός που οφειλόταν σε υπολείμματα του DEHP στη συσκευή που περιείχε TOTM.

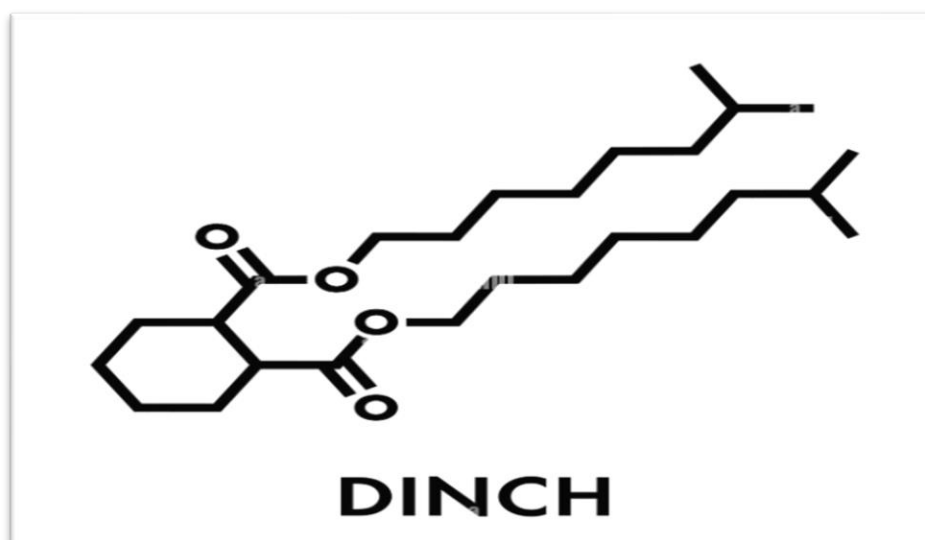
Μια σύγκριση των γραμμών έγχυσης του PVC που περιέχουν TOTM και DEHP έδειξε μια σημαντικά υψηλότερη έκπλυση για το DEHP (περίπου 30 φορές υψηλότερη σε μία περίπτωση) (Shenshu K et al, 2004). Σε άλλη μελέτη, οι σωλήνες PVC για αιμοκάθαρση που ήταν πλαστικοποιημένοι με DEHP και TOTM παρατηρήθηκε ότι η έκπλυση του DEHP ήταν περίπου 3 φορές υψηλότερη από το TOTM, αλλά το τελευταίο εξέπεμπε επίσης DEHP (Kambia K et al, 2001). Η έκπλυση του DEHP από προϊόντα που περιέχουν TOTM σχετίστηκαν με υπολείμματα DEHP οι οποίες σχετίζονται με τη διαδικασία παραγωγής TOTM.

Σε μια μελέτη όπου γίνεται σύγκριση της έκπλυσης BTHC και DEHP στο αίμα σε ασκούς PVC αναφέρεται μια ελαφρώς χαμηλότερη έκπλυση BTHC σε σύγκριση με DEHP (Kandler, 1998). Η έκπλυση του COMGHA με βάση τα δεδομένα για τα DEHP και DINP (Kristoffersen, 2005) έδειξε πως η έκπλυση σε υδατικά μέσα είναι χαμηλότερη για το COMGHA από ότι για τα φθαλικά που δοκιμάστηκαν, ενώ στα λιπόφιλα μέσα η έκπλυση ήταν παρόμοια.

Ο προσδιορισμός της έκπλυσης του TOTM, είναι χαμηλότερος από του DEHP, αλλά όταν ελέγχονται τα υλικά με βάση το TOTM και το DINCH απελευθερώνουν επίσης DEHP. Σε έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί παρατηρήθηκε η έκπλυση του ATBC και του DOTP είναι υψηλότερη από του DEHP. Η γενική εντύπωση είναι ότι η έκπλυση των υπόλοιπων πλαστικοποιητών είναι παρόμοια, με βάση τις παρόμοιες δομές και τις ιδιότητές τους γενικά στην περιοχή 2-10 φορές χαμηλότερα από το DEHP. Παρόλα αυτά, για την εκτίμηση των επαρκών σεναρίων έκθεσης, το δυναμικό έκπλυσης είναι σημαντικό να μετράτε στις πραγματικές συνθήκες χρήσης των ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Επειδή ορισμένοι εναλλακτικοί πλαστικοποιητές χρησιμοποιούνται ήδη σε ορισμένα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που υπάρχουν στην αγορά (π.χ. στην Ευρώπη υπάρχουν συσκευές με πιστοποίηση CE για παιδιατρικά που περιέχουν υλικά με βάση το DINCH), θα πρέπει να είναι διαθέσιμα καλύτερα δεδομένα έκθεσης καθώς και κατάλληλη παρακολούθηση.

4.1.1 DINCH

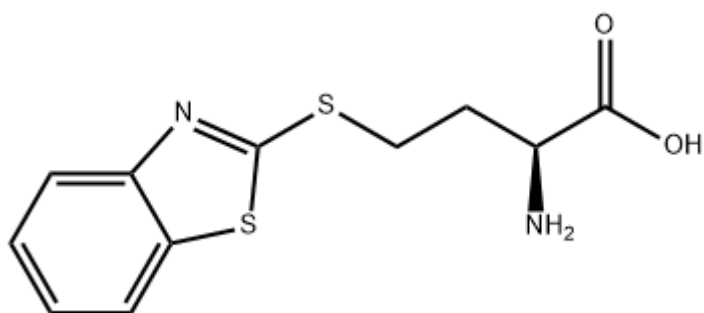
Το DINCH είναι ένας από τους νέους πλαστικοποιητές που χρησιμοποιούνται, ο οποίος παρουσιάζει δομή παρόμοια με τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φθαλικά. Η αντικατάσταση του DEHP από το DINCH ως πλαστικοποιητής είναι πολύ πιθανή καθώς το DINCH πληροί τα δεδομένα σταθερότητας και τις οδηγίες για τα συμπυκνώματα RBC. Είναι ένας νέος πλαστικοποιητής για την αποθήκευση για ενιαία PLT. Οι ασκοί DINCH θα μπορούσαν να είναι μια βιώσιμη εναλλακτική λύση για το DEHP καθώς επίσης εμφανίζουν καλύτερη διατήρηση των επιπέδων ATP. Τα επίπεδα ATP διατηρήθηκαν καλύτερα σε ασκούς με DINCH (μέσο επίπεδο ημέρας 43: 2.86 ± 0.29 μmol/g Hb). Η αιμόλυση είναι υψηλότερη στους ασκούς BTHC ($P < 0.01$) και μπορεί να ξεπεράσει το 0.8% ($0.85 \pm 0.10\%$). Το RCC σε ασκούς BTHC έχει τη μεγαλύτερη απελευθέρωση καλίου (54.6 ± 3.0 mM την ημέρα 43). Τα RBC σε ασκούς με BTHC έδειξαν περισσότερο έναν σχηματισμό μικροσωματιδίων από ότι τα RBC σε ασκούς DEHP ή DINCH (Serrano K. et al, 2016).



Εικόνα 2 DINCH (di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate) (chemicalbook, chemicalbook)

4.1.2 BTHC

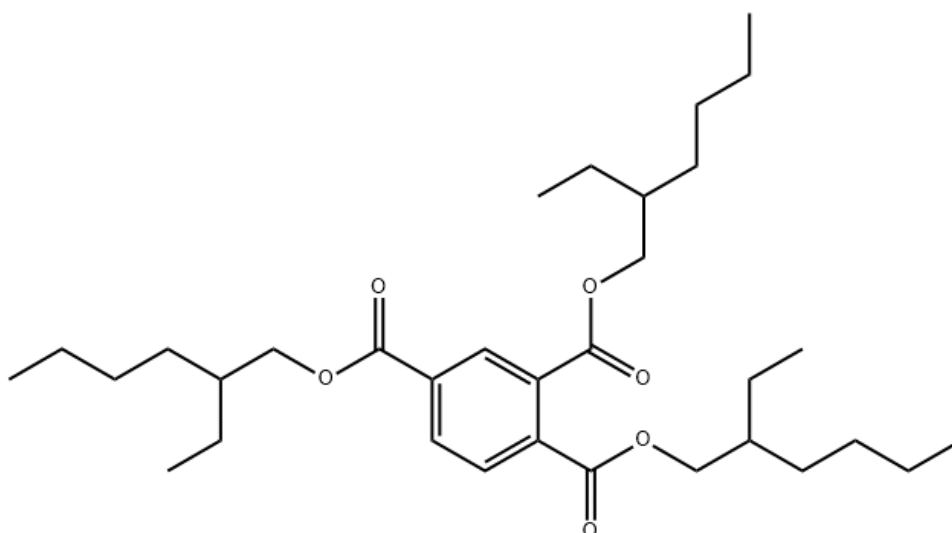
Το BTHC πληροί τις απαιτήσεις για αποθήκευση WBC και RBC. Προσδίδει σταθερότητα για τα διαλύματα CPD, CPD-A1, SAG-M, ADSOL καθώς είναι κατάλληλο για αποθήκευση PLT και πλάσματος. Η πτώση στην ποιότητα των PLT μπορεί να παρατηρηθεί στο ανώτερο όριο απόδοσης για PLT στο PAS, ανάλογα με τις μεθόδους επεξεργασίας, τον τύπο του PAS, τη μεταφορά πλάσματος και τη διάρκεια αποθήκευσης. Μπορούν να αποθηκευτούν PLT για έως και 7 ημέρες από μία μονάδα WB. Η αποθήκευση προϊόντων σε αποδόσεις μεταξύ 4,5 και 5,1 x 10¹¹ PLTs για περισσότερες από 3 ημέρες μπορεί να δείξει μείωση σε ορισμένες in vitro παραμέτρους. Η μέγεθος της μείωσης αυτής ποικίλλει ανάλογα με τις μεθόδους συλλογής και επεξεργασίας. Χρησιμοποιείται για αποθήκευση συμπυκνωμάτων PLT που έχουν υποστεί επεξεργασία με UVC σε διάλυμα πρόσθετου SSP +. Η S-2-βενζοθειαζολυλ-L-ομοκυστεΐνη είναι το ανάλογο ομοκυστεΐνης του BTC, ένα εξαιρετικό υπόστρωμα για καθαρισμένη τρανσαμινάση K γλουταμίνης από μιτοχόνδρια και κυτοσόλια. Ο μεταβολισμός διαφέρει μεταξύ των ασκών: τα επίπεδα pCO₂ είναι χαμηλότερα και τα επίπεδα pO₂ είναι υψηλότερα στους ασκούς BTHC. Η κατανάλωση γλυκόζης και η παραγωγή γαλακτικού εμφανίζουν υψηλότερους μεταβολικούς ρυθμούς σε ασκούς με BTHC (Serrano K. et al, 2016).



Εικόνα 3 BTHC (*S*-2-Benzothiazolyl-*L*-homocysteine) (chemicalbook)

4.1.3 TOTM

Το TOTM είναι ένας πλαστικοποιητής που αξιολογήθηκε για δραστηριότητες ενδοκρινικής διαταραχής μέσω της δοκιμασίας δέσμευσης άλφα υποδοχέα οιστρογόνου. Είναι κατάλληλο για την αποθήκευση PLT καθώς επίσης και για την αποθήκευση πλάσματος. Επίσης πληροί όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες για PLT με μειωμένη λευκαφαίρεση για έως και 5 ημέρες. Παράλληλα παρέχει διαπερατότητα αερίου για την αποθήκευση των PLT για έως και 5 ημέρες. Παρατηρήθηκε πως έχει την καλύτερη αντοχή στην ψύξη PLT από τον DEHP. Το DEHP διοχετεύεται στο πλάσμα, ενώ το TOTM πλαστικοποιητής είναι πολύ χαμηλής έκπλυσης (Shenshu K et al, 2004).

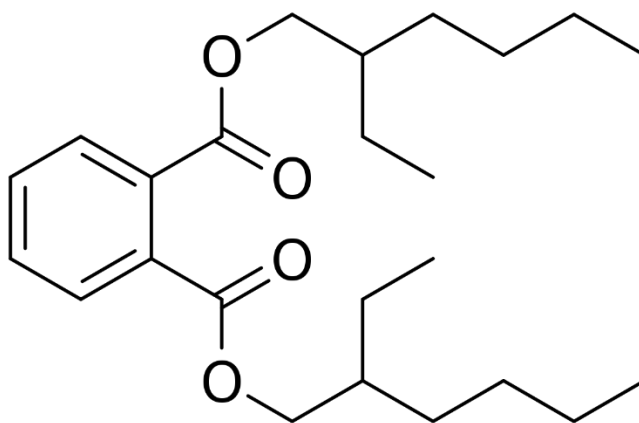


Εικόνα 4 TOTM (Trioctyl trimellitate) (chemicalbook)

4.1.4 DEHP

Ο δι (2-αιθυλεξυλ) φθαλικός εστέρας (DEHP), ένας τυπικός πλαστικοποιητής που χρησιμοποιείται για δοχεία αίματος από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), εκλούεται από τα δοχεία αί-

ματος και ασκεί προστατευτική δράση στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Είναι ένα όχι πολύ ιδιαίτερα διαπερατό υλικό και αποστειρώνεται είτε με υδρατμούς είτε με ακτινοβολία. Πληροί τα δεδομένα σταθερότητας και τις κατευθυντήριες γραμμές για τα συμπυκνώματα RBC (συμπεριλαμβανομένης της αναγωγής του ερυθρού αιμοσφαίρου) για CPD, CPDA-1, SAG-M, PAGGS-M, AS1 καθώς και WB, PLT και αποθήκευση πλάσματος.



Εικόνα 5 DEHP, Bis(2-ethylhexyl) (chemicalbook)

4.2 Σύγκριση ασκών αίματος με και χωρίς φθαλικούς πλαστικοποιητές

Το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) πλαστικοποιημένο με δι(2-αιθυλεξυλ)φθαλικό εστέρα (DEHP) είναι το υλικό το οποίο έχει επιλεγεί για την κατασκευή των ασκών αίματος από τα μέσα του περασμένου αιώνα. Οι πλαστικοποιητές είναι αναγκαίοι για την ευελιξία του υλικού, την διευκόλυνση της φυγοκέντρωσης, της σφράγισης, της μεταφοράς και του γενικού χειρισμού των ασκών αίματος χωρίς τον κίνδυνο της θραύσης και της απώλειας προϊόντων. Το DEHP είναι ένα διπολικό, λιπόφιλο μόριο συνδεδεμένο χωρίς κόβα στο πολυμερές PVC, το οποίο εκπλένεται από τα πλαστικά όταν έρχεται σε επαφή με το αποθηκευμένο συστατικό του αίματος. Με την ενσωμάτωση στη μεμβράνη διπλής στοιβάδας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), το DEHP βοηθά στη διατήρηση της ακεραιότητας της μεμβράνης. Ωστόσο, ανησυχίες υπάρχουν σχετικά με την τοξικότητα που προκαλεί ενδοκρινικές διαταραχές συνδεδεμένη με DEHP και παρατηρείται σε ζωικά μοντέλα. Αν και οι πραγματικές ενδείξεις τοξικότητας στους ανθρώπους είναι διφορούμενες, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι το DEHP και/ή οι μεταβολές του μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στα κύτταρα αίματος σε μια πιθανή παρατεταμένη έκθεση. Έτσι, η αντικατάσταση του DEHP στους ασκούς αίματος με έναν μη τοξικό πλαστικοποιητή ήταν από καιρό επιθυμητή, αλλά

όχι σε βάρος της ποιότητας των συστατικών του αίματος. Η έλλειψη ενός κυρίως αποδεκτού υποκατάστατου πλαστικοποιητή για τα ερυθρά αιμοσφαίρια καθυστέρησε σημαντικά τη διαδικασία μετατροπής, αλλά η ζήτηση κινητοποιήθηκε πρόσφατα με την επικαιροποίηση του κανονισμού (EC) 2017/745 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής ο οποίος ορίζει τη μέγιστη συγκέντρωση 0,1 % βάρους/βάρους DEHP σε ιατρικές συσκευές. Φυσικά δίνονται να υπάρχουν εξαιρέσεις, όμως η εύρεση ενός αντικαταστάτη είναι μία υψηλή προτεραιότητα. Πολλοί πλαστικοποιητές έχουν προταθεί ως αντικαταστάτες του DEHP σε ασκούς αίματος.

Οι Larsson et al. (Larsson L. et al, 2021) μελέτησαν το δι(2-αιθυλεξυλ) τερεφθαλικό (DEHT) και το διισοεννεάνο κυκλοεξανο-1,2-δικαρβοξυλικό οξύ (DINCH) καθώς έχουν δείξει τις μεγάλες δυνατότητες. Το DEHT είναι ένα δομικό ισομερές του DEHP χωρίς να υπάρχει όμως κάποια ομοιότητα με το πρότυπο τοξικότητας του DEHP (Faber W. D. et al, 2007). Σε μια αξιολόγηση των RBC που είναι αποθηκευμένα σε σάκους PVC-DEHT με φωσφορική-αδενίνη-γλυκόζη-γουανοσίνη-αλατόνερο-μαννιτόλη (PAGGSM) και AS-1 ως πρόσθετο διάλυμα έδειξε πολλά σημαντικά αποτελέσματα για την αποθήκευση των RBC (Graminske S. et al, 2018). Με βάση όσα γνωρίζουμε, δεν έχουν δημοσιευτεί μελέτες όπου ο ασκός συλλογής είναι πλαστικοποιημένος με DEHT, αλλά ούτε έχουν δημοσιευθεί αξιολογήσεις του AS φυσιολογικού ορού-αδενίνης-γλυκόζης-μαννιτόλης (SAGM) σε συνδυασμό με PVC-DEHT. Καθώς το SAGM είναι το πιο ευρέως πρόσθετο διάλυμα στην Ευρώπη, αυτό θα αποτελούσε μια πολύτιμη συμβολή στη συλλογή δεδομένων DEHT in vitro.

Το πλάσμα, το οποίο παρασκευάζεται ως φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), χρησιμοποιείται κυρίως σε μονάδες έκτακτης ανάγκης και εντατικής θεραπείας ως ένα μέρος της θεραπείας για κρίσιμη αιμορραγία (Lauzier F. et al, 2007). Οι παράγοντες πήξης, εκτός από τον παράγοντα VIII, και σε κάποιο βαθμό τον παράγοντα V, διατηρούνται γενικά καλά στο FFP (Tholrady A. et al, 2013). Είναι δεδομένο ότι οι πλαστικοποιητές δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των παραγόντων πήξης, είναι όμως σημαντικό να επιβεβαιωθεί αυτό με σύγκριση των συγκεντρώσεων των παραγόντων/αναστολέων πήξης καθώς και με τη διατήρηση σε FFP κατά την αποθήκευση του PVC-DEHT και του PVC-DEHP. Τα αιμοπετάλια αποθηκεύονται με πλαστικοποιητές οι οποίοι παρέχουν ανώτερη διαπερατότητα αερίου σε σχέση με το DEHP, όπως για παράδειγμα κιτρικό n-βουτυρυλ-τρι-n-εξυλεστέρα (BTHC) ή

τρι-(Τριμελλιτικός 2-αιθυλ-εξυλεστέρας (TOTM). Όμως, όταν τα αιμοπετάλια όταν παρασκευάζονται από πλήρες αίμα (WB) και έρθουν σε επαφή με τον πλαστικοποιητή μπορεί να επηρεαστούν.

Στη μελέτη των Larsson et al. (Larsson L. et al, 2021), διερευνήθηκε η ποιότητα των RBC που παράγονται και αποθηκεύονται σε συστήματα ασκών αίματος με PVC-DEHT σε συνδυασμό με SAGM ή PAGGSM, σε περίοδο αποθήκευσης 49 ημερών. Τα αποτελέσματα τα οποία λήφθηκαν συγκρίθηκαν με την αντίστοιχη αποθήκευση σε PVC-DEHP. Με βάση τη μελέτη τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το DEHT είναι μία ρεαλιστική εναλλακτική λύση για την αντικατάσταση των ασκών αίματος DEHP. Οι δείκτες ποιότητας των RBC ήταν εντός των ρυθμιστικών ορίων και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες για το πλάσμα ή τα αιμοπετάλια. Τα αποθηκευμένα σε DEHT RCC έδειξαν παρόμοια πρότυπα με την παραδοσιακή αποθήκευση DEHP (Chen D. et al, 2016). Τα επίπεδα αιμόλυσης ήταν 0,29% (DEHT/SAGM) και 0,22% (DEHT/PAGGSM) σε 42 ημέρες, τα οποία θεωρούνται πλήρως φυσιολογικά επίπεδα και στο DEHP. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι το DEHP έχει την ικανότητα να μεταναστεύει και να σταθεροποιεί τη μεμβράνη των RBC (Labow Rs. et al, 1987). Σε προηγούμενη μελέτη, όπου τα RBC αποθηκεύονταν σε πλαστικά πολυολεφίνης (Gulliksson H. et al, 2017), τα RBC στο PAGGSM ξεπέρασαν το 0,8% μετά από αποθήκευση 3 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα του PAGGSM μας υποδεικνύουν ότι το DEHT έχει παρόμοιο μηχανισμό σταθεροποίησης με το DEHP, όχι τόσο ισχυρό, καθώς οι μετρήσεις του εκπλυμένου DEHT σε RCC αποδίδουν χαμηλότερα ελεύθερα επίπεδα από το DEHP (Graminske S. et al, 2018).

Το DEHT είναι προτιμότερο έναντι του DEHP. Παρατηρήθηκαν ελαφρώς χαμηλότερα επίπεδα K^+ σε παλαιότερα αποθηκευμένα σε DEHT RCC και λιγότερες 2,3-DPG εξαντλημένες μονάδες σε 21 ημέρες κατά την αποθήκευση με DEHT. Το K^+ σε μελέτες έχει συσχετιστεί με την καρδιακή ανακοπή (Lee A. C. et al, 2014), ενώ το 2,3-DPG διευκολύνει την εκφόρτωση οξυγόνου (Lee A. C. et al, 2014). Το 2,3-DPG εξαρτάται από το pH, τον μεταβολικό παράγοντα ο οποίος επηρεάζεται από τη σύνθεση του AS (van der Meer P. F. et al, 2011). Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι η σύνθεση πλαστικοποιητή μπορεί να είναι μια πρόσθετη μεταβλητή η οποία επηρεάζει τον ρυθμό εξάντλησης 2,3-DPG, αν και ο πιθανός μηχανισμός, καθώς και η κλινική επίπτωση, απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Η επιλογή του AS επηρέασε την αλλοίωση αποθήκευσης των RBC. Επιπλέον με το DEHT,

το PAGGSM προσέφερε ένα καλύτερο περιβάλλον αποθήκευσης και προστασίας της μεμβράνης από το SAGM, με μειωμένη αιμόλυση. Το PAGGSM συνεπαγόταν επίσης καλύτερη διατήρηση του ATP και λιγότερη διόγκωση των κυττάρων. Κατά αυτό τον τρόπο, το PAGGSM θα ήταν μία καλή ως προς τη σύσταση που θα μπορούσε να συνδυαστεί με το DEHT, αν και οι συνολικές διαφορές ήταν μικρές, το SAGM παραμένει μια ικανοποιητική επιλογή.

Όσον αφορά το πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα των παραγόντων/αναστολέων πήξης στο FFP το οποίο είναι αποθηκευμένο σε DEHT σε σύγκριση με το DEHP σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία που ερευνήθηκαν. Κατά τον ίδιο τρόπο, τα αιμοπετάλια δεν έδειξαν κατώτερη αντιδραστικότητα, ενεργοποίηση ή μεταβολισμό μετά από την επεξεργασία και τη δειγματοληψία του DEHT. Είναι ευρέως γνωστό ότι, για παράδειγμα, η αιμόλυση επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες επεξεργασίας, όπως για παράδειγμα τον χρόνο διατήρησης WB, τη διήθηση RBC, τη δύναμη φυγοκέντρησης και τη δειγματοληψία (van der Meer P. F. et al, 2011), (SO, 2002), (Bicalho B. et al, 2015). Συμπερασματικά, οι ασκοί αίματος PVC με πλαστικοποιητή DEHT παρέχουν μία επαρκή ποιότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια αποθήκευσης 49 ημερών. Επιπροσθέτως, το DEHT δεν αλλάζει σημαντικά το προφίλ αλλοίωσης των αιμοπεταλίων ή τον εκφυλισμό των παραγόντων πήξης στο πλάσμα. Οι ασκοί με PVC-DEHT έχουν υψηλή φυσική και λειτουργική ποιότητα όσο οι ασκοί με πλαστικοποιητή τον DEHP. Ως εκ τούτου, θεωρείται πως οι ασκοί αίματος PVC-DEHT ως συνιστώμενη μη φθαλική εναλλακτική λύση για μελλοντική συλλογή και αποθήκευση συστατικών αίματος είναι σημαντική.

Κεφάλαιο 5

5.1 Μελλοντικές Προεκτάσεις

Οι βιοχημικές μελέτες των μηχανισμών της μεταβολικής ρύθμισης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) και των αιμοπεταλίων (PLT) έχουν οδηγήσει σε έναν αιώνα προόδου στον τομέα της ιατρικής της μετάγγισης. Αυτό έχει καταστήσει τη διατήρηση των συμπυκνωμάτων ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στην κλινική πράξη μια τεχνική που σώζει ζωές. Ωστόσο, υπάρχουν σίγουρα περιθώρια βελτίωσης, ιδίως όσον αφορά την εισαγωγή νέων λύσεων για τη συντήρηση και την αναζωογόνηση, τις εναλλακτικές στρατηγικές επε-

ξεργασίας των κυττάρων (τεχνικές αδρανοποίησης παθογόνων) και τον έλεγχο της ποιότητας (αξιολόγηση νέων δοχείων με εναλλακτικούς πλαστικοποιητές). Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της μεταβολομικής και της συστημικής βιολογίας με βάση τη φασματομετρία μάζας, καθώς και η ενσωμάτωση της βιοπληροφορικής με τα δεδομένα omics, αναμένεται να επιταχύνουν την ανάπτυξη και τη δοκιμή καινοτόμων στρατηγικών συντήρησης που αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των προϊόντων αίματος. Βασικός τους στόχος είναι να δοθούν στους επαγγελματίες της ιατρικής της μετάγγισης τα επαρκή εργαλεία για να περιηγηθούν στον συντριπτικό όγκο δεδομένων της μεταβολομικής, τα οποία αναπτύσσονται στον τομέα τα τελευταία χρόνια των επιστημών. Τα περιγραφικά δεδομένα της μεταβολομικής αντιπροσωπεύουν τα πρώτα βήματα που έκαναν οι ερευνητές της omics στον τομέα της ιατρικής μετάγγισης. Ωστόσο, για να κάνουν ένα βήμα μπροστά οι ειδικοί κλινικών και ωμικών, θα πρέπει να συνδυάσουν την τεχνογνωσία τους με στόχο να διερευνήσουν τις συσχετιστικές και μηχανιστικές σχέσεις μεταξύ των μεταβολομικών μεταβλητών και των μεταβλητών οι οποίες σχετίζονται με τη μετάγγιση, όπως είναι η 24ωρη *in vivo* ανάκτηση για τα μεταγγιζόμενα RBC. Η ενσωμάτωση με βάση τα βιολογικά μοντέλα συστημάτων θα είναι σε θέση να επιτρέψει δυνητικά την *in silico* πρόβλεψη όλων των μεταβολομικών φαινοτύπων, και κύριο στόχο να εκσυγχρονίσει με αυτό τον τρόπο τον σχεδιασμό αλλά και τη δοκιμή των εναλλακτικών στρατηγικών αποθήκευσης ή/και λύσεων (Nemkov T. et al, 2016).

Οι ανησυχίες για τις επιβλαβείς επιπτώσεις του DEHP στην ανθρώπινη υγεία οδήγησαν στην ανάπτυξη πιθανών υποκατάστατων του DEHP. Μια μελέτη που διερευνά εάν ο διαιθυλεξυλ-φθαλικός εστέρας (DEHP) θα μπορούσε να αφαιρεθεί από πλαστικοποιητής στους ασκούς αίματος κατασκευασμένους από PVC, μας έδειξε πως ελλείπει βιώσιμων εναλλακτικών λύσεων, το γενικό συμπέρασμα θα ήταν «όχι», αν και βρίσκονται σε εξέλιξη αρκετές πρωτοβουλίες από τη βιομηχανία και τα κέντρα αίματος για ανάπτυξη PVC χωρίς DEHP στους ασκούς αίματος [van der Meer et al, 2017]. Έκτοτε, κατέδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά την ποιότητα των συστατικών του αίματος σε συστήματα εξ ολοκλήρου κατασκευασμένα από πλαστικοποιημένο PVC με δι(ισοεννεϋλικό)κυκλοεξάνιο-1,2-δικαρβοξυλικό (Hexamol DINCH) (Lagerberg et al, 2014). Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι εάν το διάλυμα αποθήκευσης ερυθρών αιμοσφαιρίων SAGM αντικατασταθεί από AS3, PAGGSM ή PAGGGM, τα ποσοστά αιμόλυσης θα διατηρηθεί καλύτερα. Μια

άλλη μελέτη, κατά την οποία συλλέχτηκε αίμα από ασκούς που περιείχαν DEHP αλλά μεταφέρθηκε σε ασκούς αποθήκευσης χωρίς DEHP, έδειξε πως υπάρχει μικρότερη επίδραση του διαλύματος αποθήκευσης. Αυτό όμως θα μπορούσε να έχει αποδοθεί σε μια μικρή ποσότητα DEHP που εκπλύθηκε από το δοχείο συλλογής (Serrano K. et al, 2016).

Ως εκ τούτου, το ερώτημα που απασχόλησε τη μελέτη ήταν εάν οι προμηθευτές ασκών αίματος διατίθενται να αλλάξουν τις πρακτικές τους προκειμένου να χρησιμοποιούν πλαστικά χωρίς DEHP για τους ασκούς αίματος τους. Οι λόγοι για μια ενδεχόμενη αλλαγή είναι οι εξής: ανησυχίες όσον αφορά την τοξικότητα του DEHP. Οι ερευνητές ανησυχούν ότι αυτό μπορεί να αποτελέσει μία κανονιστική απαίτηση και η διαθεσιμότητα του DEHP να μπορεί να προσφέρει στους γιατρούς την επιλογή μιας κοινής γνώμης και την αρχή της προφύλαξης. Ωστόσο, μέχρι στιγμής, δεν έχει αλλάξει το δεδομένο γεγονός εξαιτίας των παρακάτω: η ποιότητα των προϊόντων τα οποία είναι αποθηκευμένα σε πλαστικά χωρίς DEHP, η μη ζήτηση από τα νοσοκομεία, η απουσία ανησυχίας για την ασφάλεια συστημάτων που δεν έχουν DEHP, η μη συμβατότητα με το τρέχον πρόσθετο διάλυμα κιτρικού για πλαστικά χωρίς DEHP, η μη εξουσιοδότηση από τις ρυθμιστικές αρχές ή η μη προσφορά στο διαγωνισμό (van der Meer, 2017).

Η εφαρμογή νέων τεχνολογιών στις τράπεζες αίματος είναι πολύ γρήγορη, όπως έδειξε το παράδειγμα της απενεργοποίησης παθογόνων στην Ελβετία, έπειτα από τρεις θανατηφόρες περιπτώσεις λόγω μόλυνσης από βακτήρια μεταξύ 2005 και 2009. Το κόστος, επίσης, διαδραματίζει ρόλο όταν αποφασίζεται η αντικατάσταση του πλαστικοποιητή DEHP, μια υψηλότερη τιμή για έναν ασκό αίματος που δεν περιέχει DEHP θα χρειαζόταν ιατρική αιτιολόγηση ή να είναι αποδεκτό βάση της εντολής ρυθμιστικής αρχής. Η βιβλιογραφία φαίνεται να δείχνει ότι τα τρέχοντα διαλύματα προσθέτων ερυθροκυττάρων μπορεί να μην είναι τα καλύτερα για χρήση σε συνδυασμό με έναν πλαστικοποιητή που δεν είναι DEHP και ως εκ τούτου τέθηκε το ερώτημα της ύπαρξης μιας εναλλακτικής λύσης αποθήκευσης. Συμπερασματικά, οι τράπεζες αίματος στην πλειονότητά τους διατίθενται να συμβιβαστούν είτε ως προς τον χρόνο αποθήκευσης είτε για την ποιότητα του υαλοειδούς σε πλαστικά καζενόνης-DEHP. Ένα αυξημένο κόστος για την αντικατάσταση σε πλαστικοποιητές χωρίς DEHP φυσικά δεν είναι πάντοτε αποδεκτό, εκτός εάν απαιτείται κάποια αλλαγή από νέους κανονισμούς. Έτσι, οι ρυθμιστές θα πρέπει να διευκολύνουν μια αλλαγή όσον αφορά τη λύση αποθήκευσης. Ενώ η εφαρμογή μιας νέας λύσης αποθήκευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα των ερυθρών

αιμοσφαιρίων που αποθηκεύονται σε πλαστικά χωρίς DEHP, όμως ακόμα και σήμερα υπάρχει κάποιος δισταγμός ως προς αυτό.

Αναφορές

- Angelo D'Alessandro et al, G. L. (2010). Red blood cell storage: The story so far. *Blood Transfus.*
- Angelo D'Alessandro, A. G. (2015). An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies.
- Angelo D'alessandro, T. N. (2016). Rapid detection of DEHP in packed red blood cells stored under European and US standard conditions. *Blood Transfus*(14), pp. 140-144.
- Antonelou M. H. et al, T. V. (2022). Ferrata Storti Foundation Beta thalassemia minor is a beneficial determinant of red blood cell storage lesion. *Haematologica*(107), pp. 112-125.
- Antonelou, a. S. (2016). Insights into red blood cell storage lesion: Toward a new appreciation. *Transfus. Apher. Sci.*
- AuBuchon JP, E. T. (1988). The effect of plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate on the survival of stored RBCs. *Blood*(448-452).
- Bakkour S et al., A. J. (2016). Manufacturing method affects mitochondrial DNA release and extracellular vesicle composition in stored red blood cells. *Vox Sanguinis*(111), pp. 22-32.
- Bicalho B. et al, P. A. (2015). Buffycoat (top/bottom)- and whole-bloodfiltration (top/top)- produced red cellconcentrates differ in size of extracel-lular vesicles. *VoxSang*(109), pp. 214–20.
- Bosman et al, L.,-D. (2010). Comparative proteomics of eryth-rocyte aging in vivo and in vitro. *J. Proteomics.*
- Burgos and Jiménez . (2009). Degradation of poly(vinyl chloride) plasticized with non-phthalate plasticiz-ers under sterilization conditions. *Polymer degradation and Stability*(94), pp. 1473- 1478.
- C. V. Prowse, D. d. (2014). Commercially available blood storage containers. *Vox Sang*(106), pp. 1-13.
- Cathy, O. (2017). *Weapons of Math Destruction: How Big Data Increases Inequality and Threatens Democracy*. Chicago: Crown Random House.

- chemicalbook. (n.d.). Retrieved from
https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB9236936_EN.htm
- chemicalbook. (n.d.). Retrieved from
https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5432877_EN.htm
- chemicalbook. (n.d.). Retrieved from
https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB8708555_EN.htm
- chemicalbook. (n.d.). *chemicalbook*. Retrieved from
https://www.chemicalbook.com/ProductList_En.aspx?kwd=DINCH
- Chen D. et al, S. K. (2016). Intro-ducing the red cell storage lesion. *ISBT Sci Ser*(11), pp. 26–33.
- Collard K, White D, & A, C. (2014). The influence of storage age on iron status, oxi-dative stress and antioxidant protection in paediatric packed cell units. *Blood Transfusion*(12), pp. 210-219.
- D’Alessandro A, Nemkov T, Yoshida T, Bordbar A, Palsson B O, & C, H. K. (2017). Citrate metabolism in red blood cells stored in additive solution-3. pp. 325-336.
- Dumont LJ et al, B. S. (2012). Exploratory in vitro study of red blood cell storage containers formulated with an alternative plasticizer. *Transfusion*(52), pp. 1439-1445.
- Faber W. D. et al, D. J. (2007). Two-generation reproduction study of di-2-ethylhexyl terephthalate in Crl:CD rats. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Re-productive Toxicology*(80), pp. 69–81.
- García-Roa M et al, D. C.-A. (2017). Red blood cell storage time & transfusion: Current practice, concerns & future perspectives. *Blood Transfus*(15), pp. 222-231.
- German Federal Environmental Agency. (2004). Phthalates.
- Gian Maria D’Amici, Cristiana Mirasole, Angelo D’Alessandro, Tatsuro Yoshida, Larry J Dumont, & Zolla, L. (2012). Red blood cell storage in SAGM and AS3: a comparison through the membrane two-dimensional electrophoresis proteome. *Blood Transfus*.
- Graminske S. et al, P. K. (2018). In vitro evaluation of di(2-ethylhexyl)terephthalate-plasticized polyvinyl chloride blood bags for red blood cell storage in AS-1 and PAGGSM additive solutions. *Transfusion*(58), pp. 1100–110.

- Guanglun, M. M., Yang, H., & Yan, W. (2017, October). Building resilience of students with disabilities in China: The role of inclusive education teachers. *Teacher and Teaching Education*, pp. 125-134.
- Gulliksson H. et al, M. S. (2017). Storage of red blood cells in a novel polyolefin blood container: a pilot in vitro study. *Vox Sanguinis*(112), pp. 33–39.
- Guo Z et al., W. D. (2010). Determination of six phthalic acid esters in orange juice packaged by PVC bottle using SPE and HPLC-UV: Application to the migration study. *Journal of Chromatographic Science*(48), pp. 760-765.
- Hadjesfandiari N., W. M. (2017). Development of Antifouling and Bactericidal Coatings for Platelet Storage Bags Using Dopamine Chemistry.
- Haishima Y et al, K. T. (2014). Screening study on hemolysis suppression effect of an alternative plasticizer for the development of a novel blood container made of polyvinyl chloride. *J Biomed Mater Res Part B*(102), pp. 721–728.
- Hess. (2006). An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang.*
- Heudorf U et al., M.-S. V. (2007). Phthalates: toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*(210), pp. 623–634.
- Huang J. et al, N. P.-S. (2013). Chemical behavior of phthalates under abiotic conditions in landfills. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*(224), pp. 39-52.
- Hubinger. (2010). A survey of phthalate esters in consumer cosmetic products. *International Journal of Cosmetic Science*(61), pp. 457-465.
- Jarosova. (2006). Phthalic acid esters (PAEs) in the food chain. (223-231, Ed.) *Czech Journal of Food Science*(24).
- Kambia K et al, D. T. (2001). Comparative study of leachability of di(2-ethylhexyl)phthalate and tri(2-ethylhexyl)trimellitate for hemodialysis. *Int J Pharm*(22), pp. 139-146.
- Kandler. (1998). *Levels of Citroflex B-6 plasticiser leaching into platelet concentrates from PL 2209. Fenwal Division, . Round Lake IL. USA.*
- Kristoffersen. (2005). Ud med phthalaterne? *Dansk Kemi*(86), pp. 22-23.
- Labow Rs. et al, C. R. (1987). The effect of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on red cell deformability Blood. (319-323).
- Lagerberg et al, G. V. (2014). In vitro evaluation of the quality of blood products collected and stored in systems completely free of di(2-ethylhexyl)phthalate– plasticized materials. *Transfusion accepted epublication ahead.*

- Larsson L. et al, S. P.-C.-e. (2021). Non-phthalate plasticizer DEHT preserves adequate blood component quality during storage in PVC blood bags. *Vox Sanguinis*(116), pp. 60–70.
- Lauzier F. et al, C. D. (2007). Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Critical Care Medicine*(35), pp. 1655–1659.
- Lee A. C. et al, R. L. (2014). Transfusion-associated hyperkalemic cardiac arrest in pediatric patients receiving massive transfusion. *Transfusion*(54), pp. 244–254.
- Morrissey, J. (2018, August 2). *The New York Times*. Retrieved from How to Write a Good College Application Essay:
<https://www.nytimes.com/2018/08/02/education/learning/writing-college-application-essay.html?rref=collection%2Fsectioncollection%2Feducation&action=click&contentCollection=education®ion=rank&module=package&version=highlights&contentPlacement=2&pgtype=s>
- Nair CS et al, V. R. (2011). Hexamoll DINCH plasticised PVC containers for the storage of platelets. *Asian J Transfus Sci*(5), pp. 18-22.
- Nemkov T. et al, H. K. (2016). Metabolomics in transfusion medicine HHS Public Access. *Transfusion*(56), pp. 980–993.
- Ó. Rolfsson, Ó. E. (2017). Metabolomics comparison of red cells stored in four additive solutions reveals differences in citrate anticoagulant permeability and metabolism. *Vox Sang*(112), pp. 326-335.
- Obrador R et al, M. S. (2015). Red blood cell storage lesion. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*
- R, C. (1993). The selection of plastic materials for blood bags. *Transfusion Medicine Reviews*(1-10).
- Rodgers K.M. et al, R. R. (2014). Phthalates in food packaging, consumer products and indoor environment. Toxicants in food packaging and household plastics, molecular and integrative toxicology. pp. 31- 59.
- Rusyn I, C. J. (2012). Mechanistic considerations for human relevance of cancer hazard of di(2-ethylhexyl)phthalate. *Mutat Res*(750), pp. 141-158.
- S. J. (2011). DEHP-plasticised PVC: relevance to blood services. *Transfusion Medicine*(21), pp. 73-83.

- Serrano K. et al, L. E.-k. (2016). . An investigation of red blood cell concentrate quality during storage in paediatric-sized polyvinylchloride bags plasticized with alternatives to di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP). *Vox Sanguinis*(110), pp. 227–23.
- Shenshu K et al, T. M. (2004). Study on drug absorption of polyvinyl chloride-infusion line containing tris(2-ethylhexyl)trimellitate as the plasticiser. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*(30), pp. 136-142.
- Simmchen J. et al, V. R. (2012). Progress in the Removal of Di-[2-Ethylhexyl]-Phthalate as Plasticizer in Blood Bags. *Transfusion Medicine Reviews*(26), pp. 27–37.
- SO, S.-C. (2002). Red blood cell hemolysis during processing. *TransfusMed Rev*(16), pp. 46–60.
- Tholpady A. et al, M. J. (2013). Analysis of prolonged storage on coagulation Factor (F)V, FVII, and FVIII in thawed plasma: is it time to extend the expiration date beyond 5 days? *Transfusion*(53), pp. 645–650.
- Tissot JD et al, B. M. (2017). The storage lesions: From past to future. *Transfus. Clin. Biol.*
- Tzounakas V. L et al., A. A. (2021). Sex-related aspects of the red blood cell storage lesion BLOOD COMPONENTS AND REGENERATIVE MEDICINE. *Blood Transfus*(19), pp. 224-260.
- Tzounakas V. L. et al, K. D.-v. (2018). Donor-specific individuality of red blood cell performance during storage is partly a function of serum uric acid levels. *Transfusion*(58), pp. 34-40.
- Tzounakas V.L. et al, A. A. (2017). A Temperature-dependent haemolytic propensity of CPDA-1 stored red blood cells vs whole blood-Red cell fragility as donor signature on blood units. *Blood Transfu*(15), pp. 447–45.
- Tzounakas V.L. et al, K. A.-P. (2016). Data on how several physiological parameters of stored red blood cells are similar in glucose 6-phosphate dehydrogenase deficient and sufficient donors.
- U.S. EPA. (2007). *Toxicity and exposure assessment for children’s health*.
- U.S. EPA. (2010). Screening-level hazard characterization phthalate esters category. *Hazard Char-acterization Document*.
- Van De Watering, L. M. (2008). Effects of storage of red cells. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*(35), pp. 359-367.

- van der Meer P. F. et al, C. J.-s.-E. (2011). Evaluation of overnight hold of whole blood at room temperature before component processing: effect of red blood cell (RBC) additive solutions on in vitro RBC measures. *Transfusion*(51).
- van der Meer, P. F. (2017). Alternatives in blood operations when choosing non-DEHP bags. *Vox Sanguinis*(183-184).
- Van Vliet et al, E. R. (2011). A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical devices in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*(31), pp. 551–560.
- Welle F et al, W. G. (2005). Migration of plasticisers from PVC tubes into enteral feeding solutions. *Pharma International*(3), pp. 17-21.
- William D. Callister, J. (2008). *ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΥΛΙΚΩ* (4 ed.).
- William D. Callister, JR. (2008). *ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΥΛΙΚΩ* (4 ed.).
- Βαλαβανίδης, Θ. (2006). Retrieved from http://195.134.76.37/chemicals/chem_phthalates.htm
- ΔΕΜΕΤΖΟΣ, Κ. Ν. (2014). *Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ*.
- ΔΕΜΕΤΖΟΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ν. (2014). *Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ*.
- Μαριάννα, Α. (2019, Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος). Ελληνική Εταιρία Μεταγγισιοθεραπείας. *Αιμοδοσία και Μετάγγιση*(79), p. 3.
- Σαλαπασίδου. (2009). Μελέτη της παρουσίας ενώσεων με ενδοκρινική δράση στην ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης. *Εργαστήριο Ελέγχου Ρύπανσης Περιβάλλοντος Χημικού ΑΠΘ*.
- Υπουργείο Υγείας. (2021). Retrieved from <https://www.moh.gov.gr/articles/ethnikh-kentrikh-arxh-promhtheiwn-ygeias-ekapy/texnikes-prodiagrafes-kai-protypa/texnikes-prodiagrafes-ekapy/8831-askoi-aimatos>

Πηγές Εικόνων

https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB9236936_EN.htm

https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5432877_EN.htm

https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB8708555_EN.htm

https://www.chemicalbook.com/ProductList_En.aspx?kwd=DINCH

http://195.134.76.37/chemicals/chem_phthalates.htm