

1. UVOD

1.1 Istorijat

Moguća terapijska korist od primene krvi teorijski je bila pretpostavljena vekovima unazad, tako da je razvoj transfuzije krvi - kasnije nauke o transfuziji, tj. Transfuziologije – praktično započeo u eri misticizma. Danas, transfuziološki način lečenja, predstavlja realan i racionalan terapijski modalitet, pri čemu se maksimalno poštuje naučni pristup ne samo prilikom primene krvi nego i tokom zbrinjavanja i prevencije nepovoljnih efekata hemoterapije. Transfuziologija objedinjuje i odražava ekspanziju saznanja u oblastima biologije krvi, fiziologije, imunologije, biohemije, genetike i srodnih grana medicine, kao i na polju biotehnologije.

O posebnom značaju krvi za život, ima podataka i u religijskim tekstovima. U Starom zavetu moguće je pronaći sledeće citate: „ *...Život telu je u krvi: a ja sam žrtvovao na oltaru da iskupi vaše duše: jer je krv ta što pročišćava dušu razlogom života... Ali ne jedite meso sa dušom njegovom, a to mu je krv... Pazi da ne jedeš krv jer je krv život, pa ne jedi život sa mesom. Ne jedi je, već je proli na zemlju kao vodu...*“

Ima i drugih antičkih podataka o korišćenju krvi. Tako Plinije je opisao pijenje krvi umirućih gladijatora kao lek za epilepsiju. Poznato je i to da su se egipatski kraljevi kupali u krvi, želeći na taj način da nađu lek za elefantijazu. Galen je savetovao za lečenje besnila, pijenje krvi lasice ili psa. Slično, su i drevni Norvežani kao lek za epilepsiju i skorbut pili krv tuljana i kitova (1).

Prvi podatci o lečenju transfuzijom krvi potiču iz petnaestog veka. Papa Inoćentije VIII bolovao je, najverovatnije, od hronične bubrežne bolesti. U skladu sa legendom, papi je obećano da će biti izlečen menjanjem njegove krvi sa krvlju uzetom od tri

mladića. Tri desetogodišnja dečaka su odabrana, plaćen im je po jedan dukat svakome i procedura je izvršena. Villary tvrdi da je krv umirućeg pape bila pretočena u vene dečaka, koji mu dadoše svoju u zamenu. Dečaci su umrli ubrzo posle procedure, a nije bilo promene ni u papinoj bolesti (2). Međutim, izgleda da ova pretpostavljena transfuzija proističe samo iz netačnog prevođenja ili tumačenja jednog ranijeg izveštaja o papinoj bolesti. Najverovatnije se radilo o tome da su krv tri dečaka želeli upotrebiti za pripremanje „*lekovitog napitka*“ za papu. Ali je papa osudio tu veštinu, odbacio korišćenje napitka i odredio kažnjavanje lekara mistika.

Veliko interesovanje za transfuziju bilo je vezano za otkriće cirkulacije krvi, tj. krvotoka od strane Harveya 1613. godine. Potter, jedan od pokretača ideje o transfuziji krvi, još 1639. godine, konstruisao je primitivni sistem za izvođenje transfuzija sastavljen od igle i cevi.

Lekari Luja XIV, Denis i Emmerez izveli su brojne transfuzije na životinjama, a 1667 godine transfundovali su krv 15-godišnjem bolesniku koji je imao visoku febrilnost nepoznate prirode sa izrazitom slabošću, najverovatnije zbog mnogobrojno izvedenih venepunkcija. Denis je bio naklonjen korišćenju životinjske krvi za transfuziju ljudima, jer je verovao da na taj način izbegava davanje ljudske strasti ili poroka. U jednom od svojih eksperimenata Denis opisuje akutnu hemoliznu reakciju posle davanja teleće krvi čoveku sa bolom duž vene i u predelu bubrega, i izmenjenom bojom mokraće (3). Međutim, zbog komplikacija koje su pratile transfuzije, često sa smrtnim ishodom, one su zabranjene, najpre u Francuskoj, a potom u Engleskoj. Transfuzije krvi praktično nisu korištene oko 150 godina posle zabrane.

Zasluga za ponovno uvođenja transfuzija pripada akušeru Blundellu. Njegovo interesovanje za transfuziju bilo je zasnovano na potrebi za zbrinjavanjem postpartalne hemoragije upotrebom ljudske krvi. U početku je zastupao primenu direktne transfuzije, ali posle je pokazao da krv može biti upotrebljiva i ako ostane u nekoj posudi nekoliko sekundi i odmah potom ubrizga iglom, uz predhodno uklanjanje vazduha iz instrumenata. Godine 1818. on je transfundovao čoveka sa karcinomom želudca, koji je nakon privremenog poboljšanja preminuo. Ovo se smatra i prvom transfuzijom ljudskom krvi. U debati o opasnostima transfuzije krvi,

održanoj sredinom 19-veka, Blundell je neumorno dokazivao njenu korist, tvrdeći da je hemoragija kod bolesnika najveća opasnost (4).

Zbog pomenutih neuspeha, transfuzije su obavljane vrlo retko sve do epochalnog otkrića Landsteinera (1868-1943), da serum zdravog čoveka može da prouzrokuje aglutinaciju eritrocita neke druge osobe usled prisustva specifičnih supstanci (za koje se danas zna da su to antigeni i odgovarajuća antitela) u krvi. On je ispitivao interakciju eritrocita i seruma različitih osoba i nastale reakcije objasnio postojanjem tri krvne grupe koje je označavao simbolima **A**, **B**, **0**. Koliko je Landsteinerovo otkriće značajno, govori i podatak da je **14. juni, dan njegovog rođenja**, izabran za **Svetski dan davalaca krvi** (5).

Sledećih godina, njegovi saradnici Decastello i Struli, saopštili su otkriće i četvrte krvne grupe **AB**. Međutim, u praktičnom radu određivanje krvnih grupa u svrhu obezbeđenja bezbedne krvi za transfuziju, još dugo nije primenjivano, niti je otkriće Landsteinera bilo adekvatno shvaćeno i vrednovano. Otenberg je bio prvi koji je izvodio ABO tipiziranje bolesnika i davaoca pre transfuzije krvi i koji je koristio testove kompatibilnosti pre transfuzije. Osim toga, prvi je predložio nasleđivanje ABO grupa i opisao relativno malu ulogu antitela davaoca u terapiji transfuzijom.

Istorijski razvoj transfuzije krvi najverovatnije bi bio mnogo brži da je ranije pronađen odgovarajući antikoagulantsko-konzervišući rastvor. Krajem 19-veka, otkriveno je da joni kalcijuma imaju veoma značajnu ulogu u procesu koagulacije krvi. Dokazano je da vezivanje slobodnih jona kalcijuma sprečava *in vivo* koagulaciju krvi. Četiri nezavisna autora (Hustin, Agote, Lewisohn i Weil), 1914. godine, preporučila su upotrebu natrijumovog citrata kao antikoagulansa. Pri tome Weil je pokazao da citrirana krv može biti skladištena nekoliko dana na temperaturi frižidera pre upotrebe. Ustanovljen je nov metod konzervacije eritrocita do tri nedelje u uslovima *in vitro*, pomoću rastvora natrijumovog citrata i dekstroze (6). Godine 1943. Loutit i Mollison, uveli su rastvor – ACD- „Acid-Citrate-Dextrose“, a 1957. godine uveden je novi antikoagulans – CPD- „Citrate-Phosphat-Dextrose“. Zbog povoljnog dejstva na održavanje koncentracije 2,3-difosfoglicerata u eritrocitima, antikoagulantsko-konzervišućem rastvoru dodat je adenin – CPDA - .

Počev od sredine 20-veka, otkriveno je mnoštvo krvnogrupnih sistema, a ekspanzija saznanja iz oblasti serologije, prvenstveno uvođenje pretransfuzijskih testiranja, povećala je sigurnost transfundovanja krvi. Krvnogrupni sistem Rhesus, otkriven je 1940. godine od strane Landstajnera i Winera (7). Antiglobulinski test je prvobitno opisao Moreschi, međutim zahvaljujući radovima Coombsa, on se koristi počev od 1945. godine (8). U narednom periodu, razvijeni su metodi detekcije antitela klase IgG uz korišćenje medijuma obogaćenog proteinima i enzimskoimunskih testiranja. U cilju povećanja osetljivosti i kinetike seroloških reakcija uvedeni su novi reagensi (LISS).

Tokom šezdesetih i sedamdesetih godina, naponi su bili usmereni ka prikupljanju dovoljnih količina konzervisane krvi, i to upotreba cele krvi. Eritrociti su postepeno zamenili celu krv u terapiji bolesnika sa oligemijom. Tokom poslednjih decenija naponi su bili usmereni ka „procesiranju“ jedinica cele krvi. Pripremanjem produkata od krvi u koncentrovanom obliku stvoreni su uslovi za sprovođenje usmerene hemoterapije. Usmerena hemoterapija, označava transfuziju karakterističnog sastojka krvi koji je potreban primaocu, nasuprot ranijoj uobičajenoj primeni cele krvi. To ne samo da održava „resurse“ u krvi, nego i obezbeđuje optimalni metod transfuziološkog lečenja bolesnika koji zahteva velike količine nekog deficitarnog krvnog sastojka. Koncept usmerene hemoterapije, kao alternativa transfuzije cele krvi, jeste optimalan pristup u lečenju bolesnika = jedan davalac više primalaca. Agresivna terapija hematoonkoloških bolesnika, rezultovali su stalno rastućim potrebama u trombocitima tokom poslednje dve decenije. Njihovo prikupljanje se vrši iz plazme bogate trombocitima, ili pak iz „*buffy coata*“ cele krvi, ili afereznim procedurama. U cilju efikasne redukcije broja leukocita, uvedeni su posebni filteri za otklanjanje leukocita. Redukcijom broja leukocita u ćelijskim hemoproduktima, smanjuje se rizik od transmisije intracelularnih patogena. Sve to ukazuje, da je osnovni cilj usmerene hemoterapije uspostavljanje narušene homeostaze, odnosno fiziološke ravnoteže u cirkulaciji. Prema tome, osnovni cilj transfuziologije je razrada strategije za ponovno uspostavljanje i održavanje homeostaze krvi, tj. njenih hemodinamskih, oksiformnih, hemostatskih, metabolitskih i imunskih funkcija (9).