

Yenidoğan ve Çocuklarda Transfüzyon İlkeleri

PRINCIPLES OF TRANSFUSION IN NEWBORN AND CHILDHOOD

Dr. İdil YENİCESU,^a Dr. Günter DİLSİZ^a

^aKan Merkezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Gelişen teknik ve terapötik uygulamalar paralelinde bu yaş grubuna uygulanan transfüzyonların sayısı artmaktadır. Ancak her transfüzyon göz ardı edilemeyecek riskleri beraberinde getirir. Bu riskleri en aza indirmek uygun transfüzyon şartlarının sağlanması ile gerçekleştirilir. Bu derlemenin amacı da yenidoğan ve çocuklara uygulanacak transfüzyonlarda izlenmesi gereken prosedür ve ilkeleri ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon, yenidoğan, çocukluk dönemi

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:193-203

Abstract

Developing diagnostic techniques and therapeutic applications have led to an increased number of transfusions among these age groups. It should be kept in mind that blood transfusions carry an unneglectable proportion of risks and complications. By application of the below mentioned principles and optimal standard of treatment can be achieved. The purpose of this review is to overview the transfusion procedures and principles applied in newborn and children.

Key Words: Transfusion, newborn, childhood

Son 10 yıl içerisinde yenidoğan ünitelerinin bakım koşullarında gerçekleşen iyileşme, kardiyak cerrahi ve organ transplantasyonu yapılan, hemoglobinopati ve malign hastalık tedavisi gören çocukların çoğalmasında, transfüzyona ihtiyaç duyulan çocukluk yaş grubundaki hastaların sıklığının tüm ihtiyaç duyanlar içinde önemli oranda artmasına neden olmuştur. Son 10 yıl içinde transfüzyonun yarattığı riskler daha iyi ortaya konulmuştur. Buna bağlı olarak, özellikle transfüzyon eşik değerlerinde yükselmeler ve alternatif tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir.

Yüksek risk altında olan yenidoğanlara uygulanacak transfüzyonlarla ilgili uygulamalar yenidoğan yoğun bakım üniteleri arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu uygulamalar doğum

ağırlığı, gestasyonel yaş ve mevcut olan hastalığın ağırlığına göre değişebilir. Transfüzyon sayısı arttıkça karşılaştıkları riskler artan yenidoğanlarda transfüzyon endikasyonlarının titizlikle konulması gereklidir. Hastalara uygun transfüzyon sayısını azaltmaya veya önlemeye yönelik profilaktik önlemler mutlaka tartışılmalıdır.

Bu derleme ile çocuklarda transfüzyon endikasyonları, ürün seçimi, uyum testleri ve seçilen kan ürününün uygulama şekilleri son literatür bilgilerinin eşliğinde gözden geçirilerek güncelleştirilmeye çalışılmıştır. Yaş grupları ve klinikteki özel kullanım alanlarındaki farklılığa dikkati çekmek için yazı içerisinde belli bölümler oluşturulmuştur. Hayatın ilk bölümünü oluşturan intrauterin yaşamdaki transfüzyon ilkelerinden başlanarak bu bölümler sıralanacaktır.

Yenidoğan bakım ünitelerinin gelişmesi, vücut dışı membran oksijenizasyonu "Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)"nın kullanımının yaygınlaşması, kardiyak cerrahi ve organ transplantasyonu yapılan, hemoglobinopati veya malign hastalık tedavisi gören çocukların çoğalmasında trans-

Geliş Tarihi/Received: 21.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İdil YENİCESU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi,
ANKARA
iyenicesu@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

füzyona ihtiyaç duyulan çocukluk yaş grubundaki hastaların sıklığının tüm ihtiyaç duyanlar içinde önemli oranda artmasına neden olmuştur. Bu derleme ile çocuklarda transfüzyon endikasyonları, ürün seçimi, uyum testleri ve seçilen kan ürününün uygulama şekilleri son literatür bilgilerinin eşliğinde gözden geçirilerek güncelleştirilmeye çalışılmıştır. Yaş grupları ve klinikteki özel kullanım alanlarındaki farklılığa dikkati çekebilmek için yazı içerisinde belli bölümler oluşturulmuştur. Hayatın ilk bölümünü oluşturan intrauterin yaşamdaki transfüzyon ilkeleri ile başlanarak bu bölümler sıralanacaktır.

A-İntrauterin Transfüzyon (İUT)

Intrauterin kan transfüzyonu genellikle eritrosit alloimmünizasyonu veya daha az sıklıkla fetal parvovirüs enfeksiyonu sonucu oluşan aneminin düzeltilmesi için yapılan bir transfüzyon şeklidir.^{1,2} Alloimmün trombositopenide ise intrauterin trombosit transfüzyonu yapılması gerekliliği ortaya çıkabilir.³ İntrauterin kan transfüzyonunun iki amacı mevcuttur;

- Fetal hidropsfetalisin gelişimini engellemek veya gelişmiş ise tedavi etmek,
- Gebeliğin bebeğin yaşamının mümkün olduğu döneme kadar sürdürülebilmesini sağlamak¹

Transfüzyon programına mümkün olduğu kadar geç başlanmalıdır. Bu süre hidrops gelişimi bulguları takip edilerek bulgular başlamadan hemen önce olacak şekilde belirlenir. Transfüzyon sırasında bebeğin tolere edebileceği en yüksek miktarda transfüzyon yapılarak transfüzyon aralıkları uzatılmaya çalışılır.^{1,4}

İUT için hazırlanan eritrositler;

- Eğer bebeğin kan grubu biliniyor ise bebek ile aynı gruptan veya O grubu ve Rh (-) olarak hazırlanmalıdır.
- Annenin serumu ile yapılan çapraz karşılaştırma testi uyumlu olmalı ve eritrosit süspansiyonunda annenin antikorları ile reaksiyon verecek antijenler bulunmamalıdır.
- Kan en fazla 5 günlük olmalı ve antikoagülan olarak sitrat -fosfat- dekstroz kullanılan torbalara alınmalıdır.

- Sitomegalovirüs serolojisi negatif olan kanlar kullanılmalıdır.

- Kan ürünü mutlaka irradiye edilmelidir. İUT'da irradiasyon işleminde farklılık dozda değil ışınlanan ürünün kullanım süresindedir. Işınlandıktan sonra kan ürünleri 14 gün kullanılabilir. Ancak bu ürün İUT'de kullanılacak ise süre 24 saat ile sınırlandırılır.⁵

- Transfüzyonda kullanılacak olan eritrosit süspansiyonunun hematokrit değeri %75'in üzerinde olmamalıdır.

- Kan ürünü 4°C'de saklandığı için ısıtılmasına gerek vardır. Ancak bu kadar düşük hacimdeki kan ürünleri için aktif ısıtıcı tesisat bulunmamaktadır. Bu nedenle dikkatlice 30 °C'yi geçmeyecek şekilde ısıtıldıktan sonra (dolap dışında bekletilerek) dk.da 5-10 mL hızında transfüzyon işlemi gerçekleştirilmelidir.⁶

İTU için kullanılacak trombositler;

- Düşük titrede anti-A ve anti-B içeren O Rh (-) trombositlerden seçilmelidir. Annenin grubunda ve annenin antikorları ile reaksiyon vermeyen trombositler de kullanılabilir.
- Trombosit yüzeyinde bulunan insan trombosit özgül antijenleri (HPA) anneninkiler ile uyumlu olmalı ve annenin antikorları ile reaksiyon vermemelidir.
- Trombositler tercihen aferez yöntemi ile elde edilmelidir. Hazırlanan trombosit konsantresi litrede en az 2000×10^9 trombosit içermelidir.
- İrradiye edilmeden verilmemelidir.
- Transfüzyon öncesi 22-24°C derecede saklandığı için ısıtılmasına gerek yoktur.
- Transfüzyon hızı fetal dolaşımında staz ve asistoli yapma riski olduğu için eritrositten daha düşük olmalı ve dakikada 1-5 mL'yi geçmemelidir.
- Bebekten tanı amacı ile örnek alınacağı zaman uygun trombosit süspansiyonu hazır bulundurulmalıdır. Böylece işlem sırasında oluşabilecek kanama riski en aza indirilmiş olur.
- Teflon ile kaplı olan iğneler kullanılmalıdır. Bu cins iğneler transfüzyon sırasında oluşabilecek olan hücre kaybını en aza indirir.⁷⁻¹⁰

B-Yenidoğan Transfüzyonu

B.1. Exchange Transfüzyon

Exchange transfüzyon doğumda ciddi anemi nedeni ile kalp yetmezliğine giren veya yenidoğanın hemolitik hastalığı nedeni ile ciddi hiperbilirubinemisi olan hastaları tedavi etmek amacıyla kullanılan bir tedavi yöntemidir. Yenidoğanın hemolitik hastalığında exchange transfüzyon ile hem bilirubin düzeyi düşürülür hem de antikor ile kaplanmış olan eritrositler dolaşımdan uzaklaştırılır. Exchange transfüzyonun sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma ve metabolik hastalıklarda tartışmalı bir kullanım alanı bulunmaktadır. Önemli yan etkileri olabilecek özel bir işlemdir. Bu nedenle deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır.

Bebekte direkt coombs, annede (mümkün ise) indirekt coombs testi çalışılmalıdır.¹¹

Exchange transfüzyonda kullanılan ürün

- Plazması azaltılmış, böylece hematokrit değeri %50-60 arasında tutulmuş olan eritrosit süspansiyonu olmalıdır. Bu sayede bilirubin düzeyi düşürülürken anemi de tedavi edilmiş olur. Tam kan kullanılacak olur ise özellikle anemik hastalarda exchange sonrası hemoglobin (Hb) düzeyi 12 gr/dL'nin altına düşebilir. Bu da tekrar transfüzyon ihtiyacı doğurur. Eğer eritrosit süspansiyonu kullanılır ise süspansiyonun hematokriti %75 civarında olduğu için exchange sonrası yüksek hematokrit değeri oluşur. Exchange transfüzyon eğer tek volüm değişimi şeklinde gerçekleşir ise (80-160 ml/kg) dolaşımda bulunan eritrositlerin %75'i değiştirilir. Çift volüm değişimde ise kilo başına 160-200 mL eritrosit kullanılır. Bu değişimde dolaşımdaki eritrositlerin %90'ının, bilirubinin ise %50'sinin uzaklaştırılmasını sağlar. Kullanılan tam kan veya plazması azaltılmış eritrositlerin pH değeri 7 civarındadır. Bu da asidoza neden olmaz.

Fizyolojik pH değerine ulaşmasını sağlamak için tampon solüsyona ihtiyaç bulunmamaktadır.

- Hazırlanan kan 0 grubu ve hem annenin hem de bebeğin plazması ile uyumlu olmalıdır. ABO uygunsuzluğuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığında hazırlanacak exchange kanı düşük anti-A, anti-B titresine sahip O grubu kan veya O grubu eritrosit ve AB plazmadan hazırlanmalıdır. Rh (-) veya bebeğin Rh grubu ile uyumlu annenin sahip olduğu antikorlar açısından negatif antijenlere sahip ve annenin plazması ile çapraz karşılaştırma testi uyumlu olmalıdır.

- Hiperpotasemi riski taşımamasını ve eritrosit fonksiyonlarının iyi olmasını sağlamak için 5 günden kısa ömürlü olmalıdır.

- Sitomegalovirüs açısından seronegatif olan kanlar tercih sebebidir .

- Antikoagülan olarak CPD kullanılmalıdır.

- Ürün irradiye edilmelidir.¹¹

B.2. Küçük Hacimli Transfüzyonlar

Yenidoğan döneminde tekrarlanan tanı amaçlı flebotomiler küçük hacimli kan transfüzyonlarına ihtiyacı artırır. Bu transfüzyonların olanaklar ölçüsünde tek donör kaynaklı olarak sağlanması önerilmektedir. Her yenidoğan ünitesinde hangi durumlarda transfüzyon yapılacağına dair bilgileri içeren o hastaneye özgü transfüzyon rehberi bulunmalıdır. Bu rehberde çeşitli klinik özelliklere sahip bebeklerin transfüzyon yapılmasını gerekli kılan Hb eşik değerleri bulunmalıdır. Dört ayın altındaki bebeklerde transfüzyon yapılmasını gerekli kılan Hb değerleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Rekombinant eritropoetin kullanımı yenidoğanların transfüzyon ihtiyacını orta derecede azaltabilir. Ancak eritropoetin hasta yeni-

Tablo 1. Dört aydan küçük bebeklerde transfüzyon için önerilen eşik değerler.⁴⁵

Hayatın ilk 24 saatinde anemi	Hb 12gr/dL ↓
Akut kan kaybı	Kayıp tüm kan hacminin %10'nundan fazla ise
Flebotomi nedeni ile kayıp	Kayıp tüm kan hacminin %10'nundan fazla ise
Kronik oksijen bağımlılığı durumunda	Hb 11 gr/dL ↓
Geç dönem anemileri (hasta stabil ise)	Hb 7 gr/dL ↓

doğanların en çok kan transfüzyonuna ihtiyaç duydukları hayatın ilk 2 haftalık döneminde etkili olmadığı bilinmelidir.¹²

Transfüzyon yapılacak olan eritrositlerin;

- ABO kan grupları anne ve bebek ile uyumlu olmalıdır. İndirekt anti-globülin testi annenin ve bebeğin serumu ile uyumlu olmalıdır.

- Eğer SAG-M gibi destekleyici bir solüsyon kullanılıyor ise 35, CPD kullanılıyor ise 28 günden daha kısa ömürlü olmalıdır.

- Hematokrit %50-70 arasında olmalıdır.

- Pediatrik torbalar kullanılarak eritrosit süspansiyonları torbalara bölünmelidir. Ayrıca eritrosit süspansiyonu torbasına steril hortum birleştirici ile transfer torbası bağlanarak, istenen miktarda eritrosit süspansiyonu alınabilir. Aynı eritrosit torbası tekrarlanan transfüzyonlar için kullanılabilir. Böylece hastanın çok sayıda donör ile karşılaşması engellenmiş olur.

- İnfüzyon volümü 10-20 ml/kg olmalıdır.¹³

B.3. Taze Donmuş Plazma İnfüzyonu (TDP)

TDP'nin yenidoğan dönemindeki hipotansiyonun tedavisinde kristaloid veya kolloidlere bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Prematür bebeklerde periventriküler kanamayı önlemek için düzenli plazma infüzyonu yapılmasının bir yararı olmadığı da gösterilmiştir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PT) normalin 1.5 katı fazla olan yenidoğanlara kanama riski taşıyorlar ise (prematüre ve/veya entübe iseler veya daha önce periventriküler kanama geçirmiş iseler) 15 ml/kg dozunda TDP yapılabilir. Bu tedavi sonrası PT ve PTT değerlerindeki azalmayı önceden tahmin etmek mümkün değildir. Bu nedenle işlem sonrası değerlerin tekrar kontrol edilmesi gerekmektedir. TDP beraberinde koagülopati yoksa polisitemiyi tedavi etmek için kullanılmamalıdır.¹⁴ Sepsiste immünolojik fonksiyonları düzeltmek için kullanılmasının klinik bir yararı olmadığı aksine sebebi bilinmeyen bir mekanizma ile mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.¹⁵ Alıcı ile ABO kan grupları açısın-

dan uyumlu olmalıdır. Transfüzyon yapılacak hacim 10-20 ml/kg olacak şekilde hazırlanır.¹⁴

B.4. Trombosit Transfüzyonu

Trombositopeni ve buna bağlı kanama özellikle hasta prematür yenidoğanlarda sık rastlanan komplikasyonlardır. Zamanında doğan bebeklerde trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ ve üzerinde tutulması kanama problemi ile karşılaşılması sıklığını azaltmaktadır. Bu eşik noktası prematür bebeklerde özellikle de hayatın ilk günlerinde periventriküler kanama sıklığını azaltmak için daha yüksek değerlere çekilmelidir. Yenidoğan bebeklerin alloimmün trombositopenisinde ise oluşabilecek olan trombosit fonksiyon bozukluğu klinik tabloyu ağırlaştırabileceği için HPA uygun trombositler ile trombosit değeri $30 \times 10^9/L$ olacak şekilde transfüzyon yapılmalıdır.¹⁶ Transfüzyon yapılacak trombositler ABO uyumlu olmalıdır. İrradiye edilmesi önerilir. İnfüzyon volümü ise 10-20 ml/kg olmalıdır.

B.5. Granülosit Transfüzyonu

Etkili antibiyotik tedavisi almasına rağmen enfeksiyonunda düzelme görülmeyen ve nötropeni olan yenidoğanlarda granülosit transfüzyonu verilebilir. Ancak son yıllarda bu hastalara Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) verilmesi ile iyi sonuçlar alındığını bildiren yayınların bulunması granülosit transfüzyonunu tartışmalı hale getirmiştir.¹⁷

Tam kan torbalarından santrifüj yöntemi ile elde edilen granülositlerin fonksiyonları ve sayıları çoğu zaman yeterli değildir. Bu nedenle günümüzde vericiler G-CSF ve/veya steroid kullandıktan sonra lökoferez yöntemi ile uyarılmış granülositler elde edilmektedir.¹⁸

Granülositler;

- Aynı donörün sitratlı plazmasında sallama işlemi yapılmadan muhafaza edilmelidir.

- Hazırlanış zamanından sonraki ilk 12 saat içinde transfüzyon işlemi gerçekleştirilmelidir. Gecikmiş transfüzyon granülositlerin fonksiyonlarını kaybetmesine neden olur.^{18,19}

- Önerilen doz $1-2 \times 10^9$ granülosit/kg'dır.

- Donör, alıcı ile ABO ve Rh antijenleri açısından uyumlu olmalıdır.

- Verilmeden önce mutlaka irradiye edilmelidir.

C. Kan Ürünlerinin Çocuklarda Özel Kullanımları

C.1. Polisitemi için Yapılan Kısmi Kan Değişimi

Yenidoğan döneminde hematokrit eğer %65'in üzerine çıkar ise kan viskozitesi belirgin artış gösterir. Viskozite artışı hematokrit %68 ve üzerinde olduğu zaman çok daha belirgindir. Hiperviskozite kardiyak yetmezlik ve tromboemboli riskini beraberinde getirir. Bu nedenle semptomatik hastalarda kısmi kan değişimi ile hematokrit değerinin %55 ve altına düşürülmesi semptomların düzeltilmesinde oldukça etkindir. Taze donmuş plazma ile kristaloid kullanımının etkinliği karşılaştırıldığında bir farklılık olmaması ve taze donmuş plazmanın yan etkileri göz önüne alındığında kristaloid kullanımı özendirilmelidir. Ancak yenidoğanın hipoalbuminemi var ise o zaman %4.5'lik albumin solüsyonu taze donmuş plazma yerine kullanılabilir.²⁰

C.2. Nekrotizan Enterokolitli Hastalarda Transfüzyon

Nekrotizan enterokolitli hastalarda klostridium sporidium gibi nörominidaz üreten mikroorganizmalar ile meydana gelen sistemik enfeksiyonlar sık görülür. Nörominidaz eritrosit yüzeyinde bulunan sialoglikoproteinlerden siyalik asit artıklarının ayrılmasına neden olur. Bu durum gizli T-antijeninin ortaya çıkışı ile oluşan T-aktivasyonudur. T aktivasyonu lektin panelleri kullanılarak tespit edilebilir. Nekrotizan enterokolitli yenidoğanlarda T aktivasyonunun gerçek oranı konusunda tartışmalı yayınlar bulunmaktadır.^{21,22} Erişkinlerin plazmasında çoğunlukla anti-T mevcuttur. Bu nedenle nekrotizan enterokolitli bir yenidoğana eritrosit transfüzyonu yapılacak ise temas eden anti-T miktarını azaltmak için plazma miktarı daha az olan SAG-M'li kan ile transfüzyon yapılması önerilir. Bu tarz hastalarda trombosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat T-aktivasyonuna bağlı reaksiyonlara yol açabileceği için mutlak endikasyonları dışında kullanılmamalıdır. Nekrotizan enterokoliti olan hastalarda hemoliz oluşur ise lektin testi ile T-aktivasyonu incelenmeli-

dir. Eğer T-aktivasyonu olduğu gösterilir ise exchange transfüzyon yararlı olabilir. Düşük anti-T içeren kan ürünlerinin kullanımı pratik olarak mümkün olmamaktadır.²¹⁻²²

C.3. Hemoglobinopatisi Olan Çocuklarda Kan Transfüzyonu

Hemoglobinopatisi olan çocuklara geleceğin kök hücre nakil hastaları gözü ile bakılması gereklidir. Bu nedenle bazı hekimler bu tip hastalara verilecek olan kan ürünlerindeki lökosit sayısının sitomegalovirüs açısından güvenli olabilmesini sağlamak için 5×10^6 'nın altına indirilmesini savunmaktadır. Düzenli transfüzyon alması gereken bu grup hastalar erken dönemde hepatit B virüsüne karşı mutlaka aşılanmalıdır.²³ Eritrosit transfüzyonu yapılırken verilecek olan miktar genellikle aşağıdaki formüle uygun olarak hazırlanır.

Hedeflenen Hb (gr/dL)-hastanın Hb değeri (gr/dL) x vücut ağırlığı x 3

Bu miktar 5 ml/kg/saat hızı ile transfüze edilir. Talasemi majörlü hastalarda transfüzyon Uluslararası Talasemi Federasyonu'nun 1999 yılında belirlediği standartlara göre yapılmalıdır.²⁴

Bu kriterler şu şekilde sıralanabilir;

- * Hb 12 gr/dL'ye yükseltilmelidir,
- * Transfüzyon öncesi Hb değeri 9-10 gr/dL olmalıdır,
- * Transfüzyon ile kemik iliği hiperplazisi, iskelet değişiklikleri ve organomegali engellenmelidir,
- * Demir şelasyonu transfüzyon yapılan eritrosit miktarı 10 üniteyi aşınca veya ferritin 1000 mikrolitreye ulaşınca ve mümkünse 2 yaşından sonra başlanmalıdır.

Orak hücreli anemi hastalarında basit transfüzyon ancak aşağıdaki özel durumlarda önerilir.^{25,26}

- Dalak veya karaciğerde oluşan sekestrasyon krizleri,
- Aplastik kriz.

Böyle bir tablo ile karşılaşıldığında Hb konsantrasyonu 10 gr/dL'nin üstüne çıkmayacak şekilde basit transfüzyon yapılabilir. Bu değer üzerinde kan viskozitesi artışının klinik tabloyu olum-

suz olarak etkileyeceği unutulmamalıdır. Akut göğüs sendromu, priapizm veya inme durumunda kan vizkozitesini arttırmadan, oraklaşmayı azaltacak ve oksijen taşıma kapasitesini arttıracak olan exchange transfüzyon tedavi yöntemi olarak tercih edilmelidir.

Çok özel durumlarda orak hücreli anemili hastalara hipertransfüzyon tedavisi uygulanabilir;

- Tekrarlayan inme atakları olan hastalara,
- Son dönem organ yetmezliğini önlemek veya geciktirmek için,
- İnme geçirmediği halde Doppler ve/veya MRI ile serebral infarkt veya kanaması olan inme riski içerisindeki hastalara

Hipertransfüzyon rejimine alınan hastalarda amaç Hb S düzeyini %25'in altına indirmek Hb düzeyini ise 10-14.5 gr/dL arasında tutabilmektir.^{25,26}

Eski uygulamalarda orak hücreli anemi olgularında ameliyat öncesi exchange transfüzyon önerilmekte iken günümüzde basit transfüzyonun da (Hb'yi 8-10 gr/dL arasında tutacak şekilde) exchange kadar etkili olduğu, küçük ve elektif cerrahi işlemlerin transfüzyon yapılmadan yapılabileceği (tonsillektomi hatta kolesistektomi gibi), transfüzyonun büyük cerrahi işlemlerde (kalça protezi konulması, gözün cerrahi işlemleri veya organ nakli gibi) işlemlerde gerekli olduğu gösterilmiştir. Cerrahi işlem öncesi Hb S düzeyinin exchange transfüzyon ile %20'nin altına düşürülmesi gereklidir. Bu da basit exchange transfüzyon

ile kan volümünün 1.5-2 katını içeren bir değişim işlemi gerektirir. Bu işlem ancak aferez makineleri ile bir seferde gerçekleştirilebilir. İşlemden önce donmuş plazma veya albumin değil serum fizyolojik kullanılmalıdır.²⁷⁻²⁸

Talasemi ve orak hücreli anemi hastalarına kan transfüzyonu yapılmadan önce hastaların eritrosit fenotipleri ayrıntılı olarak çalışılmalıdır. Bu çalışma talasemi için Rh ve K gruplarını, orak hücreli anemi için ise Rh, K, Fy, Jk ve MNS gruplarını içermelidir. Alt gruplar açısından uyumlu olan eritrositlerin transfüzyonu alloimmünizasyon riskini azaltmaktadır.²⁹ Ayrıca olanak var ise sitomegalovirüs serolojisi negatif olan kanlar tercih edilmelidir.

C.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan, Malignensisi Olan veya Aplastik Anemisi Olan Çocuklarda Transfüzyon Desteği

Bu grup hastalar birer nakil veya olası kök hücre nakil hastasıdır. Bu nedenle verilecek olan kan ürünlerinin 5×10^6 'dan daha az lökosit içermesi önerilmektedir. Böylece sitomegalovirüs bulaşı azaltılabilir. Genel olarak, bu gruptaki hastalarda eritrosit transfüzyonu için belirlenmiş ortak bir eşik değeri bulunmamaktadır. Çoğunlukla çocuğun klinik durumu ve kanamanın varlığı transfüzyon için belirleyici olmaktadır. Örneğin aplastik anemili bir hasta kanaması ve/veya enfeksiyonu yoksa ve genel durumu stabil ise 7 gr/dL değerine kadar anemiyi tolere edebilir. Trombosit transfüzyonunda ise durum farklıdır ve profilaktik trombosit süpsansiyonu verilme endikasyonları daha kesin sınırlar ile belirlenmiştir. Bu endikasyonlar Tablo 2'de sıralanmaktadır.³⁰⁻³⁴

Tablo 2. Trombosit üretiminde azalma sonucu oluşan trombositopenide profilaktik trombosit transfüzyonu endikasyonları.⁴⁵

Trombosit sayısı $\leq 10000/\text{mm}^3$
Trombosit sayısı $\leq 20000/\text{mm}^3$ ve aşağıdakilerden herhangi biri eşlik ediyor ise
• Ciddi mukozit
• Yaygın damar içi pıhtılaşma
• Antikoagülan tedavi
• Bölgesel tümör invazyonu nedeni ile kanama eğilimi varlığı
• Trombositler bir sonraki değerlendirmede $\leq 10000/\text{mm}^3$ altına düşme eğiliminde ise
Trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ - $40000/\text{mm}^3$ ve aşağıdakilerden herhangi biri eşlik ediyor ise
• Lösemi tedavisi nedeni ile aktive olmuş yaygın damar içi pıhtılaşması var ise
• Ciddi hiperlökositozu var ise
• Santral venöz kateter yerleştirilecek veya lomber ponksiyon yapılacak ise

Profilaktik granülosit transfüzyonu önerilmektedir. Ancak ağır nötropenisi olan ve aynı zamanda ciddi bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyonu bulunan kişilere granülosit transfüzyonu yapılabilir. Kök hücre nakli için aday olan kişilere aile kaynaklı kişilerden elde edilen granülosit süspanسیونları verilmemelidir. Granülosit toplama işlemi vericiye G-CSF verildikten sonra gerçekleştirilmelidir.³⁵

Bu grup hastadan mutlaka irradiye edilmiş kan ürünü alması gerekenler şu şekilde sıralanabilir;

- Kök hücre nakli yapılmadan 2 hafta önce hastaya verilen tüm kan ürünleri ışınlanmaya başlanmalıdır. Bu uygulamaya tüm hazırlık rejimi boyunca da devam edilmelidir.
- Allojenik kök hücre nakillerinde irradiasyon işlemine süresiz devam edilmelidir.
- Otolog kök hücre nakillerinde irradiasyon işlemine nakil sonrası tüm vücut ışınlanması yapılmış ise 6 ay yapılmamış ise 3 ay devam edilmelidir.
- Ciddi kombine immün yetmezliği olan hastalarda kan ürünlerinin irradiasyon işlemine kök hücre nakli yapıldıktan sonra 1 yıl veya bağışıklık sistemi görevini tam olarak yerine getirene kadar devam edilmelidir.
- Otolog kemik iliği veya periferik kök hücre toplanacak ise 1 hafta öncesinden kan ve kan ürünleri irradiye edilmeye başlanmalıdır.
- Hodgkin hastalığı olan çocuklar hayat boyu transfüzyona bağlı graft-versus-host hastalığı riski altında olduklarından dolayı bu kişilere verilecek kan ürünleri her zaman ışınlanmalıdır.
- Fludarabine tedavisi alan hastalar en az 2 yıl veya immünolojik fonksiyonları tamamen normale dönene kadar irradiye edilmiş kan ürünü almamalıdır.
- Akrabalardan alınmış kan ürünleri mutlaka irradiye edilerek verilmelidir.^{31,36,37}

Bu grup hastalara verilecek eritrosit süspanسیونlarının özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- ABO uyumlu olmalıdır,
- Eğer olanak varsa sitomegalovirüs negatif olan kan ürünleri tercih edilmelidir,

- Lökosit sayısı 5×10^6 /ünite olmalıdır,
- Eğer alıcı ile verici arasında kan grupları açısından uyumsuzluk var ise alıcıda vericinin eritrositlerine karşı olan antikorlar kaybolana veya direkt antiglobülin testi negatifleşene kadar O grubu eritrositler transfüzyon için kullanılmalıdır. Daha sonra ise vericinin kan grubundan eritrositler tercih edilebilir.³⁰

Trombosit transfüzyonunda dikkat edilmesi gereken durumlar;

- Alıcının ABO kan grubu ile uyumlu olan trombositlerin transfüzyonu uygun olacaktır. Aksi halde hemolitik reaksiyonlar oluşabilir. ABO uyumsuz vericiden yapılan kök hücre nakillerinde verilecek trombosit süspanسیونu alıcının kan grubu vericinin kan grubuna dönüşene kadar veya vericinin kan grubuna karşı oluşan ABO grubu antikorlar kaybolana kadar alıcının grubundan olmalıdır. Daha sonra vericinin grubundan trombositler vermeye başlanır.
- Kök hücre naklinden sonra alıcı ve/veya verici Rh (-) ise Rh (-) trombositler verilmelidir.
- Eğer olanak var ise sitomegalovirüs negatif olan trombositler vermeye çalışılmalıdır.
- Ürünler irradiye edildikten sonra verilmelidir.
- Trombosit 15 kilogramın altındaki çocuklarda 10-20 ml/kg, 15 kilogramın üstündeki ağırlığa sahip çocuklarda ise 1 aferez trombosit ünitesi olacak şekilde verilir.³⁰

Granülosit transfüzyonunda dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde sıralanabilir.

- ABO kan grupları açısından uyumlu olmalıdır.
- Rh grubu uyumlu olmalıdır. Özellikle Rh (-) kızlara Rh (-) granülosit verilmelidir.
- Eğer olanak varsa sitomegalovirüs negatif olan granülositler verilmelidir.
- Granülositler mutlaka irradiye edildikten sonra verilmelidir.

ABO kan grupları bakımından uyumsuz kök hücre nakli yapıldığında eğer taze donmuş plazma isteği olursa AB plazma tercih edilmelidir.³⁰

Kök hücre vericisi olarak seçilmiş olan sağlıklı çocukların bazıları işlem sonrası kan transfüzyonuna ihtiyaç duyabilir. Eğer verici 25 kilogramın üzerinde ise işlemden 2 hafta önce yapılan otolog kan toplanması ile ihtiyaç olan miktar elde edilebilir. Eğer allojenik kan transfüzyonu yapılacak ise o zaman sitomegalovirüs negatif, irradiye edilmiş ve eritrosit alt grupları (Rh, K, Fy, Jk, MNS) uygun kan transfüzyonu yapılması gereklidir.³⁰

C.5. Kardiyak Cerrahi İşlemlerde Kullanılacak Kan Ürünlerinin Özellikleri

- Operasyona alınacak olan hasta 1 yaşın altında ise exchange transfüzyon için uygun olan özellikte (5 günden daha taze, SAG-M içermeyen vs.) kan kullanılması gereklidir,
- Daha büyük çocuklarda 10 güne kadar olan kanlar kullanılabilir,
- Taze donmuş plazmanın profilaktik kullanımını önerilmemektedir. Ancak yenidoğanlarda düşük düzeyde bulunan koagülasyon faktörleri dilüsyonun etkisi ile daha da azalabilir ve kanama riski oluşabilir. Bu grup hastada plazma ihtiyacı doğar. Fazla protamin kullanımına bağlı kanama da oluşabilir. Bu kanamanın kontrolünde de plazma kullanılabilir,
- Trombosit transfüzyonu trombositopenisi veya fonksiyon bozukluğu gelişmiş olan hastalarda yararlı olacaktır,
- Lokal olarak fibrin yapıştırıcı veya trombin kullanılması sütür bölgelerinden kanamayı engelleyici olup kan ürünü ihtiyacını azaltır.^{38,39}

C.6. ECMO

ECMO özel bir solunum desteği yöntemidir. Bu yöntem heparinle antikoagülasyona ihtiyaç duyar. İşlem sırasında koagülasyon parametrelerinin ve trombosit sayısının düzenli takibi gereklidir. Primer hastalığın koagülasyon problemi ile birlikte olması, ECMO'nun oluşturduğu hemostatik bozukluklar, hemodilüsyona bağlı koagülasyon faktörlerinin dilüsyonunun artması intrakranial kanama riski oluşturur. Bu nedenle özellikle kanama riski fazla olan prematür bebeklerde makinadaki ölü

boşluğun albumin dışında tam kan, eritrosit ve/veya taze donmuş plazma ile doldurulması gerekebilir. Kan mümkün olduğu kadar taze olmalı ve 5 günü geçmemelidir. SAG-M gibi eritrosit ömrünü uzatan solüsyonlar olası toksik etkileri nedeni ile kullanılmamalıdır. Trombositler en az 100000/mm³ olacak şekilde trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Fibrinojen düzeyi 0.8-1 gr/L olacak şekilde kriyopresipitat ile desteklenmelidir. Antitrombin düzeyi çok düşük olabilir. Bu durum heparinin etki göstermesini engelleyeceği için antitrombin infüzyonu yapılmasını öneren bir grup da bulunmaktadır. En uygun hematokrit düzeyi ile ilgili tartışmalar devam etmekle birlikte hematokritin %35 civarında tutulması genellikle önerilmektedir. Bu sayede hem pıhtılaşma riski azaltılır hem de hastanın fazla sayıda verici ile karşılaşması önlenmiş olur.⁴⁰

C.7. Konjenital Koagülopatisi Olan Hastalarda Transfüzyon

Konjenital koagülasyon bozuklukları nadir görülmekle birlikte ciddi hastalıklardır. Bu nedenle hızlı tanı konulması gerekmektedir. Kanama diatezi ile gelen bir infant ile karşılaşıncı hastaya tedavi verilmeden önce o an ve ileride gerekebilecek araştırmalar için örnek kan alınıp saklanmalıdır. Eğer tanı konulması özel testlerin yapılması nedeni ile gecikecek ise tedavi olarak taze donmuş plazma 20 ml/kg dozunda verilir. Bu yolla koagülasyon faktörlerinin düzeyi %20 artırılmış olur. Taze donmuş plazma ağır koagülasyon faktörü eksikliği olan bebeklerde yeterli olmayacağı için özel faktör konsantreleri kullanılması gerekebilir. Özellikle hemofili A ve B'si olan bebeklerde bu kural geçerlidir.

Edinsel koagülopatiler yenidoğan ve küçük çocuklarda sıklıkla aşağıdaki sebeplere bağlı olarak oluşur;

- Vitamin K eksikliği,
- Yaygın damar içi pıhtılaşması,
- Karaciğer hastalığı veya yetmezliği,
- Antikoagülan kullanımı,

Vitamin K faktör II, VII, IX ve X'nun görevini yapabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde bu faktörlerin fonksiyonlarındaki bozulma nedeni ile kanama oluşabilir. Vitamin K eksikliğine bağlı koagülopatiye sahip ancak kanama bulgusu olmayan çocuklarda tedavide sadece K vitamini verilmesi yeterlidir. Bu tedaviye 30-120 dk. içerisinde yanıt alınır. Ancak kanama varlığında vitamin K ile birlikte 10-20 ml/kg başına taze donmuş plazma da tedaviye eklenir. Koagülasyon testlerinin 24 saat sonra tekrar edilmesi tedavinin etkinliğini kontrol etmek için gereklidir.⁴¹

Yenidoğanlarda karaciğer fonksiyonlarının tam olgunlaşmamış olması nedeni ile yaygın damar içi pıhtılaşmasına sık rastlanır. Yaygın damar içi pıhtılaşmasında tedavinin ilk basamağını altta yatan sebebin ortadan kaldırılması oluşturur. Daha sonra 10-15 ml/kg olacak şekilde taze donmuş plazma verilebilir. Eğer fibrinojen 0.8-1 gr/L'nin altında ise kriyopresipitatın 5 ml/kg dozunda verilmesi uygun olacaktır. Trombosit konsantreleri eğer ağır trombositopeni var ise plazma desteği altında verilebilir.⁴² Koagülasyon parametrelerinin kontrolü uygulanan tedaviye ve kliniğe göre belirlenen aralıklar ile yapılır.

Ciddi karaciğer yetmezliği koagülasyon faktörlerinde önemli ölçüde dengesizliğe neden olur. Bu tabloda özellikle hipofibrinojenemi başrolü oynamaktadır. Böyle bir durumda fibrinojen düzeyi tedavinin şeklini belirleyici unsurdur. Eğer 0.8-1 gr/L'den az ise kriyopresipitat veya taze donmuş plazma ile tedavi edilmelidir. Daha yüksek değerlerde ise invaziv bir girişimde bulunulmayacak ve klinik bulgusu yoksa tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Karaciğer biyopsisi yapılacak kişilerde INR ve PT değerleri değerlendirme altına alınır. Trombin zamanı ve aPTT değerinin değerlendirmede bir önemi yoktur. INR değeri 1.4'ün altında ve PT değeri normalin üst sınırının 4 saniye kadar üzerinde ise karaciğer biyopsisi yapılabilir. Karaciğer biyopsisi için trombosit sayısının en az 50000/mm³ olması istenir. Eğer eşlik eden koagülopati var ise trombosit sayısının 70000 ve üzerine çıkarılması gerekir.⁴³

d. Çocuklarda Otolog Transfüzyon

Çocuklarda otolog transfüzyon belli şartların sağlanması durumunda elektif cerrahi işlemler sırasında uygulanabilir.

Otolog transfüzyon için çocuğun şu şartları sağlaması gerekir;

- Teknik olarak güç olduğu için vücut ağırlığı 25 kilogram ve üzerinde olmalıdır,
- Çocuğun demir durumu göz önünde tutulmalıdır,
- Kardiyovasküler veya pulmoner açıdan stabil olmayan kişilerde otolog transfüzyon için kan toplanması mümkün olmaz,
- Çocuktan toplanacak kan miktarı toplam kan volümünün %12'sini aşmamalıdır,
- Toplanan kan miktarına göre kullanılan sitrat miktarı belli bir oranda bulunmalıdır. Örneğin pediatrik torbalarda 250 cc kan için 35 mL antikoagülan bulunmaktadır,
- Bazı çocuklarda 'leap-frog' olarak adlandırılan (birdir bir oyunu) bir teknik uygulanabilir. Bu teknikte eskiden alınan otolog kan kişiye verilirken 2 katı kan toplanır. Böylece akut anemi ve volüm depleksiyonuna bağlı sorunlar azaltılmış olur.
- Otolog transfüzyonda viral hastalıkların geçiş riski olmamasına rağmen ölümcül septik transfüzyon reaksiyonları görülebilir. Bu nedenle eğer otolog transfüzyona ihtiyaç duyulmaz ise birkaç hafta demir desteği yapılması gereklidir.⁴⁴

KAYNAKLAR

1. Ralston SJ, Craigo SD. Ultrasound-guided procedures for prenatal diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:101-23.
2. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B 19 infection in pregnancy: Prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;24:513-8.
3. Radder CM, Roelen DL, van de Meer-Prins EM, Claas FH, Kanhai HH, Brand A. The immunologic profile of infants born after maternal immunoglobulin treatment and intrauterine platelet transfusion for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:815-20.
4. Skupski DW, Wolf CF, Bussel JB. Fetal transfusion therapy. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:181-92.

5. Win N, Logan RW, Cameron A. Post-irradiation plasma potassium and intrauterine transfusion. *Vox Sang* 1997;73:56-7.
6. Plecas DV, Chitkara U, Berkowitz GS, Lapinski RH, Alvarez M, Berkowitz RL. Intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis: How much to transfuse? *Obstet Gynecol* 1990;75:965-9.
7. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European fetomaternal alloimmune thrombocytopenia study group, European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003;122:275-88.
8. Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the fetus and the newborn: Diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol* 2001;8:311-4.
9. Dumont LJ, Krailadsin P, Seghatchian J, Taylor LA, Howell CA, Murphy MF. Preparation and storage characteristics of white cell-reduced high-concentration platelet concentrates collected by an apheresis system for transfusions in utero. *Transfusion* 2000;40:91-100.
10. Yazicioglu HF, Hartwig D, von Witzleben-Schurholz E, Neppert J, Gembruch U. Fetal bradycardia following intrauterine platelet transfusion: Might elevated levels of donor soluble CD 40 ligand play a role. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:868-9.
11. Dikshit SK, Gupta PK. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 1989;26:1139-45.
12. Arif B, Ferhan K. Recombinant human erythropoietin therapy in low-birth weight preterm infants: A prospective controlled study. *Pediatr Int* 2005;47:67-71.
13. Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in newborn. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1087-107.
14. Norfolk DR, Glaser A, Kinsey S. American fresh frozen plasma for neonates and children. *Arch Dis Child* 2005;90:89-91.
15. Busund R, Straume B, Revhaug A. Fatal course of severe meningococemia: Clinical predictors and effect of transfusion therapy. *Crit Care Med* 1993;21:1699-705.
16. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatal* 2004;31:1-14.
17. Suri M, Harrison L, Van de Ven C, Cairo MS. Immunotherapy in the prophylaxis and treatment of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:155-60.
18. Briones MA, Josephson CD, Hillyer CD. Granulocyte transfusion: Revisited. *Curr Hematol Rep* 2003;2:522-7.
19. Engelfriet CP, Reesink HW. International forum: Granulocyte transfusions. *Vox Sanguinis* 2000;79:59-66.
20. Schimmel MS, Bromiker R, Soll RF. Neonatal polycythemia: Is partial exchange transfusion justified. *Clin Perinatal* 2004;31:545-53.
21. Eder AF, Manno CS. Does red cell T activation matter? *Br J Haematol* 2001;114:25-30.
22. Ramasethu J, Luban N. T activation. *Br J Haematol* 2001;112:259-63.
23. Hume HA, Kronick JB, Blanchette VB. Review of the literature on allogeneic red blood cells and plasma transfusion in children. *Can Med Assoc J* 1997;156:41-9.
24. Olivieri NF. The beta thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
25. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:5-13.
26. Telen MJ. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:315-23.
27. Thurston GB, Henderson NM, Jeng M. Effects of erythrocytapheresis transfusion on the viscoelasticity of sickle cell blood. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:83-97.
28. Nifong TP, Domen RE. Oxygen saturation and hemoglobin A content in patients with sickle cell disease undergoing erythrocytapheresis. *Ther Apher* 2002;6:390-3.
29. Vinhinsky EP, Luban NL, Wright E, et al. Stroke prevention trial in sickle cell anemia: Prospective RBC phenotype matching in a stroke prevention trial in sickle cell anemia: A multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001;9:1086-92.
30. Hume HA. Transfusion support of children with hematologic and oncologic disorders in clinical practice of transfusion medicine. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG, eds. *Clinical Practice of Transfusion Medicine*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 705-32.
31. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braide H. Factors affecting posttransfusion platelet increments platelet refractoriness and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:4106-14.
32. Choudhry VP. Platelet therapy. *Indian J Pediatr* 2002;69:779-83.
33. Rebullia P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:288-310.
34. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38.
35. Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001;183:321-8.
36. Patton GA, Skowronski MG. Implementation of a blood irradiation program at a community cancer center. *Transfusion* 2001;41:1610-6.
37. Sohi I, Jakob S. Transfusion associated GVHD. *Indian J Pediatr* 2005;72:533-5.
38. Schroeder TH, Hansen M. Effects of fresh versus old stored blood in the priming solution on whole blood lactate levels during paediatrics cardiac surgery. *Perfusion* 2005;20:17-9.
39. Kwiatkowski JL, Manno CS. Blood transfusion support in pediatric cardiovascular surgery. *Transfus Sci* 1999;21:63-72.

40. Stiller B, Lemmer J, Merkle F, et al. Consumption of blood products during mechanical circulatory support in children: Comparison between ECMO and a pulsatile ventricular assist device. *Intensive Care Med* 2004;30:1814-20.
41. Sutor AH, Von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH pediatrics/perinatal subcommittee international society on thrombosis and Haemostasis. *Thromb haemost* 1999;81:456-61.
42. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation a review of etiology, pathophysiology, diagnosis and management: Guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:1-31.
43. Friedman LS. Controversies in liver biopsy who, where, when, how, why. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:30-6.
44. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL. Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donations: Frequency and characterisation. *Transfusion* 1995;35:734-7.
45. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124:433-53.