

Tveganje in varnost pri navzkrižnem preizkusu

Potočnik M., Rožman P.

Zavod RS za transfuzijo krvi, Ljubljana

Uvod

Prve transfuzije krvi pred odkritjem krvnih skupin so se v velikem procentu neuspešno iztekle zaradi hemolitične transfuzijske reakcije. Odkritje krvnih skupin ABO pred 100 leti je omogočilo transfuzijo krvi, skladne v sistemu ABO. Hemolitične transfuzijske reakcije pa so se kljub temu prelomnemu odkritju še vedno dogajale. Kasneje so odkrili tudi številne druge krvne skupine, ki povzročajo imunizacijo in hemolitične transfuzijske reakcije (HTR). Uvajali so nove in vedno boljše metode laboratorijskih preiskav za ugotavljanje neskladnosti krvi pred transfuzijo. HTR bi morale danes izginiti iz seznama zapletov ob transfuziji krvi, vendar se to še ni zgodilo.

Prenos bolezni s krvjo je v zadnjih desetletjih 20. stol. na prvem mestu med nevarnostmi, ki se jih bolniki in zdravniki zavedajo in bojijo ob transfuziji krvi. Ob sistematičnem spremljanju neželenih učinkov transfuzije, ki lahko povzročijo smrt, so hemolitične transfuzijske reakcije na prvem mestu, ker transfuzija, neskladna v sistemu ABO, povzroči hemolitično transfuzijsko reakcijo, od blage, komaj prepoznavne, do takojšnje, hitro in dramatično potekajoče, s smrtnim izidom v najslabšem primeru. Do tega pride, ker imamo v krvi protitelesa anti-A in/oz. anti-B vedno, kadar na eritrocitih nimamo navedenih antigenov.

Položaj je enak po vsem svetu, kjer ta problem spremljajo (1,2,3,4).

Za preprečevanje teh zapletov imamo določene ukrepe v transfuzijskem laboratoriju in ob bolnikovi postelji. Obe področji sta tesno povezani in za varno transfuzijo ne zadošča izpopolnjen postopek le na enem; nujen je celovit sistem, ki zagotavlja varnost transfuzije tako pri delu v laboratoriju kot ob bolniku.

Transfuziološke preiskave pred transfuzijo krvi

Trenutna doktrina predpisuje, da pred vsako transfuzijo opravimo določene preiskave. Te so naslednje:

1. Določitev krvne skupine ABO in RhD in eritrocitnih protiteles enote krvi za transfuzijo se opravi takoj po odvzemu krvi. Vzorci so standardizirani in opremljeni s črtno kodo. Testiranje je mogoče avtomatizirati in celoten postopek voditi z računalniškim informacijskim sistemom. Na ta način se izognemo večini kritičnih postopkov, kjer lahko pride do človeške napake. Ob navzkrižnem preizkusu še zadnjikrat preverimo pravilnost določitve krvne skupine ABO in RhD enote krvi. Ob vseh teh postopkih je tveganje, da bi bila določitev napačna, izredno majhno.
2. Določitev krvne skupine ABO bolnika je osnovna in najpomembnejša preiskava, ker omogoči transfuzijo ABO skladne krvi.

Zaradi izrednega pomena pravilne določitve krvne skupine ABO jo ob prvem določanju testiramo z dvema metodama, ob vsakem naročilu krvi za transfuzijo pa naredimo še kontrolno določitev, da izključimo event. možnost zamenjave krvnih vzorcev bolnikov.

Metode določanja krvnih skupin so izpopolnjene, uporabljamo kakovostne testne serume in nove tehnike, tako da določitev krvne skupine v večini primerov ne predstavlja problema ob predpostavki, da testiramo pravilno odvzet vzorec krvi pravega pacienta.

Določanje krvne skupine ABO je oteženo v naslednjih primerih: krvi novorojenčkov s šibko izraženimi antigeni A in B, bolnikov z avtoimunsko hemolitično anemijo, agamaglobulinemijo, po zamenjavi krvne skupine ABO ob predhodni transfuziji, presaditvi kostnega mozga, malignih boleznih, infekcijah. V takih primerih so lahko motnje že pri orientacijskem določanju krvne skupine. Kadar je ob tem nujna transfuzija, tvegamo najmanj, če damo bolniku eritrocite krvne skupine O ali pa druge skladne krvne skupine.

3. Določitev antigena RhD je po pomembnosti na drugem mestu, kajti v krvi protitelesa anti-D normalno niso navzoča, vkolikor RhD-negativna oseba ni bila v stiku z RhD-pozitivnimi eritrociti, kar se lahko zgodi le ob transfuziji ali nosečnosti. V navedenem primeru pa človek v 80% tvori anti-D protitelesa, ki ob transfuziji RhD pozitivne krvi povzročijo hemolizo RhD-pozitivnih eritrocitov. Posebnost pri določanju antigena RhD je v tem, da ima mnogo ljudi šibko izražene antigene, sicer pa motijo določitev predvsem avtoimunska obolenja.
4. Določitev drugih antigenov sistema Rh(C,E,c,e) ali drugih krvnih skupin (K,k,Jka,Jkb,Fya,Fyb,MNSs in drugih) je nujna v primerih imunizacije po transfuziji ali nosečnosti.
5. Navzkrižni preizkus naredimo potem, ko smo določili krvno skupino in izbrali za transfuzijo kri enake oz. skladne krvne skupine ABO in RhD, kot jo ima bolnik.

Z navzkrižnim preizkusom v najprej preverimo pravilnost določitve krvne skupine ABO in RhD bolnika-prejemnika in dajalca, nato pa pomešamo kri prejemnika in dajalca in v laboratorijskih pogojih naredimo to, kar se ob transfuziji dogaja v obtočilih prejemnika krvi. S tem testom ugotavljamo protitelesa v krvi prejemnika, ki bi povzročila hemolizo transfundiranih eritrocitov. Po navedbi iz literature ima taka protitelesa približno 1% vseh bolnikov, pri katerih naredimo presejalni test (5). Za testiranje uporabljamo serološke metode, s katerimi odkrijemo čim več klinično pomembnih protiteles. Ob tem je pomembna občutljivost testa; biti mora tako velika, da ugotavljamo vsa pomembna protitelesa, ne želimo pa tako velike, da bi ugotavljali protitelesa, ki za preživetje eritrocitov niso pomembna. V takem primeru bi morali raziskovati njihovo specifičnost, ki za preživetje transfundiranih eritrocitov ni pomembna, bi pa to lahko predstavljalo povečano tveganje za prejemnika, ker krvi ne bi dobil o pravem času.

Tveganje za nastanek HTR pri politransfundiranih bolnikih

Pri bolnikih, ki so dobili transfuzijo krvi v bližnji ali daljni preteklosti, je tveganje za HTR večje kot pri tistih, ki transfuzije niso še nikoli dobili. Za nobeno transfuzijo namreč ne moremo pripraviti eritrocitov, skladnih med prejemnikom in dajalcem v vseh eritrocitnih antigenih, zato vedno obstoji tveganje imunizacije. Če protitelesa nastanejo, je vprašanje, ali so ob času testiranja pred transfuzijo prisotna v zadostni količini, da jih odkrijemo z rutinskimi preiskavami. Za te bolnike je posebno pomembno, da so nam dostopni podatki o preteklih preiskavah, kajti za take bolnike lahko izberemo skladno kri le na podlagi take informacije (6).

Lahko pa se zgodi, da se je količina teh protiteles zmanjšala pod mejo dokazljivosti. V takem primeru bo verjetno prišlo do odložene HTR, ki je ni bilo mogoče preprečiti. To je neizogibno transfuzijsko tveganje.

Nadaljna neugodna možnost je, da se poleg že diagnosticiranih protiteles pojavijo dodatna protitelesa, ki jih ob prejšnjem testiranju še ni bilo.

Eritrocitna protitelesa pa nastanejo tudi med in/ali po nosečnosti, zato so pomembni tudi podatki o nosečnostih, porodih in splavih, prav tako kot o transfuzijah.

Včasih je podatke o nosečnostih in transfuzijah težko dobiti zaradi bolnikovega kliničnega stanja, ali je na dogodek pozabil ali pa iz osebnih razlogov o njem ne želi govoriti.

Avtoimunska obolenja in transfuzija

Pri bolnikih z avtoimunsko hemolitično anemijo s toplimi protitelesi ni mogoče pripraviti krvi z negativnim navzkrižnim preizkusom, ker njihova avtoprotitelesa reagirajo z vsemi eritrociti. Kadar tak bolnik nujno potrebuje kri, mu moramo dati eritrocite s pozitivnim navzkrižnim preizkusom. Za tako transfuzijo se odločimo po dogovoru z lečečim zdravnikom le takrat, ko je bolnik zaradi hude anemije življenjsko ogrožen in alternativno zdravljenje ne zadostuje. V takem primeru moramo vedno poskusiti ugotoviti, ali ima bolnik poleg avtoprotiteles event. prisotna aloprotitelesa, ki so lahko nastala po pretekli transfuziji ali nosečnosti. Pogostost takih protiteles je po navedbah v literaturi 15 do preko 40% (7). Kadar so taka protitelesa prisotna, moramo izbrati eritrocite brez antigena, proti kateremu so uperjena protitelesa. Pri bolnikih, ki takega dogodka nimajo v anamnezi, se lažje odločimo za transfuzijo kljub pozitivnim rezultatom navzkrižnega preizkusa. Preživetje transfundiranih eritrocitov je pri takih bolnikih približno enako skrajšano kot njihovih lastnih eritrocitov.

Transfuzija krvi v nujnih primerih

Zdravnik, ki naroči transfuzijo krvi brez zaključenega navzkrižnega preizkusa, se mora zavedati, kakšno je tveganje hemolitične transfuzijske reakcije. Pri transfuziji krvi krvne skupine O,RhD-negativne brez navzkrižnega preizkusa ni tveganja hemolize zaradi anti-A in anti-B protiteles, lahko pa so pri bolniku prisotna protitelesa proti antigenom drugih krvnih skupin, ki povzročajo hemolizo eritrocitov (4,8).

Ob transfuziji krvi iste krvne skupine, kot jo ima bolnik in brez navzkrižnega preizkusa, je tveganje večje kot v prejšnjem primeru, ker lahko pride do napake ob identifikaciji bolnika, odvzemu vzorca krvi ali v laboratoriju in kot posledica te napake do neskladnosti transfuzije v sistemu ABO.

Ob transfuziji krvi v nujnem primeru moramo upoštevati vsa navodila za delo enako kot pri planiranih transfuzijah. Poleg tveganja neželjenih učinkov transfuzije, ki se jim ne moremo popolnoma izogniti, je večja možnost napak pri vseh postopkih, ker zaradi nujnosti primera hitimo in imamo večje število nujnih opravil naenkrat (tab. 1).

Tabela 1. Naročanje krvi in testiranje v nujnih primerih

Stopnja nujnosti	Krvna skupina krvi za transfuzijo	Opombe in priporočila
Nujna takojšnja transfuzija	O,RhD negativna Brez NP	0,2-0,6% populacije ima eritrocitna protitelesa(8), huda hemoliza ni pogosta. Kadar to ne ogroža bolnikovega življenja, počakati na kri iste krvne skupine.
15 min. po prejemu vzorca I. faza po telefonu	Kri iste ali skladne krvne skupine. Kontrola ABO/RhD prejemnika in krvi. Brez NP	Počakati na zaključek NP, če to ne pomeni pomembnega tveganja za bolnika.
45 min. po prejemu vzorca I. faza	Kri iste ali skladne krvne skupine. Zaključen NP	Vzorec bolnikove krvi ima prednost pri testiranju. V primeru prisotnosti protiteles dodatno testiranje in posvet.

NP: navzkrižni preizkus

Informacijski sistem v transfuzijskem laboratoriju

Za varnost transfuzije je velikega pomena pregled in primerjava podatkov o transfuzijskih preiskavah bolnikove krvi v preteklosti in sedanjega naročila in rezultatov testiranja; v primerih njihove neskladnosti ali kakršnihkoli pozitivnih rezultatov, motenj ali neželjenih učinkov transfuzije krvi v preteklosti pa posredovanje opozorila.

Kadar je prenos informacij odvisen le od upoštevanja navodil za delo, organizacije dela in človeškega spomina, je vedno v nevarnosti, da odpove, zato je za zmanjšanje tveganja neskladne transfuzije izredno pomembna uporaba računalniškega informacijskega sistema, ki nam tak pregled podatkov omogoča.

Računalniški informacijski sistem omogoča učinkovit prenos za transfuzijo pomembnih informacij v transfuzijski ustanovi ter zmanjša tveganje človeške napake od odvzema enote krvi do njene izdaje na bolnišnični oddelek (9, 10).

Za varno transfuzijo je po pomembnosti na prvem mestu informacija o določitvi prejemnikove krvne skupine ABO v preteklosti, ki jo primerjamo z novim rezultatom. Dvakratna določitev iste krvne skupine pri bolniku je dovolj dobro zagotovilo, da ni bilo napake ne ob odvzemu vzorca krvi in ne ob laboratorijskem testiranju ali administrativnih postopkih. V primeru kakršnekoli neskladnosti teh podatkov moramo razjasniti primer, preden bolnik dobi transfuzijo. Pomembno pa je, da za neskladnost določitev krvnih skupin vemo. V primeru ročnega prepisovanja podatkov se lahko zgodi, da je nihče ne opazi ali ne poišče starega rezultata, če pa so podatki vpisani v računalniško bazo podatkov, nas računalnik opozori na neskladnost in nam ne dovoli nadaljevati dela, dokler ne razrešimo nejasnosti.

Prenos informacij o pozitivnih rezultatih testiranja v preteklosti je velikega pomena tudi za preprečevanje odložene hemolitične transfuzijske reakcije pri bolnikih z nizkimi titri eritrocitnih protiteles. Običajno so ti podatki shranjeni na različnih mestih v laboratorijih in v bolnišnicah, lahko jih dobimo od bolnika samega ali njegovega zdravnika ali pa iz kartoteke senzibiliziranih pacientov, toda iz prakse vemo, da je tako opozorilo le redko posredovano (10). Ob uporabi računalniškega informacijskega sistema pa se v primeru pozitivnega izsledka iz preteklosti ob vnosu novega naročila za kri na ekranu pojavi opozorilo in se izpiše tudi na delovni nalog za laboratorij. Na osnovi teh sporočil lahko izdamo izvid in kri za transfuzijo le, če so eritrociti brez antigenov, proti katerim so usmerjena protitelesa.

V bazi podatkov so poleg podatkov o rezultatih laboratorijskih preiskav shranjeni tudi komentarji in medicinske opombe za bolnike. Med njimi so posebno pomembni podatki o zapletih ob transfuzijah, zlasti o neželenih stranskih učinkih transfuzije, s transfuzijskimi reakcijami (hemolitičnimi, anafilaktičnimi, alergičnimi in drugimi) na prvem mestu. Medicinske opombe, n.pr. o zamenjavah krvne skupine ob prejšnji transfuziji, presaditvi kostnega mozga itd. se zbirajo v podatkovni bazi na osnovi rezultatov laboratorijskih preiskav ali pa po odločitvi zdravnika in so lahko zelo pomembne pri nadaljni strokovni obravnavi bolnika.

Teh podatkov pa seveda ni, če ne dobimo sporočila o neželenem učinku transfuzije od zdravnika, ki bolnika zdravi. To je razlog, da imamo v novem Zakonu o preskrbi s krvjo(11) zapisan 36. člen, ki predpisuje lečečemu zdravniku poročanje o neželenih učinkih transfuzije.

Zaključek

Z uporabo sodobnih metod za zagotavljanje transfuzije skladne krvi zmanjšamo tveganje za hemolitično transfuzijsko reakcijo tako pri tistih, ki bodo prvič dobili transfuzijo krvi kot pri politransfundiranih bolnikih, pri avtoimunskih obolenjih in transfuzijah v nujnih primerih. Varnost transfuzije poveča tudi uporaba računalniškega informacijskega sistema v transfuzijskem laboratoriju. Tveganje za neskladno transfuzijo bo še zmanjšalo spremljanje učinkov transfuzije in uvedba celovitega informacijskega sistema tudi na bolnišnične oddelke. Čim manjša bo možnost človeške napake, manjše bo tveganje za neskladno transfuzijo. Zavedati pa se moramo, da sto procentne varnosti ni mogoče doseči. To neizogibno transfuzijsko tveganje je eden od razlogov za racionalno zdravljenje s krvjo.

Literatura:

1. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990;30:583-590
2. Debeir J, Noel L, Aullen J. et al: The French Haemovigilance System. *Vox Sang* 1999; 77:77-81
3. Myhre BA, McRuer D: Human error - a significant cause of transfusion mortality. *Transfusion* 2000; 40:879-885
4. Williamson ML: Systems contributing to the Assurance of Transfusion Safety in the United Kingdom. *Vox Sang* 1999;77:82-87
5. Issitt PD, Anstee DJ. Antibody detection and identification and compatibility testing. In: *Applied blood group serology*, Fourth ed., Montgomery Scientific Publications, Durham, USA: 1998, 873-906
6. Potočnik M, Rožman P, Bricl I. Computerised information system in the crossmatching for the patients with low titre RBC antibodies. *Vox Sang*. 1994; 67-S2;10
7. Issitt PD, Anstee DJ. Warm antibody-induced hemolytic anemia(WAIHA). 939-993
8. Schullman A, Spence RK, Petz LD: Surgical Blood Ordering, Blood Shortage Situations and Emergency Transfusions. In: *Clinical Practice in Transfusion Medicine*, 3rd Ed. by Petz LD et al, Churchill Livingstone, New York, 1996, 509-521
9. Potočnik M, Rožman P, Bricl I. Assurance of safe transfusion with patients with erythrocytic antibodies in low titre. Symposium of Transfusiologists and Immunohematologists of Slovenia, Bavaria, Croatia, Italy and Hungary, Maribor 1993
10. Potočnik M, Rožman P. Hemolitična transfuzijska reakcija po negativnem navzkrinem preizkusu, izzvana s protitelesi anti-Jka, prikaz primerov. *Zdrav vestn* 1993, 62:145-7
11. Zakon o preskrbi s krvjo, UL RS 2000; 52: 6942-8