



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΣΤΗ ΒΡΕΦΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΖΩΗ»

ΟΝΟΜΑ : Αικατερίνη Μιχελάκη

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : Σερρένα Βαλσάμη Αιματολόγος, Λέκτορας Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ακαδημαϊκό Έτος : 2011-2012

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, << Θρόμβωση – Αιμορραγία – Ιατρική των Μεταγγίσεων>>, για το οποίο επιστημονικά υπεύθυνη είναι η Καθηγήτρια κ. Ανθή Τραυλού. Φθάνοντας λοιπόν στη συγγραφή της παρούσας εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα κάποιους ανθρώπους που μου έδωσαν την δυνατότητα να την ξεκινήσω, με στήριξαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης και με βοήθησαν να τη φέρω εις πέρας.

Καταρχάς θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια κυρία Ανθή Τραυλού, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον αντικείμενο που ανταποκρίνεται πλήρως στα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα μου, Σερένα Βαλσάμη Αιματολόγο, Λέκτορα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για τη σωστή και δημιουργική καθοδήγηση της κατά τη διάρκεια της εργασίας, καθώς και για την εποικοδομητική κριτική και τη συνετή επιβράβευση. Ευχαριστώ και τις δύο πολύ και είναι αναμφισβήτητα τιμή για μένα η συνεργασία μου μαζί τους.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω σε όλους τους φίλους μου που πίστεψαν σε μένα και με ενθάρρυναν σε κάθε στάδιο των σπουδών μου καθώς και όσους συναδέλφους συμφοιτητές συνέβαλλαν με τα σχόλια, την κριτική και τις γνώσεις τους στην αντιμετώπιση των δυσκολιών.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ προς την οικογένεια μου και κυρίως στους γονείς μου για τη διαχρονική συμπαράσταση τους και την υλική και ηθική στήριξη των επιλογών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χορήγηση αίματος και παραγώγων στη ενδομήτρια, νεογνική και βρεφική ζωή απαιτεί ειδικές γνώσεις και επιλεγμένα παράγωγα αίματος. Οι δοκιμασίες συμβατότητας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο την ομάδα αίματος του εμβρύου και του νεογνού αλλά και τα αντισώματα στον ορό της μητέρας έναντι των ομάδων αίματος αυτών. Παράγοντες όπως, η μεταφορά αντισωμάτων από την μητρική στη εμβρυική κυκλοφορία δια μέσου του πλακούντα, το μικρό βάρος και ο μικρός όγκος αίματος του νεογνού και του βρέφους καθώς και το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα, προδιαθέτουν για την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν τα μεταδιδόμενα με τη μετάγγιση παθογόνα, κυρίως τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, την αλλοανοσοποίηση σε αντιγόνα ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων, τη συνδεόμενη με τη μετάγγιση νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (TA-GVHD), την υπερφόρτωση του κυκλοφορικού συστήματος καθώς και μεταβολικές διαταραχές όπως υπερκαλιαιμία και υποθερμία. Στην ενδομήτρια και νεογνική ζωή οι κύριες ενδείξεις μετάγγισης είναι η αντιμετώπιση της αναιμίας κυρίως λόγω αιμολυτικής νόσου του εμβρύου και νεογνού από ασυμβατότητα Rhesus D καθώς και η διόρθωση της θρομβοπενίας λόγω αλλοανοσοποίησης των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, τα πρόωρα νεογνά αποτελούν την πιο πολυμεταγγιζόμενη ομάδα νοσηλευομένων ασθενών λόγω μιας κατάστασης που ορίζεται ως αναιμία της προωρότητας. Στα βρέφη, οι αιμοσφαιρινοπάθειες, οι αιματολογικές κακοήθειες, οι χειρουργικές επεμβάσεις και οι διαταραχές της πήξης αποτελούν τις συνηθέστερες ενδείξεις χορήγησης αίματος και παραγώγων. Η μετάγγιση πρέπει να γίνεται με βάση κατευθυντήριες οδηγίες και να είναι ορθολογική και επιστημονικά τεκμηριωμένη, επί καλά καθορισμένων ενδείξεων, ώστε να μην εκθέτει τα έμβρυα, τα νεογνά και τα βρέφη σε κινδύνους.

Λέξεις-Κλειδιά : μετάγγιση, έμβρυο, νεογνό, βρέφος, αναιμία, θρομβοπενία

SUMMARY

The administration of blood and blood derivatives in fetal, neonatal and infant life requires specific knowledge and selected blood products. The compatibility tests should take into account the blood type and blood group antibodies of the fetus or neonate and those of the mother. Factors such as, the transfer of maternal antibodies to fetal circulation through the placenta, the small body mass and blood volume of fetus, neonate and infant and the immature immune system, predispose to the occurrence of adverse reactions. The most common adverse reactions include transfusion transmitted infections, mainly transfusion-transmitted cytomegalovirus, alloimmunization against antigens present on the red and white blood cells and platelets, transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD), risk of volume overload and metabolic disorders as hyperkalemia and hypothermia. In fetal and neonatal life the main indications for transfusion are the correction of anemia caused mainly by the hemolytic disease most commonly due to Rhesus D incompatibility and correction of thrombocytopenia due to an incompatibility between mother's platelet antigen and her fetus or neonate. In addition, premature infants are the most multitransfused group of hospitalized patients due to a condition defined as anemia of prematurity. In infants, hemoglobinopathies, hematologic malignancies, surgeries and coagulation abnormalities are the most common indications for administration of blood derivatives. The transfusion should be based on well defined indications, so as not to expose fetuses, neonates and infants at risk.

Keywords: transfusion, fetus, newborn, infant, anemia, thrombocytopenia

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
SUMMARY.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
1. ΔΟΤΕΣ	8
2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	8
2.1 ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΣΗ	8
2.2 ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ CMV	9
2.3 ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	10
3. ΠΡΟΜΕΤΑΓΓΙΣΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	11
4.ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ, ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ.....	12
4.1 ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ.....	12
4.2 ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΓΙΑ ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ	14
4.3 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ	15
4.3.1 ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΑ ΕΡΥΘΡΑ	15
4.3.2 ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ.....	16
4.3.3 ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ.....	16
4.3.4 ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΑ	16
5. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ	18
6. ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ	23
6.1 ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ	23
6.2 ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΔΕΣΗ ΤΟΥ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ	23
6.3 ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	24
6.4 ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ	25
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
1.ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ	26
1.1 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ.....	27
1.2 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ	30
1.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ.....	31
2. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ < 4 ΜΗΝΩΝ	32
2.1 ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	33

2.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ	40
2.2.1 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΟΓΚΟΥ.....	40
2.2.1.1 ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ	41
2.2.1.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ.....	43
2.2.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΥ ΟΓΚΟΥ	43
2.3 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ.....	48
2.4 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ.....	50
2.5 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ.....	53
2.6 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΡΥΟΙΖΗΜΑΤΟΣ	53
2.7 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	54
3.ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ ΣΕ ΒΡΕΦΗ.....	54
3.1 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	55
3.1.1 ΜΕΙΖΩΝ Β – ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (ΟΜΟΖΥΓΟΣ).....	55
3.1.2 ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (Sickle cell disease, SCD)	57
3.1.3 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΜΕΙΖΩΝ Β–ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	59
3.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (SCT) ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ	60
3.2.1 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (SCT).....	62
3.2.2 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΕ SCT	63
3.2.3 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ SCT	63
3.2.4 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (FFP) ΣΕ SCT.....	64
3.3 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΒΡΕΦΩΝ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	64
3.4 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ.....	65
3.4.1 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ	65
3.4.2 ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ	66
3.4.2.1 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ.....	66
3.4.2.2 ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ.....	67
3.4.2.3 ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	67
3.4.2.4 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	68
4. ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ	69
4.1 ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΠΡΟΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	72

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χορήγηση αίματος και παραγώγων στα έμβρυα, νεογνά και βρέφη θέτει πολλές και μοναδικές προκλήσεις καθώς απαιτεί ειδικές γνώσεις και εκτιμήσεις ζητημάτων τα οποία δεν συναντώνται κατά τη διαδικασία της μετάγγισης σε ενήλικες ασθενείς. Παράγοντες όπως η επικοινωνία του μητρικού και του εμβρυϊκού αίματος και η μεταφορά μορίων μέσω αυτού, η μειωμένη δραστηριότητα των διαφόρων μεταβολικών συστημάτων, ο μικρότερος όγκος αίματος του νεογνού και του βρέφους καθώς και το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα, καθιστούν αυτές τις ηλικιακές ομάδες ευάλωτες σε οξείες και επιβραδυνόμενες, ανοσολογικές και μη-ανοσολογικές, ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διαδικασία της μετάγγισης.¹

Η ασφάλεια του χορηγούμενου αίματος είναι ένας από τους πρωταρχικούς στόχους όταν αποφασίζεται να μεταγγιστεί αυτή η ομάδα ασθενών. Συνεπώς, μέσω της αυστηρής επιλογής των αιμοδοτών, των λεπτομερών με ευαίσθητες τεχνικές ελέγχων του αίματος για την παρουσία ιών και η αδρανοποίηση των παθογόνων παραγόντων όπου είναι εφικτό καθιστούν τη χορήγηση του αίματος και των παραγώγων ασφαλή.

Επιπλέον, τα προϊόντα αίματος που χρησιμοποιούνται σε προγεννητικές μεταγγίσεις ή σε μεταγγίσεις νεογνών και βρεφών πρέπει να είναι κατάλληλα σχεδιασμένα για το συγκεκριμένο σκοπό. Επομένως, τα λευκαφαιρεμένα παράγωγα και η ακτινοβόληση τους προλαμβάνουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και τη σχετιζόμενη με τη μετάγγιση νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (TA-GVHD) ιδιαίτερα στα έμβρυα, στα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης (VLBW) και στα βρέφη με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα κατά τη διαδικασία της μετάγγισης μπορεί να είναι η οξεία αιμολυτική αντίδραση λόγω μετάγγισης ασύμβατων ερυθρών αιμοσφαιρίων, οι πυρετικές μη-αιμολυτικές αντιδράσεις, οι αλλεργικές-αναφυλακτικές αντιδράσεις, η βακτηριδιακή επιμόλυνση, η αλλοανοσοποίηση σε αντιγόνα ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων, μεταβολικές διαταραχές όπως υπερκαλιαιμία, η υποθερμία και η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας.²

Ο προμεταγγισιακός έλεγχος αφορά τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο, το νεογνό και το βρέφος. Οι δοκιμασίες συμβατότητας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο την ομάδα αίματος του νεογνού και της μητέρας αλλά και τα αντισώματα στον ορό της μητέρας έναντι των ομάδων αίματος του εμβρύου του νεογνού.^{3,4}

Κατά την ενδομήτρια μετάγγιση μπορεί να χορηγηθούν στο έμβρυο, ανάλογα με τη νόσο, είτε ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) είτε αιμοπετάλια (PLT). Η πιο συχνή αιτία αναιμίας είναι η αιμολυτική νόσος η οποία οφείλεται σε ασυμβατότητα Rhesus D ενώ θρομβοπενίας, η εμβρυϊκή αλλοάνοση θρομβοπενία η οποία οφείλεται σε καταστροφή των αιμοπεταλίων του εμβρύου από IgG αλλοαντισώματα της μητέρας που διέρχονται μέσω του πλακούντα.^{5,6}

Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων στο νεογνό μπορεί να διακριθούν σε μεταγγίσεις μεγάλου όγκου όπως είναι η αφαιμαξομετάγγιση σε καταστάσεις αιμολυτικής νόσου ή οι επείγουσες μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και σε μεταγγίσεις μικρού όγκου σε νεογνά με απώλεια αίματος ή σε νεογνά με αναιμία ή/και αναπνευστική δυσχέρεια. Όσο αφορά τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, μια σημαντική αιτία πρόωρης σοβαρής θρομβοπενίας (αιμοπετάλια $<50 \times 10^9/L$) σε ένα τελειόμηνο ή πρόωρο νεογνό είναι η νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία (NAIT). Ενώ, οι κύριες ενδείξεις για την μετάγγιση του πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος στα νεογνά είναι: η αιμορραγία από ηπατική ανεπάρκεια, η αιμορραγία από ανεπάρκεια της βιταμίνης K και η αιμορραγία λόγω Διάχυτης Ενδοαγγειακή Πήξης (ΔΕΠ).^{7,8}

Στα βρέφη η πιο συχνή ένδειξη μετάγγισης ερυθρών είναι η πρόληψη ή η αντιμετώπιση της ιστικής υποξίας λόγω μείωσης της μάζας των ερυθρών που σχετίζεται με χειρουργικές επεμβάσεις, αναιμία χρόνιων νόσων όπως η μείζων β-μεσογειακή αναιμία και η δρεπανοκυτταρική νόσος, αιματολογικές κακοήθειες ή διαταραχές πήξης.⁴

Ως εναλλακτικές της μετάγγισης μπορεί να εφαρμοστεί η ελάτπωση της ιατρογενούς απώλειας αίματος, η καθυστερημένη περίδεση του ομφάλιου λώρου, η αυτόλογη μετάγγιση αίματος και η χρήση της ερυθροποιητίνης (EPO).⁸⁻¹⁰

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΔΟΤΕΣ

Ο αιμοδότης, σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να είναι ένας τακτικός εθελοντής αιμοδότης ο οποίος να έχει αιμοδοτήσει τουλάχιστον 1 φορά τα προηγούμενα 2 χρόνια και αρνητικός σε όλους τους δείκτες των λοιμωδών νοσημάτων.⁴

Η ελαχιστοποίηση του αριθμού των αιμοδοτών στους οποίους εκτίθεται ένα νεογνό ή ένα βρέφος είναι ένας από τους κεντρικούς στόχους στο σχεδιασμό των κατάλληλων προϊόντων και την καθοδήγηση της πρακτικής των μεταγγίσεων. Είναι σκόπιμο, λοιπόν, να διαιρείται η μονάδα ενός προϊόντος που έχει επιλεγεί σε 3 έως 8 δορυφορικούς ασκούς (pedipacks) χρησιμοποιώντας κλειστό ή λειτουργικά κλειστό κύκλωμα. Οι μονάδες αυτές μεταγγίζονται διαδοχικά αν χρειασθεί στον ίδιο ασθενή, ώστε να αποφεύγεται η έκθεση του νεογνού σε πολλούς δότες.^{2,11}

2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

2.1 ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΣΗ

Η χρήση λευκαφαιρεμένων παραγώγων έχει τα εξής πλεονεκτήματα:

- Πρόληψη των πυρετικών μη – αιμολυτικών αντιδράσεων¹²
- Μειωμένος κίνδυνος αλλοανοσοποίησης έναντι HLA (Human Leukocyte Antigen)

- Μειωμένος κίνδυνος μεταφοράς ενδοκυττάρων λοιμωδών παραγόντων όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), η νόσος Creutzfeld-Jacob, βακτηριδιακές λοιμώξεις.^{12,13}

Έτσι, όλα τα κυτταρικά παράγωγα προς μετάγγιση στη βρεφική, νεογνική και ενδομήτρια ζωή, εκτός των κοκκιοκυττάρων, πρέπει να είναι λευκαφαιρεμένα, δηλαδή ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στη μονάδα αίματος να είναι μικρότερος από 1×10^6 , αριθμός που επιτυγχάνεται με ειδικά φίλτρα τελευταίας γενιάς. Προτιμάται η λευκαφαίρεση να γίνει κατά τη συλλογή του αίματος και πριν τον διαχωρισμό του ολικού αίματος σε ερυθρά, πλάσμα και αιμοπετάλια (λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση-prestorage leucodepletion) αλλά σε κάθε περίπτωση, εντός 72 ωρών από τη συλλογή.^{7,14}

2.2 ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ CMV

Οι ομάδες των ασθενών με τον μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης μέσω της μετάγγισης είναι: το έμβρυο, τα νεογνά με βάρος γέννησης ≤ 1500 gr ή/και ηλικία κύησης ≤ 30 εβδομάδων, νεογνά ή βρέφη με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, νεογνά ή βρέφη υποψήφια για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου.^{4,7,15,16}

Συστήνεται, έτσι, να χρησιμοποιούνται CMV αρνητικά παράγωγα (ερυθρά, αιμοπετάλια) στις εξής περιπτώσεις:

- Ενδομήτρια μετάγγιση ερυθρών και αιμοπεταλίων
- Νεογνά με βάρος γέννησης ≤ 1500 gr ή/και ηλικία κύησης ≤ 30 εβδομάδων
- νεογνά ή βρέφη με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια
- νεογνά ή βρέφη υποψήφια για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου.

CMV - ασφαλή παράγωγα μπορούν να θεωρηθούν αυτά που προέρχονται από CMV αρνητικούς δότες ή μονάδες με υπολειπόμενα λευκά < 5×10^6 /μονάδα.^{17,18} Ως εκ τούτου, τα λευκαφαιρεμένα παράγωγα (< 1×10^6 /μονάδα) θεωρούνται ασφαλή.¹⁹⁻²¹ Παρόλα αυτά, καμία από τις 2 μεθόδους ή ακόμα και ο συνδυασμός τους δεν μπορεί να μηδενίσει το κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης από CMV.^{12,22}

Στο πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης της CMV λοίμωξης, γι αυτό και δεν λαμβάνουμε υπόψη το ορολογικό προφίλ του δότη.²⁰

2.3 ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η ακτινοβόληση των ερυθρών και των αιμοπεταλίων (το FFP δεν χρειάζεται να ακτινοβοληθεί), λαμβάνει χώρα λόγω πρόληψης της σχετιζόμενης με μετάγγιση νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Η TA-GVHD προκαλείται μέσω των λεμφοκυττάρων του δότη τα οποία επιβιώνουν στο δέκτη, πολλαπλασιάζονται, εγκαθίστανται και επιτίθενται στους ιστούς του.^{23,24} Στα νεογνά και τα βρέφη η νόσος εμφανίζεται περίπου 28 ημέρες μετά την μετάγγιση και τα σημεία και τα συμπτώματα της περιλαμβάνουν πυρετό, ερυθρόδερμα, διάρροια και πανκυτταροπενία. Η ακτινοβόληση αδρανοποιεί τα λεμφοκύτταρα του δότη, τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν TA-GVHD σε υψηλού κινδύνου ασθενείς.²⁵ Ανεπιθύμητη ενέργεια των ακτινοβολημένων παραγώγων είναι η υπερκαλιαιμία, λόγω αυξημένης απελευθέρωσης καλίου από τα ερυθρά.^{7,26}

Η ακτινοβόληση των κυτταρικών παραγώγων ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:^{24,27-29}

- Ενδομήτρια μετάγγιση ερυθρών και αιμοπεταλίων
- Νεογνά με βάρος γέννησης ≤ 1500 gr ή/και ηλικία κύησης ≤ 30 εβδομάδων

- Μετάγγιση ερυθρών και αιμοπεταλίων στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί ενδομήτρια μετάγγιση
- νεογνά ή βρέφη με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια
- Δέκτες μυελικού μοσχεύματος
- Αιμοδότης συγγενής Α' βαθμού ή HLA συμβατός.

Τα κυτταρικά παράγωγα ακτινοβολούνται με τη χορήγηση 25-50 Gray μέσα σε ειδικό θάλαμο γ-ακτινοβολίας. Η ακτινοβόληση των ερυθρών πρέπει να γίνεται μέσα στις πρώτες 14 ημέρες από την συλλογή και τα ακτινοβολημένα ερυθρά πρέπει να χορηγηθούν μέχρι και 14 ημέρες μετά την ακτινοβόληση. Τα ακτινοβολημένα αιμοπετάλια παραμένουν κατάλληλα μέχρι την αρχική ημερομηνία λήξης. Σε περιπτώσεις ενδομήτριας μετάγγισης ή αφαιμαξομετάγγισης τα κυτταρικά παράγωγα πρέπει να ακτινοβοληθούν εντός 5 ημερών από τη συλλογή και να χορηγηθούν εντός 24 ωρών μετά την ακτινοβόληση. Τα κοκκιοκύτταρα πρέπει να ακτινοβολούνται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και να χορηγούνται όσο το δυνατό πιο σύντομα μετά την ακτινοβόληση.^{2,7}

3. ΠΡΟΜΕΤΑΓΓΙΣΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο αρχικός έλεγχος πρέπει να συμπεριλαμβάνει τα εξής^{4,30,31}:

Όσο αφορά την μητέρα:

- Έλεγχος για ομάδα ABO και Rh
- Ανίχνευση αλλοαντισωμάτων (Έμμεση Coombs)
- Ταυτοποίηση αλλοαντισωμάτων (πάνελ φαινοτυπημένων ερυθρών)

Όσο αφορά το νεογνό και το βρέφος:

- Έλεγχος ABO και Rh

- Άμεση Coombs και αν είναι θετική γίνεται έκλουσμα δηλαδή απομάκρυνση των προσκολλημένων στα ερυθροκύτταρα αντισωμάτων, ανάκτηση τους και περαιτέρω ταυτοποίηση τους.
- Ταυτοποίηση για τυχόν ύπαρξη παθητικά μεταφερθέντος αντιερυθροκυτταρικού αντισώματος μητρικής προέλευσης με πάνελ φαινοτυπημένων ερυθρών όταν δεν είναι διαθέσιμο δείγμα αίματος από την μητέρα.

Επί αρνητικού ελέγχου, σε επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις μικρού όγκου στο νεογνό, ο έλεγχος επαναλαμβάνεται μετά την ηλικία των 4 μηνών. Αυτό συμβαίνει, διότι σπάνια τα νεογνά και τα βρέφη < 4 μηνών είναι ικανά να αναπτύξουν αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα.^{7,32}

Επί θετικού ελέγχου προχωράμε στο πλήρη προμεταγγισιακό έλεγχο με κανόνες χωρίς διαφοροποίηση από των ενηλίκων. Συστήνεται η χρήση ορού της μητέρας για την διασταύρωση και μόνο σε περίπτωση, που δεν είναι διαθέσιμο δείγμα από την μητέρα η διασταύρωση μπορεί να διενεργηθεί με δείγμα αίματος από το νεογνό ή το βρέφος.¹³

Για βρέφη μεγαλύτερα των 4 μηνών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ακολουθείται ο προμεταγγισιακός έλεγχος ο οποίος διενεργείται και στους ενήλικες.

4.ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ, ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ

4.1 ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Όλα τα προϊόντα, που προορίζονται για ενδομήτρια μετάγγιση πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινοβολήση. Για την ελαχιστοποίηση της επίδρασης του φορτίου καλίου, τα ερυθροκύτταρα που προορίζονται για ενδομήτρια

μετάγγιση πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε 5 ημέρες από την αιμοδοσία και μέσα σε 24 ώρες από την ακτινοβόληση.^{4,7}

Οι μονάδες ερυθρών που επιλέγονται είναι λευκαφαιρεμένες ($<1 \times 10^6$ /μονάδα), κι έχουν αιματοκρίτη (Hct) από 0,70 έως 0,85.³³ Τα λευκαφαιρεμένα ερυθροκύτταρα πρέπει να είναι συμβατά αφενός με τη μητέρα και αφετέρου με το έμβρυο. Συνήθως, επειδή δεν είναι γνωστή η ομάδα αίματος του εμβρύου, επιλέγεται από τις αιμοδοσίες μονάδα ομάδας O και Rh D αρνητικό, εκτός εάν η μητέρα έχει στο αίμα της αντισώματα, που καθιστούν αναγκαία τη χρήση αίματος άλλης ομάδας. Τα ερυθροκύτταρα που θα επιλεγούν, σε αυτή την περίπτωση, δεν πρέπει να φέρουν αντιγόνα επιφανείας για τα οποία η μητέρα έχει αναπτύξει αντισώματα. Η συνιστώμενη ταχύτητα χορήγησης είναι 5-10 mL/min ανάλογα με την ηλικία κύησης^{2,4}

Τα αιμοπετάλια, για ενδομήτρια μετάγγιση είναι ένα προϊόν αιμοπεταλίων, που λαμβάνεται από ένα μόνο δότη είτε με αφαίρεση είτε από ολικό αίμα. Προτιμούνται τα αιμοπετάλια αφαίρεσης. Τα αιμοπετάλια, πρέπει να είναι λευκαφαιρεμένα και να έχουν ακτινοβοληθεί. Η κάθε μονάδα αιμοπεταλίων πρέπει να περιέχει από 45 έως 85×10^9 αιμοπετάλια σε 50-60 ml μέσου εναιώρησης. Ο προσδιορισμός του φαινοτύπου των αιμοπεταλιακών αντιγόνων (HPA-Human Platelet Antigens) πρέπει να γίνεται όταν απαιτείται.²⁶

Κατά την επιλογή του αίματος για μετάγγιση συνιστάται η χορήγηση ABO και Rh συμβατών αιμοπεταλίων, κι όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, χορήγηση αιμοπεταλίων με χαμηλούς τίτλους αντι-A και αντι-B ή μετά από αφαίρεση του πλάσματος και επαναιώρηση σε προσθετικό διάλυμα. Αν πρόκειται να γίνει μετάγγιση αιμοπεταλίων που προέρχονται από την μητέρα, πρέπει να αφαιρεθεί από αυτά το πλάσμα και να σχηματιστεί εκ νέου εναιώρημα σε θρεπτικό διάλυμα. Η συνιστώμενη ταχύτητα χορήγησης είναι 1-5 mL/min.³⁴

4.2 ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΓΙΑ ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ

Η αφαιμαξομετάγγιση αποτελεί ειδικό τύπο μαζικής μετάγγισης. Τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται είναι αρκετά πρόσφατα, ώστε να αποφευχθούν πιθανές μεταβολικές και αιμοστατικές διαταραχές.

Στις αφαιμαξομεταγγίσεις χρησιμοποιούνται διάφορα προϊόντα αίματος, όπως:

- Ολικό αίμα, λευκαφαιρεμένο
- Ολικό αίμα, λευκαφαιρεμένο, με μείωση πλάσματος
- Ερυθροκύτταρα, λευκαφαιρεμένα, επανεναιωρημένα σε FFP

Συστήνεται για χρήση το ανασυσταθέν ολικό αίμα.⁷

Τα προϊόντα για αφαιμαξομετάγγιση πρέπει να ακτινοβολούνται, εκτός εάν πρόκειται για επείγουσα κλινική περίπτωση, στην οποία η οποιαδήποτε καθυστέρηση θα επηρέαζε δυσμενώς την κλινική έκβαση. Η ακτινοβόληση έχει θεμελιώδη σημασία αν το βρέφος έχει προηγουμένως υποβληθεί σε ενδομήτρια μετάγγιση. Για την ελαχιστοποίηση της επίδρασης του καλίου, το ολικό αίμα και τα ερυθροκύτταρα πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα σε 5 ημέρες από την αιμοδοσία και μέσα σε 24 ώρες από την ακτινοβόληση. Ο χρόνος αποθήκευσης για τα ανασυσταθέντα προϊόντα είναι 24 ώρες. Κατά την επιλογή του αίματος για αφαιμαξομετάγγιση σε νεογνά, τα ερυθρά πρέπει να είναι ομάδας ταυτόσημης ή ABO/RhD συμβατή με τα ερυθρά του νεογνού και με το πλάσμα της μητέρας. Έτσι, στην αιμολυτική νόσο του νεογνού (HDN) λόγω ασυμβατότητας RhD χορηγούνται Rh(D) αρνητικά ερυθρά ενώ στην HDN λόγω ασυμβατότητας ABO χορηγούνται ερυθρά ομάδας O. Επίσης, να είναι αρνητικά για αντιγόνα έναντι των οποίων η μητέρα έχει αλλοαντισώματα. Επιπλέον, να είναι αρνητικό για αιμοσφαιρίνη S. Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να είναι ομάδας AB και αδρανοποιημένο.^{4,7}

Ο ρυθμός μετάγγισης πρέπει να είναι ελεγχόμενος έτσι ώστε να αποφεύγονται μεγάλες διακυμάνσεις στον όγκο του αίματος.

4.3 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ

Στα νεογνά χορηγούνται μονάδες μικρού όγκου (25-100 ml) οι οποίες παρασκευάζονται από διαχωρισμό μιας κανονικής μονάδας συμπυκνωμένων ερυθρών σε μικρότερες μονάδες (redipacks), ώστε να αποφεύγεται η έκθεση του νεογνού σε πολλούς δότες. Η επιλογή παραγώγων αίματος σε νεογνά κάτω των 4 μηνών, παρατίθεται στον πίνακα 1.³⁵

4.3.1 ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΑ ΕΡΥΘΡΑ

Τα ερυθρά πρέπει να είναι ομάδας ταυτόσημης ή ABO/RhD συμβατή με τα ερυθρά του νεογνού και με το πλάσμα της μητέρας. Επίσης, να είναι αρνητικά για αντιγόνα έναντι των οποίων η μητέρα ή το νεογνό/βρέφος έχει αλλοαντισώματα.^{1,36}

Οι μονάδες ερυθρών που επιλέγονται πρέπει είναι λευκαφαιρεμένες ($<1 \times 10^6$ /μονάδα), κι έχουν αιματοκρίτη από 0,50 έως 0,70. Το προϊόν μπορεί να ακτινοβοληθεί, όπου υπάρχει κλινική ένδειξη. Αν το προϊόν έχει ακτινοβοληθεί, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 48 ώρες. Επιπλέον, πρέπει να χορηγηθεί εντός 35 ημερών από τη συλλογή αν διατηρηθεί σε SAG-M (sodium chloride, adenine, glucose, mannitol) ή εντός 28 ημερών αν διατηρηθεί σε CPD-A (citrate, phosphate, dextrose, adenine).⁷

Επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις μικρού όγκου, μπορούν να γίνουν χωρίς περαιτέρω ορολογικό έλεγχο μέχρι την ηλικία των 4 μηνών με την προϋπόθεση ότι ο ορός της μητέρας και του νεογνού είναι αρνητικός για αλλοαντισώματα και η άμεση Coombs του νεογνού αρνητική. Η συνιστώμενη δόση μετάγγισης είναι 10-20 ml/Kg.⁷

4.3.2 ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Οι μονάδες αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ομάδας ταυτόσημης ή ABO/RhD συμβατής με τα ερυθρά του νεογνού και λευκαφαιρεμένες. Το προϊόν μπορεί να ακτινοβοληθεί, όπου υπάρχει κλινική ένδειξη. Αν το προϊόν έχει ακτινοβοληθεί, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 48 ώρες.

Στην αλλοάνοση νεογνική θρομβοπενία επιλέγονται αιμοπετάλια από αρνητικούς δότες ως προς το υπεύθυνο αντιγόνο ή από τη μητέρα, τα οποία πλένονται, ακτινοβολούνται και επαναιωρούνται σε συμβατό ABO με το νεογνό πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση μετάγγισης είναι 10-20 ml/Kg.⁷

4.3.3 ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ

Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να είναι ομάδας ταυτόσημης ή ABO/RhD συμβατής με το νεογνό ή το βρέφος και αδρανοποιημένο. Οι εθνικές προδιαγραφές είναι δυνατόν να επιβάλλουν τη χρήση πλάσματος αποκλειστικά από δότες ομάδας AB Rh(D)-αρνητικό και θετικό. Η συνιστώμενη δόση μετάγγισης είναι 10-20 ml/Kg.^{7,30}

4.3.4 ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα κοκκιοκύτταρα πρέπει να είναι ομάδας ταυτόσημης ή ABO/RhD συμβατής με το νεογνό ή το βρέφος και ακτινοβολημένα. Το προϊόν πρέπει να προέρχεται από CMV αρνητικό δότη, όπου υπάρχει κλινική ένδειξη. Η συνιστώμενη δόση μετάγγισης είναι $1-2 \times 10^9$ κοκκιοκύτταρα /Kg.⁷

Πίνακας 1. Επιλογή παραγώγων αίματος σε νεογνά κάτω των 4 μηνών

Νεογνό	Μητέρα	Νεογνικά Αντισώματα Μητρικής Προέλευσης	ΣΕ	Αιμοπετάλια	Φρέσκο Κατεψυγμένο πλάσμα
A	A, AB	M/A	A, O	A, AB	A, AB
	O, B	Κανένα	A, O	O, B (έχει προταθεί η χρήση παραγώγων με χαμηλό τίτλο αντι-A)	
		Αντι-A	O		
O	Οποιαδήποτε	M/A	O	A, AB, O, B	A, AB, O, B
B	B, AB	M/A	B, O	B, AB	B, AB
	O, A	Κανένα	B, O	O, A (έχει προταθεί η χρήση παραγώγων με χαμηλό τίτλο αντι-B)	
		Αντι-B	O		
AB	AB	M/A	AB, A, B, O	AB	AB
	A, B, O	Κανένα	AB, A, B, O	O, A, B (έχει προταθεί η χρήση παραγώγων με χαμηλό τίτλο αντι-A και αντι-B)	
	B, O	Αντι-A	B, O		
	A, O	Αντι-B	A, O		
	O	Αντι-A & Αντι-B	O		

M/A: Μη απαραίτητη εξέταση, ΣΕ: Συμπυκνωμένα ερυθρά

5. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Η μετάγγιση αίματος και των παραγώγων του, αποτελεί δυνητικό κίνδυνο για επιπλοκές για τα νεογνά και τα βρέφη, με περισσότερο κακή έκβαση συγκριτικά με τους ενήλικες. Αυτό είναι αποτέλεσμα κυρίως του ανώριμου ανοσοποιητικού συστήματος αυτών των ηλικιακών ομάδων καθώς και του μικρότερου όγκου αίματος του νεογνού και του βρέφους. Μελέτες αναφέρουν ότι ένας δυσανάλογος αριθμός ανεπιθύμητων αντιδράσεων λαμβάνει χώρα στα νεογνά και τα βρέφη σε σχέση με τους ενήλικες.³⁷ Όλες οι μεταγγίσεις πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να διακόπτονται αμέσως επί υποψίας εμφάνισης αντίδρασης.

Εκτός, από την οξεία αιμολυτική αντίδραση, λόγω μετάγγισης ασύμβατων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενή με φυσικά αντι-A ή/και αντι-B αντισώματα και που συνήθως είναι αποτέλεσμα λάθους στην ταυτοποίηση του ασθενούς ή γραφικού σφάλματος στη σήμανση του δείγματος ή της μονάδας, οι επιπλοκές της μετάγγισης περιλαμβάνουν:

- Πυρετικές μη- Αιμολυτικές Αντιδράσεις. Ως Πυρετική μη- Αιμολυτική Αντίδραση, ορίζεται η άνοδος της θερμοκρασίας του ασθενούς τουλάχιστον κατά 1° C κατά την μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του. Οφείλεται, μετά την μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών, σε αντισώματα του δέκτη έναντι HLA- αντιγόνων ενώ μετά από μετάγγιση αιμοπεταλίων στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-1b, IL-6 και IL-8) που παράγονται από τα λευκά του δότη κατά τη διάρκεια της συντήρησης ή από τα αιμοπετάλια.³⁸
- Αλλεργικές-Αναφυλακτικές αντιδράσεις. Οφείλονται κυρίως σε αντισώματα του δέκτη έναντι πρωτεϊνών του δότη όπως IgA, αιμοσφαιρίνες ή C4.
- Λοιμώξεις μεταδιδόμενες με την μετάγγιση, όπως λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Οι ομάδες των ασθενών με τον μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης μέσω της μετάγγισης είναι: το έμβρυο, τα νεογνά με βάρος γέννησης ≤1500 gr ή/και ηλικία κύησης ≤ 30 εβδομάδων, νεογνά ή

βρέφη με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, νεογνά ή βρέφη υποψήφια για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγούς οργάνου. CMV ασφαλή παράγωγα μπορούν να θεωρηθούν αυτά που προέρχονται από CMV αρνητικούς δότες ή μονάδες με υπολειπόμενα λευκά $<5 \times 10^6$ /μονάδα. Ως εκ τούτου, τα λευκαφαιρεμένα παράγωγα ($<1 \times 10^6$ /μονάδα) θεωρούνται ασφαλή. Άλλα μεταδιδόμενα με τη μετάγγιση παθογόνα αφορούν τους ιούς HBV, HCV, HIV, HTLV/II και τη σύφιλη. Ο έλεγχος για αυτά είναι υποχρεωτικός στον αιμοδότη και η πολύ μικρή πιθανότητα μετάδοσης τους αφορά την μόλυνση κατά την << περίοδο του παραθύρου>>. Επίσης, λοιμώξεις για τις οποίες ο έλεγχος του αιμοδότη δεν είναι υποχρεωτικός, όπως η ελονοσία, ο ιός του Δυτικού Νείλου, η νόσος Creutzfeld-Jacob, καθώς κι άλλα γνωστά ή αναδυόμενα παθογόνα.^{38,39}

Ο κίνδυνος μετάδοσης λοιμώξεων δεν είναι μηδενικός, παρόλο, που η μετάγγιση αίματος σήμερα είναι ασφαλέστερη από ποτέ. Η εθελοντική προσφορά αίματος είναι ο παράγοντας που ελαχιστοποιεί τον συγκεκριμένο κίνδυνο καθώς επίσης και η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η ενημέρωση του αιμοδότη, ανεξαρτήτως των εφαρμοσμένων εργαστηριακών εξετάσεων.

- Βακτηριακή επιμόλυνση. Αφορά συχνότερα ασκούς αιμοπεταλίων λόγω της διατήρησής τους σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, και λιγότερο συχνά ασκούς συμπυκνωμένων ερυθρών. Οι ασκοί των συμπυκνωμένων ερυθρών επιμολύνονται κυρίως από Gram (-) βακτηρίδια που έχουν την ικανότητα να αναπτύσσονται σε θερμοκρασία 1-6°C (ψυχρόφιλα), όπως *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas*, *Serratia* κ.α. Οι ασκοί των αιμοπεταλίων συνήθως επιμολύνονται από Gram (+) μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp) αλλά κι από Gram (-) είδη που αναλογικά ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό σοβαρών και θανατηφόρων αντιδράσεων.^{38,40}
- Αλλοανοσοποίηση σε αντιγόνα ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων. Συμβαίνει λόγω ευαισθητοποίησης του δέκτη σε αντιγόνα των

ερυθρών, HLA και HPA του δότη που δεν υπάρχουν στο δέκτη. Η ανάπτυξη αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων μπορεί να δημιουργήσει δυσκολία ή αδυναμία ανεύρεσης συμβατού αίματος στις επόμενες μεταγγίσεις. Η ανάπτυξη αντι-HPA και αντι-HLA αντισωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε ανθεκτικότητα στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Ο έλεγχος των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (έμμεση Coombs) σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να μεταγγισθούν καθώς και η ταυτοποίηση του αντισώματος ή αντισωμάτων στις περιπτώσεις που η έμμεση Coombs είναι θετική και η χορήγηση ΣΕ αρνητικών μονάδων ως προς τα εμπλεκόμενα αντιγόνα μπορεί να αντιμετωπίσει τον συγκεκριμένο κίνδυνο.¹⁰

- Συνδεδεμένη με τη μετάγγιση νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (TA-GVHD). Οφείλεται σε αδυναμία απόρριψης από ανοσοκατεσταλμένο δέκτη των T-αλλογενών λεμφοκυττάρων του δότη, τα οποία επιβιώνουν στο δέκτη, εγκαθίστανται, πολλαπλασιάζονται και επιτίθενται στους ιστούς του. Στα νεογνά και τα βρέφη η νόσος εμφανίζεται περίπου 28 ημέρες μετά την μετάγγιση και τα σημεία και τα συμπτώματα της περιλαμβάνουν πυρετό, ερυθρόδερμα, διάρροια και πανκυτταροπενία. Η ακτινοβόληση αδρανοποιεί τα λεμφοκύτταρα του δότη, τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν TA-GVHD στις ευπαθείς ομάδες.^{37,38}
- Μεταβολικές διαταραχές. Οι κυριότερες μεταβολικές διαταραχές είναι η τοξικότητα από κιτρικά με συνοδό υπασβεστιαιμία, η υποθερμία, η υπερκαλιαιμία καθώς και η διαταραχή της αιμόστασης που παρατηρείται κυρίως σε μεταγγίσεις μεγάλου όγκου.^{41,42}
- Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (TACO-Transfusion Associated Circulatory Overload). Ορίζεται ως TACO, η οξεία αναπνευστική δυσχέρεια λόγω υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας και το εξ'αυτής καρδιογενές πνευμονικό οίδημα στα πλαίσια μετάγγισης αίματος και των παραγώγων του. Η αιτιολογία είναι η χορήγηση υγρών γρηγορότερη ή σε μεγαλύτερη ποσότητα από τις αντοχές της κυκλοφορίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, κυάνωση, ορθόπνοια, υπέρταση και συμφορητική καρδιακή

ανεπάρκεια. Η καλύτερη πρόληψη είναι ο ελεγχόμενος ρυθμός μετάγγισης και η έγκαιρη αναγνώριση του συνδρόμου.^{38,43}

- Οξεία Πνευμονική Βλάβη Συνδεόμενη με τη Μετάγγιση (TRALI- Transfusion Related Acute Lung Injury). Ως TRALI ορίζεται το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που οφείλεται σε μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του. Συμβαίνει 1-6 ώρες από την έναρξη της μετάγγισης. Αιτιολογικά συνδέεται με την παρουσία αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων στα παράγωγα αίματος, που υπάρχουν στο δότη (πολύτοκες γυναίκες ή άτομα που έχουν μεταγγισθεί). Για την παθογένεια του TRALI επικρατέστερη είναι η υπόθεση του <<διπλού πλήγματος>>. Το <<πρώτο πλήγμα>> οφείλεται στην υποκείμενη παθολογία του ασθενούς ενώ το <<δεύτερο πλήγμα>> που πυροδοτείται από τη μετάγγιση, οδηγεί στην ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων μέσω 1) αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων και 2) τη δράση βιολογικά ενεργών λιπιδίων και κυτταροκινών.³⁸

Στην ετήσια έκθεση SHOT (Serious Hazards of Transfusion) 2011 δεν υπήρχαν αναφορές για TRALI σε νεογνά ή βρέφη. Πιθανά να υπάρχει ελλιπής αναγνώριση ή/και ελλιπής καταγραφής της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης αντίδρασης σε βρέφη και νεογνά η οποία να οφείλεται στη προϋπάρχουσα κρίσιμη κατάσταση του νεογνού καθώς και στην δυσκολία να οριστεί το TRALI σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.⁴³

- Ενεργοποίηση του T αντιγόνου και Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα (NEC). Οι κύριες γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων, οι γλυκοφορίνες A, B και C, περιέχουν ολιγοσακχαρίτες που συνδέεται με το σιαλικό οξύ. Αν τα μόρια σιαλικού οξέος απομακρυνθούν εκτίθεται ένα αντιγόνο το οποίο ονομάζεται T αντιγόνο. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως ενεργοποίηση του T αντιγόνου. Κύτταρα του αίματος που έχουν αυτό το αντιγόνο μπορεί να συγκολληθούν από αντι-T IgM αντισώματα, τα οποία είναι φυσικά και συνεχώς παρόντα στο πλάσμα ενηλίκων. Αυτά τα φυσικά αντισώματα φαίνεται να παράγονται μετά από έκθεση στην εντερική βακτηριακή χλωρίδα που περιέχει δομές που είναι αντιγονικά παρόμοιες με τα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα. Η ενεργοποίηση του T

αντιγόνου σε ερυθροκύτταρα μπορεί να προκύψει όταν τα κύτταρα έρχονται σε επαφή με ορισμένα ένζυμα (neuroaminidases), που παράγονται από αερόβια και αναερόβια βακτήρια (*Clostridium spp*), τα οποία μπορούν να απομακρύνουν μόρια του σιαλικού οξέος.⁴⁴ Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί κατά τη διάρκεια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας ή της νεογνικής σήψης με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 11-28% σε σύγκριση με το 0,6% σε φυσιολογικά ενήλικα άτομα. Παθητική μεταφορά των αντι-T αντισωμάτων, με τη μετάγγιση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος, ερυθροκυττάρων ή αιμοπεταλίων, σε νεογνά με ενεργοποίηση του T αντιγόνου, μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αντίδραση ποικίλης βαρύτητας.⁷ Αυτό το φαινόμενο πρέπει να θεωρηθεί πιθανό στο νεογνό όταν:

- Υπάρχει αιμολυτική αντίδραση με ενδαγγειακή αιμόλυση και αιμοσφαιρινουρία ή/και όταν,
- Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση δεν είναι οι αναμενόμενες.

Όλοι οι ασθενείς με νεκρωτική εντεροκολίτιδα ή/και συστηματική λοίμωξη που αναπτύσσουν αιμόλυση πρέπει να διερευνηθούν για την αιτία αυτής της αιμόλυσης. Η πρόληψη του φαινομένου μπορεί να γίνει με παράγωγα αίματος που προέρχονται από δότες με χαμηλούς τίτλους αντι-T και/ή με πλυμένα παράγωγα αίματος. Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα και το κρυσταλλικό πρέπει να μεταγγίζονται μόνο στην περίπτωση σαφών ενδείξεων.⁷

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της ευρύτερης βιβλιογραφίας αναφέρεται η συσχέτιση μεταξύ της μετάγγισης και της NEC αλλά είναι επίσης σαφές ότι υπάρχουν πολλοί συγχυτικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ισχύ αυτών των συμπερασμάτων.⁴⁵

6. ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ

6.1 ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ

Υπάρχει μια πολύ σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απώλειας αίματος από τις δειγματοληψίες και του όγκου του αίματος που μεταγγίζεται. Οι υψηλότερες συχνότητες δειγματοληψίας συμβαίνουν κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, σε πολύ πρόωρα και σε βαρέως πάσχοντα νεογνά.⁴⁶ Ο αριθμός των δειγμάτων και η ποσότητες του αίματος που λαμβάνονται κατά τη δειγματοληψία θα πρέπει να είναι, κατά το δυνατόν, μικρότερες.⁴⁷ Καθώς η τεχνολογία βελτιώνεται, οι όγκοι του αίματος που απαιτούνται για ανάλυση είναι μικρότεροι. Οι συστάσεις για να περιοριστούν οι ιατρογενείς απώλειες αίματος είναι:⁴⁸

- Καταγραφή των αιμοληψιών
- Ελαχιστοποίηση του όγκου του αίματος που απαιτείται με τη συνεργασία του εργαστηρίου και την αποτελεσματική χρήση της τεχνολογίας (χρήση μικροδειγμάτων και μεθόδων παρά την κλίνη, διαδερμική μέτρηση O₂).
- Τεχνική κατάρτιση του προσωπικού που επιχειρεί τις αιμοληψίες.

6.2 ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΔΕΣΗ ΤΟΥ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ

Ως καθυστερημένη περίδεση του ομφάλιου λώρου ορίζεται η περίδεση όταν οι παλμοί της ομφαλικής αρτηρίας έχουν σταματήσει.⁴⁹ Όμως, ο βέλτιστος χρόνος καθυστέρησης της περιίδεσης έχει αποτελέσει αντικείμενο

συζήτησης.^{50,51} Θεωρείται ότι, κατά τη διάρκεια του τρίτου σταδίου του τοκετού, η καθυστερημένη περίδεση του ομφάλιου λώρου επιτρέπει το χρόνο για την αυτόλογη μεταφορά ενός πρόσθετου 30-60% εμβρυϊκού αίματος από τον πλακούντα στο νεογνό.⁵² Η ποσότητα του αίματος που επιστρέφεται στο νεογνό εξαρτάται από το πότε ο ομφάλιος λώρος περιδένεται και σε ποιο επίπεδο το βρέφος συγκρατείται (πάνω ή κάτω από την κοιλιά της μητέρας) πριν την περίδεση. Μια ανασκόπηση από έξι τυχαίοποιημένες μελέτες σε πρόωρα νεογνά, < 37 εβδομάδες κύησης και με τη συμμετοχή 111 νεογνών σύγκρινε τη πρόωρη περίδεση του ομφάλιου λώρου (σε < 30 sec) έναντι της καθυστερημένης περιόδου (30-120 sec) και έδειξε ότι η ανάγκη για μετάγγιση ήταν ελαττωμένη στην ομάδα με την καθυστερημένη περίδεση του ομφάλιου λώρου, με καμία διαφορά στην Hb κατά τη γέννηση ή 24 ώρες μετά.⁵³ Ωστόσο, μια μεταγενέστερη ανασκόπηση αναφέρει ότι νεογνά με καθυστερημένη περίδεση είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ασυμπτωματική πολυερυθραιμία.⁵⁴

6.3 ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Αυτόλογη μετάγγιση σε ένα βρέφος μπορεί να λάβει χώρα μέσω της συλλογής, της κατεργασίας, και της αποθήκευσης του αίματος του ομφάλιου λώρου και της επαναχορήγησης του στο πάσχον νεογνό. Η πιθανότητα της βακτηριακής μόλυνσης περιορίζει την ευρεία υιοθέτηση της συλλογής του ομφαλοπλακουντιακού αίματος ως πηγή αυτόλογης μετάγγισης σε πρόωρα βρέφη.⁵⁵ Με σχολαστική προετοιμασία, η τεχνική αυτή έχει εφαρμοστεί επιτυχώς με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκθεση σε αλλογενή δότη.⁵⁶

6.4 ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

Η τακτική χρήση της ερυθροποιητίνης δεν συνιστάται. Το σκεπτικό για τη χρήση της ερυθροποιητίνης μπορεί να γίνει με βάση μελέτες που έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης είναι μειωμένα στο πλάσμα των τελειόμηνων νεογνών σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά ή τους ενήλικες. Η μείωση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης είναι ακόμα πιο έντονη στα πρόωρα νεογνά.⁵⁷

Μελέτες έχουν δείξει ότι, αν και η χορήγηση της ερυθροποιητίνης δεν προλαμβάνει τις πρώιμες μεταγγίσεις στη νεογνική ηλικία (< 7 ημέρες ζωής), έχει αποδειχθεί μέτρια μείωση στη συχνότητα των απώτερων μεταγγίσεων (> 7 ημέρες ζωής).⁵⁸⁻⁵⁹ Ωστόσο, σε μελέτη για τη χρήση της ερυθροποιητίνης αναφέρθηκε ότι η πρώιμη χρήση της (< 7 ημέρες ζωής), αυξάνει το κίνδυνο της αμφιβληστροειδοπάθειας των πρόωρων νεογνών.⁶⁰

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Η έννοια της ενδομήτριας μετάγγισης (IUT) εισήχθη για πρώτη φορά από τον Sir William Liley το 1963. Ενώ εργαζόταν στη Νέα Ζηλανδία, έμαθε ότι μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα των παιδιών της Αφρικής με δρεπανοκυτταρική νόσο, εγχύονται RBC, τα οποία ήταν ικανά να διορθώσουν την αναιμία τους. Ο Liley διατύπωσε την ιδέα ότι η περιτοναϊκή έγχυση (IPT) των ερυθροκυττάρων θα μπορούσε, επίσης, να χρησιμοποιηθεί για μετάγγιση στα έμβρυα με σοβαρή αναιμία.⁶¹ Καθώς το υπερηχογράφημα δεν ήταν ακόμη διαθέσιμο, η διαδικασία της περιτοναϊκής έγχυσης καθοδηγούνταν από ακτινογραφίες ή/και ακτινοσκοπήσεις. Το 1977, το υπερηχογράφημα αντικατέστησε την ακτινογραφία, ενώ το 1981 πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά η ενδοαγγειακή ενδομήτρια μετάγγιση (IVT).⁶²

Σήμερα, η καθιερωμένη μέθοδος ενδομήτριας μετάγγισης, η οποία διενεργείται μόνο σε εξειδικευμένες μονάδες, είναι η ενδοαγγειακή με καθετηριασμό των ομφαλικών αγγείων με την καθοδήγηση υπερήχου. Η ενδοπεριτοναϊκή μετάγγιση (IPT) πραγματοποιείται μόνο σε περίπτωση ανέφικτης IVT λόγω της θέσης του εμβρύου και του ομφάλιου λώρου. Η διαδικασία, γενικά, περιορίζεται σε έμβρυα μεταξύ 18 και 35 εβδομάδων κύησης, λόγω των τεχνικών περιορισμών πριν από τις 18 εβδομάδες και τον υπερβολικό κίνδυνο για το έμβρυο κατά τον τοκετό και τη μεταγεννητική μετάγγιση μετά από 35 εβδομάδες.⁶³

Ο κίνδυνος διακοπής της εγκυμοσύνης είναι σημαντικός, περίπου 5%.⁷

Κατά την ενδομήτρια μετάγγιση μπορεί να χορηγηθούν στο έμβρυο, ανάλογα με τη νόσο, είτε ερυθρά αιμοσφαίρια είτε αιμοπετάλια.

1.1 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Φυσιολογικά, η συγκέντρωση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης αυξάνεται γραμμικά κατά την κύηση, από περίπου 10 έως 11 g/dL στις 17 εβδομάδες κύησης έως περίπου 14 έως 15 g/dL στο τελειόμηνο έμβρυο με μία απόκλιση περίπου 1 g/dL.⁶⁴

Οι αναιμίες στην ενδομήτρια ζωή μπορεί να διακριθούν σε ανοσολογικής (ασυμβατότητα Rh) και μη ανοσολογικής αιτιολογίας (π.χ. λοίμωξη από Parvovirus B19).

Η πιο συχνή αναιμία ανοσολογικής αιτιολογίας είναι η αιμολυτική νόσος η οποία οφείλεται σε ασυμβατότητα Rhesus D. Αν η μητέρα είναι RhD αρνητική και ο πατέρας RhD θετικός και το έμβρυο θετικό, τα ερυθρά του εμβρύου εισέρχονται στην κυκλοφορία της μητέρας και την ευαισθητοποιούν. Η πιθανότητα ευαισθητοποίησης είναι 16% μετά από κύηση με RhD θετικό έμβρυο, 1,5-2% μετά από αυτόματη αποβολή και 4-5% μετά από θεραπευτική αποβολή. Έτσι, σε περίπτωση δεύτερης κύησης με RhD θετικό έμβρυο τα αντι-D αντισώματα που είναι IgG εισέρχονται μέσω του πλακούντα, συνδέονται με τα ερυθρά του εμβρύου τα οποία στη συνέχεια καταστρέφονται στον σπλήνα. Σε σοβαρή αναιμία, το έμβρυο παρουσιάζει ηπατοσπληνομεγαλία λόγω εξωμυελικής αιμοποίησης, επίσης, μπορεί να εμφανίσει μια παθολογική άθροιση ορώδους υγρού στο δέρμα και στις κοιλότητες του σώματος του, εξαιτίας της καρδιακής κάμψης που οφείλεται στην αναιμία και την υποξία, γνωστή και ως εμβρυϊκός ύδρωπας, ο οποίος συχνά συνδέεται με ενδομήτριο θάνατο.⁶⁵⁻⁶⁷

Η εμβρυϊκή αναιμία μπορεί να διαγνωστεί με διάφορες μεθόδους:

- Προγεννητικό υπερηχογράφημα. Ο υπέρηχος μπορεί να ανιχνεύσει σημάδια εμβρυϊκής καρδιακής ανεπάρκειας ή ύδρωπα τα οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της εμβρυϊκής αναιμίας. Επίσης, το υπερηχογράφημα Doppler το οποίο προσδιορίζει τη ροή του αίματος στη μέση εγκεφαλική αρτηρία αποτελεί ένα ευαίσθητο δείκτη της εμβρυϊκής αναιμίας. Επιπλέον, έχει το πλεονέκτημα μιας ασφαλούς μεθόδου καθώς είναι μη επεμβατική.^{68,69}

- Δείγμα αίματος από τη μητέρα. Η εξέταση αίματος της μητέρας μπορεί να υποδείξει την παρουσία αντισωμάτων υπεύθυνα για την εμφάνιση της αναιμίας.

- Αμνιοπαρακέντηση. Η αμνιοπαρακέντηση εκτελείται για να ληφθεί δείγμα του αμνιακού υγρού ώστε να προσδιοριστεί η τιμή της χολερυθρίνης (αύξηση λόγω καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων), μέσω της αύξησης του φάσματος απορρόφησης.⁶⁶

- Λήψη εμβρυϊκού αίματος. Η λήψη εμβρυϊκού αίματος γίνεται με παρακέντηση της ομφαλικής φλέβας ώστε να γίνει μέτρηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Όλο αυτό γίνεται με τη χρήση υπερήχου ώστε να καθοδηγήσει και να απεικονίσει τη διαδικασία. Η διαδικασία αυτή φέρει, επίσης, τον κίνδυνο αποβολής, λοίμωξη, πρόωρου τοκετού, ή δυσχέρειας του εμβρύου.

Η χορήγηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο έμβρυο είναι μια από τις πιο επιτυχημένες μεθόδους ενδομήτριας θεραπείας της εμβρυϊκής αναιμίας. Αν και ποτέ δεν έχει μελετηθεί σε τυχαίοποιημένες μελέτες, δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η τεχνική αυτή έχει συμβάλει στην επιβίωση του εμβρύου με σοβαρή αναιμία. Η καθολική χρήση αντι-D ανοσοσφαιρίνης έχει μειώσει δραματικά την ανάγκη για ενδομήτρια μετάγγιση. Ωστόσο, η διαδικασία εξακολουθεί να είναι απαραίτητη μέθοδος για τη θεραπεία της σοβαρής αναιμίας του εμβρύου από μια ποικιλία αιτιών. Ο σκοπός της ενδομήτριας μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι να προλάβει ή να θεραπεύσει τον εμβρυϊκό ύδρωπα, πριν το έμβρυο γεννηθεί και να επιτρέψει στη κύηση να φθάσει σε ηλικία τέτοια που να εξασφαλίζει την επιβίωση του εμβρύου.⁴

Οι ενδείξεις για ενδομήτρια μετάγγιση ερυθρών είναι:¹⁸

- Η αιμολυτική νόσος του εμβρύου λόγω αλλοανοσοποίησης της μητέρας για ερυθροκυτταρικά αντιγόνα του εμβρύου (αντι-D, αντι-c, αντι-K).
- Αναιμία λόγω λοίμωξης από Parvovirus B19
- Εμβρυϊκή αναιμία λόγω μαζικής εμβρυομητρικής αιμορραγίας (fetomaternal transfusion)
- Μη άνοσες συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες (ομόζυγη α- μεσογειακή αναιμία)

Ο τελικός στόχος της ενδομήτριας μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι να διορθώσει την αναιμία με την επίτευξη ενός αιματοκρίτη μεταξύ 0,40 και 0,50 ώστε το χρονικό διάστημα μεταξύ των διαδοχικών μεταγγίσεων να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο και να καταστήσει έτσι τη διαδικασία της IUT λιγότερο επεμβατική. Αυτό είναι δυνατό για τα έμβρυα με σοβαρή αναιμία, αλλά χωρίς ασκίτη, στα οποία η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να διορθώσει την αναιμία χωρίς να προκληθεί υπερβολική υπερφόρτωση όγκου. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ημερήσια ποσοστιαία μείωση του αιματοκρίτη μπορεί να είναι 1%, η διαδικασία πρέπει να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα περίπου 2-3 εβδομάδων. Στην περίπτωση ακραίας εμβρυικής αναιμίας, που συνήθως συνδέεται με εμβρυικό ύδρωπα, ο αιματοκρίτης μετά τη μετάγγιση δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,25 και, εν πάση περιπτώσει, δεν πρέπει να υπερβαίνει 4 φορές τον αρχικό αιματοκρίτη προκειμένου να επιτραπεί στο εμβρυϊκό καρδιαγγειακό σύστημα να αντισταθμίσει την οξεία αλλαγή στο ιξώδες του αίματος. Μόνο μια δεύτερη μετάγγιση, που επαναλαμβάνεται λίγες μέρες αργότερα, θα επιτρέψει την πλήρη διόρθωση της εμβρυικής αναιμίας.⁷

Η επιλογή του παραγώγου των συμπυκνωμένων ερυθρών πρέπει να πληροί τις εξής προϋποθέσεις:⁷

- Ομάδας O και Rh (D) αρνητικό στην περίπτωση αντι-D αιμολυτικής νόσου ή ταυτόσημης ομάδας με το έμβρυο αν είναι διαθέσιμη και το έμβρυο είναι ABO/Rh ταυτόσημο με τη μητέρα
- Συμβατό με τον ορό/πλάσμα της μητέρας
- <5 ημερών σε CPD ή πλυμένο με φυσιολογικό ορό
- Λευκαφαιρεμένο
- CMV ασφαλές
- Ακτινοβολημένο
- Ο αιματοκρίτης πρέπει να είναι μεταξύ 0,75-0,85
- Αρνητικό για αιμοσφαιρίνη S

Η μετάγγιση πραγματοποιείται με συσκευή ρύθμισης της θερμοκρασίας και ο συνιστώμενος ρυθμός μετάγγισης είναι 5-10 ml/min.

Ο όγκος που πρέπει να μεταγγιστεί μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο:⁷⁰

$$\frac{(Hct \text{ επιθυμητός} - Hct \text{ εμβρυικός})}{(Hct \text{ μονάδας RBC} - Hct \text{ επιθυμητός})} \times \text{εμβρυοπλακουντιακός όγκος αίματος}$$

1.2 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Ο στόχος της ενδομήτριας μετάγγισης αιμοπεταλίων είναι η διόρθωση της θρομβοπενίας, λόγω αλλοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων των αιμοπεταλίων, η οποία σχετίζεται με τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Η εμβρυική αλλοάνοση θρομβοπενία οφείλεται στην καταστροφή των αιμοπεταλίων του εμβρύου από IgG αλλοαντισώματα της μητέρας που διέρχονται μέσω του πλακούντα και στρέφονται εναντίων ειδικών αιμοπεταλιακών αντιγόνων του εμβρύου πατρικής προέλευσης. Το 70% έως 80% των περιπτώσεων στους Καυκάσιους οφείλεται σε αντισώματα έναντι του HPA-1a αντιγόνου των αιμοπεταλίων ενώ στα αντισώματα έναντι του HPA-5b αντιγόνου οφείλεται περίπου το 10% των περιπτώσεων της εμβρυικής αλλοάνοσης θρομβοπενίας. Το έμβρυο καθίσταται θρομβοπενικό και διατρέχει άμεσο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας. Στις περιπτώσεις αυτές, η μετάγγιση των αιμοπεταλίων έχει απόλυτη ένδειξη. Χορηγούνται αιμοπετάλια αρνητικά ως προς τα αντιγόνα HPA-1a και HPA-5b. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη μετάγγιση ή εάν δεν μπορούν να εξασφαλιστούν συμβατά αιμοπετάλια, τότε εναλλακτικά χορηγούνται αιμοπετάλια της μητέρας. Η προκατάθεση αιμοπεταλίων από τη μητέρα έχει ένδειξη όταν στο ιστορικό της υπάρχει ήδη προηγούμενη κύηση που ενεπλάκη με αλλοάνοση θρομβοπενία.^{1,6,71-74}

Η επιλογή του παραγώγου των αιμοπεταλίων πρέπει να πληροί τις εξής προϋποθέσεις:⁷

- Αιμοπετάλια αρνητικά ως προς το αντιγόνο έναντι του οποίου η μητέρα έχει αναπτύξει αντισώματα. Απουσία δοτών με συμβατά αιμοπετάλια, χορηγούνται

αιμοπετάλια της μητέρας, τα οποία λαμβάνονται με αφαίρεση και χορηγούνται αφού πλένονται και ακτινοβολούνται.

- ABO και Rh συμβατά, αν είναι δυνατόν. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν, χορήγηση αιμοπεταλίων με χαμηλούς τίτλους αντι-A και αντι-B ή πλυμένο παράγωγο
- Προτιμούνται τα αιμοπετάλια αφαίρεσης
- Λευκαφαιρεμένο
- CMV ασφαλές
- Ακτινοβολημένο
- Συμπυκνωμένα τουλάχιστον 2×10^{12} /L.

Ο συνιστώμενος ρυθμός μετάγγισης είναι 1-5 ml/min.

Ο όγκος που πρέπει να μεταγγιστεί μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο:

$$\frac{\text{Επιθυμητή αύξηση αιμοπεταλίων}}{\text{Αριθμός αιμοπεταλίων στο παράγωγο}} \times \text{εμβρυοπ्लाκουντιακός όγκος αίματος}$$

1.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

Η ενδομήτρια μετάγγιση απαιτεί ειδικές γνώσεις και πρέπει να διενεργείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα αιμοδοσίας έτσι ώστε ο κίνδυνος των επιπλοκών να παραμένει σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος δεν μηδενίζεται και οι συχνότερες επιπλοκές κατά την ενδομήτρια μετάγγιση είναι:^{75,76}

- Ευαισθητοποίηση της μητέρας, ανάπτυξη αλλοαντισωμάτων για ερυθροκυτταρικά αντιγόνα του εμβρύου πατρικής προέλευσης (εμβρυομητρική αιμορραγία από τρώση του πλακούντα)

- Αιμάτωμα ομφάλιου λώρου με συνέπεια σπασμό των αρτηριών και εμβρυική βραδυκαρδία
- Πρόωρη ρήξη υμένων και πρόωρος τοκετός
- Ενδομήτρια λοίμωξη
- Πιθανές απώτερες επιπλοκές

Ο δέκτης της μετάγγισης έχει προσδόκιμο επιβίωσης ~80 έτη και οι μακροχρόνιες επιδράσεις της μετάγγισης στην νευρολογική ανάπτυξη των ατόμων αυτών δεν είναι γνωστές.

2. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ < 4 ΜΗΝΩΝ

Νεογνό ονομάζεται η ηλικιακή ομάδα, από τη πρώτη ημέρα ζωής έως και το τέλος του πρώτου μήνα ενώ βρέφος θεωρείται ένα παιδί ηλικίας ενός μηνός μέχρι ενός έτους. Ο ηλικιακός διαχωρισμός των βρεφών (<4 μηνών) γίνεται για πρακτικούς λόγους αφού στους πρώτους 4 μήνες ακολουθείται παρόμοιος προμεταγγισιακός έλεγχος. Αυτό συμβαίνει, διότι σπάνια τα νεογνά και τα βρέφη < 4 μηνών είναι ικανά να αναπτύξουν αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα, εκτός κι αν δεχθούν επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις μεγάλου όγκου. Για βρέφη μεγαλύτερα των 4 μηνών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ακολουθείται ο προμεταγγισιακός έλεγχος ο οποίος διενεργείται και στους ενήλικες.^{4,7}

Ανάλογα με την ηλικία κύησης τα νεογνά, χωρίζονται σε 1) Πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης < 37 εβδομάδων και 2) Τελειόμηνα νεογνά με ηλικία κύησης 37-42 εβδομάδων.

Η μεταγγισιοθεραπεία των νεογνών και των βρεφών <4 μηνών απαιτεί ειδικές γνώσεις θεμάτων που δεν αφορούν τους ενήλικες ασθενείς όπως: η μεταφορά μητρικών αντισωμάτων δια μέσου του πλακούντα, το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα, ο μικρός όγκος αίματος του νεογνού καθώς και το ότι τα νεογνά δεν αντισταθμίζουν την υποογκαιμία τόσο καλά όσο οι ενήλικες. Επίσης, απαιτεί

επιλεγμένα παράγωγα αίματος και καλύτερες τεχνικές στις υπηρεσίες αιμοδοσίας.

Παρά τις πρώτες περιγραφές της μετάγγισης αίματος σε νεογνά κατά τον δέκατο ένατο αιώνα εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλη αβεβαιότητα σχετικά με τη βέλτιστη χρήση του αίματος και των παραγώγων του. Οι πρακτικές της νεογνικής μετάγγισης έχουν εξελιχθεί με την πάροδο των δεκαετιών χωρίς όμως την απαραίτητη κλινική έρευνα η οποία απαιτείται σε μια εποχή όπου η χρήση του αίματος επιβάλλεται να είναι απόλυτα τεκμηριωμένη. Κατά γενικό κανόνα, ένα νεογνό πρέπει να μεταγγίζεται όταν το κλινικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Ωστόσο, οι κλινικές αποφάσεις της ανάγκης για μετάγγιση σε βαρέως πάσχοντα νεογνά είναι συχνά ασαφείς και διαφέρουν μεταξύ των νοσοκομειακών γιατρών. Συνήθως, η απόφαση μετάγγισης ενός νεογνού λαμβάνεται εξετάζοντας μια σειρά ερωτημάτων όπως, την αιτία της αναιμίας, τις εναλλακτικές της μετάγγισης, την ανάγκη για μετάγγιση καθώς και τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να προκαλέσει η χορήγηση αίματος και των παραγώγων του.⁹

Αν και οι πρακτικές της μετάγγισης έχουν γίνει πιο συντηρητικές, πρέπει να τονιστεί ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες ή συστάσεις που έχουν δημοσιεύσει οι διάφορες επιστημονικές εταιρείες ή ομάδες δεν έχουν στόχο την υπομετάγγιση των νεογνών, αλλά αντίθετα τη μετάγγιση επί πραγματικών ενδείξεων και με το κατάλληλο για κάθε περίπτωση παράγωγο, με τελικό στόχο την παροχή άριστης περίθαλψης.

2.1 ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (Hb) στα υγιή τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά ακολουθούν τυπικές φυσιολογικές αλλαγές στη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της ζωής. Πριν χαρακτηρίσουμε μια τιμή Hb ως αναιμία, πρέπει να έχουμε υπόψη μας τις φυσιολογικές αυτές διακυμάνσεις. Γενικά, αναιμία θεωρείται η πτώση της Hb < 12 g/dL την πρώτη εβδομάδα της ζωής και < 10

g/dL αργότερα. Στη γέννηση, η μέση τιμή της Hb στον ομφάλιο λώρο κυμαίνεται μεταξύ 16,7 έως 17,9 g/dL. Ένας παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την τιμή της Hb στον ομφάλιο λώρο είναι η μετάγγιση από τον πλακούντα. Περίπου η μισή ποσότητα του αίματος του πλακούντα, που ανέρχεται σε 75-125ml, μεταγγίζεται στο νεογνό, όταν ο ομφάλιος περιδεθεί στο τέλος του πρώτου λεπτού μετά τη γέννηση, ενώ το νεογνό βρίσκεται σε χαμηλότερο επίπεδο του πλακούντα. Το αντίθετο συμβαίνει όταν το νεογνό κρατιέται πάνω από το επίπεδο του πλακούντα.⁷⁷

Μετά τη γέννηση, συμβαίνει μια παροδική αύξηση της Hb, καθώς το πλάσμα μετακινείται εξωαγγειακά για να αντιρροπήσει την πλακουντιακή μετάγγιση και την αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου των ερυθρών, που συμβαίνει την ώρα του τοκετού. Κατόπιν, η συγκέντρωση της Hb ελαττώνεται σταδιακά, για να φθάσει σ' ένα ελάχιστο επίπεδο $11,4 \pm 0,9$ g/dL στα τελειόμηνα στην ηλικία των 12 εβδομάδων. Η φυσιολογική αυτή αναιμία του νεογνού οφείλεται:

- 1) Σε παροδική καταστολή του μυελού.
- 2) Σε ελαττωμένη διάρκεια ζωής των ερυθρών, ιδιαίτερα στο πρόωρο.
- 3) Σε πλασματική πτώση της Hb λόγω δυσανάλογης αύξησης του όγκου του αίματος, που συμβαίνει κυρίως στα πρόωρα από τη γρήγορη αύξηση του βάρους τους και έχει σαν αποτέλεσμα αιμοαραίωση.

Από τα χαμηλά αυτά επίπεδα της Hb περιορίζεται η απελευθέρωση O₂ στους ιστούς, διεγείρεται η παραγωγή ερυθροποιητίνης, επαναλαμβάνεται η ερυθροποίηση στο μυελό, αυξάνουν τα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) και αρχίζει σταδιακά η αύξηση της Hb.⁷⁷

Στα πρόωρα νεογνά αυτή η μείωση συμβαίνει νωρίτερα και είναι περισσότερο σοβαρή. Η μέση τιμή της Hb πέφτει περίπου στα 8 g/dL στα νεογνά με βάρος γέννησης 1,0 έως 1,5 Kg και στα 7 g/dL σε νεογνά με βάρος μικρότερο του 1 Kg. Η κατάσταση αυτή ορίζεται ως αναιμία της προωρότητας και οφείλεται στους εξής παράγοντες:^{78,79}

- Το πρόωρο νεογνό στερείται μεγάλου μέρους του μητρικού σιδήρου (Fe) η μεταφορά του οποίου γίνεται από την μητέρα κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης.

- Η ανάπτυξη του νεογνού είναι πολύ γρήγορη κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής και ο νεογνικός μυελός δεν μπορεί να την παρακολουθήσει.
- Είναι ευρέως δεκτό ότι ο χρόνος επιβίωσης των κυκλοφορούντων ερυθρών του νεογνού είναι βραχύτερος του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών του ενηλίκου.
- Τα μικρά πρόωρα νεογνά είναι συνήθως σοβαρά πάσχοντα, απαιτούν συχνές αιμοληψίες και επομένως υποφέρουν από την μεγαλύτερη, αναλογικά με το βάρος τους, απώλεια ερυθροκυττάρων.
- Τα πρόωρα έχουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα EPO σε απάντηση στο βαθμό της αναιμίας.
- Επίσης, τα πρόωρα νεογνά έχουν υψηλότερα επίπεδα της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hb F) και μειωμένα επίπεδα 2,3 DPG (2,3-diphosphoglycerate), τα οποία οδηγούν σε αυξημένη συγγένεια της Hb για το οξυγόνο και συνεπώς δεν διευκολύνουν την απελευθέρωση του στους ιστούς.

Τα συχνότερα παθολογικά αίτια της νεογνικής αναιμίας είναι:^{9,77,78}

1.Ελαττωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικά αίτια όπως η αναιμία Diamond-Blackfan ή μετά από επίκτητες λοιμώξεις πχ μικροβιακή σηψαιμία ή συγγενείς λοιμώξεις πχ λοίμωξη απόParvovirus B19, CMV, ερυθρά.

2.Αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Προκαλούνται από ανοσοποίηση, δηλαδή από είσοδο στο μητρικό αίμα εμβρυϊκών ερυθρών αιμοσφαιρίων τα οποία έχουν ένα αντιγόνο (πχ. Rh) που δεν υπάρχει στα ερυθρά αιμοσφαίρια της μητέρας και προκαλούν παραγωγή αντισωμάτων. Τα αντισώματα αυτά επιστρέφουν στην κυκλοφορία του εμβρύου και προκαλούν αιμόλυση των ερυθρών του αιμοσφαιρίων. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται αιμολυτικές αναιμίες από ασυμβατότητα Rh, ABO. Τα συχνότερα αλλοαντισώματα που προκαλούν σοβαρή αιμολυτική νόσο είναι τα αντι-D, τα αντι-c και τα αντι-Kell. Οι αιμολυτικές αναιμίες μπορεί να οφείλονται και σε συγγενείς ανωμαλίες του μεταβολισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της λειτουργίας της μεμβράνης του κυττάρου ή της σύνθεσης της Hb.

Σ' αυτήν ανήκουν η έλλειψη της G6PD (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase), η κληρονομική σφαιροκυττάρωση και οι αιμοσφαιρινοπάθειες. Ανωμαλίες που αφορούν τις β-αλυσίδες (β-μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυττάρωση) δεν εκδηλώνονται κλινικά μέχρι να συντεθούν σε σημαντικό ποσό β-αλυσίδες, δηλαδή μέχρι το δεύτερο με τρίτο μήνα της ζωής. Επίσης, μπορεί να οφείλονται σε επίκτητα αίτια, δηλαδή σε λοιμώξεις (συγγενείς ή επίκτητες) και σε χορήγηση φαρμάκων στη μητέρα ή στο νεογνό (σουλφοναμίδες, συνθετική βιταμίνη Κ).

3.Απώλεια αίματος. Οφείλεται σε ενδομήτρια και εξωμήτρια αίτια. Από τα πιο συχνά ενδομήτρια αίτια είναι η έμβρυο-εμβρυϊκή και η έμβρυο-μητρική μετάγγιση. Έμβρυο - μητρική μετάγγιση συμβαίνει στο 50% όλων των κυήσεων, αλλά μόνο στο 1% των κυήσεων η ποσότητα του αίματος ξεπερνάει τα 40ml και δημιουργεί προβλήματα. Έμβρυο-εμβρυϊκή μετάγγιση συμβαίνει μόνο σε δίδυμα μονοωγενή που έχουν, κοινό χόριο. Η μετάγγιση αυτή προκαλεί αναιμία στο ένα δίδυμο και πολυερυθραιμία στο άλλο. Υποψία έμβρυο-εμβρυϊκής μετάγγισης μπαίνει όταν η διαφορά αιμοσφαιρίνης μεταξύ διδύμων ξεπερνάει τα 5g%. Οι αναιμίες από εξωμήτρια αίτια απώλειας αίματος είναι σπάνιες τα τελευταία χρόνια. Από τις πιο συχνές αιτίες αναιμίας, ειδικά στο πρόωρο νεογνό, είναι οι συχνές αιμοληψίες για διάφορες εξετάσεις. Η κλινική εικόνα της αναιμίας από απώλεια αίματος εξαρτάται από το μέγεθος της αιμορραγίας και από το αν η αιμορραγία είναι οξεία ή χρόνια. Εάν είναι χρόνια, το νεογνό στη γέννηση δεν παρουσιάζει συμπτώματα, παρά μόνον όταν η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 10-12g/dL. Η οξεία αναιμία, εάν η απώλεια αίματος ξεπερνάει το 20% του όγκου του αίματος του νεογνού, μπορεί να προκαλέσει καταπληξία (υπόταση, ασθενείς περιφερικές σφύξεις, ψυχρά άκρα) και συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα.

Τα αίτια της αναιμίας του νεογνού φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 2.⁷⁷ Κατά τη διαγνωστική προσέγγιση της αναιμίας του νεογνού ο ιατρός πρέπει να εκτιμήσει εάν η Hb είναι στις φυσιολογικές διακυμάνσεις των τελειόμηνων και των πρόωρων νεογνών. Εάν πράγματι υπάρχει αναιμία, ο ιατρός πρέπει να σκεφθεί εάν η χαμηλή Hb δικαιολογείται από τις αιμοληψίες. Εάν η αιτία

της αναιμίας παραμένει άγνωστη, πρέπει να γίνουν εργαστηριακές εξετάσεις που η αξιολόγησή τους θα βοηθήσει στη διάγνωση. Τέτοιες εξετάσεις και οι αντίστοιχες πιθανές διαγνώσεις είναι: χαμηλά ΔΕΚ (συγγενής υποπλαστική αναιμία), αυξημένη χολερυθρίνη και θετική άμεση / έμμεση Coombs (άνοση αιμολυτική αναιμία), χαμηλός μέσος όγκος ερυθρών (έλλειψη Fe), α-θαλασσαιμία), παθολογική μορφολογία ερυθρών (ανωμαλίες της μεμβράνης, όπως κληρονομική σφαιροκυττάρωση), σωμάτια Heinz και ποσοτικός προσδιορισμός ειδικών ενζύμων (έλλειψη G6PD και πυρουβικής κινάσης). Σε οξεία απώλεια αίματος, πρέπει να γίνει διερεύνηση για εμβρυομητρική μετάγγιση (Kleihauer-Betke test), εμβryo-εμβρυϊκή μετάγγιση (διαφορά Hb > 5g/dL) μεταξύ των διδύμων. Ακόμη, πρέπει να ληφθεί λεπτομερές μαιευτικό ιστορικό για παρουσία παραγόντων που συνδυάζονται με απώλεια αίματος στην κύηση και στον τοκετό, όπως τραυματική αμνιοκέντηση, προδρομικός πλακούντας, ρήξη πλακούντα, ρήξη ομφάλιου λώρου, επείγουσα καισαρική τομή.⁷⁷

Πίνακας 2.

A. Ελαττωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων

Συγγενής απλασία ερυθράς σειράς (Αναιμία Diamond-Blackfan)

Λοίμωξη επίκτητη (μικροβιακή σηψαιμία) ή συγγενής (ερυθρά)

Ελαττωμένη πρόσληψη Fe ή φολικού οξέος

Συγγενής λευχαιμία

B. Αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων

α) Άνοση αιμολυτική αναιμία

- ασυμβατότητα RH, ABO, υποομάδων
- αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία μητέρας
- αιμολυτική αναιμία από φάρμακα

β) Λοίμωξη επίκτητη ή συγγενής.

γ) Έλλειψη βιταμίνης E

δ) Διαταραχές της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων

- κληρονομική σφαιροκυττάρωση
- κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση

ε) Έλλειψη ενζύμων ερυθρών αιμοσφαιρίων

- έλλειψη γλυκο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G6PD)
- έλλειψη πυρουβικής κινάσης

Συνέχεια πίνακα 2.

ζ) Αιμοσφαιρινοπάθειες

- α- μεσογειακή αναιμία
- β- μεσογειακή αναιμία

Γ. Απώλεια αίματος

α) Αιμορραγία πριν από τη γέννηση

- εμβryo- μητρική ή εμβryo-εμβρυϊκή μετάγγιση
- προδρομικός πλακούντας
- πρόωρη αποκόλληση πλακούντα

β) Αιμορραγία κατά τη γέννηση

- ρήξη ομφάλιου λώρου
- ρήξη ανωμάτων αγγείων πλακούντα

γ) Αιμορραγία μετά τη γέννηση

- ενδοκρανιακή
- γιγαντιαίο κεφαλαιμάτωμα, αιμορραγία κάτω από την επικράνια
απονεύρωση
- ρήξη σπλήνα ή ήπατος
- ιατρογενής απώλεια αίματος

2.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Ο στόχος της μετάγγισης των ερυθροκυττάρων είναι η επίτευξη επαρκούς οξυγόνωσης των οργάνων και των ιστών, στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλή ή/και η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου μειωμένη, ενώ συγχρόνως ανεπαρκούν οι φυσιολογικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί προσαρμογής στην αναιμία (πχ αύξηση καρδιακής παροχής, αύξηση της παραγωγής 2,3 DPG).^{38,80-83}

Έτσι, ένδειξη για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η διόρθωση ή η πρόληψη της ιστικής υποξίας. Η παράμετρος εκλογής που μπορεί με ακρίβεια να καθορίσει την απόφαση για μετάγγιση είναι η ενδοκυττάρια μερική πίεση του οξυγόνου (pO_2). Στην κλινική πράξη όμως αυτό δεν είναι εφικτό και η απόφαση για μετάγγιση εξαρτάται εμμέσως από την τιμή της Hb ή του Hct. Όμως η ένδειξη για μετάγγιση καθώς και πόσο επείγουσα είναι δεν πρέπει να καθορίζονται μόνο από την τιμή του Hb/Hct, αλλά να βασίζονται και στην εκτίμηση της κλινικής κατάστασης του νεογνού. Παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι η ηλικία (τελειόμηνο ή πρόωρο νεογνό), η παρουσία ή απουσία καρδιοαναπνευστικής νόσου, η ταχύτητα εγκατάστασης της αναιμίας, η πορεία της αναιμίας καθώς και η δυνατότητα ανάπτυξης μηχανισμών προσαρμογής.^{38,79, 84-86}

Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων στο νεογνό μπορεί να διακριθούν σε μεταγγίσεις μεγάλου όγκου όπως είναι η αφαιμαξομετάγγιση ή οι επείγουσες μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και σε μεταγγίσεις μικρού όγκου σε νεογνά με απώλεια αίματος ή σε νεογνά με αναιμία ή/και αναπνευστική δυσχέρεια.

2.2.1 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΟΓΚΟΥ

Οι μεταγγίσεις μεγάλου όγκου στα νεογνά διακρίνονται στις αφαιμαξομεταγγίσεις (ET) και στις επείγουσες μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

2.2.1.1 ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Η αφαιμαξομετάγγιση αποτελεί ειδικό τύπο μαζικής μετάγγισης. Διενεργείται με επαναλαμβανόμενες ανταλλαγές μικρού όγκου (5-10ml/kgΣΒ) αίματος μέσω ενός καθετήρα στην ομφαλική φλέβα που προωθείται στην κάτω κοίλη φλέβα.

Τα προϊόντα, που χρησιμοποιούνται σε τέτοια μετάγγιση πρέπει να είναι αρκετά πρόσφατα, ώστε να αποφευχθούν πιθανές μεταβολικές και αιμοστατικές διαταραχές. Στις αφαιμαξομεταγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα προϊόντα αίματος, το προϊόν όμως που συνήθως συστήνεται από τις διάφορες επιστημονικές εταιρείες ή ομάδες είναι το ανασυσταθέν ολικό αίμα, δηλαδή ερυθροκύτταρα, λευκαφαιρεμένα και επανεναιωρημένα σε πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα. Το ανασυσταθέν ολικό αίμα έχει τα ίδια χαρακτηριστικά με το φρέσκο ολικό αίμα αμέσως μετά τη συλλογή του με τη διαφορά των ελάχιστων ή καθόλου αιμοπεταλίων. Αν το νεογνό έχει θρομβοπενία πρέπει να μεταγγιστεί με μονάδες αιμοπεταλίων.^{4,7}

Η χορήγηση ολικού αίματος αποφεύγεται αφού παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα όπως χαμηλό αιματοκρίτη και απουσία των παραγόντων πήξης.

Η επιλογή του παραγώγου όσο αφορά τα συμπυκνωμένα ερυθρά (ΣΕ) θα πρέπει να είναι:^{4,7,8}

- Ομάδας ταυτόσημης ή ABO/RhD συμβατή με τα ερυθρά του νεογνού και με το πλάσμα της μητέρας
 - Rh(D) αρνητικά στην RhD- HDN
 - Ομάδας O στην ABO- HDN
- Αρνητικά για αντιγόνα έναντι των οποίων η μητέρα έχει αλλοαντισώματα και συμβατά με τον ορό/πλάσμα της μητέρας
- Αρνητικό για αιμοσφαιρίνη S
- <5 ημερών σε CPD (citrate, phosphate, dextrose), εναλλακτικά πλυμένο
- Λευκαφαιρεμένο, CMV <<ασφαλές>>, Ακτινοβολημένο

Όσο αφορά το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να είναι:

- Αδρανοποιημένο
- Ομάδας AB

Το τελικό προϊόν του ανασυσταθέντος ολικού αίματος πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Ο αιματοκρίτης του να είναι μεταξύ 0.40-0.60
- Ακτινοβολημένο (όταν απαιτείται)
- Να μεταγγιστεί μέσα σε 24 ώρες από την ανασύσταση και μέσα σε 48 ώρες από την ακτινοβολήση

Η αφαιμαξομετάγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση της σοβαρής αναιμίας (αιμολυτική νόσος του νεογνού ή εμβρυομητρική αιμορραγία) κατά τη γέννηση, ιδιαίτερα παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, και για τη θεραπεία της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας, που συνήθως προκαλείται από αιμολυτική νόσο του νεογνού. Στη θεραπεία της HDN, ο στόχος είναι να αφαιρεθούν αμφότερα τα επικαλυμμένα με αντίσωμα ερυθρά κύτταρα και η περίσσεια της χολερυθρίνης. Σήμερα, λόγω της χρήσης της υπεράνοσης αντι-D γ-σφαιρίνης και της δυνατότητας ενδομήτριας μετάγγισης του προσβεβλημένου εμβρύου με αιμολυτική νόσο η αφαιμαξομετάγγιση είναι μια διαδικασία που σπάνια χρειάζεται. Για την αντιμετώπιση της αναιμίας συνήθως αρκεί ένας όγκος αίματος (80-100ml/kg), ενώ για την αντιμετώπιση της υπερχολερυθριναιμίας απαιτούνται συνήθως δύο όγκοι αίματος (160-200ml/kg).^{4,7,8}

Αμφιλεγόμενες ενδείξεις για αφαιμαξομετάγγιση είναι τα μεταβολικά νοσήματα, η σηψαιμία και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη οι οποίες όμως δεν έχουν υποβληθεί σε επαρκή κλινική αξιολόγηση.⁷

Η αφαιμαξομετάγγιση είναι μια διαδικασία που συχνά συνδέεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από εξειδικευμένο και έμπειρο προσωπικό

Οι επιπλοκές της αφαιμαξομετάγγισης μπορεί να είναι:^{8,87,88}

- Μεταβολικές διαταραχές(υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, δηλητηρίαση από κιτρικά, υπογλυκαιμία)

- Θρομβοπενία
- Αγγειακή εμβολή αέρα ή/και θρόμβωση
- Υπερφόρτωση κυκλοφορικού συστήματος
- Λοιμώξεις

2.2.1.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

Τα προϊόντα για αφαιμαξομετάγγιση είναι επίσης κατάλληλα για μεταγγίσεις μεγάλου όγκου κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στα νεογνά όπως στην παιδιατρική καρδιοχειρουργική.

2.2.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΥ ΟΓΚΟΥ

Οι περισσότερες από τις μεταγγίσεις που δίνονται στη νεογνική περίοδο είναι μικρού όγκου (10-20mL/kg). Τα πρόωρα νεογνά, αποτελούν την πιο πολυμεταγγιζόμενη ομάδα νοσηλευομένων ασθενών. Ωστόσο, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την μετάγγιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων ποικίλουν διεθνώς και ανά νοσηλευτική μονάδα επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες σαφείς διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Έχει φανεί παρόλα αυτά, ότι η χορήγηση αίματος σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης περιορίζει τόσο τον αριθμό των νεογνών που υποβάλλονται σε μετάγγιση όσο και τον αριθμό των δοτών στους οποίους κάθε νεογνό εκτίθεται. Συνεπώς, η χρήση "τοπικών" πρωτόκολλων μετάγγισης στις διάφορες μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών συνιστάται. Οι μηχανισμοί που διέπουν τη δυναμική ισορροπία μεταξύ της μεταφοράς και της κατανάλωσης οξυγόνου είναι πολύπλοκοι και δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Θεωρητικές υποθέσεις οδηγούν στην υπόθεση ότι η ισοογκαιμική αναιμία, όπως στην

περίπτωση της αναιμίας σε πρόωρα, είναι καλύτερα ανεκτή από ότι η υποογκαιμική αναιμία, όπως στην περίπτωση της οξείας αιμορραγίας. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί από την εξέταση των διαφόρων παραγόντων που επηρεάζουν το σύστημα μεταφοράς οξυγόνου όπως το βαθμό συγγένειας της Hb για το οξυγόνο, τη συγκέντρωση της Hb, την αρτηριακή τάση του οξυγόνου, τη κατανάλωση του οξυγόνου. Λόγω των πολλών παραγόντων που εμπλέκονται στη διατήρηση αυτής της ισορροπίας, δεν φαίνεται πολύ λογικό να αποδοθεί στην Hb ο ρόλος του αποκλειστικού δείκτη για τη μέτρηση του κρίσιμου ορίου του οξειδωτικού μεταβολισμού. Ωστόσο, με εξαίρεση τις τιμές της Hb (ή Hct), δεν έχουν προταθεί άλλοι παράμετροι μέχρι τώρα ως ειδικοί δείκτες της αναιμίας που να είναι τόσο εύκολα και γρήγορα αξιολογήσιμοι στην καθημερινή κλινική πρακτική. Οι τρέχουσες συστάσεις για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων σε νεογνά έχουν, ως εκ τούτου, συσχετιστεί με τις τιμές της Hb (ή Hct), σε σχέση με την κλινική κατάσταση του νεογνού και την τυχόν ερυθροποιητική αντιστάθμιση του μυελού των οστών.^{7,89,90}

Με βάση τα πρωτόκολλα μετάγγισης που έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHuEPO) σε VLBW μωρά, έχουν εκδοθεί κατευθυντήριες οδηγίες από εμπειρογνώμονες στη νεογνική μετάγγιση με στόχο να καταστούν τα κριτήρια της μετάγγισης που χρησιμοποιούνται στις διάφορες Μονάδες Νεογνών Εντατικής Θεραπείας ευρέως εφαρμόσιμα. Αυτές οι συστάσεις, οι οποίες, ως επί το πλείστον, προέρχονται από ομοφωνία απόψεων και όχι από τα επιστημονικά πορίσματα βάσει στοιχείων, έχουν σκοπό να υποδείξουν τα όρια των τιμών κάτω από τα οποία λαμβάνεται η απόφαση για τη χορήγηση αίματος, αφήνοντας, όμως, στη κάθε Μονάδα Νεογνών ένα ευρύ περιθώριο αυτονομίας στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την καταλληλότητα των επιλογών σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις.^{4,7,11,91,92}

Οι ενδείξεις για μετάγγιση μικρού όγκου συμπυκνωμένων ερυθρών στα νεογνά σύμφωνα με τις συστάσεις της Ιταλικής Εταιρείας της Ιατρικής των Μεταγγίσεων και Ανοσοαιματολογίας και της Ιταλικής Εταιρείας Νεογνολογίας (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) and Società Italiana di Neonatologia (SIN)) είναι:⁷

- Αναιμία από τη γέννηση
- Σοβαρή αναιμία Hb < 8g/dl με καρδιακή ανεπάρκεια.
Μερική ΕΤ με ΣΕ για αποφυγή υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.
- Σοβαρή αναιμία Hb < 8g/dl με υποογκαιμία.
- Αναιμία την 1η εβδομάδα
- Συνήθως ήπια.
– Επί συνύπαρξης καρδιοπνευμονικής νόσου μετάγγιση για διατήρηση Hct > 0.35-0.40.
- Αναιμία μετά την 1η εβδομάδα
- Οι τιμές αναφοράς της Hb της συνεκτιμούνται με την ύπαρξη συμπτωμάτων ανεπαρκούς οξυγόνωσης των ιστών.
Άλλες επιλεγμένες κατευθυντήριες οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο (British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force, (BCSH) 2004) και τις Ηνωμένες Πολιτείες (Roseff et al (USA, 2002)) παρατίθενται στους πίνακες 3 και 4.^{4,91}

Πίνακας 3. Προτεινόμενα όρια μετάγγιση για νεογνά και βρέφη κάτω των 4 μηνών από την British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force, (BCSH) 2004

Μετάγγιση ερυθροκυττάρων	
• Αναιμία τις πρώτες 24 ώρες	Hb 12g/dl
• Αθροιστική απώλεια αίματος σε 1 εβδομάδα, σε νεογνό που απαιτεί μονάδα εντατικής θεραπείας	10% του όγκου αίματος
• Νεογνά που λαμβάνουν φροντίδα σε μονάδα εντατικής θεραπείας	Hb 12g/dl
• Οξεία απώλεια αίματος	10%
• Χρόνια εξάρτηση από οξυγόνο	Hb 11 g/dl
• Αναιμία σε σταθερό νεογνό	Hb 7 g/dl

Πίνακας 4. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από Roseff et al (ΗΠΑ, 2002)

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση ερυθροκυττάρων σε νεογνά και βρέφη κάτω των 4 μηνών

1. Αιματοκρίτης < 20% (χαμηλός αριθμός ΔΕΚ και συμπτώματα αναιμίας)
(ταχυκαρδία, ταχύπνοια, ανεπαρκής πρόσληψη τροφής)
2. Αιματοκρίτης < 30% :
 - Σε τέντα με > 35% οξυγόνο.
 - Σε συνεχή θετική τελικοεκπνευστική πίεση ή διαλείπουσα μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με μέση πίεση αεραγωγού < 6 cm H₂O.
 - Σε σημαντική άπνοια ή βραδυκαρδία.
 - Με σημαντική ταχυκαρδία ή ταχύπνοια (καρδιακός ρυθμός > 180/min για 24 ώρες, αναπνοές > 80/min για 24 ώρες).
 - Με υπολειπομένη απόκτηση βάρους (<10 gr/ημέρα σε παρακολούθηση 4 ημερών και με πρόσληψη> 100Kcal/Kg/ημέρα).
3. Αιματοκρίτης < 35%:
 - Σε τέντα με > 35% οξυγόνο.
 - Σε συνεχή θετική τελικοεκπνευστική πίεση ή διαλείπουσα μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με μέση πίεση αεραγωγού ≥6-8 cm H₂O.
4. Αιματοκρίτης < 45%:
 - Σε εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης.
 - Σε συγγενή κυανωτική καρδιακή νόσο.

Έχει περιγραφεί ότι μονάδες νεογνών που ακολουθούν κατευθυντήριες οδηγίες χορηγούν λιγότερες μονάδες αίματος και παραγώγων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης αίματος και ο περιοδικός έλεγχος της εφαρμογής τους θα πρέπει να αποτελεί συνήθη πρακτική σε όλες τις μονάδες νεογνών. Οι λόγοι για μετάγγιση και τα αναμενόμενα οφέλη ή οι δυσμενείς επιπτώσεις θα πρέπει να τεκμηριώνονται.

Τα πρόωρα νεογνά και τα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης είναι οι πιο συχνά μεταγγιζόμενες ομάδες νεογνών. Συνεπώς, έχουν συσταθεί κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση ερυθροκυττάρων και σε αυτές τις ομάδες. Έτσι, σε νεογνά με βάρος γέννησης ≤ 1500 (VLBW) gr οι ενδείξεις για μετάγγιση παρατίθενται στον πίνακα 5.⁹³

Πίνακας 5. Ενδείξεις για μετάγγιση ερυθροκυττάρων σε VLBW νεογνά, Maier RF et al.

Ενδείξεις Μετάγγισης Ερυθροκυττάρων	
<ul style="list-style-type: none"> • Νεογνά με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή εισπνεόμενη συγκέντρωση οξυγόνου (FiO_2) > 0.4 	Hct <0.40
<ul style="list-style-type: none"> • Νεογνά με διατήρηση της αυτόματης αναπνοής <ul style="list-style-type: none"> - Ηλικίας <15 ημερών - Ηλικίας 15-28 ημερών - Ηλικίας > 28 ημερών 	Hct <0.35 Hct <0.30 Hct <0.25
Μετάγγιση ανεξάρτητα από την τιμή του Hct, παρουσίας:	
<ul style="list-style-type: none"> • κλινικών συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αναιμία • υποογκαιμίας • χειρουργικής επέμβασης 	

2.3 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στα υγιή νεογνά είναι παρόμοιος με εκείνον των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων. Συνεπώς, οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται μεταξύ των 150 με $400 \times 10^9/L$ αιμοπεταλίων και τιμές μικρότερες από $150 \times 10^9/L$ θα πρέπει να θεωρούνται μη φυσιολογικές. Η επιβεβαίωση της θρομβοπενίας απαιτεί δείγμα φλεβικού αίματος με αντιπηκτικό (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) και τον μικροσκοπικό έλεγχο του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος για τον αποκλεισμό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.⁸

Η θρομβοπενία είναι μια διαταραχή η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 20% έως 35% στα νεογνά που εισάγονται σε μονάδες εντατικής νοσηλείας. Περίπου το 75% αυτών, έχουν ήπια έως μέτρια θρομβοπενία, που ορίζεται ως ο αριθμός των αιμοπεταλίων από 50 έως $150 \times 10^9/L$, ενώ το 25% αυτών έχουν αιμοπετάλια $<50 \times 10^9/L$, τιμή που θεωρείται ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας και ειδικά της εγκεφαλικής αιμορραγίας.⁹⁴

Μια σημαντική αιτία πρόωρης σοβαρής θρομβοπενίας (αιμοπετάλια $<50 \times 10^9/L$) σε ένα τελειόμηνο ή πρόωρο νεογνό είναι η νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία (NAIT). Η NAIT προκύπτει μετά από ευαισθητοποίηση της μητέρας έναντι πατρικών αντιγόνων τα οποία υπάρχουν στα εμβρυϊκά αιμοπετάλια. Το μητρικό αλλοαντίσωμα που παράγεται διαπερνά τον πλακούντα και καταστρέφει τα αιμοπετάλια του εμβρύου. Το πατρικής προέλευσης αντιγόνο στόχος των εμβρυϊκών αιμοπεταλίων, έναντι του οποίου το μητρικό αλλοαντίσωμα κατευθύνεται, είναι συνήθως το HPA-1a, το οποίο είναι παρόν στο 98% των αιμοπεταλίων και είναι υπεύθυνο για την NAIT στο 80% περίπου των περιπτώσεων. Το δεύτερο σε συχνότητα αντιγόνο των αιμοπεταλίων που εμπλέκεται στην NAIT είναι το HPA-5b. Λιγότερο συχνά εμπλέκονται αντιγόνα που αντιπροσωπεύουν το υπόλοιπο 5% του καυκάσιου πληθυσμού και περιλαμβάνουν τα HPA-3a και τα HPA-15a και 15β. Η σήψη είναι η συχνότερη κλινική κατάσταση εμφάνισης θρομβοπενίας μετά τις 72 ώρες από τη γέννηση σε πρόωρα νεογνά. Η θρομβοπενία σχετιζόμενη με τη σήψη είναι συχνά σοβαρή, με αριθμό αιμοπεταλίων $<50 \times 10^9/L$, ταχέως εξελισσόμενη, παρατεταμένη και μπορεί να

παρουσιαστεί με ή χωρίς διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Άλλα αίτια θρομβοπενίας στα νεογνά μπορεί να είναι κληρονομικά αίτια όπως το σύνδρομο Bernard-Soulier, η εκτεταμένη θρόμβωση καθώς και η θρομβοπενία λόγω προωρότητας, η παθογένεια της οποίας έχει αποδοθεί σε βραχύτερη επιβίωση των αιμοπεταλίων και σε μειωμένη παραγωγή τους.⁹⁵⁻⁹⁷

Οι ενδείξεις για μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να διακριθούν σε προφυλακτικές και θεραπευτικές. Οι θεραπευτικές μεταγγίσεις ενδείκνυνται για τη θεραπεία της αιμορραγίας, ανεξάρτητα από το προϋπάρχων επίπεδο της θρομβοπενίας. Ωστόσο, οι περισσότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων χορηγούνται στα νεογνά προφυλακτικά, ως επί το πλείστον για την πρόληψη της εγκεφαλικής αιμορραγίας (ενδοκοιλιακή αιμορραγία-IVH). Σε αυτές τις περιπτώσεις, το όριο για τη χορήγηση αιμοπεταλίων και η κατάλληλη δοσολογία παραμένουν αμφιλεγόμενες. Η IVH είναι η μείζων αιτία νοσηρότητας στα πρόωρα νεογνά, με συχνότητα από 25% έως 31% μεταξύ των VLBW νεογνών. Το 74% των περιπτώσεων ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας συμβαίνει στις πρώτες 48 ώρες της ζωής. Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την ανάπτυξη της IVH με αιμοστατικές διαταραχές στα νεογνά. Ωστόσο, η προληπτική χορήγηση αιμοπεταλίων για την πρόληψη της IVH δε φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της, στα πρόωρα νεογνά. Ο Murray και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της χορήγησης αιμοπεταλίων σε κλινικά σταθερά νεογνά τα οποία μεταγγίστηκαν έχοντας αιμοπετάλια $<30 \times 10^9/L$, και σε νεογνά που μεταγγίστηκαν με αιμοπετάλια μεταξύ 30 και $50 \times 10^9/L$, λόγω κλινικής αστάθειας ή λόγω προηγούμενης IVH. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το όριο των $<30 \times 10^9/L$, πιθανότατα αντιπροσωπεύει μία ασφαλής πρακτική για τη χορήγηση αιμοπεταλίων σε κλινικά σταθερά νεογνά, ιδιαίτερα μετά την πρώτη εβδομάδα της ζωής.^{94,98-102}

Παρόλα αυτά, έρευνες αποκαλύπτουν σημαντικές ποικιλομορφίες στις πρακτικές μετάγγισης των αιμοπεταλίων μεταξύ των νεογνολόγων. Η ποικιλομορφία αφορά τόσο τα όρια μετάγγισης όσο και την επιλογή των προϊόντων. Θεωρείται ότι η έλλειψη ομοφωνίας στην πράξη είναι πολυπαραγοντική, αλλά κυρίως οφείλεται στην έλλειψη επιστημονικών δεδομένων. Έτσι, εν απουσία κλινικών μελετών και επιστημονικών δεδομένων πολλές επιστημονικές εταιρείες ή ομάδες έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες

οδηγίες για τη χορήγηση αιμοπεταλίων σε νεογνά. Όπως είναι αναμενόμενο, οι συστάσεις αυτές είναι τόσο διαφορετικές όσο και οι πρακτικές μετάγγισης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.^{94,102-104}

Οι ενδείξεις μετάγγισης αιμοπεταλίων στα νεογνά σύμφωνα με την Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία παρατίθενται στον πίνακα 6.^{7,38}

Πίνακας 6. Ενδείξεις μετάγγισης αιμοπεταλίων στα νεογνά.

- 1) Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων ενδείκνυται σε κάθε περίπτωση όπου ο αριθμός των PLT είναι $< 20.000-30.000/\mu\text{L}$. Στην αλλοάνοση νεογνική θρομβοπενία επιλέγονται PLT από δότες αρνητικούς ως προς το υπεύθυνο αντιγόνο (ή από τη μητέρα, τα οποία πλένονται, ακτινοβολούνται και επαναιωρούνται σε συμβατό ABO με το νεογνό πλάσμα).
- 2) Επί αριθμού PLT $30.000-50.000/\mu\text{L}$, μετάγγιση PLT ενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:
 - σε νεογνά με βάρος γέννησης ≤ 1000 gr την 1^η εβδομάδα ζωής
 - σε προηγηθείσα ενδοκοιλιακή/ενδοπαραεγγυματική εγκεφαλική αιμορραγία (48-72 ώρες)
 - επί συνύπαρξης διαταραχών των παραγόντων πήξης
 - επί επεμβατικών διαδικασιών
- 3) Επί αριθμού PLT $50.000-100.000/\mu\text{L}$, μετάγγιση PLT ενδείκνυται επί αιμορραγικού επεισοδίου
- 4) Επί αριθμού PLT $>100.000/\mu\text{L}$ δεν συνίσταται μετάγγιση.

2.4 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Πλάσμα ονομάζεται το υγρό στοιχείο του αίματος και αντιπροσωπεύει περίπου το 55% του όγκου του αίματος. Αποτελείται από νερό σε ποσοστό 90%, ιόντα και από πολλές πρωτεΐνες, με την αλβουμίνη να είναι η πιο

άφθονη. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος περιλαμβάνουν το συμπλήρωμα, τις ανοσοσφαιρίνες και τους παράγοντες της πήξης όπως το ινωδογόνο, τον παράγοντα XIII, vWF, τον παράγοντα VIII και τους παράγοντες πήξης εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K (II, VII, IX, X). Τα κύρια προϊόντα του πλάσματος είναι το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα, το κατεψυγμένο πλάσμα (F24) και το κρυστάλλωμα. Τα προϊόντα του πλάσματος μπορεί να παραχθούν από το πλήρες αίμα (WB) ή μέσω πλασμαφαίρεσης. Ο χρόνος μέσα στον οποίο καταψύχεται το πλάσμα μετά τη συλλογή του προσδιορίζει αν το προϊόν θα θεωρηθεί πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα ή κατεψυγμένο πλάσμα.⁹⁴

Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα καταψύχεται εντός 6-8 ώρες με ταχεία κατάψυξη (-30 °C σε μια ώρα) από τη συλλογή έτσι ώστε να διατηρηθεί η δραστηριότητα των ασταθών παραγόντων V και VIII. Έτσι μια μονάδα FFP (200-250ml) περιέχει φυσιολογικές ποσότητες όλων των σταθερών παραγόντων πήξης (II, VII, IX, X), το 70% του FVIII, φυσικούς ανασταλτές πήξης, αλβουμίνη, ανοσοσφαιρίνες και πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Οι μονάδες πρέπει να χορηγούνται αμέσως μετά την απόψυξη (<6h) διαφορετικά συντηρείται σε θερμοκρασία 1-6°C (<24 h) και χορηγείται σαν κοινό πλάσμα. Δεν πρέπει να καταψύχεται πάλι μετά την απόψυξη και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν διαπιστωθεί στον ασκό αδιάλυτο προϊόν. Το κατεψυγμένο πλάσμα (F24) καταψύχεται εντός 24 ωρών από τη συλλογή. Παρασκευάζεται τόσο από το ολικό αίμα όσο και από το FFP με απομάκρυνση του κρυστάλλωματος. Περιέχει ικανοποιητικά επίπεδα των σταθερών παραγόντων πήξης ενώ στερείται των ασταθών παραγόντων πήξης.^{94,105}

Το κρυστάλλωμα είναι το ψυχρό αδιάλυτο ίζημα του πλάσματος που καθιζάνει μετά από την απόψυξη του FFP. Μια μονάδα κρυστάλλωματος παράγεται από απόψυξη μιας μονάδας FFP στους 1-6°C. Το κρυστάλλωμα επαναδιαλύεται με μικρή ποσότητα (10-15ml) από το υπερκείμενο πλάσμα. Η μονάδα χρησιμοποιείται άμεσα ή διατηρείται στους -18°C ή και χαμηλότερα. Το κρυστάλλωμα είναι πλούσιο σε ινωδογόνο, παράγοντα VIII, vWF, παράγοντα XIII και φιβρινοκρίνη.^{2,94}

Τόσο το FFP όσο και το F24 και το κρυστάλλωμα μπορεί να αποθηκευθούν σε θερμοκρασία -18°C έως -25°C για 3 μήνες ή σε θερμοκρασία χαμηλότερη από -25°C για 36 μήνες.^{2,94}

Η μετάγγιση των προϊόντων πλάσματος όπως το κατεψυγμένο πλάσμα και το κρουϊζήμα, είναι κοινή πρακτική στις μονάδες εντατικής θεραπείας των νεογνών. Συνεπώς, οι νεογνολόγοι αντιμετωπίζουν συχνά διλήμματα σχετικά με το τι προϊόν, σε ποια δόση και πότε να χορηγήσουν τα προϊόντα αυτά. Επιπλέον, στην πολυπλοκότητα των αποφάσεων αυτών, προστίθεται το ότι το σύστημα πήξης στα νεογνά είναι πολύ διαφορετικό από εκείνο των ενηλίκων. Μετά από μελέτες, διαπιστώθηκε ότι επίπεδα των παραγόντων πήξης σε υγιή τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά, είναι περίπου 50% αυτών των υγιών ενηλίκων (οι παράγοντες εξαρτώμενοι από τη βιταμίνη Κ (II, VII, IX, X) και οι παράγοντες επαφής XI και XII), ενώ άλλοι ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων των ενηλίκων (ινωδογόνο, παράγοντας V, παράγοντας VIII, παράγοντας XIII και vWF). Οι ερευνητές διαπίστωσαν, επίσης, ότι τα νεογνά είχαν, επιπλέον, χαμηλά επίπεδα των φυσικών ανασταλτών, συμπεριλαμβανομένης της αντιθρομβίνης-III, των πρωτεϊνών C και S, και του συμπαράγοντα της ηπαρίνης-II. Συνεπώς, οι χρόνοι πήξης των νεογνών, είναι κατά μέσον όρο περισσότερο παρατεταμένοι από ότι εκείνους των ενηλίκων, αλλά δεν συνδέονται κατ' ανάγκη με τον κίνδυνο αιμορραγίας (Πίνακας 7). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά. Για τους λόγους αυτούς, μεμονωμένες αλλαγές στους χρόνους πήξης, εκτός κι αν είναι ιδιαίτερα σημαντικές, απουσίας συμπτωμάτων ή κινδύνου αιμορραγίας, δεν είναι ένδειξη για τη χορήγηση FFP. Εντός των πρώτων 6 μηνών της ζωής, το σύστημα πήξης του βρέφους ωριμάζει και τα επίπεδα όλων των παραγόντων (εκτός πρωτεΐνης C) προσεγγίζουν τις τιμές του υγιή ενήλικα.^{94,106,107}

Πίνακας 7. Τιμές αναφοράς για τις δοκιμές πήξης στα τελειόμηνα νεογνά και κατά τους πρώτους 6 μήνες ζωής.^{7,106}

Εξέταση	1 ημέρα ζωής	5 ημέρα ζωής	1 ^{ος} μήνας ζωής	3 ^{ος} μήνας ζωής	6 ^{ος} μήνας ζωής
PT(sec)	13.0±1.43	12.4±1.46	11.8±1.25	11.9±1.15	12.3±0.79
APTT(sec)	42.9±5.8	42.6±8.62	40.4±7.42	37.1±6.52	35.5±3.71
Ινωδογόνο (mg/dL)	283±58	312±75	270±54	243±68	251±68

2.5 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Οι ενδείξεις για την μετάγγιση του πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος στα νεογνά είναι:^{7,9,38}

- Αιμορραγία από Ηπατική ανεπάρκεια
- Αιμορραγία από ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ
- Αιμορραγία από Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη
- Συγγενής ανεπάρκεια παραγόντων πήξης, όταν το συγκεκριμένο παράγωγο δεν είναι διαθέσιμο
- Ανασύσταση ολικού αίματος – Αφαιμαξομετάγγιση
- Μαζική μετάγγιση-Επίκτητη ανεπάρκεια πολλαπλών παραγόντων πήξης

Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα δεν έχει ένδειξη μετάγγισης:³⁸

- Σε ανοσοανεπάρκεια
- Σε λοιμώξεις
- Σε πρόληψη της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στα πρόωρα νεογνά
- Βελτίωση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης των νεογνών
- Στα εγκαύματα
- Για υποκατάστατο όγκου και θρέψης

2.6 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΡΥΟΙΖΗΜΑΤΟΣ

Το κρυοίζημα ενδείκνυται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη νόσο von Willebrand (vWD) και στην ανεπάρκεια του παράγοντα VIII, όταν οι συγκεκριμένοι παράγοντες πήξης ή οι ανασυνδυασμένοι παράγοντες είναι μη διαθέσιμοι. Άλλες ενδείξεις περιλαμβάνουν την έλλειψη του παράγοντα XIII και τον έλεγχο της αιμορραγίας σε ασθενείς με υπο- ή δυσινωδογοναιμία.^{7,94,108}

2.7 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι ενδείξεις για τη χορήγηση κοκκιοκυττάρων στα νεογνά είναι η σοβαρή ουδετεροπενία και η σήψη που δεν αποκρίνεται σε αγωγή με αντιβιοτικά.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα μέχρι στιγμής επιστημονικά δεδομένα φαίνεται να υπάρχει μια βελτίωση της νεογνικής σήψης μετά από μετάγγιση συμπυκνωμένων κοκκιοκυττάρων. Ωστόσο, δεδομένων των δυσκολιών στις μεθόδους συλλογής, στην προετοιμασία και τη διαχείριση των εν λόγω προϊόντων και του κινδύνου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (πχ μετάδοση των λοιμώξεων) απαιτούνται νέες και περισσότερες μελέτες για το καθορισμό των ενδείξεων χρήσης αυτού του παραγώγου. Οι ανασυνδυασμένοι αυξητικοί παράγοντες (rG-CSF, rGM-CSF) μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη σοβαρή σήψη και ουδετεροπενία, αν και δεν έχει ακόμη καθοριστεί η αποτελεσματικότερη προσέγγιση. Ωστόσο, λόγω του μικρότερου κινδύνου ανεπιθύμητων αντιδράσεων, η τελευταία στρατηγική φαίνεται προτιμότερη.^{4,7,109}

3.ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ ΣΕ ΒΡΕΦΗ

Οι ενδείξεις για μετάγγιση σε βρέφη μεγαλύτερα των τεσσάρων μηνών, είναι όμοιες με αυτές των ενηλίκων αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη:

- Οι διαφορές στον όγκο του αίματος
- Διαφορές στην ικανότητα ανοχής στην απώλεια αίματος
- Τα ανάλογα με την ηλικία επίπεδα Hct και Hb

Η πιο συχνή ένδειξη ερυθρών σε παιδιά είναι η πρόληψη ή η αντιμετώπιση της ιστικής υποξίας λόγω μείωσης της μάζας των ερυθρών που σχετίζεται με

χειρουργικές επεμβάσεις, αναιμία χρόνιων νόσων, αιματολογικές κακοήθειες ή διαταραχές πήξης.

3.1 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Τα παιδιά με αιμοσφαιρινοπάθειες, όχι μόνο μεταγγίζονται συχνά, αλλά είναι και πιθανοί μελλοντικοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (SCT). Η ομάδα αυτή, επίσης, πρέπει να εμβολιάζεται κατά της ηπατίτιδας Β όσο το δυνατόν νωρίτερα. Στα παιδιά σε χρόνια θεραπεία με μεταγγίσεις, ιδιαίτερα σε εκείνα με αιμοσφαιρινοπάθειες όπως η μείζων β – μεσογειακή αναιμία και η δρεπανοκυτταρική νόσος, θα πρέπει να γίνεται ένας εκτεταμένος φαινότυπος ερυθροκυττάρων (Rh και των άλλων κλινικά σημαντικών αντιγονικών συστημάτων Kell, Kidd, Duffy, MNSs) και να εκτελείται πριν, ή το ταχύτερο δυνατό μετά την έναρξη των τακτικών μεταγγίσεων. Αυτό γίνεται ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο προϊόν και να ελαχιστοποιηθεί η αλλοανοσοποίηση. Επίσης, όλα τα παράγωγα αίματος να είναι λευκαφαιρεμένα.^{4,110}

3.1.1 ΜΕΙΖΩΝ Β – ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ (ΟΜΟΖΥΓΟΣ)

Πρόκειται για κληρονομική, βαριά, χρόνια, αιμολυτική αναιμία. Οφείλεται στη πλήρη ή μερική έλλειψη των β- αλυσίδων η οποία οδηγεί σε περίσσεια των α-αλυσίδων. Οι α-αλυσίδες που πλεονάζουν κατακρημνίζονται στα ερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα τη χρόνια αιμόλυση. Η αναιμία ερεθίζει τον μυελό των οστών προς τη δημιουργία νέων ερυθροκυττάρων που όμως είναι

παθολογικά και καταστρέφονται γρήγορα με συνέπεια τη διόγκωση του ήπατος και του σπλήνα. Η ανεπιτυχής ερυθροποίηση οδηγεί σε υπερπλασία και επέκταση του αιμοποιητικού μυελού με αποτέλεσμα τις παραμορφωτικές οστικές αλλοιώσεις. Τα συμπτώματα εμφανίζονται τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής (6-24 μήνες) και είναι βαριά αναιμία (<7 gr/dl), διόγκωση του ήπατος και σπλήνα και οστικές αλλοιώσεις. Τα παιδιά με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία είναι εξαρτώμενα από τη μετάγγιση. Η θεραπεία με μεταγγίσεις αίματος καθορίζεται συνήθως από το βαθμό της αναιμίας. Τα περισσότερα παιδιά αρχίζουν τη μετάγγιση όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης τους πέφτει κάτω από 6 g / dl. Η μετάγγιση αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα και με συγκεκριμένο πρωτόκολλο, σε συνδυασμό με την σωστή αποσιδήρωση, αποτελεί το άλφα και το ωμέγα όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας. Το πρωτόκολλο που ακολουθείται έχει σαν στόχο την διόρθωση της αναιμίας έτσι ώστε α) να υπάρχει καταστολή της εξωμυελικής αιμοποίησης β) να ελαχιστοποιεί την εναπόθεση σιδήρου στα διάφορα όργανα και γ) να επιτρέπει την φυσιολογική ανάπτυξη.^{4,111-113} Οι οδηγίες για μετάγγιση ερυθρών σε αυτήν την ομάδα παιδιών είναι:⁴

- Διατήρηση της αιμοσφαιρίνης γύρω στα 12g /dl
- Διατήρηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης προμεταγγισιακά στη τιμή των 9-10 g/dl
- Η μετάγγιση θα πρέπει να αποτρέπει την εξωμυελική αιμοποίηση, τις οστικές αλλοιώσεις και την οργανομεγαλία
- Η μεταγγίσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την ανάπτυξη και την υπερσπληνισμό
- Η θεραπεία αποσιδήρωσης θα πρέπει να εξετάζεται μετά από 10 μεταγγίσεις και να ξεκινήσει όταν η φερριτίνη είναι πάνω από 1000 μg/L (αν είναι δυνατόν μετά τα 2 πρώτα έτη).¹¹¹

Η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι σοβαρή επιπλοκή για τους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς και η αντιμετώπιση της πρέπει να αρχίζει νωρίς στη παιδική ηλικία. Η χορήγηση αποσιδήρωσης έχει αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης των μεσογειακών ασθενών. Η αλλοανοσοποίηση είναι, επίσης, μία από τις κύριες επιπλοκές των μεταγγίσεων των

θαλασσαιμικών και εμφανίζεται σε ποσοστό 5-23,5%. Το ποσοστό κινείται σε χαμηλές μονοψήφιες τιμές εφόσον τηρούνται με αυστηρότητα οι εξής προϋποθέσεις α) έναρξη των μεταγγίσεων σε μικρή ηλικία β) αυστηρή τήρηση του πρωτοκόλλου (αίμα της ίδιας ομάδας, κατά φαινότυπο Rhesus, Kell αρνητικά).¹¹²

3.1.2 ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (Sickle cell disease, SCD)

Η γενετική βλάβη στη δρεπανοκυτταρική νόσο αφορά τη μεταβολή στην ποιότητα των αλυσίδων με αποτέλεσμα την δημιουργία μίας παθολογικής αιμοσφαιρίνης, όπως είναι η HbS.

Η χορήγηση ερυθρών σε παιδιά με SCD θα πρέπει να γίνεται κάτω από συγκεκριμένες ενδείξεις (Πίνακας 8).^{4,114,115} Μεταγγίσεις μικρού όγκου αίματος πραγματοποιούνται σε περιπτώσεις ηπατικού και σπληνικού εγκλωβισμού των ερυθρών (παγίδευση ερυθρών με επακόλουθα σπληνικά έμφρακτα και μεγάλη πτώση της Hb) καθώς και στις καταστάσεις απλαστικής κρίσης (λοίμωξη από ιό Parvovirus B19). Ο στόχος είναι να αυξηθούν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης περίπου στα 10 g/dl, αλλά όχι περισσότερο διότι είναι πιθανή η αύξηση της γλοιότητας του αίματος. Αφαιμαξομεταγγίσεις στη δρεπανοκυτταρική νόσο χορηγούνται για την αντιμετώπιση του οξέος πνευμονικού συνδρόμου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του πριαπισμού. Ο στόχος είναι η ελάττωση του ποσοστού της HbS και η αύξηση της μεταφοράς του οξυγόνου χωρίς να αυξηθεί το ιξώδες του αίματος.

Υπερμετάγγιση αίματος απαιτείται στις εξής περιπτώσεις:

- τακτικές μεταγγίσεις για την αποτροπή επανάληψης εγκεφαλικού επεισοδίου
- για να καθυστερήσει ή να αποτραπεί η ανεπάρκεια τελικού σταδίου ενός οργάνου (π.χ. καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια)
- για την πρόληψη της ανάπτυξης εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά με SCD, σε περίπτωση παθολογικών ευρημάτων (πχ εγκεφαλικά

έμφρακτα ή αιμορραγία) στο διακρανιακό Doppler και/ή στη μαγνητική τομογραφία, ελλείψει κλινικών στοιχείων εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η μετάγγιση των συμπυκνωμένων ερυθρών σε αυτές τις περιπτώσεις α) βελτιώνει την μεταφορά οξυγόνου λόγω ανόδου της τιμής της αιμοσφαιρίνης β) ελαττώνει την γλοιότητα του αίματος γ) καταστέλλει την αυτόλογη παραγωγή των δρεπανοκυττάρων.⁴

Ο στόχος είναι να διατηρηθεί η Hb S < 25%. Μελέτες έχουν δείξει ότι ένα λιγότερο εντατικό πρωτόκολλο μεταγγίσεων, το οποίο σταθεροποιεί την HbS σε ποσοστό $\leq 50\%$ μπορεί να είναι επαρκές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου.^{116,117}

Οι μεταγγίσεις σε περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς με SCD είναι μια συνήθης πρακτική στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Η μετάγγιση πραγματοποιείται προεγχειρητικά και με βάση διάφορες μελέτες προτείνεται:^{4,118-120}

- οι μεταγγίσεις μικρού όγκου με στόχο επίπεδα Hb 8-10g/dl, είναι αποτελεσματικές όσο και οι αφαιμαξομεταγγίσεις και ίσως και ασφαλέστερες
- ήσσονος σημασίας και απλές χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. αμυγδαλεκτομή και ενδεχομένως χολοκυστεκτομή) μπορεί να γίνουν με ασφάλεια χωρίς μετάγγιση στους περισσότερους ασθενείς.
- οι μεταγγίσεις (αφαιμαξομεταγγίσεις) θα πρέπει να γίνονται προεγχειρητικά για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος, μεταμόσχευση οργάνου).

Η αλλοανοσοποίηση είναι μία από τις κύριες επιπλοκές των μεταγγίσεων στη δρεπανοκυτταρική νόσο και εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 57% μετά από 200 χορηγήσεις ερυθρών. Η πλειοψηφία των αλλοαντισωμάτων είναι τα αντι-D, αντι-C και αντι-Kell. Εκθέσεις από το SHOT αναφέρουν ότι οι αντιδράσεις από τη μετάγγιση, ιδιαίτερα οι οξείες ή οι επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις, μπορεί να παρερμηνευθούν ως κρίσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου και να αντιμετωπιστούν με ακατάλληλο τρόπο.^{4,43}

Πίνακας 8. Ενδείξεις για μετάγγιση σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο

Μεταγγίσεις μικρού όγκου

- Σπληνικός εγκλωβισμός
- Ηπατικός εγκλωβισμός
- Απλαστική κρίση

Αφαιμαξομετάγγιση

- Οξύ πνευμονικό σύνδρομο
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Πριαπισμός
- Ηπατική ανεπάρκεια

Υπερμετάγγιση

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (αποτροπή επανάληψης)
- Νεφρική ανεπάρκεια (πρόληψη/καθυστέρηση επιδείνωσης)
- Χρόνια πνευμονική δρεπανοκυτταρική νόσος

Χειρουργική επέμβαση

- Επιλογή ασθενών προεγχειρητικά

3.1.3 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΜΕΙΖΩΝ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Τα προϊόντα, για μετάγγιση, των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη μείζων β-μεσογειακή αναιμία και στη SCD θα πρέπει:⁴

- να είναι ABO συμβατά
- να ελέγχονται για Rh και Kell αντιγόνα
- να είναι < 35 ημερών (αν συλλέγονται σε SAG-M) ή < 28 ημερών (αν συλλέγονται σε CPD)

- να ελέγχονται για HbS πριν από την μετάγγιση. Τα ερυθρά θετικά για HbS δεν θα πρέπει να μεταγγίζονται στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο ενώ αυτό δεν ισχύει στη μείζων β- μεσογειακή αναιμία εκτός κι αν υπάρχει διπλή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικού και β θαλασσαιμικού γονιδίου (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)
- να είναι λευκαφαιρεμένα
- να είναι CMV αρνητικά εφόσον απαιτείται

3.2 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (SCT) ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Όλα τα παιδιά με απλαστική αναιμία, ή υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας ή / και ακτινοθεραπείας μπορούν να γίνουν υποψήφιοι για SCT. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες πάνω στις οποίες μπορούμε να βασιστούμε ώστε να παρθούν αποφάσεις για τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυτή την ομάδα των παιδιών. Η απόφαση εξαρτάται, επομένως, από την κλινική κρίση, λαμβάνοντας υπόψη τη γενική κατάσταση του παιδιού και την παρουσία ή την απουσία αιμορραγίας. Για τα παιδιά με απλασία, οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων συνήθως προορίζονται για συμπτωματικούς ασθενείς με τιμές Hb <7 g /dl.⁴

Όσο αφορά τη χορήγηση αιμοπεταλίων, ελλείψει τεκμηριωμένων κατευθυντήριων γραμμών, οι συνιστώμενες ενδείξεις για προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων στη συγκεκριμένη ομάδα παιδιών είναι:¹²¹

- αριθμός αιμοπεταλίων <10× 10⁹/l
- αριθμός αιμοπεταλίων <20× 10⁹/l και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω
 - Σοβαρή βλεννογονίτιδα
 - Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC)
 - Αντιπηκτική αγωγή

- Πιθανότητα, ότι τα αιμοπετάλια, θα μειωθούν $<10 \times 10^9/l$ πριν την επόμενη εκτίμηση
- Κίνδυνος αιμορραγίας εξαιτίας μιας τοπικής διήθησης όγκου
- αριθμός αιμοπεταλίων $<20-40 \times 10^9/l$ και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω
 - DIC σε συνδυασμό με θεραπεία εφόδου για λευχαιμία
 - Ακραία υπερλευκοκυττάρωση
 - Πριν από την οσφυονωτιαία παρακέντηση ή την εισαγωγή κεντρικής φλεβικής γραμμής

Όσο αφορά τα κοκκιοκύτταρα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση προφυλακτικών μεταγγίσεων. Εμπειρικά δεδομένα από ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση τους σε σοβαρή βακτηριακή ή μυκητιασική λοίμωξη ουδετεροπενικών παιδιών και, μετά από SCT, για τη μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων.¹²²⁻¹²⁴ Θεραπευτικές μεταγγίσεις κοκκιοκυττάρων μπορεί να έχουν ρόλο σε ασθενείς με συγγενή δυσλειτουργία των ουδετερόφιλων ή με σοβαρή ουδετεροπενία που πάσχουν από σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη, η οποία επιδεινώνεται κλινικά και είναι απίθανο να ανακάμψει παρά τη μέγιστη υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών. Οι ασθενείς που είναι πιθανό να λάβουν συγγενή αλλογενή μεταμόσχευση δεν πρέπει να λαμβάνουν κοκκιοκύτταρα από συγγενικούς δότες.^{4,123}

Τα ερυθροκύτταρα ή τα αιμοπετάλια σε παιδιά με οξεία λευχαιμία, δεν είναι απαραίτητο να ακτινοβοληθούν, με εξαίρεση τα παιδιά που λαμβάνουν φλουδαραβίνη και τα παιδιά που λαμβάνουν HLA-συμβατά αιμοπετάλια ή αιμοπετάλια από πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενείς. Επίσης, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών ή σε μεταμόσχευση περιφερειακών στελεχιαίων αιμοκυττάρων (PBSC) πρέπει να λαμβάνουν γ-ακτινοβολημένα προϊόντα αίματος από την έναρξη της προετοιμασίας με χημειο / ακτινοθεραπεία και αυτό, θα πρέπει να συνεχιστεί, όσο ο ασθενής παραμένει σε GVHD προφύλαξη, δηλαδή συνήθως 6 μήνες ή μέχρις ότου ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι περισσότερο από $1 \times 10^9 / l$. Ίσως είναι αναγκαίο να ακτινοβοληθούν τα προϊόντα αίματος σε Βαριά Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια (SCID) για σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα

(μέχρι 2 έτη), καθώς και για ασθενείς με χρόνια νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), εάν υπάρχει ένδειξη της ανοσοκαταστολής. Επίσης, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών ή σε μεταμόσχευση περιφερειακών στελεχιαίων αιμοκυττάρων (PBSC) πρέπει να λαμβάνουν γ-ακτινοβολημένα προϊόντα αίματος κατά τη διάρκεια συλλογής του μοσχεύματος αλλά και 7 ημέρες πριν, ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος συλλογής βιώσιμων T-λεμφοκυττάρων τα οποία θα επιβιώσουν της κατάψυξης. Επίσης, η χρήση ακτινοβολημένων παραγώγων θα πρέπει να γίνεται από την έναρξη της προετοιμασίας με χημειο / ακτινοθεραπεία μέχρι και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.^{4,27}

3.2.1 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (SCT)

Για τους ασθενείς που έχουν λάβει ένα ABO συμβατό μόσχευμα αιμοποιητικών κυττάρων τα συμπυκνωμένα ερυθρά για μετάγγιση θα πρέπει να:⁴

- είναι ABO συμβατά
- είναι RhD συμβατά (μετά την SCT, RhD αρνητικά ερυθρά χορηγούνται, εάν ο ασθενής είναι RhD αρνητικός ή / και ο δότης είναι RhD αρνητικός).
- είναι λευκαφαιρεμένα
- είναι CMV αρνητικά εφόσον απαιτείται
- είναι ακτινοβολημένα εφόσον απαιτείται

Για τους ασθενείς που έχουν λάβει ασύμβατο ABO μόσχευμα αιμοποιητικών κυττάρων, τα συμπυκνωμένα ερυθρά για μετάγγιση θα πρέπει να:⁴

- είναι ομάδας O (ανεξάρτητα από την ομάδα ABO του SCT δότη) μέχρι τα αντισώματα έναντι της ABO ομάδας του δότη να είναι μη

ανιχνεύσιμα και η άμεση Coombs αρνητική. Εν συνεχεία δίνονται ερυθρά συμβατά με την ομάδα του δότη.

3.2.2 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΕ SCT

Τα αιμοπετάλια για μετάγγιση θα πρέπει να είναι :⁴

- ABO συμβατά, όπου είναι δυνατόν
- Μετά από ABO ασύμβατη SCT: θα πρέπει να δοθούν αιμοπετάλια της ομάδας ABO του δέκτη έως ότου υπάρχει μετατροπή στην ομάδα ABO του δότη και τα ABO αντισώματα κατά της ομάδας ABO του δότη είναι μη ανιχνεύσιμα. Στη συνέχεια, χορηγούνται αιμοπετάλια συμβατά με την ομάδα του δότη.
- Rh-D συμβατά
- Μετά την SCT, RhD αρνητικά αιμοπετάλια χορηγούνται, εάν ο ασθενής είναι RhD αρνητικός ή / και ο δότης είναι RhD αρνητικός.
- CMV αρνητικά εφόσον απαιτείται
- Ακτινοβολημένα εφόσον απαιτείται
- Ο συνιστώμενος όγκος αιμοπεταλίων είναι 10-20 ml/kg για παιδιά κάτω των 15 kg.

3.2.3 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ SCT

Τα κοκκιοκύτταρα για μετάγγιση θα πρέπει να είναι :⁴

- ABO συμβατά
- Rh-D συμβατά

- CMV αρνητικά εφόσον απαιτείται
- Ακτινοβολημένα, με ελάχιστη δόση τα 25 Gray, σε όλους τους δέκτες.

3.2.4 ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (FFP) ΣΕ SCT

Μετά από μια SCT θα πρέπει να χορηγείται πρόσφατα καταψυγμένο πλάσμα ομάδας AB.

3.3 ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΒΡΕΦΩΝ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η πλειοψηφία των παιδιών που υποβάλλονται σε εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB) απαιτούν περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος. Οι απαιτήσεις για το προϊόν του αίματος επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς, η υποκείμενη καρδιακή νόσος, η πολυπλοκότητα της χειρουργικής επέμβασης, και οι αιμοστατικές αλλαγές που προκαλούνται από την CPB. Η μετάγγιση μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση ολικού αίματος ή/και των επιμέρους παραγώγων του, με τις πρακτικές μετάγγισης να διαφέρουν με βάση τις ατομικές προτιμήσεις και τη διαθεσιμότητα των προϊόντων αίματος. Για τα βρέφη που υποβάλλονται σε εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB) ουσιαστικά επιλέγεται η αφαιμαξομετάγγιση με τις προδιαγραφές που έχουμε ήδη αναφέρει. Όσο αφορά τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων μπορεί να είναι χρήσιμες στη θρομβοπενική αιμορραγία ή όταν η λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι πιθανά επηρεασμένη. Τέλος, για τη χρήση του FFP δεν έχει αναφερθεί αποδεδειγμένο όφελος σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Δεν προσφέρει κανένα πλεονέκτημα, εκτός κι αν υπάρχουν τεκμηριωμένες

διαταραχές της πήξης. Οι προσεγγίσεις για τον περιορισμό στην έκθεση αλλογενούς αίματος περιλαμβάνουν τη χρήση κυκλωμάτων Ελαχιστοποιημένης Εξωσωματικής Κυκλοφορίας (MECC), τη προεγχειρητική προκατάθεση αυτόλογου αίματος, τη διεγχειρητική συλλογή αίματος και αντιπινωδολυτικούς παράγοντες. Τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των διαφόρων προϊόντων αίματος και των φαρμακολογικών παραγόντων πρέπει να εξεταστούν κατά τη διαχείριση του παιδιατρικού ασθενούς ο οποίος θα υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.^{4,125}

3.4 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

3.4.1 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Οι συγγενείς αιμορραγικές διαταραχές είναι σπάνιες , αλλά είναι σημαντικό να τις αναγνωρίσουμε όταν ένα βρέφος αιμορραγεί.

Σε περίπτωση που ένα βρέφος παρουσιάζει απροσδόκητη αιμορραγική προδιάθεση και απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να ληφθεί ένα επαρκές δείγμα αίματος για άμεσο έλεγχο πριν από την χορήγηση οποιουδήποτε προϊόντος αίματος. Εάν η θεραπεία δεν μπορεί να καθυστερήσει έως ότου τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων εξετάσεων είναι διαθέσιμα, μπορεί να χορηγηθεί FFP. Μια δόση των 20 ml/kg οδηγεί συνήθως σε αύξηση 20% των επιπέδων του παράγοντα πήξης. Το FFP δεν είναι η βέλτιστη θεραπεία για τις πιο κοινές σοβαρές διαταραχές της πήξης, και δεν επαρκεί σε βρέφη με σοβαρή αιμορροφιλία A ή B.⁴

3.4.2 ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Οι πιο σημαντικές επίκτητες διαταραχές της πήξης σε βρέφη είναι:⁴

- Ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ.
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Ηπατική νόσος - ηπατική ανεπάρκεια
- Αντιπηκτική αγωγή

3.4.2.1 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ

Η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία των παραγόντων II, VII, IX και X. Έχουν δημοσιευτεί διάφορα σχήματα για την πρόληψη και τη θεραπεία της ανεπάρκειας της βιταμίνης Κ, όπως:^{4,126,127}

- Σε παιδιά με διαταραχές της πήξης που προκαλούνται από ανεπάρκεια βιταμίνης Κ, χωρίς αιμορραγία, η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης Κ είναι επαρκής.
- Η ανταπόκριση σε παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ είναι ταχεία (εντός 30-120 λεπτών).
- Παρουσία αιμορραγίας είναι σκόπιμο να δοθεί, μαζί με τη βιταμίνη Κ, είτε FFP 10-20 ml/kg, είτε συμπυκνωμένο σκεύασμα προθρομβινικού συμπλέγματος (PCC), το οποίο περιέχει τους παράγοντες II, VII, IX και X.
- Το PCC που χρησιμοποιείται με αυτόν τον τρόπο έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό στην αιμορραγία εξαιτίας υπερβολικής δόσης κουμαρινικών σε ενήλικες, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε παιδιά με ανεπάρκεια βιταμίνης Κ τα οποία να μπορούν να καθορίσουν

την κατάλληλη δόση του συγκεκριμένου σκευάσματος σε αυτές τις περιπτώσεις.

- Είναι σημαντικό να επαναληφθούν οι δοκιμασίες πήξης σε 24-48 ώρες για να εξασφαλιστεί ότι η διόρθωση είναι πλήρης.

3.4.2.2 ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ

Το νεογνό και το βρέφος είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στην εμφάνιση της ΔΕΠ, ίσως λόγω της σχετικής ανωριμότητας του ήπατος.

Ενώ ο πρωταρχικός στόχος πρέπει να είναι η διόρθωση της αιτίας που προκάλεσε τη ΔΕΠ, FFP σε δόση 10-15 ml/kg ενδείκνυται εκτός κι αν η διαταραχή της πήξης είναι ήπια (χρόνοι πήξης, PT ή/και APTT είναι <1,5 από το χρόνο του μάρτυρα) και το παιδί δεν αιμορραγεί. Το κρουίζημα, σε δόση 5 ml/kg, ενδείκνυται αν το ινωδογόνο είναι <0,8-1,0 g/l. Η χορήγηση αιμοπεταλίων συνιστάται σε σημαντική θρομβοπενία (Πίνακας 6).⁴

Η εξέλιξη της ΔΕΠ πρέπει να παρακολουθείται στενά ώστε να επιλέγονται ορθά τα κατάλληλα προϊόντος αίματος για τη θεραπεία της.

3.4.2.3 ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Η σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια συνήθως συνοδεύεται από διαταραχές πήξης, λόγω ελαττωμένης σύνθεσης των παραγόντων πήξης και των φυσικών ανασταλτών πήξης. Συχνά, τα παιδιά αυτά θα χρειαστούν την υποστήριξη προϊόντων αίματος όπως το κρουίζημα (αν το ινωδογόνο είναι < 0,8-1,0 g/l) και το FFP, έως ότου το ήπαρ επανέλθει στη φυσιολογική του κατάσταση ή το παιδί λάβει μόσχευμα ήπατος.

Σε ήπιες διαταραχές πήξης λόγω ηπατική δυσλειτουργίας δε συνιστάται χορήγηση προϊόντων αίματος, εκτός κι εάν απαιτούνται επεμβατικές διαδικασίες όπως χειρουργικές επεμβάσεις ή βιοψία ήπατος. Για να θεωρηθεί ασφαλής μια βιοψία ήπατος θα πρέπει το INR να είναι <1,4 ή το PT έως 4 sec μεγαλύτερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο του χρόνου μάρτυρα. Επειδή όμως, η απόκριση στη χορήγηση FFP σε ηπατική νόσο είναι απρόβλεπτη συνιστάται η επανάληψη των δοκιμών πήξης αμέσως μετά το τέλος της μετάγγισης. Όσο αφορά τα αιμοπετάλια, για να επιτευχθεί μια βιοψία ήπατος, πρέπει ο αριθμός τους να είναι τουλάχιστον $50 \times 10^9/l$, αν και είναι προτιμότερος ένας αριθμός αιμοπεταλίων τουλάχιστον $70 \times 10^9/l$ ιδιαίτερα παρουσίας μιας υποκείμενης διαταραχής της πήξης.^{4,128,129}

3.4.2.4 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα στοιχεία για την αντιπηκτική αγωγή σε παιδιά. Οι κατευθυντήριες γραμμές για την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή που έχουν εκδοθεί από τη British Committee for Standards in Haematology βασίζονται εξ ολοκλήρου σε στοιχεία των ενηλίκων, και δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές είναι οι βέλτιστες και για τα παιδιά.¹³⁰

Οι αρχές για την αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών είναι οι ίδιες με αυτές των ενηλίκων, επομένως, για παιδιά με $INR > 8,0$ χωρίς αιμορραγία, ικανοποιητική μερική αναστροφή είναι πιθανό να επιτευχθεί με χαμηλή δόση βιταμίνης K (στο ένα δέκατο της θεραπευτικής δόσης) η οποία χορηγείται ενδοφλεβίως ή από το στόμα, αν και τα δεδομένα για το συγκεκριμένο τρόπο χορήγησης είναι γνωστά μόνο για τους ενήλικες. Το INR θα πρέπει να ελέγχεται μετά από 2-6 ώρες, και περαιτέρω δόσεις χορηγούνται ανάλογα το αποτέλεσμα.^{131,132}

Εάν ένα υψηλό INR συνδέεται με αιμορραγία άμεση αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών μπορεί να επιτευχθεί με FFP ή θεωρητικά με

συμπυκνωμένο σκεύασμα προθρομβινικού συμπλέγματος, το οποίο περιέχει τους παράγοντες II, VII, IX (ο παράγοντας FVII μπορεί να απαιτηθεί επιπλέον).⁴

4. ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

Αυτόλογη μετάγγιση είναι η μετάγγιση στην οποία ο δότης και ο δέκτης είναι το ίδιο άτομο και στην οποία χρησιμοποιείται προαποθηκευμένο αίμα και προϊόντα αίματος. Όπως και στους ενήλικες, η τεχνική της αυτόλογη μετάγγισης χρησιμοποιείται κυρίως με πρόθεση τη μείωση της έκθεσης σε αλλογενείς δότες. Η αυτόλογη προκατάθεση αίματος είναι η διαδικασία που εφαρμόζεται, κυρίως, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και θα πρέπει να εξετάζεται για παιδιά που υποβάλλονται σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως της συλλογής του μυελού των οστών, επεμβάσεις λόγω σκολίωσης και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες αναμένεται ότι θα χρειαστεί μετάγγιση αίματος. Η οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση και η διεγχειρητική κυτταρική διάσωση μπορεί να είναι χρήσιμες ως εναλλακτικές ή ως συμπλήρωμα της αυτόλογης προκατάθεσης για την ελαχιστοποίηση της απώλειας των ερυθροκυττάρων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.^{4,133}

Επίσης, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι δυνητικές δυσμενείς επιπτώσεις αυτών των διαδικασιών κατά την εξέταση των επιλογών με το παιδί ή / και τους γονείς. Οι ασθενείς που προκαταθέτουν αυτόλογο αίμα είναι πιο πιθανό να χρειαστούν μετάγγιση, δεδομένου ότι είναι πιο πιθανό να είναι αναιμικοί κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και επίσης, υπάρχει η τάση να μεταγγίζονται με τις αυτόλογες μονάδες τους σε υψηλότερες τιμές αιματοκρίτη. Το παιδί και οι γονείς πρέπει να κατανοήσουν τη φύση της διαδικασίας και να είναι πρόθυμοι να συνεργαστούν.⁴

4.1 ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΠΡΟΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η συλλογή, παρασκευή και αποθήκευση των αυτόλογων προϊόντων αίματος που λαμβάνονται προεγχειρητικά πρέπει να γίνονται με τις ίδιες συνθήκες που τηρούνται για τα αλλογενή προϊόντα αίματος. Η σήμανση των προϊόντων αυτόλογου αίματος έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς στην ετικέτα πρέπει να αναγράφονται, εκτός από τις πληροφορίες που ισχύουν για τα προϊόντα αλλογενούς αίματος και οι ενδείξεις, <<για αυτόλογη μετάγγιση>>, <<αποκλειστικά για χορήγηση στον ασθενή>>, καθώς και το όνομα, το επώνυμο και η ημερομηνία γέννησης του ασθενή. Η αποθήκευση γίνεται στις ίδιες συνθήκες με τα προϊόντα του αλλογενούς αίματος, αλλά σε ξεχωριστούς χώρους. Οι εργαστηριακές δοκιμασίες πριν τη μετάγγιση είναι ίδιες με εκείνες που ισχύουν για τα προϊόντα αλλογενούς αίματος. Τα προϊόντα αυτόλογου αίματος που δεν μεταγγίζονται δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για αλλογενή μετάγγιση ή για κλασματοποίηση πλάσματος. Σημαντικό είναι να υπάρχει εγγυημένη ημερομηνία της προγραμματισμένης επέμβασης, διότι οποιαδήποτε καθυστέρηση θα μπορούσε να συνεπάγεται με την απώλεια του αυτόλογου αίματος.²

Τα περισσότερα προγράμματα αυτόλογης προκατάθεσης στοχεύουν σε συγκεκριμένες χειρουργικές διαδικασίες όπου η απώλεια αίματος αναμένεται να υπερβεί το 20% του υπολογιζόμενου όγκου αίματος, όπως σε χειρουργικές επεμβάσεις λόγω σκολίωσης και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η αυτόλογη προκατάθεση αίματος, αν και έχει περιγραφεί σε βρέφη ηλικίας 6 μηνών, συνήθως πραγματοποιείται σε παιδιά πάνω από τα 25 Kg, διότι η διαδικασία είναι τεχνικά δύσκολη κάτω από αυτό το βάρος. Επιπλέον, στα παιδιά αυτά πρέπει να απουσιάζουν καρδιαγγειακά ή πνευμονικά προβλήματα και η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης να είναι >11 g/dl. Επίσης, θα πρέπει να εξετάζονται πάντα τα αποθέματα σιδήρου στους ενδιαφερόμενους ασθενείς. Ο μέγιστος όγκος σε κάθε αυτόλογη προκατάθεση πρέπει να είναι το 12% του υπολογιζόμενου όγκου αίματος και ο όγκος του αντιπηκτικού στη μεταγγιζόμενη μονάδα θα πρέπει να ρυθμιστεί έτσι ώστε να διατηρηθεί η κατάλληλη αναλογία αίματος προς αντιπηκτικό.^{4,10}

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η διαδικασία αυτή εκθέτει το παιδί τόσο στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αφορούν τον αιμοδότη (τοπικές και γενικευμένες) όσο και στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της μετάγγισης. Η μετάγγιση της αυτόλογης μονάδας, ενώ δεν φέρει κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων μπορεί παρόλα αυτά να οδηγήσει σε δυνητικά θανατηφόρα σηπτική αντίδραση λόγω βακτηριδιακής επιμόλυνσης του μεταγγιζόμενου ασκού.^{4,134}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wu Y, Stack G. Blood product replacement in the perinatal period. *Semin Perinatol* 2007; 31(4):262-71.
2. Οδηγός για την Παρασκευή τη Χρήση και τη Διασφάλιση Ποιότητας των Προϊόντων Αίματος, 16^η Έκδοση, 2010.
3. Sloan SR. Neonatal transfusion review. *Pediatr Anesth.* 2011; 21(1):25-30.
4. Transfusion guidelines for neonates and older children. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). *British Journal of Haematol* 2004; 124:433–453.
5. K J Moise Jr. Intrauterine transfusion with red cells and platelets. *West J Med* 1993; 159(3): 318–324.
6. Symington A, Paes B. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Harvesting the Evidence to Develop a Clinical Approach to Management. *Am J Perinatol* 2011;28:137–144.
7. Recommendations on transfusion therapy in Neonatology. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) and Società Italiana di Neonatologia (SIN) Task Force. *Blood Transfus* 2006; 4: 158-80.
8. O'Riordan JM, Fitzgerald J, Smith OP, Bonnar J, Gorman WA. Transfusion of blood components to infants under four months: review and guidelines. *Ir Med J.* 2007;100(6): 1-24.
9. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol.* 2013; 160(4):421-33.
10. Jose´e Lavoie. Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients. *Pediatric Anesthesia* 2011; 21:14–24.
11. Murray N, Roberts I. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(2): 101–107.
12. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leukocyte - depleted blood components. *Transfusion Med* 1998; 8: 59-71.

13. American Association of Blood Banks. Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 20th Edition. 2000. AABB, Bethesda.
14. Tripodi G, Antoncicchi S, Fanetti G, et al. Recommendations on transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus.* 2006; 4:158–80.
15. Strauss RG. Transfusion approach to neonatal anemia. *Neo Reviews* 2000; 1:74-80.
16. Ronghe MD, Foot AB, Cornish JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogenic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002; 118: 124-7.
17. Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-“safe” blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev* 2000; 14: 112-36.
18. Wong E.C., Luban N.L. Intrauterine, neonatal, and pediatric transfusion. In: Mintz P.D., ed. *Transfusion therapy: Clinical principles and Practice* (ed 2). Bethesda, MD, AABB 2005; 159-201.
19. Laupacis A, Brown J, Costello B et al. Prevention of post- transfusion CMV in the era of universal leukoreduction: a consensus statement. *Transfusion* 2001; 41: 560-96.
20. International Forum. Prevention of post-transfusion cytomegalovirus: leukoreduction or screening? *Vox Sang* 2002; 83: 72-8.
21. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a Consensus Conference: Prevention of Post-transfusion CMV in the Era of Universal Leukoreduction. *Transfus Med Rev* 2001; 15:1-20.
22. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86:3598-3603.
23. Anderson K. Broadening the spectrum of patient groups at risk for transfusion-associated GVHD: implications for universal irradiation of cellular blood components. *Transfusion* 2003;43(12):1652-4.
24. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the use of irradiated blood components. *British Journal of Haematology* 2010; 152: 35–51.

25. Ohto H, Anderson KC. Post transfusion graft-versus-host disease in Japanese newborns. *Transfusion* 1996; 36(2):117-23.
26. Council of Europe Recommendation No R (95) 15 on the preparation, use and quality assurance of blood components. 16th edition. 2010. Council of Europe Publishing, Strasbourg.
27. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on gamma-irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion Med* 1996; 6: 261-71.
28. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42: 1398-413.
29. Strauss RG. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 2000;40(12):1528-40.
30. Johnson ST, Pugh TM. Pretransfusion compatibility testing. In Hillyer CD, Strauss RG, Luban NL, eds. *Handbook of Pediatric Transfusion Medicine*. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004: pp 63-71.
31. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Med* 1996; 6: 273-83.
32. Strauss RG, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. *Transfusion* 2000; 40: 1463-8.
33. Amendments and corrections to the 'Transfusion Guidelines for neonates and older children' (BCSH, 2004a); and to the 'Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant' (BCSH, 2004b). *Br J Haematol* 2007;136(3):514-6.
34. Cooling LL, Downs TA, Butch SH, Davenport RD. Anti-A and anti-B titers in pooled group O platelets are comparable to apheresis platelets. *Transfusion* 2008;48(10):2106-13.
35. Steven R Sloan. Neonatal transfusion review. *Pediatric Anesthesia* 2011; 21(1):25-30.

36. Josephson CD. Neonatal and Pediatric Transfusion Practice. In: Roback JD et al. Technical Manual, 16th ed. Bethesda, MD: AABB 2008; 23:639-663.
37. Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, Cohen H. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996–2005. *British Journal of Haematology* 2008; 141: 73–79.
38. Τμήμα Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. Κατευθυντήριες Οδηγίες Μετάγγισης Αίματος και Παραγώγων του. Αθήνα 2010.
39. O' Brien SE, Yi Q-L, Scalia V et al. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion* 2007; 47: 316–325.
40. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001; 41(12):1493-9.
41. Parshuram CS, Joffe AR. Prospective study of potassium-associated acute transfusion events in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4(1):65-8.
42. Barcelona SL, Thompson AA, Coté CJ. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part I: hematologic and physiologic differences from adults; metabolic and infectious risks. *Paediatr Anaesth.* 2005; 15(9):716-26.
43. Bolton-Maggs P.H.B. & Cohen H. on behalf of the Serious Hazard of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2011 Annual SHOT Report. Copyright © Serious Hazards of Transfusion (SHOT) 2012. http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2012/07/SHOT-ANNUAL-REPORT_FinalWebVersionBookmarked_2012_06_22.pdf.
44. Ramasethu J, Luban NLC. T activation. *Br J Haematol* 2001; 112: 259-63.
45. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012; 129, 529– 540.

46. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nohr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Invest* 2000; 60:125-132.
47. Widness JA, Kulhavy JC, Johnson KJ, et al. Clinical performance of an in-line point of care monitor in neonates. *Pediatrics* 2000; 106:497-504.
48. Mayes C, Jenkins J, McCall E. Evidence-Based Quality Improvement, Reduction in Neonatal Transfusion Requirement Toolkit. Neonatal Intensive Care Outcomes Research & Evaluation (NICORE) Ireland, ISBN: 0853898898, Queen's University Belfast, 16 January 2006. Available from k.gorman@qub.ac.uk.
49. Gupta, R. & Ramji, S. Effect of delayed cord clamping on iron stores in infants born to anemic mothers: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* 2002; 39: 130–135
50. Ceriani Cernadas, J.M., Carroli, G., Pellegrini, L., Otano, L., Ferreira, M., Ricci, C., Casas, O., Giordano, D. & Lardizabal, J. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117:779–786.
51. Chaparro, C.M., Neufeld, L.M., Tena Alavez, G., Eguia-Liz Cedillo, R. & Dewey, K.G. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 *Journal of Midwifery and Coobs Health*, 46, 402–414.; 367: 1997–2004.
52. Mercer, J.S. Current best evidence: a review of the literature on umbilical cord clamping. *Journal of Midwifery and Women's Health* 2001; 46:402–414.
53. Rabe, H., Reynolds, G. & Diaz-Rossello, J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Systematic Review* 2004; 4:CD003248.
54. Hutton, E.K. & Hassan, E.S. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA* 2007; 297:1241–1252.
55. Eichler H, Schaible T, Richter E, et al. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion* 2000; 40:1111-7.

56. Brune T, Garritsen H, Hentschel R, Louwen F, Harms E, Jorch G. Efficacy, recovery and safety of RBCs from autologous placental blood: clinical experience in 52 newborns. *Transfusion* 2003; 43:1210-6.
57. Brown, M.S., Phibbs, R.H., Garcia, J.F. & Dallman, P.R. Postnatal changes in erythropoietin levels in untransfused premature infants. *Journal of Pediatrics* 1983; 103:612–617.
58. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863. pub2.
59. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3:CD004868. DOI:10.1002/14651858.CD004868. pub2.
60. Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, Girlando P, Zuppa AA. Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr* 2000; 159:627-8.
61. Liley AW. Intrauterine transfusion of fetus in hemolytic disease. *Br Med J* 1963; 2:1107.
62. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, et al. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1981; 1:625.
63. Kenneth J. Moise. Intrauterine fetal transfusion of red blood cells. Available at: <http://www.uptodate.com>. Updated: September 2013.
64. Forestier F, Daffos F, Catherine N, et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991; 77:2360.
65. Stockman, JA; de Alarcon, PA. Overview of the state of the art of Rh disease: History, current clinical management, and recent progress. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 385-393.
66. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):600-11.
67. Bracey AW, Moise KJ. Hemolytic disease of the fetus or newborn: treatment and prevention. In: Simon TL, Dzik WH, Snyder EL, et al.,

- editors. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2002; 428–48.
68. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342:9.
69. Oepkes D, Seaward PG, Vandebussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(2):156-64.
70. Rodeck CH, Deans A. Red cell alloimmunization. In: *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Rodeck CH, Whittle MJ (editors). Churchill Livingstone, New York, 1999. p. 785-804.
71. Γρηγορίου Ε, Μόσχου-Παραρά Μ. Μετάγγιση Αιμοπεταλίων. Ενδείξεις, Αντενδείξεις, Πρακτική. *Νοσοκομειακά Χρονικά* 2005; 67: 6-17.
72. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood Rev*. 2002; 16(1):69-72.
73. Brecher ME. Perinatal issues in transfusion practice: Technical Manual 15th ed. Bethesda, MD: AABB 2005; Pp 551–553.
74. Williamson LM¹, Hackett G, Rennie J, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998; 92(7):2280-7.
75. Van Kamp IL¹, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(1):171-7.
76. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1020.
77. Σαμαράς Κ, Χατζηιωαννίδης Κ. Αιματολογικά Προβλήματα του Νεογνού. *Νεογνολογία* 2008; 15: 201-215.
78. Widness, J.A. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neo Reviews*, 2008; 9: 520.
79. Strauss, R.G. Anemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Reviews* 2010; 24: 221–225.

80. Lachance, C., Chessex, P., Fouron, J.C., Widness, J. A. & Bard, H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *Journal of Pediatrics* 1994; 125: 278–282.
81. Hudson, I., Cooke, A., Holland, B., Houston, A., Jones, J.G., Turner, T. & Wardrop, C.A. Red cell volume and cardiac output in anemic preterm infants. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 672–675.
82. Stute, H., Greiner, B. & Linderkamp, O. Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1995; 72:194–196.
83. James, L., Greenough, A. & Naik, S. The effect of blood transfusion on oxygenation in premature ventilated neonates. *European Journal of Pediatrics*, 1997; 156:139–141.
84. Meyer, J., Sive, A. & Jacobs, P. Empiric red cell transfusion in asymptomatic preterm infants. *Acta Paediatrica* 1993; 82:30–34.
85. Venkatesh, V., Khan, R., Curley, A., Hopewell, S., Doree, C. & Stanworth, S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Haematology* 2012; 158: 370– 385.
86. Chen, H.L., Tseng, H.I., Lu, C.C., Yang, S.N., Fan, H.C. & Yang, R.C. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatrics and Neonatology* 2009; 50:110–116.
87. American Academy of Pediatrics Subcommittee on hyperbilirubinemia. Clinical Practice Guideline; Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
88. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99(5):7.
89. Pupella S, Girelli G, Casadei AM, et al. Protocollo operativo per la terapia trasfusionale del neonato: risultati preliminari. *La Trasf del Sangue* 1999; 44: 298-303.
90. Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-

- birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sang* 2005; 88: 107-13.
91. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002; 42: 1398-413.
 92. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
 93. Maier RF, Obladen M, Kattner E, et al. High- versus low- dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132: 866-70.
 94. Poterjoy BS, Josephson CD. Platelets, frozen plasma, and cryoprecipitate: what is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit? *Semin Perinatol* 2009;33(1):66-74.
 95. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002;12:35-41.
 96. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H, Kiefel V, Schlegel N, Chesnel N, Mueller-Eckhardt C. HPA-5b (Bra) neonatal alloimmune thrombocytopenia: clinical and immunological analysis of 39 cases. *Br J Haematol* 1991;78:425-429.
 97. Roberts IA, Murray NA. Management of thrombocytopenia in neonates. *Br J Haematol* 1999;105:864-870.
 98. Hill A: Neurological and neuromuscular disorders, in Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn* (ed 6). Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins 2005; pp 1384-1409.
 99. Amato M, Fauchere JC, Hermann U Jr: Coagulation abnormalities in low birth weight infants with peri-intraventricular hemorrhage. *Neuropediatrics* 1988; 19:154-157.
 100. Andrew M, Vegh P, Caco C, et al: A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993; 123:285-291.

101. Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, et al: Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev* 1995; 9:215-230.
102. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, et al: Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002; 12:35-41.
103. Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, et al: Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 2001; 41:803-808.
104. Garcia MG, Duenas E, Sola MC, et al: Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2001; 21:415-420.
105. Eder AF, Sebok MA: Plasma components: FFP, FP24, and thawed plasma. *Immunohematology* 2007; 23:150-157.
106. Andrew M, Paes B, Milner R, et al: Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70:165-172.
107. Andrew M, Paes B, Milner R, et al: Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72:1651-1657.
108. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126:11-28.
109. Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003956.
110. Hume, H.A., Kronick, J.B. & Blanchette, V.B. Review of the literature on allogenic red blood cells and plasma transfusion in children. *Canadian Medical Association Journal* 1997; 156: 41–49.
111. Olivieri N.F. The b-thalasseмии. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 99–109.
112. Prati, D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sanguinis* 2000; 79:129–137.
113. Cazzola, M., Borgna-Pignatti, C., Locatelli, F., Ponchio, L., Beguin, Y. & De Stefano, P. A moderate transfusion regimen may reduce iron

- loading in b-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37: 135–140.
114. Ohene-Frempong, K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Seminars in Hematology*, 2001; 38:5–13.
 115. Telen, M.J. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. *Seminars in Hematology* 2001; 38:315–323.
 116. Adams, R.J., McVie, V.C., Hsu, L., Files, B., Vichinsky, E., Pegelow, C., Abboud, M., Gallagher, D., Kutlar, A., Nichols, F.T., Bonds, D.R. & Brambilla, D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New England Journal of Medicine* 1998; 339:5–11.
 117. Cohen, A.R., Martin, M.B., Silber, J.H., Kim, H.C., Ohene-Frempong, K. & Schwartz, E. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992; 79:1657–1661.
 118. Koshy, M., Weiner, S.J., Miller, S.T., Sleeper, L.A., Vichinsky, E., Brown, A.K., Khakoo, Y. & Kinney, T.R. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. *Blood* 1995; 86: 3676–3684.
 119. Griffin, T.C. & Buchanan, G.R. Elective surgery in children with sickle cell disease without preoperative blood transfusion. *Journal of Pediatric Surgery* 1993; 28: 681–685.
 120. Vichinsky, E., Haberkern, C.M., Neumayr, L., Earles, A.N., Black, D., Koshy, M., Pegelow, C., Abboud, M. & Ohene-Frempong, K. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 1995; 333:206–213.
 121. Hume, H.A. Transfusion Support of children with hematologic and oncologic disorders in clinical practice of transfusion medicine. In: *Clinical Practice of Transfusion Medicine*, 3rd ed (ed. by L.D. Petz, S.N., Swisher, S. Kleinman, R.K. Spence & R.G. Strauss) 1996; pp. 705–732. Churchill Livingstone, New York.
 122. Engelfriet, C.P., Reesink, H.W. & Klein, H.G. International forum: granulocyte transfusions. *Vox Sanguinis* 2000; 79:59–66.
 123. Price, T.H., Bowden, R.A., Boeckh, M., Bux, J., Nelson, K., Liles, W.C. & Dale, D.C. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors

- stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in haemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95:3302–3309.
124. Hubel, K., Dale, D.C., Engert, A. & Liles, W.C. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *Journal of Infectious Diseases* 2001; 183:321–328.
125. Kwiatkowski JL, Manno CS. Blood transfusion support in pediatric cardiovascular surgery. *Transfus Sci* 1999; 21(1):63-72.
126. Baglin, T. Management of warfarin (Coumarin) overdose. *Blood Reviews* 1998; 12:91–98.
127. Sutor, A.H., von Kries, R., Cornelissen, E.A., McNinch, A.W. & Andrew, M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 81:456–461.
128. McGill, D., Rakela, J., Zinzmeister, A. & Ott, B. A 21 year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99; 1396–1400.
129. Grant, A. & Neuberger, J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice, British Society of Gastroenterology 1999, *Gut*, 45(Suppl. 4), IV1–IV11.
130. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *British Journal of Haematology* 1998; 101: 374–387.
131. Bolton-Maggs, P. & Brook, L. The use of vitamin K for reversal of over - warfarinization in children. *British Journal of Haematology* 2002; 118:924.
132. Crowther, M., Donovan, D., Harrison, L., McGinnis, J. & Ginsberg, J. Low dose oral vitamin K reliably reverses overanticoagulation due to warfarin. *Thrombosis and Haemostasis* 1998; 79:1116–1118.
133. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for autologous transfusion. I. Pre-operative autologous donation. *Transfusion Medicine* 1993; 3:307–316.

134. Popovsky, M.A., Whitaker, B. & Arnold, N.L. Severe outcomes of allogenic and autologous blood donations: frequency and characterization. *Transfusion* 1995; 35:734–737.