

MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITET U BEOGRADU

BAZIČNA I KLINIČKA TRANSFUZIOLOGIJA

Urednici:

Mirjana Kovač
Bela Balint
Gradimir Bogdanović

Saradnici (autori):

Mirjana Kovač, Bela Balint, Gradimir Bogdanović, Vojislav Lukić, Nada Vasiljević, Nataša Vavić, Vesna Libek, Milica Jovičić, Marija Romić, Danijela Miković, Olivera Savić, Valentina Đorđević, Dragica Radojković, Snežana Jovanović Srzentić, Iva Đilas, Zorana Andrić, Ružica Simonović, Branko Čalija, Lidija Mijović, Nebojša Lađević, Ivan Palibrk, Jelena Veličković, Vesna Antonijević, Dejan Nešić, Ljubinka Nikolić, Olivera Šerbić

Recenzenti:

Prof. dr Nada Suvajdžić Vuković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Prof. dr Milena Todorović Balint, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Prof. dr Vera Pravica, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Izdavači: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Akademska misao, Beograd

Tehnički urednik: Aleksandar Mandić

Lektor: Nataša Ranković

Štampa: Planeta print, Beograd

Tiraž: 500 primeraka

Izdanje 2020. godina

© Copyright Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2020.

ISBN 978-86-7117-599-9

Urednici:
Mirjana Kovač
Bela Balint
Gradimir Bogdanović

BAZIČNA I KLINIČKA TRANSFUZIOLOGIJA

AUTORI UREDNICI

MIRJANA KOVAČ, *dr sc. med., transfuziolog hematolog, viši naučni saradnik Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

BELA BALINT, *dr sc. med., transfuziolog hematolog, redovni profesor, naučni savetnik Instituta za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU; IKVB Dedinje, Beograd*

GRADIMIR BOGDANOVIĆ, *dr sc. med., transfuziolog*

AUTORI

VOJISLAV LUKIĆ, *dr med., transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

NADA VASILJEVIĆ, *dr sc. med., transfuziolog*

NATAŠA VAVIĆ, *dr sc. med., transfuziolog, naučni saradnik Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za transfuziju krvi Srbije*

VESNA LIBEK, *dr sc. med., klinički transfuziolog, KBC Zemun*

MILICA JOVIČIĆ, *mr sc. med., transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

MARIJA ROMIĆ, *dr sc. farm., klinički farmaceut*

DANIJELA MIKOVIĆ, *dr sc. med., transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

OLIVERA SAVIĆ, *dr sc. med., transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

VALENTINA ĐORĐEVIĆ, *dr sc., molekularni biolog, viši naučni saradnik Biološkog fakulteta u Beogradu, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Beograd*

DRAGICA RADOJKOVIĆ, *dr sc., molekularni biolog, naučni savetnik Biološkog fakulteta u Beogradu, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Beograd*

SNEŽANA JOVANOVIĆ SRZENTIĆ, *dr sc. med., transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

IVA ĐILAS, *dr med., transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

ZORANA ANDRIĆ, *dr sc. med., transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

RUŽICA SIMONOVIĆ, *mr sc., molekularni biolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

BRANKO ČALIJA, *mr sc. med., klinički transfuziolog*

LIDIJA MIJOVIĆ, *dr med., klinički transfuziolog, Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd*

NEBOJŠA LAĐEVIĆ, *dr sc. med., anesteziolog, prof. Medicinskog fakulteta u Beogradu, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, KCS, Beograd*

IVAN PALIBRK, *dr sc. med., anesteziolog, doc. Medicinskog fakulteta u Beogradu, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, KCS, Beograd*

JELENA VELIČKOVIĆ, *dr sc. med., anesteziolog, asistent Medicinskog fakulteta u Beogradu, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, KCS, Beograd*

VESNA ANTONIJEVIĆ, *dr sc. med., anesteziolog, asistent Medicinskog fakulteta u Beogradu, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, KCS, Beograd*

DEJAN NEŠIĆ, *dr sc. med., prof. Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za Medicinsku fiziologiju, Beograd*

LJUBINKA NIKOLIĆ, *dr sc. med., klinički transfuziolog, GAK Višegradska, Beograd*

OLIVERA ŠERBIĆ, *dr sc. med., transfuziolog, Institut za majku i dete, Beograd*

PREDGOVOR

Čovek mora da razvija smisao za dobro. Učiniti sebe boljim, obrazovati se – to je glavni zadatak ljudskog života.

Kant

Znanja koja smo stekli, ne treba da liče na veliku prodavnicu u neredu i bez inventara, treba da znamo šta sve imamo i da se njime služimo prema potrebi.

Seneka

Louis Diamond rekao je da transfuziona medicina predstavlja najveće medicinsko dostignuće 20. veka, a njen razvoj bio je preduslov za razvoj svih hirurških grana. Za razliku od ostalih grana medicine u čijem fokusu interesovanja je pacijent, u transfuzionoj medicini su to pacijent i davalac krvi (zdrava osoba). Shodno tome, u ovoj oblasti postoje tri bitna elementa – davalac krvi, pacijent i zdravstveni radnici koji posreduju između dva prethodna elementa.

Imajući u vidu da je davalac krvi, odnosno zdrav čovek, jedini izvor dragocene tečnosti neophodne za pripremu odgovarajuće komponente krvi koja predstavlja ključni element suportivne terapije u mnogim oblastima medicine, pred transfuziologe se postavlja veoma važan zadatak da, kroz poštovanje postojećih procedura u transfuziološkoj službi, obezbede kvalitetne produkte uz maksimalnu iskoristljivost uzete krvi. S druge strane, treba voditi brigu o zdravlju onih koji predstavljaju jedini izvor krvi. Interes svih nas je da stalnom brigom i unapređenjem sistema kontrole dobrovoljnih davalaca krvi doprinesemo obezbeđenju njihovog zdravlja, a samim tim i dovoljnih količina sigurne krvi. Ovo je posebno važno imajući u vidu činjenicu da napredak nauke i medicine utiče na produženje životnog veka, ali takođe i da taj trend u populaciji uslovljava porast incidencije obolevanja od kardiovaskularnih i malignih bolesti, što povećava potrebe za transfuziološkom terapijom. Prema našim zakonskim odredbama davanje krvi je dobrovoljno, besplatno i anonimno. Iako gotovo polovina stanovništva može da daje krv, taj se procenat ipak svede na 3–5 % onih koji su voljni da svoju humanost iskažu kroz davanje krvi. Stoga primena krvi mora da bude krajnje racionalna i opravdana i treba da se primeni kada postojećim alternativama alogenoj krvi nismo u mogućnosti da zbrinemo pacijenta.

U fokusu transfuzione medicine je i pacijent. Lečenje pacijenata je složen i zahtevan proces koji zahteva maksimalnu posvećenost i korišćenje svih dostupnih znanja i raspoloživih dijagnostičkih i terapijskih procedura. Treba napomenuti da je transfuziološka terapija samo deo terapijskog tretmana pacijenata i predstavlja vid suportivne terapije sa ograničenim efektom koji traje onoliko dugo koliko se transfundovane komponente nalaze u cirkulaciji pacijenta. Krv ima simbolično i sugestivno dejstvo i od samih početaka primene transfuzije pacijenti veruju da će im taj vid lečenja pomoći. Transfuziono lečenje je najčešće uspešno i daje pozitivne efekte, ali je na žalost taj efekat kratkotrajan. Takođe, moramo imati u vidu nepovoljne efekte transfuzije i nastojati da se primena transfuziološke terapije obezbedi kod onih pacijenata kod kojih njena primena ima veću korist nego štetu. Međutim, treba istaći da je efekat transfuziološke terapije teško merljiv, s obzirom da se ona često istovremeno primenjuje sa drugim terapijskim sredstvima.

Biomedicinska istraživanja utiču u značajnoj meri na promene i napredak u oblasti transfuzione medicine. Transfuziona medicina više nije samo ograničena na imunoematološka ispitivanja krvnih grupa i lečenje pacijenata jednostavnim izdavanjem trebovane komponentne terapije. Nova saznanja u oblasti biomedicine i njihova primena u transfuziji daju nove mogućnosti u dijagnozi i terapiji različitih bolesti i stanja. To se pre svega odnosi na primenu savremenih dijagnostičkih metoda kao što su protočna citometrija ili genske PCR metode koje daju mogućnost za detekciju antigena i antitela u eritrocitnim, trombocitnim, odnosno u HLA sistemu. PCR metode nam takođe daju mogućnost da utvrdimo tačnu gensku mutaciju koja dovodi do stukturane promene proteina koji ulaze u sastav krvi, i dovodi do obolevanja. S druge strane, moderne metode daju mogućnost detekcije infektivnih agenasa, primenom NAT testiranja, što direktno utiče na povećanje sigurnosti primenjene transfuzije. U oblasti proizvodnje stabilnih produkata od krvi tu su metode koje omogućavaju proizvodnju koncentrata faktora koagulacije sa poboljšanim karakteristika-

ma, što je značajno za pacijente sa različitim oblicima koagulopatija, zatim proizvodnja monoklonskih test antitela koji se primenjuju u različitim dijagnostičkim procedurama. Posebno treba istaći značaj procesa izdvajanja i primene matične ćelije hematopoeze, kao i sve terapijske procedure iz oblasti kliničke transfuzije koje se odnose na pre i posttransplantacioni period u kom su neophodne terapijske aferezne procedure radi poboljšanja ishoda u slučaju minor ili major inkompatibilnosti.

Treba istaći da je dugo vremena transfuziologija podrazumevala samo prikupljanje, proizvodnju komponenta i laboratorijsku dijagnostiku. Danas savremena medicina zahteva da se u lečenje pacijenata kao deo tima uključe specijalisti transfuziologije. S druge strane, tu potrebu uključivanja u lečenje pacijenata reguliše Zakon o transfuzijskoj medicini koji je u primeni od januara 2019. godine. Ovo je posebno važno za pojedine grane medicine kao što su kardiohirurgija, ortopedija, onkologija, pedijatrijska, urgentna medicina i transplantologija, gde transfuziolozi sa kliničkim iskustvom u pojedinim oblastima mogu značajno da doprinesu lečenju pacijenata, kroz različite vidove dijagnostičkih i terapijskih procedura koje značajno mogu smanjiti primenu krvi i poboljšati ishod lečenja. Takav pristup zahteva i adekvatno stručno usavršavanje lekara na specijalizaciji iz transfuziologije. U skladu s tim koncipiran je i ovaj udžbenik koji u dve odvojene celine, bazična i klinička transfuziologija, pruža sva potrebna teorijska znanja iz oblasti transfuziologije, što predstavlja solidnu osnovu za početak bavljenja modernom transfuziologijom koja danas objedinjuje veliki broj različitih oblasti: proizvodnju, laboratorijske dijagnostičke procedure, te kliničku primenu multidisciplinarnih znanja koja u toku specijalizacije treba da savlada budući specijalista transfuziologije.

Udžbenik Bazična i klinička transfuziologija ima 57 poglavlja. U pisanju je učestvovalo 26 autora iz šest naučnih i kliničkih ustanova, većina su članovi Katedre za transfuziologiju. Namenjena je lekarima na poslediplomskim studijama iz transfuziologije, uže specijalizacije iz kliničke transfuziologije i transplantologije. Imajući u vidu da je u pisanju učestvovao relativno veliki broj autora, to je razlog što i pored svih nastojanja da toga ne dođe, u toku uređivanja tekstova postoje preklapanja i razlike u terminologiji ili u načinu objašnjenja. Međutim, to može biti i dodatna prednost s obzirom da se neki problem na taj način sagledava i objašnjava sa više strana. Svako poglavlje predstavlja jednu celinu nakon koje je prezentovana literatura koja je korišćena u toku pisanja, a takođe napomene u kojim se poglavljima detaljnije objašnjava neki problem.

Zahvalni smo svim autorima poglavlja koji su uložili veliki trud da na adekvatan i savremen način opišu problematiku kojom su se bavili, te tako doprinesu kvalitetu ove knjige.

Takođe se zahvaljujemo recenzentima, njihove sugestije i primedbe su bile opravdane i korisne.

Beograd, 2020. godine

Urednici knjige

SADRŽAJ

Predgovor	VII
SPISAK SKRAĆENICA	XI
I BAZIČNA TRANSFUZIOLOGIJA	1
Transfuziona medicina – definicija, istorijat i značaj.....	3
<i>Mirjana Kovač</i>	
Organizacija transfuziološke službe	9
<i>Vojislav Lukić, Nada Vasiljević</i>	
Zakon o transfuzijskoj medicini	15
<i>Vojislav Lukić, Nada Vasiljević</i>	
Kvalitet u transfuziološkoj službi	21
<i>Vojislav Lukić, Nada Vasiljević</i>	
Hemovigilanca.....	37
<i>Vojislav Lukić, Nada Vasiljević</i>	
Davalaštvo i motivacija.....	47
<i>Nataša Vavić</i>	
Prikupljanje jedinica cele krvi – klasično davanje krvi.....	53
<i>Nataša Vavić</i>	
Hemovigilanca kod davalaca krvi i komponenata krvi.....	73
<i>Nataša Vavić</i>	
Briga o zdravlju davalaca krvi.....	77
<i>Mirjana Kovač</i>	
Postupak sa uzetom krvlju – čuvanje, transport i distribucija krvi.....	83
<i>Nataša Vavić</i>	
Konzervisanje krvi i promene u konzervisanoj krvi	87
<i>Nataša Vavić</i>	
Aferezni postupci.....	95
<i>Nataša Vavić</i>	
Testiranje davalaca krvi	103
<i>Milica Jovičić</i>	
Priprema komponenata krvi, čuvanje i izdavanje.....	129
<i>Vesna Libek</i>	
Komponente pune krvi	135
<i>Vesna Libek</i>	
Komponente trombocita	143
<i>Vesna Libek</i>	
Komponente leukocita.....	151
<i>Vesna Libek</i>	
Terapijska upotreba plazme i njenih derivata.....	155
<i>Bela Balint</i>	
Upotreba bioloških lekova dobijenih iz humane plazme	163
<i>Marija Romić</i>	

Koncentrati faktora koagulacije	173
<i>Danijela Miković</i>	
Osnovni principi imunologije u transfuzionoj medicini.....	185
<i>Olivera Savić</i>	
Metode molekularne genetike u transfuzionoj medicini.....	199
<i>Valentina Đorđević, Dragica Radojković</i>	
Metode ispitivanja DNK u referentnim laboratorijama za imunoematologiju.....	205
<i>Snežana Jovanović Srzentić</i>	
Osnovi imunoematologije – antigeni i antitela eritrocita.....	211
<i>Snežana Jovanović Srzentić</i>	
Reakcija antigen-antitelo i antiglobulinski test.....	219
<i>Iva Đilas, Snežana Jovanović Srzentić</i>	
Sistemi krvnih grupa ABO, H, LEWIS, I, MNS i Rh	231
<i>Iva Đilas, Snežana Jovanović Srzentić</i>	
Imunoematološka ispitivanja u trudnoći	255
<i>Snežana Jovanović Srzentić</i>	
Trombocitni antigeni i antitrombocitna antitela	261
<i>Snežana Jovanović Srzentić</i>	
Sistem HLA	267
<i>Zorana Andrić, Ružica Simonović</i>	
II KLINIČKA TRANSFUZIOLOGIJA.....	289
Pretransfuziona testiranja – odabir odgovarajuće jedinice krvi	289
<i>Vesna Libek</i>	
Nepovoljni efekti transfuzije	297
<i>Bela Balint</i>	
Mere za redukciju nepovoljnih efekata transfuzije.....	307
<i>Vesna Libek</i>	
Hemostaza i transfuzija – normalna hemostaza	313
<i>Danijela Miković</i>	
Urođene koagulopatije.....	321
<i>Danijela Miković</i>	
Stečene koagulopatije.....	343
<i>Mirjana Kovač</i>	
Stečeni inhibitori faktora koagulacije (stečena hemofilija)	353
<i>Danijela Miković</i>	
Tromboza i poremećaji hemostaze koji dovode do nastanka tromboze	357
<i>Mirjana Kovač</i>	
Trombofilija.....	363
<i>Mirjana Kovač</i>	
Antitrombozna terapija.....	373
<i>Mirjana Kovač</i>	
Patient blood management.....	383
<i>Mirjana Kovač, Branko Čalija</i>	

Point of care metode	393
<i>Mirjana Kovač, Branko Čalija</i>	
Hemostatski lekovi	401
<i>Mirjana Kovač, Branko Čalija</i>	
Protokoli za kritična krvarenja i masivne transfuzije	405
<i>Lidija Mijović, Branko Čalija</i>	
Perioperativno spasavanje krvi	411
<i>Lidija Mijović, Branko Čalija</i>	
Šok i hipovolemija	421
<i>Nebojša Lađević, Vesna Antonijević, Ivan Palibrk, Jelena Veličković, Dejan Nešić</i>	
Primena zamrznute sveže plazme i trombocita u korekciji hemostaze kod kritično obolelih pacijenata	427
<i>Ivan Palibrk, Jelena Veličković, Nebojša Lađević</i>	
Anemija i transfuzija eritrocita kod kritično obolelih pacijenata	431
<i>Jelena Veličković, Ivan Palibrk, Nebojša Lađević</i>	
Anemije nastale zbog poremećaja u sazrevanju eritrocita ili njihove povećane razgradnje – transfuziološko zbrinjavanje	435
<i>Mirjana Kovač, Vesna Libek</i>	
Anemije u hroničnim bolestima – anemija u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji	451
<i>Lidija Mijović</i>	
Transfuziološko zbrinjavanje trombocitopenije i trombastenije	457
<i>Vesna Libek</i>	
Primena transfuzije kod pacijenata sa malignitetima (hematološki i solidni karcinomi)	463
<i>Vesna Libek</i>	
Transfuziološko lečenje u ginekologiji i akušerstvu	469
<i>Ljubinka Nikolić</i>	
Transfuziološko lečenje novorođenčadi i dece	477
<i>Olivera Šerbić</i>	
Transfuzija u hitnim stanjima i problem nestašice krvi	497
<i>Lidija Mijović</i>	
Autologna transfuzija	503
<i>Lidija Mijović</i>	
Matične ćelije – hemobiologija i transfuziološki pristupi	509
<i>Bela Balint</i>	
Terapijski aferezni postupci	527
<i>Gradimir Bogdanović</i>	

SPISAK SKRAĆENICA

AA	aplastična anemija
AABB	Američka asocijacija banaka krvi
ABI	akutna bubrežna insuficijencija
ACA	antikardiolipinska antitela
ACD	acid-citrat-dekstroza
ADEM	akutni diseminovani encefalomijelitis
ADP	adenozin difosfat
Ag	antigen
AHG	antiglobulinski test
AIHA	autoimuna hemolizna anemija
AIA	enzimski imunoesej
ALG	antilimfocitni globulin
ALL	akutna limfocitna leukemija
AMCC	<i>Automated Multi Component Collection</i> – automatizovano prikupljanje komponenata krvi
AML	akutna mijeloidna leukemija
ANCA	anti-neutrofilna citoplazmatska antitela
ANH	akutna normovolemijska dilucija
Anti-NMDA	anti N-methyl-D-aspartate antitela
aPCC	aktivirani kompleks protrombinskog koncentrata
APC-R	rezistencija na aktivirani protein C
APTT	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme
APL	antifosfolipidna antitela
APS	antifosfolipidni sindrom
APĆ	antigen prezentujuće ćelije
ARA-C	<i>Arabinosylcytosine (Cytarabine)</i> – citostatik zalečenje leukemija
At	antitelo
AT	antitrombin
ATG	antitimocitni globulin
ATP	adenozin-trifosfat
ATRA	<i>All Trans Retinoic Acid</i> – za lečenje akutne promijelocitne leukemije
AUC	<i>Area Under Curve</i> – prostor ispod krive
BCSH	Britanski komitet za standard u hematologiji
BMDW	<i>Bone Marrow Donors Worldwide</i> – Svetski registar davalaca kostne srži
CAR T	<i>Chimeric Antigen Receptor T Cells</i> – himerički antigen receptor T-ćelija
CD	<i>Cluster of Differentiation</i> – ćelijski površinski protein
CDAs	<i>Congenital Dyserythropoietic Anemias</i> – urođene diseritropoetske anemije
CDC	mikrolimfocitotoksični test
CFT	<i>Clot Formation Time</i> – vreme formiranja ugruška
CM	unakrsna reakcija
CML	hronična mijeloidna leukemija
CMV	citomegalovirus
CNS	centralni nervni sistem
CPB	<i>Cardiopulmonary By-pass</i> – mašina srce-pluća
CPDA	citrat-phosphate-dextrose adenin
CREG	unakrsno-reaktivne grupe antigena
CRP	C reaktivni protein
CSF	faktor stimulacije rasta kolonija
CT	<i>Clotting Time</i> – vreme koagulacije
CVI	cerebrovaskularni insult
CVK	centralni vaskularni kateter
DAT	direktan antiglobulinski test

DAF	<i>Dacay-Accelerating Factor</i> – faktor koji ubrzava
DCR	<i>Damage Control Resuscitation</i> – oživljavanje s kontrolom oštećenja
DDAVP	dacetat-D-arginine vazopresin
DEHP	dietil-heksil-ftalat
DIK	diseminovana intravaskularna koagulacija
DK	davalac krvi
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> – deoksiribonukleinska kiselina
DRVVT	<i>Dilute Russell Viper Venom Time</i> – test za dijagnozu LA (sadrži zmijski otrov)
DSA	donor specifična antitela
DTT	ditiotreitol
DVT	duboka venska tromboza
EACA	epsilon amino-kapronska kiselina
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i> – Epštajn-Barov virus
ECM	ekstracelularni matriks
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i> – ekstrakorporalna membranska oksigenacija
ECP	<i>Ekstracorporeal Photopheresis</i> – ekstrakorporalna fotoforeza
ECT	<i>Ecarin Clotting Time</i> – test za određivanje nivoa Dabigatrana
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care</i> – Evropski direktorat za kvalitet u medicini i zdravstvenu zaštitu
EFI	Evropska federacija za imunogenetiku
EKG	elektrokardiogram
EKK	<i>Extracorporeal Circulation</i> – ekstrakorporalni krvotok
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> – test imunoadsorpcije antitela vezanih enzimom
EMA	Evropska medicinska agencija
EPO	eritropoetin
EPCR	endotelijalni protein C receptor
Er	eritrociti
EST	eksangvino transfuzija
ESA	agensi za stimulaciju eritropoeze (eritropoetin)
ET	esencijalna trombocitoza
EU	Evropska unija
EVA	etilen-vinil-acetata
FA	Fankonijeva anemija
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – američka Agencija za hranu i lekove
Fe	gvožđe
FNHTR	febrilna nehemolizna transfuzijska reakcija
GGCX	gama-glutamil karboksilaza
GIT	gastrointestinalni trakt
GHL	glavni histokompatibilni kompleks
G-CSF	granulocitni kolonostimulirajući faktor rasta
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> – dobra proizvođačka praksa
GP	glikoprotein
GVHD	<i>Graft Versus Host Disease</i> – bolest kalema protiv domaćina
HAE	hereditarni angioedem
Hb	hemoglobin
HBIG	humani hepatitis B imunoglobulin
HBI	hronična bubrežna insuficijencija
HBN	hemolizna bolest novorođenčeta
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
Hct	hematokrit
HES	hidroksi-etil skrob
HGB	hronična granulomatozna bolest

HIV	humani imunodeficijenti virus
HIT	heparinom izazvana trombocitopenija
HL	<i>Hodgkin</i> -ova bolest – limfom
HLA	humani leukocitni antigeni
HNA	humani neutrofilni antigeni
HPA	<i>Human Platelet Antigens</i> – humani trombocitni antigeni
HRF	homologni restriktivni faktor
HTR	hemolizna transfuziona reakcija
HUS	hemolizno-uremijski sindrom
IAT	indirektan antiglobulinski test
ISK	intraoperativno spasavanje krvi
IKK	intrakranijalno krvarenje
IF	imunofluorescencija
Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
IFN	interferon
IM	infarkt miokarda
INR	<i>International Normalized Ratio</i> – internacionalni normalizovani razmer
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> – Međunarodna organizacija za standardizaciju
ISBT	<i>International Society of Blood Transfusion</i> – Međunarodno udruženje transfuziologa
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Međunarodno udruženje za hemostazu i trombozu
ITP	imuna trombocitopenijska purpura
IVIG	intravenski gama globulini
IUT	intrauterine transfuzije
KCT	<i>Kaolin Coagulation Time</i> – vreme koagulacije indukovano kaolinom
KKS	kompletna krvna slika
LDH	laktat dehidrogenaza
LIF	faktor inhibicije leukemije
LMAN1	lektin manoza vezujući protein
LMWH	<i>Low Molecular Weight Heparin</i> – niskomolekularni heparin
LP	lumbalna punkcija
MAC	<i>Membran Attack Complex</i> – membranski terminalni aktivacioni kompleks
MCP	membranski kofaktor protein
MCF	<i>Maximum Clot Firmnes</i> – maksimalna čvrstoća ugruška
MCFD2	protein multiplog deficita faktora koagulacije
MCH	<i>Mean Cell Hemoglobin</i> – srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu
MCHC	<i>Mean Cell Hemoglobin Concentration</i> – prosečna koncentracija Hb u volumnoj jedinici eritrocita
MCV	<i>Mean Cell Volumen</i> – prosečan ćelijski volumen (opisuje veličinu eritrocita)
MDS	mijelodisplazni sindrom
MG	miastenija gravis
MEA	<i>Multiplate Electrode Aggregometry</i> – metoda za merenje funkcije trombocita
MFI	srednji intenzitet fluorescence
MHC	kompleks glavnih gena tkivne podudarnosti
ML	<i>Maximum Lysis</i> – maksimalna liza ugruška
MČH	matične hematopoetske ćelije
MNC	mononukleari
MOP	methoxsalen psoralen
MP	mikropartikule
MP ZSP	metilen plavim tretirana zamrznutom svežom plazmom
MT	masivna transfuzija
NAIT	neonatalna aloimuna trombocitopenija
NATP	neonatalna aloimuna trombocitopenijska purpura
NAT	<i>Nucleic Acid Amplification Test</i> – test ispitivanja nukleinskih kiselina

NATA	<i>Network for Advancement of Transfusion Alternatives</i> – Mreža za unapređenje alternativa transfuziji
Ne	neutrofil
NEC	nekrotizirajući enterokolitis
NETS	<i>Neutrofil Extracellular Traps</i> – neutrofilne ekstracelularne zamke
NHL	<i>non-Hodgkin</i> limfom
NIMA	nenasleđeni majčini antigeni
NIVPP	neinvazivna ventilacija s pozitivnim pritiskom
NK	ćelije prirodne ubice
NO	azot-monoksid
NOAK	novi oralni antikoagulansi
PAD	preoperativna autologna donacija
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena 1
PAI-2	inhibitor aktivatora plazminogena 2
PAR	<i>Protease Activated Receptor</i> – receptor aktiviran proteazom
PC	protein C
PCC	koncentrat protrombinskog kompleksa
PCR	reakcija lančanog umnožavanja DNK
PG	prostaglandini
PEG	polietilen glikon
PLS	<i>Passenger Lymphocyte Syndrome</i> – posttransplantacioni limfocitni poremećaj
PE	plućna embolija
PMČH	matične ćelije hematopoeze iz periferne krvi
PNET	primitivni neuroektodermalni tumor
PHH	paroksizmalna hemoglobinurija na hladnoću
PNH	paroksizmalna noćna hemoglobinurija
PR	policitemija
PRA	panel reaktivna antitela
cPRA	kalkulativna vrednost PRA
PRCA	<i>Pure Red Cell Aplasia</i> – aplazija eritrocitne loze
PRV	policitemija rubra vera
PS	protein S
PSK	postoperativno sakupljanje krvi
PT	protrombinsko vreme
PTP	posttransfuziona purpura
PVC	polivinil-hlorid (PVC)
PVP	polivinilpirolidon
RAEB T	refraktarna anemija sa viškom blasta u transformaciji
RDKS	Registar davalaca kostne srži Srbije
RDW	<i>Red Blood Cell Distribution</i> – distribucija volumena eritrocita
RIA	radio imunoesej
ROTEM	rotaciona tromboelastometrija
RFZO	Republički fond zdravstvenog osiguranja
RNA	ribonukleinska kiselina
Rtc	retikulociti
rVIIa	rekombinantni aktivirani faktor FVII
SA	anemija srpastih ćelija
SAGM	salin- adenozin- glukoza- manitol
SBT	sekvenciranje
SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency</i> – teška kombinovana imunodeficijencija
SD	plazma solvent, deterdžentom tretirana plazma
SOP	standardna operativna procedura, instrukcija za svaku pojedinačnu aktivnost u okviru procesa
SSO	oligonukleotidne probe specifične za sekvencu
SSP	prajmeri specifični za sekvencu

SZO	Svetska zdravstvena organizacija
TT	trombinsko vreme
t-PA	tkivni aktivator plazminogena
TACO	<i>Transfusion Associated Circulatory Overload</i> – preopterećenje cirkulacije povezano s transfuzijom
TAD	<i>Transfusion Associated Dyspnea</i> – dispneja povezana s transfuzijom
TA-GVHD	<i>Transfusion Associated - Graft Versus Host Disease</i> – transfuzijom uzrokovan GVHD
TAFI	trombinom aktivirani inhibitor fibrinolize
TaM	talasemija
TCR T	ćelijski receptor
TF	tkivni faktor
TFPI	inhibitor tkivnog puta
TEG	tromboelastografija
TEHTM	tri-etil-heksil-trimetilat
TG	transfuzija granulocita
TGF	faktor transformacije rasta
TIBC	<i>Total Iron Binding Capacity</i> – maksimalna koncentracija gvožđa koju transferin može da veže
TIC	<i>Trauma Induced Coagulopathy</i> – traumom indukovana koagulopatija
TIP	terapijska izmena plazme
TM	telesna masa
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> – faktor tumorske nekroze
TPO	trombopoetin
TRALI	<i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i> – transfuzijom uzrokovano akutno oštećenje pluća
TTI	<i>Transfusion Transmitted Infection</i> – transfuzijom prenosiva infekcija
TTP	trombotična trombocitopenijska purpura
TTR	<i>Time in Therapeutic Range</i> – procenat vremena u terapijskom rasponu
TXA	traneksamična kiselina
TXA2	tromboksan A2
UIBC	<i>Unsaturated Iron Binding Capacity</i> – rezervni kapacitet transferina da vezuje gvožđe
UFH	nefrakcionisani heparin
u-PA	urokinaza
UVA	ultraljubičasta A svetlost
VKDK	vitamin K deficitom izazvano krvarenje
VKOR	vitamin K epoksid reduktaza
VMK	visokomolekularni kininogen
VTE	venski tromboembolizam
VVR	vazovagalna reakcija
vWF	<i>von Willebrand</i> -ov faktor
vWF:Akt	aktivnost <i>von Willebrand</i> -ovog faktora
vWF:Ag	koncentracija antigena <i>von Willebrand</i> -ovog faktora
ZSP	zamrznuta sveža plazma
QMS	<i>Quality Managemet System</i> – sistem upravljanja kvalitetom
WB	<i>Western Blot</i> – potvrdni test za virus hepatitisa B
WHO	<i>World Health Oganisation</i> – Svetska zdravstvena organizacija
WMDA	<i>World Marrow Donor Assotiation</i> – Svetski registar davalaca kostne srži
WNV	<i>West Nil Virus</i> – virus Zapadnog Nila

I BAZIČNA TRANSFUZIOLOGIJA

TRANSFUZIONA MEDICINA – DEFINICIJA, ISTORIJAT I ZNAČAJ

✍ *Mirjana Kovač*

ORGANIZACIJA TRANSFUZIOLOŠKE SLUŽBE

✍ *Vojislav Lukić, Nada Vasiljević*

ZAKON O TRANSFUZIJSKOJ MEDICINI

✍ *Vojislav Lukić, Nada Vasiljević*

KVALITET U TRANSFUZIOLOŠKOJ SLUŽBI

✍ *Vojislav Lukić, Nada Vasiljević*

HEMOVIGILANCA

✍ *Vojislav Lukić, Nada Vasiljević*

DAVALAŠTVO I MOTIVACIJA

✍ *Nataša Vavić*

PRIKUPLJANJE JEDINICA CELE KRVI – KLASIČNO DAVANJE KRVI

✍ *Nataša Vavić*

HEMOVIGILANCA KOD DAVALACA KRVI I KOMPONENATA KRVI

✍ *Nataša Vavić*

BRIGA O ZDRAVLJU DAVALACA KRVI

✍ *Mirjana Kovač*

POSTUPAK SA UZETOM KRVlju – ČUVANJE, TRANSPORT I DISTRIBUCIJA KRVI

✍ *Nataša Vavić*

KONZERVISANJE KRVI I PROMENE U KONZERVISANOJ KRVI

✍ *Nataša Vavić*

AFEREZNI POSTUPCI

✍ *Nataša Vavić*

TESTIRANJE DAVALACA KRVI

✍ *Milica Jovičić*

PRIPREMA KOMPONENATA KRVI, ČUVANJE I IZDAVANJE

✍ *Vesna Libek*

KOMPONENTE PUNE KRVI

✍ *Vesna Libek*

KOMPONENTE TROMBOCITA

✍ *Vesna Libek*

KOMPONENTE LEUKOCITA

✍ *Vesna Libek*

TERAPIJSKA UPOTREBA PLAZME I NJENIH DERIVATA

✍ *Bela Balint*

UPOTREBA BIOLOŠKIH LEKOVA DOBIJENIH IZ HUMANE PLAZME

✍ *Marija Romić*

KONCENTRATI FAKTORA KOAGULACIJE

✍ *Danijela Miković*

OSNOVNI PRINCIPI IMUNOLOGIJE U TRANSFUZIONOJ MEDICINI

✍ *Olivera Savić*

METODE MOLEKULARNE GENETIKE U TRANSFUZIONOJ MEDICINI

✍ *Valentina Đorđević, Dragica Radojković*

METODE ISPITIVANJA DNK U REFERENTNIM LABORATORIJAMA ZA IMUNOHEMATOLOGIJU

✍ *Snežana Jovanović Srzentić*

OSNOVI IMUNOHEMATOLOGIJE – ANTIGENI I ANTITELA ERITROCITA

✍ *Snežana Jovanović Srzentić*

REAKCIJA ANTIGEN-ANTITELO I ANTIGLOBULINSKI TEST

✍ *Iva Đilas, Snežana Jovanović Srzentić*

SISTEMI KRVNIH GRUPA ABO, H, LEWIS, I, MNS I RH

✍ *Iva Đilas, Snežana Jovanović Srzentić*

IMUNOHEMATOLOŠKA ISPITIVANJA U TRUDNOĆI

✍ *Snežana Jovanović Srzentić*

TROMBOCITNI ANTIGENI I ANTITROMBOCITNA ANTITELA

✍ *Snežana Jovanović Srzentić*

SISTEM HLA

✍ *Zorana Andrić, Ružica Simonović*

1. POGLAVLJE

TRANSFUZIONA MEDICINA – DEFINICIJA, ISTORIJAT I ZNAČAJ

Mirjana Kovač

DEFINICIJA I ZNAČAJ

Transfuziona medicina je multidisciplinarna grana medicine, vitalna grana svakog zdravstvenog sistema. Uključuje sve postupke u prikupljanju i proizvodnji, čuvanju, distribuciji, te kontroli i nadzoru primene krvi i komponentata krvi, s ciljem da se adekvatno zbrinu pacijenti kojima je krv potrebna. Transfuziološko lečenje se primenjuje u lečenju različitih bolesti koje karakteriše izražen poremećaj broja i funkcije ćelija odnosno proteina krvi. Uglavnom, transfuziološko lečenje nije prvi i jedini vid lečenja, kao ni lečenje uzroka utvrđene bolesti, već predstavlja potpurnu terapiju i deo je ukupnog lečenja teško obolelih. Primenom transfuziološke terapije prolazno se popravlja manjak ćelijskih elemenata krvi, odnosno proteina plazme. Efekat je ograničen na onaj period dok se u cirkulaciji pacijenta nalaze transfundovane komponente. Za to vreme traže se modaliteti i opcije za uklanjanje uzroka bolesti što bi kao krajnji cilj imalo izlečenje pacijenta ili uvođenje u fazu *stable disease* (stabilnu fazu) koja je posebno važna kod pacijenata sa malignitetima.

U razvoju transfuzione medicine postoje ključna otkrića i napredak u oblasti biomedicinskih nauka koji su bili podloga za uspostavljanje temelja moderne transfuzione medicine kakvu danas imamo. U ovom poglavlju dajemo prikaz kako se razvijala prva ideja o tome koliko je krv važna u procesu lečenja, kako su se menjali stavovi i kako su nova otkrića nezaustavljivo dovodila do napretka i stvaranja potpuno nove grane medicine.

ISTORIJAT TRANSFUZIONE MEDICINE

Prvi pokušaji lečenja krvlju datiraju još od 17. veka. Tada je postojala ideja da se stara i loša krv zameni mladom i zdravom. U periodu od 1640. do 1667. godine zabeleženi su pokušaji transfuzije životinjske krvi čoveku, pa je tako 1667. *Jean Denis*, kao dvorski lekar Luja XVI transfuzijom ovčije krvi lečio nekoliko pacijenata u Francuskoj. On je ujedno i prvi put detaljno opisao posttransfuzionu hemoli-

znu reakciju. Zbog smrtnih ishoda kod tako transfundovanih pacijenata, eksperimenti sa transfuzionim lečenjem bili su zabranjeni u Evropi narednih desetak godina. Ovi rani pokušaji bili su neuspešni jer nisu bile poznate krvne grupe, a nisu postojali ni tehnički uslovi za obavljanje ovog vida lečenja (1).

Sve do početka 19. veka smatralo se da bolest u ljudskom organizmu nastaje zbog loše krvi ili viška krvi, pa je uglavnom metoda ispuštanja krvi bila opšteprihvaćen princip lečenja, a svi pokušaji transfuzionog lečenja bili su neuspešni. U toku 1818. godine *James Blundell* opisuje transfuziono lečenje gde je krv uzeta od nekoliko njegovih kolega, pomešana i transfundovana pacijentu. Pacijent je umro, ali sa ovim *Blundell*-ovim zahvatom započinje istorija transfuzione medicine. Treba napomenuti da su njegova otkrića izuzetno važna za transfuzionu medicinu. Naime pored zapažanja da životinjsku krv ne treba primenjivati zbog hemolize, zastupao je stav da se u lečenju može koristiti i pacijentova i krv drugih ljudi. Izumeo je nekoliko važnih instrumenata za primenu krvi, a 1840. pod njegovim nadzorom *Samual Armmstrong Lane* je prvi put transfuzijama krvi lečio osobu teško obolelu od hemofilije (2).

Krajem 19. i početkom 20. veka primena transfuzija je bila retkost jer nisu bili rešeni ključni problemi – kako održati krv u tečnom stanju? Krv je direktno ubrizgavana u venu pacijenta odmah nakon uzimanja arterijske krvi davaoca (direktna transfuzija). Zgrušavanje krvi i bakterijska infekcija bili su u to vreme nerešivi problemi i sprečavali su češću primenu transfuzije, a svaki treći pacijent koji je primio transfuziju imao je tešku posttransfuzionu hemoliznu reakciju (1, 2).

Tokom 1900. godine usledilo je otkriće ABO krvno-grupnih sistema od strane *Karl-a Landsteiner-a*, što predstavlja ključni momenat u razjašnjenju fenomena hemoliznih reakcija. Za ovo otkriće je dobio Nobelovu nagradu 1933. godine. Potom *Reuben Ottenberg* 1907. godine mešanjem *in vitro* krvi davaoca i pacijenta izvodi prvu unakrsnu reakciju koja predstavlja prvi pokušaj pretransfuzionog testiranja.

U toku 1913. godine objavio je rad u kojem je dokazao da određivanjem krvne grupe pre transfuzije, kao i unakrsnom probom može da se spreči posttransfuziona hemolizna reakcija. Takođe je uveo termin O krvne grupe kao univerzalne krvne grupe, te da se krvne grupe nasleđuju prema Mendeleovom zakonu.

Nakon ovih otkrića koja su se desila u Evropi, fokus istraživanja seli se na područje Amerike. Dolazi do usavršavanja tehnika i metoda, pa se tako nakon 1913. godine napušta princip direktne transfuzije krvi. Prvi put se uvodi primena natrijum-citrata kao antikoagulansa, što je dalo mogućnost njenog čuvanja van ljudskog organizma. U toku 1916. godine citratu se dodaje i glukoza, te tako poboljšan antikoagulans omogućava čuvanje uzete krvi. Neposredno pred početak Prvog svetskog rata Britanci su osnovali prva skladišta u kojima se čuvala krv. Transfuziona medicina u toku Prvog svetskog rata postaje najznačajnije medicinsko otkriće. Prvi transfuzionni centri se osnivaju 1928. godine u Londonu, 1932. u Lenjingradu, a 1937. *Bernard Fantus* u Čikagu osniva prvo odeljenje za transfuziju krvi i naziva ga Bolnička banka krvi. Ovo pionirsko razdoblje u razvoju transfuzione medicine omogućilo je da nova grana medicine postane priznata medicinska struka (3).

Smatra se da su temelji moderne transfuzije postavljeni neposredno pred Drugi svetski rat. Naime, 1939. i 1940. otkriveni su Rh sistem, za šta je bila zaslužna grupa istraživača *Landsteiner, Wiener, Levine* i *Stetson*, što je dodatno unapredilo primenu transfuzije. Potom su *Mollison* i *Loutt* 1943. uveli ACD antikoagulantni rastvor za konzerviranje. Zatim sledi niz izuzetno značajnih događaja – 1944. *Chon* sa saradnicima razdvaja plazmu na komponente (albumin, imunoglobulini i fibrinogen), što predstavlja temelj za proizvodnju stabilnih produkata iz krvi. U toku 1945. grupa naučnika uvodi antiglobulinski test (*Coombs*) u transfuzionu medicinu. Nakon Drugog svetskog rata dolazi do ubrzanog razvoja tehnologije u ovoj oblasti, pa se uvode plastične kese za jednokratnu primenu krvi. U toku 1965. sledi uvođenje proizvodnje krioprecipitata (*Pool* i *Shanon*), što je unapredilo lečenje pacijenata sa hemofilijom. To je bio podsticaj za uvođenje plazmafereze, postupka za prikupljanje plazme kao polazne osnove za proizvodnju derivata plazme od kojih je najznačajniji koncentrat FVIII (4).

Razvoju transfuzione medicine doprinose otkrića HLA sistema 1950, što direktno utiče na transplantacionu medicinu. U periodu od 1960. do 1970. dolazi do značajnog otkrića aparata za aferezne postupke, čija primena otvara posebno značajno polje izdvajanja matične ćelije hematopoeze (MČH) iz

periferne krvi, što je posebno važno za transplantacionu i regenerativnu medicinu. Nakon toga se uvode tehnike primene testova koji sadrže monoklonska antitela dobijena procesom hibridizacije. Tokom devedesetih u imunohematologiju i serologiju zaraznih bolesti uvode se molekularne (PCR) metode testiranja. Tako postaje moguće otkriti ćelijske strukture na nivou membrane, citoplazme ili ćelijskog jedra. Ovo je posebno važno u uvođenju NAT testiranja (*Nucleic Acid Amplification Test*), koje značajno utiče na povećanje sigurnosti transfuzije kada su u pitanju transfuzijom prenosive bolesti. Sve ove novine nameću potrebu uspostavljanja sistema kvaliteta u transfuziološkoj službi, te nužne promene u njenoj organizaciji s ciljem povećanja kvaliteta rada u svim segmentima (promocija, prikupljanje, testiranje, proizvodnja, distribucija i primena).

Takođe i država ovu granu medicine prepoznaje kao posebno značajnu, te preuzima odgovornost za organizovanje i rad transfuziološke službe na teritoriji cele zemlje (5–7).

TRANSFUZIONA MEDICINA U SRBIJI

Davne 1896. godine, dr Vasić je u Srpskom arhivu pisao o problemima vezanim za transfuziju krvi. U toku 1902, nakon otkrića ABO krvno-grupnog sistema, u Srpskom arhivu se pojavljuje rad dr Đorđevića u kojem on nakon najnovijih saznanja u ovoj oblasti, govori o problemima transfuzije, opisuje tehniku davanja krvi, način njenog filtriranja, kao i tehnike infuzije u venu i arteriju. Iz rada se vidi da su dr Đorđeviću u to vreme bili poznati izvesni incidenti koji nastupaju posle transfuzije, a izazvani su transfuzijom inkompatibilne krvi, kao i da mu je bila poznata pojava hemolize koja je u to vreme opisivana kao „raspadanje krvnih zrnaca“.

PRVA TRANSFUZIJA KRVI U SRBIJI

Razvoj transfuziološke službe u Srbiji počinje u Prvom svetskom ratu. Prvu transfuziju konzervisane krvi primenio je hirurg dr Nikola Krstić 1915. godine, u srpskoj vojsci na Solunskom frontu. Davalac krvi bio je srpski vojnik Budimir Gajić, rodnom iz okoline Ljiga. Ovaj poduhvat našeg ratnog hirurga izvršen je nakon nepunih godinu dana od značajnog pronalaska sredstva koje sprečava proces koagulacije krvi. Dr Krstić je još tada bio uveren da je krv efikasan lek kod ranjenika, te je nadležnoj Komandi predložio da se zavojišta pripreme za transfuzije krvi „pošto tamo stižu teške hemoragije kojima bi se sa transfuzijom moglo pomoći“. Tako predložena organizacija se smatra prvim pokušajem formiranja organizovane službe transfuzije krvi u Srbiji.