



Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanda transfüzyon ilkeleri rehberi

Turkish Neonatal Society guideline on the transfusion principles in newborns

Merih Çetinkaya¹, Begüm Atasay², Yıldız Perk³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Eğitim Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Çetinkaya M, Atasay B, Perk Y. Turkish Neonatal Society guideline on the transfusion principles in newborns. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S101-S108.

Öz

Kan transfüzyonu anemisi olan özellikle prematüre ve cerrahi uygulanacak yenidoğanlarda sıklıkla uygulanan yaşam kurtarıcı bir tedavidir. Yenidoğanda eritrosit, trombosit ve plazma transfüzyon endikasyonları, transfüzyon kararı verdiren eşik hemoglobin, trombosit değerleri merkezlere göre değişmekte olup, transfüzyonların olası yan etkileri ve prematüre morbiditeleri, mortalite ve nörogelişimsel etkileri ile ilgili kanıt dayalı veriler yeterli değildir. Burada, dizin bilgileri değerlendirilerek, eritrosit süspansiyonu, trombosit ve plazma transfüzyonu kararı için klinik bulgulara göre önerilen eşik değerler ve uygulamada dikkat edilecek konuları özetleyen ülkemiz yenidoğan yoğun bakım birimlerinde kullanılmak üzere oluşturulmuş transfüzyon rehberinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Anemi, eritrosit, plazma, rehber, transfüzyon, trombosit, yenidoğan

Abstract

Blood transfusions can be defined as a life-saving procedure in neonates, especially in premature infants and those undergoing surgery. The indications, threshold hemoglobin, and platelet levels for red cell, platelet, and plasma transfusions in neonates vary among centers and the evidence-based data for possible adverse effects, preterm morbidities, mortality and neurodevelopmental problems associated with transfusions are not adequate. Herein, we aimed to present the transfusion guideline that was designed to be used in neonatal intensive care units in our country, which summarizes clinical findings and threshold levels for red cell, platelet, and plasma transfusions, in addition to important practical points of transfusions according to a literature review.

Keywords: Anemia, erythrocyte, guideline, newborn, plasma, platelet, transfusion

Giriş

Başta çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebekler olmak üzere hasta yenidoğanlara sıklıkla semptomatik anemi nedeni ile transfüzyon, yenidoğanın hemolitik hastalığı tedavisinde kan değişimi, kanama ya da kanama riski nedeniyle trombosit ve plazma transfüzyonu uygulanmaktadır. Ancak eritrosit ve trombosit süspansiyonu transfüzyonları için eşik hemoglobin ve trombosit değerleri net olarak tanımlanamamıştır. Benzer şekilde taze donmuş plazma sıklıkla kanıt dayalı endikasyonlar dışında uygulanmaktadır.

Burada, yenidoğanlarda eritrosit, trombosit, ve taze donmuş plazma uygulamalarının genel özelliklerinin tanımlanması ve özellikle transfüzyon kararına temel olabilecek uygulama önerilerinin sunulması amaçlanmıştır.

Yenidoğanlarda eritrosit transfüzyonu ilkeleri

Yenidoğanda, hemoglobin (Hb) ya da hematokrit (Hct) değerinin postnatal yaş için olan ortalamasının 2 SD sapma altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Aneminin en sık nedenleri; kan kaybı, eritrosit üreti-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Merih Çetinkaya E-posta / E-mail: drmerih@yahoo.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01810

minde azalma ve eritrosit yıkımında artıştır. Yenidoğanda, eritrositlerin ömrünün daha kısa süre olması, oksidan hasara daha duyarlı olması, artmış dismorfik eritrosit oranı, yaşamın ilk günlerinde belirgin düşük endojen eritropoetin (EPO) düzeyleri ve kısıtlı eritropoez kapasitesi fizyolojik anemi gelişimine neden olmaktadır (1).

Yenidoğan bir bebekte doğumda ortalama 16,5 g/dL olan Hb konsantrasyonu ilk 24 saat içinde 18,4 g/dL'ye yükselip sonraki 3 aylık dönemde fizyolojik bir düşüşle 11,5 g/dL'ye inerken, bu düşüş prematüre bebeklerde daha belirgin olmaktadır. Bu duruma doğumdan hemen sonra kan ve doku oksijen içeriğindeki artış nedeni ile EPO sentezinin baskılanması neden olmaktadır. Zamanında doğan bebeklerde 9,0-12,0 g/dL olan en düşük Hb değeri sıklıkla postnatal 6-12. haftalarda gelişir, sonrasında hipoksinin dokular tarafından algılanması ile endojen EPO salınımı ve eritropoezin artışı ile Hb değerleri iki yaşına kadar yükselme göstermektedir. Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerde bu asemptomatik, fizyolojik anemi sıklıkla ve genellikle tedavi gerektirmemektedir (2). Özellikle 32. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde; kan testlerinin sık yapılması ile oluşan flebotomi kayıpları, düşük EPO düzeyleri, daha kısa eritrosit ömrü, artmış yıkım, enfeksiyon, inflamasyon, besin eksiklikleri ve kronik hastalık gibi nedenlerle postnatal 4 ile 8. haftada, Hb değerinin 7,0-8,0 g/dL'ye düşmektedir. Bu prematüre anemisi olarak tanımlanan durum ise sıklıkla semptomlara neden olmakta ve transfüzyon gerektirmektedir (2, 3).

Çalışmalarda doğum ağırlığı <1 000 g olan aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerin %50'sine yaşamın ilk iki haftasında ve %90'a yenidoğan yoğun bakım birimindeki (YDYBB) yatışları sırasında transfüzyon uygulandığı bildirilmiştir (1, 4).

Yenidoğanlarda en sık eritrosit transfüzyonu cerrahi uygulamalarla ilişkili anemi, hemorajik şok ve prematüre anemisi durumunda uygulanmaktadır. Ancak aneminin klinik bulgularının değerlendirilmesindeki zorluklara ek olarak prematüre ya/ya da hasta yenidoğanlardaki Hb/Hct değerlerinin eritrosit kitlesini tam yansıtamayacağı öngörüsü, transfüzyonla ilgili endikasyonların ve eşik Hb değerlerinin net belirlenemesine neden olmaktadır. Bu nedenle günümüzde pek çok ülkede ve YDYBB'de farklı transfüzyon protokolleri kullanılmaktadır (5, 6). Transfüzyonda esas olarak doku oksijenizasyonunun düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Doku oksijenizasyonunu, kardiyak output, kanın ok-

sijen taşıma kapasitesi ile Hb konsantrasyonu belirlemektedir. Son yıllarda yenidoğanda transfüzyon gereksinimini belirlemede; Hb değeri, kardiyak ve solunum durumuna ek olarak retikülosit sayısı, serum laktat düzeyi, eritrosit volümü, serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli belirteçlerin kullanılabilirliği belirtilse de, pratik uygulamada kullanımları sınırlıdır (4). Teknolojik gelişmelerle birlikte özellikle near-infrared spectroscopy (NIRS) kullanılarak oksihemoglobin-deoksihemoglobin farkının ölçülmesi ile de doku oksijenizasyonu belirlenmektedir. Near-infrared spectroscopy yönteminde kan akım hızları ile birlikte bölgesel serebral doku oksijenizasyonu başta olmak üzere farklı dokuların oksijenizasyonu sürekli olarak monitörize edilmektedir. Near-infrared spectroscopy kullanılarak Hb değerinin 9,7 g/dL'nin altına indiği durumlarda serebral oksijenizasyonun bozulduğu ve transfüzyon sonrası hızla düzeldiği gösterilmiştir (7). Ancak günümüzde doku oksijenizasyonunu gösteren net bir belirteç olmadığı için klinik semptomların bilinmesi önem taşımaktadır. Taşikardi, takipne, solunum sıkıntısında ve oksijen gereksiniminde artış, apne, bradikardi, kilo almında ve aktivitede azalma, solukluk ve ödem eritrosit transfüzyonu kararında en sık değerlendirilen klinik bulguları oluşturmaktadır.

Doku oksijenizasyonunun normal olarak sürdürülebildiği en düşük Hb değeri kritik ya da eşik Hb değeri olarak tanımlanmış olup, bu değere eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgularına göre transfüzyon kararı verilmektedir. Pratikte YDYBB'lerinde transfüzyon kararı yetersiz doku oksijenizasyonu ile ilişkili çoğu özgün olmayan semptomların olduğu Hb değerlerinde yapılmakta ancak hangi bebekte hangi Hb düzeyinde transfüzyon uygulanacağı ile ilgili net ve kesin veriler bulunmamaktadır. Daha düşük Hb düzeylerinde gerçekleştirilen transfüzyonlar kısıtlı, daha yüksek Hb değerlerindeki transfüzyonlar ise liberal transfüzyon olarak tanımlanmıştır. Kısıtlı ve liberal transfüzyon uygulamalarının klinik sonuçları iki büyük çalışmada değerlendirilmiştir. IOWA çalışmasında transfüzyon sıklığının azaltılması amacıyla 100 ÇDDA'lı bebek kısıtlı ve liberal transfüzyon gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmış, gruplar arasında transfüzyon sıklığı değişmemiş ancak kısıtlı transfüzyon grubunda intraparan-kimal kanama, periventriküler lökomalazi (PVL) ve apne sıklığının daha fazla olduğu, bu bebeklerden 56'sının dahil edildiği uzun süreli izlemde ise liberal transfüzyon uygulanan grupta daha kötü nörokognitif sonuçlar ile daha düşük beyin hacmi olduğu gösterilmiştir. Liberal gruptaki bebeklerde EPO salınımının baskılanması

sonucu EPO'nun nöroprotektif etkinliğinin azalmasına ikincil kötü nörogelişimsel sonuçların geliştiği hipotezi öne sürülmüştür (8, 9). Aşırı düşük doğum ağırlıklı 451 bebeğin alındığı "The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT)" çalışmasında ise transfüzyona postnatal yaş ve solunumsal duruma göre karar verilmiş ve kısıtlı grupta transfüzyon sıklığının azaldığı ve 2 grup arasında sağ kalım oranı, prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) ve beyin hasarı gibi morbiditeler açısından fark olmadığı ancak kısıtlı gruptaki bebeklerde 18-21 aylık dönemde bilişsel gerilik olduğu saptanmıştır (10). Bu çalışmalardan sonra 2011 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde kısıtlı politikalar ile transfüzyon sıklığında azalma olduğu, daha düşük Hb düzeyleri elde edildiği, taburculukta ya da uzun dönem izlemde mortalite ve morbidite sıklığında artış olmadığı ancak çalışmalarda kullanılan eşik Hb değerlerinin altındaki değerlere inilmemesi sonucuna varılmıştır (11). Bu nedenle bu konuda daha geniş sayılı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Eritrosit transfüzyon önerileri

Tüm bu bilgiler ışığında, term ve preterm bebeklerde transfüzyon kararı vermek için net bir Hb değeri bulunmadığı, bunun belirlenmesinde oksijen gereksinimi, mekanik ventilatörde olma durumu ve postnatal yaşın önemli olduğu düşünülmektedir. Pek çok kılavuzda term ve preterm bebekler için eritrosit transfüzyonu eşik Hb değerleri net olarak belirtilmemiştir. Ancak, term ya da prematüre bir bebekte %20'sinin üzerinde kan kaybı varsa, %10-%20 kan kaybına eşlik eden asidoz gibi oksijen dağılımında yetersizlik durumunda ya da kanamanın devam ettiği akut kan kaybı ile giden durumlarda acil transfüzyon uygulanmalıdır. Sonuç olarak kan kaybının akut ya da kronik olması (Hb düşme hızı), doğum haftası, postnatal yaş, solunum ve dolaşım desteği ile oksijen gereksinimi ve klinik bulgular, kilo alımı gibi ölçütlere göre belirlenen eşik Hb değerlerinin tanımlandığı rehberler kullanılarak transfüzyon sayılarının kontrol altına alınması önemlidir. Tablo 1'de Türk Neonatoloji Derneği tarafından yenidoğan bebeğin özellikleri, postnatal günü ve eşik Hb değerlerine göre oluşturulan öneriler gösterilmiştir.

Türk Neonatoloji Derneği tarafından yayınlanan "Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi Önerisi"ne göre;

Hastaneye yatışta santral Hct/Hb ölçülmesi, sonrasında gerekmedikçe rutin kan alınmaması, akut kan kaybı olmadıkça transfüzyon için vizitte ortak karar alınması,

Tablo 1. Türk Neonatoloji Derneği eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik Hb değerleri

Postnatal yaş	Solunum desteği, Hb gr/dL	Solunum desteği minimal ya da yok, Hb gr/dL
<1 hafta	12	10
1-2 hafta	11	9
2-3 hafta	10	8,5
≥ 4 hafta	9	7

***Bu sınırların altındaki değerlerde hasta semptomlar açısından hasta başında tekrar değerlendirilerek transfüzyon kararı alınır

Solunum desteği ölçütleri: Solunum desteği minimal/yok ölçütleri:

Hedef saturasyon (%90-95) için; Hedef saturasyon (%90-95) için;

- Yüksek frekanslı ventilasyon - <2L/dk HHFNC

- Konvansiyonel mekanik ventilasyon - FiO₂ gereksinimi %21-35

- Non-invaziv ventilasyon - Oksijen gereksinimi yok

- >2L/dk HHFNC

- FiO₂ gereksinimi >35

***Yukarıdaki eşik Hb değeri varlığında semptomlardan 1 tanesinin varlığı

√ >24 saat taşıkardi ya da takipne olması (kalp tepe atımı (KTA)>180/dk, SS>60/dk)

√ Son 48 saatte oksijen gereksiniminin iki katına çıkması

√ Laktat ≥2,5 mEq/L ya da akut metabolik asidoz (pH<7.20)

√ Son dört günde >120 kcal/kg/gün alırken kilo alımı <10g/kg/gün ise

√ 72 saatte major cerrahi yapılacaksa

term ya da preterm bebekte klinik semptomlar ile birlikte doku oksijenlenmesinin acil düzeltilmesi gerekliliği durumlarında eşik değerden bağımsız transfüzyon düşünülmesi önerilmiştir. Benzer şekilde semptomatik anemi varlığında transfüzyon işleminin eşik Hb değerinden bağımsız gerçekleştirilmesi ifade edilmiştir. Endojen eritropoetin uygulanan hastalarda ise transfüzyon için aynı kılavuzun kullanılmasına ek olarak retikülosit sayısı, Hb düşüş hızı, postnatal yaş, O₂ gereksinimi gibi ölçütlerin dikkate alınması önerilmiştir.

Eritrosit transfüzyonu ile hedeflenen Hb/Hct değerlerinin sırası ile 12 g/dL ve %35 olması, anemi ne kadar derin ve semptomatikse o derece normal Hb değerinin hedeflenmesi gerektiği belirtilmiştir. Konjenital siyanotik kalp hastalığı olan ya da ekstrakorperal membran oksijenizasyonu gereksinimi gösteren bebeklerde eşik Hct değerinin %45 olarak kabul edilmesi, ciddi kardiyopulmoner hastalıklarda eşit Hct değerinin %40, major cerrahide %30 olması önerilmektedir.

Yenidoğanda kullanılacak eritrosit süspansiyonu ile ilgili öneriler

1. Eritrosit süspansiyonlarının çoğu 450-500 ml'lik tam kanın antikoagülan olarak sitrat-fosfat-dekstrozu (CPD) içeren steril plastik torbalara toplanması ve santrifüj sonrası trombosit zengin plazmadan eritrositlerin ayrılması işlemi sonucu elde

edilmektedir. Eritrositler sonrasında antikoagülan ve ek solüsyon içeren steril torbalara alınmaktadır. Bu amaçla sıklıkla glikoz, adenin ve bazı durumlarda mannitol karışımı içeren ek solüsyonlar kullanılmaktadır. Sitrat-fosfat-dekstroz içeren eritrosit süspansiyonlarının yarı ömrü 21 gün, sitrat-fosfat-dekstroz-adenin (CPDA-1) içerenlerin beş gün ve ek solüsyon içerenlerin ise 42 gündür. Toplamda 10 mL/kg CDPA-1 içeren eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile alıcı bebeğin Hct değerinde %9-10, ek solüsyon içeren eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile %7-8'lik artış olmaktadır. Hazırlanacak eritrosit süspansiyonunun Hct değeri %50-60 olmalıdır (12-14).

2. Yenidoğan bebeklerin transfüzyonunda lökosit azaltılmış ya da ışınlanmış eritrosit süspansiyonları kullanılmaktadır. Lökosit azaltma işlemi "pre-deposit" olarak tanımlanır ve bu işlemin kan alındıktan sonra depolamadan önce yapılması önerilmektedir. Lökosit azaltma işlemi ile filtrasyonla sitomegalovirüs (CMV) geçişi, febril reaksiyon, trombosit alloimmünizasyonu ve immün modülasyonun engellenmesi hedeflenmektedir. Özellikle lökosit filtresi kullanımı ile son süspansiyondaki lökosit sayısının %99,9 oranında azaltıldığı bildirilmektedir (15). Esas olarak doğum ağırlığı 1 250 g altındaki seronegatif prematüre bebekler ile intrauterin transfüzyon uygulanan fetüsler transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonu açısından artmış risk altındadır. Lökosit azaltılması işleminin esas amacı transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonunun engellenmesidir. Transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonlarının önlenmesinde CMV seronegatif kan kullanımı altın standart olsa da, ülkemiz gibi CMV pozitifliği yüksek oranda olan toplumlarda lökosit azaltımı işleminin yararlı olabileceği düşünülmektedir (12). Bu veriler ışığında granülosit dışında yenidoğanlarda kullanılan tüm kan ürünlerinde alınma işlemi sonrası lökosit azaltımı işlemi gerçekleştirilmelidir (16).
3. Işınlama işleminde lenfosit viabilitesinin azaltılması ile prematüre bebek ile konjenital immün yetmezlik transfüzyonlarında, intrauterin transfüzyon uygulamalarında, yakın akraba kanı ile transfüzyon uygulamasında graft versus host hastalığı (GVHH) gelişiminin engellenmesi hedeflenmektedir. Eritrosit süspansiyonu ışlandıktan sonra verilmelidir. Işınlama ile donör lenfositleri inaktive edilerek transfüzyon ilişkili GVHH riski azaltılmaktadır. Yenidoğanlar ve özellikle prematüre bebekler GVHH açısından risk altında olup, şüpheli/bilinen konjenital immün yetmezliği olan, intrauterin transfüzyon uygulanan ya da kan değişimi yapılan bebeklerde ışınlanmış kan ile transfüzyon önerilmektedir. Kan ürünlerinin ışınlanmasında minimum 25 Gy gamma ışınlama uygulanmaktadır (17, 18). Işınlama ile saklama sırasındaki potasyum kaçağı artmaktadır ve ışınlanmış ürünlerin daha kısa yarı ömrü vardır. Amerikan Gıda ve İlaç Uygulama (FDA) ışınlanmış eritrosit süspansiyonlarının 28 gün, ışınlanmamış olanların 42 gün içinde tüketilmesini önermektedir. Ancak, potasyum yüklenmesinden korkulan yenidoğan bebeklerde ışınlanma sonrası 24 saat içinde transfüzyon uygulanmalıdır. Işınlama işleminin transfüzyon sonrası CMV enfeksiyonunu önlediği bildirilmiştir (5, 18).
4. Kan bileşenlerinin plazma ya da ek solüsyonlardan temizlenmesi ya da potasyum içeriğinin azaltılması amacı ile eritrositler salin ile yıkanabilmektedir. Yenidoğanlarda yıkanmış eritrosit süspansiyonları intrauterin transfüzyon, kan değişimi ya da 14 günden uzun süreli bekleyen eritrosit süspansiyonu ile 20 ml/kg üzerinde transfüzyon yapılacaksa kullanılmaktadır. Yıkama işlemi sonrası oda ısısında olan süspansiyonlar 4 saat, buzdolabında olanlar ise 24 saat içinde kullanılmalıdır (5, 18).
5. Transfüzyon öncesi yenidoğanların kan grubu tiplendirmesi ve anne kaynaklı pasif geçiş gösteren antikorlar açısından tarama yapılmalıdır. Antikor taraması negatif ise bebek 4 aylık oluncaya kadar hastanede ek tarama yapılmasına gerek yoktur ve ABO ile Rh uygun eritrosit transfüzyonu uygulanabilir. Antikor taraması pozitif ise maternal antikorlar ile uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Özellikle ÇDDA'lı prematüre bebekler başta olmak üzere, tüm yenidoğan bebeklerin transfüzyonu için lökosit azaltılmış, ışınlanmış, ABO ve Rh uyumlu, eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon uygulanmalıdır. A ya da B kan grubu olan yenidoğanlara O grubu eritrosit süspansiyonu verilmeden önce anti-A ve anti-B antikor içeren plazmanın ortamdaki uzaklaştırılıp hemoliz riskinin azaltılması amacı ile transfüzyon öncesi santrifüj işlemi uygulanmalıdır.
6. Aile ve yakın akraba kaynaklı donörlerden elde edilen eritrosit süspansiyonları ile transfüzyon artmış transfüzyon ilişkili GVHH ve enfeksiyon komplikasyonları neden ile önerilmemektedir. Anne kaynaklı plazmada yenidoğan hücreleri tarafından eritrosit, lökosit, trombosit ve HLA antijenlerine karşı antikorlar oluşturulduğu için anne bebeği için donör olmamalıdır. Anne kaynaklı eritrositler kullanılacaksa, öncesinde yıkama işlemi uygulanmalı ve ışınlanmalıdır.

7. Yenidoğanlarda transfüzyon enjektör ya da torbalar içindeki kanın infüzyon sistemi ile 4 saatlik bir sürede, ısıtmaya gerek olmadan, 10-20 ml/kg/dozunda uygulanmalıdır. Özellikle prematüre bebeklere hastanede yatışları esnasında çok sayıda transfüzyon uygulandığı için, fazla donör maruziyetini azaltmak için tek bir donörden çok sayıda küçük paketler şeklinde eritrosit süspansiyonu hazırlanmalıdır. Bu hazırlanan süspansiyonlar altı haftaya kadar güvenli bir şekilde saklanarak kullanılmaktadır. Son yıllarda kısıtlayıcı transfüzyon politikaları, enfeksiyon için testlerin uygulanması, lökosit filtresi kullanımı, ışınlama ve küçük hacimli (10-20 mL/kg) transfüzyon uygulaması ile ÇDDA'lı bebeklerde donör maruziyeti, transfüzyon sayıları ve reaksiyonların sıklığı belirgin azalmıştır (3, 14, 19).

Eritrosit transfüzyonu uygulamasında dikkat edilmesi gereken noktalar

1. Normal koşullar altında 15-20 mL/kg eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon sonucu Hb değerinde 2-3 g/dL artış sağlanır. Aneminin düzeltilmesi için sıklıkla 15-20 mL/kg dozunda transfüzyon yeterli iken, kanamanın düzeltilmesi için daha yüksek miktarda transfüzyon uygulanabilir. Doğumda ortaya çıkan hemorajik şok tablosunda dolaşımın sağlanması için şok sıvısı (10-20 mL/kg SF), kan hazırsa 10-20 mL/kg dozunda O Rh negatif eritrosit süspansiyonu uygulanmalıdır. Bu hastalarda belirgin kan kaybı (>%10-20 kan volümü) öngörülüyorsa ya da acil transfüzyona gereksinimini işaret eden asidoz, oksijenizasyon bozukluğu, kalp yetmezliği bulguları varsa 15-20 mL/kg O Rh negatif eritrosit süspansiyonu uygulanmalıdır. Bu nedenle tüm perinatal merkezler acil kullanım için "cross-match" gerektirmeyen O Rh negatif eritrosit süspansiyonu bulundurmaktadır.
2. Transfüzyon sırasında vital bulgular başlangıçta, 15 dakikada, 1. saatte ve sonrasında ise saatlik olarak değerlendirilmeli, transfüzyon bitiminde ve 1 saat sonrasında tekrar bakılmalıdır. Transfüzyon özellikle prematüre bebeklerde volüm yüküne yol açabileceği için, transfüze edilen miktar toplam sıvıdan düşülerek volüm yüklenmesi önlenmelidir (3, 14, 19).

Eritrosit transfüzyonu ile ilişkili komplikasyonlar

Günümüzde uygun donör seçimi, tarama, "cross-match", patojen inaktivasyon işlemleri, lökosit filtresi ve ışınlama işlemleri ile transfüzyon ilişkili riskler anlamlı şekilde azaltılmıştır. İmmünomodülasyon, al-

loimmünizasyon, GVHH, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI) gibi lökositlere bağlı yan etkiler, transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar, akut volüm ya da elektrolit bozuklukları ile yanlış grupta transfüzyon en önemli riskleri oluşturmaktadır. Ateş, titreme, flushing, ürtiker, taşikardi, hipotansiyon ve şok bulguları transfüzyon reaksiyonunu düşündürmeli, reaksiyon durumunda transfüzyon durdurulmalı, bebek stabilize edilmeli, olay kayıt altına tutularak kan merkezi bilgilendirilmeli ve laboratuvara örnek gönderilmelidir (5, 20). Son yıllarda özellikle prematüre bebeklerde transfüzyonda sonraki 48 saat içinde gelişen transfüzyon ilişkili NEK tablosunun sık olarak görülebileceği ve bu bebeklerde mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilse de, bu konu ile ilgili son yayınlar tartışmalı bilgiler vermeye devam etmektedir. Özellikle enteral beslenme ilişkili artmış oksijen tüketimi ve nitrik oksit aracılıklı vazodilatasyonun bu tabloda sorumlu olabileceği düşünülmektedir (5, 19). Benzer şekilde intraventriküler kanama, BPD ve ROP'un da transfüzyon ilişkili olabileceği yönünde yayınlar vardır (19). Tüm bu riskler nedeniyle, kötü nörolojik sonuçların önlenmesi de amaçlanarak eşik Hb değerlerine göre kısıtlayıcı tarzda transfüzyon uygulaması tercih edilmelidir.

Transfüzyonun alternatifi var mı?

Son yıllarda canlandırma gereksinimi göstermeyen tüm term ve prematüre doğumlarda kord klemplenesinin en az 30 sn geciktirilmesi, otolog plasental transfüzyon uygulamaları, EPO ya da darbopoetin kullanımı, plasentadan yatıştaki ilk kan örneklerinin gönderilmesi, flebotomi yolu ile olan iyatrojenik kan alımının azaltılması, kan örneklerinin çalışılmasında mikro yöntemler kullanılması ve uygun beslenme stratejileri gibi önlemlerle başta ÇDDA'lı prematüre bebekler olmak üzere yenidoğanlarda transfüzyon sıklığının azaltılmasına yönelik önlemlerin birimler tarafından rutin pratik kullanıma alınmaları büyük önem taşımaktadır (1, 21, 22).

Tüm bu bilgilerin ışığında her birimin; hastanın postnatal yaşı, klinik bulguları, solunum/dolaşım desteği ile oksijen gereksinimi ve Hb düşme hızına göre belirlenmiş eşik Hb değerlerine göre hazırlanmış transfüzyon protokolünün olması ve birimde çalışan tüm hekimlerin buna uyumunun sağlanması önerilmektedir. Burada özellikle transfüzyonda kar/zarar ilkesi göz önüne alınarak potansiyel yararın düşünüldüğü durumlarda yukarıda bahsedilen özelliklere ve uygulama standartlarına dikkat edilerek transfüzyon yapılmalıdır.

Yenidoğanlarda trombosit transfüzyonu ilkeleri

Yenidoğanlarda transfüzyon amaçlı en sık kullanılan ikinci kan ürünü trombosit süspansiyonlarıdır. Yenidoğan yoğun bakım birimine başvuran hasta bebeklerin yaklaşık %20-35'inde trombositopeni saptanırken, ÇDDA'lı bebeklerde %70'lere varan oranlarda olacak şekilde ve eşlik eden kanama problemleri daha sık görülmektedir.

Trombosit sayısının 150 000/ μ L 'nin altında olması trombositopeni, 50 000/ μ L altındaki değerler ciddi trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Yaşamın ilk üç gününde gelişen trombositopeni erken başlangıçlı, dördüncü günden sonra ortaya çıkan ise geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmaktadır. Erken başlangıçlı trombositopeninin en sık nedenleri maternal preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ya da diyabet, intrauterin büyüme geriliği, perinatal enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, maternal allo- ya da oto-antikörlerin transplental geçişidir. Geç başlangıçlı trombositopeniye en sık postnatal enfeksiyonlar ve nekrotizan enterokolit neden olmaktadır (23).

Ciddi trombositopenisi olan yenidoğanlarda en korkulan komplikasyon major kanama, esas olarak da intrakranial kanamalardır. Major intraventriküler ve periventriküler kanama sıklığı prematüre bebeklerde %30 olup, vakaların %75'inde kanama ilk 48 saat içinde gelişmektedir. Yayınlarda bebeklerin çoğunda kanama öncesi trombositopeni olmadığı, kanama sonrası trombositopeni ve koagülopati geliştiği bildirildiği için günümüzde hafif ya da orta derecede trombositopenisi olan bebeklere trombosit süspansiyonu verilerek intraventriküler kanama gelişiminin ya da ilerlemesinin önlenemeyeceği düşünülmektedir.

Yenidoğanda kullanılacak trombosit süspansiyonu ile ilgili öneriler

1. Trombositopeni tedavisinde kullanılan trombosit süspansiyonları donörlerin tam kanından ayrılan havuzlanmış trombosit süspansiyonu ile donörlerden hücre ayırma tekniği ile elde edilen aferez trombosit süspansiyonu şeklindedir. Aferez yöntemi; bir donörden transfüzyon için yeterli trombosit sayısının elde edilebilmesi ve transfüzyon ilişkili enfeksiyon/alloimmünizasyon sıklığının azaltılması nedeni ile avantaj sağlamaktadır.
2. Trombosit süspansiyonu hazırlarken lökosit azaltma işlemi önemli olup, bu şekilde alloimmünizasyon, enfeksiyon ve ateşli reaksiyonların sıklığında

azalma elde edilmektedir.

3. Trombositlerin ışınlanması ile GVHH gelişimi önlenmektedir.
4. Hazırlanan trombosit konsantreleri beş gün boyunca 22°C'de ajitatörde çalkalanarak saklanmalıdır.
5. Eritrosit süspansiyonuna benzer şekilde trombosit süspansiyonları için de CMV seronegatif donör kullanılarak viral hastalık bulaşı en aza indirilmelidir.
6. Donör taraması ve seroloji testleri normal, ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonu 10-20 ml/kg dozunda uygulanır. ABO uygunsuzluğu olması durumunda trombosit transfüzyonu ile istenilen etkinlik elde edilemeyebileceği, minör uyumsuzluklarda bile akut letal hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişebileceği akılda tutulmalıdır (24).

Trombosit transfüzyonu uygulamasında dikkat edilmesi gereken noktalar

1. Aktif kanaması olan ve ciddi trombositopenisi bulunan yenidoğanlarda trombosit süspansiyonunun yararı tartışılmaz olsa da, günümüzde sıklıkla ciddi trombositopenisi olan hastalarda major kanamaların önlenmesi amacı ile profilaktik trombosit transfüzyonu uygulanmaktadır. Ancak profilaktik trombosit uygulamasının net bir yararı bilinmemekte, bu nedenle transfüzyon komplikasyonları ile çoklu transfüzyon uygulamalarının zararları akılda tutulmalıdır. Son yıllarda trombosit sayısı yerine trombosit kitlesine bakılarak bu değerlerin sırası ile 800, 400 ve 160'ın üzerinde olması hedeflenmiştir. Bu trombosit kitle referans değerleri kullanılarak profilaktik trombosit uygulama sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir (21). Türk Neonatoloji Derneği tarafından transfüzyon için önerilen eşik trombosit değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.
2. Trombositler kan merkezinden transfüzyondan hemen önce istenmelidir, gelir gelmez transfüzyona başlanmalıdır.
3. Transfüzyon öncesi, sırası ve sonrası vital bulgular takip edilmelidir.
4. Trombosit transfüzyonu için ayrı bir damar yolu kullanılmalıdır. Yavaş infüzyon hızı ile başlanıp, reaksiyon gelişmediği takdirde infüzyon hızı artırılarak 1 saat içinde tamamlanmalıdır. Transfüzyonunun etkinliği için 1 saat sonra ve 24 saat sonra olmak üzere en az iki defa trombosit sayısı kontrol edilmelidir.

Trombosit transfüzyonu ile ilişkili komplikasyonlar

Trombosit transfüzyonu ile ilgili en önemli riskler enfeksiyon, alloimmünizasyon, ateş, hemolitik ve alerjik

Tablo 2. Türk Neonatoloji Derneği trombosit transfüzyonu için önerilen eşik trombosit değerleri

<20 000/μL	Tüm bebekler
20 000-49 000/μL	<1 000 g ADDA'lı bebek* Hasta bebek Eşlik eden koagülopati Ciddi morbidite (evre 3-4 IVK, NEK, sepsis) İnvaziv girişim Minör kanama
50 000-100 000/μL	Aktif/major kanama DİK
>100 000/μL	Preoperatif/postoperatif ECMO Nöroşirürji operasyonları

ADDA: aşırı düşük doğum ağırlıklı; DİK: dissemine intravasküler koagülasyon; ECMO: "extracorporeal membrane oxygenation"; IVK: intraventriküler kanama; NEK: nekrotizan enterokolit

Tablo 3. Türk Neonatoloji Derneği taze donmuş plazma uygulama önerileri

Doz	10-15 ml/kg, ciddi faktör eksikliği ile seyreden hastalıklarda 20 ml/kg
Endikasyon	<ul style="list-style-type: none"> Kanama ve koagülopati (K vitamini eksikliği, DİK, koagülasyon faktörlerinin konjenital eksiklikleri vb.), İnvaziv işlem uygulanacak ya da kanayan bir hastada PT, aPTT değerleri yaşa göre normal değerinden 1,5 kat daha fazla olduğu durumlarda
Uygulanmaması gereken durumlar	<ul style="list-style-type: none"> Kanama olmaksızın pıhtılaşma testlerinin düzeltilmesi amacı ile, Sepsis ve RDS'de adjuvan tedavi, Hipotansiyonda volüm genişletici olarak, Polisitemide kısmi kan değişimi amacı ile, Hipotermi sırasında kanama olmaksızın gelişen koagülopatide, IVK'nın önlenmesi için profilaksi amacı ile.

ADDA: aşırı düşük doğum ağırlıklı; DİK: dissemine intravasküler koagülasyon; ECMO: "extracorporeal membrane oxygenation"; IVK: intraventriküler kanama; NEK: nekrotizan enterokolit

reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akciğer ve bağırsak yaralanmalarıdır. Sıklıkla yanlış kan grubundan trombosit verilmesi ya da ışınlamadan uygulama gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. En sık görülen komplikasyon bakteriyel enfeksiyon olup, trombosit süspansiyonunun oda ısısında saklanması nedeni ile eritrosit süspansiyonu

ya da taze donmuş plazmaya göre bakteriyel kontaminasyon riski daha fazladır. Trombosit süspansiyonları platelet aktive edici faktör gibi biyoaktif faktörler içerdiği için inflamatuvar hasara neden olabilir ya da var olan inflamasyonu artırabilir. Her bir trombosit süspansiyonu ile donör maruziyetinde artış vardır. Çoklu trombosit süspansiyonu transfüzyonunun artmış mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Günümüzde trombosit transfüzyonlarının büyük çoğunluğu profilaktik olarak uygulanmakta olup, bu yaklaşımın yarar ve zararları tartışmalıdır. Bu nedenle, belirtilen eşik trombosit sayılarına ve hastanın klinik durumuna göre transfüzyonun gerçekleştirilmesi, transfüzyon sıklığının azaltılması ve olası komplikasyonların önlenmesi amaçlanmalıdır. Trombosit sayısı yerine trombosit kitlesi kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yenidoğanlarda taze donmuş plazma transfüzyonu ilkeleri ve öneriler

Taze donmuş plazma (TDP); koagülasyon kaskadındaki pek çok prokoagülan ve inhibitör bileşen, akut faz proteini, immunoglobulin ve albümin içermektedir. Çalışmalarda TDP'nin esas olarak aktif kanama ve ilişkili koagülopati durumunda faydalı olabileceği gösterilmiş olsa da, yenidoğanların %60'ından fazlasında uygun olmayan endikasyon ile profilaktik amaçlı uygulanmaktadır (3). Son yayınlarda dissemine intravasküler koagülasyon karaciğer yetmezliği gibi çoklu faktör eksikliği, tek bir pıhtılaşma faktörü ya da K vitamini eksikliği ile seyreden koagülopatiyeye eşlik eden kanamalarda TDP verilmesi önerilmektedir. Prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin önlenmesi, polisitemi amaçlı yapılan kısmi kan değişikliği, sepsis ya da RDS tedavisi, hipotansiyonda hacim replasmanı amacı ile TDP kullanımı önerilmemektedir. Yenidoğanda anormal koagülasyon testleri klinik olmaksızın tek başına kanamanın belirteci olarak kullanılmamalıdır. Bu nedenle kanaması olmayan bebeklerde koagülasyon testlerinin düzeltilmesi için TDP verilmesi de kanıta dayalı bir uygulama değildir. Sonuçta, yenidoğanlarda TDP sadece kanama ve koagülopati varlığında kullanılmalıdır (26). ABO uyumlu ya da AB grubu TDP 15-20 mL/kg/doz uygulanmalıdır. Altta yatan tablonun ciddiyetine göre >20 ml/kg dozu ile faktörlerin yarısının yerine konması sağlanır ve uygulama sonrasında volüm yüklenmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin yenidoğanlarda TDP uygulama önerileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Sonuç

Transfüzyonlar yenidoğanlarda sık olarak uygulanmaktadır. Kanıta dayalı verilerin yetersiz olmasından dolayı eritrosit süspansiyonu için eşik Hb değerleri, klinik semptomlar ve doku oksijenizasyonuna göre, trombosit süspansiyonu için trombosit sayısı ya da kitlesi ile kanama bulgularına göre transfüzyona karar verilmelidir. Transfüzyonda mutlaka hasta açısından kar/zarar dengesi ve ilişkili komplikasyonlar akılda tutulmalıdır. Ülkemiz için Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi Önerilerinin her bir klinik tarafından uygulanması ile YDYBB'lerdeki transfüzyon sayısının ve endikasyonlarının kısıtlanacağı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 2-9.
- Strauss RG. Anemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 2010; 24: 221-5.
- Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol* 2013; 160: 421-33.
- Banerjee J, Aladangady N. Biomarkers to decide red blood cell transfusion in newborn infants. *Transfusion* 2014; 54: 2574-82.
- Nickel RS, Josephson DC. Neonatal transfusion medicine: five major unanswered research questions for the twenty-first century. *Clin Perinat* 2015; 42: 499-513.
- Bowen JR, Patterson JA, Roberts CL, Isbister JP, Irwing DO, Ford JB. Red cell and platelet transfusions in neonates: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: 411-5.
- van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F352-8.
- Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1685-91.
- McCoy T, Conrad AL, Richman L, Lindgren S, Nopoulos P, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Clin Neuropsychol* 2011; 17: 347-67.
- Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149: 301-7.
- Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD000512.
- Fasano R, Luban NL. Blood component therapy. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 421-45.
- Strauss RG. Blood banking issues pertaining to neonatal red blood cell transfusions. *Transfus Sci* 1999; 21: 7-19.
- Whyte RK, Jefferies AL, Canadian Pediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 213-22.
- Galal SA. Therapeutic techniques. Selection of blood components for neonatal transfusion. *NeoReviews* 2005; 6: e351-5.
- Girelli G, Antoncechi S, Casadei AM, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2015; 13: 484-97.
- Moroff G, Leitman SF, Luban NL. Principles of blood irradiation, dose validation and quality control. *Transfusion* 1997; 37: 1084-92.
- des Santos AM, Trinande CE. Red blood cell transfusions in the neonate. *NeoReviews* 2011; 12: e13-9.
- Hensch LA, Indrikovs AJ, Shattuck KE. Transfusion in extremely low birth weight premature neonates: current practice trends, risks and early interventions to decrease the need of transfusion. *NeoReviews* 2015; 16: e287-96.
- Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, Cohen H, SHOT Steering Group. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol* 2008; 141: 73-9.
- Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology* 2014; 106: 245-53.
- Ohls RK. Transfusions in the preterm infant. *NeoReviews* 2007; 8: e377-86.
- Stanworth SJ. Thrombocytopenia, bleeding and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Society Hematol Educ Program* 2012; 2012: 512-6.
- Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, Christensen RD. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 93-6.
- Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Buhner C, Dame C. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 10-8.
- Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh frozen plasma administration in the neonatal intensive care unit: evidence-based guidelines. *Clin Perinat* 2015; 42: 639-50.