

# Transfuzijske reakcije u KBC-u Split u razdoblju 2019. - 2020. godine

---

**Dundić, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:805073>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-28**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Dundić**

**TRANSFUZIJSKE REAKCIJE U KBC-u SPLIT U RAZDOBLJU 2019. – 2020.**  
**GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Dejana Bogdanić**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Dundić**

**TRANSFUZIJSKE REAKCIJE U KBC-u SPLIT U RAZDOBLJU 2019. – 2020.**  
**GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Dejana Bogdanić**

**Split, srpanj 2021.**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Dejani Bogdanić, na strpljenju, pomoći i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala mojoj obitelji i prijateljima na beskonačnoj podršci tijekom cijeloga školovanja.*

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	Transfuzijska medicina.....	2
1.1.1.	Povijest transfuzijske medicine.....	2
1.2.	Krvni pripravci .....	2
1.2.1.	Koncentrati eritrocita .....	3
1.2.2.	Koncentrati trombocita .....	4
1.2.3.	Svježe smrznuta plazma.....	4
1.2.4.	Krioprecipitat .....	5
1.3.	Imunohematologija.....	6
1.4.	Transfuzijske reakcije.....	7
1.4.1.	Akutne transfuzijske reakcije.....	8
1.4.1.1.	Akutna hemolitička transfuzijska reakcija (AHTR).....	9
1.4.1.2.	Febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija (FNHTR).....	10
1.4.1.3.	Alergijske transfuzijske reakcije .....	11
1.4.1.4.	Anafilaktična transfuzijska reakcija .....	11
1.4.1.5.	Transfuzijom uzrokovano preopterećenje cirkulacije volumenom (Transfusion associated circulatory overload, TACO) .....	12
1.4.1.6.	Akutna plućna insuficijencija uzrokovana transfuzijom (Transfusion related acute lung injury, TRALI) .....	13
1.4.1.7.	Poslije transfuzijska bakterijska infekcija (Transfusion transmitted bacterial infection, TTBI).....	14
1.4.1.8.	Zračna embolija.....	15
1.4.1.9.	Hipokalcemija .....	15
1.4.1.10.	Hiperkalijemija.....	15
1.4.1.11.	Transfuzijski uzrokovana hipotermija.....	16
1.4.2.	Odgodene transfuzijske reakcije .....	16

1.4.2.1.	Odgođena hemolitička transfuzijska reakcija (Delayed hemolytic transfusion reaction, DHTR) .....	16
1.4.2.2.	Poslijetransfuzijska purpura (PTP).....	17
1.4.2.3.	Transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja (Transfusion associated graft versus host disease, TA-GVHD) .....	18
1.4.2.4.	Transfuzijski uzrokovana hemosideroza .....	18
1.5.	Ispitivanje transfuzijskih reakcija .....	19
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA .....	21
3.	ISPITANICI I METODE .....	23
3.1.	Ispitanici .....	24
3.2.	Ustroj istraživanja.....	24
3.3.	Metode istraživanja.....	24
3.4.	Statistička analiza .....	24
4.	REZULTATI.....	25
5.	RASPRAVA.....	32
6.	ZAKLJUČCI .....	35
7.	LITERATURA.....	37
8.	SAŽETAK.....	40
9.	SUMMARY .....	42
10.	ŽIVOTOPIS .....	45

## **1. UVOD**

## **1.1. Transfuzijska medicina**

Transfuzijska je medicina medicinska struka koja se bavi proizvodnjom krvnih pripravaka od ljudske krvi i liječenjem bolesnika navedenim krvnim pripravcima. Obuhvaća sve postupke u proizvodnji krvnih pripravaka, laboratorijskom testiranju i bolesnikovu liječenju od davateljeve vene do bolesnikove vene.

Ciljevi transfuzijske medicine jesu:

1. Osiguranje dovoljnoga broja pripravaka;
2. Učinkovito transfuzijsko liječenje;
3. Liječenje koje neće uzrokovati nuspojave i smrt;
4. Jednako transfuzijsko liječenje za sve;
5. Ekonomičnost u liječenju (1).

### **1.1.1. Povijest transfuzijske medicine**

James Blundell, ginekolog iz Guy's and St. Thomas' Hospitals u Londonu, bio je prva osoba povezana s transfuzijom krvi s jednog čovjeka na drugog. Česta post porođajna krvarenja su ga potakla na istraživanje transfuzija krvi, te je 22. prosinca 1818. svoje istraživanje predstavio medicinsko – kirurškom udruženju u Londonu. Ovaj događaj predstavlja početak moderne ere transfuzijske medicine (2). Karl Landsteiner, asistent na patološko – anatomskom institutu u Beču, 1901. objavio je prvo otkriće o postojanju krvnih grupa koje je tada nazvao A, B i C. Primijetio je da serumi različitih osoba uzrokuju aglutinaciju eritrocita. 1930. godine dobio je Nobelovu nagradu za otkriće AB0 antigen sustava (3).

## **1.2. Krvni pripravci**

Od davateljeve krvi, ili od aferezama uzetog sastojka krvi, proizvode se brojni lijekovi. Afereza je postupak dobivanja jedne ili više krvnih komponenti strojnim uzimanjem pune krvi, pri kojoj se preostali sastojci krvi vraćaju davatelju tijekom ili po završetku postupka (4). Krvni su pripravci lijekovi biološkog podrijetla. Zgrušavanje krvi izvan krvnih žila spriječeno je miješanjem krvi s citratom, a dodatkom glukoze produžen je život eritrocita. Labilni su pripravci eritrocitni, trombocitni, leukocitni i granulocitni, pripravci plazme i krioprecipitat. Nazvani su labilnima jer se u njima brzo smanjuje aktivnost stanica ili proteina. Derivati



plazme su tzv. stabilni lijekovi i proizvode se u tvornicama miješanjem više stotina pojedinačno proizvedenih pripravaka plazme. Svaki pripravak proizveden od krvi jednog davatelja jedna je serija (eng. *lot*) (5).

Puna krv uobičajeno se ne koristi u transfuzijskoj medicini kao ni u Hrvatskoj. Puna krv se koristi samo kao svježa krv. Svježa krv pohranjena ne duže od 12 sati indicirana je samo kod masovne transfuzije krvi i akutnog gubitka krvi zbog još uvijek nerazjašnjenih hemoragičnih dijateza (6).

Može se razdvojiti u različite krvne komponente kao što su koncentrat eritrocita (KE), koncentrat trombocita (KT), svježe smrznuta plazma (SSP) i krioprecipitat. Razdvajanje komponenti maksimiziralo je iskoristivost krvi jer se svaka komponenta koristi za različite indikacije. Različiti su uvjeti skladištenja i temperaturni zahtjevi za terapijsku učinkovitost svake pojedine krvne tvari (7).

### **1.2.1. Koncentrati eritrocita**

Koncentrati eritrocita dobivaju se uklanjanjem većeg dijela plazme iz pune krvi. Proizvode se postupkom centrifugiranja, a zatim odvajanja plazme od eritrocita. Koncentrati eritrocita moraju se čuvati na kontroliranoj temperaturi između +2°C do +6°C. Vrijeme skladištenja ovisi o upotrijebljenoj antikoagulantnoj otopini (8).

Eritrocitni pripravak sa smanjenim brojem leukocita se proizvodi postupkom filtracije kroz leukocitni filter. U eritrocitnom pripravku treba ostati manje od  $1 \times 10^6$  leukocita. Izdvajanjem leukocita unutar 72 sata od uzimanja najbolje se sprječava porast koncentracije citokina, serotonina i histamina i time najbolje sprječavaju febrilne reakcije (8, 9).

Oprane koncentrate eritrocita dobivamo višestrukim pranjem koncentrata eritrocita fiziološkom otopinom tri do šest puta. Oprani koncentrati eritrociti su pripravci u kojima je maksimalno uklonjena plazma. Primjenjuje se samo ukoliko u pacijenta postoji preosjetljivosti na proteine plazme, odnosno ako su pacijenti imali teške alergijske reakcije kod prijašnjih transfuzija. Gubitci eritrocita tijekom pranja vrlo su veliki i mogu biti do 20 % (8).

Indikacija za transfuzijsko liječenje kod anemije je koncentracija hemoglobina  $<70\text{g/L}$ , odnosno  $<80\text{g/L}$  kod pacijenata koji imaju neke teže popratne bolesti (10). Pravilo je da se

kod akutnih gubitaka krvi trebaju transfuzije eritrocita ako hemoglobin padne ispod 100 g /L ili hematokrit ispod 30% i hitno su neophodni ako hemoglobin padne ispod 80 g /L, a hematokrit ispod 25% (12). Moraju biti ABO kompatibilni s primateljem (8).

### **1.2.2. Koncentrati trombocita**

Koncentrati trombocita su proizvedeni centrifugiranjem i izdvajanjem trombocita iz donacije pune krvi ili postupkom trombaferoze. Iz donacije pune krvi proizvode se jedna jedinica koncentrata trombocita, dok se postupkom trombaferoze od jedne osobe dobije 6-8 jedinica koncentrata trombocita. Koncentrati trombocita se čuvaju na temperaturi od 22 - 24°C do 5 dana uz stalno miješanje. Tijekom skladištenja protresanje trombocita mora biti dostatno kako bi se osigurala dostupnost kisika, ali i dovoljno blago kako bi se spriječilo njihovo oštećenje tijekom skladištenja (11, 12).

Oblik i funkcija trombocita ovise o aerobnom metabolizmu, tj. o koncentraciji kisika i glukoze u plazmi. Trombociti imaju intenzivan metabolizam i brzo troše glukozu i kisik te se tako stvaraju anaerobni uvjeti oko njih. Izvan cirkulacije trombociti brzo mijenjaju oblik. Iz diskoidnog prelaze u sferičan oblik i gube sposobnost djelovanja u hemostazi (8, 12).

Transfuzija trombocita može biti indicirana kako bi se spriječilo krvarenje u bolesnika s trombocitopenijom ili oštećenjima funkcije trombocita. Kontraindikacije za transfuziju trombocita uključuju trombotičku trombocitopeničnu purpuru i trombocitopeniju izazvanu heparinom. Preventivna transfuzija često se vrši kod osoba s razinama trombocita manjim od  $10 \times 10^9 / L$ . Kod bolesnika s akutnim krvarenjem, transfuzija se obično provodi prije kritične razine od  $50 \times 10^9 / L$  (13).

### **1.2.3. Svježe smrznuta plazma**

Plazma je tekući dio krvi bez krvnih stanica. Plazma bez fibrinogena je krvni serum (13). Svježe smrznuta plazma je pripravak proizveden iz donacije pune krvi ili postupkom plazmaferoze. Svježe smrznuta plazma mora biti odvojena od krvi unutar 6 sati od donacije krvi, zatim zamrznuta i pohranjena na temperaturi od -25°C ili nižoj. Faktori V i VIII brzo propadaju na temperaturi od 2 do 6 °C, dok su ostali faktori zgrušavanja pri navedenoj temperaturi stabilni dulje od 5 tjedana (8). Sastoji se od vode, elektrolita, lipida, ugljikohidrata

i proteina. Obzirom da se najčešće daje za prevenciju i liječenje krvarenja treba biti održana koncentracija svih faktora zgrušavanja, ali i drugih sastojaka plazme. Ukoliko je pohranjena na  $-25^{\circ}\text{C}$  rok trajanja iznosi 12 mjeseci, a ako se pohrani na temperaturi od  $-65^{\circ}\text{C}$  rok trajanja može iznositi i do 7 godina (14). Komponente plazme ne moraju se podudarati s RhD skupinom jer ne sadrže eritrocite i neće uzrokovati reakciju odbacivanja primatelja prema davatelju (8). Transfuzija plazme preporučuje se u bolesnika s aktivnim krvarenjem i međunarodnim normaliziranim omjerom (INR) većim od 1,6, ili prije invazivnog postupka ili operacije ako je pacijent pod utjecajem antikoagulantne terapije (13).

Indikacije za liječenje svježe smrznutom plazmom su:

- Neutralizacija djelovanja oralnih antikoagulantnih lijekova koji u jetrenim stanicama inhibiraju sintezu proteina ovisnih o vitaminu K u hitnim stanjima;
- Prevencija i liječenje krvarenja u bolesnika s manjkom više faktora zgrušavanja;
- Liječenje mikrovaskularnog krvarenja kada je protrombinsko vrijeme veće 1,5x od normale, APTV veći 1,5x od normale, koncentracija fibrinogena manja od 0,8g/L i
- Zamjena plazme u liječenju TTP-a i HUS-a (11).

#### **1.2.4. Krioprecipitat**

Krioprecipitat se priprema odmrzavanjem svježe smrznute plazme i sakupljanjem taloga proteina laganim kontroliranim otapanjem na  $4^{\circ}\text{C}$  te kasnijim koncentriranjem i ponovnom suspenzijom istaloženih (precipitiranih) proteina u 10-20 ml plazme (4). Krioprecipitat sadrži visoke koncentracije faktora VIII i fibrinogena. Krioprecipitat se koristi u slučajevima hipofibrinogenemije, koja se najčešće javlja u uvjetima masivnog krvarenja. Danas se najčešće koristi za nadopunu razine fibrinogena u stanjima kao što je DIK, krvarenje pri kardiovaskularnoj operaciji, traumi, transplataciji jetre ili opstetričkoj operaciji (13).

Krioprecipitat je proizvod koji nije podvrgnut inaktivaciji patogena, a njegova primjena povezana je s nizom štetnih događaja, posebno s prijenosom patogena koji se prenose krvlju i akutnom ozljedom pluća povezanom s transfuzijom. Zbog navedenih sigurnosnih problema i postojanja alternativne terapije, povučen je iz upotrebe u mnogim europskim zemljama (15).

### 1.3. Imunohematologija

Imunohematologija je dio transfuzijske medicine koji ispituje imunološke reakcije na sastojke krvi. Ponajprije se odnosi na eritrocitnu serologiju. Krvne grupe su nasljedne osobine koje se nalaze na membranama krvnim stanicama eritrocitima, leukocitima, trombocitima i proteinima u plazmi. Prema kemijskoj građi, biološkim značajkama, te načinu nasljeđivanja klasificirane su u 27 sustava krvnih grupa. U pojedinom sustavu nalazi se od jednog pa do više od 50 različitih antigena. Zbog posljedica koje nastaju nakon transfuzija inkompatibilnih eritrocita, AB0 i Rh su najvažniji od svih krvno-grupnih sustava. U serumu svih ljudi uvijek se nalaze protutijela protiv AB0 antigena koji se ne nalaze na njihovim eritrocitima. Kell (K) sustav antigena po značajnosti je odmah iza Rh sustava. U ostalim sustavima nema stalnih antitijela, već su ona isključivo posljedica imunizacije odnosno kontakta sa stranim antigenom, a ime sustava određuju antigeni na eritrocitima (8, 16).

Antigeni – su tvari koje potiču imunološku reakciju. Molekularna masa treba biti veća od 10 kDa i imunološki sustav reagira stvaranjem protutijela. Što su antigeni složenije strukture i različitiji od domaćinovih, to su jače antigenični.

Hemaglutinacija - je vidljiva reakcija in-vitro povezivanja eritrocitnih antigena s protutijelima. Protutijela se vežu na antigene pomoću fragmenta. Omogućuje nam određivanje krvnih grupa ili otkrivanje imunizacije na eritrocitne antigene.

Imunizacija - označava imunološki odgovor organizma nakon doticaja sa stranim eritrocitnim antigenom. Razlikujemo primarnu imunizaciju, koja označava prvi doticaj sa stranim antigenom i obilježena je stvaranjem protutijela klase IgM, a zatim se brzo stvaraju protutijela klase IgG. Nakon ponovnog dodira s istim antigenom nastaje novi sekundarni imunološki odgovor (16).

AB0 sustav krvnih grupa – određuju se ispitivanjem prisutnosti ugljikohidratnog antigena A i/ili antigena B na eritrocitima, te ispitivanjem prisutnosti anti A protutijela i/ili anti B protutijela u serumu ispitanika. Stvaranje anti-A i anti-B protutijela u djece započinje u dobi od 3 do 6 mjeseci. Do tada se ona ne mogu dokazati, već se u njihovu serumu mogu nalaziti majčina protutijela. U osoba krvnih grupa A i B protutijela su predominantno u razredu IgM, a u osoba krvne grupe 0 u razredu IgM i IgG. Transfuzijama krvi ili koncentrata eritrocita nepodudarnih u AB0 sustavu krvnih grupa ili imunizacijom majke s fetalnim A i/ili B nepodudarnim eritrocitima u trudnoći nastaju protutijela IgG. Anti-A i/ili anti-B uzrok su

poslijetransfuzijske hemolitičke reakcije s intravaskularnom hemolizom i hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. Temperaturni je optimum imunološke reakcije anti-A i/ili anti-B protutijela i odgovarajućih antigena na 20°C. Ta protutijela dobro reagiraju i na 37°C (8).

Rh sustav antigena – dosad je najsloženiji sustav eritrocitnih antigena. Sustav čine 45 antigena od kojih je najznačajniji Rh (D) antigen, a zatim C, c, E i e. Anti – D ima učestalost od oko 1/3 svih klinički značajnih protutijela. To je posljedica velike antigeničnosti Rh (D) antigena. U rutinskom testu anti D serumom određuje se D antigen. Protutijela su IgG su razreda i uzrokuju hemolitičku transfuzijsku reakciju i teške oblike hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. (8, 16).

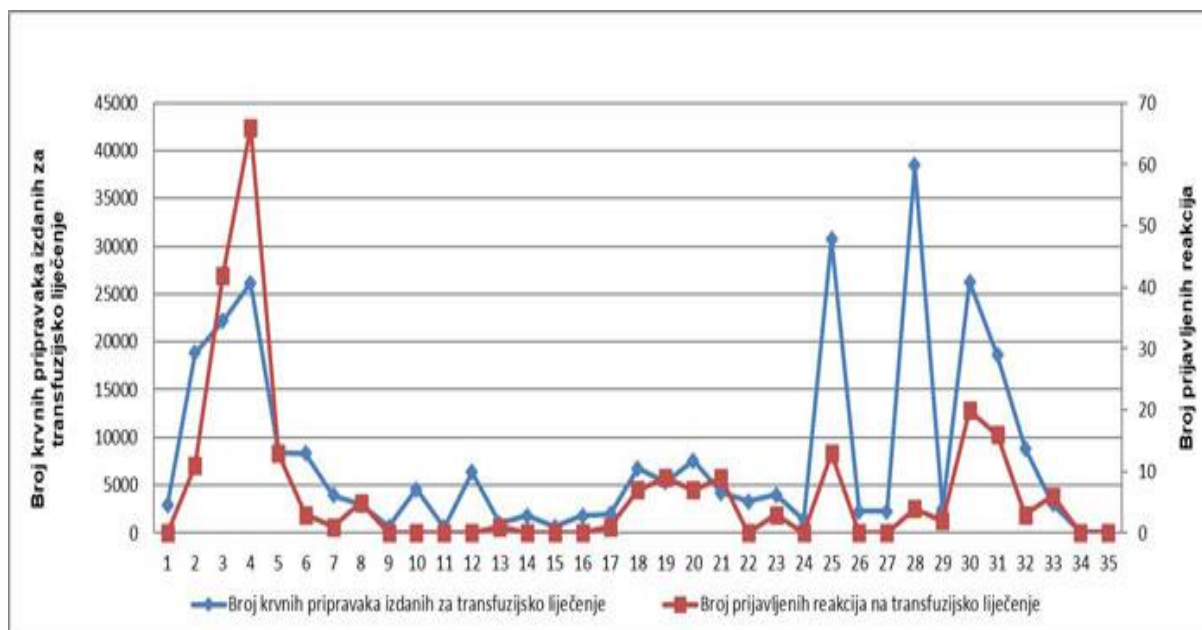
## **1.4. Transfuzijske reakcije**

Od transfuzijskog se liječenja očekuje da uvijek pomogne bolesniku i nikada ne izazove štetne posljedice. Nuspojava ovisi o krvnom pripravku, načinu transfuzijskog liječenja i o bolesniku. Transfuzije 30 do 50% svježe smrznute plazme, 20 do 40% trombocitnih pripravaka i oko 5% eritrocitnih pripravaka primjenjuju se bez opravdanih indikacija (8). Transfuzijsko liječenje najčešće je korisno za bolesnika, no ono ima i svoje štetne posljedice (Slika 1.). Nuspojave liječenja u većini slučajeva su blage i prolazne, ali su u nekim slučajevima trajne ili čak uzrokuju bolesnikovu smrt. Opažaju se otprilike u 1-3% transfundiranih bolesnika. Transfuzijske reakcije mogu izazvati svi krvni pripravci, a među najčešćima su koncentri eritrocita i trombocita. Bakterijska zaraza je postala problem, pogotovo u liječenju koncentratima trombocita, jer je prosječno 1 od 2000 trombocitnih pripravaka bakterijski kontaminiran (10).

Pogrješke su najčešći uzroci nuspojava transfuzijskog liječenja.

Najčešće pogreške u transfuzijskoj medicini jesu:

- Pogreške u uzimanju uzorka krvi i njihovo pogrešno obilježavanje;
- Transfuzija krvnog pripravka bolesniku kojemu pripravak nije bio namijenjen;
- Pogreške u određivanju davateljnih i bolesnikovih krvnih grupa;
- Pogrešno obilježavanje krvnog pripravka (17).



Slika 1. Odnos broja pripravaka izdanih za transfuzijsko liječenje i broja prijavljenih reakcija po ustanovama u 2019. godini

(Izvor: <http://www.hztn.hr/glasilo/64/Izvjescje-o-sustavnom-nadzoru.html>)

Nuspojave obično se klasificiraju prema uzroku, vremenu pojave i težini.

Uzrok nuspojava transfuzijskog liječenja može biti:

- imunološki;
- metabolički;
- zaraza uzročnicima krvlju prenosivih bolesti.

Prema vremenu pojave, reakcije su klasificirane na akutne i kasne (8).

### 1.4.1. Akutne transfuzijske reakcije

Akutne transfuzijske reakcije javljaju se u tijeku transfuzije ili u prva 24 sata nakon transfuzije. One ne moraju biti povezane s dozom krvnog pripravka koji se transfudira u vrijeme javljanja reakcije nego mogu biti povezane s nekom od prethodno transfudiranih doza. Jedna transfuzijska epizoda uključuje sve pripravke transfudirane unutar 24 sata (18).

### 1.4.1.1. Akutna hemolitička transfuzijska reakcija (AHTR)

Akutna hemolitička transfuzijska reakcija (AHTR) karakterizirana je brzim uništavanjem eritrocita za vrijeme ili do 24 sata nakon transfuzije. Učestalost je oko 1:30000. Nastaje kao posljedica između antieritrocitnih protutijela i eritrocita. Uzrok mogu biti antieritrocitna protutijela u bolesnikovoj cirkulaciji nakon transfuzije eritrocitnih i granulocitnih pripravaka ili, iako rijetko, antieritrocitnih protutijela u davateljevoj krvi nakon transfuzija SSP-a, trombocitnih i granulocitnih pripravaka te izuzetno rijetko nakon transfuzija derivata plazme. Uzrok AHTRa gotovo je uvijek imunološki. AHTR može biti i posljedica mehaničkog oštećenja eritrocita tijekom transfuzije, termičkog oštećenja zbog neodgovarajuće temperature čuvanja krvnih pripravaka ili nekontroliranih zagrijavanja krvi prije transfuzije ili promjene osmolarnosti zbog dodavanja infuzijskih otopina ili lijekova u krvni pripravak. . Ipak AHTR najčešće nastaje zbog ABO nepodudarnosti između bolesnika i davatelja. U AHTR-u je bolesnik, najčešće zbog zamjene krvnog pripravka ili zamjene bolesnika, dobio pripravak nepodudarne krvne grupe. Teške reakcije nastaju kada je bolesnik O krvne grupe, a krvni je pripravak A, B ili AB krvne grupe (8, 18, 19).

Najčešći simptomi AHTR-a jesu: bol duž vene, nemir, strah, znojenje, tahikardija, crvenilo lica, zimica, tresavica, hipotenzija/šok, povišena temperatura, bol u prsima otežano disanje, bol u abdomenu, oligurija, anurija (8). Osobitu pozornost treba posvetiti pojavi hipotenzije, tamnog urina i neočekivanog krvarenja u bolesnika koji su bez svijesti. Dijagnostički nalazi koji potvrđuju da je došlo do AHTR su: ↓Hb ( $\geq 20$  g/L u 24 sata), ↑bilirubin (nekonjugirani), ↑LDH ( $\geq 50$  % u 24 sata), ↑AST, ↓haptoglobin, sferocitoza, hemoglobinurija, poremećaj koagulacije do DIK-a. Potvrđena AHTR je pozitivni direktni antiglobulinski test (DAT) kojim se određuje prisutnost protutijela ili C3 komponente kompleksa koja su in vivo vezana na eritrocite (18).

U liječenju treba odmah zaustaviti transfuziju, održati venski put s infuzijom fiziološke otopine 20-30 mL/kg u 5 minuta, te spriječiti zatajenje bubrega i održavati diurezu  $>100$  mL/h : diuretik furosemid 40-80 mg i.v. ili 100 mL 20% manitola i.v. kroz 20 minuta (18).

Prevenција nastanka AHTR-a provodi se pravilnom pohranom i rukovanjem krvnim pripravcima, prijetransfuzijskim testiranjem, transfuzijom samo podudarnih pripravaka s prirodnim i iregularnim protutijelima u bolesnikovoj krvi, te nadzorom primatelja tijekom i nakon transfuzije (8).

### 1.4.1.2. Febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija (FNHTR)

Febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije (FNHTR) su akutne reakcije koje nastaju, za vrijeme ili do 2 sata nakon transfuzije. Osnovni simptomi su povišenje temperature veće od 1° C, zimica i tresavica, mučnina i povraćanje. FNHTR su uz alergijske najčešće reakcije i čine 43 do 73% od svih transfuzijskih reakcija. Učestalost FNHTR-a je ovisna o postupcima proizvodnje krvnih pripravaka i o vrsti krvnih pripravaka, a različita je u različitim skupina bolesnika. Najčešće su posljedica reakcija između antileukocitnih protutijela bolesnika i leukocita u krvnome pripravku. Biološki medijatori upale nastaju u krvnome pripravku za vrijeme proizvodnje ili skladištenja. Najčešće nastaju tijekom skladištenja trombocitnih pripravaka zbog više temperature skladištenja i stalnog mućkanja (8, 21). Mehanizam nakupljanja citokina nije razumljiv; međutim, nedavna istraživanja sugeriraju da apoptoza leukocita i / ili aktivacija monocita tijekom proizvodnog procesa mogu igrati ulogu. Dodatnu potporu citokinima kao uzroku FNHTR pruža nedavno objavljeno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje pokazuje da uklanjanje supernatantne plazme s trombocita prije transfuzije značajno smanjuje učestalost reakcija i uklanja većinu teških reakcija povezanih s transfuzijom trombocita (20).

FNHTR su uzrokovani:

- reakcijom antigena i protutijela;
- infuzijom bioloških medijatora nastalih u pripravku tokom skladištenja;
- djelovanjem endotoksina ili pirogenih tvari u pripravku.

Dijagnoza FNHTR-a postavlja se prema kliničkim simptomima. Diferencijalno dijagnostički imunohematološkim testovima treba isključiti AHTR tijekom eritrocitne transfuzije, a bakterijsku infekciju hemokulturom kad se simptomi pojave tijekom trombocitne transfuzije. Antileukocitna protutijela se mogu dokazati u 70% slučajeva (21).

U liječenju febrilnih reakcija treba zaustaviti transfuziju i provjeriti identifikacijske podatke. Bolesniku dati antipiretik paracetamol do 1g per os ili parenteralno i/ili metilprednizolon 50-100 mg iv (19).

Prevenција se provodi transfuzijama pripravaka iz kojih su leukociti odvojeni odmah nakon uzimanja krvi. Kod blažih reakcija prije sljedeće transfuzije razmotriti profilaktičku primjenu antipiretika paracetamol 1g per os. Antihistaminici i kortikosteroidi mogu biti



primjenjivani u prevenciji febrilnih reakcija u bolesnika koji imaju opetovane teške FNHTR. Bolesnike koji imaju opetovane febrilne reakcije treba liječiti opranim krvnim pripravcima (8).

#### **1.4.1.3. Alergijske transfuzijske reakcije**

Alergijske transfuzijske reakcije imaju razne simptome i javljaju se tijekom ili do 4 sata nakon transfuzije. Mogu se očitovati samo kožnim promjenama ili sistemnim promjenama koje mogu biti različite težine-od blagih pa sve do bolesnikove smrti. Nastaju zbog preosjetljivosti na proteine plazme ili alergene u krvnome pripravku. Simptome uzrokuju medijatori poput histamina, oslobođeni aktivacijom mastocita i bazofila. Nastaju naglo, za vrijeme ili kratko vrijeme nakon transfuzije. Kožne alergijske reakcije čine oko 45% svih transfuzijskih reakcija. Najčešći kožni simptomi jesu svrbež, crvenilo lica i tijela te urtike. Nastaju nakon transfuzija svih krvnih pripravaka jer u svima ima dovoljno plazme s čijim sastojcima mogu reagirati bolesnikova protutijela. Urtikarija je učestalija u bolesnika liječenih transfuzijama trombocita, svježe smrznutom plazmom i krioprecipitatom (8, 19).

Nekomplicirane kožne alergijske reakcije liječe se zaustavljanjem transfuzije i davanjem antihistaminika klorpiramin 20 mg iv. ili loratadin per os. Nakon 30 minuta ocijeniti stanje bolesnika i ako je došlo do poboljšanja nastaviti transfuziju uz pažljivo praćenje bolesnika.

Ukoliko se alergijske reakcije ponavljaju prije sljedeće transfuzije primjenjuje se antihistaminik i oprani krvni pripravci (18).

#### **1.4.1.4. Anafilaktična transfuzijska reakcija**

Anafilaktična reakcija je rijetka, ali opasna nuspojava transfuzijskog liječenja. Učestalost je od 1:20000 do 1 :47000 transfudiranih pripravaka. Na samom početku ili tijekom transfuzije pojavljuje se: glavobolja, hipotenzija, bronhospazam s otežanim disanjem, mučnina povraćanje i proljev te neki oblik kožne reakcije. Tipično je da se anafilaktičke reakcije pojavljuju u osoba koje imaju anti-IgA protutijela nastala zbog manjka IgA imunoglobulina. Anti-IgA protutijela su IgE i IgG klase. Ona aktiviraju mastocite i bazofile

koji izlučuju primarne posrednike reakcije. Ove tvari pokreću aktivaciju komplementa i drugu fazu reakcije preosjetljivosti u kojoj nastaje dodatno lučenje leukotriena, prostaglandina i citokina koji uzrokuju kontrakciju glatkih bronhalnih mišića, te povećavaju sekreciju i propusnost krvnih žila. Reakcije se mogu pojaviti i zbog protutijela na druge proteine u plazmi, npr. na komplement, haptoglobin, transferin ili HLA protutijela (8, 22).

U kliničkoj slici imamo pad sistoličkog tlaka  $\geq 30$  mm Hg uz osip, svrbež, urtikariju, dispneju, angioedem i bronhospazam. Događa se nekontrolirana hipotenzija i razvijanje šoka bez drugih uzroka šoka. Moramo dokazati prisutnost protutijela anti-IgA, anti-C4, anti-haptoglobina ili dokazati nedostatak IgA protutijela i komponente komplementa C4 ili haptoglobina (18).

Kod liječenja anafilaktične reakcije zaustaviti transfuziju te održati venski put infuzijom fiziološke otopine. Primijeniti kisik, parenteralni antihistaminik klorpiramin 20mg u 100mL fiziološke u polaganoj infuziji. U slučaju razvitka šoka dati adrenalin im 0,5 mL (1:1000) te po potrebi ponavljati svakih 5-10 minuta ovisno o krvnome tlaku i puls. Primjenjujemo i kortikosteroid metilprednizolon 1-2 mg/kg.

Za prevenciju razvijanja anafilaktičke reakcije u bolesnika s nedostatkom IgA primjenjujemo pripravke darivatelja s nedostatkom IgA, te oprane stanične pripravke. Preventivno davanje antihistaminika i kortikosteroida ublažava simptome (18).

#### **1.4.1.5. Transfuzijom uzrokovano preopterećenje cirkulacije volumenom (Transfusion associated circulatory overload, TACO)**

Uzrok preopterećenja bolesnikova kardiovaskularnog sustava (TACO) prebrza je transfuzija krvnih pripravaka ili transfuzija prevelikog volumena s obzirom na bolesnikove rezerve srčane funkcije. Veći rizik imaju bolesnici koji imaju oštećenje srčane ili plućne funkcije, prematurusi, novorođenčad i starije osobe. Učestalost TACO-a je oko 1:100 transfuzija. Simptomi preopterećenja kardiovaskularnog sustava su: nemir, suhi kašalj,

hipertenzija, tahikardija, nabrekle jugularne vene, cijanoza i glavobolja. U potvrdi dijagnoze nalazimo  $\uparrow$ BNP ( brain natriuretic peptide), tlak u pulmonalnoj arteriji  $>18$ mm Hg, a centralni venski tlak  $>12$  mm Hg te na RTG-u pluća nalazimo parahilarne infiltrate (8, 23).

Kod liječenja treba zaustaviti transfuziju, posjesti bolesnika, po mogućnosti noge spustiti s kreveta. Primijeniti kisik i diuretik furosemid 40-80 mg/kg iv. Ako je potrebno učiniti venepunkciju 250 mL krvi (18).

Transfuzije pripravaka za bolesnike s višim rizikom TACO-a moraju biti spore 1 mL/kg tjelesne mase/sat. Jednu dozu od 250 mL eritrocita treba transfudirati tijekom najmanje 30 minuta (18).

#### **1.4.1.6. Akutna plućna insuficijencija uzrokovana transfuzijom (Transfusion related acute lung injury, TRALI)**

Akutna plućna insuficijencija uzrokovana transfuzijom (TRALI) posljedica je reakcije davateljevih ili, rjeđe, bolesnikovih antileukocitnih protutijela s leukocitima ili infuzije bioaktivnih medijatora nastalih tijekom skladištenja krvnih pripravaka. Faktori rizika uključuju kronično konzumiranje alkohola, šok, operaciju jetre, trenutno pušenje, viši vršni tlak u dišnim putovima tijekom mehaničke ventilacije (23). Uobičajeno nastaje 1 do 2 sata nakon transfuzije, iako se simptomi mogu pojaviti i do 6 sati nakon transfuzije. Imunološki uzrokovani simptomi TRALI-a nastaju zbog odlaganja leukocita obloženih protutijelima u plućnim kapilarama. Iz aktiviranih leukocita izlaze citokini koji oštećuju endotel te to povećava propusnost kapilara i uzrokuje plućni edem. Krvni pripravci povezani s ovom reakcijom najčešće su proizvedeni od krvi višerotkinja koje su imunizirane tijekom trudnoća i u čijoj se krvi nalaze antileukocitna protutijela (anti-HNA). TRALI je jedna od najtežih nuspojava transfuzijskog liječenja. Neimunološki TRALI uzrokuju krvni pripravci u kojima se nalazi viša koncentracija bioaktivnih medijatora nastalih tijekom skladištenja. To su obično pripravci na kraju roka skladištenja. TRALI mogu uzrokovati svi pripravci u kojima se nalazi plazma (8). U  $\sim 80\%$  slučajeva antitijela anti-HLA klase I ili II ili anti-HNA sudjeluju u pokretanju TRALI-a (23)

Simptomi TRALI-a jesu: teška dispneja i cijanoza koje se razvijaju u akutno nekardiogeno zatajenje pluća, temperatura, tahikardija, hipotenzija, neproduktivni kašalj uz normalan centralni venski tlak. Na RTG-u pluća vide se bilateralni difuzni infiltrati, a

saturacija kisikom je <90% na sobnom zraku. Nalaz anti-HLA i anti-HNA protutijela u darivatelja ili bolesnika podupire dijagnozu TRALI-a.

U liječenju se zaustavlja transfuzija i održava venski put, poboljšava se oksigenacija davanjem kisika visoke koncentracije na masku ili priključenjem na respirator. Oko 70% bolesnika treba respirator. Diuretici pogoršavaju hipotenziju i ne treba ih primjenjivati. Primjena vzopresora dobutamin 1-2qg/kg/min po potrebi. Prevencija je teška i odnosi se na ograničenja proizvodnje krvnih pripravaka od žena višerotkinja (18).

#### **1.4.1.7. Poslije transfuzijska bakterijska infekcija (Transfusion transmitted bacterial infection, TTBI)**

Bakterijska zaraza postala je jedna od najznačajnijih nuspojava transfuzije kao i najznačajniji uzrok smrti zbog transfuzijskog liječenja. Trombocitne transfuzije nose rizik smrti gotovo tisuću puta veći nego eritrocitne transfuzije zbog njihovog skladištenja na 22 °C. Simptomi se javljaju tijekom ili do 4 sata nakon transfuzije. Svako povišenje temperature  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  uz zimicu i tresavicu, tahikardije  $\geq 120/\text{min}$  te pad/rast sistoličkog tlaka  $\geq 30$  mm Hg pobuđuje sumnju na bakterijsku zarazu. Dokazuje se hemokulturom krvi primatelja i krvnog pripravka (18).

Transfuzije bakterijama kontaminiranih pripravaka mogu uzrokovati samo kontaminaciju bez simptoma, prolaznu bakterijemiju, kliničke simptome sepse i smrt. Smrtnost je nakon transfuzije zaraženih pripravaka eritrocita oko 60%, a nakon transfuzije trombocitnih oko 26% u bolesnika s kliničkim simptomima sepse.

Prevencija bakterijske zaraze provodi se:

- anamnestičkim ispitivanjem i selekcijom davatelja;
- pravilnim čišćenjem i dezinfekcijom kože ruke na mjestu venepunkcije;
- preusmjeravanjem i odvajanjem prvih 10 do 40 mL u dodatnu vrećicu jer s prvim mililitrima odlaze bakterije koje su tijekom probadnja kože ušle u iglu;
- proizvodnja pripravka bez dodira sa zrakom;
- bakteriološko ispitivanje trombocitnih pripravaka;
- postupcima inaktivacije mikroorganizama u krvnim pripravcima (24).

Liječenje se provodi zaustavljanjem transfuzije i održavanjem venskog puta fiziološkom otopinom. Primjenjuju se antibiotici: piperacilin + tazobaktam 4x4,5g iv. ili meropenem 3x1 g iv (18).

#### **1.4.1.8. Zračna embolija**

Uzrok zračne embolije je ulazak zraka u bolesnikovu venu za vrijeme transfuzije. Danas ona može nastati upuhivanjem zraka u staklene bočice radi ubrzanja infuzije, nakon postavljanja zračnica u plastičnu vrećicu s krvnim pripravkom te pri zamjeni sustava za infuziju i transfuziju ili spremnik u kojem se nalazi pripravak koji zatim iz njega uđe u bolesnikovu venu. Zračna embolija je akutna nuspojava koja nastaje za vrijeme transfuzije. Simptomi su insuficijencija disanja, srčana insuficijencija, hipotenzija i šok. U liječenju treba prekinuti transfuziju. Bolesnika je potrebno postaviti na lijevi bok u obrnuti Trendelenburgov položaj. Prevencija zračne embolije provodi se radom u skladu s uputama i medicinskim standardima (8).

#### **1.4.1.9. Hipokalcemija**

Citrat je sastojak antikoagulantne otopine koja se upotrebljava u proizvodnji krvnih pripravaka. Uzrok intoksikacije citratom su prebrze infuzije svježe smrznute plazme ili masivne transfuzije u kojima je bolesniku u roku od 6 do 24 sata transfundirano krvnih pripravaka u volumenu koji je veći od njegova krvnog volumena. Nakon infuzije pripravak citrata veže kalcij i koncentracija kalcija u bolesnikovoj krvi se smanjuje. U kliničkoj slici bolesnika se primjećuju parestezije usana, jezika, prstiju, i nogu, bolovi u mišićima, pad tlaka, srčane aritmije, srčani arrest (8).

Nadoknadu kalcija treba započeti kada razina ioniziranog kalcija padne ispod 50% ili kada se pojave simptomi dati ampulu kalcijeva glukonata u ruku u koju ne ulazi transfuzija. Preventivno transfuzije ne smiju biti brze u prematurusa, novorođenčadi, starih osoba i bolesnika s jetrenom insuficijencijom (18).

#### **1.4.1.10. Hiperkalijemija**

Hiperkalijemije obično su posljedica brze i masivne transfuzije eritrocitnih pripravaka u kojima je brzina davanja pripravka veća od 60 mL/min, transfuzije eritrocitnih pripravaka u

bolesnika s otprije povišenim razinom kalija i/ili poremećajima bubrežne funkcije i eksangvinotransfuzija u novorođenčeta. Bolesnik nema kliničkih simptoma dok ne nastane srčana aritmija (8).

Kod promjena u EKG-u snižavamo razinu kalija infuzijom glukoze i kristalnog inzulina uz pojačanu diurezu. Preventivno je poželjno izbjegavati transfuziju pripravaka pred istekom roka trajanja u rizičnih bolesnika (18).

#### **1.4.1.11. Transfuzijski uzrokovana hipotermija**

Uzrok hipotermije su brze transfuzije velikog volumena ohlađenih krvnih pripravaka zbog čega pada temperature oko srca i pojačava se podražljivost srčanog mišića. Obično je riječ o krvnim pripravcima koji su izvađeni iz hladnjaka netom prije transfuzije. Simptomi nastaju za vrijeme ili ubrzo nakon završetka transfuzije. Bolesnik je apatičan, slab, umoran, dezorijentiran, koža je hladna, blijeda, bilo usporeno (8).

Liječenje se provodi primjenom veće količine zagrijanih otopina fiziološke kroz grijač namijenjen za zagrijavanje otopina. Prije transfuzije krvne pripravke treba ugrijati ostavljanjem na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta (18).

### **1.4.2. Odgođene transfuzijske reakcije**

#### **1.4.2.1. Odgođena hemolitička transfuzijska reakcija (Delayed hemolytic transfusion reaction, DHTR)**

Odgođena hemolitička transfuzijska reakcija (DHTR) se opaža 24 sata do 20 dana nakon eritrocitne transfuzije. Pacijenti kojima prijeto DHTR uključuju one s poviješću antitijela na eritrocitne antigene, kroz trudnoće i prethodne transfuzije, a kojima se titar antitijela s vremenom smanjio na razinu neotkrivenu rutinskim ispitivanjem otkrivanja antitijela (19). Zbog toga iregularna protutijela nisu bila otkrivena u prijetransfuzijskom ispitivanju. Do oblaganja eritrocita protutijelima i njihove razgradnje dolazi nakon porasta koncentracije iregularnih protutijela, tj. Određeno vrijeme nakon transfuzije. DHTR najčešće uzrokuju anti-Kidd iregularna protutijela (8).

Najčešći simptomi DHTR-a jesu: temperatura, anemija i žutica koji se opažaju desetak dana nakon transfuzije. Hemoglobinurija se opaža u DHTR-u uzrokovanim anti-Kidd protutijelima. DIK i bubrežna insuficijencija rijetke su komplikacije. Iz dijagnostičkih testova isčitava se ↓Hb, ↑retikulociti, ↑bilirubin, ↑LDH, sferocitoza, urobilinogen. DHTR se dokazuje imunohematološkim testovima, a nuždan je dokaz +DAT. Oko dvije trećine bolesnika s DHTR-om nema kliničkih i laboratorijskih znakova hemolize. Ovi bolesnici imaju odgođene serološke transfuzijske reakcije (DSTR ili imunizacija), tj. samo laboratorijski dokaz reakcije, ali bez kliničkih simptoma (8).

U liječenju DHTR-a treba promatrati bolesnikovo opće stanje i eventualno liječiti anemiju. Bolesniku treba transfudirati eritrocitne pripravke podudarne s iregularnim protutijelima. Prevencija se provodi vođenjem registra bolesnika imuniziranih na eritrocitne antigene koji se pregledava prije svake transfuzije (18).

#### **1.4.2.2. Poslijetransfuzijska purpura (PTP)**

Poslijetransfuzijske purpure (PTP) je posljedica razgradnje trombocita uzrokovanih transfuzijom staničnih krvnih pripravaka. Uzročnici razgradnje su specifična antitrombocitna protutijela koja reagiraju s transfundiranim, ali i vlastitim trombocitima. Pojava neobjašnjive trombocitopenije 5-12 dana nakon transfuzije staničnih krvnih pripravaka. PTP je vrlo rijetka nuspojava, svega oko 300 slučajeva opisano u literaturi. Simptomi su: petehije, ekhimoze i druga krvarenja karakteristična za trombocitopeniju (8).

Iako je klinička sumnja ključna, laboratorijski dokazi antitijela usmjerenih na trombocite (anti-HPA-1a) i identifikacija antigena koje prepoznaju neophodni su za potvrđivanje dijagnoze. Trombocitopenija i do  $<10 \times 10^9/L$ . Zanimljiv aspekt PTP-a je paradoksalno uništavanje i transfundiranih i autolognih trombocita.

Unatoč ograničenom razumijevanju učestalosti i etiologije bolesti, liječenje IVIG-om (intravenski imunoglobulin) 2g/kg kroz dva dana, postalo je standardna praksa i može biti vrlo učinkovito. U slučaju potrebe za transfuzijom primijeniti pripravke HPA antigen negativnih trombocita. Preporučuje se voditi registar imuniziranih na trombocitne antigene koji se pregledava prije primjene svake iduće transfuzije (25).

### **1.4.2.3. Transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja (Transfusion associated graft versus host disease, TA-GVHD)**

Transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja (TA-GVHD) je reakcija davateljevih limfocita T transfundiranih u krvnom pripravku s bolesnikovim krvnim stanicama i tkivom. Nakon transfuzije davateljevi limfociti T reagiraju s bolesnikovim stanicama. Pacijenti s poremećajima imunološkog nedostatka, hematološkim zloćudnim bolestima i transplantacijama koštane srži izloženi su riziku od TA-GVHD, kao i prerano rođena novorođenčad. Filtracija ili drugi način odvajanja limfocita iz krvnoga pripravka nisu uspješni u prevenciji (8, 26)

Tipični su simptomi: temperatura, makulopapularni osip koji prelazi u generaliziranu eritrodermiju, proljev, povraćanje i hepatitis. Bolesnik obično umire 3 – 4 tjedna nakon pojave simptoma. Laboratorijskim se testiranjem nalazi ↑jetreni enzimi, ↑bilirubin i pancitopenija. Jedina sigurna potvrda TA-GVH-a jest dokaz davateljevih limfocita u cirkulaciji ili u tkivu primatelja (18).

Liječenje je TA-GVHD-a u gotovo svim slučajevima je bezuspješno. Imunološku reakciju odbacivanja treba pokušati spriječiti intenzivnom imunosupresijom kortikosteroidima, ciklosporinom, antitimocitnim protutijelima i T staničnim monoklonskim protutijelima (18).

Zračenje komponenata krvi s 25 Gy inaktivirat će donorne limfocite i spriječiti TA-GVHD. Trombociti i granulociti nisu funkcionalno oštećeni ovom dozom zračenja, ali crvene stanice trpe uočljivu štetu. Na temelju tih podataka, maksimalno dopušteno vrijeme čuvanja ozračenih crvenih stanica smanjeno je na 28 dana. Ozračene krvne pripravke primjenjujemo u rizičnih bolesnika (26).

### **1.4.2.4. Transfuzijski uzrokovana hemosideroza**

Transfuzijski uzrokovana hemosideroza kasna je i rijetka komplikacija transfuzijskog liječenja koja je ograničena na skupinu bolesnika s nasljednim poremećajem hemoglobina. Uzrok je hemosideroze taloženje željeza u parenhimne organe bolesnika liječenih s eritrocitnim pripravcima. Najčešće se opaža u bolesnika s hemoglobinopatijama koji su primili više od 100 eritrocitnih pripravaka. Nakupljanje počinje već nakon 10-15 doza.



Zbog taloženja u parenhimne organe bolesnik ima poremećaje funkcije gušterače, jetre, srca i odgovarajuće simptome vezane uz disfunkciju navedenih organa.

Dijagnoza se postavlja prema kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima; ↑ferritin. Liječenje se provodi deferoksaminom (5, 18).

## 1.5. Ispitivanje transfuzijskih reakcija

Ispitivanje transfuzijskih reakcija provodi se nakon svake prijavljene transfuzijske reakcije i nakon svake sumnje ili pak kliničkih simptoma.

### *Imunohematološka ispitivanja*

Najrašireniji je antiglobulinski ili Coombsov test. Antiglobulinski reagensi jesu protutijela na ljudska IgG protutijela i C3 komponente komplemента. Ona aglutiniraju eritrocite obložene IgG protutijelima i/ili komplementom i uzrokuju vidljivu aglutinaciju. U indirektnom antiglobulinskom testu (IAT) testnim eritrocitima s poznatim antigenima određuje se prisutnost iregularnih protutijela u serumu ili plazmi bolesnika. U direktnom antiglobulinskom testu (DAT) određuje se prisutnost protutijela ili C3 komponente komplemента koja su in vivo vezana na eritrocite.

Ovim postupcima treba ispitati postoji li hemolitička reakcija i je li transfuzijsko liječenje bilo njezin uzrok. Ono se provodi s prijetransfuzijskim i poslijetransfuzijskim uzorcima krvi, a uključuje:

- ponovno određivanje AB0 i Rh antigena primatelja i pripravka;
- ispitivanje prisutnosti iregularnih protutijela u bolesnikovu serumu primjenom IAT-a;
- ispitivanje protutijela ili komplemента vezanih za eritrocite bolesnika DAT-om;
- odvajanje protutijela od bolesnikovih eritrocita i određivanje njihovih značajki (8).

### *Test na anti-HLA protutijela*

Antigeni HLA nalaze se na membranama stanica s jezgrom. Antigeni HLA razreda I prisutni su na većini stanica, dok su HLA razreda II samo na membranama limfocita B, aktiviranih limfocita T, endotelnih stanica i još ponekih. Protutijela anti-HLA nisu urođena nego stečena i nastaju imunizacijom na tuđe antigene HLA. Mogu nastati u trudnoći, nakon

transfuzije ili nakon presadbe tkiva i organa. Mogu izazvati teške poslijetransfuzijske reakcije na AB0 podudarnu, ali HLA nepodudarnu transfuziju pune krvi, trombocita ili leukocita (8).

#### *Mikrobiološka obrada*

U sumnji na bolesnikovu zarazu kontaminiranim krvnim pripravkom treba napraviti kulturu iz uzorka pripravka koji je transfudiran i hemokulturu od bolesnikove krvi. Bakterijska zaraza dokazuje se pozitivnim kulturama s istom vrstom mikroorganizma u pripravku i bolesnikovoj krvi te u drugim njegovim pripravcima kada su oni kontaminirani (8).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA**

Cilj istraživanja je:

1. Utvrditi vrste transfuzijskih reakcija s najvećom pojavnošću u KBC-u Split.
2. Utvrditi povezanost vrste transfuzijske reakcije i krvnog pripravka.
3. Utvrditi vjerojatnost ponavljanja transfuzijskih reakcija u istog bolesnika.
4. Utvrditi udio transfuzijskih reakcija s iregularnim imunohematološkim testovima.

Kao hipotezu istraživanja smo postavili da su alergijske reakcije blage kliničke slike najzastupljenije u ukupnom broju prijavljenih reakcija u KBC-u Split, te da vrsta krvnog pripravka nije u korelaciji s vrstom transfuzijske reakcije.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su bolesnici, primatelji krvi i krvnih pripravaka s prijavljenim transfuzijskim reakcijama u razdoblju 2019.-2020. godine u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split. Ispitivanjem je obuhvaćeno 130 bolesnika s registriranom poslijetransfuzijskom reakcijom. Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964–2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je istraživanje rješenjem broj 500-03/21-01/92.

### **3.2. Ustroj istraživanja**

Istraživanje je oblikovano prema načinu dobivanja podataka kao opservacijsko, a obzirom na vremensku orijentaciju kao retrospektivno istraživanje.

### **3.3. Metode istraživanja**

U istraživanju su korišteni podatci iz informatičkog sustava e-Delphyn o primljenim krvnim pripravcima, prijavljenim transfuzijskim reakcijama i rezultatima obrade istih. U sklopu obrade ovisno o vrsti transfuzijske reakcije potrebno je uraditi imunohematološke, biokemijske testove, mikrobiološku obradu krvnog pripravka, hemokulturu bolesnika i test na anti-HLA protutijela. U istraživanju se koriste deskriptivne statističke metode.

### **3.4. Statistička analiza**

Podaci su se unosili u Excel i statistički obradili u računalnom programu SPSS verzije 20 (SPSS inc., Armonk, N.Y., USA). Tijekom statističke obrade koristili smo se Mann-Whitneyevim testom,  $\chi^2$ -testom i Kruskal-Wallis testom. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $P < 0,05$  i prikazani u tablicama.

## **4. REZULTATI**

Od početka 2019. godine do kraja 2020. godine u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split registrirano je 130 ispitanika medijana životne dobi 67.5 godina (Q1-Q3:54-77;min-maks:1-92) s poslijetransfuzijskom reakcijom. Od ukupnog broja bilo je 79 (61%) muškaraca i 51 (39%) žena. Medijan životne dobi muškaraca iznosio je 68 godina (Q1-Q3:57-76;min-maks1-92), a žena 66 godina (Q1-Q3:55-77;min-maks1-91). Nije bilo statistički značajne razlike životne dobi muškaraca i žena ( $Z=0,925;P=0,355$ ) Mann-Whitney test. U Tablici 1 prikazani su ispitanici prema spolu i dobi u odnosu na primljeni krvni pripravak.

**Tablica 1.** Prikaz broja (%) ispitanika prema spolu i medijana (Q1-Q3:min-maks) životne dobi ispitanika u odnosu na primljeni krvni pripravak u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split

	Krvni pripravci				P
	KSL <sup>a</sup> (N=62)	SSPL <sup>b</sup> (N=33)	KT <sup>c</sup> (N=19)	Kombinacija <sup>d</sup> (N=16)	
Spol					0,454*
Žene	28(45)	10(30)	6(32)	7(44)	
Muškarci	34 (55)	23(70)	13(68)	9(56)	
Dob(godine)	69,5(57-79; 1-92)	69(52-76; 14-91)	64(48-70; 8-86)	64,5(49-80; 1-88)	0,292†

\*  $\chi^2$ test

† Kruskal-Wallis test

<sup>a</sup> koncentrat eritrocita sa smanjenim brojem leukocita

<sup>b</sup> svježe smrznuta plazma

<sup>c</sup> koncentrat trombocita

<sup>d</sup> iz ove grupe ispitanika (N=16) 7 ispitanika je dobilo kombinaciju KSL i SSPL, 6 ispitanika je dobilo KSL i KT, a 3 ispitanika su dobila KSL, SSPL i KT

Razdioba ispitanika prema spolu nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na vrstu primljenih krvnih pripravaka ( $\chi^2=2,6; P=0,454$ , Tablica 1).

Životna dob ispitanika nije se statistički razlikovala u odnosu na primljeni krvni pripravak ( $\chi^2 =3,73; P=0,292$ , Tablica 1).

U Tablici 2 prikazane su vrste poslijetransfuzijskih reakcija ukupno i u odnosu na primljeni krvni pripravak.



**Tablica 2.** Prikaz broja ispitanika (%) prema vrsti poslijetransfuzijske reakcije (PTR) u odnosu na primljeni krvni pripravak u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split

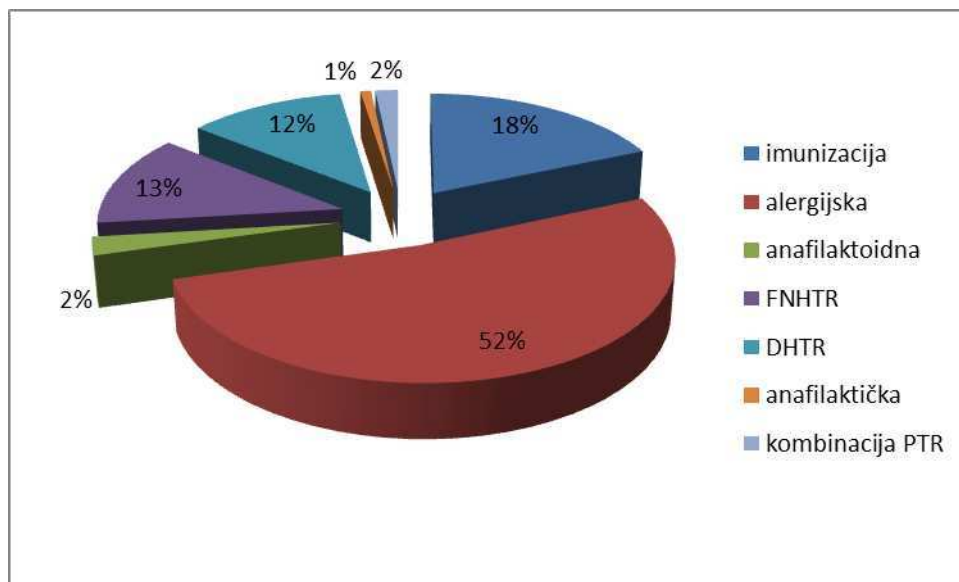
Vrsta PTR:	Ukupno	Krvni pripravak			
		KSL	SSPL	KT	Kombinacija
Imunizacija	22(18,5)	21(38,9)	0	1(5,6)	0
Alergijska	62(52,1)	10(18,5)	31(100)	11(61,1)	10(62,5)
Anafilaktoidna	3(2,5)	1(1,9)	0	2(11,1)	0
FNHTR <sup>a</sup>	15(12,6)	11(20,4)	0	2(11,1)	2(12,5)
DHTR <sup>b</sup>	14(11,8)	11(20,4)	0	0	3(18,8)
Anafilaktička	1(0,8)	0	0	0	1(6,2)
Kombinacija PTR <sup>c</sup>	2(1,7)	0	0	2(11,1)	0

<sup>a</sup> febrilna nehemolitična transfuzijska reakcija

<sup>b</sup> odgođena hemolitička transfuzijska medicina

<sup>c</sup> kombinacija PTR u sebi sadrži dvije osobe s alergijskom i FNHTR

Na Slici 2. prikazane su vrste poslijetransfuzijske reakcije (%) u ispitivanoj skupini.



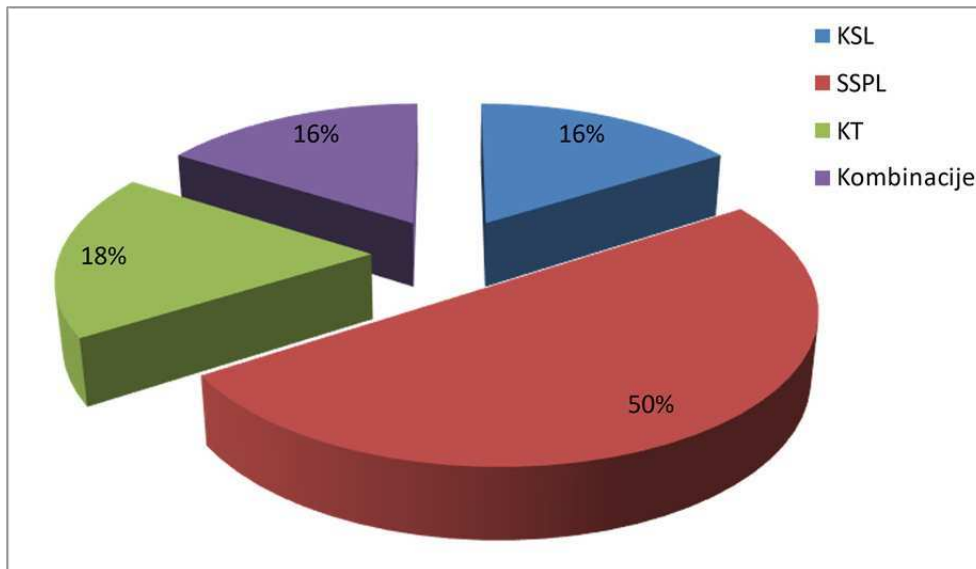
**Slika 2.** Prikaz udjela vrste PTR (%) u skupini ispitanika u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split

Najviše zastupljenih u ukupnom broju ispitanika su alergijske. Bilo ih je 62(52,1%).

Svi ispitanici sa SSPL pripravkom (N=31) su imali alergijsku reakciju. U ispitanika s KT krvnim pripravkom najveći broj njih 11 je imalo alergijsku reakciju.

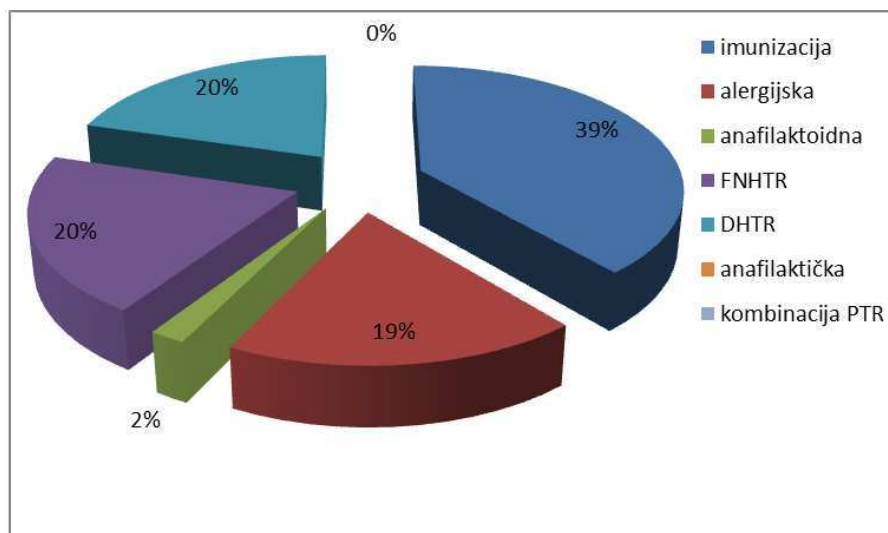
U ispitanika sa kombiniranim krvnim pripravkom najveći broj njih 10 (62%) je imalo alergijsku reakciju. U skupini ispitanika sa KSL najveći broj njih 21 (39%) je imalo imunizaciju, dok su alergijska reakcija, FNHTR i DHTR podjednako zastupljene.

S obzirom na to da je najviše bilo alergijskih reakcija, uočili smo da je od ukupnog broja alergijskih reakcija (N=62) najveći broj njih 31 (50%) primilo krvni pripravak SSPL. Na Slici 3. prikazana je razdioba ispitanika prema krvnom pripravku u skupini ispitanika sa alergijskim reakcijama.



**Slika 3.** Prikaz udjela ispitanika prema primljenom krvnom pripravku u skupini ispitanika sa alergijskom reakcijom

S obzirom na to da je kod KSL pripravaka najveći broj ispitanika imao imunizaciju, prikazali smo na Slici 4. razdiobu ispitanika prema vrsti PTR u skupini ispitanika koji su primili KSL.



**Slika 4.** Prikaz udjela ispitanika prema vrsti PTR u skupini ispitanika koji su primili KSL

Od ukupnog broja ispitanika (N=117) njih 106 (90%) je imalo blagu kliničku sliku, a 11(10%) tešku. Od 11 ispitanika njih 6 s teškom kliničkom je imalo FNHTR, 3 je imalo anafilaktoidnu, a po 1 su imali alergijsku i anafilaktičku.

U Tablici 3 prikazan je medijan (min-maks) broja prethodno primljenih doza prema PTR. Medijan broja primljenih doza iznosi 8 (min-maks1-660). Analizom broja primljenih doza nismo dokazali statistički značajnu razliku u odnosu na PTR ( $\chi^2 = 5$ ;  $P=0,543$ ).

**Tablica 3.** Prikazan je medijan (min-maks) broja prethodno primljenih doza prema PTR

Vrsta PTR:	Broj primljenih doza
Imunizacija	13(1-59)
Alergijska	7(1-660)
Anafilaktoidna	11(9-166)
FNHTR	9(1-292)
DHTR	11,5(3-141)
Anafilaktički	40
Kombinacija PTR	150 (8-292)

U 8 ispitanika (6%) nastala je ponovljena reakcija:

- imunizacija kod jedne osobe koja je dobila KSL
- DHTR kod jedne osobe koja je dobila KT
- FNHTR i DHTR kod dvije osobe koje su dobile kombinaciju pripravaka

- Alergijska reakcija kod jedne osobe koja je dobila KSL, kod dvije osobe koje su dobile SSPL te kod jedne osobe koja je dobila KT

Mikrobiologija je rađena u 23 ispitanika i u svih je bila negativna.

Od 23 ispitanika:

- 6 ispitanika(26%) je imalo alergijsku reakciju,
- 1(4%) ispitanik je imao anafilaktoidnu,
- 14(61%) ispitanika je imalo FNHTR,
- 2(9%) ispitanika su imala kombinaciju alergijske i FNHTR.

Od 39 ispitanika kojima je napravljen test na anti-HLA njih 4(10%) je imalo pozitivnu vrijednost, a 35(90%) negativnu vrijednost. Od 4 ispitanika s pozitivnom vrijednosti, 2 ih je imalo alergijsku, jedan FNHTR i 1 kombinaciju alergijske i FNHTR. Od 35 ispitanika s negativnom vrijednosti njih 21(60%) je imalo alergijsku, 11(31%) je imalo FNHTR, a njih 3(9%) ostale.

Imunohematološkim ispitivanjima smo u 129 ispitanika dobili da je :

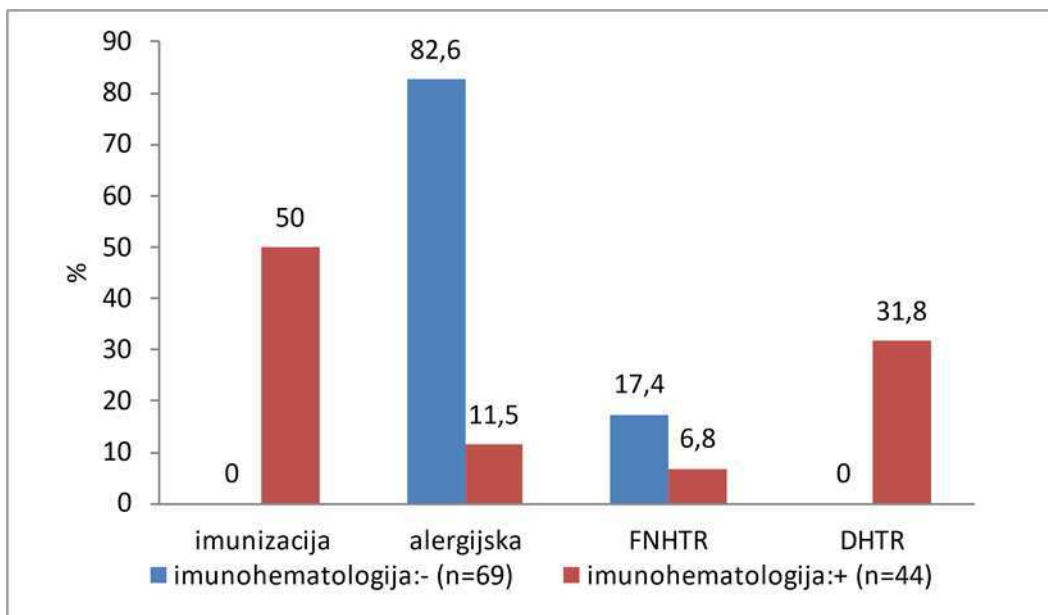
- 10 ispitanika (7,8%) imalo IAT- i DAT+
- 83 ispitanika (64,3%) imalo IAT- i DAT-
- 11 ispitanika (8,5%) imalo IAT+
- 18 ispitanika (14%) imalo IAT+ I DAT+
- 7 ispitanika (5,4%) imalo IAT+ i DAT-

Iz gore navedenih podataka razvidno je da smo u 83(64%) ispitanika imali negativnu imunohematologiju, a u 46(36%) pozitivnu. U Tablici 4 prikazan je broj ispitanika prema PTR u odnosu na imunohematološki nalaz.

**Tablica 4.** Prikaz broja ispitanika prema PTR u odnosu na imunohematološki nalaz

Vrsta PTR:	Imunohematološki nalaz	
	Negativan	Pozitivan
Imunizacija	0	22(50)
Alergijska	57(77)	5(11,4)
Anafilaktoidna	3(4,1)	0
FNHTR	12(16,2)	3(6,8)
DHTR	0	14(31,8)
Anafilaktički	1(1,4)	0
Kombinacija PTR	1(1,4)	0

Zbog veličine uzorka usporedit ćemo PTR imunizacije, alergijsku, FNHTR i DHTR (N=113) u odnosu na imunohematologiju (Slika 5). Razdioba bolesnika prema PTR statistički se značajno razlikovala u odnosu na imunohematološki nalaz (pozitivan, negativan) ( $\chi^2 = 83,6$ ;  $P < 0,01$ ). Nijedan od ispitanika s imunizacijom i DHTR nije imao negativan imunohematološki nalaz. Udio ispitanika s alergijskom reakcijom kod negativnih imunohematoloških testova 7 puta je veći nego u skupini ispitanika s pozitivnim imunohematološkim testom. Udio ispitanika s FNHTR za 2,6 puta je veći u skupini negativnih nego pozitivnih.



**Slika 5.** Prikaz udjela ispitanika prema PTR imunizacija, alergijska, FNHTR i DHTR u odnosu na imunohematološke testove (negativno, pozitivno)

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju analizirani su ispitanici s prijavljenim transfuzijskim reakcijama u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split. Dobiveni rezultati se poklapaju i s dosadašnjim studijama kao i ovoj provedenoj u bolnici u Lodzu (27). FNHTR i alergijska poslijetransfuzijska reakcija su češće pojavnosti posebice nakon primanja koncentrata trombocita u odnosu na koncentrat eritrocita. Primjena koncentrata trombocita češće je izazivala alergijsku nego FNHTR, dok je primjena svježe smrznute plazme najčešće izazivala alergijsku reakciju (27). U studiji provedenoj u Sao Paolu nije bilo statistički značajne razdiobe ispitanika prema spolu kao ni prema životnoj dobi (28). Utvrđeno je da je 87,3 % reakcija bilo blage kliničke slike, a svega 1,4% teške kliničke slike. Ostatak od 11,3 % imao je umjerenu kliničku sliku. FNHTR i alergijska reakcija obuhvatile su gotovo 95% svih prijavljenih poslijetransfuzijskih reakcija (28). U američkoj studiji hemovigilancije utvrđeno je da je 46,8 % bilo alergijskih, 36,1% FNHTR i 6,3% imunizacije. Gotovo 83% reakcija razvijenih na svježe smrznutu plazmu, i 83% na pripravke trombocita bilo je alergijske prirode (29).

Alergijske reakcije nastaju nakon transfuzija svih krvnih pripravaka, jer u svima ima dovoljno plazme s čijim sastojcima mogu reagirati bolesnikova protutijela. FNHTR su uz alergijske najčešće transfuzijske reakcije i čine 43 do 73% svih reakcija (8).

Naše dvogodišnje retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 130 ispitanika, te je utvrđeno da nije bilo statistički značajne razlike ni po spolu niti prema dobi u odnosu na primljeni krvni pripravak, što se poklapa s prethodnim istraživanjem (28). Utvrđeno je da je transfuzijska reakcija s najvećom pojavnosću bila alergijska (52,1%), potom imunizacija (18,5%) i FNHTR (12,6%) čime smo potvrdili našu hipotezu. Svi ispitanici s primljenom svježe smrznutom plazmom imali su alergijsku reakciju (50% od svih alergijskih) kao i 61% ispitanika s primljenim pripravkom krvnih trombocita, što potvrđuju i prethodna istraživanja (27, 29). Blagu kliničku sliku imalo je 90% ispitanika, što potvrđuje prethodno istraživanje (28). Medijan broja primljenih pripravaka po ispitaniku iznosio je 8. Analizom broja primljenih doza nismo dokazali statistički značajnu razliku u odnosu na poslijetransfuzijsku reakciju. U našem istraživanju u svega 8 bolesnika (6%) nastala je ponovljena reakcija, a u 50 % ponovila se alergijska reakcija.

Ovim istraživanjem obuhvaćena je i obrada imunohematološkog testiranja. Od 129 ispitanika 64% su imali negativnu imunohematologiju, a 36% pozitivnu. Razdioba bolesnika prema poslijetransfuzijskoj reakciji statistički se značajno razlikovala u odnosu na

imunohematološki nalaz. Nijedan od ispitanika sa imunizacijom i DHTR nije imao negativan imunohematološki nalaz. Time je potvrđeno da je za dijagnozu DHTR i imunizacije nuždan pozitivan DAT, često kao i jedini nalaz (8).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na važnost prijetransfuzijskog testiranja, kao i važnost leukoredukcije pri proizvodnji krvnih pripravaka. Također, potvrđuju i važnost premedikacije antihistaminicima i kortikosteroidima zbog sprječavanja alergijskih reakcija u ispitanika kojima se reakcija već jednom pojavila. Ovim istraživanjem dokazali smo da je sigurnost transfuzijskog liječenja u KBC-u Split u razini američkih i europskih standarda liječenja krvnim pripravcima.



## **6. ZAKLJUČCI**

Na osnovi rezultata dobivenih istraživanjem možemo zaključiti sljedeće:

1. Alergijska transfuzijska reakcija blage kliničke slike ima najveću pojavnost u KBC-u Split.
2. Pripravci plazme u svim slučajevima i pripravci trombocita u 61 % slučajeva uzrokovali su alergijsku reakciju.
3. Vjerojatnost ponavljanja reakcije je svega 8%, uglavnom alergijske reakcije.
4. Utvrđena je statistički značajna povezanost vrste poslijetransfuzijske reakcije i iregularnog imunohematološkog testa gdje su sve imunizacije i DHTR imale pozitivnu imunohematologiju.
5. Analizom broja primljenih doza nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na vrstu poslijetransfuzijske reakcije.

## **7. LITERATURA**

1. Blajchman MA. Definition of transfusion medicine. *Transfus Med Rev.* 2002;16:85
2. Blundell, J. Observations on transfusion of blood by Dr. Blundell with a description of his gravitator. *Lancet.* 1828;9:321-4.
3. Giangrande PLF. The history of blood transfusion. *Br J Haematol.* 2000;110:758–67
4. Pravilnik o posebnim tehničkim zahtjevima za krv i krvne pripravke, *Narodne novine*, br. 80/07, 79/13 i 13/16.
5. Bowman R, Clay M, Therkelsen D i sur. Donor attitudes about exporting and importing blood. *Transfusion.* 1997;37:913-20.
6. Bergmann H. Blood component therapy: differential indication for erythrocyte transfusion. *Infusionsther Klin Ernahr.* 1980;7(4):184-9.
7. Basu D, Kulkarni R. Overview of blood components and their preparation. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):529-37.
8. Grgičević D. i sur. *Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi.* Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
9. Cobain TJ. Fresh blood products manufacture, issue, and use: a chain of diminishing returns? *Transfus Med Rev.* 2004;18:279-92.
10. Sović D. Reakcija na eritrocitne pripravke. U: Golubić Čepulić B i sur. *Liječenje eritrocitnim krvnim pripravcima.* Zagreb: Zavod za kliničku transfuziologiju KBC-a Zagreb; 2002. str. 99-109.
11. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205-13.
12. Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2003.
13. Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *Am Fam Physician.* 2011;83(6):719-24.
14. American Association of Blood Banks. Blood component Descriptions. U: Brecher ME, editor. *Technical Manual.* 14. izdanje. Bethesda (MD): AABB; 2003. str. 164-70.
15. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):922-34.
16. Grgičević D. i Vuk T. *Imunohematologija i transfuzijska medicina.* Zagreb: Medicinska naklada; 2000.g.
17. Beal PL, Bruyer M, Deneys Y i sur. Bedside transfusion error. *Vox Sang.* 1994;66:117-21.

18. Bojanić I. Postupak u slučaju transfuzijskih reakcija. 1. Izdanje. KBC Zagreb; 2012. 1-21 str.
19. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid R, Cohn C, Dunbar NM i sur. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2016;388(10061):2825-36.
20. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol*. 1999;6(6):420-6.
21. Ezidiegwu CN, Laurenstein KJ, Rosales LG i sur. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;44:30-5.
22. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reaction., *Curr Opin Hematol*. 2003;10:419-23.
23. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019;133(17):1840-53.
24. Palavecino E, Yomtovian R. Risk and prevention of transfusion-related sepsis. *Curr Opin in Hematol*. 2003;10:434-9.
25. Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-Transfusion Purpura: Current Perspectives, *J Blood Med*. 2019;10:405-15.
26. Davey RJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. *Immunol Invest*. 1995;24(1-2):431-4.
27. Timler D, Klepaczka J, Kasielska-Trojan A, Bogusiak K. Analysis of complications after blood components' transfusions. *Pol Przegl Chir*. 2015;87(4):166-73.
28. Grandi JL, Cabrera Grell M, Nema Areco KC, Barbosa DA. Hemovigilance: the experience of transfusion reaction reporting in a Teaching Hospital. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;28;52:e03331.
29. Harvey AR, Basavaraju SV, Whang Chung K, Kuehnert MJ. Transfusion-related adverse reactions reported to the national healthcare safety network hemovigilance module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion*. 2015;55(4):709-18.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi istraživanja:** Utvrditi vrste transfuzijskih reakcija s najvećom pojavnošću u KBC-u Split, te povezanost vrste transfuzijske reakcije i krvnog pripravka koji je reakciju izazvao. Utvrditi vjerojatnost ponavljanja reakcije kod istog bolesnika, te udio transfuzijskih reakcija s iregularnim imunohematološkim testovima.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su bolesnici, primatelji krvi i krvnih pripravaka s prijavljenim transfuzijskim reakcijama u razdoblju 2019.-2020. godine u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split. U istraživanju su korišteni podatci iz informatičkog sustava e-Delphyn. U sklopu obrade ovisno o vrsti transfuzijske reakcije urađeni su imunohematološki testovi, biokemijski testovi, mikrobiološka obrada krvnog pripravka, hemokultura bolesnika i test na anti-HLA protutijela.

**Rezultati:** Od 2019.-2020. godine u Zavodu za transfuziju KBC-a Split registrirano je 130 ispitanika medijana životne dobi 67.5 godina s poslijetransfuzijskom reakcijom. Nije bilo statistički značajne razlike životne dobi muškaraca i žena ( $P=0,355$ ). Najviše ispitanika imalo je alergijsku reakciju 52,1%, potom imunizaciju 18,5% te FNHTR 12,6%. 90% ih je imalo blagu kliničku sliku. Razdioba ispitanika prema spolu nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na vrstu primljenih pripravaka ( $\chi^2=2,6; P=0,454$ ). Svi ispitanici kojima je transfudirana svježe smrznuta plazma su imali alergijsku reakciju, što je uzrokovalo 50% ukupnog broja alergijskih reakcija. U ispitanika s primljenim koncentratom trombocita njih 61% je imalo alergijsku reakciju, dok je kod ispitanika sa primljenim kombiniranim krvnim pripravcima najveći broj njih 62% je imalo alergijsku reakciju. U 6% ispitanika nastala je ponovljena reakcija, te se u pola od njih ponovila alergijska reakcija. Imunohematološkim testiranjem ukupno 36% ispitanika imalo je pozitivne testove. Razdioba bolesnika prema transfuzijskoj reakciji statistički se značajno razlikovala u odnosu na imunohematološki nalaz (pozitivan, negativan) ( $\chi^2=83,6; P<0,01$ ). Nijedan od ispitanika sa imunizacijom i DHTR nije imao negativan imunohematološki nalaz. Analizom broja primljenih pripravaka nismo dokazali statistički značajnu razliku u odnosu na transfuzijsku reakciju ( $P=0,543$ ).

**Zaključci:** Rezultati ovog istraživanja ukazuju na važnost prijetransfuzijskog testiranja, kao i važnost leukoredukcije pri proizvodnji krvnih pripravaka. Također, potvrđuje da je sigurnost transfuzijskog liječenja u KBC-u Split, u skladu s američkim i europskim standardima.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** To determine the types of transfusion reactions with the highest incidence in KBC Split, and the relationship between the type of transfusion reaction and the blood product that caused such reaction. To determine the probability of recurrence in the same patient, and the proportion of transfusion reactions with irregular immunohematological tests.

**Subjects and methods:** Data subjects are patients, recipients of blood and blood products with reported transfusion reactions in the period 2019-2020 in the Institute for Transfusion Medicine, University Hospital of Split. e-Delphyn information system data was used in the research. As part of the treatment, depending on the type of transfusion reaction, it is necessary to perform immunohematological tests, biochemical tests, microbiological processing of the blood preparation, the patient's blood culture and the test for anti-HLA antibodies.

**Results:** From 2019-2020, 130 data subjects with an average age of 67.5 years with a post-transfusion reaction were registered in the Institute for Transfusion of University Hospital of Split. There was no statistically significant difference in the age of men and women ( $P = 0.355$ ). Most data subjects had an allergic reaction 52.1%, followed by immunization 18.5% and FNHTR 12.6%. 90% of them had a mild clinical picture. The distribution of data subjects by sex did not differ statistically significantly in relation to the type of preparations received ( $\chi^2 = 2.6$ ;  $P = 0.454$ ). All data subjects with fresh frozen plasma had an allergic reaction, which caused 50% of the total number of allergic reactions. In subjects with received platelet concentrate, 61% of them had an allergic reaction, while in subjects with received combined blood products, the largest number of them 62% had an allergic reaction. A repeated reaction occurred in 6% of data subjects, and in half of them an allergic reaction recurred. Immunohematological testing a total of 36% of data subjects had positive tests. The distribution of patients according to the transfusion reaction was statistically significantly different in relation to the immunohematological finding (positive, negative) ( $\chi^2 = 83.6$ ;  $P < 0.01$ ). None of the data subjects with immunization and DHTR had a negative immunohematological finding. By analyzing the number of received preparations, we did not prove a statistically significant difference in relation to the transfusion reaction ( $P = 0.543$ ).

**Conclusion:** The results of this study indicate the importance of pre-transfusion testing, as well as the importance of leukoreduction in the production of blood products. They also

confirm that the safety of transfusion treatment in University Hospital Split is in line with American and European standards.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **Osobne informacije:**

Ime i prezime: Marija Dundić

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 8. Ožujka 1996. godine, Split

Adresa stanovanja: Kralja Zvonimira 23, 21000 Split

Telefon: 0953957444

E-mail: [maredundic@gmail.com](mailto:maredundic@gmail.com)

## **Obrazovanje:**

2002.-2010. Osnovna škola Manuš, Split

2010.-2014. IV. gimnazija "Marko Marulić", Split

2014.-2021. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, studijski program medicina

## **Materinski jezik:**

Hrvatski jezik

## **Znanja i vještine:**

Engleski jezik (aktivno)

Vozačka dozvola B kategorije

## **Aktivnosti:**

2017.-2019. sudjelovanje i volontiranje na skupu predavanja i volontiranja „Praktična znanja za studente“, Split

2017. sudjelovanje na „the Tenth ISABS Conference“, Dubrovnik

2017. sudjelovanje na „St. Catherines Hospital Symposium on Advanced Orthopedic Treatment of OI“, Zabok