

Kontrola kvalitete pripravaka trombocita prikupljenih u setove za prikupljanje trombocita bez DEPH omekšivača plastike

Matković, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:949000>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

DORA MATKOVIĆ

KONTROLA KVALITETE

PRIPRAVAKA TROMBOCITA

PRIKUPLJENIH U VREĆICE BEZ

DEHP-A

Diplomski rad

Osijek, 2022.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

DORA MATKOVIĆ

**KONTROLA KVALITETE
PRIPRAVAKA TROMBOCITA
PRIKUPLJENIH U VREĆICE BEZ
DEHP-A**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u: Kliničkom Zavodu za transfuzijsku medicinu, Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Marina Ferenac Kiš, mag.mol.biol.

Rad ima 29 stranica i 4 tablice.

ZAHVALE

Prije svega, neizmjereno zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Marini Ferenac Kiš, mag.mol.biol., na pomoći i savjetima oko izrade diplomskog rada. Na ažurnosti, susretljivosti i razumijevanju tijekom ovog perioda.

Zahvaljujem svojim roditeljima i bratu što su mi bili podrška tijekom studiranja i pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem i kolegama s fakulteta koji su uvijek bili spremni pomoći i savjetovati, te bez kojih studiranje ne bi bilo isto!

Također zahvaljujem kolegama s posla na susretljivosti, razumijevanju i podršci tijekom izrade diplomskog rada.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. TRANSFUZIJSKA MEDICINA | 1 |
| 1.2. OVLAŠTENE ZDRAVSTVENE USTANOVE | 2 |
| 1.3. DAVATELJI KRVI | 3 |
| 1.4. UZIMANJE KRVI | 5 |
| 1.4.1. LABORATORIJSKO TESTIRANJE KRVI DAVATELJA..... | 5 |
| 1.4.2. PROIZVODNJA KRVNIH PRIPRAVAKA..... | 6 |
| 1.4.3. SKLADIŠTENJE KRVNIH PRIPRAVAKA..... | 6 |
| 1.5. KRVNI PRIPRAVCI..... | 8 |
| 1.5.1. ERITROCITNI PRIPRAVCI..... | 8 |
| 1.5.2. SVJEŽE SMRZNUTA PLAZMA I KRIOPRECIPITAT | 8 |
| 1.5.3. TROMBOCITNI PRIPRAVCI..... | 8 |
| 1.6. SUSTAV VREĆICA ZA KRV | 10 |
| 1.6.1. DI-(2-ETILHEKSIL) FTALAT (DEHP) | 10 |
| 2. CILJEVI..... | 12 |
| 3. MATERIJALI I METODE..... | 13 |
| 3.1. Ustroj studije | 13 |
| 3.2. Materijali..... | 13 |
| 3.3. Metode..... | 13 |
| 3.4. Statističke metode | 14 |
| 4. REZULTATI..... | 15 |
| 5. RASPRAVA | 21 |
| 6. ZAKLJUČCI..... | 23 |
| 7. SAŽETAK | 24 |
| 8. SUMMARY | 25 |
| 9. LITERATURA..... | 26 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 29 |

POPIS KRATICA

BC – (engl. *buffy coat*) trombocitno-leukocitni međusloj

BTHC – butiril-tri-heksil citrat

DEHP – di-(2-etilheksil) ftalat

DEHT – bis-(2-etilheksil) fteretalat

DINCH – 1,2-cikloheksan dikarboksilna kiselina

HBV – virus hepatitisa B

HCO₃ - bikarbonat

HCV – virus hepatitisa C

HIV – virus humane imunodeficijencije

HZTM – Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

MEHP – mono-(2-etilheksil) ftalat

pCO₂ – parcijalni tlak ugljičnog dioksida

pO₂ – parcijalni tlak kisika

PVC – poli(vinil-klorid)

SSP – svježe smrznuta plazma

TOTM ili TEHTM – tris-(2-etilheksil) trimelita

TRB - trombociti

1. UVOD

1.1. TRANSFUZIJSKA MEDICINA

Transfuzijska medicina ili transfuziologija je djelatnost koja se bavi proizvodnjom krvnih pripravaka, dijagnosticiranjem poremećaja uzrokovanih promjenama u hematopoetskom sustavu te liječenjem bolesnika krvnim pripravcima. Ona obuhvaća sve postupke od vene davatelja do vene bolesnika. Cilj transfuzijske medicine je osigurati dovoljan broj pripravaka krvi i njezinih derivata, jednako liječenje za sve bolesnike bez obzira na njihov socijalni status te ekonomičnost.

Svoju svrhu transfuzijska medicina najčešće pronalazi u liječenju: krvarenja uzrokovanih traumom, šokom i hipovolemijom, anemija, nasljednih i stečenih poremećaja hemostaze poput trombocitopenija te bolesti s manjkom faktora zgrušavanja, presađivanja organa, liječenju tumora citostaticima, autoimunih bolesti i sl.

Transfuzijsko liječenje nije jedini način liječenja bolesnika i ono je dio ukupnog procesa liječenja. To je potpuno liječenje kojim se trenutno popravljaju nedostatak krvnih stanica ili proteina u ljudskoj krvi te tijekom kojega je potrebno i moguće liječiti uzrok bolesti.

U transfuzijskoj medicini jednaku važnost imaju bolesnici i davatelji krvi. Kroz prošlost su davatelji krvi najčešće bili članovi bolesnikove obitelji, a kasnije osobe koje su bile plaćene ili na neki drugi način nagrađene. Ova praksa je prekinuta kako bi se smanjila opasnost od transfuzije krvlju prenosivih uzročnika bolesti poput HIV-a, sifilisa, HBV-a, HCV-a. U današnje vrijeme se krv daruje dobrovoljno, a darivanje krvi zasniva se na načelima dobrovoljnosti, besplatnosti, anonimnosti i solidarnosti (1).

1.2. OVLAŠTENE ZDRAVSTVENE USTANOVE

Ovlaštene zdravstvene ustanove su zdravstvene ustanove koje se bave provođenjem transfuzijske djelatnosti, odnosno poslovima prikupljanja i testiranja krvi ili krvnih sastojaka i njihovim čuvanjem, preradom, izdavanjem i raspodjelom za transfuzijsko liječenje. Specijalisti transfuzijske medicine su jedine osobe koje smiju biti voditelji transfuzijskih jedinica.

Kako bi se smanjio rizik od pogrešaka u radu, prostor u kojem se obavlja transfuzijska djelatnost mora imati logičan redoslijed. Pomoćne prostorije kao i prostor za davanje krvi trebaju biti odvojene od ostalih prostorija, te je potrebno imati odvojen dio koji omogućava povjerljiv razgovor s davateljem.

Osnovne poslove u transfuzijskoj djelatnosti obavljaju Crveni križ, zdravstvene transfuzijske ustanove i bolnice, tj bolnički odjeli za transfuzijsku medicinu i klinički odjeli. Transfuzijska djelatnost bavi se odabirom davatelja, prikupljanjem krvi, plazme ili drugih krvnih sastojaka, laboratorijskom dijagnostikom, proizvodnjom krvnih pripravaka, transfuzijskim liječenjem, terapijskim postupcima i aferezama (1,2).

Rad transfuzijske djelatnosti reguliran je standardima i propisima. Zakonski propisi koji reguliraju ovo područje su: Zakon o krvi i krvnim pripravcima (NN 79/06, 124/11), Pravilnik o osiguranju kvalitete krvi i krvnih pripravaka u zdravstvenim ustanovama (NN 91/2019) i Pravilnik o posebnim tehničkim zahtjevima za krv i krvne pripravke (NN 80/07, 79/13, 13/16). Također se rabe i standardi Grgičević D, Šarlija D, Turek S: Standardi i upute za rad u transfuzijskoj djelatnosti u Hrvatskoj, HZTM i HZZO, Zagreb, 1995. Rad mora biti organiziran sukladno preporukama Vijeća Europe: Preporuke za pripremu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka, Council of Europe Publishing, Strasbourg.

Ovisno o djelatnosti koju obavljaju, ovlaštene zdravstvene ustanove se dijele na: subregionalni transfuzijski centar, regionalni transfuzijski centar te Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. Navedene ustanove se bave poslovima prikupljanja krvi od dobrovoljnih davatelja, proizvodnje krvnih pripravaka, provođenjem imunohematoloških ispitivanja uzoraka krvi davatelja, čuvanja krvi i krvnih pripravaka, provođenjem transfuzijskih terapijskih postupaka, izdavanjem i raspodjelom krvi i krvnih pripravaka i sl. Međusobno se razlikuju po opsegu posla, broju i vrsti zaposlenog osoblja i prostorijama za rad koje one posjeduju (1,3,4).

1.3. DAVATELJI KRVI

Krvni pripravci se proizvode od krvi dobrovoljnih davatelja. Dobrovoljni davatelji su sve osobe koje daruju krv, plazmu ili krvne stanice te ne primaju nikakvu nadoknadu za to (1).

Davatelji moraju biti državljani Republike Hrvatske. Krv davatelja smije se koristiti u laboratorijskim radovima ili znanstvenim studijama samo uz pisane pristanke davatelja i odobrenja etičkih povjerenstava zdravstvenih ustanova. Davatelj krvi smije biti svaka zdrava osoba za koju su doktori medicine laboratorijskim ispitivanjima ili pregledima utvrdili da smiju dati krvne sastojke i krv bez opasnosti za vlastito zdravlje (2).

Starost davatelja, njegova težina, hematokrit, koncentracija hemoglobina, puls te sistolički i dijastolički tlak moraju biti u zadovoljavajućim parametrima, kako bi ta osoba smjela pristupiti darivanju krvi. Po pojedinom davanju se od svakog davatelja ne smije uzeti više od 13 % njegovog ukupnog volumena krvi, to jest 450 +/- 50 mL krvi (2,5).

Osobe sa određenim dijagnozama se isključuju iz procesa darivanja krvi:

- psihijatrijski bolesnici
- kronični plućni bolesnici
- kronični srčani bolesnici
- oboljeli od određenih autoimunih bolesti
- oboljeli od dijabetesa tipa 1
- bolesnici s epilepsijom
- onkološki bolesnici
- oboljeli od određenih zaraznih bolesti (AIDS, hepatitis B, C...)
- osobe na terapiji hormonom rasta
- intravenozni ovisnici
- brojni drugi sindromi i bolesti (2).

Davatelji krvi mogu biti dobrovoljni i plaćeni. Negativna obilježja plaćenih davatelja krvi jesu davatelji nižeg socio-ekonomskog statusa kojima je naknada za darivanje krvi potrebna da bi

preživjeli ili poboljšali kvalitetu života. Plaćeni davatelji najčešće prešućuju podatke vezane za rizična ponašanja. U većini zemalja plaćeno davalatstvo se ne smatra etičkim činom (6).

U Hrvatskoj davanje krvi funkcionira na načelima dobrovoljnosti, besplatnosti, anonimnosti i solidarnosti. Broj uzetih doza kreće se između 155.000 i 170.000 doza godišnje. Dobrovoljni davatelji krvi dobivaju skromni dar za uspomenu, osvježenje nakon davanja krvi i nadoknadu troškova prijevoza (1).

1.4. UZIMANJE KRVI

Kod uzimanja krvi davatelja na mjestu venepunkcije kože ne smije biti oštećenja. Prije venepunkcije koža se sterilizira odgovarajućim antiseptikom koji se mora u potpunosti osušiti. O načinu uzimanja krvi ili krvnog sastojka ovisit će kvaliteta krvnog pripravka. U pravilu najveći volumen krvi koji se smije uzeti je 10,5 mL krvi/kg tjelesne mase. Žene smiju godišnje davati tri puta krv, dok muškarci smiju četiri. Kako bi se smanjila incidencija prenošenja krvlju prenosivih bolesti, značajni su postupci selekcije i laboratorijskog ispitivanja. Ukoliko osoba želi biti davatelj mora imati između 18 i 65 godina, dijastolički tlak manji od 120 mmHg, sistolički tlak manji od 180 mmHg, puls sporiji od 100 udara u minuti, koncentracija hemoglobina manja od 135 gHb/L za muškarce i 125 gHb/L za žene, broj trombocita veći od $150 \times 10^6/L$ za trombocitafereze, broj leukocita veći od $4,5 \times 10^6/L$ za granulocitafereze i ukupni proteini veći od 60 g/L za plazmafereze i ostale afereze. Brzim i jednostavnim postupkom liječnik treba pregledati davatelja kako bi utvrdio postoji li vjerojatnost da krvni pripravci određenog davatelja mogu uzrokovati nuspojave kod bolesnika. Davatelj ne smije imati zarazne bolesti te ga tijekom pregleda liječnik upoznaje s oblicima rizičnog ponašanja: homoseksualno i biseksualno ponašanje, promiskuitet, česte promjene spolnih partnera te intravensko uzimanje droga. Davatelj ne smije imati nasljedne bolesti, akutne i kronične bolesti srca, pluća, bubrega, jetre i drugih organa, ne smije uzimati lijekove koji bi mogli utjecati na kvalitetu krvnog pripravka ili bolesnika, te da nije boravio u Velikoj Britaniji ukupno dulje od tri mjeseca od 1980. godine do danas. Prilikom uzimanja krvi bitno je provjeriti davateljev identitet te je potrebno u cjelokupnom radu rabiti certificirane medicinske proizvode kao što su vrećice, sustavi za uzimanje krvi, epruvete za uzorke, sustavi za dezinfekciju, tupferi, flasteri itd (1,7).

1.4.1. LABORATORIJSKO TESTIRANJE KRVI DAVATELJA

Krv davatelja se testira za svaku donaciju krvi, plazme ili drugog krvnog sastojka bez obzira na to koliko često daje krv. Testovi koji se provode na krvi davatelja su imunohematološka ispitivanja kojima se određuje AB0 i Rh (D) krvna grupa te ispituje prisutnost iregularnih protutijela. Krv svakog davatelja također se testira na HBV, HCV, HIV 1 i 2, te uzročnika sifilisa *Treponemu pallidum* (1).

Svi pripravci proizvedeni za transfuzijsko liječenje podliježu i kontroli kvalitete. U Hrvatskoj je kontrola kvalitete krvnih pripravaka u potpunosti usklađena sa zahtjevima direktiva Europske

unije i Preporukama za proizvodnju, primjenu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka Vijeća Europe. Redovna kontrola kvalitete trombocita dobivenih iz trombocitno-leukocitnog međusloja (tzv. buffy coat BC) podrazumijeva način uzorkovanja, kontrolu volumena samog pripravka, mjerenje hematoloških vrijednosti, određivanje broja ostalih leukocita, određivanje pH i sterilnosti pripravka. Prilikom promjene u postupku ili materijalu u koji se prikupljaju i skladište krvni pripravci potrebno je izvršiti dodatne provjere kontrole kvalitete. Stoga se određuju i dodatni parametri koji ukazuju na normalnu funkciju samih trombocita.

1.4.2. PROIZVODNJA KRVNIH PRIPRAVAKA

Krvni pripravci se proizvode jednostavnim fizikalnim procesima tako da se centrifugiranjem ili filtracijom razdvajaju pojedini krvni sastojci. Krv se prikuplja u sustav višestrukih plastičnih vrećica. Krvni slojevi se razdvajaju fizikalnim procesom davateljeve krvi te se pritiskom izvana na osnovnu vrećicu slojevi prebacuju u drugu praznu vrećicu. Na morfološke i biokemijske promjene krvnih stanica i proteina plazme utječu antikoagulantna otopina, sastav plastike vrećice, način uzimanja krvi, postupci i uvjeti u proizvodnji, uvjeti i trajanje transporta i skladištenja prije proizvodnje i u bolnici prije transfuzije.

Primarni krvni pripravci nastaju istiskivanjem pojedinih slojeva krvi i prebacivanjem u praznu vrećicu. Primarni krvni pripravci su: krv, deplazmatizirani eritrociti (eritrocitni pripravci), svježe smrznuta plazma i trombocitni krvni pripravci. Sekundarni krvni pripravci se razlikuju od primarnih krvnih pripravaka po tome što se povećava koncentracija aktivnih sastojaka, a smanjuje koncentracija neaktivnih ili štetnih sastojaka. Sekundarni krvni pripravci se dobivaju od primarnih krvnih pripravaka diferencijalnim centrifugiranjem, filtracijom, pranjem, smrzavanjem, miješanjem gotovih krvnih pripravaka od jednog davatelja s plazmom drugog davatelja, razdvajanjem gotovih krvnih pripravaka na više krvnih pripravaka ili zračenjem gotovih krvnih pripravaka (1,8).

1.4.3. SKLADIŠTENJE KRVNIH PRIPRAVAKA

Uvjeti skladištenja krvnih pripravaka osiguravaju optimalnu vijabilnost i funkcionalnost tijekom čitavog razdoblja skladištenja. Skladištenjem u zatvorenim sustavima značajno se smanjuje rizik od bakterijske kontaminacije.

Skladištenje krvnih pripravaka čest je uzrok pogrešaka. Krvni pripravci se skladište u uvjetima koji su optimalni za aktivan sastojak. Skladištenje se odvija pri različitim temperaturama. Pripravak trombocita proizveden od 450 mL krvi, trombocitni pripravak sa smanjenim brojem leukocita te trombocitni pripravak proizveden trombaferezom skladište se na temperaturama 20-24 °C. Krv, pripravak eritrocita, eritrocitni pripravak dobiven eritrocitaferezom čuva se na temperaturama 2-6 °C. Pripravak svježe smrznute plazme na temperaturama ispod -25 °C. Uređaji za skladištenje moraju imati jednoličnu raspodjelu temperature unutar jedinice, mora postojati sustav za alarmiranje kod promjene temperature, opremu jednostavnu za čišćenje, otpornu na snažne deterdžente, te u skladu s lokalnim zahtjevima za sigurnost (1,9).

1.5. KRVNI PRIPRAVCI

1.5.1. ERITROCITNI PRIPRAVCI

Eritrocitni pripravci dobivaju se odvajanjem većeg dijela plazme od eritrocita. Volumen pripravka eritrocita ovisi o volumenu davateljeve doze krvi i o načinu proizvodnje. Rok upotrebe ovisi o upotrebljenom antikoagulansu. Prije svake transfuzije eritrocita mora se napraviti križna proba. Pod eritrocitne pripravke spadaju: 'puna' krv, deplazmatizirani (konzervirani) eritrociti, oprani eritrociti, eritrocitni pripravak sa smanjenim brojem leukocita (filtrirani eritrocitni pripravak), eritrocitni pripravak bez trombocitno-leukocitnog sloja, smrznuti eritrocitni pripravak, pripravak eritrocita 0 krvne grupe u plazmi AB krvne grupe, pripravak eritrocita 0 krvne grupe u plazmi novorođenčetine krvne grupe ili u plazmi bolesnikove krvne grupe i ozračeni eritrocitni pripravak (1,9).

1.5.2. SVJEŽE SMRZNUTA PLAZMA I KRIOPRECIPITAT

Plazma je tekući dio krvi koji se sastoji od vode, lipida, proteina, ugljikohidrata i elektrolita. Ona prenosi hormone, kisik, ugljikov dioksid, hranjive tvari, krvne proteine, razgradne produkte metabolizma i lijekove. Nakon ozljede krvne žile i izlaska plazme iz nje, aktivira se sustav zgrušavanja te se stvara ugrušak. Kada se krv pomiješa sa citratnim antikoagulansom plazma ostaje tekuća jer se citrat veže s kalcijem i blokira stvaranje fibrina. Primarni pripravak je svježe smrznuta plazma (SSP), a svi ostali pripravci koji se dobivaju od SSP su sekundarni pripravci. Primarni pripravci od ljudske plazme proizvode se odvajanjem plazme od davateljeve krvi ili plazmaferezom, a sekundarni pripravci se proizvode filtracijom ili inaktivacijom patogenih uzročnika u primarnom proizvodu.

Krioprecipitat je pripravak koji se proizvodi taloženjem proteina plazme tijekom njezinog otapanja (1,9).

1.5.3. TROMBOCITNI PRIPRAVCI

Trombocitni pripravci se dobivaju iz krvi dobrovoljnih davatelja izdvajanjem i koncentriranjem trombocita, dok se broj ostalih krvnih stanica u pripravku reducira (1,9).

Trombociti igraju važnu ulogu u krvnoj cirkulaciji te primarno djeluju kao regulatori hemostaze. Nakon formiranja iz megakariocita, uglavnom u koštanoj srži, trombociti ostaju u cirkulaciji pet do sedam dana. U patološkim stanjima trombociti su bitni za stvaranje okluzivnog tromba. Četiri su glavne uloge trombocita u procesima hemostaze: aktivacija, adhezija, agregacija i upala. Osim regulacije hemostaze u krvnim žilama, pokazalo se da trombociti igraju važnu ulogu u urođenom imunitetu, kao i regulaciji rasta tumora i ekstravazaciji u krvnim žilama (10,11,12).

Morfologija i funkcija trombocita ovisi o koncentraciji kisika i glukoze u plazmi, odnosno o aerobnom metabolizmu. Trombociti izvan cirkulacije brzo gube svoj oblik jer imaju jak metabolizam i brzo troše kisik i glukozu. Brzo prelaze u sferičan oblik i gube svoju funkciju (8).

Koncentrat trombocita, jedna doza, je pripravak trombocita koji se dobiva iz donacije pune krvi te većinu trombocita sadrži iz izvorne doze pune krvi suspendirane u plazmi. Sadrži najmanje 60×10^9 trombocita. Jedna doza se koristi za infuziju novorođenčadi ili male djece, dok se za odrasle osobe koristi transfuzija 4 do 6 koncentrata trombocita, *pool* trombocita (9).

Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita, *pool* je leukoreducirani pripravak proizveden od 4 do 6 donacija pune krvi. Sadrži trombocite u terapijski učinkovitoj količini koji su suspendirani u plazmi. *Pool* sadrži najmanje 2×10^{11} trombocita, te najviše 1×10^6 leukocita. Koncentrat trombocita sa smanjenim brojem leukocita proizvodi se leukofiltracijom prije pohranjivanja, a ne tijekom ili netom prije transfuzije.

Najbolja metoda proizvodnje je izravno iz sloja leukocita i trombocita dobivenih iz pune krvi. Centrifugiranjem doze pune krvi trombociti se sedimentiraju zajedno sa leukocitima u sloju leukocita i trombocita. Sloj leukocita i trombocita se odvaja te se *poolira* 4-6 slojeva leukocita i trombocita koji su kompatibilni u krvnoj grupi i razrjeđuju se s plazmom u sterilnim uvjetima. Nakon pažljivog miješanja, *pool* slojeva leukocita i trombocita se centrifugira (*soft-spin*). Leukociti i eritrociti se talože, a trombociti ostaju u supernatantu te se odvajaju u sterilnim uvjetima.

Drugi način je da se 4-6 doza koncentrata trombocita pripremljenih PRP metodom spaja i *poolira*. Nakon toga slijedi filtracija i prebacivanje u vrećicu za skladištenje trombocita (9).

1.6. SUSTAV VREĆICA ZA KRV

Sustav vrećica za krv je zatvoreni sustav sastavljen od jednog ili više sterilnih spremnika izrađenih od plastičnih materijala, te jedne ili više cijevi i dodataka. Sustav vrećica za krv je namijenjen prikupljanju, pohrani, obradi i primjeni krvnih sastojaka. Taj sustav također može sadržavati ili biti obložen antikoagulansima, konzervansima i drugim tvarima, koje će pomoći u osiguravanju dobrih uvjeta čuvanja krvi i ostalih komponenti krvi (4).

Ovisno o namjeni vrećice za prikupljanje krvi mogu biti jednostruke, dvostruke, trostruke i četverostruke (13). Vrećice za prikupljanje krvi sadrže omekšivače plastike kao što je di-(2- etil heksil) ftalat (DEHP) (13).

1.6.1. DI-(2-ETILHEKSIL) FTALAT (DEHP)

DEHP je najčešće korišten ftalat za „omekšavanje” plastike i iznosi 30 – 40 % težine vrećice za uzimanje krvi. DEHP se metabolizira u mono-(2-etilheksil) ftalat (MEHP). MEHP je toksičan i poznati endokrini disruptor. S obzirom da se DEHP ne veže kemijski za PVC, otpušta se u krvni pripravak te odlazi u krvotok davatelja tijekom postupka afereze i primatelja tijekom transfuzije. DEHP ima protektivan učinak na membranu eritrocita te sprječava njegov raspad. DEHP-a je dobro poznat i testiran plastifikator. Koristi se od rane 1960. godine kako bi olakšao separaciju krvnih sastojaka i pohranu krvi. Utjecao je na izdržljivost vrećica za prikupljanje krvi i smanjenje kontaminacije njezinog sadržaja.

Europska komisija je odlučila da će zbog njegove štetnosti do 2025. DEHP biti bez iznimke zabranjen u svim medicinskim proizvodima uključujući i vrećice za prikupljanje krvi. Vrećice za prikupljanje krvi bez DEHP omekšivača plastike imaju isti volumen i sadrže iste dijelove kao i PVC-DEHP (14).

Na tržištu postoje DEHP alternative, no one ne pokazuju u potpunosti jednake karakteristike kao DEHP. Butiril tri-heksil citrat (BTHC) se manje ispire od DEHP-a, te pokazuje manju toksičnost, 1,2-cikloheksan dikarboksilna kiselina (DINCH) se također manje ispire od DEHP-a, ali metaboliti DINCH-a imaju nepovoljan učinak na ljudski reproduktivni sustav. Bis(2-etilheksil) fteretalat (DEHT) uz to što se ne ispire brzo kao DEHP je manje toksičan spram navedenih plastifikatora. Tris(2-etilheksil) trimelitat (TOTM ili TEHTM) uz manje ispiranje pokazuje i bolju propusnost plinova za skladištenje trombocita. Nedostatak navedenih

plastifikatora je manjak informacija, neki imaju karcinogeni potencijal, te postoji mogućnost utjecaja na ljudski reproduktivni sustav (14).

2. CILJEVI

Cilj ovog istraživanja je:

1. Odrediti parametre kontrole kvalitete za pripravke trombocita prikupljene u vrećice bez DEHP.
2. Istražiti zadovoljavaju li dobiveni rezultati propisane zahtjeve kvalitete za pripravke trombocita dobivene iz trombocitno-leukocitnog međusloja.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima. Istraživanjem su obuhvaćena 72 trombocitno – leukocitna međusloja (BC) iz kojih je napravljeno 18 pripravaka trombocita prikupljenih u vrećice bez DEHP-a.

3.2. Materijali

Materijali korišteni u istraživanju su nalazi Laboratorija kontrole kvalitete pripravaka trombocita dobivenih iz trombocitno-leukocitnog međusloja dobrovoljnih davatelja krvi u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu Osijek prikupljeni u CompoStop™ Flex 3F T&B – sustav za pooliranje trombocita (FT52600, Fresenius Kabi).

3.3. Metode

U ovom istraživanju su korišteni i statistički obrađeni podatci Laboratorija kontrole kvalitete Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Za pripravke u vrećicama bez DEHP-a određeni su parametri: volumen, broj trombocita, broj ostalih leukocita, agregati, sterilnost te metabolički parametri pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, glukoza. Hematološke vrijednosti određene su na hematološkom brojaču Mindray BC-3600. Određivanje broja ostalih leukocita provođeno je na uređaju Adam rWBC Cell Counting System. Metabolički parametri određeni su na uređaju ABL 800 Radiometer dan nakon isteka roka upotrebe.

Proizvodnja pripravaka *poola* započinje unutar 6 sati od prikupljanja doze pune krvi u četverostruke vrećice proizvođača MacoPharma ili Fresenius. Dvostrukim centrifugiranjem, na 3000 okretaja/minuti, 15 minuta na 22 °C (Thermo Scientific Cryofuge 6000i), dobija se sloj leukocita i trombocita koji se odvaja na uređaju za automatsko razdvajanje Macopress (Macopharma). Prilikom druge faze proizvodnje spajaju se četiri doze sloja leukocita i trombocita i jedna doza plazme te sterilno spoje sa vrećicom za pooliranje. Vrećice BC-a istaču se u vrećicu za pooliranje i ispiru plazmom. Nakon centrifugiranja pripravak se ponovo odvaja

na Macopress uređaju kako bi izdvojili trombociti. Pripravak trombocita potom se odlaže se u agitator na $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do uzimanja uzorka za kontrolu kvalitete.

3.4. Statističke metode

Rezultati dobiveni nakon istraživanja prikazani su tabelarno te obrađeni deskriptivnom statistikom. Kategorijski podatci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Podatci su analizirani putem informatičkog programa Microsoft Office Excel.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju je obrađeno 72 trombocitno – leukocitna međusloja iz kojih je pripravljeno 18 *poolova* trombocita prikupljeni u setove bez DEHP omekšivača plastike. Ispitivani su parametri kontrole kvalitete: ukupni volumen, volumen na 60×10^9 trombocita, ukupni broj trombocita u pripravku, broj ekvivalent doza, broj ostalih leukocita, agregati te metabolički parametri pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, glukoza.

Prvog dana nakon prikupljanja krvi napravljeni su *poolovi* trombocita, svaki od 4 buffy coata (BC). Prikupljeni su u vrećice bez DEHP-a. *Poolovi* trombocita su napravljeni sukladno AB0 sustavu krvnih grupa. Prvog dana u uzorcima je određivan broj trombocita i eritrocita na uređaju Mindray BC3600 (Shenzen). Broj ostalih leukocita određivan je na uređaju Adam rWBC (NanoEn Tek). Šestog dana na isteku roka su mjereni pH, pO₂, pCO₂, HCO₃ i glukoza prema propisanoj proceduri.

Rezultati su prikazani u obliku srednje vrijednosti, +/- standardne devijacije, medijana, minimuma i maksimuma. Navedeni rezultati uspoređeni su sa propisanim zahtjevima kontrole kvalitete.

Obzirom da su krvni pripravci prizvedeni iz ljudske krvi te nije moguće standardizirati sirovinu za proizvodnju, kontrola kvalitete trombocita dobivenih iz trombocitno–leukocitnog međusloja podrazumijeva provjeru više parametara. Ti parametri su kontrola volumena samog pripravka, određivanje broja ostalih leukocita, mjerenje hematoloških vrijednosti, provjera agregata, provjera pH vrijednosti te određivanje sterilnosti pripravka odnosno provjeru mikrobiološke čistoće. Za većinu parametara zahtjevi propisani standardima određuju kako treba zadovoljiti minimalno 75 % kontroliranih pripravaka. Zahtjevi Laboratorija kontrole kvalitete Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu su: > 90 % ispunjenja zahtjeva za volumen u mL/ 60×10^9 trb, trombociti $\times 10^{11}$ / pripravku i ostali leukociti/dozi $\times 10^6$, dok su zahtjevi za pH na kraju roka uporabe i sterilnost postavljeni na 100 % zadovoljenja zahtjeva.

Od iznimne je važnosti kriterij kontrole kvalitete za parametar sterilnosti tj. mikrobiološku čistoću pripravka koja mora zadovoljiti 100 % zahtjeva kvalitete. Pripremanjem pripravka *poola* trombocita prilikom proizvodnje dolazi do višestrukog spajanja i razdvajanja vrećica u koje se pretaču trombociti kako bi se dobio gotov pripravak. Iako se tijekom postupka koriste uređaji za sterilno spajanje te ne dolazi do proboja sterilnih barijera zbog brojnih manipulacija prilikom izrade potrebno je ispitati sterilnost takvih pripravaka. Svi ispitivani pripravci bili su sterilni tj. zahtjev kontrole kvalitete za sterilnost ostvaren je 100 % (Tablica 1).

Jedna doza pripravaka trombocita sadrži trombocite iz izvorne doze pune krvi koji se dobiva jednom donacijom i mora iznositi $> 2 \times 10^{11}$ trombocita po dozi. Broj ekvivalentnih doza izračunava se dijeljenjem ukupno izbrojanog broja trombocita s 0,6 što se smatra standardnom dozom dobivenom iz jedne doze pune krvi. Broj ekvivalentnih doza od kojih su pripremljeni poolovi ispitivanih trombocita se kretao od 3,2 do 6,7 što višestruko prelazi zadani minimalni broj trombocita po dozi (Tablica 1).

Kako bi se nesmetano odvijali metabolički procesi u vrećici s pripravkom trombocita postavljen je zahtjev za maksimalan broj trombocita u određenom volumenu. Stoga volumen mora biti > 40 mL na 60×10^9 trombocita. Svi pripravci zadovoljili su ovaj kriterij (Tablica 1).

Leukociti u krvnom pripravku mogu uzrokovati imunizaciju pacijenta antigenima HLA. Stoga se smanjenjem leukocita u krvnom pripravku filtracijom smanjuje rizik od imunizacije, a također se sprječava porast koncentracije interleukina i stvaranje mikroagregata kod skladištenja. Parametar leukocita treba zadovoljiti zahtjeve kvalitete u 90 % kontroliranih pripravaka i mora iznositi $< 1 \times 10^6$ po dozi. Svi pripravci zadovoljavaju ovaj propisani kriterij kontrole kvalitete (Tablica 1).

Trombociti u krvotoku sudjeluju u procesima hemostaze a to su aktivacija, adhezija, agregacija i sekrecija faktora koji uzrokuju agregaciju i vazokonstrikciju stoga imaju važnu ulogu u procesu zgrušavanja krvi i zaustavljanju krvarenja kod oštećenja krvnih žila. Kako bi trombociti iz pripravka obavili svoju funkciju u krvotoku pacijenta, u pripravku trombocita koji se primjenjuje ne smije doći do agregacije trombocita tj. ne smiju se stvarati agregati. Nije zabilježeno stvaranje agregata u ispitivanim pripravcima trombocita (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitivani hematološki parametri kontrole kvalitete

| Broj pripravka | trombociti x 10 ⁹ /L | volumen mL | mL na 60x10 ⁹ trb | broj ekviv doza | broj trb x 10 ¹¹ / pripravku | leukocita/ dozi *10 ⁶ | agregati | sterilnost |
|----------------|---------------------------------|------------|------------------------------|-----------------|---|----------------------------------|----------|------------|
| 1 | 869 | 339 | 69 | 4,9 | 2,94 | 0,06 | ne | sterilno |
| 2 | 621 | 332 | 97 | 3,4 | 2,06 | 0,03 | ne | sterilno |
| 3 | 670 | 345 | 90 | 3,8 | 2,31 | 0,12 | ne | sterilno |
| 4 | 762 | 328 | 79 | 4,2 | 2,50 | 0,11 | ne | sterilno |
| 5 | 802 | 328 | 75 | 4,4 | 2,63 | 0,03 | ne | sterilno |
| 6 | 784 | 317 | 77 | 4,1 | 2,49 | 0,03 | ne | sterilno |
| 7 | 945 | 320 | 63 | 5,0 | 3,03 | 0,00 | ne | sterilno |
| 8 | 1107 | 326 | 54 | 6,0 | 3,61 | 0,08 | ne | sterilno |
| 9 | 647 | 343 | 93 | 3,7 | 2,22 | 0,03 | ne | sterilno |
| 10 | 935 | 330 | 64 | 5,1 | 3,09 | 0,06 | ne | sterilno |
| 11 | 879 | 324 | 68 | 4,8 | 2,85 | 0,11 | ne | sterilno |
| 12 | 690 | 356 | 87 | 4,1 | 2,46 | 0,19 | ne | sterilno |
| 13 | 822 | 346 | 73 | 4,7 | 2,84 | 0,21 | ne | sterilno |
| 14 | 1221 | 330 | 49 | 6,7 | 4,03 | 0,11 | ne | sterilno |
| 15 | 675 | 323 | 89 | 3,6 | 2,18 | 0,14 | ne | sterilno |
| 16 | 955 | 295 | 63 | 4,7 | 2,82 | 0,13 | ne | sterilno |
| 17 | 834 | 301 | 72 | 4,2 | 2,51 | 0,05 | ne | sterilno |
| 18 | 655 | 328 | 92 | 3,6 | 2,15 | 0,08 | ne | sterilno |

Koncentrati trombocita se mogu primijeniti pacijentima pet dana od dana proizvodnje. Tijekom čuvanja pripravaka, a do njihove primjene u pripravku se odvijaju metabolički procesi zbog čega se sukladno preporukama Vijeća Europe ispituju biokemijski tj. metabolički parametri kao što su pH, pO₂, pCO₂, HCO₃ i glukoza (Tablica 2). Metabolizam trombocita u pripravku nije do kraja istražen te je mnogo nepoznanica što se događa s trombocitima pohranjenima u plastične vrećice, stoga točne vrijednosti parametara pO₂, pCO₂, HCO₃ i glukoze nisu propisane smjernicama. Obzirom da se puna krv prikuplja u vrećicu koja s antikoagulantnom otopinom sadrži citrat i hranjive tvari (glukozu) potrebne stanicama u smjernicama je navedeno samo kako je potrebno osigurati dovoljno hranjivih tvari.

Trombociti proizvode znatnu količinu mliječne kiseline metaboliziranjem glukoze što uzrokuje porast pH u pripravku trombocita. Obzirom da je glukoza potrebna kako bi se postiglo zadovoljavajuće održavanje kvalitete trombocita tijekom pet dana skladištenja važno je pratiti metaboličke parametre te vrijednost pH kako bi se očuvala vijabilnost i funkcija trombocita u pripravku. Unutarnji pH trombocita je ovisan o vanjskom pH te promjena u pH vrijednosti dovodi do aktivacije metaboličkih enzima u trombocitima. Time se stvara mogućnost aktivacije trombocita što dovodi u pitanje oporavak trombocita i preživljavanja nakon postupka transfuzije. Aktivirani trombociti imaju smanjenu funkciju i preživljenje nakon transfundiranja (16). Zahtjev za vrijednost pH u pripravku trombocita je 100 % svih pripravaka koji imaju pH > 6,4 na kraju roka uporabe. Svi pripravci zadovoljili su zahtjeve kontrole kvalitete. Ostali praćeni metabolički parametri također ukazuju na normalnu metaboličku funkciju trombocita u pripravku te se kreću u okviru parametara određivanih za pripravke u vrećicama koje se regularno koriste (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitivani metabolički parametri kontrole kvalitete

| Broj pripravka | pH | pCO ₂ | pO ₂ | HCO ₃ | GLUKOZA |
|----------------|-------|------------------|-----------------|------------------|---------|
| 1 | 7,276 | 3,1 | 6,3 | 10,5 | 15,9 |
| 2 | 7,363 | 2,6 | 10,6 | 10,9 | 16,7 |
| 3 | 7,295 | 2,8 | 6 | 9,9 | 16,3 |
| 4 | 7,220 | 2,8 | 17,7 | 8,2 | 17 |
| 5 | 7,271 | 3 | 11,3 | 10,2 | 16 |
| 6 | 7,221 | 3 | 10,7 | 8,8 | 15,5 |
| 7 | 7,231 | 3,2 | 6,7 | 9,7 | 15 |
| 8 | 7,160 | 3,3 | 6,8 | 8,5 | 15,3 |
| 9 | 7,315 | 2,9 | 15 | 10,7 | 16,4 |
| 10 | 7,205 | 2,8 | 7,5 | 8,1 | 12,9 |
| 11 | 7,181 | 3 | 6,6 | 8 | 13,6 |
| 12 | 7,324 | 2,7 | 10,4 | 10,3 | 17,1 |
| 13 | 7,301 | 2,9 | 9,9 | 10,6 | 16,3 |
| 14 | 7,054 | 3,9 | 7,1 | 7,8 | 14,4 |
| 15 | 7,332 | 3 | 19,1 | 11,5 | 15,6 |
| 16 | 7,042 | 4,15 | 6,21 | 8,1 | 14,2 |
| 17 | 7,265 | 3,46 | 10,7 | 11,4 | 17,1 |
| 18 | 7,231 | 3,9 | 7,4 | 11,9 | 15,8 |

Za navedene parametre izračunata je srednja vrijednost, standardna devijacija, minimum, maksimum i medijan. Rezultati ukazuju kako svi mjerni parametri zadovoljavaju propisane zahtjeve kontrole kvalitete i pojedinačno po pripravku (Tablica 1 i 2) i ukupno (Tablica 3 i 4), te je zadovoljenje parametara i više od propisanih postotaka i iznosi 100 %, odnosno svaki pojedini pripravak zadovoljava sve zahtjeve za kvalitetom.

Tablica 3. Prikaz srednje vrijednosti, standardne devijacije, minimuma, maksimuma i medijana za hematološke parametre kontrole kvalitete

| | trombociti x 10 ⁹ /L | volumen mL | mL na 60x10 ⁹ trb | broj ekviv doza | broj trb x 10 ¹¹ / pripravku | leukocita/ dozi *10 ⁶ |
|-----------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------------|--------------------|---|-------------------------------------|
| Aritmetička sredina | 826.28 | 328.48 | 75.14 | 4.51 | 2.71 | 0.09 |
| Standardna devijacija | 164.09 | 14.88 | 13.75 | 0.86 | 0.52 | 0.06 |
| Medijan | 812 | 328.16 | 73.90 | 4.28 | 2.57 | 0.08 |
| Minimum | 621 | 295.15 | 49.14 | 3.44 | 2.06 | 0 |
| Maksimum | 1221 | 356.31 | 96.62 | 6.72 | 4.03 | 0.21 |

Tablica 4. Prikaz srednje vrijednosti, standardne devijacije, minimuma, maksimuma i medijana za metaboličke parametre kontrole kvalitete

| | pH | pCO ₂ | pO ₂ | HCO ₃ | GLUKOZA |
|-----------------------|------|------------------|-----------------|------------------|---------|
| Aritmetička sredina | 7.24 | 3.14 | 9.78 | 9.73 | 15.62 |
| Standardna devijacija | 0.09 | 0.44 | 3.97 | 1.36 | 1.21 |
| Medijan | 7.25 | 3 | 8.70 | 10.05 | 15.85 |
| Minimum | 7.04 | 2.60 | 6 | 7.80 | 12.90 |
| Maksimum | 7.36 | 4.15 | 19.10 | 11.90 | 17.10 |

5. RASPRAVA

Kvaliteta svih krvnih pripravaka od izuzetne je važnosti za sigurnost i učinkovitost transfuzijskog liječenja. Trombocitni pripravci primjenjuju se u sprječavanju i liječenju krvarenja kod trombocitopatija ili trombocitopenija. Imaju posebno mjesto među lijekovima proizvedenim iz ljudske krvi.

Europska komisija je odlučila da će do 2025. DEHP biti bez iznimke zamjenjen u svim medicinskim proizvodima, uključujući i vrećice za skladištenje krvi i krvnih pripravaka zbog čega će ovlaštene zdravstvene ustanove koje proizvode krvne pripravke biti prisiljene koristiti vrećice bez DEHP-a. Neke od alternativa su: BTHC, DINCH, DEHT, TOTM. U ovom istraživanju ispitivani su parametri kontrole kvalitete pripravaka trombocita u vrećicama od PVC-DINCH i PVC-BTHC plastike.

Poznato je da DEHP ima protektivan učinak na membranu eritrocita te da se kvaliteta pripravka eritrocita smanjuje u vrećicama bez DEHP-a. Bichalo B. i suradnici su u svom istraživanju 2015. godine proučavali utjecaj drugih omekšivača plastike na crvene krvne stanice. Uočili su da su eritrociti u vrećicama sa BTHC omekšivačem plastike bile veće, sklonije pucanju i osjetljivije na osmotski stres nego eritrociti koji su se nalazili u vrećicama sa DINCH omekšivačem plastike. Bichalo B. i suradnici su došli do zaključka da DINCH pruža jednaku zaštitu kao DEHP u očuvanju membrane eritrocita i da je bolja alternativa za DEHP od BTHC-a (17).

Pripravci trombocita manje su osjetljivi na zamjene u materijalu vrećice a jedan od razloga je i njihov kratak rok pohrane. Vrećice za pohranu krvnih pripravaka bez DEHP-a još uvijek nije obavezno koristiti u Europskoj uniji stoga većina transfuzijskih centara tek ispituje različite proizvode na tržištu. Obzirom da se bliži rok kada se vrećice s DEHP-om neće smjeti koristiti, u Klinički zavod za transfuzijsku medicinu počela su ispitivanja vrećica bez DEHP-a (18). U ovom istraživanju ispitivali smo hematološke i metaboličke parametre pripravaka trombocita. Svi ispitivani parametri zadovoljili su propisane kriterije kontrole kvalitete. Ovi rezultati podudaraju se s istraživanjem koje su proveli Bashir S. i suradnici koji su u svom istraživanju proučavali kvalitetu trombocita pohranjenih u tri različite vrste vrećice za dječje doze: PVC-TOTM, PVC-BTHC i PVC-DINCH. Uočeno je da je BTHC omekšivač plastike značajno propusniji za plinove od drugih omekšivača plastike jer su uzorci imali značajno niži pCO₂ i

viši pO₂. U svim vrećicama pH je ostao iznad 6,4 do sedmog dana skladištenja te ostali metabolički parametri pokazuju vrijednosti kakve su pokazane i u ovom istraživanju, što znači da ostvaruju zadovoljavajuću kvalitetu. Vrećice za skladištenje trombocita za dječje doze sa TOTM omekšivačem plastike su pokazale jednaku kvalitetu u smislu metaboličkih parametara kontrole kvalitete kao i iste vrećice za odrasle. Unutar vrećica sa TOTM omekšivačem plastike pH je bio viši nego u vrećicama sa BTHC i DINCH omekšivačem plastike što ukazuje na bolju kvalitetu trombocita. MacoPharma TOTM-PVC (VQE6004XB) vrećica za prikupljanje trombocita za djecu pokazala je sveukupno bolju kvalitetu trombocita tijekom skladištenja nego vrećice sa BTHC i DINCH omekšivačem plastike (19).

Lagerberg J. W. i suradnici su u svom istraživanju otkrili da se DINCH jače veže za PVC od DEHP-a, stoga se manje otpušta u krv i krvne proizvode. Mjerenje srednje koncentracije ovih plastifikatora u plazmi koja je bila pohranjena 24 sata pokazalo je da je srednja koncentracija DINCH-a bila 11 µmol/L (4,5 mg/L), dok je srednja koncentracija DEHP-a bila 146 µmol/L (57 mg/L). Navedeni autori su došli do zaključka da bi za primatelje krvnih pripravaka DINCH bio bolji što zbog manjeg otpuštanja u krvotok primatelja, što zbog manje toksičnosti (20).

Podatci iz našeg kao i iz navedenih istraživanja potkrepljuju činjenicu da DINCH i ostali omekšivači plastike mogu pružiti dovoljno dobru zamjenu DEHP-u. Osim što su manje toksični i sigurniji za ljudsko zdravlje, adekvatni su jer zadovoljavaju parametre kontrole kvalitete i daju obećavajuće rezultate. Velika prednost zamjenama DEHP omekšivača plastike kao što je DINCH je što se puno manje otpušta u krvotok primatelja, a daje jednaku zaštitu membrani eritrocita kao i DEHP. Dok će za pripravke eritrocita biti potrebno provesti dodatna ispitivanja vrećica bez DEHP-a kako bi se počele koristiti u rutinskom radu, za pripravke trombocita zbog njihove manje zahtjevnosti može se reći da se zamjenske vrećice mogu već sada početi koristiti u rutinskom radu. Upotrebom vrećica bez DEHP-a u rutinskom radu povećava se kvaliteta i sigurnost transfuzijskog liječenja pacijenata osobito osjetljivih skupina kao što su hematološki pacijenti i djeca.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Ispitani su parametri kontrole kvalitete za pripravke trombocita prikupljene u vrećice bez DEHP. Svi ispitivani parametri zadovoljavaju propisane zahtjeve kvalitete za pripravke trombocita dobivene iz trombocitno-leukocitnog međusloja.
2. Ispitivane vrećice bez DEHP omekšivača plastike su adekvatna zamjena za do sada korištene vrećice jer proizvedeni pripravak trombocita zadovoljava kvalitetom i povećava sigurnost transfuzijskog liječenja pacijenata.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: odrediti parametre kontrole kvalitete za pripravke trombocita prikupljenih u vrećice bez DEHP i istražiti zadovoljavaju li dobiveni rezultati propisane zahtjeve kvalitete za pripravke trombocita dobivene iz trombocitno-leukocitnog međusloja

NACRT STUDIJE: presječno istraživanje s povijesnim podacima

MATERIJAL I METODE: istraživanje je provedeno na 72 trombocitno – leukocitna međusloja (BC) iz kojih je napravljeno 18 pripravaka trombocita prikupljenih u vrećice bez DEHP-a u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicine KBC-a Osijek.

REZULTATI: mjereni su hematološki i biokemijski parametri kontrole kvalitete 18 *poolova* trombocita. Za svaki od navedenih parametara izračunata je srednja vrijednost, standardna devijacija, medijan, minimum, maksimum, a rezultati su prikazani tabelarno i opisani deskriptivno. Dobiveni rezultati su uspoređeni sa zahtjevima kvalitete.

ZAKLJUČAK: dobiveni rezultati kontrole kvalitete trombocita prikupljenih bez DEHP omekšivača plastike ispunjavaju zahtjeve kvalitete trombocita dobivenih iz trombocitno-leukocitnog međusloja, te su samim time adekvatni za upotrebu. Vrećice bez DEHP omekšivača plastike su dovoljno dobra zamjena do sada korište vrećice.

KLJUČNE RIJEČI: DEHP; transfuzijska medicina; trombociti; vrećice za krv

8. SUMMARY

QUALITY CONTROL OF PLATELETS COLLECTED IN NON-DEHP PLATELET POOLING KIT

OBJECTIVES: determine quality control parameters for platelet preparations collected in DEHP-free bags and investigate whether the obtained results meet the prescribed quality requirements for platelet preparations obtained from the platelet-leukocyte interface

STUDY DESIGN: A cross-sectional study with historical data.

MATERIALS AND METHODS: the research was conducted on 72 platelet-leukocyte interlayers (BC), from which 18 preparations of platelets were made, collected in DEHP-free bags at the Clinical Institute for Transfusion Medicine of KBC Osijek.

RESULTS: hematological and biochemical quality control parameters of 18 platelet pools were measured. Mean value, standard deviation, median, minimum, maximum were calculated for listed parameters and the results were shown by tabulars and described by text. The results were compared with quality requests.

CONCLUSION: Received quality control results of platelets obtained without DEHP plastics softner meet the criteria of platelets from buffy coat which makes them adequate for use. Bags without DEHP plastics softner are a good enough supstitute.

KEYWORDS: blood bags; DEHP; transfusion medicine; platelets

9. LITERATURA

1. Grgičević Damir i suradnici. Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
2. Ministarstvo Zdravstva. Zakon o krvi i krvnim pripravcima (NN 79/06, 124/11). Dostupno na adresi: <https://www.zakon.hr/z/511/Zakon-o-krvi-i-krvnim-pripravcima>.
3. Ministarstvo Zdravstva i Socijalne skrbi. Pravilnik o prostoru, stručnim radnicima i medicinsko-tehničkoj opremi za obavljanje djelatnosti planiranja, prikupljanja i testiranja krvi te proizvodnje, čuvanja, raspodjele, odnosno izdavanja krvnih pripravaka (NN 41/10). Dostupno na adresi: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2010_04_41_1061.html.
4. Ministarstvo zdravstva. Pravilnik o osiguranju kvalitete krvi i krvnih pripravaka (NN 91/19). Dostupno na adresi: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_09_91_1814.html.
5. Raivola V, Snell K, Pastila S, Helén I, Partanen J. Blood donors' preferences for blood donation for biomedical research. *Transfusion*. 2018 Jul; 58(7): 1640 – 1646.
6. van der Poel CL, Seifreid E, Schaasberg EWP. Paying for blood donors: Stil a risk? *Vox Sang*. 2002;83:285-293.
7. Grgičević D, Šarlija D, Turek S. Standardi i upute za rad transfuzijske djelatnosti u Hrvatskoj. Zagreb, 1995.
8. Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2020.

9. Europski direktorij za kvalitetu u medicini i zdravstvu. Preporuke za pripremu, uporabu i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka. Strasbourg, 2020.
10. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun; 36(2): 195 - 198.
11. Estevez B, Du X. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Mar; 32(2): 162 - 177.
12. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Mar; 16(3): 166 – 179
13. Kusuma K N. Blood bags, types and uses. 2021 Apr. Dostupno na: <http://ilovepathology.com/blood-bags-types-and-uses/>.
14. The European Commission. Commission Regulation (EU) 2021 / 2045 of 23 November 2021 (Internet). *Official Journal of the European Union*; 2021.
15. Fresenius Kabi. Product/Technical Customer Specification - CompoStop™ Flex 3F T&B - PLT Pooling system.
16. Baker JM, Candy DJ, Hawker RJ. Influences of pH on human platelet metabolism. *Platelets*. 2001 Sep;12(6):333-42.
17. Bicalho B, Serrano K, Dos Santos Pereira A, Devine DV, Acker JP. Blood Bag Plasticizers Influence Red Blood Cell Vesiculation Rate without Altering the Lipid Composition of the Vesicles. *Transfus Med Hemother.* 2016 Jan;43(1):19-26.
18. Ferenac Kiš M, Vitaić S, Glavaš K, Kujavec-Šljivac K, Matković D, Samardžija M. Evaluation of new non-DEHP platelet pooling kit. *LIJEČ VJES.* 2021; 143; 2; 23–27.

19. Bashir S, Meli A, Cardigan R. In vitro quality of apheresis platelets divided into paediatric-sized units and stored in PVC bags plasticised with TOTM, BTHC or DINCH. *Transfus Med.* 2018 Oct;28(5):380-385.
20. Lagerberg JW, Gouwerok E, Vlaar R, Go M, de Korte D. In vitro evaluation of the quality of blood products collected and stored in systems completely free of di(2-ethylhexyl)phthalate-plasticized materials. *Transfusion.* 2015 Mar;55(3):522-31.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

Dora Matković

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel. 031/512-800

Datum i mjesto rođenja:

17.08.1998.

Slavonski Brod

Kontakt email adresa:

dora98matkovic@gmail.com

Adresa prebivališta:

Ulica Josipa Jurja Strossmayera 73

35 000, Slavonski Brod

Školovanje:

2005.- 2013. - Osnovna škola "Antun Mihanović", Slavonski Brod

2013.-2017. – Opća gimnazija "Matija Mesić", Slavonski Brod

2017.–2020. – Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika,
Medicinski fakultet u Osijeku

2020.-2022. – Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika,
Medicinski fakultet u Osijeku