



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και
Κλινική Βιοπληροφορική»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η χορήγηση του πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος στις μονάδες εντατικής νοσηλείας
νεογνών - μια ανθρωποσωτήρια πρακτική που ενέχει σοβαρούς κινδύνους.
Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.**

Fresh frozen plasma transfusion in neonatal intensive care units.

A lifesaving but risky practice.

A systematic review.

ΡΟΖΕΤΑ Π ΣΩΚΟΥ

MD, PhD, Μεταδιδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Παιδίατρος-Νεογνολόγος

Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

MENN ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων»

Τριμελής επιτροπή:

Δοξάνη Χρυσούλα (Επιβλέπουσα)

Στεφανίδης Ιωάννης

Ζιντζαράς Ηλίας

Λάρισα 2021

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

(1-3)-βήτα-D-γλυκάνης -BDG

Intensive Care Units - NICUs

International Normalised Ratio - INR

Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη - ROC

Solvent Detergent -SD

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη - ΔΕΠ

Εγκεφαλική αιμορραγία- IVH

Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης - ELBW

Θρομβοελαστογραφία -TEG

Μερική αφαιμαξομετάγγιση - ΑΦΜ

Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας - MENN

Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση -TRALI

Περιστροφική Θρομβοελαστομετρία - ROTEM

Πνευμονική αιμορραγία - ΠΑ

Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης - VLBW

Πρόσφατα Κατεψυγμένου Πλάσματος - FFP

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες -RCT

Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας σχετιζόμενη με τη μετάγγιση - TACO

Χαμηλού βάρους γέννησης (LBW)

Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης - Aptt

Χρόνος προθρομβίνης - PT

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Στη νεογνολογία το πεδίο των μεταγγίσεων με φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα (FFP) παραμένει αρκετά θολό και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Στόχος: Η μελέτη αυτή έχει στόχο τη συστηματική ανασκόπησή της βιβλιογραφίας, όσον αφορά στα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τις πρακτικές χορήγησης FFP στα νεογνά της ΜΕΝΝ και την πιθανή συσχέτιση των πρακτικών μεταγγίσεων FFP με τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Μέθοδος: Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας με αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Web of Science με καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης 3 Σεπτεμβρίου 2021.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων ανασύρθηκαν συνολικά 1250 μελέτες από τις οποίες μόνο 39 μελέτες πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έδειξε την ετερογένεια των πρακτικών μετάγγισης FFP που ακολουθούνται παγκοσμίως, με το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταγγίσεων πλάσματος να χορηγούνται προφυλακτικά, χωρίς ενδείξεις ενεργού αιμορραγίας. Ανεξάρτητα από τη διόρθωση των χρόνων πήξης, η χορήγηση FFP δεν αλλάζει την κλινική έκβαση των νεογνών. Στα νεογνά οι αντιδράσεις μετάγγισης είναι πιθανότατα ανεπαρκώς αναγνωρισμένες, διαλάχουν της διάγνωσης και συνεπώς ελλιπώς καταγεγραμμένες.

Συμπεράσματα: Η διενέργεια υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCT) που θα αποσκοπούν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του FFP σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, θα οδηγήσουν στη θέσπιση νέων συστάσεων που πιθανότατα θα αλλάξουν πάγιες πρακτικές της μεταγγισιοθεραπείας, με στόχο τη μείωση της συνολικής νεογνικής θνητότητας/νοσηρότητας.

Λέξεις κλειδιά: νεογνική αιμόσταση, μετάγγιση, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, νεογνική νοσηρότητα, νεογνική θνησιμότητα.

ABSTRACT

Background: Neonatal Fresh Frozen Plasma Transfusion (FFP) is a common practice in neonatal intensive care units (NICUs), often given 'prophylactically' in non-bleeding neonates, and not based on robust evidence

Objective: This systematic review was performed to investigate the available data regarding FFP transfusion practices in NICUs, the effectiveness of FFP use and its association with neonatal morbidity and mortality.

Methods: We conducted a systematic search of PubMed, Scopus, and Web of Science to identify studies published up until September 3rd 2021.

Results: One thousand and sixteen articles were screened, of which thirty nine articles were included in the review. The review revealed heterogeneity as it concerns worldwide FFP transfusion practices and showed that most of these transfusions are administered inappropriately in neonates for isolated abnormal clotting tests without active bleeding. However, despite the correction of clotting times in coagulation tests, no evidence of beneficial effect on clinical outcomes was recorded. In neonates and especially in preterms the related to FFP transfusion adverse effects are rather insufficiently recognized, outline the diagnosis and therefore they are incompletely recorded.

Conclusions: More high quality randomized clinical trials focused on clinical outcomes in high-risk neonates are necessary to assess the effectiveness of FFP transfusion in certain circumstances.

Keywords: neonatal hemostasis; transfusion; fresh frozen plasma; neonatal morbidity; neonatal mortality.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διαταραχές της αιμόστασης περιπλέκουν περίπου το 10-25% των νοσηλευόμενων νεογνών στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας (MENN) [1-3]. Στα νεογνά η κλινική έκφραση διαταραχών της αιμόστασης και η εκδήλωση της αιμορραγίας μπορεί να είναι ήπια (αιμορραγία στα σημεία των φλεβοκεντήσεων) έως πολύ σοβαρή και απειλητική για τη ζωή τους. Ο μικρός όγκος αίματος των νεογνών και το γεγονός ότι τα νεογνά και ειδικότερα τα πρόωρα δύσκολα αντισταθμίζουν την υποογκαιμία, καθιστούν οποιαδήποτε αιμορραγία επικίνδυνη στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, γι' αυτό η διάγνωση και η αντιμετώπισή τους πρέπει να αποτελούν άμεση προτεραιότητα του νεογνολόγου. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων και κυρίως η χορήγηση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (Fresh Frozen Plasma-FFP) σε βαριά πάσχοντα νεογνά που νοσηλεύονται σε MENN αποτελεί συχνή παρέμβαση που στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν ακολουθεί τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [3, 4]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών της αιμόστασης στη νεογνική ηλικία στερείται κατευθυντήριων οδηγιών λόγω της έλλειψης ισχυρών ενδείξεων και ουσιαστικά στοχεύει στην πρόληψη μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων με πιθανώς σοβαρές συνέπειες, και ιδίως της εγκεφαλικής αιμορραγίας στα πρόωρα νεογνά. Οι κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης FFP στα νεογνά βασίζονται κυρίως σε ελάχιστες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT) με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφοροποιήσεις στα κριτήρια μετάγγισης με FFP στα διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο [5]. Σύμφωνα των κατευθυντήριων οδηγιών [1, 6-11] οι προτεινόμενες ενδείξεις για τη χορήγηση πλάσματος είναι:

- Νεογνά που αιμορραγούν και έχουν σοβαρή διαταραχή της πήξης
- Νεογνά με διαταραχή της πήξης που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατικούς χειρισμούς
- Νεογνά με συγγενή έλλειψη παραγόντων πήξης, εφόσον ο συγκεκριμένος παράγοντας δεν είναι διαθέσιμος
- Σοβαρή διαταραχή της πήξης σημαίνει: PT και aPTT πάνω από τα φυσιολογικά όρια ή επίπεδα ινωδογόνου κάτω από τα κατώτερα όρια για την ΗΚ και την εξωμήτρια ηλικία.

Η χρήση του FFP στη σηψαιμία ή για έκπτυξη όγκου σε νεογνά με υπόταση δεν ενδείκνυται. Οι μεμονωμένες μεταβολές των χρόνων πήξης, χωρίς συνοδό κλινικά έκδηλη αιμορραγία δεν αποτελούν ένδειξη χορήγησης FFP.

Ένας εθνικός έλεγχος της πρακτικής μετάγγισης από το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι σχεδόν το 50% των μεταγγίσεων πλάσματος χορηγούνται προφυλακτικά σε νεογνά με «μη φυσιολογικές τιμές συμβατικών δοκιμασιών πήξης» χωρίς ενδείξεις ενεργού αιμορραγίας, προκειμένου να αποφευχθεί η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH), παρόλο που είναι πολύ λίγες οι ενδείξεις που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα αυτής της πρακτικής [12]. Η προφυλακτική χορήγηση FFP σε πρόωρα νεογνά με διαταραχές πήξης, όπως αποδεικνύεται από μελέτες, δεν συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ή θανάτου και δεν βελτιώνει τα εργαστηριακά αποτελέσματα των νεογνών αυτών όσον αφορά στους χρόνους πήξης [13]. Επίσης, φαίνεται ότι ο αριθμός των μεταγγίσεων με FFP συσχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο νεογνικής νοσηρότητας [14].

Η μετάγγιση αλλογενών προϊόντων αίματος, αποτελεί ανθρωποσωτήρια αντιμετώπιση πολλών κλινικών καταστάσεων, αλλά ενέχει κινδύνους που πάντα πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψιν. Ο πιο ασφαλής τρόπος περιορισμού των επακόλουθων της μετάγγισης συμβαμάτων, είναι-απλούστατα-η μείωση του αριθμού των άσκοπων μεταγγίσεων.

Για την ταχεία αναγνώριση και την ορθή θεραπεία των αιτίων μιας αιμορραγίας καθίσταται απαραίτητη η πληρέστερη κατανόηση του αιμοστατικού προφίλ των νεογνών καθώς και της σύνθετης λειτουργικότητας των νεογνικών αιμοπεταλίων. Η αιμόσταση είναι μία δυναμική διαδικασία που εξελίσσεται διαρκώς από την εμβρυϊκή μέχρι την ενήλικη ζωή. Το αιμοστατικό σύστημα στα νεογνά ωριμάζει αργά μετά τη γέννηση. Κάθε νεογνίητο έρχεται στον κόσμο με σύνθετο αιμοστατικό έλλειμμα, που βρίσκεται σε απόλυτη συνάρτηση με την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, τα αποθέματα βιταμίνης Κ και το βαθμό ωριμότητας του ήπατος. Το «φυσιολογικό» εύρος τιμών αναφοράς των δοκιμασιών πήξης στα νεογνά και τα βρέφη είναι αρκετά διαφορετικό από αυτό των ενηλίκων. Ακόμα και μεταξύ των νεογνών, το εύρος αναφοράς ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία κύησης [15]. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης τιμών αναφοράς, οι αποφάσεις μετάγγισης στα νεογνά δυστυχώς βασίζονται στις αντίστοιχες τιμές αναφοράς των ενηλίκων και στις «cut off» τιμές αυτών που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό των διαταραχών της πήξης στους ενήλικες. Συνεπώς, τα στοιχεία που καθοδηγούν τη μετάγγιση πλάσματος στα νεογνά, είναι τα πιο αδύναμα από τα στοιχεία που καθοδηγούν τη μετάγγιση όλων των υπολοίπων προϊόντων αίματος. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να διερευνούν τη χρήση πλάσματος στα νεογνά, και έτσι δυστυχώς οι αποφάσεις για μετάγγιση με FFP στον νεογνικό πληθυσμό βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη γνώμη των ειδικών. Στη νεογνολογία το πεδίο των μεταγγίσεων με FFP παραμένει αρκετά θολό και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή έχει στόχο τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, όσον αφορά στα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με:

- Τα επιδημιολογικά δεδομένα και τις πρακτικές χορήγησης FFP στα νεογνά της ΜΕΝΝ.
- Την αποτελεσματικότητα της χορήγησης FFP στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- Την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης FFP σε νεογνά με «μη φυσιολογικές τιμές συμβατικών δοκιμασιών πήξης» χωρίς ενδείξεις ενεργού αιμορραγίας.
- Την πιθανή συσχέτιση των πρακτικών μεταγγίσεων FFP με τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα.
- Την καταγραφή των επακόλουθων της μετάγγισης FFP συμβαμάτων στον νεογνικό πληθυσμό.

ΥΛΙΚΟ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στηριχθήκαμε στη μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης ώστε να εντοπίσουμε, να αξιολογήσουμε και να ερμηνεύσουμε τις διαθέσιμες έρευνες που απαντούσαν στον ερευνητικό μας στόχο.

Για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση σχεδιάστηκε και συγγράφηκε ένα πρωτόκολλο ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Metaanalysis (PRISMA) [16], το οποίο είναι καταχωρημένο στη βάση δεδομένων PROSPERO και η έγκριση του οποίου αναμένεται.

Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού ερευνών.

Κριτήρια ένταξης	
Ερευνητικό Ερώτημα	Πρακτικές χορήγησης FFP στα νεογνά της ΜΕΝΝ και την πιθανή συσχέτιση των μεταγγίσεων FFP με τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα.
Πληθυσμός-στόχος	Νεογνά
Γεωγραφική κατανομή	Παγκόσμια
Έτος Δημοσίευσης	Χωρίς περιορισμό
Γλώσσα	Ελληνική, Αγγλική
Είδος Έρευνας	Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT) μελέτες κοόρτης (προοπτικές ή αναδρομικές), μελέτες παρατήρησης ανεξαρτήτως του συμπεριλαμβανόμενου αριθμού ασθενών ή κέντρου προέλευσης, μελέτες ασθενών – μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες, καθώς και μελέτες αναφοράς περιστατικού ή περιστατικών.

Το ιδανικό για την διενέργεια μια συστηματικής ανασκόπησης θα ήταν σε αυτήν να συμπεριληφθούν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έτσι ώστε το συστηματικό σφάλμα επιλογής να εξαλειφθεί. Στη διεθνή βιβλιογραφία ο αριθμός μεγάλων κλινικών και επιδημιολογικών μελετών σχετικά με τις μεταγγίσεις FFP σε ΜΕΝΝ είναι ανεπαρκής. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να διερευνούν τη χρήση και αποτελεσματικότητα πλάσματος στα νεογνά. Η πραγματική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων λόγω μετάγγισης FFP δεν είναι γνωστή διότι διαλάχουν της διάγνωσης. Δεδομένου των όλων όσων προαναφέραμε αποφασίσαμε στη ανασκόπηση μας να συμπεριλάβουμε και άλλες πρωτογενείς μελέτες όπως μελέτες κοόρτης (προοπτικές ή αναδρομικές), μελέτες παρατήρησης ανεξαρτήτως του συμπεριλαμβανόμενου αριθμού ασθενών ή κέντρου προέλευσης, μελέτες ασθενών – μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες, καθώς και μελέτες αναφοράς περιστατικού ή περιστατικών.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.

- Μελέτες οι οποίες συμπεριλάμβαναν παιδιά και ενήλικους ασθενείς στην ίδια ομάδα με τα νεογνά και δεν παρείχαν δεδομένα που να αφορούν μόνο στο νεογνικό πληθυσμό.
- Δεδομένου ότι στη διεθνή βιβλιογραφία είναι πλέον ξεκάθαρο ότι το FFP δεν χρησιμοποιείται ή δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για διενέργεια μερικής αφαιμαξομετάγγισης (ΑΦΜ), όλες οι μελέτες που αξιολογούν μεμονωμένα την

αποτελεσματικότητα του FFP στις περιπτώσεις μερικής ΑΦΜ, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

- Μελέτες οι οποίες αφορούν στις πρακτικές μεταγγίσεων παράγωγων αίματος χωρίς δεδομένα που να αφορούν αμιγώς στις μεταγγίσεις FFP.
- Μελέτες από πρακτικά συνέδριων και που περιορίζονται μόνο στην περίληψη.
- Μελέτες που δεν είναι δημοσιευμένες στην Αγγλική ή στην Ελληνική γλώσσα.

Μελετούμενες εκβάσεις.

Πρωταρχικές εκβάσεις που αξιολογήθηκαν ήταν 1) η κλινική ανταπόκριση - που ορίζετε ως η επίσχεση/έλεγχος της αιμορραγίας - του νεογνού στη μετάγγιση με FFP χωρίς να απαιτείται άλλου είδους θεραπευτικής παρέμβασης και 2) η εργαστηριακή ανταπόκριση – που ορίζεται ως διόρθωση/βελτίωση των συμβατικών χρονών πήξης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μετά την χορήγηση μετάγγισης FFP.

Δευτερεύουσες εκβάσεις που αξιολογήθηκαν ήταν ο θάνατος μέχρι την έξοδο από τη ΜΕΝΝ και η νεογνική νοσηρότητα όπου συμπεριλήφθηκαν η οποιουδήποτε βαθμού και σοβαρή (>2^{ου} βαθμού) IVH, η πνευμονική αιμορραγία, οι θρομβώσεις και λοιμώξεις που αποδίδονται στην μετάγγιση FFP. Επίσης αξιολογήθηκε κάθε νεογνική επιπλοκή που ήταν επακόλουθο της μετάγγισης με FFP.

Στρατηγική αναζήτησης- Πηγές Δεδομένων.

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Ιούλιος 2021 – Σεπτέμβριος 2021. Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας με αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Web of Science με καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης τις 3 Σεπτεμβρίου 2021. Χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των λέξεων - κλειδιών “fresh frozen plasma transfusion” “FFP transfusion” “transfusion adverse effects” “transfusion reaction” “transfusion outcome” “transfusion related mortality” “transfusion related morbidity” “neonates” “newborns” “infants” με λογικούς τελεστές Boolean (AND, OR). Επιπροσθέτως, προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος απώλειας μελετών και να καλυφθεί πλήρως όλη η έκταση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας έγινε δια χειρός ηλεκτρονική διερεύνηση και ανασκόπηση των βιβλιογραφικών αναφορών κάθε επιλεγμένης μελέτης, καθώς και σε βιβλιογραφικές αναφορές από προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες αφορούσαν στο ίδιο ερευνητικό πεδίο. Ολόκληρη η στρατηγική αναζήτησης με τις λέξεις κλειδιά οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν είναι η ακόλουθη:

PubMed Search: (((fresh frozen plasma transfusion) OR (FFP transfusion)) AND (((((transfusion adverse effects) OR (transfusion reaction)) OR (transfusion outcome)) OR (transfusion related mortality)) OR (transfusion related morbidity))) AND (((neonates) OR (newborns)) OR (infants)).

Scopus Search: (fresh AND frozen AND plasma AND transfusion OR FFP AND transfusion) AND (transfusion AND adverse AND effects OR transfusion AND reaction OR transfusion AND outcome OR transfusion AND related AND mortality OR transfusion AND related AND morbidity) AND (neonates OR newborns OR infants) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

Web of science: ((#1) AND #3) AND #4

1(ALL=(fresh frozen plasma transfusion)) OR ALL=(FFP transfusion)

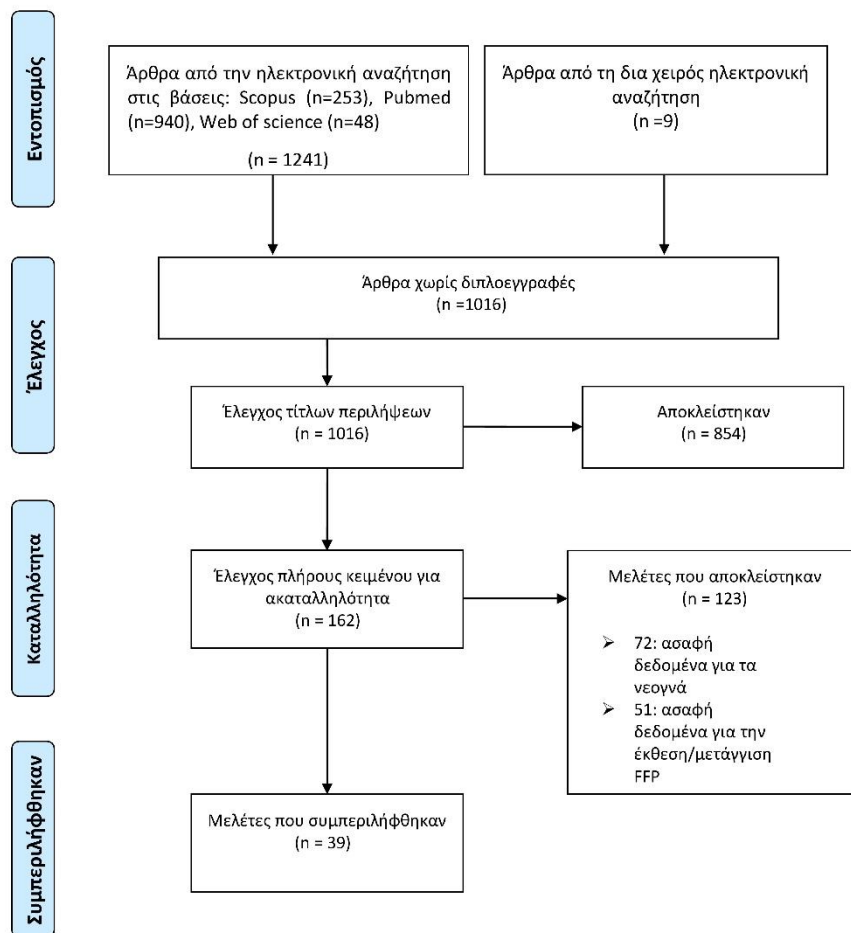
3(ALL=(neonates)) OR ALL=(newborns)

4((((ALL=(transfusion adverse effects)) OR ALL=(transfusion reaction)) OR ALL=(transfusion outcome)) OR ALL=(transfusion related mortality)) OR ALL=(transfusion related morbidity)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων ανασύρθηκαν συνολικά 1250 μελέτες. Στο σύνολο αυτό οι 234 ήταν διπλοεγγραφές και αφαιρέθηκαν. Η αφαίρεση των διπλότυπων (duplicates) έγινε με τη βοήθεια εργαλείου αφαίρεσης διπλότυπων εργασιών του προγράμματος βιβλιογραφικών αναφορών (EndNote). Μετά από προσεκτική ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων των μελετών που απομείναν, 717 μελέτες αποκλείστηκαν είτε λόγω του ότι η θεματολογία τους δεν εξυπηρετούσε τον σκοπό της μελέτης είτε πληρούσαν κάποια από τα κριτήρια αποκλεισμού ήδη ορατά σε επίπεδο τίτλου και περίληψης, ενώ οι 137 μελέτες αφορούσαν σε συστηματική ανασκόπησή ή μετα-ανάλυση. Η προσεκτική ανάγνωση του πλήρους κειμένου των 162 εναπομειναν μελετών ανέδειξε ότι μόνο 39 μελέτες πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση. Το διάγραμμα ροής παρουσιάζεται στην εικόνα 1.

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Χαρακτηριστικά επιμέρους μελετών

Από τις 39 μελέτες οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι 7 αφορούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, 7 αφορούσαν σε μελέτες κοόρτης, 18 αφορούσαν σε μελέτη παρατήρησης, 2 μελέτες ασθενών – μαρτύρων, 1 είχε σχεδιασμό συγχρονικής μελέτης, 1 μελέτη που αφορούσε σε επιδημιολογικά δεδομένα στην κοινότητα των ΜΕΝΝ, και 3 αφορούσαν σε περιγράψει περιστατικού/κων. Όλες οι μελέτες

περιλάμβαναν την ομάδα των νεογνών στα οποία είχε χορηγηθεί μετάγγιση με FFP. Στις 8 εξ αυτών ο πληθυσμός της μελέτης είναι μεικτός συμπεριλαμβάνοντας νεογνά -παιδιά και ενήλικες, όμως δίνονται σαφή δεδομένα για τον νεογνικό υποπληθυσμό.

Επιδημιολογία της μετάγγισης FFP στις MENN

Η διαχείριση του FFP εξακολουθεί να είναι μια συνηθισμένη πρακτική στις MENN, αλλά αναπάντητα παραμένουν ακόμη τα ερωτήματα σχετικά με την καταλληλότητα της χρήσης. Από την αναζήτηση μας προέκυψαν 14 μελέτες (πίνακας 1) οι οποίες παρουσιάζουν δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά μετάγγισης FFP σε MENN ανά τον κόσμο.

Πίνακας 1. Μελέτες που παρουσιάζουν δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά μετάγγισης FFP σε MENN ανά τον κόσμο.

Όνομα 1 ^{ου} συγγ/φέα	Έτος δημ/σης	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Παρέμβαση	Αποτελέσματα
Baer [17]	2008	USA	Παρατήρησης	2006	Αναδρομική	Νεογνά (n=1759)	Μετάγγιση FFP	Καταγράφηκαν 1759 εισαγωγές νεογνών και το 6% των νεογνών έλαβε μία ή περισσότερες (μέση 1) εγχύσεις FFP
Puetz [18]	2009	USA	Παρατήρησης	2002-2004	Αναδρομική	Νεογνά (n=1433)	Μετάγγιση FFP	Από τα 1433 νεογνά που εισήχθησαν στη MENN το 12% εξ αυτών μεταγγίστηκαν με FFP.
Székely [19]	2009	Hungary	Παρατήρησης	2002-2003	Αναδρομική	Παιδιατρικοί καρδιοχει/κοι ασθενείς (n=657/62 νεογνά)	Μετάγγιση FFP	Το 75% των νοσηλευόμενων νεογνών μεταγγίστηκαν με FFP
Altuntas [13]	2012	Turkey	Παρατήρησης	2006-2011	Αναδρομική	Νεογνά (n=3816)	Μετάγγιση FFP	Το 2% των νεογνών που εισήχθη στη MENN έλαβε FFP, τα πρόωρα νεογνά να αποτελούν το 61% του ποσοστού αυτού.
Motta [5]	2014	Italy	Παρατήρησης	2011-2012	Προοπτική	Νεογνά (n=3506)	Μετάγγιση FFP	Συνολικά 609 μεταγγίσεις FFP χορηγήθηκαν σε 290 (8,2%) νεογνά
Forman [20]	2014	USA	Παρατήρησης	2008-2012	Αναδρομική	Νεογνά (n=76)	Μετάγγιση FFP	Τριάντα τρία (43,4%) νεογνά έλαβαν μετάγγιση FFP
Catford [21]	2014	UK	Παρατήρησης	2003-2008	Αναδρομική	Νεογνά (n=7817)	Μετάγγιση FFP	164 (2,1%) νεογνά έλαβαν τουλάχιστον μία μετάγγιση FFP και 268 μεταγγίσεις έγιναν συνολικά

Πίνακας 1. Συνέχεια

Όνομα 1 ^{ου} συγγ/φέα	Έτος δημ/σης	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Παρέμβαση	Αποτελέσματα
Raban [22]	2015	South Africa	Παρατήρησης	2009-2013	Αναδρομική	Νεογνά (n=10912)	Μετάγγιση FFP	Το 1.1% των νοσηλευόμενων νεογνών μεταγγίστηκε με FFP. Το 76.1% των μεταγγίσεων χορηγήθηκε σε πρόωρα νεογνά.
Dogra [23]	2019	India	Κοόρτης	2011-2013	Προοπτική	Νεογνά (n=289)	Μετάγγιση FFP	Το 4.5% των νοσηλευόμενων νεογνών στη MENN έλαβαν μετάγγιση με FFP
Goel [24]	2020	USA	Παρατήρησης	2016	Αναδρομική	Νεογνά (n=3970065)	Μετάγγιση FFP	Ο συνολικός επιπολασμός της μετάγγισης με FFP ήταν 0.17% (95% CIs, 0.15%-0.21%)
Houben [25]	2020	Netherland	Κοόρτης	2004-2014	Αναδρομική	Νεογνά (n=2577)	Μετάγγιση FFP	Το 3.7% των νεογνών μεταγγίστηκαν με FFP στη διάρκεια της νοσηλείας τους
Amrutiya [26]	2020	India	Κοόρτης	2017-2018	Αναδρομική	Νεογνά (n=340)	Μετάγγιση FFP	Τα πρόωρα νεογνά αποτελούσαν το 49.2% των νεογνών που είχαν μεταγγιστεί με FFP
Qin [27]	2020	USA	Κοόρτης	2009-2016	Αναδρομική	Νεογνά, παιδιατρικοί και ενήλικες ασθενείς (n=217/ 72 νεογνά)	Μετάγγιση FFP	Το 98.6% των νεογνών μεταγγίστηκαν με FFP στη διάρκεια της νοσηλείας τους
Patel [28]	2021	USA	Κοόρτης	2013-2016	Αναδρομική	Νεογνά (n=60243)	Μετάγγιση FFP	Το ποσοστό μεταγγίσεων με FFP πλάσμα ήταν 0,7%. (95%CI 0,6%-0,7%). Το 24%(95%CI 20%-29%) των προώρων είχαν τουλάχιστον 1 έκθεση μετάγγισης σε πλάσμα.

Οι Goel και συνεργάτες [24] βασιζόμενοι σε δεδομένα που προέρχονται από το Kids' Inpatient Database (KID) 2016 αναφέρουν ότι στο σύνολο των 5.604.984 νοσηλευόμενων νεογνών, ο συνολικός επιπολασμός της μετάγγισης με FFP ήταν 0.17% (95% CIs, 0.15%-0.21%). Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης χρησιμοποιώντας δεδομένα από 7 γεωγραφικά διαφορετικά πανεπιστημιακά και αλλά νοσοκομεία της κοινότητας των ΗΠΑ που συμμετείχαν στο National Heart Lung and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III) από το 2013 έως το 2016, σε συνολικά 60 243 νεογνά, συμπεριλαμβανομένων όλων των γεννήσεων και εισαγωγών στα συμμετέχοντα νοσοκομεία κατά τη διάρκεια της μελέτης αναφέρουν ποσοστό μεταγγίσεων με FFP πλάσμα 0,7%. (95%CI 0,6%-0,7%). Μεταξύ των πιο πολύ προώρων νεογνών (<27 εβδομάδες κύησης), το 80% (95%

CI 76% -84%) είχαν τουλάχιστον 1 έκθεση μετάγγισης σε οποιοδήποτε προϊόν αίματος, το 70% (95% CI 65% -75%) να έχουν λάβει ερυθρά αιμοσφαίρια, το 34% (95% CI 29%-39%) αιμοπετάλια, και το 24%(95%CI 20%-29%) πλάσμα [28]. Οι Raban και συνεργάτες [22] παρουσίασαν αναδρομικά δεδομένα τα οποία τα εξήγαν από τη βάση δεδομένων Western Province Blood Transfusion Service (WPBTS) και αφορούσαν σε νεογνά που έλαβαν μεταγγίσεις FFP σε διάστημα 5 ετών από την 1η Ιανουαρίου 2009 έως τις 31 Δεκεμβρίου 2013, σε μια μονάδα νεογνών ενός νοσοκομείου τριτοβάθμιας εκπαίδευσης στη Νότια Αφρική. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους μόνο το 1.1% των νοσηλευόμενων νεογνών μεταγγίστηκε με FFP με το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταγγίσεων 76.1% να έχει χορηγηθεί σε πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης <34 εβδομάδες (με μέση ηλικία κύησης 31 εβδομάδων). Ο Altuntas και συνεργάτες [13] σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης με δεδομένα μιας δετίας διαπίστωσαν ότι το 2% των νεογνών που εισήχθη στη MENN έλαβε FFP, με τα πρόωρα νεογνά να αποτελούν το 61% του ποσοστού αυτού. Μια αναδρομική μελέτη στην οποία παρουσιάζονται δεδομένα από την πρακτική μετάγγισης FFP (2003-2008) σε δύο τριτοβάθμιες μονάδες νεογνών του Ηνωμένου Βασιλείου σε αριθμό 7817 εισαγωγών, συνολικά τα 164 (2.1%) νεογνά έλαβαν τουλάχιστον μία μετάγγιση FFP και 268 μεταγγίσεις έγιναν συνολικά. Το 5.4% των νοσηλευόμενων νεογνών της MEEN1 έλαβαν FFP σε σύγκριση με το 1.2% των νοσηλευόμενων νεογνών της MENN2 [21]. Οι Dogra και συνεργάτες [23] αναφέρουν ότι το 4.5% των νοσηλευόμενων νεογνών στη MENN έλαβαν μετάγγιση με FFP. Οι Houben και οι συνεργάτες [25] σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, όπου συμπεριλάβανε όλα τα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης μεταξύ 24⁺⁰ και 31⁺⁶ εβδομάδων που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών μεταξύ του 2004 και 2019 κατέγραψαν ότι το 3.7% των νεογνών μεταγγίστηκαν με FFP στη διάρκεια της νοσηλείας τους. Όταν χωρίσανε όλα τα νεογνά που συμπεριλήφθηκαν σε τρεις συνεχόμενες χρονικές εποχές σύμφωνα με την ημερομηνία γέννησης: Ιανουάριος 2004 έως Απρίλιος 2009, Μάιος 2009 έως Αύγουστος 2014 και Σεπτέμβριος 2014 έως Δεκέμβριος 2019 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ποσοστό των πρόωρων νεογνών που έλαβαν μετάγγιση FFP μειώθηκε από 5.7% (47/824) έως 3.7% (30/901) έως 2.0% (17/852) από την πρώτη εποχή έως την τελευταία εποχή (p <0,001). Από στοιχεία που προέρχονται από τρία περιγεννητικά κέντρα επιπέδων III, στο Intermountain Healthcare των ΗΠΑ κατά το 2006, καταγράφηκαν 1759 εισαγωγές νεογνών και το 6% των νεογνών έλαβε μία ή περισσότερες (μέση 1) εγχύσεις FFP [17]. Οι Motta και συνεργάτες [5] σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που διενεργήθηκε σε διάρκεια 12 μηνών, συλλέξαν στοιχεία από 17 MENN στην Ιταλία, αναφέρουν ότι σε αυτή την χρονική περίοδο νοσηλευτήκαν 3506 νεογνά και συνολικά 609 μεταγγίσεις FFP χορηγήθηκαν σε 290 (8.2%)

νεογνά. Μεταξύ των 17 MENN, το ποσοστό των νεογνών που έλαβαν FFP κυμαίνονταν από 2.5 έως 20% των εισαγωγών (διάμεσος 8.7%). Ο μέσος αριθμός μεταγγίσεων ανά ασθενή ήταν 2.1 (εύρος 1–25). Τα μεγαλύτερα ποσοστά μετάγγισης νεογνών με FFP αναφέρονται από τον Puetz και συνεργάτες [18], οι οποίοι σε μια χρονική περίοδο 2 ετών κατέγραψαν ένα ποσοστό 12% μετάγγισης με FFP στα 1433 τα νεογνά που εισήχθησαν στη MENN. Σε βαρεία πάσχοντα ή πρόωρα νεογνά τα ποσοστά μετάγγισης FFP αυξάνονται κατά πολύ. Έτσι οι Szekely και συνεργάτες σε μια μελέτη παρατήρησης που αφορά σε παιδιατρικούς καρδιοχειρουργικούς ασθενείς διαπίστωσαν ότι το 75% των νοσηλευόμενων νεογνών μεταγγίστηκαν με FFP [19], ενώ οι Qin και συνεργάτες [27] με μελέτη που διενεργήθηκε σε παρόμοιο πληθυσμό, αναφέρουν ότι το 98.6% των νεογνών μεταγγίστηκαν με FFP στη διάρκεια της νοσηλείας τους. Οι Forman και συνεργάτες [20] ανέφεραν ότι από τα 76 νεογνά που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία λόγω υποξικής ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας, το 43.4% εξ αυτών έλαβε μετάγγιση FFP. Ο Amrutiya και συνεργάτες [26] σε μια αναδρομική μελέτη διαρκείας 22 μηνών αναφέρουν ότι τα πρόωρα νεογνά αποτελούσαν το 49.2% των νεογνών που είχαν μεταγγιστεί με FFP. Από τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να υπάρχουν διαφοροποιήσεις στα ποσοστά μετάγγισης με FFP στα διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο.

Πρακτική των μεταγγίσεων FFP στις MENN

Οι μεταγγίσεις με FFP αποτελούν ευρέως χρησιμοποιούμενη τακτική στις MENN. Από την αναζήτηση μας προέκυψαν 18 (πίνακας 2) μελέτες που καταδεικνύουν την ετερογένεια των πρακτικών μετάγγισης FFP που ακολουθούνται παγκοσμίως, οι οποίες πάρα της διεθνείς συστάσεις βασίζονται κυρίως στη γνώμη των ειδικών.

Πίνακας 2. Μελέτες που παρουσιάζουν τις πρακτικές μετάγγισης FFP που ακολουθούνται παγκοσμίως.

Όνομα 1ου συγγραφέα	Έτος δημ/υσης,	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Παρέμβαση	Πρακτικές μεταγγίσεων FFP
Petaja [29]	2004	Finland	Παρατήρησης	2000-2001	Προοπτική	Νεογνά (n=543)	Μετάγγιση FFP	Το 91% των μεταγγίσεων δόθηκαν σαφώς αδικαιολόγητα και 7% δυνητικά δικαιολογημένα
Chektrizova [30]	2005	land	Παρατήρησης	2002-2003	Αναδρομική	Νεογνά (n=67)	Μετάγγιση FFP	75.6 % είχαν παθολογικούς χρόνους πήξης και 19.5% είχαν κλινική αιμορραγία
Baer [17]	2008	USA	Παρατήρησης	2006	Αναδρομική	Νεογνά (n=1759)	Μετάγγιση FFP	65% συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες
Puetz [18]	2009	USA	Παρατήρησης	2002-2004	Αναδρομική	Νεογνά (n=1433)	Μετάγγιση FFP	52% είχε διαταραχή στους χρόνους πήξη
Wade [31]	2009	India	Παρατήρησης		Προοπτική	Παιδιατρικοί ασθενείς (n=85/15 νεογνά)	Μετάγγιση FFP	100% προληπτικά
Motta [32]	2010	Italia	Επιδημιολογική	2009		MENN της Ιταλίας	Μετάγγιση FFP	Στα τελειόμνη Το 62,9% συμφώνα με τις διεθνείς συστάσεις και το 25,8% δεν ακολουθούν τις εθνικές συστάσεις. Στα πρόωρα το 79% των MENN συμφώνα με τις συστάσεις και το 4,8% των MENN χορηγούσαν προφυλακτική μετάγγιση FFP.
Altuntas [13]	2012	Turkey	Παρατήρησης	2006-2011	Αναδρομική	Νεογνά (n=3816)	Μετάγγιση FFP	32.8 % είχαν παθολογικές τιμές PT ή aPTT και κλινική αιμορραγία 25.8%
Tran [33]	2012	Australia	Κοόρτης	2005-2010	Αναδρομική	Νεογνά (n=102)	Μετάγγιση FFP	48,9% της «πρώιμης» ομάδας είχαν παθολογικές τιμές PT ή aPTT
Motta [5]	2014	Italy	Παρατήρησης	2011-2012	Προοπτική	Νεογνά (n=3506)	Μετάγγιση FFP	37% λόγω ενεργής αιμορραγίας, 63% προληπτικά

Πίνακας 2. Συνέχεια

Όνομα 1ου συγγραφέα	Έτος δημ/υσης	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Παρέμβαση	Πρακτικές μεταγγίσεων FFP
Forman [20]	2014	USA	Παρατήρησης	2008-2012	Αναδρομική	Νεογνά (n=76)	Μετάγγιση FFP	Το 28,9% των νεογνών λόγω κλινικής αιμορραγίας 14,5% παρουσίαζαν μεμονωμένες μη φυσιολογικές δοκιμασίες πήξης
Catford [21]	2014	UK	Παρατήρησης	2003-2008	Αναδρομική	Νεογνά (n=7817)	Μετάγγιση FFP	Το 72% των περιπτώσεων για τη διόρθωση παθολογικών χρόνων πήξης
Raban [22]	2015	South Africa	Παρατήρησης	2009-2013	Αναδρομική	Νεογνά (n=10912)	Μετάγγιση FFP	75% των μεταγγίσεων FFP ήταν σύμφωνες με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, 57.8 των μεταγγίσεων FFP διενεργήθηκαν σε νεογνά με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και διαταραχών της αιμόστασης
Hassan [34]	2018	Iraq	Σειρά περιστατικών	2014-2016		Νεογνά (n=22)	Μετάγγιση FFP	30 % είχαν παθολογικές τιμές PT ή aPTT
Khan [35]	2018	Pakistan	Παρατήρησης	2018	Προοπτική	Νεογνά (n=120)	Μετάγγιση FFP	55% είχαν κλινικά ενεργή αιμορραγία, 25% είχαν διαταραγμένες εξετάσεις πήξης και 20% μεταγγίστηκαν προληπτικά.
Dogra [23]	2019	India	Κοόρτης	2011-2013	Προοπτική	Νεογνά (n=289)	Μετάγγιση FFP	100% διαταραχή στους χρόνους πήξης, κλινική αιμορραγία σε ποσοστό 61.5%
Houben [25]	2020	Netherland	Κοόρτης	2004-2014	Αναδρομική	Νεογνά (n=2577)	Μετάγγιση FFP	56,3% προφυλακτική χορήγηση
Sharif [36]	2020	India	Παρατήρησης	2020	Αναδρομική	Παιδιατρικοί ασθενείς (n=315/42 νεογνά)	Μετάγγιση FFP	31% προληπτικά

Οι Petaja² και συνεργάτες [29] αναφέρουν ότι όταν οι μεταγγίσεις FFP που χορηγήθηκαν στα νεογνά της μελέτης ταξινομήθηκαν ανάλογα με το κριτήριο μετάγγισης ως Α (σαφώς αδικαιολόγητα), Β (δυνητικά δικαιολογημένα) και Γ (δικαιολογημένα), για 34 μεταγγίσεις FFP, οι διανομές στις κατηγορίες Α, Β και Γ ήταν Α 31 (91%), Β 3 (9%) και Γ 0 (0%), αντίστοιχα. Και οι τρεις μεταγγίσεις FFP στην κατηγορία Β δόθηκαν σε έναν μόνο ασθενή ως μερική υποκατάσταση της απώλειας πρωτεϊνών πλάσματος σε νεογνό με υπεζωκοτικό εξίδρωμα. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ανοχής στη χρήση πλάσματος που είναι αναμεμειγμένο με ειδικό διάλυμα απορρυπαντικού (Solvent Detergent ή SD) στα νεογνά οι συγγραφείς αναφέρουν ότι σε 31 (75.6%) ασθενείς, χορηγήθηκε μετάγγιση πλάσματος επειδή εξετάστηκαν να διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας λόγω παθολογικών συμβατικών τεστ πήξης, σε άλλα οκτώ νεογνά (19.5%) λόγω κλινικής αιμορραγίας (εκτός IVH) σε συνδυασμό με παθολογικούς παραμέτρους πήξης, ενώ υπήρχαν

δύο νεογνά που μεταγγίστηκαν πάρα το ότι δεν είχαν αιμορραγία ούτε παθολογικούς χρόνους πήξης [30].

Από στοιχεία που προέρχονται από τρία περιγεννητικά κέντρα επιπέδων νοσηλείας III, στο Intermountain Healthcare των ΗΠΑ κατά το 2006 φάνηκε ότι η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για τις μεταγγίσεις FFP στο σύνολο να φτάνει το 65% [17]. Οι πρακτικές μετάγγισης ποικίλλαν σημαντικά ανά περιγεννητικό κέντρο, ένα εκ των οποίων να παρουσιάζει ιδιαίτερα φτωχό ποσοστό συμμόρφωσης (44%) με τις κατευθυντήριες γραμμές. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν μεγάλο αριθμό μεταγγίσεων ήταν περισσότεροι πιθανόν να λαμβάνουν μία ή περισσότερες μεταγγίσεις παραγώγων αίματος (συμπεριλαμβανομένων των ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων) εκτός των κατευθυντήριων οδηγιών. Όταν ο αριθμός των μεταγγίσεων ανά ασθενή ήταν > 10 μεταγγίσεων, κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε λάβει όλες τις μεταγγίσεις σύμφωνα των οδηγιών. Οι Puetz και συνεργάτες [18] κατέγραψαν ότι ο καθοριστικός παράγοντας για τη χρήση του FFP στα νεογνά της μελέτης τους ήταν οι παθολογικοί χρόνοι πήξης: χρόνος προθρομβίνης (PT) ή χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) (52%). Άλλοι παράγοντες περιλάμβαναν την αιμορραγία και τις επεμβατικές διαδικασίες. Στοιχεία που προέρχονται από μελέτη που είχε στόχο την καταγραφή των πρακτικών μετάγγισης παραγώγων αίματος σε παιδιατρικούς ασθενείς, από ένα παιδιατρικό κέντρο της Ινδίας, δηλώνουν ότι και για της 15 μεταγγίσεις FFP που χορηγήθηκαν στα νεογνά τα κριτήρια μετάγγισης δεν τηρούσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες (100% προληπτικά) [31]. Σε έρευνα εθνικού επιπέδου που διενεργήθηκε στην Ιταλία το 2009 [32], με στόχο την αξιολόγηση των πρακτικών μετάγγισης μεταξύ των MENN μετά την τεκμηρίωση των εθνικών κατευθυντήριων συστάσεων μετάγγισης παρατηρήθηκε ότι συνέχιζε να υπήρχε μεταβλητότητα στην πρακτική μετάγγισης FFP και αιμοπεταλίων. Όσον αφορά τη χρήση του FFP, το 62.9% των MENN ανέφερε ότι χορηγεί μεταγγίσεις FFP στα τελειόμηνα νεογνά με αιμορραγία μόνο παρουσίας σημαντικής διαταραχής στους χρόνους πήξης (παρατεταμένοι χρόνοι πήξης κατά 2 SD των φυσιολογικών τιμών που σχετίζονται με την ηλικία), το 11.3% των MENN ανέφερε χορήγηση μεταγγίσεων FFP μόνο για κλινικές ενδείξεις (δηλαδή αιμορραγία) χωρίς την ανάγκη εργαστηριακής επιβεβαίωσης και το 25.8% των MENN ανέφεραν διαφορετικές ενδείξεις μετάγγισης από αυτές που περιλαμβάνονται στις εθνικές συστάσεις. Το FFP χρησιμοποιήθηκε από το 79% των MENN ως θεραπεία των πρόωρων νεογνών στις περιπτώσεις υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, [δηλαδή νεογνά εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW) με διαταραχές της αιμόστασης τη πρώτη εβδομάδα ζωής ή σε περίπτωση προϋπάρχουσας IVH, ή εάν διαταραχές της πήξης και σήψη συνυπήρχαν) και για τη θεραπεία της αιμορραγίας στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους

γέννησης (VLBW) με σημαντικές διαταραχές της αιμόστασης. Επιπλέον, 16.1% των MENN επιβεβαίωσε τη μετάγγιση FFP νεογνών VLBW με κλινική αιμορραγία χωρίς την ανάγκη εργαστηριακής επιβεβαίωσης, και το 4.8% των MENN χορηγούσαν προφυλακτική μετάγγιση FFP. Οι Altuntas και συνεργάτες [13] αναφέρουν ότι κύριος καθοριστικός παράγοντας για τη μετάγγιση FFP ήταν οι παθολογικές τιμές PT ή aPTT, που αντιπροσωπεύει το 32.8% των μεταγγίσεων, ενώ η κλινική αιμορραγία αποτελούσε το δεύτερο καθοριστικό παράγοντα για τη χρήση του FFP (25.8%). Η χρήση του FFP ως αναπλήρωση όγκου (47 μονάδες, 20.8%) καταγράφηκε ως η μόνη ένδειξη ακατάλληλης χορήγησης FFP. Σε μια αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η διενέργεια των δοκιμασιών πήξης σε πρόωρα νεογνά τις πρώτες 48 ώρες ζωής είχε σαν αποτέλεσμα το 48.9% εξ αυτών να έχει λάβει μετάγγιση FFP εντός των πρώτων 48 ωρών της ζωής τους λόγω παθολογικών δοκιμασιών πήξης [33]. Οι Motta και συνεργάτες [5] με δεδομένα από μια πολυκεντρική μελέτη ανέδειξαν ότι στο σύνολο των νεογνών που μεταγγίστηκαν, το 37% έλαβε FFP λόγω ενεργής αιμορραγίας και το 63% έλαβε FFP προληπτικά με σκοπό την πρόληψη της αιμορραγίας. Συνολικά χορηγήθηκαν 609 μεταγγίσεις FFP (μέσος όρος 2.1 ανά μεταγγιζόμενο ασθενή, εύρος 1–25). Αξιολογώντας τα κριτήρια μετάγγισης οι συγγραφείς κατέληξαν ότι το 60% από το σύνολο των 609 μεταγγίσεων FFP δεν ήταν σύμφωνες με τις κατευθυντήριες συστάσεις. Οι Forman και συνεργάτες [20], ανέφεραν το 28.9% των νεογνών της μελέτης μεταγγίστηκαν με FFP λόγω κλινικής αιμορραγίας που σχετιζόταν με διαταραχές της πήξης και 14.5% διότι παρουσίαζαν μεμονωμένες μη φυσιολογικές δοκιμασίες πήξης χωρίς κλινική αιμορραγία. Οι Catford και συνεργάτες [21], δηλώνουν σε ποσοστό 72% των μεταγγιζόμενων νεογνών το FFP χορηγήθηκε για τη διόρθωση μεμονωμένων μη φυσιολογικών τιμών χρόνων πήξης, χωρίς κλινικές ενδείξεις αιμορραγίας. Σε μια μελέτη που παρέχει δεδομένα από μια MENN της Νότιας Αφρικής σχετικά με την πρακτική μετάγγισης FFP νεογνών στη χρονική περίοδο 2009-2013, παρουσιάζεται ότι το 75% των μεταγγίσεων FFP ήταν σύμφωνες με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες [22].

Ο Hassan και οι συνεργάτες [34] αναφέρουν ότι στον πληθυσμό της μελέτης τους η παράταση των PT ή aPPT αντιπροσώπευε το 30% της χρήσης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Οι Khan και συνεργάτες [35] παρουσιάζοντας στοιχεία από την πρακτική μετάγγισης στη MENN αναφέρουν ότι το 55% των νεογνών μεταγγίστηκαν με FFP λόγω κλινικά ενεργής αιμορραγίας, το 25% των νεογνών διότι είχαν διαταραγμένες εξετάσεις πήξης ενώ 20% των νεογνών μεταγγίστηκαν προληπτικά. Οι Dogra και συνεργάτες [23] στη μελέτη τους αναφέρουν ως κύριες ενδείξεις για μετάγγιση FFP τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) σε ποσοστό 46.2%, τη σήψη σε ποσοστό 38.5%, ενώ η κλινική αιμορραγία ήταν παρούσα μόνο

σε ποσοστό 7.6% των νεογνών που μεταγγίστηκαν. Οι Houben και συνεργάτες [25] αναφέρουν ότι οι περισσότερες μεταγγίσεις FFP στα νεογνά της μελέτης χορηγήθηκαν προφυλακτικά σε ποσοστό 56.3%. με βάση την παράταση του aPTT ή PT. Από στοιχεία που συλλεχτήκαν από ένα παιδιατρικό κέντρο της Ινδίας το 2020 διαπιστώθηκε ότι η μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών είχε το υψηλότερο αριθμό ακατάλληλων μεταγγίσεων FFP, σε ποσοστό που άγγιζε το 31% [36]

Μετάγγιση FFP και δοκιμασίες πήξης

Περιορισμένες σε αριθμό είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση του χορηγουμένου όγκου του FFP στους χρόνους πήξης των νεογνών (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του χορηγουμένου όγκου του FFP στους χρόνους πήξης.

Όνομα 1ου συγγραφέα	Έτος δημ/υσης	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα διεξαγωγής	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Δόση FFP	Εργαστηριακή ανταπόκριση
Hambleton [37]	1973	UK	Μονοκεντρική RCT		Προοπτική	Νεογνά (n=80)	Δυο εγχύσεις των 10 mL/kg	Δεν υπάρχουν ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης της μετάγγισης FFP στους χρόνους πήξης
Johnson [38]	1982	USA	Παρατήρησης		Προοπτική	Νεογνά (n=23)	10 ml/kg	Το 70% της μελέτης ομάδα, απέτυχε να διορθώσει το aPTT σε λιγότερο από 70 δευτερόλεπτα
Beverley [39]	1985	UK	Μονοκεντρική RCT	1983-1984	Προοπτική	Νεογνά (n=85)	10 ml/kg	Καμία διαφορά στις δοκιμασίες πήξης που πραγματοποιήθηκαν κατά την εισαγωγή των νεογνών και στην ηλικία των 48 ωρών
Hyytinen [40]	2003	Finland	Παρατήρησης		Προοπτική	Νεογνά (n=33)	10ml/kg συν επιπλέον 4 ml	Αναστολή της δράσης της θρομβίνης και αύξηση του PT % σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
Chekrizova [30]	2005	Ireland	Παρατήρησης	2002-2003	Αναδρομική	Νεογνά (n=67)	18 4 ±13 2 ml/kg	Το μέσο APTT, PT και ινωδογόνο βελτιώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
Puetz [18]	2009	USA	Παρατήρησης	2002-2004	Αναδρομική	Νεογνά (n=1433)	10-20 ml/kg,	40%
Altuntas [13]	2012	Turkey	Παρατήρησης	2006-2011	Αναδρομική	Νεογνά (n=3816)	10-20 ml/kg,	42% και 60% για τις μετρήσεις PT και Aptt
Motta [5]	2014	Italy	Παρατήρησης	2011-2012	Προοπτική	Νεογνά (n=3506)	16ml/kg	Οι τιμές PT και APTT διάφεραν σημαντικά πριν και μετά τη χορήγηση FFP
Catford [21]	2014	UK	Παρατήρησης	2003-2008	Αναδρομική	Νεογνά (n=7817)	-	Με εύρη αναφοράς για δοκιμές πήξης της Andrew, τότε παρατηρήθηκε βελτίωση των PT και του APTT στο 15% και 10% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Με εύρη αναφοράς που προτείνει ο Christensen παρατηρήθηκε διόρθωση στο 68% των νεογνών με ηλικία κύησης κάτω των 28 εβδομάδων και στο 59% των νεογνών από 28 έως 34 εβδομάδων ηλικία κύησης.
Raban [22]	2015	South Africa	Παρατήρησης	2009-2013	Αναδρομική	Νεογνά (n=10912)	-	63.7%
Shanmugha [41]	2018	India	Συγχρονική μελέτη	2014-2016		Νεογνά (n=101)	-	Το 66,7% των νεογνών παρουσίασαν μείωση ενώ το 33,3% παρουσίασαν αύξηση των τιμών PT και INR
Hassan [34]	2018	Iraq	Σειρά περιστατικών	2014-2016		Νεογνά (n=22)	-	Οι χρόνοι PT και PPT ομαλοποιήθηκαν στο 30% και 55% των νεογνών αντίστοιχα
Khan [35]	2018	Pakistan	Παρατήρησης	2018	Προοπτική	Νεογνά (n=120)	-	Η μετάγγιση FFP είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του INR σε περιπτώσεις με υψηλότερο INR προμετάγγισης (> 2,5)
Dogra [23]	2019	India	Κοόρτης	2011-2013	Προοπτική	Νεογνά (n=289)	-	Μετά από μετάγγιση FFP η μεταβολή του INR ήταν σημαντική (p <0.001)
Amrutiya [26]	2020	India	Κοόρτης	2017-2018	Αναδρομική	Νεογνά (n=340)	-	Σημαντική βελτίωση στις παράμετρους πήξης PT/Aptt/INR μετά τη μετάγγιση

Οι Hambleton και Appleyard [37], διενέργησαν μια πολυκεντρική RCT με στόχο να μελετήσουν την επίδραση της μετάγγισης FFP στο αιμοστατικό προφίλ των ασφυκτικών, χαμηλού βάρους γέννησης (LBW) νεογνών, καθώς και στην αναζήτηση οποιασδήποτε διαφοράς στη θνησιμότητα ή νοσηρότητα μεταξύ των νεογνών υπό αγωγή και χωρίς. Όσον αφορά στον χρόνο PT οι 2 εγχύσεις των 10 mL/kg FFP στην ομάδα θεραπείας φάνηκε να αντιστρέφουν την αναμενόμενη επιδείνωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου, αλλά καμία από τις αλλαγές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Υπήρξε μια τάση για το aPTT να βελτιωθεί τις πρώτες 24 ώρες τόσο στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία όμως σημειώνουν ότι το ίδιο εύρημα παρατηρήθηκε και στην ομάδα ελέγχου. Οι Johnson και συνεργάτες [38], μελέτησαν τις επιδράσεις της εγχύσεως FFP σε όγκο 10 ml/kg στις παραμέτρους πήξης, προώρων νεογνών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχερείς. Τα επίπεδα PT, PTT, ο αριθμός των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα ινωδογόνου προσδιορίστηκαν σε όλα τα νεογνά της μελέτης πριν από την έγχυση FFP, και 15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Σε τρία νεογνά, που πριν από την έγχυση FFP παρατηρήθηκε παράταση του PT μετά την έγχυση πλάσματος τα επίπεδα PT επανήλθαν εντός του αποδεκτού φυσιολογικού εύρους (< από 18 δευτερόλεπτα) από το εργαστήριο τους. Και τα 23 νεογνά είχαν aPTT μεγαλύτερο από 70 δευτερόλεπτα (αποδεκτό φυσιολογικό εύρος του εργαστηρίου για PTT ήταν 30-45 δευτερόλεπτα) πριν από την έγχυση FFP. Σε 7 από τα 23 νεογνά, επιτεύχθηκε πλήρης διόρθωση του PTT. Ωστόσο, 16 νεογνά ή το 70% της ομάδας ελέγχου απέτυχε η μείωση του PTT σε λιγότερο από 70 δευτερόλεπτα.

Οι Beverly και συνεργάτες [39], στοχεύοντας τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της μετάγγισης με FFP στην πρόληψη της IVH σε πρόωρα νεογνά στην ομάδα θεραπείας χορηγώντας 10 ml/kg FFP κατά την εισαγωγή και ξανά σε ηλικία 24 ωρών, δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν καμία διαφορά στις δοκιμασίες πήξης που πραγματοποιήθηκαν κατά την εισαγωγή των νεογνών και στην ηλικία των 48 ωρών. Οι Hygitiäinen και συνεργάτες [40], διενέργησαν μια προοπτική μελέτη στοχεύοντας στην αξιολόγηση του βαθμού και φύσης των διαταραχών της πήξης σε πάσχοντα νεογνά καθώς και περαιτέρω στη μελέτη των πιθανών θεραπευτικών επιδράσεων των τυποποιημένων μεταγγίσεων FFP. Οι μεταγγίσεις τυποποιήθηκαν ως προς τη δόση (10mL/kg και επιπλέον 4 ml FFP για την αντιστάθμιση της απώλειας αίματος κατά τη λήψη των δειγμάτων) σε διάρκεια 2 ώρες. Παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με το υψηλότερο σχηματισμό θρομβίνης πριν από τη μετάγγιση, η μετάγγισή με FFP είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της δράσεως της θρομβίνης και αύξηση της ποσοστιαίας αναλογίας του PT % σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Σε μια μελέτη όπου αξιολογήθηκε η χρήση SD πλάσματος στα νεογνά σε μέση δόση (με τυπική απόκλιση δόσης)

18.4 ± 13.2 ml/kg σωματικού βάρους, το aPTT πριν και μετά τη μετάγγιση μετρήθηκε σε 40/67 επεισόδια μετάγγισης, το PT σε 43/67 και το ινωδογόνο σε 39/67 [30]. Μετά την έγχυση SD πλάσματος, το μέσο aPTT, PT και ινωδογόνο βελτιώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Ο Ruetz και οι συνεργάτες [18] αναφέρουν ότι χορήγησαν FFP σε δόσεις των 10ml/kg, 20ml/kg και μεγαλύτερη από 20ml/kg σε 71%, 23% και 2% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Εκατόν σαράντα οκτώ νεογνά σε αυτή τη μελέτη είχαν 713 ταυτόχρονες μετρήσεις του PT/aPTT. Από αυτές τις μετρήσεις, 686 (96%) είχαν τουλάχιστον μία από τις τιμές μεγαλύτερες από το καθορισμένο φυσιολογικό εύρος του εργαστηρίου του νοσοκομείου. Ωστόσο, μόνο 239 (33%) του συνόλου των μετρήσεων ήταν εκτός του βιβλιογραφικά καθορισμένο φυσιολογικού εύρους για την ηλικία κύησης. Ως οδηγό μεταγγίσεων είχαν τις τιμές αναφοράς του δικού τους εργαστηρίου. Οι συγγραφείς αναφέρουν αποτυχία της μετάγγισης με FFP να διορθώσει τους παθολογικούς χρόνους πήξης PT/aPTT σε ποσοστό 60% και αποτυχία του FFP να σταματήσει την κλινική αιμορραγία σε ποσοστό 16%. Σε μελέτη που συμπεριλαμβάνει 80 μεταγγιζόμενους ασθενείς, οι χρόνοι PT/aPTT μετρήθηκαν σε 30 νεογνά πριν από τη μετάγγιση FFP [13]. Από αυτές τις μετρήσεις, 68% είχαν τιμές PT και 39% τιμές aPTT υψηλότερες από το φυσιολογικό εύρος για την ηλικία κύησης, όπως αυτό αναφέρετε στη διεθνή βιβλιογραφία. Το 44% των νεογνών έλαβε έγχυση FFP σε δόση 10 ml/kg και το 56% σε δόση 20 ml/kg. Η εργαστηριακή απόκριση μετά τη μετάγγιση FFP ήταν 42% και 60% για τις μετρήσεις PT και aPTT αντίστοιχα, ενώ καταγράφηκε κλινική ανταπόκριση στο 45% των νεογενών που μεταγγίστηκαν. Οι Motta και συνεργάτες [5] σε μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκαν συμβατικές εξετάσεις πήξης προ και μετά τη μετάγγιση για 329 και 189 συμβάντα μετάγγισης αντίστοιχα, κατέγραψαν ότι για όγκους FFP 16ml/kg (μέση δόση) που χορηγήθηκαν στα νεογνά της μελέτης οι τιμές PT/aPTT προ και μετά της μετάγγισης διάφεραν σημαντικά. Σε μια επόμενη έκθεση με δεδομένα από την πρακτική μετάγγισης FFP (2003-2008) σε δύο τριτοβάθμιες μονάδες νεογνών του Ηνωμένου Βασιλείου, οι ερευνητές περιέγραψαν ότι στο 72% των νεογενών χορηγήθηκε FFP για τη διόρθωση απομονωμένων μη φυσιολογικών τιμών χρόνων πήξης χωρίς κλινικές ενδείξεις αιμορραγίας με τις πιο πολλές μετάγγισης να γινόταν στη μονάδα με συστηματικό έλεγχο πήξης κατά την εισαγωγή (MENN1 172/223 (77%) έναντι MENN2 21/45 (47%), $p < 0,001$) [21]. Δοκιμάσει πήξης προ και μετά τη μετάγγιση ήταν διαθέσιμες για 193 στο σύνολο των 268 (72%) επεισοδίων μετάγγισης. οι ερευνητές περιέγραψαν ότι λαμβάνοντας υπόψη μόνο τις περιπτώσεις που χορηγήθηκε FFP για τη διόρθωση απομονωμένων "ανώμαλων" τιμών χρόνων πήξης και χρησιμοποιώντας τα εύρη αναφοράς για δοκιμές πήξης της Andrew και συνεργατών [42, 43], τότε παρατηρήθηκε βελτίωση των PT και του aPTT στο 15% και 10% των

περιπτώσεων, αντίστοιχα. Χρησιμοποιώντας τα εύρη αναφοράς που προτείνει ο Christensen και οι συνεργάτες [44] παρατηρήθηκε διόρθωση των χρόνων πήξης μετά από χορήγηση FFP στο 68% των νεογνών με ηλικία κύησης κάτω των 28 εβδομάδων και στο 59% των νεογνών από 28 έως 34 εβδομάδων ηλικία κύησης. Οι Raban και συνεργάτες [22] αναφέρουν στα νεογνά της μονάδας τους η διαφορά των χρόνων πήξης προ και μετά μετάγγισης στο 36,3% των νεογνών δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα των νεογνών με ηλικία κύησης 28 - 34 εβδομάδων, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις τιμές προ και μετά μετάγγισης των International Normalised Ratio (INR) και aPTT αλλά όχι στα επίπεδα ινωδογόνου. Διφορούμενα είναι τα αποτελέσματα που προέρχονται από MENN της Ινδίας όπου οι συγγραφείς αναφέρουν ότι μετά από μετάγγιση FFP σε δόσεις 10-15 ml/kg το 66,7% των νεογνών παρουσίασαν μείωση ενώ το 33,3% παρουσίασαν αύξηση των τιμών PT και INR [41]. Η μέση μείωση από την προ-μετάγγιση για τις τιμές PT και INR ήταν $31 \pm 8,3$ s και $0,3 \pm 0,6$. Οι Hassan και συνεργάτες [34] αναφέρουν ότι στα νεογνά τις μελέτης τους μετά τη μετάγγισή με FFP οι χρόνοι PT και PPT ομαλοποιήθηκαν στο 30% και 55% των νεογνών αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη οι ερευνητές αναφέρουν ότι κατά την ανάλυση των τιμών INR πριν και μετά τη μετάγγιση, για 62 νεογνά, παρατηρήσανε ότι το 25 (40%) των περιπτώσεων είχαν προ-μετάγγιση INR <1.5 σε 14 (22.5%) περιπτώσεις το INR ήταν μεταξύ 1.5-2.5 και ήταν πάνω από 2.5 σε 23 (36.8%) περιπτώσεις. Η μετάγγιση FFP είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του INR σε περιπτώσεις νεογνών με υψηλότερο INR προ μετάγγισης (> 2.5) [35]. Οι Dogra και συνεργάτες [23] παραθέτουν δεδομένα σχετικά με την πρακτικές μετάγγισης στη MENN τους σε μια τριετία καταγράφοντας πως μετά από μετάγγιση FFP η μεταβολή του INR ήταν σημαντική ($p < 0.001$).

Οι Amrutiya και συνεργάτες παρουσιάζουν δεδομένα από μετρήσεις προ και μετά μετάγγισης σε 189 νεογνά για τιμές PT, 231 για τιμές aPTT, και σε 221 νεογνά για τιμές INR, καταγράφοντας σημαντική βελτίωση στις παράμετρους πήξης PT/ aPTT /INR μετά τη μετάγγιση χωρίς να δίνουν πληροφορίες για τον όγκο πλάσματος που χορηγήθηκε.

Υποθέτοντας ότι το FFP περιέχει όλους τους παράγοντες πήξεως και αναστολείς αυτής που κατά μέσο όρο φτάνουν σε συγκεντρώσεις 1 IU/ml, μια δόση FFP 10 ml/kg θα πρέπει να αυξήσει τους παράγοντες πήξης και τα επίπεδα αναστολέων κατά περίπου 10 IU/dL (10%) [45]. Συνεπώς, η έγχυση 10 ml/kg FFP θα πρέπει να αυξηθεί σημαντικά τα επίπεδα των παραγόντων πήξης στο πλάσμα. Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα κλινικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα, μια αποτελεσματική δόση FFP για τα νεογνά πρέπει να είναι 10 έως 15 ml/kg. Πιο ψηλές δόσεις (> 20 ml/kg) μπορεί να δικαιολογούνται μόνο σε ορισμένες καταστάσεις που αφορούν την υποκείμενη νόσο και τον χρόνο ημίσειας ζωής του παράγοντα

που αντικαθίσταται. Η περίπτωση της σχετιζόμενης με τη μετάγγιση υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη όταν αποφασίζεται η κατάλληλη δόση FFP [11].

Αποτελεσματικότητα της χορήγησης FFP σε διαφορετικές νεογνικές κλινικές οντότητες.

Διάφορες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη δυνητική χρησιμότητα των μεταγγίσεων πλάσματος στο νεογνά σε διαφορετικές κλινικές οντότητες . Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που εντοπίστηκαν από την αναζήτηση βιβλιογραφίας συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. RCT και δυνητική χρησιμότητα των μεταγγίσεων πλάσματος.

Όνομα 1ου συγγραφέα	Έτος δημοσίευσης,	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα διεξαγωγής	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Κλινική οντότητα	Παρέμβαση	Έκβαση
Mendicini [46]	1971	Italy	Μονοκεντρική RCT	1965-1968	Προοπτική	Νεογνά (n=776/47 νεογνα εξεταστηκαν τελικά)	Πρόληψη IVH σε ασφυκτικά χαμηλού βάρους γέννησης (LBW) νεογνά	FFP vs ομάδα ελέγχου	Μεγαλύτερη επίπτωση IVH στην ομάδα θεραπείας
Hambleton & Appleyard [37]	1973	UK	Μονοκεντρική RCT		Προοπτική	Νεογνά (n=80)	Πρόληψη IVH ασφυκτικά χαμηλού βάρους γέννησης (LBW) νεογνά	FFP για 2 ημέρες vs ομάδα ελέγχου	Δεν υπάρχουν ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης
Gross [47]	1982	USA	Μονοκεντρική RCT	1978-1981	Προοπτική	Νεογνά (n=776)	ΔΕΠ	FFP και PLT vs αφαίμαξομετάγγισης vs ομάδας ελέγχου	Δεν υπάρχουν διαφορές στην επιβίωση, η ανάκαμψη της ΔΕΠ
Beverley [39]	1985	UK	Μονοκεντρική RCT	1983-1984	Προοπτική	Νεογνά (n=85)	Πρόληψη IVH σε πρόωρα νεογνά	FFP για 2 ημέρες vs ομάδα ελέγχου	Ευεργετική επίδραση στη πρόληψη της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας
Acunas [48]	1994	UK and Greece	Πολυκεντρική RCT	1991-1993	Προοπτική	Νεογνά (n=97)	Σηψαιμία .	FFP vs γ-ανοσοσφαιρίνη vs ομάδα ελέγχου	Δεν υπάρχουν ενδείξεις βελτίωσης της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού στη σήψη στην ομάδα FFP
NNNIT Group [49]	1996	UK	Πολυκεντρική RCT	1990-1992	Προοπτική	Νεογνά (n=66)	Βραχυπρόθεσμη έκβαση των πρόωρων νεογνών	προφυλακτική χορήγηση FFP, ή προφυλακτική χορήγηση αδρανούς υποκατάστατου πλάσματος με βάση ζελατίνη ή διάλυμα γλυκόζης 10%.	Δεν υπάρχουν ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης στη βραχυπρόθεσμη έκβαση των πρόωρων νεογνών
NNNIT Group [50]	1996	UK	Πολυκεντρική RCT	1990-1991	Προοπτική	Νεογνά (n=73)	Πρόληψη θνησιμότητας, παθολογικών ευρημάτων στον υπέρηχο εγκεφάλου, και αναπηρίας στα πρόωρα νεογνά	προφυλακτική χορήγηση FFP, ή προφυλακτική χορήγηση αδρανούς υποκατάστατου πλάσματος με βάση ζελατίνη ή διάλυμα γλυκόζης 10%.	Δεν υπάρχουν ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των πρόωρων νεογνών

Οι Mendicini και συνεργάτες [46] πραγματοποίησαν μια μονοκεντρική RCT σε νεογνά με βάρος γέννησης 750-1 250 γρ στα οποία εφάρμοσαν δύο θεραπευτικά σχήματα και αξιολογήσαν την έκβαση τους κατά τη νεογνική περίοδο, βασισμένοι σε κλινικά ευρήματα και μεταθανάτιες παρατηρήσεις. Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, 3 ml/kg FFP έπρεπε να χορηγηθούν στα νεογνά της ομάδας θεραπείας το συντομότερο δυνατό μετά την εισαγωγή, και η ίδια δόση να επαναλαμβάνεται την 3^η - 4^η ημέρα, και ενδεχομένως επίσης την 5^η - 6^η ημέρα ζωής. Ωστόσο, λόγω των πρακτικών δυσκολιών, το σχέδιο αυτό δεν ακολουθήθηκε σε κάθε περίπτωση. Έτσι σχετικά με την αποτελεσματικότητα του χορηγούμενου FFP εξετάστηκαν μεταθανάτια 47 ασθενείς της μελέτης και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: τα 20 νεογνά στην ομάδα θεραπείας που στην πραγματικότητα έλαβαν τουλάχιστον 1 μετάγγιση πλάσματος, και τα 27 νεογνά που δεν έλαβαν ποτέ μετάγγιση FFP. Η επίπτωση της IVH ήταν αισθητά αλλά όχι σε στατιστικό σημαντικό βαθμό υψηλότερη στα νεογνά που είχαν λάβει μετάγγιση πλάσματος (50%) σε σύγκριση με αυτά χωρίς (26 %) μετάγγιση πλάσματος. Η συχνότητα αιμορραγίας σε άλλα όργανα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Οι ερευνητές σχολιάζουν ότι οι μεγαλύτερη επίπτωση IVH στην ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με τους μάρτυρες θα μπορούσε να αποδοθεί στην υπερφόρτωση της κυκλοφορίας με τη χορήγηση υπερωσμωτικών διαλυμάτων, συμβάλλοντας άμεσα σε σημαντικές μεταβολές της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και τελικά σε διακυμάνσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Οι Hambleton & Appleyard [37] διενέργησαν μια πολυκεντρική RCT σε ασφυκτικά LBW νεογνά, με στόχο να μελετήσουν την επίδραση της μετάγγισης FFP στο αιμοστατικό τους προφίλ και στην αναζήτηση οποιασδήποτε διαφοράς στη θνησιμότητα ή νοσηρότητα μεταξύ των νεογνών υπό αγωγή και αυτών χωρίς θεραπεία. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης της μετάγγισης FFP στους χρόνους πήξης καθώς και στην ενδοκοιλιακή αιμορραγία σε αυτόν τον πληθυσμό. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση τριών διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων σε νεογνά με ΔΕΠ, [1) αφαιμαξομετάγγιση, 2) χορήγηση FFP και PLT, 3) ομάδα ελέγχου], τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν ότι η έκβαση της ΔΕΠ εξαρτήθηκε από την επιτυχία της θεραπείας του υποκείμενου αιτίου και δεν μεταβλήθηκε με τη θεραπεία που απευθύνονταν ειδικά στις διαταραχές της αιμόστασης. Δεν υπήρχαν διαφορές στην επιβίωση των νεογνών, η στα ποσοστά ανάκαμψης της ΔΕΠ μεταξύ των τριών ομάδων υπό μελέτη [47]. Οι Beverly και συνεργάτες [39] στόχευσαν στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της μετάγγισης με FFP στην πρόληψη της IVH σε πρόωρα νεογνά. Παρόλο που χορηγώντας στην ομάδα θεραπείας FFP 10 ml/kg κατά την εισαγωγή και ξανά σε ηλικία 24 ωρών, δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν καμία διαφορά στις δοκιμασίες πήξης που πραγματοποιήθηκαν κατά την

εισαγωγή των νεογνών και στην ηλικία των 48 ωρών, τα ευρήματα τους υποστηρίζουν ότι η μετάγγιση με FFP φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στη πρόληψη της IVH. Το 1996 διενεργήθηκε μια πολυκεντρική RCT από το Northern Neonatal Nursing Initiative Trial. Ο πρωταρχικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα τριών διαφορετικών πολιτικών αντιμετώπισης των πρόωγων νεογνών: προφυλακτική χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, ή προφυλακτική χορήγηση αδρανούς υποκατάστατου πλάσματος με βάση τη ζελατίνη ή διάλυμα γλυκόζης 10%. Στη πρώτη δημοσίευση τα αποτελέσματα που αναφέρονται βασίζονται στα βραχυπρόθεσμα ευρήματα μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο (ή τον πρόωρό θάνατο), αξιολογώντας τα ευρήματα από τον υπέρηχο εγκεφάλου ως πρώιμη ένδειξη για πιθανή μακροχρόνια αναπηρία [49]. Η προφυλακτική χρήση του FFP δεν είχε καμία επίδραση στη βραχυπρόθεσμη έκβαση των πρόωγων νεογνών. Σε δεύτερο χρόνο παρουσίασαν αποτελέσματα σχετικά με την μακροπρόθεσμη έκβαση (έως την ηλικία των 2 χρονών) των πρόωγων νεογνών καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η προφυλακτική χρήση του FFP δεν είχε καμία επίδραση στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των πρόωγων νεογνών [50]. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μετάγγισης FFP στη νεογνική σήψη, διερευνήθηκε η επίδραση του FFP και της ενδοφλέβιας χορήγησης της γ-ανοσοσφαιρίνης στους χυμικούς ανοσολογικούς δείκτες σε διάστημα 24 ωρών μετά τη χορήγσή τους σε 67 νεογνά με υποψία σηψαιμίας [48]. Δεν υπήρχαν ενδείξεις βελτίωσης της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού στη σήψη, στην ομάδα θεραπείας με FFP.

Περιορισμένες σε αριθμό είναι και οι μελέτες παρατήρησης που στοχεύουν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μεταγγίσεις FFP στη νεογνική νοσηρότητα. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ανοχής στη χρήση πλάσματος SD στα νεογνά, οι ερευνητές κατέληξαν ότι η χρήση SD πλάσματος σε βαριά πάσχοντα νεογνά, φαίνεται ασφαλής, και βελτιώνει τους εργαστηριακούς δείκτες της πήξης [30]. Οι Dogra και συνεργάτες [23], σε μια μελέτη κοόρτης στόχος της οποίας ήταν η λήψη πληροφοριών σχετικά με τη επίδραση της FFP μετάγγισης στην κλινική έκβαση των νεογνών που εισάγονται σε MENN δεν παρατήρησαν κανένα κλινικό όφελος από μετάγγιση FFP κατά την αιμορραγία. Μια μελέτη κοόρτης το 2012 ανέδειξε ότι η προφυλακτική – πρώιμη μετάγγιση με FFP δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο σοβαρού βαθμού IVH (RR 1.54, 95% CI 0.76-3.11), ή IVH γενικά (RR 0,96; 95% CI 0,54-1,72) [33].

Μετάγγιση FFP και νεογνική θνησιμότητα.

Ο νεογνικός θάνατος αποτελεί ένα φαινόμενο με πολυπαραγοντική αιτιολογία. Η συσχέτιση του με τις μεταγγίσεις FFP αποτελεί ένα δύσκολο και θολό τοπίο για τους νεογνολόγους. Από την βιβλιογραφική αναζήτηση προέκυψαν 4 μελέτες οι οποίες οι οποίες παρέχουν δεδομένα σχετικά με την συσχέτιση της μετάγγισης FFP και την νεογνική θνησιμότητα (πίνακας 5).

Πίνακας 5. Μελέτες οι οποίες οι οποίες παρέχουν δεδομένα σχετικά με την συσχέτιση της μετάγγισης FFP και την νεογνική θνησιμότητα

Όνομα 1ου συγγραφέα	Έτος δημ/υσης,	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα διεξαγωγής	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Παρέμβαση	Θάνατος και μετάγγιση FFP
Tran [33]	2012	Australia	Κοόρτης	2005-2010	Αναδρομική	Νεογνά (n=102)	Μετάγγιση FFP	Η πρώτη μετάγγιση FFP επίσης δεν οδήγησε σε μείωση του ποσοστού θνησιμότητας (0,68 RR, 95% CI 0,78-2,47)
Raban [22]	2015	South Africa	Παρατήρησης	2009-2013	Αναδρομική	Νεογνά (n=10912)	Μετάγγιση FFP	Ποσοστό θνησιμότητας (54,87%) και αυξημένη αναλογία πιθανοτήτων για θνησιμότητα 17,9 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% 12,0–26,6).
Dogra [23]	2019	India	Κοόρτης	2011-2013	Προοπτική	Νεογνά (n=289)	Μετάγγιση FFP	Καμία συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των μεταγγίσεων και της θνησιμότητας (p > 0,05)
GOEL [24]	2020	USA	Παρατήρησης	2016	Αναδρομική	Νεογνά (n=3970065)	Μετάγγιση FFP	Η μετάγγιση FFP συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας [OR, 109.03, 95% CI, (96.48–123.21)]

Οι Tran και συνεργάτες [33], διαχωρίσαν τα νεογνά που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη σε δυο ομάδες: στην «πρώιμη» ομάδα εάν είχαν δοκιμές πήξης στις πρώτες 48 ώρες της ζωής τους και στην «όψιμη» ομάδα όταν το πρώτο τεστ πήξης γινόταν μετά τις πρώτες 48 ώρες ζωής. Από τη μελέτη τους προέκυψε ότι η μετάγγιση με FFP δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας. Η «πρώιμη» ομάδα με τις δοκιμασίες πήξης καθώς και τον μεγαλύτερο αριθμό μεταγγίσεων, βρέθηκε να έχει μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας σε σχέση με την «όψιμη» ομάδα (RR 1.24 (0.79–1.94), όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Η πρώτη μετάγγιση FFP επίσης δεν οδήγησε σε μείωση του ποσοστού θνησιμότητας (0,68 RR, 95% CI 0,78-2,47). Οι Raban και συνεργάτες [22], αναφέρουν ότι τα νεογνά της μελέτης τους που έλαβαν μετάγγισή FFP είχαν υψηλό ποσοστό θνησιμότητας (54.87%) και αυξημένη αναλογία πιθανοτήτων για θνησιμότητα 17.9 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% 12.0–26.6). Οι Goel και συνεργάτες [24] σχετικά με τα νεογνά αναφέρουν ότι η μετάγγιση FFP συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας [OR, 109.03, 95% CI, (96.48–123.21)]. Μια μελέτη κοόρτης, στόχος της οποίας ήταν η λήψη πληροφοριών σχετικά με την επίδραση της FFP μετάγγισης στην κλινική έκβαση των νεογνών που εισάγονται σε

MENN, με τα αποτελέσματα της καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε μεγάλη διαφορά στο μέσο αριθμό των μεταγγίσεων ανάμεσα σε αυτούς που πέθαναν και επέζησαν. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των μεταγγίσεων και της θνησιμότητας ($p > 0,05$). Η νεογνική θνησιμότητα και κυρίως των προώρων νεογνών είναι πολυπαραγοντική και για να διαλευκανθεί αν η μετάγγιση ευθύνεται για αυξημένη θνητότητα/νοσηρότητα, είναι ουσιώδης η διευκρίνιση της συμβολής παραμέτρων, έστω και μικρών σε μέγεθος συσχέτισης, όπως η βαρύτητα της κλινικής κατάστασης των μεταγγιζόμενων νεογνών, η πρωτοπαθής νόσος και η συνύπαρξη της με άλλες παθολογικές οντότητες, το βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης και κ.λπ.

Επιπλοκές από την FFP μετάγγιση.

Η μετάγγιση παραγώγων αίματος αποτελεί ανθρωποσωτήρια πρακτική, αλλά ενέχει κινδύνους που πάντα πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψιν. Οι σχετιζόμενες με τη μετάγγιση επιπλοκές βάσει της παθογένειας τους κατηγοριοποιούνται σε ανοσολογικές και μη, ενώ βάσει του χρόνου εμφάνισης τους σε οξείες (εμφανίζονται μέσα σε λίγα λεπτά έως 24 ώρες μετά τη μετάγγιση) και επιβραδυνόμενες (μπορεί να εμφανιστούν ημέρες, μήνες ή ακόμη και χρόνια αργότερα). Η χρήση πλάσματος συνδυάζεται με πολλαπλούς κινδύνους που μπορεί να αφορούν σε μια απλή αλλεργική αντίδραση στις πρωτεΐνες του πλάσματος, ή μια εμπύρετη μη αιμολυτική αντίδραση, ή ακόμα και σε σοβαρές απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των οξείας πνευμονικής βλάβης που σχετίζεται με τη μετάγγιση (TRALI), υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (TACO), εμπύρετων αντιδράσεων και αιμόλυσης, όμως αυτές οι αντιδράσεις είναι δύσκολα αναγνωρίσιμες στον νεογνικό πληθυσμό. Από την βιβλιογραφική αναζήτηση ανασύρθηκαν 8 μελέτες που αναφέρονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες της FFP μετάγγισης στα νεογνά (πίνακας 6) οι 3 εκ των οποίων αναφέρονται σε παρουσίαση περιστατικού/ων.

Πίνακας 6. Μελέτες που αναφέρονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες της FFP μετάγγισης στα νεογνά.

Όνομα 1ου συγγραφέα	Έτος δημ/σης,	Χώρα	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα διεξαγωγής	Σχεδιασμός της μελέτης	Πληθυσμός της μελέτης	Παρέμβαση	Επιπλοκές
Roger [51]	1989	USA	Παρατήρησης	1986-1988	Προοπτική	Νεογνά (n=1670)	Μετάγγιση FFP	Παρουσιάζονται 4 νεογνά τα που μεταγγίστηκαν με FFP που περιείχε αντι-Τ αντισώματα οποία παρουσίασαν σοβαρού ή μέτριου βαθμού αιμολυτικές αντιδράσεις.
Lee [52]	1991	USA	Περιστατικό	1989		Νεογνά (n=1)	Μετάγγιση FFP	Ένα ξέσπασμα ηπατίτιδας Α σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών που προφανώς αποδόθηκε στη μετάγγιση FFP ενός νεογνού από αιμοδότη για τον οποίο αργότερα κλινικοεργαστηριακή εικόνα και αποδείχθηκε ότι είχε θετικά αντισώματα HAV-.
van den Berg, [53]	1994	Netherland	Κοόρτης	1981-1985	Αναδρομική και προοπτική	Νεογνά (n=11)	Μετάγγιση FFP	Παρουσιάζονται δεδομένα από την 10ετή παρακολούθηση 11 παιδιών που είχαν μολυνθεί στη νεογνική περίοδο περίοδο από μετάγγιση πλάσματος πλάσματος από μία μόνο με δωρεά ενός αιμοδότη για τον οποίο αργότερα αποδείχθηκε ότι είχε αντισώματα HIV-I.
Puetz [18]	2009	USA	Παρατήρησης	2002-2004	Αναδρομική	Νεογνά (n=1433)	Μετάγγιση FFP	Το 7,4% των νεογνών που έλαβαν FFP παρουσίασαν θρομβωτικό συμβάν.
Maruyama [54]	2011	Japan	Ασθενών μαρτύρων	2004-2009	Αναδρομική	Νεογνά (n=48)	Μετάγγιση FFP	Η μετάγγιση με FFP σε ποσότητα > 50 mL/kg έως την πέμπτη ημέρα ζωής μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρόμβωση σε ELBWI (OR 5,88 95%CI: 1,12-41.81, p = 0,036).
Goudjil [55]	2016	France	Παρατήρησης	2012-2014	Αναδρομική	Νεογνά (n=133)	Μετάγγιση FFP	Τα επίπεδα ορού της BDG στα νεογνά αυξάνεται μετά από μεταγγίσεις FFP (OR 3.7, 1.7-8; p <0.001), οδηγώντας σε υπερδιάγνωση της μυκητιασικής λοίμωξης.
Usemann [56]	2017	Germany	Ασθενών μαρτύρων	2002-2012	Αναδρομική	Νεογνά (n=60)	Μετάγγιση FFP	Η μετάγγιση με FFP παρέμεινε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ΠΑ [12. 12,9 (95% CI 2.07–76.94); P = 0,006]
Moh-Klaren [57]	2017	France	Περιστατικό			Νεογνά (n=1)	Μετάγγιση FFP	Περιγράψουμε ένα νεογνά με νεκρωτική εντεροκολίτιδα με λοίμωξη και λοίμωξη από Clostridium perfringens που περιπλέκεται από σοβαρή αιμόλυση μετά από μετάγγιση FFP που περιείχε αντι-Τ αντισώματα.

Η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων μπορεί να αφορά πρώτον σε αυτούς που ελέγχονται υποχρεωτικά στο σύνολο του μεταγγιζόμενου αίματος (δηλαδή HBV, HCV, HIV, HTLV/II, σύφιλη), κυρίως λόγω της πολύ μικρής αλλά όχι μηδενικής πιθανότητας μόλυνσης κατά την “περίοδο του παραθύρου” [58]. Οι van den Berg και συνεργάτες [53] παρουσίασαν δεδομένα από την 10ετή παρακολούθηση 11 παιδιών που είχαν μολυνθεί στη νεογνική περίοδο κατά τη μετάγγιση πλάσματος από μία μόνο δωρεά ενός αιμοδότη για τον οποίο αργότερα αποδείχθηκε ότι είχε αντισώματα HIV-I. Στη βιβλιογραφία όμως καταγράφονται και περιπτώσεις μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων για τους οποίους οι αιμοδότες δεν ελέγχονται καθόλου όπως η ελονοσία, η ηπατίτιδα Α, ο ιός του Δυτικού Νείλου, η νόσος Creutzfeld-Jacob, η babesia, το τρυπανόσωμα, καθώς και άλλα γνωστά ή αναδυόμενα παθογόνα [58]. Το 1992 περιγράφετε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία ένα ξέσπασμα - συρροή κρουσμάτων/επιδημία ηπατίτιδας Α σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών που αποδόθηκε στη μετάγγιση FFP ενός νεογνού από αιμοδότη ο οποίος αργότερα εμφάνισε κλινικοεργαστηριακή εικόνα συμβατή με λοίμωξη από ηπατίτιδα Α και αποδείχθηκε ότι είχε θετικά αντισώματα HAV [52].

Σε νεογνά ή βρέφη που λαμβάνουν αίμα ή FFP που περιέχουν αντι-T αντισώματα έχουν αναφερθεί περιστασιακά σοβαρές αιμολυτικές αντιδράσεις από τους Roger και Moh-Klaren [51, 57]. Η ενεργοποίηση του T-αντιγόνου σε ερυθροκύτταρα μπορεί να προκύψει όταν τα κύτταρα αυτά έλθουν σε επαφή με ορισμένα ένζυμα (neuroaminidases), που παράγονται από αερόβια και αναερόβια βακτήρια (*Clostridium spp*), τα οποία μπορούν να απομακρύνουν μόρια του σιαλικού οξέος.[59].

Στα νεογνά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις οποίες η χορήγηση FFP σχετίστηκε με φλεβική θρόμβωση. Οι Maugyama και συνεργάτες [54], σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων εξετάζοντας δεκατρείς περιπτώσεις νεογνών ELBW με φλεβική θρόμβωση και 34 ELBW νεογνά στην ομάδα ελέγχου διαπιστώσαν ότι η μετάγγιση με FFP έως την πέμπτη ημέρα ζωής σε ποσότητες > των 50 mL/kg μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρόμβωση σε ELBW (OR 5,88 95%CI: 1,12-41.81, p = 0,036). Οι Puetz και συνεργάτες [18], επίσης αναφέρουν ότι το 7,4% των νεογνών που έλαβαν FFP παρουσίασαν θρομβωτικό συμβάν.

Η πνευμονική αιμορραγία (ΠΑ) του νεογνού είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή και συχνά σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα. Η διαχείριση του νεογνού με ΠΑ στοχεύει στην αποτροπή της αφαιμάξης, διασφαλίζοντας παράλληλα τη σωστή ανταλλαγή αερίων δια μέσου μηχανικού αερισμού[60]. Η καρδιοτόνωση και η ενστάλαξη διαλύματος επινεφρίνης στην τραχεία αποτελούν τα αρχικά βήματα της αντιμετώπισης ενώ βάσει της εκτίμησης του

όγκου του αίματος που χάθηκε πρέπει να χορηγείται μετάγγιση αίματος και πιθανόν αιμοπεταλίων ή φρέσκου καταψυγμένου πλάσματος για διόρθωση τυχόν διαταραχών της πήξης. Πάρα του ότι η μετάγγιση FFP αποτελεί βασικό μέρος της θεραπείας για την ΠΑ στα νεογνά, το 2017 οι Usemann και συνεργάτες [56] σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων που στόχευε στην αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για πνευμονική αιμορραγία σε ELBW νεογνά, διαπίστωσαν ότι η μετάγγιση με FFP αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΠΑ [12. 12,9 (95% CI 2.07–76.94); $P = 0,006$] ακόμη και μετά τον σταθμισμένο έλεγχο για την προγεννητική χορήγηση στεροειδών, το κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου, και το φύλο.

Οι Goudjil και συνεργάτες [55], με σκοπό την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ μετάγγισης παραγωγών αίματος και αυξημένης συγκέντρωσης (1-3)-βήτα-D-γλυκάνης (BDG) σε νεογνά κατέληξαν ότι τα επίπεδα ορού της BDG στα νεογνά αυξάνονται μετά από μεταγγίσεις FFP (OR 3.7, 1.7-8; $p < 0.001$), οδηγώντας σε υπερδιάγνωση της μυκητιασικής λοίμωξης και λανθασμένη θεραπευτική προσέγγιση των νεογνών με ότι αυτή συνεπάγεται για την έκβαση τους.

Παρόλο που στην διεθνή βιβλιογραφία περιγράφεται ότι το FFP εμπλέκεται στις μισές περίπου των περιπτώσεων TRALI καθώς και σε μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων TACO, δεν εντοπίσαμε κάποια βιβλιογραφική αναφορά που να συσχετίζει μεμονωμένα τη μετάγγιση FFP με τις επιπλοκές αυτές στο νεογνικό πληθυσμό [61]. Από την αναζήτηση μας προκύπτει ότι στα νεογνά και κυρίως στα βαριά πάσχοντα ή σε αυτά με αναπνευστική νόσο η πραγματική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων λόγω μετάγγισης δεν είναι γνωστή διότι διαλάθουν της διάγνωσης.

Οι επιπτώσεις της αξιολόγησης της νεογνικής αιμόστασης στις θεραπευτικές αποφάσεις για μετάγγιση FFP.

Για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης FFP μεταγγίσεων στα νεογνά απαιτείται πλήρη κατανόηση και ερμηνεία των δοκιμασιών πήξης. Στα νεογνά, η παρουσία των παθολογικών δοκιμασιών πήξης έχει σημαντικούς περιορισμούς ως προγνωστικός παράγοντας αιμορραγίας, και δεν συσχετίζεται απαραίτητα με μια κλινική οντότητα - σχετική ασθένεια. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη δεδομένων που να αποδεικνύουν ότι η προφυλακτική χορήγηση FFP σε νεογνά χωρίς ενεργή αιμορραγία αλλά με παθολογικές εξετάσεις πήξης μειώνει τον κίνδυνο επακόλουθης αιμορραγίας.

Ο Catford και οι συνεργάτες [21], ανέφεραν ότι η πρακτική της διενέργειας δοκιμασιών πήξης ως έλεγχος ρουτίνας κατά την εισαγωγή στη MENN οδήγησε στην αύξηση του ποσοστού

προφυλακτικής χορήγησης του FFP με στόχο τη διόρθωση απομονωμένων παθολογικών τιμών χρόνων πήξης χωρίς την συνύπαρξη κλινικής αιμορραγίας. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίαζε και οι Tran και συνεργάτες [33], από την μελέτη των οποίων προέκυψε ότι πραγματοποιήθηκε μετάγγιση FFP σε 28 περιπτώσεις (59,6%) της «πρώιμης» ομάδα όπου οι δοκιμές πήξης συμπεριλαμβανόταν στον έλεγχο ρουτίνας των πρώτων 48 ωρών της ζωής τους, και μόνο σε 6 περιπτώσεις (10,9%) της ομάδας όπου δεν είχαν έλεγχο πήξης τις πρώτες 48 ώρες τις ζωής. Επιπλέον η μετάγγιση με FFP δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας ή κίνδυνο σοβαρού βαθμού IVH, ή IVH γενικά. Οι Houben και οι συνεργάτες [25] σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης χωρίσανε όλα τα νεογνά που συμπεριλήφθηκαν σε τρεις συνεχόμενες χρονικές εποχές σύμφωνα με την ημερομηνία γέννησης: Ιανουάριος 2004 έως Απρίλιος 2009, Μάιος 2009 έως Αύγουστος 2014 και Σεπτέμβριος 2014 έως Δεκέμβριος 2019 και παρατήρησαν ότι από εποχή σε εποχή το ποσοστό των νεογνών στα οποία προσδιορίστηκαν οι χρόνοι πήξης μειώθηκε σημαντικά οδηγώντας και σε σημαντική μείωση στο ποσοστό των νεογνών που έλαβαν μεταγγίσεις πλάσματος από την πρώτη εποχή έως την τελευταία εποχή ($p < 0,001$). Αξίζει να τονιστεί πάρα τις σημαντικές διαφοροποιήσεις αυτές, το ποσοστό των νεογνών με σοβαρού βαθμού κλινική αιμορραγία ανά εποχή δεν άλλαξε σημαντικά. Το 2014 οι Forman και συνεργάτες [20], μελέτησαν 76 νεογνά που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική υποθερμία λόγω υποξικής ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας Σε αυτή τη μελέτη, νεογνά με αιμορραγία σε σύγκριση με νεογνά που δεν είχαν αιμορραγία είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό παρατεταμένους χρόνους πήξης, συμπεριλαμβανομένων των INR, aPTT, χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων και χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου. Ωστόσο, οι συγγραφείς μετά από ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) διαπίστωσαν χαμηλή εξειδίκευση και ευαισθησία των δοκιμασιών πήξης για τη πρόβλεψη επεισοδίων αιμορραγίας. Οι Motta και συνεργάτες [5] επίσης στη μελέτη τους διαπίστωσαν ότι στην ανάλυση με πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση, η παράταση των PT/aPTT, το ινωδογόνο και ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των επεισοδίων αιμορραγίας (IVH, αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος και πνευμονικής αιμορραγίας).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε για ακόμη μια φορά ότι η χορήγηση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος σε νεογνά που νοσηλεύονται σε MENN αποτελεί συχνή παρέμβαση, παρά την έλλειψη τεκμηριωμένων στοιχείων. Τα στοιχεία που καθοδηγούν τη μετάγγιση πλάσματος στα νεογνά, είναι τα πιο αδύναμα από τα στοιχεία που καθοδηγούν τη μετάγγιση όλων των υπολοίπων προϊόντων αίματος. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης, ινωδογόνο, πρωτεΐνες πλάσματος, ηλεκτρολύτες, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, αντιθρομβίνη και αναστολέα του ιστικού παράγοντα. Χρησιμοποιείται κυρίως για την αναπλήρωση των παραγόντων πήξης και κλινικά ενδείκνυται σε [1, 6-11] :

- Νεογνά που αιμορραγούν και έχουν σοβαρή διαταραχή της πήξης
- Νεογνά με διαταραχή της πήξης που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατικούς χειρισμούς
- Νεογνά με συγγενή έλλειψη παραγόντων πήξης, εφόσον ο συγκεκριμένος παράγοντας δεν είναι διαθέσιμος

Ενώ αυτές είναι σαφείς ενδείξεις, για τις οποίες η χορήγηση FFP μπορεί να είναι σωτήρια, το FFP χορηγείται συχνότερα σε νεογνά που δεν αιμορραγούν, ειδικά σε βαριά πάσχοντα, είτε με στόχο την πρόληψη της αιμορραγίας είτε/και για μη αιματολογικές ενδείξεις (π.χ. αναπλήρωση όγκου). Από τα δεδομένα της βιβλιογραφικής μας ανασκόπησης εκτιμήθηκε ότι στο σύνολο όλων των εισαγωγών στις MENN το ποσοστό των νεογνών που λαμβάνουν τουλάχιστον μια μετάγγιση FFP να κυμαίνεται από 0.2% [24] έως και 12% [18], ενώ σε βαρέος πάσχοντα ή πρόωρα νεογνά τα ποσοστά μετάγγισης FFP αυξάνονται κατά πολύ και σε ειδικές περιπτώσεις το ποσοστό αυτό αγγίζει και το 98.6% [27]. Όσον αφορά στις πρακτικές μετάγγισης, το FFP συνεχίζει να χορηγείται σε νεογνά που δεν αιμορραγούν εκτός των συστάσεων που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία, με τις πιο πολλές περιπτώσεις ως απάντηση σε "παρατεταμένες" εξετάσεις πήξης. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έδειξε μεγάλη ετερογένεια των πρακτικών μετάγγισης FFP που ακολουθούνται παγκοσμίως, και ότι στις περισσότερες MENN ανά το κόσμο το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταγγίσεων πλάσματος χορηγούνται προφυλακτικά σε νεογνά με «μη φυσιολογικές τιμές συμβατικών δοκιμασιών πήξης» χωρίς ενδείξεις ενεργού αιμορραγίας. Οι πρακτικές αυτές ακολουθούνται και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης του έτους. Οι Stanworth και συνεργάτες [62] σε μια πολυκεντρική μελέτη με δεδομένα από το Ενωμένο Βασίλειο αναφέρουν ότι το 62% των

βρεφών που έλαβαν FFP δεν είχαν σημάδια κλινικής αιμορραγίας κατά τη στιγμή της μετάγγισης, και το 14% δεν είχαν καν δοκιμές πήξης πριν από τη χορήγηση FFP.

Από τις μελέτες που εξετάζουν το ποσοστό ομαλοποίησης των χρόνων πήξης μετά τη μετάγγισης με FFP διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά επιτυχίας κυμαινόντουσαν από 40 έως 60%, ανάλογα με το χορηγούμενη δόση και τα εύρη αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν για τους χρόνους πήξης. Ωστόσο, με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διαπιστώθηκε ότι ανεξάρτητα από τη διόρθωση των χρόνων πήξης, η χορήγηση FFP δεν αλλάζει αποτελεσματικά την κλινική έκβαση των ασθενών. Μια μελέτη που εξέταζε τη διαχείριση του FFP στο πλαίσιο της ΔΕΠ δεν βρήκε βελτίωση στις δοκιμές πήξης ή στα συνολικά ποσοστά επιβίωσης [47]. Πέντε μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της προφυλακτικής μετάγγισης FFP στην επίπτωση της IVH σε πρόωρα νεογνά: μόνο σε μια από αυτές [39] περιγράφεται μείωση της επίπτωσης IVH με χορήγηση FFP, ενώ οι υπόλοιπες δεν διαπιστώσαν καμία ευεργετική επίδραση της προφυλακτικής μετάγγισης με FFP [33, 37, 46, 49]. Επιπρόσθετα δεν διαπιστώθηκε κανένα όφελος από την προφυλακτική χορήγηση FFP όσον αφορά στη κλινική έκβαση των σηπτικών ή ασφυκτικών νεογνών [37, 48].

Όσον αφορά την συσχέτιση της μετάγγισης FFP με τη νεογνική θνησιμότητα η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν μπόρεσε να διαλευκάνει το τοπίο. Παρόλο που εντοπίστηκαν μελέτες οι οποίες αναφέραν συσχέτιση της μετάγγισης με αυξημένα ποσοστά θανάτου ή σχετικό κίνδυνο θανάτου [24] [22], δεδομένου του ότι ο νεογνικός θάνατος είναι πολυπαραγοντικός, σε καμία από αυτές τις μελέτες δεν έγινε στατιστική ανάλυση των δεδομένων για την διευκρίνιση της πιθανής συμβολής παραμέτρων, έστω και μικρών σε μέγεθος συσχέτισης, όπως η βαρύτητα της κλινικής κατάστασης των μεταγγιζόμενων νεογνών, η πρωτοπαθείς νόσος και η συνύπαρξη της με άλλες παθολογικές οντότητες, το βάρος γέννησης η ηλικία κύησης. Τα δεδομένα της ανασκόπησης μας σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετάγγιση FFP είναι περιορισμένα. Παρόμοια δεδομένα του εθνικού προγράμματος “αιμοεπαγρύπνησης” SHOT του Ηνωμένου Βασιλείου, έδειξαν ότι στον νεογνικό πληθυσμό, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετάγγιση είναι δυσανάλογες του αριθμού των μεταγγίσεων, σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες [63]. Στα νεογνά και ειδικά στα πιο πρόωρα οι αντιδράσεις μετάγγισης είναι πιθανότατα ανεπαρκώς αναγνωρισμένες, διαλάθουν της διάγνωσης και συνεπώς ελλιπώς καταγεγραμμένες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μετάγγισης και η κλινική τους εκδήλωση σε βαριά πάσχοντα νεογνά σπάνιώς αναγνωρίζονται ως επιπλοκές της χορήγησης FFP, συνηθώς αποδίδονται στις προϋπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύουν το νεογνό.

Συνοψίζοντας, η μετάγγιση FFP δεν είναι μια απλή και ακίνδυνη παρέμβαση και ο πιο ασφαλής τρόπος περιορισμού των συμβαμάτων από αυτή, είναι-απλούστατα η μείωση του αριθμού των άσκοπων μεταγγίσεων. Η ταχεία αναγνώριση και η ορθή διαχείριση των αιτιών μιας αιμορραγίας καθίσταται απαραίτητη για τον αποτελεσματικό έλεγχο αυτής και συμβάλλει στον εξορθολογισμό της χρήσης αλλογενών συστατικών του αίματος, αποτρέποντας την εμφάνιση των δυνητικά δυσμενών επιπτώσεών τους. Τα νεογνά, ειδικά τα πρόωρα, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, καθιστώντας το ένα από τα πιο συχνά προβλήματα προς αντιμετώπιση στις ΜΕΝΝ. Μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποιείσαι ένα τυποποιημένο και επικυρωμένο εργαλείο αξιολόγησης νεογνικής αιμορραγίας (NeoBAT) διαπίστωσε ότι το 25% όλων των νεογνών που εισήχθησαν σε οκτώ διαφορετικές ΜΕΝΝ παρουσίασαν επεισόδια αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, με το 11% των επεισοδίων να κατηγοριοποιούνται ως μείζονες/σοβαρές αιμορραγίες, 1% ως μέτριες και 13% ως ήπιες αιμορραγίες [64]. Στην ίδια μελέτη, τα πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης <28 εβδομάδων βρέθηκαν να έχουν υψηλότερη συχνότητα αιμορραγίας σε σύγκριση με τα νεογνά ηλικίας κύησης > 28 εβδομάδων, επισημαίνοντας ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σχετίζεται με χαμηλότερη ηλικία κύησης κατά τη γέννηση. Αυτή η υψηλή συχνότητα αιμορραγίας, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, σχετίζεται εν μέρει με ειδικούς παράγοντες κινδύνου για τον νεογνικό πληθυσμό. Αυτοί οι μοναδικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν: τη διαπλακουντιακή διέλευση ορισμένων αιμοστατικά ενεργών βιταμινών (δηλαδή, βιταμίνης Κ) ή τα μητρικά αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα, καθώς και το αναπτυξιακό στάδιο των αιμοφόρων αγγείων, του γαστρεντερικού σωλήνα και κυρίως του αιμοστατικού συστήματος σε διαφορετικές ηλικίες κύησης [1]. Εκτός από τους προαναφερόμενους αναπτυξιακούς παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία, τα νεογνά κινδυνεύουν επίσης από πιο καθολικές αιτίες αιμορραγίας λόγω υψηλής επίπτωσης της σηψαιμίας, της ΔΕΠ και συχνά χρήζουν ανάγκης για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και εντατικής νοσηλείας. Ως εκ τούτου, η διαφορική διάγνωση της νεογνικής αιμορραγίας είναι ευρεία και η πλήρη κατανόηση του σταδίου ανάπτυξης των παραγόντων κινδύνου και της υποκείμενης παθοφυσιολογίας είναι απαραίτητη για την κατάλληλη θεραπευτική προσπάθεια αντιμετώπισης των αιμορραγικών συμβαμάτων σε αυτό το ευάλωτο πληθυσμό. Η θεμελιώδης αρχή της “εξελικτικής αιμόστασης”, όρος τον οποίο χρησιμοποίησε για πρώτη φορά η Andrew [42], είναι ότι τα λειτουργικά επίπεδα των πρωτεϊνών πήξης μεταβάλλονται κατά έναν προβλέψιμο τρόπο με την πάροδο της ηλικίας. Η ωρίμανση του αιμοστατικού συστήματος στα παιδιά είναι μια πολύπλοκη και πολυσύνθετη διαδικασία, με πολλές σχετιζόμενες με την ηλικία ποσοτικές και ποιοτικές διαφοροποιήσεις. Στις αρχές της

δεκαετίας του 1980, η ανάπτυξη των μικροαναλύσεων επέτρεψε στους ερευνητές να προσδιορίσουν τα από την ηλικία εξαρτώμενα χαρακτηριστικά του συστήματος πήξης και τις καθιερωμένες τιμές αναφοράς για υγιή νεογνά [43, 65]. Η ακρίβεια στην εργαστηριακή ανάλυση των δειγμάτων αίματος είναι καίρια για τη διάγνωση και τη θεραπευτική παρακολούθηση της νεογνικής αιμόστασης. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται και στους προ-αναλυτικούς παράγοντες [66]. Η χρήση των τυπικών για τους ενήλικες εργαστηριακών εξετάσεων συχνά αμφισβητείται ως προς τα αποτελέσματά της στα νεογνά, λόγω των χρησιμοποιούμενων αντιδραστηρίων μη προσαρμοσμένων στην ηλικιακή αυτή ομάδα καθώς και λόγο των τεχνικών δυσκολιών στη δειγματοληψία αίματος στα νεογνά και του σχετικά μεγάλου όγκου αίματος που απαιτείται για μια ολοκληρωμένη δοκιμασία πολλαπλών πρωτεϊνών-στόχων (που πολλές φορές αδυνατεί φυσικά να ληφθεί από τα νεογνά). Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες μαζί, μπορούν να περιορίσουν ουσιαστικά τη χρησιμότητα των τυποποιημένων εργαστηριακών προσδιορισμών των πρωτεϊνών πήξης και επομένως και την εκτίμηση των διαταραχών της πήξης σε νεογνά.

Επιπλέον, επειδή το PT και το APTT μετρούνται σε κιτρικό φτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα με την προσθήκη εξωγενών αντιδραστηρίων, ο χρόνος σχηματισμού θρόμβων θα διαφέρει ανάλογα με τα αντιδραστήρια και τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται.

Η υπερδιάγνωση και η λανθασμένη διάγνωση είναι συχνότερες όταν δε λαμβάνονται υπόψη αμφότερα η ηλικία και ο αναλυτής και δε χρησιμοποιούνται ειδικά αντιδραστήρια αναφοράς για αυτές της ηλικίας, καταλήγοντας στη χορήγηση λανθασμένων και δυνητικά επιβλαβών θεραπειών. Η Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης συνιστά για κάθε εργαστήριο μετά από χρήση κατάλληλου αναλυτή και κατάλληλων αντιδραστηρίων, να 'διεξάγει δικές του τιμές- εύρος αναφοράς δοκιμασιών πήξης για κάθε ηλικιακή ομάδα [67]. Όλα τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με την ευρεία διακύμανση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ακόμη και στον απλό έλεγχο πήξης-που εξαρτώνται από την ηλικία κύησης και τη δυσκολία απόκτησης επαρκούς αριθμού δειγμάτων από «φυσιολογικά-υγιή» νεογνά, καθιστούν σχεδόν αδύνατη την προσπάθεια να στοιχειοθετηθούν στον πληθυσμό αυτό όρια φυσιολογικών τιμών αναφοράς. Έτσι, οι εισηγμένες στο εργαστήριο φυσιολογικές τιμές για τα νεογνά στηρίζονται σε μεγάλο βαθμό σε δημοσιευμένα ιστορικά δεδομένα και εξ αυτών, σε ένα σχετικά μικρό αριθμό «νεογνών-μαρτύρων». Οι συμβατικές δοκιμασίες πήξης όπως ο χρόνος προθρομβίνης, ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, το ινωδογόνο και ο αριθμός των αιμοπεταλίων, παρέχουν σημαντικά στοιχεία για την ενεργοποίηση της πήξης του αίματος και την κατανάλωση παραγόντων πήξης, αλλά η διαγνωστική αποτελεσματικότητά τους είναι αμφισβητήσιμη [68], ενώ παρουσιάζουν περιορισμούς στην

πρόβλεψη μιας αιμορραγίας και στην καθοδήγηση της θεραπείας με μετάγγιση σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο και κυρίως στα νεογνά[69]. Μετά από όλα αυτά τα δεδομένα καταλήγουμε στο ότι η διενέργεια των συμβατικών δοκιμασιών πήξης ως εξέταση ρουτίνας κατά την εισαγωγή στη MENN δεν ενδείκνυται επειδή οδηγεί στη αυξημένη χορήγηση FFP χωρίς αποδεικτικά οφέλη.

Οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες όπως η Θρομβοελαστογραφία (TEG) / Περιστροφική Θρομβοελαστομετρία (ROTEM) παρέχουν γενικές πληροφορίες σχετικά με τη δυναμική της ανάπτυξης και της λύσης του θρόμβου, με δυνατότητα παρακολούθησης όλων των σταδίων της αιμοστατικής διαδικασίας. Η μέτρηση πραγματοποιείται παρά την κλίνη του ασθενούς (point of care test) επιτρέποντας την ταχεία ανίχνευση διαταραχών της πήξης και κατευθύνοντας με ακρίβεια τη κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς [69, 70]. Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο των TEG / ROTEM στη πρώιμη διάγνωση των διαταραχών της αιμόστασης στα νεογνά [71-74]. Ο περιορισμός της ευρείας χρήσης των ιξωδοελαστικών δοκιμασιών αυτών στα νεογνά οφείλετε κυρίως στην ελλείψει τιμών αναφοράς για τον πληθυσμό αυτό [75, 76].

Πρόκληση για τους νεογνολόγους έχει αποτελέσει η καθιέρωση ενός δείκτη πρόβλεψης του κινδύνου αιμορραγίας με ταυτόχρονη δυνατότητα αξιολόγησης της βαρύτητας των αιμορραγικών εκδηλώσεων στα πάσχοντα νεογνά, καθώς μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση των διαταραχών της αιμόστασης, στην ταχεία λήψη αποφάσεων και σε στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση. Μέχρι τώρα, αρκετά μοντέλα πρόβλεψης του κινδύνου αιμορραγίας στα νεογνά έχουν αναπτυχθεί, αλλά τα περισσότερα από αυτά βασίζονται στη χρήση κυρίως κλινικών μεταβλητών χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τη κλινική πορεία και το αιμοστατικό προφίλ των νεογνών [77-80]. Το NeoBRis (Neonatal Bleeding Risk), ως εργαλείο πρόβλεψης των αιμορραγικών συμβαμάτων στα νεογνά, στον οποίο ο αντίκτυπος όλων των κλινικών μεταβλητών στον κίνδυνο αιμορραγίας είναι έμμεσος και αξιολογείται μέσω των μεταβλητών ROTEM σε συνδυασμό με τον αριθμό αιμοπεταλίων και τα επίπεδα κρεατινίνης ορού, φαίνεται πολλά υποσχόμενος με τους ερευνητές να δηλώνουν ότι μετά την εξωτερική του επικύρωση θα δώσει τη δυνατότητα στους νεογνολόγους να ποσοτικοποιήσουν τον άμεσο (εντός 24ώρου) κίνδυνο αιμορραγίας στα νεογνά και να καθορίσουν έγκαιρα εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές [2, 81].

Το γεγονός ότι η αξιολόγηση των μελετών προς ένταξη στη συστηματική αυτή ανασκόπηση έγινε μόνο από έναν ερευνητή αποτελεί ένα βασικό μειονέκτημα της μελέτης αυτής. Όπως προκύπτει από τα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού η έρευνα περιορίζεται σε μελέτες που έχουν δημοσιευτεί στην ελληνική –αγγλική γλώσσα και υπάρχει η πιθανότητα έρευνες που

έχουν δημοσιευτεί σε έγκυρα περιοδικά τα οποία δεν εκδίδονται στην αγγλική γλώσσα και δεν συμπεριλήφθησαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της έρευνας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά δεδομένα συνεχίζουν να αναφέρουν ότι η μετάγγιση FFP στις MENN ανά τον κόσμο αποτελεί συχνή παρέμβαση που στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν ακολουθεί τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε τεκμήρια, εγείροντας πολλά ερωτήματα σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους. Οι δυο κύριοι λόγοι για την μη συμμόρφωση και τήρηση των συστάσεων είναι η έλλειψη κλινικών δοκιμών που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα του FFP σε πολλές συγκεκριμένες παθολογικές οντότητες των νεογνών και η περιορισμένη προγνωστική αξία των συμβατικών δοκιμασιών πήξης στη πρόβλεψη του κίνδυνου αιμορραγίας στο πολύ ευάλωτο αυτό πληθυσμό. Η εφαρμογή των εθνικών συστημάτων επαγρύπνησης – διαχείρισης αιμοθεραπείας, μια ηλεκτρονική καταγραφή - αλυσίδα ολοκληρωμένων ενεργειών που αρχίζει με την σωστή απόφαση ότι ο ασθενής χρειάζεται αίμα και τελειώνει με αξιολόγηση του κλινικού αποτελέσματος της μετάγγισης,- με την βοήθεια της τεχνολογίας μπορεί να βελτιώσει την πρακτική μετάγγισης ελαχιστοποιώντας τις περιττές μεταγγίσεις FFP. Επιπλέον, η προκαταρκτική εμπειρία από μελέτες στις οποίες η νεογνική αιμόσταση αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις ιξωδοελαστικές μεθόδους, υποδηλώνει ότι αυτές οι μέθοδοι έχουν πιθανά πλεονεκτήματα έναντι των τυπικών δοκιμών πήξης, και πιθανών με τη χρήση τους ως οδηγού μεταγγίσεων παραγώγων αίματος, μπορέσει να επιτευχθεί σημαντική μείωση των μεταγγίσεων.

Ερευνητικά προγράμματα, πολυκεντρικές μελέτες, και η διενέργεια υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που θα αποσκοπούν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του FFP σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, θα οδηγήσουν στη θέσπιση νέων συστάσεων που πιθανότατα θα αλλάξουν πάγιες πρακτικές της μεταγγισιοθεραπείας, με στόχο τη μείωση της συνολικής νεογνικής θνητότητας/νοσηρότητας.

1. Davenport, P. and M. Sola-Visner, *Hemostatic Challenges in Neonates*. Frontiers in Pediatrics, 2021. **9**(55).
2. Sokou, R., et al., *A Risk Score for Predicting the Incidence of Hemorrhage in Critically Ill Neonates: Development and Validation Study*. Thromb Haemost, 2021. **121**(2): p. 131-139.
3. Venkatesh, V., et al., *A novel approach to standardised recording of bleeding in a high risk neonatal population*. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 2013. **98**(3): p. F260.
4. Goel, R. and C. Josephson, *Recent advances in transfusions in neonates/infants [version 1; peer review: 2 approved]*. F1000Research, 2018. **7**(609).
5. Motta, M., et al., *Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014. **99**(4): p. F303-8.
6. Zerra, P.E. and C.D. Josephson, *Transfusion in Neonatal Patients: Review of Evidence-Based Guidelines*. Clin Lab Med, 2021. **41**(1): p. 15-34.
7. Reeves, H.M. and E. Goodhue Meyer, *Neonatal and pediatric blood bank practice in the United States: Results from the AABB pediatric transfusion medicine subsection survey*. 2021. **61**(8): p. 2265-2276.
8. Moiseiwitsch, N. and A.C. Brown, *Neonatal coagulopathies: A review of established and emerging treatments*. 2021. **246**(12): p. 1447-1457.
9. Gomes, M., et al., *Portuguese Consensus and Recommendations for Acquired Coagulopathic Bleeding Management (CCBM)*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2021. **27**.
10. Goel, R. and C.D. Josephson, *Recent advances in transfusions in neonates/infants*. 2018. **7**.
11. Motta, M., A.D. Vecchio, and G. Chirico, *Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines*. Clinics in Perinatology, 2015. **42**(3): p. 639-650.
12. Puetz, J., et al., *Widespread use of fresh frozen plasma in US children's hospitals despite limited evidence demonstrating a beneficial effect*. J Pediatr, 2012. **160**(2): p. 210-215.e1.
13. Altuntas, N., et al., *Clinical use of fresh-frozen plasma in neonatal intensive care unit*. Transfus Apher Sci, 2012. **47**(1): p. 91-4.

14. Christensen, R.D., S.E. Juul, and A. Del Vecchio, *Neonatal Hematology and Transfusion Medicine*. Clinics in Perinatology, 2015. **42**(3): p. i.
15. Revel-Vilk, S., *The conundrum of neonatal coagulopathy*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 450-4.
16. Stewart, L.A., et al., *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement*. Jama, 2015. **313**(16): p. 1657-65.
17. Baer, V.L., et al., *Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system*. J Perinatol, 2008. **28**(7): p. 492-7.
18. Puetz, J., et al., *Fresh frozen plasma and recombinant factor VIIa use in neonates*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(12): p. 901-6.
19. Székely, A., et al., *Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 187-97.
20. Forman, K.R., et al., *Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study*. BMC Pediatrics, 2014. **14**(1): p. 277.
21. Catford, K., et al., *Routine neonatal coagulation testing increases use of fresh-frozen plasma*. Transfusion, 2014. **54**(5): p. 1444-5.
22. Raban, M.S. and M.C. Harrison, *Fresh Frozen Plasma Use in a Neonatal Unit in South Africa*. J Trop Pediatr, 2015. **61**(4): p. 266-71.
23. Dogra, K., et al., *Fresh Frozen Plasma and Platelet Transfusion Practices in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital*. Indian J Hematol Blood Transfus, 2020. **36**(1): p. 141-148.
24. Goel, R., et al., *Individual- and hospital-level correlates of red blood cell, platelet, and plasma transfusions among hospitalized children and neonates: a nationally representative study in the United States*. 2020. **60**(8): p. 1700-1712.
25. Houben, N.A.M., et al., *Changes in the Use of Fresh-Frozen Plasma Transfusions in Preterm Neonates: A Single Center Experience*. 2020. **9**(11).
26. Amrutiya, R.J., et al., *Blood Component Transfusion in Tertiary Care Neonatal Intensive Care Unit and Neonatal Intermediate Care Unit: An Audit*. Cureus, 2020. **12**(8): p. e9952.
27. Qin, C.X., et al., *Blood Utilization and Clinical Outcomes in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients*. Transfusion, 2020. **131**(3): p. 901-908.

28. Patel, R.M., et al., *Variation in Neonatal Transfusion Practice*. Exp Biol Med (Maywood), 2021. **235**: p. 92-99.e4.
29. Petäjä, J., S. Andersson, and M. Syrjälä, *A simple automatized audit system for following and managing practices of platelet and plasma transfusions in a neonatal intensive care unit*. Transfus Med, 2004. **14**(4): p. 281-8.
30. Chekrizova, V. and W.G. Murphy, *Solvent-detergent plasma: use in neonatal patients, in adult and paediatric patients with liver disease and in obstetric and gynaecological emergencies*. Transfus Med, 2006. **16**(2): p. 85-91.
31. Wade, M., R. Sharma, and M. Manglani, *Rational use of blood components - an audit*. Indian J Hematol Blood Transfus, 2009. **25**(2): p. 66-9.
32. Motta, M., et al., *Changes in neonatal transfusion practice after dissemination of neonatal recommendations*. Pediatrics, 2010. **125**(4): p. e810-7.
33. Tran, T.T., A. Veldman, and A. Malhotra, *Does risk-based coagulation screening predict intraventricular haemorrhage in extreme premature infants?* Blood Coagul Fibrinolysis, 2012. **23**(6): p. 532-6.
34. Hassan, E.A., *Clinical use of fresh frozen plasma in neonatal intensive care unit*. International Journal of Development Research, 2018. **08**(09): p. 22744-22746.
35. Khan, F., F. Haroon, and A. Ahmad, *Fresh frozen plasma transfusion usage and appropriateness in neonatology*. 2018: p. 161-165.
36. Sharif, M., et al., *Blood Component Transfusion in a Tertiary Care Hospital*. Indian Journal of Pediatrics, 2020. **87**(5): p. 339-344.
37. Hambleton, G. and W.J. Appleyard, *Controlled trial of fresh frozen plasma in asphyxiated low birthweight infants*. Arch Dis Child, 1973. **48**(1): p. 31-5.
38. Johnson, C.A., M.S. Snyder, and R.L. Weaver, *Effects of fresh frozen plasma infusions on coagulation screening tests in neonates*. Arch Dis Child, 1982. **57**(12): p. 950-2.
39. Beverley, D.W., et al., *Prevention of intraventricular haemorrhage by fresh frozen plasma*. Archives of disease in childhood, 1985. **60**(8): p. 710-713.
40. Hyytiäinen, S., et al., *Fresh frozen plasma reduces thrombin formation in newborn infants*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(6): p. 1189-94.
41. Shanmugha Priya, R.A., et al., *Transfusion support in preterm neonates <1500 g and/or <32 weeks in a tertiary care center: A descriptive study*. F1000Res, 2018. **12**(1): p. 34-41.
42. Andrew, M., et al., *Development of the human coagulation system in the full-term infant*. Blood, 1987. **70**(1): p. 165-72.

43. Andrew, M., et al., *Development of the human coagulation system in the healthy premature infant*. Blood, 1988. **72**(5): p. 1651-7.
44. Christensen, R.D., et al., *Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME)*. Transfusion, 2014. **54**(3): p. 627-32:quiz 626.
45. Hellstern, P., et al., *Practical guidelines for the clinical use of plasma*. Thromb Res, 2002. **107 Suppl 1**: p. S53-7.
46. Mendicini, M., et al., *A controlled trial on therapy for newborns weighing 750-1 250 g. I. Clinical findings and mortality in the newborn period*. Acta Paediatr Scand, 1971. **60**(4): p. 407-16.
47. Gross, S.J., H.C. Filston, and J.C. Anderson, *Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate*. The Journal of Pediatrics, 1982. **100**(3): p. 445-448.
48. Acunas, B.A., et al., *Effect of fresh frozen plasma and gammaglobulin on humoral immunity in neonatal sepsis*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994. **70**(3): p. F182-7.
49. *A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group*. Eur J Pediatr, 1996. **155**(7): p. 580-8.
50. *Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years*. The Lancet, 1996. **348**(9022): p. 229-232.
51. Williams, R.A., et al., *Transfusion of infants with activation of erythrocyte T antigen*. J Pediatr, 1989. **115**(6): p. 949-53.
52. Lee, K.K., et al., *Transfusion-acquired hepatitis A outbreak from fresh frozen plasma in a neonatal intensive care unit*. Pediatr Infect Dis J, 1992. **11**(2): p. 122-3.
53. van den Berg, H., et al., *Ten years after acquiring an HIV-1 infection: a study in a cohort of eleven neonates infected by aliquots from a single plasma donation*. Acta Paediatr, 1994. **83**(2): p. 173-8.
54. Maruyama, H., et al., *Frequent use of fresh frozen plasma is a risk factor for venous thrombosis in extremely low birth weight infants: a matched case-control study*. Acta Med Okayama, 2012. **66**(1): p. 61-6.
55. Goudjil, S., et al., *Blood product transfusions are associated with an increase in serum (1-3)-beta-d-glucan in infants during the initial hospitalization in neonatal intensive care unit (NICU)*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(8): p. 933-937.

56. Usemann, J., et al., *Fresh frozen plasma transfusion - a risk factor for pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants?* J Perinat Med, 2017. **45**(5): p. 627-633.
57. Moh-Klaren, J., et al., *Severe hemolysis after plasma transfusion in a neonate with necrotizing enterocolitis, Clostridium perfringens infection, and red blood cell T-polyagglutination.* Transfusion, 2017. **57**(11): p. 2571-2577.
58. Busch, M.P., E.M. Bloch, and S. Kleinman, *Prevention of transfusion-transmitted infections.* Blood, 2019. **133**(17): p. 1854-1864.
59. Ramasethu, J. and N.L.C. Luban, *T activation.* British Journal of Haematology, 2001. **112**(2): p. 259-263.
60. Zahr, R.A., A. Ashfaq, and M. Marron-Corwin, *Neonatal Pulmonary Hemorrhage.* NeoReviews, 2012. **13**(5): p. e302.
61. Semple, J.W., J. Rebetz, and R. Kapur, *Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury.* 2019. **133**(17): p. 1840-1853.
62. Stanworth, S.J., et al., *The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children.* Transfusion, 2011. **51**(1): p. 62-70.
63. Stainsby, D., et al., *Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005.* Br J Haematol, 2008. **141**(1): p. 73-9.
64. Venkatesh, V., et al., *A novel approach to standardised recording of bleeding in a high risk neonatal population.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013. **98**(3): p. F260-3.
65. Faraoni, D. and J.D. O'Leary, *Understanding developmental hemostasis through the use of viscoelastic tests of whole blood coagulation.* Minerva Anestesiol, 2017. **83**(4): p. 347-349.
66. Revel-Vilk, S., *The conundrum of neonatal coagulopathy.* ASH Education Program Book, 2012. **2012**(1): p. 450-454.
67. Ignjatovic, V., G. Kenet, and P. Monagle, *Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples.* J Thromb Haemost, 2012. **10**(2): p. 298-300.
68. Levi, M. and J.C. Meijers, *DIC: Which laboratory tests are most useful.* Blood Reviews, 2011. **25**(1): p. 33-37.
69. Konstantinidi, A., et al., *Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review.* Semin Thromb Hemost, 2019. **45**(05): p. 449-457.

70. Crochemore, T., et al., *A new era of thromboelastometry*. Einstein (Sao Paulo, Brazil), 2017. **15**(3): p. 380-385.
71. Konstantinidi, A., et al., *Thromboelastometry Variables in Neonates with Perinatal Hypoxia*. Semin Thromb Hemost, 2020. **46**(4): p. 428-434.
72. Lampridou, M., et al., *ROTEM diagnostic capacity for measuring fibrinolysis in neonatal sepsis*. Thromb Res, 2020. **192**: p. 103-108.
73. Sokou, R., et al., *Thromboelastometry: studying hemostatic profile in small for gestational age neonates-a pilot observational study*. Eur J Pediatr, 2019. **178**(4): p. 551-557.
74. Sokou, R., et al., *Thromboelastometry for diagnosis of neonatal sepsis-associated coagulopathy: an observational study*. Eur J Pediatr, 2018. **177**(3): p. 355-362.
75. Sokou, R., et al., *Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates*. Clin Chem Lab Med, 2017. **55**(10): p. 1592-1597.
76. Theodoraki, M., et al., *Reference Values of Thrombolastometry Parameters in Healthy Term Neonates*. 2020. **7**(12).
77. Luque, M.J., et al., *A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin*. J Perinatol, 2014. **34**(1): p. 43-8.
78. Heuchan, A.M., et al., *Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97*. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2002. **86**(2): p. F86-F90.
79. Singh, R., et al., *A predictive model for SIVH risk in preterm infants and targeted indomethacin therapy for prevention*. Sci Rep, 2013. **3**: p. 2539.
80. Gleissner, M., G. Jorch, and S. Avenarius, *Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants*. J Perinat Med, 2000. **28**(2): p. 104-10.
81. Sokou, R., et al., *Prospective Temporal Validation of the Neonatal Bleeding Risk (NeoBRis) Index*. 2021. **121**(9): p. 1263-1266.