

FOCUS MEDICINAE

Felelős szerkesztő:

Dr. Szolnoky Miklós

Szerkesztőbizottság:

Dr. Bencsik Krisztina

Prof. Czirják László

Dr. Futó Judit

Prof. Horváth Örs Péter

Dr. Kalmár Ágnes

Dr. Karabélyos Csaba

Dr. Mátrai Zoltán

Dr. Paál Mária

Dr. Pál Katalin

Szerkesztőbizottság**tanácsadó testülete:**

Dr. Kiss Attila

Dr. Komoly Sámuel

Prof. Lipták József

Prof. Mándi Yvette

Prof. Maródi László

Dr. Medgyesi György

Dr. Megyeri Pál

Dr. M. Tóth Antal

Dr. Nagy Kálmán

Prof. Pálóczi Katalin

Prof. Perner Ferenc

Prof. Péntes István

Prof. Péter Ferenc

Prof. Rozgonyi Ferenc

Prof. Sas Géza

Prof. Schuler Dezső

Dr. Siklós Pál

Dr. Szabó János

Prof. Szegedi Gyula

Dr. Szita János

Prof. Tekerés Miklós

Prof. Tímár László

Dr. Trestyánszky Zoltán

Prof. Tulassay Tivadar

Alapító:

Biotest Hungaria Kft.

Kiadja**és a nyomdai munkáért felelős:**

Dursusz Bt.

Szerkesztőség**és levelezési cím:**

Focus Medicinae

1118 Budapest,

Beregszász út 55/B.

ISSN: 1419-0478

Megjelenik:

három havonta

Előfizetési díj:

2000. évre 2000,- Ft.

Tartalomjegyzék

Bevezető	2
/Introduction/ <i>Dr. Szolnoky Miklós</i>	
Hypercoagulatioval járó állapotok az intenzív terápiás gyakorlatban (thromboemboliák, DIC)	3
/Hypercoagulations-states in the intensive therapy praxis, thromboembolia, DIC/ <i>Prof. Sas Géza</i>	
A transfúzió kockázatai, a klinikus teendői az irodalom tükrében	9
/The risks of the transfusion, the tasks of the clinicians according to the literature/ <i>Dr. Medgyessy Ildikó</i>	
Vérpótlás a szívsebészeti műtétek során	15
/Blood substitution during the cardiac operations/ <i>Prof. Papp Lajos, Dr. Varga Zsolt</i>	
Az albuminpótlás aktuális kérdései a kritikusan súlyos állapotú betegeknél	23
/The actual questions of the albumin substitution at the critical patients/ <i>Dr. Rettegthy Tibor</i>	
Sürgősségi ellátást igénylő gyermekhematológiai állapotok	29
/Pediatric haematologic states demanding emergency conditions/ <i>Dr. Kiss Csongor</i>	
Thrombocyta alloantitestek kimutatásának jelentősége a szubsztitúciós terápiában	39
/The importance of the thrombocyte alloantibodies demonstration in the substitution's therapy/ <i>Dr. Stenszky Valéria</i>	
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	
A Kawasaki betegség kardiális szövődményeihez kapcsolt tényezők	43
/Factors related to cardiac sequelae of Kawasaki disease/ <i>Prof. Schuler Dezső</i>	
Demyelinatív agytörzsi encephalitis intravénás immunglobulin terápiája	43
/Demyelinative brainstem encephalitis to intravenous immunglobulin therapy/ <i>Prof. Schuler Dezső</i>	
Terhesség alatti anyai pajzsmirigydeficiencia és a gyermek későbbi neurofiziológiai fejlődése	43
/Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child/ <i>Prof. Schuler Dezső</i>	
A human albumin hatása a vesekárosodásra és a mortalitásra cirrhotikus betegek spontán bakteriális peritonitisében	44
/Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis/ <i>Dr. Szolnoky Miklós</i>	

FOCUS MEDICINAE

Interdiszciplináris tudományos folyóirat

Tisztelt Olvasóink!

A FOCUS MEDICINAE folyóirat célja az orvostudomány különböző szakterületei közötti párbeszéd elősegítése és az orvostovábbképzés. Fő profilja az immunológia - amelyet a címlap ábrájával is szemléltetni kívántunk - hiszen az immunrendszer szerepe egyre több kórképben kerül felfedezésre.

Névválasztásunkban a FOCUS arra utal, hogy tematikus számokat kívánunk megjelentetni, így nyújtván betekintést egy-egy témakörbe mind klinikai, mind diagnosztikai szempontból, és alkalmanként az elméleti kutatások oldaláról is. A folyóirat interdiszciplinaritását jellemzi, hogy az adott témát többféle tudományterület szakértői elemzik, tág teret biztosítunk a hozzászólásoknak és végül törekszünk konszenzus kialakítására. Ezzel egyben lehetőséget szeretnénk biztosítani a továbbképzésre is.

A fő profilon belüli jellemző szakterületek a következők:

- alkalmazott (klinikai) immunológia
- infektológia
- intenzív terápia
- transzfúziológia
- transzplantáció

Beköszönő számunkban ezen szakterületeken dolgozó kollégáinkat buzdítjuk cikkek írására, hozzászólásokra, hogy a magyar orvosok számára egy új, élő fórumot biztosíthassunk.

Szolnoky Miklós

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK:

A folyóiratban eredeti és áttekintő jellegű közleményeket, valamint folyóiratreferátumokat jelentetünk meg.

A kézirattal kapcsolatos formai követelmények (eredeti és áttekintő /review/ jellegű közlemények) a következők:

A kézirat sorrendje:

- magyar nyelvű cím, szerzővel együtt
- magyar nyelvű absztrakt
- magyar kulcsszavak
- angol nyelvű absztrakt
- angol kulcsszavak
- szöveg (csak magyarul)
- irodalomjegyzék (max. 30)
- táblázat(ok)
- ábrá(k), ábrajegyzék

Cím: a szerzők a munkahelyük megjelölésével szerepeljenek a közlemény címét követően.

Absztrakt: maximálisan 1 oldal terjedelmű legyen, az absztraktok esetén bekezdéseket ne használjunk, folyamatosan történjen a gépelés.

Kulcsszavak: 5-10 jellemző kulcsszót emeljünk ki a szöveg elé, mindkét nyelven.

Szöveg: (az itt felsorolt követelmények természetesen az absztraktra is vonatkoznak)

1 oldal: 27-30 sor – 1 sor: 70 leütés

betűtípus: H-Arial, normál 12-es méretű, (a szöveg, amennyiben lehetséges Windows 3.1 vagy annál modernebb változatban készüljön)

maximális oldalszám: 10 (esetenként ettől eltérés lehet a szerkesztőbizottság döntése alapján)

kívánt oldalszám: 6-8 oldal (A/4)

helyesírás: ahol lehet magyar kifejezéseket és magyaros írásmódot használjunk

Irodalomjegyzék:

A hivatkozások száma ne haladja meg a 30-at. A szövegben az adott bekezdés végén levő, zárójelbe tett szám jelezze a citált publikációt. Az irodalomjegyzék első szerző szerinti ABC-rendben készüljön.

Formai kérések:

1. Szerzők megjelölése dőlt betűvel (elől családnév, utána keresztnév első betűje ponttal zárva. 3-nál több szerző esetén az első három szerző után *et al.* álljon).
2. A cikk teljes címe
3. A folyóirat hivatalos rövidítése (pl. New Engl.J.Med.), kötetszáma és oldalszáma, majd legvégül az évszám (pl. 73(1), 278-281, 1986)

Táblázat(ok):

A táblázatok Windows 3.1 vagy ennél újabb verzióval készüljenek, és legyenek címmel ellátva.

Ábrá(k):

Színes ábrákat és fotókat nem áll módunkban leközölni, az esetleges színes ábrák fekete-fehér kópiában jelennek meg.

Folyóiratreferátumok:

Ezek esetében csak a referáló nevét és a forrást kell feltüntetni, (felül magyarrá fordított cím, alatta a forrás pontos adatai, alul a referáló neve). A folyóirat-referátum a két gépelt oldal terjedelmet ne haladja meg, az előbbieken valamint az eredeti közleményeknél említett követelmények megtartása mellett.

Kérjük a szerzőket, hogy a cikkeket floppy-n adják le szerkesztőségünknek, és amennyiben mód van rá, kinyomtatott formában is juttassák el azt a

Biotest Hungaria Kft. irodájába!

Cím: 1118 Budapest, Beregszász út 55/B

Hypercoagulationval járó állapotok az intenzív terápiás gyakorlatban (thromboemboliák, DIC)

Prof. Sas Géza

Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest

Összefoglalás: Korábban azt tartottuk, hogy a vér csökkent alvadékonysága vérzésekre, a hypercoagulatio pedig trombózisra vezet. A kép ennél bonyolultabb: olykor éppen a fokozott alvadékonyság vezet következményes vérzékenységhez. A hypercoagulatio - amely lokális vagy generalizált lehet - sokszor több tényezőre vezethető vissza. Az oka lehet veleszületett gén-hiba ("thrombophilia"), de máskor külső tényezők játszanak döntő szerepet az intravasculáris alvadékképződésben. Ha a folyamat lokális, trombózis az eredménye, máskor az általános alvadékonyság a diffúz intravasculáris coagulatio (DIC) képében jelentkezik. A DIC számos kórkép (szepszis, trauma, malignus folyamatok stb.) kapcsán felléphet, a nagymérvű alvadásaktiváció eredményeként a különböző szervekben diffúz thrombusképződés jön létre. Ennek következtében szerv-működési zavarok (légtelenség stb.) alakulnak ki, másrészt az alvadási tényezők felhasználódása consumptios coagulopathiára vezet. A vérzékenység létrejöttében azonban a fibrinolitikus rendszer is szerepet játszik. A klinikai tüneteken kívül a különböző laboratóriumi tesztek, különösen a D-dimer meghatározása segíthetnek a diagnózis felállításában. A DIC kezelésének alapelve, hogy elsődlegesen mindig a kiváltó alaphbetegség gyógyítására törekszünk, de olykor a haemostasis-zavar közvetlen befolyásolása (AT-III koncentrátum stb.) nyújt időbeli lehetőséget az oki terápiára. A mélyvéna trombózis műszeres, non-invazív diagnosztikában a színes Doppler technikát részesítjük előnyben, de a kizárására a D-dimer teszt is megfelel. A mélyvéna trombózis súlyos eseteiben thrombolitikus (streptokinase) kezelést alkalmazunk, egyébként a heparinadás (i.v. vagy s.c.) képezi a bázis-terápiát. Az ezt követő orális anticoaguláns (Syncumar) kezelés időtartama nemcsak a kiváltó októl, hanem számos egyéb tényezőtől (pl. a beteg személyisége) is függ.

Kulcsszavak: hypocoagulatio, hypercoagulatio, DIC, coagulopathia, vérzékenység, haemostasis-zavar, mélyvéna trombózis, orális anticoaguláns

A vér szinte megszámlálhatatlan funkciói között a kettőnek sajátos viszonya van. Egyrészt biztosítani kell azt, hogy fiziológiai körülmények között ne jöjjön létre alvadék az érpályában, másrészt viszont érfalsérülés esetén vitális fontosságú az, hogy a laesio helyén thrombus képződjék amely megakadályozza az elvérzést. Nyilvánvaló, hogy a két ellentétes irányú folyamat megvalósítása bonyolult szabályozó rendszert feltételez. A regulációs szisztéma egyik irányú zavarát példázza a hemofília, melyben többnyire a véralvadás VIII faktorának képzési zavara áll fenn és ezért jön létre

Summary: According to earlier views, bleeding is the consequence of hypocoagulation, while hypercoagulation gives rise to thrombosis. However, the situation is more complicated because the increased coagulability of the blood brings about bleeding tendency sometimes. The hypercoagulability, either local or generalized, may be the consequence of many factors. Various gen-defects ("thrombophilia") or external factors may play a decisive role in its production. Local hypercoagulability may be expressed by thrombosis, while the generalized increased tendency of coagulation may bring about the disseminated intravascular coagulation (DIC). DIC is produced by many diseases (sepsis, trauma, malignant tumours etc.). As the result of the excessive coagulation activation, microthrombosis develops in the different organs. Consequently, disturbances of the various organs (e.g. respiratory insufficiency) occur. In the other hand, the consumption of the various blood coagulation factors gives rise to the consumption coagulopathy. The fibrinolytic system also play a role in the development of the bleeding tendency. In addition to the clinical symptoms, various laboratory tests may help in the diagnostics. The D-dimer test proved to be especially useful in this respect. The basic principle in the therapy of DIC is to treat the basic disease first. However, in many cases, the direct intervention into the haemostatic disorder (e.g. infusion of AT-III concentrate) makes possible to treat the basic disease, giving time for it. The colour Doppler technique is preferred in the instrumental diagnostics in deep vein thrombosis. For exclusion, D-dimer test may be applied. Thrombolytic therapy (streptokinase) is applied in cases of severe deep vein thrombosis. In general, heparin (i.v. or s.c.) is applied as basic therapy for deep vein thrombosis. The duration of the subsequent oral anticoagulant therapy (Syncumar) depends on many factors /the cause of the thrombosis, the personality if the patient etc.).

Keywords: hypocoagulatio, hypercoagulatio, DIC, coagulopathy, bleeding, haemostatic-disorder, deep vein thrombosis, oral anticoagulant

a vérzékenység. Más esetekben viszont olyan veleszületett kórképpel találkozunk, melyben egy véralvadási inhibitor (pl. antithrombin) képzése kóros, ezért fokozott az alvadási készség, és a hypercoagulatio e formáját nevezzük trombofiliának. A csökkent és fokozott alvadékonyság érzékeltetésére számos közleményben illusztrációként egy mérleget látunk, melynek egyik serpenyőjében a procoaguláns faktorok (fibrinogen, prothrombin, V. faktor stb.) helyezkednek el, míg a másik serpenyőben a véralvadás inhibitorai (antithrombin, protein C, protein S stb.) és a fibrinolitikus rendszer

található. Az idillikus ábrázolás szerint a mérleg mutatója a középhelyzetben van normál, fiziológias körülmények között, és az egyik vagy másik tényező hiánya miatt csökkent vagy fokozott az alvadékonyság, amit a mérleg mutatójának egyik vagy másik irányba való elmozdulása jelez.

Sajnos, ma már tudjuk, hogy ez az ábrázolás olyan fokú egyszerűsítést jelent, amely nem fedti a valóságot és ebből következően a klinikai gyakorlatban is téves döntéseket eredményezhet. A véralvadás V. faktorának képzési zavarai egyaránt járhatnak vérzékenységgel vagy hypercoagulatioval ("Leiden mutáció"). Más esetekben a hypercoagulatio éppen a következményes vérzékenység hívhatja fel a figyelmet. Jelen közlemény célja a sokkal bonyolultabb viszonyok érzékeltetése úgy, hogy azért az mégis használható vezérfonalat adjon az intenzív osztályon fekvő thromboemboliás illetve DIC-es beteg korszerű kezeléséhez. Terjedelmi okokból az alapfogalmakat illetően utalok korábbi munkámra /14/.

Terminológia, pathogenesis

A hypercoagulatio fogalma azt fedti, hogy az érpályán belül lokálisan, vagy generalizáltan a thrombin-generáció folyamata egy bizonyos küszöbértéket meghalad. A prothrombin-thrombin átalakulás az érpályában fiziológiásan is bekövetkezik, azonban csak oly kis mértékben, hogy az alig kimutatható. Ha azonban a thrombinképződés sebessége megnő, és egy kritikus értéket ér el, ez elegendő lehet ahhoz, hogy a fibrinogénből fibrin képződjék. A képződött fibrinháló a vér sejtjes elemeit is magában foglalja, így alakítva ki a thrombust, amely a XIII faktor aktiválódása révén stabilizálódhat, de az is lehet, hogy oldódik a fibrinolytikus rendszer működése következtében.

A trombózis pathogenesis

A hypercoagulatio oka többnyire multifaktorális, melyben lokális tényezők is szerepet játszanak. Ezért a klinikai manifesztációja, a trombózis is rendszerint ott lép fel, ahol a thrombus kialakulásához a feltételek a leginkább adottak. Természetes, hogy ha az érfal valamilyen okból sérül (fizikai behatás, anyagcsere-zavar, gyulladás stb.), a károsodott ér felszínén aktiválódó trombocyták és az endothel sejtekből szabaddá váló thromboplastin hatására megindul a nagymérvű thrombin-generáció és ezáltal a thrombus-képződés folyamata is. Az elmondottakból következik, hogy a lokális hypercoagulatio nem feltétlenül kóros folyamat, hanem a fiziológias válaszreakció része is lehet. Az érfal sérülésére bekövetkező intravasalis thrombus kialakulása a keringés integritását fenntartó mechanizmus. Az érfal sérülésére adott válasz azonban túlzott mértékű is lehet, azaz már minimális, fiziológiásan is előforduló laesio is kiválthatja a trombózt. Ilyen minimális érfalkárosodás leginkább az alszár izmaiban található vénás sinusokban következik be, mivel azokban nyugalmi állapotban igen lassú a

keringés. Ennek lokális hypoxia, hyperacidosis lehet a következménye. Tény, hogy mindazon állapotokban, amelyekben a vér generalizáltan fokozott alvadékonysága áll fenn, a thrombus kialakulására többnyire az első végtag vénáiban (sinusaiban) kerül sor, majd onnét fokozatosan terjed felfelé a nagy vénákba (v. poplitea, v. femoralis stb.) /13/. Ha azonban a lokális érfal-károsodás képezi a pathológia lényegét, mint például az érlemezésedés stb. esetében akkor a trombózis az artériákban is felléphet (szívinfarktus stb.). Az artériás trombózisok taglalása meghaladja a közlemény célkitűzését.

Ma már szinte megszámlálhatatlan okát ismerjük annak, hogy mi váltja ki a vér fokozott alvadékonyságát. Egy részük veleszületett génhibából származik, többnyire a véralvadás fiziológias inhibitorainak a képzése zavart. Így az antithrombin, a protein C, a protein S funkciójának részleges, ritkán teljes kiesése teremti meg a fokozott thrombin-generáció lehetőségét. Ezeket a veleszületett, többnyire öröklődő, fokozott alvadékonysággal járó állapotokat nevezték el a 60-as években trombofiliának, mivel a congenitalis hypocoagulatioval járó hemofilia tükröképét látták bennük. Az utóbbi években azonban kiderült, hogy még számos olyan gyakori génvariációja van az említett inhibitoroknak, melyek bevonása a trombofilia forgalmkörébe bizonytalan /2, 10, 22/. Sőt, nemcsak az inhibitorok különböző mennyiségi és minőségi eltérései járhatnak hypercoagulatioval, hanem a procoagulánsoké is. Az V. faktor u.n. Leiden mutációjának gyakorisága hazánkban 7-9 %-ra tehető, melynek fennállása mérsékelten fokozott alvadékonyságot okoz. Ezek az újabban felfedezett enyhe hypercoagulatioval járó állapotok önmagukban általában nem is váltanak ki klinikailag is manifesztálódó trombózt, hanem csak egymással vagy más "külső" tényezővel kombinálódva vezetnek vérrög képződéshez /15/.

A trombofilia kezdetben tisztának látszó fogalmi meghatározását az is aláásta, hogy lehetetlenné vált az éles elhatárolása a "külső" tényezők által kiváltott trombózis-hajlamtól. Az autoimmun pathogenesisű antiphospholipid szindrómában a "szerzett hemofilia" tükröképét láttuk, mely szintén gyakran jár fiatalkori trombózisokkal /9/. Csakhogy az antiphospholipid szindrómában az érfal-károsodás tehető inkább felelőssé a vérrög képződésért, aminek megfelelően az nemcsak a vénákban, hanem az artériákban is keletkezhet. Egyes szerzők a szerzett trombofiliák közé sorolták az éjszakai paroxysmalis haemoglobinuriát is, mivel szintén járhat fiatalkori trombózisokkal. Mások a malignus betegségekhez társuló trombózis hajlamot is felvették a "szerzett" trombofiliák közé. Ezáltal a "trombofilia" és a "trombózis-hajlam" szinonimákká váltak /4, 5/. Az elméleti és terminológiai zűrzavar miatt a klinikai gyakorlatban célszerűbbnek látszik úgy megközelíteni a kérdést, hogy a hypercoagulatio elsősorban *lokálisan*, trombózis-képződésben nyilvánul meg, avagy a *generalizált* fokozott alvadékonyság tünetei állnak az előtérben. Ez utóbbi esetben a disseminált intravasculáris coagulatio (DIC) tünetei uralják a képet. A lokális és a generalizált hypercoagulatio megkülönböztetése csak gya-

korlati szempontokat szolgál, hiszen gyakran a vér fokozott alvadékonysága először egy lokális tünetben, thrombus-képződésben nyilvánul meg.

A DIC pathogenesis

A mélyvéna trombózis esetében a hypercoagulatio eredménye (a vérrög-képződés) a thrombin-generációt kiváltó, vagy felgyorsító érfal-laesio helyére lokalizálódik. Ha azonban diffúz az érfal-károsodás (endotoxinhatás, hypoxia, virus, antitestek stb.) vagy igen nagy mennyiségben jut a keringésbe a thrombin-generációt kiváltó tényező (pl. thromboplastin a méhlepényből), olyan mérvű az alvadás-aktiváció, hogy azt már az ellenregulációs rendszerek (antithrombin, protein C rendszer, RES clearing stb.) nem képesek ellensúlyozni. Ennek két alapvető következménye lehet. Az egyik az, hogy a keringésben jelenlévő thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja, aminek következtében a különböző szervek (tüdő, vese stb.) kis ereiben megalvad a vér. Ez az érintett szervekben súlyos funkciózavart eredményez (respirációs distress, anuria stb.). A másik következmény a sajátos alvadászavar, melyet éppúgy jellemezhet a fokozott, mint a csökkent alvadékonyság. A thrombin-generáció nagymérvű és generalizált fokozódása miatt - legalább is kezdetben - a hypercoagulatio jelei észlelhetők: fibrin-monomer mutatható ki a keringésben, lerövidül a partialis thromboplastin idő és a prothrombin idő is. Ha hirtelen következik be a nagymérvű alvadás-aktiváció (pl. magzatvíz-embólia), az említett súlyos szervtünetek miatt a beteg nem is jut el a hypocoagulatio fázisba, mert előbb meghalhat. Ha nem ilyen hyperacut és excessiv thrombin-generációról van szó, akkor kezdenek kialakulni a felhasználódásos (consumptio) coagulopathia tünetei is: a nyálkahártyákon és a műtéti sebek mentén szivárgásos vérzés indul meg a vérlemezkék számának és egyes alvadási faktorok (V és VIII faktor, prothrombin, fibrinogén) szintjének csökkenése miatt. Ilyenkor már megnyúlttá válik a partialis thromboplastin- ill. prothrombin idő is. Diagnosztikus jelentősége van az antithrombin-szint jelentős csökkenésének is, ami abból adódik, hogy a képződő thrombint ill. egyéb aktivált alvadási faktorokat (pl. F Xa) az antithrombin megköti, és az így képződött komplexeket a RES kiszűri.

A DIC pathogenesisét a fibrinolytikus rendszer aktivációja bonyolítja. A hypercoagulatio következményként ugyanis általában hyperfibrinolysis alakul ki (secunder fibrinolysis-fokozódás), ami az eredményét tekintve Janus-arcú. A kiserekben kialakult thrombusok oldása hasznos lehet, ugyanakkor azonban a fibrinogénből és fibrinből képzett hasítási termékek (FDP) tovább súlyosbítják az alvadási zavart. A hyperfibrinolysis azáltal is fokozza a vérzékenységet, hogy a nem specifikus proteolysis tovább csökkenti néhány alvadási faktornak a consumptio miatt már amúgy is alacsony szintjét. Előfordul, hogy a hypercoagulatio fázis csak enyhe, átmeneti és a hyperfibrinolysis okozta vérzékenység áll az előtérben. Olykor egyáltalán nincs is

hypercoagulatio fázis, hanem a tumor fibrinolysis aktivátorai primer módon hozzák létre a hyperfibrinolysist. A részleteket illetően utalok az összefoglaló közleményekre /1, 3/.

A hypercoagulatio diagnosztikája

A vér fokozott alvadékonyságára egyrészt a klinikai tünetekből, másrészt a laboratóriumi vizsgálatok eredményeiből következtethetünk.

A thromboemboliák diagnosztikája

A közlemény célkitűzése és keretei miatt elsősorban csak az akut mélyvéna trombózis diagnosztikai kérdéseit tárgyaljuk, a tüdőembólia vonatkozásában utalunk az irodalomra /7/.

A mélyvéna trombózis kórisméjének alapvető problémáját az okozza, hogy a klinikai tünetek gyakran félrevezetőek (más kórállapotban is előfordul az alsóvégtag duzzadása, fájdalom stb.), másrészt teljesen tünetmentes is lehet egy akár halálos tüdőembóliát okozó trombózis is. Az utóbbi esetek persze nem is kerülnek felismerésre és "szerencsés" esetben az ulcus cruris kialakulása utalhat az előzőleg lezajlott mélyvéna trombózisra. Ha azonban trombózisra utaló tünetek jelentkeznek, akkor annak bizonyítására vagy kizárására műszeres vizsgálatokat kell végezni. Ma már ritkán végeznek phlebographiát, helyette a színes Doppler vizsgálatot részesítjük előnyben /11/. A laboratóriumi módszerek vonatkozásában a D-dimer tesztet kell említsük, amely gyakorlatilag minden mélyvéna trombózis és tüdőembólia esetében emelkedett értéket ad. A nagy szenzitivitás ára az alacsony specificitás, ezért a D-Dimer teszt inkább a thromboembolia kizárására és nem a diagnózis alátámasztására szolgál. A tüdőembólia diagnosztikus kérdése meghaladják e közlemény kereteit, de alapjában véve erre is igaz az amit a mélyvéna trombózissal kapcsolatban alapszabályként rögzítettünk: gyakran tünetmentesen zajlik le és ugyanakkor más betegségek utánoszthatják a tüdőerek vérrögös elzáródását.

A DIC diagnosztikája

A DIC klinikai tünetei igen változók. Egyrészt a kiváltó alapbetegségtől is függenek, azokkal keverednek, másrészt az is befolyásolja, hogy a DIC mely formájával vagy fázisával észleljük a beteget. A hypercoagulatioval kapcsolatos szervműködési zavarok közül a legdrámaibb, amikor az extrém intravasalis érelzáródás miatt akut respirációs elégtelenség alakul ki. Elsősorban szülészeti kórképek kapcsán fordulnak elő gyakran fatálisán végződő esetek. A vesekéregben az ischaemia miatt oliguria, anuria alakulhat ki, de olykor a szokatlan helyen történő érelzáródások okoznak tüneteket. Ezek egyike a komplikációkkal (hypercoagulatioval) járó szülések után fellépő hypophysis-elégtelenség, a Sheehan szindróma, amelyet a hypophysis portalis keringésében létrejött

thrombus okoz. A chronikus DIC esetén a leggyakoribb az alsó végtagokban fellépő mélyvéna trombózis, amelyet azonban gyakran a vérzékenységre utaló bőrtünetek (suffusiók) is kísérik. A trombózis fennállása bizonyos fokig megkönnyíti terápiás döntésünket, mivel az embólia-veszély miatt bátrabban dönthetünk a heparin adás mellett.

A laboratóriumi vizsgálatok igen nagy segítséget nyújthatnak a DIC diagnosztikájában és a kezelés módjának megválasztásában. Mivel az intenzív osztályokon általában az akut és súlyos esetek kerülnek ellátásra, ezért a laboratóriumi tesztek közül is azokat kell választanunk, melyek gyorsan kivitelezhetőek és megfelelő információt szolgáltatnak. Az alapvető hematológiai, ill. haemostasis vizsgálatokon (hgb, fvs, thrombocytaszám, prothrombin- és partialis thromboplastin idő) kívül ma a legfontosabbnak a D-Dimer meghatározást tartjuk, mert ez közvetlen bizonyítékot szolgáltat az intravascularis coagulációról és annak oldódásáról. Igen hasznos lehet a megnyúlt thrombin-idő normál plazmával való korrigálhatóságának a vizsgálata. Consumptio esetén ugyanis a hozzákevert plasma fibrinogénje képes jelentősen megrövidíteni a thrombin időt. Ha azonban az FDP okozza a megnyúlást, akkor nem jön létre korrekció. Ma már gyors és egyszerű módszerek állnak rendelkezésre az antithrombin-szint meghatározására. A consumptio miatt csökkent antithrombin pótlásával kedvezően befolyásolhatjuk az alvadászavart anélkül hogy vérzéses szövődeményektől kelle- ne tartanunk.

A hypercoagulatio terápiája

Bár a fokozott alvadékonyság megszüntetése a cél, de rendszerint már csak a következményekkel szemben vesszük fel a harcot. Ez a thromboemboliák kezelését, ill. a DIC sokszínű (thrombohaemorrhagiás) tüneteinek elhárítását jelenti.

A thromboemboliák kezelése

Mind az akut, proximális vénákban fellépő trombózis, mindpedig a súlyos tüdőembólia esetében törekedni kell a thrombolytikus kezelésre. Megfelelő, ellenőrzött terápiás eljárás-rendek (guide line-ok) híján Magyarországon sajátságos helyzet alakult ki, amennyiben a legszélsőségesebb végletekkel találkozunk. Az egyik az, és ez jellemző az esetek többségére, hogy a beteg nem részesül hatékony kezelésben. Mind az akut mélyvéna trombózis, mind a tüdőembólia rejtve marad, nem ismerik fel azokat, vagy ha gyanakszanak is rájuk, olyan szereket alkalmaznak, melyek biztosan hatástalanok az akut thromboembolia kezelésére (Venoruton, Doxilek stb.). A másik véglet az akut mélyvéna trombózis kezelésében az "ultra high dose" streptokinase kezelés, melyet ebben az indikációban még a nálunk sokkal gazdagabb országok (USA, UK) biztosítói sem térítenek. Ennek az az oka, hogy az "ultra high dose" SK kezelés elő-

nye a hagyományos kezelési sémával szemben marginális, míg az ára kb. háromszoros. A nagy dózisú SK kezelés csak a súlyos, életveszélyes tüdőembólia esetén javasolható.

Kétségtelen, hogy az akut mélyvéna trombózis kezelésében a "konvencionális" SK terápia élvez prioritást. Iniciális dózisként 250.000 E SK-t adunk, majd a thrombin idő függvényében általában óránként 100.000 E-t 3-4 napig. Különösen akkor szorgalmazzuk a fibrinolyticus terápiát ha az alsó végtag súlyos keringészavara áll fenn, fenyegető phlegmasia coerulea dolens-el. Ha a helyzet nem ennyire súlyos, az SK kezelés melletti döntésünket több körülmény befolyásolja. Az angliai "guide line"-ok némelyike meg sem említi a thrombolysist az akut mélyvéna trombózis kezelésében /12, 18/, mivel azt tartják, hogy a korai eredmények ugyan jobbak, mint a heparin kezeléssel, azonban ezt az előnyt a gyakoribb haemorrhagias szövődemények ellensúlyozzák. A késői szövődemények (chronikus vénás insufficiencia) vonatkozásában pedig nem is kedvezőbbek a SK kezelés eredményei, mint az anticoaguláns terápiaé. Ez utóbbi állítás azonban valószínűleg arra vezethető vissza, hogy Angliában, de általában másutt is rendszerint 3 hónappal a trombózis fellépte után abbahagyják az alvadéggátlást. Ma már bizonyítottnak vehető az a korábbi feltételezés, hogy fiatal beteg "idiopathias" proximális mélyvéna trombózisa esetén célszerű a tartós, akár életen át tartó orális anticoaguláns kezelés alkalmazása, mert az alvadéggátló kezelés abbahagyása után újabb trombózis lép fel, többnyire rejtve, a postthromboticus syndroma tüneteinek leple alatt. Ha tehát akut, proximalis mélyvéna trombózis esetében döntenünk kell a SK vagy heparin között, csak akkor érdemes a SK-t választanunk, ha annak nem áll fenn ellenjavallata (pl. néhány napja végzett műtét) és ha tudjuk, hogy a betegnél valóban fenntartható lesz a későbbiekben a tartós alvadéggátló kezelés. Alkoholista, negligens, alacsony IQ-jú betegnél eleve reménytelen a jó kooperáció, ezért ezekben az esetekben eltekintünk a SK kezeléstől.

Ha heparint adunk, mindenképpen bolussal kezdjük (5000 egys. Na-heparin. i.v.) de a folytatás módját több körülmény szabja meg. Általában előnyben részesítjük a napi két s.c. injekcióval bevihető Ca-heparin készítményeket (2 x 10-15 ezer egys.), mivel azonos hatásfok mellett a beteg és a kezelő személyzet számára is kényelmesebb. Ezzel szemben infúzióban célszerű folytatni a heparin kezelést a bolus beadása után, ha valamely okból (pl. ulcus duodeni) különösen tartunk a vérzéses szövődeményektől. Ilyenkor ugyanis a heparin-infúzió felfüggesztésével és protamin-adással az alvadéggátlás azonnal megszüntethető, a s.c. Ca-heparin kezelés esetén a közömbösítés nem ilyen egyszerű. A heparin-terápia alatt a partialis thromboplastin időt a kiindulási (normál) érték 1,5-2-szeresén kell tartani /8, 17, 18, 20/.

A kis molekulatömegű (LMW) heparin terápiás alkalmazásának jogosultsága ma még csak azokban az esetekben fogadható el, ha a hagyományos heparin-kezelés kapcsán thrombocytopenia alakul ki, és az LMW

heparinra való áttéréskor ez megszűnik vagy mérséklődik. Sajnos, sokszor az LMW heparinra való váltás nem szünteti meg a thrombocytopeniát.

Számos összehasonlító vizsgálatot végeztek mélyvéna trombózisban hagyományos heparinnal, ill. LMW heparinnal. E közlemények visszatérő refrénje, hogy az LMW heparinok terápiás hatásossága legalább olyan, mint a hagyományos (nem frakcionált, UF) heparinoké és a vérzéses szövődmények terén sem jelentős az eltérés /16, 19/. Az LMW heparinokkal kapcsolatos vérzéses szövődmények egy része abból adódik, hogy nincsen megbízható laboratóriumi módszer a hatásuk nyomon követésére. Ezért a cégek által hirdett előny, hogy nem szükséges a terápiás alkalmazásuk során a laboratóriumi ellenőrzés, valójában félrevezető, mert előnynek tüntet fel egy hátrányos tulajdonságot. Elfelejtik azt is említeni a közlemények, hogy az LMW heparinok ára jóval meghaladja a hagyományos heparinét. Az "orvosiilag kivitelezhető" és a "gazdaságilag megengedhető" fogalmak világában valójában csak akkor szabad egy új, drágább készítményt alkalmazni, ha annak a terápiás értéke jelentősen meghaladja a korábbi, hasonló készítményt. A gyógyszergyárak jelentős részének erről más véleménye van...

Bár többnyire nem tartozik az intenzív terápiás osztályon dolgozó orvos feladatai közé a döntés, hogy a trombózisos beteg milyen kezelésben részesüljön otthonában, mégis szánjunk néhány mondatot erre a kérdésre. Újabbban, gyógyszergyári buzdításra, a betegek otthoni LMW heparinnal történő kezelését ajánlják. Mondják, ezáltal nincs is szükség kórházi benntartózkodásra, tehát költségkímélő és a beteg számára is kényelmesebb. Csakhogy... Először is a trombózis diagnózisához a betegnek olyan intézménybe (kórházba) kell kerülni, ahol a műszeres vizsgálatokkal megállapítják, hogy valóban fennáll-e az érelzáródás. Ha ezt igazolták, a beteget visszahozzák a lakására és kezdődhet az LMW heparin terápia. Az első kérdés, hogy vajon mennyire szolgálja a beteg érdekét az, hogy a friss trombózisával kétszer kerüljön szállításra (embólia veszély!). Továbbá, hogyan tisztázzák azt, hogy mi okozta a trombózist? Alapszabály ugyanis, hogy minden "idiopathias" trombózis hátterében keressük a malignus folyamatot, mert ennek időben történő kimutatásával és kezelésével (eltávolításával) a beteg életét megmenthetjük. A harmadik kérdés: ki fizeti a (meglehetősen drága) LMW heparin kezelés költségeit? Otthoni kezelése esetén a családorvos felírja, a beteg hozzátartozója pedig kiváltja és kifizeti azt. Így a kórházi kezelés tetemes részét sikerül a betegre hárítani. Mivel sokan még a sokkal olcsóbb gyógyszereket sem képesek kifizetni, így a hazaküldött beteg sorsára lesz hagyva minden értelemben: valódi diagnózis és hatásos kezelés nélkül. Ma még a trombózisos betegek otthoni kezelése legfeljebb csak tudományos célú, kontrollált vizsgálatok keretében történhet /6/.

Ugyancsak a költségkímélés báránybőrébe bujtatják a kumarin kezelés azonnali elkezdését. Mondják, ezáltal néhány nappal lerövidíthető a kórházi benntartózkodás, hiszen ha már az első nap megkezdjük a

kumarin-adást, hamarabb érjük el a terápiás szintű alvadésgátlást (INR 2,0 felett) és máris mehet haza a beteg. Csakhogy... A heparin kezelésre azért van szükség legalább 4-7 napig, mert a heparin nemcsak erősebb és azonnal ható alvadésgátló, hanem gyulladáscsökkentő tulajdonsága is van. A kumarinoknak ezzel szemben éppen ellenkező hatásuk van, hiszen a protein C szintet is csökkentik, ami kedvezőtlen a gyulladás szempontjából. Másrészt, hogyan történik a prothrombin-szint laboratóriumi meghatározása a heparinnal kezelt betegen? A trombolasztinok többsége erősen heparin-szenzitív, következésképp a Quickrendszerben mért alvasztási idő nemcsak a kumarindependens procoagulánsok szintjétől, hanem a heparintól is függ. Egyszerűbben fogalmazva: a heparinnal kezelt betegekben "vakon" történne a kumarin terápiás beállítása. A nyugati közleményekből átvett ötlet hazai propagálói azt is elfelejtik, hogy az ott általában használt warfarin lényegesen eltér a farmakokinetikáját tekintve a hazai acenocumarintól, a Syncumartól. Ugyanis a warfarin csak lassan csökkenti a II, VII, IX és X faktorok szintjét, míg a Syncumar ezt sokkal hamarabb eléri. A bevált gyakorlat az, hogy a subcutan heparin kezelés 4-6. napján elkezdjük a Syncumar adását (2, ill. 3 tablettával) és minden reggel a heparin beadása előtt vért veszünk a prothrombin-idő meghatározására. Ilyenkor rendszerint olyan alacsony már a heparin-szint, ami nem zavarja a prothrombin-idő meghatározását. (Gyanú esetén a thrombin-idő mérésével a heparinhatás kizárható.)

A DIC kezelése

A DIC fennállása esetén mindig az alapbetegség kezelésére kell a hangsúlyt helyezni. A septicus shock megfelelő antibiotikus ill. shock-ellenes terápiájától várhatjuk elsősorban a haemostasis-zavar rendeződését. Szülészeti eseteknél mindig gondoljunk arra, hogy a méhlepény egy visszamaradt darabja okozza a drámai képet és kétség esetén végezzük el a megfelelő vizsgálatokat. Előfordultak idehaza is tragikus esetek, melyekben a szülész a retenció miatti DIC-et összetévesztette a most oly divatos "HELLP" szindrómával. A HELLP szindrómában ugyan a plazmaferézis tényleg segíthet, azonban a DIC-et tovább súlyosbítja. Saját konziliáriusi tevékenységünk kapcsán csaknem mindig a fatális kimenetelű szülészeti DIC esetekben a méhlepény retenciója okozta a tragédiát.

Az alapbetegség kezelése (és különösképpen a baj megelőzése) tehát a DIC terápiájának az alapja. Kétségtelen azonban, hogy a haemostasis-zavar kedvező befolyásolásával értékes időt nyerhetünk az oki terápia sikerességéhez. A DIC-es beteg haemostasis-zavarának korrekciója mindig individuális, bonyolult feladat. Kivitelezéséhez az alábbi irányelveket vegyük figyelembe.

A DIC tisztán hypercoagulatio formája / fázisa csak ritkán kerül felismerésre, mivel ezt még nem jellemzi a vérzékenység. Rendszerint csak akkor látjuk a beteget, amikor már a fokozott alvadás következménye-

ként a consumptios coagulopathia is fellép. Ilyenkor már kockázatos a heparinadás, hiszen a hypercoagulatio gátlásával *potenciálisan* javíthatja a haemostasis-zavart, azonban *aktuálisan* közvetlen hatása révén fokozhatja a sebfelületen a vérzést. Ezért a heparin adására DIC-ben csak ritkán és nagy körültekintéssel kerülhet sor. Megkönnyíti a döntésünket, ha a hypercoagulatio utaló laborleletek mellett a betegnek trombózis is van. Ilyenkor Na-heparint adunk intravénásan 2.500 egységet, majd infúzióban folytatjuk a terápiát (500-1.000 egység óránként, a hatástól függően). Azért célszerű a Na-heparin ezekben az esetekben, mert ha fokozódna a vérzékenység, a hatását protaminnal azonnal felfüggeszthetjük. A heparin mellett a szubsztitúciós kezelésre is bátrabban vállalkozhatunk, nem kell félnünk attól, hogy "olajat öntünk a tűzre". Általában friss fagyasztott plazmát, trombocytaszuszpenziót adunk, de nagyfokú anaemia esetén a vörösvérsejteket is pótolni kell. Aktuálisan vérző betegnek azonban nem adhatunk heparint, ilyenkor indokolt leginkább az antithrombin adása /21/. E döntésünket nagymértékben alátámasztja a laboratóriumi leletekkel igazolt alacsony antithrombin-szint. Az antifibrinolytikumok (EACA, AMCHA, Aprotinin) adását általában kerüljük, csak akkor alkalmazhatjuk őket, ha nagyfokú fibrinolysis-fokozódás okozza a vérzékenységet. Erre a normál plasmával nem korrigálható thrombin-idő, az FDP mennyiségének jelentős növekedése, rövid euglobulin lysis idő utalnak. Azokban az esetekben, melyeknél már eleve a nagy mennyiségben a vérbe jutó fibrinolitikus aktivátorok okozzák a vérzékenységet (prostatarák) az antifibrinolytikumok életmentőek lehetnek. A hyperfibrinolitikus vérzések azonban ritkák, ezért az antifibrinolitikumok alkalmazása során is óvatosság szükséges, alátámasztó laboratóriumi leletek nélkül elfogadhatatlan kockázatot jelentenek.

Irodalom

1. Baker W.: Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinician's point of view. *Semin. Thromb. Haemostasis*, 15, 1-57, 1989.
2. Bertina R.M., Koeleman B., Koster T. et al.: Mutation in blood coagulating factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 369, 64-67, 1994.
3. Bick R.L.: Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiological mechanism and manifestations. *Semin. Thromb. Haemostasis*, 24, 3-18, 1998.
4. Bick R.L.: Heparin therapy and monitoring: Guidelines and practice parameters for clinical and laboratory approaches. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis*, 2, Suppl., 1, 12-20, 1996.
5. Bick R.L., Kaplan H.: Syndromes of thrombosis and hypercoagulability: Congenital and acquired thrombophilias. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis*, 4, 25-50, 1998.
6. Girolami A.: Home treatment versus early discharge from the hospital: A dilemma in the management of proximal vein thrombosis with low molecular weight heparins. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis*, 3, 66-68, 1997.
7. Goldhaber S.Z.: Pulmonary embolism. *N. Eng. J. Med.*, 339, 93-104, 1998.
8. Haushofer A., Halbmayer W.H., Radek J. et al.: Monitoring of high dose intravenous heparin therapy: A contribution to the safety of heparin monitoring. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis*, 2, 177-184, 1996.
9. Hughes G.R.V.: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*, 342, 341-344, 1993.
10. Koster T., Blann A.D., Briet E. et al.: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 345, 152-155, 1995.
11. Mattos M.A., Melendres G., Sumner D.S. et al.: Prevalence and distribution of calf vein thrombosis in patients with symptomatic deep venous thrombosis: A color-flow duplex study. *J. Vasc. Surg.*, 24, 738-744, 1996.
12. McCollum C.: Avoiding the consequences of deep vein thrombosis. *Brit. Med. J.*, 317, 696-696, 1998.
13. Nicolaidis A.N., Kakkar V.V., Field E.S. et al.: The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Brit. J. Radiol.*, 44, 653-663, 1971.
14. Sas G.: A hemosztáziszavarok klinikai vonatkozásai. *Medicina Könyvkiadó, Budapest*, 1987.
15. Sas G., Pál A., Domján Gy.: Coagulation inhibition in venous thrombosis. *N. Eng. J. Med.*, 324, 1288-1289, 1991.
16. Simonneau G., Sors H., Charbonnier B. et al.: A comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N. Eng. J. Med.*, 337, 663-669, 1997.
17. Strekerud F.G., Abildgaard U.: Activated partial thromboplastin time in heparinized plasma: Influence of reagent, acute-phase reaction and interval between sampling and testing. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis*, 2, 169-176, 1996.
18. ten Cate J.W., Büller H.R.: Recent advances in the treatment of venous thromboembolism: implications for the next century. *Proc. R. Coll. Physicians Edinb.*, 28, 484-489, 1998.
19. The Columbus Investigators.: Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 337, 657-662, 1997.
20. van den Belt A.G.M., Prins M.H., Huisman M.V. et al.: Familial thrombophilia: A review analysis. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis*, 2, 227-236, 1996.
21. Vinazzer H.: Antithrombin concentrates: Clinical indications. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis*, 4, 7-10, 1998.
22. Wautrecht J.C., Galle C., Motte S. et al.: The role of ABO blood groups in the incidence of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 79, 688-689, 1998.



A transfúzió kockázatai, a klinikus teendői az irodalom tükrében

Dr. Medgyessy Ildikó

Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat

Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet Vértranszfúziós Intézete, Debrecen

Összefoglalás: A hemoterápiában alkalmazott vérkészítmények immunológiai és nem immunológiai okokra visszavezethető kockázatai, szövődményei, akut és krónikus betegség kialakulását idézhetik elő a recipiensben. A transfúziók alkalmazásakor törekedni kell a szövődmények elkerülésére, a megelőzési lehetőségek körültekintő alkalmazására. Ezt kívánja elsősorban a beteg érdeke, de ez a transfúziót végző személyes érdekeit is szolgálja.

Kulcsszavak: hemoterápia, transfúziós kockázat, transfúziós szövődmények, vércsoportszerológiai inkompatibilitás, leukocita deplécia, vírusátvitel

A transfúziológia, a hemoterápia és az immunogenetika az utóbbi évtizedekben hatalmas fejlődésen ment át. A különböző vérkészítmények, plazmafrakciók, a vérből előállított gyógyszerek a klinikumban széles körben elterjedtek, a preventív és terápiás medicina mindennapos és ma már nélkülözhetetlen részét képezik. A különböző, emberi vérből előállított vérkészítményeknek szubsztitúciós, kedvező hatásai mellett, a betegek számára nem jelentéktelen kockázatai is ismertté váltak.

A gyógyításhoz szükséges speciális vérkészítmények előírt minőségét, a transfúzió biztonságát szolgáló vércsoportszerológiai vizsgálatok rendjét, a beadás technikáját, a lehetséges szövődmények elkerülését, azok fellépése esetén a kezelést a szakma szabályait tartalmazó Transzfúziós Szabályzat - Módszertani ajánlás írja elő. A szabályzat elveihez és gyakorlatához való szigorú ragaszkodás a transfúzió sikerét szolgálja, de az alkalmazó személyes érdekeit is védi. A vérátömlesztésnek legtöbb ismert szövődménye az előírások gondos betartásával megelőzhető, de az előzetes kivizsgálások ellenére is a vérkészítmények immunizáló tényezőnek, potenciálisan kórokozókat átvivő forrásnak tekintendők (11, 12).

A betegek biztonsága érdekében a hemoterápia alkalmazásakor szigorúan figyelembe kell venni, hogy: **a beteg csak azt a vérkomponenst kapja, ami a szervezetéből hiányzik, antigén, antitest bevitelével ne veszélyeztessék, a vérkészítmény koncentrátumok – optimális körülmények között tárolva – felhasználásig megtartják biológiai hatékonyságukat.**

A transfúzió szerv-, illetve szövetátültetés különleges formája, ahol nemcsak a befogadó szervezet immunreakciójával, de a beadott élő sejteknek a befogadó,

Summary: Blood products may cause acute and chronic diseases in recipients due to risks and complications of immunologic and non-immunologic origin. On indicating blood products care must be taken to rule out complications as much as possible and apply preventive measures in the interest of the patient as well as the medical personnel carrying out the transfusion.

Keywords: hemotherapy, transfusions risk, transfusions complications, incompatibility in blood group serology, leukocyte depletion, virus transfer

gazdaszervezettel szembeni immunreaktivitásával is számolni kell (graft versus host - GVH). Jogi értelemben műtétnek számító beavatkozás, ahol egyénileg, mellette és ellene szóló érvek szembeállításával kell mérlegelni az alkalmazást (2, 12) (1., 2. táblázat).

Objektív paraméterekre épített javallatok, mérhető hatások:

- kritikus vvs-hiány: kivizsgált donorok kompatibilis vvs koncentrátumával kiszámíthatóan pótolható
- súlyos trombocita hiány okozta vérzés: átmenetileg megszüntethető trombocita koncentrátummal
- szerzett hemosztázis zavar: friss fagyasztott plazmával (FFP) korrigálható
- súlyos, átmeneti albumin hiány: 5-20 %-os albuminnal befolyásolható
- veleszületett alvadási faktorhiány: VIII, IX, V, VII faktor szubsztituálható
- újszülöttkori hemolitikus betegségben alkalmazott vércsere életmentő hatású
- immundeficiens állapotban IVIG alkalmazása
- terápiás hemaferézis

1. táblázat. Hemoterápia mellett szóló érvek

- kellően meg nem alapozott javallat
- nem objektív klinikai és laboratóriumi paraméterekre alapozott, increment mérése nélküli hemoterápia
- alloimmunizáció veszélye: politranszfundált betegneknél terhesség szerv-, ill. szövetátültetés az anamnézisben
- vérkészítmények potenciálisan fertőzést vihetnek át
- anafilaxia lehetősége - elsősorban abszolút IgA hiányban
- citrát intoxikáció veszélye - elsősorban plazma adása esetén
- transfúzióhoz asszociált graft versus host reakció (Ta-GVHD)
- politranszfundált betegek hemosziderozisa

2. táblázat. Hemoterápia ellen szóló érvek

A hemoterápia interdiszciplináris csoportmunka a transfúziológus és klinikus között: a donorok véradásra történő megnyerése, kivizsgálása, a vérvétel, a vérkészítmények előállítás, a biztonságot jelentő vírus szűrővizsgálatok, kompatibilitási vizsgálatok, a transfúziós konzílium, az indikáció megállapítása, a transfúzióra szoruló beteg számára a megfelelő vérkészítmény igénylése, a szövődmények megelőzése, fellépése esetén a kivizsgálása, a biztosan kompatibilis vérkészítmény rendelkezésre bocsátása - lépéseit át valósul meg.

I. A vérkészítmény és minőségi hibái okozta kockázat és megelőzésük (3. táblázat):

- **Hemolitikus vérkészítmény:** a vérvétel, a tárolás és a szállítás hibái következtében fellépő károsodás miatt.
Megelőzés: előírt tárolási idő, hőmérséklet betartása, megfelelő szállítási körülmények és ellenőrzött, biztonságos hűtőszekrény biztosítása.
- **Masszív transfúzió:** savanyító hatása, ha a beteg 24 órán belül a saját vértérzfogatát vagy azt meghaladó mennyiségű vért kap – légzési elégtelenség, diabetes, uraemia eseteiben jelentős kockázati tényező (2, 12) (légbombólia fordulhat elő a nem ellenőrzött túlnyomás alkalmazása esetén, de zsákos vérkészítmény használatával ez gyakorlatilag nem fordulhat elő)
Megelőzés: profilaktikus alkalizálás.
- **Hiperkalémiás vér:** elsősorban tárolt teljes vérben, vagy adenint nem tartalmazó vörösvérsejt (vvs) készítményben a plazma, illetve a felülúszó kálium tartalma megnövekszik, csere- vagy masszív transfúzióban, vesebetegség esetén jelenthet a betegek számára nagyobb kockázatot.
Megelőzés: 1-7 napon belüli vvs koncentrátum transfúziója.
- **Citrát intoxikáció:** a vértartósító oldatban véralvadásgátlóként jelen lévő citrát tartalom csecsemők transfúziójában, masszív transfúzióban a recipiens Ca^{++} -szintjét csökkentve léphet föl (pl. plazma)
Megelőzés: szakaszos kalcium-pótlás.

Nem immunológiai	immunológiai
okok miatt	
I. Vérkészítmény minőségi hibái hemolitikus hiperkalemia citrát intoxikáció allergiás, anafilaxiás reakció bakteriális kontamináció	II. Alloimmunizáció 1. vércsoport inkompatibilitás korábbi terhesség, transzplantáció miatt 2. fvs-kontamináció NHLTR ARDS HLA-alloimmunizáció TRALI immunreguláció, szuppresszió CMV, EBV, HTLV-I. fertőzés átvitele
III. Fertőző betegségek átvitele HBV, HCV, HAV HIV _{1,2} , CMV, Parvo B ₁₉ , szifilisz, malária	
IV. Hemosztatás egyensúlyának befolyásolása (vérzés, thrombosis)	
V. Keringés túlterhelés (masszív transfúzió)	3. TA-GVHD
VI. Hemosziderózis	

3. táblázat. Transzfúzió kockázatai, szövődményei

- **Allergiás, anafilaxiás reakció:** fehérje inkompatibilitás és abszolút IgA immunglobulin hiány esetén (26).
Megelőzés: buffy coat mentes, reszuszpendált, szükség esetén mosott vvs koncentrátum alkalmazásával, IgA hiányban kerülendő a plazma transfúzió.
- **Bakteriális kontamináció** miatt fertőzött vérkészítmény transfúziója - a donor fertőzöttsége, nem megfelelő bőr dezinficiálás, környezet higiénés feltételeinek hiányosságai következtében (Yersinia enterocolitica, Escherichia coli, B. cereus stb.).
Megelőzés: korrekt kivizsgálás, a vérvétel, tárolás, felhasználás minőségbiztosítás feltételeinek megteremtése, illetve azok betartása.

II. A vérkészítmények alkalmazása során a transfúzió a legnagyobb elővigyázatosság mellett is alloimmunizációt válthat ki.

A veszély növekszik, amikor ismételt és/vagy hosszú időn keresztül kell vérkészítményt alkalmazni (2, 7). Az immunreakciók egyrészt a vérkomponensek idegen polimorf struktúrái ellen irányulnak, másrészt a szervezet immunfolyamatait befolyásolják.

1. Vércsoportszerológiai inkompatibilitás

- **AB0, Rh inkompatibilis** vérkészítmények transfúziója vércsoporttévesztés, „vérminta csere” miatt, **korábbi inkompatibilis transfúzió, terhesség, szerv- illetve szövetátültetés** következtében kialakuló immunizáció. Irregularis antitesttel rendelkező betegek körében fokozott a kockázat.
Megelőzés: a Transzfúziós Szabályzat, a szakma szabályai előírásainak betartása, a transfúziót megelőző laboratóriumi vércsoportvizsgálat és ellenanyag-szűrés (type and screen), szükség esetén irregularis ellenanyag azonosítás, a fokozottan veszélyeztetett betegek számára kompatibilis, az illető antigén negatív vérkészítmények biztosítása. Újszülött, csecsemő kezeléséhez lehetőleg kevés számú donortól, osztott készítményt szükséges biztosítani (vvs, plazma). A vörösvérsejt-antigének egy részére vonatkozóan (AB0, Rh) minden esetben kompatibilis vért alkalmazunk, ez döntő többségben AB0, Rh azonos vérátömlesztéseket jelent, így annak szövődményei viszonylag ritkábban fordulnak elő, de könnyebben is kideríthetők.
Fehérvérsejt (fvs) és trombocita antigénekre (thr ag) rutinszerűen nem tudunk tipizálni, így az alloimmunizáció meglehetősen gyakori, mely folyamat a fehérvérsejteken és trombocitákon jelen lévő HLA (Humán Leukocita lókus A) vagy szöveti antigének ellen irányul. A tartósan transfúzióra szoruló betegekben - az összes transfúzió mintegy 1 %-ában - lázas, nem hemolitikus transfúziós szövődmény léphet föl (7, 15).
A vérkészítmények - kiindulási fvs, trombocita tartalomtól, gyártási technológiától függően - eltérő mennyiségű fvs szennyeződést tartalmazhatnak, melynek számos heveny és hosszú távú következménye lehet.

2. Vérvérképzőszervek leukocita tartalma

(granulocita, limfocita) miatt az fvs antigénnel szembeni szenzitizáció, leukotróp vírusok átvitele és GVHD szövődmény alakulhat ki (2):

- **Nem hemolitikus lázas transfúziós reakció (NHLTR):** a korábbi immunizálódás miatt a recipiens számára inkompatibilis granulocita és trombocita beadása következtében antigén-antitest reakció jön létre, a recipiensben citokinek és endogén piroxin szabadul fel, melyet a tárolt vérvérképzőszervekben lévő fehérvérsejtekből felszabaduló, a recipiens keringésébe bevitt exogén citokinek is kiválthatnak.
- **Heveny légzési distresszindróma (ARDS):** a tüdőerek permeabilitásának növekedése a generalizált kapilláris károsodás részjelensége. A tárolt vörösvérsejtkészítményben spontán mikroaggregátumok képződhetnek funkciójukat veszített fehérvérsejtekből, trombocitákból, fibrin fonalakból. Granulociták, makrofágok, leukocita aktiváció és kitapadás a tüdő ereit károsítva idézheti elő a fokozott permeabilitást, jelentős mennyiségű víz, fehérje és alakos elem jut az intersticiumba, majd az alveolusokba. A tárolt vörösvérsejt koncentrátum transfúziója után az ARDS gyakoribb, nemcsak felnőtteket sújthat, hanem gyermekeket, csecsemőket, sőt újszülötteket is. A vörösvérsejt készítmények buffy coat (hátarréteg) mentesítése a mikroaggregátum képződést csökkenti. Ma Magyarországon a hemoterápiában kizárólag buffy coat mentes (reszuszpendált) vörösvérsejt készítmények alkalmazására kerül sor.
- **HLA-antigénnel szembeni alloimmunizáció:** a sejtes elemeket tartalmazó vérvérképzőszervekben visszamaradó, HLA-II. osztályba tartozó antigéneket is hordozó donor fehérvérsejtek váltják ki elsődlegesen a recipiens HLA szenzitizációját (2, 10). Az immunizáció mértéke függ a transfúziók vagy a vérvérképzőszervek számától, de a recipiens szervezet immunreaktivitásától is. Megelőzése érdekében a vérvérképzőszervekben visszamaradó fehérvérsejt tartalmat az $1-(5) \times 10^6$ érték alá kell csökkenteni. Mivel a másodlagos immunválasz ennél jóval alacsonyabb számú donor leukocita hatására is bekövetkezik, a fvs-depletált vérvérképzőszervek nem képesek megelőzni a HLA szenzitizációt olyan betegben, aki már előzőleg találkozott HLA-antigénnel transfúzió vagy terhesség kapcsán. A trombociták egyes vércsoport antigéneken kívül a HLA I. osztálybeli és specifikus trombocita antigéneket is nagy mennyiségben hordoznak felszínükön. A primer immunizációban nincs szerepük, de ha a recipiens a korábbiakban már immunizálódott a HLA antigénnel, a termelődött citotoxikus ellenanyagok antigén-antitest reakció révén elpusztítják a trombocitákat, lázas szövődményt, a trombocita készítmény hatástalanságát (refrakter állapot → increment elmaradás) okozzák (17, 18). A HLA alloimmunizáció megelőzése azoknál a betegeknél fontos, akik hosszú távon igényelnek trombocita pótlást, vagy transzplantációra várnak. Ilyen

beteg a szenzitizáció megelőzésére fehérvérsejtekben szegény (szűrt) vörösvérsejt és trombocita készítményeket kaphatnak (10, 15, 31).

- Ritkán előforduló szövődmény - ha a donorban keringő HLA antitestek találkoznak a recipiens szöveti antigéneivel. Acut, nem kardiális eredetű tüdő oedema alakul ki intrakardiális nyomásváltozás nélkül, pl. plazma transfúzió hatására. A jelenség hátterében a komplement aktiválódásnak is szerepe lehet (**transfusion related acute lung injury - TRALI**) (25). Ilyenkor a transfúziót azonnal meg kell szakítani, a kezelésben intravénás szteroidok adása és légzéstámogatás szükséges. Ha a donor vérében kimutathatóak leukocita antitestek, csak vörösvérsejt koncentrátuma használható a terápiában.
- **A transfúziók immunregulációs (immunmodulációs) hatásának** - többek között - a vesetranszplantációkban van klinikai jelentősége. Bizonyos számú transfúzió "előnyös" lehet a graft túlélése szempontjából immunszuppresszív hatásának köszönhetően (20). Bizonyító adatok vannak többek között blokkoló ellenanyagok megjelenésére, CD_4/CD_8 szuppresszor sejtfunkciók növekedésére, IL-2 termelés csökkenésére. A blokkoló ellenanyagok olyan IgG típusú ellenanyagok, melyek különböző immunfunkciókat gátolhatnak, és egy általános szuppresszív reguláció egyik tüneteiként mutathatók ki, pl. csökkent sejtközvetített reakciók észlelhetők (7, 23). A transfúziók immunválaszt moduláló hatását a donor specifikus transfúziós eljárás bizonyítja, melynek célja a blokkoló ellenanyagok termelésének indukciója, pl. trombocita transfúzió, rokonból történő csontvelő átültetés esetén, az immunreaktivitásért felelős struktúrák "közömbösítésével". A szenzitizált egyénekben a transzplantátumok túlélése általában rosszabb, különösen, ha csak citotoxikus HLA antitestekkel rendelkeznek. A transfúziók kedvezőtlen, immunszuppresszív hatásaira vonatkozó nem megerősített irodalmi adatok:
 - colorectalis malignus betegségekben - az előzetes transfúziók - csökkenthetik a metastasis-mentes túlélési időt (5, 16, 23, 30),
 - colon műtételnél, a műtét előtt vagy alatt végzett transfúziók és a súlyosabb posztoperatív gyulladások, szepszisek között találtak összefüggést (4, 7),
 - újszülöttkori vércserék immunszuppresszív reguláció révén immundeficiens állapotot idézhetnek elő (malignus folyamatok keletkezési lehetősége növekedhet) (4).
 A transfúzió immunmodulációt (immunregulációt) előidéző hatását ma már bizonyítottan tekintethetjük, jóllehet teljes mechanizmusának feltárása még kutatások tárgya (7). A szuppresszív reguláció káros hatásait fölismerve, a hemoterápiában lehetőség van a megelőzésre, leukocitamentes (depletált) vérvérképzőszervek használatával.

- Vírusinfekciók, fertőzések átvitele**
 CMV, EBV, HTLV I-II. fertőzőképességéhez ép fehérvérsejt kell, (intranukleáris és intracitoplazmás zárványtesteket hoz létre pl. a CMV vírus). Vírusmentes, de leukocitát tartalmazó vérkészítmények hozzájárulhatnak a túlélő vírusok reaktiválásához, transfúzió okozta immunszuppresszió, allogén fvs-k közvetlen sejtkontaktus révén, citokinek által is stimulálhatják a latens, vírusfertőzött sejteket (2, 11, 12). Immunszupprimált, transzplantált betegekben, újszülött vércserénél nagy a CMV vírusfertőzés kockázata, akut vírus betegség miatt. Donorok közötti prevalencia 40-100 % lehet, a friss vér fertőzőképessége nagy, tárolással csökken.

A vérkészítmények leukocita mentesítésével (depléció) megelőzhetőek az előzőekben részletezett kockázatok. A vérkészítmények "maradék" fvs tartalmát $1-(5) \times 10^6$ alá szükséges csökkenteni (6, 8, 15): NHLTR, ARDS, HLA-I. osztály antigénekkal szembeni alloimmunizáció, kedvezőtlen immunszuppresszív, immunregulációs hatás és vírus infekciók átvitelének megakadályozása céljából.

Leukocita depléciós módszerek:

buffy coat eltávolítás - politranszfundált betegeknél nem elég hatásos; fagyasztás, felolvasztás - költséges módszer, ritka vércsoport tulajdonságú vérek, autológ vérek tartós tárolására alkalmas inkább, CMV átvitelt csökkenti; szűrés - felületi, mélységi, poliészter membrán szűrőkkel. Eltávolítás hatékonysága: log 3-4, kiindulási fvs érték 99,9-99,99 %-a. A szűrés lehet **laboratóriumi**: standardizált, ellenőrzött minőségű és betegágy melletti (**bedside**). Az **in line** vérvételi zsákba beépített szűrés, tárolás előtt (baktericid hatás elmarad, de hidegben is szaporodó, Yersinia baktériumok esetén pl. hatásos) költséges módszer (24), ugyanakkor nem teszi lehetővé a buffy coat módszerrel történő trombocita előállítás sem.

Szűrhető vérkészítmények: vvs és trombocita koncentrátum, plazma. A 3. generációs sejtszeparátorral előállított trombocita készítmény szűrt minőségű.

Leukocita depletált vérkészítmények **minőségellenőrzése** fontos (4. táblázat) (29). A kézi sejtszámolási technikák közül a Nageotte kamrás módszer a legérzékenyebb, a rutin vizsgálatban 100 µl térfogatú, 0,1 sejt/µl számolására ad lehetőséget (1×10^2). Flow citometria a fvs fenotípus jellemzőit analizálja.

Kritikus antigén szint: Critical Antigenic Leukocyte Load (CALL) immunizált betegben tüneteket vált ki $> 2,5 \times 10^8$ fvs/trf E	Kritikus immunológiai szint: Critical Immunogenic Leukocyte Load (CILL) elsődleges immunizációt okozhat $< 2 \times 10^7$ fvs/trf E
---	--

4. táblázat. Fehérvérsejtek és a transfúzió kockázata (32)

Politranszfundált betegeknél, hosszú távú trombocita pótlás NHLTR-val járhat, amely megelőzhető a kiindulási fvs tartalom 1-2 logos csökkentésével (mikroagregátum szűrővel, fagyasztott vvs).

Alloimmunizáció esetén a fvs-depletált trombocita adása elhárítja a lázas reakciót, de az incrementet nem javítja, mert azt trombocita ellenes antitest okozza. Hátterében lehet trombocita-antigén ellenes alloantitest, felléphet poszt-transzfúziós, trombocitopéniás purpura.

HLA alloimmunizáció okozta trombocita refrakter állapot esetén a trombocita pótlás leukodepletált, előzetes keresztpróba negativitás (Thrombomatch) után, esetleg HLA kompatibilis donortól származó készítménnyel végezhető (13, 17). Rokontól származó készítmény csak előzetes irradiáció után alkalmazható (2).

Poszt-transzfúziós trombocita szám növekmény (korrigált increment - CCI) (2):

$$a/\text{egy óras CCI} = \frac{\text{trombocita transzfúzió után} - \text{trombocita transzfúzió előtt} \times \text{testfelszín m}^2}{\text{beadott egységek száma}} > 4-5000$$

$$b/\text{egy óras CCI} = \frac{\text{trombocita transzfúzió után} - \text{trombocita transzfúzió előtt} \times \text{testfelszín m}^2}{\text{beadott trombocita szám}} > 7-10000$$

A trombocita refrakter állapotban megfelelő dózisban, jó minőségű készítménnyel pótolva is lehetséges az alacsony increment. Hátterében nem immuneredetű okok is lehetnek: splenomegalia, láz, heparin hatás, bizonyos gyógyszerek, pl. Amphotericin-B.

Trombocita transfúzió indikációja függ:

- a beteg klinikai állapotától,
- vérzés okától,
- trombocitaszámtól,
- trombocita funkciójától.

3. Transzfúzióhoz asszociált graft versus host betegség (TA-GVHD)

A donor T-limfocitái, mint immunkompetens sejtek okozzák - elsősorban immunszupprimált betegeknél - a súlyos, több szervi elégtelenség formájában, a transfúziót követő 3-30 napon belül föllépő, ezt a gyakran halálhoz vezető betegséget (21). A jelenleg rendelkezésre álló leukodepléciós szűrők nem elégségesek a kivédéséhez (1, 3, 19).

Megelőzés: a vérkészítmények irradiációjával lehetséges, min. 30 Gy-vel (1. szűrés, 2. irradiáció).

Besugarazható: vörösvérsejt koncentrátum, trombocita koncentrátum, FFP, FP

Tárolás: a besugárzás végrehajtását követően a vörösvérsejt készítmények ugyan 21 napig tárolhatók, de célszerű, ha a besugárzást a beadást megelőzően végzik el.

Az irradiáció nem befolyásolja: HLA szenzitizációt, immunszuppressziót, regulációt, vírusfertőzések átvitelét.

Irradiált vérkészítmények abszolút indikációja (2, 3):

- intrauterin transfúzió,
- SCID vagy Wiscott-Aldrich szindróma
- 1400 g alatti súlyú koraszülött transfúziója
- rokontól származó vérkészítmény transfúziója.

III. Vérvérkészítményekkel átvihető fertőző betegségek kockázata ismert, ismeretlen kórokozók

HBV, HCV, HIV₁₋₂, CMV, szifilisz, HAV, Parvo B₁₉, malária ...

Megelőzés: önkéntes, térítésmentes donorok
Önkizáró Nyilatkozat
vírus szűrővizsgálatok
plazma karantén
korrekt transzfúziós indikáció
vírusmentesítés

Nincs 100 %-os biztonság (diagnosztikus ablak, szűrőteszt nem kellő érzékenysége, vagy hiánya), ezért a vérvérkészítmények potenciálisan fertőző forrásnak tekintendők.

“Transzfúzióhoz asszociált hepatitisek” egy része valóban oki összefüggésbe hozható a hemoterápiával (2, 11, 12), de a vele egyidőben alkalmazott orvosi beavatkozások, kezelések, a környezet kifogásolható higiénés viszonyai, a kórházi infrastruktúra is lehet előidézője a vírus hepatitis hordozó mellett. Az inkubációs idő, a donor-recipiens azonos vírustesztje lehet bizonyító, de ha az utánvizsgálat a donornál negatív, a kérdés nem eldöntött.

Kíváncsú, hogy a hazai klinikai gyakorlatban ma még jelentős mennyiségben igényelt és alkalmazott, nem vírusinaktivált FFP (és FP) a jövőben a közvetlen betegellátásból nagyrészt kikerüljön (2, 12). A vírusátvitel veszélyei mellett indokoltá teszi az is, hogy mint fontos frakcionálható vérvérkészítmény, alvadási faktoroknak, albuminnak egyetlen alapanyaga. Az FFP, FP helyett a biztonságosabb, vírusinaktivált készítmények alkalmazása ajánlott: faktor koncentrátumok, albumin 5 és 20 %-os oldatban.

IV. Hemosztázis egyensúlyának befolyásolása

masszív transzfúzióval jelentkező kockázat. A nem megfelelő térfogat helyreállítás és rossz szöveti perfúzió nemcsak a szöveti prokoaguláns anyagok felszabadulását és disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC) kialakulását segíti elő, hanem tejsav is termelődik, acidózis jön létre és a szív teljesítő képessége csökken. A vérzés és a konzervvér transzfúziója a vérlemezkek, alvadási faktorok hígulásával is társul. A citrát bevétel miatt kialakuló hipocalcaemia kóros máj és vese működésű betegekben átmeneti csökkent bal kamrai teljesítőképességet okozhat, mely tovább fokozódhat a hipotermia miatti súlyos kamrai aritmia fellépésével, mindez a masszív transzfúzió kockázatát tovább növeli (2, 12).

Megelőzés: minden 3-4. vvs koncentrátum transzfúziója után 1 E FFP, 1200 ml teljes vér vagy 600 ml plazma (FFP) adása után 10 ml 10 %-os Ca-gluconicum iv., előmelegítéssel a beteg lehűlése elkerülhető.

V. A keringés túlterhelése

kardiális dekompenzáció esetén, masszív transzfúzió végzésekor jelent a betegek számára kockázatot. Megelőzése: korrekt transzfúziós indikáció, vörösvérsejt koncentrátum alkalmazása kis adagokban.

VI. Hemosziderózis

a krónikusan transzfundált (thalassaemia pl.) betegeket fenyegető kockázat. 1 E vvs koncentrátum 200 mg vasat tartalmaz, egyéni, érzékenységtől függően, de jelentős számú vvs tartalmú készítmény transzfúziója után szinte biztosan kialakul - májban, szívben, lépben, bőrben bekövetkező - vaslerakódás, károsítva ezzel a szervek működését (11, 12).

Megelőzés lehetősége hiányában az ürítés fokozása kísérelhető meg *Desferroxiamin* tartós alkalmazásával.

A transzfúzió és az immunrendszer közti kapcsolatról az utóbbi 2 évtizedben számtalan új összefüggést sikerült felismerni, bizonyítva azt, hogy ez a kapcsolat differenciáltabb annál, mint ahogy azt korábban feltételezték. A homológ transzfúziók terápiás hatásai mellett a betegek egészségét, életét veszélyeztető szövődményei, a hemoterápia gyakran nem elkerülhető kockázatait jelentik.

Ebben a meglehetősen bonyolult helyzetben mit tehet a klinikus?

- mérlegelje a transzfúziók terápiás hatásai mellett bekövetkező kockázatok, szövődmények “árát” (4),
- alkalmazzon lépcsőzetes, differenciált volumenpótlást, először az oligovolaemiát kezelje és csak ha szükséges azután az oligocitemiát (9, 14, 22),
- kompatibilis vérvérkészítményekkel csökkentheti a kockázatot (citraferézis) (11, 12),
- autológ transzfúziókat alkalmazzon sebészeti jellegű elektív műtételnél (14, 22, 27, 28):
preoperatív vérvétel
intraoperatív hemodilúció
intraoperatív vérgyűjtés
posztoperatív vérgyűjtéssel - ezek kombinációjával,

Betegeknek, akik

- egymás után 2 alkalommal NHLTR-val reagáltak buffy coat mentes vérvérkészítmény beadása után
- hereditár hemolitikus anaemiában szenvednek
- hemoglobinopathiában szenvednek
- allogén vagy autológ csontvelő transzplantációra, összejt transzplantációra számíthatnak
- aplasztikus anaemiában
- malignus hematológiai betegségben
- kongenitális anyagcsere betegségben szenvednek
- akut leukémiában - a transzplantáció lehetőségétől függetlenül

Leukocita mentes vérvérkészítmény adása szükséges transzplantáció (tx) előtt, alatt, a csontvelő rekonstitúciója után egy évig

Betegeknek, akik részesülhetnek

- vese tx-ban
- szív, tüdő és szív tx-ban
- máj tx-ban

Leukocita mentes készítményeket kell alkalmazni a tx előtt, után a beteg élete folyamán

Szervdonoroknak

Magzatoknak intrauterin transzfúzió esetén

Terhes nőknek

Gyermekeknek 3 hónapos kor alatt

5. táblázat. Ajánlás fehérvérsejt mentes vérvérkészítmények alkalmazására

- alkalmazzon szélesebb körben leukocita, mikroaggregátum filtereket (szívsebészet, transzplantáció, masszív transfúzió, újszülött ellátás) (10, 15) (5. táblázat),
- vírusmentesített készítményekkel, koncentrátumokkal a fertőzések kockázatát minimálisra csökkentheti (4, 12),
- citokinek alkalmazásával csökkentheti a homológ vérigényt, eritropoetin: krónikus vesebetegségben, preoperatív autológ vérgyűjtéshez transfúzió valósi okokból történő elutasítása esetén,
- fibrinolízis inhibitorai (*ε-Aminokapronsav*, *Tranaxémsav*) proteináz inhibitorok (*Aprotinin*, *Trasylol*) alkalmazásával lokális fibrinolízis okozta vérzésben, sebészeti beavatkozásoknál jelentősen csökkentheti a transfúziós igényeket (2).

Irodalomjegyzék

1. Akahoshi, M., Takanashi M., Masuda M. et al.: A care of transfusion-associated graft-versus host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion*, 32, 169-172, 1992.
2. American Association of blood banks. Technikai Kézikönyv (11. kiadás magyar fordítása), 1995.
3. Anderson K.C., Goodnough L.T. et al.: Variation in blood component irradiation practice. *Blood*, 77, 2096-2102, 1991.
4. Blajchman M.A.: Allogenic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infection: Do we have the answers yet? *Transfusion*, 37, 121-125, 1997.
5. Blumberg N., Chuang-Stein C. et al.: The relationship of blood transfusion, tumor staging and cancer recurrence. *Transfusion*, 30, 291-294, 1990.
6. Bowden R.A., Slichter S.I. Sayers M.H. et al.: Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *Blood*, 78, 246-250, 1991.
7. Brunson M.E., Alexander J.W.: Mechanism of transfusion-induced immunosuppression. *Transfusion*, 30, 651-658, 1990.
8. Eisenfeld L., Silver H., McLaughlin I. et al.: Prevention of transfusion associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by removal of white cells from blood. *Transfusion*, 32, 205-200, 1992.
9. Elizalde J.I., Clemente J., Martin J.L. et al.: Early changes in hemoglobin and hematokrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anaemia. *Transfusion*, 37, 573-576, 1997.
10. Fischer M., Chapman J.R., Ting A. et al.: Alloimmunization to HLA antigens following transfusion with leukocyte-poor and purified platelet suspension. *Vox Sang.*, 49, 331-335, 1985.
11. Gál Gy.: A vérátömlesztés szövödményei. FEFA ITC, Budapest, 1994.
12. Gál Gy., Szabó J.: Transzfúziós alapismeretek és Transzfúziológiai Szabályzat. SZOTE, Szeged, 1998.
13. Gelb A.B., Leawitt A.D.: Crossmatch - compatible platelets improve corrected count increments in patients who are refractory to randomly selected platelets. *Transfusion*, 37, 624-630, 1997.
14. Goodnough L.T., Mork T.G., Brecher M.E.: Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. *Transfusion*, 38, 473-476, 1998.
15. Higgins V.L.: Leukocyte-reduced blood components: patient benefits and practical applications. *ONE*, 23, 659-666, 1996.
16. McClelland B.: Perioperative red cell transfusion, evidence, guidelines and practice. *Vox Sang.*, 7 (Suppl. 2), 3-10, 1998.
17. Moroff G., Farrathy G., Heal I.M. et al.: Selection of platelets for refractory patients by HLA matching and prospective crossmatching. *Transfusion*, 32, 633-640, 1992.
18. Novotny V.M.J.: Prevention and management of platelet transfusion refractoriness. *Vox Sang.*, 76, 1-13, 1999.
19. Ohto H.: Gamma irradiation does not prevent transfusion-induced HLA alloimmunization. *Transfusion*, 37, 878-879, 1997.
20. Opelz G., Sengar D.P. et al.: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 5, 253-259, 1973.
21. Rososhansky S., Badonnel M.-C.H., Hiestand L.L. et al.: Transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent patient following cardiac surgery. *Vox Sang.*, 76, 59-63, 1999.
22. Rottman G., Ness P.M.: Acute normovolemic hemodilution is a legitimate alternative to allogeneic blood transfusion. *Transfusion*, 38, 477-480, 1998.
23. Saarinen U.M., Koskimies S., Myllyla G.: Systematic use of leukocyte-free blood components to prevent alloimmunization and platelet refractoriness in multitransfused children with cancer. *Vox Sang.*, 65, 286-292, 1993.
24. Shanwell A.M., Kristiansson M., Remberger M. et al.: Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion*, 37, 678-684, 1997.
25. Silliman C.C., Paterson A.J., Dickey W.D. et al.: The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion*, 37, 719-726, 1997.
26. Sonntag J., Stiller B., Walla M.M. et al.: Anaphylatoxins in fresh-frozen plasma. *Transfusion*, 37, 798-803, 1997.
27. Szécsi J., Homolay P., Medgyessy I. et al.: Módszerek a nyitott szív-műtétek vérigényének csökkentésére. *Orv. Hetil.*, 129, 11-15, 1988.
28. Szécsi J., Bátonyi É., Liptay P. et al.: Early clinical experience with a simple method for autotransfusion in cardiac surgery. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 23, 51-56, 1989.
29. Tran K., Nakajo S., Kapoor V. et al.: Quality control of white cell-reduced red cells: white cell preservation and simplified counting. *Transfusion*, 38, 429-433, 1998.
30. Vamrakas E., Moore S.B.: Perioperativ blood transfusion and colorectal cancer recurrence: a qualitative statistical overview and meta-analysis. *Transfusion*, 33, 754-765, 1993.
31. Weisbach V., Putzo A., Zingsem J. et al.: Leukocyte depletion and storage of single-donor platelet concentrates. *Vox Sang.*, 72, 20-25, 1997.
32. Wenz B.: A fehérvérsejtek és a transfúzió kockázata. Transzfúziós Licence tanfolyam előadása, Budapest, 1995.



Vérpótlás a szívsebészeti műtétek során

Prof. Papp Lajos, Dr. Varga Zsolt

Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztály, Zalaegerszeg és
Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Szívsebészeti Tanszék, Budapest

Összefoglalás: A szívsebészeti vérpótlás csak a transzfúziológiai szolgálat és a szívsebészek, szívsebészeti aneszteziológusok között kiépített szoros együttműködés alapján lehet eredményes és hatékony. A szívsebészet fokozott vérigénye, illetve a posztoperatív koagulációs status tisztázásának igénye a szívsebészettel együttműködő transzfúziológiai szolgálat számára komoly terhet jelent. A transzfúzió elrendelésének szigorú indikációja, az autotranszfúziós módszerek szívsebészeti alkalmazása, a vérrendelés racionalizálása, illetve ezeket a szempontokat figyelembe vevő továbbképzési fórumok tehetik lehetővé a szívsebészeti transzfúziológia hatékonyságának növelését.

Kulcsszavak: szívsebészet, transzfúziológiai szolgálat, posztoperatív koagulációs státusz, autotranszfúzió, vérrendelés racionalizálása

A szívsebészet az egyik legnagyobb vérigényű sebészeti szakterület. Az eredményes szívsebészeti munkához elengedhetetlen a szoros, naprakész együttműködés a szívsebészeti osztály és a transzfúziológiai szolgálat között. Annak ellenére, hogy beszámoltak homológ transzfúzió nélkül végzett coronaria revascularisatiós műtétekről⁴⁰, egy 1991-ben megjelent közlemény szerint az Amerikai Egyesült Államokban a primer coronaria revascularisatiós műtéten átesett betegek 75%-a kapott homológ transzfúziót szívműtéte kapcsán¹⁶. Angliai adatok szerint az átlagos homológ transzfúzió mennyisége szívűtétek során 5 E körül mozog⁴⁵. A homológ transzfúzió a megbízható, önkéntes véradóknak, a konzekvensen alkalmazott és folyamatosan egyre érzékenyebbé váló szűrési módszerek alkalmazásának köszönhetően ma Magyarországon biztonságos és rutinszerű orvosi beavatkozásnak számít. Ezek ellenére is fennáll a homológ transzfúzióval kapcsolatban a különböző fertőzéses ágensek - különösen a hepatitis - átvitelének lehetősége⁴ és a recipiens immunrendszerének változásából származtathatóan a nem specifikus fertőzéses szövödmények gyakoriságának növekedése³³. A szívsebészet számos tekintetben speciális helyzetet foglal el a sebészetben belül. A szívsebészet transzfúziológiai vonatkozásait ezen speciális jellegzetességekből kiindulva közelítjük meg.

1. Nagy vérigény

Minden szívűtéthez választott vér biztosítandó. Ennek mennyisége minimum 6E vvt-koncentrátum,

Summary: The blood substitution in the cardiac surgery can be successful and efficient only at the tight cooperation between the transfusions service, the cardiac surgeons and the cardiac anaestheologists. The increased blood demand of the cardiac surgery, and the claim of the clearing of the post-operative coagulations-status is a big trouble for the transfusions service. The strong indication of the ordering of the transfusion, the cardiac surgical application of the autotransfusion methods, the rationalisation of the blood ordering and the training conferences - calling attention to these aspects - respectively can make the possibilities for the increasing of the efficacy of the cardiac transfusiology.

Keywords: cardiac surgery, transfusions service, post-operative coagulations status, autotransfusion, rationalising of the blood ordering.

mely ideális esetben 14 napnál nem régebbi. Program műtéteknél általában ez még ritka vércsoport esetén sem jelent a jól szervezett véradó szolgálat számára nehézséget, de feltétlenül szükséges az időben történő előrejelzés a zökkenőmentes műtéti program biztosításához. Más a helyzet az egyre növekvő arányt jelentő akut műtéti beavatkozásoknál, amikor - különösen ritka vércsoport esetén - nehézséget jelenthet a megfelelő mennyiségű vér biztosítása. A transzfúzióra szoruló betegek magas aránya miatt a szívsebészetben feltétlenül indokolt az autotranszfúzió különböző formáinak alkalmazása. A szívsebészeti tevékenység a vérellátó szolgálatra nemcsak a vér és vérkészítmények biztosítása, de a posztoperatív vérzéses szövödmények eredményes kezelése érdekében, koagulációs vizsgálatok folyamatos biztosítása miatt is igen komoly terhet jelent.

2. Koagulációs status tisztázása

Minden sebészeti beavatkozás előtt szükséges a beteg véralvadási állapotának ellenőrzése a perioperatív időszakban bekövetkező vérzés valószínűségének csökkentése érdekében. Különösen igaz ez a szívűtétek előtt, amikor több tényező együttes hatása miatt a posztoperatív vérzés valószínűsége nagyobb. A rutinszerűen alkalmazott extracorporalis keringés nagy dózisu alvadásátló használatát teszi szükségessé, az extracorporalis keringés direkt "vérsajtőkárosító" hatású, melyhez a betegek hűtése is hozzájárul. Ebből és a szívsebészeti beavatkozások természetéből (a szív üregein, illetve ere-

in végrehajtott beavatkozások) következően gyakran észlelünk intra, és/vagy posztoperatív vérzést, illetve véralvadási zavar laboratóriumi és/vagy klinikai jeleit, melynek sikeres kezelése függ a preoperatív alvadási állapot megfelelő tisztázásától, melynek legmegbízhatóbb módszere a részletes és célirányos anamnézis-felvétel⁶⁷. Különös jelentősége van a megelőző sebészeti és fogászati beavatkozások során észlelhető vérzéses szövödmények kiderítésének. A véralvadásra ható gyógyszerek szedése, illetve alkalmazása - Aspirin, nem steroid gyulladáscsökkentők, Syncumar, Heparin - feltétlenül tisztázandó. A fizikális vizsgálat során petechiák, véraláfutások, a vérvételek utáni elhúzódó vérzés utalhat öröklött, vagy szerzett véralvadási zavarra. A preoperatív alvadási vizsgálatok - thrombocytá szám, thrombocytá volumen (Mean platelet volume, MPV), Prothrombin idő, International Normalised Ratio (PT-INR), Aktivált Partialis Thromboplastin Idő (APTI), fibrinogén, vérzési idő - nem elég érzékenyek, hogy a szubklinikus alvadási zavarokat kimutassák. Több közleményben igazolták, ezen vizsgálatok eredménye és a posztoperatív vérzéses szövödmények gyakorisága közötti gyenge korrelációt^{44, 53}. Ennek ellenére a világon szinte mindenütt alkalmazzák, ha másért nem, a műtét előtti kiindulási érték biztosítására. Természetesen az alvadási vizsgálatokban észlelt bármilyen, a normálistól eltérő érték korrekciót, illetve specifikus hematológiai kivizsgálást igényel. Az egyre gyakoribbá váló akut műtétek esetén: pl. infarctus sikertelen thrombolyticus kezelése - amikor az V, a VIII faktor aktivitása és a fibrinogén szint is kóros mértékben csökken⁴⁶ és minden akut coronaria revascularisation átesett beteg FFP-re és thrombocytá transfúzióra szorul⁵² - a gyors és specifikus koagulációs kivizsgálás és specifikus faktorpótlás életbevágóan fontos.

3. Extracorporalis keringés

Az extracorporalis keringés tette lehetővé a keringésből kiiktatott szíven végzett szív-műtéteket. A szívsebészet hajnalán a szív-tüdő motort friss teljes vérrrel töltötték fel, melyet felváltott a viszonylag alacsony (2000 ml körül) térfogatú extracorporalis rendszerek kristalloid-kolloid oldatokkal történő feltöltése. Ezen oldatok alkalmazása hemodilúcióhoz vezet, mely azonban nem okoz olyan mértékű hígulást, ami önmagában alvadási zavarhoz vezetne, hiszen az alvadási faktorok normál koncentrációjának 1-30%-a elegendő a véralvadási folyamathoz (az u.n. hemosztatikus határérték, mely a normális alvadási folyamathoz szükséges faktor koncentrációt jelenti a normál koncentráció százalékában és pl. a XII. faktor esetében 1%). A hemodilúció csökkenti a vér viszkozitását, javítja a szövetek oxigén ellátottságát, hiszen a dilúció javítja a kapilláris keringést⁵, növeli a perctérfogatot⁵⁰, és jobbra tolja a hemoglobin diszociációs görbét⁴¹. Javul a kapilláris keringés és a szöveti oxigenizáció, csökken a vér sejtselemeire gyakorolt káros hatás. A Cardio Pulmonalis Bypass

(CPB) hatására részint a pumpa mechanikus hatása, a rendszerben fellépő nyíró feszültségek (10^4 dyn/cm² felett), a vér-levegő interakció, illetve a komplement rendszer aktiválódásának következtében a vörösvérsejtek hemolizálódnak. A Reticulo-Endothelialis System (RES) kb. 5mg%/óra mennyiségben képes eltávolítani a keletkezett szabad hemoglobint. Hemoglobinuria kb. 100 mg% koncentrációnál következik be, de a vese tubuláris károsodása csak 300 mg% körüli szabad hemoglobinszintnél jön létre, melyhez nemcsak a szabad hemoglobin, hanem a szétesett vörösvértest sejtmembrán darabkák is hozzájárulnak. Az azonnali hemolízis kivül jelentős a vörösvértestek hemolízishez azonnal nem vezetett mechanikus károsodása is. Feltételezések szerint azok a kedvezőtlen hatások, melyek egy vörösvértest (vvt.) hemolíziséhez vezetnek, mintegy 500 vvt szubletális károsodásához vezetnek, mely a posztoperatív anémia kialakulásában jelentős szerepet játszhat. A CPB kezdetekor a fehérvérsejt (fvs) szám először csökken, majd kb 1-2 órás perfúzió hatására jelentősen emelkedik és fertőzéses jelenségek fellépte nélkül emelkedett marad több mint egy hétig. A leukociták számbeli változásánál nagyobb klinikai jelentőséggel bír azok kifejezett aktiválódása, mely az idegen anyaggal (extracorporalis csőrendszer, oxygenator felszíne) való mechanikus érintkezés, illetve a komplement rendszer aktiválódásának következménye. Az aktiválódás hatására a fvs-k granulomai kiürülnek, mely a fvs-k mikrokeringésben történő sequestratiojához vezetnek, a lysosomal enzimek kiszabadulása leukotriének és szabad oxigéngyökök keletkezését generálják, melyek szöveti károsodásához vezetnek. Az aktivált leukociták, illetve thrombocytá mikroaggregátumok a tüdőkeringésben fennakadva vezetnek a poszt-perfúziós tüdő kialakulásához, mely sok tekintetben hasonlít az Adult Respiratory Distress Syndrom-hoz (ARDS). Aktivált leukocitákat kimutatnak coronaria bypass után a revascularisalt myocardiumban is, mely valószínűleg az egyik jelentős tényező az u.n. reperfúziós szindróma kialakulásában. A thrombocytá szám a CPB hatására, a dilúciót meghaladó mértékben csökken, bár a thrombocyták egy része csak átmenetileg tűnik el a keringésből, sequestrálódik a máj és a lép kapillárisaiban. Az idegen felület, a leukociták enzimeinek hatására a vérlemezkék alakja megváltozik, nagyságuk csökken, alfa granulumaik kiürülnek (emelkedik a béta thromboglobulin (BTG) és a Platelet Factor 4 (PF4) plazma koncentrációja), fibrinogén és vWF (von Willebrand faktor) receptoraik eltűnnek. Az aktivált thrombocyták egymáshoz csapzódnak, hemosztatikus aktivitásuk átmenetileg és / vagy véglegesen megszűnik, mely fokozott vérzékenységhez vezet. A CPB hatására nemcsak a vér sejtsele, de humorális elemei is aktiválódnak. A heparin, mint az egyetlen rutinszerűen alkalmazott antikoaguláns ugyanis nem képes teljesen megszüntetni a véralvadás kontakt aktivációs fázisát³. Ennek következtében mind a koagulációs, mind a fibrinolitikus kaszkád "elindul". A CPB után mindig találunk változó mértékű koagulációs - laboratóriumi paraméterekben megnyilvánuló - eltérést, melyre jellemző

a csökkent fibrinogén szint, a fibrin degradációs termékek emelkedett, illetve a II, V, VII, VIII, X faktorok csökkent szintje. Fenti változások a thrombocyták szám és funkció csökkenésével együtt a DIC-re jellemzőek. Ezek az eltérések azonban csak a betegek mintegy 10-20%-ban járnak együtt a klinikai értelemben szignifikánsnak tartható posztoperatív vérzéssel. A fent leírt - a vér alacsony és humorális részét egyaránt érintő - aktivációt szokták az utóbbi időben egyre gyakrabban, nagyon találóan - teljes test gyulladási reakciónak nevezni. A hypothermia önmagában a CPB során észlelhető thrombocytákárosodáshoz hasonló morfológiai és funkcionális változásokhoz vezet⁶³. Nem nehéz megérteni, hogy a CPB és a hypothermia együttesen kifejezett thrombocytákárosodáshoz vezet. Tekintettel arra, hogy az alvadás és a fibrinolysis is enzimmolekulák lánca és az enzimek hőérzékeny fehérjék, a csökkent hőmérséklet csökkent alvadáshoz vezet, melynek következménye a fokozott vérzékenység. Az utóbbi időben alkalmazott normothermia CPB - a várakozással szemben - nem jár együtt az alvadási paraméterek szignifikáns javulásával és a posztoperatív vérvesztés csökkenésével⁸. Ennek magyarázatát nem tudjuk, az azonban ismert tény - akár az általános sebészeti gyakorlatból - hogy a vérző betegnél a hypothermia rendezése a vérzés csökkenésével jár.

4. Heparin - Protamin

A heparin az egyetlen - bár nem ideális - de általánosan használt antikoaguláns, mely lehetővé tette a CPB alkalmazását. Az alvadásgátló nagy adagjának monitorizálására a laboratóriumban alkalmazott APTI nem alkalmas. Az ACT (Activated Clotting Time, aktivált alvadási idő) a teljes vér alvadási idejét - a kontakt aktiváció maximálissá tételével - méri, tulajdonképpen a Lee-White idő módosítása, amelyet a klinikai gyakorlatba 1966-ban Hattersley vezetett be²⁴. Az akkor még manuális módszert azóta automatizált módszerek váltották fel. A Hemochron műszerben magnetikus, a HemoTec rendszerben optikai alvadék detektálást alkalmaznak. A megfelelő alvadásgátlás eléréséhez leggyakrabban - empirikus - 3mg/tskg heparint és azonos mennyiségű protamint használunk. Ez a heparin és protamin adagolás azonban nem veszi figyelembe az egyéni heparin érzékenységet és a különböző heparin készítmények hatása közötti különbségeket. A megfelelő alvadásgátlást általában 480 másodperces ACT-vel jellemzik⁷, bár ennél alacsonyabb intraoperatív ACT esetén sem észleltek fokozott posztoperatív vérzést³¹. A heparin rezisztencia leggyakrabban olyan betegekben alakul ki, akik a műtét előtt alvadásgátló kezelésben részesültek, nitroglicerint kaptak, vagy egyéb okból antithrombin-III szintjük alacsony. Ezért fejlesztették ki az Rx-Dx rendszert, melyben a párhuzamosan elvégzett ACT és Heparin response teszt (standard mennyiségű heparint tartalmazó ACT reagens cső), valamint a heparin szint és az ACT változás közötti lineáris összefüggést feltételezve és a beteg keringő vérmennyiségét becsülve kiszámolható a

kívánt antikoaguláció eléréséhez szükséges heparin mennyisége. Az egyes heparinok hatásossága közötti különbséget a tesztsőben levő és a betegnek adott heparin azonosságával küszöbölik ki. A heparin hatás felfüggesztésére alkalmazott protamin dózist ugyanezen módszerrel - ACT és Protamin response teszt (standard mennyiségű protamint tartalmazó ACT cső) párhuzamos elvégzésével számolják ki²⁹. A Hepcon rendszerben a szabad, keringő heparin mennyiségének meghatározása történik és ennek ismeretében számolják ki a neutralizáláshoz szükséges protamin mennyiséget.

5. Posztoperatív drainage

A sebészet számtalan területén alkalmazunk drainekeket a posztoperatív vérzés, nyirok, genny, szövetnedvek elvezetésére. A sebészet egyéb területein a drainekeket csak szelektíve, míg a szívsebészetben minden betegnél kötelezően használjuk. A szívműtét után a pericardiumban, illetve a retrosternalis térben összegyűlő vér szabadon távozhat a külvilágba, mivel a vér a savós hártálykkal kontaktusba kerülve defibrinálódik, fibrinolysisen megy keresztül, folyékony állapotát megőrzi. Ez teszi lehetővé, hogy a műtét után eltávozó vér mennyiségét mérjük, nagyobb mennyiségű vérzés esetén koagulációs zavarra, vagy sebészeti okból fennálló vérzésre következtessünk. Annak ellenére, hogy a "kóros mennyiségű" vérzés meghatározás nélkülözi a tudományos pontosságot, általános gyakorlat, hogy, ha a beteg a posztoperatív első három órában 600 ml-nél többet vérzik, úgy az összes rendelkezésre álló koagulációs vizsgálatot - beleértve a standard vérzési idő vizsgálatot - el kell végezni. Amennyiben ezek kórosat mutatnak, úgy a megfelelő faktorpótlást el kell kezdeni. Amennyiben az alvadási vizsgálatok nem mutatnak kórosat, illetve a vérzés a beteg hemodinamikai stabilitását veszélyezteti, pericardialis tamponád tüneteit okozza, vagy hirtelen fokozódó mennyiségben ürül, úgy haladéktalanul reoperálni kell a beteget, hogy a vérzést meg lehessen szüntetni, és a felesleges homológ vér expozíciót el lehessen kerülni. A mediastinalis vér folyékony állapota lehetővé teszi a posztoperatív autotranszfúzió alkalmazását.

6. Szorosan monitorizált beteg

A szívsebészeti beavatkozások a beteg élettani paramétereinek intra-, és posztoperatív időszakban történő szoros megfigyelését teszik szükségessé. Ez a tény kedvező transzfúziológiai következményekkel is jár. A vvt. transzfúzió indikációját nem egyetlen Hb és / vagy Htk értéke alapján kell felállítani. Ezek az értékek kívül figyelembe kell venni a beteg korát, oxigenizáltságának mértékét, intravasculáris volumen statusát. Ezek a paraméterek a szívűtéten átesett beteg esetében rendelkezésre állnak, vagy a mintavétel lehetősége biztosított. Ismerjük a beteg hőmérsékletét, mely szintén nagyon fontos a vérzés okának tisztázása szempont-

jából⁶⁴. A vérvesztés pontosan mérni tudjuk, szükség esetén a betegnek az elvesztett vért vissza is adhatjuk. A legtöbb probléma a "real time" koagulációs vizsgálatok biztosításában van. Anak ellenére, hogy rendelkezésre áll a teljes vér PT, APTI vizsgálatának módszere (Hemochron)³⁹, ezek a vizsgálatok nem terjedtek el a mindennapi klinikai gyakorlatban. A thrombelastographia komputerizált továbbfejlesztett változata szintén nagy segítséget jelentene a vérző betegek posztoperatív kezelésében, hiszen nemcsak a humorális alvadási rendszer működésére következtethetünk segítségével, de a trombocita funkció megítélésének is egyik legjobb klinikai módszere. A készülő magas ára, illetve a vizsgálat viszonylag hosszú lefutási ideje határt szab rutinszerű alkalmazásának. A laboratóriumban elvégzendő vizsgálatok (PT, APTI, TT, faktor szint meghatározás, trombocita funkciós vizsgálatok) eredményei legtöbbször késve érkeznek meg, hiszen ritka az a hely, ahol ezek a vizsgálatok 1/2-1 órán belül elkészülnek, hosszabb idő alatt pedig már annyi változás következik be a beteg állapotában, hogy az eredmény szinte csak akadémiai jelentőséggel bírhat.

7. Jobb posztoperatív kardiális státus

Az összes többi sebészeti szakterülettel szemben a szívműtéten átesett beteg - sikeres műtétet feltételezve - a preoperatív állapothoz képest jobb kardiális státussal bír. Ennek transzfúziológiai jelentősége, hogy a megengedhető posztoperatív hemodilúció mértékét pl. nem egy csökkent coronaria perfúzióval rendelkező betegnél alkalmazható értéken kell elfogadni. A műtét által biztosított coronaria perfúzió lehetővé teszi a **normovolémiás** betegnél a 24-25%-s Htk elfogadását, a normovolémia, illetve a kellő szöveti oxigenizáció mérésére pedig a monitorizált betegnél lehetőség van.

A szívsebészet transzfúziológiai szempontból fontos jellegzetességeinek áttekintése után a a homológ transzfúzió mennyiségét csökkentő módszerekkel foglalkozunk.

1. Vérmegőrző módszerek

A homológ transzfúzió elkerülésének legjobb módszere, ha csökkentjük a vérvesztés mértékét. A preparálás során diathermiát használva a vérzés mennyisége csökkenthető, heparinizálás után, a motorszívót alkalmazva az elvesztett vér az extracorporalis keringésbe visszakerül, azaz úgy működik, mint egy intraoperatív vérműtő készülék (centrifuga, koncentráció nélkül). Az extracorporalisan keringő vér túlságos felhígulása esetén hemofiltrációval koncentrálnak a vér. Kis "prime volumen"-nel működő oxigenátorokat, illetve a lehetőség szerinti legrövidebb extracorporalis csőrendszert alkalmazva csökkenthető a dilúció mértéke. Ennek főleg a gyermekekben, illetve kis súlyú felnőttekben végzett műtétek során van jelentősége. Az extracorporalis rendszer dilúciós hatását csökkentve a betegől a műtét előtt,

vagy közvetlenül az extracorporalis keringés megindítása után nagyobb mennyiségű vér vehető le, későbbi retranzfúzió céljából. Számos gyógyszer ismert, melyeket az extracorporalis keringés okozta véresejtkárosodást, a következményes koagulációs zavarokat csökkenteni remélték. Preoperatív szedett *Aspirin* egyértelműen növeli a posztoperatív vérzést^{13,59}, a műtét előtt 5-7 nappal javasolt elhagyni a gyógyszert. A *Trasylo*ról számos tanulmány bizonyította, hogy változó protokollokban alkalmazva szignifikáns mértékben csökkenti a posztoperatív vérzés mennyiségét, valószínűleg a trombocita funkció megőrzése, illetve a fibrinolysis csökkentése révén^{15,67}. Az *ε-Aminocaproinsav* (EAC), *Tranexamsav* és a *Desmopressin* hatásosságáról ellentmondó közlemények jelentek meg. Feltétlen segítséget jelent a transzfúziós indikáció felállításában, a vérzés okának tisztázásban, ha rendelkezésre állnak azok a laboratóriumi módszerek, melyekkel a beteg hemostatusát ellenőrizni tudjuk. Az ACT, illetve a heparin szint meghatározásával igazolni tudjuk a "Heparin rebound" jelenségét, illetve általánosabban fogalmazva a heparin okozta vérzéseket. Az azonnali eredményt adó koagulációs vizsgálatok pedig a vérzés hematológiai oka esetén lehetőséget adnak a koagulációs paraméterek rendezésére.

2. Transzfúzió okai (miért kap a beteg transzfúziót)

1985-ben Cleveland-ből megjelent klasszikus közlemény szerint szívsebészeti beavatkozások során a transzfúzió legmegbízhatóbb előrejelzője a keringő vörösvérsejt volumen, illetve a műtéten átesett beteg kora. Magasabb Hb-ú, nagyobb keringő vérmennyiséggel rendelkező betegek sokkal kisebb valószínűséggel kaptak kezelésük során transzfúziót. A betegek kora szintén meghatározó a transzfúzió valószínűségében; nemcsak amiatt, mert az idősebb betegek - a "szövetek törékenysége" miatt több vért veszítenek műtét közben, de a transzfúziót is hamarabb elrendeljük idősebb betegekben¹¹. Kombinált, hosszabb CPB idejű beavatkozások esetén a vérvesztés és a CPB káros hatása is kifejezettebb, reoperációkban a feltárás, a szív kipreparálása, a hosszabb műteti idő, hypothermia a kifejezettebb trombocita károsítás útján fokozza a műtét utáni vérzést. A transzfúzió elrendelésében segítségünkre vannak a szorosan monitorizált betegben rendelkezésünkre álló hemodinamikai mutatók, és a hematológiai paramétereket monitorizáló (Hb, Htk, vérgáz, ACT, APTI) laboratóriumi háttér. Annak ellenére, hogy a különböző vérkomponensek indikációját multidiszciplináris konszenzus dokumentumokban publikálták, a gyakorlatban igen komoly variáció (a betegek 17-100%-a kapott vvt. transzfúziót kórházi kezelése során) észlelhető a különböző intézetek transzfúziós gyakorlatában, a transzfúzió elrendelését befolyásoló - betegől függő - (keringő vér és vvt. volumen, kor, nem) tényezőinek kiszűrése után is¹⁶. Ez a tapasztalat is aláhúzza transzfúziós tevékenységünk rendszeres, kórház és osztály szintű ellenőrzésének,

auditálásának fontosságát, illetve ezek eredményeire épülő rendszeres továbbképzés jelentőségét²⁰.

3. Transzfúziós indikáció

A transzfúzió csökkentésének leghatásosabb módja, ha annak indikációját szigorúan vesszük. A minden orvosi beavatkozás során alkalmazandó elvnek itt is érvényesülnie kell, miszerint a **várható előnynek meg kell haladnia** a beavatkozással együttjáró **veszélyeket**.

Vörösvérsejt transzfúzió

A minden betegre alkalmazható, legalacsonyabb elfogadható perioperatív hemoglobin érték nem ismert³⁰. Cardiovascularis műtétek után (szív és érsebészeti rekonstrukciók), nem vérző és **normovolémiás** betegnél a 70 g/l hemoglobin érték elfogadható. Ezt a tapasztalatot azon betegek vizsgálatai alapján szűrték le, akik vallási meggyőződésből visszautasítják az idegen vér befogadását (Jehova tanúi)⁶¹. A műtét körüli vörösvérsejt transzfúzió indikációról született amerikai Consensus Conference állásfoglalása szerint:

Nincs evidencia arra vonatkozóan, hogy egyetlen laboratóriumi adat alapján (az orvosi köztudatban elevenen élő 100 g/l, ami alatt a vörösvértest transzfúzió indikált) kell a transzfúzió indikációját felállítani. A transzfúzió indikációja klinikai döntés, melyet olyan adatok, mint a hematokrit, az artériás és kevert vér oxigén-szaturáció, a cardiac output, a vérvolumen (hypovolaemia és anémia együttesen vezet a szöveti oxigenizáció romlásához) kell, hogy alátámasszanak.

Megállapítható, hogy **egyébként egészséges egyének** 100 g/l hemoglobin érték felett ritkán igényelnek transzfúziót, míg **70 g/l érték alatt gyakran** szorulnak idegen vörösvérsejt bevitelére.

Nincs evidencia arra vonatkozóan, hogy az enyhe, illetve közepes súlyosságú anémia hozzájárulna a perioperatív halálához³⁵. Ezen elvek a magyarországi transzfúziológiai gyakorlatban is tért hódítanak⁵⁷. A vörösvérsejt transzfúzió indikációjának felállításában a szívsebészeti betegekben fokozottan érvényes, hogy nem egy laboratóriumi eredmény, hanem a beteg korát, alapbetegségét, keringési státusát, oxigenizáltságát is figyelembe véve lehet dönteni az adott beteg esetében a transzfúzió javallatát illetően.

A thrombocyta transzfúzió

rutinszerű alkalmazása szívsebészeti műtétekben kontraindikált⁵¹. Nincs összefüggés a műtét utáni thrombocytaszám és a posztoperatív vérzés illetve a klinikai lefolyás között³⁶. Egyéb, a thrombocyta funkcióra következtetni engedő vizsgálatok, melyek könnyen és gyorsan elvégezhetők a betegágy mellett, szükségesek ahhoz a thrombocytaszámon kívül, hogy a thrombocyta transzfúziót elrendeljünk. A thrombocyták átlagos térfogata (Mean Platelet Volume, MPV) és a thrombocyta-

szám szorzata (plateletcrit, PCT)³¹, vagy a standard körülmények között elvégzett vérzési idő vizsgálata lehetnek ilyen vizsgálatok, melyek a korrekt indikáció felállításában segíthetnek.

A friss fagyasztott plazma (FFP)

transzfúziója során észlelhető világszerte a legtöbb hibás indikáció. Már az 1985-ben megjelent amerikai Consensus Conference állásfoglalása szerint sem indokolt az FFP transzfúziója volumenpótlásra, vagy mesterséges táplálásra. Bizonyos körülmények között a masszív transzfúzió (a beteg becsült vérvolumenét kétszeresen meghaladó mennyiségű homológ transzfúzió), sürgős műtét előtt Syncumar hatás felfüggesztése (ha K vitamin i.v. adására lehetőség nincs), antithrombin hiányból származó heparin rezisztencia (CPB elindítása előtt terápiás heparin dózis után sem mérhető megfelelő ACT) lehet az FFP transzfúzió elrendelésének oka. Ha adjuk, akkor viszont a terápiás hatás eléréséhez megfelelő mennyiségben szükséges adnunk (4 egység 1-2 órán belül, szükség szerint ismételve)³⁴. Ennek ellenére 1986-ban Amerikából⁵⁴, illetve 1993-ban Angliából⁹ még mindig az FFP téves indikációján alapuló, túlzott felhasználásról számoltak be.

4. Autotranszfúziós módszerek

Autotranszfúzióknak nevezzük azt a transzfúziós módszert, amikor a donor és a recipiens ugyanazon személy. Az autotranszfúziós módszereket az autotranszfúzió céljára történő vérnyerés és a sebészeti beavatkozás egymáshoz viszonyított ideje alapján pre-, intra-, vagy posztoperatív módszerekre oszthatjuk.

Preoperatív autotranszfúzió

Szívsebészetben a predonáció, preoperatív normovolémiás hemodilúció és a preoperatív thrombocytapheresis alkalmazható. A PREDONÁCIÓT a szívsebészeti beavatkozások nagy részének programozhatósága teszi lehetővé, és biztonságos alkalmazása számos közleményben bizonyított^{6,12,39}. A beteg írásos beleegyezése, a kardiológus vagy szívsebész javaslata és a műtét időpontjának meghatározása után, a vérkép eredményének birtokában 450 ml vért veszünk. A vért teljes vér, vagy FFP és vörösvérsejt koncentrátum formájában a vérellátó intézményben, külön hűtőszekrényben, a beteg adatainak és a vér autotranszfúziós jellegének egyértelmű jelölése mellett tároljuk. A beteg orális vas terápiában részesül. Kedvező vérkép birtokában az eljárást hetente egy-két alkalommal ismétljük. Az utolsó vérvétel legalább négy nappal a tervezett műtét előtt történjen. Tekintettel a CPD-A (Citrát, Phosphat, Dextran, Adenin) vérkészítmény 35 napos felhasználhatósági idejére, elméletileg a beteg négy, vagy több egység vért adhat magának. A gyakorlatban azonban - 11 tanulmány eredményei alapján - átlagban csak 2.6 egységet tudtak a venni, de így is

a betegek 66%-a csak a saját vérét kapta vissza²⁶. A betegek egy része alacsony vérvolumenűk, anémiájuk, vagy a műtét előtt rendelkezésre álló idő rövidsége miatt nem képesek a műtétükhöz szükséges teljes vérmennyiséget adni. A génebeszeti technikával előállított humán erythropoetin (rHuEPO) alkalmazásával a levett vér mennyisége, az egységek vvt. koncentrációja növelhető¹⁷. A predonált vagy a legtöbb ország transzfúziós szabályzata szerint szerológiailag ugyanúgy tesztelendő és szűrendő a mikrobiológiai fertőzéses markerekre, mint a homológ vér^{1,22}, ezért a program költsége hasonló, vagy nagyobb, mint a donor programoké (jelentős szervezési költség, betegek ismételt transzportja). Jelentős problémát jelent a műtetek esetleges halasztása miatt lejártó vérkészítmények, illetve a fel nem használt, autológ célra gyűjtött vérek szokásos transzfúzióra történő felhasználása^{21,43} mely hazánkban nem engedélyezett. A vérkészítmény hematológiai szempontból (alvadási faktorok, thrombocyták funkció, oxigén szállítási kapacitás [2,3 DPG (2,3 Diphospho-glycerát) tartalom] az azonos korú homológ vérrel egyenértékű, de transzfúziójakor nincs fertőzés átviteli veszély, illetve immunmodulációs hatás.

Akut (preoperatív) normovolémiás hemodilúció (ANH)

Talán a legegyszerűbb és a legolcsóbb autotranszfúziós módszer. Közvetlenül a műtét előtt, anesztetizált és szorosan monitorizált betegnél előzetes vérvolumen becslés (nomogram alapján) és hematokrit meghatározás alapján számított vérmennyiséget⁶⁸ aseptikus körülmények között bocsátunk le, a vénaszekció alatt szigorúan biztosítva az izovolémiát. A beavatkozás alatti folyadékpótlásra krisztalloid, vagy kolloid oldatok használhatók. Rövid (2-3 órás) intravaszkuláris felezési idejű zselatin oldatok (Gelifundol[®]) ideálisak az ANH során végzendő volumenpótlásra. Nem drágák, nincs direkt hatásuk a véralvadásra és a thrombocytákra, dózisuk nem maximált, keringési volumenterhelés veszélye alkalmazásukkor minimális, hiszen felesleges mennyiségük kiválasztódik a veséken keresztül⁶⁰. Az ANH során vett vérnél nincs szükség szerológiai és szűrési vizsgálatokra, hiszen a vér nem hagyja el a műtét, és nem kerül ki az autotranszfúziót végző egyén felelősségi köréből. Megfelelő címkézés esetén a recipiens tévesztésből eredő veszély, illetve más személy fertőződése a vér kezelése során kizárható². Szívsebészeti műtétekben alkalmazva az ANH-t, protamin adása után alvadási faktorokban és működő thrombocytákban gazdag saját vér adható vissza, mely javítja a műtét utáni hemosztázist²³.

Preoperatív autológ plazma, és thrombocytapheresis

Az előző módszer továbbfejlesztése, ez esetben nem teljes vért, hanem csak thrombocytákat és plazmát távolítunk el speciális pheresis, vagy autotranszfúziós

készülékkel. A műtetre kerülő beteg adott thrombocytáinak mennyiségéből a thrombocytákat szeparáljuk, ekkor sokkal kisebb aktivációs hatásnak vannak kitéve, mint az extracorporalis keringés során, és a thrombocyták abszolút mennyisége csökken. Kevesebb thrombocytá aktiválódik a CPB alatt, így az összes keringő thrombocytákra vonatkoztatva az aktivizáció mértéke csökken. A műtét után visszaadva a kevésbé aktivált, jobban funkcionáló thrombocytákat a teljes thrombocyták funkció javul. Javult thrombocyták funkció hatására javul a hemosztázis és csökken a műtét utáni vérzés⁶⁵. A módszert intraoperatív autotranszfúzióval kombinálva nemcsak a vörösvérsejtek, hanem a plazma és a thrombocyták is megőrizhetők. Ez a kombináció különösen olyan sebészeti beavatkozásokban lehet hasznos (thoracoabdominalis aorta aneurysma rekonstrukció, aorta dissectio műtét), amikor a műtét alatti vérvesztés jelentős, következményesen intraoperatív autotranszfúzióval a plazma és thrombocyták elvesztésének kifejezett lenné és növelné a hígítási alvadási zavar kialakulásának lehetőségét. Thrombocytapheresis alkalmazható a műtétet megelőző napon^{38,66}, akár járóbetegben is, a predonációhoz hasonlóan lehetővé téve a beavatkozás ismétlését és több vérlemezke eltávolítását. Elfogadott standardok szerint a homológ thrombocyták koncentrációjuk 5 napig tárolhatók⁴⁴, ez a szabály alkalmazható a beteg saját, un. autológ thrombocytáira is. Lehetőség nyílik a betegek thrombocytájának, plazmájának, teljes véreinek gyűjtésére a műtét előtt. Közvetlenül a műtét előtt alkalmazva a módszert több thrombocytában gazdag plazma távolítható el, hiszen lehetőség van az intravasalis normovolémia fenntartására, a thrombocyták rövidebb idejű tárolást igényelnek, így a tárolás során létező aktivizálódás minimalizálható. A thrombocytaszeparáció kivitelezhető az intraoperatív autotranszfúziós készülék speciális programjának használatával, ugyanazzal a szerelékkel kettős feladatot oldunk meg, olcsóbbá téve ezzel a két módszert.

Intraoperatív autotranszfúzió

A modern, centrifugával működő intraoperatív vérművelő készülékek alkalmazhatóak szívsebészeti beavatkozások során az u.n. külső szívó helyett. A módszerrel megakadályozható a cardioplegiás oldat, a szív hűtésére alkalmazott lokális jégkása olvadásakor keletkező folyadék extracorporalis keringésbe kerüléséből származó túlzott hemodilúció, az elvesztett vörösvérsejtek "megmenthetőek". A "Cell Saver"-ből kikerülő vörösvérsejt, fiziológias NaCl szuszpenzió 225 ml volumenű és 55-60% hematokritú, megfelel 135 ml vörösvérsejtnak. Az átlagos homológ vörösvértest koncentrációjuk 180 ml vörösvérsejtet tartalmaz, tehát 1.3 "Cell Saver" egység felel meg egy homológ vörösvérsejt koncentrációjának. Az autotranszfúziós vér gyakorlatilag vörösvérsejt szuszpenzió, a benne lévő thrombocyták, egyrészt a thrombocyták aktiváló felületekkel való kontaktus hatására (aortafal, savós hártóréteg), másrészt a centrifugáció illetve a műanyag felülettel való kontaktus hatására aktiváltak, és funkciójukat

elvesztették⁶¹. Szívsebészeti alkalmazásukkor használtak kiszélesíthető az oxigenátor tartalmának "mosására". Eltávolítható a heparin, és az oxigenátor tartalma koncentrálnálható³³, ugyanakkor a készülék intraoperatív vérmentésre is használható, mellyel jelentős homológ transzfúzió-csökkentés érhető el^{16,25}.

Posztoperatív autotranszfúzió

A posztoperatív autotranszfúzió szívsebészeti alkalmazhatóságát a posztoperatív drainage rutinszerű alkalmazása és az a tény teszi lehetségessé, hogy a savós hárttyákkal kontaktusba kerülő vér megalvad, majd a szöveti plazminogén aktivátor (tPA) hatására fibrinolízisen megy keresztül, így alacsony fibrinogén tartalma miatt nem alvad⁴⁹. Beszámoltak róla, és minden szívsebész tapasztalhatta, hogy a mediasztinális drainen távozó vérben időnként előfordul alvadék. Ez azzal magyarázható, hogy kifejezett vérzés esetén a vér nem került olyan felülettel érintkezésbe, ahol megfelelő mennyiségű tPA szekretálódott⁵⁰. Annak ellenére, hogy a posztoperatív draineiken keresztül ürülő vérben fibrin-degradációs termékek, aktivált alvadási faktorok vörösvérsejt stróma és szabad hemoglobin vannak jelen, alvadási zavar nem észlelhető alkalmazásakor^{48,57}. A mediasztinális vér retranszfúziója után észlelhető, laboratóriumi paraméterekben megnyilvánuló coagulopathia megelőzésére javasolták az összegyűjtött vér "Cell Saver"-rel történő mosását. Annak ellenére, hogy a mediasztinális vér retranszfúzióját követően a fibrin degradációs termékek (FDP) magasabb szérumszintje volt észlelhető, ez nem járt együtt a vérzés mennyiségének növekedésével, sőt abban a csoportban, ahol a mediasztinális vért autotranszfúziós berendezéssel mosták, magasabb volt a posztoperatív vérvesztés¹⁹. A nyolcvanas évek végén Angliában a 36 szívsebészeti központ közül csak négyben alkalmazták a posztoperatív autotranszfúziót². A mediasztinális vér általában kevés vvt-t tartalmaz (kb 20% Htk)^{28,56}, a módszer hatékonysága csak nagyobb mennyiség retranszfúziójakor bizonyítható²⁶. Tekintettel arra, hogy nem igényel befektetést (minden modern oxigenátor rezervoárja konvertálható posztoperatív rezervoárrá) érdemes rutinszerűen alkalmazni, mivel az előre nem látható voluminózus posztoperatív vérzés esetén az elvesztett vér azonnal visszaadható. A Cleveland Clinic szívsebészeten több mint 2000 betegnél alkalmazták a kardiotómias rezervoárt posztoperatív autotranszfúziós célra. Zárt rendszerben, óránként, infúziós pumpával adják vissza a sebből ürülő vért. A módszerrel korlátlan mennyiségű posztoperatív vérvesztés összegyűjtésére és visszaadására van lehetőség - számításaik szerint - mintegy 35\$-os költséggel¹⁰.

4. Vérekészítmények

A transzfúziológiában egyre inkább érvényesülő gyakorlatnak - a szükségletnek megfelelő komponens terápia - a szívsebészeten is érvényesülnie kell. Évek

kel ezelőtt több centrumban is alkalmazták, illetve megkövetelték szív-műtétekhez a friss teljes vér biztosítását, a készítmény "mágikus" vérzéscsökkentő hatásában bízva. A friss teljes vérnél - koagulációs faktor pótlás tekintetében - az FFP hatásosabb, jobb készítmény, oxigén szállító kapacitás tekintetében pedig a CPDA anticoagulansban tárolt koncentrátum magas 2,3 DPG tartalma miatt alig marad el a friss vértől. Ha ráadásul a készítmény buffy coat mentesített, akkor a fvs és thrombocyták mikroaggregátumok transzfúziójából származó szövődményeket is csökkenthetjük. A teljes vér, akár friss teljes vér transzfúziója tehát csak nagyon speciális körülmények között indikált. Az alvadási státust csak a valóban friss (6 óránál fiatalabb) vér javítja, az aktív thrombocyták hatásán keresztül. Ilyen rövid idő alatt viszont nem végezhetőek el azok a vizsgálatok, melyek a transzfúzió közvetítette fertőzések gyakoriságát hivatottak minimalizálni. Amennyiben thrombocyták koncentrációjára van szükség, úgy a donor expozíció csökkentése érdekében a pheresissel előállított - egy donorból származó - koncentrátumot kell előnyben részesíteni. Amennyiben speciális faktor pótlására lenne - laboratóriumi vizsgálatokkal bizonyítottan - szükség, úgy előnyben kell részesíteni a vírusinaktivált faktor készítmények használatát.

Jelen cikk anyaga részleteiben elhangzott az 1996 április 26-27. között Szombathelyen - a

Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság által szervezett Klinikai Transzfúziológiai Konferencián

Irodalom

1. *Állásfoglalások: Autotranszfúzió; A Transzfúziológiai Szakmai Kollégium ajánlása. Orv. Hetil., 133, 2239-42, 1992.*
2. *BCSH Blood Transfusion Task Force: Guidelines for autologous transfusion. Clin Lab. Haemat., 10, 193-201, 1988.*
3. *Bick R.L., Frazier B.L., Saunders C.R. et al.: Alterations of hemostasis during cardiopulmonary bypass: the potential role of factor XII in inducing primary fibrin(geno)lysis. Blood, 64, A926, 1984.*
4. *Bone J.R.: Transfusion associated hepatitis and AIDS: What is the risk? New Eng. J. Med., 317, 242-45, 1987.*
5. *Briden K.L., Telster M., Weiss H.R.: The effect of mild normovolaemic haemodilution on regional blood flow, oxygenization and small vessel blood content in the rabbit heart subjected to acute coronary occlusion. Circ. Shock., 6, 223-233, 1979.*
6. *Britton L.W., Eastlund D.T., Dziuban S.W. et al.: Predonated autologous blood use in elective Cardiac Surgery. Ann. Thorac. Surg., 47, 529-32, 1989.*
7. *Bull B.S., Huse W.N., Brauer F.S. et al.: Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 69, 685-9, 1975.*
8. *Christakis G.T., Koch J.P., Deemar K.A. et al.: A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. Ann. Thorac. Surg., 54, 449-59, 1994.*
9. *Cohen H.: Avoiding the misuse of fresh frozen plasma. (Editorial) BMJ, 307, 395-6, 1993.*
10. *Cosgrove D.M., Amiot D.M., Meserko J.J.: An improved technique for autotransfusion of shed mediastinal blood. Ann. Thorac. Surg., 40, 519-20, 1985.*
11. *Cosgrove D.M., Loop F.D., Lytle B.W. et al.: Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. Ann. Thorac. Surg., 40, 380-4, 1985.*
12. *Dzik W.H., Fleisher A.G., Ciavarella D. et al.: Safety and efficacy of autologous blood donation before elective aortic valve operation. Ann. Thorac. Surg., 54, 1177-81, 1992.*
13. *Ferraris V.A., Ferraris S.P., Lough F.C. et al.: Preoperative aspirin*

- ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac Surg.*, 45, 71-4, 1988.
14. Fuhrer G., Gallimore M.J., Heller W. et al.: Aprotinin in cardiopulmonary bypass. Effects on the Hageman factor (FXII), kallikrein system and blood loss. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 3, 99-104, 1992.
 15. Giordano G.F., Goldman D.S., Mammana R.B. et al.: Intraoperative autotransfusion in cardiac operations. Effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 38, 382-86, 1988.
 16. Goodnough L.T., Johnston M.F.M., Toy P.T.C. and the Transfusion Medicine Academic Award Group.: The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *JAMA*, 265, 86-90, 1991.
 17. Goodnough L.T., Rudnik S., Price T.H. et al.: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *New Eng. J. Med.* 321, 1163-68, 1989.
 18. Griffith L.D., Billman G.F., Daily P.O. et al.: Apparent coagulopathy caused by infusion of shed mediastinal blood and its prevention by washing the infusate. *Ann. Thorac. Surg.*, 47, 400-6, 1989.
 19. Grindon A.J., Tomasulo P.S., Bergin J.J. et al.: The Hospital Transfusion Committee. Guidelines for Improving practice. *JAMA*, 253, 540-43, 1985.
 20. Grossman B.J., Steward N.C., Grindon A.J.: Increased risk of a positive test for hepatitis B core antigen (anti HBc) in autologous blood donors. *Transfusion*, 28, 283-85, 1988.
 21. Guidelines for autologous blood transfusion: British Committee for standardization in blood transfusion task force. *Clin. Lab. Haematol.*, 10, 193-201, 1988.
 22. Hardesty R.L., Bayer W.L., Bahnson H.T.: A technique for use of autologous fresh blood during open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 56, 683, 1986.
 23. Hattersley P.G.: Activated coagulation time of the whole blood. *JAMA*, 196, 150-54, 1966.
 24. Hiratzka L.F., Richardson J.V., Brant B. et al.: The effects of autologous blood salvage techniques upon bank blood usage and the cost of routine coronary revascularisation. *Perfusion*, 1, 239-44, 1986.
 25. Johnson R.G., Rosenkrantz K.R., Preston R.A. et al.: The efficacy of postoperative autotransfusion in cardiac surgery. A prospective study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75, 632-41, 1978.
 26. Kay L.A., Noble R.S.: Autologous blood transfusion. *Haematology Reviews*, 2, 305-326, 1988.
 27. Kongsgaard U.E., Tollofsrud S., Brosstad F. et al.: Autotransfusion after open heart surgery: characteristics of shed mediastinal blood and its influence on the plasma proteases in circulating blood. *Acta Anaesth. Scand.*, 35, 71-76, 1991.
 28. LaDuca F., Mills D., Thompson S. et al.: Neutralization of heparin using a protamine titration assay and the activated clotting time test. *J. Extracorp. Technol.*, 19, 358-64, 1987.
 29. Lundsgaard-Hansen P., Doran J.E., Blauhaut B.: Is there a generally valid, minimum acceptable hemoglobin level? *Infusionstherapie*, 16, 167-75, 1989.
 30. Metz S., Keats A.S.: Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding. *Ann. Thorac. Surg.*, 49, 440-4, 1990.
 31. Mohr R., Golan M., Martinowitz U. et al.: Effect of cardiac operation on platelets. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 92, 434-41, 1986.
 32. Moran J.B., Babka S., Silberman S.: Immediate centrifugation of oxygenator contents after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76, 510-17, 1978.
 33. Murphy P.J., Connery C., Hicks G.L. et al.: Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 104, 1092-9, 1992.
 34. National Institutes of Health Consensus Conference: Fresh Frozen Plasma. Indications and risks. *JAMA*, 253, 551-3, 1985.
 35. National Institutes of Health Consensus Conference: Perioperative Red Blood Cell Transfusion. *JAMA*, 260, 2700-703, 1988.
 36. National Institutes of Health Consensus Conference: Platelet Transfusion Therapy. *JAMA*, 257, 1777-80, 1987.
 37. Noon G.P., Jones J., Fehir K., Yawn D.H.: Use of preoperatively obtained platelets and plasma in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Clin. Apheresis*, 5, 91-96, 1990.
 38. O'Neil A.I., McAlister C., Corke C.F., Parkin J.D.: A comparison of five devices for the bedside monitoring of heparin therapy. *Anaesth Intensive Care* 19, 592, 1991
 39. Owings D.V., Kruskal M.S., Thurer R.L. et al.: Autologous blood donations prior to elective Cardiac Surgery. *JAMA*, 262, 1963-68, 1989.
 40. Øvrum E., Holen E.A., Lindsten-Ringdal M.A.: Elective coronary artery bypass surgery without homologous blood transfusion. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 25, 13-18, 1991.
 41. Parris W.C.W., Kambam J.R., Blanks S. et al.: The effect of intentional haemodilution on P50. *J. Cardiovasc. Surg.*, 29, 560-62, 1988.
 42. Polesky H.F.: Is blood from autologous donors safe for others? *Transfusion*, 28, 204, 1988.
 43. Rock G., Shering V.A., Tittley P.: Five day storage of platelet concentrates. *Transfusion*, 24, 147, 1984.
 44. Rohrer M.J., Michelotti M.C., Nahrwold D.L.: A prospective evaluation of the efficacy of preoperative coagulation testing. *Ann. Surg.*, 208, 557, 1988.
 45. Russel G.N., Peterson S., Harper S.J., Fox M.A.: Homologous blood use and conservation techniques for cardiac surgery in the United Kingdom. *Br. Med. J.*, 297, 1390-1391, 1988.
 46. Sane D.C., Califf R.M., Topol E.J. et al.: Bleeding during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Ann. Int. Med.*, 111, 1010-22, 1989.
 47. Schaff H.V., Hauer J.M., Bell W.R. et al.: Autotransfusion of shed mediastinal blood after cardiac surgery: A prospective study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75, 634-41, 1978.
 48. Schaff H.V., Hauer J.M., Brawley R.K.: Autotransfusion in cardiac surgical patients after operation. *Surgery*, 84, 703-707, 1978.
 49. Schaff H.V., Hauer J.M., Brawley R.K.: Autotransfusion of drained mediastinal blood after cardiac surgery: a reappraisal. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 36, 10-14, 1988.
 50. Shah D.M., Prichard M.N., Newell J.C. et al.: Increased cardiac output and oxygen transport after intraoperative isovolaemic haemodilution. *Arch. Surg.*, 115, 597-600, 1980.
 51. Simon T.L., Akl B.F., Murphy W.: Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann. Thor. Surg.*, 37, 359, 1984.
 52. Skinner J.R., Philips S.J., Zeff R.H. et al.: Immediate coronary bypass following failed streptokinase infusion in evolving myocardial infarction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 87, 567-70, 1984.
 53. Suchman A.L., Mushlin A.I.: How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *JAMA*, 256, 750-53, 1986.
 54. Synder A.J., Gottshall J.L., Menitove J.E.: Why fresh frozen plasma transfused. *Transfusion* 26, 107-12, 1986.
 55. Szécsi J.: A nyitott szívműtétek vérigényének csökkentése egy komplex autotranszfúziós módszer felhasználásával. Kandidátusi értekezés, Debrecen. 1990.
 56. Szécsi J., Bányai É., Liptay P., Péterffy Á.: Clinical evaluation of a new method for autotransfusion in cardiac surgery. Experience with 210 patients. *J. Cardiovasc. Surg. suppl.*, 29, 83, 1988.
 57. Széll K., István L.: Szemléletváltás az anaesthesiológiában és az intenzív terápiában a korszerű transfúziós orvostan tükrében I. Tartható-e a 10/30-as búvós szabály? *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, 22, 19-26, 1992.
 58. Taggart D.P., Siddiqui A., Wheatley D.J.: Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann. Thorac. Surg.*, 50, 425-8, 1990.
 59. Testas P.: Clinical experience with polygeline in the surgical field. *Arch. Emerg. Med.*, 1(suppl), 39-45, 1989.
 60. Thompson J.F., Clifford P.C., Webster J.H.N. et al.: Acquired platelet dysfunction and sequestration during autotransfusion: Clinical and in vitro studies. *Eur. Surg. Res.*, 21(2), 13, 1989.
 61. *Transfusion guidelines for cardiovascular surgery: Lessons learned from operations in Jehovah's Witnesses.* *J. Vasc. Surg.*, 16, 825-31, 1992.
 62. Valeri R.C., Feingold H., Cassidy G. et al.: Hypothermia induced reversible platelet dysfunction. *Ann. Surg.*, 205, 175-81, 1987
 63. Valeri R.C., Khabbaz K., Khuri S.F. et al.: Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 104, 108-116, 1992.
 64. Varga Z.A.: Autologous plateletpheresis in cardiac surgery. *Perfusion*, 8, 471-76, 1993.
 65. Varga Z.A., Angelini G.D., Locke-Edmunds J.C. et al.: Plateletpheresis a day before surgery - is it safe? *Transfusion Medicine*, 3 (suppl 1), 23, 1993.
 66. Westaby S.: Aprotinin in perspective. *Ann. Thorac. Surg.*, 55, 1033-41, 1993.
 67. Williams W.J.: Clinical manifestations of disorders of hemostasis. In: Williams W.J., Bentley C., Ebler A.J., Lichtman M.A. Eds. *Hematology*. New York NY: McGraw-Hill International Book, 69-72, 1983.
 68. Zetterström H., Wiklund L.: A new nomogram facilitating adequate haemodilution *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 30, 300-304, 1986.

Az albuminpótlás aktuális kérdései a kritikusan súlyos állapotú betegeknél

Dr. Retteggy Tibor

Országos Traumatológiai Intézet, Budapest

Összefoglalás: A volumenpótlás fontos része a kritikus állapotú betegek kezelésének. Az albumin oldatok használata shockban, égésbetegségben és egyéb okból kialakult hypoproteinaemiás állapotokban teoretikus előnyei miatt népszerű.

Az albumin alapvető szerepet játszik a szérumban a kolloidozmotikus nyomásának fenntartásában, transzport és szabadgyökfogó funkciói jól ismertek, de a normális szérumban az albuminszint szabályozókötő, antikoaguláns és antitrombotikus hatásának jelentősége nem ismert.

Az albumin metabolizmus farmakodinamikája és patofiziológiája mellett áttekintést adunk a különböző kórállapotokban elfogadott indikációiról. A vonatkozó irodalom arra a következtetésre jutott, hogy az albuminpótlás általában nincs hatással a kritikusan súlyos állapotú betegek többségének kórlefolására. Nemrég a Cochrane csoport a British Medical Journal-ban közzétett tanulmányában az általuk áttekintett randomizált, kontrollált közlemények analízise alapján arra a megállapításra jutott, hogy a kritikusan súlyos állapotú betegeknél az albuminpótlás a halálozást nem csökkenti.

Úgy tűnik, hogy a kristalloid versus kolloid vita nem jutott nyugvópontra.

Kulcsszavak: volumenpótlás, albumin, égésbetegség, shock, hypoproteinaemia, kolloidozmotikus nyomás, Cochrane-tanulmány

Az albumin szintézise, metabolizmusa

Az albumin egy 575-585 aminosavból álló vízoldékony fehérje, molekulatömege 65.000 dalton. A májban a hepatocyták endoplasmaticus reticulumban képződik, egészséges felnőttekben általában 200 mg/kg (12-15 g) naponta. A hepatocyták ~ 20-30 %-a szintetizál egyidejűleg albumint, de ennek mértéke megfelelő stimulus többszörösére emelkedhet (7). A plazma kolloidozmotikus nyomásának csökkenése, az inzulin, a cortisol, vagy a pajzsmirigyhormonok szérumszintjének emelkedése fokozhatja; trauma, sepszis, égésbetegség, infekciók, besugárzás, acidózis, alkohol, vagy elégtelen táplálkozás csökkentheti a szintézis ütemét (21,31).

A szérumban az albuminszint az aktuális szintézis, katabolizmus, és a különböző folyadékterekben történő eloszlás függvénye, fél életideje relatíve hosszú, 18-20 nap, így – a közhiedelemmel ellentétben – a tápláltság helyzetére nem ad megfelelő információt (18). A szintézis ütemét a szintetikus kolloid oldatok csökkenthetik, albumin bevitele azonban nem. Lebomlásának helye nem pontosan ismert, feltehetőleg a szövetek érendo-

Summary: Volume therapy is an important therapeutic approach in treatment of critically ill patients. Albumin administration is popular, because has theoretical advantages in emergency treatment of shock, burns and clinical situations associated with hypoproteinaemia. Albumin plays an essential role in generating the colloid-osmotic pressure, transport functions and free-radical scavenging, but significance of normal serum albumin levels related in limiting free radical, mediated damage, anticoagulant and antithrombotic function is unknown.

The metabolism and normal pharmacodynamics, pathophysiology and licensed indications for human albumin solution in various conditions are reviewed.

The reviewed literature supports the conclusion that in most critically ill patients the albumin substitution generally does not improve outcome.

More recently the Cochrane Injuries Group published a systematic review of randomised controlled trials in BMJ with conclusions there is no evidence, that albumin replacement reduces mortality among critically ill patients. It seems that the crystalloid versus colloid debate persist.

Keywords: volume-substitution, albumin, burns, shock, hypoproteinaemia, colloid-osmotic pressure, Cochrane-study

theliumában, ill. annak közvetlen közelében történik (15). Az intravénás albuminpótlás a katabolizmust fokozza, a krónikus hypoalbuminaemia csökkenti.

Az intravasalis tér normális (27 Hgmm) kolloidozmotikus nyomásának fenntartásáért 75-80 %-ban a plazma albumintartalma felelős.

Erős negatív töltése ellenére számos kationt és aniont képes reverzibilisen megkötni. Transzport funkciója révén különböző szubsztrátokat, zsírsavakat, bilirubint, aminosavakat, hormonokat, nyomelemeket, vitaminokat, gyógyszereket és toxinokat képes egyidejűleg, a molekula négy kötődési helyének valamelyikén megkötni: gyakran az ugyanazon helyen történő kompetitív kapcsolódás ad magyarázatot egyes gyógyszerek klinikailag is fontos interakciójára (28). Nincsenek ugyanakkor megbízható adatok arra vonatkozóan, hogy a csökkent albuminszint milyen mértékben játszhat szerepet toxikus gyógyszer-szintek kialakulásában. Az albumin antioxidáns tulajdonsággal (szabad Cu^{++} -t megköti) is rendelkezik, de ennek klinikai jelentősége nem ismert, és ugyanez vonatkozik thrombocytá aggregáció-gátló, és kapilláris permeabilitást befolyásoló hatására

is (21). Megemlítendő, hogy egy ritka congenitális betegségben a máj nem szintetizál albumint, de ezen analbuminaemiás betegek az enyhe fokú fáradékony-ságtól és boka oedemától eltekintve kielégítő állapotúak, s normális életvitelre képesek (28).

Az albumin eloszlása, kinetikája

Az albumin plazmakoncentrációja ~4,0 g/dl, a lényegesen nagyobb interstitialis térben 1,5 g/dl. A kicserélhető albuminmennyiség kb. 30-40 %-a a plazmában van; a laza kötőszövetek albumintartalma mobilisabb, a bőrben található kevésbé.

A plazmában lévő albuminnak óránként kb. 5 %-a kerül át az ún. *transzkapillaris áramlással* az interstitiumba, majd a lymphaticus keringéssel jut vissza az intravasalis térbe (21). A Starling törvény értelmében a transzkapillaris folyadékmozgást a kapillaris, interstitialis, hydrostaticus és onkotikus nyomás, illetve a szövetenként változó ún. reflexiós koefficiens és az aktuális kapillaris permeabilitás határozza meg. A reflexiós koefficiens (az egyes anyagok vízhez viszonyított permeabilitási képessége) szervenként különböző, az agyszövetben magas (~1.0), tehát a fehérjékre nézve a kapillaris impermeabilis. A tüdőben ~0.7, a májban a nullához közelít, tehát az albumin szabadon átjut a kapillarisfalra. Amennyiben az intravasalis kolloidozmotikus nyomás folyadékbevitel, vagy albuminvesztés következtében csökken, folyadék kerül az interstitiumba, így annak hydrostaticus nyomása nő, onkotikus nyomása csökken, mely azonban a további folyadékbeáramlást fékezi, s egy újabb equilibrium alakul ki (34). Excesszív folyadékbevitel során a krisztalloid oldatok gyorsan átjutnak a szövetközi térbe, de a lymphaticus keringés ezt fokozottan juttatja vissza az intravasalis térbe, s csak a lymphaticus clearance kimerülése után akkumulálódik a folyadék. Az így keletkező oedema a perifériás szövetek kötőszövetében az esetek jelentős részében jó vesefunkció, keringés és normális permeabilitási viszonyok esetén ártalmatlan „kozmetikai probléma” (27). A tüdőben – jó lymphaticus keringésének köszönhetően – folyadéktöbblettel általában nem kell számolni.

Patofiziológia

Normális kapillaris permeabilitás esetén az intravénásan alkalmazott albumin – ellentétben a krisztalloid oldatokkal – csak lassan hagyja el az érpályát, beadását követően 2 óra múlva 90 %-a még kimutatható az intravasalis térben; hét nap alatt 75 %-a oszlik el az extravasalis térben (15). A kapillaris endothelium károsodása esetén a permeabilitás lokálisan és átmenetileg, egyes kritikusan súlyos állapotokban generalizáltan fokozódhat, s így a transzkapillaris áramlással jelentős mennyiségű folyadék és albumin kerülhet át az interstitialis térbe. Ez a folyamat erősen lokalizáltan, kisebb szöveti destrukcióval járó traumákban, thermicus károsodás esetén

is megfigyelhető, mely során a szöveti perfúzió károsodik. A kapillarisok integritását microthrombusok és leukocyták összecsapódása károsítja, mely a permeabilitás fokozódásához, lokális oedemaképződéshez vezet.

Az albuminkiráramlás intersitiumba történő generalizált fokozódása klinikailag nem számottevő mértékben hypertóniában, diabetesben, egyes catecholaminok (dopamin, noradrenalin) alkalmazása során is jelentkezhet (21).

Nagyobb műtétek, kiterjedt trauma, égési sérülés, előrehaladott malignus betegségek, súlyos szepszis eseteiben és a folyadékkezelés súlyos zavarában, az ún. disztribúciós shockállapotokban (anaphylaxia, szeptikus shock) az albumin (és folyadék) vesztes mértéke nagymérvű (17,16).

A kapillaris endotheliumának károsodását interleukinek, TNF, bradykinin, histamin és más endogén mediátorok okozzák, mely a posztkapillaris rezisztencia növekedésével párosulva a permeabilitás gyors növekedését eredményezi. A folyadékterek ily módon történő átrendeződését interstitialis folyadék- és albuminakkumuláció, generalizált oedema kialakulása jelzi.

Ennek befolyásolása jelenlegi ismereteink szerint alig lehetséges. Korábban makrohodinamikai monitorozás, vagy a szöveti perfúziós zavarok detektálásának hiányában koncentrált albumin és vizelethajtó alkalmazásával próbálták az oedema mértékét csökkenteni. Mai ismereteink birtokában azonban ez súlyos hibának minősül, a beadott albumin gyorsan elhagyja az érpályát, s a diuretikumok csökkentik az intravasalis volument, tovább károsítva a szöveti perfúziót. Számolva a további oedemaképződéssel, a helyes kezelési stratégia – ilyenkor is csak a további folyadékbevitel lehet a megfelelő szöveti perfúzió és oxigénkínálat biztosítására (16, 26).

Tovább bonyolítja a folyadékkezelés zavarairól alkotott képet egy napjainkban megjelent közlemény, melyben az albumin és az izotóniás sóoldat folyadékterekre gyakorolt hatását vizsgálták szeptikus betegeken (8). A plazmavolument és az extracelluláris teret izotóppal jelzett albuminnal és nátriumszulfáttal határozták meg. A vizsgált betegek a mérések idején a hemodinamikai eredmények alapján enyhén hypovolaemiások voltak és catecholamin kezelésben részesültek. A sóoldat hatása és eloszlása nem volt meglepő, ~1 órával az infundálást követően alig több, mint 20 %-a volt kimutatható intravasalisán, a fennmaradó hányada az interstitiumba került. Az albumin adását követően azonban kilenc beteg közül 6-nál nemcsak a plazmavolumen emelkedett hasonló arányban a beadott mennyiséggel, hanem az interstitialis volumen is. Ez a meglepő eredmény a szerzők szerint csak úgy magyarázható, hogy a károsodott kapillarisfalra átszivárgó albumin ozmotikus hatásával folyadékot vont ki az intracelluláris térből, s ezzel okozta a szövetközi tér expanzióját.

Az albuminpótlás klinikai jelentősége

Az utóbbi két évtizedben számos közlemény – experimentális és humán klinikai vizsgálat, ill. kompiláció

ós tanulmány – foglalkozott a kritikusan súlyos állapotú betegeknek végzett albumin pótlás kérdésével (2, 6, 10, 11, 23, 26, 32, 33, 35).

A gyakran ellentmondásos adatok ellenére a 90-es évek elejétől mind inkább az az álláspont kristályosodott ki, hogy 2-2,5 g/dl szérumban albumin koncentráció felett nincs klinikailag bizonyítható haszna a szubsztitúciós kezelésnek (2, 15, 33). A hypalbuminaemia jellemző kísérője a különböző okokból kialakult súlyos állapotoknak. Egyértelmű összefüggés mutatható ki az alacsony szérumban albumin-szint és a betegség rossz prognózisa között (13, 22).

Ugyanakkor nem lehet eltekinteni attól a tényről, hogy az albumin koncentráció drasztikus csökkenése nem oka, hanem következménye a patológiás állapotnak, s így érthetővé válik, hogy általában miért sikertelen a rutinszerű szubsztitúciós kezelés a betegség kimenetelére szempontjából. A kritikusan súlyos állapotokban a hypalbuminaemia kialakulása több tényezőre vezethető vissza. Az albumin szintézisének gyakran drámai csökkenése mellett a fokozott katabolizmussal történő veszteség még a korán bevezetett és megfelelően végzett táplálással sem lehet kivédni, legfeljebb annak mértékét lehet csökkenteni (31). Az albuminvesztés fő forrása azonban az eloszlás súlyos zavarából ered; a fokozott kapillaris permeabilitás következtében tetemes mennyiségű fehérje kerül át folyamatosan a szövetközi térbe (17, 35). Újabb adatok szerint a hydroxyaethyl-keményítő ún. pentafrakciója jótékonyan befolyásolhatja a permeabilitás fokozódását, de a meggyőző klinikai eredmények még váratnak magukra (37).

Az albumin alapvető feladatot játszik a plazma normális kolloidozmotikus nyomásának fenntartásában. 80 %-ban az albumin, a további 20 %-ban a plazma egyéb fehérjéi (globulin, fibrinogén, stb.) vesznek részt az onkotikus milió biztosításában, de bizonyos körökben ez az arány lényegesen változhat. A kolloidozmotikus nyomás (KONY) közvetlenül mérhető, illetve elég jó közelítéssel kiszámítható az aktuális összfehérje (TP) ismeretében

$$\text{KONY} = 2,1 (\text{TP}) + (0,16 \text{TP}^2) + (0,009 \times \text{TP}^3)$$

Természetesen a képlet által kapott érték csak akkor tekinthető érvényesnek, amennyiben a betegnél aktuálisan nem alkalmaztunk más, a kolloidozmotikus nyomást növelő infúziót, pl. szintetikus kolloidokat.

A proteinkoncentráció csökkenéséből származó oedema a perifériás szövetekben alig becsülhető, s kritikusan súlyos állapotú betegeknek klinikailag kevésbé informatív. Sokkal jelentősebb a tüdőben történő folyadék akkumuláció mértéke, melynek becslése a kolloidozmotikus nyomás és a jobb szívfél katéterrel mérhető pulmonális kapillaris éknyomás ismeretével lehetséges. Amennyiben a két érték különbsége számottevően csökken (az ozmotikus nyomás csökken és/vagy az éknyomás növekszik) folyadék kerülhet át az interstitiumba, esetleg tüdőoedema léphet fel. A különböző folyadékok a pulmonális funkcióra történő hatá-

sának vizsgálatánál gyakran használják az ily módon kapott értékeket – az ún. *kolloid-hydrostaticus nyomásgrádiens* – bár nyilvánvalóan ez csak durva becslése lehet a lejátszódó folyamatoknak, mivel egyéb tényezőket nem vesz figyelembe (15, 27, 35).

Az elmúlt években megjelent közlemények az albumin pótlás kérdésében gyakran ellentétes eredményekre jutottak.

Egyes szerzők szerint a kolloid oldatok – beleértve az albumint is – ronthatják a tüdőfunkciót, (20, 26) míg mások ezt nem tudták megerősíteni (14, 23, 29, 38). A gastrointestinalis traktus működészavara tekintetében sem egységes a megítélés. A súlyos hypalbuminaemia kapcsán kialakuló hasmenés a gyomorszondán keresztül történő táplálás intoleranciájára is utalhat, mely felszívódási zavar egyes szerzők szerint sikeresen kezelhető albumin alkalmazásával, (12) de más tanulmányok nem tekintik ezt bizonyítottnak (4, 6, 11, 14, 29). Ezekben az esetekben a szokványos táplálás helyett rövid lánccú peptidokkal és elementális formulával végzett szondatáplálás eredményes lehet, de ennek sikertelensége esetén a hypalbuminaemia intravénás korrekciója elfogadott kezelést jelenthet (36).

A súlyos albuminhiány szubsztitúciójának a morbiditásra és mortalitásra vonatkozó hatása távolról sem lezárt kérdés. A korábbi közlemények az albumin pótlás szükségessége mellett, míg több újabb megjelent tanulmány ellene foglalt állást. Nemrég két – nem túl nagy esetszámmal rendelkező – prospektív, randomizált közlemény foglalkozott a gyermekkori égési sérülések kapcsán végzett albuminkezeléssel. Mindkét szerzőcsoport arra az eredményre jutott, hogy jelentős hypalbuminaemia (1,5 g/dl alatti, ill. 1-2,5 g/dl közötti szérumban albumin koncentráció) mellett a pulmonális funkció, a gastrointestinalis úton végzett táplálhatóság, a lélegeztetés ideje, a szeptikus és egyéb szövődmények száma, az ápolási idő hossza és a mortalitás tekintetében nincs különbség a magasabb albumin koncentráció tartásával szemben (14, 29).

A gyermekgyógyászatban hagyományosan a volumenpótlás egyik alapoldatának tekintett albumin prioritása nem először kérdőjelezetett meg. A gyermekek gyakran túlsúlyosított, fokozott oedema-készsége készítette korábban a klinikusokat a természetes kolloid oldatok kiterjedt alkalmazására.

Az idézett szerzők a továbbiakban azzal érvelnek az alkalmazott restriktív politika mellett, hogy a kezelés során az akut fázis fehérjék szintjének emelkedése részben pótolja az albumin elsődleges szerepét a kolloidozmotikus nyomás fenntartásában. Kétségtelen, hogy ilyen helyzetben az albumin transzportfunkciójára, toxinmegkötő képességére kevésbé lehet számítani, az egyidejűleg használt gyógyszerek interakciója és hatása kevésbé kiszámítható, de e teoretikusan fontos funkciók elvesztésének klinikai relevanciája bizonytalan, erre vonatkozó adatok nincsenek.

1995-ben, egy mértékadó Egyesült Államok-beli konszenzus konferencia a krisztalloid, természetes és mesterséges kolloid oldatok használatának általánosan

elfogadott javallatait összegezte (36). Az alábbi ajánlás ennek a konferenciának az állásfoglalását tartalmazza.

Az albumin oldatok használatának javallatai különböző kórállapotokban

Vérzéses shock

Vérvesztéses shockban az elsőként választandó szubsztituensek az izotóniás krisztalloid és szintetikus kolloid oldatok. Amennyiben koagulációs zavar nem áll fenn, és a szintetikus kolloidok használata valamilyen okból kontraindikált, vagy a megengedett napi dózis már beadásra került (20 ml/kg) 5 %-os albumin alkalmazása javasolható.

A folyadék eloszlás zavarából származó (maldisztributív) shock

Az első vonalbeli terápiát a krisztalloid oldatokkal történő folyadékpótlás képezi.

Kapilláris permeabilitás fokozódása esetén, amennyiben a krisztalloid oldatokkal nem érhető el a kívánt hemodinamikai stabilitás, szintetikus kolloidok alkalmazhatók. Amennyiben ezek használata kontraindikált, és/vagy súlyos hypoproteinaemia áll fenn, albumin oldatok használhatók.

Az albuminpótlás klinikai haszna szépszisben nem bizonyított.

Égési sérülés

Az első 24 órában általában krisztalloid oldatok használatosak. Amennyiben a kívánt hemodinamikai stabilitás nem érhető el, a sérülés óta 24 óra eltelt, vagy az égés a testfelület 50 %-át meghaladja, szintetikus kolloidok, kontraindikáció esetén albumin oldatok alkalmazása javasolt.

Májsebészet, májtranszplantáció

Májrezekció esetén a műtét és a vérvesztés arányában krisztalloid, szintetikus és természetes kolloid oldatok alkalmazása is megfelelő lehet.

Májtranszplantáció esetén az intra-, de elsősorban a posztoperatív szakban ascites és generalizált oedema esetén alacsony szérum albumin szint (< 2,5 g/dl), kapilláris éknyomás (< 12 Hgmm) mellett az albuminpótlás egyértelműen ajánlott.

Szívsebészet

Az extracorporalis keringésben végzett műtétek-nél a szív motor feltöltése elsősorban krisztalloid oldatokkal történik. Azokban az esetekben, amikor rendkívül fontos a pulmonalis extravasalis folyadékfelszaporodás elkerülése, mesterséges kolloid oldatok alkalmazása javasolt. Posztoperatív volumenpótlásra krisztalloid, majd szintetikus kolloid, végül albumin oldat adása adható.

Újszülöttkori hyperbilirubinaemia

Albumin használata cseretranszfúzió előtt, vagy phototerápiával együtt nem, cseretranszfúzió ese-

tén adjuvánsként, vagy transzfúzióval együtt alkalmazható.

Májcirrhosis

Vascularis vagy parenchymás májelégtelenség kezelésére nem alkalmas. Négy liternél nagyobb mennyiségű ascites lebocsátása esetén a keringési instabilitás elsősorban krisztalloid, másodsorban szintetikus kolloidokkal vagy albumin adásával kezelhető.

Nephrosis szindróma

Akut, súlyos perifériás és/vagy tüdőoedema esetén 20 %-os albumin diuretikumokkal együtt használható.

Táplálás

Intravénás táplálásra alkalmatlan. Lebomlása lassú, esszenciális aminosavtartalma szerény. Egyértelmű bizonyítást nyert, hogy az albumin alkalmazásakor relatív isoleucin hiány lép fel, mely a proteinszintézist gátolhatja (24). Az albuminhiány és a gastrointestinalis diszfunkció közötti összefüggés jelenleg is vitatott. Azokban az esetekben azonban, amikor a hypalbuminaemia (< 2 g/dl) jelentős hasmenéssel társul és az más okkal nem magyarázható, ill. rövid láncú peptidokkal és elemmentális formulával történő táplálás mellett is folytatódik, az albuminpótlás elfogadható.

Plasmapheresis

Nagyvolumenű plasmapheresis (> 20 ml/kg) kapcsán, különösen akkor, ha az rövid időn belül többször történik, az albuminnal történő szubsztitúció elfogadott.

Egyéb indikációk

Cerebrális ischaemia (stroke, subarachnoidealis vérzés, craniocerebrális sérülés), granulocytapheresis, nem súlyos pancreatitis esetén hatásossága nem bizonyított; súlyos nekrotizáló pancreatitis esetén az albumin alkalmazása elfogadható.

A Cochrane tanulmány

Az 1992-ben Nagy-Britanniában alapított Cochrane Központ munkacsoport (Cochrane Injuries Group) a British Medical Journalban, 1998 július 28-án megjelent tanulmánya korábban elfogadott statisztikai módszerekkel elemezte azokat az elmúlt bő két évtizedben megjelent randomizált, kontrollált tanulmányokat, melyekben a kritikusan súlyos állapotú betegeknél a nagyvolumenű folyadékpótlást albuminnal, illetve krisztalloid oldatokkal végezték (5).

A vizsgálatba bevont 30 randomizált közlemény 1419 beteg adatait tartalmazta. A Cochrane csoport a feldolgozás során azt kívánta elemezni, hogy az albuminpótlás – általánosan elfogadott főbb indikációs te-

rületein alkalmazva: **a)** trauma, vagy sebészeti beavatkozás következtében kialakuló hypovolaemia, **b)** égsbetegség; **c)** egyéb, súlyos állapotokhoz társuló hypoproteinaemia – hogyan változtatja meg a betegség kimenetelét.

Az elemzés során arra a következtetésre jutottak, hogy az albuminpótlásban részesülők minden említett csoportjában a halálozás relatív kockázata magasabb volt, mint a csak krisztalloid oldatokkal kezelt betegekének.

Az ún. poolozott (összesített) relatív halálozási kockázat 6 % volt, ami azt jelenti, hogy minden 17 albumin szubsztitúcióban részesült kritikusan súlyos betegre – a csak krisztalloid oldatokkal kezelttel összehasonlítva – további egy haláleset jut.

Ezen adatok birtokában a szerzők arra az álláspont-ra jutottak, hogy az említett betegcsoportokban az albumin alkalmazása nem csökkenti a halálozást, hanem 6 %-kal növeli!

A közlemény hatalmas vitákat gerjesztett a klinikusok körében (19). A hozzászólók rendkívül megosztottak voltak az albuminpótlás szükségességének, és a tanulmányokból levonható következtetések megítélésében. A néha nem érzelmentes reakciókban még a munkacsoport kompetenciáját is megkérdőjelezték, megemlítve, hogy semmiféle ismereteik nincsenek a sürgősségi betegellátásban, és nem adnak javaslatokat az albumin helyettesítésére. E túlzó és nem mindig releváns megnyilatkozásoktól eltekintve erősen érződött, hogy a klinikusok igen csak szkeptikusak az összegyűjtött, heterogén közleményekből levont következtetések értékével szemben. A kritikai észrevételek egy része azonban megalapozottnak tűnik.

- Tény, hogy a tanulmányok túlnyomó része kevés beteg adatait tartalmazta, s az idézett közlemények nem csekély hányada 10 évesnél régebbi.
- A különböző kórállapotoknál figyelmen kívül hagyták a kísérőbetegségeket, s gyakran az eleve súlyosabb állapotú betegeknek alkalmazták az albuminpótlást. Az albumin adása különféle protokollok alapján történt, a készítmények nem biztos, hogy azonos minőségűek voltak, s a javallatok egy része – jelenlegi ismereteink szerint – túlhaladottnak minősül. A közlemények egy részénél eredetileg nem az albuminpótlás mortalitásra vonatkozó hatását vizsgálták.
- A vizsgálatok közel fele a randomizációban és az allokáció titkosságában nem adekvátan járt el, s a betegkövetés is különböző volt: 1 naptól két és fél hétig terjedt, míg másokban a követés hossza nem volt előre meghatározott.
- A tanulmányok a folyadékpótló kezelés során nem azonos paramétereket használtak a kívánt célok elérésének mérésében.

A traumás shock (és egyéb súlyos hypovolaemiás állapotok) kezelésének végső célja a szervperfúzió és szöveti oxigenizációs zavarok mielőbbi helyreállítása. A tradicionálisan alkalmazott kezelési végpontok – a vérnyomás, pulzus, diuresis és kapilláris újratelődési idő normalizálása – elérése ellenére az esetek jelentős részé-

ben a szubklinikus perfúziós zavarok, az ún. kompenzált shock állapota perzisztál, mely többszerv-elégtelenséghez, végső soron a beteg halálához vezethet (1).

Az utóbbi években elfogadottá vált, hogy a folyadék – esetenként katekolamin – kezelést adott esetekben invazív módon, a hemodinamikai és oxigéntranszport monitorozásával végezzük. Kevésbé invazív és lényegesen költségkímélőbb eljárásokkal a globális perfúziót a szérumlaktát és báziseltérés monitorozásával, a lokális perfúziós zavarok a gyomor-bél traktus intramucosalis pH-jának (pHi) mérésével detektálhatók, így a jelenleg elfogadott kezelési végpontok elérése megfelelően ellenőrizhető (25).

Véggkövettetés

Hogyan interpretáljuk a fent leírtakat? Hogyan kezeljük a kritikusan súlyos állapotú betegeket ezen elmentmondásos adatok birtokában?

Nehéz e kérdésekre egyértelmű választ adni. A Cochrane tanulmányra az Egyesült Államok-beli FDA meglehetősen kétértelmű reflexiója az volt, hogy a klinikusok ezen információk birtokában maguk döntsenek az albumin oldatok használatáról (9).

A rutin folyadékterápia alapját az elektrolit tartalmú oldatok alkalmazása jelenti. A több évtizede használt szintetikus kolloid oldatok legfőbb előnye, hogy kolloidozmotikus tulajdonságuk révén tartós és gyors volumenhatás érhető el, makro- és mikrocirkulációra kifejtett hatásuk kedvező, s kevésbé okoznak oedemát. A krisztalloid oldatokkal ellentétben azonban mennyiségi korlátaik vannak, s kóros permeabilitási viszonyok esetén – részben molekula-nagyságuktól függően – átkerülhetnek az interstitiális térbe. Ez utóbbi súlyos probléma feloldása csak a kapilláris érendothelium károsodásának hatásos megelőzése vagy kezelése birtokában tűnik lehetségesnek a jövőben. A volumenpótlás gyakorlata esetenként jelentősen különbözik szerte a világon (3, 30).

Nyilvánvalóan, a korábbi rutinszerű, esetenként kritikátlan és rendkívül költséges albuminpótlás gyakorlata változtatásra szorul. A sürgősségi, vagy intenzív osztályokon kezelt súlyos állapotú betegek ellátási protokollja módosulhat, de a mindenki által óhajtott további, jól tervezett, nagy multicentrikus randomizált vizsgálatok eredményeire még feltehetőleg hosszú ideig várni kell. Amíg ezek az adatok nem állnak rendelkezésünkre, nehezen képzelhető el, hogy az albuminpótlás teljes elutasításának ingoványos talajára kellene lépni.

Irodalom

1. *Abou-Khalil B., Scalea T.M., Trooskin Sz, et al.*: Hemodynamic responses to shock in young trauma patients: need for invasive monitoring. *Crit. Care Med.*, 22, 633-639, 1994.
2. *Blackburn G.L., Driscoll D.E.*: Time to abandon routine albumin supplementation (editorials). *Crit. Care Med.*, 20, 157-158, 1992.
3. *Boldt J., Lenz M., Kumle B., Papsdorf M.*: Volume replacement strategies on intensive care units: result from a postal survey. *Int. Care Med.*, 24, 147-151, 1998.

4. *Brinson RR., Kolts BE.*: Diarrhea associated with severe hypalbuminaemia: A comparison of a peptid-based chemically defined diet and standard enteral alimentation. *Crit. Care Med.*, 16, 130-136, 1998.
5. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers.* Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 317: 235-240, 1998.
6. *Colub R., Sorrento J.J., Cantu R., Nierman DM et al.*: Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: A prospective randomized study. *Crit. Care Med.*, 22, 613-619, 1994.
7. *Emerson Th.E.*: Unique features of albumin: A brief review. *Crit. Care Med.*, 17, 690-694, 1989.
8. *Ernest D., Belzberg A.S., Dodek P.M.*: Distribution of normal saline and 5 % albumin infusions in septic patients. *Crit. Care Med.*, 27, 46-50, 1999.
9. *Fergal D.*: Letter to doctors. Washington, DC: Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 1998. (www.fda.gov/medwatch/safety/1998/plasm.htm)
10. *Fleck A., Raines G., Hawker F., et al.*: Increased vascular permeability: A major cause of hypalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*, 1, 781-784, 1985.
11. *Foley E.F., Borlase B.C., Dzik W.H. et al.*: Albumin supplementation in the critically ill. *Arch. Surg.*, 125, 739-742, 1998.
12. *Ford E.G., Jennings M., Andrassy R.J.*: Serum albumin (oncotic pressure) correlates with enteral feeding tolerance in the pediatric surgical patient. *J. Pediatr. Surg.*, 22, 597-599, 1987.
13. *Goldwasser P., Feldman J.*: Association of serum albumin and mortality risk. *J. Clin. Epidemiol.*, 50, 692-703, 1997.
14. *Greenhalgh D.G., Housinger T.A., Kagan R.J., et al.*: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: A prospective, randomized trial. *J. Trauma*, 39, 67-73, 1995.
15. *Guthrie R.D., Hines Ch.*: Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am. J. Gastroenterology*, 86, 255-263, 1991.
16. *Haupt M.T., Kaufmann B.S., Carlson R.W.*: Fluid resuscitation in patients with increased vascular permeability. *Crit. Care Clin.*, 8, 341-349, 1992.
17. *Hoye R.C., Bennet S.H., Geelhoed G.W. et al.*: Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *JAMA*, 222, 1255-1257, 1972.
18. *Klein S.*: The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology*, 99, 1845-1846, 1990.
19. *Letters BMJ*, 317, 882-886, 1998.
20. *Lowe R.J., Moss G.S., Jilek J., Levin H.D.*: Crystalloid versus colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma: a randomized trial in man. *Crit. Care Med.*, 7, 107-112, 1979.
21. *Margarson M., Soni N.*: Albumin physiology in the septic and postoperative patient. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* (ed. Vincent J-L.) Springer, 411-423, 1997.
22. *McCluskey A., Thomas A.N., Bowles B.J., Kishen R.*: The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia*, 51, 724-727, 1996.
23. *Moss G.S., Lowe R.J., Jilek J., Levine HD.*: Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery*, 89, 434-438, 1981.
24. *Moyer E.D., Border J.R., Cerra F.B. et al.*: Multiple systems organ failure: IV. Imbalances in plasma amino acids associated with exogenous albumin in the trauma-septic patient. *J. Trauma*, 21, 543-547, 1981.
25. *Porter J.M., Ivaturg R.R.*: In search of the optimal end points of resuscitation in trauma patients: A review. *J. Trauma*, 44, 908-914, 1998.
26. *Rackow E.C., Falk J.L., Fein I.A., et al.*: Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit. Care Med.*, 11, 839-850, 1983.
27. *Retteghy T.*: A perioperatív időszak folyadékterápiája. In: *Varga P. (szerk), Vezérvonal a folyadékháztartás zavarainak kezeléséhez*, Melania, 125-140, 1997.
28. *Rothschild M.A., Orazt M., Schreiber S.S.*: Serum albumin. *Hepatology*, 8, 385-401, 1988.
29. *Sheridan R.L., Prelack K., Cunningham J.J.*: Physiologic hypoalbuminemia is well tolerated by severely burned children. *J. Trauma*, 43, 488-452, 1997.
30. *Sirchia G., Giovanetti A.M., Baele P.L., Carrington da Costa R.B. et al.*: Use of blood products for elective surgery in 43 European Hospitals. *Transfus. Med.*, 4, 251-68, 1994.
31. *Skillman J.J., Rosenoer V.M., Young J.B., et al.*: Energy intake can determine albumin synthesis in man after surgery. *Surgery*, 97: 271-277, 1985.
32. *Smeets H.J., Kievet J., Dulfer F.T. et al.*: Analysis of postoperative hypalbuminaemia: A clinical study. *Int. Surgery*, 79, 152-157, 1994.
33. *Soni N.*: Wonderful albumin. *BMJ*, 310, 887, 1995.
34. *Stehling L.*: Fluid replacement in massive transfusion. In: *Jefferies L.C., Brecher M.E., eds. Massive Transfusion*, Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1994.
35. *Straub N.C.*: Interstitial volume regulation and lymphatic clearance. In: *Baron J.F., ed. Plasma volume expansion*. Arnette SA, Paris, 11-19, 1992.
36. *Vermeulen L.C., Ratko T.A., Erstad B.L., Brecher M.E., Matuszewski K.A.*: A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch. Intern. Med.*, 155, 373-379, 1995.
37. *Vincent J.L.*: Plugging the leaks? New insights into synthetic colloids. *Crit. Care Med.*, 19, 316, 1991.
38. *Zetterstrom H.*: Albumin treatment following major surgery. II. Effects on postoperative lung function and circulatory adaptation. *Acta Anaesth. Scand.*, 25, 133-141, 1981.



Sürgősségi ellátást igénylő gyermekhematológiai állapotok

Dr. Kiss Csongor

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Gyermekklinika, Debrecen

Összefoglalás: A sürgősségi esetek diagnosztikus és terápiás algoritmusai segítséget nyújtanak ahhoz, hogy késlekedés, de egyúttal kapkodás nélkül tehessük meg a kivizsgálás és a kezelés szükséges, soron következő lépéseit. Az idővesztés elkerülése a hematológiai sürgősségi állapotok esetében bizonyítottan együtt jár a morbiditás és a letalitás csökkenésével. Az algoritmusok útmutatást nyújtanak az adott beteg kapcsán szükséges teendőink kijelölésében, nem képviselnek merev, áthághatatlan szabályokat. Nem szabad ugyanis figyelmen kívül hagynunk azt az eléggé nem hangsúlyozható tény, hogy nincsen két egyforma "eset", minden beteg kórképe, kórlefolyása egyedi, amely adott esetben a diagnosztikus vagy terápiás séma individualizálását teheti, teszi szükségessé. Hasonlóképpen, társuló, vagy többszervi betegségek egyidejű fellépte az esetre szabott diagnosztikus és terápiás stratégia felállítását igényli. Ugyanakkor törekedniünk kell arra, hogy az algoritmusba bevezetett változtatások ugyancsak a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvein és gyakorlatán alapuljanak - így lehet tevékenységünk sikeres. Cikkünkben áttekintjük a gyermekhematológiai-onkológiai osztályok gyakoribb sürgősségi eseményeit.

Kulcsszavak: sürgősségi ellátás, gyermekhematológia, morbus haemolyticus neonatorum (MNH), paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, haemolyticus uraemiás szindróma (HUS), thromboticus thrombocytopeniás purpura (Moschkowitz syndroma, TTP), idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP), disseminált intravasculáris coagulatio (DIC), hyperleukocytosis szindróma, tumor lízis szindróma

A gyermekhematológiában, akárcsak a gyermekbelgyógyászat körébe tartozó egyéb diszciplínákban a betegetől és családtagjaiktól felvett alapos, célratorő anamnézis, a gondos fizikális vizsgálat, valamint a korszerű laboratóriumi és képalkotó módszerek alkalmazása segítségével állapíthatjuk meg a helyes kórismét. A felállított diagnózis birtokában bizonyítékokon alapuló, gyakran nemzetközi, multicentrikus protokollok következetes alkalmazása vezet legnagyobb sikerrel a beteg gyógyulásához. Az egyes leletek, laboratóriumi adatok értelmezéséhez többnyire kellő idő áll a beteg kivizsgálását folytató orvoscsoport számára, hogy átgondoltan, társzakterületek szakorvosainak konziliárius segítségét is igénybe véve jusson el a pontos kórismézéshez, a beteg általában hosszú időt, heteket, hónapokat igénylő - terápiájának megtervezéséhez, a kezelés kivitelezéséhez illetőleg annak a kórlefolyásnak megfelelő szükséges módosításához. Az alábbiakban olyan gyakori gyermekhematológiai kórállapotokat tekintünk át, amelyekben a

Summary: Diagnostic and therapeutic algorithms help us in prompt planning and executing the proper steps in the treatment of patients in emergency conditions. Avoiding delay has been shown to decrease substantially morbidity and mortality of patients with hematological emergencies. Although diagnostic and therapeutic algorithms provide a preset panel of options to be chosen by the doctor, they do not represent rigid borders of our medical thinking. One cannot miss the fact that there are no two completely identical patients, not to speak about two identical cases. Planned diagnostic approaches and therapeutic protocols should be modified according to individual differences. Similarly, adjoining complications or multi-organ involvement may require the tailoring of our preconceived strategy. However, even modifications should fulfill the requirements of evidence based medicine so as they truly can benefit patients in urgent need. In this paper we provide a review of the most often emergency conditions that can be present in a pediatric hematology/oncology unit.

Keywords: emergency conditions, pediatric hematology, morbus haemolyticus neonatorum (MNH), paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, haemolyticus uraemic syndrome (HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschkowitz syndroma, TTP), idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), disseminált intravasculáris coagulatio (DIC), hyperleukocytosis syndrome, tumor lysis syndrome

kórlefolyás üteme, a kórfolyamat életet veszélyeztető súlyossága percek, de legfeljebb órák alatt történő gyors döntéshozatal és adekvát beavatkozás(ok) foganatosítását kívánja meg a betegellátó egészségügyi személyzettől, sokszor intenzív osztályos körülmények között. Ezekben az állapotokban a kórfolyamat patomechanizmusának ismeretén nyugvó diagnosztikus és a bizonyítékokon alapuló terápiás algoritmusok haladéktalan és helyes alkalmazásán múlhat beavatkozásunk eredményessége, betegünk élete, egészségének helyreállása.

A vörösvértetek rendellenes képzése, működése vagy pusztulása által előidézett sürgősségi állapotok

A vörösvértetek csökkent mértékű képzése vagy fokozott pusztulása következtében vérszegénység, **anaemia** alakulhat ki. Fontos tudatában lennünk, hogy az

anaemia nem önálló kórkép, hanem a beteg életkorától, nemétől, esetleges társuló betegségétől, sőt földrajzi környezetétől függő tünet, funkcionális állapot. Terápiás teendőinket a vérszegénység kóreredete, mértéke és a társuló betegségek szabják meg (8). A betegek többsége esetében a konzervatív oki kezelés vezet eredményre. Hevenyen fellépő vérszegénységben, így az alábbiakban részletesebben is tárgyalt hemolitikus állapotokban és **heveny vérveszteséses anaemiában** a vörösvértestek pótlása válhat szükségessé, általában csoportazonos vörösvértest szuszpenzió transzfúziója formájában. Ugyancsak transzfúzióra szorulhatnak, ám ritkán képviselnek sürgősségi ellátást igénylő állapotot a **súlyosan vérszegény krónikus anaemiás betegek**. A cél mindkét esetben a beteg fizikai és szellemi teljesítőképességének megtartása, amelyet többnyire 90-100 g/l-es hemoglobin koncentráció mellett tudunk biztosítani. Ezt a célnak általában 8-15 ml/tskg vörösvértest szuszpenzió transzfúziójával, heveny vérvesztesés esetén a veszteség mértékét is figyelembe vevő mennyiségű vérkészítmény adásával érhetjük el. Akutan jelentkező vérszegénység esetében kezelésünkkel természetesen az akut hypoxia, a shock kialakulása ellen is küzdünk. Súlyos krónikus anaemiában előfordulhat, hogy betegünket a vérszegénység szövődményeként kialakult pangásos szívelégtelenség állapotában kényszerülünk transzfundálni. Ilyenkor a szokásosnál kisebb térfogatú (3-8 ml/tskg) transzfúziót alkalmazunk egyidejű vízelethajtás, keringéstámogatás mellett. Transzfúziódependens krónikus anaemiás betegek esetében vastúlterheléssel kell számolnunk és keláló kezelésként desferrioxamint alkalmazunk lassú infúziós vagy pumpás subcutan adagolással 25-50 mg/tskg/nap dózisban. Farmakológiai dózisu erythropoetin alkalmazásával csökkenthetjük a transzfúziós igényt.

Akut hemolitikus állapotok

Hemolízisen, a vörösvértestek kóros szétesésén értjük azokat az állapotokat, amelyekben a vörösvértestek fiziológiás élettartama külső vagy belső tényezők, behatások következtében számottevően csökken (1. táblázat).

A vörösvértestek (vvt) fiziológiás élettartama gyermekkorban

Korcsoport	Átlagos vvt élettartam (nap)
Koraszülöttek	20-30
Érett újszülöttek	60-80
Újszülött koron túl	120

1. táblázat

A vörösvértest destrukció többnyire extravasculárisan, a lép, a máj és a csontvelő fagocita sejtjeiben, ritkán intravasculárisan következik be. A vörösvértest szétesés gyorsasága, intenzitása és tartama alapján akut, krónikus és epizodikus hemolízist különböztetünk meg (2). A súlyos, akut hemolízis - hemolitikus krízis - klinikai és laboratóriumi képét három tényező, a vörösvértest szétesés, a kompenzatórikusan fokozott vörösvér-

test produkció tünetei és általános tünetek határozzák meg (2. táblázat).

A hemolitikus krízis klinikai és laboratóriumi tünetei

A vörösvértest szétesés tünetei

anaemia
icterus (indirekt hyperbilirubinaemia)
spleno- vagy hepatoszplenomegália
haemoglobinaemia (intravasculáris hemolízisben)
haemoglobinuria (intravasculáris hemolízisben)
haemosiderinuria (intravasculáris hemolízisben)

A fokozott vörösvértest képzés tünetei

reticulocytosis
magvas vörösvértestek, erythroblastok a perifériás vérben
hiperaktív erythropoesis

Általános tünetek

hidegrázás, láz
deréktáji és hasi fájdalom
shock
oliguria, anuria (intravasculáris hemolízisben)

2. táblázat

A heveny hemolízis tüneteit észleve haladéktalanul meg kell keresnünk a vörösvértest szétesés okát, amelyet képezhetnek a vörösvértestek kóros szerkezetéből adódó - intrinsic - vagy külső - extrinsic - tényezők (3. táblázat).

A hemolízis lehetséges okai

Intrinsic haemolyticus anaemiák

sejtmembrán betegségek
vörösvértest enzimopathiák
haemoglobinopathiák

Extrinsic haemolyticus anaemiák

Immun patomechanizmusú haemolyticus anaemiák
alloimmun haemolyticus anaemiák
autoimmun haemolyticus anaemiák
Nem-immun patomechanizmusú haemolyticus anaemiák
microangiopathiás - fragmentációs - hemolízis
egyéb fizikai trauma
gyógyszerek, vegyszerek, toxinok
infekciók

3. táblázat:

Sürgősségi ellátást igényel az alloimmun haemolyticus anaemiát előidéző két jellegzetes kórállapot a **morbis haemolyticus neonatorum (MHN)** és a **transzfúziós szövődményként fellépő hemolízis**. Az újszülöttek hemolitikus betegségében az anyában képződő, a placentán átjutó, IgG-típusú, gyakrabban Rh rendszerbeli vagy más ritka vércsoport antigén ellen irányuló, ritkábban ABO ellenes antitestek károsítják a magzat, illetőleg az újszülött vörösvértesteit. Az MHN elkülönítő kórisméjének felállításában jelentős segítséget nyújt a direkt és indirekt Coombs' vizsgálatok pozitívítása. Kezelési stratégiánkat alapvetően befolyásolja a bilirubin újszülöttekben érvényesülő központi idegrend-

szeri toxicitása. A kezelés célja a kritikusan magas, encephalopathia veszélyével járó, 340-400 mmol/l fölötti plazmabilirubin-koncentráció megelőzése, valamint az anaemia és szövődményeinek kivédése. A súlyos MHN kezelésének, a bilirubin-encephalopathia megelőzésének leghatékonyabb eszköze a vércsere, amelyet az újszülött számított kétszeres vértérfogatának megfelelő mennyiségű, Rh-inkompatibilitás esetén ABO csoportazonos Rh negatív vörösvértest szuszpenzióval, más vércsoport antigén ellenes esetén a célantigént nem tartalmazó, csoportazonos vörösvértest készítménnyel végzünk (10, 21). ABO inkompatibilitás esetén O vércsoportú vörösvértesteket ABO-azonos plazmában szuszpendálunk. A vérkészítményt a vérellátó intézet az újszülött és az anya vérmintájához választja. A vérkészítménnyel átvihető vírusfertőzések kockázata szűrt, az idegen fehérvérsejtekkel előidézhető graft-versushost betegség pedig szűrt, sugárkezelt vérkészítmény alkalmazásával csökkenthető. A testhőmérsékletű készítménnyel történő, 1-2 órán át tartó, egy- vagy kétkatéteres technikával kivitelezett beavatkozás alatt és azt követően néhány órán keresztül figyelemmel kell kísérni és szükség esetén korrigálni kell az újszülött állapotát, légzési és keringési paramétereit, testhőmérsékletét, vércukor- és ionizált kalcium-szintjét, hemoglobin koncentrációját és trombocita számát. A vércsere-transzfúzió indikációja nemcsak az aktuális plazmabilirubin-koncentrációtól, hanem a hyperbilirubinaemiát előidéző állapottól, alapbetegségtől, a bilirubin-szint emelkedésének ütemétől, valamint az újszülött érettségétől, életkorától és általános állapotától, élettani paramétereitől is függ. Az Rh-szenzitizáció megelőzésének és az enyhébb esetek konzervatív kezelésének tárgyalása kívül esik a jelen dolgozat témakörén.

Típusosan súlyos, sürgősségi ellátást igénylő esetet képvisel az intravasculáris hemolízissel járó akut transzfúziós reakció, amely inkompatibilis vérkészítmény keringésbe jutását követően lép fel. A vörösvértestek érpályában történő szétesése komplement fixálásra képes vércsoport antigén-antitest rendszerek (ABO, egyes Rh rendszerbeli, ritkábban Kidd, Duffy) inkompatibilitása esetén következik be. A C9 komponens porotizálja a vörösvértesteket, ilyen módon kerül a hemoglobin a vérplazmába, majd a vizeletbe. A komplement aktiváció során felszabaduló C3a bronchospasmust és hypotenziót, a C5a restriktív légzési elégtelenséget okoz. Az antitesttel borított vörösvértest-stroma renalis vasoconstrictiot idéz elő, amely akut tubuláris nekrozishoz, oligoanuria felléptéhez vezethet. Közvetett módon aktiválódhat a hemosztatikus rendszer, ami disszeminált intravasculáris koaguláció klinikai képében manifesztálódhat (19). A klinikai tünetek megegyeznek az akut intravasculáris hemolízis már ismertetett tüneteivel. A hemolitikus transzfúziós reakció kezelésének megkezdése nem tűr halasztást, mert az idővesztés eredményeképpen az enyhe-mérsékelt, kezelésre jól reagáló reakcióból életveszélyes kórállapot fejlődhet ki. A gyanú felmerülése esetén tehát a - klinikai és laboratóriumi - diagnosztikus lépések foganatosításának a te-

rapiás algoritmus alkalmazásával párhuzamosan kell történnie (4. táblázat). Rh-szenzitizációt követő Rh-inkompatibilis transzfúzió általában a fenti tünetegyütteshez hasonló, de kevésbé intenzív és larváltabban zajló késői intravasculáris hemolitikus reakciót okoz. Amennyiben az inkompatibilitás nem komplement fixáló vércsoport antigén-antitest rendszereket érint, úgy a hemolízis extravasculárisan zajlik. Ez a folyamat ritkán képvisel sürgősségi betegellátást igénylő szituációt.

*Terápiás és diagnosztikus lépések
akut intravasculáris transzfúziós reakció esetén*

Terápiás lépések

Haladéktalanul állítsuk le a transzfúziót
Tartsuk fenn a véna hozzáférhetőségét
Krisztalloid/kolloid infúzió alkalmazása
Vérnyomás, pulsus stabilizálása
Légzési paraméterek stabilizálása
Megfelelő diuresis biztosítása (húgyhajtók)
Szükség esetén hemodialízis bevezetése

Diagnosztikus lépések

Vegyünk vér-és vizeletmintát, donorvér-mintát
Ellenőrizzük a transzfúziós dokumentumokat
Haemoglobinaemia/haemoglobinuria ellenőrzése
Vörösvértest ellenes antitest vizsgálat (direkt Coombs)
Kompatibilitás vizsgálat ismétlése
Laborparaméterek (SeBi, LDH, Hgb, Ht, BUN, Creat, hemosztázis tesztek) monitorozása

Sebi = szérumbilirubin, LDH = laktát dehidrogenáz,
Hgb = hemoglobin, Ht = hematokrit,
BUN = "blood urea nitrogen", Creat = kreatinin

4. táblázat

Az ABO-inkompatibilis transzfúziós reakcióhoz hasonló klinikai és laboratóriumi tünetekkel járó kép léphet fel - gyakran heveny betegséghez, felnőtt betegekben terhességhez társulva - **paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában**. Kortikoszteroid készítmények alkalmasak a hemolízis fokának csökkentésére. A beteg anémizálódása esetén vörösvértest szuszpenzió adása válhat szükségessé. Az elterjedt gyakorlat szerint mosott készítményt alkalmazunk annak ellenére, hogy a szakirodalmi adatok megkérdőjelezzik a mosott készítmény adásának eredményességét (5).

Akut intravasculáris hemolízis következhet be **glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiányos** gyermekekben gyógyszerek, vegyszerek vagy táplálék (**favismus**) által kiváltott oxidatív shock hatására. A transzfúzió adását is szükségessé tevő anaemia, hyperbilirubinaemia és haemoglobinuria tünetei - megelőző általános tüneteket, panaszokat követően - típusosan az expozíciót követő 6-48 órában alakulnak ki (9).

Oxidáló ágensek, típusosan ásott kútvízből származó nitrítok és nitrátok G6PD-hiány nélkül is károsíthatják a vörösvértestek működését. A következmény nem elsősorban hemolízis, hanem a hem-vas oxidációja eredményeképpen kialakuló **methaemoglobinaemia**. A

kezelés az expozíció megszüntetése mellett, 30 %-ot meghaladó methemoglobin-szint esetén 1 %-os metilén-kék oldat infúziójából áll 1-2 mg/tskg dózisban (8).

Általában infekcióhoz kapcsolódóan jelentkeznek hemolitikus krízis **hereditaer spherocytosisban** és **sarlósejtes vérszegénységben**. A hemolitikus folyamat általában enyhe-mérsékelt intenzitású. A ritka, súlyosabb esetek transzfúzió adását igénylik.

Súlyos, akár halált okozó formában zajolhat le a krónikus hemolitikus anaemiás betegek **aplasticus crisis**. Ma már nyilvánvaló, hogy a jelenséget az erythroid prekursor sejtekben szaporodó Parvovirus B19 idézi elő. Az aplasztikus krízis ellen transzfúzió adásával, a Parvovirus-fertőzés ellen intravénás immunglobulin (IVIG) kezeléssel küzdhetünk eredményesen (1, 15).

Sarlósejtes anaemiás betegek további két, sürgősségi ellátást igénylő állapota a **sequestratio**s és a **vasoocclusiv (fájdalmas) krízis**. Az előbbiben, általában intercurrens vírusinfekcióhoz társulóan, a vér a hirtelen, hatalmasan megnagyobbodott lépben sequestrálódik. A hemoglobin szint 10-20 g/l-re eshet, hypovolaemiás shock képe alakul ki. Alapvető a gyors, erőteljes parenterális folyadékpótlás és a masszív transzfúzió - teljes vérrel vagy vörösvértest szuszpenzióval és plazma-készítménnyel. A vasoocclusiv krízis kezelése során kisebb térfogatú parenterális folyadékpótlás - a fenntartó folyadékszükséglet 150-200 %-a - is elégséges, emellett fájdalomcsillapítók alkalmazása szükséges (4).

A vasoocclusiv krízishez hasonlóan a mikrocirkuláció zavara okoz jellegzetes tüneteket az újszülöttkori **hyperviscositas syndromában**. A tüneteket mutató (plethora, cyanosis, légzési, keringési, központi idegrendszeri zavar, hyperbilirubinaemia), 0,65-ös hematokrit értéket elérő, vagy meghaladó esetekben sürgősséggel részleges plazma-vércserét hajtunk végre, amelynek során a hematokrit értéket 0,55-re korrigáljuk (10).

Microangiopathiás hemolízissel járó, két összetett etiológiájú és patomechanizmusú, sürgősségi ellátást igénylő kórkép a **haemolyticus uraemiás syndroma (HUS)** és a **thromboticus thrombocytopeniás purpura (Moschkowitz syndroma, TTP)**. A HUS triádját a microangiopathiás hemolitikus anaemia, a thrombocytopenia és az akut veseelégtelenség képezi. A gyermekkori HUS esetek 80 %-ában a kórelőzményben hasmenés mutatható ki (D+HUS). Ezekben az esetekben a szabadgyök-károsodásból, cytokin "release" syndromából, phagocytá aktivációból, a hemosztatikus rendszer és a komplement kaskád aktivációjából álló kóros történések beindításáért a cytopathiás hatású endotoxint, a plazmid-kódolt verocytotoxint termelő enterális baktériumokkal történő fertőzés a felelős. A hasmenéssel nem társuló kórfórmában (D-HUS) nem ismerjük a betegség kiváltó tényezőjét (13, 20). Mivel a HUS letalitása elsősorban a veseelégtelenséghez társuló elektrolit-zavarral, az anaemiával és a magas vérnyomással áll összefüggésben, a kezelésben elsődleges szerepet tulajdonítunk az ezen tényezők ellen bevezetett intenzív terápiás intervencióknak. A kezelés alapját az oliguriás fázisban idejekorán bevezetett haemodialysis vagy peritoneális

dialysis képezi. Ezáltal lehetővé válik a folyadék-túlterhelés elkerülése, az elektrolit-szintek eredményes korrekciója. A hemoglobin értéket kis térfogatú, gyakran ismételt vörösvértest szuszpenzió adásokkal igyekszünk 90 g/l-es érték körül stabilizálni. Amennyiben a hypertonia a folyadék-túlterhelés megszüntetése és az elektrolit értékek rendezése ellenére is fennáll, úgy antihypertenzív gyógyszerek bevezetése is szükséges. A szupportív terápiás beavatkozások eredményes foganatosítása csökkenti a központi idegrendszeri szövődmény kockázatát. Amennyiben mégis agyoedema tünetei jelentkeznek, a beteg hyperventillációra, további folyadék-deplációra és működő diuresis esetén mannit-kezelésre szorul. A D+HUS esetekben nélkülözhetetlen az antibiotikum adása a toxin-termelő törzs kiirtása céljából. A gastrointestinalis tünetek az antibiotikum kezelés ellenére akár az akut has képének is megfelelőhetnek. Amennyiben a gyomor-bél tünetek miatt a beteg nem táplálható szájon át vagy szondán keresztül, lényeges a parenterális táplálás korai bevezetése. A terápia fentebb vázolt fő vonala mellett több központ számolt be antikoaguláns, thrombocytá aggregáció-gátló, fibrinolyticus kezelés, plazmaferézis eredményességéről, ám ezek a terápiás modalitások még experimentálisnak tekinthetők.

A TTP klinikai triádját a perifériás vérkenetben felismerhető schizocytákkal jellemzett hemolitikus anaemia, a súlyos thrombocytopenia és a központi idegrendszeri ischaemia tünetei képezik. A betegek kisebb részének ezen felül láza és mérsékelt vagy súlyos fokú veseelégtelensége is van (TTP pentád). Noha a betegség kiváltó oka(i) ismeretlen(ek), a sarkalatos patológiás jelenség a szokatlanul nagy von Willebrand faktor (ULvWf) multimer jelenléte, vagy - az akut TTP-s epizód(ok) alkalmával - ezek és a normálisan jelenlévő legnagyobb vWf multimer hiánya a betegek plazmájában. TTP-s betegek thrombocytáinak áramlásos cytometriával történő nyomon követése tisztázta, hogy az ULvWf multimer felelős a keringő vérben fellépő szakítóerőkkel együtt a thrombocytá intravascularis aggregációjáért. Megállapítást nyert továbbá, hogy a thrombocytá-szegény plazmában, illetőleg a plazma "cryofelülülő" frakciójában olyan anyag van jelen, amely reverzibilis módon csökkenti az endothelsejtekből származó ULvWf multimer méretét. A ULvWf multimer aprózódásának folyamatát egy metalloproteináz aktivitású plazma-enzim képes irreverzibilissé tenni. Az enzim aktivitása congenitálisan csökkent vagy hiányzik krónikus visszaeső TTP-s betegekben. Egyszeri vagy intermittáló TTP-s epizóddal jellemzett betegek egy részében a metalloproteinázt gátló autoantitest mutatható ki a betegség aktivitása idején. TTP-s betegek egy alcsoportjában az intravascularis thrombocytá aggregációt és a következményes patológiás történések kaskádját feltehetőleg a keringő vörösvértestek Bartonella bacilliformis fertőzése indítja be. Az utóbbi évek kísérletes és klinikai kutatómunkájának eredményeképpen a korábban csaknem uniformisan fatális betegség az esetek jelentős százalékában gyógyíthatóvá vált. A kezelés alapját nagy dózisú friss fagyasztott plazma (a volumenterhelés miatt lehetőség szerint

plazmaferézis formájában) és kortikoszteroid készítmények adása képezi. Vörösvértest szuszpenziót a szükségletnek megfelelően, thrombocytá szuszpenziót csupán intracranialis vagy egyéb életveszélyes vérzés esetén alkalmazunk. Refrakter esetekben cryofelülúszóval végzett plazmaferézis, immunszuppresszív kezelés alkalmazása, doxycyclin adása jön szóba (11).

A hemosztázis zavara miatt fellépő sürgősségi állapotok

Az érpálya-sérülés hatékony, térben és időben korlátozott elzárását a keringő vér folyékony halmazállapotának megőrzése mellett a hemosztatikus rendszer procoagulans és anticoagulans tényezőinek az egyensúlya biztosítja. A homeosztázis zavara vérzékenységekben vagy ellenkezőleg, intravasculáris koaguláció, trombozissal kialakulásában nyilvánul meg. A vérzékenység - kórereditét illetően - vascularis, thrombocytá-eredetű vagy coagulopathiás típusú lehet. A vascularis típusú vérzékenység ritkán lép fel hematológiai urgencia formájában.

Thrombocytá-eredetű vérzések jelentkeznek a vérlemezkék számának csökkenése vagy működésének zavara esetén. A thrombocytá funkciózavarok társuló kórállapotok - így trauma, műtét, peptikus fekélybetegség és aspirin-abusus - hiányában ritkán igényelnek sürgősségi ellátást. "Túlbiztosít" a szervezet a normál vérlemezke-szám tekintetében is, hiszen fokozott sérülékenység csupán 80-100 G/l, enyhe-mérsékelt spontán vérzések jelentkezése 20-50 G/l, súlyos vérzések fellépte 5-10 G/l thrombocytá-szám alatt várható. A thrombocytá-szám kritikus csökkenését tapasztaljuk a vérlemezke képzés zavara következtében súlyos aplasztikus anaemiában, a megakaryopoezist (is) érintő congenitalis hypoplastikus anaemiákban, a vérképzőrendszer klonális megbetegedéseiben (leukémiák, myelodysplasias-, myelo- és lymphoproliferatív szindrómák), egyéb csontvelői infiltrációval járó betegségekben valamint myelosuppressív kezelés mellékhatásaként. A fenti kórállapotok természetesen a jelen közlemény keretei közt nem részletezhető komplex oki kezelést igényelnek. A thrombocytopeniás eredetű súlyos vérzés thrombocytá-szuszpenzió adásával mérsékelhető, illetve előzhető meg. A vérlemezke pótlás hatékonyságát a transzfúziót követően 1 órával végzett thrombocytá számolással ellenőrizni kell. Hogy milyen thrombocytá készítményt szükséges választanunk, azt a recipiens alapbetegsége, transzfúziós anamnézise és a kezelési terv határozza meg. Várhatóan nem gyakori thrombocytá-pótlás esetén megelégedhetünk random donoroktól származó "poolozott" készítménnyel. Amennyiben a beteg a későbbiekben csontvelő-átültetésben részesül(het) kizárólag szűrt, még inkább szűrt, sugárkezelt, nem rokon, lehetőleg egyedi donortól származó készítményt kell, hogy kapjon. Szenzitizált beteg esetében, aki a random készítményre nem válaszol, legalább 6 G/l-es thrombocytá-szám emelkedéssel, választott vérlemezke készítmény adása szükséges, lehető-

ség szerint thrombocytá-ferézissel, egyedi donortól nyert készítmény formájában (18). A javasolt dózis poolozott készítmény esetében 1 E/10 ttkg, aferézisből származó készítmény esetében 0.5X10¹¹ / 10 ttkg.

Igen súlyos, manifeszt központi idegrendszeri vérzések kivételével nem jön szóba vérlemezke szuszpenzió adása **destruktív thrombocytopeniákban**, hiszen a vérlemezkék pusztulásához vezető folyamat a pótlásra felhasznált donor-készítményt is érinti. A destruktív thrombocytopeniák "modellbetegsége" az **idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP)**, amelyben a thrombocyták felszínéhez kapcsolódó autoantitestek idézik elő a vérlemezkék élettartamának megrövidülését. A folyamat általában váratlanul, hirtelen, akut betegség formájában, a jól ismert bőr- és nyálkahártya vérzésekkel, gyakran felső légúti vírusos betegséget követően 1-3 héttel lép fel (8). A vérzések súlyossága ritkán indokolja sürgősségi ellátás bevezetését, sőt enyhe esetekben a várakozni-és-megfigyelni ("watch-and-wait") álláspontra is létjogosult. Azonnali kezelést igényelnek a diagnózis csontvelővizsgálattal történő megerősítését követően, a súlyos, központi idegrendszeri vérzés veszélyével járó esetek. Ezeknek a kezelésében két különböző terápiás modalitás jön szóba. A kortikoszteroid kezelés, amelyet általában nagy dózissal (100 mg/m²/nap), infúzióban alkalmazott 6-methylprednisolon formájában alkalmazunk 3 egymást követő napon keresztül, csökkentett per os adagolással folytatva. A kezelés során monitorozni kell a beteg vérnyomását, káliumszintjét, vizeletét (a szteroid diabetes veszélye miatt), a hyperacid panaszok, gastrointestinális vérzés megelőzésére H₂-antagonistát vagy protonpumpa-gátlót kell alkalmaznunk. A 6-methylprednisolon lökéskezeléshez hasonló arányban, egyes irodalmi adatok szerint valamelyest gyorsabban reagálnak az akut ITP-s betegek az IVIG kezelésre, amelyet a korszerű ajánlások szerint egyszeri 0,8 g/tskg dózisban, infúziós kezelés formájában adagolunk. Amennyiben a beteg thrombocytá-száma 72 óra múlva nem éri el a 30 G/l értéket, a kezelést egy alkalommal megismételjük. A kortikoszteroid kezelés eredménytelensége esetén az IVIG terápiát alkalmazhatjuk és viszont (3, 8).

Az újszülöttkor jellegzetes betegsége a **neonatalis ITP**, ahol az anyai vérlemezke-ellenes autoantitestek a placentán átjutva az egyébként jó általános állapotú újszülöttnél okoznak thrombocytopeniát, vérzéseket (3, 8, 10). Az anya betegségének súlyossága nem áll arányban a magzat, illetőleg az újszülött betegségével - korábban splenectomián átesett, terhességük alatt normál thrombocytá-számmal rendelkező anyák magzatai is megbetegedhetnek - és nem áll rendelkezésre meggyőző adat arról, hogy a terhes asszony kezelése befolyásolná a magzat betegségét. Szerencsére ritkán lép fel intracranialis vérzés in utero vagy a szülés kapcsán. Ismert anyai ITP esetén, különösen ha már az előző terhesség során született testvér neonatalis ITP-ben szenvedett, gyakran fejezik be a terhességet elektív császármetszéssel, noha kontrollált tanulmányok eddig nem igazolták a beavatkozás előnyét a spontán szüléssel

szemben. A betegség post partum általában kitűnően reagál IVIG kezelésre.

A **neonatalis alloimmun thrombocytopenia** a morbus haemolyticus neonatorummal analóg módon jön létre: a terhes asszony szervezete szenzitizálódik a magzatnál meglévő, az anyánál hiányzó vérlemezke antigénnel - általában PL^{A1}-szemben és az anyai alloantitestek a placentán átjutva idézik elő a magzat, illetőleg az újszülött vérlemezkéinek gyors pusztulását. A betegség jól reagál mosott antigén-negatív vérlemezke készítményre. A legkézenfekvőbb donor az anya. Mivel a készítmény nem azonnal hozzáférhető, a szülés után haladéktalanul IVIG- és kortikoszteroid kezelést kell kezdeni, ha a köldökzsinór-vérben mért thrombocytaszám kisebb mint 50 G/l. Alternatív kezelési lehetőségként teljes vércsere-transzfúzió jön szóba. Központi idegrendszeri vérzés esetén random donortól származó thrombocytaszuszpenzió adására is kényszerülhetünk (3, 8, 10).

A **coagulopathiákat** általában mély, fasciák közötti, ízületi vérzések jellemzik. Súlyos haemophiliás egyéneknél spontán módon is felléphetnek életveszélyes légúti, gastrointestinális, psoas, és központi idegrendszeri vérzések. Esetleges traumák, műtéti beavatkozások törvényszerűvé teszik a súlyos vérzés bekövetkezését, ezért ezekben az esetekben a preventív illetőleg a korai "on-demand" terápiát is a sürgősségi ellátás keretében kell sorolnunk. A kezelés alapját napjainkban a korszerű, biztonságos - HBV, HCV, HIV vírusokra is szűrt donorokból származó, vírusneutralizációs technológiával előállított - faktorkoncentrátumok vagy humán rekombináns faktorok korai alkalmazása képezi. **Haemophilia A-s** betegek enyhe és közepsúlyos vérzéseiben általában 20 E/tskg factor VIII koncentrátum (**haemophilia B**-ben 20-30 E/tskg factor IX koncentrátum) egyszeri infúziós adása biztosítja a kívánt 20-30 %-os faktorszintet. Életveszélyes vérzésekben, major sebészeti beavatkozások előtt a cél a 100 %-os faktorszint elérése és biztosítása. Ennek érdekében factor VIII koncentrátumból bolusban 50 E/tskg-t adunk, majd a szubsztitúciót az alvadási értékektől függően 8-12 óránként 25 E/tskg dózissal folytatjuk. Haemophilia B-ben az első factor IX koncentrátum dózisa 80-100 E/tskg, amelyet 20-24 óránként 40-50 E/tskg infúziós adásával folytathatunk. A haemophiliás betegek faktorpótlásának meghatározását egyszerű képletek könnyítik (5. táblázat).

Haemophiliás betegeknek beadandó faktormennyiség kiszámítása

Haemophilia A

Egyszeri szubsztitúciós dózis = $(\text{Kívánt fVIII aktivitás} - \text{aktuális fVIII aktivitás}) \times \text{ttkg} / 2$

Haemophilia B

Egyszeri szubsztitúciós dózis = $(\text{Kívánt fIX aktivitás} - \text{aktuális fIX aktivitás}) \times \text{ttkg}$

5. táblázat

Ízületi vérzések esetén a faktorpótlás mellett - és csakis azt követően - fontos a vérömlyen leszívása, az érintett ízület nyugalomba helyezése, majd a vérzés megszűntét követően fizioterápiája. Fogászati kezelés (extractio) előtt, akárcsak más műtétes beavatkozások előtt biztosítjuk a megfelelő faktorszintet. A postextractiós seb vérzéscsillapítására szövetragasztót kell használni. A szájüregi nyálkahártya vérzések adjuváns kezelésére alkalmas az epszilon-amino kapronsav 6 óránként 100 mg/tskg adagban per os. Megfelelő gazdasági és egészségbiztosítási háttér mellett a faktorkoncentrátumok preventív adagolásának indikációja tovább bővíthető. Haemophilia A-s betegek mintegy 15 %-ában, haemophilia B-s betegekben ennél lényegesen ritkábban, életük folyamán gátlótestek jelennek meg a - számukra idegen antigenitászú - factor VIII-cal, illetőleg IX-cel szemben. Alacsony gátlótest titerű (<10 Bethesda E) haemophilia A-s betegek kedvezően reagálnak nagy dózissal, folyamatosan adott humán faktor koncentrátumra vagy porcin factor VIII készítményre. Magas gátlótest titerű haemophilia A-s betegek és gátlótestes haemophilia B-s betegek vérzése aktivált prothrombin komplex koncentrátummal, vagy humán rekombináns aktivált factor VIIa készítménnyel csökkenthető. von Willebrand kórban olyan factor VIII készítményt kell alkalmaznunk, amely kellő mennyiségben tartalmaz élettani megoszlású vWf multimereket (Hemate P). Egyéb koagulációs zavarokban a csökkent vagy hiányzó aktivitású véralvadási faktor a haemophiliás betegek számára készített koncentrátumokhoz hasonló egyéb koncentrátumok illetőleg friss fagyasztott plazma alkalmazásával pótolható (12,14).

A véralvadási rendszer összetett, újszülöttkori betegsége a **morbus haemorrhagicus neonatorum**, amelyben a K-vitamin dependens alvadási faktorok csökkent aktivitása idéz elő súlyos gastrointestinalis (klasszikus típus) illetőleg központi idegrendszeri (korai és késői típus) vérzést. Az újszülöttek vérzéses megbetegedésének megelőzése érdekében hazánkban kötelező a K-vitamin preventív adagolása. Amennyiben a betegség mégis manifesztálódik, úgy azonnali K-vitamin szubsztitúció (1 mg i.v. vagy 2-3 mg per os) mellett 10-20 ml/tskg friss fagyasztott plazma adása alkalmas a vérzés megállítására (4,16).

A **disseminált intravasculáris coagulatio (DIC)**-hoz vezető kóreltani történéseket mikrovaszkuláris trombózis indítja be, amely bizonyos véralvadási faktorok és a vérlemezkek consumptiojához vezet. A prokoaguláns, antikoaguláns és fibrinolitikus rendszerek aktiválását számos különböző alapbetegség iniciálhatja, így bakteriális szepszis, hypotensiv shock, masszív trauma, daganatos betegség, újszülöttkori hypoxia, acidózis. A DIC klinikumát, különösen gyermekkorban, a vérzés dominálja. Akut meningococcae-miában észlelhető **purpura fulminans** mikrovaszkuláris trombózis következménye. A DIC lefolyását tekintve lehet akut vagy krónikus. A kezelés elsősorban az alapbetegség gyógykezelésére kell, hogy irányuljon. Szükség van friss fagyasztott plazma és általában thrombo-

cyta szuszpenzió adására. Újszülöttkorban vércsere transzfúziót végzünk. Manifeszt trombotikus esemény kapcsán szükség van heparin kezelés bevezetésére életkorának megfelelő dózisban (6. táblázat). Újabb terápiás lehetőségként antitrombin III koncentrátum, protein C koncentrátum adása jön szóba (10, 12).

A heparin infúziós dózisa		
Korcsoport	Telítő adag (E/tskg/h)	Fenntartó adag (E/tskg)
Éretlen koraszülöttek (< 28 hét)	25	15
Koraszülöttek (28-36 hét)	50	20
Érett újszülöttek	100	25

6. táblázat

Ugyancsak purpura fulminans képében játszódik le a **protein C és protein S hiányos** újszülöttek DIC-szerű hemosztázis zavara. A mély, nekrotizisra hajlamos bőrvérzések jelentkezése idején friss fagyasztott plazma adása szükséges naponta kétszer, 10 ml/tskg adagban, 7-10 napon át. A plazmapótlást orális antikoagulálással folytatjuk. Plazma helyett specifikus faktorkoncentrátumot is alkalmazhatunk (7).

Későbbi életkorban a protein C és a protein S hiánya, akárcsak az antitrombin III hiány, az aktivált protein C rezisztencia (Leyden mutáció), a protrombin gén polymorphismus, a dysfibrinogenaemia a fibrinolyticus rendszer néhány veleszületett zavarával és néhány szerzett állapottal, így antiphospholipid szindrómával (lupus anticoagulans) együtt **mélyvénás trombózisra** hajlamosít. A hemosztázis örökletes vagy szerzett zavara mellett fontos szerepe van az újszülött- és gyermekkori mélyvénás trombózisok előidézésében a vénás sztázisnak, vénakatérek alkalmazásának, phlebitisnek, acidosisnak. A klinikai tünetek megegyeznek a felnőttkorban jól ismert tünetekkel. Friss thromboticus epizód esetén kellően tapasztalt érsebész megkísérelheti a thrombectomiát. Amennyiben ez nem lehetséges, fibrinolyticus kezelés akár már újszülött korban is szóba jön. Ebben az életkorban a fibrinolyticus rendszer csökkent érzékenysége miatt a felnőttkorban megszokottól akár 10-szer nagyobb dózisban, 4 400 E/tskg/h mennyiségben kell adagolni a streptokinázt vagy az urokinázt.

Ha a thrombus már nem friss, heparin kezelést kell bevezetnünk a 6. táblázat dózis-ajánlása szerint. Gyermekkorban még nincs kellő tapasztalat a kis molekulású heparinkészítményekkel. A heparin kezelés alatt a vérzéses szövődmény elkerülése érdekében a thrombocytaszámot 50 G/l, a fibrinogén-szintet 1.0 g/l fölött, a protrombin időt 15 s alatt kell tartani (7, 8, 10). A heparin kezelést per os anticoagulálással folytathatjuk. Az acenocoumarol gyermekgyógyászati dózisa nem pontosan ismert. Saját tapasztalatunk szerint fiatal csecsemőkorban 1/4 tableta Syncumar adásával kezdhetünk. Cél a prothrombin aktivitásra utaló INR ("international normalized ratio")-szint 2.0-3.0 közötti értéken való tartása.

A fehérvérsejtek rendellenes számából és működéséből eredő hematológiai sürgősségi esetek

Akut életveszélyes állapotot képvisel a leukaemia manifesztációjakor a **hyperleukocytózis szindróma**. Akut lymphoid leukaemiás betegek 9-13 %-ában, akut nem-lymphoid leukaemiás betegek 5-22 %-ában, krónikus myeloid leukaemia krónikus fázisában csaknem valamennyi beteg esetében a perifériás leukocytaszám meghaladja a 100 G/l-t. A leukosztázis intracranialis vérzést, trombózt, tüdővérzést, adult respirációs distressz-szindrómát, oliguriát okozhat. Fontos a beteg azonnali nagymértékű hidrálása - 3000 ml/m²/nap folyadékbevitel formájában, vérzés esetén thrombocytapótlás bevezetése, friss fagyasztott plazma adása. Vörösvértest transzfúziók adását a hiperviszkozitás miatt lehetőleg visszatartjuk. Megkezdjük a haladéktalan, de kíméletes, lassú citoredukciót - a tumor lízis szindróma veszélye miatt - mérsékelt dózissal, monoterápiás formában alkalmazott citosztatikummal vagy leukoferézissel (16).

A **tumor lízis szindróma** a daganatos sejttömeg gyors szétesését követő, a vese kiválasztó kapacitását meghaladó, hyperuricaemia, hyperkalaemia és hyperphosphataemia triadja. A manifesztációs tünet általában a haematuria, cristalluria, oliguria, amely, ha nem megfelelően kezeljük akut veseelégtelenségbe progrediálhat. Elhanyagolt, rosszul kezelt késői esetekben metastaticus calcificatiót, arrhythmiát, görcsöket is észlelhetünk, DIC is jelentkezhet. Fontos az állapot megelőzése a megfelelő folyadékbevitellel (3000 ml/m²/nap). A vizelet pH-t 7,0-7,5-ös értéken kell tartani (7,0-nál alacsonyabb vizeletvegyhatás a húgysav, 7,5-nél magasabb a xantin kicsapódását okozhatja). A hyperuricaemia ellensúlyozására allopurinolt adunk 400 mg/m²/nap dózisban. Nagy fokú hyperuricaemia (szérum húgysav-szint > 420 mmol/l) esetén urátoxidázt adunk. Amennyiben a vizeletürítés ezek ellenére sem éri el a 100 ml/m²/h mennyiséget, vizelethajtást is alkalmazunk (17).

A magas fehérvérsejtszámnál nem kisebb gondot jelent a **leukopenia**. A phagocytasejtek, elsősorban a neutrophil granulocyták számának súlyos csökkenése a bakteriális és gombás fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenységre hajlamosít, mind a fertőzések gyakorisága, mind azok súlyossága tekintetében. Neutropeniás állapotban a fertőzések gyakran tünetszegényen jelentkeznek. Az első, olykor egyetlen tünet a láz lehet. Láz jelentkezése esetén a beteg gondos fizikális vizsgálatát és széles körű mikrobiológiai tenyésztési minták levételét követően haladéktalanul olyan empirikus antiinfektív kezelést kell megindítanunk, amely a feltételezett kórokozó-spektrumot átfogja. A bakteriális fertőzések kiváltásában megközelítőleg azonos gyakorisággal vesznek részt a Gram pozitív és Gram negatív törzsek. Külön figyelmet kell szentelnünk az úgynevezett "probléma" kórokozókra, így a methicillin-rezisztens Staphylococcus törzsekre, a Pseudomonas aeruginosára és az egyéb opportunisták kórokozókra. Antibiotikum választásunkat befolyásolja a beteg állapota is. Alacsony

kockázatúnak minősítjük azokat a lázas neutropeniás betegeket, akiknek az általános állapota, légzőszervi működése és keringési paraméterei jók és a megfigyelés ideje alatt nem romlanak. Fertőzésüknek nincs kimutatható szervi lokalizációja - tüdőgyulladás, cellulitis, enterocolitis nem mutatható ki - és korábban nem voltak Pseudomonassal kolonizálva. Ezeknek a betegeknek első választásként cefuroximot vagy ceftriaxont rendelünk. Súlyos esetben, magas rizikójú neutropeniás betegek imipenem-cilasztatin, vagy ceftazidim monoterápiát indítunk, esetleg aminoglikozid antibiotikummal (amikacin, netilmicin) kombinálva. Az infekció központi idegrendszeri lokalizációja, vagy annak gyanúja esetén imipenem helyett meropenem a helyes választás. Első választásként jöhet még szóba két β -lactam antibiotikum, például egy ureidopenicillin-készítmény (azlocillin, mezlocillin, ticarcillin, piperacillin) és egy β -lactamáz rezisztens penicillin-készítmény (methicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, nafcillin) kombinációja. Ígéretes monoterápiás lehetőségnek tartjuk a piperacillin-tazobaktám kombinációt. Penicillin allergiás betegeknek azatreonamot rendelhetünk, amely kiváló, széles Gram-negatív kórokozó ellenes spektrummal rendelkezik, de a Gram-pozitív kórokozókra, hasonlóan a harmadik generációs cefalosporin antibiotikumokhoz, nem hat. A tenyésztési eredmények birtokában szükség esetén kiegészítjük vagy megváltoztatjuk az eredetileg választott terápiát, de az antibakteriális spektrum szűkítése az "áttöréses" fertőzés veszélye miatt nem célszerű. Amennyiben a kórokozót nem sikerül azonosítani és a beteg 48-72 órán túl is lázas, úgy szisztémás gomba fertőzésre kell gyanakodnunk és a kezelést szükség esetén antifungális gyógyszerekkel (Amphotericin-B, fluconazol, itraconazol) kiegészítünk. A javasolt bevezető antibiotikumok közül egyedül a carbapenemek és a piperacillin-tazobaktám kombináció rendelkeznek anaerob kórokozók elleni aktivitással, így ha más antibiotikumot választunk - különösen perianalis cellulitis, gingivostomatitis manifesztációja esetén - a kezelést anaerob-ellenes anti-infectív gyógyszerekkel (cefoxitin, clindamycin, metronidazol) kell kiegészíteni. Glükopeptid antibiotikum (vancomycin, teicoplanin) adását vezetjük be methicillin-rezisztens Staphylococcus fertőzések esetén. Pseudomembránás colitisben (Clostridium difficile infekció) az összes többi antibiotikum elhagyása és vancomycin per os és parenterális adása szükséges. Az antimikrobiális kezelést a beteg lázталanná válását követő két-három napig, illetőleg a leukocita szám jelentős emelkedéséig kell folytatnunk. Ez utóbbi hatást segítik elő a myeloid őssejtek szaporodását és működését serkentő kolónia stimuláló faktorok (CSF), a granulocytá-CSF (G-CSF) és a granulocytá/macrophag-CSF (GM-CSF). Hipogammaglobulinémiás, szeptikus lázas neutropeniás betegek IVIG készítményt adunk. A fertőzés megelőzésének legfontosabb eleme az általános higiénés szabályok - kézmosás - szigorú betartása. Emellett bizonyítottan hatékony a sulfamethoxazole/trimethoprim kombináció a Pneumocystis carinii fertőzés megelőzésére, valamint a

specifikus IVIG készítmények alkalmazása VZV, illetőleg CMV fertőzés profilaxisára. A manifeszt, kezeletlen VZV fertőzés letalitása immunszupprimált egyéneknél magas, őket a HSV fertőzésekben is hatékony acyclovir kezelésben részesítjük. Klinikai tüneteket okozó CMV fertőzésben ganciclovirt adunk specifikus IVIG készítménnyel együtt (6).

Megbeszélés

A sürgősségi esetek diagnosztikus és terápiás algoritmusai segítséget nyújtanak ahhoz, hogy késlekedés, de egyúttal kapkodás nélkül tehesük meg a kivizsgálás és a kezelés szükséges, soron következő lépéseit. Az idővesztés elkerülése a hematológiai sürgősségi állapotok esetében bizonyítottan együtt jár a morbiditás és a letalitás csökkenésével. Az algoritmusok útmutatást nyújtanak az adott beteg kapcsán szükséges teendőink kijelölésében, nem képviselnek merev, áthághatatlan szabályokat. Nem szabad ugyanis figyelmen kívül hagynunk azt az eléggé nem hangsúlyozható ténytet, hogy nincsen két egyforma "eset", minden beteg kórképe, kórlefolyása egyedi, amely adott esetben a diagnosztikus vagy terápiás séma individualizálását teszi szükségessé. Hasonlóképpen, társuló, vagy többszervi betegségek egyidejű fellépte az esetre szabott diagnosztikus és terápiás stratégia felállítását igényli. Ugyanakkor törekednünk kell arra, hogy az algoritmusba bevezetett változtatások ugyancsak a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvein és gyakorlatán alapuljanak - így lehet tevékenységünk sikeres.

Irodalom

1. Alter B.P., Young N.S.: The bone marrow failure syndromes. In: Nathan D.G., Oski F.A. (Eds): Hematology of Infancy and Childhood. 4th Edn. WB Saunders Co., Philadelphia, PA, pp. 216-316, 1992.
2. Berkow R., Fletcher A.J. (Eds): The Merck Manual. 16th Edn. Merck Research Laboratories. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, 1992.
3. Bussell J.B., Schreiber A.D.: Immune thrombocytopenic purpura, nonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura. In: Hoffman R., Benz E.J., Jr, Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J. (Eds): Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, pp. 1485-1494, 1992.
4. Cohen A.R.: Hematology. In: Polin R.A., Dittmar M.F. (Eds): Pediatric Secrets. Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, PA, pp. 151-176, 1989.
5. Desforges J.F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R., Benz E.J., Jr, Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J. (Eds): Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, pp. 210-220, 1992.
6. Freifeld A.G., Pizzo P.A.: Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo P.A., Poplack D.G. (Eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2nd Edn. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, pp. 987-1020, 1993.
7. Hathaway W.E., Manco-Johnson M.: Disorders of coagulation and platelets in the neonate. In: Hoffman R., Benz E.J., Jr, Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J. (Eds): Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, pp. 1409-1415, 1992.
8. Kiss Cs.: A vérképző rendszer betegségei. In: Maródi L. (Ed): Gyermekgyógyászat. Medicina, Budapest, pp. 416-453, 1998.
9. Luzzato L.: G6PD deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan D.G., Oski F.A. (Eds): Hematology of Infancy and Childhood. 4th Edn. WB Saunders Co., Philadelphia, PA, pp. 674-695, 1992.
10. Machay T., Balla G.: Neonatológia. In: Maródi L. (Ed): Gyermekgyógyászat. Medicina, Budapest, pp. 228-284, 1998.

11. *Moake J.L., Chow T.W.*: Thrombotic thrombocytopenic purpura: understanding a disease no longer rare. *Amer. J. Med. Sci.*, 316, 105-119, 1998.
12. *Montgomery R.R., Scott J.P.*: Hemostasis: diseases of the fluid phase. In: Nathan D.G., Oski F.A. (Eds): *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th Edn. WB Saunders Co., Philadelphia, PA, pp. 1605-1650, 1992.
13. *Neuhaus T.J., Calonder S., Leumann E.P.*: Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch. Dis. Child.*, 76:518-521, 1997.
14. *Pecze K., Sas G.*: *Hematológia*. Springer Hungária Kiadó Kft., Budapest, 1996.
15. *Ritchey A.K., Zaboy K.A.*: Hematologic manifestation of childhood illnesses. In: Hoffman R., Benz E.J., Jr, Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J. (Eds): *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, pp. 1722-1733, 1992.
16. *Sinniah D., Bunin N.J.*: Hyperleukocytosis. In: D'Angio G.J., Sinniah D., Meadows A.T., Evans A.E., Pritchard J. (Eds): *Practical Pediatric Oncology*. Willey-Liss, Inc., New York, NY, pp. 37-39, 1992.
17. *Sinniah D., Womer R.B.*: Metabolic emergencies. In: D'Angio G.J., Sinniah D., Meadows A.T., Evans A.E., Pritchard J. (Eds): *Practical Pediatric Oncology*. Willey-Liss, Inc., New York, NY, pp. 41-46, 1992.
18. *Slichter S.J.*: Principles of Platelet transfusion therapy. In: Hoffman R., Benz E.J., Jr, Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J. (Eds): *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, pp. 1610-1622, 1992.
19. *Snyder E.L.*: Transfusion reactions. In: Hoffman R., Benz E.J., Jr, Shattil S.J., Furie B., Cohen H.J. (Eds): *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone Inc., New York, NY, pp. 1644-1651, 1992.
20. *Taylor C.M., Monnens L.A.H.*: Advances in haemolytic uraemic syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 78, 190-193, 1998.
21. *Žipursky A., Bowman J.M.*: Isoimmune hemolytic diseases. In: Nathan D.G., Oski F.A. (Eds): *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th Edn. WB Saunders Co., Philadelphia, PA, pp. 44-73, 1992.



Megrendelőlap

(Focus Medicinae)

Alulírott postai úton megrendelem a **Focus Medicinae** című kiadvány számát, példányban 600,- Ft/pld. áron.

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: Dursusz Bt.
1106 Budapest, Juhász u. 47/A.
Telefon/Fax: 262-8688

Leukocita-deplációs szűrők alkalmazása a transzfúziológiában, a vérkészítmény-előállításban, a hematológiai és az intenzív terápiás gyakorlatban

A Biotest Hungaria Kft. által forgalmazott fehérvérsejt-deplációs szűrők a Fresenius Transfusions GmbH termékei, amelyek vörösvértest-, és vérlemezke-koncentrátumok, valamint teljes vér szűrésére alkalmasak.

A szűrőket jó működési hatások, egyszerű kezelés, időmegtakarítás és minimális vérvesztés jellemzi. Az alkalmazott ovális szűrőház számítógépes modellezés alapján készült, minél kisebb sejtvesztést, lamináris áramlási tulajdonságokat garantál, valamint lehetővé teszi a szűrés folyamatát szabad szemmel történő követését. A töltési folyamat 60 másodperc alatt, kizárólag hidrosztatikai nyomás segítségével történik.

A szűrők segítségével a vérkomponensek leukocita-kontaminációja csökkenthető, így a következő mellékhatások, mint a nem-hemolitikus, lázas transzfúziós-reakció (politranszfundált betegek), HLA-tulajdonságok elleni primer alloimmunizáció (transzplantáció), vérlemezke ellen kialakuló refrakter állapot, ARDS, IRDS, fehérvérsejtekhez kapcsolódó fertőzések átvitele (CMV, baktériumok), Graft-versus-host-betegség (immunszupprimált betegek) valamint az immunszuppresszió kialakulása elkerülhető vagy ezek valószínűsége csökkenthető.

A Biofil szűrőcsalád tagjai:

1. **BioR BBS** - fehérvérsejt-deplációs szűrők vörösvértest-készítményekhez, transzfúziós központok számára
2. **BioR BS** - fehérvérsejt-deplációs szűrők vörösvértest-készítményekhez, klinikai (ágymelletti) használatra normál valamint neonatológiai és pediátriai használatra
3. **BioP BBS** - fehérvérsejt-deplációs szűrők vérlemezke-készítményekhez, transzfúziós központok számára
4. **BioP BS** - fehérvérsejt-deplációs szűrők vérlemezke-készítményekhez, klinikai (ágymelletti) használatra
5. **BioM** - mikroaggregátumszűrő

BioR fehérvérsejtszűrők Transzfúziós Központok (bloodbank-side) számára

A BioR 01 BBS fehérvérsejtszűrők egy egység vörösvértestkoncentrátum és teljes vér laboratóriumi leukocitamentesítésére szolgálnak.

A BioR BBS szűrőcsalád tagjai:

BioR01 BBS, BioR01 plus BBS, BioR01 max BBS, BioR01 plus BB (zsák nélkül)

A BioR BBS szűrőcsalád jellemzői:

Filtrációs kapacitás: egy egység vörösvértestkoncentrátum vagy teljes vér

A leukocitaszűrés határfoka: >log 3(-), log 4.8 (plus), >log 5 (max)

Filtértérfogat: 35 ml

Filtrációs veszteség: kb. 23 ml

Filtrációs idő: kb. 8 perc

Maximálisan megengedett nyomás: 300Hgmm

Mindhárom típus integrált mikroaggregátumszűrővel (40 µm) készül

Gamma sterilizált, pirogénmentes, egyszerhasználatos

BioR fehérvérsejtszűrők ágymelletti (bedside) használatra

A BioR 01/02 BS fehérvérsejtszűrők egy vagy két egység vörösvértestkoncentrátum és teljes vér ágymelletti leukocitamentesítésére szolgálnak.

A BioR BS szűrőcsalád tagjai:

BioR01 BS, BioR01 plus BS, BioR01 plus BS PF, BioR01 max BS, BioR01 max BS PF, BioR02 BS, BioR02 plus BS, BioR mini

A BioR BS szűrőcsalád jellemzői:

Filtrációs kapacitás: egy (BioR01), két (BioR02) egység vagy 60 ml (BioR mini) vörösvértestkoncentrátum vagy teljes vér

A leukocitaszűrés határfoka:

BioR01 BS, BioR02 BS: >log 3

BioR02 plus BS, BioR mini: >log 4

BioR01 plus BS, BioR01 plus BS PF: log 4.8

BioR01 max BS, BioR01 max BS PF: >log 5

A PF kiterjesztés 200 µm pórusnagyságú előszűrőt jelöl. Filtértérfogat: 35 ml (01 egységes), 45 ml (02 egységes), 10 ml (BioR mini)

Filtrációs veszteség: kb. 23 ml, 2-4 ml (BioR mini)

Filtrációs idő: kb. 8 perc

Maximálisan megengedett nyomás: 300 Hgmm

Mindegyik típus integrált mikroaggregátumszűrővel (40 µm) készül

Gamma sterilizált, pirogénmentes, egyszerhasználatos

BioP fehérvérsejtszűrők Transzfúziós Központok (bloodbank-side) számára valamint ágymelletti (bedside) használatra

A BioP fehérvérsejtszűrők 8-12 egység vérlemezkekoncentrátumhoz vagy 1 aferéziskoncentrátumhoz használhatók.

A BioP BBS szűrőcsalád tagjai:

BioP plus BBS poliolefin zsákkal (használható 8 random egység vérlemezkekoncentrátumhoz vagy 1 aferéziskoncentrátumhoz)

BioP plus BBS PF (használható 8 random egység vérlemezkekoncentrátumhoz vagy 1 aferéziskoncentrátumhoz)

A BioP BS szűrőcsalád tagjai:

BioP plus BS PF (használható 10 random egység vérlemezkekoncentrátum, vagy 1 aferéziskoncentrátumhoz)

BioP 10 BS (használható 12 random egység szűréséhez, de nem használható aferéziskoncentrátumhoz)

A BioP szűrőcsalád jellemzői:

A leukocitaszűrés határfoka: >log 4, Bio10 BS esetén >log 3)

Filtértérfogat: 15 ml

Filtrációs veszteség: 7-10 ml

Thrombocitavesztés: 10 %

Filtrációs idő: kb. 5 perc

Maximálisan megengedett nyomás: 300Hgmm

Prefilter vérlemezkeaggregátumokhoz: 160 µm

Mindegyik típus integrált mikroaggregátumszűrővel (40 µm) készül

Gamma sterilizált, pirogénmentes, egyszerhasználatos

Thrombocyta alloantitestek kimutatásának jelentősége a szubsztitúciós terápiában

Dr. Stenszky Valéria

Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat

Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet Vértranszfúziós Intézete, Debrecen

Összefoglalás: A thrombocyta alloantigének két nagy csoportra oszthatók. Az első csoportba tartoznak azok az antigének, amelyek rajta vannak a thrombocytákon és más sejteken, pl. ABO rendszer és a HLA I. osztályának antigénjei. A második csoportban vannak a thrombocyta specifikus antigének. A thrombocyta alloantigének ellen képződött alloantitestek öt kiemelkedően fontos klinikai állapotot idézhetnek elő, így: a foetális és újszülöttkori alloimmun thrombocytopeniát, posttranszfúziós purpurát, passzív alloimmun thrombocytopeniát, a transzplantációhoz társult thrombocytopeniát és hozzájárulnak a thrombocyta transzfúziók a thrombocyta refrakter állapot kialakításához. A mi módszerünk az, hogy a thrombocyta ellenanyagokkal rendelkező betegeknek "keresztpróba-kompatibilis" random thrombocyta szuszpenziót készítünk a kezelés első lépéseként.

Kulcsszavak: thrombocyta alloantigének, HLA-I, alloantitestek, thrombocytopenia, thrombocyta refrakter állapot, random thrombocyta szuszpenzió

Az utóbbi három évtizedben nagy előrehaladás történt a thrombocyta alloantigének megismerésében és tipizálásának lehetőségében. Az első thrombocyta antigéneket szerológiai és immunkémiai módszerek segítségével ismerték meg. A DNS technika alkalmazása lehetővé tette a thrombocyta specifikus antigének molekuláris szinten való megismerését.

A thrombocyta antigének megfelelő alloantitestekkel kimutathatók, melyek genetikailag determinált protein- vagy karbohidrát variációk a thrombocyták felületén. Két típust különböztetünk meg: az első típushoz olyan antigének tartoznak, melyek a thrombocytákon kívül más sejteken is előfordulnak; így a vörösvérsejteken, fehérvérsejteken és szövetekben. Ide soroljuk az igen polimorf HLA rendszer I. osztályának antigénjeit is. A második típushoz olyan antigének tartoznak, amelyek specifikusak a thrombocytákra, de megtalálhatók az endotel-, és simaizom sejteken valamint fibroblastokon. Elnevezésük a Human Platelet Alloantigen (HPA) rövidítéséből származik.

Az első thrombocyta antigént, mely klinikai szempontból is igen fontos 1959-ben van Loghem és mtsai (16) fedezték fel, amely a Zw^a ($P1^{A1}$, HPA-1a) elnevezést kapta. Ezt az antigént egy olyan beteg klinikai képe kapcsán sikerült kimutatni, akinél post-transzfúziós purpura lépett fel. Azóta több, mint 20 thrombocyta specifikus antigént írtak le és a nomenklatura is többször változott (23) (1. táblázat).

Summary: Platelet alloantigens can be divided into two categories. One group of antigens is shared by platelets and other cells, e.g. antigens of the ABO-system and HLA class I antigens. The second group comprises the so called "platelet-specific" antigens. Platelet alloantigens can induce the formation of corresponding alloantibodies when exposed to phenotypically negative individuals. These antibodies are responsible for fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia, posttransfusion purpura, passive alloimmune thrombocytopenia and transplantation associated thrombocytopenia and may contribute to platelet transfusion refractoriness together with HLA alloantibodies. It is our policy to provide "crossmatch-compatible" platelets as the first line of treatment for all patients who are refractory to randomly selected platelets.

Keywords: platelet alloantigens, HLA class I, alloantibodies, thrombocytopenia, platelet refractoriness, random platelet suspension

Az antigének ellen képződött ellenanyagok fokozzák a thrombocyták destrukcióját, ami thrombocytopeniához vezet és haemorrhagiás diathesist okoz. Alloantitestek termelődhetnek terhesség és transzfúziók következtében, valamint ritkán transzplantáció kapcsán.

A thrombocyta alloantitestek öt kiemelkedően fontos klinikai állapotot idézhetnek elő.

Foetális és újszülöttkori alloimmun thrombocytopenia (FAIT). 500-1000 újszülöttről egy születik ezzel a betegséggel (30), melynek oka az anyai alloimmunizáció

új	Szisztéma régi	Antigének	Fenotípus frekvencia%
HPA-1*	$Zw(P1^A)$	1a(Zw^a , $P1^{A1}$) 1b(Zw^b , $P1^{A2}$)	98,1 31,6
HPA-2	Ko	2a(Ko^b) 2b(Ko^a , Sib^a)	99,9 16,7
HPA-3	Bak	3a(Bak^e) 3b(Bak^b)	87,6 63,8
HPA-4	Pen	4a(Pen^e) 4b(Pen^b)	>99,9 0
HPA-5**	Br	5a(Br^b) 5b(Br^r)	98,9 17,6

* Alloantitest 78%-ban képződik.
** Alloantitest 19%-ban képződik.

1. táblázat. Thrombocyta specifikus antigének (HPA)

ció a foetus apától öröklött antigénjei ellen. Az ellenanyag, - mely transzplacentálisan átjut a magzatba - okozza a thrombocyta destrukciót (26). Az újszülöttkori hemolitikus betegséggel szemben a károsodott újszülöttek fele első terhességből származik (19). A klinikai képet a thrombocytopenia és vérzés uralja az amúgy egészséges újszülöttnél. A bőr és a mucosa vérzései állnak előtérben, de az esetek 10-20 %-ában az intracranialis vérzés - legtöbbször még prenatalisan - fatális (19, 21). A kaukázusi populációban a FAIT 78 %-a anti Zw^a (HPA-1a) következtében alakul ki, 19 %-ban anti Br^a (HPA-5b) van jelen (9), a többi thrombocyta specifikus antigén ellen praktikusán nem termelődik (3 %) antitest ilyen esetekben. A legsúlyosabb vérzéseket a Zw^a antitestek okozzák (14).

A diagnózis felállítása könnyű, az apa thrombocytáit kell megfelelő körülmények között összehozni az anya savójával és mintegy keresztpróbát kell értékelni. Az újszülött kezelése iv. immunoglobulinnal történik (20). Ha nagyon alacsony a thrombocyta szám, akkor a leggyorsabban kivitelezhető a plazmamentes anyai thrombocyta adása. A foetális vérmintából a prenatalis diagnózis felállítása a gesztáció 20-22 hetében ajánlott, ha az előző terhességben FAIT fordult elő (13). Súlyos esetben ismételten intrauterin thrombocyta transzfúzióval jó eredményeket érnek el (7, 8,).

Post-transzfúziós purpura (PTP) ritka, de igen súlyos szövődmény (17, 25). Általában 50 év körüli, előző terhességük alatt alloimmunizálódott nőkben fordul elő. Ezzel ellentétben transzfúzió-indukált ellenanyag ritkán okoz PTP-t (10, 12). A klinikai kép jellegzetes, kifejezett thrombocytopenia, súlyos vérzések lépnek fel egy héttel az adott transzfúzió után. Letális vérzések komplikációk az esetek 5-10 %-ában fordulnak elő (12, 17). A patomechanizmus feltételezett, rejtélyes, hogy a saját thrombocyta miért megy tönkre egy alloantitest következtében. Különböző elképzelések vannak, pl. immunkomplex képződés, keresztreakáló autoantitestek és az alloantitestek pseudospecifitása (17). Thrombocyta transzfúzió rendszerint nem segít, mivel a beadott thrombocyta éppen úgy destruálódik, mint a saját. A jelenséget gyakran kíséri magas láz (12). A kezelésben iv. immunoglobulin adásával próbálkoznak (18).

Thrombocyta refrakter állapot állhat fenn, amikor a thrombocyta transzfúzió után nem emelkedik a beteg thrombocyta száma. Ez az állapot bizonyos klinikai események kapcsán léphet fel, így splenectomia után, intravasculáris coagulatio mellett, láz és Amphotericin-B adása után. A betegek egyharmadában immunológiai faktor a felelős, főleg **HLA alloimmunizáció** (1, 4), amely mellett **10-15 %-ban megjelenik thrombocyta specifikus alloantitest is**, különösen, ha thrombocyta transzfúzióban részesültek (29). Az ellenanyag specifitása különbözik a FAIT-ban találttól. Itt az ellenanyagok jelenléte anti Zw^b (HPA-1b) 55 %-ban és Br^a (HPA-5b) 30 %-ban (14).

A tartósan thrombocyta transzfúzióra szoruló betegek 30-70 %-ában alloimmunizáció következményeként refrakter állapot lép fel.

Passzív alloimmun thrombocytopenia akkor következhet be, ha a donor plazmájában - mivel a véradó alloimmunizált - thrombocyta specifikus alloantitest van (2). Eltérően a PTP-től a thrombocytopenia azonnal a transzfúzió után fellép és egy hét elteltével a thrombocyta szám normalizálódik. Ebben a szindrómában az irodalom HPA-1 (Zw^a) és HPA-5 (Br^a) antitest jelenlétéről számol be (2, 6). Minden érintett donor nő volt, akik korábban többször voltak terhesek.

Transzplantációval kapcsolatos thrombocytopeniát észleltek Panzer és mtsai (22) egy betegben csontvelő transzplantáció után. Kevert chimerizmus volt kimutatható, amikor a reziduális host lymphoid sejtek Zw^a antitestet termeltek a Zw^a pozitív graftból származó thrombocyták ellen. A thrombocyta szám iv. immunoglobulin adása és splenectomia elvégzése után normalizálódott. Hasonló esetet írtak le Br^a elleni alloimmunizáció alkalmával is (3).

Thrombocyta alloantigének tipizálása. Ami a thrombocyta ellenanyagok mellett a patogenetikai definíciót illeti az alloimmun thrombocytopeniás szindróma esetén a beteg antigén tipizálása feltétlenül szükséges.

A thrombocyta antigének azonosításának a nemzetközi standard módszerei még nincsenek egyértelműen kidolgozva (23, 28). A különböző laboratóriumok 73-94 %-os pontossággal dolgoznak, ami attól is függ, hogy milyen technikát alkalmaznak.

Szerológiai tipizálás, melyhez mindenképp előtérben a monospecifikus ellenanyagot tartalmazó savó szükséges. Sajnos annak a lehetősége limitált, hogy minden ismert thrombocyta specifikus antigénnek megfelelő antitest tartalmú savóval rendelkezünk. Szerencsére a klinikailag fontos antigének ellen gyakrabban képződik ellenanyag, amely megfelelő a tipizáláshoz. Elengedhetetlen, hogy e savók mentesek legyenek HLA antitestektől, mivel a thrombocyták felületén nagy mennyiségben vannak jelen a HLA antigének.

Az egyik jól használható technika a thrombocyta immunfluoreszcens teszt (5, 27), melyet mikroszkóppal vagy flow citometriánál lehet értékelni. A különböző ELISA technikák széles skálája kapható a kereskedelemben (15). A kevert passzív hemagglutinációs módszer jó eredményeket ad megfelelően felszerelt gyakorlott laboratóriumokban (11, 24).

A **géntechnika** bevezetése óriási lépésekkel vitte előre a tudomány ezen ágát is. Az RFLP (restriction fragment length polymorphism) analízis tette lehetővé 9 thrombocyta polimorf szisztéma identifikálását. A többi használatos DNS technikát is alkalmazzák a kutatásban és gyakorlatban (ASO, SSP, OLA, SSCP, PHFA) (14).

Thrombocyta alloantitestek kimutatása a transzfúziós gyakorlat egyik fontos feladata. Itt kétfajta ellenanyagról lehet szó; a HLA és a thrombocyta specifikus antigének ellen irányuló antitestekről. A lymphocytáktól a cytotoxicitási mikromódszer segítségével - melyet minden transzplantációs immunológiai laboratórium rutinszerűen használ - a HLA I. osztály antigénjeit, illetve antitestjeit könnyen ki lehet mutatni.

A thrombocyta specifikus ellenanyagok vizsgálatának módszereit két nagy csoportba lehet osztani:

Indirekt vizsgálatok, melyek mérik

- 1) az ellenanyaggal fedett trombocyták interakcióját más sejtekkel,
- 2) a trombocytafunkció gátlását,
- 3) az ellenanyagok által indukált aggregációt vagy sejtlyízist.

Direkt módszerek, melyek mérik a trombocytákhoz kötődött immunglobulinokat többféle módon

- a) a trombocytalízist követő IgG mérésével,
- b) kétlépéses vizsgálattal, mely áll a komplement-lízis gátlásából vagy immunradiometriás technikából,
- c) ELISA módszerrel,
- d) szolid fázisú vörösvérsejt adherenciával.

Minden módszernek van előnye és hátránya. A legfontosabb az, hogy az eredmény reprodukálható, megbízható, érzékeny és gyors legyen.

Ahhoz, hogy az alloimmunizált beteg számára megfelelő trombocytát válasszunk, lehetőleg olyan módszerre van szükség, amely mind a HLA, mind a trombocytá specifikus ellenanyagot kimutatja. Ilyen a Kiefel és mtsai által kifejlesztett MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigens), a Biotest által gyártott és forgalmazott Thrombomatch EIA (enzyme immunoassay), a szolid fázisú vvs adherencia teszt (Capture-P, Immucor) stb. ezek a tesztek szenzitívek. Ha ilyen módszerekkel negatív eredményt kapunk, akkor számíthatunk a terápiás sikerre. Ha a donor trombocytáival elvégezzük a megfelelő keresztpróbát és így kompatibilis donort találunk, akkor nagyon fontos, hogy meggyőződjünk a post-transzfúziós eredményességről, amit úgy kapunk meg, hogy a trombocytá transzfúzió után egy, majd 18-24 óra múlva megszámláljuk a beteg trombocytá számát.

Minden keresztpróba kompatibilis transzfúzió után egy óra múlva megkaphatjuk az eredményesség értékét, ha korrigált incrementet (CCI) számolunk a következő képlet segítségével:

$$CCI = \frac{(Plt_{post} - Plt_{pre}) \times BSA}{Plt_{unit}}$$

ahol a Plt_{post} = post-transzfúziós trombocytá szám (ml),
 Plt_{pre} = pretranszfúziós trombocytá szám (ml),
 Plt_{unit} = donor egységnyi trombocytá szám ($\times 10^{11}$),
 BSA = test felület (m^2).

A mi módszerünk Intézetünkben a következő, ha trombocytá refrakter betegnek trombocytá koncentrátumra van szüksége: nem teszteljük rutinszerűen a HLA és trombocytá specifikus alloantitestek jelenlétét különböző módszerekkel, hanem random vagy ferézises trombocytá koncentrátumot választunk. Erre a Thrombomatch enzim immunoassayt használjuk, amely gyors, egyszerű és reprodukálható eredményt ad. Kimutatja az IgG típusú HLA és trombocytá reaktív ellenanyagot. A beteg savójához választott trombocytát **keresztpróba kompatibilis** készítménynek nevezzük.

Thrombocyta szuszpenzióhoz szükséges	teljes vér	thrombocyta dús plazma	thrombocyta koncentrátum
centrifugálás	-	1 x	2 x
thrombocyta egységenként	80×10^9	60×10^9	40×10^9
volumen	1 (500 ml)	1/1 (250 ml)	1/10 (50 ml)
hány donor szükséges 2,5x10 ¹¹ trombocytá nyéréséhez	3 - 4	4 - 5	6 - 7

Egy thromboferézis: egy donortól 10 egység vérből készült trombocytá koncentrátuma

Egy felnött beteg terápiás trombocytá szükséglete: $2,5 \times 10^{11}$

A Thrombomatch ELISA teszt a következőképpen készül:

- 1) A donor trombocytá szuszpenzióját a beteg savójával, illetve plazmájával microplate-ben inkubáljuk, majd a nem specifikusan kötődött ellenanyagokat mosással eltávolítjuk.
- 2) Az antigén-antitest komplexet enzimmel jelzett monoklonális anti-humán IgG-vel hozzuk össze.
- 3) Az ellenanyag kötődését egy enzim szubsztrát segítségével, színreakcióval tesszük láthatóvá, melyet 492 nm-en fotométerrel olvasunk le pozitív és negatív kontroll jelenlétében.

Irodalomjegyzék

1. Alcorta I. Pereira A., Ordinas A.: Clinical and laboratory factors associated with platelet transfusion refractoriness: a case-control study. Br. J. Haematol., 93, 220-224, 1996.
2. Ballem P.J., Buskard N.A., Decary F. et al.: Post-transfusion purpura secondary to passive transfer of anti-Pl^{A1} by blood transfusion. Br. J. Haematol., 66, 113-114, 1987.
3. Bierling P., Pignon J.M., Kuentz M. et al.: Thrombocytopenia after bone marrow transplantation caused by a recipient origin Br^a alloantibody: presence of mixed chimerism 3 years after the graft without hematologic relapse. Blood, 83, 274-279, 1994.
4. Bishop J.F., McGrath K., Wolf M.M. et al.: Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. Blood, 71, 383-387, 1988.
5. von dem Borne, A.E.G.K., Verheugt, F.W.A., Oosterhof, F. et al.: A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies. Br. J. Haematol., 39, 195-207, 1978.
6. Brunner-Bollinger S., Kiefel V., Horber F.F. et al.: Antibody studies in a patient with acute thrombocytopenia following infusion of plasma containing anti-Pl^{A1}. Am. J. Hematol., 56, 119-121, 1997.
7. Giers G., Hoch J., Bauer H. et al.: Therapy with intravenous immunoglobulin G (ivIgG) during pregnancy for fetal alloimmune (HPA-1a(Zw^a) thrombocytopenic purpura. Prenatal Diagnosis, 16, 495-502, 1996.
8. Kaplan C., Daffos F., Forestier F. et al.: Management of alloimmune thrombocytopenia: antenatal diagnosis and in utero transfusion of maternal platelets. Blood, 72, 340-343, 1988.
9. Kaplan C., Morel-Kopp M.-C., Kroll H. et al.: HPA-5b (Br^a) neonatal alloimmune thrombocytopenia: clinical and immunological analysis of 39 cases. Br. J. Haematol., 78, 425-429, 1991.
10. Kiefel V., Santoso S., Glockner W.M. et al.: Posttransfusion purpura associated with an anti-Bak^b. Vox Sang., 56, 93-97, 1989.
11. Kiefel V., Mueller-Eckhardt C.: Report on the fifth international society of blood transfusion platelet serology workshop. Transfusion, 33, 65-69, 1993.

12. Kroll H., Kiefel V., Mueller-Eckhardt C.: Post transfusionelle Purpura: Klinische und immunologische Untersuchungen bei 38 Patientinnen. *Infusionsther. Transfusionsmed.*, 20, 198-204, 1993.
13. Kroll H., Kiefel V., Giers G. et al.: Current concepts of diagnosis and treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia - an international survey. *Infusionsther. Transfusionsmed.*, 22 (suppl. 1.), 77-79, 1995.
14. Kroll H., Kiefel V., Santoso S.: Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sang.*, 74, 345-354, 1998.
15. Leporrier M., Dighiero G., Auzemery M. et al.: Detection and quantification of platelet-bound antibodies with immunoperoxidase. *Br. J. Haematol.*, 42, 605-611, 1979.
16. van Loghem J.J., Dorfmeijer H., van der Hart, M. et al.: Serological and genetical studies on a platelet antigen (Zw). *Vox Sang.*, 4, 161-169, 1959.
17. Mueller-Eckhardt C.: Post-transfusion purpura. *Br. J. Haematol.*, 64, 419-424, 1986.
18. Mueller-Eckhardt C., Kiefel V.: High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited. *Blut*, 57, 163-167, 1988.
19. Mueller-Eckhardt C., Kiefel V., Grubert A. et al.: 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet*, 1, 363-366, 1989.
20. Mueller-Eckhardt C., Kiefel V., Grubert A.: High-dose IgG treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blut*, 59, 145-146, 1989.
21. Muller J.Y., Reznikoff-Etienvant M.F., Patereau C. et al.: Thrombopenies neonatales allo-immunes. Etude clinique et biologique de 84 cas. *Presse Medicale*, 14, 83-86, 1985.
22. Panzer S., Kiefel V., Bartram C.R. et al.: Immune thrombocytopenia more than year after allogeneic marrow transplantation due to antibodies against donor platelets with anti-PI^{A1} specificity: evidence for a host-derived immune reaction. *Br. J. Haematol.*, 71, 259-264, 1989.
23. Santoso S., Kiefel V.: Human platelet-specific alloantigens: update. *Vox Sang.*, 74, 249-253, 1998.
24. Shibata Y., Juji T., Nishizawa Y. et al.: Detection of platelet antibodies by a newly developed mixed agglutination with platelets. *Vox Sang.*, 41, 25-31, 1981.
25. Shulman N.R., Aster R.H., Leitner A. et al.: Immunoreactions involving platelets. Post-transfusion purpura due to a complement-fixing antibody against a genetically controlled platelet antigen. A proposed mechanism for thrombocytopenia and its relevance in "autoimmunity". *J. Clin. Invest.*, 40, 1597-1620, 1961.
26. Shulman N.R., Marder V.J., Hiller M.C. et al.: Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic and clinical studies. *Prog. Hematol.*, 4, 222-304, 1964.
27. Schneider, W., Schnaidt, M.: The platelet adhesion immunofluorescence test: a modification of the platelet suspension immunofluorescence test. *Blut*, 43, 389-392, 1981.
28. Teramura G., Slichter S.J.: Report on the sixth international society of blood transfusion platelet serology workshop. *Transfusion*, 36, 75-81, 1996.
29. Wernet D., Schnaidt M., Mayer G. et al.: Serological screening, using three different test systems of platelet-transfused patients with hematologic-oncologic disorders. *Vox Sang.*, 65, 108-113, 1993.
30. Williamson, L.M.: Screening programmes for foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.*, 74, 385-389, 1998.



Megrendelőlap

(Focus Medicinae)

Alulírott postai úton megrendelem a **Focus Medicinae** című kiadványt évre, példányban. A folyóirat éves előfizetési díja: 2000,- Ft

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: Dursusz Bt.
1106 Budapest, Juhász u. 47/A.
Telefon/Fax: 262-8688

Folyóiratreferátumok

Zhang T., Janagawa H., Oki I., Nakamura Y., Yashiro M., Ojima T., Tanihara S.

A Kawasaki betegség kardiális szövődményeihez kapcsolt tényezők

(Eur.J.Pediatr., 158, 694-697, 1999.)

A Kawasaki betegség 10-15%-ban jár kardiális következménnyel, mely lehet a koszorús erek tágulata vagy stenosisa, myocardialis infarctus, valvuláris elváltozás. Ezek közül a koszorúerek óriás aneurysmája a legrosszabb prognózisú. A kardiális szövődmények a Kawasaki betegség kezdete után 1 hónappal jelentkeznek. Szerzők a gamma-globulin szerepét vizsgálták a kardiális szövődmények megelőzésében. 35 210 betegük 83 %-át kezelték gamma-globulin 1000 mg/kg vagy 2000 mg/kg dóziséval. Megállapították, hogy a kardiális elváltozásokat, s különösen az óriás aneurysmákat megelőző hatás eredményessége szignifikánsan kisebb volt, ha a gamma-globulin kezelést a betegség 8. napján vagy annál később kezdték. Lényeges volt annak hatása is, hogy a fenti gamma-globulin adagot mekkora napi részletekben adták be. Az 1000 mg/kg adagnak 3 vagy több napra húzódnó beadása a preventív hatás csökkenésével járt.

Prof. Schuler Dezső

Assa A., Watemberg N., Bujanover Y., Lerman-Sagie T.

Demyelinatív agytörzsi encephalitis intravénás immunglobulin terápiája

(Pediatrics, 104, 301-304, 1999.)

A demyelinizációval járó encephalitis ritka kórkép, mely immunmechanizmusra vezethető vissza. Lokalizált és disszeminált formája ismeretes, mely utóbbit akut disszeminált encephalomyelitisnek neveznek. Különböző virális vagy bakteriális infekciók után néhány nappal vagy héttel kezdődik a folyamat: a fehérállományt érinti periventriculáris infiltrációval és demyelinizációval. Differenciál-diagnózis szempontjából tumor, agyvérzés és sclerosis multiplex jön leginkább szóba. Kezelésre általában kortikoszteroidokat alkalmaznak, de akut disszeminált encephalomyelitis két esetében intravénás immunglobulin kezelés bizonyult eredményesnek. Szerzők egy öt és fél éves és egy hat és fél éves gyermek esetét közlik, akiknél az agytörzsből volt kimutatható demyelinizációs góc. A kezdeti tünet az egyik gyermeknél hemiplegia, a másik gyermeknél facialis paresis és bizonytalan járás volt. Öt napos intravénás globulin kezeléssel (összdózis: 2,0 g/kg) két napon belül látványos

javulást értek el. A hatást a gammaglobulinban lévő antitesteknek az autoimmun antitestekhez és a T, B sejtek antigénreceptoraihoz való kötődésével magyarázzák, mely az autoantitestek termelését csökkenti. A szerzők a demyelinizációval járó encephalitisek kezelésére elsősorban az intravénás gamma-globulint ajánlják.

Prof. Schuler Dezső

Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C., Williams J.R., Knight G.J., Gagnon J., O'Heir C.E., Mitchell M.L., Hermos R.J., Waisbren S.E., Faix J.D., Klein R.Z.

A terhesség alatti anyai pajzsmirigy deficiencia és a gyermek későbbi neurofiziológiai fejlődése

(New Engl.J.Med., 341, 549-55, 1998)

Mintegy 100 éve ismeretes, hogy a terhesség alatti jóddhiány okozta hypothyreosis mentális retardációt okozhat a gyermekben. Ma a fejlett országokban az anyai hypothyreosis leggyakrabban a krónikus autoimmun thyreoiditis következménye, s a thyroidea elleni antitestek a placentán átjutva a magzat-, illetve az újszülött pajzsmirigyének működését is befolyásolhatják. Szerzők jelen munkájukban az anyák terhesség alatti latens vagy elégtelenül kezelt hypothyreosisának következményeit vizsgálták a gyermekekre nézve. Az anyai pajzsmirigy működését a terhesség alatt levett és tárolt vérből a TSH és tiroxin szint meghatározásával tanulmányozták, majd e terheségből született gyermekeknel 7-9 éves korban 15 neuropszichológiai teszttel vizsgálták az intelligenciát: figyelem-, beszéd-, olvasás képességet, iskolai teljesítményt és a vizuális motor performációt. 25216 terhes nő közül 62-ben találtak magasabb TSH koncentrációt. Ezek közül 48 terhes nőnél a terhesség idején nem tudtak hypothyreosisról, s így ezek kezelésben sem részesültek. 62 hypothyreoticus asszony gyermekeinek vizsgálatát 124 illetett kontroll gyermekével hasonlították össze. Az újszülöttkori hypothyreosis szűrővizsgálat minden esetben normális eredményt mutatott. Ennek ellenére a 48 kezeletlen (latens) hypothyreoticus nő gyermekei közül 19 %-uknál volt az IQ 85 vagy az alatti, míg a kontrolloknál csupán 5 %-ban találtak hasonlóan alacsony IQ értéket. A 48 kezeletlen nő közül 11 évvel a terhesség után 64 %-ban diagnosztizáltak hypothyreosist, míg kontrollokban mindössze 4 %-ban. Szerzők szerint a terhes nők hypothyreosis vizsgálata az első trimeszterben az anyai latens hypothyreosis felderítésével mind gyermekeik normális pszichés fejlődése, mind az anyai hypothyreosis korábbi kiderítése céljából indokolt lenne.

Prof. Schuler Dezső

Sort P., Navasa M., Arroyo V., Aldeguer X., Planas R., Ruiz-del Arbol L., Castells L., Vargas V., Soriano G., Guevara M., Gines P., Rodes J.

A human albumin hatása a vesekárosodásra és a mortalitásra cirrhotikus és spontán bakteriális peritonitises betegek esetén

Cirrhotikus betegek spontán bakteriális peritonitisében gyakran károsodik a vesefunkció. Ez a károsodás valószínűleg az artériás vérnyomás csökkenésével áll összefüggésben és magas halálozási aránnyal jár. A szerzők vesekárosodásnak a vesefunkció irreverzibilis csökkenését tekintették. 126 beteget kezeltek intravénás cefotaximmal (63 beteg), illetve cefotaxim és intravénás albumin kombinációjával (63 beteg). A cefotaximot naponta a szérum kreatinin értékétől függő dózisban ad-

ták, míg a human albumint kétszer, a diagnózis felállításakor (1,5 g/tskg) és a 3. napon 1g/tskg mennyiségben. Az infekció a cefotaxim csoportban 59 esetben (94%) gyógyult, míg a cefotaxim + albumin csoportban 62 esetben (98%, $p=0,36$). Vesekárosodás a cefotaxim kezelt betegek közt 21-nél (33%), míg a kombinált kezelés esetén 6-nál (10%) alakult ki ($p=0,002$). 18 beteg (29%) halt meg a cefotaxim csoportból a kórházi kezelés alatt, míg a cefotaxim + albumin csoportban csak 6 (10%, $p=0,01$). 3 hónap múlva a halálozási arány 41% volt (26 beteg) a cefotaxim, és 22% (14 beteg) a kombinált kezelésű csoportban ($p=0,03$). A csak antibiotikumot kapott betegek között a plazma renin aktivitása magasabb volt, mint azoknál, akik albumint is kaptak. A szerzők jelen tapasztalatokból azt a következtetést vonták le, hogy az albumin alkalmazásával az említett betegségben szignifikánsan csökkenthető a vesekárosodás kialakulása és a halálozás.

Dr. Szolnoky Miklós



*Békés, boldog karácsonyt és sikerekben gazdag új évet kíván
a Szerkesztőbizottság és a Kiadó*