



# Neonatal Hematoloji Sempozyumu

18 - 20 Şubat 2010 • KIBRIS  
Mercure Otel



# YENİDOĞANDA KAN ÜRÜNLERİNİN TRANSFÜZYONU

Prof.Dr.İdil YENİCESU  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

# YENİDOĞAN

- Doğma eylemi tamamlanmış olmasına karşın anlamsızca sürekli bir şimdiki zaman vurgusu içinde olan tıbbi bebek tanımı.
- Bu isimde bir semtten bahsedilmiyorsa "yeni doğan" şeklinde yazılması gereken yazı.
- 0 ile 1ay arası bebek.
- İstanbul ili Gaziosmanpaşa ilçesine bağlı bir mahalle ismi
- Ankara'nın Harlem'i.

# Transfüzyonun yararları

- Kanama veya hemoliz nedeni ile oluşan kan kayıplarında transfüzyonun yararı tartışılmazdır.
  - Transfüzyon sayesinde;
    - Sistemik oksijen transportu artar.
    - Apne sıklığı azalır.
    - Kilo alım hızı artar.
- \*Ross MP. J Perinatol 1989;9:246-53.
- \*Meyer J. Acta Paediatr 1993;82: 30-4.

# Ne zaman transfüzyon yapmalıyım?

- 'Should I transfuse this baby today, or would it be better to wait?'
  - EF Bell. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008.



# Yenidoğanda anemi gelişimini etkileyen faktörler

- Doğumdaki kan hacmi
- Bebeğin eritropoez hızı
- Flebotomi nedeni ile oluşan kan kayıpları
- Hemoraji veya hemoliz
  - Strauss RG. Transfusion Med Rev 2006; 20: 34-44.



# Transfüzyonu azaltmaya yönelik stratejiler

- **Prematür bir bebeğin göbek klempinin 30-120 s geç kapatılması**
  - Bebeğin kan hacmini arttırır.
  - Dolaşım ve solunum fonksiyonlarında düzelmeye neden olur.
  - Kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır.
  - İntraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit riskini azaltır.
  - **Bu bebeklerin bilirubin değerleri daha yüksektir.**

## **Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants**

Heike Rabe<sup>1</sup>, Graham J Reynolds<sup>2</sup>, Jose Luis Diaz-Rosello<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Trevor Mann Baby Unit, Brighton and Sussex University Hospitals, Royal Sussex Country Hospital, Brighton, UK. <sup>2</sup>Department of Paediatrics and Child Health, The Canberra Hospital, Canberra, Australia. <sup>3</sup>Pan American Health Organization - World Health Organization, Montevideo, Uruguay

- Acil resüsitasyona ihtiyaç duymayan bebeklerde göbük klempi 30-60 s geç kapatılabilir.

\*Rabe H et al. Neonatology  
2008;93:138-44.

\*Strauss RG et al. Transfusion  
2008; 48: 658-65.

- Acil resüsitasyon endikasyonu var ise göbük kordonu sağılabilir.

- Bu grup bebeğın hipoksi nedeni ile kalp fonksiyonları zayıftır. Yükleme bulguları ortaya çıkabilir.

\*Hosono S et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed  
2008;93: F14-19.



- Acil resüsitasyon endikasyonu var ise **göbek kordonu sağılabilir.**
  - Bu grup bebeğin hipoksi nedeni ile kalp fonksiyonları zayıftır. Yüklenme bulguları ortaya çıkabilir.

- **Plasentadan kan toplanarak daha sonraki transfüzyonlarda bu kanın kullanılması da bir diğer yöntemdir.**

- 29 haftadan küçük bebeklerde yeterli miktarda , steril, antikoagülanın uygun oranda olduğu ve hemolize olmamış kanın toplanması oldukça sıkıntılıdır.

\*Transfusion. 2006 Jun;46(6):1049-56.

\*Transfusion. 2008; 48(8): 1634-43.

# Flebotomi ile oluşan kayıpların azaltılması

- Flebotomi ile kan kaybı ortalama **1.1-3.5 ml/kg/gün'dür.**
- Özellikle ilk hafta yapılan incelemelerin çokluğu nedeni ile oluşan kayıplar çoğunlukla bebeğin total kan hacmi kadardır.
- Kayıpları azaltmak için;
  - Mikro-metotlar kullanılmalıdır.
  - Test için gerekenden daha fazla kan alınmamalıdır.

# Eritrosit transfüzyonu

- Alloimmünizasyon 4 aydan daha küçük bebeklerde immünolojik immatürasyon nedeni ile genellikle izlenmez. Bu durum bazı testlerin yapılmasını gereksiz hale getirir.



- Rutin kan bankacılığında yapılması gereken zorunlu testlerden olan reverse grüplama ve çapraz karşılaştırma yenidoğanlarda gereksizdir. Böylece 3 günde bir bu nedenle kan alınması engellenmiş olur.
- Başlangıç testleri olarak;
  - ABO ve D grüplaması
  - Anne ve bebeğin serumunda antikor taraması yapılır.
  - Eğer antikor tarama pozitif ise sorumlu antijenin negatif olduğu kan, çapraz karşılaştırma yapılmadan verilir.

# Eritropoetin

- Erken veya geç eritropoetin kullanımının transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

## Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants

Sanjay M Aher<sup>2</sup>, Arne Ohlsson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada. <sup>2</sup>Neonatal Intensive Care Unit, Kilbil Hospital, Nashik, India

Contact address: Arne Ohlsson, Departments of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, 600 University Avenue, Toronto, Ontario, M5G 1X5, Canada. [aohlsson@mtsinai.on.ca](mailto:aohlsson@mtsinai.on.ca).

**Editorial group:** Cochrane Neonatal Group.

**Publication status and date:** New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.

**Review content assessed as up-to-date:** 22 October 2009.

**Citation:** Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004865. DOI: 10.1002/14651858.CD004865.pub2.

## Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants

Arne Ohlsson<sup>1</sup>, Sanjay M Aher<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada. <sup>2</sup>Neonatal Intensive Care Unit, Kilbil Hospital, Nashik, India

Contact address: Arne Ohlsson, Departments of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, 600 University Avenue, Toronto, Ontario, M5G 1X5, Canada. [aohlsson@mtsinai.on.ca](mailto:aohlsson@mtsinai.on.ca).

**Editorial group:** Cochrane Neonatal Group.

**Publication status and date:** New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.

**Review content assessed as up-to-date:** 7 September 2009.

# Eritropoetin

- ANCAK;
  - Transfüzyon ihtiyacının tamamen ortadan kalkması söz konusu değildir. Çünkü bebeklerin çoğu çalışmaya dahil olmadan önce transfüzyon almıştır.
  - Transfüzyon sayısı azalmakla birlikte ortalama azalma bebek başına 1 transfüzyondur.
  - Maruz kalınan donör sayısındaki azalma bebek başına birden daha azdır.
  - Erken eritropoetin kullanımının ROP riskini ve ciddiyetini arttırdığı gösterilmiştir.

# Nütrisyon

- Eritropoezi desteklemek için yeterince demir, folat, B12, E vitamini ve protein alması gereklidir.
  - Bechensteen AG et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. Arch Dis Child 1993; 69: 19-23.
  - Worthington-White DA et al. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of anemia of prematurity. Am J Clin Nutr 1994; 60: 930-5.
  - Haiden N et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. Pediatrics 2006; 118: 180-8.



# Transfüzyon için eşik değerimiz ne olmalıdır?

• Sınırlayıcı?



• Serbest?

# Iowa ve PINT alışmaları

- Iowa
- Tek merkezli
- Daha küçük çaplı(n=100)
- Serbest grup Hct%46
- Sınırlı grup %34

- PINT
- Çok merkezli
- Daha çok katılımlı(n=451)
- Bebekler daha düşük doğum ağırlığına sahip
- Bebekler daha prematür
- Grup I 10-11.5 g/dl
- Grup II 12-13.5 g/dl

# Sonuçlar

- Iowa çalışmasında; transfüzyon eşiği kısıtlanan grup daha az transfüzyon almıştır. Ancak maruz kalınan donör sayısı değişmemiştir.
- PINT ta ; transfüzyon eşiği kısıtlanan grup daha az transfüzyon almıştır. Ayrıca maruz kalınan donör sayısı da azalmıştır.
- Iowa çalışmasında kısıtlı grubun %10'u serbest grubun %12'si, PINT çalışmasında kısıtlı %11'i serbest grubun %5'i transfüzyon almamıştır.

# Sonuçlar-II

- Iowa çalışmasında; transfüzyon eşiği kısıtlanan grupta ciddi yan etkiler daha siktir.
  - Kranial USG de major kranial anomali sıklığı fazladır.
  - Kısıtlı grupta %12 beyin parankiminde kanama ve/veya periventriküler lökomalazi varken serbest grupta hiç rastlanmamıştır.
  - Ciddi beyin hasarı ve ölüm daha sık(%16'ya %2)
  - Apne sıklığı ve ciddiyeti kısıtlı grupta fazladır.
- PINT ta ;anormal USG bulgusu, beyin hasarı veya ölüm açısından iki grup farklı değil(%32).

# 4 AYDAN DAHA KÜÇÜK İNFANTLAR İÇİN ERİTROSİT TRANSFÜZYON EŞİKLERİ

İlk 24 saatte	Hb=12 g/dl
NICU'de ki ilk hafta kümülatif kan kaybı	Kan hacminin %10'u kadar
Yoğun bakım ihtiyacı olan infant	Hb= 12 g/dl
Akut kan kaybı	Kan hacminin %10'u kadar
Kronik oksijen bağımlılığı	Hb= 11 g/dl
Geç anemi, stable hasta	Hb=7g/dl

# Transfüzyon ihtiyacını belirlemek için daha iyi bir belirteç bulabilir miyiz ?

- Eritrosit hacmi
  - Kan Laktat düzeyi
  - Fraksiyonel oksijen ekstraksiyonu
  - Hiç biri hematokrit ve hemoglobinden daha iyi bir belirteç değildir. Kaldı ki pratikte kullanılması da zordur.
- 
- Strauss RG et al. Transfusion 2003; 43: 1168-72.
  - Frey B et al. Intens Care Med 2001; 27: 222-7.
  - Wardle SP et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002; 86: F22-7.

- Şu ana kadar bildiklerimizi özetleyecek olur isek; prematür bebeklerin transfüzyonunu fazla kısıtlamamak gerekir.
- Kapiller hemoglobin değeri ventilatördeki küçük bebekler için 11.5 g/dl, stabil ve yaşı daha büyük bebekler için 7.5 gr/dl'nin altına düşmemelidir.

- 1990'ların başlarında bebeklere farklı kişilerden alınan kanlar transfüze edilmekte idi. Bu sayı bazen 9-10'lara varıyordu.
- Bu uygulamalar bebeğin çok sayıda donöre maruziyetine ve bunun sonucu olarak enfeksiyon riskinin artışı gibi komplikasyonların daha sık görülmesine neden oluyordu.
  - Sacher et al. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. *Transfus Med Rev* 1989; 3: 39-54.



# Tek-donör transfüzyon programları

- Güncel saklama solüsyonları sayesinde eritrositler 6 haftaya kadar güvenle saklanabilmektedir. Böylece 1-2 bebeğin 6 haftalık kan ihtiyacı karşılanabilmektedir.

# Hiperpotasemi

- Saklanma süresinin uzunluğuna paralel olarak artan potasyum düzeyi, yenidoğan hekimlerini oluşabilecek fatal aritmiler açısından kaygılandırmaktadır.
- Ancak yapılan çalışmalar; 15 ml/kg miktarını geçmeyen yavaş transfüzyonların komplikasyona yol açmadığını göstermiştir.
  - Liu EA et al. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. J Pediatr 1994; 125:92-6.

- CPDA-1 günümüzde oldukça sık kullanılan bir ek solüsyon olup daha iyi bir potasyum profiline sahiptir.
- Hızlı ve fazla miktarda transfüzyon yapıldığında(cerrahi, ECMO, Exchange) mümkün olduğu ölçüde taze eritrosit kullanılmalıdır.
- Küçük miktarlarda ve yavaş transfüzyonda ise donör maruziyetini azaltmak eritrositin yaşından daha önemlidir.

# Ek solüsyonlar ve yenidoğan transfüzyonu

- Bu solüsyonlar eritrositlerin 42 güne kadar saklanabilmelerine olanak vermektedirler. Eritrositlerin metobolizmasının devamlılığına katkı sağlarken, hemolizi azaltmaktadırlar.

- Ek solüsyonların içerisinde bulunan mannitolün yol açabileceği osmotik diürez kaygısı yenidoğanlar ile ilgilenen hekimleri düşündürmektedir.
- ANCAK; düşük hacimdeki transfüzyonlarda transfüzyon ile verilen mannitol miktarı osmotik diürez yapacak miktarın altında kalmaktadır.
  - Luban et al. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions in newborn infants. J Pediatr 1993; 123: 783-8.

# Ek solüsyonların hipoglisemi üzerine etkisi

- Mannitol içeren solüsyonlar CPDA-1 içerenler ile karşılaştırıldığında hipoglisemi oranının azaldığı görülmüştür.
- İdrar çıkımı, pH, serum elektrolitlerinde farklılık görülmemiştir.

-Goodstein MH et al. Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions in newborn infants. J Pediatr 1993; 123: 783-8.

# Exchange Transfüzyon

- ET için hazırlanacak kan iki komponentten oluşur;
  - Ek solusyonu uzaklaştırılmış eritrosit
  - Eritilmiş taze donmuş plazma
- Ürünün hematokriti  $\%45\pm5$  olmalıdır.
- Amaç;
  - İmmünglobülin ile kaplı eritrositleri hemoliz oluşmadan uzaklaştırmak.
  - Plazmadan bilirubini ve maternal antikorları uzaklaştırmak.
  - Anemiye tedavi etmek.
- Eritrosit annenin serumu ile reaksiyon vermemelidir.
- Plazma genellikle AB grubundan olmalıdır.

# Kısmi Exchange Transfüzyon

- Eğer doğum ile birlikte görülen ciddi bir anemi ile karşı karşıya isek ( $Hb < 8 \text{ g/dl}$ ) ve konjestif kalp yetmezliği bulguları eşlik ediyor ise
- Hemotokriti %80 olan eritrosit süspansiyonu kullanılır (20-80 ml/kg).
- Amaç hemoglobini 12 gr/dl'ye çıkarmaktır.
- 15-20 ml alınıp 10 ml transfüzyon yapılır. Basınç düşünce 10 ml alınıp 10 ml verilir.



# CMV Bulaşı

- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, CMV negatif anneden doğan bebekler transfüzyon ilişkili CMV bulaşı açısından özellikle risk altındaki grubu oluşturur.
- Kan ürünleri CMV antikörleri açısından test edilebilir ve sero-negatif ürünler kullanılabilir.

- *CMV* lökosit aracılı bulaşan bir enfeksiyon olduğu için lökosit filtresi ile hazırlanmış ürün hazırlanması, bulaşı azaltmakta bir çok kişi ve çalışma tarafından etkin olduğu gösterilmiş olan bir yöntemdir.

\*Gilbert GL et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. Lancet 1989; 333: 1228-31.

\*Strauss RG. Selection of white cell-reduced blood components during early infancy. Transfusion 1993; 33: 352-7.

\*Delage G. Transfusion - transmitted infections in the newborn. Transfus Med Rev 1995; 9: 271-6.

\*Strauss RG. Data-driven blood banking practices for neonatal RB transfusions. Transfusion 2000; 40: 1528-40.

- Plazma içeren ürünler(trombosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat) yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. ANCAK;
- Hangi ürün?
- Hangi doz?
- Tedavi mi?, proflaksi mi?
- Hangi eşik değer? Sorularının cevapları zaman zaman sorun olmaktadır.

# Trombosit

- Trombositler, tam kandan elde edilen 'random donör trombosit konsantreleri' ve aferez trombositler olmak üzere iki ayrı ürün profilindedirler.
- Random donör trombosit konsantreleri yaklaşık  $7 \times 10^{10}$  trombosit içerirler. Üretim sonrası lökositten arındırılma işlemi yapılmalıdır. Eritrosit bulaşı daha fazladır.
- Tek donör aferez trombosit konsantresi  $3-6 \times 10^{11}$  trombosit içerir.
- Oda sıcaklığında sallanarak 5 güne kadar saklanabilir.

- Bazı merkezler ürünün içerisindeki trombosit miktarına ve ulaşmak istedikleri düzeye göre transfüzyon yaparlar.
- Aferez trombosit transfüzyonu ile daha az donöre maruz bırakılarak transfüzyon yapılabilir.
- Aferez trombositten enjektör yardımı ile ihtiyaç duyulan miktar çekilerek transfüzyon yapılır ise o zaman kontaminasyon riski artar ve ana ürünün kullanım süresi 4 saate iner. Kapalı sistem kullanılır ise orijinal süre korunur.

# Bakteriyel kontaminasyonun araştırılması

- Aferez trombositler bakteriyel kültür ile
- Random donör trombositleri pH yöntemi ile bakteriyel kontaminasyon açısından kontrol edilir.

- Hasta yenidoğanların %75'i hayatlarının ilk iki gününde geçici bir trombositopeni tablosu içerisinde dirler.
- 4.gün civarında trombositleri artmaya başlar.
- Genellikle 10 gün civarında normal düzeylere ulaşır(%86).
- Castle etal.Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1986;108:749-55.

# Endikasyonlar

- Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastaların %20-35'i trombositopeniktir.
- Trombositopeni, bebeklerin %75'inde hafif-orta, %25'inde ağır düzeydedir.



# Transfüzyon çeşitleri

- Teropötik
- Proflaktik
  - Çoğunlukla intraventriküler kanamayı önlemek için proflaktiktir.
  - Eşik trombosit sayısı ve verilecek doz tartışmalıdır.

- IVH preterm bebeklerin önemli morbidite nedenlerindedir. Bu bebeklerin koagülasyon proteinleri ve trombosit fonksiyonları daha büyük çocuklara göre azalmıştır. Aynı zamanda subependimal matriks gelişimini tamamlamamıştır. VLBW infantların %25-31'inde IVH oluşur. Bu kanamaların %74'ü hayatın ilk 48 saatinde oluşur. Proflaktik trombosit transfüzyonunun IVH'yi azalttığına dair veri mevcut değildir.

# Transfüzyon eşikleri

- Trombosit sayısı 50 000'nin altında olan bebekler çalışma kapsamı dışında bırakılıp; eşik değeri olarak 50 000 ile 150 000 karşılaştırıldığında IVH'nin ciddiyeti ve sıklığı açısından fark olmadığı görülmektedir.

# Eşik deęerleri dūřürebilir miyiz?

- Bir haftadan büyük ve klinięi stabil bebeklerde eřik deęer 30 000'e kadar dūřürülebilir.

# Bununla birlikte ;

- Eşik değerler arasında halen 10 kata varan farklılıklar mevcuttur.

# Rehberler

- Klinik çalışmaların ve bilimsel verilerin yokluğuna rağmen çeşitli gruplar ve uzmanlar tarafından yayınlanmış çok sayıda rehber mevcuttur.

Table 1 Summary of Platelet Transfusion Triggers Recommended for Neonates

Author	Non-Bleeding Sick Preterm	Non-Bleeding Stable Preterm	Non-Bleeding Term	Prior to Invasive Procedure	Active Bleeding
Blanchette et al., 1991 <sup>77</sup>	<100	<50	<20	<50 if failure of production <100 if DIC	<50 if failure of production <100 if DIC
Blanchette et al., 1995 <sup>26</sup>	<50	<30	<20 if stable <30 if sick	<50 for minor procedure <100 for major surgery	<50 in all cases <100 if DIC Any platelet count if functional disorder
Roberts and Murray, 1999 <sup>34</sup>	<50 if DIC <100 if falling rapidly	<50	<30	<100	<100 if major organ bleeding <50 if minor bleeding
Calhoun et al., 2000 <sup>32</sup>	<50	<25	Same as preterm	<50	Not addressed
Strauss, 2000 <sup>78</sup>	<100	<20	<20	<50	<100
Murray, et al., 2002 <sup>27</sup>	<50	<30	<30	<50	<100
Roseff et al., 2002 <sup>35</sup>	<100	<50	<30	<50 if failure of production <100 if DIC	<50 if stable <100 if sick
Gibson et al., 2004 <sup>33</sup>	<30	<20	Same as preterm	Not addressed	<50
Strauss, 2008 <sup>79</sup>	Maintain >50 to >100 if unstable	<20	Not addressed	<50	<50
Roberts and Murray, 2008 <sup>80</sup>	<50	<30	Not addressed	Not addressed	<100

# AABB Pediatric Hemotherapy Committee

- Stabil, trombosit sayısı 50000 altında ve aktif kanama/invaziv işlem
- Trombosit sayısı 30000 altında ise kanama/risk olmasa da
- Stabil olmayan(örn:sepsis) , trombosit sayısı 100000 altında, aktif kanama veya invaziv işlem yapılacak ise

# Dozaj

- 5-10 ml/kg trombosit konsantranesinin transfüzyonu trombosit sayısını 50000-100000 arttırır.
- ECMO kullanımında 40 ml/kg dozuna kadar trombosit infüzyonu verilebilir.



# ABO uygunluğu

- ABO uygunsuz plazma transfüzyonu ile hemolitik transfüzyon reaksiyonu oluşabilir.
- Bu nedenle ABO spesifik veya bebeğin plazması ile uyumlu trombosit transfüzyonu yapılmalıdır.
- Kız Rh(-) bebeklere Rh(+) trombosit verilmesi gerekir ise anti-D immünglobülini yapılması gereklidir.
- EĞER bu kriterlere uygun ürün temin edilemez ise plazmayı uzaklaştıracak yöntemler uygulanır;
  - Yıkama
  - Salin ekleme
  - Volüm azaltma

# Neonatal alloimmün trombositopeni

- Neonatal alloimmün trombositopenide; antijen negatif trombositler anneden veya başka bir allojenik donörden elde edilebilir.

# CMV bulaşı

- Konjenital immün yetmezliği olanlar
  - AIDS
  - Organ transplantı yapılanlar
  - Prematürelere
  - Kanser hastaları
  - İntrauterin transfüzyon yapılanlar
- CMV negatif ve lökoredüksiyon yapılmış ürün ile transfüze edilmelidir.
- Term bebeklerde CMV negatif trombosit transfüzyonu tartışmalıdır.

# Büyüme faktörleri

- Proflaktik trombosit transfüzyonunda net konsensus sağlanamamış olması trombopoetin gibi büyüme faktörlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak yenidoğanlardaki klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

# Taze donmuş plazma

- Plazmanın içerdiği proteinler
  - Albümin
  - Kompleman
  - Transport proteinleri
  - İmmünglobülinler(gama globülin)
  - Koagülasyon faktörleri
    - Fibrinojen
    - Faktör XIII
    - Vwf
    - Faktör VIII
    - K vitaminine bağlı koagülasyon faktörleri

# Üretim aşaması

- Tam kan donasyonu veya
- Aferez yöntemi ile elde edilir.
- Dondurulma ilk 6-8 saatte olursa FFP, ilk 24 saatte olursa F24 olarak adlandırılır.
- F24'ün faktör VIII ve faktör V düzeyi düşüktür.

# Endikasyonlar

- Plazma transfüzyonunun yenidoğan yoğun bakımlarındaki rolü tartışmalıdır;
  - Mortaliteyi azaltma
  - Nörolojik gelişim üzerine etkisi
  - IVH önleyici etkisi
  - Kardiovasküler destek
  - Exchange veya vücut dışı dolaşımda kan hacmini yerine koyma
  - Enfeksiyon tedavisi
  - İmmünolojik destek

**Table 2 Summary of Selected Studies of Platelet, FFP, and Cryoprecipitate**

Study	Design	Component	Intervention	No. Patients	Outcome	Level
Andrew et al., 1993 <sup>26</sup>	SCRCT	Platelets	Transfuse to Plts > 150 k vs. conventional therapy	152	Increased plt count; shortened bleeding time; no change in rate of IVH	B
Murray et al., 2002 <sup>27</sup>	RCR	Platelets	Plts <30 k vs. history of IVH + Plts <50 k	53	No difference in rate of new IVH	B
Malan and de V Heese, 1980 <sup>61</sup>	SCRCT	FFP	FFP vs. no therapy for polycythemia	49	Similar rates of survival; no long-term disability	B
Gross et al., 1982 <sup>82</sup>	SCRCT	FFP	FFP + plts vs. ET vs. control for pts with DIC	33	No difference in resolution of DIC or survival	B
Beverley et al., 1985 <sup>40</sup>	SCRCT	FFP	FFP @ admission & 24 hrs of life vs. control	73	Decreased rate of IVH in FFP group	B
Emery et al., 1992 <sup>93</sup>	SCRCT	FFP	FFP vs. 4.5% and 20% albumin for hypotension	60	No sustained improvement in blood pressure in any group	B
NNNI Trial, 1998 <sup>39</sup>	MCRCT	FFP	FFP @ admission & 24 hrs vs. Gelofusine vs. Control	776	No difference in mortality or cranial ultrasound abnormality	A
Supapannachart et al., 1999 <sup>84</sup>	SCRCT	FFP	FFP vs. haemaccel for polycythemia	26	Similar rates in decrease of hematocrit	B
Mou et al., 2004 <sup>86</sup>	SCRCT	FFP	Whole blood vs. reconstituted blood (FFP + pRBCs) for ECMO circuit priming	200	Reconstituted blood group has shorter length of stay and less peri-operative fluid overload	B
Osborn and Evans, 2004 <sup>41</sup>	MA	FFP	Early volume expansion with FFP		No impact on mortality, cerebral palsy, hypotension, IVH	A
Branson et al., 1983 <sup>45</sup>	CR	FFP & Cryo	Acute episodes of DIC controlled with FFP & Cryo	1	Pt was stabilized	B
Yuen et al., 1986 <sup>44</sup>	CR	FFP & Cryo	FFP & Cryo for DIC due to congenital protein C deficiency	1	Pt was stabilized	B
Bell et al., 1986 <sup>46</sup>	CR	FFP & Cryo	Transient improvement in pt with Kasabach-Merritt syndrome	1	Pt went to surgery after addition of tranexamic acid	B
Stammers et al., 2000 <sup>43</sup>	CR	FFP, Cryo, Plts	FFP, Cryo, Plts in pts with DIC	1	Pt was stabilized with all 3 products	B
Larsen et al., 1987 <sup>47</sup>	CS	Plts & Cryo	Multiple therapies for consumptive coagulopathy in 6 pts with Kasabach-Merritt Syndrome	2	Reversal of coagulopathy in all pts	B
Mba et al., 1995 <sup>49</sup>	CS	pRBC & Cryo	Pts with hemophilia managed with cryo & pRBCs	13		B
Pomper et al., 2003 <sup>48</sup>	CR	Cryo	Cryo prepared from apheresis of 1 donor to treat bleeding in child with vWD	1	Repeated plasma exchange provided cryo with excellent hemostatic function, even after storage intervals of >1 year	B
Tuner et al., 1981 <sup>52</sup>	SCT	Prothrombin complex concentrate, cryoprecipitate, or platelet concentrate	Component-directed therapy based on hemostatic defects		Corrected hemostatic defects but did not affect mortality	B

Abbreviations: ET, exchange transfusion; MCRT, multicenter, randomized controlled trial; SCRCT, single-center, randomized controlled trial; SCT, single center trial; MA, meta-analysis; RCR, retrospective chart review; CR, case report; CS, case series.

Level A evidence: high-quality randomized, controlled trial (RCT) that considers all outcomes and meta-analysis (quantitative systematic review) using comprehensive search strategies. Level B evidence: (a) well-designed, nonrandomized trials (a nonquantitative systematic review with appropriate search strategies and well-substantiated conclusions); (b) lower quality RCTs, clinical cohort studies, and case-controlled studies with nonbiased selection of study participants and consistent findings; and (c) other evidence such as high-quality, historical, uncontrolled studies, or well-designed epidemiologic studies with compelling findings. Level C evidence is consensus or expert opinion.



- Bu meta-analiz sonucunda; preterm infantlara erken dönemde içlerinde FFP'nın da bulunduğu değişik hacim genişleticilerin verilmesinin
  - Kan basıncını düzenleme
  - IVH oranları ve ciddiyetinde azalma
  - Mortalite oranında azalma
  - Nöro-gelişimsel parametreler üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

## Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants

David A Osborn<sup>1</sup>, Nicholas J Evans<sup>2</sup>

<sup>1</sup>RPA Newborn Care, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia. <sup>2</sup>Neonatal Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia.

Contact address: David A Osborn, RPA Newborn Care, Royal Prince Alfred Hospital, Missenden Road, Camperdown, New South Wales, 2050, Australia. [david.osborn@email.cs.nsw.gov.au](mailto:david.osborn@email.cs.nsw.gov.au).

**Editorial group:** Cochrane Neonatal Group.

**Publication status and date:** Edited (no change to conclusions), published in Issue 3, 2009.

**Review content assessed as up-to-date:** 30 July 2008.

**Citation:** Osborn DA, Evans NJ. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD002055. DOI: 10.1002/14651858.CD002055.pub2.

Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### ABSTRACT

#### Background

Reduced perfusion of organs such as the brain, heart, kidneys and the gastrointestinal tract may lead to acute dysfunction and be associated with permanent injury. Various strategies have been used to provide cardiovascular support to preterm infants including inotropes, corticosteroids and volume expansion.

#### Objectives

To determine the effect of early volume expansion on morbidity and mortality in very preterm infants. If volume expansion is effective to determine the type of volume expansion that is most effective.

#### Search strategy

The standard search strategy of the Neonatal Review Group was used. Updated searches were performed of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, 2008), MEDLINE (1996 - July 2008), EMBASE (1980 - July 2008), previous reviews including cross references, abstracts and conferences.

#### Selection criteria

Randomised trials of early volume expansion with normal saline, fresh frozen plasma, albumin, plasma substitutes or blood compared to no treatment or another form of volume expansion in preterm infants  $\geq$  32 weeks gestation or  $\geq$  1500 g were included. Volume expansion was defined as at least 10 ml/kg given in the first 72 hours after birth.

#### Data collection and analysis

Standard methods of the Neonatal Review Group with use of relative risk (RR), risk difference (RD) and weighted mean difference (WMD). The fixed effects model was used for meta-analysis. Data from individual studies were only eligible for inclusion if a least 80% of infants were reported for that outcome.

**Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants (Review)**  
Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

# Dozaj

- Her bir plazma ml'si 1 IU koagülasyon faktörü içerir. Böylece koagülasyon faktörlerinin düzeyi yaklaşık %30'lar düzeyine ulaşır.



# Kullanım alanları

- ECMO
- Koagülopati tedavisinde kullanılmaktadır.

Table 3 Uses of FFP/F24 Plasma<sup>6</sup>

## Indicated

Multiple acquired coagulation factor deficiency  
Liver disease  
Massive transfusion  
Disseminated intravascular coagulation  
Rapid reversal of warfarin effect  
Plasma infusion or exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome  
Congenital coagulation defects\*  
C1-esterase inhibitor deficiency\*—acute episodes and prophylaxis of angioedema  
Reconstitution of packed red blood cells

## Investigational

Meningococcal sepsis  
Acute renal failure in the context of multiorgan failure

## Not Indicated

Immunodeficiency  
Infection  
Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm neonate  
Improvement of preterm neonatal neurodevelopmental outcomes  
Burns  
Wound healing  
Volume expansion (hypotension)  
Source of nutrients

\*Fresh-frozen plasma is used in the absence of specific factor concentrate.

# Kriyopresipitat

- FFP'dan elde edilen, insoluble çökelti olup; Faktör VIII, von Willebrand Factor, Fibrinojen, Faktör XIII, fibronektin içerir.
- -18 derecenin altında 1 yıla kadar saklanabilir.

# Endikasyonlar

- Von Willebrand hastalığı ve Faktör VIII eksikliğinde; spesifik koagülasyon faktörleri ve rekombinant faktörler bulunamıyor ise
- Faktör XIII eksikliğinde
- Konjenital fibrinojen eksikliği veya disfonksiyonunda

# Literatürde

- Kardiyak hastalığı ve sepsisi olan yenidoğanlarda
- Konjenital protein C eksikliğinde
- Kasabach-Merritt sendromunda
- Tip 3 VWD
- Hemofili A ve B
- Umbilikal arter rüptüründe
- Fibrinolitik tedavide kullanımı ile ilgili yayınlar mevcuttur.

# Dozaj

- Bir ünite kriyopresipitat 15-20 ml'dir.
- Bir ünite/10 kg olacak şekilde transfüzyon yapıldığında fibrinojen düzeyini 60-100 mg/dL arttırır.
- ANCAK, yenidoğanlarda artış 100 mg/dL'nin üzerine çıkacağı için önerilen doz 2 ml/kg veya 1 U/7 kg'dir.
- Verilme amacına göre doz aralıkları değişir(8 saatten 3 güne kadar)

# Transfüzyon ilişkili mortalite ve morbidite



- Trombosit transfüzyonu ilişkili mortalite

**Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit:  
factors predicting which patients will require multiple transfusions**

*Antonio Del Vecchio, Martha C. Sola, Douglas W. Theriaque, Alan D. Hutson, K.J. Kao, Dale Wright,  
Maria G. Garcia, Brad H. Pollock, and Robert D. Christensen*

- Del Vecchio ve ark. 114 yenidoğanda gerçekleştirdikleri çalışmada bir kez trombosit transfüzyonu yapılan kişilerde ölüm riskinin yapılmayanlara göre 10.4 kez arttığını göstermişlerdir.
- Dörtten fazla transfüzyon yapılanlarda risk 29.9 kat artmıştır.

- **Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit.**
- [Garcia MG](#), [Duenas E](#), [Sola MC](#), [Hutson AD](#), [Theriaque D](#), [Christensen RD](#).
- Division of Neonatology, Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine, FL 32610-0296, USA.
- J Perinatol 2001 Oct-Nov; 21(7): 415-20.
- **STUDY DESIGN:** We conducted a historic cohort study of neonates who received platelet transfusions at the National Institute of Perinatology, Mexico City, from January 1997 to May 2000. We obtained descriptive and outcome data, and assessed demographic and laboratory means of predicting "good candidates" for a future recombinant thrombopoietin (rTpo) trial. **RESULTS:** A minority of the transfused patients (11.4%) received only one transfusion; the majority (88.6%) received multiple transfusions. Neonates who received one or more platelet transfusions were more likely to die (24.5% mortality) than neonates who received no platelet transfusions (3.7% mortality). Regression analyses indicated that the presence of liver disease was the best predictor of a "good candidate" for rTpo administration. **CONCLUSION:** The majority of neonates in our institution who receive platelet transfusions receive multiple, not single, transfusions. Receiving any platelet transfusion is a marker for high risk of death. Neonates with liver disease who receive platelet transfusions might be a reasonable group for a phase I rTpo trial.

- Trombosit transfüzyonu yapılan bebeklerde mortalite oranı %24.5, yapılmayanlarda %3.7'dir.

- Baer ve ark.'nın 1600 trombositopenik yenidoğanda gerçekleştirdikleri çalışmada; transfüze edilen trombosit sayısı ile mortalite arasında linear korelasyon olduğu görülmüştür.
  - Transfüzyon (-) %2
  - Transfüzyon 1-2 %11
  - Transfüzyon >10 %35
  - Transfüzyon >20 %50

\*Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. [Baer VL](#), [Lambert DK](#), [Henry E](#), [Snow GL](#), [Sola-Visner MC](#), [Christensen RD](#). J Perinatol 27: 790-796;2007.

- Banifoca ise trombosit transfüzyonu alan bebeklerde mortalitenin %51, almayanlarda ise %14 olduğunu göstermiştir.

\* Bonifacio I, Petrova A, Nadjundaswamy S et al: Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. Indian J Pediatr 74: 269-274, 2007.

- Trombositopeni yenidoğanın hastalıklarının ciddiyetini belirlemede sıklıkla kullanılan bir belirteçtir. Bu nedenle hastalığı daha ciddi olan bebek daha çok transfüzyon ihtiyacı olan bebektir. Aynı zamanda prognozu da daha kötüdür.



# TA-GVHD

- İmmün yetmezliği olan hastaya eğer immünolojik olarak sağlam olan bir kişiden elde edilen kan ürünü transfüze edilir ise donör T lenfositleri hastada çoğalarak çeşitli doku ve organları işgal edebilir.
- Klinikte ateş, döküntü, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu ve sitopeni meydana gelir.

- Ateş genellikle 4 hafta civarında ortaya çıkar(erişkinlerde 10 gün)
- Döküntü 30 gün civarında görülür(erişkinlerde 12 gün civarında)
- Klinik oldukça fatal olarak seyreder. Hastalar kanama ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilir.
- Transfüzyon ile kliniğin ortaya çıkması arasındaki süre erişkinlerden daha uzundur.

\*Ohta H et al. Posttransfusion graft versus host disease in Japanese newborns. Transfusion 1996; 36: 117-23.



# İRRADİASYON

- İrradiasyon ile T lenfositlerinin mitojenik yetenekleri yok edilir. Böylece reaksiyon engellenmiş olur.
- Lökosit filtrasyonunda lökosit sayısını büyük oranda azalttığı için GVHD önlemede etkili olabilir. Ancak GVHD oluşumu için gerekli lökosit sayısı için kesin bir eşik değer bilinmemektedir. Bu nedenle irradiasyonun yerini hiçbir zaman alamaz.

# Risk faktörleri

- TA-GVHD için infant olmak dışında da risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri;
  - İmmün yetmezlik hastalıkları
  - İntrauterin transfüzyonu takiben postnatal exchange transfüzyon yapılanlar
  - Küçük prematürelere
  - Düşük doğum ağırlığı olanlar
  - Aile bireylerinden elde edilen ürünler ile transfüzyon yapılanlar
  - Granülosit transfüzyonu

# İrradiye edilen üründe dikkat edilmesi gerekenler

- Eritrosit süspansiyonlarının ömrü 28 güne düşer.
- Sitokin ve potasyum yükü artacağı için 48 saat içerisinde kullanılmalıdır.
- Trombositlerin ömrünü değiştirmez.
- Kan değişiminde kullanılacak ise en geç 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.
- Küçük torbalar tek tek ışınlanmalıdır.ç

# Bilinmeyen tehlikeler

- 1991-92 yılları arasında Oakland-California'da yapılan bir çalışmada prematüre bebeklerde transfüzyon sonrası kurşun miktarının arttığı gösterilmiştir.
- Bölge?
- Dönem?
- İlgi?



**Lead exposure from blood transfusion to premature infants**

**Cynthia F. Bearer MD, PhD, Mary Ann O'Riordan MS and Richard Powers MD**

**J Pediatr 2000;137:549-54**

# Eritrosit transfüzyonu-NEC

- Düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda NEC-Transfüzyon ilişkisi;
- Stabil durumda olan prematür yenidoğanlarda transfüzyonu takip eden 48 saat içinde artmış NEC sıklığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.
  - Konağa özel
  - Ürüne ve özellikle de saklamaya ait nedenler?
  - Mally et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable growing premature neonates. Am J Perinatol 2006; 105: 836-42.

# Eritrosit transfüzyonu-NEC ilişkisi

## Is “transfusion-associated necrotizing enterocolitis” an authentic pathogenic entity?

*Robert D. Christensen, Diane K. Lambert, Erick Henry, Susan E. Wiedmeier, Gregory L. Snow, Vickie L. Baer, Erick Gerday, Sarah Ilstrup, and Theodore J. Pysher*

**BACKGROUND:** Necrotizing enterocolitis (NEC) sometimes occurs after a transfusion, but it is unclear whether this is a chance association or cause and effect.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** We compared features of neonates that developed surgical NEC within 48 hours after transfusion with others that developed NEC not preceded by transfusion. We assessed the blood used for transfusion and feeding practices among NEC cases and controls.

**RESULTS:** Forty neonates developed surgical NEC after a transfusion and 72 developed NEC unrelated to a transfusion. Those with NEC after transfusion were born at earlier gestation (mean 27 weeks, 90% confidence interval [CI] 26-28 years vs. mean 30, 90% CI 29-31;  $p < 0.001$ ) and were of lower birth weight (mean 981 g, 90% CI 835-1128 g vs. mean 1371 g, 90% CI 1245-1496;  $p < 0.001$ ) and developed NEC later during their neonatal intensive care unit course (day of life: mean 23, 90% CI 20-27 vs. mean 16, 90% CI 13-19;  $p < 0.001$ ). Transfusions were more prevalent among those that developed NEC ( $p < 0.001$ ). The blood transfused to those that developed NEC was not older, but those who developed NEC had been fed larger volumes of milk in the 24 hours before and during transfusion ( $p = 0.04$ ) and were more likely to have been fed a bovine product during that period ( $p = 0.004$ ).

**CONCLUSION:** Approximately one-third of surgical NEC cases in our study occurred after a transfusion. We speculate that a target area for reducing the prevalence of posttransfusion NEC involves feeding practices immediately before and during RBC transfusion.

# Transfüzyonun diğer riskleri

- İmmün ve nonimmün transfüzyon reaksiyonları yenidoğanlarda özellikle de prematürelere oldukça nadirdir.
- Transfüzyon yolu ile bulaş özellikle modern metotların kullanıldığı merkezlerde oldukça düşüktür.
  - HIV bulaşı için 1/1.8 milyon
  - Hepatit B için 1/171.000
  - Tek donör kullanım programları ile bu risk daha da azalmıştır.

# Transfüzyon-Retinopati İlişkisi

- Çeşitli retrospektif ve cohort analizleri preterm bebeklerde transfüzyon ile ROP arasında ilişki olduğunu göstermiştir.
- Neden-sonuç ilişkisi tanımlanamamıştır.
  - Clark C, Gibbs JA, Maniello R, et al. Blood transfusion: a possible risk factor in retrolental fibroplasia. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 537-9.
  - Sacks LM, Schaffer DB, Anday EK et al. Retrolental fibroplasia and blood transfusion in very low - birth- weight infants. *Pediatrics* 1981; 68: 770-4.
  - Cooke RWI, Clark D, Hickey-Dwyer M et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 833-6.
  - Hesse L, Eberl W, Schlaud M, et al. Blood transfusion: iron load and retinopathy of prematurity. *Early Human Dev* 2001; 62: 57-63.



❖ Daha sonra gerçekleştirilen randomize klinik çalışmalarda hasta ve doğum ağırlığı küçük prematüre bebeklerin hem ROP geliştirme açısından daha yüksek risk taşıdığı hem de daha çok transfüzyon ihtiyaçları olduğu; transfüzyonun ROP geliştirme riskini arttırmadığı gösterilmiştir.

# CMV Enfeksiyonu açısından riskli grubun belirlenmesi

- Annenin serolojisinden bağımsız olarak
  - 30 haftanın altında
  - 1500 gr altında
- İntrauterin transfüzyon
- İmmün yetmezliği olanlarda
- CMV negatif donörlerden elde edilen ve filtrelendikten sonra kullanılan ürünler de %100 güvenli değildir.

# T aktivasyonu

- Nöroaminidaz üreten mikroorganizmaların eritrosit membranı üzerindeki sialik asiti uzaklaştırması sonucu meydana gelir.
- Gram negatif sepsislerde ve NEC'te %11-28
- Yıkanmış kan komponentleri kullanılabilir.