

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

**KAN ÜRÜNLERİ
TRANSFÜZYON REHBERİ
2021 GÜNCELLEMESİ**



Prof. Dr. Yıldız Perk Prof. Dr. Begüm Atasay Prof. Dr. Merih Çetinkaya

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Mehmet Vural
Prof. Dr. Nuray Duman
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Prof. Dr. Ahmet Yağmur Baş
Prof. Dr. Merih Çetinkaya
Prof. Dr. Nejat Narlı

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ

Copyright © 2021

Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi Rehberinin her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Ankara, 2021

ISBN: 978-605-68344-0-0

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

**KAN ÜRÜNLERİ
TRANSFÜZYON REHBERİ
2021 GÜNCELLEMESİ**



Prof. Dr. Yıldız Perk

Prof. Dr. Begüm Atasay

Prof. Dr. Merih Çetinkaya

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	5
Kanıt ve Öneri Düzeyleri	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
1.1 Kaynaklar	7
2. YENİDOĞANLARDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU	8
2.1. Giriş ve normal hemoglobin değerleri	8
2.2. Eritrosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları	9
2.3. TND eritrosit süspansiyonu transfüzyon algoritması	13
2.4. Eritrosit süspansiyonu hazırlanması ve özellikleri	14
2.5. Eritrosit süspansiyonu seçimi	15
2.5.a. İntrauterin transfüzyon	15
2.5.b. Doğum sonrası kan değişimi	16
2.5.c. Yenidoğanlarda transfüzyon amaçlı	16
2.6. Eritrosit transfüzyonu yararları	17
2.7. Eritrosit transfüzyonu ile ilişkili riskler	17
2.8. Yenidoğanlarda transfüzyon sıklığının azaltılmasına yönelik önlemler	18
2.8.a. Kord klemplenmesinin geciktirilmesi/kordun sağılması	18
2.8.b. Eritropoetin ve darbepoetin	19
2.8.c. Otolog plasental transfüzyon	19
2.8.d. Flebotomi yolu ile olan iyatrojenik kan kayıplarının azaltılması	20
2.8.e. Uygun beslenme stratejileri	20
2.8.f. Transfüzyon protokolü ve vizitte karar verilmesi	20
2.8.g. Demir desteği	20
2.9. Eritrosit transfüzyonu ile ilgili günlük pratikte sık karşılaşılan sorunlar	20
2.9.a. Yanlış uygulamalar	20
2.9.b. Çok sayıda donöre maruz kalma	20
2.9.c. Bebeklerde CMV enfeksiyonu olasılığının azaltılması	21
2.9.d. Yeni hazırlanmış veya uzun süre beklemiş eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon	21
2.9.e. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile NEK arasındaki ilişki	21
2.9.f. Transfüzyon sırasında enteral beslenmenin kesilmesi	21
2.9.g. Çoklu transfüzyona bağlı demir birikimi	22
2.10. Türk Neonatoloji Derneği Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon Önerileri	22
2.11. Kaynaklar	22

3. YENİDOĞANLARDA TROMBOSİT SÜSPANSİYONU KULLANIMI	26
3.1. Giriş ve genel bilgiler	26
3.2. Trombosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik değerler	27
3.3. Özel durumlarda trombosit süspansiyonu transfüzyonu	29
3.4. Trombosit süspansiyonu özellikleri	29
3.5. Trombosit süspansiyonu ilişkili komplikasyonlar	30
3.6. Trombosit süspansiyonu transfüzyonunu azaltmaya yönelik yaklaşımlar	30
3.7. Trombosit transfüzyonu ile ilgili pratik noktalar	30
3.8. Türk Neonatoloji Derneği Trombosit Transfüzyon Önerileri	30
3.9. Kaynaklar	31
4. YENİDOĞANLARDA TAZE DONMUŞ PLAZMA TRANSFÜZYONU	32
4.1. Giriş ve genel bilgiler	32
4.2. Türk Neonatoloji Derneği Taze Donmuş Plazma Transfüzyon Önerileri	33
4.3. Kaynaklar	33
5. YENİDOĞANLARDA DİĞER KAN ÜRÜNLERİ İLE TRANSFÜZYON	34
5.1. Kriyopresipitat Kullanımı	34
5.2. Granülosit Transfüzyonu	34
5.3. İntravenöz İmmunoglobulin	34
5.4. Human Albumin	34
5.5. Türk Neonatoloji Derneği Diğer Kan Ürünleri Transfüzyon Önerileri	35
5.6. Kaynaklar	35

Kısaltmalar

ACOG	Amerikan Jinekoloji Onkoloji Koleji
ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
BPD	Bronkopulmoner Displazi
CMV	Sitomegalovirüs
CPDA-1	Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı)
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ECMO	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyon
EPO	Eritropoetin
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Uygulama
GVHH	Greft Versus Host Hastalığı
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HFOV	High Frequency Oscillatory Ventilasyon (Yüksek Frekanslı Ventilasyon)
ITP	İmmün Trombositopenik Purpura
IVIG	İntravenöz immunoglobulin
MAP	Ortalama Havayolu Basıncı
NAIT	Neonatal Alloimmün Trombositopeni
NIRS	Near-İnfrared Spektroskopi
NEK	Nekrotizan Enterokolit
PMA	Postmenstrüel Yaş
PVL	Periventriküler Lökomalazi
RDS	Respiratuvar Distress Sendromu
ROP	Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisi)
TDP	Taze Donmuş Plazma
TRALI	Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Kanıt Düzeyleri	
1 ++	Yüksek kaliteli meta-analizler, RKÇ'ların sistematik derlemeleri veya önyargı riski çok düşük olan RKÇ'lar
1 +	İyi yönetilmiş meta-analizler, sistematik derlemeler veya önyargı riski düşük olan RKÇ'lar
1 -	Yüksek önyargı riski olan meta-analizler, sistematik derlemeler veya RKÇ'lar
2 ++	Vaka kontrol veya kohort çalışmalarının yüksek kaliteli sistematik derlemesi Çok düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları
2 +	Düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları
2 -	Yüksek önyargı riski olan, iyi yönetilmiş vaka kontrol veya kohort çalışmalar
3	Non-analitik çalışmalar, ör: vaka sunumları, vaka serileri
4	Uzman görüşü
Öneri Düzeyleri	
A	En az bir 1++ düzeyindeki meta-analiz, sistematik derleme veya RKÇ olan ve hedef kitleye doğrudan uygulanabilen veya esas olarak 1+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi
B	2++ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
C	2+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 2++ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
D	Kanıt düzeyi 3 veya 4 olan çalışmalar veya 2+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt

RKÇ: randomize kontrollü çalışma



KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) başta eritrosit süspansiyonu olmak üzere kan ürünleri ile transfüzyon sık uygulanmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebekler başta olmak üzere hastanede yatan yenidoğanlara sıklıkla semptomatik anemi nedeni ile eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon, belirtilen eşiklerin üzerindeki bilirübin düzeylerinin varlığında kernikterusun önlenmesi için kan değişimi (exchange transfüzyon), ciddi trombositopeni varlığında ise trombosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmaktadır. Eritrosit ve trombosit süspansiyonlarına ek olarak taze donmuş plazma (TDP), kriyopresipitat, granülosit süspansiyonu, intravenöz immunoglobulin (IVIG) ile human albumin yenidoğanlarda transfüzyon amaçlı kullanılan diğer kan ürünleridir.

Özellikle prematüre bebeklerdeki aneminin en sık nedenleri laboratuvar çalışmaları için iyatrojenik kan alımı, eşlik eden enfeksiyon ve ek morbiditeler ile yaşamın ilk haftalarındaki hızlı büyüme, yetersiz hematopoez ve eritrositlerin artmış yıkımı olup, semptomatik aneminin tedavisi için sıklıkla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmaktadır.

Yenidoğan döneminde uygulanan transfüzyonların yararları olduğu kadar belirli riskler taşıdığı da bilinmelidir. Bu nedenle sadece aneminin varlığı değil, şiddeti, klinik bulgular, postnatal yaş, oksijen gereksinimi, konjenital bozukluklar ve maternal nedenler gibi pek çok faktör ile transfüzyon kararı verilmelidir (1,2). Bu zorlu karar için son yıllarda ülkeler bazında öneriler ve kılavuzlar geliştirilmektedir. Bu kılavuzlarda esas olarak kısıtlı ve liberal eritrosit transfüzyon politikaları mevcut olup, son çalışmalara göre prematüre bebeklerde kısıtlı transfüzyon politikasının uygulanması önerilmektedir. Aynı zamanda ülkemizde de gündeme gelen Hasta Kan Yönetimi çalışmaları ile kan

ve kan ürünlerinin hasta için en uygun şekilde kullanımı hedeflenmektedir. Bu bağlamda ülke rehberlerinin oluşturulması büyük önem taşımaktadır (3).

Bu rehberin amacı, ülkemizde YYBÜ'lerde izlenen bebeklerde eritrosit, trombosit, TDP ve diğer kan ürünleri transfüzyon endikasyonları, eşik hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve trombosit değerleri, transfüzyon sırasında dikkat edilmesi gereken durumlar ve pratikte sık karşılaşılan sorunlara yönelik olarak güncel ve kanıta dayalı tıbbi bilimsel veriler temel alınarak ortak ve standart bir görüş ve yaklaşım önerisi oluşturmaktır. Bu kılavuzun yenidoğan hasta takiplerinde yer alan Çocuk Hematoloji, Çocuk Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Beyin Cerrahisi gibi diğer Ana Bilim Dalları ile paylaşılması da planlanmıştır.

Her ne kadar bu protokol Türk Neonatoloji Derneği (TND) önerileri olsa da, uygulamaların ünite ve/veya hekimin görüşüne ve hastaya göre değişkenlik gösterebileceği bilinmelidir. Özellikle her hastada transfüzyon kararı verirken kılavuzda yer alan öneriler doğrultusunda transfüzyonun yarar ve zararları da göz önüne alınarak bireysel karar verilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

1.1. Kaynaklar

1. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 6, Neonatal and Paediatrics 2016. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
2. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. Clin Lab Med 2021;41(1):15-34.
3. Arlettaz MR, Laura G, Inga H, Dirk B, Christoph R. Neonatal red blood cell transfusion practices in Switzerland: national survey and review of international recommendations. Swiss Med Wkly 2020;150:w20178.

2. YENİDOĞANLARDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU

2. 1. Giriş ve normal hemoglobin değerleri

Fetal hayatta %50 düzeyinde olan Hb oksijen konsantrasyonunun doğumdan hemen sonra dakikalar içinde yenidoğan döneminde %95 ve üzeri düzeylere gelmesi ile yüksek oksijen afinitesi olan fetal Hb (HbF) yerine dokulara daha iyi dağılım gösteren düşük oksijen afiniteli erişkin Hb (HbA) sentezi tetiklenmektedir. Kan oksijen içeriği ve doku oksijenizasyonunun artması ile birlikte eritropoetin (EPO) üretimi azalarak eritropoez geçici olarak baskılanmaktadır. Bu fizyolojik mekanizmaya bağlı olarak term bebeklerde sıklıkla postnatal 6-12. haftalarda Hb düzeyi 9.5-11 g/dL'ye düşmekte ve bu durum süt çocuğunun fizyolojik anemisi olarak adlandırılmaktadır (1). Doku oksijenizasyonu bozulup böbrek ve/veya karaciğerdeki reseptörler tarafından hipoksinin saptanması sonucu EPO sentezi tekrar artmaktadır. Sonuç olarak bir yenidoğanın doğumda ortalama 16.5 g/dL olan Hb konsantrasyonu ilk 24 saat içinde 18.4 g/dL'ye yükselmekte, sonraki 3 aylık dönemde fizyolojik olarak 11.5 g/dL'ye düşmektedir. Sağlıklı term bebeklerde bu fizyolojik anemi süreci benign ve asemptomatik seyretmekte, sıklıkla tedavi gereksinimi göstermemektedir. Ancak bu fizyolojik değişiklikler prematüre bebeklerde daha erken dönemde çok daha belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır. Prematüre bebeklerde artmış flebotomi kayıpları, düşük EPO düzeyleri, kısa eritrosit ömrü, artmış eritrosit yıkımı, kısıtlı eritropoez kapasitesi, fizyolojik stresi tolere edememe, mikro besin (demir, çinko, folat) eksiklikleri, enflamasyon ve enfeksiyon gibi nedenlerle Hb değeri postnatal 4 ile 6. haftada 7-8 g/dL'ye düşmektedir (2-4). Ek olarak kronik akciğer hastalığı, geç sepsis, prematürenin kemik hastalığı gibi pek çok morbidite de prematüre anemisini alevlendirmektedir (4). Tüm bu nedenlere bağlı olarak düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %40'ına, 30 haftanın altındaki bebeklerin %56'sına ve doğum ağırlığı <1000 gram olan aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerin %90'ına YYBÜ'ndeki yatışları sırasında en az bir defa eritrosit süspanasyonu ile transfüzyon uygulanmaktadır (2,5).

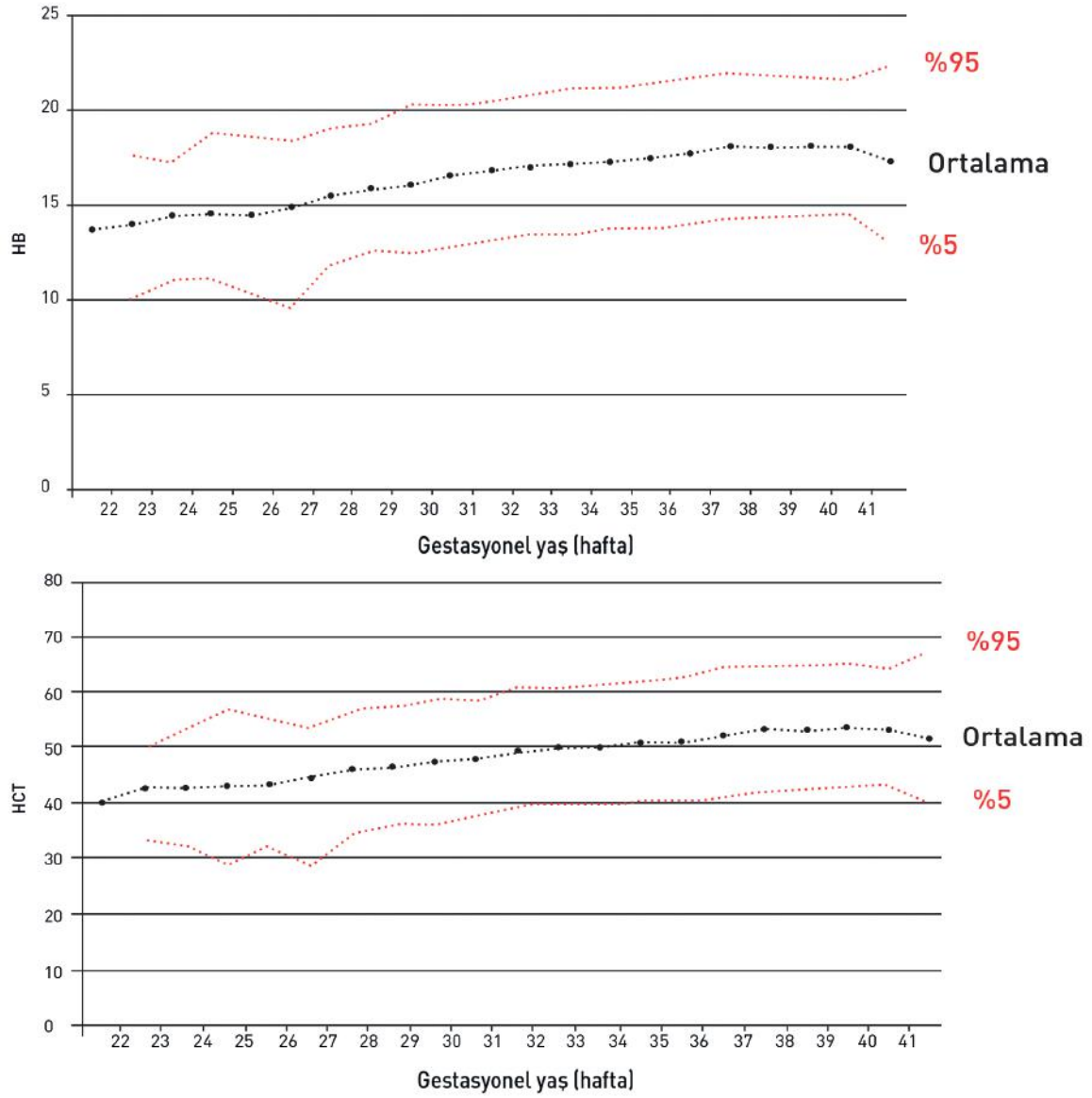
lıklı (ADDA) bebeklerin %90'ına YYBÜ'ndeki yatışları sırasında en az bir defa eritrosit süspanasyonu ile transfüzyon uygulanmaktadır (2,5).

Akut kan kaybı ile karakterize hemorajik şok ile semptomatik neonatal anemi yenidoğanlardaki en sık ve acil eritrosit transfüzyonu endikasyonlarını oluşturmaktadır. Ancak, transfüzyon gerektiren eşik Hb değerlerinin ünitelere/kılavuzlara göre değişkenlik göstermesi, anemi klinik bulgularının subjektif değerlendirilmesi, prematüre ve hasta bebeklerde mevcut Hb/Hct değerlerinin eritrosit kitlesini tam yansıtamayacağı öngörüsü, organ perfüzyon bozukluğunun net değerlendirilememesi gibi pek çok nedene bağlı olarak yenidoğanlarda transfüzyon gerektiren eşik Hb değerleri ile transfüzyonla ilgili endikasyonlar net belirlenememektedir (6). Erişkinden farklı olarak; yenidoğanlarda büyüme ve organ farklılaşmasının devam etmesi, intrauterin ortamdaki postnatal ortama geçiş ve uyum sağlama süreci, verilen erişkin kanının yaşam süresinin daha uzun olması ve bunun olası geç etkileri ile kan grubu antikorlarının tam gelişmemiş olması gibi nedenler de sıklıkla transfüzyon kararlarını etkilemektedir. Tüm bu veriler ışığında yenidoğanlar için Hb ve Hct değerlerinin bilinmesi önemlidir. Tablo 1'de yenidoğanlar için normal Hb değerleri, Şekil 1'de ise gestasyonel haftaya göre referans Hb ve Hct değerleri gösterilmiştir (7,8).

Tablo 1. Yenidoğanlar İçin Normal Hemoglobin Değerleri

Yaş	Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)(ort±SD)		
	Prematüre*		Term
	1.0-1.5 kg	1.5-2.0 kg	
2. hafta	16.3 (11.7)	14.8 (11.8)	16.5 (12.5)
1. ay	10.9 (8.7)	11.5 (8.2)	14.0 (10.0)
2. ay	8.8 (7.1)	9.4 (8.0)	11.5 (9.0)
3. ay	9.8 (8.9)	10.2 (9.3)	11.5 (9.5)

* Bu tabloda <37 gestasyonel hafta altı bebekler prematüre olarak kabul edilmiş olup, gestasyonel haftaya ve çalışılan laboratuvara göre değişiklikler olabilir.



Şekil 1. Gestasyonel yaşa göre Hb ve Hct referans eğrisi.

2.2. Eritrosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları

Yenidoğanlarda en sık eritrosit süspansiyonu transfüzyon nedenleri flebotomi ya da akut/kronik kanamalara bağlı kan kaybı, hemoliz ve prematüre anemisidir. Pratikte yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sıklıkla yetersiz doku oksijenizasyonu ile ilişkili semptomatik aneminin tedavi edilmesi için gerçekleştirilmekte olup, hangi bebekte hangi Hb düzeyinde transfüzyon uygulanacağı ile ilgili net ve kesin veriler bulunmamaktadır (6). Büyüme ve kilo alımında yavaşlama, letarji, oksijen gereksinimi veya apne epizodlarında artış gibi bazı klinik bulguların varlığı da transfüzyon kararında yardımcı olmaktadır (9).

Transfüzyondaki esas amaç doku oksijenizasyonunun düzeltilmesi ve fizyolojik süreçlerin desteklenmesidir. Bu nedenle doku oksijenizasyonunun normal olarak sürdürülebildiği en düşük Hb değeri kritik ya da eşik Hb değeri olarak tanımlanmakta ve sıklıkla bu değere ve eşlik eden klinik bulgulara göre transfüzyon kararı verilmektedir. Günümüzde oksijen gereksinimi ve solunum desteğinin niteliği eritrosit transfüzyonunun en önemli klinik belirteçlerini oluşturmaktadır (10). Doku oksijenizasyonunu gösteren net bir belirteç mevcut olmasa da, son çalışmalarda beyin, barsak, böbrek ve kas gibi dokularda oksijen sunumu ile oksijen kullanımı arasındaki dengenin hesaplanması ile doku oksijenizasyonunun non-invaziv

şekilde monitorizasyonunun sağlandığı near-infrared spektroskopi (NIRS) yönteminin başta prematüre anemisi olmak üzere yenidoğanlarda klinik ile birlikte transfüzyon kararının verilmesi ve transfüzyon ilişkili komplikasyonların önlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (2,11). Çalışmalarda prematüre bebeklerde transfüzyon öncesi Hb değerinin 9.2-9.7 g/dL olmasının kritik serebral desaturasyon için eşik değer olduğu ve transfüzyon ile serebral ve splanknik bölgesel doku oksijenizasyonunun düzeldiği gösterilmiştir (12,13). Bu bilgiler ışığında anemisi saptanan olgularda serebral oksijenizasyon %65-%70'lerin altına indiği durumlarda transfüzyon uygulamasının prematüre bebeklerde beyin gelişimi ve nörogelişimsel sonuçlar üzerine fayda sağlayabileceği düşünülerek transfüzyon kararında kullanılabilir (14). Ancak NIRS'ın yenidoğanlarda bu amaçla kullanımı rutine girinceye, transfüzyon gereksinimini belirleyen eşik doku oksijenizasyon değerleri belirleninceye ve doku oksijenizasyonunu gösteren net bir belirteç saptanıncaya kadar yenidoğanlarda transfüzyon kararının eşik Hb değerleri ve klinik semptomlara göre kılavuzlar eşliğinde verilmesi gerektiği düşünülmektedir (15).

Son yıllarda prematüre bebeklerde liberal veya kısıtlı eritrosit transfüzyon uygulamaları mevcut olup, bu yöntemlerin birbirlerine üstünlüğü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalarda daha düşük Hb düzeylerinde gerçekleştirilen transfüzyonlar kısıtlı, daha yüksek Hb değerlerindeki transfüzyonlar ise liberal transfüzyon olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarda transfüzyon için kullanılan eşik Hb değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Liberal ve Kısıtlı Transfüzyon Çalışmalarındaki Eşik Hb Değerleri (g/dL)

Postnatal yaş	Liberal Grup		Kısıtlı Grup	
	Solunum desteği var	Solunum desteği yok	Solunum desteği var	Solunum desteği yok
1. hafta	13.0	12.0	11.0	10.0
2. hafta	12.5	11.0	10.0	8.5
≥3. hafta	11.0	10.0	8.5	7.0

Yenidoğanlarda liberal ve kısıtlı transfüzyonu sonuçlarının değerlendirildiği en önemli çalışmalar önceki yıllarda yayınlanan IOWA ve PINT ile yeni yayınlanan ETTNO ve TOP çalışmalarıdır (16-21).

Tek merkezli IOWA çalışmasında transfüzyon sıklığının azaltılması amacıyla 100 ÇDDA bebek kısıtlı (ortalama

Hb: 8.3 g/dL) ve liberal (ortalama Hb: 11 g/dL) transfüzyon gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmış, gruplar arasında transfüzyon sıklığının değişmediği ancak kısıtlı transfüzyon grubunda intraparankimal kanama, periventriküler lökomalazi (PVL) ve apne sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (16). Bu bebeklerden 56'sının dahil edildiği uzun süreli izlem çalışmasında ise liberal transfüzyon uygulanan grupta daha kötü nörokognitif sonuçlar ile daha düşük beyin hacmi olduğu gösterilmiştir. Liberal transfüzyon uygulanan bebeklerdeki daha kötü nörogelişimsel sonuçlar EPO salınımının baskılanması sonucu nöroprotektif etkinliğin azalması hipotezine dayandırılmaktadır (17).

Çok merkezli gerçekleştirilen ve 451 ADDA'lı bebeği içeren "The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT)" çalışmasında ise transfüzyona postnatal yaş ve solunumsal duruma göre karar verilmiş ve liberal grup (ortalama Hb: 11.2 g/dL) ile karşılaştırıldığında kısıtlı grupta (ortalama Hb: 10.1 g/dL) transfüzyon sıklığının azaldığı ve iki 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 (18). 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 (19). Bu çalışmalar ve meta-analizden sonra prematüre bebeklerde liberal ve kısıtlı transfüzyon uygulamalarının sonuçlarının değerlendirildiği iki yeni büyük çalışma yayınlanmıştır.

Avrupa'da 2011-2014 yılları arasında 36 farklı merkezden 1013 ADDA'lı bebeğin dahil edildiği, kısıtlı ve liberal transfüzyon stratejilerinin sağ kalım ve düzeltilmiş 24. ayda nörogelişim üzerine olan etkisinin değerlendirildiği "Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcomes of Extremely Low-Birth-Weight Infants" (ETTNO) çalışmasının sonuçları 2020 yılında yayınlanmıştır. Postnatal yaş ve ciddi hastalık varlığına göre eşik Hct değerlerinin alt ve üst sınırları kısıtlı grupta %21 ile %34 ve liberal grupta %28 ile %41 arasında olacak şekilde belirlenmiştir. Çalışmanın birincil sonucu olan düzeltilmiş 24. ayda ölüm ya da nörogelişimsel bozukluk sıklığı açısından liberal (%44.4) ve kısıtlı (%42.9) grup arasında anlamlı farklılık olmadığı ve liberal transfüzyon stratejisinin bu amaca yönelik yarar sağlamadığı saptanmıştır (20).

Amerika Birleşik Devletlerinde 2012-2017 yılları arasında 41 yenidoğan yoğun bakım ünitesinden toplam 1824

Tablo 3. ETTNO ve TOP Çalışmalarının Özeti

Çalışma	Çalışma grubu	Eşik değerler	Birincil sonuç	Sonuçlar
ETTNO	Avrupa, DA 400-999 g, 1013 prematüre bebek	Liberal:%28-%41 Kısıtlı: %21-%34	Düzeltilmiş 24. ayda ölüm veya nörogelişimsel bozukluk	Liberal (%44.4) ve kısıtlı (%42.9) grup arasında fark yok
TOP	Amerika Birleşik Devletleri, DA <1000 g ve 22 ^{0/7} -28 ^{6/7} hafta 1824 prematüre bebek	Liberal:%32-%38 Kısıtlı: %21-%32	Düzeltilmiş 22- 26. aylarda sağ kalım, nörogelişimsel bozukluk	Liberal (%50.1) ve kısıtlı (%49.8) grup arasında fark yok

ADDA'lı bebeğin dahil edildiği ve düzeltilmiş 22-26. ayda ölüm veya nörogelişimsel bozukluğun birincil sonuç olarak değerlendirildiği çok merkezli Transfusions of Prematures (TOP) çalışması günümüzde bu konudaki en geniş serili çalışmadır. Bu çalışmada da liberal grupta daha fazla transfüzyon uygulandığı ancak yüksek ve düşük eşik Hb değerlerine göre uygulanan transfüzyonun düzeltilmiş 22-26. ayda ölüm veya nörogelişimsel bozukluk sıklığını azaltmadığı saptanmıştır (21). Bu iki büyük çalışma Tablo 3'de özetlenmiştir.

TND 2016 Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberinde önerilen mümkün olduğunca kısıtlı transfüzyon stratejisi 2020 yılında yayınlanan ETTNO ve TOP çalışmalarının sonuçları ile desteklenmiştir. Bu çalışmalara rağmen günümüzde term ve preterm bebeklerin transfüzyonunda kullanılacak net bir Hb/Hct değeri mevcut olmayıp, farklı kılavuzlarda gestasyonel yaş, postnatal yaş, solunum desteği, ekstrakorporal membran oksijenizasyon (ECMO) gereksinimi, konjenital kalp hastalığı varlığı ile aneminin akut ya da kronik gelişimi gibi pek çok faktöre göre eşik transfüzyon değerleri belirlenmektedir. Dokularda oksijen tüketimi ve alımı arasında dengesizlik olduğu zaman sıklıkla apne, bradikardi ve oksijen gereksiniminde artış gibi anemi semptomları ortaya çıkabilse de, anemiye özgül semptomların olmaması, sepsis gibi diğer tablolarda da görülebilmesi ve hangi Hb düzeyinde bu semptomların gelişeceğinin bilinmemesi nedeni ile sadece Hb düzeyi veya klinik semptomlara dayalı transfüzyon kararı verilmesi zordur (15).

Akut anemide intravasküler volüm azalmasına bağlı yetersiz oksijen sunumunun neden olduğu klinik bulgular transfüzyon kararında önemli iken kronik anemide klinik bulgulara ek olarak solunumsal veya hemodinamik destek gereksinimi transfüzyon kararında önemlidir (5). Prematüre bebeklerde transfüzyon kararında sıklıkla aneminin saptandığı postnatal yaş ve solunum destek durumuna göre belirlenmiş eşik Hb değerleri kullanılmaktadır (5,15). Buna ek olarak 2018 yılında yayınlanan önerilere

göre klinik olarak stabil ve düzeltilmemiş siyanotik konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde preoperatif dönemde Hb değerlerinin kardiyovasküler rezerve göre 7-9 g/dL tutulmasının yeterli olduğu, bu bebeklerde >9 gr/dL Hb değerlerinin yararı ile ilgili kanıt olmadığı bildirilmiştir (22). ECMO uygulanan yenidoğanlarda henüz transfüzyon için eşik Hb düzeyleri ile ilgili net bir öneri mevcut değildir (5).

Tüm bu veriler ışığında kan kaybının akut veya kronik olması (Hb düşme hızı), doğum haftası, postnatal yaş, solunum ve dolaşım desteği ya da oksijen gereksinimi varlığı ve klinik bulgular gibi kriterlere göre belirlenen eşik Hb değerlerinin tanımlandığı özel kılavuzların kullanılması ile transfüzyon sayılarının kontrol altına alınması önemlidir. Mevcut çalışmalara göre yüksek eşik Hb değerlerine dayandırılarak gerçekleştirilen liberal transfüzyon uygulamalarının kısa ve uzun dönemde net yararı gösterilemediği için mümkünse bebeğin hayatının riske atılmayacağı, risk-yarar oranının göz önünde bulundurulduğu kısıtlı transfüzyon yaklaşımı uygulanmalıdır.

TND; akut anemi saptanan term veya prematüre bir bebekte % 20'nin üzerinde kan kaybı varsa, ya da %10-%20 kan kaybına asidoz gibi oksijen dağılımında yetersizlik durumu eşlik ediyorsa veya kanamanın devam ettiği akut kan kaybı ile seyreden durumlarda acil transfüzyon uygulanmasını önermektedir.

Tablo 4'de son yıllarda yayınlanmış farklı ülkelere ait güncel kılavuzlarda transfüzyon kararında kullanılacak postnatal yaş ve solunumsal destek durumuna göre belirlenmiş eşik Hb değerleri gösterilmiştir (23-27). Benzer şekilde 2019 yılında yayınlanan Avrupa Respiratuvar Distress Sendromu (RDS) kılavuzunda eşik Hb değerleri ciddi kardiyopulmoner hastalığı olanlar için 12 g/dL, oksijen bağımlı olanlar için 11 g/dL ve iki haftadan büyük stabil bebekler için ise 7 g/dL olarak belirtilmiştir (28). Yenidoğan bebeğin özellikleri, postnatal günü ve eşik Hb değerlerine göre oluşturulan ve güncel veriler ışığında belirlenen Türk Neonatoloji Derneği önerileri ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Güncel Ulusal Kılavuzlarda Postnatal Yaş ve Solunum Destek Durumuna Göre Belirlenmiş Eşik Hb Değerleri

Postnatal yaş	Öneri									
	Kanada Pediatri Akademisi, 2014 Hollanda Kılavuzu, 2018		İngiltere Hematolojide Standartlar Komisyonu 2016 <32 GH preterm bebekler			Avustralya Ulusal Kan Otoritesi 2016		Fransa Ulusal Sağlık Otoritesi 2017 <32 GH veya <1500 g preterm bebekler		
	SD var FiO ₂ >%25 Eşik Hb (g/dL)	SD yok Eşik Hb (g/dL)	İnvaziv MV Eşik Hb (g/dL)	NIV/O ₂ Eşik Hb (g/dL)	SD yok	Oksijen HFNC CPAP PPV Eşik Hb (g/dL)	SD yok Eşik Hb (g/dL)	Oksijen HFNC CPAP PPV FiO ₂ >%30 Eşik Hb (g/dL)	NIV CPAP HFNC FiO ₂ <%30 Eşik Hb (g/dL)	SD yok Eşik Hb (g/dL)
İlk 24 saat			12	12	10					
1.hafta	11.5	10	12	10	10	11-13	10-12	11	10	
2.hafta	10	8.5	10	9.5	8.5	10-12.5	8.5-11	10	8	7
≥3.hafta	8.5	7.5	10	8.5	7.5	8.5-11	7-10			

CPAP: Devamlı pozitif havayolu basınç, FiO₂: Fraksiyone oksijen, GH: Gestasyonel hafta, Hb: Hemogloblin, HFNC: Yüksek akış nazal kanül
MV: mekanik ventilasyon, NIV: non-invaziv ventilasyon, O₂: oksijen, PPV: pozitif basınçlı ventilasyon, SD: solunum desteği

Tablo 5. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekler (özellikle <32 GH ve/veya <1500 gram) Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu İçin Eşik Hb Değerleri

Postnatal yaş	Solunum desteği var Eşik Hb (g/dL)	Solunum desteği yok Eşik Hb (g/dL)
İlk 1 hafta	11.5	10
1-2 hafta	10.5	9
2-3 hafta	9.5	8
≥4 hafta*	8.5	7

*Retikulosit değerinin >%1 olması endojen eritropezin yeterli olmadığını göstergesidir. Eşik değerdeki hastada transfüzyon kararında dikkate alınabilir

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

Solunum desteği varlığı kriterleri:

Hedef saturasyon (%90-95) için;

- Yüksek frekanslı ventilasyon
- Konvansiyonel mekanik ventilasyon
- Non-invaziv ventilasyon
- >2L/dk HHFNC
- FiO₂ gereksinimi >%35

Solunum desteği minimal/yok kriterleri:

Hedef saturasyon (%90-95) için;

- <2L/dk HHFNC
- FiO₂ gereksinimi %21-%35
- Oksijen gereksinimi yok

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

- ✓ >24 saat taşikardi veya takipne olması (KTA>180/dk, SS>60/dk)
- ✓ Son 48 saatte oksijen gereksiniminin iki katına çıkması
- ✓ Laktat ≥2.5 mEq/L veya akut metabolik asidoz (pH< 7.20)
- ✓ Son 4 günde >120 kcal/kg/gün alırken kilo alımı < 10g/kg/g ise
- ✓ 72 saatte major cerrahi yapılacaktır

2.3. TND eritrosit süspansiyonu transfüzyon algoritması

- ÇDDA'lı prematüre bebekler başta olmak üzere yatışta santral Hb/Hct ölçülmeli, izlemde gerekmedikçe rutin kan alınmamalı ve flebotomi yolu ile olan kayıplar en aza indirilmelidir.
- Kan kaybının akut veya kronik olması, doğum haftası, postnatal yaş, solunum ve dolaşım desteği ya da oksijen gereksinimi varlığı, klinik bulgular, kilo alımı gibi kriterlere göre belirlenen eşik Hb değerlerine göre mümkünse bebeğin hayatını riske atmayacak kısıtlı transfüzyon rejimleri uygulanmalıdır.
- Akut anemi saptanan term veya prematüre bir bebekte % 20'nin üzerinde kan kaybı varsa, ya da %10-%20 kan kaybına asidoz gibi oksijen dağılımında yetersizlik veya hemodinamide bozulma durumu eşlik ediyorsa veya kanamanın devam ettiği akut kan kaybı ile seyreden durumlarda acil transfüzyon uygulanmalıdır.
- Akut kan kaybı (>%20 kan kaybı veya >%10 kan kaybı+oksijen taşınma sorunu semptomu) ve klinik semptomlar olmadığı takdirde transfüzyon kararı acil şartlarda verilmemeli, mümkünse vizitte öneriler eşliğinde ortak karar alınmalıdır.
- Term veya preterm bebekte klinik semptomlar ile birlikte doku oksijenlenmesinin veya hemodinaminin acil düzeltilmesi gerektiği durumlarda eşik değerlerden bağımsız transfüzyon kararı alınmalıdır.
- Semptomatik olan ve semptomların anemi ile ilişkili olduğu düşünülen bebeklerde transfüzyon işlemi eşik Hb değerinden bağımsız gerçekleştirilmelidir.
- Hemokonsantrasyon veya hemodilüsyona neden olan durumların varlığında eşik Hb değerine çok dikkatli yorumlanarak karar verilmelidir.
- EPO uygulanan hastalarda transfüzyon için aynı yönergenin kullanılmasına ek olarak retikülosit sayısı, Hb düşüş hızı, postnatal yaş, oksijen gereksinimi gibi ek kriterler dikkate alınmalıdır.
- Hct ölçümü durumunda topuktan değil santral olarak belirlenmelidir.
- Tablo 5'de belirlenen kriterlere sahip bebekler hemen transfüze edilmemeli, bu kriterlerin varlığında transfüzyon planlanmalı ve sonrasında Şekil 2'de gösterilen "Transfüzyon Düşünüyorum Algoritması"na göre transfüzyon kararı alınmalıdır.
- Eritrosit transfüzyonu ile hedeflenen Hb/Hct değerleri (12 g/dL, %36) olmalı ve anemi ne kadar derin ve semptomatikse o derece normal Hb değeri hedeflenmelidir. Küçük prematüre bebeklerde kronik aneminin düzeltilmesi amacıyla uygulanan transfüzyona ikincil Hb artışının endojen EPO salınımını baskılayacağı unutulmamalıdır.
- Yenidoğanlarda transfüzyon hacmi belirlenmelidir. Transfüzyon hacmi bebeğin Hb düzeyi, tahmini kan hacmi, vücut ağırlığı, hedeflenen Hb değeri ile donör eritrosit süspansiyonu Hb değerlerine göre hesaplanabilir. Transfüzyon volümü= hasta vücut ağırlığı (kg) x tahmini kan hacmi (ml/kg) x [hedeflenen Hb (g/l)- hasta Hb (g/l)/donör ünite Hb] formülü kullanılarak belirlenebilir. Tahmini kan hacmi term bebeklerde 80-85 ml/kg, aşırı prematüre bebeklerde 100-120 ml/kg'dır (5). Bazı kılavuzlarda ise transfüzyon volümü=[(hedef Htc-mevcut Htc)/eritrosit süspansiyonu Htc]x yenidoğan kan hacmi formülü ile de hesaplanabileceği bildirilmektedir (29).
- Transfüzyon sonrası etkilenmeye bağlı hatalı sonuçlar ortaya çıkabileceği düşünülerek transfüzyon öncesi metabolik tarama ve diğer tetkikler (Hb elektroforez vb.) için kan örnekleri alınmalı, sonrasında transfüzyon uygulanmalıdır.
- Klinik olarak stabil ve düzeltilmemiş siyanotik konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde preoperatif dönemde Hb değerleri kardiyovasküler rezerve göre 7-9 g/dL tutulmalıdır (22).

TRANSFÜZYON DÜŞÜNÜYORUM

1. Anemi akut mu?, kronik mi?
2. Hipotansiyon, hipoksi, asidoz, oksijen/meکان ventilasyon ihtiyacı var mı?
3. Bebek küçük preterm mi? post natal yaşı?

Akut perinatal kan kaybı-kanama
Perinatal hemorajik şok

10-20 ml/kg SF,
kan hazırsa O (-) eritrosit

Kronik anemi- prematüre anemisi*

Postnatal yaş	Solunum desteği, Hb g/dL	Solunum desteği minimal veya yok, Hb g/dL
<1 hafta	11.5	10
1-2 hafta	10.5	9
2-3 hafta	9.5	8
≥4 hafta	8.5	7

* Bu sınırların altında değerlerde hasta semptomlar açısından hasta başı tekrar değerlendirilerek transfüzyon kararı alınır.

Şekil 2. TND "Transfüzyon Düşünüyorum Algoritması"

2.4. Eritrosit süspansiyonu hazırlanması ve özellikleri

Eritrosit süspansiyonlarının çoğu 450-500 ml'lik tam kanın antikoagülan olarak sitrat-fosfat-dekstroz (CPD) içeren steril plastik torbalara toplanması ve santrifüj sonrası eritrositlerin trombositten zengin plazmadan ayrılması işlemi ile elde edilmektedir. Eritrositler sonrasında antikoagülan ve ek solüsyon içeren steril torbalara alınmaktadır. Bu amaçla sıklıkla glikoz, adenin ve bazı durumlarda manitol karışımı içeren ek solüsyonlar kullanılmaktadır. CPD içeren eritrosit süspansiyonlarının yarı ömrü 21 gün, sitrat-fosfat-dekstroz-adenin (CPDA-1) içerenlerin 5 gün ve ek solüsyon içerenlerin ise 42 gündür.

Daha uzun süreli depolanmış eritrosit kullanımı hiperkalemi ve demir birikimine neden olabilir (5). Amerikan Gıda ve İlaç Uygulama (FDA) ışınlanmamış eritrosit süspansiyonlarının 42 gün içinde tüketilmesini önermektedir. Amerikan Kan Bankaları Derneği tarafından güçlü öneri olarak yenidoğanlarda taze (<10 gün) yerine standart önerilere uygun eritrosit süspansiyonu kullanılabileceği belirtilmiştir (30). En son Cochrane meta-analizinde yenidoğanlarda erken ve uzun süreli saklanan eritrosit süspansiyonları ile gerçekleştirilen transfüzyonun morbidite

ve morbiditeyi azaltmadığı bildirilmiştir (31). Ancak, intrauterin transfüzyon, büyük hacimli transfüzyon (25 ml/kg), kan değişimi, hipotansif şok, kardiyak cerrahi, ECMO uygulaması ve ışınlanmış ürünlerde potasyum yükü daha az olması nedeni ile taze, yıkanmış veya volüm-azaltılmış eritrosit süspansiyonu kullanımı önerilmektedir (5,32). 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 sağlanmaktadır. Tercihen sitomegalovirüs (CMV) negatif, ABO, Rh uyumlu, anti-A, anti-B, veya anti-A,B Ig M ve IgG antikor içermeyen, lökosit azaltım işlemi uygulanarak CMV negatif olması hedeflenerek hazırlanan eritrosit süspansiyonunun Hct değeri %60-%70 olmalıdır (29).

Yenidoğan bebeklerin transfüzyonunda lökosit azaltılmış veya 25 Gy ile ışınlanmış eritrosit süspansiyonları kullanılmaktadır. Lökosit azaltma işlemi "pre-deposit" olarak tanımlanmakta ve bu işlemin kan alındıktan sonra depolamadan önce yapılması önerilmektedir. Lökosit azaltma işlemi ile CMV bulaş riski, febril reaksiyon, allo-immünizasyon ve immün modülasyonun engellenmesi

hedeflenmektedir (5,29). Özellikle lökosit filtresi kullanımı ile son süspansiyondaki lökosit sayısının %99.9 oranında azaltıldığı bildirilmektedir. Lökosit azaltılması işleminin esas amacı transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonu sıklığının azaltılması olup, çalışmalarda BPD, ROP ve nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığının da azaltılabileceği öne sürülmüştür (33). Esas olarak düşük doğum ağırlıklı seronegatif prematüre bebekler ile intrauterin transfüzyon uygulanan fetüsler transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonu açısından artmış risk altındadır. Transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonlarının önlenmesinde CMV seronegatif kan kullanımı altın standart olsa da, ülkemiz gibi yüksek oranda CMV pozitifliği saptanan toplumlarda lökosit azaltımı işleminin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde tek başına lökosit azaltım işleminin mi yoksa bu işleme ek olarak uygulanacak CMV serolojik testleri ve diğer alternatif stratejilerin kullanımının etkinliğine karar verilebilmesi için geniş hasta sayılarını içeren prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (34). Ancak, lökosit-azaltma işlemi ile CMV bulaşı %1'in altında olup, bir çalışmada lökosit-azaltım işlemi ve CMV seronegatif eritrosit süspansiyonu kullanımı ile hiçbir olguda CMV bulaşı olmadığı ve CMV bulaşının esas olarak anne sütü aracılığıyla olabileceği öne sürülmüştür (32,35).

Işınlama işleminde lenfosit viabilitesinin azaltılması ile prematüre bebek ile konjenital immün yetmezlikli yenidoğanların transfüzyonlarında, intrauterin transfüzyon uygulamalarında, yakın akraba kanı ile transfüzyon uygulamasında graft versus host hastalığı (GVHH) gelişiminin engellenmesi hedeflenmektedir. Eritrosit süspansiyonu dolaptan çıkarılıp ışlandıktan sonra verilmelidir. Işınlama ile donör lenfositleri inaktive edilerek transfüzyon ilişkili GVHH riski azaltılmaktadır. Işınlama işleminin transfüzyon sonrası CMV enfeksiyonunu önlemediği bildirilmiştir. GVHH açısından risk altında olan yenidoğanlar ve özellikle prematüre bebekler ile şüpheli/bilinen konjenital immün yetmezliği olan, intrauterin transfüzyon uygulanan veya kan değişimi yapılan bebeklerde ışınlanmış kan ile transfüzyon önerilmektedir (5). Fransa Kılavuzunda transfüzyon yapılacak gün <32 gestasyonel hafta ve <1500 gram olan prematüre bebeklerde, Kanada Kan Ürünleri Ulusal Öneri Komitesi tarafından ise kesin tanılı immün yetmezliği olan vakalar ile Di George Sendromu gibi immün yetmezlik tablosu ekarte edilinceye kadar kompleks kalp anomalisi olan olgulara ışınlanmış eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon önerilmektedir (26,36). Kan ürünlerinin ışınlanmasında minimum 25 Gy gamma ışınlama uygulanmaktadır. Işınlama ile saklama sırasındaki potasyum kaçağı artmaktadır ve ışınlanmış ürünlerin yarı ömrü daha kısadır. Potasyum yüklenmesi nedeni ile yeni-

doğanlarda ışınlanma sonrası 24 saat içinde transfüzyon uygulanmalı, bunun mümkün olmadığı durumlarda sant-rifüj sonrası süpernatant uzaklaştırılarak hiperkalemi riski en aza indirilmelidir (5).

Kan bileşenlerinin plazma veya ek solüsyonlardan, inflamatuvar mediatörlerden ve elektrolitlerden temizlenmesi ya da potasyum içeriğinin azaltılması amacı ile eritrositler salin ile yıkanabilmektedir. Ancak bu yıkama sırasında plazmanın %98'i ile eritrositlerin %20'si de ortadan kalkmaktadır. Yenidoğanlarda yıkanmış eritrosit süspansiyonları intrauterin transfüzyon, kan değişimi ya da 14 günden uzun süreli bekleyen eritrosit süspansiyonu ile 20 ml/kg üzerinde transfüzyon yapılma durumlarında kullanılabileceği bildirilse de günümüzde rutin olarak yenidoğan transfüzyonları için önerilmemektedir (5). Bu konu ile ilgili 2016 yılında yayınlanmış ve sadece 1 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde yıkama işleminin prematüre bebeklerde sonuçlar üzerinde olumlu etkisinin olmadığı yorumuna varılmıştır (37). Yıkama işlemi sonrası oda ısısında olan süspansiyonlar 4 saat, buzdolabında olanlar ise 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Kullanılacak eritrosit süspansiyon verilme hızı 50 ml/kg/saatin üstünde ise 36-38 °C ılık suda ılımaya bırakılmalıdır, ancak 15 ml/kg/saatten düşük infüzyon hızı için dolaptan çıkan eritrosit süspansiyonunun ısıtılması gerekli olmayıp oda ısısına yakın olması yeterli görülmektedir. Kan değişimi uygulamasında ise ısıtılma önerilmektedir (38).

2. 5. Eritrosit Süspansiyonu Seçimi

2.5.a. Intrauterin transfüzyon

Antenatal dönemde transfüzyonun esas nedeni fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığına ikincil ciddi anemidir. Ek olarak Parvovirüs B19 enfeksiyonuna ikincil ciddi anemi, homozigot alfa talasemi, masif feto-maternal kanama ile ikizler arası fetal transfüzyon durumlarında da intrauterin transfüzyon uygulanmaktadır (29). Rh hemolitik hastalığı için O grubu, Rh negatif, CMV negatif otoantikör veya lökosit azaltılmış, GVHH'nin azaltılması için ışınlanmış ve Hct %80 olan eritrosit süspansiyonu ile intrauterin transfüzyon gerçekleştirilmelidir. Verilecek eritrosit süspansiyonu hem fetüs hem de anne ile uyumlu olmalıdır. Burada taze (5 günlük) eritrosit süspansiyonları kullanılmalıdır (29). Fetüs kan grubu A, B veya bilinmiyor ise O grubu eritrositlerin yıkanması önerilmektedir. Annenin oluşturduğu otoantikörler için kan grubu antijenleri negatif olmalı ve annenin plazma ya da serumu ile cross-match uygun olmalıdır. Oksijen taşıma kapasitesinin artırılması için HbS taraması negatif olmalıdır. Uygun donör olmadığı takdirde yıkanmış ve ışınlanmış anne kanı kullanılabilir. Burada 3-5 ml/dk infüzyon hızı ile %40-45 Hct değeri hedeflenerek transfüzyon yapılmalıdır (29).

2.5.b. Doğum sonrası kan değişimi

Kan değişimi sıklığı yıllar içinde azalsa da halen uygulanmaktadır. Özellikle ciddi hiperbilirübinemi ve akut bilirübin ensefalopatisi, ciddi kalp yetmezliği ve anemi varlığında tam kan değişimi yapılırken, polisitemik sempomatik bebeklerde kısmi kan değişimi uygulanmaktadır. Kan değişimi çift hacimli (term bebeklerde 160-170 ml/kg, prematüre bebeklerde 200 ml/kg), ışınlanmış, lökosit azaltılmış, bebek ile uyumlu kan ile gerçekleştirilir. Rh hemolitik hastalığı için, ABO uygun Rh negatif veya O grubu Rh negatif ve salin ya da yenidoğana uyumlu plazmada çözünmüş eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. ABO uygunsuzluğu için kan değişiminde ise O grubu Rh uyumlu eritrositler kullanılmalıdır. Kan değişiminde kullanılacak kan ek solüsyonu uzaklaştırılmış eritrosit ve eritilmiş taze donmuş plazma içermeli ve ortalama Hct değeri %50-60 arasında olmalıdır. Kısmi kan değişiminde kullanılacak eritrosit süspansiyonunun Hct değeri ise %70 olmalıdır (29). Eritrosit O grubu veya maternal ABO grubu ile uyumlu Rh negatif, plazma tercihen AB grubundan olmalı ve annenin antikor geliştirdiği herhangi bir eritrosit antijenini içermemeli ve anne serumu ile çapraz karşılaştırması uyumlu olmalıdır. En uygun eritrosit fonksiyonu için 5 günden daha taze olmalıdır ancak mümkün olmadığı durumlarda 14 güne kadar olan ürün ek yıkama işlemi uygulanarak kullanılabilir (29). CMV seronegatif veya lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalı ve intrauterin transfüzyon uygulanan bebeklerde mutlaka ışınlama yapılmalıdır. Kan 37 °C'ye ısıtılarak uygulanmalıdır. Her bir döngüde 5 ml/kg hacim değişimi yapılmalı ve intrakranial basınçta dalgalanmalara neden olmamak için 2-3 ml/kg/dk hızında uygulanmalıdır (29).

Sarılıklı bebeklerde G6-PD eksik donör kanı ile gerçekleştirilen kan değişiminin fototerapi süresinde uzama, tekrar kan değişimi gereksinimi ve akut intravasküler hemolize neden olabileceği bildirilmiştir. Bazı kılavuzlarda kan değişimi için donörlerin HbS için de test edilmesi önerilmektedir (5).

2.5.c. Yenidoğanlarda transfüzyon amaçlı

Transfüzyon öncesi tüm yenidoğanlarda kan grubu tiplendirmesi ve anne kaynaklı pasif geçiş gösteren antikorlar açısından tarama yapılmalıdır. Antikor taraması negatif ise bebek 4 aylık oluncaya kadar ek tarama yapılmasına gerek yoktur ve ABO ile Rh uygun eritrosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Antikor taraması pozitif ise maternal antikorlar ile uyumlu eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Prematüre bebekler başta olmak üzere, tüm yenidoğan bebeklerin transfüzyonunda lökosit azaltılmış, ışınlanmış, ABO ve Rh uyumlu, son Hct düzeyi %60-%70 olan eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır (24,29). Işınlama donörden

kan alındıktan sonraki 14 günde gerçekleştirilmeli, transfüzyon ışınlamadan sonra mümkünse hemen en geç 24 saat içinde olacak şekilde tamamlanmalıdır (5,39). A veya 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. Doğum merkezlerinde acil perinatal transfüzyonlarda çapraz eşleştirme yapılmamış O Rh negatif ile transfüzyon konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

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 oluşturulduğundan anne bebeği için donör olmamalıdır. Transfüzyon için anne kaynaklı eritrositler kullanılacaksa, öncesinde yıkama işlemi uygulanmalı ve ışınlanmalıdır. Yeni yayınlanmış retrospektif bir çalışmada <32 gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerde kadın donörlerden yapılan transfüzyon ile sağ kalım azalma ve prematüre morbiditelerinde olduğu, kadın donörlerin plazmalarındaki artmış anti-lökosit antikorların inflamatuvar bir kaskadı tetikleyerek artmış morbidite ve azalmış sağ kalıma neden olabileceği öne sürülmüş olsa da, bu konunun aydınlatılması için prospektif daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (40).

Yenidoğan transfüzyonunda enjektör veya torbalar içindeki eritrosit süspansiyonu infüzyon sistemi ile 4 saatlik bir sürede, ısıtmaya gerek olmadan, 10-20 ml/kg/dozunda uygulanmalıdır (32). YYBÜ'nde yatışları sırasında çok sayıda transfüzyon uygulanan prematüre bebeklerin fazla donöre maruziyetini azaltmak için tek bir donörden çok sayıda küçük paketler şeklinde hazırlanan ve güvenli şekilde saklanan eritrosit süspansiyonlarının 6 haftaya kadar kullanılabileceği bilinmelidir (5,31). Eritrosit süspansiyonu uzun süreli saklandığı takdirde fonksiyon bozulduğu nedeni ile dokulara oksijen verme kapasitesi düşer, immünoşüpresif ve proinflamatuvar etkiler ile çoklu organ yetmezliği, çeşitli morbidite ve mortalitelerin ortaya çıkmasına ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olabilir. Son yıllarda kısıtlı transfüzyon politikaları, rutin enfeksiyon testleri, 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.

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 düzeltil-

mesi için daha fazla miktarda transfüzyon uygulanabilir. Son yayınlarda kanaması olmayan, <32 GH veya <1500 gram prematüre bebeklerde 15 ml/kg/doz transfüzyon uygulanması önerilmektedir (5,26,29). Yukarıda da bahsedildiği üzere yenidoğanlarda transfüzyon hacmi bebeğin Hb düzeyi, tahmini kan hacmi, vücut ağırlığı, hedeflenen Hb değeri ile donör eritrosit süspansiyonu Hb değerlerine göre hesaplanabilir ve transfüzyon volümü= hasta vücut ağırlığı (kg) x tahmini kan hacmi (ml/kg) x [hedeflenen Hb (g/l)- hasta Hb (g/l)/donör ünite Hb] formülü kullanılarak belirlenebilir (5). Günümüzde 10-20 ml/kg hacminde veya "delta değeri (istenen Hct-mevcut Hct) x 1.6 x vücut ağırlığı" formülüne göre miktarı hesaplanan eritrosit süspansiyonunun maksimum 5-7 ml/kg/saat hızında verilmesi önerilmektedir. Özellikle doğum esnasında 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 grup hastada belirgin kan kaybı (>%10-20 kan volümü) öngörülüyorsa veya acil transfüzyona gereksinimini işaret eden asidoz, oksijenizasyon bozukluğu, kalp yetmezliği işaretleri varsa 15-20 ml/kg O Rh negatif eritrosit süspansiyonu uygulanmalıdır. Burada ilk transfüzyon dakikalar içinde, sonrasındaki uygulamalar ise saatler içinde gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle tüm perinatal merkezler acil kullanım için "cross-match" gerektirmeyen O Rh negatif eritrosit süspansiyonu bulundurmalıdır. Bunun dışında anemi ve prematüre anemisinin tedavisinde yukarıda bahsedilen Hb değerleri, postnatal yaş ve klinik bulgulara göre ABO ve Rh uygun eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon uygulanmalıdır. Transfüzyon sırasında vital bulgular başlangıçta, 15. dakikada, 1. saatte ve sonrasında ise saatlik olarak değerlendirilmeli, transfüzyon bitiminde ve 1 saat sonrasında tekrar bakılmalıdır (41). Transfüzyon özellikle prematüre bebeklerde volüm yüküne yol açabileceği için, transfüze edilen miktar toplam sıvıdan düşülerek volüm yüklenmesi önlenmelidir. Diüretik uygulaması hem olası yan etkileri hem de net gösterilmiş yararının olmaması nedeniyle rutin önerilmemektedir (5).

TND Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberinde belirtildiği gibi transfüzyon sonrası NEK gelişim riskinin azaltılması için eritrosit transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesi uygulaması bazı kılavuzlarda önerilmektedir (42).

2.6 Eritrosit transfüzyonu yararları

Eritrosit transfüzyonu perinatal hemorajik şok tablosunda yaşam kurtarıcı olabilir. Aynı zamanda transfüzyon ile anemi ve dolayısı ile oksijenizasyonun düzeltilmesi sonucu solunum sıkıntısı, oksijen gereksinimi ve apne epizodlarının azaltılabileceği düşünülmektedir (5). Son yıllarda

yapılan çalışmalarda transfüzyon sonrası serebral, renal ve abdominal doku oksijenizasyonunda düzelmeler bildirilmiştir (12,13). Transfüzyonun kilo alımı ve büyüme üzerine etkileri tartışmalıdır (5).

2.7. Eritrosit transfüzyonu ile ilişkili riskler

Yenidoğan eritrosit transfüzyonları ile ilişkili enfeksiyöz olan ve olmayan riskler mevcuttur. Enfeksiyonlar (virüs, bakteri, parazit, prion), lökositlere bağlı yan etkiler (immünomodülasyon, alloimmünizasyon, GVHH, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı [TRALI]), akut volüm veya elektrolit bozuklukları ile kan grubu uyumsuzlukları (yanlış grupta transfüzyon) transfüzyonun en önemli risklerini oluşturmaktadır. Günümüzde uygun donör seçimi, tarama, cross-match, patojen inaktivasyon işlemleri, lökosit filtreleri ve ışınlama işlemleri ile özellikle enfeksiyöz riskler anlamlı şekilde azaltılmıştır (5). Bunlara ek olarak sık transfüzyona bağlı demir yüklenmesi, NEK, BPD, IVK, ROP ve kötü nörogelişimsel sonuçlar gibi morbiditelerde artış bildirilmektedir (5).

Epidemiyolojik çalışmalarda yenidoğanlarda en önemli transfüzyon riskinin yanlış kan ürünü ile transfüzyon olduğu saptanmıştır (10). 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 (41). Işınlanmamış eritrosit transfüzyonu sonrası çok nadiren transfüzyon ilişkili GVHH bildirilmiştir. Aynı zamanda büyük hacimli transfüzyonlar hızlı bir şekilde yakın gözlem uygulanmadan gerçekleştirildiği takdirde hiperkalemi, hipokalsemi, hipotermi ve hacim yüklenmesi gibi metabolik sorunlar görülebilmektedir (10).

Son yıllarda özellikle prematüre bebeklerde transfüzyonda sonraki 48 saat içinde gelişen transfüzyon ilişkili NEK (transfusion-associated NEC-TANEC) veya transfüzyon ilişkili akut barsak hasarı (transfusion-related acute gut injury-TRAGI) tablolarının sık olarak görülebileceği ve bu bebeklerde mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilse de, bu konu ile ilgili son yayınlar tartışmalı bilgiler vermeye devam etmektedir. Özellikle eritrosit süspansiyonundaki inflamatuvar maddeler, bağırsak immatüritesi, transfüzyon öncesi olası bağırsak hipoksisi, transfüzyona ikincil mezenterik kan akımının bozulması, enteral beslenme (artmış oksijen tüketimi) ve nitrik oksit aracılıklı vazodilatasyon gibi değişik faktörlerin TANEC tablosundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (5). Geniş sayıda ÇDDA'lı prematüre bebek serisini içeren prospektif çok merkezli bir çalışmada eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan ziyade ciddi aneminin NEK için risk faktörü olabileceği

bildirilmiştir (43). Bu nedenle mevcut veriler transfüzyonun mu yoksa aneminin mi NEK için risk faktörü olduğu konusunda yeterli kanıt sağlamamaktadır (5). Benzer şekilde, özellikle transfüzyon sırasında beslenmenin devam etmesinin değişik mekanizmalar aracılığıyla NEK'e neden olabileceği bildirilse de, bu konuda da tartışmalar devam etmektedir. Ancak hem 2017 yılında yayınlanan Fransa kılavuzuna hem de 2021 yılında yayınlanan TND NEK Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberine göre transfüzyon sırasında beslenmeye ara verilmesi düşünülmelidir (26,42).

Son yıllarda transfüzyonun prematüre bebeklerde ROP'a neden olduğu yönünde yayınlar mevcuttur. TND öncülüğünde yapılan çok merkezli TR-ROP çalışmasında 1500 gram altındaki bebeklerde iki veya daha fazla sayıda uygulanan transfüzyonun ciddi ROP sıklığını 28 kat arttırdığı bulunmuştur (44). Benzer şekilde yaşamın ilk 10 gününde uygulanan transfüzyonların <32 GH ve <1500 gram bebeklerde ciddi ROP sıklığını yaklaşık 4 kat arttırdığı bildirilmiştir (45). Eritrosit süspansiyonlarının HbA içeriğinin fazla olması, transfüzyon sonrası HbF'deki düşmeye bağlı dokulara daha fazla oksijen bırakılması, endotelial hasar ilişkili serbest oksijen radikalleri ve demir yüklenmesinin transfüzyon sonrası artmış ROP riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5). Yeni yayınlanmış bir meta-analizde transfüzyonun özellikle <32 GH'lık prematüre bebeklerde ROP için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmış, >32 GH bebeklerdeki etkisinin belirlenmesi için ise daha ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu bildirilmiştir (46).

Prematüre bebeklerde transfüzyon sonrası akciğer hasarının %10 gibi yüksek sıklıkta olduğu bildirilse de, bir meta-analizde artmış transfüzyon uygulamasının BPD sıklığını arttırmadığı saptanmıştır (47,48). Buna karşın 2019 yılında yayınlanan ve 598 ÇDDA'lı bebeğin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise artmış kümülatif enteral demir dozunun ve artmış transfüzyonun BPD ile ilişkili olduğu belirtilmiş ancak mekanizmasının araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (49).

Bunlara ek olarak transfüzyonun özellikle ileri evre IVK sıklığını %64 oranında arttırdığı ve transfüzyon sıklığının azaltılmasının ileri evre IVK sıklığını yaklaşık %50 azalttığı yönünde çalışmalar mevcut olsa da, güncel derlemeler bu ilişkinin açığa çıkarılması için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğunu belirtmektedir (5,33,50).

Yenidoğanlarda transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (transfusion-related acute lung injury-TRALI) ve transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi (transfusion-related circulatory overload-TACO) gibi yan etkilerin yenidoğanlarda nadirdir ve kesin tanı kriterleri bulunmamaktadır (5).

Transfüzyonun bu kısa dönemli risklerine ek olarak uzun dönem nörogelişim üzerine etkileri ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Özellikle kısıtlı transfüzyon uygulamalarının nörogelişim üzerine olumlu etkileri olduğu

bildirilmektedir. Benzer şekilde bu konudaki en güncel PENUT çalışmasında transfüzyonun ADDA'lı bebeklerin bilişsel, motor ve dil skorlarında azalma ile ilişkili olduğu saptanmış ve bu hasta grubunda mümkünse en az sayıda transfüzyon uygulanması önerilmiştir (51).

En geniş serili meta-analizde liberal ve kısıtlı transfüzyon uygulamaları arasında mortalite açısından fark olmadığı saptanmıştır (48). Benzer şekilde kısıtlı transfüzyon uygulaması ile transfüzyon sayısının anlamlı azaldığı ve mortalite ile kısa dönem morbiditelerde artış olmadığı bildirilmiştir (52). Eritrosit süspansiyonu ile transfüzyonun yenidoğanlarda kısa ve uzun dönem morbiditeler ve mortalite üzerinde etkisinin değerlendirileceği prospektif, iyi tasarlanmış çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (33).

Transfüzyonun tüm bu olumsuz olası yan etkileri nedeni ile prematüre ve hasta bebeklerde ölüm veya kötü nörolojik sonuçlara yol açmayacak şekilde eşik Hb değerlerine göre kısıtlayıcı tarzda transfüzyon uygulaması tercih edilmelidir. Transfüzyon uygulanacak bebeklerin ailelerinden transfüzyonun yararı ve olası risklerini içerecek şekilde sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılarak yazılı onam alınmalıdır (5).

2.8. Yenidoğanlarda transfüzyon sıklığının azaltılmasına yönelik önlemler

Başta prematüre bebekler olmak üzere yenidoğanlarda kan ürünleri ile olan transfüzyonların ve kan kaybının azaltılması için hasta kan yönetimi (HKY) kavramı geliştirilmiştir. Bu amaçla ülkemizde T.C Sağlık Bakanlığı ve Avrupa Birliği işbirliğinde Avustralya Ulusal Kan Otoritesinin ve TND 2016 Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberinin temel alındığı HKY Modül-6: Yenidoğan ve Pediatri modülü taslak olarak hazırlanmıştır (53). Bu rehberler eşliğinde tüm dünyada yenidoğanlarda transfüzyon sıklığını azaltabilecek önlemler aşağıda belirtilmiştir (5,32).

2.8.a. Kord klemplenmesinin geciktirilmesi/ kordun sağılması

Doğumdan sonra göbek kordonunun uterusun altında bir seviyede klemplenmeden 30-180 sn arasında plasental transfüzyona izin verecek şekilde tutulmasının term bebeklerde yenidoğan döneminde daha yüksek Hb/Hct değerleri, artmış ferritin düzeyleri ve 4-6. aylarda daha düşük demir eksikliği anemisi sıklığı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde ise kord klemplenmesinin en az 30 sn geciktirilmesi ile Hb/Hct değerlerinde artış, sistemik kan basıncı, idrar çıkışı ve kalp fonksiyonlarında düzelme, vazopressör gereksinimi ile transfüzyon sıklığı, IVK ve NEK sıklığında azalma saptanmıştır. Bunlara ek olarak plasental transfüzyon yöntemleri ile çok sayıda kök hücre, demirden zengin hücre volümü, nöroprotektif özel-

likteki progesteron ile geçiş dönemi için yararlı çok sayıda sitokin, protein ve büyüme faktörlerinin bebeğe geçişi sağlanmaktadır (54). Kord klemplenmesinin geciktirilemediği resüsitasyon gereksinimi gibi durumlarda kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıktan 2-4 kez sağılması işleminin de benzer etkiyi oluşturabileceği belirtilmiştir. Bu konuda artan sayıda çalışmalar mevcuttur. Avustralya Plasental Transfüzyon Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirilen ve 1566 çok düşük doğum ağırlıklı bebeği içeren randomize kontrollü çalışmada geç (60 sn) klempleme erken (<10 sn) klemplemeye göre ölüm veya 36. postmenstrüel haftadaki major morbidite sıklığını azaltmamıştır (55). Bu konu ile ilgili 2019 yılında yayınlanan ve 40 çalışma ile 4884 prematüre bebeği içeren Cochrane meta-analizinde geç kord klemplenmesinin taburculuk öncesi ölüm riskini azaltabileceği saptanmıştır (56). Amerikan Pediatri Akademisi ve ILCOR tarafından yeni yayınlanan meta-analizde ise kordun erken klemplenmesinin ≤ 34 gestasyonel haftalık prematüre bebekler için zararlı olabileceği, geç kord klempleme veya kordun sağılmasının sağ kalım ve hematolojik ölçütler açısından az da olsa yarar sağlayabileceği ancak major morbiditeler üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (57). Bu konuda en güncel ve en geniş serili meta-analizde kordun geç klemplenmesinin mortalite, IVK ve eritrosit transfüzyonu gereksiniminde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (58).

Tüm bu bilgiler ışığında ve yeni yayınlanan ILCOR 2020 önerilerine göre canlandırma gereksinimi göstermeyen tüm term ve prematüre doğumlarda kord klemplenmesi en az 30 sn geciktirilmelidir. Aynı rehberde doğumda canlandırma gereksinimi olan bebeklerde kord klemplenmesinin zamanlaması ile ilgili kanıt olmadığı ifade edilmekte ve 29 haftanın altındaki prematüre bebeklerde kord sağılması işlemi artmış IVK sıklığı nedeni ile önerilmemektedir (59).

2.8.b. Eritropoetin ve darbepoetin

Term bebekler ile karşılaştırıldığında prematüre bebeklerde EPO düzeyleri daha düşüktür. Günümüzde erken (0-7 gün) ve geç (8-28 gün) EPO uygulamaları çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Son yıllarda uzun etkili EPO türevi olan darbepoetin alfanın daha kısa yarılanma ömrü, daha fazla dağılım hacmi ve daha hızlı klirens özellikleri nedeni ile EPO'nun yerini alabileceği yönünde yayınlar mevcuttur. Aşırı prematüre 936 bebekte yaşamın 24. saatinde başlanarak 6 defa yüksek doz ve postmenstrüel yaş (PMA) 32. haftaya kadar düşük idame doz olarak uygulanan EPO tedavisinin nöroprotektif etkinliğinin değerlendirildiği faz 3, randomize, plasebo kontrollü çift kör "Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial (PENUT)" çalışmasında bu uygulamanın iki yaşta ciddi nörogelişimsel bozukluk veya ölüm sıklığını azaltmadığı saptanmıştır (60). Aynı çalışmanın alt grup analizinde yüksek doz başlanan EPO

tedavisinin aşırı prematüre bebeklerde transfüzyon sayısını, kümülatif transfüzyon hacmini ve donör maruziyetini azalttığı, bu bebeklerde daha az transfüzyona rağmen PMA 33. haftada daha yüksek Htc değerlerinin olduğu ve postnatal 12. haftada transfüzyon uygulanmayan bebek sayısında anlamlı artışa neden olduğu belirlenmiştir (61). Bu konuda 2020 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde erken EPO/darbepoetin tedavilerinin transfüzyon sayısını, kümülatif transfüzyon hacmini ve donör maruziyeti ile IVK, NEK ve BPD sıklığını azalttığı, ROP (\geq Evre 3) sıklığını arttırmadığı saptanmış olsa da, yazarlar sınırlı etkileri nedeni ile EPO'nun rutin önerilemeyeceği ve darbepoetin ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varmışlardır (62). Benzer şekilde yeni yayınlanan Cochrane meta-analizinde geç EPO uygulamasının da bebek başına düşen transfüzyon sayısını azalttığı, transfüze edilen toplam transfüzyon hacmini etkilemediği, ROP sıklığında artış eğilimi dışında diğer morbiditeler üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (63). Prematüre bebeklerde transfüzyon sıklığını azaltmak amacı ile uygulanan erken ve geç Epo uygulamasının karşılaştırıldığı güncel Cochrane meta-analizinde ise erken Epo tedavisinin transfüzyon sıklığını ve sayısını azaltmadığı ve geç uygulamaya göre herhangi bir evre ROP ve ileri evre ROP sıklığını arttırdığı belirlenerek erken ve geç Epo tedavisi önerilmediği sonucuna varılmıştır (64). Ayrıca EPO; neovaskülarizasyon ve tümör progresyonu üzerine olan yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır. Sonuç olarak, son yıllardaki olumlara yayınlara rağmen günümüzde risk ve yararları ile dozu ve zamanlaması tam belirlenemediği için prematüre anemisinin önlenmesi ve tedavisinde rutin EPO kullanımı önerilmemektedir (2,5). Darbepoetin kullanımı ile ilgili olarak prematüre bebeklerdeki etkinliği ile ilgili devam eden geniş serili çalışmaların sonuçları beklenmelidir (65).

2.8.c. Otolog plasental transfüzyon

Göbek kordonundan otolog kan toplanarak transfüzyon uygulaması allojenik kan ürünlerine bir alternatif olabilsede, teknik olarak zordur, allojenik ürünlerin elde edilmesinden yaklaşık 6 kat daha pahalıdır ve genellikle düşük hacim elde edilmektedir. Yapılan bir çalışmada otolog transfüzyonun <29 gestasyonel haftada doğan bebeklerde uygulanmadığı, 29-31 gestasyonel haftada doğan bebeklerde en etkili olduğu ve yaşamın ilk 30 günü içinde bu bebeklerin transfüzyon gereksinimlerinin %41'ini karşıladığı bildirilmiştir. Donör kanındaki HbA ve immün-kompetan rezidüel lökositler, mikrovezikül ve eksozomlar ile çözünür mediatörlerin tersine umbilikal kan içerdiği HbF, immün tolerant lökositleri ile transfüzyon için daha fizyolojik bir kaynak olarak düşünülebilir. Bu bağlamda otolog kord kanı transfüzyonu erişkin donör eritrositine maruziyeti azaltabilir ve teknik/ekonomik sorunların aşı-

ması ile otolog plasental transfüzyon gelecekte daha yaygın kullanıma girebilir (66).

2.8.d. Flebotomi yolu ile olan iyatrojenik kan kayıplarının azaltılması

Başta ÇDDA'lı bebekler olmak üzere prematüre bebeklerdeki eritrosit transfüzyonunun en önemli nedeni iyatrojenik kan kaybıdır. Yaşamın ilk 6 haftasında bu bebeklerde laboratuvar çalışmaları için olan iyatrojenik kan kaybının bebeğin toplam kan hacminin %15-%30'unu oluşturduğu bildirilmiştir. Özellikle ADDA'lı bebeklerde umbilikal kordun plasental ucundan yapılan ilk bazal kan örnekleme sinin (tam kan sayımı, kan grubu, kan kültürü, kan gazı, koagülasyon, C-reaktif protein) YYBÜ'de gerçekleştirilen örnekleme ye göre ilk transfüzyon zamanını uzattığı ve erken transfüzyon gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (67). Bu nedenle özellikle doğumdan hemen sonra yapılacak laboratuvar testleri (kan grubu, tam kan sayımı, kültür, kan şekeri ve kan gazı, metabolik tarama vb.) için plasental/kordon kan örneği kullanımı önerilmektedir (24,32,68). Son yıllarda yatak başı veya mikrotüp kullanımı ya da transkutan yöntemlerin kullanılması, mikro-örnekleme metodları ile çalışan laboratuvar cihazlarının geliştirilmesi ile transfüzyon sıklığında azalma olduğu bildirilmektedir. Özellikle kan gazı ve bilirubin ölçümleri mümkünse non-invaziv yöntemler ile gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle günlük flebotomi ile olan kayıpların takip edilmesi, YYBÜ'de kan alma ve laboratuvar işlemleri için standart rutin flebotomi programı oluşturulması (kan gazı ve kan şekeri günde bir, tam kan sayımı/biyokimya haftada bir) eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarının azaltılması için önemlidir (69). Aynı zamanda tetkik için alınan örneklerin miktarları kaydedilmelidir. Özellikle arteriyel kateterlerin artmış kan kaybı ile ilişkili olduğu bilindiği için, enfeksiyon riski de göz önüne alınarak santral kateterler mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır. Kord klemplene sinin geciktirildiği veya kordun sızalandığı durumlarda da plasental kan örneği rahatlıkla alınabilir. Transfüzyon için kabul edilen Hb alt sınırları farklı hasta grupları için önceden belirlenmelidir. Bu bağlamda ciddi veya hafif solunum desteği, dolaşım desteği ve metabolik asidoz varlığı, beslenme ve kilo alma durumu ile postnatal yaş dikkate alınarak karar verilmelidir. Önemli bir diğer konu ise kan örnekleme sinin standart olarak değil, bireysel bazda gerçekleştirilerek iyatrojenik kayıpların en aza indirilmesidir. Alınan kan hacimlerinin kaydedilmesi ve haftalık kan kaybının hesaplanması önerilmektedir. Özellikle laboratuvar tetkiklerinde mikro yöntemler ve yatak başı tekniklerin kullanılması teşvik edilmelidir (5).

2.8.e. Uygun beslenme stratejileri

Yeterli protein alımı eritropoezin uyarılması için son derece önemlidir. Yapılan bir çalışmada 3.5 g/kg/g protein alımı olan ÇDDA'lı bebeklerin Hb değerlerinin 1.8 g/kg/g verilenlere göre 1.0 ile 1.5 g/dl daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle doğumdan itibaren artmış protein desteğinin neonatal anemi ve transfüzyon sıklığını azaltacağı düşünülmektedir.

2.8.f. Transfüzyon protokolü ve vizitte karar verilmesi

Anemi veya kan kaybının çok hızlı geliştiği şok vb. tabloların dışında ülke/ünite transfüzyon rehberi çok dikkatli bir şekilde takip edilmeli ve bebeğin transfüzyonuna postnatal yaş, oksijen/solunum destek gereksinimi gibi klinik semptomlara göre hasta başında ve bireysel olarak karar verilmelidir (40).

2.8.g. Enteral demir profilaksisi

Annenen bebeğe plasental demir geçişi çoğunlukla son trimesterde olduğu için prematüre bebeklerde çok daha düşük demir depoları mevcuttur. YYBÜ'de yatış sırasında başlanan enteral demir profilaksisinin prematüre bebeklerde hem demir eksikliği anemisini hem de geç dönemdeki transfüzyonları azaltabileceği, hatta yaşamın erken dönemlerinde EPO, B vitamini, folat ile kombine uygulanan demir tedavisinin de geç transfüzyon sayısında azalmaya neden olabildiği bildirilmiş olsa da, bu yöntem henüz standart olarak uygulanmamaktadır (2,5,68). Aynı zamanda prematüre bebeklerde TND Beslenme Rehberinde belirtildiği gibi en erken 2. haftada, ideali 6-8. haftada 3 mg/kg/gün demir tedavisinin başlanarak 12-15. aya kadar buna devam edilmesi de transfüzyon sıklığını azaltmaya yardımcı olacaktır (70).

2.9 Eritrosit transfüzyonu ile ilgili günlük pratikte sık karşılaşılan sorunlar

2.9.a. Yanlış uygulamalar

Günümüzde yenidoğanlarda yanlış uygulamalar transfüzyon pratiğinde en sık görülen sorunlardandır (10). Özellikle küvöz sayısı fazla olan kalabalık YYBÜ'lerinde eritrosit süspansiyonu başta olmak üzere tüm kan ürünlerinin kullanımında yanlış uygulamalar görülebilmektedir. Bu nedenle hastanın bilgileri ile gelen torbanın üzerindeki bilgiler karşılaştırılmalı, aydınlatılmış onam alınmalı ve transfüzyon verileri kayıt altına alınmalıdır. Aynı zamanda transfüzyonda kullanılan eritrosit süspansiyonunun kodu ve etiketi hasta dosyasına yapılandırılmalıdır.

2.9.b. Çok sayıda donöre maruz kalma

Standart erişkin kan torbası 300-400 ml hacime sahip olup, yenidoğan bebekler bundan çok daha düşük kana gereksinim duymalarından dolayı çok sayıda donör kanı

na maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle doğumdan itibaren tek bir donörden alınacak kanın düşük hacimli (<40 ml boyutundaki) torbalara alınarak 4-5 torba şeklinde saklanması ya da uygun teknikler kullanılarak bu saklanan küçük torbaların gerekli oldukça YYBÜ'ye gönderilmesinin sağlanması çoklu donör maruziyetini azaltarak ilişkili morbiditelerin en aza indirilmesine yardımcı olacaktır. Bu amaçla kılavuzlarda da hastanelerin yenidoğanların çoklu donöre maruziyetini azaltmak üzere tedbirler alması önerilmektedir (24).

2.9.c. Bebeklerde CMV enfeksiyonu olasılığının azaltılması

Ülkemizde CMV seropozitifliği yüksek olup, özellikle ÇDDA ve ADDA'lı bebeklerde CMV ilişkili morbidite ve mortalite oranları çok artmıştır. Başta prematüre bebekler ve CMV negatif anne bebeklerinde olası transfüzyon ilişkili CMV geçişini en aza indirmek için CMV negatif donörlerden kan alınmalı ve lökosit filtreleri ile transfüzyon uygulanmalıdır. Yanlış-pozitif seroloji sonuçları ve seronegatif bir donörün CMV ile akut enfekte olabileceği bir dönemin de bulunabilmesi nedeni ile CMV geçişi olabilese de, günümüzde hem CMV negatif donör hem de lökosit filtresi kullanımı ile transfüzyon ilişkili CMV belirgin azalmıştır ve yenidoğanlarda CMV'nin transfüzyondan ziyade anne sütü ile bulaştığı yönünde kanıtlar artmaktadır (32,35). Günümüzde tüm patojenleri inaktive eden sistemlerin geliştirilmesi ve en uygun yöntemin belirlenmesi yönünde çalışmalar ise devam etmektedir.

2.9.d. Yeni hazırlanmış veya uzun süre beklemiş eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon

Saklanarak bekletilen eritrosit süspansiyonunda zaman içinde gelişen biyokimyasal değişikliklerin (artmış potasyum, laktat, demir ve azalmış 2,3 difosfogliserat) ve yapısal (eritrositlerin daha az deforme olması) klinik etkileri bilinmemektedir. Kanada'da 450 ÇDDA'lı bebeğin dahil edildiği "The Age of Red Blood Cells in Premature Infants (ARIPI)" çalışmasında bebeklere <7 gün (ortalama 5 gün) ile 2-42 günlük (ortalama 14 gün) eritrosit süspansiyonları ile transfüzyon uygulanmış ve her 2 grup arasında IVK, NEK, ROP ve BPD açısından fark olmadığı saptanmıştır (71). Uzun saklama süresinde süspansiyondaki potasyum artışı aritmi açısından endişe oluştursa da, çalışmalarda 15 ml/kg dozunu aşmayan transfüzyonlarda komplikasyon bildirilmemiş olup, son yıllarda yenidoğan transfüzyonunda tek bir donörden hazırlanan çoklu küçük eritrosit süspansiyonları kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak 2019 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde yenidoğanlar için düşük kanıt düzeyinde olsa da, kanın saklama süresinin mortalite üzerinde belirgin etkisinin olmadığı ve

bu nedenle önerilere uygun hazırlanmış kan merkezindeki en eski tarihli eritrosit süspansiyonunun güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir (31). Tüm bu bilgiler ışığında yenidoğanlarda uygun koşullarda saklanmış eritrosit süspansiyonu düşük miktarda ve yavaş bir şekilde uygulanabilir.

2.9.e. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile NEK arasındaki ilişki

TND NEK Tanı Tedavi ve Korunma rehberinde kan transfüzyonu sonrası 48-72 saat içinde, aneminin düzeltilmesi ile birlikte intestinal kanlanmada değişiklik reperfüzyon ve oksidatif hasar sonucu gelişen NEK transfüzyon ilişkili NEK olarak tanımlanmıştır (42). Yayınlarda transfüzyon ilişkili NEK'in tüm NEK vakalarının %25-%35'ini oluşturduğu, sıklıkla 30 günden sonra daha ciddi hasta bebeklerde ortaya çıktığı, daha fazla cerrahi tedavi gereksinim gösterdiği belirtilmiştir. Aneminin veya transfüzyonun doku hipoksisi, mezenterik vasküler düzenlemenin bozulması, enflamasyon aracılığı ile tekli veya kombine şekilde barsakta immünolojik bir tetikleme yaparak NEK'e neden olabileceği düşünülmektedir (72). Hazır eritrosit süspansiyonu içindeki bazı mediatörlerin neden olduğu immün yanıtı ikincil olarak NEK gelişebileceği de hipotez edilmektedir (73). Erken dönem yayınlarda transfüzyonun NEK için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiş olsa da, son 2 meta-analizde transfüzyon ile NEK arasında belirgin bir ilişki olmadığı ve hatta bazı meta-analizlerde transfüzyonun NEK gelişimini engelleyebileceği bildirilmiştir (74-76). Sonuç olarak, her ne kadar transfüzyon/anemi ilişkili NEK olası bir klinik tablo gibi görünse de, mevcut veriler ışığında ciddi aneminin mi yoksa transfüzyonunun mu barsakta hasara neden olduğunun belirlenmesi hipotezinde büyük, prospektif, çok merkezli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (77).

2.9.f. Transfüzyon sırasında enteral beslenmenin kesilmesi

Bu konuda yapılmış 7 çalışmanın meta-analizinde transfüzyon sırasında enteral beslenmenin kesilmesinin, azalmış NEK riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (78). Yeni bir prospektif çalışmada transfüzyon sonrası ilk 8 saatte enteral beslenmenin barsak iskemisi ve buna ikincil TANEC sıklığında artışa neden olabileceği saptanmış ve bu sırada serebral oksijenizasyonun korunduğu ifade edilmiştir (79). Ancak, günümüzde transfüzyon sırasında beslenmenin kesilmesi ile NEK riskinin azaldığı herhangi bir prospektif çalışmada gösterilememiştir. Son Cochrane meta-analizinde bu konuda karar vermek için yeterli kanıt olmadığı ve çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir (80). TND NEK rehberinde gözlemsel ve vaka-kontrol çalışmalarının

sistemik derlemesinde eritrosit transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesinin NEK riskini azalttığı sonucuna varılmış olup, benzer şekilde 2020’de yayınlanan Hindistan Yenidoğanlarda Kan Ürünleri Kullanım Rehberinde de zayıf öneri olarak transfüzyondan 3 saat önceden başlanarak transfüzyon bitimine kadar enteral beslenmenin kesilmesi önerilmektedir (42, 81).

2.9.g. Çoklu transfüzyona bağlı demir birikimi

Normalde 1 ml eritrosit transfüzyonu 1 mg demir içermekte, çoklu transfüzyon uygulanan hasta gruplarında serum demir düzeyi artışı ile transferin saturasyonu normaldeki %30 değerinden %100 ve üstüne artış gösterebilmektedir. Akut enflamasyonun olmadığı durumlarda ferritin depo demir durumunu iyi yansıtmaktadır (1g demir = 8g ferritin). Talasemi hastalarında 10-15 transfüzyonla toksik demir birikimine ulaşılmaktadır. Organizmada demiri atacak mekanizma yoktur ve transferrine bağlı olmadan biriken demir oksidan hasar yaratmaktadır. Bu bağlamda demir birikiminin oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri aracılığı ile ROP, BPD vb morbiditelerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (39). Yeni yapılmış bir çalışmada yatış süresince > 120 ml/kg eritrosit süspansiyonu ile en az iki kez veya üzerinde transfüzyon uygulanan ÇDDA’lı prematüre bebeklerde ciddi demir yüklenmesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (82). Bu nedenle çoklu transfüzyon uygulanan prematürelere demir birikimi dikkate alınmalıdır. Demir yüklenmesinin klinik sonuçlara net etkisi ile ilgili geniş hasta sayılı prospektif gözlemsel çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

2.10. Türk Neonatoloji Derneği Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon Önerileri (Öneri Düzeyi A-C)

1. Her ünitenin; hastanın postnatal yaşı, klinik bulguları, solunum/dolaşım desteği ile oksijen gereksinimi ve Hb düşme hızına göre belirlenmiş eşik Hb değerlerine göre hazırlanmış kısıtlı transfüzyon protokolünün olması ve ünite de çalışan tüm hekimlerin risk-yarar hesabı göz önünde bulundurularak hasta için bireyselleştirilmiş karar verilmesi ve protokole uyumun sağlanması önerilir (A).
2. Yenidoğanlara 10-20 ml/kg/dozunda uygun eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon uygulanması, sağlık personelinin transfüzyon reaksiyonlarına ve volüm yüklenmesine dikkat etmesi önerilir (A).
3. Yenidoğan bebeklere ışınlanmış eritrosit süspansiyonunun lökosit filtresi ile verilmesi önemlidir (A).
4. Yenidoğanların acil transfüzyonu için O Rh negatif eritrosit süspansiyonu veya Rh uyumlu ya da bebeğin kan grubu uyumlu Rh eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. Donör ile cross match 4. aydan itibaren yapılması önerilir (A).

5. Günümüzde kord klemplenmesinin geciktirilmesi, kordun sıvazlanması, otolog plasental transfüzyon, yatıştaki ilk kan örneklerinin plasentadan gönderilmesi, flebotominin azaltılması, mikro yöntemler kullanılması, yeterli protein desteği ve EPO/darbopoetin uygulaması ile yenidoğanlarda transfüzyon sıklığı anlamlı şekilde azaltılabilir (A).
6. Transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonunun önlenmesi için CMV seronegatif donörden kan alınmalı ve ışınlanan eritrosit süspansiyonu lökosit filtresi ile uygulanmalıdır (A).
7. Büyük hacim transfüzyonlarda hiperkalemi, koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu söz konusu ise taze donmuş plazma ve eritrosit önerilir (A).
8. Mümkünse tek bir donörden küçük torbalara alınan kan ile yatış boyunca tekrarlanan transfüzyonların yapılması önemlidir (B).
9. Bazı özel durumlarda yeni hazırlanmış taze eritrosit süspansiyonu tercih edilse de, rutin transfüzyonlarda mortalite ve morbidite üzerinde etkisi saptanamadığı için raf ömrü en uzun eritrosit süspansiyonu tercih edilebilir (C).
10. Siyanotik kalp hastalıklarında daha yüksek Hb değerleri hedeflenmelidir (C).
11. Transfüzyon ilişkili NEK ve transfüzyon sırasında beslenmenin azaltılması/kesilmesi gibi yaklaşımların rutin pratikte kullanılabilmesi için prospektif, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır (C).
12. Transfüzyon kilo alımını artırmak apneyi düzeltmek gibi amaçlarla önerilen değerlerin üzerinde yapılması önerilir (C).
13. Semptomları olan ve mevcut semptomların anemi ile ilişkili olduğu düşünülen bebeklerde transfüzyon kararı eşik Hb değeri dikkate alınmadan verilebilir (C).
14. Semptomu olmayan tüm bebeklerde Türk Neonatoloji Derneği “Transfüzyon Düşünüyorum Algoritması” takip edilerek postnatal hafta, eşik Hb değeri ve semptomlara göre karar verilmesi düşünülmelidir (C).

2.11. Kaynaklar

1. Luban NL. Management of anemia in the newborn. Early Hum Dev 2008; 84: 493-498.
2. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: how low is too low? J Perinatol 2021; 41(6): 1244-1257.
3. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13(4): 239-247.
4. Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. Semin Fetal Neonatal Med 2016; 21(1): 2-9.
5. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. Vox Sang 2021; 116(4): 366-378.

6. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology* 2018; 114(1): 7-16.
7. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol* 2009; 33(1): 3-11.
8. Henry E, Christensen RD. Reference intervals in neonatal hematology. *Clin Perinatol* 2015; 42(3): 483-497.
9. Kim DH. Transfusion practice in neonates. *Korean J Pediatr* 2018; 61(9): 265-270.
10. Keir AK, New H, Robitaille N, Crighton GL, Wood EM, Stanworth SJ. Approaches to understanding and interpreting the risks of red blood cell transfusion in neonates. *Transfus Med* 2019; 29(4): 231-238.
11. Seager E, Longley C, Aladangady N, Banerjee J. Measurement of gut oxygenation in the neonatal population using near-infrared spectroscopy: a clinical tool? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105(1): 76-86.
12. 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(5): F352-F358.
13. Aktas S, Ergenekon E, Ozcan E, Aksu M, Unal S, Hirfanoglu IM, et al. Effects of blood transfusion on regional tissue oxygenation in preterm newborns are dependent on the degree of anaemia. *J Paediatr Child Health* 2019; 55(10): 1209-1213.
14. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and red blood cell transfusions, cerebral oxygenation, brain injury and development, and neurodevelopmental outcome in preterm infants: a systematic review. *Front Pediatr* 2021; 9: 644462.
15. Ree IMC, Lopriore R. Updates in neonatal hematology: causes, risk factors, and management of anemia and thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33(3): 521-532.
16. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1685-1691.
17. 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: 347-367.
18. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149: 301-307.
19. Whyte K, 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; 9(11): CD000512.
20. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UR, Maier RF, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETTNO randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(6): 560-570.
21. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. *New Engl J Med* 2020; 383(27): 2639-2651.
22. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, et al. Consensus recommendations for RBC transfusion practice in critically ill children from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19(9): 884-898.
23. Whyte RK, Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 213-222.
24. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175 (5):784-828.
25. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 6, Neonatal and Paediatrics 2016. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
26. Favrais G, Wibaut B, Pladys P, Saliba E. Blood transfusion to pre-term neonates: What is new in the French guidelines since 2002? *Arch Pediatr* 2017; 24: 894-901.
27. Dutch Guidelines Quality Council, 3RD revision, 2018.
28. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update. *Neonatology* 2019; 115: 432-450.
29. Girelli G, Antonchecci S, Casadei AM, Vecchio AD, Isernia P, Motta M, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2015; 13: 484-497.
30. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016; 316(19): 2025-2035.
31. Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12):CD010801.
32. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. *Clin Lab Med* 2021; 41(1): 15-34.

33. Crawford TM, Andersen CC, Hodyl NA, Robertson SA, Stark MJ. The contribution of red blood cell transfusion to neonatal morbidity and mortality. *J Pediatr Child Health* 2019; 55(4):387-392.
34. AABB, Clinical Transfusion Medicine Committee; Heddle NM, Boeckh M, Grossman B, Jacobson J, Kleinman S, Tobiasian AAR, et al. AABB Committee Report: reducing transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. *Transfusion* 2016; 56: 1581-1587.
35. Josephson C, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT, et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr* 2014; 168(11): 1054-1062.
36. GROUP N-CIW. Recommendations for use of irradiated blood components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative, 2018. Available from. https://www.nacblood.ca/resources/guidelines/downloads/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf. [Last accessed 1 October 2020].
37. Keir AK, Wilkinson D, Andersen C, Stark MJ. Washed versus unwashed red blood cells for transfusion for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD011484.
38. Hulse W, Bahr TM, Freidrickson L, Canfield CM, Friddle K, Pysker TJ, et al. Warming blood products for transfusion to neonates: in vitro assessments. *Transfusion* 2020; 60(9): 1924-1928.
39. Iskander IF, Salama KM, Gamaleldin RM, Seghatchian J. Neonatal RBC transfusions: do benefits outweigh risks? *Transfus Apher Sci* 2018; 57(3): 431-443.
40. Murphy T, Chawla A, Tucker R, Vohr B. Impact of blood donor sex on transfusion-related outcomes in preterm infants. *J Pediatr* 2018; 201: 215-220.
41. Cetinkaya M, Atasay B, Perk Y. Turkish Neonatal Society guideline on the transfusion principles in newborns-Turkish Neonatal Society guideline on the transfusion principles in newborns. *Turk Pediatr Ars* 2018; 53(S1): S101-S108.
42. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi 2021 (<https://www.neonatology.org.tr/neonatoloji/tani-ve-tedavi-rehberleri>).
43. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr* 2016; 315(9): 889-897.
44. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoglu IM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multi-centre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1711-1716.
45. Lust C, Vesoulis Z, Jackups R, Liao S, Rao R, Mathur AM. Early red cell transfusion is associated with development of severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2019; 39: 393-400.
46. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(6): e0234266.
47. Rashid N, Al-Sufayan F, Seshia MM, Baier RJ. Post transfusion lung injury in the neonatal population. *J Perinatol* 2013; 33: 292-296.
48. Keir A, Pal S, Trivella M, Lieberman L, Callum J, Shehata N, et al. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2016; 56: 2773-2780.
49. Patel RM, Knezevic A, Yang J, Shenvi N, Hinkes M, Roback JD, et al. Enteral iron supplementation, red blood cell transfusion, and risk of bronchopulmonary dysplasia in very low- birth-weight infants. *Transfusion* 2019; 59: 1675-1682.
50. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion* 2014; 54: 104-118.
51. Vu PT, Ohls RK, Mayock DE, German KR, Comstock BA, Heagerthy PJ, et al. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT Trial: a randomized clinical trial. *Pediatr Res* 2021 Jan 11:1-8. doi: 10.1038/s41390-020-01273-w [Epub ahead of print].
52. Heeger LE, Counsilman CE, Bekker V, Bergman KA, Zwagginga JJ, te Pas AB, et al. Restrictive guideline for red blood cell transfusions in preterm neonates: effect of a protocol change. *Vox Sang* 2019; 114: 57-62.
53. Hasta Kan Yönetimi Projesi. https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr/dokumanlar/rehberler/Modul6_Yenidoğan_ve_Pediatrici.pdf.
54. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Rabe H. Placental transfusion: may the "force" be with the baby. *J Perinatol* 2021; 41: 1495-1504.
55. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *New Engl J Med* 2017; 377(25): 2445-2455.
56. Rabe H, Gyte GML, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD003248.

57. Seidler AL, Gyte GML, Rabe H, Díaz-Rossello JL, Duley L, Aziz K, et al. Umbilical cord management for newborns <34 weeks' gestation: a meta-analysis. *Pediatrics* 2021; 147 (3): e20200576.
58. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, Syed S, Shah PS. Association of umbilical cord management strategies with outcomes of preterm infants: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021; 175(4): e210102.
59. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover AB, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2020; 142(16_suppl_2): S524-S550.
60. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med* 2020; 382(3): 233-243.
61. Juul SE, Vu PT, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, et al. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2020; 174(10): 933-943.
62. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2: CD004863.
63. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD004868.
64. 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* 2020; 2: CD004865.
65. Maxwell JR, Ohls RK. Update on erythropoiesis-stimulating agents administered to neonates for neuroprotection. *NeoReviews* 2019; 20(11): e622.
66. Bianchi M, Papacci P, Valentini CG, Barbagallo O, Vento G, Teofili L. Umbilical cord blood as a source for red-blood-cell transfusion in neonatology: a systematic review. *Vox Sang* 2018; 113(8): 713-725.
67. Balasubramanian H, Malpani P, Sindhur M, Kabra NS, Ahmed J, Srinivasan L. Effect of umbilical cord blood sampling versus admission blood sampling on requirement of blood transfusion in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2019; 211: 39-45.
68. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anemia in pre-term infants. *Br J Haematol* 2020; 188, 354-366.
69. Lopriore E. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. *Am J Perinatol* 2019; 36(suppl S2): S37-S40.
70. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi (<https://www.neonatology.org.tr/neonatoloji/tani-ve-tedavi-rehberleri>).
71. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, LeBel L, Rouvinez-Bouali N, Symth JA, 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; 308:1443-1451.
72. Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of NEC: new considerations regarding the influence of red blood cell transfusions and anemia. *Clin Perinatol* 2019; 46(1): 101-117.
73. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: Evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care* 2012; 12: 232-236.
74. Garg P, Pinotti R, Lal CV, Salas AA. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data. *J Perinatal Med* 2018; 46(6): 677-685.
75. Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med* 2018; 46(6): 665-676.
76. Hay S, Zupancic JA, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol* 2017; 41(1):80-91.
77. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27(1): 47-51.
78. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review. *Adv Nutr* 2017; 8(5):764-769.
79. Balegar KK, Jayawardhana M, Martin AJ, de Chazal P, Danan RKH. Association of bolus feeding with splanchnic and cerebral oxygen utilization efficiency among premature infants with anemia and after blood transfusion. *JAMA Netw Open* 2020; 3(2): e200149.
80. Yeo KT, Kong JY, Sasi A, Tan K, Lai NM, Schindler T. Stopping enteral feeds for prevention of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: CD012888.
81. Gupta G, Kumar A, Pandita A, Taligasalam V, Tewari VV. Use of blood components in newborns. National Neonatology Forum, India, Jan 2020. Online version www.nnfi.org/cpg.
82. Trevino Baez JD, Briones- Lara E, Alamillo-Velazquez J, Martinez- Moreno MI. Multiple red blood cell transfusions and iron overload in very low birthweight infants. *Vox Sanguinis* 2017; 112:453-458.

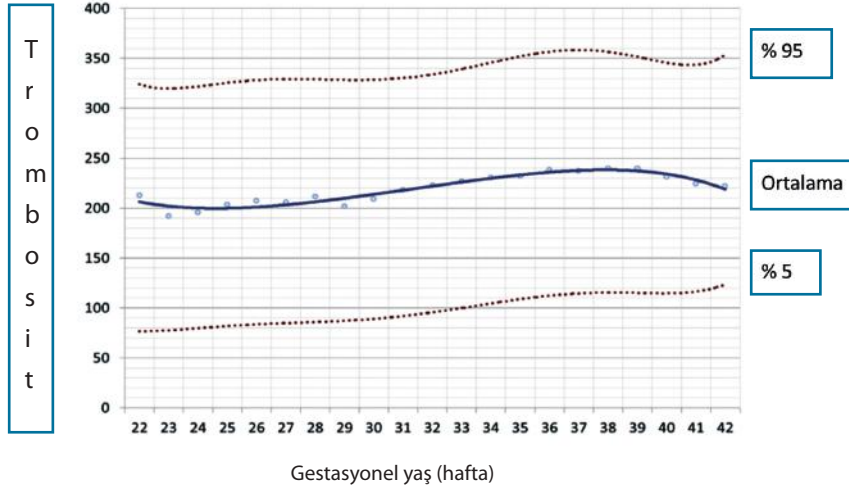
3. YENİDOĞANLARDA TROMBOSİT SÜSPANSİYONU KULLANIMI

3.1. Giriş ve genel bilgiler

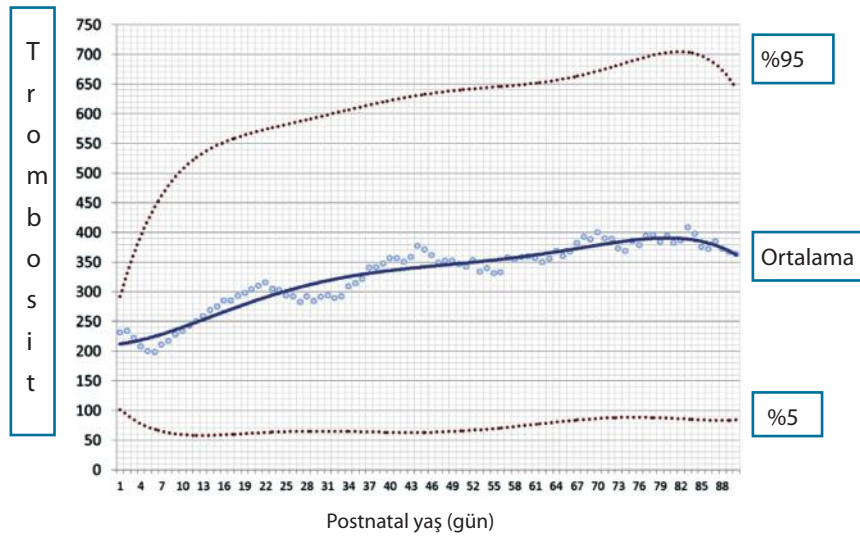
Yenidoğanlarda transfüzyon amaçlı en sık kullanılan ikinci kan ürünü trombosit süspansiyonlarıdır. YBÜ'ye başvuran hasta bebeklerin yaklaşık %20-%35'inde trombositopeni saptanırken, özellikle çok küçük prematüre bebeklerde trombositopeni (%70) ve eşlik eden kanama problemleri daha siktir. Trombosit sayısının 150.000/ μ L'nin altında olması trombositopeni, 50.000/ μ L'nin altındaki değerler ise ciddi trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Trombositopeni insidansı gestasyonel yaş ile ters orantılı olup, varlığı artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ciddi trombositopeni sıklıkla ADDA'lı bebeklerde görülmektedir (1). Gestasyonel haftaya göre trombosit sayıları Şekil 1, postnatal ilk 90 günde trombosit sayılarının seyri ise Şekil 2'de gösterilmiştir (2).

Doğumdaki trombosit sayısı gestasyonel hafta ile artış göstermektedir. Yaşamın ilk 3 gününde gelişen trombositopeni erken başlangıçlı, 4. günden itibaren gelişen trombositopeni ise geç başlangıçlı trombositopeni olarak sınıflandırılır. Erken başlangıçlı trombositopeninin en sık nedenleri maternal preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya diyabet, intrauterin büyüme geriliği, perinatal enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, maternal allo- veya oto-antikorların transplental geçişidir. Geç başlangıçlı trombositopeniye en sık postnatal enfeksiyonlar ve NEK neden olmaktadır (3).

Ciddi trombositopenisi olan yenidoğanlarda en korkulan komplikasyon major kanama, esas olarak intrakraniyal kanamalardır. Major intraventriküler ve periventriküler kanama sıklığı prematüre bebeklerde %30 olup, vakaların %75'inde kanama ilk 48 saat içinde gelişmektedir. Ancak, IVK gelişen bebeklerin çoğunda



Şekil 1. Gestasyonel yaşa göre doğumda trombosit sayıları



Şekil 2. Postnatal ilk 90 günde trombosit sayılarının değişimi

kanama öncesi trombositopeni olmayıp, kanama sonrası trombositopeni ve koagülopati gelişmektedir. Çalışmalarda trombositopeninin derecesi ile bu kanamalar arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (4). Çok merkezli 972 ÇDDA'lı bebeği içeren yeni yayınlanmış bir çalışmada trombosit transfüzyonlarının çoğunluğunun trombosit sayısı 50.000-100.000/ μ L arasında kanaması olmayan hasta bebeklerde gerçekleştirildiği ve bu uygulamanın IVK riskini azaltmadığı saptanmıştır (5). Bu bağlamda profilaktik trombosit uygulamasının net bir yararı gösterilemediği için, trombositopenisi olan bebeklere trombosit süspansiyonu verilerek IVK gelişiminin veya ilerlemesinin önlenemeyeceği düşünülerek, aynı zamanda komplikasyonlar ve çoklu transfüzyon uygulamalarının olası zararları akılda tutularak trombosit süspansiyonu transfüzyonu kararı verilmelidir. Bu karar hasta bazında kar-zarar etkisi göz önüne alınarak verilmelidir. Günümüzde hasta yenidoğanlara hangi eşik trombosit değerinde transfüzyon uygulanacağı sorusuna halen cevap aranmaktadır (6).

3.2. Trombosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik değerler

Aktif kanaması olan ve ciddi trombositopenisi bulunan yenidoğanlarda trombosit süspansiyonunun yararı tartışılmaz olsa da, günümüzde sıklıkla ciddi trombositopenisi olan ÇDDA'lı veya hasta bebeklerde intrakraniyal, gastrointestinal veya akciğer kanaması gibi kanamaların önlenmesi için belirlenen eşik trombosit sayısı değerlerine göre profilaktik trombosit süspansiyonu ile transfüzyon uygulanmaktadır. Trombosit süspansiyonu transfüzyonunun az bir kısmı ise aktif kanaması olan yenidoğanlarda tedavi amaçlı uygulanmaktadır. Ancak, trombosit süspansiyonu ile olan transfüzyonun esas amacı kanamanın önlenmesi olsa da, trombosit sayısı ile kanama riski arasında net bir ilişki belirlenememiştir (7). Bugüne kadar yapılan sınırlı sayıda çalışma ile transfüzyon için eşik trombosit sayıları belirlenmeye çalışılmıştır (8). PlaNet-1 çalışmasında trombosit sayısındaki düşüş ile ka-

nama arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (4). Bu konu ile ilgili en güncel PlaNet-2 çalışmasında ise düşük (25.000/ μ L) ve yüksek (50.000/ μ L) eşik olarak belirlenen trombosit sayılarına randomize edilen 34 GH'nın altındaki 660 prematüre olguda randomizasyondan sonraki ilk 28 günde ölüm ve/veya major kanamanın düşük eşik grubunda (%19) yüksek eşik grubundan (%26) daha az olduğu saptanmıştır (9). Aynı çalışmanın alt grup analizinde transfüzyon için düşük trombosit eşiği kullanılan bebeklerde sonuçların daha iyi olduğu ve en yüksek riskli hastalarda sonuçların daha iyi olduğu belirlenmiştir (10). Trombositopenik prematüre bebeklerde transfüzyonun duktus arteriosus kapanmasına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada hedef 100.000/ μ L olarak belirlenen trombosit sayısına ulaşmak için liberal trombosit transfüzyonu uygulanan olgularda herhangi evre IVK sıklığının (%41) kısıtlı transfüzyon uygulanan gruptan (%5) daha fazla olduğu görülmüştür (11). PlaNet-2 çalışmasında liberal trombosit süspansiyonu ile transfüzyon uygulanan olgularda BPD sıklığının da yüksek olduğu saptanmıştır (9). Bu sonuçlar ile birlikte güncel kılavuzlarda prematüre bebeklerde kısıtlayıcı bir trombosit transfüzyon politikası uygulaması önerilmektedir (6,12).

Güncel profilaktik trombosit uygulama kılavuzlarında bebeğin klinik durumu, trombosit sayısı, kanama varlığı, invaziv girişim, cerrahi veya ECMO gereksinimi gibi faktörlerin varlığına göre transfüzyon kararı belirlenmiştir. Günümüzde farklı ülkelerin trombosit süspansiyonu transfüzyon kılavuzlarında yenidoğanlarda endikasyonlara göre önerilen eşik trombosit sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir (13-18). Bu konudaki derlemelerde stabil prematüre bebeklerde kısıtlı profilaktik trombosit süspansiyonu eşik trombosit sayısı 25.000/ μ L, İngiltere kılavuzunda ise 30.000/ μ L olarak bildirilmiştir (8,19). Mevcut kılavuzlar ve çalışmalar eşliğinde TND tarafından yenidoğanlarda endikasyonlara göre trombosit süspansiyonu transfüzyonu için önerilen eşik trombosit sayıları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğanlarda Trombosit Süspansiyonu Transfüzyonu İçin Endikasyon Eşik Trombosit Sayıları

Transfüzyon için eşik trombosit sayıları (/ μ L)					
Endikasyon	İngiltere Hematolojide Standartlar Komisyonu 2016	Avustralya Ulusal Kan Otoritesi 2016	Kanada Kan Servisleri 2017	Hollanda Kılavuzlar Kalite Konseyi 2018	Hindistan Ulusal Neonatoloji Forum Kılavuzu 2020
Stabil bebekte profilaktik	25.000/ μ L	10.000-20.000/ μ L	<20.000/ μ L	<25.000/ μ L	<25.000/ μ L
Kanama veya invaziv işlem	50.000-100.000/ μ L	50.000/ μ L	<50.000/ μ L	<50.000/ μ L	<50.000/ μ L
Major kanama veya major cerrahi	-	-	-	-	<100.000/ μ L

Tablo 2. TND Yenidoğanlarda Endikasyonlara Göre Trombosit Süspansiyonu Transfüzyonu İçin Önerilen Eşik Trombosit Sayıları

Eşik trombosit sayısı	Bebek özellikleri
<25.000/ μ L	Tüm bebekler
<25.000/ μ L	Neonatal alloimmün trombositopeni
25.000/-49.000/ μ L	<1000 gram ADDA'lı bebek* Hasta bebek Eşlik eden koagülopati Ciddi morbidite (evre 3-4 IVK, NEK, sepsis) İnvaziv girişim Minör kanama
50.000-100.000/ μ L	Aktif/major kanama DİK Preoperatif/postoperatif
>100.000/ μ L	ECMO Major cerrahi

* Özellikle stabil olmayan, invaziv girişim uygulanan, trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç uygulanan ve <1 haftalık bebeklerde artmış IVK riski nedeni ile.

** Transfüzyon ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonu ile 10 ml/kg dozunda yavaş hızla başlanıp aşamalı hız arttırılarak 1 saat içinde uygulanmalıdır. Transfüzyon volümü arttıkça verilmiş hızı daha uzun olmalıdır.

Bazı kılavuzlarda ise trombosit sayısı yerine trombosit kitlesine bakılmış ve yukarıda sınıflandırılan hasta gruplarında trombosit kitlesinin sırası ile 800, 400 ve 160'ın üzerinde olması hedeflenmiştir. Trombosit kitle indeksi, trombosit sayısı ile ortalama trombosit hacminin çarpılması ile hesaplanmaktadır ve yukarıdaki trombosit kitle indeksi referans ve yukarıdaki trombosit kitle referans değerleri kullanılarak profilaktik trombosit uygulama sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir (20). Ancak, bu uygulama halen trombosit transfüzyonu kararında standart bir yaklaşım olarak kullanılmamaktadır.

3.3. Özel durumlarda trombosit süspansiyonu transfüzyonu

Erken dönemde maternal antikora bağlı trombositlerin immün yıkımı neonatal alloimmün trombositopeni (NAIT) olarak adlandırılmaktadır. Doğumdan sonraki 48 saat içinde tamamen sağlıklı bir yenidoğanda ciddi trombositopeni varlığında NAIT düşünülmelidir. Burada trombositopeninin nedeni sıklıkla anneden geçen human platelet antijen 1a veya human platelet antijen (HPA) 5b antijenlerine karşı gelişen antikordur. Nadir ve sıklıkla hafif seyretmesine rağmen ciddi vakalarda kanamalar ve hatta ölüm ile seyredebilmektedir. Bu bebeklerde NAIT şüphesinde tanı kesinleştirilmeli ve intrakraniyal kanama açısından ilk 24 saat içinde kraniyal ultrasonografi gerçekleştirilmelidir. NAIT düşünülen bebeklerde trombosit sayısının $<30.000/\mu\text{L}$ olması durumunda mümkünse HPA-1a/5b negatif trombosit süspansiyonu ile transfüzyon önerilmektedir (17,21). Trombosit transfüzyonu endikasyonu varlığında hazırda HPA uygun süspansiyon (mümkünse tek donörden), yoksa HPA değerlendirilmemiş transfüzyon uygulanmalıdır. HPA uygun olan/olmayan trombosit süspansiyonu olmayan durumlarda intravenöz immunoglobulin tedavisi (1 g/kg) uygulaması erken dönemde transfüzyon sıklığını azaltabilir. Anne trombositleri kullanılacaksa yıkanmalı ve ışınlanmalıdır. Yaşamı tehdit eden kanama varlığında trombosit sayısının başlangıçta $>100.000/\mu\text{L}$ sonrasındaki 7 gün boyunca ise $>50.000/\mu\text{L}$ olması hedeflenmelidir (21).

Maternal immün trombositopenik purpura (ITP) sağlıklı yenidoğanlarda erken dönemdeki trombositopeninin bir diğer nedenidir. Sıklıkla annede ITP veya lupus öyküsü mevcuttur. Burada, NAIT'a göre intrakraniyal kanama olasılığı daha düşük olup, sadece yaşamı tehdit edici kanama varlığında trombosit transfüzyonu uygulanır. Ciddi trombositopeni ($<20.000/\mu\text{L}$) veya kanama varlığında intravenöz immunoglobulin tedavisi önerilmektedir.

3.4. Trombosit süspansiyonu özellikleri

Günümüzde trombositopeni tedavisinde sıklıkla trombosit süspansiyonları kullanılmaktadır. Donörlerin tam ka-

nından ayrılan havuzlanmış trombosit süspansiyonu veya tek bir donörden hücre ayırma tekniği ile elde edilen aferez trombosit süspansiyonu kullanılmaktadır. Bu iki yöntem arasında tam kandan trombosit elde edilmesi sırasındaki santrifüj basamaklarında farklılık mevcuttur. Aferez yöntemi; bir donörden transfüzyon için yeterli trombosit sayısının elde edilebilmesi ve transfüzyon ilişkili enfeksiyon/alloimmünizasyon sıklığının azaltılması nedeni ile daha avantajlı bir tekniktir. Trombosit süspansiyonu donör taraması ve seroloji testleri normal, ABO ve Rh uyumlu olmalıdır (22). ABO uyumsuzluğu olması durumunda trombosit transfüzyonu ile istenilen etkinliğin elde edilemeyeceği ve bebeklerde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmelidir (8). Minör uyumsuzluklarda bile akut letal hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişebileceği akılda tutulmalıdır. ABO uyumsuzluğu durumunda hacim azaltımı, yıkama ve ek solüsyon kullanımı gibi hemolitik risk azaltıcı önlemler süspansiyonun daha güvenli uygulanmasına yardımcı olabilir (8). Kız Rh negatif bebeklerde eritrosit kontaminasyonu ile ilişkili Rh sensitizasyonunun önlenmesi için Rh negatif donörlerden elde edilen trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Aynı zamanda O kan grubu olan bebeklerde A veya B kan grubu ile tekrarlanan trombosit transfüzyonunun, içerdiği anti-A ve anti-B antikolar nedeni ile hemolize yol açma olasılığı mevcut olduğu için, bu tip transfüzyonlar en az düzeyde gerçekleştirilmelidir.

Trombosit süspansiyonu hazırlama aşamasında lökosit azaltma işlemi önemli olup, alloimmünizasyon, enfeksiyon ve ateşli reaksiyonların sıklığında azalma elde edilir. Patojen azaltılmış trombosit süspansiyon kullanımı ile transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar azaltılabilir (8). Trombositlerin ışınlanması ile GVHH gelişimi önlenir. Trombosit konsantreleri en fazla 7 gün boyunca oda ısısında ($20-24^{\circ}\text{C}$) çalkalanarak saklanmalıdır. Saklama sırasında trombosit fonksiyonları ve yapısında değişiklikler meydana gelebilmektedir (22). Eritrosit süspansiyonundakine benzer şekilde trombosit süspansiyonları için de CMV seronegatif donör kullanılarak viral hastalık bulaşı en aza indirilmeye çalışılmalıdır. Alloimmün trombositopenide özellikle HPA uyumlu olmalıdır (23). Donör taraması ve seroloji testleri normal, ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonu 10-15 ml/kg dozunda, 5-10 mL/kg/saat hızında 30-60 dakika içinde uygulanmalıdır (22,23).

Her ne kadar trombosit süspansiyonunun çalkalanmadan 8 saate kadar kullanılabilirliği bildirilse de, genel öneri trombosit süspansiyonunun üniteye dolapta saklanmaması ve üniteye ulaşır ulaşmaz kullanılması yönündedir (22). Transfüzyon bu amaçla açılan ayrı bir damar yolundan gerçekleştirilmelidir. Transfüzyon öncesi ve

sırasında hastanın vital bulguları yakından takip edilmelidir. İnfüzyona yavaş hızla başlanmalı, reaksiyon gelişmediği takdirde hız aşamalı artırılarak transfüzyon 1 saatte tamamlanmalıdır. Mümkünse sırası ile transfüzyondan 1 ve 24 saat sonra tam kan sayımı ile transfüzyonun etkinliği değerlendirilmelidir (23).

Özellikle kan alımının zor ve yetersiz olduğu durumlarda yanlış trombositopeni tanısı konulabileceği için, trombositopeni saptanan tüm yenidoğanlarda mutlaka periferik yayama yapılarak trombosit sayısı, boyutu, kümeleri değerlendirilerek trombositopeni varlığı/yokluğu kesinleştirilmelidir ve transfüzyon kararı sonrasında verilmelidir. Trombosit transfüzyonunda esas amaç transfüzyon öncesine göre trombosit sayısında 50.000-100.000/ μ L artış sağlamak olup, bu da sıklıkla 10 ml/kg dozundaki bir transfüzyon ile sağlanabilmektedir. Ancak 15 ml/kg dozu ile trombosit sayısında daha fazla artış sağlanacağı bilinmelidir. Sonuç olarak 10-15 ml/kg dozundaki trombosit transfüzyonu ile belirgin hacim yüklenmesi oluşturulmayacaktır.

3.5. Trombosit süspansiyonu ilişkili komplikasyonlar

Eritrosit transfüzyonuna benzer şekilde trombosit süspansiyonu transfüzyonunda da uygulayıcıya bağlı yanlış uygulamalar, bakteriyel/viral enfeksiyon bulaşı, alloimmünizasyon, ateş reaksiyonları hemolitik ve alerjik reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilişkili dolaşımsal yüklenme veya barsak hasarı gibi komplikasyonların gelişme riski mevcuttur. En sık görülen komplikasyon bakteriyel enfeksiyon olup, trombosit süspansiyonunun oda ısısında saklanması nedeni ile eritrosit süspansiyonu veya taze donmuş plazmaya göre bakteriyel kontaminasyon riski daha fazladır. Son yıllarda bazı çalışmalarda trombosit süspansiyonu için patojen azaltma sistemleri geliştirilmiş olup, bu sistemler ile enfeksiyonların azaltılması hedeflense de rutin uygulamaya girmemiştir (8). Çoklu trombosit transfüzyonu uygulamasının artmış mortalite, IVK ve BPD'ye neden olabileceği bildirilse de, bu konunun net belirlenebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır (18). Ayrıca, trombosit süspansiyonları platelet aktive edici faktör gibi biyoaktif faktörler içerdiği için inflamatuvar ve immünolojik hasara neden olabilir veya mevcut enflamasyonu arttırabilir (22). Aynı zamanda immün veya non-immün mekanizmalarla bazı bebeklerde trombosit direnci gelişerek, transfüzyona rağmen trombosit sayısında istenilen artış sağlanamayabilir. Trombositin toplanma tekniği, saklama özellikleri ve toplama sonrası işlemlerin de bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

3.6. Trombosit süspansiyonu transfüzyonunu azaltmaya yönelik yaklaşımlar

Trombopoetin, kemik iliğinde trombosit yapımını uyarıcı bir sitokindir. Rekombinan trombopoetin dirençli immün trombositopenik purpura tedavisinde etkili olsa da, sağlıklı gönüllülerde hiporejeneratif trombositopeniye neden olmuştur ve günümüzde trombositopeni tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Bu nedenle eltrombopag ve romiplostim gibi trombopoietin reseptör agonistlerinin trombopoietin üretimini arttırarak etki eden stratejiler gündeme gelmiştir. Tüm bu tedavi yaklaşımlarının yenidoğanlardaki etkinliği, farmakokinetik ve farmakodinamikleri bilinmediği için bu konuda çalışmalar gereklidir (18).

3.7. Trombosit transfüzyonu ile ilgili pratik noktalar

- Trombositler kan merkezinden transfüzyondan hemen önce istenmelidir,
- Kan merkezinden YYBÜ'ye gelir gelmez trombosit süspansiyonu infüzyonuna başlanılmalıdır,
- Trombosit transfüzyonu için ayrı bir damar yolu kullanılmalıdır,
- Transfüzyon öncesi, sırası ve sonrasında bebeğin vital bulguları takip edilmelidir,
- Yavaş infüzyon hızı ile başlanması, reaksiyon gelişmediği takdirde infüzyon hızının arttırılarak tüm işlemin 1 saat içinde tamamlanması sağlanmalıdır,
- Trombosit transfüzyonunun etkinliği için 1 saat sonra ve 24 saat sonra olmak üzere en az 2 defa trombosit sayısı kontrol edilmelidir.

Sonuç olarak günümüzde trombosit transfüzyonlarının yaklaşık %98'i kanamanın önlenmesi amacı ile profilaktik olarak uygulanmaktadır. Profilaktik 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 gereksinim vardır.

3.8. Türk Neonatoloji Derneği Trombosit Transfüzyon Önerileri (Öneri Düzeyi A-C)

1. Her bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinin yazılı olan, trombosit sayısı ve/veya trombosit kitlesi ile birlikte klinik bulgulara göre düzenlenmiş trombosit süspansiyonu transfüzyon kılavuzunun olması ve üniteye çalışan tüm hekimlerin buna uyumunun sağlanması (A).
2. Genel bir kural olarak, trombosit sayısının kanaması olmayan ve klinik olarak stabil bebeklerde $>20.000/\mu$ L (trombosit kitlesi >160 fl/nl), stabil olmayan ya da invaziv girişim uygulanacak bebekler ile ADDA'lı bebeklerde $>50.000/\mu$ L (trombosit kitlesi >400 fl/nl), kanaması olanlarda ise $50.000-100.000/\mu$ L olması önerilmektedir (C).

3. Yenidoğanlara ayrı bir damar yolundan 10 ml/kg/dozun-da ABO ve Rh uygun trombosit süspansiyonu ile transfüzyon uygulanmalı, sağlık personelinin transfüzyon reaksiyonlarına ve volüm yüklenmesine dikkat etmesi gerekir (A).
4. Trombosit süspansiyonu hazırlandıktan sonra oda ısısında ajitatorde saklanmalı ve 5 gün içinde tüketilmelidir (A).
5. Mümkünse profilaktik trombosit transfüzyonlarının sıklığı azaltılmalı ve kısıtlayıcı transfüzyon politikaları benimsenmelidir (B).
6. Mümkünse aferez yöntemi ile hazırlanan trombosit süspansiyonları kullanılmalıdır (B).
7. Trombosit transfüzyonu sonrasında 1 saat ile 24 saat içinde en az 1 kere kontrol trombosit sayısı görülmelidir (B),
8. Trombosit transfüzyonu için günümüzde en sık trombosit sayıları referans olarak kullanılsa da, randomize kontrollü çalışmalar ile birlikte trombosit kitle indeksi trombosit sayısının yerine kullanılabilir (B).

3.9. Kaynaklar

1. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol* 2009; 33: 43-51.
2. Wiedmeier SM, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RE. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patients in a hospital healthcare system. *J Perinatol* 2009; 29: 130-136.
3. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F359-F364.
4. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009; 124(5): e826-834.
5. Sparger KA, Assmann SF, Granger S, Winston A, Christensen RD, Widness JA, et al. *JAMA Pediatr* 2016; 17(7): 687-694.
6. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. *Clin Lab Med* 2021; 41(1):15-34.
7. Muthukumar P, Venkatesh V, Curley A, Kahan BC, Choo L, Ballard S, et al. Severe thrombocytopenia and patterns of bleeding in neonates: results from a prospective observational study and implications for use of platelet transfusions. *Transfus Med* 2012; 22(5): 338-343.
8. Patel RM, Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. *Curr Opin Hematol* 2019; 26(6): 466-472.
9. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 2019; 380(3): 242-251.
10. Fustolo-Gunnink SF, Fijnvandraat K, van Klaveren D, Stanworth SJ, Curley A, Onland W, et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. *Blood* 2019; 134(26): 2354-2360.
11. Kumar J, Dutta S, Sundaram V, Saini SS, Sharma RR, Varma N. Platelet transfusion for PDA closure in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2019; 143(5): e20182565.
12. Lopriore R. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. *Am J Perinatol* 2019; 36(S2): S37-S40.
13. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017; 176(3): 365-394.
14. National Blood Authority Australia. Patient Blood Management Guidelines: Module 6, Neonatal and Paediatrics 2016. Available from: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
15. Lau W. Chapter 13: neonatal and pediatric transfusion. In: Canadian Blood services, clinical guide to transfusion. 2017. Available at: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/neonatal-and-pediatric-transfusion>.
16. Dutch Guidelines Quality Council, 3RD revision, 2018.
17. Gupta G, Kumar A, Pandita A, Taligasalam V, Tewari VV. Use of blood components in newborns. National Neonatology Forum, India, Jan 2020. Online version www.nnfi.org/cpg.
18. Ree IMC, Lopriore R. Updates in neonatal hematology: causes, risk factors, and management of anemia and thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(3):521-532.
19. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784-828.
20. Gerday E, Baer VL, Lambert DK, Paul DA, Sola-Visner MC, Pysker TJ, et al. Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion* 2009; 49: 2034-2049.
21. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*. 2019; 185(3): 549-562.
22. Moore CM, Curley A. Platelet transfusion thresholds in neonatal medicine. *Early Hum Dev* 2019; 138: 104845.
23. Girelli G, Antonchecci S, Casadei AM, Vecchio AD, Isernia P, Motta M, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2015; 13: 484-497.

4. YENİDOĞANLARDA TAZE DONMUŞ PLAZMA TRANSFÜZYONU

4.1. Giriş ve genel bilgiler

Taze donmuş plazma (TDP); toplandıktan kısa bir süre sonra dondurulan insan plazması olup, normale yakın düzeylerde koagülasyon kaskadındaki prokoagülan ve inhibitör bileşenler gibi plazma proteinleri, akut faz proteinleri, immunoglobulin ve albümin içermektedir. Yenidoğanlarda TDP sıklıkla koagülopati ilişkili kanama varlığı, dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) düzeltilmesi, intraventriküler kanamanın önlenmesi, çok hasta ve stabil olmayan bebeklerde mortalitenin azaltılması (sepsiste adjuvan veya volüm genişletme amaçlı) ve kanama olmaksızın uzamış koagülasyon parametrelerinin düzeltilmesi gibi çok farklı endikasyonlarla doğru ve kanıta dayalı olmaksızın uygulanmaktadır. YYBÜ'deki bebeklerin %15'ine TDP transfüzyonu uygulandığı ancak bunların %60'ından fazlasının mevcut kılavuz önerileri ile uyumlu olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle günümüzde yenidoğan transfüzyon pratiğinde önerilerin en zayıf olduğu ve büyük oranda uzman görüşüne dayandığı kan ürünü TDP'dir (1-4).

Çalışmalarda TDP'nin esas olarak aktif kanama ve ilişkili koagülopati durumunda faydalı olabileceği gösterilmiş olup, yenidoğanlarda DİK, karaciğer yetmezliği gibi çoklu faktör eksikliği, tek bir pıhtılaşma faktörü veya K vitamini eksikliği ile seyreden koagülopatiyeye eşlik eden kanamalarda TDP verilmesi önerilmektedir (4,5). Mevcut kılavuzlarda kanama açısından yüksek riskli olan, anormal pıhtılaşma test sonuçları [postnatal yaş ve gestasyonel haftaya göre belirlenmiş değerlerin üzerinde protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) düzeyleri] bulunan ve eş zamanlı invaziv girişim planlanan yenidoğanlarda tedavi amaçlı TDP kullanımı önerilmektedir (4). Yenidoğanlarda DİK tedavisinde kriyopresipitat yerine TDP tercih edilmesi önerilmektedir (6). İtalyan Neonatoloji Derneği kanaması ve eşlik eden koagülopatisi olan bebeklerde, ciddi koagülopatisi olup invaziv girişim uygulanacak olgularda ve özgül konjenital faktör eksikliği olup özgül faktörün verilemediği durumlarda TDP transfüzyonu önermektedir (1,4). Özellikle FV ve FXI gibi özgül faktör eksikliğinde veya konjenital kanama bozukluğu şüphesinde kesin tanı konulana kadar TDP verilebilir (3). İngiltere kılavuzunda ciddi Protein C ve Protein S eksikliğinin erken dönem tedavisinde TDP kullanılabileceği ancak özellikle Protein C konsantrasyonunun mevcut olduğu durumlarda TDP tercih edilmemesi önerilmektedir (7). Kardiyotorasik cerrahi ve ECMO devrelerinde TDP kullanılabilir. Bunlara ek olarak kan değişimi sırasında tam kan yerine

ya da invaziv girişim/cerrahi uygulanacak olgularda koagülasyon parametrelerinin düzeltilmesi için TDP kullanılabileceği önerileri mevcuttur (3,6). İngiltere Hematoloji Derneği ise kanaması olmayan bebeğe cerrahi öncesi dahil olmak üzere minör koagülasyon bozukluğunun düzeltilmesi için TDP verilmesini önermese de cerrahinin tipi ve yerine göre karar verilebileceğini bildirmiştir (7). Bunların dışında prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin önlenmesi, polisitemi amaçlı yapılan kısmi kan değişikliği, sepsis veya RDS tedavisi, hipotansiyonda hacim replasmanı için önerilmemektedir (3-5). Kanaması olmayan yenidoğanlar ile hipotermi uygulanan asfiktik bebeklerde anormal koagülasyon parametrelerinin düzeltilmesi için de profilaktik amaçlı TDP kullanımı önerilmemektedir (3,6,7). Bu amaçla YYBÜ'ye yatırılan tüm bebeklerden endikasyon olmadıkça gereksiz girişim, belirgin yararın gösterilmemiş olması, kan kaybı ve maliyet ilişkili yan etkiler nedeni ile koagülasyon parametreleri rutin çalışılmamalıdır (2,6,7).

Yenidoğanlarda TDP dozu en az 10-15 ml/kg'dır (8). Alttan yatan tablonun ciddiyetine göre >20 ml/kg dozu ile faktörlerin yarısı yerine konulur. Uygulama sonrasında volüm yüklenmesi açısından dikkatli olunmalıdır. TDP; ABO uyumlu olmalı veya AB grubu verilmelidir (1).

Doğru TDP uygulaması için bebeklerin gestasyonel haftalarına göre PT, aPTT ve fibrinojen düzeylerinin bilinmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir. Tablo 1'de bu parametrelerin üst sınırları gösterilmiştir (9). Yenidoğanda anormal koagülasyon testleri klinik olmaksızın tek başına kanamanın belirtici olarak kullanılmamalıdır. Bu nedenle kanaması olmayan bebeklerde koagülasyon testlerinin düzeltilmesi için TDP verilmesi kanıta dayalı bir uygulama değildir.

TDP transfüzyonu ile ilişkili olarak içeriğindeki plazma proteinlerine ikincil basit alerjik veya febril hemolitik olmayan reaksiyonların yanı sıra hayatı tehdit eden TRALI, transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenme, febril reaksiyonlar ve hemoliz gibi komplikasyonlar görülebilir (4). Ek olarak TDP transfüzyonu uygulanan yenidoğanlarda içerikdeki pıhtılaşma faktörleri ve trombosit-kaynaklı mikro partiküllere bağlı tromboz riskinin arttığı yönünde yayınlar mevcuttur (2,4). Bu bilgiler ışığında tüm olumsuz yan etkileri de göz önünde bulundurarak yenidoğanlarda TDP sadece kanama ve koagülopati varlığında kullanılmalıdır. Bu amaçla eritrosit ve trombosit kılavuzlarına benzer şekilde TDP kullanım rehberlerinin oluşturulması, hekimlerin buna uyum göstermeleri ve endikasyon dışı gereksiz TDP uygulamalarını en aza indirmeleri gerekmektedir. Türk Neonatoloji Derneğinin yenidoğanlarda TDP uygulama önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gestasyonel Haftaya Göre PT, aPTT Ve Fibrinojenin Üst ve Alt Sınır Değerleri

Gestasyonel hafta	PT, üst sınır (s)	aPTT, üst sınır (s)	Fibrinojen, alt sınır (mg/dL)
<28 hafta	>21	>64	<71
28-34	>21	>57	<87
30-36	>16	>79	<150
≥37	>16	>55	<167

Tablo 2. Türk Neonatoloji Derneği TDP 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 veya kanayan bir hastada anormal PT/aPTT değerlerinin olduğu durumlarda (postnatal yaş ve gestasyonel haftaya göre belirlenen normal değer üstünde)(4)
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,➤ Prematüre bebeklerde morbidite ve mortalite önlenmesi için profilaksi amaçlı.

4.2. Türk Neonatoloji Derneği TDP Transfüzyon Önerileri (Öneri Düzeyi A-C)

1. Her bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinin esas olarak kanama varlığı, anormal koagülasyon (PT, aPTT,İnr) ve fibrinojen değerlerine göre düzenlenmiş TDP transfüzyon kılavuzunun olması ve üniteye çalışan tüm hekimlerin buna uyumunun sağlanmalıdır (A).
2. Genel bir kural olarak, yenidoğanlardaki en önemli TDP endikasyonu kanama ve koagülopati varlığıdır. İnvaziv işlem uygulanacak veya operasyon öncesi anormal PT ve aPTT değerleri (gestasyonel yaş ve postnatal yaşa göre normalin üstünde) olan bebeklerde de TDP verilebilir (C).
3. Yenidoğanlara 10-15 ml/kg/dozunda TDP transfüzyonu uygulanmalıdır, ancak ciddi koagülopati ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi durumunda 20 ml/kg/doz uygulanabilir (C).
4. Prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin önlenmesi amacı ile rutin TDP verilmemelidir (A).
5. RDS tedavisi veya hipovoleminin düzeltilmesi amacı ile TDP transfüzyonu yapılmamalıdır (B).
6. Sepsiste adjuvan tedavi olarak TDP uygulanmamalıdır (C).

4.3. Kaynaklar

1. Girelli G, Antonchecci S, Casadei AM, Vecchio AD, Isernia P, Motta M, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. Blood Transfus 2015; 13: 484-497.

2. Keir AK, Stanworth SJ. Neonatal plasma transfusion: an-evidence based review. Transfus Med Rev 2016; 30(4):174-182.
3. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. Clin Lab Med 2021; 41(1):15-34.
4. Goel R, Josephson CD. Recent advances in transfusion in neonates/infants. F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):609.
5. Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh frozen plasma administration in the neonatal intensive care unit: evidence-based guidelines. Clin Perinat 2015; 42: 639-650.
6. Gupta G, Kumar A, Pandita A, Taligasalam V, Tewari VV. Use of blood components in newborns. National Neonatology Forum, India, Jan 2020. Online version www.nnfi.org/cpg.
7. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol 2016; 175(5): 784-828.
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: 639-650.
9. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Henry E, Ilstrup SJ, Bennett ST. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). Transfusion 2014;54: 627-632.

5. YENİDOĞANLARDA DİĞER KAN ÜRÜNLERİ İLE TRANSFÜZYON

5.1 Kriyopresipitat kullanımı

Kriyopresipitat, TDP'nin 1-6°C'de eritilmesi ve soğuk çözünmeyen presipitatın 1 saat içinde tekrar dondurulması ile elde edilmektedir. Kriyopresipitat TDP'den daha fazla fibrinojen, Faktör VIII, von Willebrand faktör, Faktör XIII ve fibronektin içermektedir ve aselüler bir kan ürünü olarak kabul edilmektedir. Uyum testine gerek olmasa da, alıcının ABO kan grubuna uygun olması tercih edilir. Kriyopresipitat 30-37 °C'de eritilmeli ve eritildikten sonra oda ısısında hemen veya 6 saat içinde transfüzyon gerçekleştirilmelidir (1,2). Kriyopresipitat esas olarak ciddi fibrinojen eksikliği, FXIII eksikliği ile ilişkili kanama varlığı, karaciğer disfonksiyonu ve kardiyak cerrahide endikedir (3). Hipofibrinojenemi konjenital olabileceği gibi sıklıkla sepsis ve DİK durumlarında gelişebilmektedir. Yenidoğanlarda 15 ml/kg uygulama ile fibrinojen düzeyi 1 g/L arttırılmaktadır. Mevcut kanıtlara göre yenidoğanlarda profilaktik veya teröpatik kullanımı için yeterli kanıt bulunmamaktadır (4). Yeni bir derlemede fibrinojen düzeyinin 1.5 g/l'nin altında olduğu aktif kanamanın tedavisinde kriyopresipitat kullanılabileceği bildirilmiştir (5). Burada kanamanın olduğu durumlarda hedef düzeyin 2 g/l olduğu ve kriyopresipitat dozunun 5 ml/kg olduğu bildirilmiştir (6). İmmünolojik reaksiyonlar ve potansiyel enfeksiyon riski nedeni ile bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmamaktadır (5).

5.2. Granülosit transfüzyonu

Yenidoğanlarda nötrofil üretim ve fonksiyonları ile karakterize immatür bir granülopoez mevcuttur. Özellikle nötropeni ile seyreden ciddi sepsis vakalarında antibiyotik tedavisine ek olarak granülosit süspansiyonu kullanılabileceği bildirilse de, sadece 4 çalışmayı içeren Cochrane meta-analizinde granülosit transfüzyonunun neonatal sepsiste morbidite ve mortalitenin azaltılması için rutin kullanımını önerecek veya ret edecek kanıtlara ulaşılamadığı ifade edilerek bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir. İngiltere Hematoloji Derneği tarafından da yenidoğanlarda rutin granülosit transfüzyonunu önermek için yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir (3). Aynı derlemede granülosit süspansiyonunun hazırlanması için teknik deneyim gerektiği, uzun zaman aldığı, tüm merkezlerde hazır bulunmadığı gibi dezavantajlarına ek olarak sıvı yüklenmesi, GVHD, enfeksiyöz, immünolojik ve pulmoner komplikasyonlarının olduğu belirtilmiştir (7).

5.3. İntravenöz immunoglobulin (IVIG)

Intravenöz immunoglobulin yenidoğanlarda esas olarak hemolitik hastalıklarda (kan grubu uyumsuzluğu), neonatal immün ve alloimmün trombositopeni tedavisinde, neonatal hemokromatoz, neonatal Parvovirüs B19 enfeksiyonu ve neonatal Kawasaki hastalığında kullanılmaktadır (8). IVIG, sıklıkla şiddetli sepsis vakalarında kullanılsa da, son Cochrane derlemesinde yenidoğanlarda mortalite üzerine etkisi olmadığı belirtilmesi nedeniyle rutin kullanımı önerilmemiştir (9). IVIG'in neonatal alloimmün trombositopeni tedavisinde 1g/kg/doz olarak 1-2 günde verilmesi önerilmektedir (10). Türk Neonatoloji Derneği Sarılık Rehberinde belirtildiği gibi Coombs (+) ABO veya RH uygunsuzluğu, subgrup uyumsuzlukları, intrauterin transfüzyon uygulanması gibi immün hemoliz-indirekt hiperbilirübinemisi olan bebeklerde kan değişimi sınırına yakın bilirübin düzeyleri varlığında IVIG kullanılabilir (11). Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzuna göre yoğun fototerapiye rağmen yükselen serum bilirübin değeri, kan değişimi sınırına yakın bilirübin düzeyi, total bilirübin düzeyi kan değişimi sınırında olan bebeklerde IVIG 0.5-1.0 g/kg dozunda 2 saatte olacak şekilde verilir ve gerekirse 12 saat sonra tekrarlanır (12). Bu konuda çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu konuda 2014 yılında yayınlanmış meta-analizde hem Rh hem de ABO uygunsuzluğunda IVIG kullanımının kan değişimini azaltmadığı bildirilmiştir (13). Aynı konuda 2018 yılında yayınlanmış Cochrane meta-analizinde IVIG tedavisinin yenidoğan sarılığında kan değişimini sıklığını anlamlı azalttığı ancak kanıtların düşük kalitede olmasından dolayı klinik uygulanabilirliğin sınırlı olduğu ve zayıf öneri için bile yeterli kanıt bulunmadığı, bu alanda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır (14).

5.4. Human albumin

Human albumin sıklıkla hasta yenidoğanlarda volüm replasman solüsyonu olarak kullanılsa da, diğer kolloid veya kristaloid solüsyonlarına bir üstünlüğü gösterilememiştir. Prematüre bebeklerde serum albumin düzeyleri daha düşüktür. Konsantre human albumin solüsyonları (%20) hipovolemisi ile birlikte periferik ödemi olan yenidoğanlarda hipoalbumineminin ve/veya ödemin ya da klinik tablonun düzeltilmesi amacı ile uygulanmaktadır. Term bebeklerde 3.0 g/dL, preterm bebeklerde ise 2-2.5 g/dL'nin altındaki albumin düzeyleri varlığı hipoalbuminemi olarak adlandırılmaktadır. Sıklıkla 0.5-1 gr/kg dozunda 2-4 saat içinde uygulanmaktadır. Sadece iki çalışmayı içeren Cochrane meta-analizinde düşük albumin düzeyi olan prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditenin azaltılması için uygulanan rutin albumin infüzyonunun yararı ve olası yan etkileri ile ilgili kanıt bulunamamıştır (15).

5.5. Türk Neonatoloji Derneği diğer kan ürünleri transfüzyon önerileri (Öneri Düzeyi A-C)

1. Hipofibrinojenemi ve faktör tüketimi ile ilişkili kanama varlığında kriyopresipitat 5-15 ml/kg dozunda uygulanabilir (C).
2. Yenidoğanlarda IVIG için en önemli endikasyonlar hemolitik durumlar ve immün-alloimmün trombositopeni olarak kabul edilebilir (C).
3. Prematüre bebeklerde morbidite ve mortalitenin önlenmesi amacı ile IVIG verilmemelidir (A).
4. İmmün trombositopeni veya immün-hemolitik sarılık tedavisinde IVIG uygulanabilir ancak etkinlik tartışmalıdır (C).
5. Yenidoğanlarda albumin sadece hipoalbuminemi ve eşlik eden ödemi olan ciddi hastalığı olan yenidoğanlarda düşünülmelidir (C).
6. Sepsiste adjuvan tedavi olarak granülosit transfüzyonu uygulanmamalıdır (C).

5.6. Kaynaklar

1. Kelly AM, Williamson LM. Neonatal transfusion. *Early Hum Dev* 2013; 89: 855-860.
2. Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F101-107.
3. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784-828.
4. Zeng L, Choonara I, Zhang L, Li Y, Shi J. Effectiveness of prothrombin complex concentrate (PCC) in neonates and infants with bleeding or risk of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 581-589.
5. Steinbicker AU, Wittenmeier E, Goobie SM. Pediatric non-red cell blood product transfusion practices: what's the evidence to guide transfusion of the yellow blood products? *Curr Opin Anesthesiol* 2020; 33: 259-267.
6. The National Blood Authority's Patient Blood Management Guidelines: Module 6 – Neonatal and Paediatric.

7. Pammi M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011(10): CD003956.
8. Alsaleem M. Intravenous immune globulin uses in the fetus and neonate: a review. *Antibodies (Basel)* 2020; 9(4): 60.
9. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(9): CD001090.
10. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol* 2019; 185(3): 549-562.
11. Coban A, Turkmen MK, Gursoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up and treatment of neonatal jaundice. *Turk Pediatr Ars* 2018; 53(S1): S172-179.
12. American Academy of Pediatrics Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114(1): 297-316.
13. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune hemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F325-F331.
14. Zwiars C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3(3): CD003313.
15. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD004208.

