ΤΕΥΧΟΣ 79 (92)

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ
ΜΑΡΤΙΟΣ

2019

αιμοδοσία και μετάγγιση

περιεχόμενα

σελ.

Ταυτότητα περιοδικού

Η μελέτη του μεταγγιζόμενου ερυθροκυττάρου

Επιστημονικό πρόγραμμα 11ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Μεταγγισιοθεραπείας

ISSN 1106-918X

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC BLOOD TRANSFUSION SOCIETY

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: **Ελληνική Εταιρεία Μεταγγισιοθεραπείας**

ΙΔΡΥΤΗΣ: **Αλίκη Καλλινίκου - Μανιάτη**

ΕΚΔΟΤΗΣ: Πρόεδρος Ε.Ε.Μ. **Κώστας Σταμούλης**
Αιματολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής ΕΚΕΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: **Ελένη Θεοδωρή**
Αιματολόγος, Συντ. Διευθύντρια ΕΣΥ, Διευθύντρια Ν.Υ. Αιμοδοσίας του ΓΝΠ «Άγιος Ανδρέας»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:
Ελευθερία Ζερβού
Βιοπαθολόγος, Συντ. Διευθύντρια Αιμοδοσίας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων
Όλγα Μαραντίδου
Βιοπαθολόγος, τέως Διευθύντρια Ν.Υ. Αιμοδοσίας του Ν.Ν.Α. «Ασκληπιείο Βούλας», Επίτιμος πρόεδρος της Ε.Ε.Μ.
Αθηνά Μούγιου
Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Επιστημονική Υπεύθυνη ΚΑ ΠΓΝΠ
Μαριάννα Πολίτου
Αιματολόγος, Αν. Διευθύντρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Διευθύντρια Ν.Υ. Αιμοδοσίας – Αιματολογικό Εργαστήριο Αρεταίειο

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ: **Ίρις Design | Τηλ.: 6945 415508**

ΔΙΟΡΘΩΣΗ - ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ: **Ιφιγένεια Ντούμη**

ΕΚΤΥΠΩΣΗ: **Φορτώσης**

Η αλληλογραφία και οι συνεργασίες να στέλνονται στο ΚΕΝΤΡΟ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ του ΠΓΝ Πατρών-Τ.Κ.26500 Ρίο Πατρών, για το περιοδικό ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ &ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ Fax: 2610 991.991, e-mail:eleni_theodori@yahoo.gr.
Επιτρέπεται η μερική ή ολική αναδημοσίευση άρθρων του περιοδικού αρκεί να αναφέρεται η πηγή τους.
Το περιοδικό *ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ & ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ εκτυπώνεται σε 1.500 αντίτυπα και ΑΠΟΣΤΕΛΛΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ*

ΤΕΥΧΟΣ 79 (92)
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ
2019

ISSN 1106-918X

Αντωνέλου Μαριάννα
Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας Ζωϊκού Κυττάρου, Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ

"All in all, the results of blood transfusions are already highly satisfactory, and we have reason to hope that a thorough study of cases with undesirable after-effects will help us to assess the significance of the suspected causes and perhaps reveal unknown causes, and thus finally virtually eliminate the slight risks which transfusion still involves."

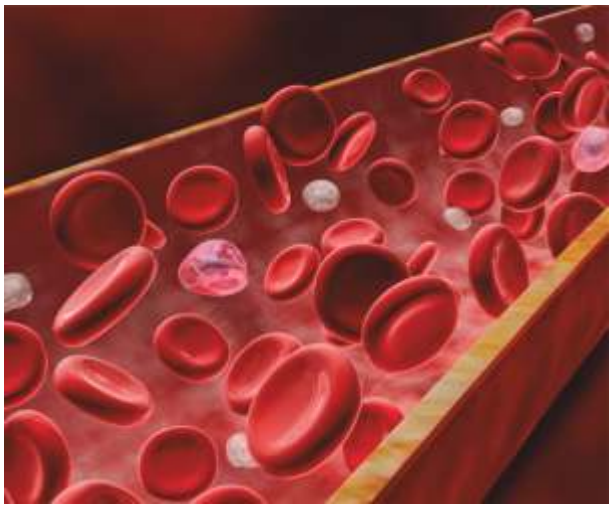
Karl Landsteiner

Διάλεξη κατά την απονομή του βραβείου Nobel Ιατρικής, 11 Δεκεμβρίου 1930

Το αίμα είναι ένα ζωντανό εν δυνάμει μόσχευμα. Η αποθήκευσή του –όπως και των παραγώγων του– εκτός σώματος, αναπότρεπτα οδηγεί σε σταδιακή υποβάθμιση της ποιότητάς τους, η οποία διεθνώς αποδίδεται με τον όρο «Αποθηκευτική Βλάβη». [1] Στην περίπτωση των συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων, η χαμηλή θερμοκρασία,[2] το τεχνητό περιβάλλον συντήρησης (πρόσθετα διαλύματα, απουσία πλάσματος κλπ) [3], η έλλειψη κίνησης και η έκθεση σε πλαστικοποιητές[4] επηρεάζουν την κυτταρική ομοιοστασία σε διάφορα επίπεδα. Ως αποτέλεσμα επέρχονται αλλαγές στη μορφολογία [5] και την ελαστικότητα της κυτταρικής μεμβράνης, που εκδηλώνονται (μεταξύ άλλων) ως αιμόλυση κατά την αποθήκευση και μειωμένη ανάκτηση στον δέκτη.[6]

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες αξιοποίησαν τη δυναμική σύγχρονων τεχνολογιών στη διερεύνηση του φαινομένου της Αποθηκευτικής Βλάβης, με σκοπό την ταυτοποίηση των επιμέρους συνιστωσών, τη βελτίωση των συνθηκών αποθήκευσης και τη διαλογή της βέλτιστης μετάγγισης ανά ασθενή. Οι ολιστικές τεχνικές (-*omics*), για παράδειγμα, αναλύουν *σύνολα* κυτταρικών και εξωκυττάριων συστατικών που ανήκουν σε ομοειδείς κατηγορίες (π.χ. πρωτεΐνες-πρωτεομική, μεταβολίτες-μεταβολομική κλπ). Έτσι, αποκτούμε σφαιρική άποψη του συστήματος που μας ενδιαφέρει, π.χ. *όλων* των πρωτεϊνών μιας ομάδας κυττάρων. Σε αντίθεση λοιπόν με τα παραδοσιακά συστήματα της κλασικής βιοχημείας (της οποίας συνιστούν μετε-ξέλιξη), τα οποία στοχεύουν σε έναν ή λίγους αναλύτες τη φορά, απαιτώντας σχετικά μεγάλο όγκο δείγματος, εδώ, με τη χρήση χρωματογραφίας υγρής φάσης/φασματομετρίας μάζας (ή φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού), αλληλούχισης DNA νέας γενιάς και διάφορων βιοπληροφορικών εργαλείων, αναλύονται χιλιάδες βιομόρια τη φορά σε μικρό όγκο δείγματος.

Οι νανοτεχνολογίες στη συνέχεια, μας βοήθησαν να ξεκαθαρίσουμε κάποια πράγματα για τα μικρά, υποκυτταρικά σωματίδια των μονάδων, τα εξωκυττάρια κυστίδια, τα οποία είναι δυναμικοί δείκτες κυτταρικής ενεργοποίησης ή αποικοδόμησης και ταυτόχρονα, οι αποδοτικότεροι μεσολαβητές της διακυτταρικής επικοινωνίας. Στην περίπτωση της μετάγγισης, μεταφέρουν βιοδραστικά υλικά και πληροφορίες από τον αιμοδότη στον δέκτη. Επιβεβαιώνοντας τα πρώιμα ευρήματα επίπονων μελετών



που έγιναν με ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης[7], οι σύγχρονες νανοτεχνολογικές προσεγγίσεις δείχνουν πως τα περισσότερα εξωκυττάρια κυστίδια στις μονάδες των συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων είναι πολύ μικρά (<200nm) και ετερογενή [8] κι έτσι η προσέγγισή τους με συμβατική κυτταρομετρία δεν μπορεί να μας αποκαλύψει παρά την κορυφή του παγόβουνου των πληθυσμών τους. Αυτή η έκρηξη της πληροφορίας (αποτέλεσμα της μεγάλης αναλυτικής ικανότητας) σε συνδυασμό με την υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα ταυτοποίησης, επαναληψιμότητα, στόχευση και δυνατότητα ποσοτικοποίησης, γύρισαν μια καινούρια και πολλά υποσχόμενη σελίδα στο πεδίο κατανόησης της Αποθηκευτικής Βλάβης [9,10] και της βιολογίας του ερυθροκυττάρου, γενικότερα, όπως αποδεικνύει ο σχεδιασμός ευρείας κλίμακας κλινικοεργαστηριακών μελετών που χρησιμοποιούν τέτοιες προσεγγίσεις, με πιο γνωστή τη REDS-III.[11,12] Καθώς δεν μπορούμε να «διαχειριστούμε» όσα δεν μπορούμε να μετρήσουμε, πόσο μάλλον, να ταυτοποιήσουμε, οι μοντέρνες τεχνικές είναι πολύτιμες γιατί σε συνδυασμό με φυσιολογικές και αιματολογικές μετρήσεις, μας επιτρέπουν και τα δύο.

Αρχικά λοιπόν, αυτές οι μελέτες αποκάλυψαν την αληθινή πολυπλοκότητα του ερυθροκυττάρου, για το οποίο είχαμε μια μάλλον απλοϊκή εκτίμηση, θεωρώντας το υπόλειμμα των *αληθινών* κυττάρων του μυελού. Όταν πριν λίγα μόλις χρόνια κρίθηκα για την εισαγωγή μου στον ακαδημαϊκό χώρο, άκουσα πως δεν είναι κυτταρικός βιολόγος κάποιος που μελετάει ερυθροκύτταρα. Οι νεότερες γνώσεις που αποκτήσαμε ως επιστημονική κοινότητα περιπαίζουν τέτοιου

είδους θεωρήσεις, επισημαίνοντας περαιτέρω την ιδιαίτερη προσαρμοστικότητα που χαρακτηρίζει αυτό το μοναδικό κύτταρο, έναντι οποιουδήποτε συστημικού ή τοπικού στρες (υποξία, φλεγμονή, φάρμακα κλπ), η οποία ενδεχομένως το καθιστά τον καλύτερο βιοδείκτη που διαθέτουμε ως ζωικό είδος. Κι αν προχωρήσουμε ένα βήμα παραπέρα, θα δούμε πως διαθέτει και μνήμη, τουλάχιστον μεταβολική. Στη βάση αυτών των πληροφοριών, τα ερυθροκύτταρα χρησιμοποιούνται πλέον σε πολλά πεδία της βιοϊατρικής έρευνας, με πιο εντυπωσιακό αυτό της προ-/διάγνωσης ασθενειών και του σχεδιασμού νέων φαρμάκων.

Η σημαντικότερη πηγή άντλησης της γνώσης μας υπήρξαν τα ερυθροκύτταρα ασθενών και αυτά των μονάδων μετάγγισης. Γεγονός το οποίο αμφίδρομα έριξε περισσότερο φως στην παθοφυσιολογία κάποιων νόσων και στους μηχανισμούς επαγωγής και προαγωγής της Αποθηκευτικής Βλάβης. Η τελευταία αφορά σε τροποποιήσεις της φυσιολογίας και της λειτουργικής απόδοσης των κυττάρων που πηγάζουν κυρίως από βλάβες στο ενεργειακό και οξειδοαναγωγικό τους δυναμικό.[13,14] Ο μεταβολικός φαινότυπος των αποθηκευμένων σε CPD-SAGM κυττάρων είναι τριφασικός (ημέρες 0-10, 10-17, 17-42), ακολουθώντας μη-γραμμικά στο χρόνο όχι τη διακύμανση των επιπέδων της αιμόλυσης, όπως περιμέναμε, αλλά αυτή των ενεργειακών αποθεμάτων.[15] Ως αποτέλεσμα αυτού του πρώτου άξονα της Αποθηκευτικής Βλάβης, προκύπτει ο δεύτερος, που είναι η συσσώρευση αλλαγών σηματοδοτικού δυναμικού στα αποθηκευμένα κύτταρα και η συσσώρευση στο υπερκείμενο της μονάδας παραγόντων που αποκαλούνται Τροποποιητές Βιολογικών Αποκρίσεων (biological response modifiers, BRMs), γιατί μπορούν να εγείρουν ή να αλλάζουν βιολογικές αποκρίσεις στη μονάδα αποθήκευσης ή στον δέκτη της μετάγγισης. Τέτοιοι είναι ορισμένα βιοενεργά είδη οξειδωμένων λιπιδίων και κυτταροκινών, η εξωκυττάρια αιμοσφαιρίνη, το κάλιο, τα εξωκυττάρια κυστίδια και τα φθαλικά του πλαστικοποιητή.[16]

Η πληρέστερη κατανόηση του φαινομένου της Αποθηκευτικής Βλάβης με τη βοήθεια της τεχνολογίας, οδήγησε στη συνειδητοποίηση της έντονης ποικιλομορφίας των μονάδων μετάγγισης όσον αφορά στην ποιότητά τους. Πράγματι, οι διαφορετικές στρατηγικές επεξεργασίας τού αίματος προς μετάγγιση τις οποίες ακολουθούμε, επηρεάζουν είτε προς το καλύτερο είτε προς το χειρότερο κάποιους δείκτες της Αποθηκευτικής Βλάβης. Για παράδειγμα, η χρήση αλκαλικών διαλυμάτων προάγει την παραγωγή ενέργειας, η προ-αποθηκευτική λευκαφαίρεση μειώνει τη συσσώρευση ανοσοτροποποιητικών και προφλεγμονωδών BRMs, αλλά η πρώιμη ακτινοβόληση μπορεί να επιταχύνει την κυτταρική γήρανση[17] και την Αποθηκευτική Βλάβη[18] και να επιφέρει μειωμένη οξυγόνωση ιστών, π.χ. σε βρέφη με αναιμία που γεννήθηκαν πρόωρα.[19] Επιπρόσθετα, οι διαφορετικές μέθοδοι επεξεργασίας και διήθησης που εφαρμόζουμε (ολικού αίματος, συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων, αφαίρεσης κλπ) έχουν διαφορετική επίδραση στα χαρακτηριστικά των εξωκυττάριων κυστιδίων που συσσωρεύονται στις μονάδες αποθήκευσης[8] και μεταβάλλουν τις ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις τους σε μονοκύτταρα, γεγονός που επηρεάζει τόσο την ποιότητα, όσο και την ασφάλεια της μετάγγισης των παραγώγων. Είναι αξιοσημείωτο ότι, σε σημαντικό βαθμό, αυτές οι επιδράσεις είναι ανεξάρτητες της ηλικίας αποθήκευσης.[20]

Σύμφωνα με αυτές και άλλες διαπιστώσεις, η διάρκεια της αποθήκευσης παραμένει σημαντική παράμετρος της Αποθηκευτικής Βλάβης, αλλά θα λέγαμε πλέον σχετική.[21] Παρότι οι βιοχημικές μελέτες βεβαιώνουν πως υπάρχει μια λίγο-έως-πολύ σαφής χρονική φάση τής αποθήκευσης, στην οποία επικρατεί η εμφάνιση μη-αντιστρεπτών βλαβών σε κρίσιμα συστατικά του ερυθροκυττάρου, [13,14,22] οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες των τελευταίων ετών προσκόμισαν καθησυχαστικά στοιχεία σχετικά με την επίδραση της ηλικίας του παραγώγου στη θνησιμότητα ή την νοσηρότητα μετά από μετάγγιση, τουλάχιστον σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. [23] (Προς τεκμηρίωση της τελευταίας επισήμανσης, δευτερογενής ανάλυση δεδομένων της πρόσφατης ευρείας κλίμακας προοπτικής και τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης PROPPR έδειξε πως η μαζική μετάγγιση ερυθροκυττάρων >22 ημερών αποθήκευσης σε ασθενείς με τραύμα σχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα 24 ώρες μετά τη μετάγγιση σε σχέση με νεαρότερες μονάδες. [24]) Επιπρόσθετα, η διαφορετικότητα των μονάδων ως αποτέλεσμα των ποικίλων μεθόδων και πρακτικών επεξεργασίας του αίματος από κέντρο σε κέντρο, ίσως επισκίασε τις επιδράσεις της ηλικίας του παραγώγου στην κλινική έκβαση της μετάγγισης που κατέγραψαν διάφορες διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες. [20] Πράγματι, σε μεγάλη αναδρομική έρευνα στον Καναδά που συνέκρινε τη μέθοδο της λευκαφαίρεσης ολικού αίματος σε σχέση με αυτήν της λευκαφαίρεσης συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων για την παρασκευή μονάδων μετάγγισης, η πρώτη μέθοδος σε φρέσκο αίμα σχετίστηκε ανεξάρτητα με μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σε σχέση με μέσης ηλικίας ερυθροκύτταρα, τα οποία παρασκευάστηκαν όμως με τη δεύτερη μέθοδο. [25] Αυτό σημαίνει ότι η διαφορετικότητα των μονάδων (σε κυτταρικά και εξωκυττάρια συστατικά) μπορεί να έχει ανεξάρτητες, λειτουργικές (κλινικές) συνέπειες στον δέκτη της μετάγγισης.

Από την άλλη μεριά, πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν συνεχόμενα την πρόσθετη διασύνδεση της αποθηκευτικής ικανότητας των ερυθρο-

κυττάρων με χαρακτηριστικά τού αιμοδότη, όπως είναι το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα, [12,26,27] τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό,[28] η μέση κυτταρική ηλικία τη στιγμή της αιμοδοσίας (που ποικίλει από 38-60 ημέρες [29]), [30] η εγγενής ικανότητα ελαστικής παραμόρφωσης,[31] οι δείκτες ερυθροφαγοκυττάρωσης[32] και άλλα, τα οποία ακόμα δεν έχουν ταυτοποιηθεί, [33] μετατοπίζοντας ακόμα περισσότερο το επίπεδο πρωταρχικής εστίασης από τον χρόνο αποθήκευσης στην ετερογένεια του παραγώγου. Κι αυτό γιατί, μπορεί μεν η εντός μονάδας αιμόλυση, ή η συσσώρευση κυστιδίων ή η οξείδωση της αιμοσφαιρίνης να αυξάνουν σε όλες της μονάδες ερυθροκυττάρων με το πέρασμα του χρόνου, ωστόσο, το πρότυπο διακύμανσης ή/και τα επίπεδα είναι πολύ διαφορετικά από τη μία μονάδα στην άλλη για τον ίδιο χρόνο αποθήκευσης, ως αποτέλεσμα της διαφορετικής επεξεργασίας τού αίματος ή/και της βιολογικής ετερογένειας των αιμοδοτών.[34] Διαφορές στο γενετικό υπόβαθρο που δεν έχουν κλινικά ανιχνεύσιμη εικόνα, όπως ετερόζυγη Μεσογειακή αναιμία ή ήπιες ενζυμικές ανεπάρκειες,[35] σχετίζονται με διαφορετικό πρότυπο Αποθηκευτικής Βλάβης ή μετα-μεταγγισιακή απόκριση. Επιπλέον, μικροί μεταβολίτες, [36] πρωτεΐνες ή φυσιολογικές ιδιότητες των κυττάρων (π.χ. κυτταρική ευθραυστότητα, [37] αντιοξειδωτική ικανότητα) αλλάζουν κατά την αποθήκευση ακολουθώντας στον χρόνο τα προσωπικά αποτυπώματα κάθε αιμοδότη.[38] Συμπερασματικά, τα παράγωγα που μεταγγίζονται κάθε άλλο παρά ισότιμα είναι μεταξύ τους, και το διεθνές ερευνητικό πρόγραμμα REDSIII, που πρόκειται να εξετάσει περισσότερους από 14.000 διαφορετικούς αιμοδότες, αναμένεται να ξεκαθαρίσει σε σημαντικό βαθμό την επίδραση συγκεκριμένων γενετικών υποβάθρων σε συνδεόμενες με τον αιμοδότη παραμέτρους της Αποθηκευτικής Βλάβης, όπως η αιμόλυση.[11] Πράγματι, ενώ η αυθόρμητη αιμόλυση φαίνεται να μην είναι ενδεικτική του δότη σε διαδοχικές αιμοδοσίες, τόσο η οξειδωτική όσο και η οσμωτική αιμόλυση της μονάδας χαρακτηρίζουν σταθερά τον αιμοδότη σε διαδοχικές αιμοδοσίες, πιθανά γιατί συνδέονται με κάποια (άγνωστα επί του παρόντος) γενετικά γνωρίσματα του προσώπου που αιμοδοτεί.[39]

Δεν καθορίζει λοιπόν αποκλειστικά ο χρόνος αποθήκευσης την ποιότητα κάθε παραγώγου, αλλά και η *προσαρμοστικότητα* των συγκεκριμένων κυττάρων στο αυξανόμενο με την πάροδο του χρόνου στρες της αποθήκευσης. Τα επίπεδα ή τα χαρακτηριστικά του στρες ενδέχεται να ποικίλουν, ανάλογα με τη στρατηγική επεξεργασίας και αποθήκευσης (ακόμα και στον ίδιο χρόνο), ενώ η προσαρμοστικότητα των κυττάρων σε αυτό ενδέχεται να είναι ευρέως διαφορετική μεταξύ των αιμοδοτών, λόγω βιολογικής ποικιλομορφίας. Με άλλα λόγια, μια γερασμένη μονάδα καλής αποθηκευτικής ικανότητας ίσως είναι πολύ καλύτερη από μια φρέσκια μονάδα ερυθροκυττάρων μεγάλης επιδεκτικότητας στην Αποθηκευτική Βλάβη. Είναι χαρακτηριστικό ότι, σε κάθε μονάδα μετάγγισης, καταμετράται στο υπερκείμενο τουλάχιστον μια ομάδα πρωτεϊνών που διακυμαίνεται χωρίς κάποια ισχυρή συσχέτιση με το χρόνο αποθήκευσης. [40] Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις των βιομορίων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της ενέργειας (ο οποίος πλήττεται κυρίως με την αποθήκευση), στα ερυθροκύτταρα εμφανίζουν μεγάλο βαθμό (>30%) κληρονομικότητας.[41] Επιπλέον, έχουν ταυτοποιηθεί αιμοδότες των οποίων οι μονάδες αποθήκευσης εμφανίζουν σταθερά και συστηματικά πολύ μεγαλύτερα του μέσου όρου επίπεδα αιμόλυσης και αυτοί οι αιμοδότες χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα πρωτεομικά χαρακτηριστικά, που αφορούν στην ανταπόκριση των κυττάρων τους στο οξειδωτικό στρες. [42] Έτσι, θεωρείται πως δεν είναι μακρινή η εποχή που η «ηλικία» των παραγώγων δεν θα περιγράφεται σε ημέρες μετά την αιμοδοσία αλλά σε συγκεντρώσεις διάφορων μικρομοριακών βιοδεικτών της Αποθηκευτικής Βλάβης.[21,43] Ακόλουθα, μια βασική εκτίμηση των αιμοδοτών (που αν στοχεύει σε γενετικό χαρακτηριστικό μπορεί να γίνεται άπαξ), θα μπορεί να προσδιορίσει τα εγγενώς διαφορετικά πρότυπα ανάπτυξης Αποθηκευτικής Βλάβης και να οδηγήσει στον σχεδιασμό εξατομικευμένων στρατηγικών βέλτιστης αποθήκευσης ανά αιμοδότη. [41] Επί του παρόντος, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αποθήκευση των ερυθροκυττάρων είναι ομοιογενείς για όλους τους αιμοδότες, παρότι γνωρίζουμε πλέον καλά πως γενετικές και μεταβολικές διαφορές μεταξύ των αιμοδοτών επηρεάζουν, όπως προαναφέρθηκε, τη σταθερότητα της αιμοσφαιρίνης, τη λειτουργία της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, την ομοιόσταση του σιδήρου και την αιμόλυση κατά την αποθήκευση.

Σε κάθε περίπτωση, καθώς τα ερυθροκύτταρα οδεύουν προς το τέλος της αποθηκευτικής περιόδου, υποβαθμίζονται ποιοτικά, περισσότερο ή λιγότερο ανά περίπτωση, όπως μαρτυρά η μέση μετα-μεταγγισιακή τους κατάσταση. Μετρήσεις ανάκτησης κυττάρων μέγιστης διάρκειας αποθήκευσης, επισημασμένων με ^{51}Cr σε *υγιείς εθελοντές-δέκτες* (N=641)[44], αναφέρουν κατά μέσο όρο απώλεια **16,7%** του μεταγγιζόμενου κυτταρικού πληθυσμού. [45] Παρότι αυτή η μέθοδος αξιολόγησης της μονάδας μετάγγισης μπορεί να αποφανθεί μόνο για την επιβίωση των ερυθροκυττάρων στον δέκτη και όχι για τις επιδόσεις τους στην οξυγόνωση των ιστών ή την προσκόλληση στα ενδοθήλια, το προαναφερόμενο ποσοστό απώλειας μεγέθους 16,7%:

1) θα μπορούσε να είναι μεγαλύτερο σε μεταγγιζόμενους *ασθενείς* (με προ-φλεγμο-νώδες πλάσμα ή προβληματικά ενδοθήλια, πχ.),
2) αναμένεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που δέχονται μαζικές μεταγγίσεις[45] ή στους χρονίως μεταγγιζόμενους ασθενείς,
3) είναι πολύ μεγαλύτερο του ποσοστού των

αιμολυμένων ή των μελλοθάνατων κυττάρων που μπορούμε να ταυτοποιήσουμε στη μονάδα αποθήκευσης,

4) εμφανίζει τεράστια διασπορά μεταξύ των αιμοδοτών, με κάποιους αιμοδότες να εμφανίζουν ακόμα και 0% απώλεια, δηλαδή 100% ανάκτηση (υποδηλώνοντας την ύπαρξη *super*-αιμοδοτών).

Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι μονές, αυτόλογες μεταγγίσεις λευκαφαιρεμένων μονάδων ερυθροκυττάρων 35 ημερών αποθήκευσης επάγουν σαφή τοξικότητα σιδήρου σε υγιείς εθελοντές, με αύξηση της εξωαγγειακής αιμόλυσης, του κορεσμού της τρανσφερίνης και παραγωγή NTBI.[6] Αλλά και η σχετιζόμενη με τη μετάγγιση ανοσοτροποποίηση (TRIM) περιλαμβάνει τόσο ανοσοκατασταλτικές όσο και φλεγμονώδεις επιδράσεις,[46] οι οποίες ενδέχεται να προσφέρουν μηχανιστική βάση σε αρνητικές κλινικές εκβάσεις, όπως είναι η επανεμφάνιση νόσου σε χειρουργικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους.[47] Τέτοιου είδους προβληματισμοί εισάγουν τις άλλες παραμέτρους της Αποθηκευτικής Βλάβης, δηλαδή τη μετα-μεταγγισιακή απόδοση/ασφάλεια, τη σημασία της ετερογένειας δοτών και δεκτών, την ανάγκη εκτίμησης της μη-ορατής βλάβης που εμφανίζεται μόνο μετά τη μετάγγιση,[48,49] την ανάγκη καινούριων εργαλείων εκτίμησης της βιοδραστικότητας των ερυθροκυττάρων και κάθε συνοδού BRM της μονάδας[8] και, τέλος, την ανάγκη πρόβλεψης της λειτουργικής απόδοσης κάθε μονάδας μετά την αποθήκευση, στη βάση διαφορών που μπορούν να μετρηθούν είτε πριν τη μετάγγιση (στη μονάδα), είτε κατά τη στιγμή της αιμοδοσίας (στο φρέσκο αίμα του αιμοδότη). Τεχνολογικά προηγμένοι, μη-επεμβατικοί τρόποι εκτίμησης της οξυγόνωσης ιστών πριν και μετά τη μετάγγιση και η αντιστοίχιση αυτών των μετρήσεων με ειδικά χαρακτηριστικά των μονάδων που μεταγγίστηκαν, ήταν ο στόχος της συνάντησης εργασίας που διοργάνωσαν τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) των ΗΠΑ, τον προηγούμενο Απρίλιο.

Σε ζωικά μοντέλα μετάγγισης, το φύλο,[26] η συχνότητα της αιμοδοσίας, η σιδηροπενία[50] και διάφοροι μεταβολικοί δείκτες της Αποθηκευτικής Βλάβης[51] που διαφέρουν μεταξύ των πειραματόζωων, σχετίστηκαν με την 24ωρη ανάκτηση *in vivo* και την έκβαση της μετάγγισης.[27] Στον άνθρωπο, μετάγγιση ερυθροκυττάρων από νεαρότερους αιμοδότες και γυναίκες σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα, σε δείγμα 30.000 μεταγγιζόμενων ασθενών.[52] Η μεταβολική κατάσταση των μεταγγιζόμενων κυττάρων σχετίστηκε επίσης με τη θνησιμότητα σε μια μεγάλη ομάδα Δανών δεκτών, αλλά και με τη συγκέντρωση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν αυτόλογη μετάγγιση.[15] Η χρησιμότητα των σύγχρονων πολυπληροφοριακών τεχνικών σε αυτές τις προσεγγίσεις είναι διπλή· αφενός κάποια καινούρια δεδομένα μπορούν να τροφοδοτήσουν σταδιακά εκπαιδευόμενα προβλεπτικά μοντέλα και, αφετέρου,[53] ταυτοποιούνται ήδη κάποιες μικρές ομάδες παραμέτρων, οι οποίες μπορούν να δρουν ως βιοδείκτες συστημικών αποκρίσεων.[40,43] Είναι άλλωστε αποδεδειγμένη η μοναδική ικανότητα των ολιστικών τεχνικών στην ταυτοποίηση βιοδεικτών.[54] Το πρώτο ζητούμενο είναι ο αναλυτικός χαρακτηρισμός τής ποιότητας των αποθηκευμένων παραγώγων σε επίπεδο μοριακό (ή σωματιδιακό) και το δεύτερο η ταυτοποίηση κάποιων μετρήσιμων προβλεπτικών παραγόντων έκβασης της μετάγγισης. Αυτή είναι η λογική των μεγάλων κλινικών μελετών[55] σε ομάδες ασθενών που μεταγγίζονται με καλά χαρακτηρισμένες μονάδες ερυθροκυττάρων: αντιπαράθεση αιμοδότη, μονάδας μετάγγισης και απόδοσης *in vivo*. Καθώς η ετερογένεια του παραγώγου, σε συνέργεια με παράγοντες του δέκτη, καθορίζουν την έκβαση κάθε θεραπείας, η εστιασμένη, συνδεδεμένη έρευνα «στρατηγικής-αιμοδότη-ασθενή» που περιλαμβάνει τη συλλογή και ανάλυση αρκετών δεδομένων, είναι ένας ασφαλής δρόμος προς την ανάπτυξη πρωτοκόλλων εξατομικευμένης μετάγγισης.

Το αναδυόμενο μέγεθος της πολυπλοκότητας των βιολογικών συστημάτων που συνιστούν την αλυσίδα της μετάγγισης (αιμοδότης, αποθηκευμένο παράγωγο, ασθενής)[56] δεν πρέπει να μας τρομάζει, διότι για πρώτη φορά έχουμε στα χέρια μας σπουδαία εργαλεία επεξεργασίας μετρήσιμων σύνθετων μεταβλητών που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Έτσι, αισιοδοξούμε πως θα γίνουν περισσότερο εικονιστικά και παραστατικά κάποια τοπία της μετάγγισης τα οποία επί του παρόντος μοιάζουν με τα υπέροχα μεν, αλλά μη αντικειμενικά έργα τού αφηρημένου εξπρεσιονισμού ή της ώριμης δημιουργικής εποχής του Βασίλι Καντίνσκι. Εντυπωσιάζει πράγματι η δικτυακή αποτύπωση μονολεκτικών φαινοτύπων, όπως η *αιμόλυση*, ως συνιστάμενες εκατοντάδων μοριακών παραμέτρων στα αποθηκευμένα κύτταρα...[56]

Η καταγραφή και αποτίμηση θετικών και δυσμενών κλινικών αντιδράσεων μετά από μεταγγίσεις καλά χαρακτηρισμένων παραγώγων και αιμοδοτών,[11] θα οδηγήσει στην επικαιροποίηση των κριτηρίων ελέγχου ποιότητας των συστημάτων αποθήκευσης[8] και της μετάγγισης, στον σχεδιασμό και στην αξιολόγηση νέων στρατηγικών επεξεργασίας αίματος και αποθήκευσης, στη διαχείριση του αίματος στις αιμοδοσίες διαμέσου ελέγχου βιοδεικτών ποιότητας, αλλά και στην πρόβλεψη της ασφάλειας και της αποδοτικότητας της θεραπείας.[51] Επί του παρόντος, ο έλεγχος της ποιότητας γίνεται δειγματοληπτικά ή σε ληγμένα παράγωγα, και οι παράγοντες που ελέγχονται ποικίλουν από τα υπολειπόμενα λευκοκύτταρα, στις στείρες συνθήκες, το περιεχόμενο σε αιμοσφαιρίνη και την αιμόλυση. Ο

οπτικός (φωτομετρικός) όμως υπολογισμός της αιμόλυσης στο υπερκείμενο των μονάδων δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ της ελεύθερης, διαλυτής αιμοσφαιρίνης κι αυτής που είναι εγκλεισμένη στα κυστίδια (μικροσωματίδια). Τα τελευταία, από την άλλη μεριά, διακυμαίνονται κατά την αποθήκευση ως συνάρτηση της αιμόλυσης, των ενεργειακών αποθεμάτων, της ικανότητας ελαστικής παραμόρφωσης των κυττάρων και άλλων παραγόντων, και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον ποιοτικό έλεγχο πριν τη μετάγγιση.[8] Με σταδιακό εμπλουτισμό των ηλεκτρονικών πληροφοριακών συστημάτων των κέντρων παραγωγής/αποθήκευσης μονάδων μετάγγισης με μοριακά/σωματιδιακά δεδομένα όλων των κρίκων της αλυσίδας της μετάγγισης, θα γίνεται ολοένα και πιο εφικτή η συνάντηση των ερευνητικών κεκτημένων με την καθ' ημέρα πράξη της μετάγγισης. Με δεδομένο τις >600.000 μονάδες ερυθροκυττάρων που μεταγγίζονται στην Ελλάδα σε ετήσια βάση[57] και τα εκατομμύρια των μονάδων που μεταγγίζονται κατ' έτος παγκόσμια, αυτή η σημαντική πρόοδος θα μεταφραστεί σε μια καθόλου αμελητέα επίδραση στην επιβίωση και στην ποιότητα ζωής εκατοντάδων χιλιάδων ανθρώπων,[58] στη μείωση της συχνότητας των μεταγγίσεων, καθώς και στην οικονομική ελάφρυνση των εθνικών συστημάτων υγείας.

Η ήδη σημειούμενη πρόοδος αλλά και το εν δυνάμει της, προϋπόθεσαν και συνεχίζουν να προϋποθέτουν επαρκή και διαρκή υποστήριξη και τροφοδοσία της έρευνας στους τομείς της Αιμοδοσίας, Συντήρησης και Μεταγγισιοθεραπείας από όλους τους εμπλεκόμενους κλάδους: εθελοντές αιμοδότες, ασθενείς, τεχνολόγους, νοσηλευτές, αιματολόγους, ογκολόγους, χειρουργούς, αλλά και τους θεσμικούς φορείς που φροντίζουν για το υψηλό επίπεδο των παρεχόμενων θεραπειών. Επικοινωνία με ανοιχτές πόρτες, παρατηρήσεις που σημειώνονται στην κλινική πράξη, συλλογή πληροφοριών σε βάση ανωνυμίας, ευαισθητοποίηση των αιμοδοτών, διάθεση ενός απειροελάχιστα μικρού ποσοστού μονάδων μετάγγισης και αυτών που για ποικίλους λόγους δεν μεταγγίζονται για ερευνητική χρήση, χρηματοδότηση ερευνών από επιστημονικές εταιρείες και τέλος, χορηγίες μικρής κλίμακας βιοϊατρικών αναλωσίμων από φαρμακευτικές εταιρείες που εμπορεύονται προϊόντα μετάγγισης, είναι μερικά μόνο από τα απλά βήματα που μπορούν να γίνουν προς αυτήν την κατεύθυνση.

Πάνω σε μια στέρεα βιοηθική βάση, που σημαίνει έρευνα με συγκατάθεση, διάφανη, προς διάχυση και γνώση όλων, αλλά και έρευνα απαλλαγμένη από μικρότητες και περιττές ματαιοδοξίες, η ενισχυτική πράξη και η φίλα προσκείμενη διάθεση απέναντι στην εργασία του ερευνητικού πάγκου δεν είναι λιγότερο αλτρουιστική ούτε λιγότερο χρήσιμη σε σχέση με τη θεραπεία αυτή καθαυτή. Γιατί η σημερινή καλή θεραπεία δεν είναι παρά το αποτέλεσμα προηγούμενων καλών μελετών. Αντίστοιχα, η αποτελεσματική θεραπεία μας κάνει ευτυχείς σήμερα, η έρευνα όμως μας επιτρέπει να αισιοδοξούμε για ένα καλύτερο αύριο. Η μελέτη του μεταγγιζόμενου ερυθροκυττάρου λοιπόν δεν είναι υποχρέωση αλλά κάτι πιο αξιόλογο: υπηρεσία του *οράματος* που έχει καθένας από εμάς μέσα του για τη βελτίωση των μέσων που εξασφαλίζουν και το ζην και το ευ ζην σε όσους, συγκυριακά ή επαναλαμβανόμενα, χρειάζονται μετάγγιση. Συζητώντας πρόσφατα σε ένα στρογγυλό τραπέζι για θέματα μεταγγισιοθεραπείας (που από τη φύση τους φέρουν το όραμα ενός μακρύτερου στόχου) στη Ν. Κορέα, έμαθα ότι εθνικό ρητό και ιδρυτική φιλοσοφία της χώρας είναι το *Hongik Ingan*, που μεταφράζεται ελεύθερα ως «ζούμε και εργαζό-μαστε πέρα από ιδεολογικά όρια για την ευημερία ολόκληρης της ανθρωπότητας». Αυτήν τη στόχευση χρειάζεται η επιστήμη και ας είναι στα σημεία ουτοπική. Ας μην λησμονούμε πως έχουμε ήδη καλωσορίσει πολλές ουτοπίες του παρελθόντος στη ζωή μας.

Η έρευνα της Αποθηκευτικής Βλάβης του ερυθροκυττάρου βρίσκεται σε πολύ υψηλό επίπεδο διεθνώς. Είμαστε ευτυχείς γιατί σε αυτήν την προσπάθεια συμβάλει ανελλιπώς και η χώρα μας, με δημοσιεύσεις που αναφέρονται σχεδόν σε κάθε καινούρια (σχετική θεματικά) ερευνητική εργασία ή διδακτορική διατριβή που εκπονείται στο εξωτερικό. Σε ανοιχτή συνεργασία με ερευνητές στην Ιταλία, την Ελβετία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ, μια μικρή ομάδα Ελλήνων βιολόγων, βιοχημικών, αιματολόγων, μαθηματικών, επιστημόνων πληροφορικής, τεχνολόγων εργαστηρίων και, κυρίως, εθελοντών αιμοδοτών, προσθέτουμε κάποιες μικρές ψηφίδες κατανόησης σε αυτό που σήμερα αναγνωρίζεται ως πολύπλοκος μεν αλλά αρκετά καλά χαρακτηρισμένος μοριακός καμβάς της Αποθηκευτικής Βλάβης. Τα αδιευκρίνιστα σημεία (κυρίως ως προς το πριν και το μετά) παραμένουν βέβαια περισσότερα, έχουμε όμως πλέον την εμπειρία, το αισθητήριο και τη φαντασία που απαιτούνται (αρκετές ορθοδρομήσεις στις επιστημονικές διαδρομές *είναι* αποτέλεσμα διαίσθησης) τουλάχιστον για να σχεδιάσουμε στρατηγικές προσέγγισης.

Εύχομαι κάθε ερευνητική συντροφιά που ασχολείται με θέματα Μεταγγισιοθεραπείας να βρει ευγενείς συνοδοιπόρους μέσα από τους πολλούς, έμπειρους και καλά ενημερωμένους αναγνώστες αυτού του περιοδικού.

Αναφορές

1. D'Alessandro A, Kriebardis AG, Rinalducci S, et al. An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies. Transfusion 2015;55: 205-19.
2. Yurkovich JT, Zielinski DC, Yang L, et al. Quantitative time-course metabolomics in human red blood cells reveal the temperature dependence of human metabolic networks. J Biol Chem 2017;292: 19556-64.
3. Rolfsson O, Sigurjonsson OE, Magnusdottir M, et al. Metabolomics comparison of red cells stored in four additive solutions reveals differences in citrate anticoagulant permeability and metabolism. Vox Sang 2017;112: 326-35.
4. D'Alessandro A, Nemkov T, Hansen KC. Rapid detection of DEHP in packed red blood cells stored under European and US standard conditions. Blood Transfus 2016;14: 140-4.
5. Antonelou MH, Tzounakas VL, Velentzas AD, et al. Effects of pre-storage leukoreduction on stored red blood cells signaling: a time-course evaluation from shape to proteome. J Proteomics 2012;76 Spec No.: 220-38.
6. Rapido F, Brittenham GM, Bandyopadhyay S, et al. Prolonged red cell storage before transfusion increases extravascular hemolysis. J Clin Invest 2017;127: 375-82.
7. Kriebardis AG, Antonelou MH, Stamoulis KE, et al. RBC-derived vesicles during storage: ultrastructure, protein composition, oxidation, and signaling components. Transfusion 2008;48: 1943-53.
8. Acker JP, Almizraq RJ, Millar D, et al. Screening of red blood cells for extracellular vesicle content as a product quality indicator. Transfusion 2018;58: 2217-26.
9. D'Alessandro A, Seghatchian J. Hitchhiker's guide to the red cell storage galaxy: Omics technologies and the quality issue. Transfus Apher Sci 2017;56: 248-53.
10. Nemkov T, Hansen KC, Dumont LJ, et al. Metabolomics in transfusion medicine. Transfusion 2016;56: 980-93.
11. Kleinman S, Busch MP, Murphy EL, et al. The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. Transfusion 2014;54: 942-55.
12. Kanias T, Lanteri MC, Page GP, et al. Ethnicity, sex, and age are determinants of red blood cell storage and stress hemolysis: results of the REDS-III RBC-Omics study. Blood Adv 2017;1: 1132-41.
13. Wither M, Dzieciatkowska M, Nemkov T, et al. Hemoglobin oxidation at functional amino acid residues during routine storage of red blood cells. Transfusion 2016;56: 421-6.
14. Rinalducci S, D'Amici GM, Blasi B, et al. Peroxiredoxin-2 as a candidate biomarker to test oxidative stress levels of stored red blood cells under blood bank conditions. Transfusion 2011.
15. Bordbar A, Johansson PI, Paglia G, et al. Identified metabolic signature for assessing red blood cell unit quality is associated with endothelial damage markers and clinical outcomes. Transfusion 2016;56: 852-62.
16. Culp-Hill R, Srinivasan J, Gehrke S, et al. Effects of red blood cell (RBC) transfusion on sickle cell disease recipient plasma and RBC metabolism. Transfusion 2018.
17. Patel RM, Roback JD, Uppal K, et al. Metabolomics profile comparisons of irradiated and nonirradiated stored donor red blood cells. Transfusion 2015;55: 544-52.
18. Qadri SM, Chen D, Schubert P, et al. Early gamma-irradiation and subsequent storage of red cells in SAG-M additive solution potentiate energy imbalance, microvesiculation and susceptibility to stress-induced apoptotic cell death. Vox Sang 2017;112: 480-3.
19. Saito-Benz M, Murphy WG, Tzeng YC, et al. Storage after gamma irradiation affects in vivo oxygen delivery capacity of transfused red blood cells in preterm infants. Transfusion 2018;58: 2108-12.
20. Almizraq RJ, Norris PJ, Inglis H, et al. Blood manufacturing methods affect red blood cell product characteristics and immunomodulatory activity. Blood Adv 2018;2: 2296-306.
21. Antonelou MH, Seghatchian J. Insights into red blood cell storage lesion: Toward a new appreciation. Transfus Apher Sci 2016;55: 292-301.
22. Prudent M, Tissot JD, Lion N. In vitro assays and clinical trials in red blood cell aging: Lost in translation. Transfus Apher Sci 2015;52: 270-6.
23. Belpulsi D, Spitalnik SL, Hod EA. The controversy over the age of blood: what do the clinical trials really teach us? Blood Transfus 2017;15: 112-5.
24. Jones AR, Patel RP, Marques MB, et al. Older Blood Is Associated With Increased Mortality and Adverse Events in Massively Transfused Trauma Patients: Secondary Analysis of the PROPPR Trial. Ann Emerg Med 2018.
25. Heddle NM, Arnold DM, Acker JP, et al. Red blood cell processing methods and in-hospital mortality: a transfusion registry cohort study. Lancet Haematol 2016;3: e246-54.
26. Kanias T, Sinchar D, Osei-Hwedieh D, et al. Testosterone-dependent sex differences in red blood cell hemolysis in storage, stress, and disease. Transfusion 2016.
27. de Wolski K, Fu X, Dumont LJ, et al. Metabolic pathways that correlate with post-transfusion circulation of stored murine red blood cells. Haematologica 2016;101: 578-86.
28. Tzounakas VL, Georgatzakou HT, Kriebardis AG, et al. Uric acid variation among regular blood donors is indicative of red blood cell susceptibility to storage lesion markers: A new hypothesis tested. Transfusion 2015.
29. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter

50 ΧΡΟΝΙΑ

ΑΝΤΙΣΕΛ®

ΑΦΟΙ Α. ΣΕΛΙΔΗ Α.Ε.

1967-2017

Ολοκληρωμένες προτάσεις λευκαφαίρεσης
in-line and connectable

BLOOD BANKING

-Transfusion (Blood processing, Blood safety)

-Biotherapy (Cord Blood, Bone Marrow, Cryopreservation, Cell culture, Photopheresis, Organ transplant)

-Immunohaematology innovative products

-Blood Banks equipment

-Anemia Determination

IN VITRO DIAGNOSTICS

-Clinical Chemistry

-Immunology and Haemostasis

-Critical care (Blood gas analysis)

-Urinalysis

-HPLC for HbA1c/ Thalassemia, LIS Software

ΑΘΗΝΑ: Μιχαλακοπούλου 116, 115 27 Ιλίσια, **T** 210 7795980, **F** 210 7716932
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Κτίριο SPECTRA, 12ο χλμ Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών, 570 01 Θέρμη, **T** 231 0322525, **F** 231 0321912, antisel@antisel.gr

www.antisel.gr

HbA1c. Blood 2008;112: 4284-91.
30. Sparrow RL, Healey G, Patton KA, et al. Red blood cell age determines the impact of storage and leukocyte burden on cell adhesion molecules, glycophorin A and the release of annexin V. Transfus Apher Sci 2006;34: 15-23.
31. Matthews K, Myrand-Lapierre ME, Ang RR, et al. Microfluidic deformability analysis of the red cell storage lesion. J Biomech 2015;48: 4065-72.
32. Dinkla S, Peppelman M, Van Der Raadt J, et al. Phosphatidylserine exposure on stored red blood cells as a parameter for donor-dependent variation in product quality. Blood Transfus 2014;12: 204-9.
33. L'Acqua C, Bandyopadhyay S, Francis RO, et al. Red blood cell transfusion is associated with increased hemolysis and an acute phase response in a subset of critically ill children. Am J Hematol 2015;90: 915-20.
34. Tzounakas VL, Georgatzakou HT, Kriebardis AG, et al. Donor variation effect on red blood cell storage lesion: a multivariable, yet consistent, story. Transfusion 2016;56: 1274-86.
35. Tzounakas VL, Kriebardis AG, Georgatzakou HT, et al. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficient subjects may be better 'storers' than donors of red blood cells. Free Radic Biol Med 2016;96: 152-65.
36. D'Alessandro A, Nemkov T, Reisz J, et al. Omics markers of the red cell storage lesion and metabolic linkage. Blood Transfus 2017;15: 137-44.
37. Tzounakas VL, Anastasiadi AT, Karadimas DG, et al. Temperature-dependent haemolytic propensity of CPDA-1 stored red blood cells vs whole blood - Red cell fragility as donor signature on blood units. Blood Transfus 2017;15: 447-55.
38. Tzounakas VL, Kriebardis AG, Papassideri IS, et al. Donor-variation effect on red blood cell storage lesion: A close relationship emerges. Proteomics Clin Appl 2016;10: 791-804.
39. Lanteri MC, Kanias T, Keating S, et al. Intradonor reproducibility and changes in hemolytic variables during red blood cell storage: results of recall phase of the REDS-III RBC-Omics study. Transfusion 2018.
40. D'Alessandro A, Dzieciatkowska M, Hill RC, et al. Supernatant protein biomarkers of red blood cell storage hemolysis as determined through an absolute quantification proteomics technology. Transfusion 2016;56: 1329-39.
41. Weisenhorn EM, van TETJ, Riley NM, et al. Multi-omics Evidence for Inheritance of Energy Pathways in Red Blood Cells. Mol Cell Proteomics 2016;15: 3614-23.
42. Chen D, Schubert P, Devine DV. Proteomic analysis of red blood cells from donors exhibiting high hemolysis demonstrates a reduction in membrane-associated proteins involved in the oxidative response. Transfusion 2017;57: 2248-56.
43. Paglia G, D'Alessandro A, Rolfsson O, et al. Biomarkers defining the metabolic age of red blood cells during cold storage. Blood 2016;128: e43-50.
44. Dumont LJ, AuBuchon JP. Evaluation of proposed FDA criteria for the evaluation of radiolabeled red cell recovery trials. Transfusion 2008;48: 1053-60.
45. Mays JA, Hess JR. Modelling the effects of blood component storage lesions on the quality of haemostatic resuscitation in massive transfusion for trauma. Blood Transfus 2017;15: 153-7.
46. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. Transfusion 2017;57: 195-206.
47. Tzounakas VL, Seghatchian J, Grouzi E, et al. Red blood cell transfusion in surgical cancer patients: Targets, risks, mechanistic understanding and further therapeutic opportunities. Transfus Apher Sci 2017;56: 291-304.
48. Burger P, Kostova E, Bloem E, et al. Potassium leakage primes stored erythrocytes for phosphatidylserine exposure and shedding of pro-coagulant vesicles. Br J Haematol 2013;160: 377-86.
49. Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion: processes and consequences. Front Physiol 2013;4: 376.
50. Bandyopadhyay S, Brittenham GM, Francis RO, et al. Iron-deficient erythropoiesis in blood donors and red blood cell recovery after transfusion: initial studies with a mouse model. Blood Transfus 2017;15: 158-64.
51. Nemkov T, Sun K, Reisz JA, et al. Hypoxia modulates the purine salvage pathway and decreases red blood cell and supernatant levels of hypoxanthine during refrigerated storage. Haematologica 2018;103: 361-72.
52. Chasse M, Tinmouth A, English SW, et al. Association of Blood Donor Age and Sex With Recipient Survival After Red Blood Cell Transfusion. JAMA Intern Med 2016;176: 1307-14.
53. Yurkovich JT, Yang L, Palsson BO. Biomarkers are used to predict quantitative metabolite concentration profiles in human red blood cells. PLoS Comput Biol 2017;13: e1005424.
54. Goodman SR, Daescu O, Kakhniashvili DG, et al. The proteomics and interactomics of human erythrocytes. Exp Biol Med (Maywood) 2013;238: 509-18.
55. Zimring JC. Established and theoretical factors to consider in assessing the red cell storage lesion. Blood 2015.
56. Reisz JA, Tzounakas VL, Nemkov T, et al. Metabolic Linkage and Correlations to Storage Capacity in Erythrocytes from Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Donors. Front Med (Lausanne) 2017;4: 248.
57. Politou M, Gialeraki A, Valsami S, et al. Integration in groups of donors may modify attitudes towards blood donation. Blood Transfus 2015;13: 336-7.
58. Zimring JC, Spitalnik SL. Large retrospective effects, clear differences in animals, and multiple negative randomised controlled trials: this is exactly how it is supposed to work. Blood Transfus 2017;15: 104-6.

"Have no fear of perfection...
you'll never reach it"
Salvador Dali

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Επιστημονικό Πρόγραμμα

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 5 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2019

08.30 - 09.00	ΕΓΓΡΑΦΕΣ
09.00 - 10.30	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 1** **«Συστημική προσέγγιση στη διαχείριση της ποιότητας στην αιμοδοσία»** **Προεδρείο: Ν. Βγόντζα - Α. Γάφου** Διαχείριση της διακινδύνευσης **Δ. Βάρσος** Διορθωτικές /Προληπτικές ενέργειες (CAPA) και έλεγχος αλλαγών **Φ. Βάκος** Αυτοεπιθεώρηση – ο ρόλος του υπευθύνου ποιότητας **Δ. Σαλαγιάννη**
10.30 - 12.00	ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ 1
12.00 - 13.00	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 2** **Quality Management in BEs** **Προεδρείο: Ο. Μαραντίδου** - Quality Management in BEs - Considerations for reforming/restructuring a Blood System, including Benchmarking/lessons learnt from other countries in restructuring a Blood system **Marie-Laure Hecquet, France - Stephen Vardy, UK**
13.00 - 14.00	*Ελαφρύ Γεύμα*
14.00 - 14.30	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ 1** **Προεδρείο: Α. Τσαντές** Νεότερα δεδομένα στην περιεγχειρητική διαχείριση της σιδηροπενικής αναιμίας **Ό. Κατσαρού-Φασούλη** *Οργάνωση* GENESIS pharma
14.30 - 16.00	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 3** **«Τρίαθλο Μαγείας: οι μαθητευόμενοι μάγοι της αιμοδοσίας»** **Προεδρείο: Α. Κριεμπάρδης - Σ. Βαλσάμη** - ABO, Rh & Antibody Detection - Type and Screen - Antigen Typing and Crossmatch
16.00 - 16.30	**Διάλογοι ανοσοαιματολογίας: Μ. Πολίτου & Α. Χαϊκάλη** «Transfusion confusion: είναι η γονοτύπηση η πανάκεια;»

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 5 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2019

16.30 - 17.00	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ 2** Automation in Blood Transfusion Labs: Experience with Ortho Solutions **Tommaso Bottalico** *Οργάνωση* Ι. Μ. ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ Α.Ε. ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ
17.00 - 17.30	*Διάλειμμα Καφέ*
17.30 - 19.00	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 4** **«Μεταδιδόμενα με τη μετάγγιση νοσήματα: η γνώση είναι ασφάλεια»** **Προεδρείο: Α. Μούγιου - Α. Βαρακλιώτη** Creutzfeldt Jakob και ασφάλεια των μεταγγίσεων: νεώτερες εξελίξεις **Γ. Καστανιώτης** Μετα μετάγγιση ελονοσία σε μη ενδημικές περιοχές **Β. Μπακαλούδη** Γονοτύπηση περιστατικών P. Vivax: τι μπορούμε να μάθουμε **Ε. Πατσουλά** Ηπατίτιδα Ε και Αιμοδοσία: Άσπρο ή Μαύρο; **Κ. Σταμούλης**
19.00 - 19.30	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ 3** **Προεδρείο: Μ. Παπέ** HTLV infection in Europe – New insights from diagnosis **Carmen de Mendoza, Spain** *Οργάνωση* Abbott
19.30 - 19.45	**ΤΕΛΕΤΗ ΕΝΑΡΞΗΣ - ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ**
19.45 - 20.30	**ΔΙΑΛΕΞΗ Ι** **Προεδρείο: Α. Μανιάτη** Big data in transfusion medicine **Christian Erikstrup, Denmark**
20.30	*Κοκταίηλ υποδοχής*

"Have no fear of perfection...
you'll never reach it"
Salvador Dali

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΣΑΒΒΑΤΟ 6 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2019

09.00 - 10.30	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 5** **«Πρώιμη αναζωογόνηση τραύματος: τι κάνουμε σήμερα τι θα μπορούσε να είναι διαφορετικό το 2020»** **Προεδρείο: Σ. Λακουμέντα - Δ. Δημητρούλης** Η σημασία της έγκαιρα στοχευμένης θεραπείας - **Δ. Δημητρούλης** Ο ρόλος των καινοτόμων προϊόντων: α) Αιμοπετάλια - **Ε. Λυδάκη** β) Πλάσμα - **Β. Κυριακόπουλος**
10.30 - 11.00	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ 4** **Προεδρείο: Π. Κώτση** Modern Tools in Routine and Reference Immunohematology Laboratory **Erwin A. Scharberg, Germany** *Οργάνωση* ΒΑΡΕΛΑΣ Α.Ε. GRIFOLS
11.00 - 11.30	*Διάλειμμα Καφέ*
11.30 - 12.00	**ΔΙΑΛΕΞΗ ΙΙ** **Προεδρείο: Χ. Ματσούκα** CAR-T Cells: που βρισκόμαστε σήμερα, τι μας επιφυλάσσει το μέλλον **Γ. Βασιλόπουλος**
12.00 - 12.30	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ 5** Centralization of the blood supply in The Netherlands: past, present and future **Prof. Anton van Weert** *Οργάνωση* Rontis TERUMOBCT
12.30 - 13.30	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 6** **«Συγκεντρωτισμός ορολογικού ελέγχου: τα δύο πρόσωπα του Ιανού»** **Προεδρείο: Κ. Σταμούλης** Αποτελέσματα & προβλήματα **Β. Ζευγώλης** Συζήτηση **Σχολιαστές: Μ. Παπέ - Χ. Παπαδημητρίου**
13.30 - 14.00	**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ 6** *Οργάνωση* SafeBlood BioAnalytica
14.00 - 14.30	*Ελαφρύ Γεύμα*
14.30 - 16.00	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 7** **«Και τώρα... τι κάνουμε;»** **Προεδρείο: Ε. Θεοδωρή - Β. Κώτση** Πανσυγκολλήσεις - εδώ σε θέλω! **Δ. Καλαντζής** Έγκυος με έμμεση Coombs θετική **Α. Κιουμή** Αντίδραση μετά τη μετάγγιση **Ε. Ζερβού**

ΣΑΒΒΑΤΟ 6 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2019

16.00 - 17.30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 8

«Κριτήρια επιλογής και ασφάλεια του αιμοδότη: παρελθόν (δόγμα), παρών (ενδείξεις) και μέλλον (αιμοεπαγρύπνηση)»

Προεδρείο: Ε. Ζερβού - Δ. Μπουργανός

Γιατί δεν επανέρχονται οι αιμοδότες;
Χ. Παππά

Χαμηλή πίεση πριν την αιμοδοσία: τεκμηριωμένη αιτία αποκλεισμού;
Μ. Μπάκα

Ενδοσκοπικός έλεγχος: παράγοντας κινδύνου για μεταδιδόμενα με την μετάγγιση νοσήματα;
Γ. Καραμανώλης

Ιστορικό επιληψίας: πόσο ασφαλής είναι η αιμοδοσία;
Δ. Πανδής

17.30 - 18.00 *Διάλειμμα Καφέ*

18.00 - 19.30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 9

«Ανιχνεύοντας το μέλλον»

Προεδρείο: Μ. Αντωνέλου - Κ. Κωνσταντόπουλος

Η μετάγγιση ως φλεγμονώδες ερέθισμα
Δ. Αδαμίδου

Επίδραση εγγενών χαρακτηριστικών του αιμοδότη στην κλινική έκβαση της μετάγγισης
Β. Τζούνακας

Μέθοδοι επεξεργασίας αίματος: χαρακτηριστικά προϊόντων και ανοσοτροποποίηση
Μ. Γκανίδου

19.30 - 20.30 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 10

«Διαχείριση αιμοθεραπείας βασισμένη σε ενδείξεις»

Προεδρείο: Σ. Σουρμελής - Εμ. Σπυριδάκης

Διεθνείς συστάσεις για την εφαρμογή προγραμμάτων διαχείρισης αιμοθεραπείας
Α. Αργυρού

Αναγκαιότητα εφαρμογής προγραμμάτων διαχείρισης αιμοθεραπείας
Π. Στρατηγοπούλου

Διαχείριση αιμοθεραπείας: από τη θεωρία στην πράξη
Α. Τσαντές

ΚΥΡΙΑΚΗ 7 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2019

08.30 - 10.30	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 11** **«Μεταγγισιοθεραπεία & Αιμοσφαιρινοπάθειες»** **Προεδρείο: Σ. Λαφιωνιάτης** Αναδυόμενες θεραπείες στη Μ.Α. **Μ. Δημοπούλου** Πρόληψη Α.Ε.Ε στη Δρεπανοκυτταρική: ο ρόλος των μεταγγίσεων **Α. Μάκης** Προκλήσεις στη θεραπεία αποσιδήρωσης **Α. Κουράκλη**
10.30 - 11.00	*Διάλειμμα Καφέ*
11.00 - 12.30	**ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ 12** **«Ευάλωτες ομάδες & Αιμοδοσία»** **Προεδρείο: Μ. Χατζητάκη - Ε. Παππά** "Η χώρα με τους παράξενους ανθρώπους" **Ν. Ανδρικόπουλος** Η αιμοδοσία ως μηχανισμός κοινωνικής ενσωμάτωσης: μία οραματική προσέγγιση σε δύσκολους καιρούς **Χ. Τάτση** Ο ρόλος της "απόρριψης" στην αιμοδοτική συμπεριφορά **Χ. Γιαννουλάκη**
12.30 - 14.30	**ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ 2** (flash presentations)
14.30 - 15.00	**ΛΗΞΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ**

www.hsbt.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας

"Have no fear of perfection...
you'll never reach it"
Salvador Dali

5-7 Απριλίου 2019
Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα

Γραμματεία Συνεδρίου & Ελληνικής Εταιρείας Μεταγγισιοθεραπείας:
ERA ΕΠΕ Ασκληπιού 17
106 80 - Αθήνα
Τηλ.: 210 3634 944
Fax: 210 3631 690
E-mail: info@era.gr
Website: www.era.gr