**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

**ΤΜΗΜΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ - ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ**

# ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

# ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

**Αθήνα 2025**

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**
**ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

**Πρόεδρος:** Γεώργιος Μητσιάκος

**Αντιπρόεδρος:** Αικατερίνη Κωνσταντινίδη

**Γενικός Γραμματέας:** Σουλτάνα Σιαχανίδου

**Ταμίας:** Βασιλική Βαρλάμη

**Μέλος:** Γεώργιος Παπαδόπουλος

**ΔΙΟΙΚΟΥΣΑ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΜΗΜΑΤΟΣ**
**ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ-ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ**
**ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

**Πρόεδρος:** Ελισάβετ Γρουζή

**Αντιπρόεδρος:** Σερένα Βαλσάμη

**Γραμματέας:** Ασπασία Αργυρού

**Μέλη:** Σοφία Μέλλου

Βασίλειος Παπαδόπουλος

***Επιμέλεια έκδοσης: Γ. Μητσιάκος – Ε. Γρουζή***

## Ομάδες εργασίας

## Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία

**Επιστημονικά υπεύθυνοι:**

**Κωνσταντινίδη Αικατερίνη,** Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΕΝΝ, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς
**Μητσιάκος Γεώργιος,** Καθηγητής Παιδιατρικής – Νεογνολογίας ΑΠΘ, Β΄ Νεογνολογική Κλινική και ΜΕΝΝ ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
**Σιαχανίδου Σουλτάνα,** Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Υπεύθυνη Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

## Ομάδα εργασίας μετάγγισης Συμπυκνωμένων Ερυθρών

**Συντονίστρια ομάδας**:

**Σιαχανίδου Σουλτάνα,** Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Υπεύθυνη Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

**Μέλη ομάδας**:
**Γιατράκου Ερασμία**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Α' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία", Αθήνα
**Γουδεσίδου Μαρία,** Παιδίατρος - Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη ΜΕΝΝ, ΜΕΝΝ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα
**Δερμιτζάκη Νίκη**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια ΕΣΥ, ΜΕΝΝ «Πανεπιστημιακού» Νοσοκομείου, Ιωάννινα
**Καρτσιούνης Χρήστος**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, ΜΕΝΝ ΕΣΥ, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη
**Νίκα Αγγελική**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη ΜΕΝΝ Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Αγλαΐα Κυριακού», Αθήνα
**Παραστατίδου Σταυρούλα,** Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ, ΜΕΝΝ «Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα
**Σαμαράς Γεώργιος**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επικουρικός Επιμελητής ΕΣΥ, Β΄ Νεογνολογική Κλινική και ΜΕΝΝ ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
**Σπηλιόπουλος Αναστάσιος,** Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, ΜΕΝΝ, Νοσοκομείο «Αγίου Ανδρέα», Πάτρα
**Τσιανάκα Ελένη,** Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Συνεργάτης ΜΕΝΝ Μαιευτηρίου «ΡΕΑ», Αθήνα, Επιμελήτρια Πανεπιστημιακής Κλινικής Bochum, Γερμανία

## Ομάδα εργασίας μετάγγισης προϊόντων Φρέσκου Κατεψυγμένου Πλάσματος

**Συντονιστής ομάδας:**

**Μητσιάκος Γεώργιος,** Καθηγητής Παιδιατρικής – Νεογνολογίας ΑΠΘ, Β΄ Νεογνολογική Κλινική και ΜΕΝΝ ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

**Μέλη ομάδας:**
**Ελευθεριάδη Δέσποινα**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ, Νεογνολογικό Τμήμα, ΜΕΝΝ, Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Αθήνα
**Καφφέ Αικατερίνη**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, ΜΕΝΝ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Λάρισα
**Κλεισαρχάκη Αγγελική**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Νεογνολογική Κλινική & ΜΕΝΝ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Ηράκλειο
**Λαλοπούλου Ηλιάνα**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιστημονικά Υπεύθυνη ΜΕΝΝ Ιατρικού Διαβαλκανικού Κέντρου, Θεσσαλονίκη
**Λεοντιάδη Σταματίνα,** MRCPCH, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΜΕΝΝ, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, «ΜΗΤΕΡΑ», Αθήνα
**Νίκαινα Ειρήνη**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα
**Φίντζου Μαρία**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, ΜΕΝΝ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

## Ομάδα εργασίας μετάγγισης αιμοπεταλίων

**Συντονίστρια ομάδας:**

**Κωνσταντινίδη Αικατερίνη,** Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΕΝΝ, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

**Μέλη ομάδας**
**Βαρλάμη Βασιλική**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, ΜΕΝΝ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη
**Γιαλαμπρίνου Δήμητρα**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Β΄ Νεογνολογική Κλινική και ΜΕΝΝ ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
**Ηλιοδρομίτη Ζωή**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας ΕΚΠΑ, Νεογνολογική Κλινική, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Αθήνα
**Κωνσταντινίδη Αικατερίνη**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΕΝΝ, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων", Πειραιάς
**Παπαδόπουλος Γεώργιος,** Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεογνολογικό Τμήμα και ΜΕΝΝ, Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Αθήνα
**Σεϊρανίδου Μαρίνα**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ, ΜΕΝΝ ΕΣΥ, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη
**Στεφανίδου Ευθυμία**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Αθήνα
**Στριπέλη Φωτεινή**, Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Β΄ ΜΕΝΝ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

## Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία

**Συντονιστές και επιστημονικά υπεύθυνοι:**

**Αργυρού Ασπασία,** Αιματολόγος, Διευθύντρια, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

**Βαλσάμη Σερένα, Αιματολόγος,** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Ν.Υ. Αιμοδοσίας – Αιματολογικό Εργαστήριο, Π.Γ.Ν. «Αρεταίειο», Αθήνα

**Γρουζή Ελισάβετ,** Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια ΝΥ Αιμοδοσίας, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας», Υπεύθυνη Ιατρείου Αιμόστασης, Αθήνα

**Μέλλου Σοφία,** Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

**Παπαδόπουλος Βασίλειος,** Αιματολόγος, Επιμελητής Α', Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γενικό Νοσοκομείο Πέλλας - Ν.Μ. Γιαννιτσών, Γιαννιτσά

| Περιεχόμενα | | | | Σελίδα |
|---|---|---|---|---|
| | | | Συντομογραφίες | 10 |
| | | | Πρόλογος | 12 |
| **1** | **Χαρακτηριστικά προϊόντων αίματος για μεταγγίσεις νεογνών** | | | **14** |
| | 1.1 | Γενικές αρχές | | 14 |
| | 1.2 | Λευκαφαίρεση προϊόντων αίματος | | 15 |
| | 1.3 | Χρήση CMV-αρνητικών προϊόντων | | 16 |
| | 1.4 | Ακτινοβόληση προϊόντων αίματος | | 17 |
| | 1.5 | Πλύση ερυθρών | | 19 |
| **2** | **Προϊόντα ερυθροκυττάρων** | | | **21** |
| | 2.1 | Μικρού όγκου μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων (small volume red blood cell transfusions, top-up transfusions) | | 21 |
| | | 2.1.1 | Ορισμός | 21 |
| | | 2.1.2 | Όρια αιμοσφαιρίνης για μικρού όγκου μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων | 21 |
| | | 2.1.3 | Επιλογή ABO και φαινοτύπου Rhesus | 24 |
| | | 2.1.4 | Οδός χορήγησης ερυθροκυττάρων - Συγχορήγηση με φάρμακα | 26 |
| | | 2.1.5 | Ρυθμός χορήγησης ερυθροκυττάρων για μεταγγίσεις μικρού όγκου σε νεογνά | 26 |
| | | 2.1.6 | Πρέπει να διακόπτεται η σίτιση των νεογνών κατά τη μετάγγιση με ερυθροκύτταρα; | 27 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2.1.7 | Πρόληψη της αναιμίας στα νεογνά | 28 |
| | | 2.1.8 | Χορήγηση σιδήρου σε πολυμεταγγιζόμενα πρόωρα νεογνά | 28 |
| | | 2.1.9 | Παραγγελία μικρού όγκου μετάγγισης με ερυθροκύτταρα (έντυπο) | 29 |
| | 2.2 | Μεγάλου όγκου μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων (large volume red blood cell transfusions) | | 29 |
| | | 2.2.1 | Μετάγγιση αίματος στην αίθουσα τοκετού | 30 |
| | 2.3 | Αφαιμαξομεταγγίσεις (exchange blood transfusions/EBTs, exchange transfusions/ETs) | | 31 |
| | | 2.3.1 | Χαρακτηριστικά προϊόντος | 31 |
| | | 2.3.2 | Επιλογή ABO, Rhesus και Kell | 32 |
| | | 2.3.3 | Παραγγελία αίματος για αφαιμαξομετάγγιση (έντυπο) | 33 |
| **3** | **Προϊόντα Φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (Fresh Frozen Plasma, FFP)** | | | **34** |
| | **3.1** | **FFP** | | 34 |
| | | 3.1.1 | Πότε πρέπει να διενεργείται βασικός έλεγχος πήξης στα νεογνά | 36 |
| | | 3.1.2 | Ειδικές περιπτώσεις | 38 |
| | | | Α. Χορήγηση FFP σε κληρονομικές διαταραχές με ανεπάρκεια παραγόντων πήξης ή φυσικών αναστολέων πήξης | 38 |
| | | | Β. Χορήγηση FFP σε νεογνά που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με καρδιοπνευμονική παράκαμψη ή εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη [Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)] | 39 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 3.1.3 | Χαρακτηριστικά προϊόντος | 40 |
| | | 3.1.4 | Συντήρηση - αποθήκευση | 41 |
| | | 3.1.5 | Δόση και ρυθμός χορήγησης FFP σε νεογνά | 42 |
| | | 3.1.6 | Οδός χορήγησης FFP | 42 |
| | | 3.1.7 | Συγχορήγηση FFP με φάρμακα ή παρεντερική χορήγηση υγρών | 43 |
| | | 3.1.8 | Χορήγηση φουροσεμίδης μετά το πέρας της μετάγγισης FFP | 43 |
| | **3.2** | **Κρυοϊζημα** | | 44 |
| | | 3.2.1 | Ενδείξεις χορήγησης κρυοϊζήματος σε νεογνά | 44 |
| | | 3.2.2 | Όγκος και διάρκεια χορήγησης κρυοϊζήματος | 44 |
| **4** | **Μετάγγιση αιμοπεταλίων σε νεογνά** | | | **46** |
| | 4.1 | Εισαγωγή | | 46 |
| | 4.2 | Γενικά | | 46 |
| | | 4.2.1 | Εμβρυϊκή και Νεογνική Αλλοάνοση Θρομβοπενία (Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia, FNAIT) | 47 |
| | 4.3 | Μέτρα για την ασφαλή χορήγηση των αιμοπεταλίων | | 47 |
| | | 4.3.1 | Ακτινοβόληση | 48 |
| | | 4.3.2 | Λευκαφαίρεση | 49 |
| | | 4.3.3 | CMV αρνητικός δότης | 49 |
| | | 4.3.4 | Επιλογή του δότη | 49 |
| | | 4.3.5 | Ειδικές περιπτώσεις | 50 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 4.3.6 | Όγκος και ρυθμός χορήγησης αιμοπεταλίων στα νεογνά | 50 |
| | | 4.3.7 | Οδός χορήγησης αιμοπεταλίων | 51 |
| **5** | **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης νεογνών με προϊόντα αίματος** | | | **54** |
| | 5.1 | Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης νεογνών με ερυθροκύτταρα | | 54 |
| | | | Α. Άμεσες επιπλοκές | 54 |
| | | | Β. Όψιμες - Απώτερες επιπλοκές | 55 |
| | 5.2 | Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης FFP στα νεογνά | | 56 |
| | 5.3 | Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση κρυοϊζήματος στα νεογνά | | 57 |
| | 5.4 | Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης αιμοπεταλίων στα νεογνά | | 58 |
| **6** | **Διαδικασία προμεταγγισιακού ελέγχου** | | | **59** |
| | 6.1 | Συγκατάθεση Γονέων | | 59 |
| | 6.2 | Συμπλήρωση εντύπου μετάγγισης προς την αιμοδοσία | | 59 |
| | 6.3 | Έλεγχος του προϊόντος αίματος που πρόκειται να χορηγηθεί | | 60 |
| | 6.4 | Δείγματα προμεταγγισιακού ελέγχου | | 60 |
| | 6.5 | Δείγματα για τη διενέργεια δοκιμασίας συμβατότητας | | 61 |
| **7** | **Παρακολούθηση μεταγγιζόμενων νεογνών** | | | **62** |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | | | | 63 |

**ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

aPTT: activated partial thromboplastin time

CHARGE: Coloboma, Hearth defects, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital abnormalities, Ear abnormalities and deafness

CMV: Cytomegalovirus

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CPB: Cardiopulmonary Bypass

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation

FFP: Fresh Frozen Plasma

FNAIT: Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia

FNHTR: Febrile non-Hemolytic Transfusion Reactions,

G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

GPS: Good Practice Statements

HLA: Human Leukocyte Antigen

INR: International Normalized Ratio

IVH: Intraventricular Hemorrhage

NIPPV: Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation

PCC: Prothrombin Complex Concentrate

PICC: Peripherally Inserted central Catheter

PC: Protein C

PS: Protein S

PT: Prothrombin Time

PVL: Periventricular Leukomalacia

RCT: Randomized Controlled Trial

SaBTO: Safety of Blood, Tissues and Organs

SAGM: Saline-Adenine-Glucose-Mannitol

SCID: Severe-Combined Immunodeficiency

TACO: Transfusion-Associated Circulatory Overload

TA-GvHD: Transfusion Associated Graft versus Host Disease

TRALI: Transfusion-Related lung Injury

TTIs: Transfusion Transmitted Infections

UVC: Umbilical Venous Catheter

ΑτΠ: Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας

ΑΦΜ: Αφαιμαξομετάγγιση

ΒΓ: Βάρος Γέννησης

ΒΠΔ: Βρογχοπνευμονική Δυσπλασία

ΔΕΠ: διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

ΔΚ: Διάρκεια Κύησης

ΕΧΒΓ: εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης

ΜΕΝΝ: Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

ΝΕΚ: Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

ΝΥΑ: Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας

ΠΧΒΓ: Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης

## Πρόλογος

Τα νεογνά, κυρίως τα πρόωρα, είναι αναπτυσσόμενοι οργανισμοί, με ανώριμα και συνεχώς εξελισσόμενα συστήματα, όπως μεταξύ άλλων το αιμοποιητικό και το ανοσοποιητικό. Οι μεταγγίσεις των προϊόντων αίματος αποτελούν πολύτιμο θεραπευτικό μέσο κατά τη νοσηλεία τους και συχνά αποδεικνύονται σωτήριες, ιδιαίτερα στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ).

Ο νεογνικός πληθυσμός χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, η οποία οφείλεται σε παράγοντες όπως είναι η ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και η χρονολογική ηλικία. Η απόφαση για τις μεταγγίσεις απαιτεί συνδυασμό επιστημονικής γνώσης και προσεκτικής, σωστής ερμηνείας των διαθέσιμων κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων.

Η χορήγηση των προϊόντων αίματος στα νεογνά απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή καθώς μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές που οφείλονται σε ανοσολογικούς παράγοντες, στην επιλογή του όγκου και του χρόνου χορήγησης τους. Η εκτίμηση αυτών των πιθανών επιπλοκών καθίσταται δυσχερέστερη σε νεογνά με σοβαρή κλινική εικόνα, με αποτέλεσμα πολλές φορές να μην αναγνωρίζονται.

Η πλειονότητα των μεταγγίσεων στα νεογνά πραγματοποιείται με βάση ποικίλα κριτήρια τα οποία διαφοροποιούνται σημαντικά τόσο μεταξύ των ΜΕΝΝ διαφορετικών χωρών, όσο και μεταξύ των Νεογνολόγων της ίδιας χώρας.

Η **Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία (ΕΝΕ)** αναγνωρίζοντας την έλλειψη σαφών κριτηρίων σχετικά με τις μεταγγίσεις, αποφάσισε να θεσπίσει κατευθυντήριες οδηγίες με στόχο την παροχή της βέλτιστης φροντίδας στα νεογνά της χώρας μας.

Για τον σκοπό αυτό, η Ομάδα Εργασίας της ΕΝΕ συνεργάστηκε με την Διοικούσα Επιτροπή του **Τμήματος Αιμοδοσίας - Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας**, ώστε να καθοδηγήσουν τους Παιδιάτρους - Νεογνολόγους σε μια επιστημονικά τεκμηριωμένη και ορθολογική χρήση των μεταγγίσεων στα νεογνά, καθώς και τις αντίστοιχες Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας στη διάθεση προϊόντων αίματος με τα ειδικά χαρακτηριστικά που απαιτούνται για τον ευαίσθητο αυτόν πληθυσμό.

Η συμμόρφωση με τις οδηγίες αυτές αναμένεται να συμβάλει στην εναρμόνιση της κλινικής πρακτικής μεταξύ των επαγγελματιών υγείας που ασχολούνται με τα νεογνά, να ενισχύσει την ασφάλεια της παρεχόμενης φροντίδας και, τελικά, να βελτιώσει την έκβαση των νοσηλευόμενων νεογνών.

**Γ. Μητσιάκος**

**Καθηγητής Παιδιατρικής – Νεογνολογίας Α.Π.Θ.**

**Ε. Γρουζή**

**Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.**

# ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

## 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΝΕΟΓΝΩΝ

### 1.1. Γενικές αρχές

Οι μεταγγίσεις στα νεογνά απαιτούν εξειδικευμένη στρατηγική που λαμβάνει υπόψη την πολυπλοκότητα της φυσιολογίας των συστημάτων τους, ιδιαιτέρως δε του ανοσοποιητικού τους συστήματος [1]. Τα νεογνά έχουν ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα και κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους προστατεύονται από λοιμώδη νοσήματα με τη βοήθεια μητρικής προέλευσης αντισωμάτων (IgG) που αποκτούν κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής τους μέσω του πλακούντα [2-4]. Στις περιπτώσεις που η μητέρα είναι αλλοανοσοποιημένη για αντιγόνα κυττάρων του αίματος (π.χ. ερυθρών ή αιμοπεταλίων), τα μητρικά αυτά IgG αντισώματα (πχ αντιερυθροκυτταρικά ή αντιαιμοπεταλιακά), τα οποία εισέρχονται στην κυκλοφορία του εμβρύου και παραμένουν στο νεογνό, πέραν των κλινικών επιπτώσεων που πιθανόν έχουν (αιμολυτική νόσος εμβρύου νεογνού, νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία) επηρεάζουν και την επιλογή του προϊόντος αίματος προς μετάγγιση [5]. Έτσι, η μετάγγιση, όσον αφορά στην κατάλληλη επιλογή προϊόντος, σε κάθε νεογνό χαρακτηρίζεται από ιδιαιτερότητες.

Τα προϊόντα αίματος που προορίζονται για ενδομήτρια μετάγγιση ή μετάγγιση σε νεογνά και βρέφη κάτω του ενός έτους προτιμάται να προέρχονται από τακτικούς εθελοντές αιμοδότες, εκτός εάν έχουν υποβληθεί σε επικυρωμένη διαδικασία αδρανοποίησης παθογόνων [6].

Τα μεταγγιζόμενα προϊόντα αίματος ως ξένα προς τον λήπτη μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που κυμαίνονται από ήπιες αλλεργικές έως θανατηφόρες. Για την αποφυγή και τη μείωση αυτών των επιπλοκών, τα προϊόντα αίματος πρέπει να υπόκεινται σε επεξεργασία. Συνήθεις επεξεργασίες είναι η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκαφαίρεση), η ακτινοβόληση και η πλύση [6,7,8].

Σε όλα τα νεογνά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται λευκαφαιρεμένα προϊόντα αίματος [8, 9].

Τα προϊόντα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι αρνητικά για αντισώματα έναντι του κυτταρομεγαλοϊού (Cytomegalovirus - CMV), ή CMV ασφαλή εάν τα πρώτα δεν είναι διαθέσιμα.

Τα προϊόντα αίματος για νεογνική χρήση καλό θα είναι να είναι αρνητικά ως προς κλινικά σημαντικά μη αναμενόμενα αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα, καθώς και ως προς τα αντι-Α και αντι-Β υψηλού τίτλου.

Αποτελεί καλή πρακτική να παρέχονται στα νεογνά, τα οποία είναι πιθανό να μεταγγίζονται επανειλημμένα, προϊόντα στα οποία ο αρχικός ασκός μπορεί να

διαιρεθεί σε μικρές μονάδες (π.χ. παιδιατρικός ασκός, top-up). Αυτό δίνει τη δυνατότητα μείωσης της έκθεσης του νεογνού σε πολλούς αιμοδότες.

Όταν ένας ασκός διαχωρίζεται για νεογνική χρήση:

- πρέπει πρώτα να αναμιχθεί καλά, με επικυρωμένη διαδικασία, για να διασφαλιστεί ότι το περιεχόμενο είναι ομοιογενές [7].
- αρκεί ο αρχικός ασκός να υπόκειται σε πρόγραμμα ελέγχου ποιότητας για την εκτίμηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, και όχι οι «επιμέρους ασκοί».
- κάθε «επιμέρους ασκός» πρέπει να σημαίνεται με μοναδικό αριθμό για να διασφαλίζεται η καταγραφή τους (διασφάλιση ιχνηλασιμότητας).

Η εκτίμηση της ποιότητας των ενδείξεων που προέρχονται από τις μελέτες που ανασκοπήθηκαν και τη βαθμονόμηση των προτεινόμενων συστάσεων, έγινε σύμφωνα με το Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) system (Πίνακας 1) [10] και μη βαθμονομημένων συστάσεων βέλτιστης ή καλής πρακτικής (Good Practice Statements, GPS) [11].

**Πίνακας 1. Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) system**

| | | |
|---|---|---|
| **Ποιότητα/επίπεδο ενδείξεων** | | |
| A | Υψηλή | Randomized Controlled Trial (RCT) χωρίς σημαντικούς περιορισμούς ή πολύ σημαντικές ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης |
| B | Μέτρια | RCT με σημαντικούς περιορισμούς (ασυνεπή αποτελέσματα, μεθοδολογικά ελαττώματα, ασαφή) ή σημαντικές ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης |
| C | Χαμηλή | Μελέτες παρατήρησης |
| D | Πολύ χαμηλή | Case series |
| **Ισχύς συστάσεων** | | |
| 1 | Ισχυρή | Σύσταση που μπορεί να εφαρμοστεί στους περισσότερους ασθενείς, στις περισσότερες περιπτώσεις, χωρίς επιφυλάξεις |
| 2 | Ασθενής | Σύσταση που μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τους ασθενείς και τις περιστάσεις ή την κοινωνική κατάσταση |

### 1.2. Λευκαφαίρεση προϊόντων αίματος

Η λευκαφαίρεση είναι διεργασία που προκαλεί μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (λιγότερο $1\times10^6$ λευκοκύτταρα/μονάδα αίματος) [6,9]. Η λευκαφαίρεση διασφαλίζει

τη σημαντική μείωση των πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων (Febrile non-Hemolytic Transfusion Reactions, FNHTR), της αλλοανοσοποίησης, των αλλεργικών αντιδράσεων και της μετάδοσης ορισμένων λοιμώξεων (ιδίως της λοίμωξης από CMV). Μπορεί να γίνει α) πριν από την αποθήκευση στον ασκό ολικού αίματος, σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά από τη συλλογή του αίματος, β) μετά την επεξεργασία του ασκού στην αιμοδοσία, ή γ) δίπλα στην κλίνη του ασθενούς κατά τη διάρκεια της μετάγγισης.

Η λευκαφαίρεση πριν από την αποθήκευση (προλευκαφαίρεση, prestorage leukoreduction) είναι αυτή που συνιστάται για τα προϊόντα του αίματος που προορίζονται για τα νεογνά [7-9, 12]. Η διεργασία αυτή έχει το πλεονέκτημα της ελαχιστοποίησης α) της συσσώρευσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών που είναι υπεύθυνες για τις FNHTRs, β) της HLA (Human Leukocyte Antigen) - αλλοανοσοποίησης και της μετάδοσης ορισμένων ιών που μεταφέρονται μέσω των λευκών αιμοσφαιρίων. Επιπλέον, έχει συσχετισθεί με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (ΒΠΔ), αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ΑτΠ) και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (ΝΕΚ) σε πρόωρα νεογνά και βρέφη που χρειάζονται μετάγγιση ερυθρών [13-15].

### 1.3. Χρήση CMV-αρνητικών προϊόντων

Σύμφωνα με τη σύσταση της Συμβουλευτικής Επιτροπής για την Ασφάλεια του Αίματος, των Ιστών και των Οργάνων (Safety of Blood, Tissues and Organs, SaBTO), η χρήση CMV-αρνητικών προϊόντων αίματος συνιστάται κατά τις ενδομήτριες μεταγγίσεις και στα τελειόμηνα νεογνά έως 28 ημερών, ενώ για τα πρόωρα νεογνά η σύσταση αφορά έως την 4η εβδομάδα διορθωμένης ηλικίας κύησης [16]. Σε βρέφη μεγαλύτερα των 4 εβδομάδων από την αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού, δεν απαιτείται μετάγγιση με CMV-αρνητικά προϊόντα [16]. Λόγω της δυσκολίας εφαρμογής της διορθωμένης ηλικίας κύησης για κάθε νεογνό, προτείνεται η χορήγηση CMV-αρνητικών προϊόντων έως 6 μήνες μετά τον τοκετό, ανεξάρτητα από την ηλικία κύηση. Στο Ηνωμένο Βασίλειο ισχύουν πιο αυστηρές απαιτήσεις: όλα τα κυτταρικά προϊόντα αίματος για χορήγηση σε έμβρυα, νεογνά και βρέφη έως 1 έτους είναι CMV-αρνητικά, πρακτική που, ωστόσο, δεν ακολουθείται σε όλες τις χώρες [7, 8, 17-21].

Σε επείγουσες καταστάσεις, γίνεται αποδεκτή η χρήση λευκαφαιρεμένων προϊόντων για τα νεογνά που χρήζουν μετάγγισης με CMV-αρνητικά προϊόντα [22]. Προοπτική μελέτη σε 539 νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) [Βάρος Γέννησης (ΒΓ) < 1500 γρ] κατέγραψε μηδενική επίπτωση της οφειλόμενης σε μετάγγιση μόλυνσης από CMV όταν χρησιμοποιήθηκαν λευκαφαιρεμένα προϊόντα που προέρχονταν από CMV αρνητικούς δότες [17].

Σπάνια μετάδοση του CMV μπορεί να συμβεί εάν ο δότης φέρει τον ιό στο αίμα του και βρίσκεται στην "περίοδο παραθύρου" μετά την έκθεση σε αυτόν και πριν από την ανάπτυξη αντισωμάτων, ή εάν ο τίτλος των αντισωμάτων έναντι του CMV στο δότη

είναι κάτω από τα όρια ανίχνευσης. Παρόλα αυτά, η μετάγγιση λευκαφαιρεμένων προϊόντων από δότες μη ελεγμένους για CMV θεωρείται ασφαλής, καθώς έχει χαμηλό κίνδυνο μετάδοσης του CMV [19].

Σε κάθε περίπτωση, η μετάγγιση με λευκαφαιρεμένα προϊόντα που δεν έχουν ελεγχθεί για CMV δεν πρέπει να καθυστερεί όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο προϊόν αίματος από CMV- αρνητικό δότη.

### 1.4. Ακτινοβόληση προϊόντων αίματος

Η ακτινοβόληση είναι διεργασία με την οποία επιτυγχάνεται η αδρανοποίηση των λεμφοκυττάρων στα προϊόντα αίματος. Τα λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για μια σπάνια, αλλά συνήθως θανατηφόρα επιπλοκή των μεταγγίσεων, τη σχετιζόμενη με τη μετάγγιση νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (Transfusion Associated Graft versus Host Disease, TA-GvHD). Η νόσος εκδηλώνεται όταν κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα του δότη που βρίσκονται στο μεταγγιζόμενο προϊόν (συχνότερα ολικό αίμα ή προϊόντα ερυθροκυττάρων) επιβιώνουν στο αίμα του λήπτη. Εφόσον παραμένουν λειτουργικά, τότε αναγνωρίζουν ως ξένα τα κύτταρα στους ιστούς του μεταγγιζόμενου ασθενούς και τα καταστρέφουν. Τα λεμφοκύτταρα του δότη επιβιώνουν στο σώμα του λήπτη όταν ο τελευταίος είναι βαριά ανοσοκατασταλμένος ή δεν έχει ώριμο ανοσοποιητικό σύστημα ή διαθέτει κοινό HLA απλότυπο με τον δότη, είναι δηλαδή απλοταυτόσημοι, π.χ. συγγενείς πρώτου βαθμού [8, 23].

**Χαρακτηριστικά ακτινοβόλησης**

- Η ακτινοβόληση γίνεται με ακτίνες Χ ή ακτίνες γ σε δόση 25Gy, μετρημένη στο κέντρο του προϊόντος, ενώ κανένα σημείο δεν πρέπει να δέχεται δόση >50Gy ή <15Gy (**1B**).
- Η ακτινοβόληση των ερυθρών, γενικά, γίνεται κατά το διάστημα των πρώτων 14 ημερών από τη συλλογή, τα δε ακτινοβολημένα προϊόντα αίματος λήγουν 14 ημέρες μετά την ακτινοβόληση. Ειδικά στα νεογνά, λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, τα ακτινοβολημένα προϊόντα προτείνεται να χορηγούνται εντός 24 ωρών από την ακτινοβόληση **(1C)**.
- Όταν τα ερυθρά πρέπει να χορηγηθούν πλυμένα και ακτινοβολημένα, τότε γίνεται πρώτα η ακτινοβόληση και ακολουθεί η πλύση. Η χορήγηση προτείνεται να γίνεται το συντομότερο δυνατόν **(1B)**.
- Στις ακτινοβολημένες μονάδες προϊόντων αίματος συνιστάται η επισήμανση με ειδική ετικέτα-δείκτη ακτινοβόλησης, η οποία υφίσταται αυτόματη και μη αναστρέψιμη μεταβολή κατά την έκθεσή της στην προβλεπόμενη δόση ακτινοβολίας, επιτρέποντας την άμεση οπτική επιβεβαίωση ολοκλήρωσης της διαδικασίας. **(1C**).

**Ενδείξεις ακτινοβόλησης**

- Προϊόντα αίματος που ακτινοβολούνται είναι τα ερυθροκύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα κοκκιοκύτταρα. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και το κρυοϊζημα δεν χρειάζονται ακτινοβόληση **(1B**).
- Όλα τα προϊόντα που έχουν ληφθεί από πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενείς, ή έχουν επιλεγεί βάσει HLA, ακτινοβολούνται ακόμη και αν πρόκειται να χορηγηθούν σε ανοσοεπαρκείς λήπτες **(1B)**.
- Τα προϊόντα αίματος που χρησιμοποιούνται για αφαιμαξομετάγγιση σε νεογνά πρέπει να ακτινοβολούνται, είτε προηγήθηκε ενδομήτρια μετάγγιση, είτε όχι **(1C)**.
- Εάν έχει προηγηθεί ενδομήτρια μετάγγιση, ερυθρά ή αιμοπετάλια που μεταγγίζονται σε τελειόμηνα ή πρόωρα νεογνά και βρέφη πρέπει να ακτινοβολούνται μέχρι και 6μήνες από την προβλεπόμενη ημερομηνία τοκετού (40 εβδομάδες κύησης) (**2C**). Η ενδομήτρια μετάγγιση έχει συσχετιστεί με κάποιου βαθμού ανοσοπάρεση της προσαρμοστικής ανοσίας και αυξημένο κίνδυνο για TA-GvHD, αν και αναφέρονται περιπτώσεις στις οποίες, παρότι δεν εφαρμόστηκε ακτινοβόληση, δεν παρατηρήθηκε TA-GvHD [20].
- Σε νεογνά με συγγενείς ανοσοανεπάρκειες, με ποιοτική ή ποσοτική διαταραχή των Τ-λεμφοκυττάρων, πρέπει να χορηγούνται ακτινοβολημένα προϊόντα αίματος, είτε έχει τεθεί η διάγνωση (**1B**), είτε υπάρχει κλινική υποψία και συνεχίζεται η διερεύνηση (**1C**). Κλινικές καταστάσεις που συνυπάρχουν με συγγενείς ανοσοανεπάρκειες είναι οι καρδιοπάθειες, η υπασβεστιαιμία, η θρομβοπενία, το έκζεμα και η αιμοφαγοκυτταρική λεμφο-ιστιοκυττάρωση. Εάν αυτές οι καταστάσεις συνοδεύονται από υποτροπιάζουσες ή επίμονες λοιμώξεις αναπνευστικού ή γαστρεντερικού συστήματος σε βρέφη < 6 μηνών, απαιτείται διερεύνηση για πιθανή ανοσοανεπάρκεια.
- Νεογνά και βρέφη που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για ανωμαλία που σχετίζεται με ανοσοανεπάρκεια [π.χ. σύνδρομο DiGeorge, σύνδρομο CHARGE (Coloboma, Heart defects, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital abnormalities και Ear abnormalities and deafness), σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID, severe-combined immunodeficiency), σύνδρομο Wiskott - Aldrich, ή αταξία – τελαγγειεκτασία] προτείνεται να ελέγχονται για υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων. Αριθμός Τ-λεμφοκυττάρων >400/μL, με ποσοστό naive (παρθένων) κυττάρων >30%, θεωρείται ασφαλής και δεν απαιτείται ακτινοβόληση των προϊόντων αίματος. Εάν δεν υπάρχει δυνατότητα ελέγχου, ή δεν είναι γνωστό το αποτέλεσμα του ελέγχου, συνιστάται ακτινοβόληση των προϊόντων αίματος που θα χορηγηθούν (**1C**).
- Σχετική ένδειξη για ακτινοβόληση προϊόντων αίματος έχουν νεογνά με βάρος γέννησης (ΒΓ) <1300 γρ, ιδιαίτερα εάν γεννήθηκαν πριν τις 28 εβδομάδες κύησης.

- Σε επείγουσες καταστάσεις, η μετάγγιση ερυθρών ή αιμοπεταλίων δεν πρέπει να καθυστερήσει προκειμένου να διενεργηθεί η ακτινοβόληση. Λευκαφαιρεμένα ερυθρά ή αιμοπετάλια μπορούν να χορηγηθούν, αφού καταγραφεί η ανάγκη επείγουσας μετάγγισης ως ο λόγος της μη ακτινοβόλησης και εξασφαλιστεί η κλινική παρακολούθηση του βρέφους για την εμφάνιση σημείων TA-GvHD κατά τις επόμενες 6 εβδομάδες (**1C**).
- Σε επείγουσες περιπτώσεις, εάν δεν υπάρχει το χρονικό περιθώριο της ακτινοβόλησης, καλό είναι να επιλέγονται ερυθρά ηλικίας >14 ημερών (**2C**), καθώς δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία κανένα περιστατικό με TA-GvHD μετά από μετάγγιση προϊόντων αίματος με χρόνο αποθήκευσης > 14 ημέρες [22]. Εξαίρεση αποτελούν τα ερυθρά που χρησιμοποιούνται για τη διενέργεια αφαιμαξομετάγγισης.

### 1.5. Πλύση ερυθρών

Η πλύση των ερυθρών αποτελεί διεργασία κατά την οποία απομακρύνεται το πλάσμα και αντικαθίσταται με ισότονο διάλυμα, συνήθως φυσιολογικό ορό ή σπανιότερα ειδικό προσθετικό διάλυμα SAGM (saline-adenine-glucose-mannitol). Έτσι απομακρύνονται αφενός οι πρωτεΐνες του πλάσματος, που θεωρούνται υπεύθυνες για αλλεργικές αντιδράσεις, και αφετέρου το κάλιο που έχει διαρρεύσει από τα κύτταρα κατά την αποθήκευση [24].

Η διαδικασία διαρκεί 1-2 ώρες και απομακρύνει το 99% του πλάσματος, αλλά και περίπου το 10-20% των ερυθρών από τον αρχικό ασκό. Μετά την παρασκευή τους, αν χρησιμοποιήθηκε ανοιχτό σύστημα, τα πλυμένα ερυθρά πρέπει να χορηγηθούν αυστηρά εντός 24 ωρών. Με χρήση κλειστού συστήματος και ειδικού προσθετικού διαλύματος, η περίοδος αποθήκευσης μπορεί να είναι >24 ώρες, αφού όμως προηγηθεί ενδελεχής ποιοτικός έλεγχος και τοπική επικύρωση της διαδικασίας [6].

Η χρήση πλυμένων ερυθρών κυρίως ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επανειλημμένων αλλεργικών αντιδράσεων σε μετάγγιση (με ανεπάρκεια IgA ή χωρίς αυτήν) και σε πρόωρα νεογνά που έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας (η οποία, ωστόσο, μπορεί να αποφευχθεί και με τη χρήση μονάδων αίματος ηλικίας <5 ημερών).

Σχετικά με την καθολική εφαρμογή της χορήγησης πλυμένων ερυθρών σε πρόωρα νεογνά, δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση πλυμένων ερυθρών συσχετίζεται με στατιστικά σημαντικά μικρότερη έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, που ενοχοποιούνται για ορισμένες επιπλοκές των μεταγγίσεων, όπως ΝΕΚ και ΒΠΔ. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίδραση της πλύσης των ερυθρών στη συνολική νοσηρότητα ή θνητότητα των νεογνών [20, 25].

Η περιεκτικότητα μαννιτόλης στο προσθετικό διάλυμα SAGM ανέρχεται στα 525 mg/100 ml. Η ύπαρξη μαννιτόλης στο προσθετικό διάλυμα SAGM αρχικά είχε εγείρει ανησυχίες λόγω της νεφροτοξικότητάς της, καθώς και της πιθανότητας

πρόκλησης αυξημένης διούρησης, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε διακυμάνσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Ωστόσο, η πολυετής εμπειρία, καθώς και αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι οι μεταγγίσεις μικρού όγκου (<20 ml/kg) ερυθρών αιμοσφαιρίων, που συντηρούνται σε αντίστοιχα προσθετικά διαλύματα, είναι ασφαλείς.

Η εργαστηριακή πλύση των ερυθρών θα μπορούσε να μειώσει την έκθεση σε πρωτεΐνες πλάσματος και στα συστατικά του προσθετικού διαλύματος, ωστόσο η διαδικασία είναι χρονοβόρα, ενέχει κάποιους κινδύνους και μπορεί να προκαλέσει την απώλεια έως και του 20% των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν, ή να αντικρούουν την πλύση των ερυθρών που χρησιμοποιούνται στην αφαιμαξομετάγγιση [8, 9, 26].

Μια άλλη, αρκετά διαδεδομένη πρακτική είναι η φυγοκέντρηση της μονάδας ερυθρών και η απομάκρυνση όσο το δυνατόν μεγαλύτερης ποσότητας του υπερκειμένου της, πριν γίνει η ανασύσταση με Fresh Frozen Plasma (FFP). Με τον τρόπο αυτόν, μεγάλο μέρος του πλάσματος, της μαννιτόλης και των λοιπών συντηρητικών απορρίπτονται [22].

Τόσο η εργαστηριακή πλύση, όσο και η απόρριψη του υπερκειμένου μετά από φυγοκέντρηση, προσφέρουν, ως επιπλέον πλεονέκτημα, τη μείωση της ποσότητας των ισοσυγκολλητινών αντι-Α και αντι-Β που περιέχονται στις μονάδες ερυθρών ομάδας αίματος Ο, όταν αυτές πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την αφαιμαξομετάγγιση νεογνών ομάδας αίματος Α, Β, ή ΑΒ.

Παρά ταύτα, συνιστάται η αφαίρεση του SAGM σε νεογνά που λαμβάνουν μαζική μετάγγιση ή σε νεογνά με νεφρική ανεπάρκεια [27, 28].

## 2. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα προϊόντα ερυθροκυττάρων που προορίζονται για νεογνά αφορούν σε:

- Μεταγγίσεις μικρού όγκου (Neonatal small volume red blood cell transfusions, top-up transfusions)
- Μεταγγίσεις μεγάλου όγκου (Neonatal large volume red blood cell transfusions)
- Αφαιμαξομεταγγίσεις (Neonatal exchange transfusions)

### 2.1. Μικρού όγκου μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων (small volume red blood cell transfusions, top-up transfusions)

#### 2.1.1. Ορισμός

Ως μεταγγίσεις μικρού όγκου ορίζονται οι μεταγγίσεις νεογνών με όγκο ερυθροκυττάρων 10-20 ml/kg ΒΣ (συνήθως 15 ml/kg ΒΣ, χορήγηση εντός 4 ωρών). Οι μεταγγίσεις μικρού όγκου, γνωστές και ως top-up (από το phrasal verb της αγγλικής γλώσσας που σημαίνει συμπληρώνω, γεμίζω), αποτελούν το συνηθέστερο είδος μεταγγίσεων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, καθώς οι μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων με όγκους μεγαλύτερους από 20ml/kgΒΣ έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload) σε νεογνά που δεν αιμορραγούν.

Ιδανικά, οι μικρού όγκου μεταγγίσεις γίνονται με τη χρήση ειδικών παιδιατρικών ασκών (paedipacks). Κάθε τέτοιου είδους ασκός αποτελείται από έναν αρχικό ασκό που περιέχει τα ερυθροκύτταρα (Hct 50-70%) και φέρει πολλαπλούς δορυφορικούς ασκούς, οι οποίοι χρησιμεύουν στο διαχωρισμό των ερυθροκυττάρων σε μικρότερες ποσότητες. Ο διαχωρισμός ενός εκάστου δορυφορικού ασκού μπορεί να γίνει σε διαφορετική χρονική στιγμή και πραγματοποιείται με άσηπτη συγκόλληση. Με τον τρόπο αυτό, το νεογνό μπορεί να μεταγγιστεί περισσότερες φορές με τα ερυθροκύτταρα του ίδιου ασκού, και επομένως με τα ερυθροκύτταρα του ίδιου δότη, γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων με τη μετάγγιση (TTIs, Transfusion Transmitted Infections). Όταν επιλέγεται ένας παιδιατρικός ασκός για νεογνό που μπορεί να χρειαστεί πολλαπλές μεταγγίσεις, καλό είναι να έχει μεγάλο χρονικό όριο λήξης, ώστε οι δορυφορικοί ασκοί του να είναι διαθέσιμοι για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

#### 2.1.2. Όρια αιμοσφαιρίνης για μικρού όγκου μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων

**α) Πολύ πρόωρα νεογνά**

Η πλειονότητα (>80%) των προώρων εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ΕΧΒΓ, ΒΓ <1000 γρ) και >50% των πολύ προώρων νεογνών [Διάρκεια Κύησης (ΔΚ) <32 εβδομάδες) θα χρειαστούν τουλάχιστον μία μικρού όγκου μετάγγιση

ερυθροκυττάρων κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους [29-31]. Το αναμενόμενο όφελος από τη μετάγγιση των προώρων με ερυθροκύτταρα είναι η διόρθωση ή η πρόληψη της ιστικής υποξίας και η βελτίωση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου, η οποία σχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου θανάτου ή νευροαναπτυξιακών διαταραχών [32].

Ιστορικά, μέχρι και σήμερα, η πρακτική των μεταγγίσεων ερυθροκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ορίων αιμοσφαιρίνης ως κριτήριο μετάγγισης, διαφέρουν μεταξύ των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (ΜΕΝΝ) διαφόρων χωρών [33]. Προκειμένου να καθοριστούν τα βέλτιστα κριτήρια για τις μεταγγίσεις πολύ προώρων νεογνών με ερυθροκύτταρα, μια διεθνής επιτροπή, στην οποία περιλήφθηκαν μέλη του δικτύου μεταγγίσεων νεογνών (Neonatal Transfusion Network) στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α., με ειδικούς στο πεδίο της νεογνολογίας, αιματολογίας-ιατρικής μεταγγίσεων, και επιδημιολογίας, δημοσίευσε τον Ιούνιο του 2024 κατευθυντήριες οδηγίες για τα όρια αιμοσφαιρίνης κάτω από τα οποία ενδείκνυται μετάγγιση με ερυθροκύτταρα σε πρόωρα ηλικίας κύησης έως 30 εβδομάδων [34]. Στη θέσπιση των κατευθυντήριων οδηγιών συμμετείχαν εκπρόσωποι 10 επιστημονικών εταιρειών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίστηκαν στη συστηματική ανασκόπηση έξι (6) τυχαιοποιημένων, ανοικτών (unblinded), κλινικών μελετών (3.480 πρόωρα νεογνά, ΔΚ <31 εβδομάδες), οι οποίες συνέκριναν την "ελεύθερη (liberal)" στρατηγική μεταγγίσεων, με υψηλά όρια αιμοσφαιρίνης ως ένδειξη μετάγγισης (<15,3 έως ≤7,7 g/dL, ανάλογα με την κλινική κατάσταση-ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη και την χρονολογική ηλικία του προώρου) έναντι της "περιοριστικής (restrictive)" στρατηγικής, με χαμηλότερα όρια αιμοσφαιρίνης (<11,7 έως ≤6,8 g/dL). Από τις 6 κλινικές μελέτες, στις τρεις (PINT [35], TOP [36] και ETTNO [37]) περιλήφθηκε το 94,5% του συνόλου των νεογνών, στις δε δύο εξ αυτών (μελέτες TOP και ETTNO) εντάχθηκε >80% του συνόλου των νεογνών. Στην ομάδα των προώρων που εφαρμόστηκε περιοριστική στρατηγική, ο αριθμός των μεταγγίσεων ήταν μικρότερος, και το ποσοστό των προώρων που δεν χρειάστηκαν καμία μετάγγιση ήταν μεγαλύτερο συγκριτικά με την ομάδα που εφαρμόστηκε ελεύθερη στρατηγική μεταγγίσεων. Όσον αφορά στη σύγκριση της έκβασης μεταξύ των δύο ομάδων (περιοριστικής έναντι ελεύθερης στρατηγικής μεταγγίσεων) δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση συνολικά, την επιβίωση έως τα 2 χρόνια διορθωμένης ηλικίας, τη συχνότητα εμφάνισης ΒΠΔ, σοβαρής Ενδοκοιλιακής Αιμορραγίας, Περικοιλιακής Λευκομαλάκυνσης, σοβαρής ΑτΠ, ΝΕΚ, ή συνδυασμένης έκβασης θανάτου ή νευροαναπτυξιακής διαταραχής στα 2 χρόνια διορθωμένης ηλικίας. Μελέτες παρακολούθησης της νευροαναπτυξιακής έκβασης των νεογνών αυτών σε μεγαλύτερη (σχολική) ηλικία είναι σε εξέλιξη.

Με βάση τα παραπάνω και λαμβάνοντας υπόψη τα όρια αιμοσφαιρίνης που εφαρμόστηκαν ως ένδειξη μετάγγισης, βάσει της περιοριστικής στρατηγικής, στις μελέτες TOP [36] και ETTNO [37], οι οποίες είναι οι πλέον πρόσφατες (δημοσιεύτηκαν το 2020) και προσεγγίζουν περισσότερο τη σύγχρονη

πραγματικότητα όσον αφορά στην περιγεννητική και νεογνική φροντίδα (π.χ. χρόνος απολίνωσης ομφαλίου λώρου, αιμοληψίες, κ.α.) στις ΗΠΑ και σε χώρες της Ευρώπης, η διεθνής επιτροπή διαμόρφωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες όπως φαίνονται στον Πίνακα 2 [34].

**Συστάσεις**

**Πίνακας 2. Όρια αιμοσφαιρίνης (ή αιματοκρίτη) κάτω από τα οποία ενδείκνυται μετάγγιση με ερυθροκύτταρα σε πρόωρα έως 30 εβδομάδων κύησης. (1B)**

| | **Σε αναπνευστική υποστήριξη*** | **Χωρίς ή με ελάχιστη αναπνευστική υποστήριξη** |
|---|---|---|
| Όρια Hb (g/dL) | | |
| 1η εβδομάδα ζωής | 11 | 10 |
| 2η εβδομάδα ζωής | 10 | 8,5 |
| ≥ 3η εβδομάδα ζωής | 9 | 7 |
| Όρια Ht (%) | | |
| 1η εβδομάδα ζωής | 33 | 30 |
| 2η εβδομάδα ζωής | 30 | 25 |
| ≥ 3η εβδομάδα ζωής | 27 | 21 |

* Ως αναπνευστική υποστήριξη ορίστηκε: επεμβατικός μηχανικός αερισμός, CPAP (continuous positive airway pressure) ή μη επεμβατικός διαλείπων αερισμός θετικής πίεσης (nasal intermittent positive pressure ventilation - NIPPV), ή ρινική κάνουλα με ροή ≥1 Lt/min.

- Προτείνουμε τα παραπάνω όρια αιμοσφαιρίνης και για μετάγγιση προώρων ΔΚ μεταξύ 30 και 32 εβδομάδων **(2D)**. Η ηλικιακή αυτή ομάδα δεν έχει συμπεριληφθεί στις τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Τα παραπάνω όρια αιμοσφαιρίνης για μετάγγιση με ερυθροκύτταρα δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε νεογνά με οξεία κατάρριψη ή οξεία αιμορραγία **(2D).**
- Για πρόωρα με σηψαιμία ή ΝΕΚ, ή υποστήριξη με αγγειοσυσπαστικά ή ινότροπα φάρμακα, ή πρόωρα που υποβλήθηκαν σε ενδομήτρια μετάγγιση ή σε αφαιμαξομετάγγιση μετά τη γέννηση, συστήνονται ίδια όρια αιμοσφαιρίνης (ή αιματοκρίτη) για μετάγγιση με ερυθροκύτταρα με αυτά που παρατίθενται στον παραπάνω πίνακα για πρόωρα σε αναπνευστική υποστήριξη **(2B).**
- Δεν μπορούν να εφαρμοστούν οι συστάσεις ως προς τα όρια αιμοσφαιρίνης για μετάγγιση με ερυθροκύτταρα σε πρόωρα που είναι σε θεραπεία με φάρμακα που διεγείρουν την ερυθροποίηση, δεδομένου ότι αυτά τα πρόωρα αποκλείστηκαν από τις τυχαιοποιημένες μελέτες **(2D)**.

**β) Μέτρια-Όψιμα Πρόωρα (ΔΚ ≥ 32 εβδομάδες) και Τελειόμηνα νεογνά**

Τα κατώτερα ασφαλή όρια αιμοσφαιρίνης για μικρού όγκου μετάγγιση με ερυθροκύτταρα σε μέτρια έως όψιμα πρόωρα και σε τελειόμηνα νεογνά δεν τεκμηριώνονται με τις υπάρχουσες, μέχρι σήμερα, μελέτες στη βιβλιογραφία. Στην κλινική πράξη, συχνά χρησιμοποιούνται παρόμοια όρια με εκείνα των πολύ προώρων νεογνών (Πίνακα 2) [9, 38]. Δεδομένου ότι τα μεγαλύτερα πρόωρα νεογνά, πέραν του μικρότερου κινδύνου για αναιμία προωρότητας βάσει παθοφυσιολογίας, έχουν και λιγότερους επιβαρυντικούς παράγοντες (π.χ. διατροφικές ανεπάρκειες, λοιμώξεις, κλινική αστάθεια, συχνές αιμοληψίες, κ.α.) για την εμφάνιση αναιμίας, είναι αβέβαιο αν θα υπάρξουν στο άμεσο μέλλον μελέτες προσδιορισμού των βέλτιστων ορίων αιμοσφαιρίνης, ως ένδειξη μετάγγισης με ερυθροκύτταρα, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

**Σύσταση**

Για πρόωρα ≥32 εβδομάδων κύησης και τελειόμηνα νεογνά χωρίς ενεργό αιμορραγία, προτείνουμε τα όρια αιμοσφαιρίνης, κάτω από τα οποία ενδείκνυται μετάγγιση με ερυθροκύτταρα, να είναι όμοια με αυτά που καθορίστηκαν για τα σταθερά (χωρίς ή με ελάχιστη αναπνευστική υποστήριξη) πολύ πρόωρα νεογνά, σύμφωνα με την περιοριστική στρατηγική μεταγγίσεων και πάντα με γνώμονα το κλινικό κριτήριο **(2D).**

**γ) Περιεγχειρητικά όρια αιμοσφαιρίνης για μετάγγιση με ερυθροκύτταρα**

Δεν είναι γνωστό, μέχρι σήμερα, ποια είναι τα βέλτιστα περιεγχειρητικά όρια αιμοσφαιρίνης για μικρού όγκου μετάγγιση με ερυθροκύτταρα σε πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά. Η πρακτική ποικίλλει μεταξύ Ευρωπαϊκών κέντρων [39]. Σύμφωνα με γνώμες ειδικών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ίδια όρια αιμοσφαιρίνης με αυτά που συστήνονται για τα πολύ πρόωρα νεογνά [8]. Σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ενδεχομένως είναι καταλληλότερα υψηλότερα όρια αιμοσφαιρίνης για μετάγγιση [8].

**Σύσταση**

Για νεογνά που χρειάζεται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση μπορούν να εφαρμοστούν ίδια όρια αιμοσφαιρίνης για μετάγγιση με ερυθροκύτταρα με αυτά που συστήνονται για τα πολύ πρόωρα νεογνά, λαμβάνοντας υπόψη τη χρονολογική ηλικία, την κατάσταση της υγείας του νεογνού και το είδος του χειρουργείου **(2D).**

### 2.1.3. Επιλογή ABO και φαινοτύπου Rhesus

Η διαπλακουντιακή μεταφορά μητρικών IgG αντισωμάτων στο έμβρυο, αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό προστασίας, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και μετά τη γέννηση, καθώς το νεογνικό ανοσοποιητικό σύστημα είναι ανώριμο και αναποτελεσματικό. Όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις μεταφέρονται διαπλακουντιακά και αντισώματα που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στα ερυθρά αιμοσφαίρια του

εμβρύου/νεογνού, συμπεριλαμβανομένων των μητρικών IgG αντι-Α και αντι-Β (απαντώνται συνήθως σε άτομα ομάδας αίματος Ο).

Όταν επιλέγονται μονάδες ερυθροκυττάρων για μετάγγιση νεογνών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν τόσο η ομάδα αίματος ΑΒΟ του νεογνού, όσο και της μητέρας. Εντούτοις, πολλά νοσηλευτικά ιδρύματα επιλέγουν να μεταγγίσουν με ερυθρά αιμοσφαίρια ομάδας Ο όλα τα νεογνά. Ωστόσο, η πρακτική αυτή μπορεί συχνά να οδηγήσει σε αναίτια μείωση των αποθεμάτων ερυθροκυττάρων ομάδας Ο, αλλά και σε αυξημένο κίνδυνο λανθασμένης επιλογής FFP ή αιμοπεταλίων (Πίνακας 3) [40-42].

**Πίνακας 3. Επιλογή προϊόντος αίματος σε νεογνά/βρέφη < 4 μηνών ως προς ΑΒΟ**

| **Νεογνό** | **Μητέρα** | **Νεογνικά Αντισώματα Μητρικής Προέλευσης** | **Σ.Ε.** | **Αιμοπετάλια** | **Φρέσκο Κατεψυγμένο Πλάσμα** |
|---|---|---|---|---|---|
| Α | Α, ΑΒ | Μ/Α | Α, Ο | Α, ΑΒ<br>Ο, Β (έχει προταθεί η χρήση προϊόντων με χαμηλό τίτλο αντι – Α) | Α, ΑΒ |
| | Ο, Β | Κανένα | Α, Ο | | |
| | | Αντι-Α | Ο | | |
| Ο | Οποιαδήποτε | Μ/Α | Ο | Α, ΑΒ, Ο, Β | Α, ΑΒ, Ο, Β |
| Β | Β, ΑΒ | Μ/Α | Β, Ο | Β, ΑΒ<br>Ο, Α (έχει προταθεί η χρήση προϊόντων με χαμηλό τίτλο αντι – Β) | Β, ΑΒ |
| | Ο, Α | Κανένα | Β, Ο | | |
| | | Αντι-Β | Ο | | |
| ΑΒ | ΑΒ | Μ/Α | ΑΒ, Α, Β, Ο | ΑΒ<br>Ο, Α, Β (έχει προταθεί η χρήση προϊόντων με χαμηλό τίτλο αντι – Α και αντι – Β) | ΑΒ |
| | Α, Β, Ο | Κανένα | ΑΒ, Α, Β, Ο | | |
| | Β, Ο | Αντι-Α | Β, Ο | | |
| | Α, Ο | Αντι-Β | Α, Ο | | |
| | Ο | Αντι-Α, Αντι-Β | Ο | | |

Μ/Α: Μη απαραίτητη εξέταση, ΣΕ: Συμπυκνωμένα Ερυθρά,

Επομένως, εάν ο προμεταγγισιακός έλεγχος αποκλείσει την ύπαρξη μητρικών αντισωμάτων που στρέφονται κατά των ερυθρών αιμοσφαιρίων του νεογνού:

- Τότε χορηγούνται ερυθρά ΑΒΟ και Rhesus D ταυτόσημα με το νεογνό (πρώτη επιλογή), ή εναλλακτικά, ερυθρά ΑΒΟ συμβατά και Rhesus D ταυτόσημα με το νεογνό (δεύτερη επιλογή).

Εάν ο προμεταγγισιακός έλεγχος αναδείξει ΑΒΟ ασυμβατότητα μεταξύ μητέρας και νεογνού (αφορά συνήθως μητέρα ομάδας Ο και νεογνό ομάδας Α ή Β):

- Τότε χορηγούνται ερυθρά ΑΒΟ συμβατά τόσο με το νεογνό, όσο και με τη μητέρα (συνήθως ομάδας Ο), Rhesus D ταυτόσημα με το νεογνό.

Εάν ο προμεταγγισιακός έλεγχος αναδείξει μη αναμενόμενο μητρικό ερυθροκυτταρικό αντίσωμα:

- Τότε χορηγούνται ερυθρά που στερούνται το αντιγόνο έναντι του οποίου στρέφεται το αντίσωμα (π.χ. Rhesus D αρνητικά ερυθρά, εάν έχει ταυτοποιηθεί μητρικό αντι-D), ΑΒΟ συμβατά τόσο με το νεογνό όσο και με τη μητέρα, έως ότου διαπιστωθεί η απομάκρυνση του μητρικού αντισώματος από την κυκλοφορία του νεογνού [42].

### 2.1.4. Οδός χορήγησης ερυθροκυττάρων - Συγχορήγηση με φάρμακα

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για την ιδανική οδό χορήγησης των ερυθροκυττάρων ή για τη συγχορήγηση φαρμάκων στο ίδιο αγγείο σε μεταγγιζόμενα πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά. Στην κλινική πράξη, τα ερυθρά χορηγούνται συνήθως μέσω περιφερικής φλεβικής γραμμής ή ομφαλικού φλεβικού καθετήρα [38]. Εάν ο ομφαλικός καθετήρας φέρει 2 αυλούς, ο κύριος αυλός χρησιμοποιείται για τη χορήγηση προϊόντων αίματος, ενώ ο δευτερεύων για ενδοφλέβια χορήγηση υγρών ή φαρμάκων [43]. Φάρμακα δεν μπορούν να προστεθούν στον ασκό χορήγησης των ερυθρών (ή άλλων προϊόντων αίματος) [44]. Δεν συστήνεται μετάγγιση ερυθρών μέσω Peripherally Inserted central Catheter (PICC) lines [38].

**Συστάσεις**

- Μια ξεχωριστή περιφερική φλεβική γραμμή είναι η προτιμώμενη αγγειακή πρόσβαση για τη μετάγγιση νεογνών με ερυθροκύτταρα **(2D).**
- Δεν συστήνεται συγχορήγηση ενδοφλέβιων υγρών ή φαρμάκων στην ίδια γραμμή που χρησιμοποιείται για μετάγγιση ερυθροκυττάρων **(2D).**
- Όταν απαιτείται χορήγηση φαρμάκων, αυτά μπορούν να χορηγηθούν από 2η φλεβική γραμμή ή από ξεχωριστό αυλό δίαυλου ομφαλικού φλεβικού καθετήρα. Εάν τούτο δεν είναι εφικτό, η μετάγγιση πρέπει να διακοπεί προσωρινά και η γραμμή να εκπλυθεί με NaCl 0,9% πριν τη χορήγηση του φαρμάκου μέσω αυτής **(2D).**
- Φάρμακα δεν μπορούν να προστεθούν στον ασκό χορήγησης των ερυθροκυττάρων (ή άλλων προϊόντων αίματος) **(2D**).
- Επί δίαυλου ομφαλικού φλεβικού καθετήρα ελέγξτε τη συμβατότητα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου υγρού/ φαρμάκου με τα ερυθρά **(2D).**

### 2.1.5. Ρυθμός χορήγησης ερυθροκυττάρων για μεταγγίσεις μικρού όγκου σε νεογνά

Στις μεταγγίσεις μικρού όγκου, τα ερυθροκύτταρα χορηγούνται συνήθως σε όγκους 10-20 ml/kg. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με το βέλτιστο όγκο μετάγγισης είναι

ελλιπή. Χορηγούμενος όγκος ερυθροκυττάρων έως 20 ml/kg δεν σχετίζεται με αρνητικές επιπτώσεις στην αναπνευστική λειτουργία του νεογνού [45, 46], ενώ μεγαλύτεροι όγκοι δεν συστήνονται. Στην κλινική πράξη, σε νεογνά χωρίς αιμορραγία, χορηγούμενος όγκος ερυθροκυττάρων 15 ml/kg θεωρείται κατάλληλος στις περισσότερες περιπτώσεις [9, 38] και αναμένεται να αυξήσει την αιμοσφαιρίνη του νεογνού κατά 2 g/dL.

Ο ιδανικός ρυθμός χορήγησης των ερυθροκυττάρων δεν είναι γνωστός. Εξαρτάται από τον χορηγούμενο όγκο ερυθροκυττάρων, την οδό μετάγγισης και την κλινική κατάσταση του νεογνού. Βραδύτερος ρυθμός μετάγγισης ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο υπερφόρτωσης, ενώ ταχύτερος ρυθμός μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία και αιμοδυναμική αστάθεια [47]. Για νεογνά σε σταθερή κατάσταση, οι περισσότεροι προτείνουν τη μετάγγιση ερυθροκυττάρων με ρυθμό έγχυσης 5 ml/kg/h για την αποφυγή ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με μέγιστη διάρκεια χορήγησης τις 4 ώρες. [9, 38, 40, 47]

**Συστάσεις**

- Προτείνεται όγκος ερυθροκυττάρων 15 ml/kg για μετάγγιση μικρού όγκου σε νεογνά που δεν αιμορραγούν **(2C)**. Ο χορηγούμενος όγκος ερυθροκυττάρων μπορεί να φτάσει έως 20 ml/kg **(2C)**.
- Σε νεογνά χωρίς αιμορραγία, η προτεινόμενη διάρκεια μικρού όγκου μετάγγισης με ερυθροκύτταρα είναι 3-4 ώρες (ρυθμός χορήγησης 5 ml/kg/h) **(2D).**

### 2.1.6. Πρέπει να διακόπτεται η σίτιση των νεογνών κατά τη μετάγγιση με ερυθροκύτταρα;

Η συσχέτιση μεταξύ ΝΕΚ και μεταγγίσεων ερυθρών αποτελεί τα τελευταία χρόνια θέμα συζήτησης και αντιπαράθεσης [48-50]. Πολλές ΜΕΝΝ, προσπαθώντας να ελαττώσουν τη συχνότητα της σχετιζόμενης με τη μετάγγιση ΝΕΚ (Transfusion Associated Necrotizing Enterocolitis, TANEC), ακολουθούν πολιτική διακοπής της σίτισης κατά τη διάρκεια, και για κάποιο χρονικό διάστημα πριν και μετά την προγραμματισμένη μετάγγιση με ερυθροκύτταρα. Τούτο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων και τη διακοπή της προόδου της σίτισης στα μεταγγιζόμενα πρόωρα νεογνά [51]. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετααναλύσεις μη τυχαιοποιημένων μελετών πράγματι έδειξαν χρονική συσχέτιση των μεταγγίσεων με την εμφάνιση ΝΕΚ, καθώς και σημαντική μείωση της συχνότητας της ΝΕΚ όταν διακόπτεται η σίτιση [52, 53]. Ωστόσο τα δεδομένα αυτά δεν είναι ισχυρά, καθώς δεν βασίζονται σε καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες. Σύμφωνα με ανασκόπηση της Cochrane [51], από 7 μελέτες που εκτίμησαν τα αποτελέσματα της διακοπής της σίτισης κατά τη διάρκεια των μεταγγίσεων, μόνο μία ήταν τυχαιοποιημένη, με μικρό αριθμό νεογνών και με κανένα περιστατικό ΝΕΚ, και ως εκ τούτου δεν μπόρεσε να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα [51]. Είναι σε εξέλιξη πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία συγκρίνει ομάδα νεογνών στα οποία συνεχίζεται η σίτιση, με ομάδα νεογνών στα

οποία η σίτιση διακόπτεται για 4 ώρες πριν, κατά τη διάρκεια, και για 4 ώρες μετά την μετάγγιση ερυθρών, ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα και να δοθούν τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες [54].

**Συστάσεις**

- Η διακοπή της σίτισης ενδέχεται να μειώνει τον κίνδυνο για ΝΕΚ μετά από μετάγγιση, χωρίς όμως να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση **(2C).**
- Κάθε ΜΕΝΝ πρέπει να αποφασίζει ποια πρακτική θα εφαρμόσει, δηλαδή εάν θα διακόπτεται ή όχι η σίτιση κατά τη μετάγγιση με ερυθροκύτταρα **(1D).**

### 2.1.7. Πρόληψη της αναιμίας στα νεογνά

Συχνό αίτιο αναιμίας σε νεογνά που νοσηλεύονται στις ΜΕΝΝ, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, είναι η ιατρογενής απώλεια αίματος π.χ. λόγω συχνών αιμοληψιών [55]. Ελάττωση της ιατρογενούς απώλειας αίματος μπορεί να επιτευχθεί με αλλαγές σε συνήθεις πρακτικές στις ΜΕΝΝ, όπως μειώνοντας τη συχνότητα και την ποσότητα των αιμοληψιών, αλλά και χρησιμοποιώντας αίμα ομφάλιου λώρου για τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο (π.χ. γενική αίματος, ομάδα αίματος, κ/α αίματος) [56, 57]. Τούτο έχει ιδιαίτερη σημασία για τα ΠΧΒΓ πρόωρα νεογνά. Επιπλέον, η καθυστερημένη απολίνωση ομφαλίου λώρου (≥30 δευτερόλεπτα) αυξάνει τον όγκο αίματος και τον αιματοκρίτη του νεογνού, μειώνει σημαντικά το ποσοστό των προώρων που χρειάζονται μετάγγιση με προϊόντα ερυθροκυττάρων, και σχετίζεται με μείωση της θνητότητας των προώρων κατά τη νοσηλεία τους και με ελάττωση του κινδύνου για εγκεφαλική αιμορραγία [58-61]. Η επαρκής διατροφική υποστήριξη και πρόσληψη σιδήρου συμβάλλουν στην παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, στην ελάττωση της αναιμίας, και πιθανόν στην πρόληψη των μεταγγίσεων με ερυθροκύτταρα σε βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα ή με χαμηλό βάρος γέννησης [56, 62, 63].

**Συστάσεις**

- Πρέπει να εφαρμόζονται στις ΜΕΝΝ πρακτικές μείωσης της ιατρογενούς απώλειας αίματος **(1B).**
- Συστήνεται καθυστερημένη απολίνωση ομφαλίου λώρου (≥ 30 δευτερόλεπτα) σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά που δεν χρειάζονται αναζωογόνηση στη γέννηση **(1B).**
- Συστήνεται η χορήγηση σιδήρου 2-3 mg/Kg/ημέρα, από την 2$^{η}$ εβδομάδα έως τον 6$^{ο}$ μήνα ζωής, σε πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά **(1B).**

### 2.1.8. Χορήγηση σιδήρου σε πολυμεταγγιζόμενα πρόωρα νεογνά

Τα ερυθροκύτταρα που χορηγούνται με μετάγγιση καταστρέφονται γρηγορότερα στα πρόωρα νεογνά και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση με σίδηρο. Δεδομένου ότι στα πρόωρα νεογνά ανεπαρκούν οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί, ο «ελεύθερος» (μη συνδεδεμένος με πρωτεΐνη) σίδηρος, προάγει το οξειδωτικό στρες, το οποίο ευοδώνει την εμφάνιση νοσημάτων, όπως ΒΠΔ και ΑτΠ [64].

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φερριτίνης ορού και του όγκου των ερυθροκυττάρων που έχουν χορηγηθεί με τις μεταγγίσεις [65-67]. Νεογνά με περισσότερες από δύο μεταγγίσεις ερυθρών έχουν αυξημένο κίνδυνο μέτριας ή σοβαρής υπερφόρτωσης με σίδηρο συγκριτικά με νεογνά στα οποία χορηγήθηκε μικρότερος αριθμός μεταγγίσεων. Έχουν διαπιστωθεί τιμές φερριτίνης ορού >500 ng/ml μετά από δύο μεταγγίσεις ερυθρών (30 ml/kg) και >1000 ng/ml μετά από 8 μεταγγίσεις (120 ml/kg) [65]. Πρόωρα νεογνά με ΒΠΔ ή ΑτΠ έχει βρεθεί ότι έλαβαν, με τις μεταγγίσεις, σημαντικά μεγαλύτερο όγκο ερυθρών συγκριτικά με νεογνά χωρίς ΒΠΔ ή ΑτΠ [66]. Όταν ο συνολικά μεταγγιζόμενος όγκος ερυθρών είναι ≥100 ml/kg σε ΠΧΒΓ πρόωρα νεογνά, αυξάνεται σημαντικά η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ, με άγνωστες μακροχρόνιες συνέπειες.

Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη γνώση σχετικά με εάν και πότε διακόπτουμε την εξωγενή χορήγηση σιδήρου σε νεογνά που έχουν μεταγγιστεί με ερυθρά. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) [68], σε πολυμεταγγιζόμενα πρόωρα νεογνά πρέπει να παρακολουθείται η φερριτίνη ορού και εάν είναι >300 ng/ml, σε απουσία φλεγμονής, ενεργού λοίμωξης ή ηπατοπάθειας, να διακόπτεται η χορήγηση σιδήρου έως ότου τα επίπεδα φερριτίνης υποχωρήσουν κάτω από αυτό το όριο.

**Συστάσεις**

- Σε ΠΧΒΓ νεογνά που έχουν λάβει πολλές μεταγγίσεις με ερυθροκύτταρα, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση σιδήρου εάν ο συνολικός όγκος μεταγγίσεων είναι >100 ml/kg ή/και η φερριτίνη ορού >300 ng/ml σε απουσία φλεγμονής, ενεργού λοίμωξης ή ηπατοπάθειας. Επανέναρξη χορήγησης σιδήρου θα γίνει όταν η φερριτίνη ελαττωθεί <300 ng/ml **(2C).**
- Η διακοπή της χορήγησης σιδήρου, αμέσως μετά την μετάγγιση ερυθρών, για χρονικό διάστημα 7 ημερών εναπόκειται στην πρακτική κάθε ΜΕΝΝ **(2D).**

### 2.1.9. Παραγγελία μικρού όγκου μετάγγισης με ερυθροκύτταρα (έντυπο):

Στο έντυπο παραγγελίας ερυθρών για μετάγγιση θα πρέπει:

- Να αναγράφονται σαφώς τα στοιχεία ταυτοποίησης του νεογνού
- Να αναφέρονται στοιχεία του ιστορικού
- Ο όγκος μετάγγισης να ορίζεται τόσο σε ml/kg ΒΣ όσο και σε ml συνολικά
- Να υπάρχει πρόβλεψη (κατά το δυνατόν) για μελλοντικές μεταγγίσεις του νεογνού ώστε, για κάποιο χρονικό διάστημα, να δεσμευτεί ο παιδιατρικός ασκός ή η μονάδα ερυθροκυττάρων ενήλικα για το συγκεκριμένο νεογνό.

## 2.2. Μεγάλου όγκου μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων (large volume red blood cell transfusions)

Κατά τη νεογνική ηλικία, οι μεταγγίσεις μεγάλου όγκου (>20 ml/kg ΒΣ) δεν είναι συχνές. Κυρίως χορηγούνται κατά τη διάρκεια μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων

(π.χ. καρδιοπνευμονική παράκαμψη, οξυγόνωση μέσω εξωσωματικής μεμβράνης) ή αφορούν σε άλλες καταστάσεις μεγάλης απώλειας αίματος (π.χ. οξεία περιγεννητική αιμορραγία, τραύμα). Καθώς ο όγκος αίματος ενός τελειόμηνου νεογνού είναι περίπου 85 ml/kg ΒΣ και ενός πρόωρου 100 ml/kg ΒΣ, συχνά οι μεταγγίσεις μεγάλου όγκου ισοδυναμούν με μαζική μετάγγιση, δηλαδή με μετάγγιση, εντός 24ώρου, τουλάχιστον ενός κυκλοφορούντος όγκου αίματος ή 50% του κυκλοφορούντος όγκου αίματος εντός 3 ωρών. Για τις μεταγγίσεις μεγάλου όγκου προτείνονται τα κάτωθι:

- Λόγω υψηλού κινδύνου υπερκαλιαιμίας, οι μεταγγίσεις μεγάλου όγκου προτείνεται να γίνονται με πρόσφατα ερυθροκύτταρα (συλλογή εντός των τελευταίων 5-7 ημερών) [56, 69]. Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν πλυμένα ερυθροκύτταρα.
  Ειδικά στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ορισμένοι υποστηρίζουν τη χρήση πρόσφατων ερυθροκυττάρων, καθώς θεωρούν πως στη μηχανική καταπόνηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από την πλύση θα προστεθεί και η μηχανική καταπόνησή τους κατά τη διέλευση από αντλίες και σωληνίσκους, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευθραυστότητα και αιμόλυση.
- Σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, δεν ενδείκνυται η χρήση συρίγγων χειρός για τη χορήγηση της μετάγγισης. Είναι μια πρακτική που μπορεί να προκαλέσει σημαντική διακύμανση στην ταχύτητα χορήγησης της μετάγγισης, μειώνοντας τον απαιτούμενο χρόνο για την ανακατανομή του καλίου, γεγονός που αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας στο νεογνό.
- Λόγω του κινδύνου υπασβεστιαιμίας από τα κιτρικά που περιέχονται στο χορηγούμενο προϊόν αίματος, προτείνεται η μέτρηση ασβεστίου στα νεογνά αμέσως μετά από μετάγγιση μεγάλου όγκου.
- Απαιτείται συσκευή θέρμανσης του χορηγούμενου προϊόντος αίματος για την αποφυγή υποθερμίας του νεογνού.
- Σε περίπτωση προγραμματισμένου μείζονος χειρουργείου και γενικότερα όταν υπάρχει ο απαιτούμενος χρόνος, τα ερυθροκύτταρα πρέπει να είναι αρνητικά για αιμοσφαιρίνη S (αρνητικό test δρεπάνωσης).
- Η κάθε ΜΕΝΝ θα πρέπει να διαθέτει τοπικά πρωτόκολλα μαζικής μετάγγισης [38].
- Για τους χορηγούμενους όγκους και το ρυθμό χορήγησης ερυθρών σε χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. καρδιοχειρουργικές) πρέπει να υπάρχουν τοπικές οδηγίες και πρωτόκολλα.
- Μονάδες ερυθροκυττάρων με αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι πάντα διαθέσιμες στις Νοσοκομειακές Υπηρεσίες Αιμοδοσίας (ΝΥΑ), γι' αυτό και θα πρέπει να υπάρχει ειδική και έγκαιρη ενημέρωση.

### 2.2.1. Μετάγγιση αίματος στην αίθουσα τοκετού

Εάν υπάρχει υψηλή υποψία για οξεία περιγεννητική απώλεια αίματος, το πρωτόκολλο αντιμετώπισης του νεογνού στην αίθουσα τοκετού πρέπει να επικεντρώνεται στην

επείγουσα αντικατάσταση του όγκου αίματος με φυσιολογικό ορό και με αδιασταύρωτα ερυθροκύτταρα ομάδας Ο Rhesus D αρνητικά. Προτείνονται τα κάτωθι **(1D):**

- Παρουσία νεογνολόγου – εφαρμογή αναζωογόνησης εάν χρειαστεί
- Ενημέρωση της ΝΥΑ και επείγουσα παραγγελία μιας μονάδας αδιασταύρωτων, μη ακτινοβολημένων, πρόσφατων ερυθροκυττάρων, ομάδας Ο, Rhesus D αρνητικών
- Τοποθέτηση ομφαλικού φλεβικού καθετήρα
- Εάν είναι εφικτό, πλήρης αιματολογικός έλεγχος νεογνού, έλεγχος πήξης, τυποποίηση ομάδας αίματος ΑΒΟ και Rhesus, διασταύρωση, και λήψη κάρτας Guthrie
- Αρχικά χορήγηση φυσιολογικού ορού 20 ml/kg σε 5 έως 10 λεπτά, ή πιο γρήγορα ανάλογα με την κατάσταση του νεογνού
- Όταν είναι διαθέσιμο Ο Rhesus D αρνητικό αίμα, χορήγηση 20 ml/kg σε 5 έως 30 λεπτά ανάλογα με την εκτιμώμενη βαρύτητα της υποογκαιμίας
- Μεταφορά του νεογνού στη ΜΕΝΝ. Εκτίμηση της υποογκαιμίας με βάση τα ζωτικά σημεία (καρδιακός ρυθμός και αρτηριακή πίεση) και τα υπερηχογραφικά ευρήματα καρδιάς
- Έλεγχος και διόρθωση τυχόν διαταραχών πηκτικότητας
- Περαιτέρω μετάγγιση διασταυρωμένων ερυθροκυττάρων επί επιμονής κλινικών σημείων υποογκαιμίας

### 2.3. Αφαιμαξομεταγγίσεις (exchange blood transfusions/EBTs, exchange transfusions/ETs)

Απαιτείται αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ) σε σοβαρές περιπτώσεις Αιμολυτικής Νόσου Νεογνού και σπανιότερα σε άλλα νοσήματα που προκαλούν σοβαρού βαθμού υπερχολερυθριναιμία (π.χ. έλλειψη G-6PD, σύνδρομο Crigler-Najjar, κ.α.).

Κάθε ΜΕΝΝ θα πρέπει να διαθέτει δικά της πρωτόκολλα για τη διενέργεια αφαιμαξομετάγγισης. Θα πρέπει να υπάρχει έγκαιρη επαφή με την ΝΥΑ, η οποία θα επικοινωνήσει με το Κέντρο Αίματος ή/και άλλες ΝΥΑ για να ζητήσει συγκεκριμένα ερυθρά αιμοσφαίρια κατάλληλα για την αφαιμαξομετάγγιση στο νεογνό (**1C**) [9].

Για τη διενέργεια αφαιμαξομετάγγισης η προετοιμασία του προϊόντος αίματος θα πρέπει να περιλαμβάνει διαδικασία διπλού όγκου (**1C**).

Το προϊόν πρέπει να είναι ανασυσταθέν ολικό αίμα, δηλαδή να προκύπτει από την ανασύσταση ασκού ερυθροκυττάρων και ασκού πλάσματος, με συγκεκριμένες προδιαγραφές όπως αναλύονται παρακάτω.

#### 2.3.1. Χαρακτηριστικά προϊόντος:

- Η μονάδα ερυθρών που θα χρησιμοποιηθεί για το «ανασυσταθέν ολικό αίμα» για την ΑΦΜ συνιστάται:

1. Να είναι CMV αρνητική (εφόσον υπάρχει διαθέσιμη). Υπενθυμίζεται ότι τα λευκαφαιρεμένα ερυθρά, και ιδίως τα προ αποθήκευσης λευκαφαιρεμένα ερυθρά, είναι CMV ασφαλή [6, 17, 19].
2. Να είναι πρόσφατη (συλλογή εντός των τελευταίων 5-7 ημερών) [9, 20].
3. Να έχει συλλεγεί από αιμοδότη που δεν έχει έλλειψη G-6PD [70, 71].
4. Να είναι αρνητική για αιμοσφαιρίνη S (αρνητικό test δρεπάνωσης) [9].
5. Να ακτινοβοληθεί (βλέπε παράγραφο 1.4), εκτός εάν η ακτινοβόληση συνεπάγεται μη αποδεκτή καθυστέρηση της διαδικασίας [23]. Υπενθυμίζεται ότι εάν έχει προηγηθεί ενδομήτρια μετάγγιση, η ακτινοβόληση είναι υποχρεωτική.

- Η μονάδα FFP που θα χρησιμοποιηθεί για το «ανασυσταθέν ολικό αίμα» δεν πρέπει να περιέχει ερυθροκυτταρικά αντισώματα (αρνητική έμμεση Coombs αιμοδότη).
- Το τελικό προϊόν («ανασυσταθέν ολικό αίμα»), συνιστάται να έχει αιματοκρίτη ~40%, βάσει των πιο πρόσφατων (2022) οδηγιών της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής. Αυτό είναι σημαντικό, ώστε η αλβουμίνη του χορηγούμενου πλάσματος να συμβάλλει στην απομάκρυνση της χολερυθρίνης [72].

### 2.3.2. Επιλογή ABO, Rhesus και Kell

Η επιλογή ομάδας ABO, Rhesus D, Kell, ή άλλων αντιγόνων, εξαρτάται από τον λόγο για τον οποίο γίνεται η αφαιμαξομετάγγιση και από τη διαθεσιμότητα δείγματος αίματος της μητέρας [9, 41, 42]
Συγκεκριμένα:

- Όταν τα δείγματα της μητέρας δεν είναι διαθέσιμα, ή όταν η αφαιμαξομετάγγιση είναι εξαιρετικά επείγουσα, ή όταν το αίτιο της υπερχολερυθριναιμίας δεν είναι απολύτως σαφές, επιλέγονται ερυθροκύτταρα ομάδας Ο, Rhesus D αρνητικά και FFP ομάδας ΑΒ [9, 41, 42].
- Όταν τα δείγματα της μητέρας είναι διαθέσιμα και το αίτιο της Αιμολυτικής Νόσου του Νεογνού είναι ABO ασυμβατότητα, επιλέγονται ερυθροκύτταρα ομάδας Ο, Rhesus D συμβατά με το νεογνό και τη μητέρα, και FFP ομάδας ΑΒ. Η δοκιμασία συμβατότητας διενεργείται και με τον ορό της μητέρας [9, 41, 42].
- Όταν τα δείγματα της μητέρας είναι διαθέσιμα και το αίτιο της Αιμολυτικής Νόσου του Νεογνού είναι το αντι-D:
    - Σε περίπτωση που νεογνό και μητέρα έχουν την ίδια ομάδα ABO, επιλέγονται ερυθροκύτταρα Rhesus D αρνητικά, ABO ταυτόσημα με το νεογνό και τη μητέρα, και FFP της ίδιας ομάδας ABO (εφόσον υπάρχει δυνατότητα, χρησιμοποιούνται ερυθροκύτταρα και FFP που προέρχονται από τον ίδιο αιμοδότη). Η δοκιμασία συμβατότητας διενεργείται και με τον ορό της μητέρας.
    - Σε περίπτωση που νεογνό και μητέρα έχουν διαφορετική ομάδα ABO, επιλέγονται ερυθροκύτταρα Rhesus D αρνητικά, ABO συμβατά με το

νεογνό και τη μητέρα, και FFP ομάδας AB. Η δοκιμασία συμβατότητας διενεργείται και με τον ορό της μητέρας [9, 41, 42].

- Όταν τα δείγματα αίματος της μητέρας είναι διαθέσιμα και το αίτιο της Αιμολυτικής Νόσου του Νεογνού είναι ερυθροκυτταρικό αντίσωμα διαφορετικό του αντι-D, επιλέγονται ερυθροκύτταρα αρνητικά ως προς το αντιγόνο έναντι του οποίου στρέφεται το αντίσωμα (πχ σε Αιμολυτική Νόσο λόγω αντι-C, επιλογή C αρνητικής μονάδας ερυθρών), ABO και Rhesus D συμβατά με το νεογνό και τη μητέρα, και FFP ομάδας AB. Η δοκιμασία συμβατότητας διενεργείται και με τον ορό της μητέρας [9, 41, 42].
- Όταν η Αιμολυτική Νόσος του Νεογνού δεν είναι το αίτιο της αφαιμαξομετάγγισης (πχ σοβαρού βαθμού υπερχολερυθριναιμία λόγω έλλειψης G-6PD ή άλλα αίτια), επιλέγονται ερυθροκύτταρα ABO και Rhesus D ταυτόσημα με το νεογνό, και FFP της ομάδας ABO του νεογνού (εφόσον υπάρχει δυνατότητα χρησιμοποιούνται ερυθρά και FFP που προέρχονται από τον ίδιο αιμοδότη) [9, 41, 42].
- Τέλος, οι μονάδες ερυθρών που χρησιμοποιούνται για αφαιμαξομετάγγιση πρέπει να είναι K-αρνητικές (εκτός εάν η μητέρα έχει αντι-k/cellano, οπότε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μονάδες k-αρνητικές). Γενικά, πάντως, θεωρείται βέλτιστη πρακτική η παροχή K-αρνητικών ερυθρών αιμοσφαιρίων για όλους τους λήπτες αυτής της ηλικιακής ομάδας, ειδικά για τα θήλεα νεογνά [9, 41, 42].

### 2.3.3. Παραγγελία αίματος για αφαιμαξομετάγγιση (έντυπο)

- Άμεση και έγκαιρη ενημέρωση της ΝΥΑ (η διαδικασία είναι συνήθως χρονοβόρος)
- Σαφής αναγραφή των στοιχείων νεογνού
- Στοιχεία ιστορικού

## 3. ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΦΡΕΣΚΟΥ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (Fresh Frozen Plasma, FFP)

### 3.1. FFP (Fresh Frozen Plasma)

Βασική ένδειξη χορήγησης FFP αποτελεί η αναπλήρωση παραγόντων πήξης. Στην κλινική πράξη, ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία απώλεια αίματος, αιμορραγία ή σοβαρή διαταραχή του αιμοστατικού μηχανισμού λόγω ανεπάρκειας παραγόντων πήξης, εξαιτίας ηπατικής νόσου ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Σε συγγενή ανεπάρκεια μεμονωμένων παραγόντων πήξης χορηγείται FFP επί απουσίας του αντίστοιχου συμπυκνωμένου παράγοντα [73, 74]. Η χορήγηση FFP όταν γίνεται βάσει των απόλυτων ενδείξεων είναι καθοριστική για την επιβίωση των νεογνών.

Μεταγγίσεις FFP σε νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ καταγράφονται στο 6-12% του συνόλου των εισαγωγών. Σημαντικό ποσοστό των μεταγγίσεων FFP στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιταλία (42% και 63%, αντίστοιχα) γίνεται προφυλακτικά, για την πρόληψη σοβαρής αιμορραγίας, σε πάσχοντα συνήθως νεογνά χωρίς αιμορραγία, ή σε νεογνά με σοβαρή νόσο, χωρίς αποδεδειγμένο όφελος και χωρίς η μετάγγιση FFP να βασίζεται σε συστάσεις ομοφωνιών (έως και 60%) [73, 74]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο 14% των μεταγγιζόμενων νεογνών δεν είχε διενεργηθεί έλεγχος πήξης πριν τη χορήγηση FFP [76].

Η προφυλακτική χορήγηση FFP σε πρόωρα νεογνά δεν βρέθηκε να συμβάλλει στη μείωση της επίπτωσης ή της βαρύτητας της εγκεφαλικής αιμορραγίας (Intraventricular Hemorrhage - IVH), ή της θνητότητας [77, 78]. Επιπλέον, η χορήγηση FFP δεν φαίνεται να έχει όφελος σε νεογνά χωρίς ενεργό αιμορραγία με σήψη, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, υπόταση ή υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια [79-82].

Σχετικά με τη διόρθωση της παράτασης των χρόνων πήξης (PT, aPTT), διαπιστώθηκε ότι ήπιες ή μέτριες αποκλίσεις από τις τιμές αναφοράς δεν αποτελούν προγνωστικούς δείκτες αιμορραγίας [83]. Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρεται όφελος από τη χορήγηση FFP σε νεογνά χωρίς αιμορραγία, με κριτήριο μετάγγισης μόνο την παράταση των χρόνων πήξης [84-86].

Σε ότι αφορά στη χορήγηση FFP για την αντιμετώπιση της ΔΕΠ στα νεογνά, έχει βρεθεί ότι η επιβίωση δεν βελτιώνεται με τη χορήγηση FFP, αλλά με την αντιμετώπιση της αιτίας της ΔΕΠ και την υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος του νεογνού [85].

Όσον αφορά στην πρόληψη της ανεπάρκειας βιταμίνης Κ, είναι γνωστό ότι σε όλα τα νεογνά θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά βιταμίνη Κ είτε ενδομυϊκά, είτε από του στόματος. Σε νεογνά που δεν χορηγήθηκε βιταμίνη Κ και αιμορραγούν, η πρωταρχική αντιμετώπιση αφορά στη χορήγηση βιταμίνης Κ, η οποία θα διορθώσει άμεσα (σε 30-120 min) τις διαταραχές πήξης. Σε σοβαρή-απειλητική αιμορραγία, λόγω του χρόνου που απαιτείται για να

δράσει η βιταμίνη Κ, μπορεί να χορηγηθεί προθρομβινικό σύμπλεγμα που περιέχει τους τέσσερις παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ [four factor Prothrombin Complex Concentrate (PCC)] ή, ελλείψει αυτού, FFP [8, 73].

Τέλος, σχετικά με τη χρήση του FFP για διενέργεια μερικής ΑΦΜ προς αντιμετώπιση πολυκυτταραιμίας, έχει βρεθεί ότι το FFP δεν υπερτερεί του φυσιολογικού ορού ή του polygeline (κολλοειδές διάλυμα που χρησιμοποιείται για αύξηση του ενδαγγειακού όγκου) [87].

Το 2012, η Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society Thrombosis and Haemostasis, ISTH) δημοσίευσε ομοφωνίες σχετικά με τον έλεγχο της αιμόστασης σε παιδιατρικό πληθυσμό, επισημαίνοντας ότι όλα τα κέντρα θα πρέπει να καθιερώσουν τιμές αναφοράς των παραμέτρων πήξης ανάλογα με την ηλικία του παιδιού, το είδος του αναλυτή, και τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται [86].

Η απόφαση για μετάγγιση FFP στα νεογνά θα πρέπει να σταθμίζει το κλινικό όφελος και τις πιθανές επιπλοκές της μετάγγισης, προκειμένου να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητά της. Η δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών μπορεί να διευκολύνει τους νεογνολόγους στη λήψη της σωστής απόφασης.

Με στόχο, λοιπόν, την θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών μετάγγισης νεογνών με FFP, έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον καθορισμό των ενδείξεων μετάγγισης FFP σε νεογνά, αλλά και την ασφαλή χορήγησή του (κατάλληλος ασκός, σωστή συντήρηση και μεταφορά του από την αιμοδοσία, εξασφάλιση κατάλληλης οδού χορήγησης, και επαγρύπνηση για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών).

**Συστάσεις (Πίνακας 4)**

- Κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα πρέπει να καθιερώσει τιμές αναφοράς για τις παραμέτρους πήξης στα νεογνά, με βάση την ηλικία κύησης και την χρονολογική τους ηλικία, το είδος του αναλυτή, και τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται. (**2C**).
- Η χορήγηση FFP συστήνεται σε νεογνά με παθολογικό έλεγχο πήξης **και** με κλινικά σημαντική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της μαζικής απώλειας αίματος) **(2C)**.
- Η χορήγηση FFP συστήνεται σε ασταθή νεογνά με παθολογικό έλεγχο πήξης πριν από χειρουργική επέμβαση, που ενέχει κίνδυνο σημαντικής αιμορραγίας (πχ. νευροχειρουργικά, καρδιοθωρακικά, μεγάλα χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα-εντερική αναστόμωση – ΝΕΚ ή βιοψία ήπατος ή νεφρού) **(2C)**.
- Η χορήγηση FFP συστήνεται σε νεογνά με ΔΕΠ, που παρουσιάζουν αιμορραγία **(2C)**.
- Σε νεογνά με ηπατική νόσο, η μετάγγιση με FFP συστήνεται σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή πριν από χειρουργικές επεμβάσεις **(2C)**.

- Δεν συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση FFP σε νεογνά για αντιμετώπιση σηψαιμίας **(1C)**, πρόληψη IVH **(1B)** ή έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου **(1A)**.
- Δεν συστήνεται η χορήγηση FFP για τη διόρθωση διαταραχών πήξης σε νεογνά που δεν παρουσιάζουν αιμορραγία (**1C**).
- Σε σοβαρή αιμορραγία λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης Κ, η χορήγηση FFP μπορεί να είναι επωφελής (**1C**).
- Δεν συστήνεται η χορήγηση FFP για την αντιμετώπιση πολυκυτταραιμίας (μερική ΑΦΜ) (**1A**).

### 3.1.1. Πότε πρέπει να διενεργείται βασικός έλεγχος πήξης στα νεογνά.

Τα νεογνά, συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες, εμφανίζουν ιδιαιτερότητες στους αιμοστατικούς μηχανισμούς, διατηρώντας ωστόσο ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων. Η διαφορά του αιμοστατικού συστήματος των νεογνών αποτυπώνεται στο μεγάλο εύρος, ανά ηλικιακή ομάδα, των τιμών αναφοράς των παραμέτρων πήξης [88-90]. Επίσης, ο υψηλός αιματοκρίτης, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, έχει συσχετιστεί με παρατεταμένους χρόνους πήξης, ειδικά του χρόνου προθρομβίνης. Τα παραπάνω έχουν, ως συνέπεια, τη δυσχερή εκτίμηση των αποτελεσμάτων του ελέγχου πήξης στα νεογνά. Ενώ, στα μεγαλύτερα παιδιά και στους ενήλικες ορίζεται, ως παθολογική, η παράταση των τιμών PT και aPTT που είναι κατά 1,5 περίπου φορά μεγαλύτερη από τις τιμές αναφοράς, είναι δύσκολο να οριστεί στα νεογνά, και ιδιαίτερα στα πρόωρα, ένα αντίστοιχο όριο. Η διενέργεια του ελέγχου πήξης, ως ρουτίνα, σε πρόωρα <32 εβδομάδων κύησης, οδηγεί σε αυξημένο αριθμό μεταγγίσεων με FFP, αλλά, επιπλέον, έχει ως αποτέλεσμα και τον αυξημένο αριθμό μεταγγίσεων με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, λόγω σημαντικής απώλειας αίματος και συνοδού αναιμίας [33]. Με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα, έλεγχος πήξης θα πρέπει να γίνεται σε νεογνά με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας ή ΔΕΠ, λαμβάνοντας πάντα υπόψη την πιθανότητα ύπαρξης συγγενούς διαταραχής της πήξης.

**Συστάσεις**

1. Δεν συστήνεται η διενέργεια ελέγχου πήξης, ως ρουτίνα, στα νεογνά κατά την εισαγωγή τους και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ **(2C)**.
2. Προεγχειρητικά, δεν απαιτείται προσδιορισμός χρόνων πήξης εάν δεν συνυπάρχει άλλος επιβαρυντικός παράγοντας (πχ σηψαιμία) ή αν δεν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας **(2C)**.
3. Έλεγχος πήξης θα πρέπει να διενεργείται σε:
    - Νεογνά με κλινικά σημαντική αιμορραγία (π.χ. αιμορραγία από το ομφαλικό κολόβωμα, πνευμονική αιμορραγία, αιμορραγία πεπτικού, εγκεφαλική αιμορραγία $\geq 3^{ου}$ βαθμού) **(1C)**.
    - Νεογνά με προδιαθεσικούς παράγοντες για διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) (π.χ. ΝΕΚ, σηψαιμία, καταπληξία, περιγεννητική ασφυξία, σοβαρή υποθερμία) **(2D)**.

- Νεογνά που υποβάλλονται σε θεραπευτική υποθερμία **(2B)**.
- Νεογνά με οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών διαταραχών των παραγόντων πήξης, είτε επί αιμορραγίας, είτε αμέσως μετά τη γέννηση [π.χ. κληρονομική ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, (Protein C, PC)] **(2D)**.
- Νεογνά με οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή άμεσου τύπου υπερχολερυθριναιμία.
- Νεογνά με μεταβολικά νοσήματα (π.χ. διαταραχή κύκλου ουρίας, γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία, οργανική οξυαιμία) **(GPS)**.
- Νεογνά που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή βιοψία και είναι γνωστό ότι έχουν διαταραχές πήξης **(GPS).**

**Πίνακας 4: Συνοπτικός πίνακας συστάσεων χορήγησης FFP στα νεογνά**

| **Σύσταση** | **Ισχύς σύστασης** | **Επίπεδο ένδειξης** |
|---|---|---|
| Δεν συστήνεται η χορήγηση FFP για τη διόρθωση διαταραχών πήξης σε νεογνά που δεν παρουσιάζουν αιμορραγία | 1 | C |
| Η χορήγηση FFP συστήνεται σε νεογνά με παθολογικό έλεγχο πήξης και με κλινικά σημαντική αιμορραγία (και μαζική απώλεια αίματος) | 2 | C |
| Η χορήγηση FFP συστήνεται σε ασταθή νεογνά με παθολογικό έλεγχο πήξης πριν από επέμβαση με κίνδυνο σημαντικής αιμορραγίας (πχ. νευροχειρουργικά, καρδιοθωρακικά, μεγάλα χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα- εντερική αναστόμωση, βιοψία ήπατος ή νεφρού) | 2 | C |
| Δεν συστήνεται η χορήγηση FFP για αντιμετώπιση σηψαιμίας | 1 | C |
| Η χορήγηση FFP συστήνεται σε νεογνά με ΔΕΠ, που παρουσιάζουν αιμορραγία | 2 | C |
| Η χορήγηση FFP συστήνεται για την πρώιμη αντιμετώπιση σοβαρής κληρονομικής ανεπάρκειας PC, αλλά προτιμάται συμπύκνωμα PC, όταν αυτό είναι διαθέσιμο | 2 | B |
| Συστήνεται η χορήγηση FFP για την αντιμετώπιση σοβαρής κληρονομικής ανεπάρκειας πρωτεΐνης S | 2 | C |
| Συστήνεται η χορήγηση FFP σε άλλες σπάνιες κληρονομικές ανεπάρκειες παραγόντων πήξης (V, VII, X, XI, XIII), όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος παράγοντας | 1 | B |
| Η χορήγηση FFP σε συμπτωματικό νεογνό με | 1 | C |

| | | |
|---|---|---|
| αιμορροφιλία μπορεί να είναι επωφελής | | |
| Σε σοβαρή αιμορραγία από ανεπάρκεια βιταμίνης Κ, η χορήγηση FFP μπορεί να είναι επωφελής | 1 | C |
| Δεν συστήνεται η χορήγηση FFP για την πρόληψη IVH | 1 | B |
| Δεν συστήνεται η χορήγηση FFP για έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου | 1 | A |
| Δεν συστήνεται η χορήγηση FFP για την αντιμετώπιση πολυκυτταραιμίας (μερική ΑΦΜ) | 1 | A |
| Σε νεογνά με ηπατική νόσο, η μετάγγιση με FFP συστήνεται σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή πριν από χειρουργικές επεμβάσεις | 2 | C |
| Προτείνεται η προσθήκη FFP στα υγρά προετοιμασίας (CPB prime) σε νεογνά (< 30 days) που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με CPB | 2 | C |
| Επί σοβαρής αιμορραγίας, συστήνεται η παρακολούθηση της πήξης κατά το χειρουργείο ώστε να αποφασιστεί η χορήγηση προϊόντων αίματος | 1 | B |
| Προτείνεται η χρησιμοποίηση θρομβοελαστογραφίας ως εναλλακτική μέθοδος ελέγχου πήξης διεγχειρητικά (μετά τον επαναθέρμανση και την πρωταμίνη), ή στη ΜΕΝΝ (για την αντιμετώπιση αιμορραγίας | 2 | B |

### 3.1.2. Ειδικές περιπτώσεις

**Α. Χορήγηση FFP σε κληρονομικές διαταραχές με ανεπάρκεια παραγόντων πήξης ή φυσικών αναστολέων πήξης**

Η χορήγηση FFP σε νεογνά με κληρονομική ανεπάρκεια παραγόντων πήξης ενδείκνυται σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή/και όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο σκεύασμα ανάλογου παράγοντα [74].

Η **αιμορροφιλία Α και Β** (συγγενής ανεπάρκεια των παραγόντων VIII και IX, αντίστοιχα) διαγιγνώσκονται συνήθως κατά τη νεογνική ηλικία. Η αντιμετώπισή τους βασίζεται στη χορήγηση των παραγόντων που λείπουν, όμως σε ένα συμπτωματικό νεογνό μπορεί να χορηγηθεί FFP, ως επείγουσα αντιμετώπιση, προκειμένου να περιοριστεί η αιμορραγία [91].

Η **κεραυνοβόλος πορφύρα** είναι μια επείγουσα κατάσταση στα νεογνά, που χαρακτηρίζεται από νεκρώσεις δέρματος και συνοδό ΔΕΠ. Μπορεί να αποτελεί την πρωταρχική κλινική εκδήλωση της σοβαρής ανεπάρκειας των πρωτεϊνών C ή S, που οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων PROC και PROS, αντίστοιχα [92, 93]. Αν και το συμπύκνωμα PC είναι η θεραπεία εκλογής σε ανεπάρκεια της

αντίστοιχης πρωτεΐνης, μπορεί να απαιτηθεί έγκαιρη χορήγηση FFP (15-20 ml/kg, ανά 8-12 ώρες) μέχρι την επιβεβαίωση της διάγνωσης και έως ότου είναι διαθέσιμο το συμπύκνωμα [94-96]. Στην ανεπάρκεια πρωτεΐνης S (Protein S, PS), η μόνη διαθέσιμη θεραπεία είναι η χορήγηση FFP [97].

**Σπάνιες διαταραχές πήξης**, όπως οι ανεπάρκειες των παραγόντων V, VII, X, XI, XIII, εκδηλώνονται στη νεογνική ηλικία μόνο όταν είναι σοβαρές. Η αντιμετώπισή τους στηρίζεται στη χορήγηση συμπυκνωμάτων των αντίστοιχων παραγόντων ή FFP, όταν τα συμπυκνώματα δεν είναι διαθέσιμα [91].

**Συστάσεις**

Χορήγηση FFP συστήνεται:

- Σε συμπωματικά νεογνά με αιμορροφιλία μπορεί να είναι επωφελής (**1C)**
- Για την πρώιμη αντιμετώπιση της σοβαρής κληρονομικής ανεπάρκειας PC. Η θεραπεία εκλογής όμως είναι το συμπύκνωμα PC, εάν αυτό είναι διαθέσιμο **(2B).**
- Για την αντιμετώπιση της σοβαρής κληρονομικής ανεπάρκειας PS **(2C)**
- Σε σπάνιες κληρονομικές ανεπάρκειες παραγόντων πήξης (V, VII, X, XI, XIII), όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος παράγοντας **(1B).**

**Β. Χορήγηση FFP σε νεογνά που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με καρδιοπνευμονική παράκαμψη ή εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη [Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)]**

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (Cardiopulmonary bypass, CPB) ή εξωσωματική οξυγόνωση δια μεμβράνης (ECMO), στα νεογνά, παρουσιάζουν σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας ή/και θρομβώσεων, λόγω αλληλεπιδράσεων μεταξύ των κυττάρων του αίματος, του αγγειακού επιθηλίου, και του κυκλώματος του CPB ή της ECMO, που οδηγούν σε διαταραχή της πήξης [98].

Η χρήση της θρομβοελαστογραφίας, κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, ως συμπληρωματικής εξέτασης του βασικού ελέγχου πήξης, σε νεογνά και μεγαλύτερα παιδιά, έχει βρεθεί ότι ελαττώνει τον αριθμό των μεταγγίσεων που χορηγούνται στη διάρκεια της επέμβασης ή κατά τη μετέπειτα νοσηλεία [99-102].

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για τη δημιουργία συστάσεων αναφορικά με τις μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων σε νεογνά που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με καρδιοπνευμονική παράκαμψη ή ECMO [95], ενώ για τη χορήγηση FFP υπάρχουν δημοσιευμένα βιβλιογραφικά δεδομένα [103, 104].

**Συστάσεις**

- Προτείνεται η προσθήκη FFP στα υγρά προετοιμασίας (CPB prime) σε νεογνά που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με CPB (**2C**) [105, 106].

- Με σοβαρή αιμορραγία στη διάρκεια του χειρουργείου. Η απόφαση για τη χορήγηση FFP πρέπει να γίνεται μετά από έλεγχο της πήξης **(1B**) [107].
- Προτείνεται η χρήση θρομβοελαστογραφίας, ως εναλλακτικής μεθόδου ελέγχου της πήξης, κατά το χειρουργείο, ή τη νοσηλεία στη ΜΕΝΝ **(2B)** [98, 106].

### 3.1.3. Χαρακτηριστικά FFP

- Το FFP παρασκευάζεται με κατάψυξη πλάσματος που λαμβάνεται είτε από μεμονωμένες μονάδες ολικού αίματος, είτε μέσω πλασμαφαίρεσης [6-8, 73].
- Περιέχει υψηλά επίπεδα διαλυτών παραγόντων πήξης, φυσικών αντιπηκτικών, και αναστολέων της ινωδόλυσης. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση των παραγόντων VIII, II, VII, V, IX, X, XI, XII και XIII, στο πλάσμα, είναι υψηλή (Πίνακας 5). Επιπλέον, περιέχονται υψηλά επίπεδα αλβουμίνης, ανοσοσφαιρινών και φυσικών αντιπηκτικών (PC PS), αντιθρομβίνης και αναστολέα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen Activator Inhibitor τύπου 1, PAI-1) [8, 9, 73].
- Το FFP για νεογνά και βρέφη με αφαίρεση λευκών, που διατίθεται στην Ελλάδα, είναι πλάσμα που έχει παραχθεί από ολικό αίμα και αποτελεί το βασικό προϊόν FFP στη χώρα μας.
- Οι αιμοληψίες ολικού αίματος, στις οποίες ο χρόνος λήψης υπερβαίνει τα 15 λεπτά, δεν είναι κατάλληλες για παραγωγή προϊόντων πλάσματος προς άμεση κλινική χρήση [6-9].
- Το πλάσμα πρέπει να διαχωρίζεται από το ολικό αίμα μετά την αιμοληψία και πριν την αποθήκευση των ερυθροκυττάρων στους 4$^{o}$C.
- Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις FVIII επιτυγχάνονται όταν το πλάσμα διαχωρίζεται σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά την φλεβοκέντηση και καταψύχεται ταχέως στους -25°C ή χαμηλότερα [6-9].
- Η μέθοδος παρασκευής FFP θα πρέπει να διασφαλίζει ότι το προϊόν έχει το μέγιστο επίπεδο ασταθών παραγόντων πήξης, με ελάχιστη κυτταρική επιμόλυνση. Η διαδικασία παρασκευής πρέπει να είναι επικυρωμένη, ώστε να διασφαλίζεται η τήρηση των καθορισμένων ορίων συγκέντρωσης του FVIII [6-9].
- Τα δείγματα που συλλέγονται για τον έλεγχο ποιότητας του FVIII θα πρέπει να προέρχονται από ισόποσο μείγμα FFP από ασκό ομάδας Ο και από ασκό άλλης, μη Ο ομάδας, λόγω της διαφοράς στα επίπεδα FVIII μεταξύ των ομάδων αίματος ΑΒΟ.
- Το FFP ιδανικά πρέπει να είναι αρνητικό για τα κλινικά σημαντικά μη αναμενόμενα αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα, καθώς και για τα αντι-Α και αντι-Β υψηλού τίτλου [ 6-9].
- Δεν απαιτείται εξέταση για αντισώματα CMV [6-9].
- Δεν απαιτείται ακτινοβόληση των μονάδων FFP [6-9].
- Το πλάσμα προτιμάται να προέρχεται από άνδρες δότες ή να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου των γυναικών δοτριών για αντισώματα HLA/HNA, ως μέτρο μείωσης του κινδύνου για TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury).

- Το χορηγούμενο πλάσμα πρέπει να είναι συμβατό με τον λήπτη (νεογνό) ως προς την ομάδα ABO.
- Η συμβατότητα ως προς τον παράγοντα Rhesus D δεν είναι απαραίτητη για τη χορήγηση FFP ή κρυοϊζήματος, διότι ο αριθμός των ερυθροκυττάρων που έχουν παραμείνει στο πλάσμα ή στο κρυοΐζημα είναι αμελητέος.

**Πίνακας 5. Περιεκτικότητα FFP σε παράγοντες πήξης**

| **Παράγοντας πήξης** | **Συγκέντρωση παραγόντων πήξης στο πλάσμα.** |
|---|---|
| I (Ινωδογόνο) | 100–160 mg/dL |
| II (Προθρομβίνη) | 0.5 |
| V | 0.1–0.3 |
| VII | 0.05–0.25 |
| VIII | 0.1–0.45 |
| IX | 0.1–0.4 |
| X | 0.1–0.25 |
| XI | 0.15–0.35 |
| XIII | 0.1–0.6 |
| vWF (Παράγοντας von Willebrand) | 0.25–0.6 |

### 3.1.4. Συντήρηση - αποθήκευση

- Το FFP πρέπει να αποθηκεύεται σε θερμοκρασία -25°C ή χαμηλότερη για μέγιστο χρονικό διάστημα 36 μηνών [6-9].
- Αν και η θερμοκρασία αποθήκευσης κάτω των -25°C βελτιώνει τη διατήρηση των ασταθών παραγόντων πήξης, οι χαμηλότερες θερμοκρασίες αυξάνουν την ευθραυστότητα του πλαστικού. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά το χειρισμό σε τέτοιες συσκευασίες [6-9].
- Το FFP πρέπει να αποψύχεται σε υδατόλουτρο ή σε άλλη συσκευή που έχει σχεδιαστεί για τον σκοπό αυτό, σύμφωνα με επικυρωμένη διαδικασία. Η βέλτιστη θερμοκρασία στην οποία πρέπει να αποψύχεται το πλάσμα είναι 37°C. Θερμοκρασίες μεταξύ 33°C και 37°C είναι επίσης αποδεκτές [6-9].
- Πρέπει να υπάρχουν πρωτόκολλα που να διασφαλίζουν ότι ο εξοπλισμός, που χρησιμοποιείται για την απόψυξη του πλάσματος, καθαρίζεται και συντηρείται τακτικά, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος βακτηριακής επιμόλυνσης. Μετά την απόψυξη και κατά τη χορήγηση, το πλάσμα πρέπει να ελέγχεται για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχει ορατό αδιάλυτο ίζημα και ο περιέκτης είναι άθικτος.

- Μετά την απόψυξη, το FFP δεν πρέπει να καταψυχθεί εκ νέου, και πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Εάν η καθυστέρηση στη χορήγηση είναι αναπόφευκτη, το πλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 4 ωρών, από την απόψυξη, εφόσον φυλάσσεται στους 22±2°C, ή έως και 24 ώρες εάν φυλάσσεται στους 4±2°C [6-9].
- Η μετάγγιση με FFP θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 4 ωρών από την έκθεση του FFP σε περιβάλλον μη ελεγχόμενης θερμοκρασίας [6-9].

### 3.1.5. Δόση και ρυθμός χορήγησης FFP σε νεογνά.

Ο συνήθως χορηγούμενος όγκος πλάσματος είναι 10-20 ml/kg. Όταν το FFP χορηγείται σε 60 λεπτά, τα επίπεδα των παραγόντων πήξης στο αίμα αυξάνουν περίπου κατά 20%, ποσοστό που υπερβαίνει αυτό που συνήθως απαιτείται (10%) για τη διόρθωση της πήξης [107]. Σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε 18 ευρωπαϊκές χώρες διαπιστώθηκε σημαντική διακύμανση στην πρακτική μεταξύ των ΜΕΝΝ ως προς τον όγκο του χορηγούμενου πλάσματος (από 10 έως 20 ml/kg στο 99% των μεταγγίσεων, μέσος όγκος χορήγησης 15 ml/kg), καθώς και στη διάρκεια της χορήγησης (από 30 λεπτά έως τέσσερις ώρες) [33].
Ο ακριβής όγκος και η διάρκεια χορήγησης FFP εξαρτώνται από την κλινική ένδειξη για την οποία χορηγείται το FFP. Ο αυξημένος όγκος και ρυθμός χορήγησης FFP μπορεί να αυξήσει ραγδαία τον ενδαγγειακό όγκο και να συμβάλει στην πρόκληση IVH [108].

**Συστάσεις:**

- Για τα πρώτα 15 λεπτά, το πλάσμα χορηγείται με ρυθμό 1 ml/kg/h. Συνιστάται επανεκτίμηση του νεογνού και εάν η χορήγηση πλάσματος είναι καλά ανεκτή, ο ρυθμός χορήγησης αυξάνεται. Συνήθης ρυθμός χορήγησης πλάσματος: 10 έως 20 ml/kg/h **(GPS)** [107-109].
- Σε νεογνά με ΔΕΠ και σοβαρή διαταραχή της πήξης (INR >2) χορηγούνται 10 ml/kg FFP σε μία ώρα. Μετά το τέλος της χορήγηση του FFP επανελέγχουμε τους χρόνους πήξης σε 1-2 ώρες **(1C)** [107, 110].
- Σε νεογνά με αιμορραγική νόσο λόγω **έλλειψης βιταμίνης Κ** χορηγείται FFP, 20 ml/kg και επαναλαμβάνεται η μέτρηση των χρόνων πήξης μετά από 24-48 ώρες **(1C)** [107, 110].
- Σε νεογνά με αιμορραγία λόγω **συγγενούς έλλειψης παραγόντων πήξης** χορηγούνται 15-25 ml/kg FFP για αύξηση της συγκέντρωσης των παραγόντων πήξης FVIII/FIX σε αιμοστατικά επίπεδα (**1C**) [107].
- Ανεπάρκεια PC: Έγκαιρη χορήγηση FFP (15-20 ml/kg, ανά 8-12 ώρες) μέχρι την επιβεβαίωση της διάγνωσης και μέχρι το συμπύκνωμα να είναι διαθέσιμο (**2B**).
- Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S: FFP, 10-15 ml/kg ανά 8–12 ώρες (**2C**).

### 3.1.6. Οδός χορήγησης FFP

Η χορήγηση FFP στα νεογνά:

- απαιτεί αυστηρή και σχολαστική τήρηση των κανόνων υγιεινής [87].
- πρέπει να διενεργείται με αντλίες έγχυσης ώστε να εξασφαλίζεται ο ακριβής ρυθμός χορήγησης ανά λεπτό.

Το FFP χορηγείται στη σωστή θερμοκρασία σώματος (36,5 $^{o}$C) [106].

Η χορήγηση FFP μπορεί να γίνει μέσω:

α. Περιφερικού φλεβικού καθετήρα, διαμέτρου 22-24gauge.

β. Καθετήρα ομφαλικής φλέβας, με ένα ή περισσότερους αυλούς.

γ. Καθετήρα Hickman.

Δεν χορηγείται **<u>ποτέ</u>** FFP μέσω PICC line λόγω του μικρού εύρους του αυλού του καθετήρα που αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας θρόμβων [111].

Σε περιπτώσεις που η χορήγηση FFP είναι επιβεβλημένη και είναι αδύνατη η εξασφάλιση άλλης οδού χορήγησης, το FFP μπορεί να χορηγηθεί μέσω καθετήρα ομφαλικής αρτηρίας, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού [111].

### 3.1.7. Συγχορήγηση FFP με φάρμακα ή παρεντερική χορήγηση υγρών

Δεν πρέπει να χορηγούνται FFP και φάρμακα ταυτόχρονα από την ίδια γραμμή, εκτός εάν χρησιμοποιούνται φλεβικοί καθετήρες πολλαπλών αυλών, οπότε έχει καθοριστεί ξεχωριστός αυλός για τη χορήγηση FFP και διαφορετικός αυλός για τη χορήγηση φαρμάκων ή των παρεντερικά χορηγούμενων υγρών. Σε καμιά περίπτωση δε θα πρέπει να προστίθεται η φαρμακευτική αγωγή στον ασκό χορήγησης FFP [111].

**Σύσταση**

- Δεν συγχορηγείται FFP με φάρμακα ή ενδοφλέβια υγρά μέσω του ιδίου αυλού **(GPS)**.

### 3.1.8. Χορήγηση φουροσεμίδης μετά το πέρας της μετάγγισης FFP

Η χορήγηση μίας δόσης 1mg/Kg φουροσεμίδης μετά τη μετάγγιση με FFP αποτελεί συχνή πρακτική προκειμένου να προληφθεί ο κίνδυνος υπερφόρτωσης του καρδιαγγειακού συστήματος του νεογνού με υγρά [33]. Εντούτοις, σχετικές μελέτες έχουν δείξει ελάχιστο έως ανύπαρκτο όφελος από τη χορήγηση φουροσεμίδης [112].

**Σύσταση:**

- Συστήνεται η εξατομικευμένη χορήγηση φουροσεμίδης σε νεογνά που μεταγγίζονται με FFP (εκτίμηση κλινικού οφέλους και πιθανών ηλεκτρολυτικών διαταραχών) **(GPS).**

## 3.2. Κρυοϊζημα

Το κρυοϊζημα είναι προϊόν του πλάσματος. Παράγεται από FFP που έχει γίνει λευκαφαίρεση. Παρασκευάζεται με διαχωρισμό των πρωτεϊνών του FFP, μέσω βραδείας απόψυξής του στους 1-6°C. Ακολουθεί συμπύκνωση και επαναιώρηση του ιζήματος των πρωτεϊνών σε μικρό όγκο πλάσματος (έως 40 ml), που στη συνέχεια καταψύχεται εκ νέου σε θερμοκρασία κάτω των -25ºC. Το κρυοϊζημα περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα ινωδογόνου, παράγοντα VIII, παράγοντα vonWillebrand, παράγοντα XIII και φιμπρονεκτίνης συγκριτικά με το πλάσμα [7, 110, 113].

### 3.2.1. Ενδείξεις χορήγησης κρυοϊζήματος σε νεογνά

Το κρυοϊζημα δεν απαιτεί περαιτέρω λευκαφαίρεση ή ακτινοβόληση [114, 115]. Η συγχορήγησή του με φυσιολογικό ορό είναι συμβατή [108], ενώ σε απόλυτη ανάγκη μπορεί να συγχορηγηθεί με FFP από την ίδια φλεβική γραμμή [116]. Συνολικά, η διαχείριση των χαμηλών επιπέδων ινωδογόνου είναι ίδια στα νεογνά, όπως και στα παιδιά. Η υποϊνωδογοναιμία στα νεογνά είναι πιθανότερο να είναι επίκτητη (δευτεροπαθώς λόγω ΔΕΠ ή ηπατικής δυσλειτουργίας) ωστόσο και η συγγενής μορφή της μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη νεογνική περίοδο. Κλασσικά, η κύρια χρήση του κρυοϊζήματος αφορά στην αποκατάσταση των πολύ χαμηλών επιπέδων ινωδογόνου.

**Συστάσεις**

- Να χορηγείται σε νεογνά με επίκτητη υποϊνωδογοναιμία λόγω ΔΕΠ ή σοβαρής ηπατικής νόσου (εξαιτίας ιογενούς λοίμωξης, μεταβολικού νοσήματος, νεοπλασίας) εάν συνυπάρχει σοβαρή αιμορραγία και τα επίπεδα ινωδογόνου είναι <0,8–1,0 g/L παρά τη χορήγηση αιμοπεταλίων και πλάσματος (**1B**) [113, 116-118].
- Η μετάγγιση με FFP προτιμάται έναντι της χορήγησης κρυοϊζήματος για την αντιμετώπιση της ΔΕΠ (**2C**).
- Να χορηγείται σε νεογνά με συγγενή υποϊνωδογοναιμία/δυσινωδογοναιμία, εάν συνυπάρχει ενεργός αιμορραγία ή πρόκειται να διενεργηθεί σοβαρό χειρουργείο (π.χ. ECMO, CBP) και τα επίπεδα ινωδογόνου είναι <1,0 g/L **(1B)** [113, 116, 118, 119].
- Σε σοβαρή αιμορραγία, εάν τα επίπεδα ινωδογόνου είναι <0,5 g/L, ή μειώνονται ραγδαία, συστήνεται η χορήγηση κρυοϊζήματος πριν τη χορήγηση FFP (**1B**) [113].
- Δεν ενδείκνυται η προληπτική χορήγηση σε μη αιμορραγούντα νεογνά με χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου, ακόμη και πριν από χειρουργική επέμβαση **(2C**).
- Το κρυοϊζημα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συγγενή υποϊνωδογοναιμία, εκτός εάν δεν είναι διαθέσιμο σκεύασμα συμπυκνωμένου ινωδογόνου (**GPS**).

### 3.2.2. Όγκος και διάρκεια χορήγησης κρυοϊζήματος

Στα νεογνά, ο όγκος χορήγησης κρυοϊζήματος είναι 5-10 ml/kg και η διάρκεια χορήγησης 30-60 min. Ο μέγιστος ρυθμός χορήγησης είναι 10 ml/kg/h [110, 113, 119].

**Συστάσεις**

Το κρυοΐζημα συστήνεται να χορηγείται στα νεογνά σε όγκο 5-10 ml/kg, με μέγιστο ρυθμό χορήγησης 10 ml/kg/h και η χορήγηση να ολοκληρώνεται 4-6 ώρες μετά την απόψυξή του **(GPS)** [110, 113,119].

Συστήνεται αργή χορήγηση του κρυοϊζήματος κατά τα πρώτα 15 λεπτά της μετάγγισης **(GPS)** [114]. Σε εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, η χορήγηση κρυοϊζήματος πρέπει να διακόπτεται.

## 4. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ

### 4.1. Εισαγωγή

Η θρομβοπενία είναι μία συνήθης αιμοστατική διαταραχή των πασχόντων νεογνών. Ως θρομβοπενία ορίζεται ο αριθμός αιμοπεταλίων $<150\times10^9$/L και παρατηρείται σε ποσοστό 1-4% στο σύνολο των νεογνών κατά τη γέννηση και 22-35% στα νεογνά που εισάγονται στις ΜΕΝΝ. Η επίπτωση της είναι αντιστρόφως ανάλογη της διάρκειας κύησης και μπορεί να φτάσει σε ποσοστό έως και 80% σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (ΒΓ <1000 γρ και διάρκεια κύησης <28 εβδομάδων) [120-123].

### 4.2. Γενικά

Η θρομβοπενία θεωρείται παράγοντας κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας και αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, κυρίως στα πολύ πρόωρα νεογνά. Η άποψη αυτή αποτέλεσε την αιτία καθιέρωσης, διεθνώς, της πρακτικής της προφυλακτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων σε νεογνά με θρομβοπενία χωρίς ενεργό αιμορραγία. Όμως, η πρακτική αυτή είναι αμφιλεγόμενη καθώς δεν έχει αποδειχτεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της θρομβοπενίας και της επίπτωσης της αιμορραγίας, ενώ οι μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι άλλοι παράγοντες, εκτός από τον αριθμό των αιμοπεταλίων, καθορίζουν τον κίνδυνο αιμορραγίας στα νεογνά [124, 125]. Αντίθετα, σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των μεταγγίσεων με αιμοπετάλια και της αυξημένης νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. [126-128].

Οι στρατηγικές μετάγγισης αιμοπεταλίων ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων χωρών, αλλά και μεταξύ των ΜΕΝΝ. Ήδη από το 1993, οι Andrew και συν., στην πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προφυλακτική χορήγηση αιμοπεταλίων σε πρόωρα νεογνά με ήπια θρομβοπενία, τις πρώτες 72 ώρες ζωής, δεν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επέκτασης της εγκεφαλικής αιμορραγίας. Έτσι, υιοθετήθηκε η χρήση του ορίου των $50\times10^9$/L, ως ασφαλούς κατώτερου ορίου προφυλακτικής μετάγγισης πρόωρων νεογνών χωρίς ενεργό αιμορραγία [129]. Να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των μεταγγίσεων στις Η.Π.Α χορηγείται προφυλακτικά σε νεογνά χωρίς ενεργό αιμορραγία με αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ $50\text{-}100\times10^9$/L [130].

Η πρόσφατα δημοσιευμένη πολυκεντρική RCT μελέτη (PlaNeT-2) μελέτησε 660 πρόωρα νεογνά (με μέση ΔΚ < 27 ΕΚ και μέσο ΒΓ 740 γρ) με θρομβοπενία, τα οποία τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες προκειμένου να μεταγγιστούν με αιμοπετάλια: α) με κατώτερα όρια αριθμού αιμοπεταλίων $<50\times10^9$/L ή β) $<25\times10^9$/L, αντίστοιχα [131]. Εντός 28 ημερών μετά την τυχαιοποίηση, περισσότεροι θάνατοι ή αιμορραγικά επεισόδια ή και τα δύο, παρατηρήθηκαν στα νεογνά που μεταγγίστηκαν με αιμοπετάλια $<50\times10^9$/L σε σύγκριση με εκείνα που μεταγγίστηκαν με αιμοπετάλια $<25\times10^9$/L.

Η δυνατότητα γενίκευσης και εφαρμογής των αποτελεσμάτων της μελέτης σε πάσχοντα πρόωρα νεογνά, συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρίσκονται στην πρώτη εβδομάδα ζωής και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας, ήταν από τα βασικά ερωτήματα που προέκυψαν από τη μελέτη PlaNeT-2. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης, τα αποτελέσματα της PlaNeT-2 παρέχουν ισχυρή ένδειξη ότι η χρήση του κατώτερου ορίου προφυλακτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων είναι ωφέλιμη και ασφαλής, ακόμη και για πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου [132]. Επιπλέον τα αποτελέσματα της μελέτης PlaNeT-2 φαίνεται να επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα προηγούμενων μελετών παρατήρησης στις οποίες περιγράφεται η ασθενής συσχέτιση της βαρύτητας της θρομβοπενίας και του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας, η έλλειψη αποτελεσματικότητας των μεταγγίσεων με αιμοπετάλια στην πρόληψη της αιμορραγίας στα νεογνά και η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων και της αύξησης της νεογνικής θνητότητας και νοσηρότητας [133-136].

### 4.2.1. Εμβρυϊκή και Νεογνική Αλλοάνοση Θρομβοπενία (Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia, FNAIT)

Η FNAIT αποτελεί την πιο συχνή αιτία θρομβοπενίας σε κατά τα άλλα υγιή νεογνά, με εκτιμώμενη επίπτωση 1/800 - 1/2000 κυήσεις [5, 137-140].

Η FNAIT προκύπτει από αλλομορφισμούς στα γονίδια που κωδικοποιούν αντιγονικούς επιτόπους στις πρωτεΐνες της επιφάνειας των αιμοπεταλίων. Οι αντιγονικές διαφορές μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη μητρικών αντισωμάτων έναντι πατρικών αντιγόνων που βρίσκονται στα αιμοπετάλια του εμβρύου, και να οδηγήσουν σε εμβρυϊκή ή νεογνική θρομβοπενία εάν μεταφερθούν μέσω του πλακούντα.

Η πιο κοινή αιτία της FNAIT σε μητέρες Ευρωπαϊκής καταγωγής, είναι τα αντί-HPA-1a ή 5b αιμοπεταλιακά αντισώματα, σε ποσοστό περίπου 90% συνολικά, τα οποία διέρχονται ενεργητικά τον πλακούντα. Η επακόλουθη οψωνινοποίηση των εμβρυικών αιμοπεταλίων οδηγεί στην καταστροφή τους προκαλώντας θρομβοπενία, ενώ σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, τα αντισώματα αυτά ίσως βλάπτουν και το ενδοθήλιο, αυξάνοντας και στις 2 περιπτώσεις τον κίνδυνο αιμορραγίας (κυρίως εγκεφαλικής) στο έμβρυο και στο νεογνό [123, 139, 140].

Όλες οι περιπτώσεις νεογνών με FNAIT ή ύποπτη FNAIT και θρομβοπενία μετά τη γέννηση πρέπει να αποτελούν αντικείμενο συμβουλευτικής και διερεύνησης από τους αιματολόγους.

### 4.3. Μέτρα για την ασφαλή χορήγηση των αιμοπεταλίων

Προϊόντα αιμοπεταλίων που διατίθενται για μετάγγιση σε νεογνά περιλαμβάνουν κυρίως τα παρακάτω:

- Δεξαμενοποιημένα αιμοπετάλια (Pooled Platelets): Παρασκευάζονται με την συνένωση αιμοπεταλίων από 4-6 αιμοδότες ολικού αίματος με την μέθοδο "πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια" ή με την μέθοδο του buffy coat. Το προϊόν είναι λευκαφαιρεμένο, με μέσο όγκο 300ml και διατηρείται για 5 ημέρες σε θερμοκρασία 24ºC σε ειδικό αναδευτήρα υπό συνεχή ανακίνηση.
- Αιμοπετάλια αφαίρεσης (Single Donor Platelets): Παρασκευάζονται από έναν δότη με την διαδικασία της αιμοπεταλιαφαίρεσης και για τον λόγο αυτόν είναι ο προτιμότερος τύπος προϊόντος για την μετάγγιση νεογνών (για τον περιορισμό της έκθεσης του νεογνού σε πολλαπλούς δότες). Το προϊόν είναι λευκαφαιρεμένο, με μέσο όγκο 300ml και διατηρείται για 5 ημέρες σε θερμοκρασία 24º C σε ειδικό αναδευτήρα υπό συνεχή ανακίνηση.
- Αιμοπετάλια από έναν δότη ολικού αίματος (αιμοπετάλια από τυχαίο δότη, Random Donor Platelets): Το προϊόν έχει μέσο όγκο 40 ml, κατά κανόνα δεν είναι λευκαφαιρεμένο, διατηρείται για 5 ημέρες σε θερμοκρασία 24º C σε ειδικό αναδευτήρα υπό συνεχή ανακίνηση και χορηγείται με φίλτρο λευκαφαίρεσης παρά την κλίνη του ασθενούς.
- Αιμοπετάλια αφαίρεσης, μετά από μείωση – αδρανοποίηση παθογόνων (Pathogen Reduction): Παρασκευάζονται από έναν δότη με την διαδικασία της αιμοπεταλιαφαίρεσης και ακολούθως υφίστανται επεξεργασία για αδρανοποίηση παθογόνων με εγκεκριμένη τεχνολογία αδρανοποίησης (Pathogen Reduction Technologies, PRT). Το προϊόν είναι λευκαφαιρεμένο, με μέσο όγκο 300ml και διατηρείται για 5 ημέρες σε θερμοκρασία 24º C σε ειδικό αναδευτήρα υπό συνεχή ανακίνηση. Το κύριο πλεονέκτημα των αιμοπεταλίων αφαίρεσης είναι η επαρκής συλλογή αιμοπεταλίων από ένα μόνο δότη και συνεπώς η μείωση του κινδύνου μετάδοσης λοιμώξεων και της επίπτωσης της αλλοευαισθητοποίησης.
- Κρυοσυντηρημένα αιμοπετάλια (Cryo): Είναι προϊόν που παρασκευάζεται με την κατάψυξη αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας κρυοσυντηρικό παράγοντα. Κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούνται δύο τεχνικές κρυοσυντήρησης: α) χρησιμοποιώντας DMSO (6%) ή β) χρησιμοποιώντας γλυκερόλη (5%). Καταψύχονται σε θερμοκρασία -80º C ή στους -150º C με αποθήκευση σε υγρό άζωτο για ένα έτος ή περισσότερο. Συνιστάται εφόσον πρόκειται να αποθηκευτούν για άνω του ενός έτους να καταψύχονται στη δεύτερη θερμοκρασία (-150º C). Πριν από τη χορήγηση, τα αιμοπετάλια αποψύχονται, πλένονται και επαναιωρούνται σε αυτόλογο πλάσμα ή σε ανάλογο προσθετικό διάλυμα. Η χρήση τους αφορά σε περιπτώσεις ανάγκης χορήγησης φαινοτυπημένων αιμοπεταλίων, όπως περιπτώσεις FNAIT. Τέτοιου τύπου προϊόντα είναι διαθέσιμα σε διάφορες χώρες, ενώ στη χώρα μας βρίσκονται υπό ανάπτυξη.

Για την ασφαλή χορήγηση αιμοπεταλίων, πρέπει να λαμβάνονται τα ακόλουθα μέτρα:

### 4.3.1. Ακτινοβόληση

Τα αιμοπετάλια θα πρέπει να ακτινοβολούνται για την αποφυγή της TA-GvHD λόγω των λεμφοκυττάρων που μπορεί να συνυπάρχουν [140, 141]. Η ακτινοβόληση βλάπτει

τους πυρήνες των λεμφοκυττάρων του δότη, έτσι ώστε να μην μπορούν να πολλαπλασιαστούν και να προκαλέσουν ανοσιακή απάντηση έναντι των κυττάρων του δέκτη. Παρόλο που πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η ακτινοβόληση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πρωτεϊνικές/μεταβολικές αλλαγές, η ακτινοβόληση με δόση <50 Gy δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων [142-144].

**Σύσταση**

- Τα αιμοπετάλια θα πρέπει να **ακτινοβολούνται όταν χορηγούνται ενδομήτρια** για τη θεραπεία της αλλοάνοσης θρομβοπενίας, ή χορηγούνται σε νεογνά και βρέφη που έχουν λάβει ενδομήτρια μετάγγιση ερυθρών ή αιμοπεταλίων έως και 6 μήνες μετά την πιθανή ημερομηνία τοκετού. (**1C**).
- Ακτινοβόληση των αιμοπεταλίων δεν χρειάζεται για τα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, εκτός αν χορηγούνται αιμοπετάλια από συγγενή πρώτου ή δευτέρου βαθμού (π.χ. όταν ο δότης είναι η μητέρα σε νεογνό με νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία) (**1C**) ή από δότη με κοινά HLA αντιγόνα με το λήπτη/δέκτη (**1B**).

### 4.3.2. Λευκαφαίρεση

Τα λευκοκύτταρα απομακρύνονται κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης μέσω φίλτρου. Σε αιμοπετάλια που προέρχονται από ολικό αίμα, η λευκαφαίρεση γίνεται πριν την αποθήκευσή τους.

Η λευκαφαίρεση έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα:

- Μείωση του κινδύνου ευαισθητοποίησης έναντι λευκοκυτταρικών αντιγόνων [141].
- Μείωση του κινδύνου μετάδοσης ιών που μεταδίδονται με τα λευκά αιμοσφαίρια, περιλαμβανομένου και του CMV [21, 145].
- Μείωση του κινδύνου εμφάνισης πυρετικής μη αιμολυτικής αντίδρασης.

**Σύσταση**

- Τα αιμοπετάλια που χορηγούνται σε νεογνά πρέπει να είναι λευκαφαιρεμένα (**1C**).

### 4.3.3. CMV αρνητικός δότης

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά με ΠΧΒΓ, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση λευκαφαιρεμένων προϊόντων αίματος από CMV οροαρνητικούς δότες ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη της μετάδοσης του CMV [17].

### 4.3.4. Επιλογή του δότη

Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται αιμοπετάλια από τυχαίο δότη. Στα νεογνά είναι επιθυμητά τα ΑΒΟ ταυτόσημα ή συμβατά αιμοπετάλια. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σχετικά με τη μετάγγιση ΑΒΟ μη συμβατών αιμοπεταλίων σε νεογνά· ως εκ τούτου, η επιλογή βασίζεται στα διαθέσιμα αποθέματα της εκάστοτε τράπεζας αίματος [146].

Σε νεογνά με γνωστή αλλοάνοση θρομβοπενία, χρησιμοποιούνται τα αιμοπετάλια της μητέρας που έχουν συλλεχθεί πριν τον τοκετό ή αιμοπετάλια από συμβατό δότη.
Τα αιμοπετάλια δεν εκφράζουν τα Rh αντιγόνα. Ωστόσο ακόμα και η μικρή ποσότητα ερυθρών που μπορεί να υπάρχει σε μια μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει Rh ευαισθητοποίηση σε έναν Rh αρνητικό δέκτη. Παρόλο που δεν υπάρχουν αναφορές για μια τέτοια επιπλοκή σε νεογνά, όταν είναι εφικτό τα Rh αρνητικά νεογνά θα πρέπει να λαμβάνουν αιμοπετάλια από Rh αρνητικό δότη. Αν ένα RhD αρνητικό νεογνό μεταγγισθεί με αιμοπετάλια RhD θετικού δότη, τότε ίσως θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο της χορήγησης anti- RhD ανοσοσφαιρίνης [147].

**Σύσταση**

- Συνιστάται η χορήγηση ABO ταυτόσημων ή συμβατών αιμοπεταλίων. Τα Rh αρνητικά νεογνά θα πρέπει να μεταγγίζονται με αιμοπετάλια από Rh αρνητικό δότη. Αν ένα RhD αρνητικό νεογνό μεταγγισθεί με αιμοπετάλια RhD θετικού δότη, τότε ίσως θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης anti-RhD ανοσοσφαιρίνης (**1C**).

### 4.3.5. Ειδικές περιπτώσεις

Για τα νεογνά με FNAIT χωρίς αιμορραγία, και χωρίς οικογενειακό ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας, το προτεινόμενο κατώτερο όριο μετάγγισης είναι αυτό των $25\times10^9$/l αιμοπεταλίων, το ίδιο με αυτό που συστήνεται για τα νεογνά χωρίς FNAIT, παρά το γεγονός ότι η σύσταση αυτή δεν βασίζεται σε ισχυρές ενδείξεις. Νεογνά με FNAIT και ιστορικό αδελφού με ενδοκράνια αιμορραγία μπορούν να μεταγγίζονται όταν έχουν αριθμό αιμοπεταλίων $<50\times10^9$/l.
Η μετάγγιση προτιμάται να γίνεται με αιμοπετάλια αρνητικά για τα αντιγόνα HPA-1a ή 5b και ακολούθως πρέπει να ελέγχεται η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Τα νεογνά πρέπει να ελέγχονται με υπερηχογράφημα εγκεφάλου για την πιθανότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας και επί εμφάνισής της να μεταγγίζονται με αιμοπετάλια ώστε να διατηρούν αριθμό αιμοπεταλίων 50-$100\times10^9$/l για το χρονικό διάστημα που θεωρείται ότι η αιμορραγία βρίσκεται σε εξέλιξη [5, 123].
Εάν αιμοπετάλια αρνητικά για τα αντιγόνα HPA-1a ή 5b δεν είναι διαθέσιμα ή αδυνατούν να αυξήσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων του νεογνού, τότε μπορούν να χορηγηθούν αιμοπετάλια τυχαίου δότη και/ή IgG ανοσοσφαιρίνη προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα μεταγγίσεων τις πρώτες 1-6 εβδομάδες από τη γέννηση, χρόνος που τυπικά διαρκεί αυτή η θρομβοπενία **(1C)** [123, 139, 140].

### 4.3.6. Όγκος και ρυθμός χορήγησης αιμοπεταλίων στα νεογνά

Ο συνήθης όγκος χορήγησης αιμοπεταλίων στα νεογνά είναι 10 έως 20 ml/kg (συνήθως 15 ml/kg). Η χορηγούμενη αυτή ποσότητα αντιστοιχεί στο 17% της ολικής ποσότητας αίματος σε πρόωρο νεογνό που ζυγίζει 1 kg. Ο χρόνος έγχυσης είναι 30-60 λεπτά. Ο μεγάλος μεταγγιζόμενος όγκος σε χρονική διάρκεια μίας ώρας και σε συνδυασμό με την ευθραυστότητα της αγγειοβριθούς βασικής στοιβάδας των

πρόωρων νεογνών ίσως αποτελούν παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ή επέκτασης της εγκεφαλικής αιμορραγίας στα πρόωρα νεογνά [140, 144]. Σε μελέτη των Dannaway και Noori που σύγκριναν τη χορήγηση αιμοπεταλίων σε 30 λεπτά έναντι 2 ωρών βρέθηκε ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων μετά τη μετάγγιση δεν επηρεάζεται από τη διάρκεια της μετάγγισης (30 λεπτά έναντι 2 ωρών) [148].

**Σύσταση**

Χορηγούμενος όγκος 10 ml/kg/, με ρυθμό 5 ml/kg/h, έγχυση σε 2-3 ώρες **(1B)** [149].

Απαιτούνται μεγάλες συγκριτικές μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ανοχή των όγκων μετάγγισης και των ρυθμών έγχυσης αιμοπεταλίων σε μη αιμορραγούντα νεογνά και να καθιερωθούν ενιαίες πρακτικές. Έχει προταθεί στη βιβλιογραφία η χρήση υπερσυμπυκνωμένων αιμοπεταλίων με ενθαρρυντικές ενδείξεις, άλλα δεν έχει προτυποποιηθεί κάποια συγκεκριμένη μέθοδος παρασκευής και χρήσης τους εκτός κλινικών μελετών [150].

### 4.3.7. Οδός χορήγησης αιμοπεταλίων

Δεν υπάρχουν αναφορές σε μελέτες όσον αφορά την προτιμότερη οδό χορήγησης των αιμοπεταλίων.

- Προτιμότερη θεωρείται η χορήγηση μέσω περιφερικής φλέβας.
- Να αποφεύγεται η χορήγηση μέσω αρτηριακής γραμμής.
- Να αποφεύγεται η χορήγηση μέσω ομφαλικού φλεβικού καθετήρα, όταν το άκρο του δεν βρίσκεται στη σωστή θέση, διότι υπάρχει κίνδυνος θρόμβωσης.

Για τη χορήγηση μέσω κεντρικών γραμμών, υπάρχει μία μελέτη στην οποία φαίνεται ότι η in vitro χορήγηση αιμοπεταλίων μέσω PICC line ή UVC (umbilical venous catheter) διπλού αυλού δεν υστερεί σε σχέση με τη χορήγηση μέσω περιφερικών καθετήρων, όσον αφορά στη συσσωμάτωση ή ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την απόφραξη της γραμμής [151].

**Συστάσεις μετάγγισης αιμοπεταλίων στα νεογνά (Πίνακας 6)**

- Πρόωρα νεογνά με πολύ σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<25\times10^9$/l) που δεν αιμορραγούν (συμπεριλαμβανομένων των νεογνών με FNAIT που δεν αιμορραγούν ή δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας) πρέπει να μεταγγίζονται με αιμοπετάλια παράλληλα με την αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας της θρομβοπενίας (**2C**).
- Νεογνά που δεν αιμορραγούν δεν πρέπει να μεταγγίζονται με αιμοπετάλια αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $>25\times10^9$/l (**1B**).
- Νεογνά που αιμορραγούν, νεογνά με διαταραχή πηκτικού μηχανισμού, νεογνά πριν από χειρουργικές επεμβάσεις, ή νεογνά με NAIT και οικογενειακό ιστορικό αδελφού με ενδοκράνια αιμορραγία, μπορούν να μεταγγίζονται όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $<50\times10^9$/l (**2C**).

- Νεογνά με εκδηλώσεις σοβαρής αιμορραγίας, ή αυτά που θα υποβληθούν σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση (π.χ. νευροχειρουργική) πρέπει να μεταγγίζονται εάν έχουν μέτρια θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<100\times10^9$/l (**2C**).
- Για τα πρόωρα νεογνά, συστήνεται μετάγγιση με όγκο αιμοπεταλίων 10 ml/kg (**1B**).
- Για τα πρόωρα νεογνά, συστήνεται η διάρκεια της μετάγγισης να είναι 2-3 ώρες, με ρυθμό χορήγησης που να μην υπερβαίνει τα 5 ml/kg/h (American Association of BloodBanks) (**1B**).
- Συστήνεται μετάγγιση αιμοπεταλίων από CMV οροαρνητικό δότη ή λευκαφαιρεμένων (CMV- ασφαλή), τα οποία είναι ABO-ταυτόσημα ή τουλάχιστον ABO-συμβατά **(GPS).**
- Συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση IgG ανοσοσφαιρίνης σε υποτροπή της NAIT όταν μεταγγίζονται αιμοπετάλια αρνητικά για τα αντιγόνα HPA-1a ή 5b ή όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα αιμοπετάλια ελεγμένα για τα συγκεκριμένα αντιγόνα (**1C**).

**Πίνακας 6: Συνοπτικός πίνακας συστάσεων χορήγησης αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) στα νεογνά**

| **Σύσταση** | **Ισχύς σύστασης** | **Επίπεδο ένδειξης** |
|---|---|---|
| **Αριθμός αιμοπεταλίων $<25\times10^9$/L** | | |
| Συστήνεται η χορήγηση **αιμοπεταλίων** σε πρόωρα νεογνά που δεν αιμορραγούν (συμπεριλαμβανομένων των νεογνών με FNAIT που δεν αιμορραγούν ή δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας) ταυτόχρονα με την προσπάθεια αντιμετώπισης της υποκείμενης αιτίας της θρομβοπενίας. | 2 | C |
| Δεν συστήνεται η χορήγηση **αιμοπεταλίων** σε νεογνά τα οποία δεν αιμορραγούν, αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $>25\times10^9$/L. | 1 | B |
| **Αριθμός αιμοπεταλίων $<50\times10^9$/L** | | |
| Συστήνεται η χορήγηση **αιμοπεταλίων** σε νεογνά<br>• που αιμορραγούν<br>• με διαταραχή πηκτικού μηχανισμού<br>• πριν από χειρουργικές επεμβάσεις<br>με FNAIT και συνυπάρχον οικογενειακό ιστορικ αδελφού με ενδοκράνια αιμορραγία | 2 | C |

| | | |
|---|---|---|
| Συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σε υποτροπή της FNAIT όταν μεταγγίζονται αιμοπετάλια αρνητικά για τα αντιγόνα HPA-1a ή 5b ή όταν δεν είναι διαθέσιμα αιμοπετάλια των οποίων έχουν ελεγχθεί τα αντιγόνα. | 1 | C |
| Συστήνεται μετάγγιση με όγκο αιμοπεταλίων 10 ml/kg και ρυθμό χορήγησης όχι μεγαλύτερο των 5 ml/kg/h. | 1 | B |
| Σύσταση για μετάγγιση αιμοπεταλίων σε χρόνο 2-3 ωρών. | 1 | B |
| Σύσταση για μετάγγιση με αιμοπετάλια μετά από αφαίρεση από ένα δότη, CMV-αρνητικά ή λευκαφαιρεμένα (CMV-safe) και ABO-ταυτόσημα ή τουλάχιστον ABO-συμβατά . | GPS | |

## 5. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

### 5.1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης νεογνών με ερυθροκύτταρα

**Α. Άμεσες επιπλοκές**

**1. Μη ανοσολογικός μηχανισμός**

- **Μεταβολικές διαταραχές**: Υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπογλυκαιμία. Αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας παρατηρείται όταν χορηγούνται ερυθρά:
    - στις τελευταίες μέρες πριν τη λήξη τους,
    - ή ακτινοβολημένα ερυθρά,
    - ή χορήγηση μεγάλου όγκου ερυθρών,
    - ή ταχεία χορήγηση,
    - ή διαταραχές νεφρικής λειτουργίας ή/και ελαττωμένης καρδιακής παροχής [152].
- **Λοιμώξεις** (βακτηριακές, ιογενείς, παρασιτικές). Αν και ο κίνδυνος μετάδοσης λοίμωξης με τη μετάγγιση είναι εξαιρετικά μικρός, οι συνέπειες μπορεί να είναι σοβαρές. Πρόληψη: αυστηρή τήρηση των συστάσεων επιλογής αιμοδοτών, προώθηση της εθελοντικής αιμοδοσίας (ειδικά για τις μεταγγίσεις νεογνών, τα προϊόντα αίματος που προέρχονται από συστηματικούς εθελοντές αιμοδότες αποτελούν την ιδανική επιλογή), αυστηρή τήρηση των πρωτοκόλλων συλλογής και αποθήκευσης των ερυθροκυττάρων, αποφυγή έκθεσης σε πολλαπλούς αιμοδότες (Paedipacks). Η χορήγηση προ-λευκαφαιρεμένων ερυθροκυττάρων μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης από CMV. Ο συνδυασμός με χορήγηση ερυθρών που λαμβάνονται από CMV-αρνητικούς δότες (δυστυχώς είναι πολύ δύσκολη η ανεύρεσή τους) πιθανώς προσφέρει επιπλέον όφελος [26].
- **Υπερφόρτωση όγκου (TACO)**. Εμφάνιση οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας λόγω υπερφόρτωσης όγκου και καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, συνήθως εντός 1-2 ωρών από την μετάγγιση. Αυξημένος κίνδυνος σε νεογνά με επηρεασμένη καρδιακή ή/και αναπνευστική λειτουργία, σε μεταγγίσεις μεγάλου όγκου και σε ταχείες μεταγγίσεις. Αντιμετώπιση: αναπνευστική υποστήριξη, χορήγηση διουρητικών. Η ανάγκη προφυλακτικής χορήγησης διουρητικών κατά την μετάγγιση πρέπει να εξατομικεύεται [153].

**2. Ανοσολογικής αιτιολογίας**

- **Οξεία αιμόλυση**. Σπάνια, συνήθως λόγω σφάλματος στην ταυτοποίηση του ασθενούς (π.χ. λάθος προσημειωμένο σωληνάριο). Εκδηλώνεται με αύξηση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης πλάσματος, αιμοσφαιρινουρία, υπερκαλιαιμία, οξέωση, και ΔΕΠ. Επί υποψίας, άμεση διακοπή της μετάγγισης, ενημέρωση

της ΝΥΑ, και εργαστηριακός έλεγχος (άμεση Coombs, γενική αίματος, χολερυθρίνη, stick ούρων και ορός για διασταύρωση). Αντιμετώπιση: υποστηρικτική. Έλεγχος προ μετάγγισης: Δείγμα αίματος από μητέρα και νεογνό για ABO/Rh και έλεγχος αλλοαντισωμάτων σε δείγμα αίματος της μητέρας, εάν είναι εφικτό. Ειδικά για το νεογνό, είναι εξαιρετικά σημαντική η λήψη δύο σωληναρίων για την τυποποίηση της ομάδας αίματος (**από δύο διαφορετικές αιμοληψίες)**, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λάθους [115].

- **Αλλεργικές αντιδράσεις**. Ήπιες, έως αιμοδυναμική αστάθεια. Αντιμετώπιση ανάλογα με τη βαρύτητα [154].
- **Πυρετική μη-αιμολυτική αντίδραση (FNHTR)**. Συνήθως ήπια, εμφανίζεται εντός 4 ωρών από την έναρξη της μετάγγισης. Χαρακτηρίζεται από αύξηση της θερμοκρασίας σώματος ≥38ºC (ή ≥1ºC από τη βασική θερμοκρασία σώματος) που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία. Μπορεί να συνοδεύεται από ρίγος. Η πιθανότητα εμφάνισης μειώνεται με χορήγηση λευκαφαιρεμένων (ιδανικά προ-αποθήκευσης) ερυθροκυττάρων. Αντιμετώπιση συμπωματική, αποκλεισμός άλλης αιτίας. Σε περιπτώσεις σοβαρής υποτροπιάζουσας FNHTR συνιστάται η χορήγηση λευκαφαιρεμένων και πλυμένων ερυθροκυττάρων [154, 155].
- **Οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με μετάγγιση (TRALI)**. Εμφάνιση οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σοβαρού βαθμού υποξαιμίας και αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθήσεων (μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα) εντός 6 ωρών από την μετάγγιση, με απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη οξέων πνευμονικών βλαβών, όπως υπερφόρτωση όγκου, καρδιοπάθεια, εισρόφηση, κλπ. Δυσχερής η διάγνωση στα νεογνά. Υποστηρικτική αντιμετώπιση. Συνήθως βελτίωση σε 48-72 ώρες [152].

Σε κάθε αντίδραση συμπληρώνεται λεπτομερώς το αντίστοιχο έντυπο, ειδοποιείται η αιμοδοσία, αποστέλλεται ο ασκός όπως είναι ακέραιος μαζί με τη συσκευή της μετάγγισης, καθώς και δείγματα αίματος του νεογνού αναλόγως του τύπου της αντίδρασης.

**Β. Όψιμες - Απώτερες επιπλοκές**

- **Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή σχετιζόμενη με μετάγγιση (TA-GvHD):** Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν νεογνά με συγγενή σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, ενδομήτρια μετάγγιση ή αφαιμαξομετάγγιση, ΠΧΒΓ πρόωρα, καθώς και νεογνά στα οποία χορηγείται μετάγγιση αίματος προερχόμενου από συγγενή (π.χ. μητέρα) ή HLA συμβατό δότη. Οι κλινικές εκδηλώσεις (εικόνα σηψαιμίας, δερματικό εξάνθημα, διάρροια, πανκυτταροπενία, διαταραχή ηπατικής λειτουργίας) συνήθως εμφανίζονται

αρκετές ημέρες μετά τη μετάγγιση. Πρόληψη με ακτινοβόληση των ερυθρών πριν χορηγηθούν [154].

- **Όψιμη αιμολυτική αντίδραση (delayed haemolytic transfusion reaction, DHTR): Α**νοσολογική αντίδραση οφειλόμενη σε ερυθροκυτταρικά αντισώματα έναντι των αντιγόνων των συστημάτων Kidd (συνηθέστερο αίτιο), Duffy, Kell, ή MNS. Συνήθως, εκδηλώνεται εντός 2 εβδομάδων (3-28 ημέρες) μετά τη μετάγγιση, με πυρέτιο, ίκτερο, και χαμηλότερη από την αναμενόμενη αιμοσφαιρίνη. Η αιμολυτική αντίδραση μπορεί να είναι ήπια και να μην διαγνωστεί [154].
- **Υπερφόρτωση με σίδηρο – Οξειδωτικό στρες**
- **Αύξηση νοσηρότητας ΠΧΒΓ προώρων νεογνών.** Οι μεταγγίσεις με ερυθροκύτταρα σε ΠΧΒΓ νεογνά ενοχοποιούνται ότι μέσω του οξειδωτικού στρες, αλλά και άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων όπως ΝΕΚ, ΒΠΔ, ΑτΠ, εγκεφαλική αιμορραγία, καθώς και τον κίνδυνο δυσμενούς νευροανάπτυξης ή θνητότητας [156-166]. Ωστόσο, η αιτιολογική συσχέτιση των ανωτέρω δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα. Στις 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (ΕΤΤΝΟ και ΤΟΡ) δεν καταγράφηκε διαφορά στη συχνότητα της ΝΕΚ, ΒΠΔ, ΑτΠ, εγκεφαλικής αιμορραγίας, ή στη θνητότητα, μεταξύ των ομάδων περιοριστικής και ελεύθερης στρατηγικής μεταγγίσεων ερυθροκυττάρων σε πρόωρα νεογνά [36, 37]. Εντούτοις, στη μελέτη ΤΟΡ, τόσο ο αριθμός των μεταγγίσεων, όσο και η συχνότητα της ΝΕΚ, ΒΠΔ, ΑτΠ, εγκεφαλικής αιμορραγίας, καθώς και η θνητότητα, ήταν σημαντικά μεγαλύτερα σε σύγκριση με τη μελέτη ΕΤΤΝΟ, εγείροντας κάποια ερωτηματικά ως προς το ρόλο των μεταγγίσεων. Μεγάλης κλίμακας, καλύτερα σχεδιασμένες, προοπτικές μελέτες είναι αναγκαίες για την περαιτέρω διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των μεταγγίσεων με ερυθροκύτταρα και της νοσηρότητας ή θνητότητας των ΠΧΒΓ προώρων νεογνών.

### 5.2. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης FFP στα νεογνά

Δεν είναι καλά τεκμηριωμένο το ποσοστό των επιπλοκών μετά από χορήγηση πλάσματος σε νεογνά που νοσηλεύονται στη ΜΕΝΝ. Πολλές από τις επιπλοκές μπορεί να υποεκτιμώνται λόγω της σοβαρής κατάστασης των νεογνών που χρειάζονται μετάγγιση με FFP. Τα συμπεράσματα προέρχονται από μελέτες που αναφέρονται κυρίως στους ενήλικες και λιγότερο στα παιδιά [22, 154].

Οι επιπλοκές της μετάγγισης FFP (όπως και των άλλων προϊόντων αίματος) ταξινομούνται ανάλογα με την παθογένειά τους σε ανοσολογικής ή μη ανοσολογικής αιτιολογίας, λοιμώδους ή μη λοιμώδους αιτιολογίας, και ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης σε άμεσες (από λεπτά έως και 24 ώρες) και απώτερες [167, 168].

Οι ανοσολογικές αντιδράσεις, άμεσες και απώτερες συμβαίνουν λόγω της ανοσολογικής απάντησης σε ποικίλα κυκλοφορούντα αντιγόνα [169]. Η βαρύτητά τους ποικίλει από ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις στις πρωτεΐνες του πλάσματος (1%), εμπύρετες μη αιμολυτικές αντιδράσεις (<1%), μέχρι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή όπως σοβαρή αιμόλυση, TRALI και TACO σε ποσοστό <1/100.000. Οι δύο τελευταίες αντιδράσεις, δύσκολα αναγνωρίζονται στα νεογνά. Εκδηλώνονται 2-6 ώρες μετά τη μετάγγιση, ενώ, σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, στους ενήλικες, εμφανίζουν υψηλή θνητότητα, έως και 10% [169].

Η μετάγγιση FFP είναι αιτία υπερφόρτωσης της συστηματικής κυκλοφορίας σε νεογνά που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία στα οποία προϋπάρχει πνευμονικό οίδημα, ενώ σπανιότερα προκαλεί μεταβολικές διαταραχές όπως υπασβεστιαιμία [107, 169].

Ο κίνδυνος λοίμωξης από τα συνήθως ελεγχόμενα παθογόνα όπως Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Human T-cell Lymphotropic Virus τύπου 1 και 2 (HTLVI/II) και σύφιλη είναι μεν απειροελάχιστος, αλλά υπαρκτός, και αφορά στη μετάδοση κατά τη διάρκεια του παραθύρου [170-173]. Τέλος ο κίνδυνος για τη νόσο Creutzfeldt–Jakob (CJD) είναι θεωρητικός [9].

Επίσης, ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης είναι αυξημένος έως και 10 φορές, και φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενος [174, 175].

Στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, η μετάγγιση με FFP αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πνευμονική αιμορραγία και αιμοδυναμικά σημαντικό Ανοικτό Αρτηριακό Πόρο [176, 177].

Τα νεογνά πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της μετάγγισης πλάσματος και η μετάγγιση πρέπει να διακόπτεται άμεσα επί υποψίας εμφάνισης αντίδρασης. Σε κάθε αντίδραση συμπληρώνεται λεπτομερώς το αντίστοιχο έντυπο, ειδοποιείται η αιμοδοσία και αποστέλλεται ο ασκός ακέραιος, μαζί με τη συσκευή της μετάγγισης. Απόλυτη αντένδειξη μετάγγισης με FFP αποτελεί η τεκμηριωμένη ανοσολογική αντίδραση σε αυτό. Η συγγενής ανεπάρκεια της IgA, με παρουσία αντί IgA αντισωμάτων, είναι αντένδειξη στους ενήλικες όμως δεν έχει περιγραφεί στα νεογνά [178].

Μετά το τέλος της μετάγγισης, χορηγούνται ταχέως 1-2ml N/S 0,9% και αφαιρείται η περιφερική φλεβική γραμμή, εάν δεν χρειάζεται. Οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται.

### 5.3.Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση κρυοϊζήματος στα νεογνά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση κρυοϊζήματος στα νεογνά δεν διαφέρουν από αυτές της μετάγγισης άλλων προϊόντων αίματος π.χ. μετάδοση λοιμώξεων (βακτηριακών ή ιογενών), υπερφόρτωση του κυκλοφορικού συστήματος, οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με τη μετάγγιση, αιμολυτική αντίδραση ή αντίδραση

υπερευαισθησίας λόγω μετάγγισης, κ.α. [110, 113, 179]. Η χορήγηση κρυοϊζήματος προκαλεί λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τη χορήγηση FFP [113].

### 5.4. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετάγγισης αιμοπεταλίων στα νεογνά

Υπάρχουν πλέον σαφείς κλινικές ενδείξεις για την πιθανότητα βλάβης που σχετίζεται με τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σε νεογνά, επιπλέον των ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανόν παρατηρούνται από τις μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών και FFP, οι οποίες έχουν αναφερθεί στα αντίστοιχα κεφάλαια.

Η αναπτυξιακή αναντιστοιχία μεταξύ των υπεραντιδραστικών αιμοπεταλίων των ενηλίκων και των υποαντιδραστικών αιμοπεταλίων των μεταγγιζόμενων νεογνών, σε συνδυασμό με τον υψηλό αιματοκρίτη και τα αυξημένα επίπεδα μέσου όγκου ερυθροκυττάρων (Mean Corpusclular Volume, MCV) και παράγοντα von Willebrand (vWF) στα νεογνά, προάγει ένα προθρομβωτικό φαινότυπο [180, 181].

Επίσης, είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα αιμοπετάλια, εκτός από τον κύριο ρόλο τους στην πήξη, συμμετέχουν και σε άλλες in vivo διεργασίες όπως στην αγγειογένεση, αύξηση και μετάσταση όγκων, επούλωση τραυμάτων, ανοσολογική απάντηση και φλεγμονή [182].

Τέλος, οι ανώριμοι πνεύμονες των πρόωρων νεογνών, με το πλούσιο δίκτυο τριχοειδών και τα άφθονα κύτταρα του ανοσοποιητικού, ενδεχομένως είναι ευάλωτοι στην προφλεγμονώδη βλάβη που προκαλείται από βιοδραστικά συστατικά των μεταγγιζόμενων αιμοπεταλίων [183]. Είναι πιθανόν, λοιπόν, ότι σε κάποιο βαθμό η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, στις οποίες εφαρμόστηκε πιο “ελεύθερη” πρακτική μεταγγίσεων αιμοπεταλίων, θα μπορούσαν να σχετίζονται με επιβλαβείς, μη αιμοστατικές, επιδράσεις των αιμοπεταλίων, όπως έδειξαν και τα αποτελέσματα της PlaNeT-2 (αυξημένη επίπτωση βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας στην ομάδα με όριο μετάγγισης αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9$/L) [131].

Φαίνεται ότι όλα τα πρόωρα νεογνά χωρίς ενεργό αιμορραγία, και ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου και τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, ωφελούνται από το κατώτερο όριο μετάγγισης αιμοπεταλίων ($<25\times10^9$/L), με εξαίρεση τα νεογνά με ιστορικό πρόσφατης μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής αιμορραγίας, ή τα νεογνά που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, καθώς και εκείνα με αλλοάνοση θρομβοπενία [132].

## 6. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

### 6.1. Συγκατάθεση

Η συγκατάθεση των γονέων/κηδεμόνων για τη χορήγηση προϊόντων αίματος είναι ένα από τα ζητήματα που αντιμετωπίζονται με διαφορετικό τρόπο στις διάφορες χώρες, αλλά ακόμα και στις ΜΕΝΝ της ίδιας χώρας [33].

Η συγκατάθεση μπορεί να δίνεται είτε εγγράφως, είτε κατόπιν τηλεφωνικής ενημέρωσης των γονέων και στη συνέχεια να καταγράφεται στον ιατρικό φάκελο. Αν πρόκειται να λάβει το νεογνό περισσότερες από μία μεταγγίσεις, αρκεί οι γονείς να δώσουν τη συγκατάθεσή τους την πρώτη φορά.

Σε επείγουσες καταστάσεις, απειλητικές για τη ζωή, αλλά και μη επείγουσες καταστάσεις, όπου δεν είναι δυνατή η λήψη συγκατάθεσης (π.χ. θρησκευτικές πεποιθήσεις γονέα ή κηδεμόνα, αδυναμία τηλεφωνικής επικοινωνίας, ή αδυναμία του γονέα να κατανοήσει την αναγκαιότητα της μετάγγισης) η μετάγγιση γίνεται και καταγράφονται στον ιατρικό φάκελο αναλυτικά:

α. Η νόσος του νεογνού που είναι απειλητική για τη ζωή του

β. Οι λόγοι για τους οποίους ο θεράπων ιατρός πιστεύει ότι είναι απαραίτητη για την καλύτερη δυνατή έκβαση του νεογνού

γ. Η συμβατότητα του προϊόντος αίματος που θα χορηγηθεί με το αίμα του νεογνού

δ. Η συζήτηση που έχει γίνει με τους γονείς/κηδεμόνες όσον αφορά στο κλινικό όφελος και τους κινδύνους της μετάγγισης, και οι απαντήσεις που έδωσαν οι θεράποντες ιατροί στα ερωτήματα και τις αμφιβολίες των γονέων/κηδεμόνων

ε. Η αναγκαιότητα της επείγουσας χορήγησης του προϊόντος αίματος και η αδυναμία αναβολής της μέχρι τη λήψη συγκατάθεσης.

**Σύσταση**

1. Οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη μετάγγισης προϊόντων αίματος, ως μέρος της θεραπείας του νεογνού. Η συγκατάθεση τους θα πρέπει να καταγράφεται στον ιατρικό φάκελο.

2. Σε αδυναμία/άρνηση λήψης συγκατάθεσης η χορήγηση του προϊόντος αίματος μπορεί να γίνει, αλλά θα πρέπει να καταγράφονται στον ιατρικό φάκελο οι λόγοι που καθιστούν αναγκαία την επείγουσα χορήγηση του προϊόντος αίματος και την αδυναμία αναβολής της χορήγησης μέχρι τη λήψη συγκατάθεσης.

### 6.2.Συμπλήρωση εντύπου μετάγγισης προς την αιμοδοσία

Το έντυπο με το οποίο υποβάλλεται, προς την αιμοδοσία, το αίτημα για αποστολή προϊόντων αίματος για μετάγγιση νεογνού, θα πρέπει να είναι ενυπόγραφο και να συμπληρώνεται σχολαστικά από το θεράποντα ιατρό.

### 6.3.Έλεγχος του προϊόντος αίματος που πρόκειται να χορηγηθεί

Πρέπει να γίνει ταυτοποίηση των στοιχείων που αναγράφονται στον ασκό του προϊόντος αίματος που αποστέλλεται από την αιμοδοσία με τα στοιχεία του νεογνού που πρόκειται να μεταγγιστεί. Επιβεβαιώνεται ο έλεγχος συμβατότητας, καταγράφεται ο αριθμός που αναγράφεται στον ασκό και ελέγχεται η ημερομηνία λήξης του, καθώς και αν τα στοιχεία του είναι σύμφωνα με το υποβληθέν αίτημα (π.χ. έλεγχος συμβατότητας και έλεγχος λοιμώξεων). Γίνεται επισκόπηση του ασκού για τυχόν ύπαρξη θρόμβων, ασυνήθιστων δυσχρωμιών και διαφυγή περιεχομένου από τα τοιχώματα. Εάν διαπιστωθεί οτιδήποτε από τα παραπάνω, ο ασκός θα πρέπει να επιστραφεί στην αιμοδοσία.

### 6.4. Δείγματα προμεταγγισιακού ελέγχου

Για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια η μετάγγιση οποιουδήποτε προϊόντος, είναι απαραίτητο να προηγείται έλεγχος που περιλαμβάνει κατ' ελάχιστον τα παρακάτω.

**Από το νεογνό:**

- Τα δείγματα αίματος θα χρησιμοποιηθούν:
    1. Για τυποποίηση ΑΒΟ και Rhesus. Όταν διενεργείται για πρώτη φορά τυποποίηση απαιτούνται δύο δείγματα αίματος σε σωληνάρια με EDTA από διαφορετικές αιμοληψίες. Το αίμα στο ένα δείγμα μπορεί να προέρχεται από τον ομφάλιο λώρο.
    2. Για διενέργεια άμεσης Coombs
    3. Για δοκιμασία ανίχνευσης μη αναμενόμενων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στο πλάσμα του νεογνού (έμμεση Coombs – screening test), σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμο δείγμα αίματος της μητέρας.

**Από τη μητέρα:**

Απαιτείται έλεγχος όταν η άμεση Coombs του νεογνού είναι θετική, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη αντισωμάτων που στρέφονται έναντι των ερυθρών αιμοσφαιρίων του νεογνού, ή/και συνυπάρχουν ενδείξεις αιμόλυσης στον εργαστηριακό έλεγχο του νεογνού (αναιμία, ίκτερος, κλπ). Στις περιπτώσεις αυτές, θα πρέπει να διερευνηθεί η πιθανότητα Αιμολυτικής Νόσου του Νεογνού. Επομένως, είναι σημαντικό να τυποποιηθεί η ομάδα αίματος ΑΒΟ της μητέρας και να γίνει εξέταση για τυχόν μη αναμενόμενα ερυθροκυτταρικά αντισώματα (πχ αντι-D, αντι-c, κλπ) στον ορό της. Λαμβάνονται:

- Δείγμα σε σωληνάριο με EDTA για την τυποποίηση ΑΒΟ και Rhesus
- Δείγμα σε σωληνάριο χωρίς αντιπηκτικό ή gel (πήγμα):

1. Για την ανίχνευση και ταυτοποίηση μη αναμενόμενων ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων στον ορό της μητέρας (έμμεση Coombs)
2. Για τη διενέργεια δοκιμασίας συμβατότητας και με τον ορό της μητέρας, σε περιπτώσεις ABO ασυμβατότητας, ή θετικής έμμεσης Coombs της μητέρας

### 6.5.Δείγματα για τη διενέργεια δοκιμασίας συμβατότητας

Δοκιμασία συμβατότητας (διασταύρωση) απαιτείται μόνο για τη μετάγγιση ερυθρών. Για τη μετάγγιση πλάσματος ή αιμοπεταλίων είναι αρκετή η τυποποίηση της ομάδας αίματος ABO.

- Εάν ο προμεταγγισιακός έλεγχος είναι αρνητικός για την ύπαρξη μητρικών αντισωμάτων, δεν απαιτείται κανένα επιπλέον δείγμα αίματος για διασταύρωση πριν την μετάγγιση έως την ηλικία των 4 μηνών.
  Η πρακτική αυτή χρησιμοποιείται ευρέως, καθώς λόγω της ανωριμότητας του ανοσοποιητικού τους συστήματος, τα νεογνά, κατά κανόνα, δεν αναπτύσσουν ερυθροκυτταρικά αντισώματα [2, 8, 22, 72].
- Εάν ο προμεταγγισιακός έλεγχος είναι θετικός για την ύπαρξη μητρικών αντισωμάτων, απαιτούνται νέα δείγματα αίματος έως την απομάκρυνση του αντισώματος από την κυκλοφορία του νεογνού (από εβδομάδες έως και μήνες). Στο ίδιο χρονικό διάστημα, η δοκιμασία συμβατότητας ιδανικά διενεργείται και με τον ορό της μητέρας.
- Νέο δείγμα αίματος από το νεογνό για έλεγχο συμβατότητας απαιτείται εάν ζητηθεί από την ΝΥΑ για αποσαφήνιση αδιευκρίνιστου ή μη αναμενόμενου αποτελέσματος, και πάντοτε:
  1. Μετά από αφαιμαξομετάγγιση.
  2. Μετά από μεγάλου όγκου μετάγγιση ερυθρών.
  3. Μετά από αντίδραση σε μετάγγιση.

## 7. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ

Πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της μετάγγισης των νεογνών θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά τους σημεία, πιθανή εκδήλωση πυρετού- εξανθήματος-έμετου και τυχόν ερύθημα ή οίδημα στο σημείο εισόδου του φλεβοκαθετήρα. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στα πρώτα 15 λεπτά από την έναρξη της μετάγγισης.

**Συστάσεις**

- **Καταγραφή ζωτικών σημείων (θερμοκρασία, καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα, αρτηριακή πίεση, κορεσμός $O_2$) στους ακόλουθους χρόνους: (1D)**
  - πριν την έναρξη της μετάγγισης
  - 15 λεπτά μετά την έναρξη
  - στη συνέχεια ανά 1 ώρα, έως ότου ολοκληρωθεί η μετάγγιση
  - ακολούθως ανά 4ωρο, για 24 ώρες μετά τη μετάγγιση
- **Επί υποψίας οξείας αντίδρασης σε μετάγγιση: (1D)**
  - Διακοπή της μετάγγισης
  - Έλεγχος ζωτικών σημείων ($SatO_2$, σφύξεις, αναπνοές, αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία)
  - Διατήρηση ενδοφλέβιας οδού
  - Αντιμετώπιση ασθενούς
  - Έλεγχος ταυτοποίησης της χορηγούμενης μονάδας ερυθροκυττάρων και του ασθενούς
  - Ενημέρωση ΝΥΑ
  - Εργαστηριακός έλεγχος (αναλόγως ενδείξεων): γενική αίματος, ηπατική και νεφρική λειτουργία, ηλεκτρολύτες ορού, άμεση Coombs, αέρια αρτηριακού αίματος, stick ούρων, έλεγχος πήξης, καλλιέργεια αίματος
  - Ακτινογραφία θώρακος, σε εμφάνιση ή επιδείνωση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό
  - Αποστολή της μονάδας ερυθροκυττάρων (ακόμα και κενής) στη ΝΥΑ
  - Λεπτομερής συμπλήρωση του ειδικού εντύπου ανεπιθύμητων αντιδράσεων και αποστολή στην ΝΥΑ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Venkatesh V, Khan R, Curley A, et al. How we decide when a neonate needs a transfusion. Br J Haematol. 2013;160(4):421–33.
2. McKenney WM. Understanding the neonatal immune system: high risk for infection. Crit Care Nurse. 2001;21(6):35–47.
3. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and limitations of the neonatal immune system. Front Pediatr. 2020;8:5.
4. Albrecht M, Arck PC. Vertically transferred immunity in neonates: mothers, mechanisms and mediators. Front Immunol. 2020;11:555.
5. Stam W, Wachholz GE, de Pereda JM, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current pathophysiological insights and perspectives for future diagnostics and treatment. Blood Rev. 2023;59:101038. doi:10.1016/j.blre.2022.101038
6. EDQM Europe Co. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 21st ed. Strasbourg (France): European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM); 2023.
7. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Guidelines for the Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services in the UK [Internet]. [cited 2024 Aug]. Available from: https://www.transfusionguidelines.org/red-book/chapter-7-specifications-for-blood-components
8. Goel R, Punzalan R, Wong E. Neonatal and pediatric transfusion practice. In: Cohn C, Delaney M, Johnson S, Katz L, Schwartz J, editors. AABB technical manual. 21st ed. Bethesda (MD): AABB; 2023. p. 729–62.
9. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol. 2016;175:784–828.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924–26.
11. Dewidar O, Lotfi T, Langendam WM, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. BMJ Evid Based Med. 2022 Apr 15;28(3):189–96. doi:10.1136/bmjebm-2022-111962.
12. Galal SA. Therapeutic techniques. Selection of blood components for neonatal transfusion. NeoReviews. 2005;6:c351–5.
13. Fergusson D, Hébert PC, Lee SK, et al. Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. JAMA. 2003;289(15):1950–56.
14. Dos Santos AM, Trindade CE. Red blood cell transfusions on the neonate. NeoReviews. 2011;12:c13–9.
15. Kim DH. Transfusion practice in neonates. Korean J Pediatr. 2018;61(9):265–70.
16. SaBTO. Cytomegalovirus Tested Blood Components – Position Statement. Issue date: 2012. UK: Department of Health. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7c2f25e5274a1f5cc7657a/dh_133086.pdf

17. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, 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):1054–62.
18. Ziemann M, Heuft HG, Frank K, et al. Window period donations during primary cytomegalovirus infection and risk of transfusion-transmitted infections. Transfusion. 2013;53(5):1088–94.
19. Delaney M, Mayock D, Knezevic A, et al. Postnatal cytomegalovirus infection: a pilot comparative effectiveness study of transfusion safety using leukoreduced-only transfusion strategy. Transfusion. 2016;56(8):1945–50.
20. National Blood Authority (Australia). Patient blood management guidelines: module 6 – neonatal and paediatrics. Canberra (Australia): National Blood Authority; 2016 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.blood.gov.au/module-6-neonatal-and-paediatrics-patient-blood-management-guidelines
21. Patel RM, Josephson CD. Neonatal transfusion. In: Gleason CA, Juul SE, editors. Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2018. p. 1180–6.
22. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. Clin Lab Med. 2021 Mar;41(1):15–34.
23. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. Br J Haematol. 2020;191:704–24. doi:10.1111/bjh.17015.
24. Cardigan R, New HV, Tinegate H, et al. Washed red cells: theory and practice. Vox Sang. 2020;115(8):606–16. doi:10.1111/vox.12971.
25. Crawford TM, Andersen CC, Hodyl NA, et al. The contribution of red blood cell transfusion to neonatal morbidity and mortality. J Paediatr Child Health. 2019;55(4):387–92. doi:10.1111/jpc.14402.
26. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, et al. Neonatal red blood cell transfusion. Vox Sang. 2021;116:366–78.
27. Luban NL, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions. Transfusion. 1991;31(3):229–35.
28. Lau W. Neonatal and pediatric transfusion. In: Clinical guide to transfusion. [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/neonatal-and-pediatric-transfusion
29. Bell EF. Red cell transfusion thresholds for preterm infants: finally some answers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2022;107:126–30.
30. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. J Pediatr. 2000;136:220–24.
31. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, et al. Red blood cell transfusion and clinical outcomes in extremely low birth weight preterm infants. Pediatr Neonatol. 2017;58:216–22.
32. Chock VY, Kirpalani H, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Tissue oxygenation changes after transfusion and outcomes in preterm infants: a secondary near-infrared spectroscopy study of the transfusion of prematures randomized clinical trial (TOP NIRS). JAMA Netw Open. 2023;6(9):e2334889.

33. Scrivens A, Reibel NJ, Heeger L, et al; Neonatal Transfusion Network. Survey of transfusion practices in preterm infants in Europe. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023;108:360–66.
34. Deschmann E, Dame C, Sola-Visner MC, et al; Neonatal Transfusion Network. Clinical practice guideline for red blood cell transfusion thresholds in very preterm neonates. JAMA Netw Open. 2024;7:e2417431.
35. Kirpalani H, Whyte KR, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr. 2006 Sep;149(3):301–7.
36. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. N Engl J Med. 2020;383:2639–51.
37. Franz AR, Engel C, Bassler D, 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;324:560–70.
38. Swiss Society of Neonatology. Red blood cell transfusions in the newborn. Version: 09/2021 [Internet]. [cited 2024 Jul 1]. Available from: https://www.neonet.ch/application/files/1516/3801/8209/Guidelines_Red_Blood_Cell_Transfusions.pdf
39. Fuchs A, Disma N, Virág K, Ulmer F, Habre W, de Graaff JC, Riva T; NECTARINE Group of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Clinical Trial Network. Peri-operative red blood cell transfusion in neonates and infants: Neonate and Children Audit of Anaesthesia Practice in Europe: a prospective European multicentre observational study. Eur J Anaesthesiol. 2022;39:252–60.
40. Whyte RK, Jefferies AL; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Red blood cell transfusion in newborn infants. Paediatr Child Health. 2014;19:213–22.
41. Sloan SR. Neonatal transfusion review. Paediatr Anaesth. 2011;21:25-30.
42. Andrews J, Clarke G. Perinatal issues in transfusion practice. In: Cohn C, Delaney M, Johnson S, Katz L, Schwartz J, editors. AABB Technical Manual. 21st ed. Bethesda, MD: AABB; 2023. p. 709-728.
43. Craven P, Davis J. Clinical guideline – blood administration in neonates. HNEkidshealth. Published online Sep 2020 [cited 2024 Jul]. Available from: https://www.hnekidshealth.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0011/422498/HNELHD_CG_20_45_Blood_Administration_in_Neonates.pdf
44. Harris AM, Atterbury CLJ, Chaffe B, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the administration of blood components. [Internet]. Published Dec 2012 [cited 2024 Jul]. Available from: https://b-s-h.org.uk/media/5152/admin_blood_components-BCSH-05012010.pdf
45. Paul DA, Leef KH, Locke RG, et al. Transfusion volume in infants with very low birth weight: a randomized trial of 10 versus 20 mL/kg. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(1):43–46.
46. Wong H, Connelly R, Day A, et al. A comparison of high and standard blood transfusion volumes in premature infants: transfusion volumes in premature infants. Acta Paediatr. 2007;94:624–25.

47. Nos Y, Tamai H, Shimada S, et al. Haemodynamic effects of differing blood transfusion rates in infants less than 1500 g. J Paediatr Child Health. 1996;32:177–82.
48. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? Transfusion. 2010;50:1106–11.
49. Dang D, Gu X, Jiang S, et al; Chinese Neonatal Network (CHNN). RBC transfusion and necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a multicenter observational study. Sci Rep. 2024;14:14345.
50. Sharma R, Kraemer DF, Torrazza RM, et al. Packed red blood cell transfusion is not associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants. J Perinatol. 2014;34:858–62.
51. Yeo KT, Kong JY, Sasi A, et al. Stopping enteral feeds for prevention of transfusion-associated necrotising enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(10):CD012888.
52. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review. Adv Nutr. 2017;8:764–69.
53. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. Pediatrics. 2012;129:529–40.
54. Gale C, Modi N, Jawad S, et al. The WHEAT pilot trial—With Holding Enteral feeds Around packed red cell Transfusion to prevent necrotising enterocolitis in preterm neonates: a multicentre, electronic patient record (EPR), randomised controlled point-of-care pilot trial. BMJ Open. 2019;9:e033543.
55. Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, Bekker V, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34:2660-2665.
56. Holzapfel LF, Rysavy MA, Bell EF. Red blood cell transfusion thresholds for anemia of prematurity. Neoreviews. 2023;24:e370-e376.
57. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, et al. Anemia of prematurity: how low is too low? J Perinatol. 2021;41:1244-1257.
58. Rabe H, Gyte GM, Diaz-Rossello JL, et al. 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.
59. Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 684: Delayed umbilical cord clamping after birth. Obstet Gynecol. 2017;129:e5-e10.
60. Andersson O, Domellof M, Andersson D, et al. Effect of delayed vs early umbilical cord clamping on iron status and neurodevelopment at age 12 months: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2014;168:547-554.
61. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;218:1-18.
62. Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, et al. Enteral iron supplementation in preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1):e2022057092I.

63. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies. Nutr Rev. 2019;77:865-877.
64. Patel RM, Knezevic A, Yang J, 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.
65. Trevino-Baez JD, Briones-Lara E, Alamillo-Velazquez J, et al. Multiple red blood cell transfusions and iron overload in very low birthweight infants. Vox Sang. 2017;112:453-458.
66. Park SH, Kim HM. The iron status of very low birth weight infants receiving multiple erythrocyte transfusions during hospitalization in the neonatal intensive care unit. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2015;18:100-107.
67. Alm S, Stoltz Sjöström E, Nilsson Sommar J, et al. Erythrocyte transfusions increased the risk of elevated serum ferritin in very low birthweight infants and were associated with altered longitudinal growth. Acta Paediatr. 2020;109:1354-1360.
68. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76:248-268.
69. Stainsby D, Jones H, Wells AW, et al.; SHOT Steering Group. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the Serious Hazards of Transfusion scheme 1996-2005. Br J Haematol. 2008;141:73-79.
70. Renzaho AM, Husser E, Polonsky M. Should blood donors be routinely screened for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency? A systematic review of clinical studies focusing on patients transfused with glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient red cells. *Transfus Med Rev*. 2014;28(1):7-17.
71. Samanta S, Kumar P, Kishore SS, et al. Donor blood glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency reduces the efficacy of exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2009;123(1):e96-100.
72. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics. 2022;150(3):e2022058859
73. Davenport P, Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. Front Pediatr. 2021;9:627715.
74. Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh frozen plasma administration in the neonatal intensive care unit: evidence-based guidelines. Clin Perinatol. 2015;42(3):639-650.
75. Motta M, Del Vecchio A, Perrone B, et al. Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(4):F303-F308.
76. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. Transfusion. 2011;51(1):62-70.
77. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(2):CD002055.

78. Acunas BA, Peakman M, Liossis G, et al. Effect of fresh frozen plasma and gammaglobulin on humoral immunity in neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1994;70(3):F182-F187.
79. Krediet TG, Beurskens FJ, van Dijk H, et al. Antibody responses and opsonic activity in sera of preterm neonates with coagulase-negative staphylococcal septicemia and the effect of the administration of fresh frozen plasma. Pediatr Res. 1998;43(5):645-651.
80. Gottuso MA, Williams ML, Oski FA. The role of exchange transfusion in the management of low-birth-weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. J Pediatr 1976;89:279–85.
81. Emery EF, Greenough A, Gamsu HR. Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. Arch Dis Child. 1992;67(10 Spec No):1185-1188.
82. Forman KR, Diab Y, Wong EC, et al. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study. BMC Pediatr. 2014;14:277.
83. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). Transfusion. 2014;54(3):627-632.
84. Houben NAM, Heeger LE, Stanworth SJ, New HV, van der Bom JG, Fustolo-Gunnink S, Lopriore E. Changes in the Use of Fresh-Frozen Plasma Transfusions in Preterm Neonates: A Single Center Experience. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(11):3789.
85. Gross SJ, Filston HC, Anderson JC. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. J Pediatr. 1982;100(3):445-448.
86. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P; Perinatal, Paediatric Haemostasis Subcommittee of the SSC, Standardization Committee of the ISTH. Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples. J Thromb Haemost. 2012;10(2):298-300.
87. Supapannachart S, Siripoonya P, Boonwattanasoontorn W, et al. Neonatal polycythemia: effects of partial exchange transfusion using fresh frozen plasma, Haemaccel and normal saline. J Med Assoc Thai. 1999;82 Suppl 1:S82-86.
88. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood. 1987;70(1):165-172.
89. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost. 2006;95(2):362-372.
90. Mitsiakos G, Katsaras GN, Pouliakis A, et al. Neonatal haemostatic parameters in correlation to gestational age and birth weight. Int J Lab Hematol. 2022;44(5):952-958.
91. Moiseiwitsch N, Brown AC. Neonatal coagulopathies: a review of established and emerging treatments. Exp Biol Med (Maywood). 2021;246(12):1447-1457.
92. Chalmers E, Cooper P, Forman K, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. Arch Dis Child. 2011;96(11):1066-1071.
93. Price VE, Ledingham DL, Krumpel A, et al. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16(6):318-322.

94. Minford A, Brandao LR, Othman M, et al. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2022;20(7):1735-1743.
95. Dreyfus M, Masterson M, David M, et al. Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. Semin Thromb Hemost. 1995;21(4):371-381.
96. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. Haemophilia. 2008;14(6):1214-1221.
97. Mahasandana C, Veerakul G, Tanphaichitr VS, et al. Homozygous protein S deficiency: 7-year follow-up. Thromb Haemost. 1996;76(6):1122.
98. Cholette JM, Muszynski JA, Ibla JC, et al. Plasma and platelet transfusion strategies in neonates and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass or supported by ECMO: From the TAXI-CAB initiative. Pediatr Crit Care Med. 2022;23(13 Suppl 1):e25-e36.
99. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. Br J Anaesth. 2015;114(1):91-102.
100. Cui Y, Hei F, Long C, et al. Perioperative monitoring of thromboelastograph on blood protection and recovery for severely cyanotic patients undergoing complex cardiac surgery. Artif Organs. 2010;34(11):955-960.
101. Kane LC, Woodward CS, Husain SA, et al. Thromboelastography—does it impact blood component transfusion in pediatric heart surgery? J Surg Res. 2016;200(1):21-27.
102. Emani S, Sleeper LA, Faraoni D, et al. Thromboelastography is associated with surrogates for bleeding after pediatric cardiac operations. Ann Thorac Surg. 2018;106(3):799-806.
103. Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA). Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA). 2019.
104. Nellis EM, Karam O, Valentine LS, et al. Executive summary of recommendations and expert consensus for plasma and platelet transfusion practice in critically ill children: From the TAXI-CAB initiative. Pediatr Crit Care Med. 2022;23(1):34-51.
105. Bianchi P, Cotza M, Beccaris C, et al. Early or late fresh frozen plasma administration in newborns and small infants undergoing cardiac surgery: the APPEAR randomized trial. Br J Anaesth. 2017;118(5):788-796.
106. Faraoni D, Meier J, New HV, et al. Patient blood management for neonates and children undergoing cardiac surgery: 2019 NATA Guidelines. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(12):3249-3263.
107. Tyagi M, Maheshwari A, Guaragni B, et al. Use of fresh-frozen plasma in newborn infants. Newborn (Clarksville). 2022;1(3):271-277.
108. Mokhtar G, Adly A, Baky AA, et al. Transfusion of blood components in pediatric age groups: an evidence-based clinical practice guideline adapted for Egypt. Ann Hematol. 2024;103(4):1373-1388.
109. Pandita A, Kumar A, Gupta G, et al. Use of blood components in newborns. J Neonatol. 2020;34(4):199-217.
110. Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Team. Nova Scotia Guideline for Blood Component Utilization in Adults and Pediatrics Version 2.1. Halifax,

NS: 2023. https://usingbloodwisely.ca/wp-content/uploads/2024/11/NS-Guideline-for-Blood-Component-Utilization-in-Adults-and-Pediatrics.pdf
111. Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd. Guidelines for the administration of blood products. 3rd ed.
112. Elser HE. Is Lasix after a blood transfusion necessary? Adv Neonatal Care. 2012;12(6):369-370.
113. Tyagi M, Guaragni B, Dendi A, et al. Use of cryoprecipitate in newborn infants. Newborn (Clarksville). 2023;2(1):11-18.
114. The Royal Children's Hospital. Blood Products for Neonatal Transfusion. Doc. No. MHW003, Version 1, p1-3. August 2005.
115. Kasem K, et al. Neonatal Transfusion Guidelines. Clinical Transfusion Guidelines. NHSGGC UK. November 2021.
116. Motta M, Del Vecchio A, Radicioni M. Clinical use of fresh–frozen plasma and cryoprecipitate in neonatal intensive care unit. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Oct;24 Suppl 1:129-31.
117. Tkach E, Mackley A, Brooks A, et al. Cryoprecipitate transfusions in neonatal intensive care unit: a performance improvement study to decrease donor exposure. Transfusion. 2018 May;58(5):1206-1209.
118. Delores Mo Y, Delaney M. Transfusion in Pediatric Patients: Review of Evidence Based Guidelines. Clin Lab Med. 2021 Mar;41(1):1-14.
119. NHS. Transfusion of Blood Components for Neonates. Blood and Transplant. November 2020, BLC737.1P.
120. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. J Perinatol. 2006 Jun;26(6):348-353.
121. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. Semin Perinatol. 2009;33(1):43-51.
122. Sparger K, Deschmann E, Sola-Visner M. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol. 2015;42(3):613-623.
123. Stanworth SJ, Mumford AD. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. Br J Haematol. 2023;141(22):2685-2697.
124. Muthukumar P, Venkatesh V, Curley A, 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 (Oxford, England). 2012;22(5):338-343.
125. Deschmann E, Saxonhouse MA, Feldman HA, et al. Association of bleeding scores and platelet transfusions with platelet counts and closure times in response to adenosine diphosphate (CT-ADPs) among preterm neonates with thrombocytopenia. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e203394.
126. Davenport P, Sola-Visner M. Platelets in the neonate: Not just a small adult. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(3):e12719.
127. Sola-Visner M, Delaney C. EBNEO commentary: Platelet transfusions in neonates and brain development: The new frontier. Br J Haematol. 2023;112(8):1826-1827.
128. Davenport PE, Wood TR, Heagerty PJ, et al. Platelet transfusion and death or neurodevelopmental impairment in children born extremely preterm. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2352394.

129. Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr. 1993;123(2):285-291.
130. Sparger KA, Assmann SF, Granger S, et al. Platelet transfusion practices among very-low-birth-weight infants. JAMA Pediatr. 2016;170(7):687-694.
131. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. N Engl J Med. 2019;380(3):242-251.
132. Fustolo-Gunnink SF, Fijnvandraat K, van Klaveren D, et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. Blood. 2019;134(26):2354-2360.
133. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. Pediatrics. 2009;124(5):e826-834.
134. von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, et al. Thrombocytopaenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(5):F348-F352.
135. Baer VL, Lambert DK, Henry E, et al. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. J Perinatol. 2007 Dec;27(12):790-796.
136. Patel RM, Josephson CD, Shenvi N, et al. Platelet transfusions and mortality in necrotizing enterocolitis. Transfusion. 2019;59(3):981-988.
137. de Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, et al. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfus Apher Sci. 2020 Feb;59(1):102704.
138. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Orphanet. Updated March 2022. Accessed August 24, 2024.
139. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. National Organization for Rare Disorders (NORD). Updated July 12, 2022. Accessed August 24, 2024.
140. Tiller H, Husebekk A, Ahlen MT, et al. Current perspectives on fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia – increasing clinical concerns and new treatment opportunities. Int J Womens Health. 2017;9:223-234. doi:10.2147/IJWH.S90753
141. Loren D Fast. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012;158(5):563.
142. Rock G, Adams GA, Labow RS. The effects of irradiation on platelet function. Transfusion. 1988;28:451-455.
143. Duguid JK, Carr R, Jenkins JA, et al. Clinical evaluation of the effects of storage time and irradiation on transfused platelets. Vox Sang. 1991;60:151-154.
144. Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. Blood. 2005;105:4106-4114.
145. Josephson CD, Castillejo MI, Caliendo AM, et al. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in low-birth weight infants (≤1500 g) using cytomegalovirus-seronegative and leukoreduced transfusions. Transfus Med Rev. 2011;25(2):125-132.
146. Girelli G, Antoncecchi S, Casadei AM, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. Blood Transfus. 2015;13(3):484-497.

147. Blanchette VS, Kühne T, Hume H, et al. Platelet transfusion therapy in newborn infants. Transfus Med Rev. 1995;9(3):215-230.
148. Dannaway DC, Noori S. A randomized trial of platelet transfusions over 30 vs 120 minutes: is there an effect on post-transfusion platelet counts? J Perinatol. 2013;33(9):703-706.
149. Davenport PE, Chan Yuen J, Briere J, et al. Implementation of a neonatal platelet transfusion guideline to reduce non-indicated transfusions using a quality improvement framework. J Perinatol. 2021 Jun;41(6):1487-1494.
150. Honohan A, van't Ende E, Hulzebos C, et al. Posttransfusion platelet increments after different platelet products in neonates: a retrospective cohort study. Transfusion. 2013;53(12):3100-3109.
151. Moore CM, Lorusso A, Morgan L, et al. Safety and feasibility of platelet transfusion through long catheters in the neonatal intensive care unit: an in vitro study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023 Dec 15;109(1):70-73.
152. Basavarajegowda A, Plakkal N. Transfusion reactions in neonates and pediatrics: how and why are they different? Asian J Transfus Sci. 2023;17(1):97-102.
153. De Cloedt L, Emeriaud G, Lefebvre E, et al. Transfusion-associated circulatory overload in a pediatric intensive care unit: different incidences with different diagnostic criteria. Transfusion. 2018;58(4):1037-1044.
154. Hong H, Duque M, Mana A, et al. Noninfectious transfusion-associated adverse events. Ann Blood. 2022;19:19.
155. Ayede AI, Akingbola TS. Pattern, indications and review of complications of neonatal blood transfusion in Ibadan, southwest Nigeria. Ann Ib Postgrad Med. 2011;9(1):30-36.
156. Meyer PM, O'Connor LK, Meyer HJ, et al. Thresholds for blood transfusion in extremely preterm infants: a review of the latest evidence from two large clinical trials. Front Pediatr. 2022;10:957585.
157. Garg P, Pinotti R, Lal CV, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data. J Perinat Med. 2018;46(6):677-685.
158. 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.
159. Garg PM, De Plaen IG, Christensen RD, et al. Current understanding of transfusion-associated necrotizing enterocolitis: review of clinical and experimental studies and a call for more definitive evidence. Newborn. 2022;1(1):201-208.
160. Zhu Z, Hua X, Yu Y, et al. 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.
161. Glaser K, Härtel C, Dammann O, et al; German Neonatal Network. Erythrocyte transfusions are associated with retinopathy of prematurity in extremely low gestational age newborns. Acta Paediatr. 2023 Dec;112(12):2507-2515.
162. Tang L, Zhu TT, Zhao J. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2023;11:1095889.

163. Christensen DR, Baer LV, Lambert KD, et al. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. Transfusion. 2014;54:104-108.
164. Vu PT, Ohls RK, Mayock DE, et al. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT Trial: a randomized clinical trial. Pediatr Res. 2021;90:109-116.
165. Lum GT, Sugar J, Yim R, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received red blood cell transfusion. Blood Transfus. 2022;20(3):180-187.
166. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Biovigilance protocol. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf. Accessed March 2025.
167. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. Transfusion. 2012;52 Suppl 1:65S-79S.
168. Keir AK, Stanworth SJ. Neonatal plasma transfusion: an evidence-based review. Transfus Med Rev. 2016;30(4):174-182.
169. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. Blood. 2019;133(17):1840-1853.
170. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. Blood. 2019;133(17):1854-1864.
171. van den Berg H, Gerritsen EJ, van Tol MJ, et al. Ten years after acquiring an HIV-1 infection: a study in a cohort of eleven neonates infected by aliquots from a single plasma donation. Acta Paediatr. 1994;83(2):173-178.
172. Lee KK, Vargo LR, Le CT, et al. Transfusion-acquired hepatitis A outbreak from fresh frozen plasma in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(2):122-123.
173. Moh-Klaren J, Bodivit G, Jugie M, et al. Severe hemolysis after plasma transfusion in a neonate with necrotizing enterocolitis, *Clostridium perfringens* infection, and red blood cell T-polyagglutination. *Transfusion.* 2017;57(11):2571-2577.
174. Maruyama H, Kitajima H, Yonemoto N, et al. Frequent use of fresh frozen plasma is a risk factor for venous thrombosis in extremely low birth weight infants: a matched case-control study. *Acta Med Okayama.* 2012;66(1):61-66.
175. Puetz J, Darling G, McCormick KA, et al. Fresh frozen plasma and recombinant factor VIIa use in neonates. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(12):901-906.
176. Usemann J, Garten L, Buhrer C, et al. Fresh frozen plasma transfusion—a risk factor for pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants? *J Perinat Med.* 2017;45(5):627-633.
177. Huang CP, Hung YL, Hsieh WS, et al. Fresh frozen plasma transfusion: an independent risk factor for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Am J Perinatol.* 2022;39(13):1426-1432.
178. Mathew KS, Robert B, Killeen BR, et al. Transfusion in selective IgA deficiency. *StatPearls [Internet].* 2025 Feb 24. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564340/
179. Mo YD, Bahar B, Jacquot C. Intrauterine, neonatal and pediatric transfusion therapy. *Ann Blood.* 2022;7:13.

180. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, et al. Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):1020-1028.
181. Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses. *Thromb Res.* 2011;127(5):391-394.
182. Sola-Visner M, Leeman KT, Stanworth SJ. Neonatal platelet transfusions: new evidence and the challenges of translating evidence-based recommendations into clinical practice. *Transfus Med Rev.* 2022;20(3):556-564.
183. Aghai ZH, Saslow JG, Mody K, et al. IFN-γ and IP-10 in tracheal aspirates from premature infants: relationship with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(1):8-13.