بسم الله الرحمن الرحیم

راهنمای جیبی

مصرف خون در بالین

«ویژه پزشکان»

مترجمین:

دکتر غریب کریمی

(استادیار – مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون)

دکتر مانا مهران

(پزشک عمومی)

دکتر کیانا امامیان

(پزشک عمومی)

دکتر احمد قره باغیان

(دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی – مؤسسه عالی آموزشی پژوهشی طب انتقال خون)

تهیه و تدوین در انتشارات مرکز تحقیقات انتقال خون

موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون

مرکز تحقیقات

۱۳۹۰

سرشناسه :کینگ، کارن ای.
King, Karen E.
عنوان و نام پدیدآور :راهنمای جیبی مصرف خود در بالین (ویژه پزشکان)/ [کارن. ای کینگ] ؛ مترجمین غریب کریمی...[و دیگران]؛ تهیه و تدوین در انتشارات مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران.
مشخصات نشر :تهران: زهد، ۱۳۹۰.
مشخصات ظاهری :۳۱۳ص.: جدول، نمودار ؛ ۵/۱۹×۵/۹س‌م.
شابک :۴۵۰۰۰ریال: 978-964-2740-38-3
وضعیت فهرست نویسی :فیپا
یادداشت :عنوان اصلی: a physician's handbook,9th.ed, c2008 : Blood transfusion therapy .
یادداشت :مترجمین غریب کریمی، مانا مهران، کیانا امامیان، احمد قره‌باغیان.
موضوع :خون -- انتقال -- دستنامه‌ها
شناسه افزوده :کریمی، غریب، ۱۳۳۷ - ، مترجم
شناسه افزوده :سازمان انتقال خون ایران. مرکز تحقیقات
رده بندی کنگره :RM۱۷۱/ک۹۷ر۲ ۱۳۹۰
رده بندی دیویی :۶۱۵/۳۹
شماره کتابشناسی ملی :۱۵۸۱۳۳۲

راهنمای جیبی

مصرف خون در بالین

(ویژه پزشکان)

گروه مترجمین: دکتر غریب کریمی – دکتر مانا مهران

دکتر کیانا امامیان- دکتر احمد قره باغیان

ناشر: انتشارات زهد

با همکاری مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

نوبت چاپ: اول ناشر،تابستان ۹۰

شمارگان : ۱۵۰۰ نسخه

لیتوگرافی، چاپ و صحافی : مؤسسه فرهنگی انتشاراتی زهد

شابک : ۶ -۳۷-۲۷۴۰- ۹۶۴- ۹۷۸

قیمت : ۴۵۰۰ تومان

نشانی : تهران - بزرگراه شیخ فضل الله نوری – بزرگراه شهید همت – جنب برج میلاد

سازمان انتقال خون ایران www.ibto. Ir

فهرست

مقدمه:

۱. اجزای خون

- مفهوم درمان با اجزای خون ۱۳
- خون کامل ۱۹
- گلبول‌های قرمز خون ۲۵
- گلبول‌های قرمز کم لکوسیت ۲۸
- گلبول‌های قرمز شسته شده ۳۳
- گلبول‌های قرمز منجمد: گلبول قرمز گلیسرول زدایی شده ۳۵
- پلاکت ۳۷
- گرانولوسیت فرزیس (گرانولوسیت حاصل از آفرزیس) ۵۰
- فرآورده‌های پلاسما ۵۴
- فاکتور ضد هموفیلی رسوب کرایو ۵۹
- ترکیبات دارویی اکسیژن رسان ۶۲
- کاهش عوامل بیماریزا ۶۲

۲. مشتقات پلاسمایی

- کنسانتره فاکتور VIII ۶۷
- کنسانتره فاکتور IX ۶۹
- سایر مشتقات پروتئینی پلاسما و محصولات نوترکیب - کنسانتره آنتی ترومبین ۷۱
- آلبومین و بخش پروتئینی پلاسما ۷۶
- افزایش دهنده‌های صناعی حجم پلاسما ۷۹
- ایمنوگلبولین ۸۲
- ایمنوگلبولین Rh ۸۶
- در آینده ۹۱

۳. شیوه‌های مصرف خون

- تجویز خون در جراحی ۹۵
- جایگزین‌های انتقال خون آلوژنیک ۱۰۱
- انتقال خون اورژانس و انتقال خون کلان ۱۱۱
- پیوند اعضای جامد ۱۱۶
- کاربردهای عملی انتقال خون در حاملگی و دوران نوزادی ۱۱۷
- کنترل آلوایمونیزاسیون پلاکتی ۱۳۲
- تجویز خون ۱۳۵

۴. اختلالات انعقادی

- آشنایی با سیستم هموستاز ۱۴۳
- اختلالات پلاکتی ۱۵۵
- اختلالات خونریزی دهنده مادرزادی ۱۵۷
- بیماری‌های خونریزی دهنده اکتسابی ۱۷۴
- داروهای پروهموستاتیک ۱۸۶
- ترومبوفیلی ۱۸۹
- اختلالات فیبرینولیز ۱۹۷

۵. عوارض جانبی تزریق خون

- واکنش‌های حاد تزریق خون ۲۰۱
- واکنش‌های تأخیری ناشی از تزریق خون ۲۲۴

۶. درمان سلولی هماتوپویتیک

- نگرشی به درمان هماتوپویتیک ۲۳۹
- پیش‌ساز سلول‌های خونی در مغز استخوان ۲۴۱
- پیش‌ساز سلول‌های خونی حاصل از آفرزیس ۲۴۷
- پیش‌ساز سلول‌های خونی مشتق از خون بندناف ۲۵۱
- تزریق لکوسیت‌های اهداکننده ۲۵۴
- فاکتورهای رشد خونساز ۲۵۵

- پیوند Nonmyeloablative HPC ۲۶۰
- سلول‌های دندریتیک درپیوندHPC..... ۲۶۱
- درمان تزریق خون در پیوند HPC ۲۶۱

۷. آفرزیس درمانی

- تعریف ۲۶۹
- موارد استفاده ۲۷۰
- نکات اجرایی ۲۸۴
- عوارض درمان با آفرزیس ۲۸۶

باسمه تعالی

مقدمه

امروزه طب انتقال خون به عنوان بخشی از علـوم پزشـکی از جایگاه ویـژه‌ای برخـوردار اسـت و آنچـه کـه موجـب تمـایز روش‌های درمان با تزریق خـون از سـایر مـداخلات درمـانی است، ماهیت اختصاصی فرآیند تهیـه و تزریـق خـون اسـت. تزریق خون به عنوان یـک مـایع بیولوژیـک عـلاوه بـر فوایـد درمانی می‌تواند همراه با عوارض ناخواسـته‌ای شـود، بنـابراین کاربرد بجای خون و از سوی دیگـر شـناخت دقیـق عـوارض می‌تواند به حفظ سلامتی بیمار کمک نماید.

کتاب‌های متعددی در ارتباط با خون و فرآورده‌های خـون در دسترس می‌باشند اما با توجه به فرصـت انـدک پزشـکان، کتابی که بتواند مطالب را به شکل خلاصه و جمع‌بندی شـده در اختیار خواننده قرار دهد، اهمیت خاصی پیدا می‌کند. ایـن دستنامه ویژه پزشکان، که ترجمه ویرایش نهم می‌باشـد و بـه همت همکـاران سـازمان انتقـال خـون ترجمـه شـده اسـت می‌تواند در انتقال مفاهیم کلی و نکات کاربردی طـب انتقـال خون مفید واقع شود.

دکتر حسن ابوالقاسمی
مدیر عامل سازمان انتقال خون ایران

باسمه تعالی

مقدمه مترجمین

این کتاب جیبی که در اختیار علاقمندان بـه طـب انتقال خون قرار گرفته است، ترجمه ویرایش نهم کتاب Blood Transfusion Therapy - A physician's hand book می‌باشد. ترجمـه ویـرایش هفـتم همـین کتـاب قـبلاً توسط گروهی از همکاران پایگـاه منطقـه‌ای آموزشـی تهران در سال ۱۳۸۴ چاپ شـده اسـت. بـا توجـه بـه اهمیـت مطالـب و کـاربردی بـودن محتویـات کتـاب تصمیم گرفته شد ویرایش نهم مجـدداً ترجمـه گـردد. تغییرات مطالب در بخش‌هـای مختلـف کتـاب ایجـاد شـده اسـت و در مجمـوع تعـداد صـفحات در نـسخه انگلیسی کتاب از ۱۷۴ صفحه به ۲۳۶ صـفحه افـزایش یافته است. ضـمن تـشکر از متـرجمین قبلـی، ازکلیـه همکاران حوزه پژوهش و آموزش که در ترجمه و تهیه ویراش فعلی مساعدت نمودنـد بـه ویـژه سـرکار خـانم مقصودی و آقای لطیفیان که در تایپ و صـفحه آرایـی آن همت گماشتند، همچنین از رهنمـود هـای ارزنـده خانم دکتر مرسده خدیر و خـانم دکتـر ویـدا وفاییـان تشکر می شود، امیـد اسـت ایـن کتـاب مـورد قبـول علاقمندان طب انتقال خون قرار گیرد.

مترجمین

فصل اول

اجزای خون

مفهوم درمان با اجزای خون

منظور از درمان با اجزای خون، تجویز یکی از اجزای خون است که بیمار به آن نیاز دارد که این روش در نقطه مقابل تزریق خون کامل قرار دارد.

از آنجایی که یک واحد خون اهدایی می‌تواند برای چندین بیمار مفید واقع گردد، این روش نه تنها موجب حفظ ذخایر خون می‌شود بلکه روشی بهینه برای بیمارانی است که نیازمند تزریق مقادیر زیاد یک جزء خون می‌باشند. می‌توان از یک واحد خون کامل، توسط یک سری مراحل سانتریفیوژ، گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و پلاسما یا کرایوپرسیپیتیت تهیه نمود. (جدول شماره ۱)

همچنین با پالایش پلاسما می‌توان مشتقات مختلفی از قبیل کنسانتره فاکتورهای انعقادی، ایمونوگلوبولین و افزاینده‌های حجم پلاسما تهیه نمود. این محصولات با هدف کاهش یا حذف خطر انتقال ویروس، تحت اقدامات لازم قرار می‌گیرند.

از فن‌آوری آفرزیس می‌توان برای تهیه گلبول قرمز متراکم، پلاسما و پلاکت استفاده نمود. در روش جداسازی پلاکت‌ها می‌توان از یک اهداکننده، پلاکت مورد نیاز بیمار را در حد کافی تهیه نمود و بدین طریق خطر انتقال بیماری‌ها محدود می‌گردد، همچنین می‌توان از فن‌آوری آفرزیس برای تهیه ۲ واحد گلبول قرمز و یا ترکیبات دیگر خونی از یک اهداکننده استفاده نمود.

بنابراین با در دسترس بودن فرآورده‌ها و مشتقات خون، امکان درمان با فرآورده‌های خونی خاص فراهم می‌گردد، این روش مؤثرتر است و اغلب سالم‌تر از مصرف خون کامل می‌باشد.

در زمان تولید کیسه اصلی خون، کیسه‌های جانبی و سوزن کاملاً استریل می‌شوند. به لحاظ این که کل سیستم جمع‌آوری خون، استریل و یکبار مصرف است و هرگز مورد استفاده مجدد قرار نمی‌گیرد، خطر اهدا مشابه هر نوع دیگر خون‌گیری است. از آنجایی که سوزن مصرفی برای فلبوتومی اهداکننده تنها از نوک باز می‌گردد، بسته جمع‌آوری خون (شامل سیستم‌های آفرزیس) سیستمی بسته در نظر گرفته می‌شود.

به هر حال هرگاه که مدخل‌های محل استفاده یک کیسه خون باز گردد، واحد مذکور به عنوان یک سیستم باز در نظر گرفته می‌شود. برای جلوگیری از آلودگی احتمالی باکتریایی واحدهای تهیه شده در سیستم باز، اگر در دمای ۶-۱°C ذخیره شوند باید ظرف ۲۴ ساعت و اگر در دمای ۲۴-۲۰°C ذخیره شوند، باید طی ۴ ساعت مصرف شود.

برای تهیه فرآورده‌هایی که دارای حداکثر مجاز عمر مفید هستند، به منظور اطمینان از بسته بودن سیستم، باید از کیسه‌های جانبی استفاده گردد. همچنین، وسایل ارتباطی استریل نیز در دسترس است این دستگاه‌ها امکان اتصال استریل کیسه‌های پلاستیکی جداشده را نیز فراهم می‌کنند.

جدول ۱: اجزای خون و مشتقات پلاسمایی

جزء/ محصول	ترکیبات	حجم	کاربرد
خون کامل (WB)	گلبول قرمز (هماتوکریت تقریبی ۴۰%)، گلبول سفید، پلاسما، پلاکت	۵۰۰ ml	افزایش توده گلبول قرمز و پلاسم (گلبول‌های سفید و پلاکت فاقد عملکرد، فاکتورهای ناپایدار انعقادی V و VIII پلاسما به مقدار کم)
گلبول‌های قرمز خون (RBCs)	گلبول قرمز (هماتوکریت تقریبی ۷۵%)، پلاسما، گلبول سفید و پلاکت	۲۵۰ ml	افزایش توده گلبول قرمز در کم خونی علامتدار (گلبول‌های سفید و پلاکت فاقد عملکرد)
گلبول قرمز آفرزیس	گلبول قرمز (تقریباً هماتوکریت ۵۵%)	۳۰۰-۳۵۰ ml	افزایش توده گلبول قرمز در کم خونی علامتدار
گلبول‌های قرمز در محلول افزودنی آدنین سالین	گلبول قرمز (هماتوکریت تقریبی ۶۰%)، پلاسما، گلبول سفید و پلاکت کاهش یافته ۱۰۰ ml محلول افزودنی	۳۳۰ ml	افزایش توده گلبول‌های قرمز در کم خونی علامت‌دار (گلبول‌های سفید و پلاکت فاقد عملکرد)

گلبولهای قرمز کم لکوسیت (تهیه شده با فیلتر)	گلبول قرمز بیشتر از ۸۵% از حجم اصلی، گلبول سفید کمتر از $۵*۱۰^{۶}$، تعداد پلاکت کم، پلاسما حداقل	۲۲۵ml	افزایش توده گلبول قرمز, گلبولهای سفید کمتر از $۵*۱۰^{۶}$ به منظور کاهش احتمال واکنش‌های تب‌زا، ایمونیزاسیون به لکوسیت‌ها (آنتی‌ژنهای HLA) با انتقال ویروس سایتومگال (CMV)
گلبولهای قرمز شسته شده	گلبول قرمز (هماتوکریت تقریبی ۷۵%) گلبولهای سفید کمتر از $۵*۱۰^{۸}$، فاقد پلاسما	۱۸۰ml	افزایش توده گلبول قرمز، کاهش خطر واکنش‌های آلرژیک به پروتئین‌های پلاسما
گلبولهای قرمز منجمد، گلبولهای قرمز گلیسرول زدایی شده	گلبول قرمز (هماتوکریت تقریبی ۷۵%)، گلبولهای سفید کمتر از $۵*۱۰^{۸}$، فاقد پلاکت و پلاسما	۱۸۰ml	افزایش توده گلبول قرمز، به حداقل رساندن واکنش‌های تب‌دار و آلرژیک ناشی از انتقال خون، نگهداری گلبول قرمز به مدت طولانی
پلاکت	پلاکت (بیش از $۵/۵*۱۰^{۱۰}$، در هر واحد)، گلبول قرمز، گلبول سفید، پلاسما	۵۰ml	خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی با اختلال عملکرد پلاکتی

پلاکت حاصل از آفرزیس	پلاکت (بیش از $۳*۱۰^{۱۱}$ در هر واحد)، گلبول قرمز، گلبول سفید، پلاسما	۳۰۰ml	مشابه پلاکت و گاهی اوقات آزمایش سازگاری HLA انجام می‌شود.
پلاکت کم لکوسیت	پلاکت (مشابه فوق)، گلبول سفید کمتر از $۵*۱۰^{۶}$ در میزان نهایی پلاکت‌های مخلوط شده	۳۰۰ml	مشابه پلاکت، گلبولهای کمتر از ۵*۱۰۶ باعث کاهش احتمال واکنش‌های تب‌زا آلوایمونیزاسیون به لکوسیت‌ها (آنتی ژنهای HLA، یا انتقال ویروس سایتومگال
FP24, FFP پلاسمای ذوب شده	FFP و FP24: حاوی تمام فاکتورهای انعقادی پلاسمای ذوب شده: کاهش فاکتور V و VIII	۲۲۰ml	درمان بعضی از اختلالات انعقادی
گرانولوسیت حاصل از آفرزیس	گرانولوسیت ها (بیش از $۱*۱۰^{۱۰}$، گلبول سفید چند هسته ای در هر واحد)، لنفوسیت، پلاکت(بیش از $۲*۱۰^{۱۱}$،در هر واحد)،تعدادی گلبول قرمز	۲۲۰ml	تأمین گرانولوسیت برای بیماران انتخابی مبتلا به سپسیس و نوتروینی شدید (گلبول سفید چند هسته ای کمتر از ۵۰۰ در میکرولیتر)

رسوب کرایو فاکتور ضد هموفیلی	فیبرینوژن، فاکتورهای VIII و XIII، فاکتور فون ویلبراند	۱۵ml	کمبود فیبرینوژن، فاکتور XIII، دومین انتخاب در درمان هموفیلی A، بیماری فون ویلبراند، چسب فیبرین موضعی
فاکتور VIII (فاکتور کنسانتره، نوترکیب، فاکتور ۸ انسانی	فاکتور VIII، مقادیر جزئی از سایرپروتئین‌های پلاسما (از لحاظ خالص بودن متفاوت است)	۲۵ml	هموفیلی A (کمبود فاکتور VIII) بیماری فون ویلبراند (برخی از محصولات)
فاکتور IX (کنسانتره، نوترکیب، فاکتور انسانی)	فاکتور IX، مقادیر جزئی از سایرپروتئین‌های پلاسما (از لحاظ خالص بودن متفاوت است)	۲۵ml	هموفیلی B (کمبود فاکتور IX)
آلبومین/ Plasma Protein Fraction PPF	آلبومین، بعضی از گلبولین‌های α و β	(۲۵%) و (۵%)	افزایش حجم خون
ایمونوگلبولین	آنتی بادی های IgG، برای مصرف وریدی یا عضلانی	متفاوت	درمان هیپو یا آگاماگلبولینمی، پیشگیری از بیماری ها، ترومبوسیتوپنی اتوایمیون (فقط وریدی)
ایمونوگلبولین Rh	آنتی D از کلاس IgG برای تزریق وریدی یا عضلانی	۱ml	جلوگیری از بیماری همولیتیک نوزادان ناشی از آنتی‌ژن D، درمان ترومبوسیتوپنی اتوایمیون

آنتی‌ترومبین	آنتی ترومبین، مقادیر جزئی از سایر پروتئین‌های پلاسما	۱۰ml	درمان کمبود آنتی ترومبین
پروتئین C فعال (نوترکیب)	پروتئین C فعال		سپسیس شدید
فاکتور VIIa (نوترکیب)	فاکتور VIIa	۱ml (۱mg) ۲ml (۲mg) ۵ml (۵mg)	دوره‌های خونریزی در هموفیلی A یا B با مهارکننده‌ها (کمبود فاکتور VII)

خون کامل

تعریف

یک واحد خون کامل دارای حجم تقریبی ۵۰۰ میلی لیتر خون و ۷۰ میلی‌لیتر ماده ضدانعقاد/ نگهدارنده است. هماتوکریت یک واحد خون کامل به طور متوسط ۴۴-۳۶ درصد است. خون کامل باید در یخچال دارای کنترل و تنظیم، در دمای $^{\circ}C$ ۶-۱ نگهداری گردد. نیمه عمر خون کامل به ماده نگهدارنده موجود در کیسه خونگیری بستگی دارد. نیمه عمر خون در کیسه‌های حاوی سیترات- فسفات- دکستروز (CPD)۲۱ روز و در کیسه‌های حاوی آدنین-CPD (CPDA-1) ۳۵ روز می‌باشد. (جدول شماره۲)

میـزان ۲ و ۳- دی فسفوگلیـسرات (2,3-DPG)، ملکـول درون سیتوپلاسمی که آزاد شدن اکـسیژن از هموگلـوبین را تسهیل می‌کند، در طول نگهداری خون کاهش پیدا کـرده و پس از تزریق خون، دوباره بازسـازی مـی‌شـود. خـون کامـل ذخیره شده پس از ۲۴ ساعت، حاوی میزان کمی پلاکـت یـا گرانولوسیت زنده می‌باشد. علاوه بر این، سطح فاکتورهای V و VIII انعقادی در طی مدت نگهداری خون کاهش می‌یابند. البته سطح فاکتورهـای انعقـادی پایـدار در واحـدهای خـون کامل در طول نگهداری (فاکتورها) به خوبی حفظ مـی‌شـود. (جدول شماره۳)

موارد کاربرد

خون کامل هم برای افزایش ظرفیت حمل اکسیژن و هم برای افزایش حجم خون تجویز می‌گردد. مورد مـصرف اولیـه آن برای درمان بیمارانی است کـه خـونریزی فعـال داشـته و همچنین در کـسانی کـه بـیش از ۲۵ درصـد از کـل حجـم خونشان را از دسـت داده‌انـد. ایـن بیمـاران در خطـر ایجـاد شوک هموراژیک هستند. مصرف خون کامل، بیمارانی را کـه خونریزی ماسیو دارند (آنهایی که به اندازه یک حجـم خـون تحت تزریق قرار گرفته‌اند، یا بیش از ۱۰ واحد گلبـول قرمـز در مدت زمـانی کمتـر از ۲۴ سـاعت دریافـت کـرده‌انـد) در مقایسه با افرادی که گلبول قرمز و پلاسما دریافت می‌کننـد، با اهداکنندگان کمتری مواجه می کنـد. ایـن روش احتمـال

انتقال بیماری‌های منتقله از طریق اهداکنندگان را کمتر می‌کند. (به انتقال خون ماسیو و اورژانس مراجعه شود)

جدول ۲- خصوصیات خون کامل ذخیره شده به مدت ۳۵ روز در ماده نگهدارنده CPDA-1

	مدت نگهداری (روز)				
	۰	۷	۱۴	۲۱	۳۵
دکستروز پلاسما (mg/dL)	۴۳۲	۳۷۴	۳۵۷	۳۲۴	۲۸۲
سدیم پلاسما (mEq/L)	۱۶۹	۱۶۲	۱۵۹	۱۵۷	۱۵۳
پتاسیم پلاسما (mEq/L)	۳/۳	۱۲/۳	۱۷/۶	۲۱/۷	۱۷/۲
کلراید پلاسما (mEq/L)	۸۴	۸۱	۷۹	۷۷	۷۹
بیکربنات پلاسما (mEq/L)	۱۲	۱۷	۱۲/۵	۱۲/۲	۸
PH خون کامل	۷/۱۶	۶/۹۴	۶/۹۳	۶/۸۷	۶/۷۳
لاکتات خون کامل (mg/dL)	۱۹	۶۲	۹۱	۱۳۰	۲۰۲
لاکتات دهیدروژناز پلاسما (units)	۲۹۶	۱۰۰۲	۱۲۲۲	۱۴۵۷	۱۸۱۶
آمونیاک خون کامل (mg/dL)	۸۲	۲۸۰	۴۲۳	۵۲۱	۷۰۳
هموگلوبین پلاسما (mg/dL)	۰/۵	۱۳/۱	۲۴/۷	۲۴/۷	۴۵/۶
گلبول سفید (10^3/µL)	۷/۲	۴	۳	۲/۸	۲/۴
هماتوکریت (%)	۳۵	۳۶	۳۵	۳۶	۳۶
هموگلوبین گلبول قرمز (g/dL)	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲
گلبول قرمز (10^6/µL)	۴	۴	۳/۹	۳/۹	۳/۹
۳DPG و ۲ گلبول قرمز (mmol/gHb)	۱۳/۲	-	-	-	۰/۷
ATP گلبول قرمز (mmol/gHb)	۴/۱۸	-	-	-	۲/۴۰

بجز در بیمارانی که علاوه بر افزایش ظرفیت حمل اکسیژن نیاز به جایگزینی حجم داشته باشد، مصرف خون کامل ممکن است منجر به افزایش بار گردش خون گردد، به خصوص اگر تزریق سریع انجام شده باشد. اگر بیماری کمبود پلاکت داشته باشد، پلاکت باید تجویز شود. پلاسما

باید برای جایگزین کردن فاکتور انعقادی ناپایدار استفاده شود.

برای مصرف خون کامل تازه (خونی که در طی ۴۸ ساعت اخیر جمع‌آوری شده باشد) در کودکانی که تحت اعمال جراحی پیچیده قرار می‌گیرند، دلیل و توجیه اندکی وجود دارد. به علت محدودیت موارد مصرف خون کامل و مؤثرتر بودن مصرف فرآورده‌های خونی، خون کامل معمولاً استفاده نمی‌شود.

موارد منع مصرف و احتیاط:

خون کامل می‌تواند باعث افزایش بار مایعات شود، بخصوص اگر به طور سریع تزریق گردد. برای بیماران مبتلا به کم‌خونی مزمن خون کامل نباید تجویز شود زیرا که این بیماران دارای حجم خون طبیعی بوده و فقط نیازمند افزایش توده گلبول‌های قرمز می‌باشند و در این بیماران برای کاهش خطر افزایش بار گردش خون باید از گلبول قرمز متراکم استفاده شود. (به فصل ۵: عوارض جانبی انتقال خون مراجعه شود)

میزان و نحوه تجویز:

یک واحد خون کامل در یک فرد بالغ، میزان هموگلوبین را حدود ۱gr/dl و یا هماتوکریت را حدود ۴-۳% افزایش می‌دهد. در کودکان تزریق خون کامل به میزان ۸ml/kg منجر به افزایش تقریبی هموگلوبین به میزان ۱gr/dl خواهد

بود. خون کامل باید از طریق فیلتر مخصوص خون کـه قطـر منافـذ آن ۲۶۰-۱۷۰ میکـرون اسـت، تزریـق شـود. سـرعت تزریق به وضعیت بالینی بیمار بستگی دارد، ولی هر واحد یـا هر عدد کیسه خون باید طی ۴ ساعت تزریق گردد.

جدول ۳- خصوصیات فاکتورهای انعقادی در شرایط آزمایشگاه

فاکتور	غلظت پلاسمای مورد نیاز برای هموستاز*	نیمه عمر فاکتور تزریق شده	میزان بهبود فاکتور (به ازای درصدخون تزریق‌شده)	پایداری در پلاسمای مایع و خون کامل‌ذخیره در (۴°C)
I (فیبرینوژن)	۱۰۰-۱۵۰ mg/dl	۳-۶ روز	۵۰%	ماندگار
II	۴۰U/dl(۴۰%)	۲-۵ روز	۸۰-۴۰%	ماندگار
V	۱۰+-۲۵ u/dl	۱۵-۳۶ ساعت	۸۰%	+ غیر ماندگار
VII	۵-۲۰u/dl (۵-۱۰%)	۷-۳۰ ساعت	۸۰-۷۰%	ماندگار
VIII	۱۰۰-۴۰ u/dl (۱۰۰-۴۰%)	۸-۱۲ ساعت	۸۰-۶۰%	++ غیر ماندگار
IX	۱۰۰-۴۰%	۱۸-۲۴ ساعت	۵۰-۴۰%	ماندگار
X	۲۰-۱۰%	۱/۵-۲ روز	۵۰%	ماندگار
XI	۳۰-۱۵%	۳-۴ روز	۱۰۰-۹۰%	ماندگار
XII	-	-	-	ماندگار
XIII	۵-۱%	۶-۱۰ روز	۱۰۰-۵۰%	ماندگار
vWF	۵۰-۲۵%	۵-۳۰ ساعت	-	غیر ماندگار

*معمولاًبرای هموستاز جراحی مقدار بالاتر ذکر می‌شود.
+ ۵۰% آن تا ۱۴ روز باقی می‌ماند.
++ ۲۵% آن تا ۲۴ ساعت می‌ماند.

گلبول‌های قرمز خون

تعریف

گلبول‌های قرمز متراکم خون پس از جداسازی ۲۰۰-۲۵۰ میلی‌لیتر پلاسما از خون کامل، تهیه می‌شود. مقدار زیادی گلبول قرمز متراکم، با روش آفرزیس تهیه می‌گردد. بکارگیری فن‌آوری آفرزیس امکان جمع‌آوری گلبول قرمز متراکم، یک فرآورده دیگر یا جمع‌آوری ۲ واحد گلبول قرمز متراکم را فراهم می‌کند.

تمام موارد فرآورده‌های گلبول قرمز تهیه شده با فن‌آوری آفرزیس از لحاظ کاربرد، موارد منع مصرف و احتیاط و مقدار با فرآورده‌های خونی تهیه شده از خون کامل مشابه می‌باشد.

واحدهای گلبول قرمز متراکم در دمای ۱-۶°C در یکی از چند نوع مختلف محلول‌های ضدانعقاد/ نگهدارنده ذخیره می‌شوند. این محلول‌ها حاوی مقادیر و انواع مختلفی از عوامل نگهدارنده (مثل بافر، دکستروز، آدنین و مانیتول) هستند. بنابراین فرآورده‌های بدست آمده از گلبول‌های قرمز از لحاظ هماتوکریت و طول عمر متفاوت می‌باشند. گلبول‌های قرمزی که در محلول‌های افزودنی(AS)[1] نگهداری می‌شوند، دارای هماتوکریت ۵۵-۶۵ درصد قابلیت نگهداری به مدت ۴۲ روز می‌باشند، در حالی که گلبول‌های قرمز که در CPDA-۱ نگهداری

1. Additive Solution (AS)

شوند، هماتوکریت ۸۰-۶۵ درصد داشته و نیمه عمر آن ۳۵ روز است گلبول‌های قرمزی که در محلول CPD نگهداری می‌شوند، هماتوکریتی مشابه با گلبول‌های قرمز نگهداری شده در CPD-1 دارند، ولی نیمه عمر آن ۲۱ روز است. گلبول‌های قرمز متراکم به عنوان منبعی از پلاکت‌ها و گرانولوسیت‌های دارای عملکرد، نمی‌باشند. گلبول‌های قرمز متراکم و خون کامل ظرفیت حمل اکسیژن مشابهی دارند زیرا مقدار گلبول‌های قرمز در هر دو یکسان است.

موارد کاربرد

گلبول‌های قرمز خون برای درمان کم خونی در بیمارانی که حجم خون طبیعی داشته و فقط نیاز به افزایش ظرفیت حمل اکسیژن و توده گلبول قرمز دارند، تجویز می‌شود. میزان خون مورد نیاز برای هر بیمار، باید بر اساس وضعیت بالینی بیمار و نه بر اساس مقادیر هماتوکریت و هموگلوبین از پیش تعیین شده باشد.

مصرف گلبول‌های قرمز متراکم برای بیمارانی که نیازی به افزایش حجم خون نداشته و یا نمی‌توانند افزایش حجم خون را تحمل کنند، مثل بیماران کم خون با نارسایی قلبی، نسبت به مصرف خون کامل ارجحیت دارد.

موارد منع مصرف و احتیاط

خطرات تزریق گلبول‌های قرمز خون، مشابه با خطرات تزریق خون کامل است. (به فصل ۵، عوارض تزریق خون مراجعه شود)

میزان و نحوه تجویز

در یک فرد بالغ با حجم خون طبیعی، یک واحد گلبول قرمز، هموگلوبین را در حدود ۱gr/dl و هماتوکریت را حدود ۳% افزایش خواهد دهد. تزریق گلبول قرمز به میزان ۸-۱۰ml/kg در کودکان، باعث افزایش هموگلوبین در حدود ۲gr/dl و هماتوکریت حدود ۶% خواهد شد. گلبول‌های قرمز باید از طریق فیلتر مخصوص خون (۲۶۰-۱۷۰ میکرون) تزریق شوند. هماتوکریت بالاتر گلبول‌های قرمز حاوی CPD یا CPDA-۱، باعث افزایش غلظت شده و سبب کاهش سرعت تزریق می‌شود.

برای کاهش دادن غلظت خون می‌توان ۱۰۰-۵۰ میلی لیتر محلول ایزوتونیک نرمال سالین (۰/۹%) را برای رقیق کردن گلبول‌های قرمز حاوی CPD یا CPDA-۱ به کار برد، اما در انجام این عمل باید خطر افزایش حجم مورد توجه قرار گیرد.

هماتوکریت پایین‌تر موجود در واحدهای گلبول قرمز فشرده حاوی محلول افزودنی، باعث افزایش سرعت تزریق می‌شود. در بیمارانی که در آنها احتمال خطر افزایش حجم خون وجود دارند و همچنین در کودکان، به منظور اجتناب از افزایش حجم مربوط به ۱۰۰ میلی لیتر محلول افزودنی، می‌توان گلبول قرمز ته‌نشین شده به وسیله سانتریفوژ یا رسوب گذاری را مورد استفاده قرار داد.

هیچ محلولی به جز نرمال سالین ایزوتونیک و هیچ داروئی نباید به گلبول‌های قرمز افزوده و یا از طریق همان لوله تزریق شود، مگر اینکه موارد مصرف آن از طرف FDA تأیید گردد. (به موارد مصرف انتقال خون فصل ۳ مراجعه کنید)

گلبول‌های قرمز کم لکوسیت

تعریف

واحدهای گلبول قرمز حاوی $۱۰^{۹}$*۳-۱ لکوسیت هستند. بر اساس استانداردهای AABB (انجمن بانک های خون آمریکا) برای سرویس های انتقال خون و بانک خون، گلبول‌های قرمز کم لکوسیت باید حاوی تعداد لکوسیت کمتر $۱۰^{۶}$*۵ در هر واحد باشند در حالیکه ۸۵% از گلبول‌های قرمز اولیه حفظ شوند، فیلتر خون استاندارد ۱۷۰ میکرونی باعث برداشت لکوسیت ها نمی‌شود. کاهش لکوسیت را باید به وسیله فیلتراسیون هر واحد خون در مرکز خون، بلافاصله بعد از خونگیری (فیلتراسیون قبل از ذخیره سازی)، یا در آزمایشگاه سرویس انتقال خون قبل از توزیع خون (فیلتراسیون آزمایشگاهی[1]) انجام داد.

کاهش دادن لکوسیت را می‌توان در هنگام تزریق خون از طریق عبور دادن خون از یکی از انواع فیلترهای تجاری کنار بستر انجام داد. فیلتراسیون قبل از ذخیره سازی و آزمایشگاهی نسبت به فیلتراسیون کنار بستر دارای چندین مزیت است. به طور کلی این روش‌ها نسبت به فیلتراسیون کنار بستر مؤثرترند، زیرا که با ثبات بیشتری باعث کاهش تا کمتر از $۱۰^{۶}$ لکوسیت در هر واحد می‌شوند. به علاوه فیلتراسیون قبل از ذخیره‌سازی و آزمایشگاهی می‌تواند

1. Laboratory Filtration

موجب دسترسی فوری به گلبول‌های قرمز با کاهش لکوسیت که نیمه عمر نرمال دارند، شود که از نظر محتوای لکوسیت باقیمانده قابل کنترل هستند.

فیلتراسیون قبل از ذخیره‌سازی باعث کاهش سطح تولید سایتوکین در کیسه‌های خون در مدت ذخیره‌سازی خون می‌شود و این امر باعث کاهش واکنش‌های تب زا غیرهمولیتیک ناشی از تزریق خون می‌گردد. فیلتراسیون کنار بستر بیمار، معمولاً مقدار لکوسیت را در خون تزریق شده به $<5*10^{6}$ می‌رساند. و لیکن، موفقیت این روش به مدت زمان نگهداری واحد، لکوسیت اولیه آن واحد و مصرف درست فیلتر، بستگی دارد. انواعی از فیلترهای کاهنده لکوسیت که در کنار بستر بیمار است با افت فشار خون و دیگر عوارض سوء همراه می‌باشند. با توجه به مقوله کنترل کیفی، فیلترهای کنار بستر بیمار روش مناسبی برای کاهش لکوسیت نمی‌باشد.

موارد کاربرد

گلبول‌های قرمز کم لکوسیت برای بیمارانی که مکرراً در اثر تزریق گلبول قرمز یا پلاکت دچار واکنش تب‌زا شده‌اند، تجویز می‌شود. این نوع گلبول‌ها برای پیشگیری از آلوایمونیزاسیون در بیمارانی که با مقادیر زیاد یا طولانی مدت تحت درمان با خون می‌باشند، مصرف می‌شود.

بیمارانی که به طور مکرر خون دریافت کرده و یا خانم‌هایی که حاملگی‌های متعدد داشته‌اند، ممکن است به سبب آنتی‌ژن‌های لکوسیتی دچار آلوایمونیزاسیون شوند.

آلوایمونیزاسیون می‌تواند خود را به صورت واکنش‌های تب‌زای ناشی از انتقال خون و یا به صورت مقاومت به تزریق پلاکت نشان دهند. (به قسمت پلاکت مراجعه شود)

مطالعات نشان داده است که لکوسیت‌های آلوژنیک مسئول ظهور آلوایمونیزاسیون نسبت به آنتی‌ژن‌های HLA می‌باشند و آنتی‌بادی‌های ساخته شده علیه آنتی‌ژن‌های لکوسیتی عامل اکثر واکنش‌های مکرر تب‌زای ناشی از تزریق خون هستند.

بیمارانی که به طور مکرر واکنش‌های تب‌زای غیر همولیتیک ناشی از انتقال خون را نشان می‌دهند، باید اجزای خونی کم لکوسیت دریافت کنند.

مصرف پیشگیرانه فرآورده‌های خونی کم لکوسیت احتمال آلوایمیونیزاسیون اولیه نسبت به آنتی‌ژن‌های لکوسیت را کاهش می‌دهد.

بیمارانی که احتمال آلوایمونیزاسیون در آنها بیشتر است (مثال: بیمارانی که نیاز به تزریق مداوم خون دارند) کاندید مناسبی برای مصرف فرآورده‌های خونی کم لکوسیت به منظور پیشگیری می‌باشند. اقدام به مصرف فرآورده‌های خونی کم لکوسیت به منظور پیشگیری و کاهش احتمال آلوایمونیزاسیون باید قبل از اولین تزریق خون صورت پذیرد. این تصمیم شامل مصرف پلاکت‌های کم لکوسیت و گلبول

قرمز کم لکوسیت می‌باشد. (به قسمت پلاکت کم لکوسیت مراجعه کنید).

بیمارانی که ایمنی آنها سرکوب شده است و از نظر ویروس سایتومگال سرونگاتیو هستند، مثل بیماران تحت پیوند آلوژنیک سلول‌های پیشتاز خون مستعد به عفونت شدید سیتومگال ناشی از تزریق خون می‌باشند.

اگر چه این مسئله مورد بحث و گفتگو است ولیکن مطالعات بالینی در چنین بیمارانی نشان داده است که اجزای خونی کم لکوسیت به اندازه اجزای خونی به دست آمده از اهداکنندگانی که از نظر ویروس سایتومگال سرونگاتیو هستند در جلوگیری از انتقال عفونت سایتومگال مؤثر است.

تزریق اجزای سلولی خون همراه با تعدیل ایمنی است، به این معنی که سبب ایجاد تغییراتی در عملکرد ایمنی میزبان می شود. در یک دوره‌ای، از این ویژگی برای طولانی کردن بقا پیوند کلیه استفاده شد. ولی این روش بوسیله درمان با داروهای پیشرفته سرکوب کننده ایمنی جایگزین شده است. بیشتر مطالعات آینده‌نگر (ولی نه همه آنها) نشان داده است که مصرف خون کم لکوسیت باعث کاهش بروز عفونت زخم در بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند، می‌شود. اگر چه مکانیسم این اثر هنوز نا مشخص است و مصرف فیلترهای کاهش دهنده لکوسیت مورد بحث است. اگر چه استفاده از کاهش کامل لکوسیت در بسیاری از کشورها مورد نیاز است ولیکن هنوز این مسئله در ایالات

متحده مورد بحث و بررسی است. کاهش کامل داوطلبانه لکوسیت در فرآورده‌های خونی بوسیله بسیاری از مراکز انتقال خون در حال اجرا می‌باشد.

موارد منع مصرف و احتیاط

بیمارانی که گلبول‌های قرمز کم لکوسیت دریافت می‌کنند، در معرض همان خطراتی می باشند که دریافت کنندگان قرمز متراکم خون هستند. میزان گلبول های قرمز در فراورده گلبول‌های قرمز کم لکوسیت، ۱۰-۵% کمتر می‌باشد، که این به دلیل از دست رفتن آن در فیلترها است. این فرآورده (گلبول‌های قرمز کم لکوسیت) به منظور جلوگیری از بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) ناشی از انتقال خون، مصرف ندارد، به دلیل این که مواردی از GVHD پس از مصرف گلبول‌های قرمز کم لکوسیت گزارش شده است. در حال حاضر فقط خون اشعه دیده باید برای جلوگیری از GVHD ناشی از تزریق خون مورد استفاده قرار گیرد.

میزان و نحوه تجویز

واحدهای خونی کم لکوسیت که بوسیله فیلتراسیون قبل از ذخیره سازی یا فیلتراسیون آزمایشگاهی تهیه می‌شوند، باید از طریق یک فیلتر تزریق خون تجویز شوند. مصرف فیلترهای کاهنده لکوسیت کنار بستر می‌تواند، نیاز فیلترهای استاندارد خون را از بین ببرند.

کارکنان درمانی که خون را از طریق فیلترهای کاهش لکوسیت کنار بستر تزریق می‌کنند، برای کاهش بهینه لکوسیت ها، تأمین سرعت قابل قبول جریان خون و اطمینان از عدم اتلاف بیش از حد گلبول‌های قرمز در این فیلترها، باید با موارد مصرف آن ها آشنا باشند.

گلبول‌های قرمز شسته شده

تعریف

گلبول‌های قرمز توسط ۲-۱ لیتر نرمال سالین استریل و با استفاده از ماشین های مخصوصی شسته می‌شوند. گلبول‌های قرمز شسته شده در سالین استریل معمولاً با هماتوکریت ۸۰-۷۰% و حجم تقریبی ۱۸۰ میلی لیتر معلق می‌شوند. شستشو با سالین، باعث حذف پلاسما بجز مقدار اندکی از آن می‌شود. تعداد لکوسیت را کاهش و پلاکت ها و بقایای سلولی را حذف می کند. شستشو با سالین در هر زمانی از عمر مفید یک واحد خون می‌تواند انجام شود، ولی به دلیل این که شستشو معمولاً در یک سیستم باز صورت می‌گیرد، گلبول‌های قرمز حاصله فقط به مدت ۲۴ ساعت در دمای $^{\circ}C$ ۶-۱ قابل نگهداری است.

موارد کاربرد

اندیکاسیون اصلی تجویز گلبول‌های قرمز شسته شده در افراد بالغ برای جلوگیری از واکنش‌های شدید عود کننده

آلرژیک می‌باشد. در بیمارانی که کمبود IgA یا کمبود هاپتوگلوبولین دارند و در معرض خطر آنافیلاکسی هستند، مصرف گلبول قرمز شسته شده می‌تواند از واکنش‌های تهدیدکننده حیات جلوگیری کند. در بیمارانی که در معرض ریسک بالای افزایش پتاسیم ناشی از انتقال خون هستند، مصرف گلبول‌های قرمز شسته شده توصیه می‌شود. در صورتی که گلبول‌های قرمز کم لکوسیت توصیه شده باشد، گلبول‌های قرمز شسته شده نباید مصرف شود.

موارد منع مصرف و احتیاط

به علت خطر عفونت‌های باکتریایی، گلبول‌های قرمز شسته شده باید در دمای ۶°C-۱ نگهداری شوند و نباید بیش از ۲۴ ساعت پس از تهیه ذخیره گردند. شستشو باعث از بین رفتن ۲۰%-۱۰% از گلبول‌های قرمز می‌شود. خطرات تزریق گلبول‌های قرمز شسته شده مشابه با گلبول‌های قرمز می‌باشد. گلبول‌های قرمز شسته شده قادر به انتقال هپاتیت و سایر بیماری‌های عفونی هستند. به دلیل این که این محصول حاوی تعداد کافی لکوسیت زنده است، از بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) ناشی از تزریق خون جلوگیری نمی کند.

میزان و نحوه تجویز

تمامی واحدها باید از طریق فیلتر تزریق خون که قطر منافذ آن ۲۶۰-۱۷۰ میکروفیلتر است، تجویز شود. چون هر

واحد گلبول قرمز شسته شده، دارای میزان کمتری توده گلبول قرمز نسبت به یک واحد گلبول قرمز متراکم است، بیمارانی که به صورت مزمن تحت تزریق گلبول قرمز شسته قرار می‌گیرد، برای رسیدن به هماتوکریت مطلوب نیاز به تزریق واحدهای بیشتری دارند.

گلبول قرمز منجمد: گلبول قرمز گلیسرول‌زدایی شده[1]

تعریف

گلبول‌های قرمز منجمد به صورت اضافه کردن گلیسرول (یک عامل محافظت کننده از سرما) به خونی که معمولاً کمتر از ۶ روز از اهدا آن گذشته باشد، تهیه می‌شوند. امکان بازیابی گلبول های قرمز تا سه روز بعد از انقضاء و سپس منجمد کردن آنها وجود دارد، سپس این واحد در برودت $^{\circ}C$ ۶۵- یا $^{\circ}C$ ۲۰۰- (بسته به غلظت ماده محافظت کننده از سرما) برای مدت زمان حداکثر ۱۰ سال منجمد باقی می‌ماند. وقتی که واحد مذکور ذوب شود، بوسیله مجموعه‌ای از محلول‌های سالین- گلوکز شسته می‌شود تا گلیسرول آن حذف گردد. سپس این واحد با سالین استریل مخلوط و این ترکیب دارای هماتوکریت ۸۰%-۷۰% می‌باشد. محصول نهایی باید حداقل ۸۰% حجم اصلی گلبول قرمز را داشته باشد. انجام فرآیند ذوب و

1. Deglycerolized

گلیسرول‌زدایی منجر به طولانی شدن زمان بین درخواست و آماده شدن آن می‌شود. در صورت تهیه این محصول در سیستم باز، باید در دمای ۶-۱ $^{\circ}C$ و نباید بیش از ۲۴ ساعت نگهداری شود. زمانی که شستشو در یک سیستم بسته انجام گیرد، واحد فوق در دمای ۶-۱ $^{\circ}C$ به مدت ۱۴ روز قابل نگهداری است.

موارد کاربرد

از این روش می‌توان برای نگهداری طولانی مدت واحدهای گلبول قرمز دارای فنوتیپ کمیاب و گلبول‌های قرمز اتولوگ بهره برد. از آنجایی که گلیسرول‌زدایی به شستشو وسیع احتیاج دارد، این محصول برای بیمارانی که سابقه واکنش‌های آلرژیک شدید دارند، مانند بیماران با کمبود IgA، بسیار مناسب می‌باشد.

برای کاهش لکوسیت به تنهایی، مصرف گلبول‌های قرمز منجمد گلیسرول‌زدایی شده، توصیه نمی‌شود.

موارد منع مصرف و احتیاط

گلبول‌های قرمز منجمد دی گلیسرولیزه، همان خطرات گلبول‌های قرمز شسته شده را دارند. این فرآورده توانایی انتقال بیماری‌های عفونی را دارد و نشان داده شده است که حاوی لنفوسیت‌های زنده می‌باشد.

میزان و نحوه تجویز

تمامی واحدها باید از طریق فیلتر تزریق خون با منافذ دارای قطر ۲۶۰-۱۷۰میکرون تجویز شود. گلبول‌های قرمز دی‌گلیسرولیزه به دلیل از دست رفتن گلبول‌های قرمز در طی مراحل شستشو، توده کمتری از گلبول‌های قرمز را تأمین می‌کنند. بنابراین بیمارانی که تحت تزریق با این واحدها قرار می گیرند، برای رسیدن به هماتوکریت مناسب، نیازمند تزریق واحدهای بیشتری هستند.

پلاکت‌ها

تعریف

پلاکت‌ها از طریق سانتریفوژ کردن واحدهای منفرد خون کامل، تهیه می‌شوند و به این موارد اهدا پلاکت تصادفی یا پلاکت بدست آمده از خون کامل گفته می‌شود. پلاکت‌ها باید حاوی حداقل $۵/۵*۱۰^{۱۰}$ پلاکت در میزان کافی پلاسما باشند (معمولاً ۷۰-۵۰ میلی لیتر)، تا PH بیشتر از ۶/۲ در طول دوره نگهداری حفظ گردد.

پلاکت‌هایی که در بانک خون به مدت ۵ روز در دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد با تکان مداوم و ملایم نگهداری می‌شوند، پس از تزریق، تقریباً افزایش شمارش پلاکتی و بقاء طبیعی دارند. به طور معمول پلاکت‌ها قبل از توزیع، مخلوط (pooled) می‌شوند، در صورتی که عمل مخلوط

شدن در یک سیستم باز انجام شود، پلاکت‌ها باید در طی ۴ ساعت تزریق شوند.

تجویز پلاکت برای درمان خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی (شمارش پلاکت معمولاً زیر ۵۰۰۰۰/μL) یا برای بیمارانی که عملکرد پلاکتی غیر طبیعی دارند (ارثی یا اکتسابی)، مورد استفاده واقع می‌شود. پلاکت‌ها در طول جراحی یا قبل از جراحی‌های وسیع و تهاجمی در بیماران دارای شمارش پلاکتی کمتر از ۵۰۰۰۰/μL نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تجویز پلاکت به منظور پیشگیری، برای آن دسته از بیمارانی که شمارش پلاکتی کمتر از ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰/μL دارند که از هیپوپلازی مغز استخوان به دلیل شیمی درمانی، تهاجم تومور یا آپلازی اولیه ناشی می‌شود، توصیه می‌گردد. این دامنه برای بیمارانی که مشکلات بالینی پیچیده دارند، بالاتر است. هیچ مدرکی وجود ندارد که ثابت کند مصرف پلاکت برای پیشگیری در انتقال خون ماسیو یا جراحی قلب مفید می‌باشد.

موارد منع مصرف و احتیاط

تزریق پلاکت در بیمارانی که تخریب سریع پلاکتی دارند، مانند پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP)[1] و انعقاد درون عروقی منتشر (DIC)[2] به منظور افزایش پلاکت، تزریق پلاکت به تنهایی روش بالینی مناسبی نمی‌باشد. در چنین بیمارانی، تزریق پلاکت فقط در صورت وجود خونریزی فعال و کنترل دقیق بالینی انجام می‌گیرد. استفاده از پلاکت، در بیماران مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP)[3] و ترومبوسیتوپنی ناشی از مصرف هپارین (HIT)[4]، تقریباً منع مصرف دارد. در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از سپتی سمی یا بزرگ شدن طحال نیز تزریق پلاکت ممکن است افزایشی در تعداد پلاکت نشان ندهد.

پس از تزریق پلاکت ممکن است، تب، لرز و واکنش‌های آلرژیک ایجاد شود. در این موارد تب نباید با داروهای تب بر حاوی آسپرین (استیل سالیسیلیک اسید) درمان شود، زیرا آسپرین عملکرد پلاکت را مهار خواهد کرد.

تزریق‌های مکرر پلاکت باعث آلوایمونیزاسیون نسبت به HLA و سایر آنتی ژن‌ها می‌شود و می‌تواند منجر به بروز

---

1. Idiopathic Throbocytopenic Purpura
2. Disseminated Intravascular Coagulation
3. Thromitic Thrombocytopenic Purpura
4. Heparin-induced Thrombocytopenia

(مقاومت)[1] شود، حالتی که با عدم پاسخ به تزریق پلاکت آشکار می‌گردد (به قسمت کنترل آلوایمونیزاسیون پلاکتی در فصل ۳ مراجعه شود). به نظر می‌رسد برخی از واکنش‌های تزریق مربوط به تجمع سایتوکاین‌ها در پلاکت‌های نگهداری شده است، بنابراین پیشنهاد می‌شود با استفاده از پلاکت‌هایی که کمتر از ۳ روز نگهداری شده اند یا از طریق کاهش لکوسیت پلاکت‌ها قبل از ذخیره سازی، از بروز این واکنش جلوگیری شود. هر محصول پلاکت، ممکن است حاوی تا ۰/۵ml گلبول قرمز در هر واحد باشد که این مقدار در پلاکت‌های مخلوط ۲-۴ml است. به علت وجود تعداد کم گلبول‌های قرمز در پلاکت تزریقی، بیمارانی که D منفی (D-negative) هستند، عموماً فقط باید از یک اهداکننده D منفی پلاکت دریافت کنند.

چنانچه مجبور به تزریق پلاکت D مثبت به کودکان یا خانم‌های D منفی که احتمال بچه‌دار شدن را دارند باشیم، جلوگیری از ایمونیزاسیون D با استفاده از ایمونوگلوبولین Rh باید در نظر گرفته شود. پلاسمای موجود در واحدهای پلاکتی ناسازگار از نظر ABO می‌تواند باعث ایجاد آزمایش آنتی‌گلبولین مستقیم (DAT)[2] مثبت و به ندرت باعث ایجاد همولیز در فرد گیرنده شود. در صورت امکان، باید پلاکت‌های سازگار از نظر سیستم ABO انتخاب

---

1. Refractory
2. Direct Antiglobulin Test

شوند. تزریق سریع پلاکت می‌تواند باعث افزایش حجم در گردش و سایر مشکلات ناشی از افزایش حجم داخل عروقی شود.

خطرات بیماری‌های عفونی قابل انتقال از طریق تزریق پلاکت، مشابه با گلبول‌های قرمز می‌باشد. از آنجایی که پلاکت‌های اهداکنندگان مختلف به منظور به دست آوردن میزان کافی پلاکت برای یک فرد بالغ، از مخلوط شدن بدست می‌آیند، بنابراین خطرات آن نیز متعدد است. آلودگی باکتریایی پلاکت باید مورد توجه قرار گیرد، زیرا این محصول در دمای اتاق نگهداری می‌شود. اقدامات پیشگیری کننده شامل حذف قسمت ابتدایی خون از طریق کیسه کوچک جنبی و روش‌های ردیابی آلودگی باکتریایی قبل از توزیع محصول، ۱۰۰% مؤثر نمی‌باشد و سپسیس ناشی از انتقال خون هنوز یک مسئله مهم است.

میزان و نحوه تجویز

میزان معمول برای بیماری که خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی دارد یک واحد پلاکت به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن (معمولاً ۸-۴ واحد برای یک فرد بالغ) است. یک واحد پلاکت معمولاً شمارش پلاکتی را در یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی به میزان ۵۰۰۰/µL افزایش می دهد. عدم موفقیت مکرر در ایجاد هموستاز یا افزایش شمارش پلاکتی مورد انتظار متعاقب تزریق پلاکت، می‌تواند حاکی از مقاومت یا رفراکتوری باشد. پدیده مقاومت به علل

ایمونولوژیک، در اغلب موارد به دلیل ایجاد آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های HLA و ندرتاً آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی است. حالت مقاومت بالینی می‌تواند به دلیل خونریزی، آمفوتریسین، بزرگی طحال، انعقاد درون عروقی منتشر، تب، عفونت یا پیوند مغز استخوان باشد. این حالت می‌تواند بر اساس پاسخ بالینی ضعیف نسبت به پلاکت تزریق شده و افزایش کم تعداد پلاکت پس از تزریق باشد.

محاسبه افزایش تعداد پلاکت تصحیح شده به صورت دقیق از رابطه زیر امکان‌پذیر می‌باشد:

$$CCI = \frac{(Post - tx\ plt\ ct) - (pre - tx\ plt\ ct) \times BSA \times 10^{11}}{Number\ of\ platelets\ transfused}$$

هر واحد پلاکت شامل حداقل $۵/۵*۱۰^{۱۰}$ پلاکت و هر واحد پلاکت آفرزیس شامل حداقل $۳*۱۰^{۱۱}$ پلاکت است.

یک CCI بیشتر از ۷/۵ تا ۱۰ (از نمونه‌ای که ۱۰ دقیقه تا ۱ ساعت پس از تزریق تهیه شده باشد) یا یک CCI بیشتر از ۴/۵ (از نمونه‌ای که ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از تزریق تهیه شده باشد) بیانگر پاسخ مطلوب است. (یعنی نشانگر حالت مقاومت و رفراکتوری نمی‌باشد)

CCI=Corrected counl increment — افزایش تعداد تصحیح شده

Post-tx pIt ct= — شمارش پلاکت بعد از تزریق

Pre-tx pIt ct= — شمارش پلاکت قبل از تزریق

BSA — سطح بدن بر حسب متر مربع

در بیمارانی که مکرراً پاسخ بالینی نامطلوب دارند و یا پاسخ CCI در ساعت اول نامناسب باشد، احتمالاً بیانگر پدیده مقاومت با منشاء ایمونولوژیک است و باعث مشکل در درمان می‌شود. (درمان آلوایمونیزاسیون پلاکتی در بخش ۳ ملاحظه می‌شود).

در بیمارانی که حالت مقاومت به دلیل ظهور آنتی بادی علیه سیستم HLA یا آلوآنتی بادی‌های ضد پلاکتی وجود دارد، معمولاً قبل از تزریق باید آزمایش‌های سازگاری HLA و پلاکت انجام گیرد.

بیمارانی که پاسخ CCI ساعت اول مطلوب، ولی CCI ساعت بیست و چهار نامناسب دارند، احتمالاً دارای حالت مقاومت به علل غیر ایمونولوژیک بوده و نیازمند تزریق به میزان و دفعات بیشتر پلاکت هستند.

پلاکت‌ها باید از طریق فیلتر تزریق خون با منافذ دارای قطر ۲۶۰-۱۷۰میکرون تجویز شوند. آزمایش پلاکت ها از نظر سازگاری گلبول‌های قرمز لازم نیست، مگر این که گلبول‌های قرمز قابل رؤیت در واحد پلاکتی، بیش از ۲ میلی لیتر باشند. با توجه به این که پلاکت‌ها دارای آنتی ژن‌های سیستم ABO می‌باشند که ممکن است افزایش شمارش پس از تزریق آن ها را کاهش دهد، بنابراین تجویز پلاکت اهداکنندگانی که از نظر ABO با پلاسمای فرد گیرنده سازگاری داشته باشند، ارجح است.

همچنین اگر مقادیر زیادی پلاکت به گیرندگانی که حجم خون کمی دارند، تزریق شود، بهتر است که پلاسمای

فرد اهداکننده یا گلبول‌های قرمز فرد گیرنده سازگاری داشته باشد.

واحدهای پلاکتی را می‌توان قبل از تزریق مخلوط کرد و یا بطور جداگانه تزریق کرد. به منظور جلوگیری از افزایش بار مایعات یا کاهش انتقال پلاسمای ناسازگار از نظر سیستم ABO، می‌توان حجم واحدهای پلاکتی را کاهش داد.

پلاکت‌ها را باید در طی ۴ ساعت پس از مخلوط کردن تزریق کرد. برای بیمارانی که در خطر ایجاد GVHD هستند باید پلاکتی که تحت اشعه قرار گرفته است تجویز شود، این انتخاب هم به منظور فرآیند بیماریشان است و هم اینکه آنها فرآورده‌هایی با سازگاری HLA دریافت کرده باشند.

پلاکت فرزیس

تعریف

پلاکت‌های حاصل از آفرزیس[1] از یک اهداکننده منفرد در طی مراحل ۲-۱ ساعته سیتافرزیس[2] به دست می آید و حاوی حداقل $3*10^{11}$ پلاکت است. این تعداد معادل ۶-۵ واحد پلاکتی است. حجم پلاسما در این محصول بین ۴۰۰-۲۰۰ میلی لیتر متغیر است.

بسته به روش آفرزیس، تعداد لکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز موجود، متفاوت هستند. پلاکت‌های جمع‌آوری شده با

1. Apheresis
2. Cytapheresis

فن‌آوری‌های پیشرفته را زمانی مـی‌تـوان بـه عنـوان کـاهش لکوسیت یافته تلقی کرد که کنترل کیفیـت، تحـت مقـررات موجود مربوط به اصول صحیح تولیـد (GMP)[1] انجـام یافتـه باشد.

موارد کاربرد

موارد کاربرد بالینی پلاکت‌های تهیه شده به روش آفـرزیس همانند پلاکت تهیه شده به روش معمول است. پلاکـت‌هـای حاصل از آفرزیس ممکن است در بیمارانی که دچار مقاومـت پلاکتی نشده‌اند، استفاده داشته باشد. پلاکت‌های تهیه شـده به روش آفـرزیس کـه آزمـایش سـازگاری از نظـر HLA یـا سازگاری با فرد گیرنده بر روی آن‌ها انجام مـی‌گیـرد، بـرای بیمارانی مصرف می‌شوند که با مصرف پلاکت‌های تهیه شده از خون کامل به علت آلوایمونیزاسیون نسبت به HLA پاسـخ نمی‌دهند. پزشکانی که بیماران مقـاوم بـه پلاکـت را درمـان می‌کنند، برای تعیین بهترین روش درمانی، بایـد بـا مـسئول امور پزشکی واحد انتقال خون مشورت نماینـد. (بـه قـسمت کنترل آلوایمونیزاسیون پلاکت مراجعه شود)

1. Good Manufacturing Practice

موارد منع مصرف و احتیاط

عوارض و خطرات آن مشابه با پلاکت است. واکنش‌های حاد همولیتیک ناشی از تزریق پلاکت‌های حاصل از آفرزیس حاوی پلاسمای ناسازگار از نظر سیستم ABO گزارش شده است.

میزان و نحوه تجویز

یک واحد پلاکت تهیه شده به روش آفرزیس معمولاً در یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی باعث افزایش شمارش پلاکت به میزان ۳۰۰۰۰-۶۰۰۰۰/µL خواهد شد. آزمایش‌های سازگاری مشابه با پلاکت راندوم می‌باشد. در خصوص پلاکت‌های تهیه شده به روش آفرزیس که تکنیک بکارگرفته شده امکان وجود ۲ml یا حجم بیشتری از گلبول قرمز را فراهم می‌کند، باید آزمایش سازگاری گلبول‌های قرمز انجام شود. ترجیحاً پلاسمای اهداکننده باید از نظر سیستم ABO، سازگار با گلبول‌های قرمز فرد گیرنده باشد. نحوه تجویز نیز مشابه با پلاکت‌های راندوم است.

پلاکت‌های کم لکوسیت

تعریف

پلاکت‌ها حاوی لکوسیت هستند (تقریباً $۰/۵-۱*۱۰^{۸}$ لکوسیت در هر واحد پلاکت)، که بوسیله فیلتر استاندارد ۱۷۰ میکرونی تزریق خون، جدا نمی‌شوند. واحدهای پلاکتی

کم لکوسیت باید حاوی لکوسیت به میزان کمتر از $۸/۳*۱۰^{۵}$ در هر واحد باشند و زمانی که مخلوط می‌شوند، میزان نهایی باید کمتر از $۵*۱۰^{۶}$ باشد. تعداد لکوسیت‌های باقیمانده در این محصول پس از کاهش لکوسیت، بسته به نوع پلاکت، تعداد واحدهای تهیه شده و نوع روش به کار گرفته شده در کاهش لکوسیت، متغیر است.

عبور پلاکت‌ها از فیلترهای کاهنده لکوسیت موجب می‌شود که معمولاً ۹۹/۹% از لکوسیت‌ها و کمتر از ۱۰% پلاکت‌ها از این محصول جدا شوند.

موارد کاربرد

به قسمت گلبول‌های قرمز کم لکوسیت بحث شده قبلی مراجعه شود. پلاکت‌های کم لکوسیت به عنوان پیشگیری از آلوایمونیزاسیون نسبت به سیستم HLA در بیماران انتخابی که بصورت دراز مدت تحت درمان با اجزای خونی قرار می گیرند، استفاده می‌شوند. تصمیم‌گیری برای مصرف پلاکت‌های کم لکوسیت به منظور اجتناب از آلوایمونیزاسیون، باید به صورت بهینه قبل از اولین تزریق انجام گیرد. اتخاذ این تصمیم بیانگر لزوم مصرف گلبول‌های قرمز کم لکوسیت، به منظور اطمینان از مصرف فرآورده‌های کم لکوسیت در خصوص تمام فرآورده‌های سلولی است. کاهش لکوسیت پلاکت‌ها، در کاهش خطر انتقال CMV نیز مؤثر است.

موارد منع مصرف و احتیاط

اگر چه مصرف پلاکت کم لکوسیت، واکنش‌های تب‌دار را در بیمارانی که از قبل نسبت به آنتی‌ژن‌های HLA آلوایمونیزه شده‌اند از بین می‌برد، اما مصرف آن‌ها عدم افزایش شمارش پلاکتی یا کاهش بقاء پلاکت را بهبود نمی‌بخشد. به منظور افزایش شمارش پلاکتی مناسب در چنین بیمارانی تقریباً همیشه نیاز به مصرف پلاکت‌های کراس مچ شده یا سازگار از نظر سیستم HLA می‌باشد.

مطالعات بالینی نشان می‌دهد که واکنش‌های مختلف (مانند لرز) به علت تزریق پلاکت‌هایی است که برای چندین روز ذخیره شده‌اند. مستندات علمی، این نکته را نشان می‌دهند که چنین واکنش‌هایی ممکن است به علت تزریق سیتوکین‌ها، شامل اینترلوکین‌ها (IL8,IL6,IL1) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α)[1]، که در طول نگهداری توسط لکوسیت‌ها تولید می‌شوند، ایجاد شوند. هیچ مطالعه‌ای نشان نداده که این واکنش‌ها بوسیله فیلتراسیون در کنار بستر بیمار قابل ممانعت می‌باشد، اگر چه اطلاعات بالینی نشان داده است که کاهش لکوسیت قبل از نگهداری می‌تواند باعث کاهش میزان بروز چنین واکنش‌هایی شود.

سایر خطرات مشابه با پلاکت‌هایی است که روند کاهش لکوسیت در آن‌ها انجام نشده است.

---

1. Tumor Necrosis Factor-α

میزان و نحوه تجویز

افرادی که پلاکت‌های کم لکوسیت را تهیه مـی‌کننـد و یا پلاکت‌ها را از طریق فیلترهای کـاهش دهنـده لکوسـیتی تجویز می‌کنند، باید با مصرف این وسایل که انواع مختلـف و متفاوت دارند، آشنا باشند. فیلترهای کاهش دهنده لکوسیت برای هر جزء خونی خاص تولید می‌شوند و بایـد در انتخـاب یک فیلتر مناسب، دقت و توجه لازم صـورت گیـرد. مـصرف فیلتر کاهش دهنده لکوسیتی در تزریق پلاکت در کنار بستر بیمار، احتیـاج بـه سـایر فیلترهـای تزریـق خـون را مرتفـع می‌سازد.

پلاکت‌های کم لکوسیت حاصل از آفرزیس

تجهیزات سیتافرزیس قـادر اسـت محتـوای لکوسـیت پلاکت‌های حاصل از آفرزیس را به میزان کمتر از $5*10^6$ در هر واحد کاهش دهد. به نظر می‌رسد کـه پلاکـت‌هـای کـم لکوسیت حاصل از آفرزیس مزیتـی نـسبت بـه پلاکـت‌هـای مخلوط شده کم لکوسیت، از نظر کـاهش آلوایمونیزاسـیون و حالت مقاومت در بیمارانی که به صورت دراز مدت به تزریـق پلاکت نیاز دارند، نداشته باشند. (به مبحث پلاکت‌هـای کـم لکوسیت مراجعه شود)

گرانولوسیت فرزیس (گرانولوسیت حاصل از آفرزیس)

تعریف

گرانولوسیت‌ها معمولاً به روش سیتافرزیس از یک اهداء منفرد تهیه می‌شوند. همچنین ممکن است به عنوان "بافی‌کوت"[1]، از واحدهای مجزای خون تازه برای تزریق گرانولوسیت به نوزادان آماده شوند. هر واحد شامل تعداد مساوی یا بیش از $1*10^{10}$ گرانولوسیت، تعداد متغیری از لنفوسیت، پلاکت و گلبول‌های قرمز است. سپس هر واحد گرانولوسیت در ۳۰۰-۲۰۰ میلی لیتر پلاسما به حالت تعلیق در می‌آید. برای جمع‌آوری گرانولوسیت‌ها از هیدروکسی اتیل استارچ[2] (یک عامل رسوب دهنده گلبول قرمز) استفاده می‌شود. تجویز کورتیکواستروئیدها به اهداکننده به منظور تسهیل در جمع‌آوری گرانولوسیت انجام می‌شود. تجویز عامل محرک کولونی گرانولوسیت (G-CSF)[3] به اهداکنندگان سالم می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای باعث افزایش جمع‌آوری گرانولوسیت‌ها به میزان $8*10^{10}$-۴ عدد در هر کیسه شود. با این حال این روش در همه مراکز استفاده نمی‌شود. اهداکنندگان سالمی که فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت را به میزان ۱۰-۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت می‌کنند، ممکن است عوارض جانبی مثل درد استخوان، درد مفاصل و عضلات، تهوع، استفراغ یا

1. buffy coat
2. Hydroxy Ethyl Starch: HES
3. Granulocyte Colony-Stimulating Factor

سردرد را نشان دهند. ایـن علائـم عمومـاً نیـازی بـه درمـان نداشته و یا می‌تواند با استامینوفن درمان شـود. در بعـضی از اهداکنندگان که روزانه به صورت مکـرر کورتیکواسـتروئید و عامل محرک کولونی گرانولوسیت دریافت می‌کنند احتبـاس مایعات مشاهده شده است.

به نظر می‌رسد که عملکرد گرانولوسیت‌هـای جمـع‌آوری شده از اهداکنندگانی که تحت تحریک با G-CSF بـوده‌انـد، طبیعی باشد. اگـر چـه از نظـر فنوتیـپ باگرانولوسـیت‌هـای جمـع‌آوری شـده از اهداکننـدگان تحریـک نـشده، از جنبـه افزایش بیان مولکول‌های چـسبان متفـاوت هـستند. تزریـق محصولات گرانولوسیتی جمع‌آوری شـده بـا کمـک G-CSF باعث افزایش قابل توجه در تعـداد گرانولوسـیت‌هـای خـون محیطی به میزان/µL۱۰۰۰ یا بیشتر شده، که این تعـداد تـا بیش از ۱ تا ۲ روز حفظ می‌شود. وجود پلاکت در کنـسانتره گرانولوسیتی اغلب سودمند واقع می‌شود، به دلیـل ایـن کـه بسیاری از بیماران نوتروپتیک، ترومبوسیتوپنیک نیز هستند.

گرانولوسیت‌ها را باید در اسرع وقت تزریق کرد، ولی امکان نگهداری در دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد تا ۲۴ ساعت پس از تهیه وجود دارد.

موارد کاربرد:

تصمیم‌گیـری بـرای مـصرف گرانولوسـیت‌هـا بایـد بـا مشاوره پزشک واحد انتقال خون انجام شود. این بیمـاران بـه طور مشخص افرادی هستند که نوتروپنی (تعـداد نوتروفیـل

کمتر از ۵۰۰/μL)، عفونت (ترجیحاً اثبات شده) به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت، عدم پاسخ مناسب به آنتی بیوتیک و یا سایر روش‌های درمانی و هیپوپلازی میلوئیدی مغز استخوان دارند و شانس بهبود عملکرد مغز استخوان در آنها وجود دارد. تزریق گرانولوسیت برای نوزادان دارای عفونت خون و بیماران مبتلا به نقص عملکرد نوتروفیل ارثی، شامل بیماری گرانولوماتوز مزمن می‌تواند سودمند واقع شود. مطالعات گوناگون نشان دهنده این مطلب است که تجویز گرانولوسیت به میزان حداقل $1*10^{10}$ عدد در هر تزریق در بیماران نوتروپنی مفید می‌باشد.

بنظر می‌رسد که پاسخ بالینی به درمان با تزریق گرانولوسیت تحت تأثیر مقدار گرانولوسیت تزریق شده باشد، و امکان دارد که مقادیر بیشتر گرانولوسیت که با استفاده از تحریک G-CSF از اهداکننده بدست آمده باشد باعث افزایش تأثیر درمان شود. مطالعات بالینی بیشتری برای تعیین موارد مصرف بالینی و تأثیر این روش درمانی (تهیه میزان بیشتر گرانولوسیت به روش G-CSF) مورد نیاز است.

موارد منع مصرف و احتیاط

درمان موفقیت آمیز بیمار نوتروپنیک مبتلا به عفونت علاوه بر مصرف و تجویز گرانولوسیت، با درمان مناسب آنتی‌بیوتیکی و یا مصرف فاکتورهای رشد خونساز صورت می‌گیرد. چنانچه بهبود عملکرد مغز استخوان مورد تردید و غیر قابل پیش‌بینی باشد، تجویز گرانولوسیت در بهبود بیمار

نوتروپنیک زیاد مؤثر نمی‌باشد. بیمارانی که با HLA آلوایمونیزه شده‌اند، از گرانولوسیت بدست آمده از خون کامل کمتر بهره‌مند می‌شوند. تب، لرز و واکنش‌های آلرژیک ممکن است متعاقب تزریق رخ دهد و با کاهش سرعت تزریق، تجویز دیفن هیدرامین و یا مپریدین، استروئیدها و یا تب برهای غیر آسپرینی این مشکلات به حداقل می‌رسند.

در بعضی از بیماران تب شدید و واکنش‌های ریوی ناشی از گرانولوسیت های حاصل از آفرزیس (در صورت تزریق همزمان با آمفوتریسین) ممکن است مانع از مصرف بیشتر آن شود.

خطر انتقال بیماری ویروسی بخصوص ویروس سایتومگال در بیماران CMV سرونگاتیو که ریسک بالایی برای بیماری CMV دارند، و کاندید پیوند آلوژنیک سلولهای بنیادین می‌شوند، وجود دارد و باید گرانولوسیت CMV سرونگاتیو دریافت کنند. ایمونیزاسیون به آنتی‌ژن‌های HLA و گلبول‌های قرمز نیز ممکن است صورت گیرد. در اکثر موارد، تابانیدن اشعه گاما به گرانولوسیت‌ها برای جلوگیری از بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) انجام می‌گیرد. تابانیدن اشعه گاما با مقادیری که برای پیشگیری از GVHD استفاده می‌شود، باعث اختلال در عملکرد گرانولوسیت‌ها نمی‌شود. مصرف فیلترهای کاهنده لکوسیت برای گرانولوسیت‌ها منع مصرف دارد.

میزان و نحوه ذخیره:

اگر چه اکثر مراکز انتقال خون آزمایش‌های تعیین HLA را برای گرانولوسیت فرزیس انجام نمی‌دهند، آزمایش‌های سازگاری گلبول‌های قرمز به علت وجود تعداد زیاد آن‌ها در واحدهای گرانولوسیت باید صورت گیرد. اگر چه به طور معمول تزریق تک واحدی روزانه گرانولوسیت انجام می‌شود، کارایی مناسب گرانولوسیت‌های تهیه شده از اهداکنندگان تحریک شده با G-CSF، امکان تزریق یک روز در میان را فراهم می‌کند.

در هنگام تزریق باید از فیلترهای ۲۶۰-۱۷۰ میکرونی خون استفاده شود و استفاده از فیلترهای کاهش دهنده لکوسیتی مجاز نمی‌باشد.

فرآورده‌های پلاسما

تعریف:

چندین نوع پلاسما را می‌توان به عنوان جایگزین فاکتورهای انعقادی استفاده کرد، مانند پلاسمای تازه منجمد (FFP) و پلاسمایی که طی ۲۴ ساعت پس از جمع‌آوری منجمد شده است[1] (FP24) و پلاسمای منجمد ذوب شده. متداول‌ترین نوع فرآورده پلاسمایی FFP است که از خون کامل جمع‌آوری شده در CPD، CP2D یا CPDA-1 تهیه

1.Frozen within 24 hours after phlebotomy (FP24)

مـی‌شـود و در طـی ۸ سـاعت پـس از خـونگیری در دمـای مساوی یـا کمتـر از $^{\circ}C$ ۱۸- منجمـد مـی‌شـود. FFP بوسـیله پروسه آفرزیس هم بدست می‌آید.

فن‌آوری آفرزیس امکـان جمـع‌آوری حجمـی برابـر بـا دو واحد پلاسما را در طول یک اهدای منفرد فراهم می‌آورد.

FP24 از خون کامل بوسیله جداسـازی و منجمـد کـردن پلاسما در دمای $^{\circ}C$ ۱۸- یا کمتر در عرض ۲۴ سـاعت بعـد از فلبوتومی تهیه می‌شود. به غیر از فاکتور VIII ، FP24 دارای فاکتورهای انعقادی و مهارکننـده مـشابه FFP مـی‌باشـد. بـا وجود کاهشی در مقدار فاکتور VIII ، سـطح فـاکتورVIII در FP24 به طـور کلـی در محـدوده طبیعـی پلاسـمای انـسان می‌باشد. پلاسما را می‌توان تا یکسال در بـرودت ۱۸- درجـه سانتی‌گراد یا پایین‌تر نگهداری کرد. حجـم یـک واحـد از آن ۲۵۰-۲۰۰ میلـی لیتـر اسـت. تحـت ایـن شـرایط، کـاهش فاکتورهای V و VIII، که فاکتورهای ناپایدار انعقادی هستند به حداقل می‌رسد. یـک میلـی‌لیتـر پلاسـمای تـازه منجمـد تقریباً شـامل یـک واحـد فاکتورهـای انعقـادی فعـال اسـت. پلاسمای مایع، همان FFP ذوب شده است که تا ۴ روز بعـد از تاریخ انقضای FFP نگهداری شده باشد. حجم این پلاسـما نیز ۲۵۰-۲۰۰ میلی‌لیتر اسـت. سـطح فاکتورهـای V ، VIII در طول ذخیره‌سازی کاهش پیدا کرده، اگر چه افـت میـزان فاکتور V پایین‌تر از سطح هموستاتیک ۳۵% نخواهد بود.

پلاسـمای مجـاور شـده بـا حـلال- پـاک کننـده، (solvent-detergent) یک محصول پلاسمایی مخلوط شـده

می‌باشد که بـه منظـور حـذف ویـروس‌هـای دارای پوشـش لیپیدی به آن یک حلال و یک پاک کننده اضافه شده است. این محصول در اروپا مصرف می‌شود ولی در ایـالات متحـده آمریکا دیگر در دسترس نمی‌باشد.

موارد کاربرد:

پلاسمای تازه منجمد برای بیماران دارای خـونریزی یـا بیمارانی که تحت جراحی‌های تهاجمی قرار گرفته و کمبـود فاکتورهای انعقادی متعدد دارند، (مثل بیماران کبدی، انعقاد درون عروقی منتشر (DIC)، اختلال انعقادی متعاقب تزریـق خون کلان و جایگزین کردن حجم) مصرف مـی‌شـود. مـورد اخیر کاربرد شایعی برای تزریـق پلاسـما مـی‌باشـد؛ ولـی در مورد میزان اختلال انعقادی که به جایگزین پلاسـما احتیـاج دارد، بحث و اختلاف نظر وجود دارد.

مصرف پلاسما برای جبـران سـریع فاکتورهـای انعقـادی بـه علت عوارض وارفارین در بیماران دارای خونریزی یـا در جراحـی اورژانس تجویز می‌شود. چون طولانی شدن جزئـی زمـان انعقـاد معمولاً باعث خونریزی شدید نمی‌شود ، قبـل از تزریـق پلاسـما زمان پروترومبین (PT) یـا زمـان نـسبی ترومبوپلاسـتین فعـال شده (PTT) باید به میزان ۳۰% یا پـایین‌تـر باشـد و یـا سـطح INR[1] ۱/۶% یا بالاتر باشد. (جدول شماره ۳)

1.International Normalized Ratio

پلاسمای تازه منجمد برای بیمارانی که کمبود ارثی فاکتور انعقادی (مثل کمبود فاکتور XI, X,V, II دارند) و کنسانتره فاکتور انعقادی در دسترس نمی‌باشد، مصرف می‌شود. پلاسما را می‌توان به عنوان درمان اولیه و یا بعنوان مایع جایگزین اصلی در روش‌های پلاسمافرزیس درمانی برای درمان پورپورای ترومبوسیتوپنیک (TTP) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)[1] بزرگسالان مصرف کرد. پلاسمای عاری از رسوب کرایو (PCR)[2] در موارد TTP مقاوم مورد استفاده قرار گرفته است.

موارد منع مصرف و احتیاط:

پلاسمای تازه منجمد نباید به عنوان افزایش دهنده حجم خون مورد مصرف قرار گیرد، زیرا این عمل بیماران را به طور اجباری در معرض خطر بیماری‌های ناشی از انتقال خون قرار می‌دهد.

آلبومین، جزو پروتئینی پلاسما، یا سایر محلول های کلوئید یا کریستالوئید که عفونت را انتقال نمی‌دهند، برای افزایش حجم خون، محصولات مناسب‌تری هستند. همچنین، پلاسمای تازه منجمد نباید به عنوان منبع پروتئین برای بیماران مبتلا به سوء تغذیه مصرف شود.

به طور کلی پلاسما و خون کامل از نظر خطر انتقال

1. Hemolytic Uremic Syndrome
2. Plasma Cryoprecipitate Reduced

بیماری‌های عفونی مشابه هم می‌باشند. بعضی از ویروس‌ها [مثل CMV, HTLV-1] به نظر نمی‌رسد که توسط پلاسما منتقل شوند، زیرا این ویروس‌ها منحصراً در ارتباط با لکوسیت‌ها هستند.

در اثر تزریق پلاسما ممکن است واکنش‌های آلرژیک رخ دهد. در بیمارانی که کمبود IgA دارند و در معرض خطر شوک آنافیلاکسی هستند باید پلاسما بدون IgA دریافت کنند.

میزان و نحوه تجویز:

میزان تجویز پلاسما بستگی به وضعیت بالینی و روند بیماری زمینه‌ای دارد. زمانی که پلاسمای تازه منجمد برای جایگزینی فاکتورهای انعقادی تجویز می‌شود، میزان آن ۲۰-۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن (۶-۳ واحد در یک فرد بالغ) است. انتظار می‌رود این مقدار بلافاصله پس از تزریق، سطح فاکتورهای انعقادی را تا ۲۰% افزایش دهد.

در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین K که فرصت کافی برای اعمال اثر ویتامین K تجویز شده وجود ندارد می‌توان از پلاسما استفاده کرد.

ارزیابی وضعیت انعقادی بیمار پس از تزریق پلاسمای تازه منجمد مهم بوده و کنترل عملکرد انعقادی توسط ارزیابی بالینی، PT وaPTT یا آزمایشات اختصاصی فاکتور انعقادی ضروری است.

همانند تمام اجزاء خون، تجویز پلاسما باید از طریق فیلتر انجام شود. پلاسمای ذوب شده در ۳۰ تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد باید هر چه سریعتر تزریق شود ولی طی ۲۴ ساعت باید تزریق گردد و حداکثر تا ۵ روز می‌تواند بصورت پلاسما مایع نگهداری شود. پس از ذوب شدن، FFP , FP24 و پلاسمای مایع باید در دمای ۶-۱ درجه سانتیگراد نگهداری شوند.

آزمایش‌های سازگاری لازم نبوده ولی پلاسمای سازگار از نظر ABO باید استفاده شود.

فاکتور ضد هموفیلی رسوب کرایو یا کرایوپرسیپیتیت

تعریف:

فاکتور ضدهموفیلی کرایوپرسیپیتیت، منبع تغلیظ یافته‌ای از پروتئین‌های مشخص پلاسمایی است. این محصول با ذوب کردن یک واحد پلاسما در دمای ۶-۱ درجه سانتی‌گراد تهیه می‌شود. پس از ذوب، محصول رویی پلاسما جدا شده و رسوب سرد پروتئینی به علاوه ۱۵-۱۰ میلی‌لیتر پلاسما در کیسه باقی می‌ماند. سپس این ماده در برودت ۱۸- درجه سانتی‌گراد یا پایین‌تر در طی یکساعت دوباره منجمد شده و طول عمر آن یکسال است. فاکتور ضد هموفیلی رسوب کرایو شامل فاکتور تغلیظ یافته VIII:C (فعالیت پیش انعقادی) فاکتور VIII:vWF (فاکتور فون ویلبراند)، فیبرینوژن و فاکتور XIII است.

هر کیسه از کرایو حاوی تقریباً ۱۲۰-۸۰ واحد فاکتور VIII، حداقل ۱۵۰ میلی‌گرم فیبرینوژن و در حدود ۳۰%-۲۰% از فاکتور XIII موجود در واحد اصلی است. تقریبا ۷۰%-۴۰% از فاکتور فون ویلبراند واحد اصلی پلاسمای تازه منجمد در رسوب کرایو بازیافت می‌شود. منبع اصلی فیبرینوژن تغلیظ یافته، فاکتور ضد هموفیلی رسوب کرایو است.

موارد کاربرد:

فاکتور ضد هموفیلی رسوب کرایو می‌تواند برای درمان کمبود ارثی یا اکتسابی فیبرینوژن یا کمبود فاکتور XIII تجویز شود مصرف رسوب کرایو در درمان بیماری هموفیلی A و فون ویلبراند، در صورتی که فاکتور کنسانتره در دسترس باشند، توصیه نمی‌شود.

چون رسوب کرایو حاوی مقادیر ارزشمند بالینی سایر فاکتورهای انعقادی نیست، به تنهایی در درمان انعقاد درون عروقی منتشر (DIC)، تجویز نمی‌شود، ولی فرآورده مهمی در درمان اختلال‌های کمبود فیبرینوژن است. همچنین گزارش شده است که کرایو پرسی پیتیت در درمان خونریزی ناشی از اورمی مفید است. به هر حال کاربرد آن باید محدود به بیمارانی باشد که به سایر روش‌های درمانی (مثل دیالیز، دسموپرسین) پاسخ نمی‌دهند، زیرا روش درمانی اخیر مشکلات بالقوه انتقال عفونت توسط رسوب کرایو را ندارد.

کرایوپرسیپیتیت AHF که به عنوان چسب فیبرینی مصرف می‌شود، بوسیله دیگر فرآورده‌های تجاری جایگزین شده است (به عنوان مثال (Tisseel, Baxter Healthcare, Glendale, Ca) به فصل ۲: مشتقات پلاسما مراجعه شود.

موارد منع مصرف و احتیاط:

فاکتور ضد هموفیلی کرایو پرسیپیتیت نباید برای درمان بیماران مبتلا به کمبود فاکتورهای انعقادی غیر از فیبرینوژن و فاکتور XIII مصرف شود، باید به عنوان خط دوم درمان برای هموفیلی A و بیماری ون ویلبراند استفاده شود. آزمایش سازگاری کرایو پرسیپیتیت از نظر سیستم ABO، به دلیل مقادیر کم پلاسما لازم نیست، اگر چه این حجم از پلاسما در کودکان می‌تواند دارای ارزش و اهمیت بالینی باشد. در موارد نادر، تزریق مقادیر زیاد از واحدهای کرایوپرسیپیتیت ناسازگار از نظر ABO می‌تواند باعث ایجاد همولیز شود. آزمایش آنتی گلبولین مستقیم مثبت با تزریق مقادیر کمتر دیده می‌شود. خطر انتقال بیماری‌های عفونی به ازای تزریق هر واحد رسوب کرایو همانند پلاسمای تازه منجمد است.

میزان و نحوه تجویز:

رسوب کرایو قبل از تزریق، در دمای ۳۷-۳۰ درجه سانتی‌گراد ذوب می‌شود. تزریق هر واحد آن در یک فرد بالغ

با اندازه متوسط، فیبرینوژن را ۱۰-۵ میلی گرم در دسی لیتر افزایش می‌دهد. در بیماری که خونریزی فعال دارد، میزان مطلوب فیبرینوژن ۱۰۰mg/dl می‌باشد. رسوب کرایو از طریق فیلتر خونی با منافذ دارای قطر ۲۶۰-۱۷۰ میکرونی تجویز می‌شود. آزمایش سازگاری لازم نیست.

چنانچه یک واحد کرایو AHF بلافاصله پس از ذوب شدن مورد استفاده قرار نگیرد، نمی‌توان آن را بیشتر از ۶ ساعت در دمای اتاق نگهداری کرد. پس از تهیه مخلوط کرایو AHF باید طی ۴ ساعت تزریق گردد، بدون توجه به این مسئله که در سیستم باز یا بسته تهیه شده باشد.

ترکیبات دارویی اکسیژن رسان

دسترسی به ترکیبات دارویی اکسیژن رسان (جانشین‌های گلبول قرمز) هنوز محدودیت دارد. ترکیبات تغییر یافته هموگلوبین، محلول‌های پرفلوروکربن و هموگلوبین با پوشش لیپیدی، سه نوع محصول در حال گسترش می‌باشند ولیکن هیچکدام در ایالات متحده مجوز مصرف ندارند.

کاهش عوامل بیماری‌زا

انتقال پاتوژن‌های مختلف از طریق تزریق خون به علت پیشرفت‌هایی که در غربالگری اهداکننده صورت گرفته و تست‌های آزمایشگاهی موجود در حال کاهش است. اما در

مورد انتقال ویروس‌هایی که در دوره پنجره عفونت هستند و انتقال عوامل بیماری‌زایی که آزمایشات روتین و عادی برای بررسی آن در دسترس نیست و همچنین عوامل عفونی که هنوز شناخته نشده‌اند هنوز نگرانی‌هایی وجود دارد. به علت این محدودیت‌ها، تمرکز تلاش‌های اخیر بر توسعه فناوری‌هایی است که بتواند موجب حذف پاتوژن‌های آلوده کننده، بدون نیاز به آزمایش‌های اختصاصی شود. در حال حاضر مجوز افزودن یک حلال و پاک کننده برای حذف ویروس‌های پوشش‌دار، توسط انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA) درساخت مشتقات پلاسمایی صادر گردیده است.

در حال حاضر در ایالات متحده فرآوری پلاسما با مصرف حلال و پاک کننده انجام نمی‌شود.

استفاده از "فعال‌سازی پسورالن‌ها از طریق نور"[1] برای تهیه فرآورده‌های سلولی پلاسمایی در حال بررسی است.

S-303 و PEN110، و ریبوفلاوین ترکیبات تازه و نوظهور برای کاهش عوامل بیماری‌زا در فرآورده‌های گلبول قرمز هستند. تمام این ترکیبات در نسخه برداری DNA و RNA تداخل می‌کنند.

1. Photoactivated Psoralens

فصل دوم

مشتقات پلاسمایی

کنسانتره‌های فاکتور VIII

تعریف

فاکتور VIII از پلاسمای انسانی و یا به وسیله فناوری نوترکیب (recombinant technology) تهیه می‌گردد. فاکتور VIII نوترکیب (rFVIII) در سلول‌های هامستر تولید می‌گردد.

فاکتور VIII نوترکیب نسل اول حاوی پروتئین‌های پلاسمایی حیوانی یا انسانی در محیط کشت و همچنین در ترکیب نهایی ویال آماده شده است. فاکتور VIII نوترکیب نسل دوم ،حاوی پروتئین‌های پلاسمایی در محیط کشت است ولی در ترکیب نهایی، پروتئین وجود ندارد. نسل سوم فاکتور VIII نوترکیب هیچ پروتئین مشتقات پلاسمایی در کشت سلولی یا در فرمول ویال نهایی ندارند. از آنجایی که این فاکتور از نظر انتقال ارگانیسم عفونی انسانی فوق‌العاده بی خطر است، به عنوان محصول انتخابی برای درمان بیماران مبتلا به هموفیلی استفاده می‌شود، ولیکن، با توجه به مسئله سئوال برانگیز وجود خطر بالاتر مرتبط با ظهور عوامل مهارکننده با محصولات نوترکیب، در این مورد اختلاف نظر وجود دارد (آنتی‌بادی‌های تولید شده بر علیه فاکتورهای انعقادی)، مسئله قیمت بالاتر محصولات نوترکیب در انتخاب درمان نقش مهمی بازی می‌کند.

کنسانتره فاکتور VIII که از پلاسمای انسانی مشتق شده (به آن فاکتور ضد هموفیلی نیز گفته می‌شود)، از

مخـازن پلاسـمای انـسانی کـه در زمـان کوتـاهی پـس از خونگیری منجمد گردیده، تهیه مـی‌شـود. انـواع مختلفـی از کنـسانتره فـاکتور VIII مـشتق شـده از پلاسـمای انـسانی دردسترس است. تمام محصولات استریل، پایدار و لیـوفیلیزه هستند. آن‌ها از نظـر درجـه خلـوص پروتئینـی و روش‌هـای استفاده شده برای غیر فعال‌سازی ویروس‌ها متفاوتند. درجـه خلوص غالباً توسط فعالیت خاص[1] بیان می‌شود، کـه معـادل تعداد واحدهای فاکتور انعقادی در هر میلـی گـرم پـروتئین اسـت. خـالص تـرین محـصولات از طریـق کروماتوگرافی immunoaffinity با استفاه از آنتی‌بادی مونوکلونال موش بـا کمپلکس فاکتور VIII بدست می آید.

میـزان خلـوص ایـن محـصولات قبـل از اضـافه نمـودن آلبومین که بـه عنـوان تثبیـت کننـده مـورد اسـتفاده قـرار می‌گیرد بیش از ۹۰% است. چندین کنسانتره فاکتور VIII با خلوص متوسط وجود دارند که نحوه تولید آنها موجب حفـظ فاکتور فون ویلبراند می‌شود.

Humate-P(CSL, Behring, King of Prussia, PA) و Alphanate (Grifols Biologicals, Los Angeles, CA) انواع محصولاتی هستند که دارای برچسب (فاکتور فون ویلبرانـد با فعالیت کوفاکتور ristocetin) می باشـد و در درمـان بیمـاری فون ویلبراند کاربرد دارند. فرآیندهای متنوعی بـرای غیـر فعـال نمودن ویروس‌ها در محـصول فـاکتور VIIIمـورد اسـتفاده قـرار می‌گیرد و خطر انتقال بیماری‌های عفونی را کاهش می‌دهد.

1. Specific Activity

ایـــن روش‌هـــا شـــامل تلفیقـــی از پاستوریزاســـیون و روش حلال- پـاک‌کننـده (Solvent-detergent) و کرومـاتوگرافی تمایلی می‌باشد. به هر حال باید توجه گردد کـه هـیچ روش درمانی و یا ترکیبی از روش‌ها نمـی‌توانـد کـاملاً خطرانتقـال ویروس را حذف نماید. این موضوع به طور مشخص می‌توانـد در مورد ویروس‌های فاقـد پوشـش لیپیـدی (ماننـد ویـروس هپاتیـت A و پـاروویروس B19) و همچنـین عوامـل عفـونی نوپدید صدق کند.

یک دوره نیمه عمر ۱۲ تا ۸ ساعت برای تمام محـصولات فاکتور VIII گزارش شده است. خونریزی فعـال، جراحـی یـا ایجاد فاکتور مهارکننده ممکـن اسـت نیمـه عمـر را کـاهش دهد. بـرای مـوارد مـصرف و درمـان بـه فـصل ۴: اخـتلالات هموستاتیک مراجعه کنید.

کنسانتره‌های فاکتور IX

تعریف

کنسانتره فاکتور IX به صورت مـشتق شـده از پلاسـما و همچنین نوع نوترکیب دردسترس می‌باشد. کنسانتره فاکتور IX نوترکیـب از سـلول تخمـدان هامـستر چینـی تولیـد می‌شود. از آنجایی که هیچ فرآورده انسانی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد به نظر می‌رسد که بیماری‌هـای عفـونی انـسانی را انتقال نمی‌دهد. به این دلیـل فـاکتور IX نوترکیـب، درمـان انتخابی در بیمـاران جدیـد همـوفیلی B و بیمـارانی کـه بـه

صورت محدود تحت درمان با فاکتور IX مشتق از پلاسمای انسانی بوده‌اند، می‌باشد.

فاکتور IX انعقادی مشتق از پلاسمای انسانی از درجه خلوص بالایی برخوردار بوده و شامل مقادیر ناچیزی از فاکتور VII, II و X می‌باشد که ارزش درمانی ندارند. تهیه این کنسانتره‌ها توسط روش‌های پیشرفته کروماتوگرافیک یا تخلیص آنتی‌بادی منوکلونال و به منظور تولید کمتر ماده ترمبوژنیک انجام شده است. کمپلکس فاکتور IX (کمپلکس پروترومبین) به انواعی از تولیدات فاکتور IX اطلاق می‌شود که به مقادیر مختلف حاوی پروتیین‌های وابسته به ویتامین K هستند و به طور کلی با عنوان فاکتور IX برچسب گذاری شده‌اند.

این محصولات شامل:

Bebulin VH (Baxter Healthcare, Deerfield, IL) و ProfilnineSD (Grifols Biologicals, Los Angeles, CA). هستند.

دیگر استفاده کمپلکس فاکتور IX در درمان کمبود فاکتور X و بازگشت اثر ضد انعقادی ویتامین K گزارش شده است .

کنسانتره‌های فاکتور IX مشتق از پلاسمای انسانی به منظور کاهش خطر انتقال هپاتیت، HIV و سایر بیماری‌های ویروسی، تحت حرارت، مراحل حلال- پاک کننده (Solvent-detergent) قرار می‌گیرند. نیمه عمر فاکتور IX در حدود ۲۴-۱۸ ساعت گزارش شده است. برای موارد مصرف و درمان به فصل ۴: (اختلالات هموستاتیک) مراجعه کنید.

سایر مشتقات پروتئینی پلاسما و محصولات نوترکیب

کنسانتره آنتی ترومبین

آنتی ترومبین (AT) یک مهارکننده مهم انعقاد و التهاب است. ترومبین و فاکتورهای فعال XII, XI, X, IX توسط آنتی‌ترومبین مهار می‌گردند. میزان مهار شدن این فاکتورها در حضور هپارین افزایش قابل توجهی می‌یابد.

کمبود ارثی آنتی‌ترومبین با بیماری ترومبوتیک وریدی همراه است. آنتی ترومبین تغلیظ شده از طریق مخلوطی از پلاسمای اهداکنندگان عادی تهیه می‌شود و برای درمان بیمارانی که به صورت ارثی کمبود آنتی‌ترومبین دارند و در آنها ترومبوز ایجاد شده و یا قبل از اعمال زایمانی یا جراحی نیاز به اقدامات پیشگیری و تزریق پروفیلاکسی دارند، مصرف می‌گردد.

محصول آنتی‌ترومبین نوترکیب در فاز III مطالعات بالینی می‌باشد و لیکن هنوز در ایالات متحده مجوز مصرف روتین آن داده نشده است؛ مصرف آن در اتحادیه اروپا تأیید شده است. پروتئین نوترکیب شکل گلیکوزیلاسیون متفاوتی دارد و باعث بهتر شدن اثر هپارینی آن می‌شود ولی اپی‌توپ‌های جدید می‌تواند باعث تحریک پاسخ ایمنی در دریافت کنندگان آن شود.

نیمه عمر پلاسمایی محصولات نوترکیب کوتاه‌تر از محصولات مشتقات پلاسما است (۱۰/۵ ساعت در برابر ۶۰ ساعت) کنسانتره‌های آنتی‌ترومبین در کمبود اکتسابی

آنتی‌ترومبین استفاده می‌شود. (مثل: مقاومت به هپارین یا DIC) ولیکن میزان تأثیر آن هنوز ثابت نشده است. مطالعات بالینی که اثر تکمیلی آنتی ترومبین را در بیماران ناخوش بررسی می‌کرد، نتایج متناقضی را نشان می‌دهد. ولیکن متاآنالیز اخیر مطرح می‌کند که آنتی‌ترومبین در کل باعث کاهش مرگ و میر نمی‌شود و باعث افزایش ریسک خونریزی می‌شود.

فاکتور VIIa نوترکیب

فاکتور VIIa نوترکیب (rFVIIa) (Novoseven, NovoNordisk, Princeton, NJ) در بیمارانی که مهارکننده فاکتور VIII و فاکتور IX (چه به صورت اکتسابی یا هموفیلی A, B) دارند، برای پیشگیری و درمان دوره‌های خونریزی مصرف می‌شود. اخیراً نیز در بیمارانی که کمبود فاکتور VII مادرزادی دارند، فاکتور VIIa نوترکیب برای پیشگیری و درمان دوره‌های خونریزی استفاده می‌شود.

rFVIIa با فاکتور بافتی متقابلاً اثر می‌کند، به پلاکت‌های فعال سطحی متصل می‌شود، و مستقیماً فاکتور X را فعال می‌کند. کمپلکس‌های فعال فاکتور X و فاکتور Va، باعث ایجاد انفجار ترومبین و ایجاد لخته می‌شود.

کاهش ایجاد شده در زمان پروترومبین (PT) اثر بالینی را پیشگوئی نمی‌کند، rFVIIa نیمه عمر متوسط ۲/۷ ساعته دارد.

علاوه بر درمان مؤثر بیماران هموفیلی با مهارکننده‌ها، این محصول بصورت ثبت نشده برای درمان بیمارانی که مشکلات خونریزی دارند مانند، اختلالات عملکرد پلاکت، بیماری کبد، خونریزی داخل جمجمه‌ای، تروما، خونریزی بعد از زایمان و خنثی‌سازی اثر عوامل ضد انعقاد نیز استفاده می‌شود. گزارشاتی تأثیر آن را در بسیاری از شرایط بالینی نشان می‌دهد، اما عدم موفقیت‌هایی نیز ایجاد شده است. ولی نتایج تعدادی از مطالعات کنترل شده ناامیدکننده بودند. مقدار مناسب و روش درمان آن هنوز کاملاً مشخص نشده است، و این محصول باید با مشاوره پزشکی صورت گیرد که در مورد مصرف آن با تجربه باشد.

عوارض rFVIIa شامل خطر ایجاد عوارض ترومبوز آمبولیک وریدی و شریانی می‌باشد. مطالعات کنترل شده ای برای بررسی ایمنی rFVIIa مورد نیاز می‌باشد، برای اینکه بیشتر اطلاعاتی که در مورد عوارض آن وجود دارد از گزارشات مجزا تهیه شده است.

کنسانتره پروتئین C

پروتئین C یک مهارکننده مهم انعقادی است و یک فاکتور وابسته به ویتامین K می‌باشد که به وسیله کمپلکس ترومبین/ ترومبومودولین[1] به فرم فعال خود تبدیل می‌شود. پروتئین C فعال در حضور پروتئین S، مهارکننده قوی فاکتورهای VIII,V می‌باشد.

1. Thrombomodulin

به علاوه پروتئین C فعال شده می‌تواند اثرات آنتی‌آپوپتوتیک و ضد التهابی نشان دهد. کمبود هتروزیگوت پروتیین C با افزایش خطر ترومبوز وریدی عود کننده همراه است. کمبود آن در شکل هموزیگوت سبب ایجاد اختلال ترومبوتیک شدید در نوزادان گشته و به شکل پورپورای فولمینات و انعقاد درون عروقی منتشر تظاهر می‌کند. پروتئین C درکمپلکس فاکتور IX موجود می‌باشد ولی مصرف این فرآورده در موارد کمبود پروتئین C به علت وجود خطر ترومبوز ممنوع می‌باشد.

مشتقات پلاسمای انسانی پروتئین C کنسانتره (Ceprotin, Baxter Healthcere, Westlake village, CA) برای درمان بیمارانی که کمبود شدید پروتئین C مادرزادی دارند، در دسترس می‌باشد. به نظر می‌رسد پروتئین C فعال انسانی نوترکیب (Xigris, Eli Lilly, Indianapolis) در کاهش مرگ و میر در بیماران سپتی سمی که ریسک بالای مرگ دارند، مؤثر می‌باشد، ولیکن با ریسک بالای خونریزی همراه می‌باشد. مطالعات بیشتری لازم است تا مشخص کند چه بیمارانی از این درمان سود می‌برند.

چسب فیبرینی:

چسب فیبرینی، یک نوع چسب بافتی جراحی است که پروتیین انعقادی اصلی آن فیبرینوژن مشتق شده از پلاسمای انسان است. چسب فیبرینی در اعمال جراحی

مختلفی، مصرف دارد. پرکاربردترین آن در اعمال جراحی قلب و قفسه سینه و نورولوژیک می‌باشد.

کرایوپرسیپیتیت AHF به عنوان منبع فیبرینوژن برای تهیه چسب فیبرینی مورد استفاده قرار گرفته است. یک یا دو واحد کرایوپرسیپیتیت AHF اتولوگوس و آلوژنیک با یک منبع ترومبین و کلسیم کلراید مخلوط شده و به منظور بندآوردن خونریزی در محل جراحی مالیده می‌شود.

انجمن دارو و غذا (FDA) تعداد زیادی از کیت‌های تجاری از چسب فیبرینی را تأیید کرده است که از فیبرینوژن انسانی لیوفیلیزه، و ترومبین ویروس زدایی شده تهیه می‌گردد. کیت تجاری باعث تهیه استاندارد و اجرای بهتر با ریسک پایین انتقال بیماری را فراهم می‌سازد.

فرآورده ترومبین گاوی ممکن است دارای فاکتور V گاوی باشد، که باعث تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شود که با فاکتور V انسانی اثر متقابل داشته و ایجاد عوارض جدی بالینی می‌کند.

کنسانتره فاکتور XIII

فیبروگامین P[1]، یک کنسانتره فاکتور XIII مشتق از پلاسما، در ایالات متحده در دسترس است و زیر نظر پروتکل دارویی جدید تحت بررسی می‌باشد، ولی در بعضی از کشورها مجوز مصرف دارد. در بیمارانی که کمبود مادرزاد یا اکتسابی فاکتور XIII دارند، برای جلوگیری از خونریزی استفاده می‌شود. نیمه عمر فاکتور XIII مشتقات پلاسما

1. Fibrogammin P

حدوداً ۹ روز می‌باشد. اگر کنستانتره در دسترس نباشد، به بیماران پلاسما یا کرایوپرسیپیتیت داده می‌شود. فاکتور XIII نوترکیب در دست تهیه می‌باشد.

آلبومین و بخش پروتئینی پلاسما

تعریف

آلبومین از پلاسمای فرد اهداکننده که از طریق خون کامل و یا از طریق پلاسمافرز به دست می آید مشتق می‌شود. این ترکیب حاوی ۹۶% آلبومین و ۴% گلبولین و سایر پروتئین‌ها است و طی فرآیند جداسازی با الکل سرد (cold alcohol fractionation) تهیه می‌شود. این مشتقات سپس به مدت ۱۰ ساعت تا دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده می‌شوند. این اقدام از انتقال بیماری‌های ویروسی جلوگیری می‌کند. جز پروتئینی پلاسما (PPF)[1] محصول مشابهی است با این تفاوت که در معرض مراحل تخلیص کمتری قرار گرفته است.

جزو پروتیینی پلاسما (PPF) حاوی ۸۳% آلبومین و ۱۷% گلبولین است. سرم آلبومین طبیعی به صورت محلول‌های ۲۵ و یا ۵% در دسترس است. در حالی که PPF به صورت محلول ۵% در دسترس است. هر کدام از این محصولات دارای ۱۴۵ mmol/L (۱۴۵mEq/L) سدیم می‌باشند.

1. Plasma Protein Fraction

محلول ۵% آلبومین از نظر اسموتیک و انکوتیک برابر با پلاسما است، در حالی که محلول ۲۵% آن از نظر اسموتیک و انکوتیک ۵ برابر بیشتر از پلاسما می‌باشد. آلبومین نیمه عمر پلاسمایی ۱۵ تا ۲۰ روز دارد. این محصولات هیچ فاکتور انعقادی ندارند.

موارد مصرف

آلبومین به علت خاصیت انکوتیک خود، برای بیمارانی که هم هیپوولمی و هم هیپوپروتئینمی (مثل شوک، سوختگی و سندرم نفروتیک و پاراسنتز با حجم بالا) دارند، مصرف می‌گردد. از آن به عنوان جایگزینی مایعات در بیمارانی که تحت پلاسمافرز درمانی هستند نیز استفاده می‌شود. به هر حال شرایط خاص بالینی که در آنها درمان با آلبومین توصیه گردیده و اثر بخشی آن نیز به اثبات رسیده است هنوز مورد بحث است. دو مطالعه متاآنالیز پزشکی در خصوص مصرف آلبومین در بیمارانی که وضعیت بالینی بحرانی دارند، نتایج مختلفی را نشان می‌دهد. یکی از مطالعات نشان می‌دهد که مصرف آلبومین در افزایش میزان مرگ و میر بیمار نقش دارد و مطالعه دیگر افزایشی را در مرگ و میر نشان نمی‌دهد. مطالعه بزرگ اخیر مصرف آلبومین را با مصرف نرمال سالین در زمان احیاء در بخش مراقبت‌های ویژه مقایسه کرده است و آلبومین هیچ گونه عوارضی را نشان نداد و نتیجه نهایی مصرف آلبومین یا نرمال سالین برای جایگزین مشابه بوده است. مطالعه

متاآنالیزی دیگر نشان داد که آلبومین می‌تواند در شرایط بالینی مختلف مزیت داشته باشد، مانند جراحی قلب، هیپوآلبومینمی، آسیت، سپسیس و مراقبت‌های سوختگی. موارد مصرف PPF همان موارد مصرف آلبومین ۵% است.

موارد منع مصرف و احتیاط:

آلبومین برای تصحیح هیپوپروتینمی یا کمبود آلبومین تغذیه‌ای استفاده نمی‌شود. مصرف آلبومین و PPF در بیمارانی که مستعد افزایش بار مایعات هستند باید با احتیاط صورت گیرد. مصرف محلول ۲۵% آلبومین در بیمارن دهیدراته ممنوع است مگر این که با تزریق محلول کریستالوئید جهت افزایش حجم، تکمیل گردد. در بیمارانی که دچار ترومای مغزی شده‌اند مصرف آلبومین نسبت به سالین از مرگ و میر بالاتری برخوردار است. محلول ۲۵% آلبومین را فقط می‌توان با نرمال سالین یا D5W رقیق کرد. آب استریل (آب مقطر) برای این مورد قابل استفاده نیست.

عوارض جانبی گزارش شده شامل برافروختگی، کهیر، لرز، تب و سردرد است. تزریق سریع PPF با میزان بیش از ۱۰ mL/min باعث کاهش فشار خون به علت وجود استات سدیم و قطعات فاکتور هاگمن(فاکتور XII) در آن می‌شود. PPF برای تزریق داخل شریانی و تجویز در طول بای پس قلبی ریوی ممنوع است. ولی در مورد آلبومین چنین نیست. اگر چه تحقیقات در باره انتقال ویروس در حال انجام است از نظر انتقال ویروس‌ها، آلبومین و PPR تا حد زیادی بی خطر هستند.

میزان و نحوه تجویز:

در تجـویز آلبـومین و PPF نیـازی بـه اسـتفاده از فیلتـر نیست. درمان افت فشار خون با آلبومین و PPF باید با توجه بـه پاسـخ همودینامیـک بیمـار انجـام شـود. تجـویز سـریع ۵۰۰mL (۱۰-۲۰ ml/kg) یا ۰/۵-۱g/kg/dose در کودکـان از آلبومین و PPF بـرای درمـان شـوک انجـام مـی‌گیـرد در صورت عدم وجود علائم هیپوولمی، تزریق آلبومین با سرعت ۱-۲ ml/min مناسب است. در بیماران مبتلا بـه سـوختگی، میزان تجویز آلبومین و PPF بر اساس میزان مورد نیاز بـرای برای نگهداری پروتئین پلاسمایی در سطح ۵/۲ gr/dl و یا بیشتر می‌باشـد. تجـویز آلبـومین، هیپوآلبـومینمی مـزمن را تـصحیح نمی کند و نباید برای درمان طولانی مدت مصرف شود.

افزایش دهنده‌های صناعی حجم پلاسما

تعریف

محلـول‌هـای کریـستالوئید مثـل نرمـال سـالین و رینگـر لاکتات حالت ایزوتونیک با پلاسما هستند. نرمال سالین فقط شامل یون های سدیم و کلر است، در حالی که رینگرلاکتات حاوی پتاسیم، کلسیم و لاکتات نیز مـی‌باشـد. محلـول‌هـای هیپوتونیـک کلریـد سـدیم نیـز در دسـترس مـی‌باشـند. محلول‌هـای کریـستالوئید از محلـول‌هـای کولوئیـد ارزان‌تـر مـی‌باشـند. متـداول تـرین کلوئیـد بـرای افـزایش حجـم

هیدروکسی اتیل استارچ (HES)[1] است. HTS با مقدار ۶% در محلول نرمال سالین وجود دارد.

نیمه عمر داخل عروقی HES بیش از ۲۴ ساعت است. دیگر افزایش دهنده‌های حجم پلاسما مانند ژلاتین و دکستران در دنیا مصرف می‌شود ولی در آمریکا زیاد مصرفی ندارد. دکستران‌ها زنجیره‌هایی از پلی‌ساکارید هستند که از واحدهای گلوکز تشکیل شده‌اند. ژلاتین‌ها، با توجه به وزن پایین مولکولی، افزایش دهنده‌های حجمی با کارایی کمتری هستند ولی قیمت مناسب‌تری دارند.

موارد مصرف

با توجه به خاصیت انکوتیک، هم دکستران و هم HES به عنوان افزایش دهنده حجم در شوک هموراژیک و درمان سوختگی مفید می‌باشند. محلول‌های کریستالوئید به تنهایی حجم پلاسما را به طور موقت افزایش می‌دهند زیرا به سرعت از دیواره مویرگ‌ها عبور می‌کنند و فقط یک سوم از محلول نمکی در فضای داخل عروقی باقی می‌ماند. بنابراین برای جایگزینی یک حجم از پلاسمای از دست رفته، دو تا سه حجم از محلول‌های کریستالوئید لازم است.

به هر حال محلول‌های کریستالوئید برای بیمارانی که دچار شوک ناشی از خونریزی و سوختگی شده‌اند و لازم

1. Hydroxyethyl starch

است حجم پلاسما سریعاً افزایش یابد مفید است. در بیماران دچار سوختگی محلول‌های کریستالوئید درمان انتخابی برای افزایش حجم پلاسما در طول ۲۴ ساعت اولیه هستند زیرا نشت مویرگی نواحی دچار سوختگی مصرف آلبومین را به عنوان یک عامل آنکوتیک غیر مؤثر می‌سازد. محلول‌های کریستالوئید و کولوئید محصولات نسبتاً غیر سمی و ارزانی می‌باشند، و به سادگی در دسترس هستند، قابل نگهداری در حرارت اتاق بوده، نیازی به انجام آزمایشات سازگاری در مصرف آن ها وجود ندارد و خطر انتقال بیماری‌های ناشی از تزریق خون را ندارد. مزیت نسبی محلول‌های کریستالوئید در مقایسه با کلوئید در درمان هیپوولومی حاد، هنوز مورد بحث است.

موارد منع مصرف و احتیاط

افزایش بار در گردش خون یکی از عوارض مربوط به تمام حجم دهنده‌ها می‌باشد. عوارض مربوط به HES کمتر از دکستران اتفاق می‌افتد ولیکن عوارض HES شامل PT طولانی شده، افزایش جزئی زمان ترومبوپلاستین و خارش می‌باشد. دکستران می‌تواند واکنش‌های آنافیلاکتیک، تب، راش، تاکیکاردی و هیپوتانسیون ایجاد کند. دکستران با افزایش ریسک خونریزی، که نتیجه اختلال عملکرد پلاکت و تحریک فیبرینولیز می‌باشد، همراه است در بیمارانی که اختلالات خونریزی دهنده ارثی دارند، منع مصرف دارد. با تزریق محصولات دکستران با وزن پایین مولکولی، نارسایی

کلیه گزارش شده است. دکستران با وزن مولکولی بالا باعث تجمع گلبول‌های قرمز در آزمایشگاه و در نتیجه باعث اختلال در تعیین گروه خونی و آزمایش سازگاری می‌گردد.

روش استفاده:

محلول‌های کریستالوئید، دکستران و HES نیازی به تزریق از طریق فیلترهای خون ندارند.

ایمونوگلبولین

تعریف

ایمونوگلبولین‌ها از مخازن پلاسمای انسانی از ۱۵۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ اهداکننده سالم به روش اتانل سرد تهیه می‌شوند. ترکیبات گاماگلبولین و هیپرایمونوگلبولین‌های اختصاصی با تیترهای بالا علیه عوامل عفونی مشخص یا سموم، برای تزریق عضلانی در دسترس می‌باشند. این محصولات چندین عیب دارند: تزریق عضلانی به ۷-۴ روز زمان نیاز دارد تا به حداکثر سطح پلاسمایی برسد. حداکثر دوز مجاز به توده عضلانی بستگی دارد. تزریق می‌تواند دردناک باشد و ممکن است ایمونوگلبولین در محل تزریق عضلانی باعث تخریب پروتئولیتیک گردد. امروزه محصولات داخل عضلانی در درجه اول برای پیشگیری از بیماری‌ها تجویز می‌گردند. این محصولات، محلول‌های استریلی هستند که غلظت پروتئین در آن‌ها ۱۶/۵ gr/dl می‌باشد. ایمونوگلبولین غالب در این محصولات IgG است، ولی IgM و IgA نیز ممکن است وجود داشته باشد. ایمونوگلبولین

وریدی (IVIG) بعضی از نقص‌های نوع عضلانی را به حداقل رسانده است. ایمونوگلبولین‌های وریدی استریل و لیوفیلیزه از نظر روش تهیه، مصرف افزودنی‌ها، PH و محتوای پروتئینی (روی ویال ذکر شده است) متفاوت هستند. بیش از ۹۰% از پروتئین IgG است و مقادیر کمی از IgM,IgA نیز وجود دارد. محصولات IVIG[1] بلافاصله پس از تزریق حداکثر سطح IgG را در پلاسما تأمین می کند. مولکول‌های گاماگلبولین IVIG بی تغییر می‌ماند.

IVIG برای سطح وسیعی از عوامل عفونت‌زا آنتی‌بادی دارد، ولیکن به جز سایتومگال ویروس برای بقیه تیتر مشخص شناخته نشده است. نیمه عمر IVIG وIMIG از ۱۸ تا ۳۲ روز متغیر می‌باشد که همانند IgG طبیعی است.

موارد مصرف

محصولات ایمونوگلوبولین را می‌توان برای ایجاد آنتی بادی غیرفعال به منظور پیشگیری در افراد مستعدی که در معرض بیماری‌های خاص هستند استفاده کرد و همچنین به عنوان درمان جایگزین در اختلالات نقص ایمنی اولیه (مثل کمبود ایمنی متغیر شایع[2]، سندرم ویسکوت-آلدریچ، کمبود ایمنی مختلط شدید) مصرف گردند.

موارد مصرف توصیه شده توسط FDA شامل ITP و نقص ایمنی اولیه می‌باشد. بیش از نیمی از IVIG تولید شده

1. intravenous immunoglobulin
2. Common Variable Immune deficiency

برای مواردی مصرف می‌شود که توسط FDA توصیه نشده است به عنوان مثال سایر بیماری‌های اتوایمیون، پورپورای بعد از تزریق خون، ترومبوسیتوپنی الوایمیون نئوناتال و سندرم گیلن باره. IVIG به عنوان درمان جهت خنثی‌سازی آنتی بادی‌های HLA، قبل از اینکه پیوند کلیه و ریه صورت گیرد استفاده می‌شود و اجازه پیوند از اهداکننده های کراس مچ مثبت را می‌دهد. همچنین مؤثر بودن آن در درمان بیمارانی که پیوند کلیه شده‌اند و پیوند آنها به علت آنتی‌بادی پس زده، نشان داده شده است. مؤثر بودن IVIG در موقعیت‌های بالینی مختلف به طور وسیع بررسی شده است.

موارد منع مصرف و احتیاط

عوارض جانبی محصولات ایمونوگلبولین شامل سردرد، خستگی، لرز، کمردرد، گیجی، تب، برافروختگی صورت و تهوع است. افرادی که دارای سابقه‌ای از کمبود IgA (با آنتی‌بادی علیه IgA) یا واکنش‌های آنافیلاکتیک شدید نسبت به محصولات پلاسمایی هستند، غالباً نباید ایمونوگلبولین دریافت کنند به علت اینکه بعضی از محصولات مقدار کمی IgA دارند. یک محصول فاقد IgA در دسترس می‌باشد و در بیمارانی که آنتی IgA دارند بدون نگرانی استفاده می‌شود. محصولات داخل عضلانی نباید بصورت داخل وریدی تزریق شوند، زیرا حاوی مقادیر زیاد ایمونوگلوبولین است و ممکن است باعث فعال سازی سیستم کمپلمان و کینین شود که

منجر به حساسیت بیش از حد فوری و واکنش‌های آنافیلاکتیک می‌شود. در حال حاضر گاماگلبولین تهیه شده از نظر HIV، هپاتیت C و هپاتیت B با توجه به تکنیک‌های غیرفعال سازی ویروسی، بی خطر می‌باشند.

انتقال غیرفعال آلوآنتی‌بادی‌های سیستم ABO و سایر گروه‌های خونی می‌تواند در گیرندگان آن باعث مثبت شدن آزمایش آنتی‌گلبولین مستقیم (Direct coombs) شود و به ندرت ممکن است همولیز شدید بالینی رخ دهد.

مواردی از اختلالات کلیه و نارسایی حاد کلیه با مصرف محصولات IVIGحاوی سوکروز گزارش شده است، و این محصولات در بیمارانی که ریسک بالای نارسایی حاد کلیه دارند، باید با احتیاط مصرف شود. اطلاعات لازم در خصوص نحوه تزریق آن در بسته‌بندی وجود دارد. این توصیه ها باید بطور دقیق اجرا شود زیرا اگر تزریقی سریع صورت گیرد ممکن است ریسک اختلالات کلیوی و ترومبوز را بالا ببرد.

میزان و نحوه تجویز:

دوز ایمونوگلبولین وابسته به علت تجویز، خصوصیات بیمار و روش مصرف محصول (تزریق عضلانی یا وریدی) است.

ایمونوگلبولین Rh

تعریف

ایمونوگلبولین Rh (RhIG) از مخـازن پلاسـمای انـسانی تهیه می‌شود، و با نام‌های تجاری:

WinRho SDF (cangene, winnipeg, Canada) Rhophylac (CSL Behring) RhoGAM (Ortho-Clinical Diagnostics Raritan, NJ)

شناسایی مـی‌شـوند. ایمونوگلبـولین Rh عمـدتاً شـامل IgG آنتی D می‌باشد.

دوزهای مختلفی از آن برای تزریق عضلانی یا وریـدی در دسترس مـی‌باشـد (WinRho and Rhoplylac) RhoGAM در دوز ۳۰۰µg (۱۵۰۰IU) و ۵۰µg (۱۵۰IU))(میکـــرودوز) فقـط بـرای تزریـق داخـل عـضلانی و بـرای پیـشگیری از آلوایمونیزاسیون آنتی ژن D مصرف می‌شود. نوع وریـدی آن که تحت فرآیند حلال/ شوینده قرار گرفته، هم برای سرکوب سیستم ایمنی علیه آنتی‌ژن D و هم بـرای درمـان پورپـورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک مورد تأییـد FDA واقـع شـده است. برای دوزهای پیشنهادی تمام محصولات بایـد مـشاوره انجام شود. این محصولات از نظر انتقال بیماری عفونی خیلی کم خطر بنظر مـی‌رسـند. هـیچ گزارشـی از انتقـال HIV بـا مصرف ایمونوگلبولین Rh وجـود نـدارد. وجـود anti-D IgG منوکلونال مؤثر و کم خطر کـه در دسـترس باشـد و قابلیـت تولید نامحدود را داشته باشد، بـسیار مطلـوب اسـت ولـیکن

تجارب مرتبط با anti-D منوکلونال به منظور پیشگیری Rh تاکنون موفقیت‌آمیز نبوده است.

موارد مصرف و میزان تجویز:

پیشگیری قبل از زایمان برای آلوایمونیزاسیون آنتی‌ژن D

یک دوز ۵۰ میکروگرمی RhoGAM (میکرودوز) برای زنان D منفی که سقط جنین عمدی ، سقط جنین غیر عمدی یا حاملگی خارج رحمی در ۱۲ هفته اول بارداری داشته‌اند به عنوان محافظت کننده تزریق می‌شود. (حجم گلبول قرمز جنین در هفته ۱۲ حاملگی کمتر از ۲/۵ml تخمین زده می‌شود).

پس از هفته ۱۲ حاملگی، یک دوز کامل (۳۰۰µg) ایمونوگلبولین Rh داخل عضلانی یا داخل وریدی برای این موارد باید تجویز گردد. یک دوز کامل هم متعاقب آمنیوسنتز و دیگر عوارض بارداری به عنوان مثال تروما شکمی، خونریزی قبل از زایمان) یا دستکاری‌های بارداری (بعنوان مثال: چرخش خارجی) که پس از هفته ۱۲ اتفاق می افتد، نیز تجویز می‌شود.

ایمونوگلبولین Rh ترجیحاً باید تا ۷۲ ساعت پس از انجام آمنیوسنتز یا عامل دیگری که سبب خونریزی از جنین به مادر (FMH)[1] می‌شود مانند پایان حاملگی تجویز گردد، مگر این که معلوم شود که یا جنین D منفی است و یا مادر قبلاً نسبت به آنتی ژن D ایمونیزه شده است.

1. Feto maternal hemorrhage

اگر آمنیوسنتز به صورت مکرر صورت می‌گیرد دوزهای اضافی ایمونوگلبولین Rh باید مد نظر باشد، بویژه اگر فاصله بین دو بار آمنیوسنتز بیش از ۲۱ روز باشد. تمام خانم‌های D منفی غیر ایمن باید قبل از زایمان با یک دوز کامل RhIG عضلانی یا وریدی در هفته ۲۸ بارداری تحت پیشگیری قرار گیرند. پیشگیری بعد از زایمان همراه با پیشگیری قبل از زایمان باعث کاهش تعداد زنان D منفی که نسبت به آنتی‌ژن D در طی بارداری آلوایمونیزه شده‌اند را تا ۰/۱ درصد کاهش داده است، این میزان صرفاً با پیشگیری بعد از زایمان ۱ تا ۲ درصد بود.

پیشگیری پس از زایمان برای آلوایمونیزاسیون آنتی ژن D:

تمام زنان D منفی که نوزادان D مثبت بدنیا می‌آورند باید یک دوز ۳۰۰ میکروگرم ایمونوگلبولین Rh داخل عضلانی و یا داخل وریدی دریافت کنند، مگر این که ایمن‌سازی قبلی مادر نسبت به آنتی ژن D که مربوط به درمان با ایمونوگلبولین Rh قبل از زایمان نباشد، اثبات شده باشد. اگر نتیجه گروه خون نوزاد مورد تردید باشد، باید به مادر ایمونوگلبولین Rh داده شود. یک نمونه خون مادر پس از زایمان باید گرفته شود و از نظر وسعت خونریزی از جنین به مادر ارزیابی گردد. اگر آزمایش غربالگری از نظر خونریزی از جنین به مادر مثبت باشد، باید میزان خونریزی از نظر دوز اضافی ایمونوگلبولین Rh مورد نیاز، ارزیابی گردد. این عمل معمولاً به وسیله انجام آزمایش Kleihauer Betke یا روش

فلوسیتومتری صورت می‌گیرد، یک دوز کامل (۳۰۰ میکروگرم) از ایمونوگلبولین Rh داخل عضلانی از ایمونیزاسیون علیه آنتی‌ژن D، بعد از قرار گرفتن در معرض حداکثر حجم ۱۵ میلی‌لیتر گلبول قرمز D مثبت، محافظت می‌کند. در حدود یک مورد از ۳۰۰ مورد زایمان، بیش از ۱۵ml از گلبول‌های قرمز جنین پس از خونریزی از جنین به مادر، وارد بدن مادر شده و تجویز یک یا چند دوز اضافی ایمونوگلبولین Rh داخل عضلانی مورد نیاز است.

در این شرایط ایمونوگلبولین Rh داخل وریدی می‌تواند در مقایسه با تزریق‌های متعدد داخل عضلانی جایگزین مناسبی باشد.

ایمونوگلبولین Rh باید در طی ۷۲ ساعت پس از زایمان تجویز شود. حتی اگر بیش از ۷۲ ساعت از زایمان بگذرد، دوز ایمونوگلبولین باید تجویز شود. زیرا می‌تواند علیه آلوایمونیزاسیون مادری نقش محافظت کننده داشته باشد. به علاوه ایمونوگلبولین Rh باید به خانم D منفی، حتی اگر سرم او حاوی آنتی‌بادی علیه گروه‌های خونی غیر از آنتی D باشد تجویز گردد. در صورتیکه نوزاد D مثبت باشد، اگر ایمونوگلبولین Rh قبل از زایمان تجویز شده باشد، دوز اضافی پس از زایمان لازم است. تجویز ایمونوگلبولین Rh قبل از زایمان ممکن است باعث مثبت شدن آزمایش غربالگری آنتی‌بادی در مادر گردد که به علت اکتساب غیر فعال آنتی‌بادی است و این غربالگری مثبت نباید به عنوان ایمونیزاسیون فعال تفسیر گردد. تجویز ایمونوگلبولین Rh قبل از زایمان همراه با مثبت شدن ضعیف آزمایش

آنتی‌گلبولین مستقیم در نوزاد بوده است. ولی هیچ شواهد بالینی از همولیز وجود ندارد. داشتن شرح حال خوب از بیمار، در بررسی علت احتمالی وجود آنتی D در خانم باردار یا پس از زایمان ضروری و اساسی است. از آنجایی که تجویز anti-D در اشخاصی که D منفی هستند، همراه با حداقل خطر می‌باشد، همیشه هر وقت تردیدی در خصوص اینکه anti-D ناشی از ایمونیزاسیون غیرفعال یا فعال بوده است وجود داشته باشد، RhIG باید تجویز گردد.

ملاحظات خاص:

توضیحات داخل بسته‌بندی برای تعیین میزان و دوز مصرف باید با دقت در نظر گرفته شود. همچنین می‌توان از ایمونوگلبولین Rh در خانم‌های در سن باروری و کودکانی که فرآورده‌های خونی D مثبت دریافت می‌کنند، استفاده نمود. یک دوز ۳۰۰ میکروگرمی داخل عضلانی برای محافظت علیه اثر ایمونیزه شدن گلبول‌های قرمز D مثبت موجود در محصولات پلاکت کافی است. تجویز ویال‌های متعدد از ایمونوگلبولین Rh متعاقب تزریق گلبول‌های قرمز D مثبت به گیرنده D منفی گزارش شده است، ولی این کار معمولاً صورت نمی‌گیرد. تجویز ایمونوگلبولین Rh وریدی نسبت به ایمونوگلبولین Rh عضلانی برای این هدف می‌تواند مناسب تر باشد، ولی تجویز هر یک از این دو شکل باید با توجه به خطر همولیز در گیرنده، ارزیابی شود. ایمونوگلبولین Rh وریدی می‌تواند جایگزین مهمی برای شکل عضلانی در درمان بیماران با اختلالات انعقادی و موارد قابل توجه ترومبوسیتوپنی باشد.

مقدار RhIG ۱۸µg داخل وریدی باید طی ۷۲ ساعت، به ازای هر میلی‌لیتر گلبول قرمز تزریق شده، تجویز شود. زمانی که به مقادیر بسیار زیاد IV RhIG مورد نیاز باشد، برخی از افراد طرفدار انجام تعویض خون با گلبول قرمز به همراه IV RhIG هستند. تجویز RhIG داخل وریدی برای بیماران D مثبتی که ترومبوسیتوپنی با منشا ایمنی دارند و طحال برداری نشده‌اند، توسط FDA تأیید شده است.

دوز اولیه دارو بین، ۵۰µg/kg تا ۷۵ µg/kg می‌باشد مگر اینکه هموگلوبین بیمار زیر ۱۰gr/dl باشد که در اینصورت باید ۲۵µg/kg تا ۴۰µg/kg تجویز گردد. بسته به پاسخ اولیه به درمان ممکن است دوز بیشتری لازم باشد. مزیت اولیه RhIG داخل وریدی به IVIG در درمان ITP، در قیمت مناسب‌تر آن و حجم پایین تر RhIG داخل وریدی می‌باشد. احتمال همولیز گلبول قرمز وجود دارد و سطح هموگلوبین بیمار باید تحت نظر مداوم باشد.

در آینده

تعداد زیادی فاکتورهای نوترکیب جدید در دست تهیه هستند از جمله ترومبین نوترکیب، فیبرینوژن نوترکیب و فاکتور VIII خوکی نوترکیب که برای درمان هموفیلی A در بیمارانی که مهارکننده دارند، استفاده می‌شوند. اگر آزمایشات بالینی از لحاظ ایمنی و مؤثر بودن اینها را تأیید کند، این محصولات توانایی ایجاد تحول در نحوه برخورد و درمان اختلالات خونریزی دهنده را پیدا می‌کنند.

فصل سوم

شیوه‌های مصرف خون

تجویز خون در جراحی

اکثر بیماران بزرگسال سالم با مقدار هموگلوبین طبیعی، که تحت اعمال جراحی انتخابی و غیر اورژانس[1] قرار می‌گیرند، در صورتی که میزان اتلاف خون کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌لیتر باشد و حجم داخل عروقی با محلول‌های کریستالوئید یا کلوئید حفظ گردد، نیازی به تزریق خون ندارند در حقیقت فقط درصد کمی از تمامی بیماران تحت جراحی خون دریافت می‌کنند. روش‌های مختلفی جهت تجویز مناسب خون برای جراحی وجود دارد.

برنامه‌ریزی حداکثر سفارش خون در اعمال جراحی[2] (MSBOS)

وقتی که برای اعمال جراحی روتین تزریق خون در نظر گرفته می‌شود، عملاً فقط ۱۶% از بیماران تحت تزریق خون قرار می‌گیرند. بنابراین خون رزرو شده برای بیماران جراحی از فهرست کلی خون‌های موجود برای سایر بیماران حذف می‌شود. اگر خون‌ها پس از یک یا چند روز مصرف نشد به ذخایر کلی برگردانده می‌شود و با توجه به مدت زمانی که خون در رزرو بوده است تاریخ انقضاء آن کاهش قابل توجهی پیدا می‌کند. فهرست سفارش خون قبل از جراحی، برای پیش‌بینی از مقدار خون مورد نیاز در زمان جراحی استفاده

1. Elective
2. Maximum Surgical Blood order schedule

می‌شود. نگاهی به نحوه مصرف خون در مراکز درمانی در طی زمان در ایجاد فهرست حداکثر خون درخواستی برای جراحی مؤثر بوده است (MSBOS) و در تهیه ۹۰% خون مورد نیاز جراحی‌ها استفاده می‌شود. MSBOS برای کاهش آزمایشات قبل از تزریق، جلوگیری از هدر رفتن واحدهای خون و ایجاد راهنمایی برای جمع‌آوری خون اتولوگ نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. طراحی MSBOS را می‌توان با تجزیه و تحلیل خون مصرفی برای اعمال شایع جراحی انتخابی و مقایسه تعداد واحدهای گلبول قرمز که کراس‌مچ شده‌اند نسبت به تعداد واحدهای تزریق شده انجام داد. تهیه و تأیید فهرستی از نحوه درخواست خون برای جراحی‌های از قبل تعیین شده به همکاری نزدیک واحدهای انتقال خون، جراحی و بی‌هوشی احتیاج دارد. در بعضی از مراکز تهیه MSBOS ممکن است نیاز به تأیید کمیته انتقال خون بیمارستانی و یا اعضایی از این قبیل داشته باشد. درخواست خون معمولاً با در نظر گرفتن نسبت کراس‌مچ به تزریق خون (C:T)[1] برای عمل جراحی خاص یا جراح صورت می‌گیرد، و این اطلاعات برای ایجاد فهرست درخواست خون قبل از جراحی مؤثر می‌باشد. نظارت بر نسبت کراس‌مچ به تزریق خون (C:T) برای کم کردن برآورد زیادی خون کراس‌مچ شده مؤثر می‌باشد. به طور کلی نسبت کراس‌مچ به تزریق خون

1. $\frac{crossmatch}{Transfusion} = C:T$

کمتر از ۲ برای واحدهای خون درخواستی و کراس‌مچ شده مناسب می‌باشد.

تعیین گروه خون و غربالگری

درخواست تعیین گروه خونی و غربالگری (T/S)[1] شامل تعیین گلبول قرمز بیمار از لحاظ ABO و نوع Rh و غربالگری سرم بیمار از لحاظ آلوآنتی‌بادی‌های مشخص گلبول قرمز است. این‌ها آنتی‌بادی‌هایی هستند که توانایی تخریب گلبول‌های قرمز را بعد از تزریق گلبول‌های قرمز ناسازگار دارند. درخواست T/S برای اعمال جراحی با خونریزی‌های خفیف توصیه می‌شود، و بیش از ۹۰% موارد جراحی‌هایی هستند که به تزریق خون احتیاج پیدا نمی‌کنند. وقتی غربالگری آنتی‌بادی منفی باشد، یعنی هیچ آنتی‌بادی علیه گلبول قرمز دیده نشده است و هیچ خونی برای بیمار ذخیره نمی‌شود. وقتی غربالگری آنتی‌بادی مثبت باشد، آنتی‌بادی‌های دارای اهمیت بالینی ممکن است وجود داشته باشد و T/S جایگزین تایپ و کراس‌مچ (T/C)[2] می‌شود. بانک خون با تعیین نوع آنتی‌بادی و فراهم کردن ۱ تا ۲ واحد گلبول قرمز آنتی‌ژن منفی به کارش ادامه می‌دهد. این واحدهای کراس‌مچ شده برای بیمار ذخیره می‌گردد.

1. Type and Screen
2. Type and Crossmatch

تعیین گروه خون و کراس‌مچ

T/C مشابه T/S است با این تفاوت که در آن خون، انتخاب شده و برای بیمار ذخیره می‌شود. T/C در زمانی که تزریق خون گلبول قرمز مد نظر باشد درخواست می‌شود. در ۹۰% اعمال جراحی، که به تزریق خون احتیاج باشد، T/C درخواست می‌شود. اگر غربالگری آنتی‌بادی منفی باشد و آنتی‌بادی خاصی که دارای اهمیت بالینی است علیه گلبول قرمز وجود نداشته باشد، کراس‌مچ سریع ظرف ۵ دقیقه می‌تواند صورت گیرد. (به شکل ۱ مراجعه کنید)

کراس‌مچ سریع فقط برای تعیین سازگاری ما بین بیمار و واحد خون از لحاظ ABO، استفاده می‌شود. در بسیاری از بیمارستان‌ها، کراس‌مچ سریع بوسیله کراس‌مچ الکترونیک جایگزین شده است، سازگاری آن از نظر ABO/Rh تأیید می‌گردد و از نرم‌افزار کامپیوتری برای کراس‌مچ واحدها استفاده می‌شود. برای بیمارانی که از لحاظ غربالگری آنتی‌بادی منفی هستند، کراس‌مچ اختصاصی ABO ظرف ۱۵-۱۰ دقیقه صورت می‌گیرد.

اگر سرم بیمار حاوی آنتی‌بادی‌های دارای اهمیت بالینی علیه گلبول قرمز باشد، کراس‌مچ آنتی‌گلوبولین اجباری است و قبل از اینکه خون برای تزریق آماده شود به ۴۰-۳۰ دقیقه وقت اضافی احتیاج دارد. در غربالگری آنتی‌بادی، هنگامی که آنتی‌بادی‌های غیر منتظره شناسایی شود با رویکرد فعالانه از T/S به T/C، بانک خون می‌تواند اطمینان دهد که در طی

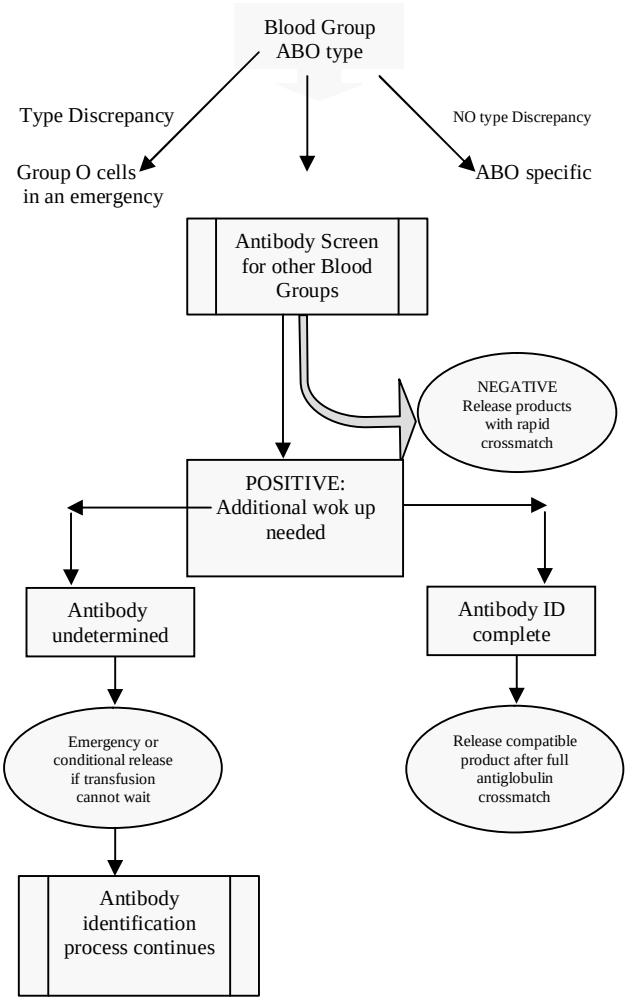
۱۵-۱۰ دقیقه، خون کراس‌مچ شده (معمولاً ۲-۱ واحد) را برای جراحی فراهم کند.

رویکرد فعالانه به T/C، بیمار را از هرگونه تأخیر احتمالی در تهیه خون محافظت می‌کند. این تأخیر ممکن است زمانی اتفاق بیفتد که بیماری که قرار است جراحی شود، همان روز جراحی در بیمارستان پذیرفته شود، و ممکن است بانک خون فرصت کافی برای شناسایی آنتی‌بادی و کراس‌مچ خون را نداشته باشد. این فرآیند برای بیماری که یک نوع آنتی‌بادی ساده دارد حداقل ۹۰ دقیقه زمان لازم دارد و در موارد پیچیده تر به ساعت ها و روزها زمان احتیاج است.

برای پیشگیری از این تأخیر، خون بیمار باید پیش از زمان جراحی از نظر تست‌های سازگاری بررسی شود، خصوصاً در بیمارانی که سابقه دریافت خون به علت حاملگی، جراحی و انتقال خون را دارند.

نمونه‌گیری T/S، ۷۲ ساعت قبل از جراحی در بیمارانی که در غربالگری، آنتی‌بادی منفی دارند، و هیچ سابقه ای از تزریق خون و حاملگی را طی ۳ ماه اخیر نداشته‌اند، می‌تواند بیشتر شود.

در این بیماران نمونه ها می‌توانند تا ۱ ماه قبل جمع‌آوری شده باشند. این مسئله در مورد بیمارانی که غربالگری مثبت و یا سابقه آلوآنتی‌بادی دارند صدق نمی‌کند. در این بیماران نمونه خون جهت تهیه واحدهای کراس‌مچ برای جراحی باید همان موقع جمع‌آوری شوند.



شکل ۱: نمونه‌ای برای تعیین گروه‌های ABO،
غربالگری آنتی‌بادی و کراس‌مچ

جایگزین‌های انتقال خون آلوژنیک

هرگونه تلاش موجهی در جهت تزریق خون به صورت مدبرانه بایستی صورت پذیرد. بیمارانی که بدلیل اعتقادات مذهبی و یا سایر اعتقادات از پذیرفتن خون از اهداکنندگان آلوژنیک امتناع می‌کنند، ممکن است جایگزین‌های انتقال خون آلوژنیک را بپذیرند. تمام بیمارانی که باید جراحی غیر اورژانسی شوند و به خون احتیاج دارند، باید جهت جلوگیری از مصرف خون آلوژنیک، تحت برنامه تهیه خون قبل از عمل جراحی قرار گیرند.

استراتژی به کار گرفته شده در جهت محدود سازی انتقال خون آلوژنیک شامل استفاده از فاکتورهای رشد هماتوپوئیتیک، عوامل فارماکولوژیک در تأمین هموستاز، افزایش دهنده‌های حجم، اهدای خون اتولوگ (قبل، در حین و یا بعد از عمل جراحی) است. فواید این امر عبارتند شامل کاهش خطرات:

۱) انتقال بیماریهای عفونی
۲) واکنش‌های پیوند علیه میزبان و آلرژیک تب‌زا
۳) آلوایمونیزاسیون نسبت به آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز، پلاکت و لکوسیت

خون اتولوگ می‌توان برای بیمارانی که آلوآنتی‌بادی دارند، خون سازگار تهیه کند و به این طریق نیاز به خون آلوژنیک را کم می‌کند.

تمام داوطلبان بایستی با هر یک از جنبه‌های برنامه اهدا خون اتولوگ قبل از عمل جراحی و نیز این که کدام قسمت

از اجزای خون باید جمع‌آوری و نگهداری گردد، آشنا باشند. بیماران همچنین باید آگاه باشند که شرکت در چنین برنامه‌ای متضمن تزریق انحصاری خون خودشان به آن‌ها نمی‌باشد. علت آن این است که اتلاف خون می‌تواند غیرقابل پیش‌بینی باشد یا جمع‌آوری واحدهای خون به تعداد مورد نیاز میسر نگردد. یک برنامه اهدا خون قبل از عمل جراحی باید اصول مشخصی داشته باشد و خون باید مطابق استانداردها تهیه و جمع‌آوری شود.

اهدا خون اتولوگ قبل از عمل جراحی

اهدا خون اتولوگ قبل از عمل جراحی، فرآیندی است که در آن خون خود بیمار قبل از جراحی جمع‌آوری و ذخیره می‌شود. به طور جهانی مصرف PAD [1] در دهه اول ۱۹۹۰ با توجه به خطر انتقال HIV، به اوج رسید و لیکن اخیراً کم شده است. فواید مصرف خون اتولوگ در بالا شرح داده شد، ولی مصرف PAD معایبی هم دارد. واحدهای اتولوگ از واحدهای آلوژنیک گران‌تر هستند و شامل بیمه درمانی نمی‌شوند. به علاوه در ۲۰-۱۰ درصد بیمارانی که جهت انجام PAD معرفی می‌شوند به علت مسایلی مانند، شرایط زمینه‌ای پزشکی (۳-۲%) یا عوارض جانبی و مشکلات اهدا خون (۱۷-۶%) قادر به اهدا موفقیت آمیز نیستند.

1. Preoperative autologous blood donation

در یک تحقیق میزان عوارض شدید در اهداکنندگان خون اتولوگ نسبت به بقیه اهداکنندگان ۱۲ برابر بوده است.

در نهایت PAD می‌تواند باعث آنمی ایاتروژنیک قبل از عمل جراحی شود و احتمال نیاز به تزریق خون را در حین جراحی زیاد کند.

به کمک برنامه روتین PAD [۱ واحد در هفته بدون مصرف اریتروپویتین (EPO)]، EPO اندوژنیک کمی افزایش می‌یابد (۱۹-۱۱%) ولی برای تأمین هماتوکریت بیمار بعد از اهدا مکرر خون کافی نمی‌باشد.

به علت این که هیچگونه محدودیتی مثل سن وجود ندارد، بیماران مسن و کودکان کمتر از ۱۷ سال نیز می‌توانند در طرح اتولوگ شرکت کنند، اگر چه خطر عوارض در آنها بیشتر است. در بیمارانی که وزنشان کمتر از ۱۱۰ پوند است، بهتر است میزان خونگیری را در هر اهدا تا ۱۰% کل حجم خون بیمار محدود کرد. اهدا خون اتولوگ در طول حاملگی بی خطر است، اما معمولاً ضرورتی ندارد. انجام PAD برای بیمارانی که قرار است جراحی شوند و احتمال تزریق خون در آنها کم است (۱۰%>) توصیه نمی‌شود. مدیرپزشکی مرکز جمع آوری خون مسئولیت نظارت بر سلامت اهداکنندگان داوطلب را به عهده دارد. دستورالعمل‌های مربوط به اهدا خون اتولوگ نسبت به اهدا خون داوطلبانه کمتر سخت‌گیرانه است.

هماتوکریت قبل از اهدای خون نباید کمتر از ۳۳% (هموگلوبین کمتر از ۱۱g/dl) باشد. اهداکنندگان اتولوگ که

آنمیک هستند باید قبل از اولین اهدا خون، توسط پزشک جهت تعیین علت کم‌خونی مورد بررسی قرار گیرند. به عنوان مثال، درمان با مکمل های آهن، باعث ایجاد ابهام در پیگیری وضعیت بیماری که کم خونی با علت نامعلوم دارد می‌شود. مشکلات پزشکی که همزمان اتفاق می‌افتد، باعث می‌شود تعدادی از کاندیدای اهدای خون اتولوگ قبل از عمل PAD کم شود و معیار این کم شدن، در بین مراکز مختلف متفاوت می باشد. موارد منع استفاده از PAD شامل عفونت یا ریسک باکتریمی، صرع فعال، فشار خون کنترل نشده، سکته قلبی اخیر، تنگی آئورت، اختلالات عروقی مغز و بیماری قلبی- ریوی شدید است. تحقیقات اخیر مطرح می‌کنند که برخی از بیمارانی که افزایش فشار خون کنترل شده دارند نیز ممکن است ریسک بالایی برای ایسکمی شبانه به دنبال PAD داشته باشند. واحدهای خون اتولوگ معمولاً در حالت مایع در دمای $^{C^o}$۶-۱ به مدت ۴۲-۳۵ روز، بسته به نوع ماده ضد انعقاد- نگهدارنده مصرف شده، ذخیره می‌شوند. اگر عمل جراحی با تأخیر صورت گیرد و ذخیره طولانی مدت مورد نیاز باشد، واحدهای خون را می‌توان منجمد نمود. برنامه متداول PAD برای اهدا یک واحد خون در هفته به همراه مکمل های آهن، ۴ تا ۶ هفته قبل از زمان عمل جراحی می‌باشد تا به گلبول‌های قرمز اندوژنیک اجازه جایگزینی دهد. به منظور اجتناب از هیپوولمی در زمان جراحی، آخرین اهدا باید حداکثر تا ۷۲ ساعت قبل از جراحی انجام گیرد. برای بیمارانی که نیازمند جمع‌آوری

بیش از ۳ واحد خون اتولوگ می‌باشند، تجویز اریتروپویتین انسانی نوترکیب (rHuEPO) ممکن است جمع‌آوری مقدار مورد نظر را تسهیل کند. قبل از تزریق خون تعیین ABO و Rh بیمار و واحدهای اتولوگ باید مورد تأیید قرار گیرند.

اعمال جراحی ارتوپدی علت اکثر موارد اهدا خون اتولوگ محسوب می‌شوند. اهدا خون اتولوگ در سایر موارد شامل جراحی‌های عروقی، ارولوژی و جراحی قلبی ـ سینه‌ای نیز مفید است. سیستمی باید طراحی شود تا در صورت حذف یا تأخیر در انجام جراحی‌های غیر اورژانسی اقدامات لازم را انجام دهد. خون اتولوگ مصرف نشده جز در موارد غیر معمول برای تزریق خون آلوژنیک مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. میزان خون اتولوگ هدر رفته حدوداً ۶۰% می‌باشد و نشان دهنده این نکته است که بیشتر موارد اهدا خون اتولوگ، غیر ضروری می‌باشد.

انتقال خون اتولوگ بدون خطر نمی‌باشد. خطر تزریق اشتباه خون در بیماران، عفونت باکتریایی و افزایش حجم، مشابه خطرات تزریق خون آلوژنیک است. از آنجایی که علت مرگ و میر ناشی از تزریق خون آلوژنیک بیشتر در اثر اشتباه انسانی می‌باشد تا عفونت‌های منتقله از طریق خون، مخاطرات جدی‌تر بدنبال تزریق خون اتولوگ همانند تزریق خون آلوژنیک می‌باشد. در ضمن بیمارانی که قبل از عمل جراحی خون اهدا می‌کنند، احتمال انتقال خون به آنها بیشتر است و این مسئله امکان تزریقات اشتباه خون را افزایش می‌دهد. علاوه بر اثرات سوء ناشی از اهدای خون به

علت قیمت بالای مربوط بـه تزریـق خـون اتولـوگ و بهبـود وضعیت سلامتی خون آلوژنیـک در سـال‌هـای اخیـر، مـوارد کاربرد خون اتولوگ کاهش یافته است. بیشتر مؤسـسات بـر این باورند که انتخاب خون اتولوگ برای تزریـق خـون نبایـد بر اساس در دسترس بودن آن باشـد، بلکـه بایـد بـر اسـاس همان مسائلی باشد که در مورد تزریق خون آلوژنیک مطـرح است، این نـوع برخـورد احتمـال خطرهـای شـدید ناشـی از انتقال خون را کاهش می‌دهد.

رقیق‌سازی حاد با حفظ حجم طبیعی خون[1]

شکل دیگری از تزریق خون اتولـوگ شـامل رقیـق سـازی خون حین جراحی است که به جمع‌آوری یک یا چنـد واحـد خون کامل در شروع جراحی و تزریق مجدد در انتهای عمـل جراحی اطلاق می‌گردد.

برای جلوگیری از افت فشار خون، حجم خون برداشته شـده بوسـیله محلول‌های کریستالوئید یا کولوئید جایگزین می‌شـوند. ایـن تکنیـک در بیمارانی که سطح هموگلوبین کافی دارنـد (>۱۰gr/dl) و هـیچ بیمـاری قلبی شدیدی ندارند و تحت اعمال جراحی که میـزان خـونریزی بـالایی دارد (۱۰۰۰-۱۵۰۰ml) مـی‌باشـند، بیـشتر اسـتفاده مـی‌شـود. کنتراندیکاسـیون‌هـای ANH شـامل آنمـی شـدید، بیمـاری قلبـی و ایسمکی شدید، کواگولوپاتی شناخته شده و هموگلوبینوپـاتی هـا (ماننـد بیماری سیکل‌سل) می‌باشد.

1. Acute Normovolemic Hemodilution

ANH توسط گروهی از بیماران پیرو فرقه مذهبی Jehovah's Witness پذیرفته شده است. ANH نسبت به PAD مزایایی دارد. بدنبال ANH، خون از دست رفته حین عمل جراحی حاوی هماتوکریت و ویسکوزیتی کمتر است در نتیجه باعث حفظ حجم گلبولهای قرمز می‌شود و ممکن است در بهبود پرفیوژن بستر مویرگی مؤثر باشد.

به علاوه، خون دوباره تزریق شده، منبعی برای پلاکت‌های تازه و فاکتورهای انعقادی می‌باشد که ممکن است حین جراحی از بین رفته باشند. با احتساب هزینه‌های آزمایش، نگهداری و ضایعات ، ANH نسبت به PAD روش با صرفه‌تری است.

تکنیک های مورد استفاده باید این اطمینان را بوجود آورند که خون به شیوه استریل جمع‌آوری و به طور مناسب علامت‌گذاری و در کیسه‌های پلاستیکی مخصوص جمع‌آوری خون نگهداری می‌گردد. واحدهای خون می‌توانند در دمای اتاق به مدت ۸ ساعت پس از شروع جمع‌آوری یا در دمای ^{oc}۶-۱ به مدت ۲۴ ساعت پس از شروع جمع‌آوری نگهداری شوند، مشروط بر این که نگهداری در دمای ^{oc}۶-۱ در طول ۸ ساعت اول از جمع‌آوری خون انجام گیرد. بررسی دقیق بیمار لازم است تا او را از خطر افزایش بیش از حد مایعات حفظ کرد.

بازیافت خون در حین جراحی

بازیافت خون در حین جراحی شامل جمع‌آوری و سپس تزریق مجدد خون بازیافت شده از محل جراحی یا از گردش خارج از بدن (Extracorporal) می‌باشد. با این تکنیک بیماران می‌توانند خون دفع شده خودشان را دریافت کنند، بنابراین نیاز به تزریق خون آلوژن به حداقل ممکن می‌رسد. از این تکنیک، در زمانیکه بیمار بیش از ۲۰% حجم خون را از دست داده باشد و خون مورد نیازش بیش از ۱ واحد باشد، استفاده می‌شود. کنتراندیکاسیون‌ها شامل عفونت، بدخیمی، هموگلوبینوپاتی‌ها و وجود بعضی از آلوده کننده‌ها (ادرار ـ چربی ـ مایع آمینوتیک) یا فاکتورهای فارماکولوژیک در حیطه جراحی (مایعات هیپوتونیک، فاکتورهای انعقادی، کاتکول آمین‌ها) می‌باشد. خون جمع‌آوری شده هنگام جراحی‌های زنان و تومورها به راحتی دوباره مصرف می‌شود و خون شسته شده به کمک فیلتر کاهنده لکوسیت دوباره تزریق می‌شود. خون جمع‌آوری شده در حین جراحی را نمی‌توان به بیماران دیگر تزریق کرد. انواع گوناگونی از وسایل جهت بازیافت خون از محل عمل جراحی در دسترس است. خون جمع‌آوری شده باید قبل از تزریق، شسته و فیلتر شود.

شستن خون بازیافت شده برای از بین بردن کمپلمان‌ها و سایر فاکتورهای فعال شده توصیه می‌شود. وسیله شستشو سلول توانایی این را دارد که معادل ۱۰ واحد خون آلوژنیک را هر ساعت برای بیمارانی که خونریزی شدید دارند، آماده کند.

خونی که در شرایط استریل جمع‌آوری و با سالین USP ۰/۹% شسته شده است، می‌تواند تا ۴ ساعت از پایان جمع‌آوری در دمای اتاق ذخیره شده یا به مدت ۲۴ ساعت از شروع جمع‌آوری در ۶-۱°C ذخیره شود، مشروط به اینکه نگهداری در یخچال در طول ۴ ساعت اول از جمع‌آوری خون شروع شده باشد. یک پروتکل مکتوب که تمامی روش‌های به کار رفته را شرح می‌دهد باید در دسترس باشد.

بازیافت خون بعد از عمل جراحی

تکنیک‌هایی جهت بازیافت خون دفع شده بعد از عمل جراحی از محل درن‌ها، لوله‌های قفسه سینه و یا فضاهای مفاصل در دسترس می‌باشند. این خون معمولاً دفیبرینه شده و غیر قابل لخته شدن است و حاوی مقادیر بالایی از محصولات ناشی از تجزیه فیبرینوژن ـ فیبرین، سایتوکاین‌ها، کمپلمان فعال شده و پروتئازهای سلولی می‌باشد. به علاوه خون دفع شده بعد از عمل جراحی که از درن‌ها جمع‌آوری می‌شود، بسیار رقیق شده و مقداری از گلبول‌های قرمز همولیز شده را دارد.

در مورد کاربرد این تکنیک هنوز اختلاف نظر وجود دارد و مصرف آن به علت حجم و هماتوکریت خون دفع شده محدود می‌باشد. خون جمع‌آوری شده می‌تواند با یا بدون شستشوی سلولی آماده شود ولی شستشوی خون ارجحیت دارد، زیرا که باعث حذف کمپلمان‌ها و سایر فاکتورهای فعال شده می‌شود. خون دفع شده باید قبل از تزریق دوباره فیلتر

شود. خونی که برای تزریق دوباره در نظر گرفته شده است باید در طول ۶ ساعت اول از شروع جمع‌آوری تزریق گردد. بازیافت خون بعد از عمل جراحی در صورتی که عفونت‌های سیستمیک یا موضعی وجود داشته باشد، کنتراندیکه است.

اهدای خون مستقیم [1]

اهدای خون مستقیم ممکن است جهت تأمین گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها، پلاسما یا کرایوپرسیپیتیت برای یک بیمار خاص مورد استفاده قرار گیرد. اهداکنندگان مستقیم باید از نظر دستورالعمل مربوط به اهداکنندگان خون، واجد شرایط باشند. اندیکاسیون‌های پزشکی برای اهدای خون مستقیم شامل این موارد است: گلبول قرمز با فنوتیپ نامعمول، پلاکت‌ها یا گرانولوسیت‌های سازگار از لحاظ HLA و محدود کردن مواجهه با اهداکنندگان متعدد در بیماری که مصرف خون در او قابل پیش‌بینی است.

بر اساس قوانین می توان به بیماران این فرصت را داد که اهداکننده مستقیم خود را بیابند. اقوام یا دوستان بیمار باید به میزان زیادی تشویق به اهدای خون با انگیزه دوستانه یا بواسطه آگاهی از افزایش سلامت خون گردند. هیچگونه شواهدی دال بر تأیید این که اهدای خون مستقیم نسبت به اهدای داوطلبانه از سلامت بیشتری برخوردار است وجود

1. Directed Blood Donation

ندارد و ایـن نگرانـی همـواره وجـود دارد کـه اهداکننـدگان مستقیم گاهی اوقات ممکـن اسـت بـرای اهـدا تحـت فـشار اجتمـاعی قـرار گیرنـد، بـه نحـوی کـه ممکـن اسـت محدودیت‌هـای احتمـالی در تاریخچـه پزشـکی آنهـا وجـود داشته باشد. اطلاعات اخیر نشان می‌دهد کـه بیمـاری هـای عفونی در اهداکنندگان بار اول بالاتر می‌باشد و ایـن مـسئله در مورد اهداکنندگان مستقیم که بـرای بـار اول خـون اهـدا می‌کنند نیز صدق می‌کند. در اهـدای مـستقیم کـه از خـون بستگان و اقوام بیمار گرفته می‌شود باید جهت پیـشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) به دنبال تزریـق، تحـت اشعه قرار گیرد. بجز در موارد استثنایی پزشکی، مادران نباید برای فرزندانشان اهداکننده مستقیم باشند بـه علـت ریـسک بالای آسیب‌های حـاد ریـوی بـدنبال تزریـق (TRALI) کـه ناشی از وجود آنتی‌بادی‌های HLA های مادرزادی می‌باشد.

انتقال خون اورژانس و انتقال خون کلان[1]

انتقال خون اورژانس

انتقال خون اورژانس به تجویز گلبول‌های قرمـز (RBCs) پیش از تکمیل آزمایش‌های استاندارد قبـل از تزریـق خـون، هنگامی که تأخیر در تزریق خون ممکن است حیات بیمار را به مخاطره اندازد، اطلاق می‌گردد. این بدان مفهوم است کـه برقـراری همزمـان ظرفیـت حمـل اکـسیژن و حجـم داخـل

1. Massive Transfusion

عروقی مورد نیاز می‌باشد. اکثر منابع معتبر در شوک هیپوولمیک حفظ فوری حجم را با مصرف محلول های کریستالوئید یا کلوئید توصیه می کنند. اگر جایگزینی حجم منجر به ثبات بالینی شود تزریق خون جنبه اورژانس کمتری می‌یابد و باید منتظر تکمیل آزمایش‌های سازگاری بود. اگر تزریق خون قبل از تکمیل آزمایش‌های سازگاری مورد نیاز باشد، باید گلبول‌های قرمز گروه O مورد استفاده قرار گیرد. در صورت امکان گلبول‌های قرمز D منفی باید در زنان در سنین باروری و اطفال به منظور اجتناب از احتمال حساس شدن به آنتی‌ژن D مورد استفاده قرار گیرند. پزشک بیمار باید گزارش ماهیت اورژانسی بودن تزریق خون کراس‌مچ نشده را قبل یا بعد از دریافت خون امضاء نماید.

اگر غربالگری بیماربرای آنتی‌بادی‌های غیر قابل انتظار گلبول قرمز منفی باشد تزریق گلبول قرمز کراس‌مچ نشده‌ای که از نظر گروه خونی سازگار باشد، خطر خیلی کمی از نظر سازگاری دارد.

به هر حال محدوده ایمن بودن تزریق خون اورژانس بستگی به تعیین هویت صحیح بیمار، نمونه خون گرفته شده قبل از تزریق خون و اجزاء خونی مورد استفاده دارد. دستورالعمل‌هایی برای شرایطی که در آن موقعیت‌ها بتوان برای بیمار خون خاص تهیه کرد در دسترس می باشد.

انتقال خون کلان

انتقال خون کلان به جایگزینی یک حجم خون یا بیشتر در مدت ۲۴ ساعت اطلاق می‌شود. یک حجم خون به میزان ۷۰mL/kg یا حدود ۵۰۰۰ml (۱۰ واحد یا بیشتر از خون کامل) در یک فرد بالغ ۷۰kg تخمین زده می‌شود. بیماران نیازمند به انتقال خون ماسیو به طور شایع دچار عوارض متعددی در ارتباط با هیپوولمی، هیپوترمی، کواگولوپاتی ناشی از رقیق‌سازی، ایسکمی بافتی و اختلالات اسید ـ باز می‌شوند. بسیاری از عوارض متابولیک، انعقادی، تنفسی و سایر عوارض به تزریق خون ذخیره شده نسبت داده می‌شود اما در واقع توسط آسیب بافتی یا هیپوپرفیوژن ناشی از تروما، شوک یا خونریزی ایجاد می‌شود. هیپوترمی ممکن است هموستاز را مختل کند و باید توسط گرم کردن بیمار، محلول‌های کریستالوئید و خون از آن جلوگیری شود.

انتقال خون ماسیو ممکن است اندیکاسیونی برای استفاده از خون کامل باشد، به هر صورت خون کامل ممکن است در دسترس نباشد. گلبول‌های قرمز تجویز شده با محلولهای کریستالوئید یا کلوئید تأثیر یکسانی در جایگزینی حجم خون و ظرفیت حمل اکسیژن دارند. کاربرد پلاسما و پلاکت باید بر اساس وجود یا عدم وجود خونریزی عروق کوچک (نه جراحی) و بر اساس نتایج آزمایش‌های غربالگری هموستاز [زمان پروترومبین (PT)، زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال (aPTT)، فیبرینوژن، شمارش پلاکتی] باشد. قبل از اینکه کوگولاپاتی وخیم‌تر گردد، می‌توان با تزریق خون وضعیت بد

آنرا بهبود بخشید. درست نیست بیماری که خونریزی میکروواسکولار دارد برای تزریق خون منتظر جواب آزمایش‌ها باشد. در این شرایط قبل از اینکه نتایج آزمایشات معلوم شود، تزریق فرآورده‌های خونی باید بصورت تجربی صورت گیرد.

عوامل هموستاتیک، ماند دسموپرسین، فاکتور نوترکیب VIIa و آنتی فیبرینولیتیک‌ها می‌توانند مدنظر باشند (به فصل ۴ اختلالات هموستاتیک مراجعه کنید).

بسیاری از بیماران با خونریزی شدید که نیازمند تزریق خون کلان هستند، دچار اختلالات انعقادی نیز می‌شوند اما به دنبال آن، همه آن‌ها دچار خونریزی منتشر عروق کوچک نمی‌گردند.

این اختلال انعقادی بوسیله ترومبوسیتوپنی، هیپوفیبرینوژنمی و طولانی شدن PT و aPTT مشخص می‌گردد. اتیولوژی این اختلال انعقادی می‌تواند چند علت داشته باشد و ممکن است به علت مصرف فاکتورهای انعقادی یا رقیق شدن خون ایجاد شود. بیماران با هیپوترمی و آسیب بافتی شدید و افت طولانی مدت فشار خون، بیشتر در معرض ابتلا به خونریزی منتشر عروق کوچک قرار می‌گیرند و نیاز به حمایت هموستاتیک بیشتری دارند. در بیمارانی که کمبود اثبات شده دارند، هنگامی که شرایط بالینی اجازه دهد، بررسی دقیق آزمون‌های آزمایشگاهی هموستاز می‌تواند راهنمایی برای تزریق پلاکت، پلاسما یا

کرایوپرسیپیتیت باشد، ولیکن همانطور که ذکر شد درمان تجربی ممکن است لازم باشد.

طولانی شدن خفیف PT یا aPTT می‌تواند به علت کاهش فاکتورهای انعقادی تا حد ۳۰ تا ۵۰% باشد که از نظر بالینی حائز اهمیت نمی‌باشد. (به مرور کلی هموستاز در فصل۴ مراجعه کنید). به هر صورت طولانی شدن قابل توجه این آزمایش ها ممکن است نمایانگر این مسئله باشد که سطوح فاکتورهای انعقادی زیر ۲۰% تا ۳۰% است، و در این صورت به تجویز پلاسما یا AHF کرایوپرسیپیتیت مکمل ممکن است نیاز باشد. در بیمارانی که دچار خونریزی توأم با ترومبوسیتوپنی می‌شوند، تجویز پلاکت‌ها باید جهت حفظ شمارش پلاکتی به مقدار حداقل ۵۰/۰۰۰ /µL تا ۶۰/۰۰۰/µL انجام گیرد. از آنجایی که هیپوترمی می‌تواند در عملکرد پلاکت‌ها اختلال ایجاد کند، پس به نظر می‌رسد بهتر است سطح پلاکت‌ها در بعضی از بیماران در حد ۷۰/۰۰۰/µl تا ۸۰/۰۰۰/µl حفظ شود.

وقتی شمارش پلاکت‌ها سریع افت کند باید دانست که این کاهش ادامه خواهد یافت و بنابراین باید پلاکت تهیه شود. بیمارانی که دچار تداوم در خونریزی علیرغم دریافت مقادیر کافی پلاکت یا فاکتورهای انعقادی می‌شوند، باید به طور کامل بررسی مجدد شوند و برای معاینه و پیگیری جراحی مدنظر قرار گیرند.

پیوند اعضاء جامد

پیوند اعضاء جامد مانند کلیه، قلب، ریه، روده کوچک و کبد، می‌توانند چالشی برای درمان با تزریق خون باشند. عمل جراحی پیوند و دوره قبل از عمل جراحی ممکن است با خونریزی‌های اولیه و تزریقات وسیع خون همراه باشد.

به غیر از کلیه، جراحی‌های مربوط به پیوند اعضا جامد به هر دو تزریق گلبول قرمز و پلاسما احتیاج پیدا می‌کند.

پیوند کبد و قلب با خونریزی‌های وسیع همراه می‌باشند. میزان متوسط خون مورد نیاز در پیوند کبد بزرگسالان حدود ۱۰ تا ۱۲ واحد از گلبول قرمز، پلاسما و پلاکت و حدود ۵ واحد کرایوپرسیپیتت AHF می‌باشد. بیمارانی که تحت عمل جراحی پیوند کبد هستند، معمولاً دچار کواگولوپاتی‌های پیچیده مربوط به قبل از عمل جراحی می‌شوند، و در طی فاز غیرکبدی عمل جراحی نیز ممکن است دچار اختلالات هموستاتیک شوند. زمانی که کبد پیوندی شروع بکار می‌کند، بتدریج هموستاز طبیعی می‌شود.

به طور کلی، اعضای پیوندی دهنده با گیرنده از لحاظ ABO سازگار می‌باشند. پیوند اعضا، با وجود مشکلات مربوط به سازگاری ABO (مثال اهداکننده گروه A به گیرنده گروه B) می‌تواند موجب پس زدن حاد پیوندشده و موجب کاهش ۲۰ تا ۳۰ درصدی در بقاء یکساله گردد. اخیراً پروتکل‌های پیوند با در نظر گرفتن ABO در پیوند عضو جامد منتشر شده است. در پیوند اعضایی که به طور واضح از لحاظ ABO

ناسازگار هستند اغلب برای کاهش تیتر آنتی‌بادی ABO، به تعویض پلاسما قبل یا حین جراحی به همراه سرکوب شدید ایمنی پس از پیوند احتیاج پیدا می‌شود. محصولات پلاسما (پلاسما و پلاکت) باید طوری انتخاب شوند که از لحاظ گلبول‌های قرمز بیمار و عضو پیوندی سازگار باشد.

ناسازگاری‌های خفیف ABO به اندازه ناسازگاری‌های شدید ABO به حمایت‌های حین عمل جراحی نیاز ندارد. ولیکن ممکن است، ۱۰ تا ۲۱روز بعد از عمل جراحی به علت تولید آنتی‌بادی ABO بوسیله لنفوسیت‌های موجود در عضو پیوندی، با آنمی همولیتیک واضح همراه باشند. به طور شایع GVHD بعد از پیوند اعضا جامد دیده نمی‌شود بلکه معمولاً به علت لنفوسیت‌های عضو اهدا شده ایجاد می‌گردد. از آنجایی که مواردی از GVHD مرتبط با انتقال خون فقط در بعضی مواقع دیده شده است، دریافت‌کنندگان اعضا جامد معمولاً به محصولات خونی اشعه دیده نیاز ندارند.

کاربردهای عملی انتقال خون در حاملگی و دوران نوزادی

گلبول‌های قرمز جنینی معمولاً حاوی آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز به ارث رسیده از پدر هستند که مادر فاقد آن‌ها می‌باشد. به علت اینکه خونریزی از جنین به مادر تقریباً در تمام حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد، درصد کمی از مادران، آنتی‌بادی‌های گروه خونی علیه این آنتی‌ژن‌های مشتق از پدر را می‌سازند.

در یک مطالعه آلوایمونیزاسیون گلبول قرمز که در نتیجه حاملگی بوجود می‌آید، در ۰/۲۴% مادران حامله دیده شده است. این آلوآنتی‌بادی‌های گلبول‌های قرمز مادری ممکن است باعث بیماری همولیتیک جنین و نوزاد شود (HDFN)[1]، آنتی‌بادی‌های IgG مادری از طریق جفت منتقل می‌شوند و می‌توانند گلبول‌های قرمز جنینی را اپسونیزه کنند که منجر به همولیز این سلول‌ها درون طحال جنین گردند. شدت HDFN می‌تواند از حساس شدن گلبول‌های قرمز جنینی به IgG بدون وجود همولیز آشکار، تا مرگ هیدروپیک جنین در رحم به علت آنمی شدید متغیر باشد. آنتی‌بادی‌های IgM (شامل anti-I,anti-Le^a,anti-P_1) سبب HDFN نمی‌شوند زیرا بر خلاف IgG قادر به عبور از جفت نیستند.

شایع‌ترین علت HDFN دارای اهمیت بالینی وجود آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن D است. میزان بروز بیماری همولیتیک نوزادی ناشی از آنتی‌ژن Rh (RhIG) در حال کاهش است که اصولاً به علت استفاده از ایمونوگلبولین Rh می‌باشد. تجویز این گلبولین هیپرایمیون در زنان حامله که D– منفی معروف به Rh- منفی هستند از Rh ایمونیزاسیون جلوگیری می‌کند. ناسازگاری ABO بین مادر و جنین می‌تواند به HDFN منتهی شود، اگر چه اهمیت بالینی اندک است تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های گروه های خونی

1. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn

دیگـر هماننـد Duffy,Kell بـه همـراه سـایر آنتـی ژن‌هـای سیستم Rh می‌توانند آلوایمونیزاسـیون مـادرزادی و HDFN ایجاد کنند.

اهداف غربالگری آنتی‌بادی در خانم‌های حامله شناسـایی و کنترل خانم‌هایی است که آنتی‌بادی گروه‌های خونی دارند و قـادر بـه ایجـاد HDFN هـستند و همچنـین شناسـایی زنان D منفـی اسـت کـه بایـد ایمونوگلبـولین Rh دریافـت دارند. انجام آزمایش در اولـین ویزیـت دوره بـارداری شـامل تعیین ABO و Rh در کنار غربالگری آنتی‌بـادی، بـه منظـور جستجوی آن دسته از آنتی‌بادی‌های گلبول قرمز کـه دلیـل HDFN می‌باشند. اگر آزمایش آنتی‌بادی اولیه منفـی باشـد، تکرار آزمایش آنتی‌بادی در هفته‌های ۲۸ تا ۳۰ حاملگی باید در خانم‌های D منفی جهـت جـستجوی آلوایمونیزاسـیون D زودرس صورت گیرد. در این زمان یک دوز ۳۰۰ میکروگرمی از ایمونوگلبولین Rh بصورت پروفیلاکسی برای تمام زنان D منفی تجویز می‌شود.

پـس از زایمـان تمـام مـادران غیرآلوایمـونیزه نـسبت بـه نوزادان Rh مثبت باید دومـین دوز ایمونوگلبـولین Rh را بـه میزان حداقل ۳۰۰ میکروگرم، در مـدت ۷۲ سـاعت پـس از زایمان دریافت دارند. یک آزمایش باید در بررسی این که آیـا خونریزی از جنین به مادر بیش از اندازه اتفـاق افتـاده اسـت صورت گیرد تا بتوان تعیین کرد کـه آیـا ایمونوگلبـولین Rh اضافی باید به منظـور پیـشگیری از ایمونیزاسـیون D تجـویز شود یا خیر(ایمیون گلبولین Rh در فصل۲ ملاحظه نمایید).

وقتی که مطمئن شدید که مادر آلوایمونیزه شده، از آن زمان به بعد دوران بارداری بوسیله تستهای آزمایشگاهی و سونوگرافی هدایت می‌شود. اگر در هر زمانی در طول حاملگی وجود یک آنتی‌بادی شناسایی گردید که مرتبط با HDFN می‌باشد، انجام تیتر باید صورت گیرد و در فواصل منظم باید تکرار گردد. اگر تیتر آنتی D به حد بحرانی ۱۶ یا بالاتر رسید، خطر بروز هیدروپس فتالیس پس از ۲۰-۱۸ هفته قابل توجه می‌شود وکنترل و بررسی تهاجمی بیشتر توصیه می‌گردد.

حداکثر شتاب جریان خون شریان مغزی میانی (MCA-PSV) در داپلر، ارتباط نزدیکی با کم خونی جنین دارد و اطلاعاتی در خصوص شدت کم‌خونی و نیاز به مداخله را ارایه می‌دهد.

ارزش اخباری تیترهای آلوآنتی بادی‌های غیر از آنتی D نامشخص است، ولی تیتر افزایش یابنده نشان این است که جنین در معرض خطر HDFN است و احتیاج به پیگیری بیشتری دارد.

میزان ریسک HDFN ممکن است توسط تعیین فنوتیپ گلبول قرمز پدری مشخص شود. به عنوان یک روش جایگزین، گروه خونی جنین را می‌توان به طور مستقیم با استفاده از تعیین نوع DNA جنین انجام داد. در این آزمایش از DNA بدست آمده از سلول‌های مایع آمینوتیک، پرزهای کوریونیک یا پلاسما مادری استفاده می‌شود.

اگر گروه جنینی با استفاده از آزمایش ژنتیکی تعیین گردد، به علت پیچیدگی جایگاه ژن Rh خصوصاً بین جامعه آفریقایی، تفسیر آن باید با احتیاط صورت گیرد.

انتقال خون داخل رحمی

برای تعیین علائم اولیه هیدروپس و تعیین شدت همولیز، در حاملگی هایی که بواسطه HDFN عارضه دار شده‌اند به طور متداول توسط اندازه‌گیری سریالی بیلی روبین مایع آمنیوتیک از طریق آمنیوسنتز و اخیراً بوسیله سونوگرافی داپلر MCA-PSV کنترل می‌شوند. وقتی که به HDFN شدید مشکوک باشیم و جنین نتواند سالم بدنیا آید پروسه‌های تهاجمی‌تری لازم است. در صورت نیاز، نمونه‌گیری از خون بندناف از طریق پوست (PUBS)[1] تعیین موارد زیر را میسر می‌سازد.

۱) تعیین گروه خونی پیش از تولد
۲) کنترل دقیق هماتوکریت‌های جنینی
۳) انتقال خون مستقیم داخل عروقی[2] (IVT) جنینی

و لیکن میزان مرگ و میر جنینی ناشی از پروسه PUBS ۲-۱% می‌باشد و فقط در موارد ضروری باید انجام شود. جنین‌های شدیداً مبتلا از طریق تزریق خون درون عروقی (IVT) یا در موارد نادرتر انتقال خون داخل صفاقی[3] (IPT)

1. Percutaneous Umbilical Blood Sampling
2. Intravascular Transfusion
3. Intraperitoneal Transfusion

در فواصل زمانی منظم، خون دریافت می‌کنند تا این که بررسی وضعیت جنینی مؤید بلوغ کافی او جهت ختم حاملگی باشد.

تزریق خون داخل رحمی عموماً وقتی توصیه می‌شود که هماتوکریت جنین به کمتر از ۳۰% سقوط می‌کند اما به ندرت قبل از هفته بیستم حاملگی امکان پذیر می‌باشد. حجم خون تزریق شده به سن حاملگی، حجم خون تخمینی جنین، و تکنیک مورد استفاده برای تهیه خون، بستگی دارد.

تجویز خون از طریق ورید نافی و تحت هدایت سونوگرافی صورت می‌گیرد و در بیشتر مواقع باعث افزایش هماتوکریت به میزان ۱۰% می‌شود. تزریق حجم بیشتر از ۲۰ ml/kg بوسیله تکنیک IVT میزان بقاء زندگی را کاهش داده است.

هدف این تزریق، افزایش ۲۵ تا ۵۰% هماتوکریت جنین است، و این مقدار نباید موجب افزایش بیشتر از چهار برابر نسبت به هماتوکریت قبل از تزریق خون گردد تا از ویسکوزیته نامناسب در جنین‌های آنمیک جلوگیری شود. انتظار می‌رود، هماتوکریت روزانه ۱% کاهش یابد، تجویزهای IVT اضافی جهت نگهداری هماتوکریت جنین به میزان ۴۰ تا ۵۰% صورت می‌گیرد در این مورد IVT هر ۲ هفته شروع می‌شود و هر ۳ تا ۴ هفته بعد از مهار اریتروپوئزیس تقلیل داده می‌شود. تزریقات تا زمانی که نوزاد برای بدنیا آمدن آماده باشد، ادامه می‌یابد. گلبول های قرمزی که برای تزریق آماده می‌شوند باید با سرم مادر سازگار باشند. واحدهای

انتخاب شده، به طور مشخص گروه O، D منفی هستند و گلبول‌های قرمز حاوی هموگلوبین S منفی که فاقد آنتی‌ژن‌های مرتبط با آنتی‌بادی مادری می باشند باید انتخاب کرد. خون تازه‌ای که معمولاً کمتر از ۱ هفته قبل تهیه شده باشد، جهت تضمین حداکثر گلبول قرمز زنده و جلوگیری از کاهش Ph وکاهش 2,3DPG گلبول قرمز و سطح بالای پتاسیم پلاسما توصیه می‌شود. هماتوکریت واحدهای گلبول قرمز معمولاً باید ۷۵% تا ۸۵% باشد تا ریسک بوجود آمدن گران باری مایعات در جنین کاهش دهند. گلبول‌های قرمز باید اشعه دیده باشند تا از بوجود آمدن GVHD جلوگیری شود، و باید کم لکوسیت یا CMV سرونگاتیو باشند تا از انتقال CMV جلوگیری کنند.

تعویض خون

نوزادانی که همولیز شدید دارند ممکن است به تعویض خون احتیاج پیدا کنند. این روش کم خونی را اصلاح می‌کند و موجب حذف آنتی‌بادی و همچنین بیلی روبین که می‌تواند مخاطره آمیز باشد می‌گردد.

تعویض ۲ برابر حجم خون، ۸۵% گلبول‌های قرمز را حذف می‌کند و بیلی روبین را به میزان ۲۵% تا ۴۵% کاهش می‌دهد.

خون کامل بازسازی شده (به عنوان مثال پلاسما گروه AB از یک اهداکننده دیگر که به گلبول‌های قرمز اضافه شده است) با هماتوکریت ۵۰ تا ۶۰% برای تعویض خون

استفاده می‌شود. مورد اخیر باعث می‌شود بعد از تزریق خون، سطح هموگلوبین به ۱۲gr/dl< برسد. گلبول‌های قرمز تهیه شده برای تزریق باید با سرم مادر و از نظر ABO برای کودک سازگار باشد.

خونی که کمتر از ۷ روز تهیه شده باشد، برای اینکه میزان گلبول قرمز زنده را به حداکثر برساند و از کاهش 2,3DPG و افزایش سطح پتاسیم جلوگیری کند، استفاده می‌شود.

مانند انتقال خون داخل رحمی، گلبول‌های قرمز باید هموگلوبین S منفی و کم لکوسیت باشند یا از اهداکنندگان CMV سرونگاتیو و اشعه دیده باشند تا از GVHD جلوگیری کنند.

عفونت سایتومگالوویروس

عفونت پری‌ناتال با ویروس سایتومگال (CMV) اگر چه تظاهرات کاملاً متعیری دارد، می‌تواند منجر به مرگ و میر و بیماری‌زایی قابل توجهی گردد. این عفونت می‌تواند در داخل رحم، در طول مرحله زایمان یا بعد از تولد از طریق تغذیه با شیر مادر، تماس با سایر افراد یا از طریق انتقال خون ایجاد شود. نوزادان نارس متولد شده از مادرانی که CMV منفی یا وضعیت سرولوژیک ناشناخته‌ای دارند و در آن‌هایی که در زمان تولد وزنی کمتر از ۱۲۰۰ گرم دارند، خطر CMV منتقله از راه انتقال خون افزایش می‌یابد. تزریق فرآورده‌های خونی سلولی با کاهش لکوسیت یا از

اهداکنندگان CMV منفی به منظور کاهش خطر انتقال CMV انتخاب شده‌اند مفید می‌باشد. (به فصل ۱ کاهش لکوسیت گلبول‌های قرمز مراجعه کنید) بعضی از پزشکان مصرف خون کم لکوسیت یا محصولات CMV سرونگاتیو را برای تمام کودکان زیر ۱ سال توصیه می‌کنند.

بیماری پیوند علیه میزبان ناشی از تزریق خون

TA-GVHD[1] زمانی اتفاق می‌افتد که خون اشعه ندیده به بیمارانی که در معرض خطر هستند، تزریق شود TA-GVHD متعاقب انتقال خون در اطفال که دچار نقایص مادرزادی از نظر ایمنی سلولی، ایمنی سرکوب شده ناشی از شیمی درمانی یا اشعه درمانی دارند و اهدا مستقیم از اقوام درجه اول و دوم شده اند، گزارش شده است.

اشعه دادن به محصولات خونی سلولی برای پیشگیری از TA-GVHD مؤثر می‌باشد. گلبول‌های قرمز و پلاکت‌هایی که برای تزریق داخل رحمی یا تعویض خون مصرف می‌شود باید، اشعه دیده باشند. (به فصل ۵ ، عوارض سوء انتقال خون مراجعه کنید).

تزریق خون در نوزادان

دو نوع کم‌خونی در نوزادان نارس ایجاد می شود: یاتروژنیک وفیزیولوژیک.کم خونی یاتروژنیک ناشی از

1. Transfusion Associated Graft-VS Host Disease

نمونه‌گیری‌های متعد می‌باشد، که برای کنترل آزمایشگاهی نوزادان پره ترم بدحال مورد نیاز می‌باشد. کم خونی فیزیولوژیک یا کم خونی نوزادان نارس که چندین هفته بعد از تولد ایجاد می‌شود و مؤید کاهش فیزیولوژیک غلظت هموگلوبین می‌باشد. آنمی نوزادان نارس، هم توسط تولید ناکافی و هم توسط کاهش پاسخ به اریتروپویتین اندوژن ایجاد می‌شود. نتیجه آن این است که rHuEPO فقط اثرات کمی روی نوزادان دارند و نیاز به تزریق خون در نوزادان بیمار را کم نمی‌کند.

اندیکاسیون‌های تزریق خون در نوزاد متفاوت از بالغین می‌باشد، که ناشی از نارس بودن فیزیولوژیک نوزاد، حجم اندک خون و ناتوانی در تحمل استرس اعمال بالینی می‌باشد. تزریق خون نباید صرفاً براساس غلظت هموگلوبین صورت گیرد، بلکه باید با توجه به پارامترهای متعدد شامل اتلاف خون محاسبه شده (به طور کلی ۵% تا ۱۰% کل حجم خون) در طول یکدوره زمانی مشخص، مقادیر هموگلوبین مورد انتظار، شمارش رتیکولوسیت و وضعیت بالینی (تنگی نفس، آپنه، رنگ پریدگی وزن‌گیری اندک) باشد. با این وجود اطلاعات متناقضی در مورد سودمندی علایم بالینی (شامل تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه، آپنه) در تعیین نیاز تزریق گلبول قرمز در نوزاد نارس وجود دارد. تزریق ۱۰ml/kg از گلبول قرمز در طول یک دوره ۲ تا ۳ ساعته باید غلظت هموگلوبین را تقریباً ۲-۳g/dl افزایش دهد.

کاربردهای بالینی انتقال خون نوزادان متفاوت می‌باشد. گلبول قرمز از یک واحد خون تازه تهیه می‌شود، با این وجود حتی مواردی که از واحدهایی قدیمی تر تهیه می‌شود، مقدار پتاسیم تزریق شده در یک تزریق خون با حجم کم از لحاظ بالینی، در صورتی‌که خون در مدت ۲ ساعت با سرعت ثابت تزریق شده باشد، اهمیت چندانی ندارد. واحدهای شسته شده برای بیمارانی که مستعد هستند، جهت کاهش مقدار پتاسیم مصرف می‌شود. گلبول‌های قرمز جمع‌آوری شده در CPDA-1 یا در محلول های افزودنی می‌تواند به طور مطمئن برای تزریق خون با حجم تا ml/kg ۲۰ مصرف شوند. اطلاعات اخیر مؤید این مسئله است که گلبول‌های قرمزی که در محلول‌های افزودنی است برای تزریقاتی که حجم بالایی دارند مصرف می‌شود. برای کاهش احتمال اینکه اطفال در معرض خون اهداکنندگان متعدد قرار گیرند، بعضی از موسسات یک واحد گلبول قرمز اختصاصی را برای نوزاد در نظر می گیرند. به منظور تزریقات خون با حجم کم از یک وسیله ارتباطی استریل برای کشیدن حجم‌های متوالی خون از همان واحد تا زمان انقضاء استفاده می‌شود. این پروتکل تنها جهت موارد معمول انتقال خون به کار می‌رود که بطور آهسته (۲ ساعته) بوسیله پمپ تزریق صورت می‌گیرد و برای تزریقات وسیع و تعویض خون مناسب نمی‌باشد. نوزادان کوچکتر از ۴ ماه به ندرت آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های گروههای خونی می‌سازند. بنابراین استانداردهای آزمایش‌های سرولوژیک قبل از انتقال

خون برای اینگونه بیماران متفاوت از نوزادان بزرگتر، اطفال و بالغین می‌باشد. قبل از این که انتقال خون شروع شود تعیین ABO و Rh و غربالگری آنتی‌بادی بایستی صورت گیرد. برای نوزادان، سرم مادری می‌تواند برای غربالگری آنتی‌بادی مصرف شود، چون هرگونه آنتی‌بادی موجود در نوزاد توسط مادر در دوران بارداری منتقل شده است. اگر یک آنتی‌بادی دارای اهمیت بالینی در سرم مادر و یا در سرم جنین موجود باشد، باید واحدهای گلبول قرمزی که فاقد آن آنتی‌ژن مورد نظرباشد برای انتقال خون آماده شوند و این تزریق تا زمانی که آن آنتی‌بادی دیگر در سرم جنین وجود نداشته باشد، باید ادامه یابد. اگر در غربالگری اولیه آنتی‌بادی منفی باشد تست‌های بیشتری (مثل کراس‌مچ) را می‌توان حذف کرد به شرط اینکه:

۱) گلبول‌های قرمز گروه O یا ABO همسان یا سازگار با مادر و نوزاد باشند.

۲) گلبول‌های قرمز D منفی یا آنتی‌ژن D همانند کودک باشد. انجام آزمایشات مکرر برای کودکان زیر ۴ ماه در طی هر بار بستری در بیمارستان را تا زمانی که فقط گروه O دریافت می‌کنند می‌توان حذف کرد.

به طور کلی مصرف اولیه پلاسما در درمان اختلالات انعقادی است. استفاده از آن فقط در درمان هیپوولمی توصیه نمی‌شود. تفسیر آزمایشات انعقادی در نمونه‌های پلی سیتمی به علت بالا بودن نسبت سیترات به پلاسما باید با احتیاط انجام شود. همانند بزرگسالان مقدار ۱۰-۱۵ml/kg توصیه می‌شود.

پلاسما باید گروه AB باشد و یا از نظر ABO باگیرنده سازگار باشد. کاربردهای تزریق پلاکت متنوع هستند،که شامل مقادیر پلاکتی است که در آن تزریقات پیشگیرانه جهت نوزادان نارس بدحال صورت می‌گیرد.

در نوزادان سالم و ترم، وقوع خونریزی با میزان پلاکت ۲۰۰۰۰/µL بعید است. از سوی دیگر در نوزادان نارس و بدحال میزان پلاکت بیش از ۱۰۰۰۰۰-۵۰۰۰۰/µL لازم است تا میزان ریسک خونریزی داخل بطنی را کاهش دهد. پلاکت‌هایی که برای تزریق آماده شده‌اند باید از لحاظ ABO مشابه یا از لحاظ پلاسما با بیمار سازگار باشند. در نوزادی که ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادی (NAIT) دارد، پلاکت‌ها باید با سرم مادری سازگار باشد. (به بحث مراجعه کنید)

مقدار ۵ تا ۱۰ml/kg برای افزایش پلاکت به میزان ۵۰/۰۰۰/µL تا ۱۰۰/۰۰۰/µL کافی می‌باشد. تزریق گرانولوسیت در بعضی از مؤسسات در مورد بیماران نوتروپتیک و بیمارانی که سپتمی سمی دارند، استفاده می‌شود. مزایای تزریق گرانولوسیت در مقابل فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت (G-CSF) در نوزادان نوتروپنیک و سپتمی سمی هنوز کاملاً مشخص نشده است.

انتقال خون در شیرخواران و اطفال

اندیکاسیون‌های تزریق گلبول‌های قرمز یا سایر فرآورده‌های خونی به شیرخواران و اطفال با بالغین مشابه است. اختلافات در حجم خون، توانایی تحمل اتلاف خون و

مقادیر طبیعی هموگلوبین و هماتوکریت بر اساس گروه سنی مورد بحث و بررسی است. تحقیقات نشان می‌دهد کودکانی که واقعاً بیمارند ولی وضعیت بالینی آنها پایدار است می‌توانند میزان هموگلوبین تا 7g/dl را بدون افزایش در مرگ و میر تحمل کنند.

در بعضی از انواع آنمی مادرزادی مزمن، گلبول قرمز برای سرکوب تولید هموگلوبین اندوژن مصرف می‌شود. در کودکان مبتلا به سندرم‌های تالاسمی تجویز گلبول قرمز برای پیشگیری از هیپوکسی بافتی و مهار خونسازی اندوژن انجام می‌شود. این باعث رشد و نمو طبیعی و سالم طفل می‌گردد. اطفال مبتلا به بیماری سیکل سل که در معرض خطر بالاتر حوادث عروقی مغز قرار دارند، یا دچار افزایش ذخیره‌سازی در طحال می‌باشند و کاندیدای اسپلنکتومی نیستند، نیازمند تزریق گلبول‌های قرمز به صورت مداوم هستند تا غلظت گلبول‌های قرمز محتوی هموگلوبین S(HbS) کاهش یابد و تولید HbS مهار شود. اریتروسیتافرزیس دوره‌ای، در بیماران مبتلا به سیکل سل که دارای حملات عروقی بوده‌اند، در به حداقل رساندن افزایش بار آهن مربوط به تزریق خون و پیشگیری از حوادث عروقی مغز مؤثر می‌باشد. از آنجایی که در بیمارانی که به طور مزمن خون دریافت کرده‌اند، احتمال آلوایمونیزاسیون گلبول قرمز وجود دارد، انجام فنوتایپ کامل گلبول قرمز (شامل Ss, Fy, Jk, K, Rh) قبل از اولین تزریق خون در چنین بیمارانی مدبرانه می‌باشد. برای پیشگیری از تشکیل

آنتی‌بادی بر علیه گلبول قرمز و نیز واکنشهای همولیتیک تأخیری مکرر، تعداد زیادی از مراکز از فنوتیپ گلبول‌های قرمز برای تجویز گلبول قرمز سازگار شده استفاده می‌کنند.

محصولات خونی کم لکوسیت در بیمارانی که بطور مکرر خون دریافت می‌کنند، باید استفاده شود.

ترومبوسیتوپنی نوزادان

حدوداً ۱% نوزادان در بدو تولد ترومبوسیتوپنی دارند. ترومبوسیتوپنی شدید می‌تواند نتیجه عفونت‌های مادرزادی، بیماری مادرزادی قلب، سپتی سمی و DIC، اختلالات کروموزومی، ایدیوپاتیک (ایمیون) ترومبوسیتوپنیک پورپورا مادری و ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادی باشد. هم ITP مادرزادی و هم NAIT از انتقال پاسیو آنتی‌بادی‌های مادری که در مقابل پلاکت‌های نوزاد واکنش نشان می‌دهند بوجود می‌آیند. NAIT حدوداً در ۱ از هر ۱۲۰۰ نوزاد زنده متولد شده دیده می‌شود و دلیل مهمی برای ایجاد ترومبوسیتوپنی محدود به بعد از تولد در نوزادانی که از نظر سایر موارد سالم هستند، می‌باشد.

مشابه HDFN و گلبول قرمز، NAIT نتیجه آنتی‌بادی‌های مادرزادی است که بر علیه آنتی‌ژن‌های پلاکتی، پلاکت‌های جنینی خصوصاً $HPA\text{-}1_a$ (PI^{A1}) بوجود می‌آیند. در حالی که ITP مادرزادی باعث پدیده خوش خیمی در نوزاد می‌شود، NAIT معمولاً نوزاد اول را درگیر می‌کند و باعث خونریزی داخل جمجمه‌ای حتی قبل از تولد

نوزاد می‌گردد. این شرایط ممکن است در داخل رحم با تجویز IVIG به مادر یا با IVT مستقیم پلاکت سازگار (پلاکت شسته شده یا پلاکت حاوی مقادیر اندک پلاسما، پلاکت اشعه دیده،پلاکت مادری) درمان شود. حتی ممکن است لازم باشد پلاکت و IVIG بعد از تولد تزریق شود. پلاکت‌های انتخاب شده باید حتی الامکان آنتی‌ژن منفی باشند. اگر پلاکت‌هایی با آنتی‌ژن منفی در دسترس نبود، پلاکت‌های حاصل از خون کامل یا پلاکت‌های حاصل از آفرزیس معمولاً مؤثر هستند.

کنترل آلوایمونیزاسیون پلاکتی

بیمارانی که مکرراً به دنبال تزریق پلاکت افزایش شمارش پلاکت ندارند مقاوم نامیده می‌شوند. افزایش شمارش پلاکتی متعاقب تزریق می‌تواند محاسبه گردیده و جهت تأیید ایجاد وضعیت مقاوم مورد استفاده قرار گیرد. (پلاکت‌ها را در فصل ۱مشاهده کنید) شروع مقاومت ممکن است همراه با اختلالاتی در کنترل خونریزی بالینی و واکنش‌های تب‌زای مکرر نسبت به تزریق پلاکت باشد. در اکثر بیماران حالت مقاومت ناشی از عامل غیر ایمنی مانند عفونت، تب، DIC، خونریزی فعال، بیماری انسداد عروقی و GVHD می‌باشد. اما در بعضی از بیماران مقاومت به علت ایجاد آلوآنتی‌بادی‌ها علیه HLA خارجی و یا آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی می‌باشد. شایعترین آلوآنتی‌بادی‌هایی که منجر به مقاومت پلاکتی می‌شوند، علیه آنتی‌ژن‌های کلاس I در سیستم

HLA ایجاد می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها بر روی پلاکت‌ها و تمام سلول‌های هسته‌دار ارایه می‌شوند. آنتی‌بادی‌های HLA بعد از تماس با آنتی‌ژن‌های HLA خارجی ایجاد می‌شوند که ممکن است در حین حاملگی یا بعد از تزریقات فرآورده‌های خونی سلولی و پیوند اعضا رخ دهد.

با شیوع کمتری، بروز مقاومت در بیماران به علت آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکتی (غیر از HLA)، ناسازگاری ABO یا به علت آنتی‌بادی‌هایی با منشا دارویی است. همینطور احتمال ITP یا پورپورای بعد از تزریق (PTP)[1] باید در نظر گرفته شود. تشخیص آلوایمونیزاسیون با وجود تست آنتی‌بادی‌های مثبت بر علیه آنتی‌ژن‌های HLA یا بوسیله یک کراس‌مچ پلاکتی مثبت تأیید می‌گردد.

درمان‌های مؤثر برای بیماران آلوایمونیزه شده با ترومبوسیتوپنی شدید، محدود می‌باشند. تزریقات پلاکتی از اهداکنندگان نامنطبق از نظر HLA تقریباً همیشه غیر مؤثر می‌باشند، اما استفاده از پلاکت‌های اعضای خانواده یا اهداکنندگان منطبق از نظر HLA، اغلب جوابدهی پلاکتی را بهبود می بخشد. با این وجود پلی مورفیسم گسترده سیستم HLA مانع از تهیه کافی اهداکنندگان از لحاظ HLA همسان، جهت رفع نیازهای بیماران مقاوم می‌باشد. تزریق پلاکت‌ها از اهداکنندگان با انطباق نسبی یا انتخابی از نظر HLA در صورتی که میزان انطباق زیاد باشد می‌تواند موفقیت آمیز باشد.

---

1. Post Transfusion Purpura

شناسایی ویژگی آنتی‌بادی HLA (مشابه با شناسایی آنتی‌بادی گلبول قرمز) به گزینش گسترده تر از اهداکنندگان با انواع HLA شناخته شده، منجر می‌شود.

کراس‌مچ پلاکتی نیز موفقیت آمیز بوده است، که در طی آن سرم بیمار در مقابل یک پانل از پلاکت‌های اهداکنندگان منفرد مورد آزمایش قرار می‌گیرد و وقتی که یک واحد بدون واکنش شناسایی شود موفقیت‌آمیز تلقی می‌شود. کراس‌مچ پلاکتی دارای مزیت جستجوی همزمان آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکتی و همینطور HLA می‌باشد. اما این تکنیک در تمامی مراکز خون در دسترس نمی‌باشد. روش دیگری برای انتخاب اهداکنندگان سازگار، مقایسه اطلاعات مربوط به توالی آمینواسید HLA بین اهداکننده و دریافت کننده است.

در بعضی حالات حتی استفاده از پلاکت‌های به خوبی منطبق نیز منجر به افزایش کافی متعاقب تزریق، نمی‌گردد. این وضعیت ممکن است به علت وجود فاکتورهای غیر ایمیون پیچیده یا ناسازگار از لحاظ ABO پلاکتی باشد. سایر روش‌های برطرف سازی آلوایمونیزاسیون مثل استفاده از دوز بالای IVIG، پلاسما فرزیس، اسپلنکتومی یا اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید با موفقیت اندکی همراه بوده اند. شواهد مؤید این است که خود پلاکت‌ها خیلی ایمونوژنیک نیستند و لکوسیت‌های انتقال یافته در محصول تزریقی مسئول القای آنتی‌بادی‌های پلاکتی می‌باشند.

کاهش دادن لکوسیت به مقادیر قابل توجهی شیوع آلوایمونیزاسیون اولیه HLA را کاهش می‌دهد. کاهش دادن لکوسیت از تجدید فعالیت ایمنی ثانویه نسبت به آنتی بادی‌های قبلی HLA، در بیمارانی که قبلاً به واسطه حاملگی یا تزریق خون ایمن شده‌اند جلوگیری نمی‌کند.

تجویز خون

شایع‌ترین علت واکنش‌های همولیتیک کشنده ناشی از تزریق خون تعیین هویت اشتباه واحد خون یا گیرنده است. از میان مراحل مورد نیاز جهت تزریق خون بی خطر، شناسایی صحیح بیمار و نمونه خون، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بعد از جمع‌آوری نمونه، سیستم‌های شناسایی باید جهت اطمینان از عدم وقوع اشتباهات تکنیکی و دفتری حضور داشته باشند.

در زمان تزریق خون، واحد فرآورده‌های خونی با برچسب سازگاری ضمیمه شده (این برچسب نباید برداشته شود) باید با دستبند شناسایی بیمار مقایسه گردد. هیچگونه اختلافی در املاء یا شماره های شناسایی نباید موجود باشد. بیمار باید به مدت ۱۵ دقیقه بعد از شروع تزریق تحت نظر باشد و باید بطور دوره‌ای تا زمان تکمیل تزریق، مورد ارزیابی قرار گیرد. در بزرگسالان سالم، فرآورده‌های خونی معمولاً در طول مدت ۳۰ (پلاسما و پلاکت) الی ۱۲۰ دقیقه (گلبول‌های قرمز) تجویز می‌شود. خون در بیمارانی که نسبت به تغییرات مایع حساس هستند، آهسته تر تجویز

می‌شود. به عنوان یک قانون کلی، در بیماران اطفال که شرایط خوب بالینی دارند، فرآورده‌های خونی باید ۱۰ml/kg طی ۲ تا ۳ ساعت تجویز شود.

محدودیت‌های زمانی برای تزریق فرآورده‌های خونی

یک واحد گلبول قرمز نباید به مدت طولانی در دمای اتاق نگهداری گردد، چون باعث رشد باکتری‌ها می‌شود. خون باید در مدت ۴ ساعت تزریق شود. اگر احتمال دارد که زمان مورد نظر بیشتر شود واحد خون باید به حجم‌های کوچکتری تقسیم گردیده و این واحدها در یخچال بانک خون تا زمان نیاز نگهداری شود، یک واحد خون که بیش از ۱۰^{OC} گرم شده است اما استفاده نگردیده است نمی‌تواند توسط سرویس انتقال خون مورد استفاده مجدد قرار گیرد. خون هرگز نباید در یخچال های کنترل نشده نگهداری شود.

گرم کردن خون

افرادی که تزریق خون سرد با سرعتی بیش از ۱۰۰mL/min دارند در مقایسه با گروه کنترل که خون گرم دریافت می‌کنند احتمال ایست قلبی در آنها بیشتر است. در سرعت معمول جریان خون، کمتر از ۱۰۰ml در دقیقه، نیاز به گرم کردن خون وجود ندارد،زیرا که به محض ورود خون به ورید، درجه حرارت بدن بیمار به سرعت باعث تعادل در گرمی هر قطره خون می‌شود. معمولاً نیاز به گرم کردن خون نیست مگر اینکه یک آنمی همولیتیک اتوایمیون سرد و

شدید وجود داشته باشد. در شرایط تروما، وسایل تجویز سریع خون بیشتر اوقات به گرم کننده های خون متصل هستند و این دو با هم یک دستگاه هستند. این وسیله می‌تواند خون را سریع گرم کند و آن را از طریق کاتتر وریدی محیطی با اندازه ۱۴ تا ۱۸ و یا کاتتر با قطر بزرگتر در وریدی مرکزی تزریق کند.

اکثر وسایل تزریق به کیت یک بار مصرف با اندازه‌های بزرگتر که مخصوص این وسیله ساخته شده است، مجهز هستند. وسایل گرم کننده غالباً از حرارت خشک استفاده می‌کنند، ولی امکان استفاده از گرمابه، روش معاوضه حرارتی یا فناوری مایکروویو (in-line microwave technology) هم وجود دارد. گرم کننده‌های مدرن دارای حس گرهایی هستند که تغییرات سرعت جریان خون را به منظور گرم کردن یکنواخت خون و سایر مواد تزریقی به خوبی جبران می‌کنند. وسایل گرم کننده اتوماتیک باید ترمومتر قابل رویت داشته باشند و از سیستم اخطار خطر شنیداری بهره‌مند باشند. گرم کردن واحد خون کامل بوسیله قرار دادن آن در آب گرم یا با مصرف گرم کننده مایکروویو خون، به علت ایجاد همولیز در نتیجه حرارت زیاد، کنتراندیکه است.

مصرف گرم کننده‌های خون به طور کلی به تزریقات سریع و مکرر در بیماران بزرگسال که بیش از ۵۰ml در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه یا بیشتر خون دریافت می‌کنند، یا در مرحله گرم کردن مجدد بیمار در طی یک جراحی همراه

با بای‌پس قلبی ریوی، تعویض خون نوزادان یا اطفالی که حجم بیش از ۱۵ml/kg در ساعت خون دریافت می‌کنند و مواردی که آنمی همولیتیک اتوایمیون سرد شدید بوجود می‌آید، محدود می‌شوند.

وسایل تزریق

وسایل تزریق خون الکترونیکی متعددی (پمپ‌های خون) در دسترس هستند. این ماشین‌ها برای تزریق مایعات شامل فرآورده‌های خونی با سرعتی به اندازه حداقل ۱ml/hr تا بیش از ۱L/min طراحی شده اند. مکانسیم‌های پمپ در سازندگان مختلف متفاوت است و شامل سیستم‌های پمپ کننده از نوع سرنگی، وسایل غلطکی پریستالتیک و پمپ‌های الکترومکانیکی هستند که بر اساس اصول جابجایی حجمی مثبت عمل می‌کنند. سیستم‌های تزریق سریع می‌تواند شامل یک سیستم ساده مثل یک کاف قابل بادکردن همراه با یک کیسه و فشارسنج باشد و یا با مصرف وسایل الکترونیکی که می‌توانند فشار و سرعت جریان را کنترل کنند، صورت گیرد. وسایل تزریق سریع الکترونیکی می‌توانند فشار را کنترل کنند و تغییرات را طوری جبران کنند که جریان خون ،فشار بیش از ۳۰۰ mmHg به کیسه وارد نشود.

برخی سیستم‌ها نیازمند کاست‌های پمپی (pump cassetes) تولید شده توسط کارخانه سازنده هستند، در حالی که سایرین می‌توانند با مجموعه لوله‌های

استاندارد تزریق وریدی مورد استفاده قرار گیرند، اگر چه بیشتر سیستم‌های پمپی وقتی که خون کامل استفاده می‌شود باعث همولیز مکانیکی نمی‌شوند، اما وقتی بعضی مدل‌ها جهت تجویز گلبول‌های قرمز استفاده می‌گردند، همولیز محسوس می‌تواند ایجاد شود. به توصیه‌های سازنده برای تأیید مصرف فرآورده‌های خونی باید رجوع کرد. حداکثر سرعت تزریق و درجه همولیز به ابزاری که بوسیله آن تزریق صورت گرفته و اندازه لوله و کاتتر مصرف شده بستگی دارد.

مصرف همزمان محلول‌های داخل وریدی

تنها نرمال سالین (USP ۰/۹%) می‌تواند با فرآورده‌های خونی تجویز شود. سایر محلول‌ها ممکن است هیپوتونیک باشند (مانند دکستروز ۵% در آب) و سبب همولیز در محیط خارج از بدن (in vitro) گردند یا ممکن است حاوی افزودنی‌هایی مانند کلسیم باشند (رینگرلاکتات) که می‌تواند خارج از بدن باعث شروع انعقاد در خون سیتراته گردد. علی‌رغم تحقیقات اخیر که نشان می‌دهد مصرف رینگرلاکتات میزان کواگولاسیون را افزایش نمی‌دهد و لیکن محلول نرمال سالین تنها محلولی است که برای مخلوط شدن با خون قابل قبول می‌باشد.

به منظور افزایش سرعت تزریق و کاهش غلظت، می‌توان گلبول‌های قرمز را با نرمال سالین رقیق نمود. داروها هرگز نباید به واحد خون اضافه یا با خون تزریق شوند. بعضی

داروها به علت pH بالا می‌توانند باعث همولیز شوند. به علاوه اگر دارو به خون اضافه شود و تزریق خون به هر دلیلی قطع گردد، دوز داروی تزریق شده نامشخص است. و سرانجام تعیین این مسئله که آیا هرگونه واکنش ناخواسته تزریق خون به علت خود خون یا داروی درون آن بوده، دشوار خواهد بود.

فیلترها

تمامی فرآورده‌های خون باید از طریق یک فیلتر به منظور برداشت لخته‌های خون و سایر قطعات سلولی تجویز گردند. فیلترهای استاندارد خون، با منافذی به قطر بین ۱۷۰ و ۲۶۰ میکرون، لخته‌ها و تجمعات بزرگ را به دام می‌اندازند. فیلترهای خون میکرواگرگیت (microaggregate blood filter) با منافذی به قطر ۴ تا ۲۰ میکرونی می‌توانند تجمعات کوچک را برداشت کنند و معمولاً وقتی خون در وسایل بای پس قلبی، گردش مجدد می یابد مورد استفاده قرار می‌گیرد. آن‌ها برای تزریقات معمول خون توصیه نمی‌شوند و باعث کاهش لکوسیت نمی‌گردند. فیلترهای خون معمول برای محصولات خونی که لکوسیت کاهش یافته دارند، طراحی شده‌اند و در دسترس می‌باشد (به فصل ۱: گلبول‌های قرمز کم لکوسیت مراجعه کنید). عیب فیلترهای میکرواگرگیت و فیلترهای کاهنده لکوسیت، شامل انسداد بالقوه و مقاومت در برابر انتقال سریع خون می‌باشد. این مشکلات با مصرف فرآورده‌های خونی که از قبل توسط مرکز اهدا خون لکوسیت‌شان کاهش یافته است، برطرف می‌گردد.

فصل چهارم

اختلالات انعقادی

آشنایی با سیستم هموستاز

هموستاز بر مکانیسم فیزیولوژیکی دلالت دارد که نتیجه آن کنترل خونریزی است. به نظر می‌رسد هموستاز نرمال در سه مرحله که با هم تداخل نیز دارند اتفاق می‌افتد. در هموستاز اولیه رگ‌های خونی (بخصوص لایه اندوتلیال) و سلول‌های خونی (بخصوص پلاکت‌ها) درگیر شده و پلاک پلاکتی شکل می‌گیرد. مرحله دوم هموستاز، پروتئین‌های پیش انعقادی پلاسما (فاکتورهای انعقادی) و شکل‌گیری لخته فیبرینی پایدار (stable fibrin) را شامل می‌شود. مرحله سوم، بازسازی رگ‌های آسیب دیده است که نتیجه آن برگشت به وضعیت طبیعی می‌باشد. دو روند کنترلی یعنی سیستم فیبرینولیتیک و سیستم آنتی کواگولانت (شامل پروتئین‌های مهاری و مکانیسم‌های مربوط به سلول‌های اندوتلیال) در محدود کردن شکل‌گیری لخته در آسیب‌های عروقی مهم می‌باشد.

خونریزی پاتولوژیک یاترومبوز نتیجه اختلال در هر کدام از این مراحل است.

رگ‌های خونی

درشرایط سلامت عروق خونی، اندوتلیوم رگها به عنوان یک سطح مقاوم به ترومبوز با مکانیسم‌های متنوعی شامل ترشح عوامل بازدارنده پلاکت نظیر تولید پروستاسیکلین و نیتریک اکسید، بیان مولکول‌های درگیر در مهار انعقاد (مثلاً:

هپارین و ترومبومودولین) و ایجاد سدی بین عناصر داخل عروقی و ساختارهای خارج عروقی غنی از فاکتور بافتی عمل می‌کند. بعد از آسیب، عروق خونی منقبض شده و در نتیجه جریان خون محدود می‌شود. بدین ترتیب ساختارهای زیر اندوتلیوم در معرض جریان خون قرار می‌گیرند که موجب چسبندگی و فعال شدن پلاکت‌ها و تحریک فعالیت مکانیسم‌های پیش انعقادی می‌شود. در عرض چند دقیقه ساختمان فیبرین بوجود می‌آید که باعث ایجاد لخته پلاکت و فیبرین پایدار می‌شود. اختلالات ارثی عروقی خونی همراه با استعداد خونریزی شامل بیماری بافت همبند ساختمان رگ مثل سندرم‌های مارفان[1]، اهلرز-دانلس[2] می‌شوند. ناهنجاری‌های عروقی که می‌توانند باعث خونریزی‌های مکرر شوند عبارتند از: سندرم تلانژکتازی ارثی خونریزی دهنده[3]، آنژیودیسپلازی[4] و همانژیوم غول‌آسا[5]. اختلالات اکتسابی عروق خونی شامل بیماری ناشی از کمبود ویتامین C (اسکوروی[6])، واسکولیت‌ها و شکستگی‌ها در اثر تروما و جراحی می‌باشند. اگر این موارد بوجود آمد، درمان بر اساس بیماری زمینه‌ای صورت می‌گیرد.

---

1. Marfan
2. Ehlers-Danlos
3. Hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome
4. Angiodysplasia
5. Giant Hemangioma
6. Scurvy

خونریزی آناتومیکی بعد از جراحی ناشی از هموستاز ناکافی حین عمل، بخصوص در بیماران با اختلال پلاکتی و فاکتورهای انعقادی ممکن است تشخیص را مشکل سازند. بطور معمول خونریزی از یک منطقه، خونریزی آناتومیکال را مطرح می‌کند در حالی که خونریزی عروق کوچک از مناطق مختلف (کناره‌های زخم، محل تزریقات و لوله تراشه) بر یک اختلال در مکانیسم هموستاز دلالت دارد.

پلاکت‌ها

پلاکت‌ها سلول‌های بدون هسته‌ای هستند که پلاک‌های چسبناک را در محل آسیب رگی تشکیل می‌دهند. ترومبوسیتوپنی و نقص عملکرد پلاکتی، دو علت هموستاز غیر طبیعی هستند. فرآورده‌های پلاکتی هموستاز به طور معمول بوسیله دو آزمایش غربالگری ارزیابی می‌شود: شمارش پلاکتی و ارزیابی عملکرد پلاکتی. در بیمارانی که خونریزی فعال دارند یا تحت اعمال جراحی بزرگ و تهاجمی قرار می‌گیرند، تزریق پلاکت اغلب در شمارش کمتر از ۵۰۰۰۰/µl اندیکاسیون پیدا می‌کند.

به شمارش بالاتر ممکن است برای اعمال جراحی که هر گونه افزایش خونریزی مشکل ساز خواهد بود احتیاج پیدا شود مثل جراحی سیستم اعصاب و چشم.

در بیماران بدون خونریزی، با ترومبوسیتوپنی ناشی از نارسایی مغز استخوان، در صورتی که مقدار پلاکت زیر ۱۰۰۰۰/µlباشد، تزریق پلاکت پروفیلاکتیک توصیه می‌شود.

و لیکن، شواهدی وجود دارد که تزریق کمتر خون و یا توقف تزریق خون (مگر اینکه خونریزی واضح باشد) ممکن است روش‌های مناسبی باشد. اگر چه علائم بالینی بخصوص مانند تب، سپسیس، بزرگی طحال، نارسایی کلیه یا داروها (نظیر آمفوتریسین)، آستانه بالاتر از ۲۰/۰۰۰/µl را می‌طلبد، صحت این مسئله هنوز ثابت نشده است. میزان پاسخ به تزریق پیشگیرانه پلاکت برای هدایت درمان و شناسایی میزان مقاومت پلاکتی استفاده می‌شود. (به فصل ۱: فرآورده‌های خون فصل ۳: کاربرد علمی‌انتقال خون مراجعه کنید)

ارزیابی عملکرد هموستاتیک پلاکت در بیمار با سابقه خونریزی، مشکل است. در بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند همراه با اختلال عمل پلاکت، زمان خونریزی ممکن است طولانی شود ولی در شرایطی که میزان پلاکت زیر ۱۰۰/۰۰۰µL باشد و آنمی‌داشته باشند، نیز زمان خونریزی غیر طبیعی می‌شود. به غیر از مسئله حساسیت و قابلیت تکرار گاهی اوقات زمان خونریزی برای ارزیابی اولیه بیماری که اختلال هموستاتیک دارد، ارزشمند می‌باشد.

زمان انسداد (closure time) اندازه گیری شده توسط آنالیزور عملکرد پلاکت (PFA-100, Siemens, Deerfield IL) به عنوان جانشین زمان خونریزی استفاده می‌شود. نتیجه اعلام شده، زمان مورد نیاز جهت تجمع پلاکت و پروتئین‌های پلاسما برای مسدود کردن روزنه بوجود آمده در غشا کلاژن در نمونه خون کامل بیماران می‌باشد. زمان

انسداد، اختلالات چسبیدن پلاکتی مانند (vWD یا سندرم برنارد سولیر)، اختلالات رهاسازی پلاکتی (مانند اختلال در منبع ذخیره پلاکت، تأثیر آسپرین و غیره) و اختلالات تجمع پلاکتی (مانند ترومباستنی گلانزمن) را شناسایی می‌کند. در مطالعات کوهورت که با استفاده از زمان خونریزی و ارزیابی PFA-۱۰۰ صورت گرفته است، پیشنهاد شده که ارزیابی PFA-۱۰۰ برای بیماری vWD حساس‌تر است و هر دو روش ارزیابی برای شناسایی نقایص عملکرد پلاکتی که به درستی شناخته شده نمی‌باشند، نسبتاً غیر حساس می‌باشد. ارزیابی خونریزی‌های غیر طبیعی یا زمان انسداد در صورتی که تعداد پلاکت‌ها کافی باشد، با ارزیابی فاکتور فون ویلبراند و یا مطالعات تجمع پلاکت‌ها اندازه‌گیری می‌شوند. در نهایت، زمان خونریزی و ارزیابی PFA-۱۰۰، حساسیت و ویژگی لازم برای غربالگری قبل از عمل جراحی را ندارند. هیچکدام از این آزمایشات ارجحیتی بر بررسی دقیق تاریخچه خونریزی برای پیش بینی خونریزی‌های احتمالی در حین جراحی ندارند.

پلاکت‌ها نقش مهمی را در سیستم انعقادی بازی می‌کنند. پروتئین‌های انعقادی و ca^{2+} در گرانول‌های پلاکتی ذخیره می‌شوند و فاکتورهای انعقادی بر روی سطوح فسفولیپیدی پلاکت‌های فعال شده تجمع می‌یابند. آسپرین یک آنتاگونیست خفیف پلاکت است که تولید ترومبوکسان پلاکت را مهار می‌کند در حالی که تینوپیریدین‌ها

(مثل: تیکلوپیدین[1] و کلوپیدوگرل[2]) رسپتور آدنوزین دی فسفات[3] پلاکت را مهار می‌کند.

مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb-IIIa (tirofiban, abciximab, eptifibatide) مهارکننده‌های بالقوه تجمع پلاکتی هستند، به این معنی که گیرنده GPIIb-IIIa را برای فیبرینوژن و فاکتور فون‌ویلبراند مهار می‌کنند. اینها همچنین تولید ترومبین و فعالیت پیش‌انعقادی پلاکت را مهار می‌کنند و زمان انعقاد فعال شده را طولانی‌تر می‌کنند. این داروها به طور مشخص عوارض ترومبوتیک در بیماران با سندرم حاد کرونری که تحت مداخلات عروق کرونر از راه پوست هستند را کاهش می‌دهند. عملکرد پلاکت پس از حدود ۱۲-۴ ساعت به حدود نصف عملکرد قبل از درمان باز می‌گردد که بسته به داروی مصرفی دارد. بیمارانی که خونریزی آن‌ها بعد از دریافت مهارکننده‌های GP IIb-IIIa طولانی اثر مثل abciximab گسترش پیدا می‌کنند، ممکن است به تزریق مجدد پلاکت برای مقابله با اثر داروها احتیاج پیدا کنند. ترومبوسیتوپنی یک مشکل نادر دردرمان با مهار کننده‌های GP IIb-IIIa است که در کمتر از ۱% موارد دیده شده است. قطع مهارکننده GP IIb-IIIa و در موارد شدید، تزریق پلاکت ممکن است مناسب باشد.

---

1. Ticlopidine
2. clopidogrel
3. ADP

پروتئین‌های انعقادی:

پلاک اولیه پلاکتی که در محل آسیب عروق ایجاد می‌شود، بوسیله فیبرین تثبیت می‌گردد. فیبرین بوسیله مکانیسم انعقاد تولید می‌شود که شامل یک سری واکنش‌های کاملاً تنظیم شده‌ای است که در تغییر فیبرینوژن به ماتریکس غیر محلول فیبرین نقش دارد. مکانیسم انعقادی شامل پروتئازهای سرینی پیش انعقادی است، که تحت عنوان زیموژن‌ها (شامل فاکتور XII, XI, X, IX, VII, II)، کوفاکتورهای غیر آنزیمی(که عبارتند از فاکتور V و VIII)، سوبسترا برای تشکیل ژل فیبرین (فیبرینوژن)، آنزیم تثبیت کننده فیبرین [فاکتور XIII و مهار کننده فیبرینولیز فعال شده با ترومبین [1](TAFI)] در گردش خون وجود دارند. در محیط بدن گام کلیدی در شروع انعقاد وقتی است که فاکتور بافتی در معرض خون قرار گیرد. فاکتور بافتی TF[2] به طور فراوان بر سطح ساب اندوتلیوم وجود دارد و می‌تواند بر سطح سلول‌های اندوتلیال فعال شده ظاهر شود. همچنین به صورت ذرات کوچک موجود در گردش خون به محل جراحت عروقی حمل می‌شود. TF، سیستم انعقادی را در محل زخم، با به دام انداختن فاکتور VIIa تحریک می‌کند.

---

1. thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
2. Tissue factor

ترکیب فاکتور VIIa-TF، فاکتور X را به فرم فعال آن به طور مستقیم یا غیر مستقیم از طریق فعال کردن فاکتور IX تبدیل می‌کند. فاکتور Xa باند شده به غشای فسفولیپیدی که بعد با فاکتور Va کمپلکس ایجاد می‌کند، باعث تغییر زیموژن پروترومبین به آنزیم فعال ترومبین می‌شود. ترومبین از سطح غشاء جدا می‌شود و فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند.

فاکتور XIIIa لخته را بوسیله پیوند کووالان فیبرین، تثبیت می‌کند. ترومبین نیز سیستم انعقاد را، در نتیجه فعال شدن فاکتورهای VIII, IX, XI و V تقویت می‌کند. این مکانیسم فیدبک مثبت، انعقاد را بعد از این که فاکتور VIIa-TF بوسیله مهارکننده مسیر فاکتور نسجی، سرکوب می‌گردد تقویت و حفظ می‌نماید. تقویت ناکافی سیگنال اولیه هموستاتیک، علت خونریزی هموفیلی علی رغم سطح طبیعی فاکتور VII را توجیه می‌کند.

در محیط خارج از بدن، انعقاد می‌تواند توسط نوع دیگری از سیستم پروتئاز/ کوفاکتور، که سیستم فاکتور تماسی نامیده می‌شوند، شروع شود. کمبود این پروتئین‌ها (فاکتور XII و پرکالیکرئین و کینینوژن)، آزمایشات غربالگری زمان aPTT[1] را طولانی خواهد کرد، ولی باعث خونریزی نمی‌شود.

1. Activated Partial Thrromboplastin Time

آزمایش‌های غربالگری انعقاد شامل:

۱) زمان پروترومبین (PT، مسیر خارجی را که شامل فاکتورهای II, V, X, VII و فیبرینوژن است ارزیابی می‌نماید)

۲) aPTT (مسیر داخلی را که شامل پری‌کالیکرئین و کینینوژن، فاکتورهای II, V, X, VIII, IX, XI, XII و فیبرینوژن است ارزیابی می‌نماید)

۳) زمان ترومبین (TT، که مرحله تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را ارزیابی می‌کند و به اثر هپارین حساس می‌باشد)

۴) آزمون مقدار فیبرینوژن.

طولانی شدن خفیف تا متوسط TT, aPTT, PT در اختلالات اکتسابی که ناشی از بیماری کبدی و یا رقیق شدن خون است، معمولاً همراه با کاهش مشخص در میزان فاکتورهای انعقادی یا افزایش خطر خونریزی نمی‌باشد. اما در اختلالات مادرزادی هموستاز (مانند هموفیلی خفیف) اختلالات خفیف در PT یا aPTT ممکن است نشان دهنده نوعی ازکمبود فاکتور انعقادی باشد که دارای اهمیت بالینی است. سطح درمانی این فاکتورها برای ایجاد هموستاز و نیاز به جایگزینی فاکتور، به وضعیت بالینی بیمار و میزان چالش‌های هموستاتیک بستگی دارد. به طور کلی سطوح فاکتورهای خونی بالاتر از ۳۰-۲۵% و سطوح فیبرینوژن خونی بالاتر از ۱۰۰ml/dl برای جلوگیری از خونریزی عمده، کافی است. اختلالات انعقادی به دو صورت ارثی و اکتسابی اتفاق می‌افتد. اختلالات مادرزادی شایع شامل بیماری

فون‌ویلبراند، هموفیلی و بیماری‌های اکتسابی شایع شامل کمبود ویتامین K، بیماری کبدی، کواگولوپاتی مصرفی، کواگولوپاتی رقیق شده و اثرات دارویی است.

سیستم ضد انعقادی و فیبرینولیز طبیعی:

فرآیندهایی که بوسیله آن‌ها فعالیت‌های پیش انعقادی به محل آسیب محدود می‌گردد، از تنظیم کننده‌های مهم هموستاز طبیعی هستند.

دو فرآیند اصلی وجود دارد: سیستم ضد انعقادی طبیعی که شامل مهار کننده‌های پروتئاز موجود در گردش خون و بر سطح اندوتلیوم هستند و سیستم فیبرینولیتیک که مسئول تجزیه پروتئولیتیک لخته فیبرین است. سیلان خون عمدتاً بستگی به عملکرد صحیح این دو سیستم ضد انعقاد دارد.

سیستم اول، آنتی ترومبین، ترومبین و سایر فاکتورهای پروتئاز سرینی فعال شده را مهار می‌کند.

آنتی‌ترومبین به تنهایی یک مهار کننده ضعیف است، اما هپارین و مولکول‌های شبیه هپارین به طور آشکار فعالیت آن را افزایش می‌دهند.

در سیستم دوم، ترومبین به ترومبومدولین روی سلول‌های اندوتلیال باند شده و پروتئین C را فعال می‌کند. پروتئین C فعال شده، در حضور پروتئین S، فاکتور Va و VIIIa را غیر فعال می‌کند. سیستم پروتئین C برای عملکرد ضد انعقادی و ضد آپوپتیک/ضد التهابی سودمند است. یک

جهش در فاکتور V (فاکتور V لیدن) باعث ایجاد مقاومت نسبت به فعالیت ضد انعقادی پروتئین C فعال شده و افزایش خطر ترومبوز وریدی می‌گردد.

فیبرینولیز به واسطه آنزیم پلاسمین انجام می‌شود. این عمل از طریق تاثیر فعال کننده‌های مرتبط با سلول اندوتلیال بر زیموژن، پلاسمینوژن در گردش انجام می‌شود.

فعال کننده پلاسمینوژن (فرم بافتی یا فرم اورکیناز) پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند. پلاسمین به فیبرین تشکیل شده جدید باند می‌شود و آن را به محصولات تجزیه فیبرین محلول تبدیل می‌کند که منجر به لیز لخته می‌گردد. پلاسمین باند نشده می‌تواند فیبرینوژن، فاکتور V و فاکتور VIII را تجزیه کند.

تنظیم عملکرد پلاسمین در داخل بدن در دو سطح انجام می‌شود:

۱- مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI) از فعالیت پلاسمینوژن بوسیله فعال کننده‌های پلاسمینوژن جلوگیری می‌کند.

۲- آلفا۲- آنتی پلاسمین، پلاسمین را مهار می‌کند.

افزایش سطح فعال کننده پلاسمینوژن یا کمبود مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI) یا کمبود آلفا۲-آنتی پلاسمین، ممکن است منجر به تمایل به خونریزی از طریق افزایش فعالیت پلاسمین گردد. متقابلاً، اختلال در مکانیسم‌های فیبرینولیتیک خطر بروز ترومبوز را ممکن است افزایش دهد. مثالهایی از این مورد شامل افزایش PAI

و مقاومت فیبرین به فعالیت طبیعی پلاسمین در دیس‌فیبرینوژنمی‌ترومبوتیک است. یک ارتباط بین فیبرینولیز و انعقاد TAFI[1] است. TAFI توسط ترومبین فعال می‌شود و باعث کاهش کارایی پلاسمین در لیز لخته می‌شود.

افزایش سطح TAFI ممکن است همراه با افزایش اندک خطر ترومبوز وریدی باشد. نشانه بارز آزمایشگاهی سیستم فیبرینولیتیک فعال شده، بررسی تأثیر پلاسمین در خون است. گرچه هیچ آزمایش مستقیمی‌در دسترس نیست، کوتاه شدن (کمتراز ۶۰ دقیقه) زمان لیز لخته خون در آزمایش (Euglobulin Clot Lysis Time) دلالت بر حالت فیبرینولیتیک دارد. کاهش سطح فیبرینوژن پلاسما، بالا رفتن TT، افزایش محصولات ناشی از تجزیه فیبرین یا D-dimer، ممکن است نشان دهنده فیبرینولیز فعال شده باشند. افزایش محصولات ناشی از تجزیه باعث مهار تشکیل فیبرین و اختلال عملکرد پلاکتی می‌گردد.

بیماری شدید کبدی و جراحی کبد (برداشتن یا پیوند آن) شایع ترین علت‌های فیبرینولیز اولیه هستند. در جراحی با استفاده از کنترل ترومبوالاستوگرام[2] امکان شناسایی کاهش زودرس میزان استحکام لخته و تسریع در فیبرینولیز وجود دارد.

1.Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor
2. thromboelastogram

اختلالات پلاکتی

بسیاری از بیماری‌ها و اختلالات می‌توانند باعث ترومبوسیتوپنی شوند. زمانی که علت سرکوب مغز استخوان باشد (اشعه درمانی، شیمی‌درمانی، کمبود تغذیه ای یا داروی سمی)، تزریق پلاکت معمولاً در بالا بردن شمارش پلاکتی و کاهش خطر خونریزی موفقیت آمیز است. عوامل متعددی در کاهش واکنش به تزریق پلاکت مؤثر می‌باشد. علاوه بر فاکتورهایی که در اثر بیماری بوجود می‌آید (مانند: بزرگی طحال، سپسیس، تب، DIC یا عوارض ناشی از پیوند سلول هماتوپوئیتیک)، بیمارانی که مرتباً تزریق خون داشته‌اند یا حامله شده‌اند نیز ممکن است آنتی‌بادی‌هایی بر علیه آنتی‌ژن‌های HLA موجود در سطح پلاکت داشته باشند. خیلی از مواقع این بیماران مقاوم به درمان، به تزریق پلاکت‌هایی که از نظر کراس مچ و HLA سازگارند، پاسخ می‌دهند.

استفاده پیشگیرانه از پلاکت‌های سازگار از نظر ABO یا فرآورده‌های کم لکوسیت، خطر آلوایمونیزاسیون و مقاومت به تزریق پلاکت را در مبتلایان به لوکمی‌حاد کاهش می‌دهد.

از آن طرف، موارد تشدید تخریب پلاکت‌های خون محیطی (اختلالات مصرف کننده پلاکتی یا اختلالات ایمنی)، با درمان آن از راه تزریق پلاکت بسیار مشکل می‌باشد، چون پلاکت‌های تزریق شده به سرعت تخریب خواهند شد.

به این علت است که تزریق پلاکت به طور معمول در ترومبوسیتوپنی اتوایمیون کاربرد ندارد، گرچه استثناهایی نیز وجود دارد و تزریق خون ممکن است در کنترل خونریزی حاد مفید باشد.

برخی از گزارشات حاکی از این است که تزریق پلاکت در بیماران مبتلا به ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی پورپورا یا ترومبوسیتوپنی ناشی از مصرف هپارین خطرناک می‌باشد.

در این بیماران فقط در صورتی که نیاز به کنترل خونریزی فعال وجود داشته باشد، باید پلاکت تزریق شود. اختلالات عملکرد پلاکتی ممکن است اکتسابی یا مادرزادی باشد. اختلالات مادرزادی شامل ناهنجاری گرانول‌های پلاکتی یا گیرنده‌های غشایی است. اختلالات اکتسابی بیشتر توسط داروها بخصوص آسپرین و عوامل ضد التهابی غیر استروئیدی و آنتاگونیست‌های گیرنده پلاکت‌ها (Thienopyridines) و مهار کننده‌های GPIIb-IIIa ایجاد می‌شود. بیماران با اورمی و آن‌هایی که تحت روش‌های درمانی که گردش خون اکستراکورپورال در آنها وجود دارد، قرار می گیرند، ممکن است دچار اختلال عملکرد پلاکتی شوند. تجویز پلاکت می‌تواند برای درمان نقایص عملکرد پلاکتی خاصی به کار برده شود، اما نقص هموستاتیک همراه با اورمی به تزریق پلاکت به تنهایی پاسخ نمی‌دهد. در نتیجه استفاده از درمان‌های جایگزین به تنهایی یا به همراه تزریق خون نیازمند بررسی بیشتری است. گزارش شده است که دسموپرسین (DDAVP) در درمان خونریزی ناشی از اورمی

و در درمان ناهنجاری‌های مادرزادی عملکرد پلاکتی مؤثر است. دسموپرسین، فاکتور VIII و فاکتور فون ویلبراند را از سلول‌های اندوتلیال و سایر محل‌های ذخیره آن آزاد می‌کند. مکانیسم‌های دیگر هم ممکن است به اثر درمانی آن کمک کنند. ممکن است به صورت داخل وریدی به مقدار ۰/۳μg/kg یا اسپری بینی برای بیماران سرپایی تجویز شود. (Stimate, CSL Behring, King of Prussia, PA)

پاسخ به دسموپرسین در این بیماران بصورت تجربی ارزیابی می‌شود، ولیکن هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد ارزیابی آزمایشگاهی کمک کننده است. درمان خونریزی در بیماران اورمیک بدون ترومبوسیتوپنی عبارتست از: دیالیز، نگهداری هماتوکریت به میزان بیش از ۳۰%، تجویز دسموپرسین و استروژن کونژوگه.

برای بعضی از بیماران، تجویز درمانهای آنتی فیبرینولیتیک سیستمیک یا موضعی ممکن است مناسب باشد. در نهایت، فاکتور VIIa نوترکیب در بیمارانی که ترومبوآستنی گلانزمن دارند مؤثر است، و لیکن در ایالات متحده مجوز مصرف آن داده نشده است.

اختلالات خونریزی دهنده مادرزادی

بیماری فون ویلبراند:

بیماری فون ویلبراند شایع‌ترین اختلال خونریزی دهنده ارثی است که ممکن است ناشی از ناهنجاری کیفی یا کمی‌در فاکتور فون‌ویلبراند باشد. فون‌ویلبراند یک مولکول

مولتی‌مریک بزرگ است که از سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود که هم در پلاسما و هم پلاکت وجود دارد. این فاکتور باعث اتصال پلاکت به بافت ساب اندوتلیال در محل زخم عروقی می‌شود.

تشکیل لخته پلاکتی در بیمارانی که فاکتور فون‌ویلبراند آنها دچار اختلال است، بااشکال مواجه می‌باشد. عملکرد دیگر فاکتور فون ویلبراند این است که به عنوان حامل فاکتور انعقادی VIII فعالیت می کند. در بیمارانی که به فون‌ویلبراند مبتلامی‌باشند، کمبود سطح فاکتور VIII نیز دیده شده است. تنظیم عملکرد فون‌ویلبراند پیچیده می‌باشد و متالوپروتئاز ADAMTS13 از تشکیل ترومبوزهای کوچک فون‌ویلبراند و پلاکت پیشگیری می کند (به قسمت TTP مراجعه کنید). بیماری فون‌ویلبراند بیشتر بصورت خونریزی مخاطی تظاهر پیدا می‌کند، ولی خونریزی عمیق بافتی می تواند در موارد شدید اتفاق بیافتد. تشخیص توسط آزمایشات اختصاصی برای فاکتور فون‌ویلبراند و فاکتور VIII صورت می گیرد. به علت تنوع در کمبود فاکتور فون ویلبراند، یک سیستم طبقه‌بندی برای آن پذیرفته شده است. شایع‌ترین فرم بیماری فون ویلبراند، نقص خفیف تا متوسط مقدار فون‌ویلبراند (نوع I بیماری فون ویلبراند) می‌باشد.

در بیمارانی که تولید فون‌ویلبراند وجود ندارد (نوع ۳ بیماری فون ویلبراند)، میزان فاکتور VIII در آنها به همان مقداری است که در بیماران هموفیلی متوسط دیده می‌شود. بیماری فون‌ویلبراند نوع ۳ بصورت اختلال اتوزومال مغلوب

به ارث می‌رسد، ولی این بیماری در موارد نادر تقلید یک اختلال با منشاء اتوایمیون را می‌نماید. در حالی که انواع 2A ,2B و 2M بیماری فون ویلبراند همگی ناشی از نقص ساختاری فاکتور فون ویلبراند هستند به نحوی که باعث تضعیف تأثیر متقابل فاکتور فون ویلبراند با پلاکت می‌شود، در بیماران مبتلا به نوع 2N بیماری فون ویلبراند، کمبود میزان فاکتورVIII وجود دارد که ناشی از اشکال در عملکرد حامل فاکتور فون ویلبراند است. DDAVP در افزایش سطح فون‌ویلبراند و بازگرداندن عملکرد هموستاتیک در بیمارانی که بیماری فون‌ویلبراند نوع I دارند، مؤثر می‌باشد در حالی که مصرف DDAVP، در بیمارانی که بیماری فون‌ویلبراند نوع ۳ دارند مؤثر نیست. سودمندی DDAVP در انواع کیفی کمبود فاکتور (نوع 2A,2N,2M) مختص هر بیمار و کمتر قابل پیش بینی است و در افرادی که واریانت نادر 2 B کیفی دارند، مصرف DDAVP ممنوعیت نسبی دارد. (مشخصه فیزیولوژیک بیماری فون ویلبراند نوع 2B، افزایش واکنش فاکتور فون ویلبراند با پلاکت‌ها است و مصرف DDAVP در بیمارانی که نوع 2B دارند، باعث بدتر شدن ترومبوسیتوپنی می‌گردد). به طور معمول DDAVP به مقدار ۰/۳μg/kg داخل وریدی طی ۲۰ دقیقه مصرف می‌شود، ولی بصورت اسپری نازال تغلیظ شده نیز وجود دارد. انتخاب و تجویز یک دوز آزمایشی در تأیید میزان پاسخ‌دهی بیمار کمک کننده است. در اکثر بیمارانی که فون‌ویلبراند نوع I دارند، طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از تزریق میزان فاکتور

فون‌ویلبراند ۲ تا ۵ برابر افزایش می‌یابد. افزایش سطح فاکتور فون‌ویلبراند ناشی از مصرف DDAP ۸ تا ۱۰ ساعت دوام دارد. کاهش میزان پاسخ به دارو ممکن است ایجاد شود، بنابراین DDAVP ممکن است پس از تجویز سه تا چهار دوز پیاپی روزانه مؤثر واقع نشود.

عوارض جانبی خفیف و گذرا شامل سردرد و برافروختگی صورت می‌باشد. برای جلوگیری از کمبود سدیم و احتباس آب مربوط به اثر آنتی دیورتیک دسموپرسین، بیماران باید مصرف مایعات را به مدت ۲۴ ساعت بعد از تزریق محدود کنند. مصرف دسموپرسین در افراد مسن با بیماری قلبی-عروقی و بچه‌های کوچک با وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم باید با احتیاط صورت گیرد. اگر چه برخی از متخصصین از DDAVP در دوران حاملگی استفاده کرده‌اند، بسیاری از بیماران مبتلا به نوع یک بیماری فون ویلبراند افزایش را در میزان vWF در اواخر حاملگی تجربه خواهند کرد. این میزان به حدی است که انجام زایمان را بدون نیاز به اضافه کردن میزان vWF امکان پذیر خواهد کرد. بیمارانی که به دسموپرسین پاسخ نمی‌دهند یامبتلابه واریاسیون های نوع 3 یا 2B هستند به کنسانتره‌های فاکتور فون‌ویلبراند اگزوژن احتیاج دارند. محصولاتی که از نظر ویروسی غیر فعال شده‌اند پیشنهاد می‌شود.

در حال حاضر Humate-P(CSL Behring,King of Prussia, PA) و Alphanate (Grifols Biologicals, Los Angeles, CA) تنها کنسانتره‌های حاوی فاکتورفون ویلبراند هستندکه هر دو

تحت عنوان واحدهای فعالیتی کوفاکتورریستوستین فون ویلبراند (vWF:RCO units) نامگذاری شده‌اند. این دو فرآورده را سازمان نظارت بر غذا و دارو (FDA) برای درمان بیماری فون ویلبراند تأیید کرده است.

کنسانتره‌های فاکتور VIII با درجه خلوص بالا که با تکنولوژی نوترکیب یا منوکلونال تهیه شده‌اند فاکتور فون‌ویلبراند را ندارند بنابراین نباید برای درمان بیماری فون‌ویلبراند استفاده شوند. هر چند AHF کرایوپرسی پیتیت حاوی فاکتور VIII و فون‌ویلبراند است اما استفاده از آن برای درمان بیماری فون‌ویلبراند (یا هموفیلی A) باید فقط به شرایط اورژانس، زمانی که کنسانتره‌های فاکتور ویروس‌زدایی شده در دسترس نیست، محدود شود. AHF کرایوپرسی پیتیت تقریباً حاوی ۱۰۰ تا ۱۵۰ واحد RCO در هر کیسه است. محاسبه دوز کنسانتره‌های حاوی فون‌ویلبراند با تعیین افزایش مطلوب سطح فاکتور انجام می‌شود، تجویز ۱ واحد vWF : RCO به ازای هر کیلوگرم وزن معمولاً منجر به افزایش ۱/۵درصد فعالیت فاکتور فون‌ویلبراند می‌شود. (این مقدار برابر است با ۱/۵unit/dl، برای محاسبه دوز لازم به جدول ۴ مراجعه کنید). در موارد خونریزی‌های تهدید کننده حیات یا جراحی ماژور دوز سطح اولیه vWF:RCO به میزان ۸۰% تا ۱۰۰% توصیه می‌شود، همچنین درمان با هدف پیگیری برای نگهداری سطح هموستاز به مدت ۳ روز لازم می‌باشد. در خونریزی‌های

کوچک یک دوز واحد انتخابی برای بدست آوردن سطح vWF:RCO به میزان ۴۰% تا ۵۰% ممکن است کافی باشد.

جدول ۴. محاسبه دوز مربوط به غلظت فاکتور

تعریف
۱. سطح هدف: سطح مطلوب فاکتور برای یک وضعیت بالینی ایجاد شده (به جدول ۵ مراجعه کنید) ۲. افزایش مطلوب: IU/dl درصد افزایش در سطح فاکتور به منظور افزایش سطح فاکتور از میزان آن قبل از تزریق تا رسیدن به سطح هدف ۳. وزن: وزن بیمار بر حسب کیلوگرم تخمین میزان دوز بر مبنای مشاهدات تجربی در بیماران عبارتست از: افزایش مطلوب ضربدر وزن بیمار تقسیم بر بهبود قابل مشاهده به صورت تجربی در سطح فاکتور. دوز برای فاکتورهای VIII و IX بر اساس IU و برای فون‌ویلبراند بر اساس واحدهای کوفاکتور ریستوستین می‌باشد. ۱. دوز فاکتور VIII (IU) = $\frac{\text{وزن} * \text{افزایش مطلوب}}{2}$ ۲. دوز فاکتور IX (مشتق از پلاسما) = $\frac{\text{وزن} * \text{افزایش مطلوب}}{1}$ ۳. دوز فاکتور IX (نوترکیب) = $\frac{\text{وزن} * \text{افزایش مطلوب}}{0/76}$ ۴. دوز فاکتور فون‌ویلبراند = $\frac{\text{وزن} * \text{افزایش مطلوب}}{1/5}$

در بیمار مبتلا به نوع 2N بیماری فون‌ویلبراند (که در آن سطح فاکتور VIII به علت یک واکنش غیر طبیعی بین فاکتور VIII با فاکتور فون‌ویلبراند کمتر از سطح این فاکتور است) درمان جایگزین پیچیده تر می‌باشد. برای درمان بیماری فون‌ویلبراند نوع 2N، کنسانتره جایگزین توصیه شده

باید حاوی فاکتور فون‌ویلبراند باشد. اما محاسبه دوز باید بر مبنای فعالیت فاکتور VIII برچسب گذاری شده با استفاده از محاسبات دقیق جهت جایگزینی فاکتور VIII باشد (بخش‌های مربوط به هموفیلی در ادامه آورده شده‌اند). در نهایت باید در نظر داشت که متعادل نگهداشتن سطوح فاکتور فون‌ویلبراند و VIII در حین درمان ابتدایی نوع 3 فاکتور فون‌ویلبراند لازم است و محاسبات دوز نیز بایستی هر دو پروتئین هموستاتیک را شامل شود.

هموفیلی A، کمبود فاکتور VIII

هموفیلی A یک بیماری مادرزادی خونریزی دهنده وابسته به X است، که علت آن کمبود فاکتور VIII می‌باشد. دلایلی مانندحذف ژن،بازآرایی ژن و جهش‌های نقطه ای درژن فاکتورVIII مطرح شده است. سطح فاکتور فون‌ویلبراند طبیعی است.

شدت هموفیلی بسته به سطح فاکتوردربیمارمتغیراست. بیماران مبتلابه هموفیلی شدید (سطح پایه فاکتورVIII کمتراز۱%) درمعرض خطرخونریزی خودبخود هستند، درحالی که بیمارانی که سطح فاکتور VIII در آن‌ها بالاتر از ۵%باشد، به عنوان هموفیلی خفیف در نظر گرفته می‌شوند و در این افراد ضربه‌های شدید می‌تواند ایجاد دوره‌های خونریزی کند. در هموفیلی متوسط، سطح فاکتور VIII ۵-۱ درصد است و می‌توانند با ضربه‌های خفیف یا بعد از جراحی خونریزی وسیع پیدا کنند .

برخلاف خونریزی‌های وابسته به پلاکت، خونریزی در بیماران هموفیلی به طورخودبخود، ساعت‌ها بعد از ضربه ظاهر می‌شود و مکرراً در ساختارهای عمقی مثل مفاصل و عضلات بروز می‌کند. البته خونریزی در هر جایی از جمله مغز و دستگاه گوارشی نیز ممکن است رخ دهد.

مشابه با بیماری فون ویلبراند، فرم خفیف هموفیلی A با DDAVP و با همان دستورالعمل‌های بکار رفته درمان می‌شود. بیماری متوسط تا شدید عموماً نیاز به تزریق کنسانتره فاکتور VIII دارد.

کنسانتره‌های فاکتور VIII نوترکیب فرآورده انتخابی دوم، بعد از فاکتور VIII مشتق از پلاسما ویروس زدایی شده می‌باشد (فصل ۲ را ببینید: مشتقات پلاسما). AHF کرایوپرسی پیتیت تنها در شرایط اورژانس، زمانی که کنسانتره مورد نظر در دسترس نیست قابل استفاده است. طول مدت درمان جایگزینی با فاکتور و سطح مطلوب فاکتورباتوجه به اندیکاسیون‌های خاص درمان، شدت خونریزی و پاسخ بیمار به درمان متفاوت است. (برای اطلاع از نمونه‌های اندیکاسیونهای مختلف، جدول ۵ را ببینید، توصیه‌های کاملتر در جای دیگری توضیح داده شده است) خونریزی از مفصل بیمار مبتلا به هموفیلی اساساً با تجویز فاکتور VIII و رساندن آن به سطح مطلوب ۳۰% تا ۶۰% و متعاقباً تکرار آن در روز بعد با هدف دستیابی به افزایش ۴۰% در زمان پیگیری، درمان می‌شود. در موارد آماده سازی جهت عمل جراحی یا زمانی که درمان جایگزینی برای

مقابله با حادثه تهدید کننـده حیـات ضـروری اسـت، سـطح مطلوب فاکتور VIII باید حداقل ۱۰۰% میزان طبیعی شـود. بعد از جایگزینی اولیه درمان پیگیری باید سطح فاکتور VIII را به بالای ۵۰% برسـاند. میـانگین نیمـه عمـر فـاکتور VIII تزریق شده تقریباً ۸ تـا ۱۲ سـاعت اسـت، بنـابراین فـاکتور نگهدارنده باید به میزان یـک دوز فـاکتور VIII بـرای ایجـاد افزایش معادل ۵۰% هر ۱۲ ساعت در نظـر گرفتـه شـود، هـر چند استفاده از کنسانتره فاکتور بـدین روش امـروزه رایجتـر شده، (مخصوصاً در برنامه ریزی‌های بعد از عمـل) امـا بـرای تزریق مداوم تأیید نشده است. در تزریق مداوم، سطح فاکتور پایدارتر است ضمن اینکه پـایش را آسـانتر سـاخته و میـزان استفاده از کنسانتره کمتر خواهد بود.

جدول ۵. سطح ابتدایی و مطلوب هدف
(بر حسب واحد بر دسی لیتر)
در شرایط بالینی گوناگون و نیمه عمر ماده تزریق شده

وضعیت بالینی	فاکتور VIII	فاکتور IX	فاکتور فون ویلبراند
خونریزی تهدیدکننده حیات یا جراحی	۸۰-۱۰۰	۶۰-۸۰	۸۰-۱۰۰
خونریزی در مفصل بیمار مبتلا به هموفیلی	۸۰	۶۰	NA
خونریزی خفیف	۴۰	۳۰	۳۰
نیمه عمر (برحسب ساعت)	۸-۱۲	۲۰-۲۴	۸-۱۲

سطح مطلوب فاکتور و دفعات دوزهای پیگیری بایستی بر مبنای شرایط بالینی، نیمه عمر فاکتور و سایر متغیرها تصمیم گیری شود. برای جزئیات بیشتر به منابع ۱۵، ۲۵، ۲۷ و ۲۸ مراجعه کنید.

فرآورده‌های حاوی فاکتور به شکل کنسانتره لیوفیلیزه در دسترس هستند. کمیت فعالیت انعقادی فاکتور VIII روی برچسب ویال بر حسب واحد بین المللی (IUs) نوشته شده است. یک واحد بین المللی مقدار فعالیت انعقادی فاکتور VIII موجود در ۱ میلی لیتر پلاسمای طبیعی است. نحوه محاسبه دوز که معمولاً توسط هماتولوژیست‌هااستفاده می‌شود با مشاهدات تجربی است، بدین صورت که هر واحد فاکتور VIII تزریق شده به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث ایجاد ۲% افزایش در سطح فاکتور VIII در پلاسما می‌شود

(کـه عبارتـست از IU/ml ۰/۰۲ و یـا IU/dl ۲، جـدول ۴ را ببینید). در بیماران بستری که نیاز بـه انفوزیـون‌هـای مکـرر دارند، سطح فاکتور VIII بایـد بـرای اطمینـان از جـایگزینی کافی فاکتور کاملاً پایش شـود. تقریبـاً در ۱۰ تـا ۱۵ درصـد بیمـاران مبـتلا بـه فـرم شـدید همـوفیلی A، خنثـی شـدن آنتی‌بادی‌های علیه ایمونوگلوبولین G (IgG) بعد از انفوزیون مکرر فاکتور VIII اتفـاق خواهـد افتـاد. اینگونـه بیمـاران بـا داشتن آنتی‌بادی‌های مذکور به محصولات درمانی کـه بـرای فعالیت فاکتور VIII حالت میـانبر دارد، نیـاز دارنـد (درمـان مهارکننده‌های فاکتور VIII یا IX در زیر مطرح شده اسـت). درمان خونریزی در هموفیلی با مشورت با یک پزشک مجرب آشنا به انواع شرایط بالینی پیچیده به نحو بهتری قابل انجـام است.

هموفیلی B، کمبود فاکتور IX:

توارث و تظاهرات بالینی کمبود فاکتور IX همانند کمبـود فاکتور VIII می‌باشد. هر چند اصول کلـی درمـان جـایگزین این اختلالات مشابهند، یکسری تفاوت‌هارا حتماً باید مـدنظر داشت. دسموپرسین و فاکتور ضد هموفیلی کرایوپرسیپیتیت در درمان افراد با کمبود فاکتور IX مؤثر نمی‌باشد.

درمان جایگزین در بیماران مبتلا به هموفیلی B نیـاز بـه تزریـق فـرآورده‌هـای حـاوی فـاکتور IX دارد. هـر چنـد کنسانتره‌ها هم از مشتقات پلاسما و هم منـابع نوترکیـب در دسترس هستند، اما اغلب مراکز درمان بیماری همـوفیلی در

امریکا به استفاده از فرآورده‌های نوترکیب اعتماد بیشتری دارند. (PA, Philadelphia Wyeth, BeneFix) برنامه میزان دوز تجویزی برای فاکتور IX متفاوت از کمبود فاکتور VIII می‌باشد که علت تفاوت، در خصوصیات دو فاکتور شامل اثر بخشی هموستاتیک، حجم توزیعی و نیمه عمر می‌باشد (جدول ۴ و ۵ را ببینید). در درمان اولیه خونریزی مفصلی، سطح مطلوب فاکتور IX ۳۰% تا ۶۰% است و دوز پیگیری که روز بعد تجویز می‌شود باید به گونه‌ای باشد که میزان افزایش ۳۰% بدست بیاید. در آماده‌سازی جهت عمل جراحی یا درمان جایگزینی در مواقعی که خونریزی تهدید کننده حیات اتفاق افتاده، سطح مطلوب فاکتور IX باید حداقل ۸۰% مقدار طبیعی باشد. بعد از درمان جایگزین اولیه، درمان پیگیری به منظور نگهداری سطح فاکتور بالای ۴۰% لازم می‌باشد. روش تجربی محاسبه دوز کنسانتره فاکتور IX مشتق از پلاسما بر مبنای مشاهده این است که تزریق ۱ واحد فاکتور IX به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۱% افزایش در مقدار آن ایجاد نماید (که عبارتست از ۰/۰۱ IU/ml یا ۱ IU/dl) فاکتور IX نوترکیب تأثیر کمتری نسبت به فاکتور IX مشتق از پلاسما دارد. به این دلیل، بیشتر پزشکان هنگام استفاده از فاکتور نوترکیب دوز آنرا ۱/۳ تا ۱/۵ بار بالاتر می‌برند. نیمه عمر متوسط فاکتور IX تزریق شده تقریباً ۱۸ تا ۲۴ ساعت است بنابراین دوز نگهدارنده را می‌توان روزانه یا از طریق تزریق مداوم تجویز نمود. سطح فاکتور را باید در بیمارانی که نیاز به تزریق‌های مکرر دارند، پایش کرد.

تقریباً ۱ تا ۴ درصد بیماران مبتلا به هموفیلی نوع B مهارکننده (آنتی‌بادی) علیه فاکتور IX دارند. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً در تاریخچه بالینی بیمار، خود را خیلی زود نشان می‌دهند و ممکن است به شکل واکنشهای آنافیلاکتیک بروز کنند. بیمار هموفیلی B در حال خونریزی با مهارکننده ممکن است به فاکتور VIIa نوترکیب پاسخ دهد. (به درمان مهارکننده‌های فاکتور VIII و IX مراجعه نمایید)

پیگیری و درمان آنتی‌بادی‌های علیه فاکتور VIII یا IX:

بروز آنتی‌بادی‌های مهارکننده علیه یک فاکتور انعقادی عارضه جدی درمان جایگزینی با آن فاکتور است. بیماران با تیتر پایین این مهارکننده‌ها (کمتر از ۵ واحد Bethesda) ممکن است با افزایش دوز فاکتور به نتایج رضایت بخشی برسند اما این روش در بیماران با تیتر بالای آنتی‌بادی‌ها مثمرثمر نیست. درمان جهت ایجاد تحمل ایمنی، به منظور پاکسازی این آنتی‌بادی‌های مهاری در نتیجه تزریق روزانه دوزهای بالا از فاکتور VIII و IX نتایج موفقیت آمیزی در ایجاد تحمل به میزان بالای ۷۰% در بیماران هموفیلی A نشان داده است در حالی که در مبتلایان به هموفیلی B این مقدار فقط ۳۰% بوده است.

فرآورده‌های حاوی فاکتور که فعالیت میانبری دارند نظیر کنسانتره کمپلکس پروترومبین فعال شده (aPCCs) یا فاکتور VIIa نوترکیب- سنگ‌بنای درمان در بیماران با

آنتی‌بادی‌های مهارکننده هستند. مکانیسم دقیق عملکرد یک aPCC (FEIBA، Baxter، Vienna، Austria) مشخص نیست، اما شواهد و مدارک به فعالیت فاکتور X و پروترومبین که به عنوان عوامل میانبر نقش فاکتور VIII را در آبشار انعقادی ایفا می‌کنند، اشاره می‌نمایند. دوز اولیه ۵۰ تا ۱۰۰ واحد به ازاء هر کیلوگرم را می‌توان هر ۶ تا ۱۲ ساعت تکرار کرد اما عوارض ترومبوتیک با استفاده مکرر از aPCC گزارش شده است. بنابراین از استفاد مکرر از عوامل آنتی فیبرینولیتیک باید پرهیز کرد. فاکتور VIIa نوترکیب (rFVIIa) در سال ۱۹۹۹ در آمریکا برای درمان بیمار با آنتی‌بادی مهارکننده که در حال خونریزی بود تجویز شد. به نظر می‌رسد مکانیسم‌های اولیه این کارشامل فعال شدن فاکتور X وابسته به فاکتور نسجی و فعالیت فاکتور IX و X غیروابسته به فاکتور نسجی بر روی سطح پلاکت‌های فعال شده باشد. دوز توصیه شده قابل تجویز ۹۰μ g/kg است، اما مطالعات اخیر مصرف دوزهای تاحد ۲۰۰-۳۰۰μ g/kg را مطرح کرده‌اند. معایب rFVIIa شامل گرانی، نیمه عمر کوتاه در پلاسما (تقریباً ۲/۷ ساعت) و نبود پایش آزمایشگاهی برای ارزیابی کفایت درمان است. در درمان بیماران دارای آنتی‌بادی مهارکننده، عوارض جانبی بسیار کم داشته و خطر ترومبوز هم بسیار پایین است. هیچ درمان کاملا موثری برای بیماران هموفیلیک دارای آنتی‌بادی‌های مهارکننده وجود ندارد و مشاوره با یک پزشک مجرب در مراقبت از این بیماران برای احتیاط لازم است.

در موارد نادر، ظهور آنتی‌بادی‌های مهارکننده فاکتور VIII به طور خودبخودی به صورت یک پروسه خود ایمنی در افراد سالم، دیده می‌شود. این اتوآنتی‌بادی‌ها اغلب در بعد از زایمان یا افراد مسن مبتلا به بیماری‌های بدخیم یا اتوایمیون مشاهده می‌شوند. این بیماری اغلب خود را به شکل خونریزی شدید نشان می‌دهد و مشابه با بیماران هموفیلیک دارای آنتی‌بادی‌های مهارکننده درمان می‌شوند، اما علاوه بر این ایمنوتراپی نیز برای سرکوب اتوآنتی‌بادی‌ها لازم است. آنتی‌بادی‌های مهارکننده علیه سایر فاکتورهای انعقادی خیلی نادر هستند.

کمبود فاکتور XI:

در کمبود فاکتور XI، تمایل به خونریزی در بین افراد، مختلف است و معمولاً با سطح فاکتور مرتبط نمی‌باشد. منوراژی در خانم‌ها سندرمی است که در بیشتر موارد تظاهر می‌کند. خونریزی خودبخودی نادر است، اما خونریزی وسیع می‌تواند بعد از تروما یا جراحی رخ دهد.

تشخیص به علت اینکه تست‌های مربوط به اندازه‌گیری aPTT به کمبود خفیف فاکتور XI غیرحساسند ممکن است پیچیده باشد. در صورت شک به این بیماری روش‌های اختصاصی اندازه‌گیری فاکتور XI توصیه می‌شود. ارتباط بین سطح فاکتور XI و تظاهرات بیماری بین بیماران مختلف، متفاوت است، سابقه خونریزی بالینی در هر فرد در مقایسه با فعالیت هموستاتیک باید مرور شود تا تصمیم‌گیری صحیح

درباره نیاز به جایگزینی فاکتور قبل از یک اقدام جراحی صورت بگیرد.

درمان با پلاسما برای رسیدن سطح فاکتور به ۳۰%تا۴۰% حد طبیعی برای هموستاز در بیشتر بیماران کافی است. نیمه عمر فاکتور XI، ۲۲±۵۲ ساعت است. DDAVP و عوامل آنتی فیبرینولیتیک را می‌توان برای خونریزی خفیف مخاطی در نظر گرفت.

کمبود سایر فاکتورها:

کمبود فاکتورهای وابسته به vit K (II, VII, X) وکمبودفاکتورهای غیر وابسته به vit K (XIII, V) علل نادر اختلالات خونریزی دهنده مادرزادی هستند. از آنجاکه PCCs حاوی مقادیر متغیری از تمام فاکتورهای وابسته به vit K هستند و این مسئله باعث ایجاد نقش بالقوه‌ای در آنها در درمان بیماران مبتلا به کمبود فاکتورهای II و VII یا X می‌شود، خطر بروز ترومبوز هنگام استفاده از این PCCs وجود دارد.

فاکتور VIIa نوترکیب (**Novoseven, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark**) به عنوان فرآورده جایگزین در درمان کمبود مادرزادی فاکتور VII تأیید شده است. دوزهای ۱۵ تا ۳۰ µg/kg هر ۲ تا ۳ ساعت اساس درمان اولیه است. از آنجا که نیمه عمر rFVIIa حدود ۳ ساعت است (مشابه فاکتور VII غیر فعال شده) تنظیمات دوز به فواصل هر ۴ تا ۶ ساعت موفقیت آمیز بوده است. پلاسمای مشتق از خون

کامل معمولاً به عنوان درمـان جـایگزین در بیمـاران مبـتلا بـه کمبود فاکتور II (پروترومبین) و فاکتور X بـه کـار مـی‌رود، هـر چند PCC را نیز به عنـوان عامـل جـایگزینی کـه ویـروس‌هـای بیماریزای آن کاهش یافته‌اند را باید مدنظر داشت. بـرای هـر دو فاکتور، سطح تقریبی ۳۰U/dl معمولاً برای عمل جراحی کفایت مـی‌کنـد. تخمـین زده مـی‌شـود کـه تزریـق ۱U/kg سـطح پروترومبین را ۱U/dI افزایش دهد، هر چند بهبود میزان فـاکتور X با ۱/۵ U/dI کمی‌بیشتر خواهـد بـود. در بیمـاران مبـتلا بـه کمبود مادرزادی فاکتور V غیـر وابسته بـه ویتـامین K، سـطح فاکتور قبل از عمل ۲۵% تا ۳۰% توصیه می‌شـود. هـر چنـد بـه فاکتور V، یـک فـاکتور ناپایـدار مـی‌گوینـد، امـا در پلاسـمای منجمـد در عـرض ۲۴ سـاعت بعـد از فلبوتـومی (FP24) یـا پلاسمای ذوب شده فقط به میزان متوسـطی کـاهش مـی‌یابـد. فاکتور XIII را می‌توان با استفاده از AHF کرایوپرسی پیتیت یـا پلاسـما جـایگزین کـرد. کنسـانتره پـاستوریزه شـده **(Fibrogammin-P, Aventis Behring, King of Prussia, PA)** در آمریکـا فقـط بـرای امـور تحقیقـاتی در دسـترس قـراردارد. بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی فاکتور XII علائـم مربـوط به خونریزی نداشته و نیاز به درمان جایگزین ندارند.

مهارکننده آلفا ۲- پلاسمین:

کمبـود مهارکننـده آلفـا ۲- پلاسـمین مهارکننـده اولیـه پلاسمین در گردش، با یک بیماری خـونریزی‌دهنـده شـدید همراه است. تشخیص کمبود ایـن مهارکننـده نیازمنـد یـک

آزمایش اختصاصی است. درمان شامل جایگزینی با تزریق پلاسما و یا مواد خوراکی آنتی فیبرینولیتیک مثل epsilon aminocaproic acid (EACA) می‌باشد.

بیماری‌های خونریزی دهنده اکتسابی

کمبود ویتامین K و آنتاگونیست آن:

ویتامین K، یک ویتامین محلول در چربی بوده و برای ساخت فاکتورهای II, VII, IX و X و پروتئین C و S کبدی ضروری است. کمبود آن می‌تواند در بیماران بستری در ICU، آنهایی که بیماری مزمن دارند، بیمارانی که آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند، بیماران مبتلا به سوء جذب چربی مثل سلیاک، نارسایی پانکراس یا ایکترانسدادی اتفاق بیفتد. میزان و نحوه تجویز بستگی به وضعیت بالینی دارد.

تجویز خوراکی به درمان زیر جلدی ارجح است و علت آن ناشی از تأخیر یا پاسخ قابل پیش بینی کمتر نسبت به vit K که زیر جلدی تزریق شده است می‌باشد. تزریق وریدی ویتامین K به ندرت ممکن است منجر به آنافیلاکسی شود، ولی دربیمارانی که مصرف خوراکی امکانپذیرنیست، تزریق آهسته میزان خطر را کاهش می‌دهد.

تأثیر ویتامین K بعد از ۱۲ تا ۲۴ ساعت کامل می‌شود، بنابراین تصحیح کمبود فاکتورهای وابسته به vit K نیازمند تزریق فاکتور به صورت اورژانس می‌باشد. ضد انعقادهای خوراکی، مثل وارفارین، که بطورعمده به عنوان داروی ضدانعقاد سرپایی مصرف می‌شود، از طریق مداخله در

ساخت فاکتورهای IX, VII, II و X وابسته به vit K عمل می‌کنند.

علیرغم موثر بودن، آنتاگونیست‌های vit K با مشکلاتی همراه هستند که عبارتند از پنجره درمانی باریک، تفاوت‌های قابل ملاحظه در پاسخ‌های درمانی وابسته به دوز بین بیماران، تداخلات درمانی با داروها و رژیم‌های غذایی و اشکال در نگهداری یک وضعیت درمانی ضد انعقادی [که با میزان طبیعی شده بین‌المللی (INR) پایش می‌شود]. در موارد نادر، نکروز پوستی ناشی از وارفارین حدود ۱ تا ۴ روز بعد از درمان اولیه دیده می‌شود که به علت مهار زودرس تولید یک فاکتور انعقادی تنظیم کننده، توسط دارو است (پروتئین C). بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی پروتئین C یا کوفاکتور آن (پروتئینS) با افزایش خطر ایجاد عوارض ناشی از درمان با وارفارین روبرو هستند و ممکن است نیازمند به درمان همپوشانی با هپارین تا زمانی که حداکثر اثر درمانی وارفارین به دست بیاید، باشند. مصرف بیش از اندازه وارفارین با قطع دارو و یا تجویز ویتامین K درمان می‌شود. در غیاب خونریزی، ۰/۵ تا ۲ میلی گرم ویتامین K خوراکی کافیست اما زمانی که INR بیش از ۹ باشد، مقدار۱۰mg-۵ توصیه می‌شود. خونریزی شدید می‌تواند ناشی از کمبود vit K و یا ناشی از تأثیر وارفارین باشد. در این موارد، درمان جایگزینی فاکتور به همراه تجویز ویتامین K ممکن است مورد نیاز باشد. این کار را با تزریق پلاسما در حجم وسیع (تقریباً تا ۲ لیتر) می توان انجام داد، اما اضافه

بار حجم و تأخیر زمانی شایع است. در شرایط اورژانس که اصلاح سریع هموستاز لازم است PCC اگر در دسترس باشد یک انتخاب مؤثرتر است. برچسب‌گذاری PCC معمولاً بر مبنای محتوای فاکتور IX آن می‌باشد و الگوریتم دوز آن نیز بر مبنای INR بیمار رسم می‌شود اما بعضی مراکز مصرف PCC را به صورت ۵۰U/kg به عنوان دوز استاندارد تسهیل کرده‌اند. فاکتور VII نوترکیب (rFVIIa) به عنوان جایگزین PCC مورد استفاده قرار می‌گیرد (مواردمصرف ذکر نشده در برچسب)، اما فقط کمبود یکی از فاکتورهای انعقادی را اصلاح می‌کند. این تأثیر عمدتاً در گزارش‌های موردی انتشار یافته رضایت بخش گزارش شده است اما عوارض جانبی آن شامل نیمه عمر کوتاه و عوارض ترومبوتیک بالقوه است.

بیماری کبدی:

مبتلایان به بیماری کبدی، اختلالات انعقادی متعددی شامل کمبود فاکتورهای انعقادی، اختلال در مصرف vit K و فعال شدن فیبرینولیز دارند. ترومبوسیتوپنی ممکن است به خونریزی اضافه شود و معمولاً مربوط به چند عامل شامل هیپراسپلنیسم، افزایش مصرف پلاکت و کاهش تولید ترومبوپویتین کبدی می‌شود. اینگونه اختلالات هموستاتیک به خودی خود باعث خونریزی نمی‌شوند اما خطر و شدت بروز خونریزی در اقدامات جراحی یا در عوارض ناشی از هیپرتانسیون پورت را افزایش می‌دهند. بیماران مبتلا به بیماری کبد و کوآگولوپاتی خفیف به کوآگولوپاتی رقتی

حساسند. بنابراین درمان با پلاسما در مبتلایان به بیماری کبدی (به میزان ۱۰-۲۰ml/kg) و اختلال انعقادی ناشی از آن وقتی که خونریزی وجود دارد یا زمانی که رقیق شدن فاکتورهای انعقادی به علت از دست رفتن خون و جایگزینی آن با گلبول قرمز متراکم و محلول‌های غیر پلاسمایی قابل انتظار است، صورت می‌گیرد.

بیوپسی کبد، توراسنتز و پاراسنتز اقدامات تشخیصی رایجی در مبتلایان به بیماری کبدی است، اما اطلاعات کمی‌در مورد اینکه آیا اختلالات خفیف در INR پیش‌بینی کننده خونریزی در حین انجام اقدامات فوق الذکر می‌باشد، در دسترس است. علاوه بر این، تصحیح INR اغلب اوقات با حجم فرآورده پلاسمایی تزریق شده صورت نمی‌گیرد. منابع و اطلاعات کمی‌در مورد آستانه تزریق پلاکت قبل از بیوپسی کبد وجود دارد اما بعضی موسسات از عدد ۵۰/۰۰۰/μL استفاده می‌کنند. رهیافت‌های جایگزین بیوپسی کبد نظیر روشهای تشخیصی از طریق ورید(plugging)را بایستی برای کاهش خطر خونریزی ناشی از بیوپسی در نظر داشت. توجه به این نکته مهم است که بیمار مبتلا به نارسایی کبد ممکن است نیاز به حجم وسیعی پلاسما نسبت به سایر بیماران برای افزایش مقدار PT داشته باشد. اصلاح تست‌های انعقادی بعد از تزریق پلاسما ممکن است در بیماران کبدی کامل نشود که علت آن وجود محصولات ناشی از تجزیه فیبرین، دیس فیبرینوژنمی و حرکت سریع فاکتورها به فضای خارج عروقی است. به ارزش rFVIIa برای کاهش نیاز

به تزریق خون در بیماران مبتلا به سیروز دچار خونریزی در چندین مطالعه اشاره شده اما مطالعات بالینی کاملاً هدفمند معمولاً نشان می‌دهند که این فاکتور تأثیر چندانی در این رهیافت ندارد.

انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC):

مجموعه‌ای از اختلالات مختلف مثل عفونت، بدخیمی و شرایط التهابی منجر به فعال شدن مکانیسم انعقادی می‌شود. چنانچه فعال شدن، برمکانیسم‌های جبرانی غالب گردد، سندرم بالینی DIC آشکار می‌شود. افزایش تخریب پروتئین‌های انعقادی و مهارکننده‌های پروتئاز و ترومبوز میکروواسکولار منتشر منجر به کاهش تعداد پلاکت‌ها و پروتئین‌های انعقادی می‌شود. مهمترین تظاهر بالینی فرم حاد DIC اختلال عملکرد اعضا است اما خونریزی یا وقایع ترومبوتیک نیز نیاز به توجه بالینی مخصوص دارند. آزمایشات روتین در آزمایشگاه برای تشخیص DIC حساس و اختصاصی نیستند.

بنابراین یک سری آزمایشات معمولاً برای رسیدن به تشخیص نیاز است. اندازه گیری مکرر aPTT, PT، شمارش پلاکتی و سطح فیبرینوژن از طریق شناسایی کاهش پیشرونده در اجزای انعقادی در تشخیص و راهنمای درمان موثراست.

ترومبوسیتوپنی در ۸۰% تا ۹۰% موارد وجود دارد و D– دایمر در ۹۹% افزایش می‌یابد. درمان مجدانه بیماری

زمینه‌ای، تصحیح اسیدوز و تأمین جریان خون بافت به صورت تهاجمی سنگ بنای درمان است. در بیمار دچار خونریزی یا نیازمند به اقدامی‌تهاجمی، تزریق پلاکت، پلاسما و یا AHF کرایوپرسی پیتیت باید با مقادیر آزمایشگاهی یا تشخیص بالینی صورت گیرد اما آستانه مشخصی برای تزریق ذکر نشده است. اگر ترومبوز یا ایسکمی بافتی وجود داشته باشد هپارین را باید برای مهار تولید ترومبین تجویز کرد. هر چند مطالعات بالینی نشان داده‌اند که مدت DIC با درمان آنتی ترومبین با دوز بالا کوتاه می‌شود، اما تأثیر آن در میزان بقا اثبات نشده است. تزریق کنسانتره پروتئین C فعال شده (xigris و IN, Indianapolis, Eli Lilly) مرگ و میر را در بیماران مبتلا به سپسیس شدید کاهش می‌دهد. تجزیه و تحلیل‌های post-hoc بیشترین اثر آنرا در بیماران مبتلا به DIC نشان داده اند. عوامل آنتی فیبرینولیتیک بالقوه یا پروهموستاتیک (نظیر EACA یا rFVIIa) معمولاً در بیماران مبتلا به DIC توصیه نمی‌شوند زیرا به صورت تئوری می‌توانند خطر وقایع ترومبوتیک را افزایش دهند.

کوآگولوپاتی رقتی و خونریزی مقاوم به دنبال جراحی:

در بیماران دچار ترومای وسیع یا جراحی، خون از دست رفته معمولاً در ابتدا با حجم وسیعی محلول کریستالوئید به منظور برقراری حجم خون در گردش جایگزین می‌شود. این کار باعث ایجاد رقت در پلاکت‌های خون و فاکتورهای انعقادی پلاسما به مقدار زیاد می‌شود. مجموع رقیق شدن

خون همراه با اسیدوز ناشی از هیپوپرفوزیون و هیپوترمی اختلال انعقادی را در تروما وبیمارانی که حجم زیادی خون دریافت کرده‌اند بدتر می‌کند. این اختلال انعقادی اکتسابی با تزریق واحدهای گلبول قرمز (RBC) تشدید می‌شود که به علت کمبود پلاکت‌های فعال و کاهش قابل توجه فاکتورهای انعقادی در آن‌ها است. ارتباط بین تعداد واحدهای RBC تزریق شده و رقیق شدن فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها مشخص نیست. از تزریق پلاکت و پلاسما نباید چشم پوشی کرد و ارزیابی‌های بالینی و پایش‌های آزمایشگاهی مداوم باید هدایتگر تزریق این فرآورده‌ها باشد.

اطلاعات بدست آمده از اعمال جراحی الکتیو نشان می‌دهند که آستانه منطقی تزریق در یک بیمار دچار خونریزی فعال سطح پلاکت ۵۰/۰۰۰µl، سطح فیبرینوژن ۸۰ mg/dl و PT-INR بالای ۱/۵ است. اگر نتایج پایش را نتوان به یک روش زمانبندی شده بدست آورد تزریق تجربی پلاکت و پلاسما به یک نسبت ثابت برای تزریق گلبول قرمز باید در نظر گرفته شود. در بسیاری از مراکز درمانی یک پروتکل برای تزریق کلان خون وجود دارد که می‌تواند به کار گرفته شود. اطلاعات بیمارستان ارتش مطرح نمودند که بیمار ترومایی که تحت تزریق خون در سطح وسیع قرار گرفته، تزریق فراورده هموستاتیک به صورت تجربی مرگ و میر را کاهش می‌دهد. هر چند سایر تحقیقات نشان دادند که استفاده از rFVIIa در تروما در یک مطالعه کنترل شده باعث افزایش میزان بقا نمی‌شود.

داروهای ضد انعقاد:

آنتاگونیست‌های vit K (نظیروارفارین) درمان ضد انعقاد اصلی در بیماران سرپایی هستند که قبلاً در این فصل در باره آنها بحث شده است.

داروهایی از دسته هپارین (نظیر هپارین unfractionated یا فرآورده‌های جدیدتر مثل مشتقات با وزن مولکولی پایین‌تر) بیشترین داروهای نسخه شده برای درمان یا جلوگیری از ترومبوآمبولیسم هستند. هپارین عمدتاً توانایی آنتی‌ترومبین برای خنثی کردن پروتئازهای سرین را افزایش می‌دهد. حتی آلودگی خفیف نمونه تشخیصی با هپارین unfractionated (مثلا در نمونه ای که از کاتترساب کلاوین گرفته می‌شود) می‌تواند TT و aPTT را طولانی کند و خود منجر به ایجاد اخلال در تشخیص شود. خطر خونریزی در بیمارانی که هپارین مصرف می‌کنند با عوامل مختلفی تغییر می‌کند که عبارتند از ناخوشی‌های همراه (نظیر جراحی اخیر، تروما و نارسایی کلیه)، سن و جنس بیمار و استفاده توام از داروهای ضد پلاکت.

پلاسما در خنثی کردن عوارض ناشی از هپارین unfractionated مؤثر نیست وتوقف سریع اثرهپارین با پروتامین سولفات انجام می‌شود. بعد از انجام عمل جراحی بای پس قلب از الگوریتم‌هایا ابزارهای خاص مراقبتی می‌توان برای تخمین میزان هپارین در گردش به منظور تعیین دوز مناسب پروتامین سولفات استفاده کرد. ۱mg پروتامین سولفات ۱۰۰-۸۰ واحد هپارین unfractionated را

خنثی می‌کند. پروتامین نیمه عمر کوتاهتری نسبت به هپارین unfractionated دارد و ایجاد اثر ریباند توسط هپارین یا تخمین کمتر از مقدار مورد نیاز دوز پروتامین در ابتدا باید در یک بیمار مبتلا به خونریزی توجیه نشده بعد از درمان با پروتامین در نظر قرار گیرد. هپارین با وزن مولکولی پایین [1](LMWH) از دپلیمریزاسیون آنزیماتیک یا شیمیایی هپارین unfractionated مشتق می‌شود. موارد مصرف و مقدار دوز برنامه‌ریزی شده مورد تأیید FDA بین فرآورده‌های LMWH گوناگون تفاوت می‌کند، اما در این دسته دارویی ویژگی‌های مشترک زیادی وجوددارد. داروهای LMWH فعالیت کمتری علیه فاکتور IIa و (در نتیجه تأثیر کمتری بر روی aPTT) نسبت به هپارین unfractionated (UFH) دارند اما توانایی تشدید اثرات آنتی ترومبین علیه فاکتور Xa را حفظ کرده‌اند، بنابراین هنوز تحت عنوان ضد انعقادهای قوی باقی مانده‌اند. در مقایسه با LMWH, UFH پاسخ ضد انعقاد قابل پیش بینی تر, نیمه عمر پلاسمایی طولانی‌تر (۳ تا ۱۲ ساعت) و تداخلات کمتری با استئوکلاست‌ها و پلاکت‌ها دارد. این خواص باعث توجیه الگوی دوز دارو برمبنای وزن به صورت یک یا دو بار در روز، عدم نیاز به پایش سطح دارو در اغلب بیماران و کاهش خطر ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین می‌شود. aPTT برای پایش مناسب اثرات LMWH مناسب نیست، برای پایش مطلوب

1.LMWH: Low Molecular Weight Heparin

نیاز به اندازه‌گیری سطوح مخصوص دارو است (با استفاده از آزمایش ارزیابی آنتی فاکتور Xa). LMWH از راه کلیه پاکسازی می‌شود و در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه تنظیم دوز نیاز است. در صورت خونریزی شدید، پروتامین می‌تواند کمک کننده باشد اما یک آنتی دوت کاملا موثرنیست.

Fondaparinux **(Arixtra,GlaxoSmithKline,Research Triangle Park,NC)** یک پنتاساکارید صناعی است که قویاً به آنتی ترومبین متصل می‌شود و به عنوان یک مهارکننده انتخابی فاکتور Xa عمل می‌کند. این دارو به طریق داخل وریدی تجویز می‌شود، نیمه عمر آن ۱۷ تا ۲۱ ساعت است و در ابتدا از طریق ترشح کلیوی دفع می‌شود. تجویز آن در موارد بالینی پیشگیری از ترومبوز در بیماری‌های ارتوپدی و درمان اولیه ترومبوز عروقی صورت می‌گیرد، تنظیم دوز بر مبنای وزن است و نیازی به پایش سطح دارو نیست. Fondaparinux با پروتامین خنثی نشده و از طریق دیالیز نیز کاملاً حذف نمی‌شود. گزارش‌های موردی پیشنهاد می‌کنند که یکی از کاربردهای rFVIIa که در برچسب دارو قید نشده است در بیماران دچار عوارض خونریزی، ناشی از Fondaparinux است. چندین مهار کننده مستقیم جدید ترومبین (DTIs) نیز وارد کاربرد بالینی شده‌اند.

Argatroban (Texas Biotechnology, Houston, TX) یک مهارکننده رقابتی ترومبین است که از طریق اتصالات غیر کووالانی با ترومبین عمل می‌کند. این دارو از طریق انفوزیون

مداوم تجویز می‌شود و نیمه عمر پلاسمایی‌اش تقریباً ۴۵ دقیقه است اما کلیرانس آن در مبتلایان به اختلال عملکرد کبد طولانی است (حتی اگر این اختلال بدنبال احتقان کبد بعد از عمل جراحی قلب ایجاد شده باشد).

Lepirudin (Refludan, Berlex Laboratories. Montville, NJ)
Bivalirudin (Hirulog, The Medicine Co, Cambridge, MA)

هر دو پپتیدهای نوترکیب بر مبنای سکانس آمینواسید هیرودین که یک پروتئین ضد انعقاد موجود در ترشحات بزاقی زالوی طبی است، می‌باشند.

Lepirudin نیمه عمر تقریباً ۸۰ دقیقه‌ای دارد و از طریق کلیه پاکسازی می‌شود. این دارو برای درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین مورد مصرف دارد. فواید Bivalirudin اندکی بیشتر از Lepirudin است بدین صورت که اتصالش به ترومبین برگشت پذیر بوده و نیمه عمر آن در پلاسما کوتاهتر است (تقریباً ۲۵ دقیقه). Bivalirudin تا حدی توسط کلیه پاکسازی می‌شود و بقیه کلیرانس آن از طریق پروتئولیز صورت می‌گیرد. این دارو حین آنژیوپلاستی عروق کرونر یا در آنژین ناپایدار برای درمان مورد استفاه قرار می‌گیرد. عوارض به شکل خونریزی که حین استفاده از داروهای DTI اتفاق می‌افتد را باید با قطع دارو درمان کرد. کفایت rFVIIa در درمان این موارد ناامید کننده بوده است.

کاربردهای درمان ضد پلاکت در چند سال اخیر به طور وسیعی گسترش یافته و علت آن عمدتاً به نقش پلاکت‌ها در درمان ترومبوزهای شریانی و افزایش رو به رشد دانش فیزیولوژی پلاکت مربوط می‌شود. آسپرین چند خاصیت

مطلوب دارد. برای اغلب بیماران، آسپرین روزانـه بـا دوز کـم برای مهار عملکرد سیکلواکسیژناز پلاکـت کـافی اسـت. ایـن دارو با جلوگیری از تولید ترومبوکـسان A2 پلاکـت را مهـار می‌کند. هر چند آسپرین عملکرد پلاکت را بطور کامل مهـار نمی‌کند اما فوایدی نظیر مصرف خوراکی، قیمت کم و وجود مطالعات بالینی وسیع در زمینه مصرف آن دارد. مـضرات آن عبارتند از: بروز خونریزی گوارشی به میزان ۱ تا ۲ مـورد بـه ازای هر ۱۰۰۰ بیمار در سال و همچنین تفاوت در اثرگذاری از فرد به فرد که اخیـراً شـناخته شـده اسـت (تحـت عنـوان مقاومت به آسپرین نامیـده مـی‌شـود). مـشتقات متابولیـک داروهای thienopyridine نظیر:

Clopidogrel (Plavix, Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals, New York, NY)

باعث مهار انتخابی فعال سازی وابسته به ADP پلاکت‌ها از طریـق تغییـر برگـشت ناپـذیر در گیرنـده $P_2 Y_{12}$ پلاکتـی می‌شود. مشابه آسـپرین، کلوپیـدوگرل بـه صـورت دوزهـای خوراکی مکرر کـه معمـولاً بـا یـک دوز اضـافی بیـشتر آغـاز می‌گردد، تجویز می‌شود. اثر کلوپیـدوگرل معمـولاً تـا ۷ روز باقی می‌ماند. مهارکننده‌های عملکرد پلاکت تنهـا تـا حـدی مؤثرند و یک دسته‌ی دارویی دیگر برای قطـع کـردن مـسیر نهایی معمول تجمع پلاکـت از راه مهـار گیرنـده فیبرینـوژن پلاکت (GPIIb-IIIa) لازم است.

Abciximab (ReoPro IN,Indianapolis, Eli Lilly,) یـک قطعه آنتی‌بادی کایمریک نوترکیب است و اثـرات عملکـردی آن تا ۴۸ ساعت بعد از تزریـق بـاقی مـی‌مانـد. آنـالوگ‌هـای

پپتیـدی سـکانس فیبرینـوژن کـه بـه GPIIb-IIIa متـصل می‌شود عبارتند از:

Epifibatide (Integrilin, COR Therapeutics, Key Pharmaceuticals, San Francisco, CA)
and tirofiban (Aggrestat, Merck Pharmaceutical, Darmstadt,Germany).

Epifibatide یک هپتاپپتیدسیکلیک و tirofiban (یک داروی پپتیدومیمیتیک) نیمه عمر پلاسمایی کوتـاهی دارنـد و اگـر نیـاز بـه تـداوم مهارفعالیـت پلاکـت وجـود داشـته باشـد از انفوزیون دارو استفاده می‌شود. عارضه جانبی خونریزی ضمن اسـتفاده از داروهـای مهارکننـده رسـپتورگلیکوپروتئین را می‌توان با قطع دارو کنترل کرد. تزریق پلاکت ممکـن اسـت بـرای برگردانـدن عـوارض جـانبی دارو (مخـصوصاً در مـورد abciximab که اثرات طولانی‌تـری دارد) و همچنـین درمـان بیماران نادری که در اثر استفاده از این داروهای قـوی دچـار ترومبوسیتوپنی شدید می‌شوند، لازم باشد.

داروهای پروهموستاتیک:

DDAVP آنالوگ صناعی وازوپرسین اسـت کـه بـه طـور انتخابی بر علیه رسپتور V2 عمل می‌کند. مکانیسم عملکـرد آن به عنوان یک ماده پروهموستاتیک کاملاً شـناخته نـشده است، اما این اثر عمـدتاً مـی‌توانـد بـه تحریـک سـلول‌هـای اندوتلیال و به دنبال آن افزایش ترشح محتویات گرانولی آنها (نظیر vWF، فاکتور VIII و فعال کننده پلاسمینوژن بـافتی) و فعال‌سازی سنتز نیتریک اکـساید مربـوط باشـد. DDAVP

در ابتدا برای درمان نقایص خفیف ارثی یا اکتسابی عملکرد پلاکت، هموفیلی A و بیماری فون ویلبراند استفاده می‌شد. همچنین به عنوان ابزاری جهت حفظ حجم خون در بیماران بدون نقایص هموستاتیک زمینه‌ای که قرار است تحت عمل جراحی انتخابی قلب یا ارتوپدی قرار گیرند، تحت مطالعه قرار گرفته است. مرور این مطالعات در حمایت از استفاده روزمره از DDAVP در این موارد با شکست روبرو شد اما DDAVP می‌تواند در تمامی‌بیماران دریافت کننده آسپرین مفید باشد.

داروهای آنتی فیبرینولیتیک موجود می‌توانند هم به شکل آنالوگ‌های صناعی لیزین و هم مهارکننده‌ها با بنیان پروتئینی باشند. EACA و ترانزامیک اسید (tranexamic acid) آنالوگ‌های صناعی لیزین هستند. به علت اشغال محل‌های اتصال لیزین هم در خود پلاسمینوژن و هم فعال کننده‌های آن، این عوامل جذب لخته را به تأخیر می‌اندازند. ترشحات دهان غنی از فعال کننده‌های پلاسمینوژن است. داروهای آنتی فیبرینولیتیک به عنوان درمان کمکی در بیماران دچار اختلالات خونریزی دهنده نیازمند دستکاری‌های دندان مفید هستند و تجویز موضعی نیز ممکن است همان اثرات درمانی را داشته باشد، ضمن اینکه از سمیت سیستمیک آن نیز جلوگیری می‌شود. فاز anhepatic پیوند کبد مورد دیگری است که در آن فیبرینولیز شدید ممکن است منجر به خونریزی شود. مطالعات، تأثیر مثبت این داروها را در این موارد تأیید

می‌کنند. داروهای آنتی فیبرینولیتیک از دست رفتن خون حین عمل جراحی قلب را کاهش می‌دهند و متاآنالیز این مطالعات نیز کاهش نیاز به بازبینی مجدد محل جراحی و مرگ و میر به دنبال عمل جراحی قلب را اثبات نموده است.

داروهای آنتی فیبرینولیتیک برای درمان خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی (نظیر پورپورای ترومبوسیتوپنیک با علت ناشناخته (ITP) و بیماران با سرکوب مغز استخوان و مقاوم به تزریق پلاکت) مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما نتایج آن در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی متناقض است. ترانزامیک اسید براساس مقیاس مولی ۶ تا ۱۰ بار قویتر است اما اخیراً EACA است که به طور وسیعی در آمریکا مورد استفاده قرار می‌گیرد و در دسترس می‌باشد. هر دو دارو محلول در آب بوده، با مکانیسم کلیوی پاکسازی می‌شوند و نیمه عمر نسبتاً کوتاهی دارند. عارضه جانبی عمده EACA عدم تحمل گوارشی دارو است که عمدتاً به صورت تهوع، کرامپ شکمی‌و اسهال تظاهر می‌یابد. هیپوتانسیون ممکن است در تجویز سریع داخل وریدی دارو دیده شود، همچنین میوپاتی عارضه نادری است که در مصرف طولانی مدت دارو اتفاق می‌افتد. ترومبوز معمولاً عارضه مصرف EACA در بیماران هموفیل یا حین عمل جراحی نمی‌باشد اما در زمینه DIC یک خطر عمده است.

Aprotinin، پروتئینی است که از ریه گاو گرفته می‌شود و فیبرینولیز را از راه مهار فعالیت پلاسمین مهار می‌کند. هر چند نشان داده شده که این دارو خونریزی حین عمل و نیاز

بیماران تحت عمل جراحی قلب بـه تزریـق خـون را کـاهش می‌دهد، سه مطالعه کوهورت مستقل اخیراً اثبات نمودند که عوارض و مرگ و میر ناشـی از عمـل جراحـی قلـب در ایـن بیماران با مصرف این دارو افزایش خواهد یافت. با توجـه بـه این ملاحظات سلامتی،سازندگان در حال حاضر بازاریابی این داروها را به حالت تعلیق در آورده‌اند. استروژن کونژوگه برای افزایش هموستاز در یکسری بیماری‌ها نظیر اورمی و بیماران دچار خونریزی مزمن به علت تلانژکتـازی خـونریزی دهنـده ارثی یـا آنژیودیـسپلازی مـورد اسـتفاده قـرار گرفتـه اسـت. قرص‌های ضد بارداری خط اول درمان برای کنترل منـوراژی در زنان مبـتلا بـه فـون‌ویلبرانـد مـی‌باشـد، دسـتکاری‌هـای هورمونی اغلب برای جلـوگیری از ایـن عـوارض در زنـان در سنین باروری تحت کموتراپی میلوابلیتو بکار می‌رود.

ترومبوفیلی:

ترومبوفیلی واژه‌ای است که توسط پزشکان بـالینی بـرای توصیف ترومبو آمبولی وریدی یا شریانی که بطور خودبخـود ایجاد می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرد. ترومبو آمبولی در مقاطع اولیه سنی یا در هر مکان غیر معمول ایجاد می‌شود و وقایع راجعه ترومبوتیک را شامل مـی‌شـود. ایـن واژه وقـایع ترومبوتیک راجعه را شامل می‌شود. پدیده ترومبوفیلی چنـد عاملی است و اغلب بیماران مبتلا به ترومبوفیلی چند ریسک فـاکتور ژنتیکـی و اکتـسابی را دارا مـی‌باشـند. نقـایص ترومبوفیلی ارثی که تاکنون شناخته شده عبارتند از کمبـود

پروتئین‌های کنترل کننده انعقاد (که عبارتند از پروتئین‌های C و S، آنتی ترومبین)، نقایص جزئی در کنترل انعقاد (مثلاً کمبود فاکتور V لیدن) و افزایش سطح فاکتورهای انعقادی (احتمالاً مکانیسم زمینه‌ساز تشکیل پروترومبین G20210A). در افزایش سطح فاکتور VIII و هموسیستئین ممکن است عوامل ارثی و اکتسابی هر دو دخیل باشند. فهرست بیماری‌های پروترومبوتیک اکتسابی طولانی است اما می‌توان آن را به عوامل محیطی (شامل سن بالا، بی تحرکی، حاملگی، درمان جایگزین با هورمون) و عوامل وابسته به بیماری (نظیر جراحی، بدخیمی، وجود یک وسیله داخل عروقی، سندرم آنتی فسفولیپید و ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین) تقسیم کرد. شایعترین تظاهر، بیماری ترومبوآمبولی وریدی است (VTE) که ممکن است به صورت ترومبوز وریدهای عمقی یا آمبولی ریه خود را نشان دهد.

نقایص ترومبوفیلیک همچنین خطر عود VTE را به دنبال دارند و احتمال بروز آنها را باید در برنامه ریزی دوره درمانی مصرف داروهای آنتی‌کواگولان به صورت دراز مدت در بیماران با سابقه ترومبوز به حساب آورد. پروفیلاکسی علیه ترومبوز را باید در بیماران با سابقه ترومبوفیلی علامتدار در حین دوره احتمال افزایش خطر ترومبوز نظیر جراحی یا حاملگی مد نظر قرار داد.

ارزیابی ژنتیکی و سرولوژیک ترومبوفیلی تحت تأثیر آنتی کوآگولان قرار نمی‌گیرد، اما تست‌های مربوط به فاکتورهای انعقادی پلاسما تا زمان سپری شدن اثرات ترومبوز حاد و

تکمیل درمان با ضد انعقادها به تأخیر می‌افتد. سطوح آنتی ترومبین، پروتئین C و پروتئین S ممکن است به طور گذرا کاهش یابد، از آن طرف فیبرینوژن و فاکتور VIII نیز ممکن است در پاسخ به حمله ترومبوتیک حاد افزایش یابند. درمان با هپارین ممکن است سطح آنتی ترومبین را کاهش داده و تفسیر تعدادی از روش‌های جستجوی آنتی کوآگولان لوپوسی را پیچیده نماید. درمان با وارفارین نیز روش‌های جستجوی آنتی کوآگولان لوپوس را پیچیده نموده و سطوح پروتئین‌های C و S را کاهش می‌دهد، سطح پروتئینS ممکن است حتی ۴ تا ۶ هفته بعد از قطع وارفارین نیز به سطح پایه بر نگردد.

تزریق خون در بیماران مبتلا به ترومبوفیلی به ندرت لازم است. شرایط بخصوصی ممکن است ایجاد شود که نیاز به تزریق خون داشته باشد. درمان جایگزین در مواقعی است که درمان ضد انعقاد منجر به خطر خونریزی غیر منتظره‌ای شود و یا ناموفق باشد.

کمبود پروتئین‌های کنترل کننده انعقاد:

آنتی‌ترومبین مهمترین پروتئاز مهار کننده فاکتورهای انعقادی فعال شده است و در تأثیر گذاری آنتی کوآگولانهای هپارینی در محیط زنده(in vivo) نقش اساسی دارد. هر چند یک نوع فرآورده نوترکیب در اروپا موجود است اما تنها مشتقات پلاسمای انسانی، کنسانتره آنتی ترومبین با ویروس‌های غیر فعال شده

(Thrombate III,Talecris Biotherapeutics,Research Triangle Park, NC)
اکنون در ایالات متحده دردسترس می‌باشد. این ترکیب برای درمان بیماران مبتلا به کمبود ارثی آنتی ترومبین در شرایط جراحی یا حاملگی، زمانی که نتوان ریسک درمان با ضد انعقاد را قبول کرد، به کار می‌رود. جایگزین کردن آنتی ترومبین نیز در شرایطی که دست یابی به ضد انعقاد هپارین مشکل باشد باید مد نظر قرار گیرد اما در این مورد مقالات منتشر شده کمی وجود دارد. کمبودهای هتروزیگوت پروتئین‌های C و S، دو پروتئین ضد انعقاد وابسته به ویتامین K، منجر به بیماری‌های ترومبوآمبولیک راجعه خواهد شد. تظاهرات بیماری در بیماران هموزیگوت شیرخوار به صورت پورپورای فولمینانت است. بیماران علامتدار را معمولاً با ضد انعقادها درمان می‌کنند. آغاز درمان با ضد انعقاد وارفارین با افزایش خطر نکروز پوستی ناشی از وارفارین همراه است. بنابراین درمان کمکی با هپارین در طول ایندوره پیشنهاد می‌شود. درمان جایگزینی ممکن است در بعضی شرایط کمک کننده باشد. کنسانتره پروتئین C مشتق از پلاسمای انسان (CA, Westlake Village, Baxter Healthcare, Ceprotin)
برای درمان و پروفیلاکسی مبتلایان به کمبود شدید پروتئین C با تظاهرات پورپورای فولمینانت یا ترومبوز وریدی در دسترس است. گزارش‌های موردی جداگانه پیشنهاد داده‌اند که کنسانتره پروتئین C یا کنسانتره فعال شده پروتئین C (Xigris, Eli Lilly, Indianapolis, IN)

ممکـن اسـت نتـایج درمـان را در بیمـاران بـا پورپـورای فولمینانت به همراه سپسیس مننگوکوکی بهبود ببخشند.

سندرم آنتی فسفولیپید:

سندرم آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید یک واژه بـالینی اسـت که با علائم ترومبوز (شریانی یا وریدی)، سقط‌های مکـرر یـا ترومبوسیتوپنی تظاهر می‌یابد. همچنین شواهد آزمایشگاهی دال بروجود اتوآنتی‌بـادی‌هـای علیـه پـروتئین‌هـای متعـدد متصل شونده به فسفولیپید در این سندرم یافـت مـی‌شـوند. هر چند جستجوی آنتی کـاردیولیپین یـک روش غربـالگری سرولوژیک بالینی مؤثر است، اما به نظر می‌رسد بتا-۲ گلیکو پروتئین I یک اپی توپ مـرتبط‌تـر در ایـن خـصوص باشـد. پروترومبین و آنکسین V دیگر آنتی‌بادی‌های بالقوه مهـم در این سندرم هستند. آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید همچنـین ممکن است بـا تجمـع فاکتورهـای انعقـادی بـر روی سـطح فسفولیپیدها در محیط آزمایشگاه تداخل نموده و باعث مهار پروسه انعقاد تحت عنـوان آنتـی کوآگـولان لوپوسـی شـوند. انتخاب نام آنتی کوآگولان لوپوسی خیلی درست نیست زیـرا بـسیاری از بیمـاران در ایـن گـروه لوپـوس اریتمـاتوی سیستمیک ندارند و این آنتی‌بادی‌ها از لحـاظ بـالینی باعـث ترومبـوز مـی‌شـوند. کرایتریـای تـشخیص آزمایـشگاهی آنتی کواگولان لوپوسی به موارد زیر نیاز دارد:

۱) افزایش زمان انعقاد وابسته به فسفولیپیدها (معمولاً هم aPTT و زمان زهر افعی Russell رقیق شده آزمایش می‌شوند.)
۲) تصحیح ناکافی CT با استفاده از مخلوط پلاسمای بیمار با پلاسمای فرد طبیعی به نسبت ۱ به ۱ (که وجود یک مهار کننده انعقاد را نشان می‌دهد).
۳) تصحیح زمان CT طولانی شده با افزودن فسفولیپید (که وابستگی به فسفولیپید را نشان می‌دهد).

اگر بیمار دچار خونریزی باشد آنگاه عدم وجود یک مهار کننده یا عدم نقص در یک فاکتور اختصاصی باید اثبات گردد. این کرایتریا بسیار مهم است زیرا آنتی کوآگولان‌های لوپوسی معمولاً منجر به خونریزی واضح نمی‌شوند، مگر اینکه سطح پروترومبین (فاکتور II) نیز کاهش یافته باشد. همچنین مهارکننده‌های فاکتور VIII ممکن است تفسیر نتایج آزمایشات aPTT برای تشخیص آنتی کوآگولان لوپوسی را با مشکل مواجه کنند. تزریق خون به ندرت در مبتلایان به سندرم آنتی فسفولیپید نیاز است. در بعضی شرایط مثل مداخلات جراحی یا خونریزی دربیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی یا بیماران مبتلا به فرم شدید سندرم آنتی فسفولیپید (یک نشانگان با اختلال در اعضای مختلف به همراه درصد بالای مرگ و میر که استراتژی درمان آن، ترکیبی از سرکوب سیستم ایمنی، درمان آنتی ترومبوتیک و تعویض پلاسمای بیمار می‌باشد) نیاز به تزریق خون ایجاد می‌شود. [انجمن آفرزیس آمریکا (ASFA) اندیکاسیون

رده III] گاهی اوقات، خونریزی مربوط به کمبود اتوایمیون پروترومبین است که سندرم آنتی فسفولیپید را پیچیده می‌کند. در این موارد سرکوب ایمنی مهمترین اقدام است اما گزارش‌های موردی نشان دادند که rFVIIa یا تعویض پلاسما در موارد اورژانس ارزش داشته باشد.

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین:

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) یک اختلال ترومبوسیتوپنیک ایمنی وابسته به دارو است که متناقضاً باعث ترومبوز نیز می‌شود. کاهش تعداد پلاکت معمولاً بین روزهای ۴ تا ۱۴ درمان با هپارین اتفاق می‌افتد و به میزان ۵۰% سطح آن قبل از درمان کاهش می‌یابد. خطر ترومبوز در این شرایط خیلی بالاست و ترومبوز بدون علامت را باید در بیماران مبتلا به HIT در نظر گرفت. در صورت شک به HIT، هپارین باید به سرعت قطع شده و ارزیابی تشخیصی آغاز شود (نظیر ایمنواسی آنزیم فاکتور ۴ پلاکتی)، سپس یک آنتی کوآگولان سریع‌الاثر به عنوان جایگزین ضد انعقاد باید شروع شود (مهارکننده‌های مستقیم ترومبین از قبیل lepirudin یا argatroban). در این شرایط باید از تزریق پلاکت اجتناب کرد زیرا خونریزی عارضه نادری است و تزریق پلاکت ممکن است تمایل به ترومبوز را تشدید کند.

پورپورای ترمبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP):

TTP اختلال نادری است که با ترومبوز میکروواسکولار گسترده که منجر به ترومبوسیتوپنی مصرفی، آنمی‌همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و اختلال در عملکرد اعضاء می‌شود، مشخص می‌گردد. پنجگانه کلاسیک بیماری در مواقعی که ترومبوسیتوپنی و آنمی‌همولیتیک با تب، علائم عصبی و اختلال عملکرد کلیوی همراه شود تنها در تعداد کمی از بیماران مشاهده می‌گردد. دیگر اختلالات بالینی همچنین ممکن است با تعدادی یا تمامی این یافته‌ها تظاهر یابد، در این موارد باید حتماً TTP در فهرست تشخیص‌های افتراقی بررسی گردد. کمبود مادرزادی متالوپروتئاز ADAMTS13 با TTP مادرزادی عود کننده همراه است و بین ۳۰% تا ۹۰% بیماران، بالغینی هستند که به کمبود شدیدADAMTS13 (عمدتاً مرتبط با اتوآنتی بادی) مبتلا هستند. درمان TTP یک اورژانس پزشکی است و پلاسما درمانی باید به سرعت آغاز شود. تعویض پلاسما برای مقاصد درمانی با جایگزینی مایعات پلاسمایی مرگ و میر را از بیش از۹۰% به ۱۰ تا ۲۰ درصد کاهش می‌دهد (ASFA گروه I). TTP تشخیص بالینی عمده است و ناتوانی در اثبات کمبود ADAMTS13 به تنهایی دلیل منع درمان با آفرزیس نیست. عود شایع است، تزریق پیشگیرانه پلاسما در موارد مادرزادی توصیه می‌شود، در حالی که نقش ایمنی درمانی برای پیشگیری از عود در موارد اکتسابی هنوز نامعلوم است.

اختلالات فیبرینولیز:

اختلالات اولیه فیبرینولیز نادر بوده و به سختی از DIC قابل تمایز است. اغلب اختلالات فیبرینولیتیک ثانوی به تحریکات پروکوآگولانی قوی روی می‌دهند. درمان آنتی فیبرینولیتیک (نظیر EACA) برای درمان خونریزی به دنبال جراحی که با فعال شدن مکانیسم فیبرینولیتیک نظیر بای پس قلبی - ریوی و پیوند کبد مرتبط است، موفقیت‌آمیز گزارش شده است. هر چند استفاده از EACA سیستمیک در سایر اختلالات بالینی ممکن است نیاز به مشاوره خونشناسی داشته باشد زیرا بلوک سیستم فیبرینولیتیک می‌تواند همراه با ترومبوز علامت‌دار باشد.

تجویز فعال کننده‌های پلاسمینوژن (استرپتوکیناز و اوروکیناز) یا فعال کننده پلاسمینوژن بافتی نوترکیب برای درمان بیماری‌های ترومبوتیک اخیراً برای مقاصد درمانی پیشرفت‌های مهمی‌را ایجاد نموده است. این داروها را در موضع (تزریق با کنترل آنژیوگرافیک مستقیماً داخل ناحیه ترومبوزه) یا سیستماتیک (تزریق از طریق وریدهای محیطی) می‌توان تجویز نمود. نتایج موفقیت آمیز در بیماری‌های عروق کرونر یا شرایین محیطی علاوه بر اختلالات ترومبوتیک وریدی گزارش شده است. موارد ممنوعیت مصرف درمان ترومبولیتیک، ضربه‌های مغزی اخیر، ضایعات داخل مغزی شناخته شده و جراحی ماژور که اخیراً انجام شده باشد، می‌باشند. پایش آزمایشگاهی دقیق نیست، رژیم‌های درمانی برای هر کدام از داروها نیز

استاندارد شده است. بیماری‌های لیتیک را می‌توان به صورت دوره‌ای با ارزیابی غلظت فیبرینوژن یا اندازه‌گیری TT پایش کرد. قطع دارو و کاهش فیبرینوژن با AHF کرایوپرسی پیتیت، در صورتی‌که بیمار هنگام دریافت داروهای ترومبولیتیک دچار خونریزی غیر قابل کنترل شود مفید می‌باشد. مهارکننده‌های فیبرینولیز را باید در این مورد با نهایت احتیاط مصرف کرد.

فصل پنجم

عوارض جانبی تزریق خون

واکنش‌های حاد تزریق خون

تزریق خون می‌تواند واکنش‌های ناخواسته‌ای را برانگیزاند. به همین دلیل است که تزریق خون باید محدود به زمانی شود که فواید آن به خطراتش افزون باشد. بیماران را باید از خطرات، فواید، جایگزین ها و نتایج عدم پذیرش تزریق خون آگاه کرد. نگهداری اسناد مربوط به رضایت بیمار الزامی‌است.

واکنش‌های حاد هنگام تزریق و یا در عرض ۲۴ ساعت اول بعد از تزریق خون اتفاق می‌افتد. اغلب واکنشهای تهدیدکننده حیات در ابتدای تزریق خون روی می‌دهند بنابراین تمامی بیماران را باید در تمام طول مدت تزریق خون به دقت پایش کرد و هر گونه شکایت یا علامت ناخواسته را به سرعت مورد بررسی قرار داد. در صورت بروز واکنش حین تزریق چند واحد خون، آن واحدی که اخیراً تزریق شده ممکن است لزوماً باعث بروز آن واکنش نشده باشد.

واکنش‌های حاد همولیتیک (HTRs):

این واکنش‌ها به علت لیز وابسته به ایمنی گلبول‌های قرمز تزریق شده اتفاق می‌افتد. چنین واکنش‌هایی می‌توانند حاد یا تأخیری بوده و منجر به همولیز داخل یا خارج عروقی شوند. یک HTR حاد به هنگام تزریق گلبول‌های قرمز ناسازگار به گیرنده‌ای که آنتی‌بادی حائز اهمیت بالینی علیه

آنتی‌ژن موجود روی گلبول‌های قرمز تزریق شده (مثلاً تزریق گلبول‌های قرمز با گروه خونی A به یک گیرنده با گروه خونی O یا B) دارد، اتفاق می‌افتد. بسیاری از واکنش‌های حاد همولیتیک کشنده در نتیجه تزریق خون ناسازگار از نظر ABO روی می‌دهند، اما واکنشهای همولیتیک حاد کشنده ناشی از آنتی‌بادی‌های علیه سایر گروه‌های خونی هم دیده می‌شوند. شناسایی نادرست بیمار هنگام جمع‌آوری نمونه، انجام تست‌های سازگاری، یا در زمان تزریق شایعترین علل همولیز حاد ناشی از ناسازگاری ABO هستند. واکنش‌های حاد همولیتیک اساساً در دقایق ابتدایی تزریق خون اتفاق می‌افتند. اگر آنتی‌بادی گیرنده باعث تثبیت کمپلمان شود (همانطور که در اغلب تزریق خون‌های ناسازگار از نظر ABO دیده می‌شود) یک HTR حاد داخل عروقی روی می‌دهد. آنتی A و آنتی B مسوول می‌توانند IgM یا IgG با تثبیت کمپلمان باشند که به جزء C5b-9 کمپلمان متصل می‌شوند (کمپلکس حمله به غشاء). تثبیت C5b-9 منجر به ایجاد منفذ در غشاء گلبول قرمز می‌شود. آب از طریق این منفذ وارد غشاء شده و لیزاسموتیک داخل عروقی روی می‌دهد که خود منجر به هموگلوبینمی می‌شود. هموگلوبین پلاسما زمانی‌که غلظت آن به ۲۰ mg/dl برسد قابل رؤیت می‌شود. گلومرول‌های کلیوی زمانیکه هاپتوگلوبین پلاسما به حد اشباع برسد مولکول‌های آزاد هموگلوبین را دفع می‌کنند و این گونه است که هموگلوبینوری بروز می‌کند. این دو علامت در

تشخیص HTR حاد بسیار مهم اند. یافته‌های بارز آزمایشگاهی عبارتند از کاهش هماتوکریت، کاهش هاپتوگلوبین، افزایش لاکتات دهیدروژناز (LDH) و ظاهر شدن هموگلوبین در پلاسما. بیلی روبین سرم ۶ تا ۱۲ ساعت بعد افزایش می‌یابد.

علائم بالینی شدید نظیر شوک و افت فشار که در HTR حاد دیده می‌شود، توسط اجزاء کمپلمان، آنافیلاتوکسین‌های C3a وC5a و سایر مدیاتورهای التهابی اتفاق می‌افتد. به علاوه افت فشار خون ممکن است منجر به ایسکمی کلیوی و به نوبه خود نکروز توبولا و نارسایی حاد کلیوی شود. اتصال نیتریک اکساید به هموگلوبین آزاد ایسکمی کلیه را تشدید می‌کند. نیتریک اکساید یک متسع کننده عروقی قوی است و فعالیت آن با اندوتلین که منقبض کننده عروق است تنظیم می‌شود. هموگلوبین نیتریک اکساید را گرفته و دفع می‌کند، بنابراین انقباض عروق کلیوی، نکروزتوبولار و نارسایی کلیه را تشدید می‌کند. آبشار انعقادی نیز ممکن است فعال شود. بنابراین انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) روی می‌دهد. شکایت‌های بالینی تا حد زیادی مربوط به فعال شدن شبکه سیتوکاین‌ها است (شامل سیتوکاین‌های پیش التهابی IL-I، IL-6، IL-8 و TNF-α) که ایجاد تب، افت فشار خون و فعال شدن گلبول‌های سفید و آبشار انعقادی را به دنبال دارد.

شدت یک HTR حاد بستگی به سرعت و میزان خون تزریق شده دارد. معمولاً حجم بیشتر خون ناسازگاری که

تزریق شده و سرعت بالاتر تزریق منجر به واکنش شدیدتری می‌شود. درمان HTR حاد که یک اورژانس پزشکی است در جدول ۶ توصیف شده است. در صورت شک به HTR حاد باید فوراً تزریق خون قطع شود و دیگر گلبول قرمزی تزریق نگردد تا علت واکنش شناسایی شده و تصحیح گردد. اگر تزریق خون اورژانس صورت گرفته باشد ارتباط با بانک خون بسیار ضروری است. وقوع یک همولیز حاد داخل عروقی در غیاب ناسازگاری گلبول‌های قرمز باید شک به جستجوی یک علت غیر ایمنولوژیک را برای این همولیز حاد برانگیزاند.

هر چند در اغلب موارد HTRs حاد، داخل عروقی هستند، اگر آنتی‌بادی باعث تثبیت کمپلمان نشود یا فقط C3 را تثبیت کند، در نتیجه یک HTR حاد خارج عروقی رخ خواهد داد. (جدول ۷). واکنش‌های همولیتیک حاد خارج عروقی همراه باعلایم بالینی شدیدی که درواکنش‌های حاد داخل عروقی دیده می‌شود، نیستند، زیرا HTRs حاد خارج عروقی به مقدار کمتری سیتوکاین پیش التهابی تولید می‌کند. HTRs حاد خارج عروقی غالباً با تب، تست آنتی گلوبین مستقیم (DAT) مثبت به علت اتصال آنتی‌بادی به گلبول‌های قرمز ناسازگار تزریق شده و کاهش هماتوکریت بدون علائم واضح خونریزی تظاهر می‌یابند. هموگلوبینمی و هموگلوبینوری به ندرت دیده می‌شوند. واکنش‌های همولیتیک شدید ممکن است بدنبال تزریق پلاسمای ناسازگار که پس از تزریق پلاکت‌های ناسازگار از نظر ABO (مثلاً تزریق پلاکت گروه O به بیمار با گروه خونی A) و به

ندرت تزریق ایمنوگلبولین داخل وریدی (IVIG) یا Humate P (CSL Behring,King of Prussia,PA) اتفاق می‌افتد، دیده می‌شود.

سندرم واکنش همولیتیک سلول داسی:

در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی نیازمند به تزریق خون دائمی، احتمال بروز آلوایمونیزاسیون نسبت به گلبول قرمز بیشتر است و علت آن تزریق خون‌های مکرر و تفاوت در فنوتیپ گلبول‌های قرمز نسبت به جمعیت اهداکنندگان معمولی جامعه است.

جدول ۶- پیگیری واکنش حاد ناشی از تزریق خون

در صورت بروز یک واکنش حاد ناشی از تزریق خون:

۱. فوراً تزریق فرآورده را متوقف کنید.
۲. صحت واحد خونی تزریق شده و اطلاعات شناسایی بیمار را ارزیابی کنید.
۳. دسترسی به رگ بیمار را حفظ نموده و با تزریق مناسب محلول کلوئید یا کریستالوئید از برون ده کافی ادراری اطمینان حاصل نمایید.
۴. فشار خون و نبض بیمار را ارزیابی و حفظ کنید.
۵. تهویه کافی برقرار کنید.
۶. پزشک مرتبط و بانک خون را مطلع کنید.
۷. نمونه خون و ادرار بیمار را برای پیگیری علت واکنش تهیه کنید.
۸. گزارش واکنش، نمونه ها، کیسه خون و ست تجویز خون را به بانک خون بفرستید.
۹. بانک خون مسوول پیگیری واکنش مشکوک ناشی از تزریق خون به شرح زیر می‌باشد:

A. کنترل توسط پرسنل برای اطمینان از اینکه فرآورده خونی مناسب به بیمار مناسب تزریق شده است، باید صورت گیرد.

B. پلاسما جهت ارزیابی هموگلوبینمی رؤیت شود.

C. تست آنتی گلبولین مستقیم انجام شود.

D. سایر تستهای سرولوژیک در صورت لزوم تکرار شود (Rh, ABO، کراس‌مچ)

- در صورت تأیید واکنش همولیتیک داخل عروقی:

۱. وضعیت کلیه را پایش کنید. (BUN و کراتی نین)

۲. دیورز برقرار شود، از اضافه بار مایع در صورت رویت شواهد نارسایی کلیه باید اجتناب کرد.

۳. تجزیه ادرار از نظر هموگلوبینوری باید انجام شود.

۴. وضعیت انعقادی بیمار را پایش کنید (aPTT,PT ، فیبرینوژن، شمارش پلاکت)

۵. نشانه‌های همولیز را پایش نمایید (LDH ، بیلی روبین، هاپتوگلوبین، هموگلوبین پلاسما)

۶. هموگلوبین و هماتوکریت را اندازه گیری نمایید.

۷. تست‌های سازگاری را تکرار کنید. (کراس مچ)

۸. قبل از اقدام بعدی به تزریق خون با پزشک بانک خون مشورت نمایید.

- در صورت شک به آلودگی باکتریایی:

۱. از نمونه خون بیمار کشت تهیه کنید.

۲. واحد خون یا کیسه خالی را جهت کشت و رنگ آمیزی گرم به بانک خون بفرستید.

۳. جریان خون و ادرار بیمار را برقرار کنید.

۴. درمان با آنتی بیوتیک وسیع الطیف مناسب را شروع نموده و بر مبنای نتایج میکروبیولوژی در صورت لزوم آنرا به آنتی بیوتیک دیگر تبدیل نمایید

۵. وجود علایم DIC ، نارسایی کلیه ونارسایی تنفسی راپایش نمایید.

HTRs در بیماری سلول داسی می‌تواند کریز همولیتیک را تشدید نماید که نتیجه‌اش کم خونی شدیدتر نسبت به تزریق خون قبلی است و علتش همولیز گلبول‌های قرمز اتولوگ و یا سندرم HTR سلول داسی می‌باشد. در این سندرم سرکوب خونسازی اندوژن و کاهش مطلق در تعداد گلبولهای قرمز حاوی هموگلوبین S اتفاق می‌افتد. کریز دردناک در یک بیمار مبتلا به بیماری سلول داسی بعد از تزریق خون احتمال وقوع سندرم HTR سلول داسی را مطرح می‌کند. تزریق خون بیشتر به دنبال همولیز ناشی از تأثیر جانبی (bystander hemolysis) یا سندرم HTR سلول داسی ممکن است کم خونی را تشدید نماید و حتی کشنده باشد. از اینگونه خونریزی ایاتروژنیک باید جلوگیری کرد. جهت اجتناب از تزریق خون بیشتر در این موارد کورتیکواستروئیدها و اریتروپویتین لازم است تجویز شوند. مطالعات سرولوژیک توضیح واضحتری در مورد HTRs در این بیماران ارائه نمی‌دهند، علت تا حدی می‌تواند مرتبط با وجود آلوآنتی‌بادی‌های متعدد باشد که تشخیص سرولوژیک را دچار اختلال و مشکل می‌نماید.

جدول ۷. واکنشهای حاد ناشی از تزریق خون

نوع واکنش	علائم و شکایات	علت معمول	درمان	پیشگیری
همولیز داخل عروقی (وابسته به ایمنی)	هموگلوبینوری، تب، لرز، اضطراب، شوک، DIC، تنگی نفس، دردفلانک، الیگوری	ناسازگاری ABO (در صورت خطای مسئول مربوطه) یا سایر کمپلمانهای تثبیت شده توسط آنتی بادی علیه گلبولهای قرمز	توقف تزریق خون، هیدراته کردن بیمار، حمایت از فشار خون، القای دیورز، درمان شوک و DIC	از صحیح بودن نمونه و گیرنده خون اطمینان حاصل کنید
همولیز خارج عروقی (وابسته ایمنی)	تب، بی حالی، هیپریلی روبینمی غیر مستقیم، افزایش LDH، اوروبیلینوژن ادرار، افت هماتوکریت	آنتی بادی ها بدون تثبیت کمپلمان از نوع IgG	هماتوکریت بیمار، عملکرد کلیه و کبد را پایش نمایید، پروفایل فاکتورهای انعقادی، معمولاً نیاز به درمان به طور حاد نمی باشد	تاریخچه بیمار را مرور کنید، از صحیح بودن نمونه و گیرنده خون اطمینان حاصل کنید، واحدهای بدون آنتی ژن و مناسب تزریق کنید، IVIG با دوز بالا ممکن است لازم شود
واکنش تب زا	آنتی بادی علیه لکوسیت یا پروتئین های پلاسما، همولیز، تزریق سیتوکاین ها به صورت پاسیو، آلودگی باکتریایی معمولاً مربوط به وضعیت زمینه‌ای بیمار است	تزریق خون را متوقف کنید، تب بر بدهید (استامینوفن) برای برطرف کردن لرز دریالتین miperiddine mg25-50 وریدی یا عضلانی تجویز نمایید	تزریق خون را متوقف کنید، تب بر بدهید (استامینوفن) برای برطرف کردن لرز دریالتین miperiddine mg25-50 وریدی یا عضلانی تجویز نمایید	توقف تزریق خون، هیدراته کردن بیمار، حمایت از فشار خون، القای دیورز، درمان شوک و DIC

ادامه جدول ۷. واکنشهای حاد ناشی از تزریق خون

نوع واکنش	علائم و شکایات	علت معمول	درمان	پیشگیری
واکنش‌های حساسیتی (خفیف یا شدید)	آنتی بادی علیه پروتئین های پلاسما، به ندرت آنتی بادی علیه IgA	تجویز داروی ضد تب قبل از تزریق خون، فرآورده های کاهش کلوسیت داده شده	توقف تزریق خون، تجویز آنتی هیستامین (خوراکی یا عضلانی)، در صورت شدید بودن تجویز اپی نفرین و یا استروئیدها	تجویز آنتی هیستامین قبل از تزریق خون، استفاده از گلبول قرمز شسته شده، در صورت تکرار یا شدت سطح IgA را در بیمار با سابقه آنافیلاکسی نسبت به تزریق خون چک کنید.
افزایش حجم خون در گردش	تنگی نفس، افزایش فشار خون، ادم ریه، آریتمی قا	تزریق بسیار سریع و حجیم خون	دیورز را برقرار کنید، فلبوتومی، حمایت قلبی تنفسی	اجتناب از تزریق سریع و وسیع خون
آسیب حاد ریه ناشی از تزریق خون (TRALI)	تنگی نفس، تب، هیپوکسی، ادم ریه، افت فشار خون، فشار گوه‌ای طبیعی رنوگهای ریه	HLA اهداکننده با آنتی بادی علیه لکوسیت پلاسمای موجود در فرآورده‌های تزریق شده، مدیاتورلیپیدی پیش ساز نوتروفیل و یا شیوع کمتر آنتی بادی گیرنده علیه گلبولهای سفید اهداکننده	حمایت از فشار خون و تنفس (امکان نیاز به انتوباسیون)	پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز با گلبول‌های سفید کاهش یافته، جداکردن سایر فرآورده‌های خونی گرفته شده از اهداکننده
افت فشار خون	افت فشار خون، تاکی کاردی	تولید برادی کینین ممکن است با مهار کننده ACEتشدید شود	توقف تزریق خون، تجویز مایع، بوزیشن ترند لنبرگ	قطع مصرف مهار کننده ACE، اجتناب از مصرف فیلترهای کاهنده لکوسیت در بستر بیمار

همولیز ناشی از دارو:

بسیاری از داروها می‌توانند تولید آنتی‌بادی علیه گلبول‌های قرمز را القاء نموده و باعث همولیز شوند. درست است که همولیز ناشی از دارو یک واکنش ناشی از تزریق خون نیست، اما می‌توان به راحتی آن را با HTR در بیماری که تحت تزریق خون قرار گرفته اشتباه گرفت. در همولیز ناشی از دارو، گلبول‌های قرمز بیمار و خون تزریق شده هر دو لیز می‌شوند. عمدتاً نتیجه DAT مثبت است و سرم در حضور داروی عامل همولیز با گلبول‌های قرمز واکنش می‌دهد، اما در غیاب دارو این اتفاق نمی‌افتد. از لحاظ بالینی، همولیز ناشی از دارو ممکن است از HTR قابل افتراق نباشد. همولیز می‌تواند شدید و کشنده باشد. درمان به صورت قطع دارو، فراهم نمودن اقدامات حمایتی و تجویز دوباره خون برای نگهداری ظرفیت حمل اکسیژن به مقدار کافی است. سفوتتان و سفتریاکسون شایعترین علل همولیز ناشی از دارو هستند، اما ضد التهاب‌های غیر استروئیدی را نباید از نظر دور نگه داشت.

همولیز غیر ایمنی:

همولیز مکانیکی خون تزریق شده به علت استرس فشاری بر روی اریتروسیت‌ها می‌تواند در دریچه‌های مصنوعی قلب، جریان خون‌های مصنوعی (در خارج از بدن) یا تزریق خون با استفاده از کاتترهای با منفذ کوچک تحت فشار بالا اتفاق بیفتد. تجویز محلول‌های سالین هیپوتون،

دکستروزواتر ۵%، آب مقطر، یاتزریق برخی از داروها از طریق کاتترتزریق خون می‌تواند باعث لیز اسموتیک گلبول‌های قرمز تزریق شده شود. افزایش دما بیشتر از ۴۲^{C^o} در نتیجه عملکرد نادرست گرمکن‌های خون یا یخ زدن ناشی از تماس با یخ و یا در نتیجه کارکرد نادرست یخچال ها ممکن است منجر به لیز خون قبل از تزریق آن گردد. هموگلوبینوری در همولیز غیروابسته به ایمنی دیده می‌شود. تزریق خون لیز شده می‌تواند منجر به هیپرکالمی و اختلال گذرا در عملکرد کلیه شود. در هر صورت علت هموگلوبینمی و یا هموگلوبینوری باید تا حد امکان به سرعت مشخص گردد. زیرا تأخیر در تشخیص یک HTR وابسته به ایمنی می‌تواند منجر به عوارض بالینی شدیدی شود.

واکنش‌های غیر همولیتیک تب‌دار ناشی از تزریق خون:

تب علامت شایعی در یک واکنش به دنبال تزریق خون است (جدول ۷) و ممکن است اولین علامت در یک واکنش تب‌دار (تب- لرز)، آلودگی باکتریال و یا یک HTR حاد باشد. تب به علت تولید عوامل تب‌زا شامل IL-1، IL-6، TNF-α ایجاد می‌شود. این عوامل بر روی مرکز تنظیم دما در هیپوتالاموس از طریق میانجی پروستاگلاندین E_2 اثر می‌کنند. علت بروز تب می‌تواند بیماری زمینه‌ای بیمار باشد بنابراین منعی برای ادامه تزریق خون نیست. یک واکنش غیر همولیتیک تب‌دار (FNHTR) به صورت افزایش دمای بدن معادل $۱^{°C}$ ($۱/۸^{°F}$) که عمدتاً همراه با احساس سرما یا

لرز تکان دهنده باشد و در حین تزریق خون یا ۶ ساعت اول بعد از خاتمه یافتن تزریق آن اتفاق بیفتد و به عامل دیگری مرتبط نباشد، تعریف می‌شود. واکنش‌های تب‌زا می‌توانند مرتبط با تولید آنتی‌بادی‌هایی باشند که مستقیماً علیه لکوسیت‌ها یا پلاکت‌های تزریق شده وارد عمل می‌شوند. نتیجه اندرکنش آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی تحریک فاگوسیت‌ها و آزاد کردن عوامل تب‌زای اندوژن و تولید تب است. همچنین، لکوسیت ها در فرآورده‌های سلولی ممکن است حین ذخیره سازی تولید عوامل تب‌زا نمایند. استفاده از فرآورده‌های کاهش لکوسیت یافته می‌تواند باعث تخفیف (و نه حذف کامل) این واکنش‌ها شود. سیتوکاین‌های تب‌زا به عللی غیر مرتبط با تزریق خون نیز ممکن است تولید شوند. بنابراین تشخیص FNHTR با رد سایر علل صورت می‌گیرد. تزریق فرآورده‌های خونی ذخیره شده که حاوی سیتوکاین‌های از پیش تولید شده هستند، توجیه کننده این است که چرا بعضی از بیماران علیرغم فیلتراسیون کنار بستر دچار FNHTRs می‌شوند. کاهش لکوسیت قبل از ذخیره سازی می‌تواند تجمع عوامل تب‌زا را کاهش دهد. میزان بروز FNHTR با گلبول‌های قرمز بین ۰/۰۴ تا ۰/۴۴ به ازای هر ۱۰۰ واحد است. این میزان در مورد پلاکت بین ۰/۰۶ تا ۲/۲ واکنش به ازای ۱۰۰ مورد تزریق خون می‌باشد. در صورتیکه فرآورده‌ها قبل از ذخیره سازی لکوسیت‌هایشان کاهش نیافته باشد این میزان بالاتر است.

علی‌رغم وجود نظریات ضد و نقیض، توافق نظر همگانی وجود دارد که کاهش لکوسیت قبل از ذخیره‌سازی، بروز واکنشهای تب‌زا را کاهش می‌دهد. یک مکانیسم مفروض دیگر برای FNHTRs این است که پلاکت‌ها حین ذخیره شدن، لیگاند CD40 (CD154) آزاد می‌کنند که می‌تواند سلول های اندوتلیال را برای تولید پروستاگلاندین E2 به روشی مشابه سیتوکاین‌های تب‌زا تحریک کند.

اغلب موارد FNHTR به درمان با داورهای ضد تب پاسخ می‌دهند. به طور معمول آسپرین نباید در مبتلایان به ترومبوسیتوپنی تجویز شود. در این قبیل بیماران، استامینوفن یا عوامل ضد التهاب غیر استروئیدی ارجح هستند. استامینوفن عمدتاً برای پیشگیری تجویز می‌شود اما بر اساس شواهد موجود کفایت آن زیر سوال می‌باشد. FNHTR به ندرت جدی تلقی می‌شود، اما لرز می‌تواند یک استرس عمده در بیمار مبتلا به ضعف سیستم قلبی تنفسی باشد. لرز را می‌توان با اپیوئیدها درمان کرد هر چند بایستی در مصرف این دسته دارویی در بیماران مبتلا به اختلال در عملکرد تنفسی احتیاط نمود. آنتی هیستامین‌ها از واکنش‌های تب‌زا جلوگیری نمی‌کنند و نقشی در پروفیلاکسی ندارند.

واکنش‌های آلرژیک:

این واکنش‌ها حدوداً در ۱% تمامی‌دریافت کنندگان خون اتفاق می‌افتد اما در بیمارانی که تحت تزریق خون با حجم زیاد قرار می‌گیرند، شایعتر است. واکنش‌های آلرژیک به

علت انـدرکنش آنتـی ژن ـ آنتـی‌بـادی و در نتیجـه تزریـق پروتئین‌های آلوژنیک پلاسما روی می‌دهند. علایم و شکایات این واکنش‌هـا از تظـاهرات پوسـتی موضـعی (نظیـر کهیـر، برافروختگی و خارش) تا علایم سیستمیک به صورت تهـوع، اسـتفراغ، اسـهال، و برونکواسپاسـم متفاوتنـد. بـه نـدرت، واکنش‌های آنافیلاکتیک به صورت آشـکار دیـده مـی‌شـوند. اغلب این واکنش‌ها خفیف بوده، عود نمی‌کننـد و بـه تجـویز خوراکی یا داخل وریدی آنتی‌هیستامین ها پاسخ می‌دهند. با علائم موضعی و خفیف، می‌توان تزریق خون را بعد از تجـویز دارو ادامه داد. علائم معمولاً خـود بخـود فـروکش مـی‌کنـد، البته در واکنش‌های آلرژیک خفیف و نـه در مـورد بیمـارانی کـه دچـار تـب و لـرز، تنگـی نفـس، ویـز، ادم حنجـره یـا آنافیلاکسی می‌باشند.

فرآورده‌های کاهش لکوسیت یافته مانع بـروز واکنـشهای آلرژیک نمی‌شوند. واکنش‌های آنافیلاکتیک ممکن اسـت بـه علت آنتی‌بادی‌های علیه IgA، هاپتوگلوبین یا C4 (آنتی‌ژن‌های گـروه خـونی chido/Rodgers) ایجـاد شـوند. در واکـنش‌هـای آنافیلاکتیک یا آلرژیـک شـدید، تزریـق خـون بایـد بـه سـرعت متوقف شده، گرفتن رگ و سـپس تزریـق مایعـات و درمـان بـا اپی‌نفرین و یا استروئیدها بـه سـرعت آغـاز شـود. واکـنش‌هـای شدید ممکن است نیاز به درمـان بـا وازوپرسـورها و انتوباسـیون داشته باشد. در صورت نیاز بیشتر به تزریق خون، بایـد اسـتفاده از فرآورده‌های سلولی شـسته شـده را مـد نظـر داشـت. تزریـق فرآورده‌های حاوی پلاسما به چنین بیمارانی مشکلات جدیـدی

را ایجاد می‌نماید کـه نیـاز بـه تجزیـه و تحلیـل دقیـق فوایـد و خطـرات دارد. درمـان بـا کورتیکواسـتروئید بـا دوز بـالا، آنتـی هیستامین و بلوک کننده‌های H2 قبل از تزریق خون را بایـد در نظر گرفت. همچنـین بایـد از دسترسـی فـوری بـه اپـی‌نفـرین اطمینان حاصل نمود. اساساً تجـویز دارو بایـد ۳۰ تـا ۶۰ دقیقـه قبل از تزریق خون بـه صـورت تزریـق داخـل وریـدی ۱۰۰mg هیدروکورتیزون و ۲۵ تا ۵۰mg دیفـن هیـدرامین خـوراکی یـا داخل وریدی شروع شود. بیماران مبتلا بـه کمبـود IgA ممکـن است نیاز به پلاسمای بدون IgA داشته باشندکه از طریق مراکـز ثبت اهداکنندگان با این وضعیت نادر قابل دستیابی است.

افزایش حجم در گردش:

افـزایش بـار حجـم در گـردش ناشـی از تزریـق خـون (TACO)[1] زمانی که بیمار قادر به جبران افزایش حجم نباشد، دیده می‌شود. علایم و شکایات بیمار دچار TACO عبارتست از سردرد، کوتاه شدن تنفس، ادم ریه، نارسایی احتقانی قلب و افزایش فشار خون سیستولیک (افزایش بیش از ۵۰mmHg). پپتیـدناتریومتریک نـوع B (BNP)[2] مـی‌توانـد در تـشخیص TACO از سایر علل مفید باشد. در صورت قطع تزریق خون، ایجاد وضعیت نشسته در بیمار، تجویز اکـسیژن و دیورتیـک جهت دفع مایعات، علایم معمولاً فروکش می‌کند.

1. TACO= Transfusion-associated Circulatory Overloa
2. B-type natriumetric peptide

اگر علایم تداوم یابد ممکن است نیاز به فلبوتومی ایجاد شود. به ندرت، افزایش فشار خون به همراه اضافه بار حجم می‌تواند منجر به ادم ریوی گردد. برای اجتناب از افزایش حجم، فرآورده‌های خونی نباید با سرعت بیشتر از ml/kg/h ۴-۲ تزریق شود. تزریق با سرعت کمتر در بیماران در معرض خطر TACO نظیر بیماران مبتلا به کم‌خونی مزمن که دچار افزایش حجم پلاسما بوده یا نقص عملکرد قلبی و ریوی دارند لازم است. در این شرایط یک تک واحد یا یک واحد خون تفکیک شده را می‌توان به آرامی تزریق نمود، اما طول تزریق نباید از ۴ ساعت متجاوز شود.

آسیب حاد ریه ناشی از تزریق خون:

آسیب حاد ریه ناشی از تزریق خون (TRALI) به صورت ادم ریوی غیر قلبی در حین یا مدت کوتاهی پس از تزریق خون تظاهر می‌یابد. این واکنش با عدم افزایش فشار دهلیز چپ، عدم افزایش BNP و عدم پاسخ به دیورز از TACO در فرآورده‌های حاوی پلاسما که بعداً با آنتی‌ژن‌های گیرنده افتراق می‌یابد. انتقال HLA یا آنتی‌بادی خاص گرانولوسیت خون واکنش می‌دهد شناخته‌شده‌ترین فرضیه برای این عارضه است. فرد اهداکننده خون مسبب بروز ترالی اغلب یک خانم مولتی پار است. به طور کمتر شایع، آنتی‌بادی‌های گیرنده که مستقیماً علیه لکوسیت‌های اهداکننده واکنش می‌دهند، عامل مسبب دیگری برای TRALI فرض می‌شود.

همچنین، اکسیداسیون لیپیدهای غشا توسط لکوسیت‌های اهداکننده در حین ذخیره سازی ممکن است به عنوان عامل اولیه نوتروفیل‌های گیرنده را برانگیزاند، سپس یک محرک ثانویه نظیر التهاب، عفونت یا آسیب بافت منجر به آزادسازی مدیاتورهای وازواکتیو می‌شوند (فرضیه دو جانبه). فاکتورهای مربوط به گیرنده خون نیز مستعد بودن فرد نسبت به بروز TRALI را تعیین می‌کنند زیرا با توجه به موارد look-back، تمامی‌دریافت کنندگان خون یک فرد اهدا کننده مسبب بروز ترالی، این عارضه را نشان نمی‌دهند. حتی زمانیکه عدم تطابق و همخوانی آنتی ژن ـ آنتی‌بادی HLA وجود دارد.

در اشکال شدید TRALI علایم بالینی در عرض ۲ تا ۶ ساعت اول تزریق خون به شکل دیسترس تنفسی قابل توجه, هایپوکسی، افت فشار خون، تب و ادم ریوی دو طرفه تظاهر می‌یابد. در تشخیص اشکال خفیف تر TRALI ممکن است با مشکل مواجه شویم. واکنش TRALI عمدتاً ظرف ۴۸ تا ۷۲ ساعت بهبود می‌یابد و مرگ و میر آن تقریباً ۱۰% است. در اغلب موارد اقدام خاصی برای کنترل تزریق خون‌های بعدی لازم نیست، هر چند فرآورده‌های کاهش لکوسیت یافته در تزریق خون‌های بعدی توصیه می‌شود، بخصوص اگر آنتی‌بادی‌های HLA گیرنده مسئول ایجاد واکنش باشند. درمان TRALI حمایتی است. بیمار ممکن است نیاز به اکسیژن کمکی، انتوباسیون اندوتراکیال و حتی حمایت تنفسی تا زمان باز جذب مایع داخل آلوئول‌ها داشته

باشد. ایجاد دیورز لازم نیست. نقش استروئیدها در درمان مشخص نیست. در صورت افت فشار خون و جابجایی مایعات از پلاسما به فضای خارج عروقی باید آنرا جایگزین کرد. واکنش TRALI مشکوک باید در اولین زمان ممکن به فراهم کننده خون (مثل بانک خون) گزارش شود و اطلاعات مربوط به اهداکننده یا اهداکنندگان فرآورده‌های خونی مسبب بروز TRALI ثبت می‌گردد. همچنین سایر فرآورده‌های خونی مربوط قرنطینه شده یا گیرندگان مطلع گردند.

آزمایش جستجوی آنتی‌بادی‌های علیه لکوسیت و HLA در پلاسمای اهداکننده باید صورت گیرد. در صورت مثبت شدن جواب این آزمایش، تعیین آنتی ژن گرانولوسیتی گیرنده خون و HLA ممکن است در تأیید تشخیص کمک کننده باشد. به این علت که TRALI در حال حاضر شایعترین علت مرگ و میر ناشی از تزریق خون در ایالات متحده است و فرآورده‌های مسئول بروز TRALI نیز عمدتاً فرآورده‌های خونی گرفته شده از زنان مولتی‌پار هستند که باعث بروز واکنش‌های کشنده می‌شود، بسیاری از بانک خون‌ها دیگر به تولید پلاسما از این اهداکنندگان به منظور کاهش خطر TRALI اقدام نمی‌کنند.

هیپوتانسیون ناشی از تزریق خون:

این واکنش‌ها بعد از تزریق پلاکت و گلبول‌های قرمز گزارش شده‌اند. به نظر می‌رسد علت این واکنش‌ها تولید

برادی کینین به دنبال فعال شدن مسیر کینین در پاسخ به تماس پلاسما با سطوح مصنوعی باشد. برادی کینین یک گشاد کننده بالقوه عروق است که منجر به افت فشار خون، درد شکمی و برافروختگی صورت می‌شود. بعضی از این واکنش‌ها در گیرندگان خون با فیلترهای کاهنده لکوسیت در کنار بستر بیمار با شارژ منفی هنگام دریافت داروهای مهارکننده تبدیل آنژیوتانسین (ACE) روی می‌دهند. ACE مشابه با آنزیم kininase II که باعث کاهش برادی کینین می‌شود، عمل می‌کند. مهار این آنزیم نیمه عمر برادی کینین را در این بیماران طولانی تر کرده و می‌تواند علایم بالینی بیمار را بدتر کند. به این علت که نیمه عمر برادی کینین ۱۵ تا ۳۰ ثانیه است کاهش لکوسیت قبل از ذخیره‌سازی به جای کاهش لکوسیت کنار بستر بیمار موجب حذف این واکنش ها که در تماس پلاسما با مواد سازنده فیلتر ایجاد می‌شود، می‌گردد. افت فشار به دنبال تزریق خون عمدتا در عرض چند دقیقه بعد از توقف تزریق بهبود می‌یابد. تشخیص‌های افتراقی این عارضه واکنش‌های وازووگال، HTRs، آلودگی باکتریایی و آنافیلاکسی هستند.

آلودگی باکتریایی:

آلودکی باکتریایی خون ذخیره شده خطر نادر اما بسیار جدی برای یک گیرنده خون است. باکتری می‌تواند به علت آماده‌سازی نامناسب پوست حین وارد کردن سوزن در زمان خونگیری، حین آماده کردن فرآورده‌ها یا جابجایی و

ذخیره‌سازی و یا به علت باکتریمی‌مخفی در اهداکننده، وارد کیسه خون شود. میزان کلی آلودگی باکتریایی خون جمع‌آوری شده با استفاده از روش کشت 0.3 درصد برآورد شده، هر چند میزان بروز واکنش‌های شدید کمتر است (جدول ۸).

حضورفلورنرمال پوست (استافیلوکوکوس و پروپیونی باکتریا) به عنوان شایعترین ارگانیسم‌های جدا شده از کشت واحدها مورد انتظار می باشد، اما در واکنش‌های بالینی غالباً سایر گونه‌ها دخالت دارند. گونه‌های گرم منفی (مثل آسینتوباکتر، کلبسیلا و اشرشیا) نسبت به کوکسی‌های گرم مثبت (از قبیل استافیلوکک‌ها واسترپتوکک‌ها) در بروز واکنش‌های تهدیدکننده حیات پس از تزریق واحدهای RBC یا پلاکت آلوده شایعترند. باکتری‌هایی نظیر یرسینیا یا پسودوموناکه توانایی رشد دردرجه حرارت پایین در یک محیط غنی از آهن دارند، در واحدهای RBC تکثیر می‌شوند. هر چند واحدهای RBC آلوده ممکن است تیره یا حاوی لخته به نظر برسند اما مشاهده ظاهری فرآورده‌ها روش حساسی در تشخیص آلودگی باکتریایی واحدهای خون نیست.

در حین یا بعد از تزریق خون، بیمار دچار لرز، تب بالا، افت فشار خون و شوک می‌شود. هموگلوبینمی و هموگلوبینوری معمولاً دیده نمی‌شود. در صورت مشاهده آلودگی باکتریال واحد خون، تزریق باید به سرعت متوقف شود. احیای بیمار به صورت تهاجمی و تجویز آنتی‌بیوتیک

وسیع الطیف اقدامات ضروری دیگر هستند که در صورت شک باید به سرعت شروع شوند. سایر فرآورده‌های خونی اهداکننده، حتی اگر فرآورده محصول روش آفرزیس باشد، احتمالاً آلوده بوده و باید به سرعت جمع‌آوری شود. همچنین، واکنش‌های سپتیک مشکوک را باید فوراً به سرویس انتقال خون و همینطور مرکز جمع‌آوری خون به منظور جلوگیری از موارد مشابه و حتی واکنش‌های شدیدتر در سایر گیرندگان خون گزارش داد. واحد خونی مشکوک به آلودگی باید از نظر رنگ‌آمیزی گرم و تهیه کشت بررسی شود. واکنش‌های سپتیک ممکن است تا ساعت‌ها پس از تزریق یک واحد خون آلوده تظاهر نیابند. دستورالعمل‌های جدیدی که اخیراً برای محدود کردن و شناسایی آلودگی باکتریال در فرآورده‌های پلاکتی مورد توافق قرارگرفته اند، باعث کاهش احتمال بروز و نه حذف کامل واکنش‌های سپتیک شده اند. یک مطالعه بر روی یک میلیون پلاکت اهدا شده با بررسی و کشت به روش آینده نگر، ۱۸۶ مورد مثبت را نشان داد و از تزریق همه آنها به جز یک مورد ممانعت به عمل آمد. فرآورده‌های غربالگری شده منفی نیز ۲۰ مورد واکنش سپتیک (که ۳ مورد مرگ و میر را موجب شدند) ایجاد کردند.

جدول ۸: موارد آلودگی باکتریایی تهدید کننده حیات گزارش شده در ایالات متحده در سالهای ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۰

ارگانیسم	تعداد موارد
- گرم مثبت	
• باسیلوس سرئوس	۱
• استافیلوکک کواگولازمنفی	۹
• گونه‌های استرپتوکک	۳(۱)
• استافیلوکک اورئوس	۴
• مجموعاً	۱۷(۱=%۶)
- گرم منفی	
• گونه‌های سراشیا	۲(۲)
• اشرشیا کلی	۵(۱)
• گونه‌های انتروباکتر	۲(۱)
• پرووویدنسیارتگری	۱(۱)
• پرسینیا انتروکولیتیکا	۱
• مجموعاً	۱۱(۵=%۴۵)
جمع کلی	۲۸(۶=%۲۱)

۱۷ مورد ارگانیسم گرم مثبت شناسایی شد، ولی تنها یک مورد مرگ و میر به دنبال داشت (۶%=۱/۱۷).

عوارض جانبی حرارتی:

تزریق سریع و بلافاصله خونی که در یخچال نگهداری شده است، می‌تواند منجر به افت دما و در نتیجه آریتمی و ایست قلبی شود. متقابلاً، گرم کردن بیش از حد خون همولیز ایجاد می‌کند. خون تنها باید با استفاده از یک

سیستم گرم کننده خون تحت کنترل و پایش، گرم شود. (به بخش ۳ مراجعه کنید: عملکردهای تزریق خون) گرم کردن خون با آب لوله کشی داغ بدون پایش یا در یک میکروویو کار صحیح نیست.

عوارض متابولیک:

لخته نشدن خون با واسطه سیترات است، این ماده یون‌های کلسیم را شلاته می‌کند. اگر خون سیتراته به سرعت تزریق شود و سطح کلسیم یونیزه به طور موقت کاهش یابد. بیمار ممکن است از احساس گزگز و مورمور در اطراف دهان (پارستزی دوردهان) و انگشتان شکایت داشته باشد، این علایم به سرعت در صورت کاهش سرعت تزریق خون فروکش می‌کند، زیرا سیترات در بیماران با عملکرد طبیعی کبد خیلی سریع متابولیزه می‌شود. تحت هیچ شرایطی نباید کلسیم را به واحد خون افزود زیرا اثر ضد انعقاد سیترات را خنثی می‌کند و باعث تولید لخته‌های بزرگ در واحد خون می‌شود.

حین ذخیره‌سازی گلبول‌های قرمز پتاسیم به مواد شناور بر روی سطح نشت می‌کند. هر چند غلظت پتاسیم ممکن است بالا باشد، اما مقدارکلی پتاسیم در یک واحد گلبول قرمزخون معمولاً بسیار ناچیز است. هایپرکالمی به علت تزریق مقادیر زیاد خون ذخیره شده نادر است.

هایپرکالمی‌در نوزادان (مخصوصاً در زمینه تعویض خون) و گاهی اوقات در زمینه پیوند کبد، جراحی قلب در اطفال و

مبتلایان به نارسایی کلیه ممکن است قابل توجه باشد. شستشوی گلبول‌های قرمز، برداشتن مواد شناور بر روی سطح یا استفاده از خون با عمر کمتر از ۷ روز می‌تواند در برطرف کردن این موارد کمک کننده باشد. با تزریق خون در حجم زیاد، تولید بیکربنات از سیترات تزریق شده اغلب آلکالوز بیشتری ایجاد می‌کند. این مسئله منجر به هایپوکالمی شده که ممکن است نیاز به تجویز پتاسیم را به همراه داشته باشد.

واکنش‌های تأخیری ناشی از تزریق خون

واکنش‌های تأخیری همولیتیک ناشی از تزریق خون:

HTRs تأخیری هنگامی‌که گلبول‌های قرمز تزریق شده باعث القای پاسخ آنتی‌بادی در گیرنده خون روزها یا هفته‌ها بعد از دوره تزریق خون شوند، اتفاق می‌افتد. تفاوت در زمان تولید آنتی‌بادی بستگی به این دارد که پاسخ نسبت به تزریق خون پاسخی با خاطره قبلی (بعد از روزها) باشد یا یک پاسخ اولیه (بعد از هفته‌ها) نسبت به تزریق باشد. تخمین زده شده که در ازای هر واحد خون تزریق شده، در گیرنده خون خطر ایجاد پاسخ ایمنی نسبت به آنتی‌ژن گلبول قرمز به غیراز آنتی‌ژن D ۱% تا ۱/۶% می‌باشد. اغلب موارد DHTRs خارج عروقی بوده و اغلب با وجود آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های سیستم kell و Rh مرتبط هستند. به این علت که آنتی‌بادی‌های مذکور به ندرت در DHTRs خارج عروقی باعث تثبیت کمپلمان می‌شوند،

علایم بالینی شدت کمتری نسبت به واکنش‌های HTR داخل عروقی حاد دارند.

فاگوستیوز با واسطه IgG منجر به تولید سیتوکاین التهابی (البته در مقیاس کمتر نسبت به HTRs حاد) می‌شود. به علت سطح پایین پاسخ التهابی خفیف و عدم فعال شدن کمپلمان بیماران مبتلا به DHTRs اغلب دچار تب خفیف، ضعف و علایمی‌می‌شوند که قابل نسبت دادن به کم خونی است.

تست DAT مثبت به علت پوشانده شدن گلبول‌های قرمز اهداکننده توسط آنتی‌بادی گیرنده، ایجاد می‌شود. تخریب گلبول‌های قرمز منجر به کم خونی و هیپربیلی روبینمی‌غیر مستقیم می‌شود. سایر یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از: افزایش شمارش رتیکولوسیت، افزایش LDH و کاهش هاپتوگلوبین. هموگلوبینمی یافته معمولی نیست، در موارد نادر زمانی که نیاز به تزریق خون دارد اما خون سازگار در دسترس نمی‌باشد، تجویز IVIG (ایمونوگلوبولین داخل وریدی) با دوز بالا قبل از تزریق خون می‌تواند از بروز DHTR جلوگیری کند.

DHTR داخل عروقی نیز روی می‌دهد و اغلب به وجود آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی Duffy (Fy^a) و (Fy^b) یا kidd (JK^b یا JK^a) مرتبط است. جزء C5b-9 کمپلمان ممکن است به غشای گلبول قرمز فیکس شود و همولیز به همراه هموگلوبینمی و هموگلوبینوری روی دهد. هر چند میزان تولید C5a, C3a، سیتوکاین‌های پیش التهابی

و سایر تغییردهنده‌های مربوط به پاسخ بیولوژیک کمتر از یک HTR حاد داخل عروقی است. بنابراین نشانه‌های بالینی در یک DHTR به ندرت تهدید کننده حیات است. اگر بیماری علائم مربوط به یک واکنش ناشی از تزریق خون به فرم شدید را نشان دهد، درمان را باید بر مبنای یک HTR حاد داخل عروقی قرار داد. DHTR همچنین در پیوند سلولهای خونساز با ABO و Rh ناسازگار و پیوند عضو جامد نیز دیده می‌شود.

پورپورای بعد از تزریق خون:

PTP (پورپورای بعد از تزریق خون) به صورت شروع یک ترومبوسیتوپنی شدید ۱ تا ۳ هفته بعد از تزریق خون مشخص می‌شود. تمام انواع فرآورده‌های خونی می‌توانند PTP ایجاد کنند. در این واکنش‌ها، پاسخ آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن پلاکت دیده می‌شود. اغلب موارد به علت واکنش آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن HPA-1a بر روی کمپلکس گلیکوپروتئین IIb/IIIa اتفاق می‌افتد اما سایر آنتی‌ژن‌های پلاکتی نیز در بروز این واکنش مؤثرند. تشخیص بر مبنای یافتن آنتی‌بادی اختصاصی پلاکت در یک بیمار آنتی‌ژن منفی صورت می‌گیرد. ترومبوسیتوپنی ناشی از PTP عمدتاً ۲ تا ۳ هفته ادامه دارد و سپس خودبخود بدون درمان برطرف می‌شود. متحمل‌ترین توضیح پاتوفیزیولوژیک PTP این است که در ابتدای دوره یک پاسخ آلوایمیون، بیمار تولید آنتی‌بادی‌های با قدرت اتصال کم می‌کند. این آنتی‌بادی‌ها با پلاکت‌های اتولوگ واکنش متقابل می‌دهند. با

ایجاد یک پاسخ ایمنی طبیعی، کلون‌های با واکنش متقاطع کم تمایل حذف شده و آلوآنتی‌بادی خالص باقی می‌ماند. درمان PTP به نمای بالینی بیمار بستگی دارد. بیماران با وضعیت پایدار و خطر کم خونریزی باید از نزدیک پایش شوند تا شمارش پلاکت آنها به شرایط طبیعی برگردد. بیماران دچار خونریزی شدید یا در معرض خطر خونریزی باید برای کوتاه کردن دوره ترومبوسیتوپنی، درمان دریافت کنند. IVIG با دوز بالا باعث افزایش سریع شمارش پلاکت می‌شود. به طور جایگزین تعویض پلاسما نیز به منظور حذف آنتی‌بادی مسبب، آزمون شده است (بخش ۷: آفرزیس درمانی). تزریق پلاکت در خونریزی شدید لازم است اما تزریق پیشگیرانه آن بی فایده است و ممکن است بهبود را به تأخیر اندازد.

تزریق پلاکت‌های بدون آنتی‌ژن هیچ مزیتی ندارد، حتی وقتی دارای یک ویژگی باشد، زیرا بیمار این پلاکت‌های کاملاً سازگار با پلاکت‌های خود را تخریب می‌کند. دیده شده که تجویز استروئید دوره بیماری را کوتاه نمی‌کند.

بیماری پیوندعلیه میزبان[1] (GVHD):

واکنش پیوندعلیه میزبان (GVHD) به عنوان عارضه شناخته شده پیوند سلولهای خونساز آلوژنیک، می‌تواند بعد از تزریق لنفوسیت‌های با کفایت اهداکننده (از نظر ایمنولوژیک) به یک گیرنده دچار نقص ایمنی (معمولاً) اتفاق بیفتد.

1. Graft-vs-Host Disease

GVHD ناشی از تزریق خون (TA-GVHD) همچنین بعد از تزریق فرآورده‌های سلولی از اهداکنندگان با HLA هموزیگوت به گیرندگان دچار نقص ایمنی که برای هاپلوتیپ HLA هتروزیگوت هستند، نیز مشاهده شده است. هر چند که این مورد آخر عمدتاً بعد از تزریق خون بستگان درجه یک و دو اتفاق می‌افتد، اما با تزریق خون اهداکنندگان غیر فامیل با HLA هموزیگوت نیز گزارش شده است. شناسایی آنتی ژن خودی درگیرنده خون توسط Tcell آلوراکتیو اهداکننده سر منشاء شروع GVHD است. لنفوسیت‌های اهداکننده پس از پیوند به گیرنده خون تکثیر می‌یابند و به بافت میزبان تهاجم می‌کنند. TA-GVHD عمدتاً ۱۰ تا ۱۲ روز بعد از تزریق خون آغاز شده و با تب، راش پوستی، اسهال، هپاتیت و آپلازی مغز استخوان مشخص می‌گردد. TA-GVHD در اغلب موارد کشنده و معمولاً عامل نارسایی مغز استخوان میزبان است که منجر به عفونت فراگیر یا خونریزی می‌شود.

با دادن اشعه گاما به فرآورده‌های سلولی می‌توان از بروز TA-GVHD پیشگیری کرد. بدین ترتیب لنفوسیت‌های اهداکننده ناتوان از تکثیر می‌شوند. برای جلوگیری از TA-GVHD در بیماران مستعد، حداقل ۲۵۰۰cGy اشعه دادن به فرآورده‌های خونی و سلولی لازم است. علاوه بر این کلیه فرآورده‌ها با HLA سازگار و کلیه فرآورده‌های سلولی گرفته شده از خویشاوندان را نیز بدون توجه به تشخیص گذاشته شده بر روی بیمار باید اشعه داد.

هموسیدروز:

هر یک سی‌سی گلبول قرمز حاوی mg ۱ آهن است. بنابراین، یک واحد RBC می‌تواند حاوی ۱۵۰ تا ۲۵۰میلی گرم آهن باشد. در بیماران با کم خونی مزمن و نیاز مستمر به تزریق گلبول‌های قرمز آهن تجمع می‌یابد. این آهن انباشته شده می‌تواند ایجاد آسیب بافتی مخصوصاً در قلب، کبد و جزایر پانکراس نماید. هیچ مکانیسم فیزیولوژیکی برای دفع این آهن اضافه وجود ندارد. شلاتور داخل وریدی آهن (دفروکسامین) از عوارض اضافه بار آهن در بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت با تزریق خون هستند، جلوگیری می‌کند، اما این دارو به میزان بالایی با عدم پذیرش مواجه می‌شود.

دفرازیروکس میزان پذیرش بیشتری دارد. این دارو شلاتور خوراکی آهن با مصرف روزانه است و در ایالات متحده به عنوان درمان اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون در بیماران بالای ۲ سال پذیرفته شده است. تعویض گلبول‌های قرمز به روش آفرزیس نیز برای محدود کردن تجمع آهن در بیماران مبتلا به کم خونی سلول داسی که نیاز به تزریق خون مکرر دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

آمبولی هوا:

آمبولی هوا یک عارضه نادر در روش‌های قدیمی تزریق خون است. ابزارهای تزریقی در یک عمل جراحی می‌توانند حدوداً ۲۰۰ میلی لیتر هوا را در عرض ۴ ثانیه وارد سیستم

عروقی نمایند. میزان بروز آمبولی کشنده هوا بعد از تزریق خون بازیافتی ۱ به ۳۰/۰۰۰ تا ۱ به ۳۸/۰۰۰ مورد است. آمبولی هوا ایجاد نارسایی قلبی ریوی می‌نماید زیرا هوا تمایل دارد وارد بطن راست شود و در محل خروجی آن ایجاد انسداد نماید. سیانوز حاد، درد، سرفه، آریتمی، شوک و ایست قلبی می‌تواند عارض شود. درمان فوری عبارتست از قرار دادن بیمار در وضعیتی که سرش پایین‌تر از بدن و در سمت چپ قرار گیرد تا حباب هوا از دریچه ریوی کنار زده شود.

بیماری‌های منتقل شونده از راه تزریق خون:

در اهدای خون آلوژنیک، خون از نظر وجود آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBSAg)، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن هسته‌ای B (anti-HBC)، آنتی‌بادی علیه ویروس هپاتیت C (anti-HCV)، آنتی‌بادی علیه ویروس نقص ایمنی انسانی نوع ۱ و ۲ (anti-HIV1&2)، آنتی‌بادی علیه ویروس لنفوتروپیک T سل انسانی نوع I و II (anti-HTLV I & II)، تست سرولوژیک سیفلیس و تست تکثیری اسیدنوکلئیک (NAT) به منظور ارزیابی HIV, HCV و ویروس نیل غربی (WNV) آزمایش می‌شود. تست الایزا جهت بررسی تریپانوزوم کروزی (بیماری شاگاس) در دسترس می‌باشد اما انجام آن ضروریت مبرم ندارد. علیرغم غربالگری وسیع اهداکنندگان و انجام تست‌ها، باز هم عوامل عفونی از طریق تزریق خون منتقل می‌شوند. اغلب موارد انتقال هپاتیت یا HIV امروزه از طریق اهداکنندگانی صورت

می‌گیرد که در دوره پنجره (فاصله زمانی بین آلودگی و ظهور آنتی‌بادی قابل شناسایی یا ویروس) قرار دارند. تمامی موارد مشکوک به عفونت‌های ناشی از تزریق خون باید به بانک خون گزارش گردد تا اهداکنندگان آلوده شناسایی شوند و از موارد انتقال بعدی جلوگیری به عمل آید.

هپاتیت:

HCV مسئول بیشترین موارد هپاتیت بعد از تزریق خون است. تقریباً تمامی‌موارد HCV ناشی از تزریق خون قبل از به کار بردن غربالگری سرولوژیک اهداکننده در سال ۱۹۹۰ اتفاق افتاده است. کمتر از ۲۰% عفونت‌های حاد علامت‌دار هستند. ۸۵% عفونت ها مزمن می‌شوند اما اغلب بی علامتند. در بین حاملین مزمن HCV، در ۲۰% تا ۵۰% موارد سیروز در عرض ۲۰ سال و در ۱۵% تا ۲۰% موارد سرطان سلول کبدی در عرض ۳۰ سال روی می‌دهد. به علاوه، عفونت مزمن ممکن است منجر به کرایوگلوبولینمی و واسکولیت شود.

بر خلاف HCV، عفونت حاد ناشی از HBV در ۳۰% تا ۵۰% بالغین و کمتر از ۱۰% کودکان زیر ۵ سال علامت‌دار است. عفونت مزمن در ۲% تا ۱۰% بالغین و ۳۰% تا ۹۰% کودکان کمتر از ۵ سال دیده می‌شود. مرگ زودرس ناشی از سیروز یا سرطان کبد در ۱۵% تا ۲۵% حاملین مزمن روی می‌دهد. اخیراً تخمین زده شده که دوره پنجره HBV و HCV ۶۰ تا ۱۵۰ روز و ۱۶ تا ۳۲ روز به ترتیب می‌باشد.

خطر انتقال هپاتیت از راه هر واحد خون ۱ در ۲۰۰/۰۰۰ تا ۱ در ۵۰۰/۰۰۰ مورد برای HBV و تقریباً ۱ مورد در ۲ میلیون نفر جمعیت برای HCV است. انتقال هپاتیت A از طریق مشتقات پلاسما دیده شده اما سایر فرآورده‌های خونی خطر عمده‌ای در انتقال این ویروس ندارند. ویروس هپاتیت G نیز ممکن است از راه تزریق خون انتقال یابد اما به نظر نمی‌رسد با بروز بیماری همراه باشد.

HIV:

انتقال HIV از طریق تزریق خون از سال ۱۹۸۵ با کاربرد تست غربالگری آنتی‌بادی کاهش چشمگیری پیدا کرده است. تظاهرات بالینی HIV منتقل شده از راه تزریق خون مشابه با عفونت اکتسابی از سایر طرق است. اخیراً انتقال این عفونت از راه تزریق خون بسیار نادر است. تخمین زده شده که دوره پنجره این عفونت ۱۲ تا ۱۳ روز می‌باشد. میزان انتقال این ویروس از طریق هر واحد خون تقریباً ۱ در ۲ میلیون در آمریکا برآورد می‌شود.

ویروس نیل غربی:

WNV، ویروسی است که از راه پشه منتقل شده و در ابتدا پرندگان را آلوده می‌کند. انسان، میزبان اتفاقی این ویروس است و از سال ۱۹۹۹ در آمریکای شمالی معضل بزرگی در رابطه با سلامت عمومی‌جامعه ایجاد کرده است. این ویروس چندین هزار مورد بیماری تب‌دار و عفونت‌های

تهاجمی سیستم عصبی نظیر انسفالیت، مننژیت و فلج اسپاستیک به وجود آورده است. عفونت با ویروس نیل غربی در طی ماه‌های بهار و تابستان زمانیکه پشه‌ها فعالند شیوع پیدا می‌کند. شواهدی از انتقال ویروس از راه انتقال خون، شیردهی و پیوند اعضا گزارش شده است. از سال ۲۰۰۳ جستجوی ویروس از طریق NAT در ایالات متحده انجام می‌شود و از انتقال بالقوه بسیاری از موارد پیشگیری نموده است.با توجه به مقادیرکم ویرمی در اهداکنندگان آلوده مخصوصاً در مراحل اولیه عفونت به انجام آزمایش‌های فصلی یا موقتی با استفاده ازنمونه‌های خون اهداکنندگان به شکل فردی یا پولد شده نیاز است.

سایر ویروس‌ها:

عفونت سیتومگالوویروس (CMV) یک معضل عمده در گیرندگان خون مبتلا به نقص ایمنی است. عفونت نهفته با این ویروس در میان اهداکنندگان شایع است. DNA ویروس را می‌توان در لکوسیت‌های تعداد زیادی از اهداکنندگان دارای آنتی‌بادی و همچنین برخی از اهداکنندگان سرونگاتیو یافت. کاهش قابل ملاحظه درانتقال CMV را می‌توان با روش‌هایی که کارایی برابری دارند مثل استفاده از فرآورده‌های خونی سرونگاتیو یا فراورده‌هایی که لکوسیت آن کاهش یافته است، انجام داد. البته در مورد تزریق فرآورده کم لکوسیت هنوز نظریات ضد و نقیضی وجود دارد.

انواع HTLV، رتروویروس‌های غیر مرتبط به HIV هستند. این ویروس‌ها گاهاً باعث بروز لوکمی ـ لنفوم T سل بالغین و نوروپاتی محیطی (میلوپاتی مرتبط با HTLV) می‌شوند. عفونت با HTLV I&II در ایالات متحده نادر است. از آنجا که این ویروس‌ها قویاً وابسته به گلبول‌های سفید می‌باشند، کاهش لکوسیت ممکن است بعضاً انتقال آنرا از راه تزریق خون، کاهش دهد.

پارووویروس B_{19} مسئول اریتما انفکتیوزوم در دوران کودکی است. این ویروس می‌تواند پیش سازهای گلبول‌های قرمز را در مغز استخوان آلوده نموده و در بیماران دچار تشدید فعالیت خونسازی منجر به آنمی‌آپلاستیک یا هیپوپلاستیک گردد. پارووویروس می‌تواند منجر به کریز آپلاستیک در بیماران سیکل سل، هیدروپس غیر ایمنی به دنبال حاملگی و پیوند ناموفق مغز استخوان شود. این ویروس در جمعیت عمومی شایع است. آنتی‌بادی با تیتر بالا را می‌توان در پلاسمای اهداکننده یافت. انتقال از راه تزریق خون رخ می‌دهد اما به ندرت منجر به بیماری شدید و قابل توجه می‌شود.

ویروس‌های اپشتاین‌بار و ویروس هرپس انسانی 8 (HHV-8) نیز از طریق انتقال خون، انتقال می‌یابند اما به نظر نمی‌رسد اهمیت بالینی عمده‌ای در گیرندگان خون داشته باشند.

انگل ها:

انتقال مالاریا از طریق تزریق خون در ایالات متحده شایع نیست اما اتفاق می‌افتد. متداول‌ترین گونه، پلاسمودیوم فالسیپاروم است. مرگ و میر مالاریا به دنبال تزریق خون ۱۰% است. معاف کردن اهداکنندگان پرخطر مؤثرترین اقدام پیشگیری کننده در حال حاضر است. بابزیوزیس به دنبال تزریق خون در ایالات متحده اتفاق می‌افتد. مخزن این انگل به طور وسیعی در آمریکای شمالی پراکنده است. تست‌های سرولوژیک اخیر برای غربالگری اهداکنندگان کافی نیست. انتقال تریپانوزوزوم کروزی، عامل بیماری شاگاس از راه تزریق خون یک مشکل عمده در مناطقی از دنیا است که این انگل اندمیک می‌باشد (مثل ایالات متحده آمریکا). غربالگری سرولوژیک تریپازوزوم کروزی ممکن است زمانیکه بخش وسیعی از اهداکنندگان از این مناطق مهاجرت کرده باشند، مؤثر واقع شود. یک تست سرولوژیک اخیراً برای غربالگری اهداکنندگان خون جهت ارزیابی این انگل در ایالات متحده مورد تأیید واقع شده است.

پریون‌ها:

بیماری کروتسفلد ـ جاکوب (CJD) توسط پارتیکل‌های پروتئینی تحت عنوان پریون ایجاد می‌شود. واریانت CJD (vCJD) به علت عدم ایجاد بیماری در سایر اعضای خانواده، شروع علایم در سن پایین‌تر، پیشرفت سریع‌تر و ارتباط با مصرف فرآورده‌های حیوانی بخصوص، از CJD کلاسیک

متفاوت است. مدل‌های تجربی و ملاحظات فرضی پیشنهاد می‌کنند که انتقال ویروس از راه فرآورده‌های خونی متحمل است. اخیراً چندین گزارش در خصوص احتمال انتقال CJD از طریق تزریق خون مطرح شده است. به نظر می‌رسد سلول‌های B و دندرتیک نقش مهمی در پیشرفت انسفالوپاتی اسفنجی ایفا می‌کنند و این احتمال منجر به پذیرش این نکته شده که کاهش لکوسیت خطر انتقال vCJD از راه تزریق خون را به حداقل می‌رساند. اما، اطلاع دقیقی مبنی بر استفاده از فرآورده‌های کم لکوسیت به عنوان روشی مؤثر در جلوگیری از گسترش vCJD از راه تزریق خون در دسترس نیست. در حال حاضر، هیچ تست غربالگری عملی برای ایزوفرم غیر طبیعی پروتئینی پریون وجود ندارد، اما پیشرفت‌هایی در این زمینه حاصل شده است. راهکارهای فعلی به منظور کاهش خطر انتقال پریون به طور فرضی عبارتند از:

معاف اهداکنندگان با سابقه خانوادگی CJD

معافیت افرادی که با عوامل خطر در تماس بوده‌اند، یا ساکن مناطق اندمیک vCJD بوده‌اند و یا در آن مناطق تحت تزریق خون قرار داشته‌اند.

فصل ششم

درمـــان سلولی هماتوپویتیک

نگرشی به درمان هماتوپویتیک

پیش‌ساز سلول‌های خونی (HPCs) سلول‌هایی ابتدایی با قابلیت خود تکثیری و تمایز به سلول‌های متعهد خونساز هستند. اخیراً، نشان داده شده که این سلول‌ها می‌توانند به فرم اولیه برگشته و همچنین به سایر سلول‌های غیر خونساز تمایز یابند. HPCs با توانایی در ایجاد واحدهای تشکیل دهنده کلونی (CFUs) و سلول‌هایی که در طویل‌المدت در محیط کشت سایر رده‌ها را تولید می‌کنند (LTC-IC) طبقه‌بندی می‌شوند.

این سلول‌های بنیادی آنتی‌ژن‌های $CD34^+$ را بیان می‌کنند اما فاقد توانایی بیان آنتی‌ژن‌های متعهد رده‌های خونساز هستند. منابع سلول‌های بنیادی خونساز عبارتند از مغز استخوان، خون محیطی و خون بندناف. انتخاب منبع سلول بنیادی تحت تأثیر در دسترس بودن آن، یافتن اهداکننده با بیشترین همانندی، سلامتی و معضلات اهداکننده قرار می‌گیرد. HPCs را می‌توان از خود بیمار (اتولوگ)، دوقلوهای همسان (syngeneic) یا از یک خویشاوند وابسته یا غیر وابسته (آلوژنیک) گرفت. HPCs آلوژنیک برای درمان بدخیمی‌های خونی، نارسایی مغز استخوان، سندرم‌های نقص ایمنی و اختلالات مادرزادی متابولیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. درمان با HPC اتولوگ در درمان بدخیمی‌های خونی و سایر بدخیمی ها و شرایط غیر بدخیم (مثل اختلالات اتوایمیون) بکار می‌رود.

در پیوند اتولوگ، HPCs در ابتدا به منظور نجات سلول‌های خونساز در بیمارانی که درمان myeloablative (مثل شیمی درمانی یا اشعه) دریافت نموده اند، به کار می‌رود. در پیوند HPC آلوژنیک، فایده دیگری هم هست: T سل‌های موجود در پیوند بقیه سلول‌های تومورال را مورد تهاجم قرار می‌دهند و این همان چیزی است که اثر پیوندعلیه لوسمی (graft-vs-leukemia effect) نامیده می‌شود. این سلول‌های T همچنین در عوارض اولیه درمان با HPC آلوژنیک، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) که منجر به میزان بالاتر ناخوشی و مرگ و میر نسبت به آنچه در درمان با HPC اتولوگ دیده می‌شود، دخالت می‌کنند. HPCs همچنین منجر به بازسازی عملکرد مغز استخوان در سندرم‌های نارسایی مغز استخوان مانند آنمی آپلاستیک یا ترمیم عملکرد ایمنی در شرایط نقص ایمنی می‌شوند. در آینده نزدیک، HPCs را می‌توان به عنوان وسیله‌ای جهت ژن‌تراپی به منظور درمان بعضی بیماری‌ها نظیر نقص ایمنی مختلط شدید (SCID) به کار گرفت. کشفیات پیشرفته اخیر در مورد قابلیت انعطاف سلول‌های بنیادی بالغین نشان داده‌اند که HPCs به طور بالقوه می توانند برای ایجاد انواع مختلفی سلول بافتی غیرخونساز نظیر قلب، ریه، کبد، عضله و مغز مورد استفاده قرار بگیرند. پیشرفت در روش های جمع‌آوری و فرآوری HPCs و پیشرفت در توانایی گسترش دادن سلول‌های خونساز و احتمال ترمیم اعضای جامد و ژن

درمانی، محتملاً مطالعات در این زمینه و مطالعات مرتبط با درمان توسط HPC را افزایش می‌دهند.

پیش‌ساز سلول‌های خونی در مغز استخوان

توصیف فرآورده:

HPCs مشتق از مغز استخوان را می‌توان از اهداکننده اتولوگ، سینژنیک یا آلوژن به دست آورد. جمع‌آوری نمونه از مکان‌های فعال خونسازی نظیر محل‌های استخوانی در دسترس که معمولاً در بالغین کرست ایلیاک است، انجام می‌شود. گرفتن نمونه در اتاق عمل تحت بیهوشی عمومی، اسپانیال یا اپی دورال و با ایجاد سوراخ‌های متعدد و آسپیراسیون کرست ایلیاک بدست می‌آید. مغز استخوان آسپیره شده با ضدانعقاد سیترات یا هپارین ترکیب شده و برای حذف لخته، اجزای استخوانی و ذرات چربی با فیلترهایی به ابعاد سوراخ‌های ۲۰۰ تا ۵۰۰ میکرون تصفیه می‌گردد. تقریباً ۰/۵ تا ۱/۵ لیتر از مغز استخوان (۱۵-۱۰ میلی‌لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن اهداکننده) بالغین گرفته می‌شود. این مقدار تقریباً حاوی $۱۰^{۱۰}$*۱/۵-۱ سلول هسته‌دار به جز گلبول‌های قرمز هسته‌دار است. این حجم با مقادیر متغیری خون محیطی بسته به نحوه جمع‌آوری رقیق می‌شود. مغز استخوان اتولوگ همچنین ممکن است حاوی سلول‌های بدخیم موجود در مغز استخوان بیمار باشد. مغز استخوان باید به چند دلیل در آزمایشگاه فرآوری شود:

۱) جلوگیری از همولیز، با حذف آنتی‌بادی‌های پلاسمای اهداکننده که با گلبول‌های قرمز گیرنده ناسازگارند و یا حذف گلبول‌های قرمز اهداکننده که ممکن است با آنتی‌بادی‌های پلاسمای گیرنده وارد واکنش شود.
۲) کاهش یا حذف سلول‌های بدخیم اتولوگ که ممکن است باعث عود بیماری شوند.
۳) کاهش شدت GVHD با کاهش محتوای سلول‌های T اهداکننده
۴) انجام تمامی موارد فوق و کاهش حجم کلی با انتخاب و تغلیظ HPCs اولیه (مثلاً سلول‌های حامل آنتی ژن $CD34^+$)

فرآورده نهایی، حجم، هماتوکریت و غلظت سلولی متغیری خواهد داشت. HPC مغز استخوان را می‌توان در یک کرایو پرزرواتیو که حاوی دی متیل سولفوکساید (DMSO) است، منجمد و نگهداری کرد. پس از گرم کردن مجدد این فرآورده باید تا حد امکان به سرعت تزریق گردد تا قابلیت حیات سلول‌های آن حفظ شود. فرآورده های تازه بدون نگهداری در شرایط انجماد را می‌توان با حفظ قابلیت حیات سلول‌ها در دمای ۴ تا $۶^{°C}$ و یا در ۲۰ تا $۲۴^{°C}$ تا ۲۴ ساعت ذخیره نمود.

موارد استفاده:

جمع‌آوری مغز استخوان آلوژنیک و سین ژنیک به پیوند لنفوهماتوپویتیک دائمی اختصاص یافته است. مغز استخوان ممکن است در اعمال بخصوصی مورد استفاده قرار بگیرد،

که بستگی به ارجحیت اهداکننده برای روش جمع‌آوری و یا شکست قبلی در تحریک سلول‌های پیش‌ساز خون محیطی دارد. برای اطمینان از گرفتن پیوند، اهداکننده آلوژنیک مغز استخوان باید با گیرنده HLA سازگار داشته باشد، بدین ترتیب خطر GVHD کاهش می‌یابد. همچنین نوع گروه خون‌گیرنده و دهنده نیز برای رسیدن به حداکثر سازگاری و تعیین نیاز به فرآوری بیشتر مغز استخوان باید یکسان باشد. این کار هم به خاطر حذف گلبول‌های قرمز ناسازگار از مغز استخوان برای پیوندهای با ناسازگاری عمده ABO یا حذف پلاسما از مغز استخوان برای پیوندهای با ناسازگاری جزیی ABO است. این پردازش‌ها به منظور جلوگیری از همولیز گلبول‌های قرمز اهداکننده یا گیرنده انجام می‌شوند.

موارد منع مصرف و احتیاط:

برنامه ملی اهدای مغز استخوان (NMDP)، سازمانی تحت حمایت فدرال است و به منظور هدایت مناسب و ایمن پیوند HPC در سرتاسر دنیا فعالیت می‌کند. به منظور تأمین سلامت اهداکننده سازگار غیرخویشاوند، NMDP ارتباط تنگاتنگی با تیم‌های پزشکی جهت پایش حجم نمونه گرفته شده، نوع بیهوشی و طول مدت آن و بروز عوارض حاد و مزمن در اهداکننده دارد.

طبق گزارشات NMDP عوارض جدی در ۰/۲ درصد اهداکنندگان مغز استخوان روی می‌دهد. این عوارض عبارتند از: عفونت، آسیب‌های مکانیکی و عوارض مربوط به

بیهوشی، عوارض کم اهمیت‌تر با میزان بروز ۱۲ درصد و شامل خستگی، درد پشت، بی حسی در ساق و ران و قسمت انتهایی پا می‌باشد. علاوه بر این، بسیاری از اهداکنندگان دچار کم خونی می‌شوند. مطابق با استانداردهای NMDP، حجم مغز استخوان لازم نباید از ۲۰ میلی لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن اهداکننده متجاوز شود، حجم‌های بیشتر از این مقدار ممکن است در اهداکننده، نیاز به تزریق خون را به دنبال داشته باشد. علیرغم این موضوع از دست دادن حجم حین اهداء امری قابل انتظار است که با خون ذخیره شده خود اهداکننده و کریستالوئید جبران می‌شود. تقریباً ۸۰ تا ۹۰ درصد اهداکنندگان سالم از خون ذخیره شده اتولوگ استفاده می‌کنند.

پیوند آلوژنیک مغز استخوان خطر نسبتاً بالای مرگ و میر برای گیرنده داشته و تنها در شرایط وجود تیم تخصصی آموزش یافته برای پیوند انجام می‌گیرد. خطرات مرتبط با پیوند مغز استخوان برای گیرنده عبارتند از موارد مرتبط با درمان‌های آماده سازی، سمیت ناشی از رژیم‌های دارویی (مثلاً بیماری انسداد عروقی کبد یا بیماری‌های نسج بینابینی ریه[1])، سیتوپنی طولانی (عفونت یا خونریزی)، سرکوب سیستم ایمنی (فعال شدن مجدد عفونت سیتومگالوویروس CMV) و عود بیماری.

1. Interstitial Pulmonary Disease

خطـرات مـرتبط بـا پیونـد عبارتنـد از دوز ناکـافی HPC، شکست در انجام پیوند، رد پیوند، GVHD، همـولیز ناشـی از ناسازگاری گلبول‌هـای قرمـز اهداکننـده و گیرنـده، عفونـت ناشی از آلـودگی میکروبـی، انتقـال عفونـت‌هـای ویروسـی و واکنش‌های حاد ناشی از تزریق DMSO.

عوارض شـایع DMSO شـامل ایجـاد مـزه ناخوشـایند در دهان و بوی سیر یا فلز بدنبال تنفس، تهوع, استفراغ، اسهال، لرز و افزایش فشار خون می‌باشد. واکـنش آنافیلاکتیـک (بـه صورت برافروختگی، افـت فـشار خـون، برونکواسپاسـم و ادم ریه) نیز ممکن اسـت بـه علـت آزاد شـدن بـرادی کینـین و هیستامین روی دهد. عـوارض قلبـی عروقـی DMSO نظیـر آریتمی قلبی و علایم عصبی نیز به ندرت مشاهده می‌شوند.

دوز و نحوه تجویز:

حداقل دوز مؤثر دقیقاً مشخص نشده اسـت، امـا حـداقل دوز معمول توصیه شده $۲*۱۰^{۸}$ سلول هسته‌دار بـه ازای هـر کیلوگرم وزن بدن گیرنده خون است. اما اغلب مراکز در حال حاضر اندازه‌گیری سلول‌های +CD34 (یا زیر مجموعـه‌هـای CD_{34}^{+}) را بـرای بدسـت آوردن دوز مـورد نظـر مبنـا قـرار می‌دهند. مطالعات مطرح می‌کنند کـه دوز کمتـر از $۱*۱۰^{۶}$ سلول CD_{34}^{+} به ازای هر کیلوگرم وزن با میزان بالاتر مرگ و میر به دنبـال پیونـد همـراه اسـت، همچنـین دوز بیـشتر از $۲*۱۰^{۶}$ سلول CD_{34}^{+} به ازای هر کیلوگرم وزن باعـث بهبـود سریع‌تر سلول‌های منونوکلئر می‌شود. تزریق مغـز اسـتخوان

می‌تواند با یا بدون فیلتر استاندارد خون صورت گیرد، اما فیلتر کاهنده لکوسیت هرگز نباید حین تزریق مغز استخوان مورد استفاده قرار گیرد، زیرا این فیلترها سلول‌های HPC را نیز حذف می‌کند. علاوه بر HPC، مغز استخوان را نیز هیچ گاه نباید اشعه داد، زیرا اشعه مانع گرفتن پیوند HPC می‌شود. دمای بهینه ذخیره سازی (۴°C در مقایسه با دمای اتاق) و بالاترین حد نیمه عمر تعریف نشده است، اما توصیه می‌گردد که مغز استخوان را باید بلافاصله بعد از پردازش و ترجیحاً در عرض۲۴ساعت تزریق نمود. مغز استخوانی که در طول شب در دمای اتاق نگهداری شده به طور موفقیت‌آمیزی به بیماران درمان شده تحت نظارت NMDP پیوند زده شده است. فرآورده‌هایی که در حالت انجماد نگهداری شده‌اند معمولا پس از انجام مراحل ذوب در بستر بیمار با دمای ۳۷°C و ۴۰°C بلافاصله بدون فیلتراسیون و ترجیحاً با استفاده از کاتتروريد مرکزی باید تزریق شوند. برخلاف فرآورده‌های خونی، مغز استخوان پیوندی یک محصول بیولوژیک حیات بخش و غیرقابل جایگزین شدن است و به بیمار مشخصی اختصاص دارد. در نتیجه، تلاش مضاعفی برای اطمینان از اینکه فرآورده به طرز مناسبی مدیریت می‌شود بایستی صورت گیرد، تا قابلیت حیات سلول‌ها حین ذخیره و حمل و نقل حفظ شود و گیرنده در زمان مناسب این فرآورده را دریافت کند.

پیش‌ساز سلول‌های خونی حاصل از روش آفرزیس

تعریف:

تعداد بسیار ناچیزی HPC در خون محیطی افراد سالم یافت می‌شود. این سلول‌ها را می‌توان به روش آفرزیس به دست آورد (HPC آفرزیس). تعداد HPCs در گردش را می‌توان با تجویز فاکتورهای رشد خونساز نظیر فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ ـ گرانولوسیت (GM-CSF) تا حد ۱۰۰ برابر یا بیشتر افزایش داد (یا وادار به خروج از مغز استخوان نمود) (به فاکتورهای رشد خونساز مراجعه نمایید). این عوامل تنها برای اهداکنندگان آلوژنیک مورد استفاده قرار می‌گیرند.

هر چند در بیماران مبتلا به شمارش لکوسیتی پایین به دنبال سیتوپنی ناشی از شیمی درمانی در پیوند اتولوگ نیز مورد مصرف دارند. HPCs برانگیخته شده طی یک مرحله یا بیشتر پروسه لکوفرزیس (که حین انجام آن ۲ یا بیش از ۲ برابر حجم خون [۱۰-۲۴لیتر] فراوری می‌شود) جمع‌آوری می‌شوند. عمدتاً با این روش $۱*۱۰^{۱۰}$ تا $۸*۱۰^{۱۰}$ لکوسیت که حاوی ۰/۱ درصد تا ۵ درصد گلبول سفید CD34+ است حاصل می‌شود. در بعضی از مراکز حجم بسیار زیادی آفرزیس با نتایج بسیار خوب انجام می‌گیرد. کیفیت جمع‌آوری HPC به روش آفرزیس بستگی به تعداد سلول‌های حاوی آنتی ژن CD_{34}^{+} دارد. معمولاً فقط ۱ تا ۲ درصد سلول‌های تک هسته‌ای (MNCs) جمع‌آوری شده به روش آفرزیس آنتی‌ژن CD_{34}^{+} را بیان می‌کنند. حجم بیشتر

این سلول‌ها را با افزایش تعداد سلول‌های برانگیخته شده یا افزایش تعداد روش‌ها و یا حجم خون پردازش شده می‌توان به دست آورد. علاوه بر این، عوامل جدیدتر نظیر AMD3100 امیدهای زیادی را در ارتباط با پیشرفت کارایی روش‌های اخیر محرک‌سازی سلول‌های پیش‌ساز خونساز (HPC) به وجود آورده است. محصولات آفرزیس را می‌توان در یک کرایوپرزرواتیو حاوی DMSO منجمد و ذخیره کرد. پس از گرم کردن بایستی به سرعت تزریق شوند تا قابلیت حیات سلول‌ها حفظ گردد.

موارد استفاده:

جمع‌آوری HPC به روش آفرزیس ممکن است به تنهایی و یا خیلی بندرت به عنوان درمان تکمیلی در تزریق مغز استخوان یا HPC در پیوند اتولوگ یا آلوژنیک انجام شود. فواید بالقوه استفاده از آفرزیس عبارتند از: کاهش طول مدت سیتوپنی شدید بعد از پیوند (۱۰-۸ روز بعد از انجام پیوند نوتروفیل و ۱۲-۱۰ روز بعد از انجام پیوند پلاکت)، اجتناب از بستری کردن اهداکننده، عدم ایجاد بیهوشی عمومی حین جمع‌آوری نمونه و کاهش میزان بروز آلودگی با سلول‌های تومورال در پیوند اتولوگ.

چالش‌های روش آفرزیس شامل بعضی اشکالات در تعیین زمان بهینه انجام لکوفرزیس، مشکلات در دسترسی عروقی و نیاز به انجام لکوفرزیس‌های متعدد به منظور جمع‌آوری تعداد کافی سلول پیش‌ساز مخصوصاً در بیمارانی

که کمتر تحت روش‌های تحریکی قرار گرفته اند را شامل می‌شود. به طور معمول، جمع‌آوری سلول به روش آفرزیس را می‌توان با شمارش حتی کمتر از ۵ سلول به ازاء هر میکرولیتر سلول خون محیطی CD_{34}^{+} شروع کرد اما تا حد امکان باید این سلول‌ها حداقل ۲۰-۱۰ سلول CD_{34}^{+} به ازاء هر میکرولیتر باشد. مطالعات نشان می‌دهند که در یک اهداکننده عادی، تعداد کافی سلول‌های پیش‌ساز برای انجام پیوند آلوژنیک و سین ژنیک می‌تواند با استفاده از G-CSF و یا GM-CSF وارد خون محیطی شود. هنگام استفاده از یکی از این عوامل، G-CSF تا ۴ برابر افزایش بیشتری در سلول‌های CD_{34}^{+} در مقایسه باGM-CSF ایجاد می‌کند.

موارد منع مصرف و احتیاطات:

تجویز فاکتورهای رشد خونساز و آفرزیس، اهداکننده را در معرض خطر بیشتری نسبت به جمع‌آوری مغز استخوان قرار می‌دهد. عموماً، اهداکننده آفرزیس عوارض جانبی ناشی از G-CSF و اهداکننده مغز استخوان عوارض ناشی از جمع‌آوری نمونه را تجربه می کند. تا به امروز، اطلاعات متقاعد کننده ناچیزی برای حمایت از اینکه G-CSF امکان بدخیمی‌های خونی را در اهداکننده افزایش می‌دهد، موجود است. اما خطرات دیگر نظیر ترومبوسیتوپنی ناشی از G-CSF وجود دارد. شمارش پلاکت در یک اهداکننده آفرزیس ۲۰ تا ۳۰ درصد در هر بار جمع‌آوری HPC کاهش می یابد و ۴ تا ۶ روز هم ممکن است پایین باقی بماند. بسته

به میزان کاهش پلاکت، ترومبوسیتوپنی ناشی از G-CSF ممکن است اهداکننده را در معرض خطر خونریزی قرار دهد. علاوه بر این، تجویز فاکتورهای رشد ندرتاً با خطر ترومبوز، واسکولیت پوستی، آیریتیس، پارگی طحال و آرتریت نقرسی حاد همراه است. تزریق نمونه‌های متعدد جمع‌آوری شده از اهداکنندگان با برانگیختگی اندک منجر به افزایش میزان بروز و شدت مسمومیت با DMSO به دنبال در معرض مقادیر زیاد آن قرار گرفتن می‌شود. از آنجا که مسمومیت با DMSO وابسته به دوز است توصیه می‌شود که حداکثر دوز داخل وریدی بی خطر برای انسان ۱g/kg/day در نظر گرفته شود.

دوز و نحوه تجویز:

دوز درمانی مناسب هنوز مشخص نمی‌باشد. در اغلب مراکز از دوز بیش از $۳-۵*۱۰^{۵}$ واحد تشکیل دهنده کلونی گرانولوسیت/ ماکروفاژ (CFU-GM) و یا بیش از $۲-۶*۱۰^{۶}$ سلول CD_{34}^{+} به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن اهداکننده برای اطمینان از قبول فوری پیوند سلول‌های خونساز استفاده می‌شود. دوز هدف سلول‌های پیش‌ساز $۵*۱۰^{۶}$ سلول CD_{34}^{+} به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گیرنده است اما حداقل دوز به طور دقیق مشخص نیست و نشان داده شده که پیوند با دوز $۲-۳*۱۰^{۶}$ سلول+CD34 به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن گیرنده مؤثر می‌باشد. اما اگر سلول‌های T به منظور کاهش خطر بروز GVHD مزمن از کنسانتره حذف گردند، به دوز

بیشتر سلول‌های+CD34 نیاز است زیرا احتمالاً نیمی از کنسانتره حین انجام اینکار از دست می‌رود. سلول‌های تک هسته‌ای(MNCs) به ندرت برای تعیین دوز درمانی آفرزیس HPC مورد استفاده قرار می‌گیرند. اما در صورت استفاده دوز $۶*۱۰^{۸}$ سلول‌های تک هسته‌ای به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گیرنده توصیه می‌شود، هر چند تعداد این سلول‌ها همخوانی کمی با میزان قبول پیوند دارد.

محصولات آفرزیس را می‌توان به طور مطمئن در DMSO ۱۰درصد توسط پروسه‌های انجمادی با میزان‌های کنترل شده یا کنترل نشده منجمد کرد. هنگام انجماد HPCs اساساً در فاز بخار نیتروژن مایع نگهداری می‌شود اما بعضی آزمایشگاه‌ها نیز ممکن است هنوز نگهداری را در فریزرهای ذخیره‌سازی با فاز مایع انجام دهند. همچنین این فرآورده‌ها را می‌توان در فریزرهای مکانیکی زیر $۸۰^{°C}$ ذخیره نمود. دمای بهینه جهت ذخیره این فرآورده‌ها و بیشترین حد نیمه عمر آنها مشخص نمی‌باشد. فرآورده منجمد شده بایستی تا حد امکان بلافاصله پس از گرم کردن یا هرچه زودتر پس از پردازش تزریق گردد. استفاده از فیلترهای کاهنده لکوسیت و دادن اشعه ممنوع می‌باشد.

پیش‌ساز سلول‌های خونی مشتق از خون بندناف

خون بندناف بدست آمده از جفت پس از زایمان غنی از سلول‌های پیش‌ساز ابتدایی و متعهد است. از زمانی‌که اولین پیوند خون بندناف در سال ۱۹۸۹ به علت آنمی فانکونی

انجام شد تاکنون بیش از ۲۰۰۰ بیمار از پیوند سلول‌های پیش‌ساز خون بندناف برای درمان بیماری‌های مختلف بدخیم و غیر بدخیم استفاده کرده‌اند. اغلب موارد پیوند خون بندناف از اهداکنندگان غیر خویشاوند و تقریباً ۱۰ درصد تا ۱۵ درصد موارد از اهداکنندگان خواهر یا برادر صورت گرفته است. خون بندناف از جفت حین زایمان با استفاده از سیستم باز یا بسته گرفته می‌شود. حجم آن تقریباً ۸۰ تا ۱۰۰ میلی لیتر (بین ۴۰ تا ۲۴۰ میلی لیتر) با متوسط سلول‌های هسته‌دار $۱/۴*۱۰^{۹} \pm ۱*۱۰^{۹}$ می‌باشد. تعداد سلول‌های CD_{34}^{+} آن حدوداً $۱/۴*۱۰^{۵} \pm ۱/۸*۱۰^{۵}$ سلول به ازای هر کیلوگرم (تعداد سلول‌های هسته‌دار ۰/۰۱ تا ۱%) است. مطالعات بالینی پیوندهای موفق در کودکان و خطر بالاتر عدم قبول پیوند در بیماران با وزن بیش از ۴۵ kg را نشان می‌دهند. زمان متوسط قبول پیوند نوتروفیل (ANC>500/µL)، ۳۰ روز و در مورد پیوند پلاکت ۵۶ روز (شمارش پلاکت> ۲۰/۰۰۰ در هر میکرولیتر) می‌باشد. در حالی که پیوند موفق نوتروفیل مشابه موردی است که بعد از پیوند آلوژنیک موفق مغز استخوان دیده می‌شود، اما قبول پیوند در پلاکت به نظر می‌رسد تأخیری باشد. در یکسری پیوند خون بند ناف در بالغین اخیراً دوز هدف کلی $۳*۱۰^{۷}$ سلول هسته‌دار به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار و دوز حداقل $۱/۱*۱۰^{۷}$ سلول هسته‌دار به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برآورده شده است. برای دست یافتن به این دوز، لازم است در ۸۵% بیماران از بیش از یک فرآورده از خون بندناف

استفاده نمود. بدین ترتیب ۹۲% بیماران در عرض ۱۲ روز دچار بهبود وضعیت نوتروفیل‌ها خواهند شد. به علاوه از بین ۶/۶ پیوند خون بند ناف با HLA سازگار، ۵/۶ موارد موفقیت آمیز خواهد بود، در صورتی که تعداد سلول‌های CD_{34}^{+} بالا باشد. مطالعات نشان می‌دهند که پیوند خون بندناف از اهداکننده غیر خویشاوند خطر کمتر GVHD را در کودکان نسبت به پیوند مغز استخوان از اهداکننده غیر خویشاوند به همراه دارد. اما مقادیر قابل قبول GVHD حاد شدید و مزمن در گیرندگان بالغ پیوند خون بندناف از اهداکنندگان غیر خویشاوند مشاهده شده است.

مزایای پیوند خون بندناف عبارتند از:

- عدم وجود خطر برای اهداکننده
- خطر کمتر عفونت‌های ویروسی
- در دسترس بودن خون بند ناف اقلیت‌های نژادی که تحت نظارت NMDP و سایر مراکز ثبت نام اهداکنندگان است
- دسترسی سریعتر به سلول‌ها جهت پیوند و خطر کمتر بروز GVHD

معایب این روش عبارت است از محدودیت‌های اخلاقی مربوط به استفاده از فرآورده‌های گرفته شده از اهداکنندگان بسیار کم سن و سال، استفاده از خون بندناف یک اهداکننده غیر خویشاوند زیرا جایگزین کردن فرآورده مجدداً مقدور نمی‌باشد، مالکیت فرآورده و تبادل اطلاعات بین اهداکننده و بیمار، علاوه بر این نگرانی در مورد قبول پیوند در بالغین در نتیجه تعداد محدود سلول‌های هسته‌دار موجود در فرآورده

باقی می‌ماند. روش‌هایی برای تکثیر و pooling سلول‌های جمع‌آوری شده در شرایط آزمایشگاهی اخیراً تحت تحقیق و بررسی است.

تکثیر سلول‌های CD_{34}^{+} بندناف با استفاده از سیتوکاین‌ها و محیط‌های کشت بدون سرم می‌تواند سلول‌های بنیادی تولید کند که قادرند به سایر رده‌ها نظیر سلول‌های کشنده طبیعی (سلول‌های NK) تمایز یابند.

تزریق لکوسیت‌های اهداکننده

تزریق لکوسیت‌های اهداکننده[1] (DLI) امروزه به مقدار زیادی بعد از پیوند آلوژنیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. این سلول‌های DLI معمولاً پس از یک یا دو بار اقدام به آفرزیس، از اهداکننده پیوند HPC گرفته می‌شوند. موارد استفاده DLI عبارتند از درمان عود لوسمی میلوژنیک مزمن و به میزان کمتر لوسمی میلوژنیک حاد و لوسمی لنفوسیتیک حاد. اخیراً نتایج یک مطالعه نشان داد که DLI قادر به فعال سازی اثرپیوند علیه میلوما است. اما فقط ۵۸% بیماران تحت مطالعه به علت مسمومیت ناشی از پیوند، DLI دریافت نمودند. مکانیسم فرضی DLI اثرپیوند علیه لوسمی است. DLI همچنین برای درمان ابتلا به عفونت EBV یا CMV پس از پیوند از طریق ذخیره مجدد ایمنی سلولی در گیرنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. اساساً دوز DLI برای

1. Donor Leukocyte Infusion

درمان عود لوسمی $۱*۱۰^{۷}$ تا $۱*۱۰^{۸}$ سلول CD_{34}^{+} به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گیرنده در موارد خویشاوندی و یک لوگ کمتر در موارد غیر خویشاوندان است. برای درمان عفونت‌های EBV و CMV نیز همانند DLI موارد غیر خویشاوند، به دوز کمتری نیاز می‌باشد. عوارض DLI عبارتست از GVHD، بروز GVHD شدید منع مصرفی برای DLI بعدی است.

فاکتورهای رشد خونساز

اریتروپویتین:

اریتروپویتین (EPO) یک فاکتور رشد گلیکوپروتئینی است که باعث تحریک تقسیم و تمایز پیش سازهای متعهد گلبول‌های قرمز در مغز استخوان می‌شود. EPO تهیه شده با تکنولوژی نوترکیب DNA (rHuEPO) برای استفاده در بیماران کم خون مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (کراتی نین سرم >۱/۸ mg/dl) جهت تحریک تولید گلبول‌های قرمز و کاهش نیاز به تزریق گلبول قرمز تأیید شده است. دوز تأیید شده ۱۰۰-۵۰U به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از طریق داخل وریدی یا زیرپوستی یک تا سه بار در هفته می‌باشد. زمانی که هماتوکریت به ۳۰ الی ۳۴ درصد برسد این دوز کاهش می یابد. rHuEPO همچنین برای درمان کم خونی در بیماران مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسان تحت درمان با زیدوودین که سطح EPO اندوژن آنها کمتر از ۵۰۰ mU/ml است و نیز در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی

توصیه می‌شود. در یک مطالعه نشان داده شده که کیفیت زندگی در بیمارانی که شیمی درمانی می‌شوند و تحت درمان با rHuEPO نیز قرار می‌گیرند بهبود می‌یابد. همچنین این ماده در سایر موارد نیز اثرات مؤثری نشان داده است که عبارتند از کم خونی ناشی از بیماری مزمن، کم خونی ناشی از نارس بودن، پیوند مغز استخوان و اهدای خون اتولوگ. همچنین استفاده از rHuEPO ممکن است در مورد بیماران مبتلا به سندرم میلودیسپلاستیک و آنمی آپلاستیک نیز منافعی داشته باشد اما تأثیر آن در بیماران مبتلا به کم خونی سلول داسی و از دست دادن خون حین جراحی و همچنین بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه هنوز زیر سؤال است.

استفاده از EPO در بسیاری از اقدامات بالینی هنوز تحت بررسی و تحقیق است. (برمبنای پاسخ FDA به مطالعه بالینی CHOIR). در این مطالعه عوارض جانبی شدیدی نظیر ترومبوز و انفارکتوس میوکارد در بیماران با سطح هموگلوبین بالاتر (۱۳/۵gr/dl) به دنبال مصرف EPO گزارش شده است. درحال حاضر FDA توصیه می‌کند که پزشکان نباید بگذارند که سطح هموگلوبین در تمامی گروه‌های بیماران نظیر سرطان یا نارسایی مزمن کلیه از ۱۲gr/dl بالاتر رود. در پاسخ به FDA دستورالعمل‌های جوامع تخصصی در مورد درمان کمکی بیماران سرطانی با EPO به روز شده است. یک عارضه نادرتر تجویزEPO توانایی بالقوه EPO در ایجاد آپلازی گلبول‌های قرمز است که توسط

آنتی‌بادی‌های EPO صورت می‌گیرد. بیماران دریافت کننده rHuEPO ممکن است برای اطمینان از کفایت ذخایر آهن جهت اریتروپوئز نیاز به آهن کمکی داشته باشند.

فاکتورهای محرک کلونی:

کلون کردن ژن کد کننده فاکتورهای رشد انسانی منجر به شناسایی چندین فاکتور محرک کلونی رده میلوئید شده است. این فاکتورها به تنهایی یا در ترکیب با سایر عوامل به منظور تحریک رشد و تمایز سلول‌های پیش‌ساز خونسازی مورد استفاده قرار می‌گیرند. به نظر می‌رسد که فاکتورهای مذکور برای کاهش دوره نوتروپنی بعد از شیمی درمانی سیتوتوکسیک و پیوند HPC بکار می‌روند و سنگ بنای درمان در پروتکل‌های برانگیختن سلول‌های پیش‌ساز می‌باشند. دو تا از این عوامل برای استفاده بالینی تأیید شده است. G-CSF اثرات اولیه‌اش را بر روی سلول‌های پیش ساز تحت عنوان CFU-GM اعمال می‌کند. علاوه بر آن مستقیماً یا بصورت همکاری با سایر فاکتورهای رشد خونساز برای تحریک رشد سلول‌های پیش‌ساز خونسازی عمل می‌کند.

هنگامی که سلول‌های پیش‌ساز دارای توان پاسخ دهی به سیتوکاین‌های اگزوژن، وجود داشته باشند، شمارش لکوسیت‌های در گردش به سرعت افزایش می‌یابد. این مسئله منجر به رهاسازی نوتروفیل‌های بالغ از منبع ذخیره‌اش و کاهش زمان چرخه تولید پیش سازهای بالغ می‌شود.

G-CSF طول مدت نوتروپنی و میزان بروز عفونت در بیماران تحت شیمی درمانی میلوساپرسیو را کاهش می‌دهد.

همچنین G-CSF به طور موفقیت آمیزی در پروژه‌های تحقیقاتی جهت درمان آگرانولوسیتوز مادرزادی، لوسمی حاد، سندرم میلودیسپلاستیک، آنمی آپلاستیک دریچه‌ها، لکوپنی ناشی از AIDS و متحرک ساختن HPCs برای پیوند آلوژنیک یا اتولوگ مغز استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. ترکیب G-CSF و دگزامتازون که عصر روز قبل از گرانولوسیتافرزیس (در اهداکنندگان طبیعی) تجویز می‌شود، به میزان زیادی تولید گرانولوسیت‌های جمع‌آوری شده را افزایش می‌دهد، همانند G-CSF، GM-CSF عملکرد رده‌های سلولی میلوئید بالغ را افزایش می‌دهد. بدین ترتیب بهبودی رده میلوئیدی در بیماران تحت پیوند مغز استخوان و شیمی درمانی تسریع می گردد. اغلب مراکز از دوز G-CSF بیش از ۷/۵mg/kg/day به طریقه تزریق زیر جلدی استفاده می کنند. عوارض جانبی مشاهده شده با G-CSF و GM-CSF عبارتند از: درد استخوانی، میالژی، بی اشتهایی و تب، هنگام استفاده از GM-CSF با دوز بالاتر (مثلاً بیش از ۱۵mg/kg) احتباس مایع، پریکاردیت، پلورال افیوژن و سروزیت ممکن است رخ دهد. آماده سازی G-CSF با استفاده از یکی از مشتقات پلی اتیلن گلیکول به نام Pegfilgrastim (**Amgen, Neulasta, Thousand Oaks, CA**) در امریکا برای کاهش خطر عفونت در بیماران دچار بدخیمی‌های غیر میلوئیدی تحت درمان با شیمی درمانی

تأیید شده است. مطالعات نشان دادند که تجویز این ترکیب به صورت یکبار در هر دوره در مقایسه با filgrastim به منظور درمان نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی با اثرات مطلوب تری همراه است.

فاکتورهای رشد جدیدتر

چندین فاکتور رشد جدید با فعالیت هماتوپویتیک عبارتند از پروتئین محرک اریتروپوئز جدید (NESP)، لیگاند c-kit، لیگاند Flt3 و اینترلوکین ۱۱.

NESP (darbepoetin alfa, Aranesp, Amgen) یک آنالوگ اریتروپویتین با نیمه عمر طولانی تر و فعالیت بیشتر نسبت به EPO است. در بیماران مبتلا به کم خونی و نارسایی مزمن کلیوی، تجویز darbepoetin alfa به صورت داخل وریدی یا زیر جلدی به صورت یکبار در هفته به اندازه تجویز EPO دو بار در هفته مؤثر است. این دارو برای درمان نارسایی کلیوی مزمن و کم خونی ناشی از شیمی درمانی توسط FDA تأیید شده است. اینترلوکین 11 که مگاکاریوسیتوپوئز را افزایش می‌دهد، اخیرا مورد تایید FDA قرارگرفته است، اما پر هزینه است. یک مشتق پلی اتیلن گلیکول ترومبوپویتین (فاکتور رشد و تمایز مگاکاریوسیت) از نظر توانایی‌اش در افزایش تعداد پلاکت‌های در گردش در بیمار دچار ترومبوسیتوپنی و اهداکنندگان پلاکت فرزیس مورد بررسی قرار گرفته است، ولیکن ایجاد آنتی بادی‌های خنثی کننده وترومبوسیتوپنی ایاتروژنیک منجر به توقف این

مطالعه بالینی شده است. سایر فرآورده‌های این فاکتور رشد دارای فعالیت ترومبوپویتیک در درمان پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی مؤثر است. در سایر اختلالات نیز تأثیر آن تحت مطالعه می‌باشد.

پیوند Nonmyeloablative HPC

در گذشته، روش‌های استاندارد پیوند مغز استخوان به شیمی درمانی با دوز بالا به منظور حذف سلول‌های سرطانی بیمار و آماده کردن مغز استخوان برای قبول پیوند سلول‌های اهداکننده وابسته بودند. اما پروتکل‌های جدیدتر انجام پیوند با دوزهای پایینتر اشعه و شیمی درمانی بدون حذف کامل مغز استخوان صورت می‌گیرد. این پیوند به منظور افزایش اثر پیوند علیه لوکمی ضمن به حداقل رساندن ناخوشی و مرگ و میر ناشی از پیوند انجام می‌شود. همچنین امکان انجام پیوند در بیماران مسن‌تر را نیز فراهم می کند. DLIs ممکن است بعد از پیوند HPC نان میلوابلیتو برای تقویت سیستم ایمنی افراد گیرنده و افزایش اثرات ضد تومور مورد استفاده قرار گیرد.

در این روش بیمار مسمومیت حین انجام پیوند، پان سیتوپنی (کاهش تمامی رده‌های سلولی) و خطر عفونت را که در روش‌های قدیمی پیوند میلوابلیتو به آنها دچار می‌شد، تجربه نمی‌کند. به هر حال پیوند HPC نان‌میلوابلیتیو به میزان بیشتری با احتمال خطر GVHD خفیف همراه است اما این خطر عوارض GVHD شدید حاد یا مزمن را شامل

نمی‌شود، بعد از پیوند نان میلوابلیتیو بعضی از بیماران ممکن است در یک وضعیت کایمریک مختلط بیمار-اهداکننده باقی بمانند، عوارض دراز مدت این حالت در گیرنده پیوند هنوز ناشناخته است.

سلول‌های دندریتیک درپیوندHPC

سلول‌های دندریتیک (DCs) سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن هستند که از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و نقش محوری و تعدیل کننده در بروز پاسخ ایمنی دارند، دو نوع DCs شناخته شده‌اند: نوع میلوئیدی و نوع لنفوئیدی یا پلاسماسیتوئیدی، بعد از پیوند HPC سرکوب مداوم ایمنی و بروز عوارض عفونی سلول‌های دندریتیک را نیز در بر می‌گیرد، بعلاوه مطالعات نشان می‌دهند که وقوع GVHD و عود ممکن است شامل این سلول‌ها نیز بشود، مطالعات بیشتر در این زمینه نقش DCs را بعد از پیوند HPC بهتر معرفی خواهند کرد.

درمان تزریق خون در پیوند HP:

قبل از پیوند تعداد لکوسیت‌های کلیه فرآورده‌های سلولی باید به منظور کاهش خطر آلوایمونیزاسیون HLA، انتقال عفونت CMV و واکنش‌های تب‌زا کاهش داده شود، بدنبال بروز آلوایمونیزاسیون علیه آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی احتمال ایجاد مقاومت نسبت به تزریق پلاکت افزایش می‌یابد، بنابراین، قرار گرفتن در معرض فرآورده‌های خونی

باید به حداقل برسد، و به خصوص باید از تزریق خون مربوط به اهدا کنندگان سلول‌های پیش‌ساز اجتناب نمود. بعد از پیوند بیماران عمدتاً به مدت ۲ هفته یا بیشتر دچار آپلازی مغز استخوان می‌شوند که در این دوران تأمین پلاکت و گلبول‌های قرمز به طور وسیعی لازم است. استفاده از فاکتورهای رشد خونساز، آفرزیس و HPC باعث کوتاه شدن طول این دوره و کاهش نیاز به تزریق خون شده است. در مقابل پیوند خون بندناف نیاز به تأمین طولانی مدت و مکرر پلاکت دارد. در صورت ناهمخوانی ABO بین اهداکننده و گیرنده گروه خونی بیمار تغییر خواهد کرد و به اقدامات دقیقی نیاز است. این ناسازگاری می‌تواند ماژور (مثلاً پیوند بین اهداکننده با گروه خونی A و بیمار با گروه خونی O) یا مینور (مثلاً پیوند بین اهداکننده با گروه خونی O و بیمار با گروه خونی A) باشد. در ناسازگاری‌های ماژور گیرنده در معرض خطر همولیز شدید داخل عروقی در پیوند مغز استخوان قرار می‌گیرد که با کاهش اریتروسیت‌های پیوند قبل از انجام آن می‌توان مانع از این همولیز شد. (به جدول ۹ مراجعه کنید). در پیوند آفرزیسHPC مقدار گلبول قرمز کاملاً کم است (کمتر از 50ml) بنابراین معمولاً نیازی به کاهش این سلول‌ها نیست. سایر عوارض عبارتند از پذیرش تأخیری پیوند و همولیز دیررس گلبول‌های قرمز پیوند شده اهداکننده ۴۰ تا ۶۰ روز پس از پیوند، که ناشی از وجود anti A یا anti B باقی مانده میزبان است. امکان مواجه شدن با مشکلات مشابه در صورت وجود یک آلوآنتی بادی

بالینی آشکار علیه آنتی‌ژن‌های روی سطح گلبول‌های قرمز اهداکننده، وجود دارد. هنگام تزریق می‌توان از بروز خطرات فوری ناشی از ناسازگاری‌های مینور با کاهش مقدار پلاسمای ناسازگار پیوند جلوگیری کرد.

لنفوسیت‌های پیوند شده ممکن است آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژنهای گلبول‌های قرمز گیرنده تولید کنند که می‌تواند منجر به همولیز شدید و کشنده گلبول‌های قرمز باقیمانده گیرنده ۱ تا ۳ هفته بعد از پیوند شود. همولیز شدید بعد از ناسازگاری ABO مینور در پیوند HPC با پروفیلاکسی تک دارویی علیه GVHD توسط سیکلوسپورین در بیمارانی که بعد از پیوند از متوترکسات استفاده نمی‌کنند مرتبط است. به این دلیل مشورت با یک بانک خون برای تمامی بیماران دریافت‌کننده پیوند ناسازگار از نظر ABO ضروری است. همچنین درمان‌های تزریق خون قبل و بعد از پیوند بایستی با همکاری نزدیک بانک خون برنامه‌ریزی شود. دستورالعمل عملی برای پیوند آلوژنیک ناسازگار از نظر ABO در جدول ۹ آورده شده است.

به طور خلاصه، در پیوندهای ناسازگار از نظر ABO سرویس انتقال خون، RBC و پلاسمای سازگار با گروه‌های خونی گیرنده و اهداکننده را تأمین می‌کند. کلیه گیرندگان پیوند سیستم ایمنی شان کاملاً سرکوب می‌شود، بنابراین به شدت در معرض خطر GVHD کشنده پس از تزریق فرآورده‌های سلولی هستند. در نتیجه تمامی واحدهای خون را باید قبل از مصرف اشعه داد (۲۵۰۰ cGy یا ۲۵ Gy).

گیرندگان پیوند همچنین در معرض خطر GVHD ناشی از پیوند سلول‌های خونساز هستند که توسط لنفوسیت‌های موجود در سلول‌های پیش‌ساز خونسازی ایجاد می‌گردد. GVHD اغلب به دنبال پیوند آلوژنیک اتفاق می افتد و معمولاً درمان پذیر است. میزان بروز GVHD مزمن نسبت به نوع حاد آن بعد از پیوند آفرزیس بیشتر است تا بعد از پیوند مغز استخوان و علت احتمالاً محتوای بالاتر سلول‌های T در جمع‌آوری سلول به روش آفرزیس می‌باشد. کاهش سلول‌های T تا حد کمتر از 10^5 سلول به ازای هر کیلوگرم وزن میزان بروز GVHD را کاهش می‌دهد اما در عوض احتمال رد پیوند، عفونت و عود افزایش می یابد. فرآورده‌های حاوی سلول‌های بنیادی را نباید هیچگاه اشعه داد زیرا پذیرش پیوند را با اشکال مواجه می‌کند.

عفونت CMV که ممکن است بعد از پیوند HPC دیده شود با موربیدیته بالایی همراه است. میزان خطر ناشی از عفونت در گیرنده اغلب تحت تأثیر وضعیت سرولوژیک CMV قبل از پیوند قرار می‌گیرد. تزریق فرآورده‌های سلولی (یا HPC) اهداکنندگان سروپوزیتیو از نظر CMV به گیرندگان خون سرونگاتیو منجر به تغییر وضعیت سرمی و عفونت علامت‌دار می‌شود. گیرندگان پیوند که سروپوزیتیو هستند فعال شدن مجدد عفونت نهفته را بدون توجه به وضعیت سرمی اهداکننده تجربه می‌کنند. علیرغم پیشرفت‌های درمانی جدید (مثل گان سیکلووير) که می‌تواند باعث کاهش میزان بروز و شدت عفونت CMV

شود، تمامی بیماران سرونگاتیو از نظر CMV که کاندید پیوند هستند باید فرآورده‌های سلولی CMV منفی دریافت‌کنند یا باید این فرآورده‌ها با استفاده از روش فیلتراسیون قبل از ذخیره‌سازی، میزان لکوسیت آنها ۳ تا ۴ لوگ کاهش پیدا کند تا خطر انتقال CMV را کاهش دهد. اما یک تجزیه و تحلیل چند متغیری در مورد ۸۰۷ بیمار کاندید پیوند HPC، CMV منفی، استفاده از فرآورده‌های کم لکوسیت قبل از ذخیره‌سازی را در مقایسه با فرآورده‌های سرونگاتیو از نظر CMV با چالش روبرو کرد. بسیاری از مراکز در تهیه میزان کافی محصولات CMV سرو نگاتیو دچار مشکل می‌شوند، بنابراین فرآورده‌هایی که خطر CMV در آنها کاهش یافته به طور وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

پیوند HPC اتولوگ با خطرات وابسته به تزریق خون کمتری همراه است. اهداکننده و گیرنده ABO و HLA سازگار دارند. علیرغم اینکه میزان سرکوب ایمنی بعد از پیوند کاهش می‌یابد، هیچ یک از فرآورده‌های سلولی (به جز خود پیوند) نباید اشعه داده شوند. بیماران CMV منفی باید فرآورده‌های کم خطر از نظر CMV دریافت کنند.

جدول ۹– تزریق حمایتی خون در بیماران تحت پیوند آلوژنیک HPC با ناسازگاری ABO

			Phase I		Phase II			Phase III
Recipient	Donor	Mismatch Type	All Components	RBCs	First Choice Platelets	Next Choice Platelets*	FFP	All Components
A	O	Minor	Recipient	O	A	AB; B; O	A, AB	Donor
B	O	Minor	Recipient	O	B	AB; A; O	B, AB	Donor
AB	O	Minor	Recipient	O	AB	A; B; O	AB	Donor
AB	A	Minor	Recipient	A	AB	A; B; O	AB	Donor
AB	B	Minor	Recipient	B	AB	B; A; O	AB	Donor
O	A	Major	Recipient	O	A	AB; B; O	A, AB	Donor
O	B	Major	Recipient	O	B	AB; A; O	B, AB	Donor
O	AB	Major	Recipient	O	AB	A; B; O	AB	Donor
A	AB	Major	Recipient	A	AB	A; B; O	AB	Donor
B	AB	Major	Recipient	B	AB	B; A; O	AB	Donor
A	B	Minor and major	Recipient	O	AB	A; B; O	AB	Donor
B	A	Minor and major	Recipient	O	AB	B; A; O	AB	Donor

HPC = hematopoietic progenitor cell; FFP = fresh frozen plasma; RBCs = red blood cells. Phase I = from the time when the patient/recipient is prepared for HPC transplantation; Phase II = from the initiation of myeloablative therapy until DAT is negative and anti-donor isohemagglutinins are no longer detectable (ie, the reverse typing is donor type) (for RBCs) or until recipient's erythrocytes are no longer detectable (ie, the forward typing is consistent with donor's ABO group) (for FFP); Phase III = after the forward and reverse type of the patient are consistent with donor's ABO group. Beginning from Phase I, all cellular components should be irradiated and leukocyte reduced.

*Platelet concentrates should be selected in the order presented.

فصل هفتم

آفرزیس درمانی

تعریف

آفرزیس درمانی به جداسازی خون کامل یک بیمار به منظور حذف و در بسیاری از موارد جایگزین کردن اجزای آن که ساختار غیر طبیعی دارند برای دستیابی به بهبود بالینی، اطلاق می‌شود. مشخصه روش‌های خاص براساس نوع جزء خونی برداشت شده است که عبارتنداز: سیتافرزیس (هر نوعی از عناصر سلولی) شامل لکوفرزیس، لنفوسیتوفرزیس، اریتروفرزیس، پلاکت فرزیس و پلاسما فرزیس (تعویض درمانی پلاسما یا TPE). هر چند به صورت دستی نیز می‌توان هر یک از اقدامات مذکور را انجام داد، اما جداکننده‌های سلولی خودکار امکان پردازش مقادیر زیادتر خون را به صورت ایمن فراهم می‌کند. همچنین امکان کفایت بیشتر در برداشت اجزاء، تزریق مجدد باقی مانده خون به طور همزمان و جایگزین کردن فرآورده‌های برداشته شده ممکن می‌شود.

انجمن آفرزیس آمریکا (ASFA) و AABB شواهد کفایت آفرزیس درمانی در مورد بیماری‌های مختلف را تقسیم‌بندی کرده‌اند. کمیته کاربرد آفرزیس ASFA آخرین دستاوردهای موارد مصرف آفرزیس درمانی با استفاده از رهیافت‌های مبنی بر شواهد را منتشر نموده است. ضمن پذیرش معیارهای کیفیت شواهد مجموعه تشکیلات سلامت دانشگاه، ASFA یک فرمت جدید برای تمام بیماری‌های درمان شده به روش آفرزیس که نشان دهنده میزان اعتبار

شواهد و طبقه بندی درمانی آن بود، ابلاغ کرد. طبقه‌بندی I بیماری‌هایی را شامل می‌شود که آفرزیس درمانی برای آنها استاندارد و درمان خط اول و یا درمان کمکی اولیه می‌باشد. طبقه‌بندی II بیماری‌هایی را در بر می‌گیرد که آفرزیس درمانی عموماً قابل قبول است، اما معمولاً درمان حمایتی یا ثانوی به سایر درمان‌ها باید انجام شود. طبقه بندی III بیماری‌هایی هستند که این نوع درمان برای آنها مزایایی دارد اما در این رابطه اطلاعات محدود بوده و یا نتایج ضد و نقیض می‌باشد. طبقه‌بندی IV بیماری‌هایی را شامل می‌شود که آفرزیس درمانی هیچ گونه فایده بالینی برای آنها ندارد. یک طبقه بندی جدید تحت عنوان P (ابتدای کلمه Pending) شامل بیماری های درمان شده با انواعی از تجهیزات آفرزیس است که دیگر در دسترس نیستند یا استفاده از آن در ایالات متحده توسط FDA از رده خارج شده است. در جدول ۱۰ شایعترین بیماری‌های درمان شده با روش آفرزیس درمانی دسته‌بندی شده است.

موارد استفاده

سیتافرزیس

از سیتافرزیس درمانی برای کاهش عناصر سلولی غیر طبیعی یا زاید خون استفاده می‌شود. این روش عمدتاً در شرایط اورژانس زمانی که روش‌های درمانی معمول غیر مؤثر یا دیر اثر هستند به کار گرفته می‌شود. فواید بالینی آن اغلب حاد و فوری ولی موقتی است. اریتروسیتافرزیس یا

تعویض گلبول‌های قرمز به روش آفرزیس جهت درمان موارد کریز سیکل سل نظیر سکته یا سندرم حاد قفسه سینه به منظور کاهش سطح هموگلوبین S به زیر ۳۰% به کار می‌رود. پیش‌گیری از بروز سکته در دراز مدت و کاهش سطح هموگلوبین S به کمتر از ۳۰ تا ۵۰ درصد طی یک دوره مزمن انجام آفرزیس موفقیت‌آمیز بوده است. اریتروسیتافرزیس هم چنین در درمان و پیشگیری از اضافه بار آهن ناشی از تزریق خون مزمن در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی نیز به کار می‌رود. سایر موارد استفاده از اریتروسیتافرزیس نادر می‌باشد. نظیر آن را می‌توان برای درمان عفونت‌های انگلی منتشر در مالاریا و بابزیا و درمان همولیز وابسته به سیستم ایمنی در شرایط پیوند نام برد.

سیتافرزیس هم چنین در درمان لکوسیتوز شدید و به میزان کمتر ترومبوسیتوز در بیمارن مبتلا به لوسمی حاد و اختلالات میلوپرولیفراتیو کاربرد دارد. هیپرلکوسیتوزیس اغلب با علائم درگیری ریوی و یا سیستم اعصاب مرکزی به دنبال لکواستاز شدید در عروق کوچک خونی مشخص می‌شود. با کاهش فوری و البته موقتی گلبول‌های سفید در گردش، لکوفرزیس می‌تواند به طرز موفقیت آمیزی لکواستاز تهدیدکننده حیات در بیماران با تعداد میلوبلاست بیش از ۷۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ در هر میکرولیتر را درمان کند. زیر گروه سلول نیز مهم می‌باشد، هم چنین علایم در بیماران مبتلا به لوسمی میلوژن حاد (مخصوصاً انواع M4 و M5)

نسبت به بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی یا لوسمی میلوژن مزمن شایعتر هستند

به علت مهاجرت داخل عروقی سلول‌های تومورال ممکن است همراه با درمان سایتوتوکسیک جهت نگهداری شمارش سلولی پایین‌تر به روش‌های دیگری نیز، نیاز باشد. کارایی لکوسیتافرزیس جهت جلوگیری از سندرم لیزتومور (که ممکن است با رژیم‌های شیمی درمانی تهاجمی اتفاق بیفتد) قطعی نیست، علت، احتمالاً به قسمت اعظم سلول‌های مبتلا به لوسمی خارج از گردش خون مربوط است که دسترسی پذیری جهت حذف آنها طی روش سیتافرزیس وجود ندارد.

در بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو و ترومبوسیتوز شدید علامتدار پلاکت فرزیس می‌تواند در جلوگیری از عوارض ترومبوتیک و خونریزی دهنده ناشی از شمارش پایین پلاکت مؤثر باشد. به طور معمول، پلاکت فرزیس باید هنگامی که تعداد پلاکت‌ها از ۱/۰۰۰/۰۰۰ در هر میکرولیتر فراتر رود، شروع گردد. معمولاً بعد از یکبار انجام پلاکت فرزیس، تعداد پلاکت‌ها به ۳۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. پلاکت فرزیس به ندرت لازم است، که به علت کارایی عوامل درمانی نظیر anagrelide، هیدروکسی اوره و اینترفرون آلفا می‌باشد و اینکار باید به بیماران دچار ترومبوسیتوز علامت‌دار و شدید اختصاص یابد.

جدول ۱۰: طبقه‌بندی موارد مصرف آفرزیس درمانی توسط ASFA

گروه بیماری/نام/وضعیت	روش آفرزیس	طبقه بندی ASFA
اتوایمیون		
- سندرم آنتی‌فسفولیپید شدید	تعویض پلاسما	III
- کرایوگلبولینمی	تعویض پلاسما	I
- پمفیگوس و لگاریس	تعویض پلاسما	III
	فتوفرزیس	III
	اکستراکورپورال	
-لوپوس اریتماتوسیستمیک		
* سایر تظاهرات به جز نفریت	تعویض پلاسما	III
* نفریت	تعویض پلاسما	IV
هماتولوژیک		
- پیوند سلولهای بنیادی خونساز ناسازگار از نظر ABO	تعویض پلاسما	II
- آنمی آپلاستیک، آپلازی مطلق رده گلبول‌های قرمز	تعویض پلاسما	III
- آنمی همولیتیک اتوایمیون، آنمی همولیتیک اتوایمیون گرم، بیماری آگلوتینین سرد	تعویض پلاسما	III
- بابزیوزیس (فرم شدید)	اریتروسیتافرزیس	II
- مهارکننده‌های فاکتورهای انعقادی	ایمنوادسوربشن	III
	تعویض پلاسما	III

- لنفـــوم T ســـل پوســـتی، مایکوزیس فونگوییدس		
• اریترودرمیک	فتوفرزیس اکستراکورپورال	I
• نان اریترودرمیک	فتوفرزیس اکستراکورپورال	IV
- اریتروسیتوزیس، پلی سـیتمی ورا (علامتدار)	اریتروسیتافرزیس	II
- بیماری پیوندعلیه میزبان		
• پوستی	فتوفرزیس اکستراکوپورال	II
• غیر پوستی	فتوفرزیس اکستراکوپورال	III
- هایپرلکوسیتوزیس		
• لکواستاز	لکوسیتافرزیس	I
• پیشگیری	لکوسیتافرزیس	III
- هیپروســکوزیته درگاموپــاتی مونوکلونال	تعویض پلاسما	I
- پورپــورای ترومبوســیتوپنیک ایدیوپاتیک		
• جبرانی	ایمنوادسوربشن	II

• جبرانی یا غیر جبرانی	تعویض پلاسما	IV
- مالاریا (فرم شدید)	اریتروسیتافرزیس	II
- میلوما و نارسایی حاد کلیه	تعویض پلاسما	III
- پوپورای پس از تزریق خون	تعویض پلاسما	III
- آلوایمونیزاسیون گلبولهای قرمز در حاملگی	تعویض پلاسما	II
- بیماری گلبول قرمز داسی شکل		
• تهدید کننده حیات و اعضا	اریتروسیتافرزیس	I
• پیش‌گیری از سکته	اریتروسیتافرزیس	II
• جلوگیری از اضافه بار آهن	اریتروسیتافرزیس	II
- ترومبوسیتوزیس		
• علامتدار	ترومبوسیتافرزیس	II
• پیشگیرانه یا ثانوی	ترومبوسیتافرزیس	III
- پورپورای ترمبوسیتوپنیک ترومبوتیک	تعویض پلاسما	I

متابولیک		
- نارسایی حاد کبدی	تعویض پلاسما	III
- هیپرکلسترولمی فامیلیال	حذف انتخابی	I
• هموزیگوت	حذف انتخابی	II
• هتروزیگوت	تعویض پلاسما	II
- پانکراتیت ناشی از هیپر تری گلیسریدمی	تعویض پلاسما	III
- مسمومیت و اوردوز		
• مسمومیت با قارچها	تعویض پلاسما	II
• سایر ترکیبات	تعویض پلاسما	III
- بیماری ذخیره‌ای فیتانیک اسید (بیماری Refsum)	تعویض پلاسما	II
- سپسیس	تعویض پلاسما	III
- تیروتوکسیکوز	تعویض پلاسما	III
سایر موارد		
- کاردیومیوپاتی اتساعی	ایمنوادسوربشن	P
- بیماریهای التهابی روده	سیتافرزیس ادسوربتیو	P
- دژنراسیون ماکولا وابسته به سن	فیلتراسیون انتخابی غشاء	P

نورولوژیک		
- انسفالومیلیت منتشر حاد	تعویض پلاسما	III
- پلی نروپاتی دمیلین کننده التهابی حاد (سندرم گیلن‌باره)	تعویض پلاسما	I
- پلی رادیکولونروپاتی دمیلین کننده التهابی مزمن	تعویض پلاسما	I
- سندرم میاستنی ایتون لامبرت	تعویض پلاسما	II
- مالتیپل اسکلروزیس		
• بیماری دمیلین کننده التهابی حاد CNS	تعویض پلاسما	II
• سندرم دویس	تعویض پلاسما	III
• نوع پیشرونده مزمن	تعویض پلاسما	III
- میاستنی گراو	تعویض پلاسما	I
- سندرم‌های عصبی پارانئوپلاستیک	تعویض پلاسما	III
	ایمنوادسوربشن	III
- پلی نوروپاتی پاراپروتئینمیک		
• IgG/IgA	تعویض پلاسما	I
•IgM	تعویض پلاسما	II
• میلوم مالتیپل	تعویض پلاسما	III
• IgG/IgA/IgM	ایمنوادسوربشن	III
- اختلالات عصبی روانی اتوایمیون اطفال بدنبال عفونت های استرپتوککی (PANDAS)،کره سیدنهام		

• PANDAS شدید	تعویض پلاسما	I
• کره سیدنهام شدید	تعویض پلاسما	I
- انسفالیت راسموسن	تعویض پلاسما	II
- سندرم استیف پرسن	تعویض پلاسما	III
کلیوی		
- گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده وابسته به ANCA (گرانولوماتوزوگنر)	تعویض پلاسما	II
- بیماری ضد غشای پایه گلومرولی(سندرم گودپاسچر)	تعویض پلاسما	I
- گلومرولواسکلروزفوکال سگمنتال		
• اولیه	تعویض پلاسما	III
• ثانویه	تعویض پلاسما	III
- سندرم همولیتیک-اورمیک (HUS)، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک، میکروآنژیوپاتی بدنبال پیوند		
• Hus ایدیوپاتیک	تعویض‌پلاسما	III
• سایر موارد	تعویض پلاسما	III
•میکروآنژیوپاتی ناشی ازپیوند	تعویض پلاسما	III
• Hus بدنبال اسهال در کودکان	تعویض پلاسما	IV
- گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده	تعویض پلاسما	III

- پیوند کلیه، رد پیوند ناشی از آنتی‌بادی، حساسیت‌زدایی HLA		
• رد پیوند ناشی از آنتی‌بادی	تعویض پلاسما	II
• حساسیت‌زدایی HLA	تعویض پلاسما	II
روماتولوژیک		
- روماتوئید آرتریت، مقاوم به درمان	ایمنوادسوربشن	II
- اسکلرودرما (اسکلروزسیستمیک پیشرونده)	تعویض پلاسما	III
پیوند		
- پیوند اعضای جامد با ناسازگاری ABO		
• کلیه	تعویض پلاسما	II
• قلب (در نوزادان)	تعویض پلاسما	II
• کبد	تعویض پلاسما	III
- رد پیوند قلب		
• پیشگیری	فتوفرزیس اکستراکورپورال	I
• درمان	فتوفرزیس اکستراکورپورال	II
- پیوند ریه	تعویض پلاسما فتوفرزیس اکستراکورپورال	III

پلاسما فرزیس (تعویض پلاسما)

جداسازی پلاسما توسط آفرزیس را پلاسما فرزیس گویند. هنگامی که مقدار زیادی پلاسما برداشته شده و جایگزین گردد، به آن تعویض پلاسما گفته می‌شود. TPE کاربردهای بالینی وسیعی در درمان اختلالات اتوایمیون، هماتولوژیک، کلیوی، متابولیک و نورولوژیک دارد. اغلب رژیم‌های تعویض پلاسما شامل ۱ تا ۱/۵ حجم پلاسما برای هر ۶ بار پلاسمافرزیس انجام شده در طول یک‌دوره ۱۰ تا ۱۴ روزه است. حذف حجم وسیع پلاسما مستلزم جایگزینی همزمان حجم با محلول‌های کلوئید، کریستالوئید یا ترکیبی از محلول‌های مذکور است. آلبومین رایج‌ترین محلولی است که استفاده می‌شود، هر چند از پلاسما نیز می‌توان استفاده کرد. در بیماران دچار خونریزی فعال یا در معرض خطر بالای خونریزی مثلاً یک اقدام تهاجمی می‌توان از پلاسما به عنوان یک محلول جایگزین جهت اجتناب از کوآگولوپاتی رقتی در نتیجه مصرف آلبومین یا محلول کلوئید به تنهایی استفاده نمود. بیماران مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP) معمولاً به صورت روزانه از پلاسما به عنوان یک محلول جایگزین استفاده می‌کنند تا زمانی‌که شمارش پلاکت و میزان لاکتات دهیدروژناز آنها طبیعی شود.

حذف انتخابی اجزای پلاسما:

حذف اجزای بیماری‌زای خاص از پلاسمای بیمار به جای همه آن از بسیاری از خطرات شایع ناشی از تعویض پلاسما شامل کوآگولوپاتی رقتی و کاهش ایمنوگلبولین‌های مفید جلوگیری خواهد کرد. ترکیبی از فناوری آفرزیس و ستون‌های جذبی انتخابی برای حذف موارد خاصی از پلاسما استفاده شده است.

ایمنوادسوربشن پروتئین A استافیلوککی:

پروتیئن A مشتق از استافیلوکک اورئوس به یک حامل نظیر سیلیکا یا آگاروز متصل شده و به منظور حذف IgG منومریک (زیر گروه‌های۱ ،۲ و ۴، استفاده از آن در مورد زیر گروه ۳ کمتر مؤثر است) و کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgG بعد از جداسازی پلاسما به روش آفرزیس مورد استفاده قرار می‌گیرد. ستون سیلیکا ـ پروتئین A استافیلوکک (PAS) برای درمان آرتریت روماتوئید در بیماران باعدم پاسخ به درمان یا عدم تحمل به درمان دارویی و همچنین در بیمارانی که پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمیون (ITP) داشته و میزان پلاکت آنها کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ در هر میکرولیتر است، توسط FDA تأیید شده است. متأسفانه این ستون دیگر تولید نمی‌شود. ستون آگاروز ـ پروتئین A استافیلوکک (PAA) نیز توسط FDA برای درمان هموفیلی A و B با تیتر بالای مهارکننده‌های فاکتور VIII و IX (بیش از ۱۰ واحد بتسدا در هر میلی لیتر BU/ml) مورد تایید قرارگرفته

است. عوارض جانبی این ستون‌ها تقریباً در ۲۰% تا ۳۰% بیماران به صورت دردهای عضلانی، استخوانی و مفصلی، تهوع، استفراغ، تب و لرز، افت فشار خون، تنگی نفس، سردرد، افزایش فشار خون، تاکیکاردی و بثورات پوستی مشاهده می‌شود. واکنش‌های کمتر شایع عبارتند از واکنش‌های آنافیلاکتوئید و واسکولیت. به علت افزایش بالقوه خطر ترومبوز احتیاطات لازم در درمان مبتلایان به آرتریت روماتوئید و سابقه ترومبوز باید اعمال گردد. افت شدید فشار خون در بیمارانی که از مهار کننده‌های ACE استفاده می‌کنند به علت فعال‌سازی تماسی کینینوژن و تولید برادی کینین مشاهده می‌شود. بنابراین این دسته داروها باید حداقل ۲۴ ساعت و ترجیحاً ۷۲ ساعت قبل از درمان قطع شوند.

حذف انتخابی لیپید (آفرزیس لیپید)

آفرزیس لیپید [آفرزیس لیپوپروتئین کم دانسیته (LDL)] به منظور کاهش لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B شامل LDL و لیپوپروتئین (a) با حفظ لیپوپروتئین با دانسیته بالا کاربرد دارد. اخیراً FDA استفاده از آفرزیس لیپید را در گروه‌های زیر تأیید کرده است:

۱) بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی هموزیگوت که LDL بیشتر یا مساوی mg/dl ۵۰۰ دارند.

۲) بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی هتروزیگوت که LDL بیشتر یا مساوی mg/dl ۳۰۰ دارند.

۳) بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی هتروزیگوت که LDL بیشتر یا مساوی mg/dl ۲۰۰ به همراه بیماری عروق کرونر اثبات شده دارند.

آفرزیس لیپید شامل جداسازی پلاسما و به دنبال آن جذب LDL به سولفات دکستران با شارژ منفی یا دانه‌های سفاروز پوشیده شده با آنتی‌بادی LDL، رسوب دادن LDL با هپارین با شارژ منفی و یا حذف LDL با استفاده از فیلتراسیون است. این اقدامات معمولاً هر ۲ هفته یکبار صورت می‌گیرد و یک باراستفاده بطور موقت می‌تواند کلسترول LDL را تا۸۰-۷۰ درصد کاهش دهد.

افت فشار خون شایعترین عارضه قابل مشاهده در بیماران تحت انجام آفرزیس لیپید است. بیماران باید حداقل ۲۴ ساعت قبل از درمان، داروهای پایین آورنده فشار بخصوص مهارکننده های ACE را قطع کنند.

فتوفرزیس

به نظر می‌رسد فتوفرزیس در انواعی از اختلالات اتوایمیون و بدخیم مؤثر باشد. در این روش لکوسیت‌های خون محیطی در معرض داروی ۸- متوکسی پسورالن قرار می‌گیرند. پسورالن به DNA کلیه سلول‌های هسته‌دار متصل می‌شود و تحت تحریک با نور ماوراء بنفش از تکثیر DNA و نسخه برداری RNA جلوگیری می‌کند، اینکار منجر به مهار تکثیر لنفوسیت‌ها و القای مرگ سلولی (آپوپتوز) سلول‌های تحت درمان می‌شود. هنگامی که قرار است بیماری تحت

فتوفرزیس قرار گیرد، لکوسیت‌های خون محیطی ابتدا به روش لکوسیتافرزیس جمع‌آوری می‌شود. این لکوسیت‌های جمع‌آوری شده در معرض پسورالن و متعاقباً پرتو درمانی با اشعه ماوراء بنفش A قرار گرفته و مجدداً به بیمار تزریق می‌شود. فتوفرزیس به عنوان درمان استاندارد در اشکال اریترودرمیک پیشرفته لنفوم سلول T پوستی و سندرم سزاری شناخته شده، همچنین امیدهایی در آینده در مورد درمان بعضی از بیماری‌های اتوایمیون، رد پیوند اعضای توپر، جلوگیری از بروز و درمان واکنش پیوند علیه میزبان بعد از پیوند آلوژنیک سلول‌های پیش‌ساز خونساز وجود دارد.

نکات اجرایی

دسترسی مناسب عروقی یک نکته مهم بالینی در بیماران تحت انجام آفرزیس است. تا جاییکه ممکن است از وریدهای محیطی باید استفاده شود، زیرا ریسک آن کمتر است. وریدهای قدام آرنج راجح هستند. دسترسی به عروق محیطی باید طوری باشد که بتواند جریان خون بالای مورد نیاز حین آفرزیس را تأمین کند. علاوه بر این بازوی بیمار باید چندین ساعت نسبتاً بی تحرک باشد تا از تداوم آفرزیس و کاهش یافتن خطر سوراخ شدن رگ و آسیب عصب اطمینان حاصل شود. بیماران کم سن و سال، اختلال در وضعیت ذهنی، عدم همکاری بیمار، تکرر ادرار، کاهش تون عضلانی و هیپرویسکوزیته، ممکن است از موانع استفاده از وریدهای محیطی باشند. در صورت نیاز به دسترسی وید

مرکزی، وریدهای ژوگولار داخلی و ساب کلاوین انتخابی می‌باشند. فیستول‌ها، گرافت‌ها و شانت‌ها مکان‌های آماده دسترسی به عروق هستند. کاتتر وریدمرکزی فمور خطر پنوموتوراکس را به دنبال ندارد، در صورت بروز خونریزی فشار روی محل مؤثر است (بر خلاف وریدهای گردن و ساب کلاوین) عروق فمورال برای آفرزیس اورژانس یک انتخاب منطقی در بیماران با تعداد کم پلاکت است. به علت محل آناتومیک، خطر عفونت و ترومبوز بیشتر است. در صورت استفاده از کاتتر وریدمرکزی برای آفرزیس، انواعی که لومن آن روی هم نخوابد (مثل کاتترهای مناسب برای دیالیز) باید مصرف شوند. از سالین یا هپارین جهت باز نگاه داشتن کاتتر باید استفاده نمود. سیترات ۴ درصد مانند محلول‌های ضد انعقاد حاوی اسید ـ سیترات ـ دکستروز (ACD) را می‌توان جایگزین هپارین در صورت حساسیت به این دارو نمود. به علت حجم زیاد پلاسمای برداشته شده حین تعویض پلاسما، جایگزینی حجم از دست رفته با آلبومین ۵% به تنهایی یا همراه با نرمال سالین ۰/۹ درصد انجام می‌شود. در صورت کمبود آلبومین hetastarch و pentastarch مورد استفاده قرار می‌گیرند. پلاسما به ندرت بطور اولیه در TPE مصرف می‌شود، علت خطر واکنش‌های ناشی از تزریق خون و بیماری‌های منتقل شونده از راه آن نسبت به آلبومین است. با این وجود، پلاسما محلول جایگزین مورد نیاز در مبتلایان به TTP است و ممکن است به عنوان جایگزینی برای فاکتورهای انعقادی در سایر شرایط به منظور جلوگیری از

کوآگولوپاتی رقتی در بیماران در معرض خطر خونریزی نیز به کار می‌رود.

آغاز چرخه آفرزیس با گلبول‌های قرمز ممکن است در بیماران با وزن کمتر از ۲۵ کیلوگرم یا بیماران دچار کم خونی لازم باشد. علت آن جابجایی اکستراکورپورال گلبول‌های قرمز در چرخه آفرزیس و کاهش مؤثر هماتوکریت بیمار حین انجام آن می‌باشد.

عوارض درمان با آفرزیس

عوارض آفرزیس می‌تواند به روش انجام آن، فرآورده‌های جایگزین شده یا دست‌یابی عروقی وابسته باشد. عوارض مربوط به نحوه انجام آفرزیس معمولاً حین یا بعد از آن اتفاق می‌افتد.

سیترات موجود در ACD به عنوان آنتی کواگولان، کلسیم یونیزه را جذب می‌کند تا مانع از فعال شدن فاکتورهای انعقادی در دستگاه آفرزیس شود. یکی از شایعترین عوارض حین انجام آفرزیس هیپوکلسمی وابسته به سیترات است که با گزگز اطراف دهان، بی حسی و پارستزی یا گرفتگی‌های عضلانی خود را نشان می‌دهد. به ندرت ممکن است هیپوکلسمی شدید و با بروز دیس ریتمی همراه باشد. تظاهرات هیپوکلسمی در آفرزیس با حجم زیاد و در مواردی که از پلاسما به عنوان مایع جایگزین استفاده شود، شایعتر است. علایم را می‌توان با مکمل خوراکی کلسیم یا کلسیم داخل وریدی (گلوکونات یا کلریدکلسیم) درمان کرد. مسمومیت با سیترات اغلب گذرا است، زیرا کبد

و کلیه به سرعت سیترات را متابولیزه می‌کنند. بنابراین این مسمومیت اغلب ظرف چند دقیقه تا چند ساعت پس از توقف آفرزیس برطرف می‌شود. بیماران مبتلا به نارسایی کبد مخصوصاً مستعد مسمومیت با سیترات هستند و قادر به بازگویی علایم زوردس نمی‌باشند. پایش کلسیم یونیزه در این موارد از نظر پزشکی اقدامی محتاطانه است. برافروختگی و افت فشار خون در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های ACE که حین انجام آفرزیس آلبومین جایگرین نیز دریافت می‌کنند، گزارش شده است. مهارکننده‌های ACE مانع از دگرادسیون برادی کینین موجود در محلول‌های آلبومین می‌شوند. توصیه می‌شود که بیماران حداقل ۲۴ ساعت قبل از آفرزیس مهارکننده‌های ACE را قطع کنند. عوارض نادرتر شامل تشنج، آنافیلاکسی (در تزریق پلاسما) و ایست قلبی-ریوی هستند.

جابجایی مایع حین پروسه آفرزیس می‌تواند منجر به افت فشار خون، کاهش حجم، اضافه بار حجمی یا واکنش‌های وازوواگال شود. کاهش فاکتورهای انعقادی ممکن است خطر خونریزی یا به ندرت ترومبوز را افزایش دهد. کوآگولوپاتی رقتی با جایگزینی نسبی پلاسما در انتهای آفرزیس تخفیف می‌یابد. به علت خطر بالاتر بروز عفونت در نتیجه کاهش پیشرونده ایمنوگلوبولین‌ها به دنبال تعویض مکرر پلاسما، بعضی از بیماران ممکن است نیاز به تزریق داخل وریدی ایمنوگلبولین پیدا کنند به خصوص اگر سطح IgG زیر ۲۰۰mg/dl باشد.

غلظت بعضی از داروها به خصوص آنهایی که به پروتئین‌ها باند می‌شوند (نظیر آنتی بیوتیک‌ها، آنتی کوآگولان ها و داروهای خواب آور) و فرآورده‌های ایمنوگلبولین‌ها ممکن است با TPE کاهش یابد. در اولین زمان ممکن، درمان‌های داوریی به صورت روزانه بعد از TPE باید تجویز شوند. برای اجتناب از خطاهای آزمایشگاه به علت ترقیق خون یا آنتی‌بادی‌های اکتسابی پاسیو از پلاسمای اهداکننده، تست‌های تشخیصی را باید روی نمونه‌های خون قبل از آفرزیس انجام داد.

عوارض مربوط به جایگزینی فرآورده‌ها عبارتند از واکنش‌های آلرژیک، واکنش‌های ناشی از تزریق خون و بیماری‌های قابل انتقال از راه تزریق خون (در صورت دریافت فرآورده‌های خونی).

عوارض ناشی از دسترسی عروقی در مورد وریدهای محیطی و مرکزی هر دو دیده می‌شوند. هماتوم و آسیب عصبی بعد از رگ‌گیری ممکن است اتفاق بیفتد. خطرات ناشی از کاتترهای مرکزی عبارتند از: عفونت، ترومبوز در کاتتر، آمبولی هوا، آمبولی ریه، آریتمی قلبی و ایست قلبی ـ تنفسی در بیماران تحت درمان با آفرزیس در کلینیک‌های سرپایی مراقبت از کاتتر به خصوص با مشکلات فراوان همراه است. مراقبت از این کاتترها شامل تعویض پوشش آنها و پاکیزه نگاه داشتن مسیر است که باید جهت کاهش خطرات و بازنگاه داشتن کاتتر صورت گیرد.