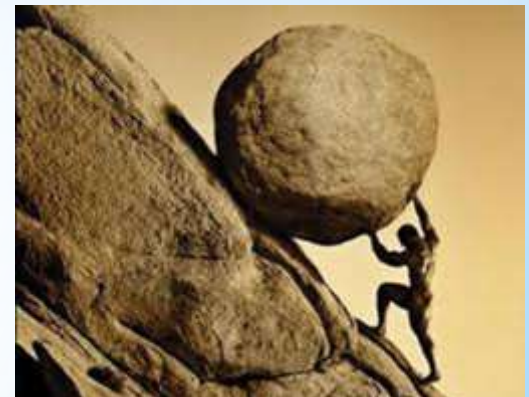
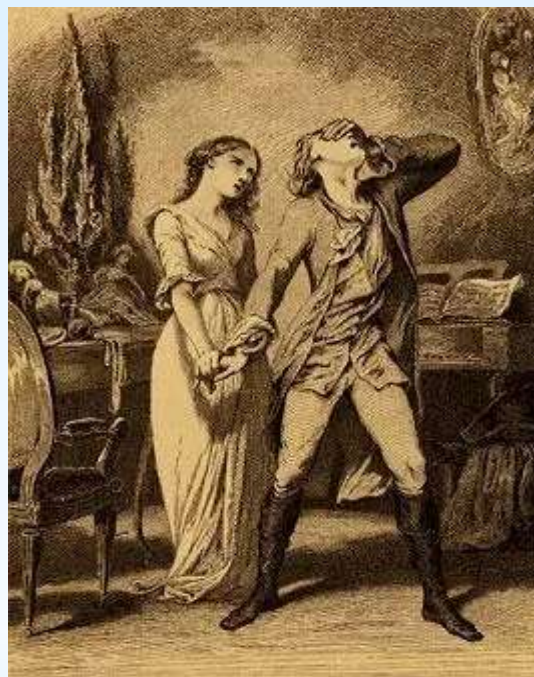


Transfuzjologia praktyczna

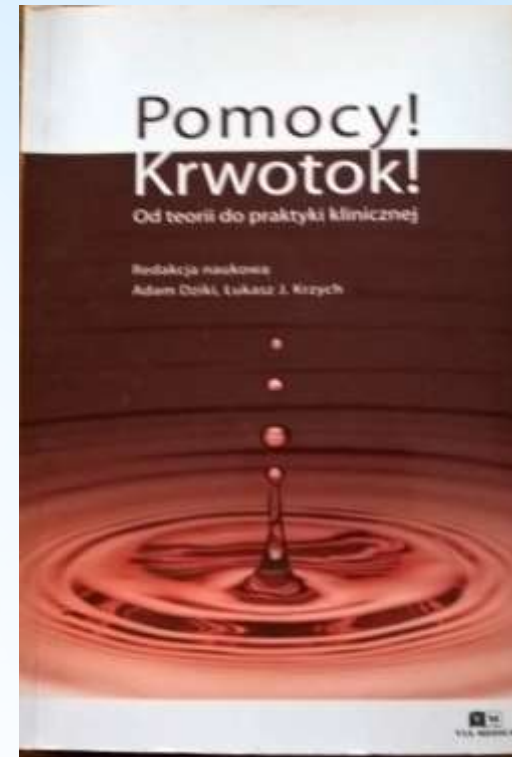
Maria Damps
GCZD w Katowicach



Przetoczyć nie przetoczyć ? Oto jest pytanie



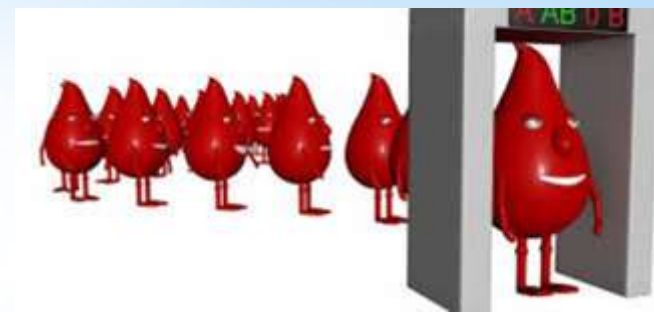
**NIEZBĘDNA JEST INDYWIDUALNA ANALIZA WSZYSTKICH KRYTERIÓW
wydolności mechanizmów kompensacyjnych i czynników ryzyka
u każdego chorego**



Transfuzjologia praktyczna

Optymalne stosowanie krwi i jej składników jest:

- ☐ bezpieczne (brak reakcji niepożądanych)
- ☐ skuteczne klinicznie (z korzyścią dla chorego)
- ☐ produktywne (bez zbędnych przetoczeń)



Decyzja o przetoczeniu

90% przypadków przetoczeń preparatów czerwonych na OIT dokonuje się w celu złagodzenia objawów niedokrwistości.

Decyzja podejmowana jest w oparciu o stężenie hemoglobiny.

Jest to postępowanie niewłaściwe.

Corwin HL, Gettinger A, Pearl R, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill - Current clinical practice in the United States.

Crit Care Med 2004; 32: 39-52.

Lecznym celem przetoczenia krwinek czerwonych jest usprawnienie przenoszenia tlenu.

Hb  decyzja o przetoczeniu

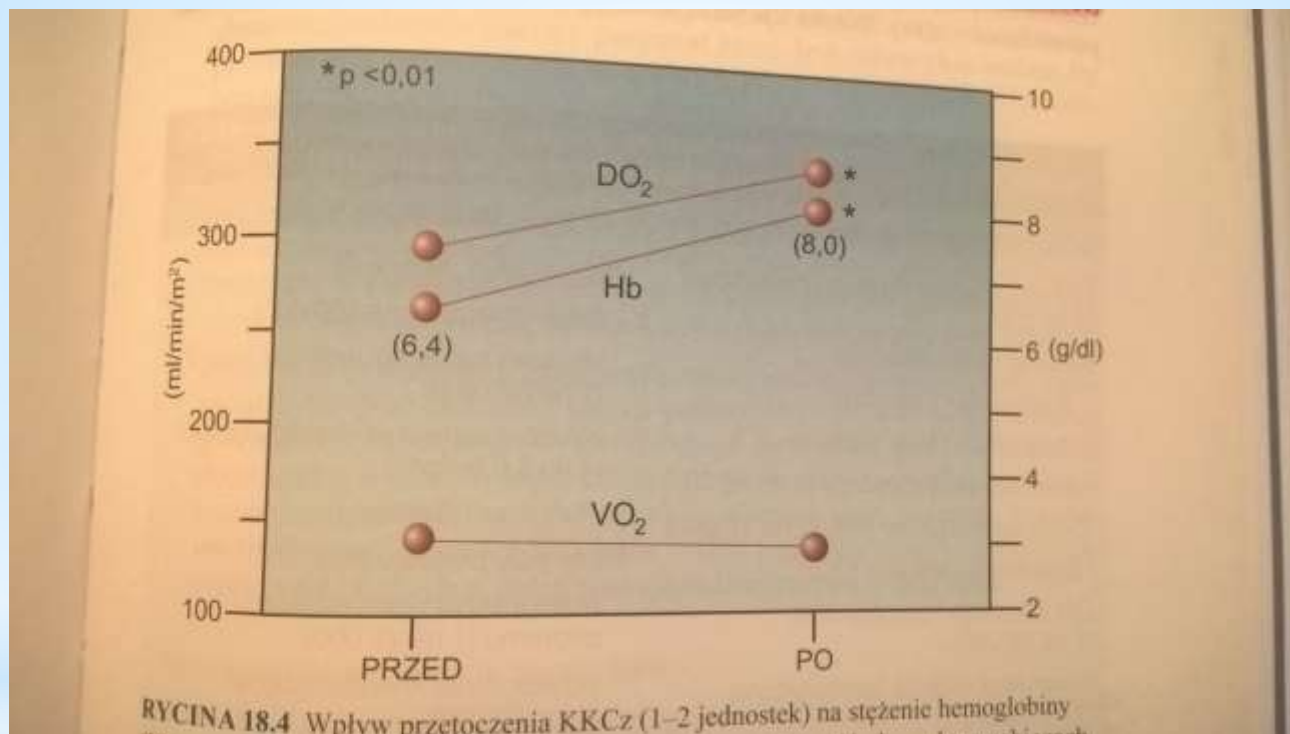


Hemoglobina

- ☐ Stężenie hemoglobiny nie dostarcza informacji na temat adekwatności utlenowania tkanek.
- ☐ Zmniejszone stężenie hemoglobiny może wynikać z rozcieńczenia i nie musi oznaczać zmniejszonej zdolności do przenoszenia tlenu.



Wpływ przetoczenia KKCz na parametry oksygenacji systemowej



Marino PL. Intensywna Terapia. Wrocław: Urban & Partner; 2017.

WSPÓŁCZYNNIK EKSTRAKCJI TLENU

Współczynnik ekstrakcji tlenu = $SaO_2 - ScvO_2$

50% = 100% - 50%

Zaproponowano wartość progową saturacji krwi żyłnej centralnej < 70%

INDYWIDUALIZACJA

w odniesieniu do stanu klinicznego

żylna – tętnicza różnica $CO_2 > 6$ mmHg

Decyzja o przetoczeniu

- Przyczyna, czas trwania i stopień ciężkości niedokrwistości.
- Objętość i tempo utraty krwi.
- Zdolność do uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych.
- Choroby współistniejące.
- Aktualny kliniczny stan chorego (objawy, skargi ?).
- Stan objętości wewnątrznaczyniowej.



Indywidualny stan kliniczny chorego może stanowić wskazania odbiegające od zaleceń

Niewydolne mechanizmy kompensacyjne:

- zwiększenie rzutu serca ?
- zwiększony współczynnik ekstrakcji tlenu ?

Czynniki ryzyka:

- choroba niedokrwienna serca, niewydolność skurczowa serca
- niewydolność mózgowo-naczyniowa

Objawy niedokrwistości:

- tachykardia, spadek ciśnienie tętniczego, duszność, oliguria, ból wieńcowy, zaburzenia świadomości, zmiany w EKG, spadek saturacji, niepokój, anuria, kwasica mleczanowa



Rodzaje preparatów czerwonokrwinkowych

- **Koncentrat Krwinek Czerwonych**

1j. ok.220 ml Hematokryt 60%.

Zawiera leukocyty i resztki osocza (15-30 ml w jednostce).

Po dodaniu odpowiednich środków może być przechowywana 42 dni.

- **KKCz ubogoleukocytarny**

Krwinki od dawcy przechodzą przez specjalne filtry usuwające większość leukocytów.

Wskazane u chorych z wywiadem gorączkowym po przetoczeniu.

- **KKCz płukany**

Płukanie w roztworze soli fizjologicznej usuwa resztki osocza.

Stosowany u chorych z wywiadem reakcji alergicznych związanych z przetoczeniami oraz u chorych z niedoborem IgA, narażonych na ryzyko reakcji anafilaktycznej.



Stężenie Hb	Zdolność do kompensacji/czynniki ryzyka	Implikacje dotyczące przetoczeń
≤ 6g/dl *	niewydolne mechanizmy kompensacyjne	PRZETACZAĆ (1D)
> 6-8 g/dl	wystarczająca kompensacja brak czynników ryzyka	NIE PRZETACZAĆ (1D)
	ograniczona kompensacja wobec istniejących czynników ryzyka	PRZETACZAĆ (1D)
	objawy niedokrwistości	PRZETACZAĆ (1D)
> 8-10 g/dl	objawy niedokrwistości	PRZETACZAĆ (2C)
> 10 g/dl *		NIE PRZETACZAĆ (1A)

Surviving Sepsis Campaign Wytyczne 2016 postępowania w sepsie i we wstrząsie septycznym

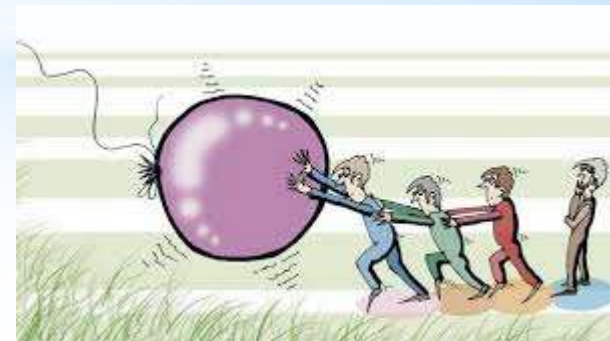
- Rekomendujemy przetoczyć KKCz u dorosłych tylko jeśli poziom Hg < 7 g/dl przy niewystępującym niedokrwieniu mięśnia sercowego, ciężkiej hipoksemii, ostrym krwawieniu.

(silne zalecenie 1A)



Chorzy z przewlekłą niedokrwistością

- Decyzja o przetoczeniu KKCz powinna opierać się na całości obrazu klinicznego.
- Wartość retikulocytów < 85 tys./ml wskazuje na niedokrwistość nieregenerującą się.
- Przetoczenie nie jest wskazane o ile stężenie hemoglobiny nie obniży się poniżej **8-7** g/dl a niedokrwistość nie prowadzi do objawów klinicznych.



Przetaczanie KKCz w chorobie nowotworowej

- Dodatnia korelacja jakości życia chorych na nowotwory ze stężeniem hemoglobiny.
- Poprawa jakości życia powinna być jednym z głównych wskazań przy podejmowaniu decyzji.

Wskazania:

Hb 9-10 g/dl + objawy (KKCz, leczenie erytropoetyną)

Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion.

Jeffrey LC, Simon JS, Nareg R, et al.

Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 12.



Restrykcyjna praktyka przetaczania KKCz (Hb 7 – 8 g/dl) zmniejsza o 43% częstość transfuzji i nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem śmiertelności 30-dniowej oraz wystąpieniem zdarzeń sercowo – naczyniowych i infekcji w porównaniu ze strategią liberalną.

Przetoczeń KKCz można uniknąć u większości pacjentów z wartością Hb 7-8 g/dl.

Osocze

- ❖ Osocze jest składnikiem krwi otrzymanym z jednej donacji krwi pełnej, z której oddzielono elementy komórkowe. Czynniki krzepnięcia zawarte w osoczu:
 - Czynniki zespołu protrombiny II, VII, IX, X
 - Czynniki wrażliwe na działanie trombiny I, V, VIII, XIII
 - Czynniki kontaktu XI, XII, prekalikreina, wielkocząsteczkowy kininogen
- ❖ Osocze świeżo mrożone z aferezy. Zawiera znacznie wyższe stężenie czynników V, VIII, IX, i XI.
- ❖ Krioprecypitat, składnik ma objętość 20-30ml, zawiera: 70-110 IU czynnika VIII, co najmniej 140 mg fibrynogenu, powyżej 100 IU czynnika von Willebranda.



Racjonalne wskazania do przetoczenia osocza

- ❖ Profilaktyka nadmiernego krwawienia u chorych z niedoborem czynników krzepnięcia krwi z rozpoznanymi złożonymi koagulopatiami (potwierdzenie laboratoryjne PT, APTT, fibrynogen), przygotowywanych do zabiegów chirurgicznych.
- ❖ Substytucja czynnika V i XI lub kompleksu vWF: CP (ADAMTS 13) (określenie aktywności czynników krzepnięcia we wrodzonym niedoborze czynnika V i czynnika XI).
- ❖ Lecznicza wymiana osocza.
- ❖ Pilne wskazanie do masywnego przetoczenia.

W celu odwrócenie działania doustnych antykoagulantów zaleca się stosowanie koncentratu czynników zespołu protrombiny.

Osocze dawkowanie

- ❖ Przetoczenie 1 ml osocza / 1 kg m.c. powoduje wzrost aktywności czynników krzepnięcia krwi lub wskaźnika protrombinowego o 1 U/dl lub o 1% w przypadkach, w których obniżenie stężenia czynników krzepnięcia krwi nie jest skutkiem ich nadmiernej konsumpcji.
- ❖ Skuteczność terapeutyczną osocza osiąga się przetaczając co najmniej 15 ml/kg m.c. z szybkością 30-50 ml/min.
- ❖ U dorosłych chorych dawka osocza poniżej 600 ml jest niewystarczająca aby uzupełnić stężenie czynników krzepnięcia.

Skuteczność terapeutyczną osocza ograniczają

- ❖ Krótki okres półtrwania niektórych czynników krzepnięcia.
 - Cz.V 12-15 h
 - Cz. VII 3-6 h
 - Efekt substytucji nie trwa zbyt długo i aby utrzymać skuteczne stężenie czynników krzepnięcia w celu utrzymania hemostazy czas między przetoczeniami kolejnych dawek osocza nie powinien być dłuższy niż 4-12 godzin
- ❖ Podwyższona konsumpcja czynników krzepnięcia krwi i inhibitorów na skutek masywnej utraty krwi lub rozcieńczenia.
- ❖ Ryzyko hiperwolemii.

Wskazania do przetoczenia osocza

- ❖ Masywne przetoczenie krwi (KKCz : FFP 1:1)
 - Przeciętne stężenie czynników krzepnięcia podczas masywnych przetoczeń obniża się o 2/3 ich wartości
 - Wydłużenie APTT i PT są parametrami decydującymi o przetoczeniu osocza (> 1,5)
 - Przetoczenie osocza w dawce 15-20 ml/kg m.c. z szybkością 30-50 ml/min jest korzystniejsze od schematycznego przetaczania 1j. osocza co 1-3 j. KKCz

CELEM LECZENIA JEST PROFILAKTYKA KOAGULOPATII

PT > 50%

APTT < 45 s.

Fibrynogen > 1 g/l

Wskazania do przetoczenia osocza

- ❖ U krwawiących chorych z niewydolnością wątroby.
- ❖ U chorych z niewydolnością wątroby w przypadku planowanych zabiegów chirurgicznych (nie przed: wejściem centralnym, biopsją, paracentezą).
- ❖ U chorych z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym i koagulopatią (PT < 50% i/lub stężenie fibrynogenu < 1 g/l) oraz aktywnym krwawieniem (20ml/ kg mc.).

Wskazania do przetoczenia osocza

- ❖ Chorym z wrodzonym niedoborem czynników krzepnięcia dla których niedostępne są preparaty komercyjne (V i IX) należy przetaczać osocze w dawce 15-20 ml/kg mc. przed zabiegami chirurgicznymi, inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi i w przypadkach krwawienia.

Surviving Sepsis Campaign Wytyczne 2016 postępowania w sepsie i we wstrząsie septycznym

- Sugerujemy nie stosować FFP w celu korekty zaburzeń krzepnięcia w nieobecności krwawienia i nieplanowanych procedur inwazyjnych.

(słaba rekomendacja, 2D może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku)



Przeciwwskazania do stosowania osocza

- ☐ Dziedziczny niedobór IgA (częstość występowania 1:650) występują przeciwciała p/IgA, reakcja anafilaktyczna po przetoczeniu osocza (bezwzględne).
- ☐ Substytucja objętościowa, żywienie pozajelitowe, hipoproteinemia, korekcja stężenia immunoglobulin, korekcja wrodzonych lub nabytych niedoborów czynników krzepnięcia przy braku objawowego krwawienia.

Koncentrat Krwinek Płytkowych

- ❑ Profilaktyka i leczenie krwawień związanych z małopłytkowością.
- ❑ Wskazania do przetoczenia KKP zależą od liczby i funkcji krwinek, patofizjologii krwawienia, czynników ryzyka oraz choroby podstawowej.



Rodzaje Koncentratu Krwinek Płytkowych

- ❑ KKP otrzymany z osocza bogatopłytkowego zawiera $0,45 - 0,95 \times 10^{11}$ płytek zawieszonych w 50-60 ml osocza lub płynu wzbogacającego.
- ❑ KKP otrzymany z kożuszka leukocytno-płytkowego zawiera $>0,6 \times 10^{11}$ płytek zawieszonych w 50-60 ml osocza lub płynu wzbogacającego.
- ❑ KKP zlewany, krwinki płytkowe z 4-8 jednostek koncentratu z krwi pełnej, zawiera $3-5 \times 10^{11}$ płytek.
- ❑ KKP z aferezy zawiera $2-8 \times 10^{11}$ płytek zawieszonych w 200-300 ml osocza lub płynu wzbogacającego.

Małopłytkowość

- ❑ Wynik liczby krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością, który stanowi kwalifikację do zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnego badania diagnostycznego powinien być oznaczany nie później niż 12 godzin przed zabiegiem.
- ❑ W przypadku podejrzenia małopłytkowości rzekomej należy liczbę krwinek płytkowych oznaczyć z próbki krwi pobranej na cytrynian sodu.



Odpowiedź na przetoczenie płytek krwi

- ❑ Zaleca się jednorazowe przetoczenie 1 jednostki KKP z krwi pełnej na 10kg mc. (zwykle 4-6j.) lub 1 jednostki KKP z aferezy. Dawka składnika powinna spowodować wzrost liczby płytek krwi o 30 – 50 tyś./ μ l.
- ❑ Zwykle po 1 godzinie od przetoczenia 2/3 krwinek płytkowych pozostaje w krążeniu a 1/3 jest zatrzymana w śledzionie. U osób bez hipersplenizmu oczekiwany procentowy wzrost liczby płytek krwi powinien wynosić 60%. Jako zadawalający uznaje się 40% wzrost liczby krwinek płytkowych po przetoczeniu.



Odpowiedź na przetoczenie płytek krwi

- ❑ W przypadku wielokrotnych przetoczeń wzrost liczby płytek po przetoczeniu staje się coraz mniejszy. W takich przypadkach należy przetaczać koncentraty dobrane nie tylko w układzie HLA, ale również dla antygenów swoistych dla płytek krwi HPA.



Chorzy z przewlekłą małopłytkowością

Niedokrwistość aplastyczna, zespół mielodysplastyczny, małopłytkowość dziedziczna.

- ☐ Przetoczenie profilaktyczne $< 10 \text{ tyś.}/\mu\text{l}$.
- ☐ Krwawienie lub zabieg chirurgiczny.



Chorzy z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi

Choroba nowotworowa i/lub jej leczenie.

☐ Profilaktyczne przetoczenie KKP < 10 tyś./ μ l.

☐ Profilaktyczne przetoczenie KKP < 20 tyś./ μ l.

jeśli występują czynniki ryzyka krwawienia (zakażenie, gorączka, leukocytoza, osoczowa skaza krwotoczna, gwałtowny spadek KKP, martwica tkanek, leki).

☐ Krwawienie KKP < 50 tyś./ μ l.



KKP w masywnym przetaczaniu krwi

- ☐ W przypadku krwawienia zagrażającego życiu, ryzyka uszkodzenia narządów, krwawienia wymagającego przetoczenia > 10 j.KKCz należy utrzymać liczbę krwinek płytkowych > 100 tyś./ μ l.
- ☐ W praktyce optymalnie 1j.KKP na 1j.KKCz.
- ☐ Przetoczenie zalecane jest również w przypadku, gdy chory leczony jest skojarzoną terapią inhibitorami agregacji płytek krwi.

Wskazania szczegółowe

Liczba płytek krwi	Wskazania do przetoczenia
< 100tyś./μl	Profilaktyczne przetoczenie przed zabiegiem o szczególnym ryzyku krwawienia (zabiegi na OUN, zabiegi okulistyczne). 1C
< 80 tyś./μl	Profilaktyczne przetoczenie przed znieczuleniem zewnątrzoponowym. 1C
< 80 tyś./μl	Profilaktyczne przetoczenie przed niektórymi zabiegami położniczymi (cięcie cesarskie, okołoporodowe usunięcie macicy) o szczególnie wysokim ryzyku krwawienia. 2C
< 50 tyś./μl	Profilaktyczne przetoczenie przed znieczuleniem podpajęczynówkowym. 1C

Wskazania szczegółowe

Liczba płytek krwi	Wskazania do przetoczenia
≤ 50 tyś./μl	Przetaczać KKP przed wykonaniem nakłucia lędźwiowego. 1C
< 50 tyś./μl	Profilaktyczne przetoczenie przed dużymi zabiegami chirurgicznymi i zabiegami o dużym ryzyku krwawienia. 2C
< 20 tyś./μl	Profilaktyczne przetoczenie przed małymi zabiegami chirurgicznymi lub gdy obserwuje się krwawienie spowodowane zaburzeniami funkcji płytek. 2C
< 20 tyś./μl	W kardiochirurgii w przypadku zwiększonego krwawienia pooperacyjnego lub jeśli liczba płytek krwi wynosi poniżej 20 tyś./ μ l. 2C

Wskazania szczegółowe

Liczba płytek krwi	Wskazania do przetoczenia
< 20 tyś./ μ l	Przed wkłuciem do żyły centralnej. 2C
< 20 tyś./ μ l	Przed zabiegiem angiografii (wyłączając ostrą zakrzepicę). 2C
< 20 tyś./ μ l	Przed bronchoskopią (jeżeli biopsja to gdy < 50 tyś./ μ l). 1C
< 20 tyś./ μ l	Przed gastroskopią z biopsją. 1C
< 20 tyś./ μ l	Przed zabiegiem dentystycznym (ekstrakcja zęba lub zabieg chirurgiczny < 50 tyś./ μ l). 2C

Surviving Sepsis Campaign Wytyczne 2016 postępowania w sepsie i w wstrząsie septycznym

Sugerujemy profilaktyczne przetoczenie KKP jeżeli:

- ☐ $< 10,000/\text{mm}^3$ w nieobecności objawów krwawienia
- ☐ $< 20,000/\text{mm}^3$ u pacjentów ze znacznym ryzykiem krwawienia

Doradzamy:

- ☐ $\geq 50,000/\text{mm}^3$ u pacjentów z aktywnym krwawieniem, przed zabiegiem lub przed procedurami inwazyjnymi

(słaba rekomendacja, 2D może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku)



Przeciwwskazania do przetoczenia KKP

- ☐ Zakrzepowa plamica małopłytkowa.
- ☐ Immunizacyjna plamica małopłytkowa.
- ☐ Małopłytkowość zależna od heparyny.
- ☐ Potransfuzyjna skaza małopłytkowa.



Koncentrat czynników zespołu protrombiny

- ☐ Koncentrat czynników krzepnięcia II, VII, IX, X oraz inhibitorów krzepnięcia białka C i S.
- ☐ Leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych u pacjentów z nabytym niedoborem czynników zespołu protrombiny.
- ☐ W marskości wątroby u pacjentów wymagających interwencji chirurgicznej (PCC + FFP).
- ☐ Nagłe odwrócenie doustnych antykoagulantów.
- ☐ Dawka 20-30j.m/kg mc. Efekt działania utrzymuje się 6-8 godzin.

Zasady przetaczania składników krwi

- Przetoczenie KKCz należy rozpocząć nie później niż w ciągu 30 minut po otrzymaniu.
- Przetoczenie FFP, KKP należy rozpocząć niezwłocznie po otrzymaniu.
- Z banku krwi w przypadku przetoczeń kilku jednostek powinno się sukcesywnie pobierać pojedyncze jednostki.
- Jednorazowe sterylne zestawy wyposażone w standardowy filtr.
- Szybkość przetoczenia dobiera się indywidualnie, zwykle 60 kropli na minutę.
 - Chorzy z głęboką niedokrwistością, ale stabilni krążeniowo mogą otrzymać 4j. KKCz w ciągu 3-4h
- Jeżeli składnik krwi podawany jest strzykawką należy zastosować specjalny filtr a pompa infuzyjna musi mieć atest.
- Ogrzewanie krwi (urządzenie z atestem) u dorosłych jeśli szybkość przetoczenia przekracza 50ml/min, u biorcy z klinicznie znaczącymi przeciwciałami typu zimnego.

Dokumentacja

Lekarz zlecający przetoczenie, zobowiązany jest do

1. Ustalenia wskazań.
2. Wypełnienia i złożenia zamówienia na krew i jej składniki.

Wiarygodna grupa krwi:

- Wynik z pracowni immunologii transfuzjologicznej
- Karta identyfikacyjna grupy krwi
- Wpis w legitymacji honorowego dawcy

Brak czasu na oznaczanie krwi KKCz grupy O (mężczyźni, kobiety po okresie rozrodczym) KKCz grupy O RhD ujemny (kobiety w okresie rozrodczym).

Dopuszczalność przetoczeń obcogrupowych gdy brak krwi jednoimiennej dla minus zawsze minus, dla plusa zarówno plus jak i minus

A=A, 0

B=B, 0

O=0

AB=AB, A,B

Biorca z przeciwciałami odpornościowymi

- Biorcą, u których wykryto przeciwciała odpornościowe w aktualnym badaniu lub w przeszłości, dobiera się krwinki czerwone nie zawierające odpowiadającego im antygeny oraz zgodne fenotypowo w układzie Rh i antygenie K z układu Kell.
- Wynik próby zgodności serologicznej: próba serologiczna niezgodna (autoprzeciwciała), fenotypowo zgodna. Krew można przetaczać choremu.
- Ważność próby zgodności 48h.



Dokumentacja

Lekarz zlecający przetoczenie, zobowiązany jest do

3. Poinformowania chorego o ryzyku i korzyściach przetoczenia.
4. Uzyskania zgody pacjenta na przetoczenie krwi lub jej składników.
5. Makroskopowej oceny pojemnika z zawartym w nim składnikiem krwi
6. Identyfikacji biorcy i kontroli dokumentacji przed przetoczeniem:
 - imię, nazwisko, PESEL, grupa krwi z formularzem zawierającym wynik próby zgodności
 - porównanie wyników grupy krwi i numeru krwi lub jej składnika na pojemniku z grupą krwi i numerem na formularzu zgodności
 - Sprawdzenie daty ważności

LEKARZ, który dokonał oceny zgodności krwi lub jej składników z biorcą SKŁADA PODPIS na formularzu zawierającym wynik próby zgodności.

Godzinę rozpoczęcia przetoczenia zawartości każdego pojemnika należy wpisać w książce transfuzyjnej, na formularzu zgodności, w protokole znieczulenia, a na OIT w karcie obserwacji.

Dokumentacja

Lekarz zlecający przetoczenie, zobowiązany jest do

7. Prowadzenia dokumentacji przeprowadzonego przetoczenia:

- Obecność podczas rozpoczęcia przetoczenia, pomiary temperatury, HR, RR
- U chorych nieprzytomnych pogorszenie stanu ogólnego pacjenta w szczególności w ciągu 15-20 minut od rozpoczęcia przetaczania każdej jednostki składnika krwi, może być objawem niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej (spadek ciśnienia tętniczego, nieuzasadnione krwawienie–DIC, hemoglobinuria lub oliguria = pierwsze objawy ostrej hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej)

8. Sporządzania raportów o wszelkich nieprzewidzianych zdarzeniach, a w szczególności o błędach o wypadkach związanych z przetoczeniem.



NIE WOLNO !

- Dodawać produktów leczniczych do przetaczanej krwi.
- Przetaczać jednej jednostki krwi pełnej lub KKCz dłużej niż 4h, a jednej jednostki KKP lub osocza dłużej niż 30 minut.
- Po odłączeniu ponownie podłączać choremu tego samego zestawu do przetoczeń lub składnika krwi.
- Podczas jednego zabiegu przetaczać przez jeden zestaw do przetoczeń więcej niż 4 jednostki krwi pełnej lub KKCz.
- Po zakończonym przetoczeniu używać zestawu do podania płynów infuzyjnych.
- Nieużytego w całości składnika krwi przetoczyć innemu choremu.



Podsumowanie

- ❑ Podstawową zasadą leczenia składnikami krwi jest ich stosowanie jedynie w sytuacjach koniecznych i uzasadnionych.
- ❑ Ryzyko leczenia składnikami krwi jest trudne do ustalenia. Nie jest doceniane przez wielu klinicystów. Często nie można go przewidzieć (immunomodulacja).



Quo vadis medycyno ?



Don't hurt me,
Don't hurt me,
no more