

מאת:

אברהם קלפפיש, בנק הדם, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון
נעמי רחימי-ליון, בנק הדם, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

- **מבוא היסטורי**
- **הגדרה**
- **התרמת דם**
- **עקרונות מתן דם**
- **בטיחות מתן דם – בעיות ופתרונות נבחרים**
- **חלופות למתן דם מתורם**
- **עקרונות מתן דם ומוצריו במצבי טראומה המלווים בדמם מאסיבי**
- **Transfusion Related Acute Lung Injury**
- **מחלת שתל-כנגד-המאכסן-שמעירו-דם**
- **סיכום**

מבוא היסטורי



מהתקופה העתיקה הדם סקרן את האנושות ויוחסו לו תכונות מאגיות שונות לאורך ההיסטוריה. הניסיון הראשון למתן דם למטרת ריפוי תואר ב-1492, כשבעצת רופאי רומא דם שהוקז משלושה נערים בני 10 ניתן בשתייה לאפיפיור אינוצנט השמיני. האפיפיור והנערים נפטרו. ב-1818 מיילד בריטי בלנדל בצע עירוי של דם מבעל לאשתו בניסיון מוצלח להצילה מדמם בלידה. לפני 140 שנים נולד בווינה קארל לנדשטיינר, רופא יהודי, שגילויו (ב-1901 הוא תאר את קבוצות הדם ABO ומאוחר יותר – מערכת Rh) הניחו את היסוד המדעי האמיתי רפואת עירוי הדם של היום.

בתמונה: קרל לנדשטיינר (1868, ווינה – 1943, ניו-יורק), חתן פרס נובל ברפואה ב-1930

כיום רפואת עירוי דם הינה תחום חשוב ברפואה ובהמטולוגיה המשלב טכנולוגיות חדשניות עם טיפול תאי ומולקולארי. מטרתנו לתת סקירה של רפואת עירוים בת זמננו על עקרונותיה והחידושים בתחום.

הגדרה

בנק דם בבית חולים הוא יחידה קלינית - מעבדתית שתפקידיה הם: שימור מרכיבי דם לצורך עירוי למטופלים הזקוקים לכך וייעוץ לקבלת החלטות בתחום רפואת עירוי דם.

התרמת דם

גיוס ומיון תורמי דם הינו תהליך של הליכה על גבול דק בין הצורך להגדיל את מאגר התורמים ע"מ לספק את הביקוש הגובר למרכיבי דם לבין שמירה על בטיחות מכסימלית במתן דם. לדוגמא, ירידה משמעותית בהעברת הפטיטיס B הושגה על ידי איסור תשלום עבור תרומת זאת לפני גילוי הבדיקה למחלה.

מנת הדם מופרדת למרכיבים: כדוריות אדומות דחוסות (כ"ד), תרומבוציטים, פלסמה, ומשקע-קור, המכיל את רוב הפקטור VIII, פיברינוגן וVWF. מנת כ"ד נשמרת בטמפרטורה של 4 מעלות C משך 35 עד 42 ימים בהתאם לסוג האנטיקואגולנט. פלסמה ומשקע-קור נשמרים בהקפאה למשך שנה. תרומבוציטים נשמרים בטמפרטורת החדר בטלטול עד 5 ימים מיום התרומה.

עקרונות מתן דם

התאמת דם לעירוי נעשית באופן סטנדרטי ע"פ קבוצות ABO ו-Rh למעט מטופלים שפיתחו נוגדנים (כתוצאה מקבלת עירוי דם בעבר או הריון) לקבוצות דם אחרות כגון Kell, Duffy, Kidd, Lutheran ועוד.

נוגדנים מסוג אנטי-A ואנטי-B מתפתחים בדרך כלל תוך 3-6 חודשים מהלידה. הופעתם אינה תלויה בחשיפה לכ"א בלתי תואמות, כי האנטיגנים A ו-B נפוצים בחיידקי מעיים ובמרכיבי מזון שונים. נוגדנים אלה, ברובם מסוג IgM, בחשיפה לכ"א נושאות אנטיגן לא תואם במערכת ABO (כפי שקורה בעירוי דם לא תואם) נקשרים לאנטיגנים על פני כ"א, גורמים לשפעול מרכיבי המשלים (complement) ולהמוליזה תוך-כלית (intravascular hemolysis) מהירה וקשה, הגורמת להתמוטטות המודינמית, DIC בלתי-נשלט ואי-ספיקת כליות, העלולים להסתיים במוות. תמונה קלינית זו נקראת תגובה המוליטית חריפה לעירוי (acute hemolytic transfusion reaction)

ומניעתה ע"י התאמת המנה המעורה לסוג דמו של המקבל במערכת ABO היא תנאי בסיסי לעירוי דם בטוח.

קיימות קבוצות דם נוספות רבות, שהנוגדנים כנגד האנטיגנים שלהם אינם נוצרים בד"כ ללא חשיפה לכ"א הנושאות אותם. הקבוצה החשובה ביותר מביניהן היא מערכת ה-Rh (Rhesus). האנטיגנים של קבוצה זו הם DCCcEe. אנטיגן D הוא האנטיגן האימונוגני ביותר בקבוצה זו, על פי נוכחותו או העדרו על פני הכ"א ייקבע סוגה כ- Rh-positive או Rh-negative בהתאמה. כ-15% מהאוכלוסייה הלבנה נעדרת D על כ"א שלהם, יפתחו נוגדנים מסוג אנטי-D בעת חשיפה לכ"א נושאות אנטיגן D. עקב העובדה שבהריון ובעיקר בלידה (או פעולות פולשניות הקשורות בהריון, כגון דיקור מי שפיר, הפסקת הריון בשלב מאוחר יחסית) קיימת זליגה של דם עוברי למחזור הדם של האם, יפתחו נשים Rh-שליליות, הנושאות עובר Rh-חיובי, נוגדנים כנגד D. בהריון הבא עלולים נוגדנים אלה, המסוגלים לעבור את השליה, לגרום להמוליזה אצל העובר. תופעה זו, הנקראת מחלה המוליטית של הילוד (Hemolytic Disease of the Newborn = HDN), מסכנת את העובר, ובצורתה הקשה עלולה לגרום למותו בתמונה של hydrops fetalis. תהליך זה ניתן למניעה ע"י מתן נוגדן כנגד D לנשים Rh-שליליות בשלבי הריון מוגדרים ובסמוך לפעולות פולשניות. נוגדנים אלה יגרמו להרס הכדוריות העובריות שזלגו לדם האם בטרם תספיק האם לפתח תגובה חיסונית כנגד D וימנעו HDN.

מטופל המקבל עירוי דם חוזרים או אישה העוברת הריונות רבים חשופים לאנטיגנים שונים כתוצאה מההבדלים האנטיגניים בין מקבל העירוי (או האישה ההרה) לבין תורם הכדוריות (או העובר) ועלולים לפתח נוגדנים כנגדם (נוגדנים כנגד אנטיגנים זרים – allo-antibodies). נוגדנים אלה מסוגלים לגרום להמוליזה בעת מתן כדוריות אדומות חיוביות לאנטיגנים שכנגדם התפתחו הנוגדנים. על מנת למנוע תופעה זו נערכת לפני כל עירוי דם בנוסף לבדיקת דם סוג על פי ABO ו-Rh גם בדיקת סקר נוגדנים (antibody screening). אם הסקר מגלה נוכחות נוגדן, מבצעים בדיקות המיועדות לזהות את האנטיגן שכנגדו נוצר הנוגדן (השכיחה בבדיקות אלה נקראת panel ומבוססת על חשיפת נסיוב של המטופל הזקוק לעירוי עם מגוון כד"א בעלות הרכב אנטיגני ידוע). עזרה נוספת בתהליך זה (העלול לעיתים להיות מורכב ביותר) באה מקביעת ההרכב האנטיגני (phenotype) של כד"א של המטופל (alloantibodies אינם נוצרים בגוף כנגד האנטיגנים העצמיים). המנה המיועדת לעירוי תימצא כמתאימה סופית אם היא "שלילית בהצלבה", כלומר, חשיפת הכד"א של המנה עם הנסיוב של המטופל אינה גורמת להצמתה של הכד"א, דבר המוכיח את העדר הנוגדנים שלא זוהו בבדיקות שתוארו.

המבנה המולקולארי של רוב קבוצות הדם ידוע. ניתן לקבוע סוג הדם ברוב הקבוצות בשיטות מולקולאריות. גישה מדייקת יותר בזיהוי תת-קבוצות של האנטיגנים ומשפרת זיהוי הסיבות ל-HDN ולתגובות המוליטיות ומניעתן. שיטה זו מאפשרת גם הקמת מאגר נתונים לאיתור מנות תואמות למטופלים עם נוגדנים. זמינותה של טכנולוגיה זו נמוכה יחסית בשל עלות גבוהה.

בטיחות מתן דם – בעיות ופתרונות נבחרים

שאיפת הרפואה המודרנית בעולם המערבי בתחום רפואת העירוניים היא מצב של "0 סיכון", שכמובן אינו בר-השגה, אך קיימת התקדמות לעברו.

מניעת זיהומים המועברים בדם

נגיפים

למרות ברירה קפדנית של התורמים, מעקב אחר בריאותם של תורמים קבועים והוצאת קבוצות סיכון מהמאגר, זיהומים עלולים לעבור בדם. יכולתנו לזהות דם נושא זיהום תלויה במשך "זמן החלון", פרק הזמן החולף בין מועד הידבקות התורם לבין המועד בו אמצעי הגילוי מסוגלים לזהות ההידבקות בדמו.

פיתוח שיטות המקטינות את ה"חלון" בזיהומים הנגיפיים הרלוונטיים למינימום. בשנים האחרונות ברוב מדינות המערב (ובישראל מ-2008) בודקים את מנות הדם לשלושת הנגיפים החשובים ביותר – נגיף הכשל החיסוני הנרכש (HIV) ונגיפי דלקות הכבד B ו-C, - , בשיטה מולקולארית, המכונה NAT (Nucleic Acid Testing). בדיקה זו מצמצמת את "החלון" לגבי הנגיפים האלה לימים ספורים ומורידה את הסיכוי להידבק ממנת דם לערך נמוך מאוד (קרוב ל-1:2,000,000 ל-HIV ול-1:200,000 ל-HBV). פיתוח גם שיטות יעילות לטטרליזציה של מוצרי דם שמקורם במאגר של אלפי מנות (כגון תרכיזי פקטורי קרישה ואימונוגלובולינים).

חיידקים

לאחרונה התברר, כי ההצלחה המרשימה במניעת זיהומים נגיפיים פסחה על זיהומים חיידקיים, ששכיחותם גבוהה יותר, מאשר זו של הנגיפיים. אלח-דם יתרחש ב-1:500,000 של עירוי כד"א וב-1:50,000 של מנות טסיות (המאוחסנות בטמפרטורת החדר ולכן נוטות להזדהם יותר). שכיחות של מציאת מנת טסיות חיובית בתרביית חיידקית מגיעה ל-2,000-1:1,500. פיתוח שיטות יעילות לגילוי ולחיסול יעיל בזמן-אמת של זיהום חיידקי במרכיבי-דם הוא מטרה שטרם הושגה. כיום נבדקות בניסויים קליניים שיטות המבוססות על קשירת חומרים העוברים אקטיבציה בחשיפה לאור אולטרא-סגול (כגון riboflavin-ipsoralen) ומסוגלים לפגוע ב-DNA/RNA לא רק של חיידקים, אלא גם של נגיפים ולימפוציטים (החשובים למניעת TA-GVHD – ראה בהמשך).

אחרים

זיהוי מנות דם נגועות בפריונים (prions - מחוללי מחלת יעקוב-קרוייצפלד בלתי-טיפוסית) עדיין קשה לבצוע ומסתמך על שלילת תורמים מאזורים נגועים. זיהומים טפיליים נדירים ביותר בישראל.

מניעת טעויות בעירוי

עירוי של דם בלתי מתאים מתרחש לרוב בשל טעות אנוש בלתי-מודעת בזיהוי המטופל בעת לקיחת הדם לסוג ו/או בעת חיבור המנה. במערכת בריטית של דיווח על סיבוכים רציניים של עירוי דם (SHOT) מהווה mis-transfusion כ-66%. במחקרים שונים הראו ש-mis-transfusion מדווח ב-14,000-1:12,000 של עירוי דם, אם כי דווח גם המספר המדהים של 1:400.

שכיחותו האמיתית כנראה גבוהה מזו המדווחת, בין היתר בגלל שבניגוד לאמונה הרווחת אירוע זה אינו תמיד פטאלי: מתוך כ-300 מקרים "רק" 5.5% הסתיימו במוות ו-45% – בנזק בלתי הפיך לאבר חיוני. בניגוד לתהליכי הכנת דם ומוצרי המושתתים על מיטב הביו-טכנולוגיה המודרנית, מתן עירוי למטופל הינו ידני, ללא בקרה אלקטרונית ומועד אם כן לטעות אנוש. רק לאחרונה עובדה זו חדרה להכרה, ופיתוח אמצעים אלקטרוניים אמנים לזיהוי המטופלים ולבקרה על התאמת ומתן המוצרים למטופל המיועד נמצא במחקרים קליניים.

חלופות למתן דם מתורם

עירוי דם עצמי

רוב האנשים הבריאים מסוגלים לתרום דם לעצמם במצבים שונים, כגון לפני ניתוחים מתוכננים. הדבר יוצר בעיות לא מעטות, לוגיסטיות (שימור מנות, שלפחות 50% מהן לא תינתנה), רפואיות (כגון גרימת אנמיה שלא לצורך לפני ניתוח, הגורמת לצורך בעירוי דם לאחריו, בגדר "נבואה המגשימה את עצמה") ובטיחותיות (שמירה של מאגר מנות עצמיות במקביל למנות מתורמים).

אפשרויות נוספות הן החזרת דם מתוך מנקזים בניתוחים לא מזוהמים, התרמת מנה בתחילת הניתוח עם החזרת נזלים והחזרת המנה בסיום הניתוח. כמו כן ישנן עבודות עם התרמת המטופל ומתן אריתרופואטין וברזל לפני הניתוח, אולם מנותחים שאינם אנמיים לא ירוויחו מפרוצדורה זו ורוב החולים עם אנמיה משמעותית לא ישפרו את האנמיה לכדי התרמה.

תחליפי דם

פותחו שלוש קבוצות של תחליפי דם: פרפלורוכימיקלים (perfluorochemicals), נשאי-חמצן מבוססי-המוגלובין (hemoglobin-based oxygen carriers) והמוגלובין עטוף בליפוזומים. אף אחד מהמוצרים המתוארים לא הגיע עד כה לרמות בטיחות, זמינות ויעילות הנדרשות. אין כיום חלופה אמיתית לשימוש מושכל בדם מתורם במצבים של חסר דם חריף או כרוני.

עקרונות מתן דם ומוצריו במצבי טראומה המלווים בדמם מאסיבי

טראומה היא גורם העולה בשכיחותו בתחלואה ובתמותה. בין הסיבות למוות היא החמישית בשכיחותה בעולם, ובארה"ב - הראשונה בגילאים 5 עד 45. דמם ונזק נירולוגי הם הסיבות העיקריות למוות בנפגעי טראומה גם בשטח הפגיעה וגם במהלך הטיפול בבית-החולים. זוהי אם כן בעיה חשובה ברפואת עירוים בעולם המודרני ומהווה סיבה ל-15% מצריכת עירוי דם בארה"ב. הטיפול המשולב בנפגעים באתר האירוע ובעת הפינוי למרכזי טראומה חורג ממסגרת הסקירה הנוכחית ויתרכז בעקרונות מתן דם במצבי דמם מאסיבי בבית-החולים.

יש לציין כי אין מידע המבוסס על מחקרים קליניים מבוקרים בנושא. העקרונות האלה וההמלצות של האיגודים המקצועיים הקשורים לנושא, כגון ASA (איגוד המרדימים האמריקאי) או ABC-T (כוח המשימה האירופי לטיפול מתקדם בדמם בטרומה) מבוססים על סקירות רטרוספקטיביות וריכוזי מקרים בלבד.

קידום חשוב של יעילות עירוי דם בטרומה הושג עם ההבנה של הגורמים הרבים המובילים להפרעת הקרישה המלווה אובדן דם מאסיבי: היפותרמיה, חמצת מטבולית, חשיפה מאסיבית של אנדותרליום פגוע, פיברינוליזיס מוגברת, דילול מאגר גורמי קרישה וטסיות וחוסר איזון בהם הנובע משימוש תת-מיטבי במוצרי דם. מומלץ כיום להשתמש ביותר FFP ויותר טסיות בשילוב עם מנות כא"ד משהיה נהוג בעבר.

יש לציין כי מתן כא"ד מתחיל בדמם מאסיבי בד"כ במנות מסוג O (מצב ביחס ל-Rh נקבע ע"י מצאי המנות ומודרך ע"י מין, גיל ומצבו הקליני של הנפגע) במטרה לחסוך את הזמן הנדרש לבצוע קביעת סוג, סקר נוגדנים והצלבה (עבודה זו תיעשה בבנק הדם, במקביל להתקדמות בטיפול בנפגע ותאפשר לעבור לשימוש בדם בעל סוג זהה ברוב המקרים). תשומת לב מיוחדת לב מיוחדת יש להקדיש לסימון זהותם המדויק של הנפגעים, בייחוד בעת ריבוי נפגעים והימצאות נפגעים אנונימיים ביניהם.

ייתכן כי במקרים מיוחדים טיפול בפקטור VII משופעל יתרום לעצירת דם בטראומה מורכבת. אין עדיין מחקר מבוקר שבחן שאלות בהקשר זה, למשל, האם השימוש בו יעיל יותר משימוש מושכל במשקע-קור.

Transfusion Related Acute Lung Injury

זהו אירוע המתרחש עד 6 שעות מקבלת עירוי מרכיב דם, שסימניו קוצר נשימה, טכיקרדיה, ירידה בלחץ-דם, היפוקסיה, חום, ותמונה הרנטגנית דמוית בצקת ריאות, ללא אי ספיקת לב. הטיפול הוא חמצן, נוזלים, הורדת חום והנשמה. התמותה עלולה להגיע ל-20%. יש לזכור שהאבחנה עלולה להיות קשה בשל סימנים חופפים של מצוקה מסיבות אחרות, כגון אי-ספיקת לב, ARDS, ועוד. הפאתוגנזה של TRALI מיוחסת כיום לתגובה בין הנוגדנים ללויקוציטים (חלקם ל-HLA) לבין הלויקוציטים המתרחשת בנימי הריאות של המקבל. שחרור ציטוקינים הנובע מכך גורם לדלף מנימי הריאות ולקוצר הנשימה. לפעמים גם מדיאטורים ליפידיים במנה המעורה תורמים לתמונה. מוצרי דם עשירי פלסמה (כגון FFP ותרכיזי טסיות) גורמים ל-TRALI בשכיחות גבוהה יותר. אין שיטה מעשית כיום לסקור תורמים לנוגדנים או מדיאטורים שומניים. נוגדי HLA שכיחים יותר בנשים ולדניות, ובבריטניה לא מערים פלסמה מנשים. תורם שמרכיב דם שלו חשוד כגורם ל-TRALI יותר מפעם אחת יוצא מהמאגר.

מחלת שתל-כנגד-המאכסן-שמעירוי-דם (-Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease)

GVHD נגרמת ע"י קליטת תאים בעלי יכולת חיסונית מפרט אחד בגופו של פרט אחר. היא תוארה בשנות ה-70 בחולים שעברו השתלת לשד העצם. המחלה פוגעת במערכות רבות, כולל העור, המעי, הכליה, הכבד ועוד. היא מופיעה בחומרה שונה בעשרות אחוזי מושתלי לשד העצם. מחלת-שתל-כנגד-המאכסן-שמעירוי-דם (-TA-GVHD) היא סיבוך נדיר מאוד של עירוי דם, המהווה פחות מ-1% מהסיבוכים המדווחים באירופה. לעומת זאת התמותה ממחלה זו מגיעה לקרוב ל-100%. מניעת הופעת TA-GVHD, המושגת ע"י הקרנה של מוצרי דם תאיים, היא תנאי בטיחותי חשוב. מקובל להקרין מוצרי דם תאיים (כא"ד וטסיות בעיקר) ע"מ למנוע מהלימפוציטים שבמנה יכולת להיקלט בגופו של המקבל, וזאת במטופלים בסיכון ל-TA-GVHD: מדוכאי חיסון (כגון מושתלי לשד עצם, מקבלי תרופות מדכאות הפעילות של תאי T כגון Fludarabine) ומקבלי עירויים מקרובי משפחה (קירבה באנטיגנים של סיווג רקמות מקלה על הקליטה של לימפוציטים של התורם בגופו של המקבל).

סיכום

רפואת עירוי דם היא אחד התחומים החשובים ברפואה קלינית ומעבדתית. מגמות ההתקדמות העיקריות מכוונות ליצירת מוצרי דם ספציפיים ככל אפשר למטרה הקלינית המיועדת ולהעצמת הבטיחות (שאיפה למצב של "אפס סיכון") במתן טיפול זה, תוך הפעלה של מיטב האמצעים של ביטכנולוגיה מודרנית.