

Umjetna krv

Katalinić, Sanja

Source / Izvornik: **Medicina, 2005, 42(41), 165 - 168**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:082522>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



UMJETNA KRV

ARTIFICIAL BLOOD

Nataša Katalinić

SAŽETAK

“Umjetnu krv” tvori grupa tvari koje obnašaju ulogu hemoglobina u organizmu odnosno imaju svojstvo prijenosa kisika pa bi ispravan naziv za tu grupu tvari bio umjetni prenositelji kisika. Istraživanja su usmjerena prema proizvodnji otopina hemoglobina, perfluorokarbonskih spojeva i hemoglobina inkapsuliranog unutar liposoma. Svaki od proizvoda ima svoje prednosti i nedostatke. Budući da ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti nije privedeno kraju, ni jedan proizvod nije u kliničkoj upotrebi. Zadnjih godina, međutim, klinička su ispitivanja uvelike uznapredovala. Osnovna je namjera stvoriti “umjetnu” jedinicu koncentrata eritrocita. Indikacije su primjene umjetnih prenositelja kisika i koncentrata eritrocita istovjetne. Međutim, klinička primjena umjetnih prenositelja kisika bila bi indicirana posebno u stanjima kada je transfuzija koncentrata eritrocita otežana, nedostupna ili neodobrena.

KLJUČNE RIJEČI: umjetni prenositelji kisika

Umjetnu krv tvore tvari koje zamjenjuju funkciju pojedinih krvnih komponenata, primjerice eritrocita u transportu kisika.^{1,2} Druge osobitosti krvi poput koagulacije ili imunog odgovora, nisu svojstvene tim proizvodima. Stoga se često upotrebljavan naziv “umjetna krv” smatra neodgovarajućim.^{3,4} Prikladniji je naziv *artificial oxygen carriers* – umjetni prenositelji kisika.

Umjetni prenositelji kisika rabili bi se kao alternativa transfuziji alogenične krvi ili radi poboljšanja oksigenacije tkiva i funkcije organa s marginalnom opskrbom kisika.^{4,5} Te bi tvari trebale posjedovati sljedeća svojstva: dostupnost, sigurnost, djelotvornost.

ABSTRACT

“Artificial blood” represents a group of substances that play the role of hemoglobin in the organism, i.e., have the capacity to transport oxygen, and thus the adequate name for this group of substances would be “artificial oxygen carriers”. Research is aimed at the production of stroma free hemoglobin, perfluorocarbon substances and the liposome-encapsulated hemoglobin. Each product has its advantages and limitations. As the establishment of efficacy and safety of these products is not yet complete, none of them has so far achieved market approval. However, in the last decade, considerable progress has been made in their development. The main intention is to create an artificial unit of red cell concentrate. Indications for the use of artificial oxygen carriers and red blood concentrate are the same. However, the clinical application of artificial oxygen carriers would be principally indicated in all situations where the transfusion of red cell concentrate is difficult, unattainable or unapproved.

KEY WORDS: artificial oxygen carriers

Ideja o proizvodnji “umjetne krvi” prisutna je već osamdesetak godina.⁶

Sellard i sur. (1916.) infundiraju otopinu liziranih eritrocita u ljude kako bi procijenili toleranciju hemolizirane krvi.⁷

Amberson i sur. (Memphis, 1933.) u mačke i pse infundiraju goveđi hemolizat. Životinje umiru nakon 5–6 sati zbog renalne disfunkcije i poremećaja koagulacije.⁷

Nakon godina istraživanja Rabiner i sur. (Chicago) proizvode hemoglobin bez strome (stroma free Hb) koji Savitski i sur. infundiraju 1978. (250 mL – 16 g Hb) u osam zdravih dobrovoljaca. Nakon primjene otopine hemoglobina, javila se prolazna renalna disfunkcija, arterijska hipertenzija i abdominalni bolovi.⁷

Polovicom osamdesetih godina prošloga stoljeća istraživanja poprimaju meteorski zamah.⁷

Prvi je povod epidemija HIV-infekcije. Zbog žrtava transfuzijom prenete bolesti, testiranje HIV-a uvodi se kao obvezno u testiranju krvnih pripravaka.⁷ (U

Ustanova: Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za transfuzijsku medicinu

Prispjelo: 15.4.2005.

Prihvaćeno: 22.4.2005.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Nataša Katalinić, dr. med., Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za transfuzijsku medicinu, Cambierieva 17, 51000 Rijeka. Tel./faks: 051/335-628; e-mail: transfuzija@kbc-rijeka.hr

Hrvatskoj je anti-HIV testiranje krvi i krvnih pripravaka uvedeno 1987.⁴).

Drugi je povod financijska podrška američke vojske i NASA-e. Zbog terorističkih akcija, ratova i dr., nametnula se potreba za pripravkom koji je brzo dostupan, ima duži vijek upotrebe, čuva se na sobnoj temperaturi.^{7,8} U takav se tijekom istraživanja uključila i privatna industrija.⁸ U svijetu se u ove proizvode godišnje ulaže 30 milijardi američkih dolara.⁹

U ispitivanjima umjetnih prenositelja kisika nalaze se tri oblika:

1. otopine hemoglobina
2. perfluorkarbonski spojevi
3. hemoglobin inkapsuliran u liposomima.

1. OTOPINE HEMOGLOBINA

U otopinama hemoglobina (hemoglobin oxygen carriers – HbOC) ispituju se tri izvora hemoglobina: prestarjeli ljudski eritrociti, goveđi eritrociti i hemoglobin dobiven rekombinatom tehnologijom.³

Zbog potencijalnih štetnih svojstava slobodnog hemoglobina u plazmi, nastoji se modificirati molekula hemoglobina tako da se dulje zadržava u cirkulaciji, prenosi adekvatne količine kisika i ostane netoksična.^{2,3}

Nekoliko je metoda modifikacije hemoglobina:

- modifikacija površine molekule hemoglobina⁷
- križno vezanje unutar molekule hemoglobina – *cross linked* hemoglobin^{7,9}
- polimerizacija hemoglobina^{7,10,11}

Za kliničku upotrebu odobren je jedino Hemopure u Južnoafričkoj Republici.¹²

2. PERFLUOROKARBONSKI SPOJEVI

Perfluorokarbonski su spojevi (PFC) linearni ili ciklički ugljikohidratni spojevi u kojima je veći dio atoma vodika zamijenjen fluorom.

Svojstva su tih spojeva: kemijska i biološka inertnost, niska viskoznost, otapaju velike količine nepolarnih plinova ($\text{CO}_2 > \text{O}_2 > \text{CO} > \text{N}_2$), ne miješaju se s vodom (za i.v. primjenu pripremaju se emulzije), termostabilnost.^{3,13}

U molekuli hemoglobina kisik se veže kemijskim vezama, dok se u molekuli PFC-a otapa. Količina kisika koji se otopi proporcionalna je parcijalnom tlaku kisika (pO_2) te će se veće količine prenijeti što je veći volumen kisika u udahnutom zraku (FiO_2).¹³

Za veterinarsku upotrebu odobren je Oxypure (Biopure) u Južnoafričkoj Republici.¹²

3. HEMOGLOBIN INKAPSULIRAN U LIPOSOMIMA

Hemoglobin inkapsuliran u liposomima (Liposome encapsulated hemoglobin – LEHb) nalazi se u pretkliničkom ispitivanju. Ispitivanjem se nastoji stvoriti "neo-eritrocit" koji prenosi i otpušta kisik poput eritrocita.³

MOGUĆNOSTI KLINIČKE PRIMJENE:

Šok /trauma^{6,7, 8,14,15}

Hemodilucija – kardiopulmonarni *by pass*,^{4,8} primjena u terapiji septičnog šoka?

Tlak / perfuzija – reperfuzija ishemičnog tkiva, inflamiranog tkiva, perfuzija *ex vivo* organa⁸

Eritropoeza (stimulacija)⁸

*Maligna bolest*⁸

Tablica 1. Svojstva otopina hemoglobina¹

Table 1. Characteristics of hemoglobin-based oxygen carriers¹

<i>Prednosti upotrebe HbOC-a</i>	<i>Nedostaci upotrebe HbOC-a</i>
visok kapacitet za O_2 i CO_2	kratko zadržavanje u cirkulaciji (12 h – 2 dana)
djelovanje pri fiziološkom pO_2	potencijalna renalna toksičnost (nemodificirani hemoglobin)
onkotska aktivnost	vazoaktivnost
odsutnost eritrocitnih antigena	autooksidacija
Produženi poluživot	pojačavanje sepse (?) (hemoglobin kao izvor željeza podržava rast bakterija)
inaktivacija patogenih mikroorganizama	pomak krivulje disocijacije oksihemoglobina u lijevo

HbOC – otopine hemoglobina (hemoglobin-based oxygen carriers); pO_2 – parcijalni tlak kisika

Tablica 2. Svojstva perfluorokarbonskih spojeva^{1,11}
 Table 2. Characteristics of perfluorocarbon-based products^{1,11}

<i>Prednosti upotrebe PFC-a</i>	<i>Nedostaci upotrebe PFC-a</i>
velika mogućnost proizvodnje	nuspojave – simptomi slični gripi, pad trombocita i normalizacija za 7 dana
kapi PFC emulzije (<0,2mikrona) brzo prenose velike količine kisika kroz uske kapilare koje su za eritrocite (7–8 mikrona) prijeko potrebne. Time se povisuje oksigenacija lokalnog tkiva, uključujući miokard	prijeko potreban proces emulzifikacije (pripravak je nestabilan na sobnoj temperaturi)
niska cijena proizvodnje	heterogenost veličine čestica
produženo vrijeme djelovanja	brzi klirens putem RES-a (može remetiti funkciju fagocita i potaknuti otpuštanje citokina i imunomedijatora)
minimalni rizik od infekcije	potreba za visokim FiO ₂
minimalna imunogeničnost	nizak kapacitet transporta O ₂ pri fiziološkim pO ₂

PFC – perfluorokarbonski spojevi; FiO₂ – volumen kisika u udahnutom zraku; pO₂ – parcijalni tlak kisika; RES – retikuloendotelni sustav

Tablica 3. Svojstva hemoglobina inkapsuliranog u liposomima¹
 Table 3. Characteristics of liposome-encapsulated hemoglobin¹

<i>Prednosti</i>	<i>Nedostaci</i>
duže zadržavanje u cirkulaciji	problemi tehnološkog priređivanja uniformno velikih liposoma
hemoglobin je unutar liposoma te ne zahtijeva modifikaciju	uklanjanje RES-om
mogućnost ugradnje drugih tvari (2,3-DPG, methemoglobin reduktaza, sl.)	utjecaj velikih količina fosfatidilholina na organizam

RES – retikuloendotelni sustav; 2,3-DPG – 2,3 difosfoglicerat

Autoimuna hemolitička anemija – AIHA⁶
Kritično ozlijeđene osobe koje odbijaju krv (npr. Jehovini svjedoci).^{10,16}

Ograničenja kliničke primjene:

- Najveći limitirajući čimbenik upotrebe umjetnih prenositelja kisika je vazokonstrikcija koja dovodi do porasta sistemskog i pulmonarnog tlaka.^{17,18}
- Nuspojave: gastrointestinalne tegobe, trombocitopenija
- Dužina djelovanja: ne može se proizvesti umjetni prenositelj kisika čija je retencija u plazmi veća od nekoliko dana, a većini nekoliko sati.^{3,14}
- Visoki troškovi proizvodnje⁷
- Ograničen izvor sirovina.⁷

ZAKLJUČAK

Zbog potencijalnih rizika transfuzijskog liječenja te nedostatka/nedostupnosti odgovarajućih krvnih pripravaka, već se godinama nameće misao o stvaranju "umjetne krvi". U zadnjem su desetljeću istraživanja poprimila meteorski zamah, ali do danas nijedan od ispitivanih proizvoda nije odobren za kliničku upotrebu u Europi (ni u SAD-u). Krv ima raznolika svojstva koja je nemoguće proizvesti izvan ljudskog organizma ili nadomjestiti lijekovima, te konvencionalna transfuzija krvi neće uskoro biti zamijenjena. Međutim, istraživanja o stvaranju "umjetne krvi" kao primarnog cilja, donose mnoge spoznaje o funkciji i svojstvima krvi i otvaraju nove mogućnosti u kliničkoj primjeni krvnih pripravaka.

LITERATURA

1. C. P. Stowell et al. Progress in the development of RBC substitutes. *Transfusion* 2001; 41: 287-299.
2. D. R. Spahn, R. Kocian. What is the status of artificial blood in 2003? *Blood Banking and Transf Med* 2003; 1(2): 54-59.
3. Davey RJ. Overcoming blood shortages: red blood cell and platelet substitutes and membrane modifications. *Curr Hematol Rep.* 2004 Mar; 3(2): 92-96
4. Grgičević D. *Transfuzijska medicina. Med.naklada – Zagreb, 1995: 116*
5. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Oxygen-carrying blood substitutes: a microvascular perspective. *Expert Opin Biol Ther.* 2004; 4(7): 1147-1157.
6. E. E. Moore. Blood Substitutes: The Future is Now. *J Am Coll Surg* 2002: 1-17
7. R. M. Winslow. Blood substitutes. *Adv Drug Del Rev* 2000; 40:131-142
8. S. Sivan, Lotan N. Molecular engineering of proteins with predefined function. Part I: design of a hemoglobin-based oxygen carrier. *Biomol Eng* 2003; 20: 83-90.
9. F. D'Agnillo, Alayash AI. Site-specific modifications and toxicity of blood substitutes. The case of diaspirin cross-linked hemoglobin. *Adv Drug Del Rev* 2000; 40:199-212.
10. S. A. Gould et al. The Life-Sustaining Capacity of Human Polymerized Hemoglobin when Red Cells Might Be Unavailable. *J Am Coll Surg* 2002: 445-452.
11. K. C. Lowe. Fluorinated blood substitutes and oxygen carriers. *J of Fluorine Chemistry* 2001; 109:59-65.
12. Olson SJ et al. NO scavenging and the hypertensive effect of hemoglobin-based blood substitutes. *Free Radical Biol and Med* 2003: 1-13
13. O. P. Habler, Messmer KF. Tissue perfusion and oxygenation with blood substitutes. *Adv Drug Del Rev* 2000; 40: 171-184
14. Schwarz KW, Dulchavsky AS, Silbergleit A. Blood substitutes: An update. *Current Surgery* 2002; 59(4): 378-383
15. J. G. Riess. Blood substitutes and other potential biomedical applications of fluorinated colloids. *Journal of Fluorine Chemistry* 2002; 114: 119-126.
16. Bailey R, Ariga T. The view of Jehovah's Witnesses on blood substitutes. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1998; 26: 571-576.
17. J. R. Pawloski, Stamler JS. Nitric oxide in RBCs. *Transfusion* 2002; 42:1603-1609.
18. Hollan Z. Blood substitutes-current evidence. *Orv Hetil.* 2003; 144(49): 2395-2398.