

## IZMENJALNA TRANSFUZIJA KRVI PRI ZLATENIČNIH NOVOROJENCIH

Borut Bratanič

### Uvod

Izmenjalna transfuzija krvi (ET) je urgenten poseg, s katerimi pri novorojencih nadomestimo določen volumen krvi s praviloma enakim volumnom ustrezne krvi dajalca. Cilj posega je odstraniti iz novorojenčevega krvnega obtoka škodljive snovi in izboljšati slabokrvnost zaradi morebitne hemolize.

ET je bila prvi ukrep, ki je pri Rh izoimunizaciji med materjo in plodom učinkovito preprečila hudo okvaro možganov (kernikterus, bilirubinsko encefalopatijo). Prvo poročilo o takem posegu je objavil A. P. Hart leta 1925, ko je opisal ET, ki jo je izvedel njegov kolega J. L. MacDonald v Torontu (Hospital for Sick Children) pri novorojenčku, ki je bil rojen 18. decembra 1924. Tedaj je dr. MacDonald » ... eksangviniral tristo mililitrov krvi iz sprednje fontanele in hkrati dal transfuzijo 335 ml krvi v notranjo veno safeno na levem gležnju«. Oba posega sta potekala hkrati. Naslednje jutro je bila pri novorojenčku zlatenica občutno manj izražena. Deček je poseg preživel in se je kasneje normalno razvijal brez znakov kernikterusa (1).

Po Landsteinerjevem odkritju Rh-faktorja (2) je približno 20 let po prvem objavljenem opisu ET hematolog Wallerstein uvedel izvajanje ET z odvzemanjem krvi iz sagitalnega sinusa ter transfundiranjem Rh-negativne krvi v periferno veno novorojenca (3). Daimond in kolegi pa so prvi uporabili za ET plastične katetre, ki so jih uvajali v umbilikalno veno. To je bil postopek, ki je tedaj postal dovolj varen za široko splošno uporabo (4) in ga že leta uspešno uporabljamo tudi na našem oddelku (5).

V tabeli 1 je za zadnjih 10 let prikazana pogostnost različnih indikacij za ET na Neonatalnem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani.

Tabela 1.

Pogostnost in indikacije za ET na Neonatalnem oddelku Službe za neonatologijo, Pediatrične klinike, KC Ljubljana, v zadnjih 10 letih. (Vir: letna poročila o delu Neonatalnega oddelka).

Indikacije	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Skupaj
ABO alosenzibil.	8	11	10	5	10	11	7	9	4	7	82
Hyperbilirubin.	3	7	6	3	/	4	3	/	2	5	33
Rh isosenzibilisat.	2	3	2	4	3	1	/	4	/	/	19
Sepsis	5	1	1	1	1	1	1	1	/	1	13
Nedon. in zlat.	2	/	2	1	1	/	/	/	/	/	6
Spherocytosis	1	/	1	2	/	/	/	/	/	/	4
Polycytaemia	2	/	/	2	/	/	/	/	/	/	4
Resorb. hematom.	/	/	/	/	1	/	/	/	/	/	1
Skupaj	23	22	22	18	16	17	11	14	6	13	162

V zadnjih 10 letih smo največkrat uporabili ET pri hudi hiperbilirubinemiji zaradi ABO alosenzibilizacije med materjo in otrokom. Z uspešnim preprečevanjem Rh izosenzibilizacije je ta nekoč najpogostejša indikacija sedaj pri nas šele na tretjem mestu. Iz tabele je tudi očitno upadanje skupnega letnega števila posegov, kar je opaziti tudi v drugih razvitih državah, kjer kakor pri nas za uspešno zmanjševanje hiperbilirubinemije pri novorojencih vse več uporabljajo fototerapijo (6).

Čeprav je bila ET sprva namenjena zdravljenju hude anemije in hiperbilirubinemije predvsem pri Rh inkompatibilnosti med materjo in njenim plodom, je kasneje prišlo do širjenja indikacij, kot je razvidno tudi iz naših izkušenj in tabele I (sepsa, policitemija).

Skupni cilj pri vseh novejših indikacijah za poseg je hitro odstranjevanje endogenih ali eksogenih škodljivih snovi ali povzročiteljev iz krvnega obtoka novorjencev. Tako v strokovni literaturi poročajo o uporabi ET pri zdravljenju ostalih hudih hemolitičnih stanj, kot je npr. bolezen srpastih celic (7). Razen ob zapletenih septičnih stanjih uporabljajo ET tudi pri hudih okužbah s plazmodijem in babesio (8). ET uporabijo tudi pri zastrupitvi s fenobarbitionom (9) ali s svincem (10). Pri ekstremni nedonošenosti je pogost zaplet ne-oligurična hiperkaliemija, ki jo je ob ostalih načinih zdravljenja možno zdraviti tudi z ET (11). Z ET so zdravili akutno presnovno odpoved pri boleznih javorovega sirupa (12), in (ob kemoterapiji) tudi kongenitalno levkemijo pri Downovem sindromu (13). Kot dodatni terapevtski ukrep je bila ET uporabljena pri prirojenem pomanjkanju faktorja V (14) in pri trombotični trombocitopenični purpuri (15).

### **Terapevtski cilji ET**

Ob hitrem zmanjševanju hiperbilirubinemije so dodatni cilji posega še štirje:

- a) odstranitev s protitelesi prekritih eritrocitov, ki so vir dodatnega nastajanja bilirubina;
- b) zdravljenje anemije (kadar je prisotna);
- c) odstranitev materinih protiteles iz krvi novorojenca;
- č) odstranitev ostalih strupenih produktov hemolize.

Učinkovitost ET je odvisna od deleža zamenjane krvi. Pri donošenem novorojenčku je ocenjena telesna količina krvi približno 85 ml/kg tel. teže. Celotnega volumna krvi brez nevarnosti za novorojenčka ni mogoče niti ni potrebno zamenjati. Pri metodi »povleci – potisni«, ko poteka ET skozi umbilikalni kateter, z zamenjavo dvojnega volumna krvi (170 ml/kg tel. teže) odstranimo približno 85 odstotkov otrokovih rdečih krvničk (16).

Čeprav z dvojnimi volumni zamenjave krvi odstranimo 85 odstotkov otrokovih eritrocitov, pa ob tem iz novorojenčevega telesa odstranimo le 25 odstotkov celotne količine bilirubina. Veliko bilirubina se veže v tkivih, od koder postopoma prehaja nazaj v krvni obtok.

Tako so ravni koncentracije bilirubina v krvnem obtoku po posegu na približno 60 odstotkih ravni bilirubina pred posegom. Kasneje se vzpostavlja novo ravnovesje med tkivno in krvno ravni bilirubina, ki je na približno 70 do 80 odstotkih ravni pred ET.

Uravnovešanje koncentracij poteka hitro in je zaključeno že po 30 minutah. Zato so pričeli izvajati »dvo stopenjsko« izmenjevanje krvi, ko so ET z dvojnimi volumni krvi na polovici prekinili za 30 minut. V tem času naj bi prišlo do prehoda bilirubina iz tkiv v krvni obtok in ET naj bi postala učinkovitejša pri odstranjevanju bilirubina iz telesa. Meritve pred in po posegu so to trditev podprle (17), kljub temu pa tega načina ET niso veliko uporabljali.

### **Tehnika in postopanje pri ET**

ET poteka običajno skozi kateter premera 5 ali 8 Fr, ki ga pod strogimi sterilnimi kavtelami uvedemo v umbilikalno veno, kot je bilo opisano že pred desetletji (4). Izmenjava otrokove krvi z dajalčevo poteka z 20 mililitrsko brizgalko po metodi »povleci – potisni«. Najprej otrokovo kri skozi plastični umbilikalni kateter aspiriramo (10 do 20 ml) in jo nato z obratom 4 smernega ventila, ki je nameščen na brizgalki odbrizgamo v plastični zbiralnik. Nato iz plastenke dajalčevo kri aspiriramo (10 do 20 ml) ter jo počasi, po istem umbilikalnem katetru vbrizgamo v otroka.

Druga možnost za izvedbo ET je transfuzija krvi skozi umbilikalni kateter v umbilikalno veno in hkrati odzemanje otrokove krvi skozi umbilikalni arterijski kateter. Transfuzijo v umbilikalno arterijo odsvetujejo zaradi teoretične nevarnosti aortnega retrogradnega toka krvi, ki bi lahko povzročil prefuzijo možganov s hipoksično in acidotično krvjo dajalca (18).

Kri za ET naj bo sveža (< 72 ur od odvzema), konzervirana s CPD ali ACD, brez antigenov ob imunski hemolitični boleznini ter navzkrižno preizkušena z otrokovo krvjo. Čeprav je reakcija »presadka zoper gostitelja« pri ET zelo redka, pa posebno pri nedonošenčkih priporočajo pred posegom obsevanje krvi. Dajalčevo kri je potrebno delno koncentrirati, ker kri odraslih nima zadostne koncentracije hemoglobina v primerjavi s krvjo novorojencev (Tabela 2).

**Tabela 2.**

Normalne vrednosti hemoglobina (Hb) in hematokrita (Htc) pri nedonošenčkih in donošenih novorojenčkih (modif. po 19).

Vrednost	Gestacijska starost						
	28 ted.	34 ted.	Popkovna kri	1. dan	3. dan	7. dan	14. dan
Hb (g/L)	145	150	168	184	178	170	168
Htc (%)	45	47	53	58	55	54	52

Kri za ET mora biti pred posegom ogreta na telesno temperaturo v ustreznem grelcu.

Postopek izmenjave poteka počasi. Priporočena hitrost enega cikla (odvzem, odstranjevanje in vbrizganje enake količine krvi) je 5 do 10 ml/kg tel. teže otroka v treh minutah. Ob tem traja celotna dvojna izmenjava krvi od ene do dveh ur. Pri tej hitrosti je poseg varen in učinkovit. Prehitro izmenjevanje krvi lahko povzroči neugodne hemodinamske posledice, ki se kažejo kot velika nihanja krvnega tlaka (20). Taka hemodinamika pa lahko neugodno vpliva na krvni pretok v možganih in v prebavilih.

Med ET je pri otroku potrebno neprekinjeno spremljati vitalne znake (pulz, dihanje, SaO<sub>2</sub>, krvni tlak, telesno temperaturo).

Približno pri 5 odstotkih sicer zdravih novorojenčkov se bo med ET pojavila simptomatska hipokalcemija, zato na vsakih 100 ml zamenjane krvi intra vensko dodajamo kalcijev glukonat. Kljub dodajanju pa na ionizirani kalcij ne moremo veliko vplivati (21). Dodajanje kalcija mora biti počasno zaradi nevarnosti nastanka bradiaritmij ali srčnega zastoja pri prehitrem dajanju zdravila. Ob simptomatski hipokalcemiji je priporočljivo začasno zaustaviti postopek ET. Raven kalcija v krvi se postopoma normalizira, ko se citrat, ki je dodan dajalčevi krvi (in veže nase kalcij v krvi), razgradi v jetrih otroka.

Dodajanje albumina otroku pred ali med ET bistveno ne izboljša terapevtskih učinkov posega (22).

### Možne nevarnosti pri ET

Med in po posegu so možni številni zapleti. Ti so lahko kardiovaskularni, hematološki, gastrointestinalni, biokemični in okužbe. Tabela 3.

**Tabela 3.** Seznam možnih zapletov pri ET (18).

Kardiovaskularni	Aritmije
	Srčni zastoj
	Volumska preobremenitev
	Zračna embolija ali embolija s strdkom
	Tromboza
	Vazospazem

<b>Hematološki</b>	Srpaste celice (v dajalčevi krvi)
	Trombocitopenija
	Krvavitve (prevelika doza heparina v dajalčevi krvi)
	Reakcija presadka zoper gostitelja
	Mehanične ali termične poškodbe dajalčevih celic
<b>Gastrointestinalni</b>	Nekrotizantni enterokolitis
	Perforacija črevesa
<b>Biokemični</b>	Hiperkalemija
	Hipernatremija
	Hipokalcemija
	Hipomagnezemija
	Acidoza
	Hipoglikemija
<b>Okužbe</b>	Bakteriemija
	Virusne okužbe (hepatitis, CMV)
	Malarija
<b>Mešani</b>	Hipotermija
	Perforacija umbilikalne vene
	Apnoe
	Izguba učinkovin iz obtoka

Umrljivost, povezana z ET, je na splošno med 0,3 in 0,95/100 posegov. V naši deset letni seriji pri 162 posegih ni bilo smrtnih izidov, med ostalimi zapleti smo pri 8 (4,9%) pacientih ugotavljali bradikardijo (pulz med 90 in 110/min) ter slabše oscilirajočo srčno akcijo na kardiorespirografu, ki je trajala od 4 do 12 ur po ET in je pri vseh spontano prenehala. Pri dveh bolnikih ni bilo mogoče uvesti katetra v umbilikalno veno in je bila pred posegom potrebna kirurška priprava vene za ET.

Podatki obsežnejših študij o morbiditeti povezani z ET navajajo, da zaradi posega zbolijo v povprečju 6,7 odstotka otrok (23). V novejšem času postaja poseg manj pogost in teoretično se zato tudi izurjenost operaterjev zmanjšuje. Torej bi bilo možno v zadnjih letih pričakovati več zapletov. V novejših virih ugotavljajo, da je bilo po ET pri 25 resno bolnih novorojencih obravnavanih na dveh ameriških intenzivnih neonatalnih enotah v letih med 1980 in 1995, najmanj 12 odstotkov hudih zapletov. Smrtnost zaradi posega je bila pri isti skupini 8 odstotna (24). Pogostejši resni zapleti so bili: simptomatska hipokalcemija, krvavitev zaradi trombocitopenije, zapleti s strani katetra ter apnoe in bradikardija, zaradi katerih je bilo potrebno novorojenca oživljati. Zato avtor priporoča izvajanje posega v ustanovah, kjer je vse pripravljeno za takojšnje zdravljenje zapletov, ki lahko resno ogrozijo zdravstveno stanje ali življenje otrok (24).

Eden najresnejših zapletov je nekrotizantni enterokolitis (NEC), kjer etiologija še vedno ni popolnoma jasna. Vzrok bi lahko bila ishemija črevesa ob kongestiji portalnega venskega sistema med injiciranjem bolusov krvi v umbilikalni kateter (25). Obenem pa, posebno ob prehitrem izmenjevanju krvi, lahko pride tudi do znatnega zmanjševanja arterijskega tlaka v splanhničnem področju (20).

Ob ostalih omenjenih zapletih pa lahko med ET, čeprav izjemno redko, pride tudi do prenosa virusov iz krvi dajalca v otroka. Podatkov za našo državo nimamo, v Združenih državah Amerike pa je ocenjeno tveganje za prenos virusov s transfuzijo v letih 1991 do 1993: za HIV 1:493.000 testiranih transfuzijskih enot (95-odstotni interval zaupanja 202.000 do 2.778.000), za humani T-celični limfotropni virus (HTLV) 1:641.000 (256.000 – 2.000.000), za virus hepatitisa C (HCV) 1:103.000 (28.000 – 288.000), za virus hepatitisa B (HBV) 1:63.000 (31.000 – 147.000) (26).

Čeprav se zapletom navedenim v tabeli 3 ni mogoče docela izogniti, pa so znatno redkejši, če poseg izvajajo izkušeni operaterji v neonatalnih enotah za intenzivno nego ali terapijo, kjer je možno strokovno natančno opraviti poseg in stalno spremljati bolnikovo stanje pred, med in po posegu.

## LITERATURA

1. Hart AP. Exanguination transfusion in a newborn infant in 1925. *J Pediatr* 1948; 32: 760.
2. Landsteiner K, Weiner AS. An agglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for Rhesus blood. *Proc Soc Exper Biol Med* 1940; 43: 223.
3. Wallerstein H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science* 1946; 103: 583-4.
4. Diamond LK, Allen FH, Thomas WO. Erythroblastosis fetalis. VII. Treatment with exchange transfusion. *N Engl J Med* 1951; 244: 39-40.
5. Bratanič B, Sever M. Umestnost izmenjalne transfuzije krvi. *Zdrav Vestn* 1986; 55: suppl I: 17 - 22.
6. Bratanič B. Fototerapija hiperbilirubinemije v neonatalnem obdobju. *Med Razgl* 1988; 27: 115 - 28.
7. Danielson CF. The role of red blood exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher* 2002; 6: 24-31.
8. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and babesia infection. *Transfus Med Rev* 2002; 16: 239-50.
9. Sancak R, Kucukoduk S, Tasdemir HA, Belet N. Exchange transfusion treatment in a newborn with phenobarbital intoxication. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 268-70.
10. Hamilton S, Rothenberg SJ, Khan FA, Manalo M, Norris KC. Neonatal lead poisoning from maternal pica behavior during pregnancy. *J Natl Med Assoc* 2001; 93: 317-9.
11. Mildemberger E, Versmold HT. Pathogenesis and therapy of non-oliguric hyperkalemia of the premature infant. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 415-22.
12. Yoshino M, Aoki K, Akeda H, Hashimoto K, Ikeda T, Inoue F, Ito M, et al. Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: a multi-center study. *Pediatr Int* 1999; 41: 132-7.
13. Fernandez MC, Weiss B, Atwater S, Shannon K, Matthay KK. Congenital leukemia: successful treatment of a newborn with (5;11)(q31;q23). *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 152-7.
14. Lee WS, Chong LA, Begum S, Abdullah WA, Koh MT, Lim EJ. Factor V inhibitor in neonatal intracranial hemorrhage secondary to severe congenital factor V deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 244-6.
15. Piastra M, Curro V, Chiaretti A, Viola L, Tortorolo L, Polidori G. Intracranial hemorrhage at the onset of thrombotic thrombocytopenic purpura in an infant: therapeutic approach and intensive care management. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 42-5.
16. Veall N, Mollison PL. The rate of red cell exchange in replacement transfusion. *Lancet* 1950; 2: 792-7.
17. Valaes T. Bilirubin distribution and dynamics of bilirubin removal by exchange transfusion. *Acta Paediatr* 1963; 52, suppl 149: 1-115.
18. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Neonatal jaundice*. Overseas Publishers Association, Amsterdam: 2000. p. 169-76.
19. Klaus MH, Fanaroff AA. Care of the high-risk neonate. WB Saunders, Philadelphia: 2001. p. 574.
20. Aranda JV, Sweet AY. Alterations in blood pressure during exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1977; 52: 545-8.
21. Maisels MJ, Li TK, Piechocki JT, Werthman MW. The effect of exchange transfusion on serum ionized calcium. *Pediatrics* 1974; 53: 683-6.
22. Ruys JH, van Gelderen HH. Administration of albumin in exchange transfusion. *J Pediatr* 1962; 61: 413-7.
23. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985; 75 (suppl): 417-21.
24. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* (online) 1997; May, 99: E7, dosegljivo na URL: <http://www.pediatrics.org>
25. Touloukian RJ, Kadar A, Spencer RP. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion. A clinical and experimental study. *Pediatrics* 1973; 51: 36-43.
26. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.