



Latvijas Neonatologu biedrība

Reģistrācijas Nr. 40008103557
Miera iela 45, Rīga, LV - 1013

Izstrādāja: Latvijas Neonatologu biedrība
Izstrādātas: 2009.gada novembrī
Rediģētas: 2015.gada septembrī

Vadlīnijas asins komponentu pārļiešanai jaundzimušajiem

Procedūras mērķis:

Asins komponentu pārļiešanas mērķis ir novērst jaundzimušajam bērnam tādas klīniskos stāvokļus, kuri saistīti ar asins apjoma, audu oksigenācijas un recēšanas faktoru nepietiekamību.

Vadlīnijās nav iespējams precīzi noteikt visus kritērijus, kuri viennozīmīgi apstiprinātu nepieciešamību veikt asins komponentu pārļiešanu. Tajā pat laikā, stacionāros, kuros vadlīnijas ir izstrādātas, ir būtiski samazinājies veikto transfūziju un to blakņu skaits. Izstrādājot rekomendācijas jāņem vērā lokālās īpatnības un iespējas (I b līmeņa pierādījums, A pakāpes rekomendācija)

Asins komponentu pārļiešana jaundzimušo aprūpē saistīta ar īpašām prasībām pret asins komponentiem un pacienti klīnisku un laboratorisku izvērtēšanu, jo jaundzimušajiem:

- notiek ātrāka dekompensācija kopējā asins tilpuma un asins komponentu svārstību gadījumos;
- ir lēnāki metabolisma procesi;
- ir augstāks asiņošanas risks;
- ir nepieciešams lielāks eritrocītu (Er) daudzums un augstāks hemoglobīna (Hb) līmenis, lai nodrošinātu pilnvērtīgu audu oksigenāciju;
- ir mazāk aktīva imūnā aizsardzība, tādēļ īpaši jāizvērtē CMV infekcijas transmisijas un transfūziju reakcijas „transplantāts pret saimnieku” risks.

Darbības sfēra:

Attiecas uz visu medicīnisko personālu, kurš iesaistīts jaundzimušo medicīniskajā aprūpē.

Prasības personālam:

Asins komponentu pārļiešanu veic reģistrētas ārstniecības personas, kurām ir pamatzināšanas asins komponentu pārļiešanā (transfuzioloģijā).

A. Vispārīgie noteikumi

1. Asins komponentu kvalitatīvie rādītāji:

1.1 **Filtrēšana** (leikocītu skaita samazināšana) samazina iespējamās transfūziju komplikācijas (IV līmeņa pierādījums, C pakāpes rekomendācija):

- HLA alloimunizāciju,
- leikotrofo vīrusu transmisiju, Filtrētu asins komponentu izmantošana ar samazinātu leikocītu skaitu $< 1 \times 10^6$, būtiski samazina CMV transmisijas risku (II b līmeņa pierādījums, A pakāpes rekomendācija),

1.2. **Apstarošana** (T limfocītu inaktivēšana) samazina transfūziju reakcijas.

Apstarotu eritrocītu un trombocītu (Tr) masu izvēlas tajos gadījumos, ja pārļiešanu veic:

- ļoti maza svara bērniem zem 1200g;
- jaundzimušajiem ar imūnsupresīviem stāvokļiem;
- no donora, kurš ir I – II pakāpes radnieks;
- lielā apjomā – asins apmaiņas operācija (AAO) (II b līmeņa pierādījums, B pakāpes rekomendācija).

Apstarotu Er masu jāpārlej 24 stundu laikā.

1.3. **Atmazgāšana** (komponenta atbrīvošana no plazmas olbaltumiem un brīvā K+līmeņa samazināšana)

- Atmazgātu Er masu izvēlas liela apjoma pārļiešanu gadījumos – AAO. Atmazgātu Er masu ir jāpārlej 6 stundu laikā.

- 1.4. Ja vienam un tam pašam recipientam tiek plānota atkārtota asins komponenta pārlišana, vēlams izmantot viena donora asinis, iepriekš par to brīdinot Valsts Asins Donoru Centru (VADC), lai varētu asins preparātu sadalīt vairākos mazāka tilpuma iepakojumos („mikropakās”) (I b līmeņa pierādījums, A pakāpes rekomendācija);
- 1.5. Vienu iepakojumu drīkst izmantot tikai vienam pacientam (I b līmeņa pierādījums, A pakāpes rekomendācija).
2. Asins komponentu derīguma termiņu nosaka pagatavotājs, un tas tiek atzīmēts uz katra komponenta etiķetes. Asins komponentu derīguma termiņi ir atkarīgi no to sagatavošanas veida un uzglabāšanas apstākļiem.
- 2.1. Er masas derīguma termiņš ir ne vairāk par 35 dienām, (I a līmeņa pierādījums, A pakāpes rekomendācija).
Gadījumos, ja bērns ir ar nieru nepietiekamību, pārlišanai plānots liels komponenta apjoms, recipientam ir dokumentēta hiperkaliēmija, nepieciešama strauja pārlišana, ir izmantojama ne vairāk kā 5 dienu veca Er masa.
- 2.2. Tr masas derīguma termiņš ir līdz 7 dienām.
- 2.3. SSP derīguma termiņš norādīts uz etiķetes, ja to uzglabā -36°.
3. Pirms pārlišanas veicamas sekojošas recipienta pārbaudes:
- 3.1. Hb, Ht, Retikulocītu skaita noteikšana,
- 3.2. ABO un RhD kontrole,
3.2.1. jaundzimušajiem vēlama arī Rh fenotipa noteikšana
- 3.3. Specifisko antivielu (Av) noteikšana jaundzimušā asinīs - DAT (direktais jeb tiešais antiglobulīna tests jeb tiešā Kumbsa prove),
3.3.1. ja DAT (+), asins komponenta izvēle būtu saskaņojama ar VADC,
3.3.2. ja līdz 4. dzīves mēnesim atkārtoti veic maza apjoma transfūzijas un pirms pirmās transfūzijas DAT (-), tad to nav nepieciešams atkārtot,
3.3.3. atkārtotu liela apjoma transfūziju gadījumā (AAO), vai arī tad, ja pārlietā Er masa ir bijusi vecāka par 5 dienām, pirms nākamās transfūzijas ir nepieciešama DAT atkārošana.(II b līmeņa, B pakāpes rekomendācija).
4. Saderības testu veikšana:
- 4.1. Recipienta asiņu un Er masas saderināšana laboratorijā,
- 4.2. Er masas saderināšana ar mātes asinīm vēlama, ja mātei ir O asins grupa un/vai RhD negatīvs un bērnam ir atšķirīga ABO grupa un/vai RhD (IV līmeņa pierādījums, C pakāpes rekomendācija),
- 4.3. Er masas un recipienta ABO pārbaude tieši pirms transfūzijas – “Bedside” tests.
5. Asins komponentu izvēles kritēriji:
- 5.1. Asins komponentu izvēle **atkarībā no pacienta ABO grupas**

Pacienta ABO	Asins komponentu ABO		
	Er masa	Tr masa	SSP
0 pirmā izvēle	0	0	0
otrā izvēle		A	A, B, AB
A pirmā izvēle	A	A	A, AB
otrā izvēle	0	0	
B pirmā izvēle	B	B	B, AB
otrā izvēle	0	A, 0	
AB pirmā izvēle	AB	AB	AB
otrā izvēle	A, B	A	
trešā izvēle	0		

- 5.2. Asins komponentu izvēle **atkarībā no pacienta Rh:** gan Er masas, gan Tr masas donora Rh ir jābūt saderīgam ar recipienta Rh,
- 5.3. Par asins komponentu izvēli jaundzimušo hemolītiskās slimības gadījumā skatīt zemāk.
- 5.4. Neatliekamās situācijās drīkst pārliet nesaderinātu O Rhd (negatīvu) Er masu.
6. Pārlišanas procedūras gaita:
- 6.1. pirms pārlišanas
- makroskopiski novērtē asins komponentu - nav pieļaujama asins komponenta izmantošana, ja rodas šaubas par iepakojuma hermētismu, saskatāmas jebkāda veida duļķes, krāsas izmaiņas, recekļi,
 - SSP atkausē ievērojot T° režīmu,
 - procedūru dokumentē transfūzijas protokolā

6.2. pārliešanas laikā

- Er masu, Tr masu un SSP pārlej izmantojot speciālus 170-260 mikronu asins komponentu filtrus,
- vērtē jaundzimušā vispārējo stāvokli - ādas krāsu, sirdsdarbības un elpošanas ritmu, T°, asins spiedienu, diurēzi,
- pārtrauc komponenta pārliešanu jebkurā gadījumā, ja rodas aizdomas par iespējamu blakni,

6.3. pēc transfūzijas

- novērtē jaundzimušā vispārējo stāvokli vēl vismaz 3 stundas un dokumentē transfūzijas protokolā,
- reģistrē un ziņo par novērotajām blaknēm,
- izvērtē transfūzijas efektivitāti:
 - o nosaka Ht un Hb līmeni ne ātrāk kā 4 stundas pēc Er masas pārliešanas,
 - o nosaka Tr skaitu ne ātrāk kā 1 stundu pēc Tr masas pārliešanas,
 - o novērtē recēšanas faktorus pēc svaigi saldētas plazmas (SSP) pārliešanas, ja tas nepieciešams
- pārlietā asins komponenta iepakojumu uzglabā 24 stundas pēc pārliešanas.

B. Eritrocītu masas pārliešanas pamatprincipi

1. Profilakse jeb faktori, kas samazina Er masas pārliešanu nepieciešamību:
 - 1.1. nabas saites nospiešanas optimālais laiks 1- 3 minūtes pēc dzimšanas, kad beidz pulsēt nabas saite, jo pārāk ātra nospiešana var radīt cirkulējošā asins apjoma deficītu pat līdz 15-20ml/kg (īpaši svarīgi tas ir priekšlaikus dzimušajiem bērniem),
 - 1.2. stingra asins analīžu ņemšanas ierobežošana, jo atrodoties stacionārā asins zudums laboratoriskajiem izmeklējumiem var sasniegt 20 ml/kg nedēļā (A līmeņa rekomendācija),
 - 1.3. jānodrošina jaundzimušo, īpaši priekšlaikus dzimušo, pilnvērtīga un sabalansēta uzturvielu – olbaltumvielu, vitamīnu un mikroelementu - uzņemšana, jo tas veicina eritropoēzi.
2. Laboratorisko izmeklējumu normas jaundzimušajiem:

2.1. vidējie Hb un Ht lielumi atkarībā no gestācijas vecuma piedzimstot

Gestācijas vecums (nedēļas)	Ht%	HB g/l	Re (%)
37-40	53	168	3-7
32	47	150	3-10
28	45	145	5-10
26	41	134	

2.2. cirkulējošo asiņu apjoms iznēsātiem bērniem – 85 ml/kg, neiznēsātiem bērniem – 100 ml/kg

3. Rekomendācijas Er masas pārliešanai:

Er masas pārliešanas indikācijas ir atkarīgas no jaundzimušā gestācijas, faktiskā vecuma, klīniskā stāvokļa un laboratorisko izmeklējumu novirzēm.

Klīniskie stāvokļi	Laboratoriskie lielumi (venozās vai arteriālās asinīs)
Akūts asins zudums	> 10% no cirkulējošā asins apjoma, ja tas klīniski izpaužas ar audu oksigenācijas traucējumiem, > 20% no cirkulējošā asins apjoma jebkurā gadījumā
Anēmija pirmo 24 stundu laikā	Hb < 120 g/l, Ht < 35%
Cianotiskās iedzīmtās sirdskaites	Hb < 120 g/l, Ht < 40%
Izteikti elpošanas traucējumi ar plaušu mākslīgo ventilāciju: <ul style="list-style-type: none">• ar konvencionālo ventilatoru – MAP>8 cmH2O, FiO2>40%• ar augstfrekvenci – MAP>14 cmH2O, FiO2>40%	Hb < 100 – 120 g/l, Ht < 30% - 35%
Vidēji izteikti elpošanas traucējumi ar plaušu mākslīgo ventilāciju vai CPAP:	Hb < 100 g/l, Ht < 30%

<ul style="list-style-type: none"> • ar konvencionālo ventilatoru – MAP<40% • ar augstfrekvenci – MAP<40% 			
Viegli elpošanas traucējumi, kuri kombinējas <ul style="list-style-type: none"> • ar >24st - tahikardiju > 180x´vai tahipnoe>60 x´ • pēdējo 48st laikā palielināta O2 koncentrācija, • laktāts >2.5 mEq/L, • plānota ķirurģiska operācija tuvāko 72st laikā 	Hb < 80 g/l, Ht < 25%		
Anēmija klīniski stabiliem bērniem (bez elpošanas atbalsta/bez papildus skābekļa nepieciešamības)	1.nedēļa	2.nedēļa	3.nedēļa
	Hb<100g/l	Hb<85g/l	Hb<70-75g/l

3.1. normovolēmiskas anēmijas gadījumā elpošanas ritma traucējumi, tahikardija, glēva zīšana, lēna svara dinamika, nomākums, paaugstināts laktāta līmenis asinīs uzskatāmi kā viltus marķieri un izolēti tie nav indikācija Er masas pārļiešanai (IV līmeņa pierādījums, C pakāpes rekomendācija).

4. Er masas transfūzijas apjoms un ievades ātrums:

4.1. Ievadāmais Er masas apjoms ir **10 - 20 ml/kg** (atkarībā no asins zuduma apjoma),

4.2. Er masa transfūziju veic **2 – 4 stundu laikā**, ar ātrumu **5-7 ml/kg/st** (atkarībā no klīniskā stāvokļa)

4.3. akūta asins zuduma gadījumā pārļiešanu var veikt ātrāk – pat **30 minūtēs** vai ar ātrumu **10 ml/kg/st**,

4.4. bērniem, kuri ir jūtīgi pret šķidruma pārslogdi devu var sadalīt divās ievadīšanas reizēs

C. Svaigi saldētas plazmas pārļiešanas pamatprincipi

Svaigi saldēta plazma tiek pagatavota no pilnasinīm, atdalot plazmu un to strauji sasaldējot, tādā veidā saglabājot plazmas recēšanas faktorus.

1. Laboratorisko izmeklējumu normas jaundzimušajiem

Recēšanas faktori	Laboratoriskā atradne
Protrombīna Laiks (VII, X, V, II faktoru nepietiekamība)	< 28'' - 30''
Aktīvetais Parciālais Tromboplastīna Laiks (XII, XI, IX, VIII, V, X, II faktoru nepietiekamība)	Priekšlaikus dzimušajiem < 74'' - 79'' Laikā dzimušajiem < 55'' - 60''
Fibrinogēns	Priekšlaikus dzimušiem 150 – 370mg/dl Laikā dzimušiem 160 – 400 mg/dl

2. Indikācija SSP pārļiešanai

- jebkura klīniska asiņošana, kura kombinējas ar recēšanas faktoru nepietiekamību;

- jaundzimušajiem, kuri saņem terapeitisko hipotermiju, ja ir izteikta recēšanas faktoru nepietiekamība.

- Pamatojums SSP pārļiešanai nav hipovolēmijas korekcija, IVH profilakse, izmainīti recēšanas faktoru lielumi bez klīniskām asiņošanas pazīmēm (II b līmeņa pierādījums, A pakāpes rekomendācija);

3. Pārļiešanas apjoms un ievades ātrums:

3.1. Ievadāmais SSP apjoms ir **10 – 20 ml/kg**,

3.2. SSP ievada **1,5 – 2 stundu laikā**.

D. Trombocītu masas pārļiešanas pamatprincipi

Trombocītu masu iegūst no pilnasinīm, atdalot citus formelementus.

1. Laboratorisko izmeklējumu normas Jaundzimušajiem Tr skaits svārstās no 150 – 400x10⁹/L
2. Rekomendācijas Tr masas pārļiešanai:

Klīniskie stāvokļi	Trombocītu skaits
Klīniski stabili jaundzimušie	< 20 x 10 ⁹ /L
Klīniski nestabili jaundzimušie bez asiņošanas izpausmēm	< 30 x 10 ⁹ /L
Klīniski nestabili jaundzimušie ar asiņošanas izpausmēm, Īpaši maza svara bērni (< par 1000g) pirmajā dzīves nedēļā	< 50 x 10 ⁹ /L
Jaundzimušie, kuram tiek plānota ķirurģiska iejaukšanās vai bijuši/ir masīvi asins zudumi ar liela apjoma transfūzijām	50 - 100 x 10 ⁹ /L

3. Pārļiešanas apjoms un ievades ātrums:
 - 3.1. Ievadāmais Tr masas apjoms ir **10-20 ml/kg**,
 - 3.2. Tr masu ievada **1 – 1,5 stundas laikā**

E. Asins apmaiņas operācija

1. Asins komponentu izvēle jaundzimušo hemolītiskās slimības gadījumā:
 - 1.1. ja jaundzimušā hemolītiskās slimības pamatā ir anti-D antivielas, izvēlas bērna asins grupas Rh(D)-negatīvu Er masu, ja mātes un bērna asins grupas sakrīt., vai arī O grupas Rh(D)-negatīvu Er masu (IV līmeņa pierādījums, C pakāpes rekomendācija) un AB grupas plazmu,
 - 1.2. ja JHS pamatā ir ABO sistēmas antivielas, izvēlas O grupas un bērna Rh(D) piederības Er masu (IV līmeņa pierādījums, C pakāpes rekomendācija) un AB grupas vai bērna grupas plazmu.
 - 1.3. donora Er masai jābūt brīvai no visiem tiem Ag, pret kuriem ir Av mātes asinīs (IV līmeņa pierādījums, C pakāpes rekomendācija).
2. Asins apjoms un komponenti asins apmaiņas operācijas (AAO) gadījumā:
 - 2.1. AAO veic dubultā asins apjomā **160 – 200 ml/kg**,
 - 2.2. AAO procedūrai vēlamās Eritrocītu masas un plazmas attiecības ir **3:1** (¾ Er masas un ¼ plazmas),
 - 2.3. AAO veic ne ātrāk kā 2 stundu laikā,
 - 2.4. Veicot AAO, ievadāmā/izvadāmā tilpuma “solis” atkarībā no bērna svara ir **5 – 20 ml**, rēķinot 5 ml/kg

F. Iespējamās blaknes un to uzskaites kārtība.

Svarīgi atpazīt iespējamās transfūziju reakcijas un par tām ziņot slimnīcas asins kabineta darbiniekam.

1. Gadījumi, par kuriem jāziņo:
 - 1.1. par nopietnām blaknēm,
 - 1.2. par jebkādiem inficēšanās gadījumiem ar asinīm un asins komponentiem.
2. Iespējamās transfūziju reakcijas un riski:
 - 2.1. inficēšanās:
 - vīrusu infekcijas,
 - bakteriālās infekcijas,
 - 3.2. akūtās imūnās reakcijas,
 - akūta hemolīze,
 - transfūziju izsaukts akūts plaušu bojājums – TRALI,
 - febrīla nehemolītiska transfūziju reakcija,
 - alerģiska reakcija,
 - 3.3. akūtas neimūnas reakcijas
 - šķidruma pārslodze,

- metaboliski traucējumi – hipoglikēmija, hiperkaliēmija, hipokalciēmija, citrātu intoksikācija,
- 3.4. vēlīnās reakcijas:
- alloimunizācija,
 - transfūziju izsaukta reakcija „transplantāts pret saimnieku”.

Izmantotā literatūra:

1. 2005.gada 27.decembra LR MK noteikumi № 1037 “Noteikumi par cilvēka asiņu un asins komponentu savākšanas, testēšanas, apstrādes, uzglabāšanas un izplatīšanas kvalitātes un drošības standartiem un kompensāciju par izdevumiem zaudētā asins apjoma atjaunošanai”.
2. Valsts asins Donoru Centrs Rokasgrāmata asins, asins komponentu sagatavošanai, kvalitātes nodrošināšanai un pielietošanai. 16.06.2011.
3. Robin K Whyte, Ann L Jefferies; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee Paediatr Child Health. Red blood cell transfusion in newborn infants 2014;19(4);213-17
4. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee: Transfusion Handbook. 10.2. Neonatal Transfusion First published 2013 <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/10-effective-transfusion-in-paediatric-practice/10-2-neonatal-transfusion>
5. Ohls,R, Mahoney DH, Garcia-Prats, JH Red blood cell transfusions in the newborn. Last updated: Aug 10, 2015 <http://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-transfusions-in-the-newborn>
6. AABB, American Red Cross, America’s Blood Centers, and Armed Services Blood Program. Circular of Information for the use of human blood and blood components. Available at: <http://www.aabb.org/tm/coi/Documents/coi1113.pdf> (December 08, 2014).
7. Technical manual, 18th Ed, Fung M, Grossman BJ, Hillyer CD, et al. (Eds), American Association of Blood Banks, Bethesda, MD 2014.
8. King Edward Memorial Hospital, NICU Clinical Guidelines: Administering blood and blood products. Revised: Aug 2015.
9. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD000512.
10. Venkatesh V, Khan R, Curley A, et al. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol 2012; 158:370.
11. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, et al. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. Pediatr Neonatol 2009; 50:110.
12. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. JAMA 2012; 308:1443.
13. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N et al Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. Pediatrics 2009;123(1) <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/207.abstract>
14. Transfusion of Blood Components to Infants under Four Months. Irish Medical Journal, June 2007,
15. Spinella PC, Dressler A, Tucci M, et al. Survey of transfusion policies at US and Canadian children's hospitals in 2008 and 2009. Transfusion 2010; 50:2328.
16. Josephson CD, Castillejo MI, Caliendo AM, et al. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in low-birth weight infants (≤ 1500 g) using cytomegalovirusseronegative and leukoreduced transfusions. Transfus Med Rev 2011; 25:125.
17. The WHO Reproductive Health Library: optimal timing of cord clamping (last update 2 March 2012).
18. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of the preterm infant. In: Pediatric Nutrition Handbook, 7th ed, Kleinman RE, Greer FR (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village 2014. p.83.
19. Ohls RK. Why study erythropoietin in preterm infants? Acta Paediatr 2013; 102:567.
20. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, et al. A randomized, masked, placebocontrolled study of darbepoetin alfa in preterm infants. Pediatrics 2013; 132:e119.
21. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD004865.

22. Costa S, Romagnoli C, Zuppa AA, et al. How to administrate erythropoietin, intravenous or subcutaneous? *Acta Paediatr* 2013; 102:579.
23. Ohls RK, Roohi M, Peceny HM, et al. A randomized, masked study of weekly erythropoietin dosing in preterm infants. *J Pediatr* 2012; 160:790.
24. Strong DM, Katz L. Blood-bank testing for infectious diseases: how safe is blood transfusion? *Trends Mol Med* 2002; 8:355.
25. American Association of Blood Banks. Standards for blood banks and transfusion services, 26th ed, American Association of Blood Banks, Bethesda, MD 2009. p.42.
26. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, et al. Blood transfusions in children: a multiinstitutional analysis of practices and complications. *Transfusion* 2008; 48:73.
27. Sandoval C, Mahoney DH, Jr, Lorin MI, Armsby C, MPH Approach to the child with anemia Jul 2015.
28. Teruya J, Mahoney DH Jr, Armsby C, MPH. Red blood cell transfusion in infants and children: Selection of blood products Aug 2015.
29. Calhoun DA, Mahoney DH Jr, Weisman LE, Kim MS, Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn Jul 2015