

## TRANSFUZIJSKE REAKCIJE U NOVOROĐENČADI

INES BOJANIĆ, BRANKA GOLUBIĆ ČEPULIĆ\*

*Transfuzija krvnih pripravaka je siguran i učinkovit postupak liječenja. Međutim, transfuzija može imati i neželjenih posljedica. Za razliku od odraslih i starije djece, u novorođenčadi se rijetko javljaju imunološke transfuzijske reakcije, jer oni izuzetno rijetko stvaraju aloprotutijela zbog nezrelosti imunološkog sustava. Stoga su imunološke transfuzijske reakcije koje se u njih jave češće posljedica pasivnog prijenosa protutijela transfuzijom krvnog pripravka koji sadrži plazmu, nego protutijela koje je stvorilo dijete. Metaboličke komplikacije, koje su rijetke u odraslih, mnogo su češće u novorođenčadi zbog nezrelosti njihovih organskih sustava. Nedonoščad je osobito rizična za nastanak metaboličkih komplikacija, ona zbog nezrelosti mogu imati poteškoće u učinkovitom metaboliziranju različitih tvari što se nalaze u antikoagulantnim i aditivnim otopinama koje se primjenjuju za pohranu krvnih pripravaka. Rizik za prijenos hepatitisa i AIDS-a transfuzijom krvnih pripravaka koji su testirani na biljege ovih zaraznih bolesti danas je vrlo nizak. Na žalost, još i sad postoji mogućnost prijenosa nepoznatih mikroorganizama transfuzijom krvi. Tijekom i nakon svake transfuzije treba pratiti primatelja zbog pojave simptoma i znakova koji bi upućivali na eventualnu transfuzijsku reakciju. Donošenje odluke o transfuzijskom liječenju bolesnika, bez obzira je li riječ o novorođenčetu, starijem djetetu ili odrasloj osobi, zahtijeva da se uz sve prednosti razmotre i moguće posljedice transfuzijskog liječenja.*

Deskriptori: TRANSFUZIJA KRVI – neželjene reakcije; ABO SUSTAV KRVNIH GRUPA – imunologija; NEPODUDARNOST KRVNIH GRUPA – imunologija; METABOLIČKE BOLESTI – etiologija; ZARAZNE BOLESTI – prijenos

Iako se danas transfuzija krvi i krvnih pripravaka smatra sigurnim i učinkovitim načinom liječenja, ipak valja imati na umu da je riječ o invazivnoj metodi liječenja koja može imati i neželjenih posljedica. Stoga uvijek pri donošenju odluke o transfuzijskom liječenju, bez obzira o tome je li riječ o novorođenčetu, starijem djetetu ili pak o odrasloj osobi, mora se misliti i na sve moguće štetne posljedice tog liječenja na bolesnika, koje mogu ugroziti očekivani koristan učinak transfuzije. Transfuzijske reakcije se očituju različitim simptomima, od prolaznog osipa i blagog porasta temperature pa sve do hemolize koja može ugroziti bolesnikov život. S obzirom na vrijeme nastanka reakcije se dijele na rane (akutne), koje se javljaju tijekom i prvih 24 sata nakon

transfuzije i na kasne, koje se mogu javiti čak nekoliko mjeseci nakon transfuzije. S obzirom na etiologiju reakcije se dijele na imunološke i neimunološke.

Imunološke reakcije mogu se javiti kod svih primatelja transfuzije bez obzira na dob. Za razliku od odraslih i starije djece, u novorođenčadi se rijetko javljaju imunološke reakcije. Naime, novorođenčad izuzetno rijetko stvara aloprotutijela na krvne stanice zbog nezrelosti njihovog imunološkog sustava. Stoga su imunološke transfuzijske reakcije koje se u njih jave češće posljedica pasivnog prijenosa protutijela transfuzijom krvnog pripravka koji sadrži plazmu, nego protutijela koje je stvorilo dijete (1).

Neimunološke reakcije su izazvane ili metaboličkim promjenama ili prijenosom uzročnika zaraznih bolesti. Metabolički uzrokovane reakcije posljedica su nakupljanja raznih metabolita i supstancija u krvnom pripravku tijekom njegove proizvodnje ili pohrane. Ove reakcije su u odraslih osoba znatno rjeđe od onih imunoloških. Novorođenčad, a osobito nedo-

noščad, rizična je za pojavu metaboličkih komplikacija kao što su hiperkalijemija, hipokalcemija, hipotermija i neimunološka hemoliza. Većina metaboličkih reakcija u novorođenčadi javlja se zbog toga što je ona transfundirana s relativno većim volumenom krvnih pripravaka nego odrasli bolesnici, a znatno može utjecati i brzina primjene transfuzije. Poznati rizik prijenosa zaraznih bolesti transfuzijom krvi ima kod novorođenčadi dodatno značenje, jer te infekcije u njih izazvaju veći morbiditet nego u odraslih osoba. Budući da djeca imaju relativno visoku stopu preživljenja i duže očekivano trajanje života poslije transfuzije, ona mogu razviti odgođene komplikacije zaraznih bolesti, kao što su ciroza i hepatocelularni karcinom zbog hepatitis C infekcije (2).

### IMUNOLOŠKE REAKCIJE

#### *Akutne hemolitičke reakcije*

Akutna hemolitička reakcija (AHTR) karakterizirana je imunološki uzrokovana

\* Zavod za kliničku transfuziologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Dr. Ines Bojanić, Zavod za kliničku transfuziologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

nom destrukcijom eritrocita, koja nastaje za vrijeme ili za prva 24 sata nakon transfuzije. U odraslih bolesnika najčešće se javlja nakon transfuzije nepodudarnih eritrocita koji reagiraju s bolesnikovim antieritrocitnim protutijelima, a u novorođenčadi i nakon transfuzije nepodudarne plazme kad pasivno prenesena protutijela davatelja hemoliziraju eritrocite primatelja. Ako se izuzme prijenos zaraznih bolesti, AHTR je vodeći uzrok smrti uzrokovanih transfuzijom i najčešće je posljedica pogrešne transfuzije ABO nepodudarnih eritrocita (3). Glavni uzrok pogrešne transfuzije nepodudarnog pripravka je nepridržavanje propisanih protokola za identifikaciju primatelja u vrijeme uzimanja uzorka krvi za prijetransfuzijsko ispitivanje ili prije primjene transfuzije (4). Treba istaknuti da rizik transfuzije ABO nepodudarne doze krvi danas iznosi 1:38 000 do 70 000 doza što značajno premašuje rizik transfuzije doze zaražene virusom HIV koji je manji od 1:1 000 000 (5).

Simptomi AHTR-a su bol duž vene, nemir, strah, znojenje, tahikardija, crvenilo lica, zimica, tresavica, hipotenzija, povišena temperatura, bol u prsima, abdomenu i lumbalnim ložama, nekontrolirano krvarenje zbog potrošne koagulopatije, oligurija i anurija. Za razliku od odraslih osoba, prvi znakovi AHTR-a kod novorođenčadi i male djece mogu biti povišena tjelesna temperatura, nekontrolirano krvarenje i laboratorijski znakovi potrošne koagulopatije, a klinička slika može čak progredirati i do stanja šoka i zatajenja bubrega (6). AHTR se kod pedijatrijskih bolesnika javlja rjeđe nego kod odraslih, što je posljedica više faktora. Manji broj pedijatrijskih transfuzija se daje u nekontroliranim uvjetima hitne službe i hitnih operativnih zahvata koji pridonose većem riziku transfuzije pogrešnog krvnog pripravka. Novorođenčad u plazmi ima niži titar ABO izohemaglutinina i nižu koncentraciju komplementa nego starija djeca i odrasli. Kod novorođenčadi se izohemaglutinini nalaze u nemjerljivim količinama, u dobi od 3 mjeseca imaju 25% količine izohemaglutinina odraslih i tek u dobi od 5 do 10 godina dosežu vrijednosti kao u odrasle osobe (7). Unatoč pojedinačnim slučajevima AHTR-a opisanim u pedijatrijskih bolesnika nakon transfuzije koncentrata eritrocita, u djece su češće hemolitičke reakcije zbog pasivnog prijenosa protutijela transfuzijom pripravka koji sadrže ABO nepodudarnu plazmu (8). Transfuzija krvnog pripravka koji sadrži nepodudar-

nu plazmu vjerojatnije će izazvati akutnu hemolizu u novorođenčadi i male djece nego u odraslih zbog njihovog malog ukupnog volumena krvi. Pogrešno je mišljenje da je puna krv krvne grupe O „univerzalni krvni pripravak“ koji se može primijeniti za transfuziju primatelja svih krvnih grupa. Nakon transfuzije pune krvi krvne grupe O djeci krvne grupe A, B ili AB opisane su i fatalne hemolitičke reakcije. Zbog sprječavanja hemolize izazvane pasivnim prijenosom protutijela transfuzijom nepodudarne plazme, kod novorođenčadi se u slučaju transfuzije ABO nepodudarnih trombocita moraju primijeniti pripravci trombocita sa smanjenim volumenom plazme.

Specifičan oblik AHTR-a, karakterističan samo za novorođenčad, može se paradoksalno javiti nakon transfuzije koncentrata eritrocita primateljeve krvne grupe. Nastaje kod novorođenčadi krvne grupe A, B ili AB (ne-O), u čijoj plazmi se nalaze pasivno preneseni izohemaglutinini majke. Budući da se na djetetovim eritrocitima nalazi manja količina A i B antigena nego na eritrocitima odraslih osoba, moguće je da, iako se u plazmi nalaze majčini izohemaglutinini, dijete nema znakove hemolitičke bolesti zbog ABO nepodudarnosti. Međutim kad takvo novorođenče primi transfuziju eritrocita svoje krvne grupe, može nastupiti jaka hemoliza, jer se na transfundiranim eritrocitima odrasle osobe nalazi veća količina antigena što reagiraju s izohemaglutininima majke, koji su pasivno prešli u cirkulaciju djeteta. Stoga ako novorođenče ima krvnu grupu A, B ili AB i treba primiti koncentrat eritrocita krvne grupe koja nije podudarna s majčini serumom, mora se u djetetovom serumu ispitati prisutnost odgovarajućih izohemaglutinina specifičnosti anti-A ili anti-B i prema potrebi transfuzijsko liječenje provesti koncentratom eritrocita krvne grupe O (7).

#### *Odgodena hemolitička reakcija*

Odgodena hemolitička reakcija (engl. *delayed hemolytic transfusion reaction*, DHTR) kasna je imunološka reakcija koja se opaža 1 do 28 dana nakon transfuzije eritrocita (6). Javlja se u bolesnika aloimuniziranih prethodnim transfuzijama ili trudnoćama kod kojih je titar protutijela pao ispod praga osjetljivosti metode što je primijenjena u prijetransfuzijskom ispitivanju. Zbog toga je križna reakcija negativna i bolesnik je transfundiran nepodudarnim eritrocitima na koje je već stvorio

protutijela. Do reakcije između bolesnikovih protutijela i transfundiranih eritrocita dolazi tek nakon porasta koncentracije protutijela. DHTR je karakterizirana ekstravaskularnom hemolizom, koja se očituje neočekivanom anemijom ili nezadovoljavajućim porastom hematokrita nakon transfuzije eritrocita, praćenim porastom temperature, žuticom i tamnim urinom. Aloimunizacija na eritrocitne antigene rijetko nastaje u djece, osobito novorođenčadi, jer je zbog nezrelosti njihovog imunološkog sustava stvaranje aprotutijela u toj životnoj dobi izuzetno rijetko. Stoga se u njih i ne očekuje pojava DHTR-a. Kod starije djece je učestalost stvaranja aprotutijela na transfundirane eritrocite i DHTR-a jedanaka kao u odraslih osoba (9).

#### *Febrilna nehemolitička transfuzijska reakcija*

Febrilna nehemolitička transfuzijska reakcija (FNHTR) rana je reakcija karakterizirana porastom tjelesne temperature većim od 1°C koji je često praćen zimicom i tresavicom, a rjeđe mučninom i povraćanjem (7). Javlja se tijekom ili unutar četiri sata nakon transfuzije. Budući da je porast temperature rani i nespecifični znak više različitih vrsta transfuzijskih reakcija, dijagnoza FNHTR-a se postavlja tek kad se isključi akutna hemolitička i septička transfuzijska reakcija, kao i ostali uzroci porasta temperature. Kod hospitaliziranih bolesnika FNHTR je teško razlikovati od porasta temperature uzrokovane osnovnom bolešću, infekcijom centralnog venskog katetera ili prethodno primijenjenim lijekovima.

FNHTR je imunološki posredovana reakcija uzrokovana antileukocitnim protutijelima primatelja koji reagiraju s davateljevim leukocitima iz transfundirane doze, kao i inflamatornim citokinima (IL-1beta, IL6, L-8, TNF) koji se otpuštaju iz leukocita tijekom pohrane krvnog pripravka. FNHTR su druge po učestalosti transfuzijskih reakcija. Rizik pojave FNHTR-a ovisi o vrsti pripravka i načinu njegove proizvodnje, te o nizu karakteristika primatelja kao što su dob, prethodne transfuzije i osnovna bolest. FNHTR je češća kod transfuzija trombocita nego kod transfuzija eritrocita. U odraslih bolesnika se javljaju u 18 do 38% transfuzija trombocita i 0.5% do 6% transfuzija eritrocita (10). Kod novorođenčadi se FNHTR-e rijetko javljaju. Perspektivno istraživanje provedeno na odjelu za intenzivnu skrb novorođenčadi pokazalo

je da je incidencija transfuzijskih reakcija 1,3%, a FNHTR-e su bile jedina vrsta reakcija koje su opažene tijekom praćenja (11).

Transfuzija se ne smije nastaviti nakon pojave febrilne reakcije, jer porast temperature može biti simptom hemolitičke reakcije ili bakterijske kontaminacije, a u tim slučajevima transfuzija dodatne količine tog istog krvnog pripravka može samo pogoršati stanje. Budući da se pojavu FNHTR-a uspješno prevenira uklanjanjem leukocita postupkom filtracije krvnih pripravaka, za transfuzijsko liječenje novorođenčadi se preporučuju isključivo pripravci siromašni leukocitima. Treba naglasiti da smanjenje volumena plazme i pranje eritrocita ne uklanja leukocite u dovoljnoj mjeri i značajno ne utječe na smanjenje učestalosti ovih reakcija (12).

#### Alergijska reakcija

Alergijske reakcije se obično javljaju tijekom ili u prvih 24 sata nakon transfuzije. One su najčešće reakcije na transfuziju krvi, a razlikuju se s obzirom na težinu i vrijeme pojave (7). Većinom su blage, ali se mogu javiti i teške anafilaktičke reakcije. Kožne manifestacije alergijskih reakcija mogu biti od blage lokalizirane urtikarije, generaliziranog crvenila ili osipa, svrbeža, lokaliziranog otoka, do u težim slučajevima i angioedema. Generalizirani simptomi prevladavaju u težim reakcijama kojima može, ali i ne mora, prethoditi urtikarija. Respiratorne manifestacije su dispneja, kašalj, pritisak ili bol u prsima, dok se gastrointestinalni simptomi manifestiraju kao mučnina, grčevi, povraćanje i proljev. Srčane manifestacije su tahikardija, aritmija i vrlo rijetko srčani arrest. Odsutnost temperature i specifičan nalaz urtikarije upućuju na alergijsku reakciju. Urtikarija se javlja u 1 do 3% transfuzija, a češća je nakon transfuzije trombocita i plazme nego eritrocitnih pripravaka. Istraživanje pedijatrijskih bolesnika primatelja transfuzije pokazalo je da se alergijske reakcije javljaju u 5% transfuzija trombocita (13). Blage alergijske reakcije obično dobro reagiraju na primjenu antihistaminika koji se primjenjuju u njihovoj prevenciji. Protokoli transfuzijskog liječenja dopuštaju nastavak transfuzije samo nakon pojave blage alergijske reakcije, i to pošto je primatelj odgovarajuće zbrinut.

Anafilaktoidne i anafilaktične reakcije su teške i počinju naglo, obično nekoliko minuta nakon početka transfuzije. Karak-

terizirane su iznenadnom pojavom hipotenzije i respiratornog zatajenja zbog laringalnog edema ili bronhospazma, koji mogu izazvati šok i smrt bolesnika. Anafilaktičke reakcije se javljaju u 1: 20 000 do 50 000 transfuzija, a rijetke su i u odraslih i u djece (14). Teške alergijske reakcije često su povezane s nalazom IgE protutijela na proteine plazme. Kod bolesnika s IgA deficijencijom mogu se, nakon transfuzije krvnih pripravaka koji sadrže IgA protutijela, javiti anti-IgA protutijela IgG ili IgM klase koja mogu izazvati teške alergijske reakcije. Anafilaktička reakcija se kod sljedeće transfuzije obično ponavlja, ako se ne poduzmu mjere prevencije kao što su primjena opranih staničnih krvnih pripravaka ili plazme davatelja koji imaju IgA deficijenciju (15).

#### Transfuzijom uzrokovano akutno zatajenje pluća

Transfuzijom uzrokovano akutno zatajenje pluća (engl. *transfusion related acute lung injury*, TRALI) zauzima kod odraslih osoba treće mjesto među uzrocima smrti nakon transfuzije krvi, dok se kod djece javlja izuzetno rijetko. Incidencija TRALI-a nakon transfuzije pripravaka koji sadrže plazmu je 1:5 000, iako neki smatraju da je mnogo veća pa čak iznosi do 1:100 transfundiranih doza (16). TRALI se očituje respiratornim zatajenjem, hipoksijom i edemom pluća, a česta je i hipotenzija te porast tjelesne temperature. Javlja se unutar 6 sati nakon transfuzije, a mogu ga uzrokovati svi pripravci koji sadrže 10 do 15 mL plazme. Gotovo 70% bolesnika tijekom liječenja treba mehaničku ventilaciju, a smrtni ishod je opisan u 6 do 23% slučajeva.

Patogeneza TRALI-a nije u cijelosti razjašnjena, a u literaturi su opisana dva mehanizma nastanka koji na kraju dovode do povećane plućne mikrovaskularne permeabilnosti i edema pluća (16). Prvi model, koji se smatra odgovornim za 60 do 90% slučajeva, objašnjava nastanak TRALI-a djelovanjem antileukocitnih HLA i HNA protutijela, koja su pasivno prenešena transfuzijom plazme. Ova pasivno prenešena protutijela reagiraju s leukocitima primatelja i izazivaju aktivaciju komplementa, zadržavanje leukocita u plućima i nekardiogeni edem pluća. Tako aktivirane stanice doputuju u plućnu mikrocirkulaciju, gdje oštećuju bazalnu membranu. Budući da u nekim slučajevima nisu kod davatelja nađena protutijela ni na HLA niti na granulocitne antigene, predložen je i drugi tzv. „two hit“ model.

U tom modelu prvo nastupa aktivacija leukocita koji se odlaze u plućne kapilare, a uzrokovana je bolesnikovim osnovnim stanjem, primjerice kirurškim zahvatom ili akutnom infekcijom. Drugi korak je transfuzija krvnog pripravka koji sadrži lipide, citokine i leukoaglutinine koji su modulatori biološkog odgovora, a mogu aktivirati granulocite primatelja koji se već nalaze na plućnom endotelu, dovodeći do daljnjeg oštećenje pluća.

TRALI se rijetko javlja u pedijatrijskih bolesnika, i to većinom u djece liječene od različitih malignih bolesti (17). Dosad je opisan samo jedan slučaj TRALI-a u novorođenčadi. U četvero-mjesečne djevojčice se 2 sata nakon završetka transfuzije 100 mL koncentrata eritrocita njezine majke javilo zatajenje pluća, hipoksemija, hipotenzija i porast temperature. Rengenogram pluća je pokazao bilateralne infiltrate na plućima. U serumu majke nađena su anti-HLA protutijela koja su uzrokovala TRALI, a koja je majka vjerojatno stvorila na antigene što ih je dijete naslijedilo od oca (16). Stoga valja pri donošenju odluke o transfuzijskom liječenju bolesnikovu obitelji upozoriti na rizik nastanka TRALI-a kao posljedice transfuzije krvnog pripravka dobivenog obiteljskom direktnom donacijom.

U literaturi je objavljen slučaj kad su novorođenčetu u dobi od 4 tjedna transfundirana antileukocitna protutijela koja su se nalazila u koncentratu eritrocita (18). U djeteta se nije javila niti jedna manifestacija TRALI-a, već je 2 sata nakon transfuzije dokazana neutropenija. Autori su smatrali kako sposobnost protutijela da izazovu oštećenje pluća ovisi o njihovoj klasi i specifičnosti, ili su novorođenčad možda zaštićena od razvoja TRALI-a nekim drugim nepoznatim mehanizmom.

Kad se postavi sumnja na TRALI, obvezno treba transfuzijsku reakciju prijaviti transfuzijskoj službi, jer se mora istražiti i identificirati davatelj krvnog pripravka koji je izazvao reakciju. Kod davatelja treba ispitati prisutnost antileukocitnih anti-HLA i anti-ANA protutijela, a u slučaju pozitivnog nalaza protutijela ta osoba više ne smije biti dobrovoljni davatelj, jer postoji mogućnost da se ova teška reakcija javi i u drugih primatelja njegove krvi.

#### Transfuzijom uzrokovana reakcija transplantata protiv primatelja

Transfuzijom uzrokovana reakcija transplantata protiv primatelja (engl. *tran-*

*sfusion-associated graft-versus host disease*, TA-GVHD) je rijetka, ali gotovo uvijek smrtonosna komplikacija transfuzijskog liječenja, koja se javlja 1 do 6 tjedana nakon transfuzije (7). TA-GVHD nastaje zbog presađivanja limfocita davatelja u primatelja koji ih ne mogu odbaciti zbog oštećenja ili nezrelosti stanične imunosti, ili kod imunokompetentnih primatelja zbog jednosmjerne HLA podudarnosti davatelja i primatelja, koja je česta među članovima obitelji. Zreli T limfociti davatelja se nakon susreta s aloantigenima primatelja aktiviraju, što potiče njihovu proliferaciju i izlučivanje citokina. Aktivirani limfociti i izlučeni citokini uzrokuju upalu i oštećenje tkiva primatelja. TA-GVHD mogu uzrokovati svi stanični krvni pripravci koji sadrže leukocite: koncentrat eritrocita, trombocita i granulocita, a dodatan rizik je transfuzija svježe krvi koja sadrži veliki broj vijabilnih limfocita.

TA-GVHD se najčešće javlja kao akutni sindrom s karakterističnim kožnim osipom, porastom tjelesne temperature, proljevom, oštećenjem jetre i koštane srži uz simptome pancitopenije kao što su infekcije i krvarenja. Tijek bolesti je vrlo brz i većina bolesnika umire 3 tjedna nakon pojave simptoma, najčešće zbog komplikacija izazvanih oštećenjem koštane srži. Imunosupresivna terapija, koja se uspješno primjenjuje u liječenju GVHD-a nakon transplantacije koštane srži, nije učinkovita u liječenju TA-GVHD-a, koji stoga u pravilu ima smrtni ishod. Simptomi TA-GVHD-a u novorođenčadi su slični kao i u odraslih, samo što se znakovi bolesti javljaju nešto kasnije nakon transfuzije krvi te bolest u njih ima nešto duži tijek. Na žalost, TA-GVHD i u djece ima jednako visoku stopu smrtnosti kao i u odraslih bolesnika.

Strass je dao pregled 73 slučajeva TA-GVHD-a koji su se javili u djece tijekom prve godine života; među njima bilo je 27-ero djece s primarnom imunodeficijencijom, 26-ero liječenih krvnim pripravcima srodnih davatelja, 5-ero liječenih intrauterinom i eksangvinotransfuzijom, 9-ero liječenih samo eksangvinotransfuzijom, 1 dijete s aplastičnom anemijom, a u 5-ero djece nije nađen niti jedan do danas poznat rizični faktor (19). Oht i Anderson objavili su detaljnu analizu tjeka TA-GVHD-a u 20-ero nedonoščadi i 7-ero donošene novorođenčadi (20). Prvi simptom bolesti bio je povišenje tjelesne temperature na više od 38°C, a javilo se oko 28. dana poslije transfuzije. Nakon 30 dana se javljao osip, a nakon 43 dana leukopenija. Svih

27-ero djece je umrlo unatoč primijenjenim pokušajima liječenja. Uzrok smrti bile su bakterijske, gljivične ili virusne infekcije. Analizom rizičnih faktora nađeno je da je 23-je od 27-ero djece primilo transfuziju svježe pune krvi stare do 72 sata nakon donacije, a 22-je djece je primilo krvni pripravak proizveden iz krvi srodnog davatelja. Samo 5-ero novorođenčadi je primilo isključivo krv nesrodnih davatelja.

U novorođenčadi TA-GVHD često ostaje neprepoznat. Osip kože, koji je jedan od karakterističnih znakova TA-GVHD-a, u novorođenčadi i nedonoščadi je vrlo čest zbog brojnih drugih razloga. Uz to duže vremensko razdoblje od transfuzije do pojave kliničkih simptoma odgađa, ili čak isključuje sumnju na transfuziju kao uzrok, pa se kliničke manifestacije TA-GVHD-a pripisuju osnovnoj bolesti ili nedonošenosti. Za postavljanje dijagnoze TA-GVHD-a nužno je povezivanje kliničkih simptoma s rezultatima relevantnih laboratorijskih ispitivanja. U laboratorijskim nalazima obično se vidi leukopenija i pancitopenija, kao i abnormalni nalazi testova funkcija jetre. Ovisno o zahvaćenom organskom sustavu, obvezno je obaviti biopsiju kože, jetre i/ili koštane srži. Konačna dijagnoza potvrđuje se dokazom davateljevih limfocita ili DNA u bolesnikovim uzorcima krvi i/ili zahvaćenog tkiva u dva neovisna uzorka.

Budući da je liječenje u pravilu neučinkovito, veoma je važno obratiti pozornost na prevenciju TA-GVHD-a. Jedina učinkovita metoda prevencije je zračenje krvnih pripravaka s najmanje 25 Gy-a (21). Filtrirani krvni pripravci sa smanjenim brojem leukocita ne sprječavaju nastanak TA-GVHD-a. Ozračiti se moraju svi pripravci za intrauterinu transfuziju, svi pripravci za eksangvinotransfuziju i svi pripravci tijekom prve godine života za primatelja intrauterine transfuzije. Sve eksangvinotransfuzije za ostalu novorođenčad moraju biti ozračene ako zračenje neće odgoditi hitno transfuzijsko liječenje. Tijekom prve godine života nedonoščad, a osobito ona čija je porođajna masa bila manja od 1250 g, moraju primati ozračene pripravke krvi. Smatra se da rizik za nastanak TA-GVHD-a u zdrave donešene novorođenčadi transfundirane krvnim pripravcima nesrodnih davatelja nije veći nego u ostalih imunokompetentnih primatelja krvi. Izuzetak čine transfuzije krvi srodnih davatelja koje se obvezno moraju ozračiti, bez obzira na dob primatelja.

### Imunomodulacijski učinak tranfuzije

Brojni dokazi upućuju na to da transfuzijsko liječenje utječe na funkciju imunološkog sustava i danas se intenzivno razmatra kliničko značenje i učinak imunomodulacije izazvane transfuzijom (engl. *transfusion induced immunomodulation*, TRIM) (6). Dokazano je da transfundirani alogeni leukociti izazivaju FNHTR, aloimunizaciju, TA-GVHD i imunološku toleranciju alografta. Drugi, manje jasni učinci dovode do povećane incidencije poslijeoperativnih infekcija i do veće učestalosti relapsa nekih zloćudnih bolesti.

Učinak TRIM-a kod djece nije istražen. Transfuzija krvi je jedinstveni izazov za nezreli imunološki sustav novorođenčeta. Zbog nezrele funkcije T limfocita novorođenčad izuzetno rijetko stvara antieritrocitna i anti-HLA protutijela. Istraživanja koja su pratila preživljenje transfundiranih leukocita u cirkulaciji novorođenčeta pokazala su da se u cirkulaciji novorođenčeta već 1 dan nakon transfuzije ozračenog krvnog pripravka ne mogu naći davateljevi leukociti, dok je za uklanjanje neozračenih leukocita novorođenčadi trebalo i do 4 mjeseca. Dugo preživljenje leukocita u djetetovoj cirkulaciji može omogućiti razvoj imunološke tolerancije (22).

Leukociti u eritrocitnim pripravcima mogu pojačati TRIM učinak, što je dokazano u dosad jedinom prospektivnom, randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju Wang-Rodrígueza i sur. (23). U istraživanju se uspoređivao imunološki učinak transfuzije standardnih eritrocitnih pripravaka koji sadrže leukocite i pripravaka sa smanjenim brojem leukocita kod novorođenčadi niske porođajne mase (<1000 g; gestacijska dob 26±2 tjedna). U obje skupine došlo je 5 do 7 dana nakon tranfuzije do porasta broja CD45RA i njihovog sazrijevanja u CD45R0 stanice. Nakon transfuzije porastao je broj CD3-/DR+ stanica, dok je broj CD28 kostimulatornih molekula na T limfocitima ostao isti, što upućuje na to da transfuzija ne izaziva aktivaciju imunološkog sustava. Osim toga, u obje skupine je smanjen omjer CD4:CD8 stanica. Za razliku od odraslih osoba, kod kojih je nakon transfuzije smanjen broj i aktivnost NK stanica, kod nedonoščadi je nakon 2 tjedna praćenja populacija NK stanica gotovo dosegla vrijednost donešene novorođenčadi, ali nije razjašnjeno je li to posljedica procesa normalnog sazrijevanja stanica u nedonoščadi ili je riječ o specifičnom odgovoru na transfuziju krvi. Iako

su u obje skupine djece bez obzira na sadržaj leukocita u pripravcima opažene navedene promjene limfocita, one su bile jače izražene u djece koja su primala standardne pripreme.

U istom istraživanju se kod dvoje djece koja su transfundirana s HLA klasom II. haploidentičnim dozama eritrocita, dva odnosno tri mjeseca nakon početka transfuzijskog liječenja razvio nekrotizirajući enterokolitis. Može se samo razmišljati o tome je li enterokolitis posljedica transfuzijom izazvanog anergičnog odgovora na mikrobnu infekciju ili je riječ o slučajnoj koincidenciji transfuzije i pojave enterokolitisa. U literaturi se izuzetno rijetko nalaze podatci o kliničkim manifestacijama mogućeg TRIM učinka u novorođenčadi, a i njihova interpretacija je ograničena, jer postoje brojni faktori kao što su infekcije i njihova imunološka nezrelost čiji bi se utjecaj trebao isključiti prije donošenja konačnih zaključaka. Dugotrajni učinak krvnih pripravaka transfundiranih u ranoj novorođenačkoj dobi još je neizvjesniji. Nije poznato kako će ta djeca u budućnosti reagirati na imunološke izazove kao što su maligne bolesti, operacije, traume ili transplantacija solidnih organa ili koštane srži. Sve te opisane rane promjene u imunološkim biljezima nakon transfuzije krvi mogu samo dodatno potaknuti razmišljanja i o ovom mogućem riziku transfuzije krvi u novorođenčadi.

#### METABOLIČKE REAKCIJE

##### *Hiperkalijemija*

Hiperkalijemija uzrokovana transfuzijom posljedica je transfuzije eritrocitnih krvnih pripravaka kod kojih je tijekom pohrane došlo do povećanja koncentracije kalija u plazmi. Simptomi hiperkalijemije nastaju akutno, za vrijeme ili ubrzo nakon završetka transfuzije. Bolesnik nema kliničkih simptoma dok ne nastane srčana aritmija. Dijagnoza se postavlja na osnovi nalaza EKG-a i povišene vrijednosti kalija u krvi. Ovaj poremećaj elektrolita najviše vitalno ugrožava novorođenčad. Djeca mogu pokazivati znakove mišićne slabosti i ileusa, a česte su i srčane aritmije. U literaturi se navode i slučajevi srčanog aresta, izazvanog hiperkalijemijom nakon transfuzije (14).

Točna učestalost pojave hiperkalijemije nakon transfuzije nije poznata, jer na rizik nastanka utječe više faktora, počevši od obilježja krvnog pripravka, brzine transfuzije do kliničkog stanja novo-

rođenčeta. Koncentracija kalija u plazmi raste tijekom pohrane eritrocitnih pripravaka, kao posljedica istjecanja intracelularnog kalija u plazmu zbog smanjene učinkovitosti natrij-kalij pumpe u membrani eritrocita. Koncentracija kalija u dozi krvnog pripravka ovisi o starosti pripravka, vrsti i volumenu antikoagulansa te o tome je li pripravak ozračen ili nije. Brze transfuzije izlažu djecu većem riziku, jer tada moraju u kraćem vremenu metabolizirati slobodni kalij. Kod sporih transfuzija, ili transfuzija malog volumena krvnih pripravaka, transfundirane stanice obnavljaju svoje zalihe energije i sposobne su postupno smanjiti ekstracelularnu koncentraciju iona kalija pumpanjem kalija natrag u stanicu. Transfuzije malog volumena koncentrata eritrocita hematokrita 75-80% primijenjene radi korekcije anemije tijekom 3-4 sata u dozi od 10-15 mL/kg obično nisu problem u smislu hiperkalijemije, bez obzira na starost pripravka. Više istraživanja pratilo je sigurnost primjene koncentrata eritrocita starosti 35 do 42 dana za rutinske transfuzije malog volumena u djece osobito male tjelesne mase (24). Rezultati su pokazali da nakon transfuzije nije bilo promjena u vrijednosti kalija, a čak je opažen i njen blagi pad. Smatra se da eritrociti iz kojih je kalij istekao tijekom pohrane, nakon transfuzije u primatelju ponovo «privlače» kalij. Hiperkalijemija praćena srčanim arestom javila se u bolesnog prerano rođenog djeteta, koje je primilo ukupno 27 mL/kg koncentrata eritrocita u kojem je vrijednost kalija bila 19,6 mEq/L. To upućuje na to da rizik hiperkalijemije ne ovisi samo o količini infundiranog kalija već i o djetetovom kliničkom stanju. Poznato je da je novorođenčad osobito izložena riziku hiperkalijemije u nekim kliničkim stanjima kao što su otprije povišena razina kalija, poremećaj bubrežne funkcije i prijeko potrebna transfuzija velikog volumena krvi, u relativno kratkom vremenu, kao što je slučaj kod eksangvinotransfuzije (7, 25).

Povećano istjecanje kalija može nastati i zbog izlaganja eritrocita preniskoj ili previsokoj temperaturi tijekom pohrane. Opaženo je da i niska i visoka temperatura mogu promijeniti integritet membrane stanice. Daljnja pohrana već ozračenih eritrocitnih pripravaka na niskim temperaturama znatno povećava istjecanje iona kalija iz stanice. Ozračena doza koncentrata eritrocita nakon 14 dana pohrane u plazmi ima dvostruko veću koncentraciju iona kalija nego neozračena doza (6). Za

novorođenčad je važna i neimunološka hemoliza praćena hiperkalijemijom zbog izlaganja eritrocitnog pripravka toplini zbog grješke u radu grijača za krv ili upotrebe neodgovarajućih grijača (mikrovalnih pećnica, radijatora, uređaja koji nisu za to namjenjeni i stoga nisu kontrolirani) (26). Opisani su i slučajevi pojave hiperkalijemije kad je cijev sustava za transfuziju ležala preko grijača inkubatora (27).

##### *Hipotermija*

Hipotermiju izazivaju brze transfuzije velikog volumena hladnih krvnih pripravaka. Simptomi se češće javljaju ako je riječ o starijim krvnim pripravcima koji sadrže veću koncentraciju kalija (6). Tada se zbog zajedničkog učinka hiperkalijemije i smanjene temperature u području srca pojačava podražljivost srčanog mišića, što uzrokuje aritmije. Dobro je poznato da se tijekom kardiokirurških zahvata rad srca može zaustaviti infuzijom otopina s visokom koncentracijom iona kalija, koje su ohlađene na 2 do 6°C. Zbog prevencije hipotermičkog srčanog aresta, brze transfuzije velikog volumena krvi zahtijevaju upotrebu grijača za krvne pripravke s ugrađenim alarmima, posebno namijenjenim za krvne pripravke (25, 28).

##### *Intoksikacija citratom*

Antikoagulantne otopine što se rabe u transfuzijskoj medicini sadrže citrat, koji veže slobodne ione kalcija i na taj način sprječavaju zgrušavanje krvi. Budući da je kalcij nužan dio koagulacijske kaskade, uklanjanje cjelokupnog slobodnog kalcija sprječava zgrušavanje. Nakon infuzije krvnog pripravka citrat veže kalcij i smanjuje njegovu koncentraciju u bolesnikovoj krvi. Infuzija citrata ne može spriječiti zgrušavanje krvi primatelja, jer bi nedostatak slobodnih iona kalcija prije izazvao asistoliju nego poremećaj zgrušavanja. Stoga rizik infuzije krvnih pripravaka koji sadrže citrat nije u poremećaju zgrušavanja, već u poremećaju srčanog ritma (6).

Volumen citrata koji se infundira novorođenčetu kod rutinske transfuzije malog volumena krvi obično ne izaziva hipokalcemiju. Međutim, količine citrata koje se infundiraju tijekom eksangvinotransfuzije su tako velike da je sposobnost novorođenčeta da regulira akutno nastalu hipokalcemiju smanjena. Razina citrata u djetetovoj krvi nakon transfuzije ovisi o vrsti krvnog pripravka i antikoagulantne otopine, brzini i trajanju transfuzije,

ukupnom volumenu krvi primatelja i njegovoj sposobnosti da redistribuira, metabolizira i izluči citrat.

Hipokalcemija u novorođenčadi može biti asimptomatska. Kliničke manifestacije, osobito u nedonoščadi, često su prikrivene i veoma različite, od nemira, apneje, cijanoze, letargije pa sve do grčeva. Neuobičajeno je kod novorođenčadi naći klasične znakove hiperekscitabilnosti motoričkih živaca, kao što su primjerice karpopedalni spazam (7). Valja istaknuti da niske vrijednosti ioniziranog kalcija, koje su nađene kod novorođenčadi nakon eksangvinotransfuzije, ne koreliraju s pojavom kliničkih znakova i simptoma. Međutim, laboratorijski dokazana hipokalcemija značajno je povezana s produženjem QT intervala, upućujući na mjerljiv učinak hipokalcemije na ekscitabilnost stanica, čak i kad srčani ritam ostaje stabilan (6).

Dijagnoza hipokalcemije u novorođenčeta zasniva se na kombinaciji simptoma, laboratorijskom određivanju ukupnog i ioniziranog kalcija, kao i korekciji simptoma nakon nadoknade kalcija. Budući da se slični simptomi mogu javiti i kod hipoglikemije i hipomagnezije, mora se odrediti vrijednost i glukoze i magnezija. Iako su u djece nakon eksangvinotransfuzije opisane izuzetno niske vrijednosti ioniziranog kalcija, rijetko je opisano da su bile praćene simptomima. Retrospektivna analiza 140 eksangvinotransfuzija pokazala je da je hipokalcemija jedna od najčešćih komplikacija (29). Pad vrijednosti ioniziranog kalcija nakon eksangvinotransfuzije dokazana je kod novorođenčadi rođene u terminu, kao i kod one rođene prije termina. Intenzitet hipokalcemije ovisio je kako o gestacijskoj tako i o postnatalnoj dobi. Simptomatsku hipokalcemiju s promjenama u EKG-u, razdražljivošću i nemirom imalo je samo 5% djece, a u jednog djeteta s preegzistirajućom bolešću srca došlo je i do srčanog zastoja.

#### Neimunološka hemoliza

Osim transfuzije imunološki nepodudarne krvi, akutnu intravaskularnu hemolizu eritrocita mogu izazvati i neimunološki mehanizmi. Neimunološka hemoliza može nastati uslijed fizičkog oštećenja transfundiranih eritrocita zbog neodgovarajuće pohrane i primjene, izlaganjem hiposmolarnim uvjetima ili pak drugim mehanizmima oštećenja membrane eritrocita, među koje ubrajamo mehanička oštećenja, zračenje i bakterijsku kontaminaciju. Eritrocitni krvni pripravci se pre-

ma preporukama za tranfuzijsko liječenje moraju čuvati na temperaturi od 2 do 6°C, a tijekom transporta od 2 do 10°C (30). Zagrijavanje krvi može izazvati fatalne ne-imunološke hemolitičke reakcije. Eritrociti mogu biti izloženi visokoj temperaturi tijekom primjene neispravnih grijača za krv ili grijanja krvi u neodgovarajućim uvjetima (mikrovalnim pećnicama, radiatorima). U jedinicama za intenzivnu skrb novorođenčadi, u kojima se djeca nalaze u inkubatorima, hemoliza eritrocita može nastati ako se pripravak ili cijev transfuzijskog sustava nalazi u blizini grijača (26, 27). U slučaju kad se ne može izbjeći da krvni pripravak bude nekontrolirano izložen izvoru topline, mora biti zaštićen pokrivanjem aluminijskom folijom, koja će spriječiti dodatno zagrijavanje.

Primjena lijekova ili inkompatibilnih infuzijskih otopina, kao što su hipotonička fiziološka otopina, 5%-tna glukoza i otopine koje sadrže kalcij istodobno s tranfuzijom, ako se dodaju izravno u dozu ili se infundiraju kroz isti infuzijski sustav, može izazvati osmotsku hemolizu ili agregaciju transfundiranih eritrocita. Baš zato je izotonična fiziološka otopina jedina otopina koja se smije primijeniti neposredno prije, tijekom i nakon transfuzije (30).

Mehanička hemoliza može nastati i tijekom brze infuzije kroz igle malog promjera (24 gauge) ili kod primjene elektromehaničkih pumpi (31,32). U nedonoščadi krv se može sigurno primijeniti kroz katetere promjera 24 gauge samo ako transfuzija teče sporo, jer brza transfuzija kroz kateter te veličine može izazvati hemolizu. Budući da hemoliza može biti i znak bakterijske kontaminacije, od osobite je važnosti prije transfuzije pregledati vrećicu s krvnim pripravkom zbog eventualne promjene boje. Budući da je krvni pripravak u štrcaljki teško pregledati, a sam postupak stavljanja pripravka u štrcaljku može dovesti do njegova zagađenja, važno je da takav pripravak bude odmah primijenjen, a ne ostavljen u nadziranim uvjetima do eventualne transfuzije.

#### Transfuzijom uzrokovano preopterećenje kardiovaskularnog sustava

Transfuzijom uzrokovano preopterećenje kardiovaskularnog sustava (engl. *transfusion associated circulatory overload*, TACO) može se javiti kod svakog pedijatrijskog bolesnika ako se ne pazi na odnos volumena transfundiranog pripravka i djetetove veličine (6). TACO može

nastati nakon transfuzije bilo koje vrste krvnih pripravka, a očituje se dispnejom, brzim porastom sistoličkog tlaka i plućnim edemom koji se javljaju unutar 2 sata nakon transfuzije. Nedonoščad i djeca s preegzistirajućom bolešću srca najugroženiji su među pedijatrijskim bolesnicima (33). Novorođenčad se obično transfundira malim volumenom pripravaka radi nadoknade iatrogenog gubitka krvi. U slučaju kad novorođenčad i nedonoščad moraju primiti transfuziju velikog volumena krvi, kao što je to slučaj kod eksangvinotransfuzije, ekstrakorporalne membranske oksigenacije ili kardiokirurških zahvata, transfuzija treba teći sporo i nužno je pomno praćenje stanja volumena primatelja.

#### Aktivacija T-antigena

Aktivacija T-antigena, tzv. Thomson-Friedenreich kriptantigena, koji se u zdravih osoba ne nalaze na površini eritrocita, javlja se u djece s teškim nekrotizirajućim enterokolitisom (engl. *necrotizing enterocolitis*, NEC). NEC se javlja u nedonoščadi kao posljedica ishemičkog oštećenja sluznice kolona i potencijalni je izvor bakterijske sepse. Neuobičajna manifestacija teških slučajeva NEC-a je hemoliza. Bakterije izlučuju enzim sijalidazu, koji cijepa ostatke sijalične kiseline na eritrocitnoj membrani i na taj način izlažu T antigen koji tako postaje dostupan protutijelima. Prirodna protutijela, ovisna o komplementu iz transfundiranih krvnih pripravaka, mogu izazvati hemolizu eritrocita na kojima se nalaze T-antigeni. Iako je NEC relativno čest kod nedonoščadi tjelesne težine <750 g, hemoliza posredovana T-antigenom nije česta (6). Protutijela odgovorna za nastanak hemolize nalaze se u plazmi i svim krvnim pripravcima koji sadrže plazmu. Budući da je hemoliza posredovana komplementom, jedan od ograničavajućih faktora stope hemolize je količina endogenog komplementa. Primjenom opranih eritrocitnih i trombocitnih pripravaka kao i izbjegavanjem tranfuzije plazme i krioprecipitata ograničava se nastanak hemolize, jer se ne dodaje komplement ni prirodna protutijela. U transfuzijskim laboratorijima rutinski se ne ispituje prisutnost T-antigena na eritrocitnoj membrani, jer se i na eritrocitima mnoge zdrave novorođenčadi može naći T-antigen.

Istraživanje Boralessa i sur., koji su panelom lektna testirali eritrocite djece u jedinici za intenzivnu skrb novorođenčadi, pokazalo je da se čak u 13%

novorođenčadi nalazi T ili T varijanta aktiviranih eritrocita (34). Aktivacija T-antigena nije značajno povezana s epizodama dokazane sepse; mnogo djece kod koje je nađena aktivacija T-antigena bilo je klinički dobro i u fazi oporavka. Unatoč značajnim potrebama za transfuzijskim liječenjem među novorođenčadi s aktivacijom T-antigena, nije opažen niti jedan slučaj hemolize. Autori smatraju da rutinska primjena opranih pripravaka za djecu s NEC-om, kao ni rutinsko mjerenje aktivacije T-antigena u djece s NEC-om, nije potrebno. Izbjegavanje svih transfuzija koje sadrže plazmu u djece s NEC-om može izazvati više štete nego koristi, osobito u izuzetno male nedonoščadi, jer dilucijska koagulopatija koja bi stoga mogla nastati, za njih znači rizik za nastanak intrakranijalnog krvarenja. Primjena opranih krvnih pripravaka i izbjegavanje transfuzije plazme opravdano je samo u slučaju hemolize, za koju je jasno dokazano da je uzrokovana aktivacijom T-antigena.

#### *Dilucijska koagulopatija*

Masivna transfuzija može izazvati dilucijsku koagulopatiju bez obzira na dob primatelja. U odraslih bolesnika je uobičajeno da smanjenje broja trombocita, koje nastaje tijekom masivne transfuzije, više pridonosi nastanku koagulopatije nego nedostatak faktora zgrušavanja. Međutim, u novorođenčadi je situacija drukčija, jer je kod njih razina faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K kod porođaja niska. Vrijednosti faktora II., X. i VII. su u donešene novorođenčadi prije intramuskularne primjene vitamina K obično na 44%, 40% odnosno 52% razine odraslih. Stoga svako daljnje smanjenje njihove koncentracije nakon transfuzije velikog volumena krvi, kao što je slučaj kod eksangvinotransfuzije, može u novorođenčadi izazvati koagulopatiju (35).

#### PRIJENOS ZARAZNIH BOLESTI

Iako su danas nuspojave transfuzijskog liječenja većinom uzrokovane nezanimnim uzrocima, još i sad se najveći napor i sredstva usmjeravaju na smanjenje rizika prijenosa zaraznih bolesti krvlju.

Tri glavna virusa koji se prenose krvlju, a mogu izazvati značajan morbiditet i mortalitet, jesu virus ljudske imunodeficiencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV), virus hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV). Napredak metoda testiranja i odabira davatelja tje-

kom posljednjih desetljeća je značajno smanjio, ali ne i isključio mogućnost zaraze ovim uzročnicima. U Hrvatskoj se rizik prijenosa bolesti poslije transfuzije jedne doze krvi za HIV procjenjuje na 1:2 000 000, za HBV na 1:60 000 i za HCV 1:230 000 (5). U posljednjih desetak godina se povećao broj mikroorganizama za koje je dokazano da se mogu prenijeti transfuzijom krvi, primjerice humani T-limfotropni virus tip I./II., citomegalovirus (CMV), Epstein Barrov virus, parvovirus B19, virus Zapadnog Nila, SARS Coronavirusi, a otkriveni su i prioni, proteinske zarazne čestice za koje je dokazano da se mogu prenijeti krvlju i uzrokovati varijantu Creutzfeldt - Jacobove bolesti (36, 37). Bakterijska infekcija se danas, kao i u počecima transfuzijskog liječenja, ponovo javlja kao problem zbog povećane primjene koncentrata trombocita (38). Naime, koncentri trombocita se čuvaju na sobnoj temperaturi, što pogoduje rastu i razmnožavanju bakterija. Pri razmatranju rizika treba misliti na to da uz poznate postoji još cijeli niz nepoznatih mikroorganizama koji mogu biti preneseni transfuzijama krvnih pripravaka.

Rizik prijenosa zaraznih bolesti smanjuje se istodobnom primjenom niza mjera. Krv se uzima samo od dobrovoljnih, besplatnih i višestrukih davatelja, koji se još dodatno odabiru s obzirom na rizična ponašanja karakteristična za krvlju prenosive bolesti. Za laboratorijsko testiranje biljega zaraznih bolesti u krvi davatelja primjenjuju se testovi koji imaju izuzetno visoku osjetljivost. Tijekom proizvodnje krvnih pripravaka rizik se može smanjiti uklanjanjem leukocita postupkom filtracije. Zato je radi sprječavanja prijenosa CMV infekcije u transfuzijskom liječenju novorođenčadi obvezna primjena pripravaka sa smanjenim brojem leukocita. Inaktivacija uzročnika bolesti koje se prenose krvlju zasad se rutinski provodi samo u proizvodnji krvnih preparata, a očekuje se da će se uskoro metode inaktivacije početi primjenjivati i na krvnim pripravcima.

#### *Transfuzijska infekcija citomegalovirusom*

Citomegalovirus (CMV) jedini je iz skupine herpes virusa koji znači značajan rizik za sigurnost krvnih pripravaka. Taj je rizik posljedica više faktora: 1. CMV je leukotropni virus koji nakon primarne infekcije ostaje doživotno u stanicima domaćina; 2. Budući da je velik broj zdravih davatelja krvi bio u kontaktu s CMV-om, njihova krv je ostala potencijalno infek-

tivna, 3. Danas raste broj bolesnika s oslabljenom funkcijom imunološkog sustava, u kojih je infekcija CMV-om stečena transfuzijom krvi važan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Samo stanični krvni pripravci (puna krv, koncentri eritrocita, trombocita i granulocita) u kojima se nalaze vijabilni leukociti mogu prenijeti CMV-infekciju.

Sredinom sedamdesetih godina u jedinicama za intenzivnu skrb opažena je visoka incidencija citomegalovirusa u djece liječene eksangvinotransfuzijom i nedonoščadi liječenih transfuzijom (39). Brojna istraživanja poslijetransfuzijske infekcije CMV-om u novorođenčadi izvješćuju o incidenciji infekcije od 31,8%, 24% i 31%, a najveća incidencija je bila u djece male porođajne mase (manje od 1500 gr), čije su majke bile CMV-seronegativne (40). U randomiziranom placebo dvostruko slijepom istraživanju incidencija je bila mnogo manja i poslijetransfuzijska infekcija CMV-om javila se samo u 5,1% djece male porođajne mase seronegativnih majki (41, 42). Točan udio infekcije CMV-om u ukupnom morbiditetu nedonoščadi teško je procijeniti, jer je kod njih česta disfunkcija više organskih sustava. Rizični faktori za infekciju u ovoj dobnoj skupini jesu mala porođajna masa, izlaganje krvnim pripravcima velikog broja davatelja i transfuzije više od 50 mL krvi. Višekratne transfuzije svježe krvi istog davatelja izlažu dijete, ako je davatelj seropozitivan, ne samo većoj dozi latentno inficiranih stanica već te stanice i dulje preživljavaju. Ponavljane transfuzije izazivaju i imunotoleranciju, što sve zajedno u ovoj skupini primatelja transfuzije krvi pogoduje većoj učestalosti infekcije CMV-om.

Pitanje mogu li i djeca CMV seropozitivnih majki imati koristi od transfuzije CMV-seronegativne krvi nije razjašnjeno, jer iako je u te djece incidencija CMV-infekcije najveća, to se smatra posljedicom infekcije CMV-om putem inficiranih genitalnih sekreta i mlijeka. Iako dosad nije opisan niti jedan težak ili smrtni slučaj izazvan poslijetransfuzijskom CMV-infekcijom u donošene djece liječene eksangvinotransfuzijom ili masivnom transfuzijom tijekom kardiokirurških operacija, i u njih se preporučuje primjena CMV-negativne krvi.

Prijenos CMV-a transfuzijom krvi može se podjednako učinkovito spriječiti primjenom CMV-"sigurnih" staničnih krvnih pripravaka: CMV-seronegativnih krvnih pripravaka ili filtriranih pripravaka kod kojih je broj leukocita manji od

Tablica 1. Sažetak glavnih simptoma transfuzijskih reakcija i dijagnostičkih testova  
 Table 1. Summary of main symptoms of reactions to transfusions and diagnostic tests

| Reakcija / Reaction   | Klinička slika / Clinical picture  | Dijagnostički testovi / Diagnostic tests  |
|---|--|---|
| <b>IMUNOLOŠKE / IMMUNOLOGICAL</b>   |  |   |
| Akutna hemolitička reakcija (imunološka)<br>Acute hemolytic reaction (immunological)  | - tijekom ili do 24 <sup>h</sup> nakon transfuzije<br>- bol duž vene i u leđima, tahikardija, ↑temperatura, smanjena diureza, DIK<br>- during or up to 24 hours after transfusion<br>- pain along the veins and back, tachycardia, ↑temperature, reduced diuresis, DIC           | - ↓Hb, ↑bilirubin, ↑LDH, sferocitoza, hemoglobinurija<br>- DAT+, nepodudarna križna reakcija<br>- ↓Hb, ↑bilirubin, ↑LDH, spherocytosis, haemoglobinuria<br>- DAT+, reaction   |
| Odgodena hemolitička reakcija<br>Delayed hemolytic reaction   | - 1-28 dana nakon transfuzije<br>- neočekivani pad Hb-a<br>- žutica, taman urin<br>- 1-28 days after transfusion<br>- unexpected fall of Hb<br>- jaundice, dark urine  | - ↓Hb, ↑bilirubin, ↑LDH, sferocitoza<br>- urin: urinobilinogen<br>- DAT+, IAT+<br>- ↓Hb, ↑bilirubin, ↑LDH, spherocytosis<br>- urine: urinobilinogen<br>- DAT+, IAT+   |
| Febrilna nehemolitička transfuzijska reakcija<br>Febrile non-hemolytic reaction   | - tijekom ili do 4 <sup>h</sup> nakon transfuzije<br>- zimica i/ili tresavica i/ili porast temp>1°C<br>- during or up to 4 hours after transfusion<br>- chills and/or shivers and/or rise in temp>1°C  | - imunohematološkim i biokemijskim testovima isključiti AHTR<br>- anti- HLA protutijela<br>- imunohaematological and biochemical tests to exclude AHTR<br>- anti- HLA anti-bodies   |
| Alergijska<br>Allergic  | - tijekom ili do 24 <sup>h</sup> nakon transfuzije<br>- neki simptomi: ±osip ±svrbež ±urtikarija ±dispneja ± angioedem<br>- during or up to 24 hours after transfusion<br>- some symptoms: ±rash ±itch ±urticaria ±dyspnoea ± angioedem  |   |
| Anafilaktoidna<br>Anaphylactoid   | - tijekom ili do 24 <sup>h</sup> nakon transfuzije<br>- pad sistoličkog tlaka 30 mmHg uz: ± osip ± dispneja ± bronhospazam ± angioedem<br>- during or up to 24 hours after transfusion<br>- fall of systolic pressure 30 mmHg with: ± rash ± dyspnoea ± bronchospasm ± angioedem | - dokazivanje IgA i anti-IgA<br>- proving IgA and anti-IgA  |
| Anafilaktički šok<br>Anaphylactic shock   | - šok (hipotenzija s gubitkom svijesti) tijekom transfuzije krvi<br>- shock (hypotension with loss of consciousness) during blood transfusion  | - dokazivanje IgA i anti-IgA<br>- proving IgA and anti-IgA  |
| Transfuzijom uzrokovano akutno zatajenje pluća<br>Transfusion caused by acute pulmonary failure                                       | - akutno ne-kardiogeno zatajenje pluća unutar 6 <sup>h</sup><br>- bilateralni difuzni infiltrati pluća<br>- acute non-cardiogenic lung failure within 6 hours<br>- bilateral diffuse lung infiltrates  | - RTG pluća; -anti-HLA i anti-HNA davatelja i primatelja, križna reakcija s granulocitima<br>- OBAVJESTITI PROIZVOĐAČA KRVNOG PRIPRAVKA<br>- Lung X ray; -anti-HLA and anti-HNA donors and recipients, reaction with granulocytes<br>- INFORM PRODUCER OF BLOOD PREPARATION |
| Transfuzijom uzrokovana reakcija transplantata protiv primatelja<br>Transfusion caused by reaction of transplant against recipient    | - 1-6, tj. nakon transfuzije<br>- temperatura, osip, proljev<br>- simptomi pancitopenije<br>- 1-6 weeks after transfusion<br>- temperature, rash, diarrhea<br>- symptoms of pancytopenia   | - ↑jetreni enzimi, pancitopenija<br>- biopsija kože<br>- citogenetska ili HLA ili DNA analiza prisutnosti davateljevih limfocita<br>- ↑liver enzymes, pancytopenia<br>- skin biopsy<br>- cytogenetic or HLA or DNA analysis of presence of donor's lymphocytes              |
| <b>METABOLIČKE / METABOLIC</b>  |  |   |
| Hiperkalijemija<br>Hyperkalaemia  | - slabost mišića, srčane aritmije, srčani arrest<br>- weak muscles, arrhythmia, cardiac arrest   | - ↑kalij u serumu<br>- EKG<br>- ↑potassium in serum<br>- ECG  |
| Hipokalcemija<br>Hypocalcemia   | - nemir, apneja, grčevi, srčane aritmije<br>- restlessness, apnea, cramps, arrhythmia  | - ↓ionizirani kalcij<br>- EKG: produženi QT interval<br>- ↓ionized calcium<br>- ECG: long QT interval   |
| Transfuzijom uzrokovano preopterećenje kardiovaskularnog sustava<br>Transfusion caused by excessive overload on cardiovascular system | - do 12 <sup>h</sup> nakon transfuzije<br>- akutno kardiogeno zatajenje pluća, tahikardija, hipertenzija<br>- parahilarni infiltrati pluća<br>- up to 12h after transfusion<br>- acute cardiogenic failure of lungs, tachycardia, hypertension<br>- parahilar lung infiltrates   | - RTG pluća<br>- isključiti ostale uzroke akutnog respiratornog distresa<br>- Lung X ray<br>- exclude other causes of acute respiratory distress  |
| Neimunološka hemoliza<br>Non-immunological haemolysis   | - hemoglobinurija<br>- haemoglobinuria   | - ↓Hb, ↑slobodni hemoglobin u plazmi, hemoglobinurija<br>- DATneg, podudarna križna reakcija<br>- ↓Hb, ↑free hemoglobin in plasma, haemoglobinuria<br>- DATneg, crisis reaction   |



| Reakcija / Reaction   | Klinička slika / Clinical picture   | Dijagnostički testovi / Diagnostic tests  |
|---|---|---|
| <b>PRIJENOS ZARAZNIH BOLESTI / TRANSFER OF INFECTIOUS DISEASES</b>                  |   |   |
| Poslije transfuzijske bakterijska infekcija<br>Post-transfusion bacterial infection | - iznenadan porast temp. >2°C, tahikardija >120/min;<br>pad/porast tlaka ≥30 mmHg<br>- cirkulatorni kolaps<br>- sudden rise in temp. >2°C, tachycardia >120/min;<br>blood pressure fall/rise ≥30 mmHg<br>- circulation collapse | - hemokultura bolesnika i krvnog pripravka<br>OBAVJESTITI PROIZVOĐAČA KRVNOG PRIPRAVKA<br>- hemoculture of patient and blood preparations<br>INFORM PRODUCER OF BLOOD PREPARATION |
| Poslije transfuzijske virusna infekcija<br>Post transfusion virus infection         | - javlja se tjednima do mjesecima nakon transfuzije<br>- ovisno o virusu: žutica, slabost, osip<br>- appears weeks or months after transfusion<br>- depending on the virus: jaundice, weakness, rash                            | OBAVJESTITI PROIZVOĐAČA KRVNOG PRIPRAVKA<br>INFORM PRODUCER OF BLOOD PREPARATION  |

\* vrste i definicije reakcija usklađene s European Haemovigilance Network/types and definitions of reactions are aligned with the European Haemovigilance Network  
DAT= direktni antiglobulinski test, IAT= indirektni antiglobulinski test/DAT= direct antiglobulin test, IAT= indirect antiglobulin test

5x10<sup>6</sup> (41, 42). CMV-„sigurni“ krvni pripravci moraju se primijeniti za intrauterine transfuzije, eksangvionotransfuzije, za transfuzijsko liječenje nedonoščadi, osobito djece niske porođajne mase (<1500 gr) kao i za novorođenčad koja zahtijeva intenzivno transfuzijsko liječenje (7).

#### Transfuzijska bakterijska infekcija

Transfuzijska bakterijska infekcija je podcijenjena posljedica transfuzije krvnih pripravka (6). Može se javiti bez obzira na dob primatelja, uključujući i novorođenčad. Ova reakcija, čiji se simptomi često pripisuju drugim uzrocima infekcije i osnovnoj bolesti, često prolazi neprepoznata. Najčešći uzročnici transfuzijskih bakterijskih infekcija su gram pozitivne bakterije normalne flore kože kao što su *Staphylococcus epidermidis* i *Bacillus cereus*. Ovi mikroorganizmi dobro rastu na temperaturi od 20°C do 24°C i stoga su za njihov rast pogodni koncentri trombocita koji se čuvaju na sobnoj temperaturi (43). Gram negativni mikroorganizmi, kao što su *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas species* i *Serratia species* mogu rasti na niskim temperaturama od 1°C do 6°C i većinom ugrožavaju eritrocitne krvne pripravke koji se čuvaju u hladnjacima (44). Bakterije mogu kontaminirati krvni pripravak tijekom cijelokupnog postupka proizvodnje od sakupljanja do transfuzije. Izvori zagađenja mogu biti nedovoljna dezinfekcija mjesta venepunkcije, kontaminacija opreme koja se rabi za sakupljanje, asimptomatska infekcija davatelja ili unošenje mikroorganizma tijekom proizvodnje.

Klinički simptomi koji se javljaju nakon transfuzije bakterijski kontaminiranih pripravaka razlikuju se i ovisno o vrsti mikroorganizma (38). Tako, primjerice, nakon transfuzije trombocita kontaminiranih gram pozitivnim bakterijama simptomi mogu varirati od blagog porasta temperature sve do jasne sepe, a mogu

nastupiti odmah ili s odgodom od 6 sati nakon transfuzije. Simptomi koji se javljaju nakon transfuzije pripravka kontaminiranog s gram negativnim bakterijama počinju naglo i teži su, jer ove bakterije proizvode značajnu količinu endotoksina odgovornih za pojavu simptoma. Stoga su česte visoka temperatura, zimica i tresavica, a javlja se i hipotenzija koja može progredirati u endotoksični šok.

Septičku reakciju potvrđuje nalaz istog mikroorganizma u hemokulturi krvnog pripravka i uzorka bolesnikove krvi. U slučaju febrilne reakcije važno je da se vrećica s preostalim krvnim pripravkom vrati u transfuzijski laboratorij kako bi se uzeo uzorak za hemokulturu. Liječenje uključuje intravensku primjenu antibiotika i odgovarajuće zbrinjavanje endotoksičnog šoka.

#### Postupak evaluacije transfuzijskih reakcija

Tijekom i nakon svake transfuzije obvezno treba pratiti sve kliničke simptome i znakove koji bi upućivali na eventualnu transfuzijsku reakciju. U slučaju pojave akutne reakcije u prvom redu valja isključiti akutnu hemolizu kao mogući uzrok prisutnih simptoma. Transfuziju treba prekinuti, a bolesnika pomno pratiti zbog eventualnog razvoja dodatnih simptoma. Vrećicu u kojoj se nalazio krvni pripravak treba vratiti u transfuzijski laboratorij. Nakon prekida transfuzije valja odmah proučiti bolesnikovu anamnezu i razmotriti tijek bolesti prije transfuzije, kao i lijekove koji su primijenjeni 24 sata prije transfuzije, a koji bi eventualno mogli uzrokovati opažene simptome. Ovisno o vrsti reakcije na koju se sumnja, treba provesti laboratorijsko ispitivanje koje je za svaku pojedinu reakciju navedeno u tablici 1. Svaku reakciju za koju se posumnja da je povezana s transfuzijom krvi,

treba prijaviti transfuzijskoj službi, jer su neke reakcije, kao što su bakterijske infekcije i TRALI, praćene serijskim rizikom, tj. pojavom iste reakcije i u drugih primatelja krvnih pripravaka proizvedenih od krvi istog davatelja, ili pak proizvedenih istim načinom.

#### LITERATURA

- Holman P, Blajchman MA, Heddle N. Noninfectious adverse effects of blood transfusion in the neonate. *Transfus Med Rev* 1995;9:277-87.
- Minola E, Prati D, Suter F, i sur. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588-91.
- Sazama K. Reports od 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990;30:583-90.
- Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000;40:1207-13.
- Grgičević D. Rizici u transfuzijskom liječenju. U Grgičević D i sur. *Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006; 446-56.
- Pisciotto PT, Luban NL. Complications of neonatal transfusion. U: Popovski MA, ur. *Transfusion reactions*. Bethesda, MD: AABB Press, 2001;359-88.
- Gorlin JB. Noninfectious complications of pediatric transfusion. U: Hillyer CD, Strauss RG, Luban NL, ur. *Handbook of pediatric transfusion medicine*. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004;317-27.
- Sapatnekar S, Sharma G, Downes KA, Wiersma S, McGrath C, Yomtovian R. Acute hemolytic reaction in a pediatric patient following transfusion of apheresis platelets. *J Clin Apher* 2005;20:225-9.
- Ludvigsen CW, Swanson JL, Thompson TR, McCullough J. The failure of neonates to form red blood cell alloantibodies in response to multiple transfusions. *Am J Clin Pathol* 1987;87:250-1.
- Heddle NM, Kelton JG. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. U Popovski MA, ur. *Transfusion reactions*. Bethesda, MD: AABB Press, 2001; 45-82.
- Boo NY, Chan BH. Blood transfusion reactions in Malaysian newborn infants. *Med J Malaysia* 1998;53:358-64.
- Heddle NM, Blajchman MA, Meyer R, i sur. A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002;42:556-66.
- Couban S, Carruthers J, Andreou P, i sur. Platelet transfusions in children: results audit of WBC reduction. *Transfusion* 2002;42:753-8.

14. Williamson LM, Lowe S, Love EM i sur. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *Br Med J* 1999; 319:16-9.
15. Sandler SG. How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion* 2006;46:10-3.
16. Sanchez R, Toy P. Transfusion related acute lung injury: a pediatric perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:248-55.
17. Church GD, Price C, Sanchez R, Looney MR. Transfusion-related acute lung injury in the paediatric patient: two case reports and a review of the literature. *Transfus Med* 2006;16:343-8.
18. Wallis JP, Haynes S, Stark G, Green FA, Lucas GF, Chapman CE. Transfusion-related alloimmune neutropenia: An undescribed complication of blood transfusion. *Lancet* 2002;360:1073-4.
19. Strauss RG. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 2000;40:1528-40.
20. Ohto H, Anderson KC. Posttransfusion graft-vs-host-disease in Japanese newborns. *Transfusion* 1996;36:117-23.
21. Linden JV, Pisciotto PT. Transfusion-associated graft-versus host disease and blood irradiation. *Transfus Med Rev* 1992;6:116-23.
22. Hutchinson D, Turner J, Schlesinger E. Persistence of donor cells in neonates after fetal and exchange transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:281-4.
23. Wang-Rodriguez J, Frey E, Fiebig E, i sur. Immune response to blood transfusion in very-low-birthweight infants. *Transfusion* 2000;40:25-34.
24. Parshuram CS, Joffe AR. Prospective study of potassium-associated acute transfusion events in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:65-8.
25. Hall TL, Barnes A, Miller JR, i sur. Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels. *Transfusion* 1993;33: 606-9.
26. Strauss RG, Bell EF, Snyder EL, i sur. Effects of environmental warming on blood components dispensed in syringes for neonatal transfusion. *J Pediatr* 1986;109:109-13.
27. Optiz JC, Baldauf MC, Kessler DL, Meyer JA. Hemolysis of blood in intravenous tubing caused by heat. *J Pediatr* 1988;112:111-3.
28. Barcelona SL, Cote CJ. Pediatric resuscitation in the operating room. *Anesthesiol Clin North America* 2001;19:339-65.
29. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99:E7.
30. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 13th ed. Strasbourg, Council of Europe Publishing 2007.
31. Miller MA, Schlueter AJ. Transfusion via hand-held syringes and small-gauge needles as risk factors for hyperkalemia. *Transfusion* 2004;44: 373-81.
32. Beauregard P, Blajchman MA. Hemolytic and pseudo-hemolytic transfusion reactions: An overview of the hemolytic transfusion reactions and the clinical conditions that mimic them. *Transfus Med Rev* 1994;8:184-99.
33. Popovsky MA. Pulmonary consequences of transfusion: TRALI and TACO. *Transfusion Apher Sci* 2006;34:243-4.
34. Boralessa H, Modi N, Cockburn H, i sur. RBC T activation and hemolysis in a neonatal intensive care population: implications for transfusion practice. *Transfusion* 2002;42:1428-34.
35. Gauvin F, Lacroix J, Robillard P, Lapointe H, Hume H. Acute transfusion reactions in the pediatric intensive care unit. *Transfusion* 2006;46: 1899-908.
36. Dietz K, Raddatz G, Wallis J, Muller N, Zerr I, Duerr HP. Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:89-96.
37. Pealer LN, Marfin AA, Lanciotti RS. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003; 349:1236-45.
38. Kuehnart MJ, Roth VR, Haley NR, i sur. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41: 1493-9.
39. Yeager AS. Transfusion-acquired CMV infection in newborn infants. *Am J Dis Child* 1974;128: 478-83.
40. Alford CA, Stagno S, Pass RF i sur. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infectious Dis* 1990;12Suppl7:S745-753.
41. Lamberson HV, McMillan JA, Weiner LB i sur. Prevention of transfusion – associated cytomegalovirus infection in neonates by screening blood donors for IgM to CMV. *J Infect Dis* 1988;157:820-3.
42. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL i sur. Prevention of transfusion-acquired CMV infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. *Lancet* 1989;1:1228-31.
43. Ness PM, Campbell-Lee SA. Single donor versus pooled random donor platelet concentrates. *Curr Opin Hematol* 2001;8:392-6.
44. Arduino MJ, Bland LA, Tipple MA, i sur. Growth and endotoxin production of *Yersinia enterocolitica* and *Enterobacter agglomerans* in packed erythrocytes. *J Clin Microbiol* 1989;27:1483-5.

## Summary

### TRANSFUSION REACTIONS IN NEWBORNS

I. Bojanić, B. Golubić Čepulić

*The transfusion of blood components is a safe and life-saving procedure. However, it may lead to an adverse outcome. Some of the more frequent acute immunologic transfusion reactions that are seen in older children and adults, such as febrile or allergic reactions, are rarely reported in the newborn. When these reactions do occur, they are usually the result of passively acquired antibodies infused into a relatively small plasma volume, rather than of antibodies produced by the infant. Newborns, on the other hand, may be more vulnerable to metabolic or physiologic complications as a result of the immature nature of their organ systems. The immature development of several organ systems in the premature infant has led to many concerns relating to the infant's ability to efficiently metabolize various compounds present in the anticoagulants and preservatives used for the storage of blood components. The risks for transfusion-related infection from screened donations for hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus are today very low. Unfortunately, the potential still exists for previously unknown microorganisms to be transmitted via transfusion. All transfusions should be carefully monitored, and adverse reactions to blood components should be appropriately investigated. The decision to transfuse a patient, whether the patient is a newborn, an older child, or an adult, requires considering both the risks and the intended benefits of the transfusion.*

Descriptors: BLOOD TRANSFUSION – adverse effects; ABO BLOOD-GROUP SYSTEM – immunology; BLOOD GROUP INCOMPATIBILITY – immunology; METABOLIC DISEASES – etiology; COMMUNICABLE DISEASES – transmission

Primljeno/Received: 28. 5. 2007.

Prihvaćeno/Accepted: 19. 11. 2007.