

Η χορήγηση του πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

Μητσιάκος Γεώργιος MD, PhD, Γκαμπέτα Αναστασία MD, PhD, Babacheva Evgenyia MD

Β' Νεογνολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία: Γεώργιος Μητσιάκος, MD, PhD

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

Περιφερειακή οδός, Περιοχή Ν. Ευκαρπία Θεσσαλονίκη

ΤΚ: 56403, Τηλ: 00302313323000, e-mail: mitsiakos@auth.gr

Βραχύς τίτλος: Χορήγηση FFP σε νεογνά

Περίληψη

Η χορήγηση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (Fresh Frozen Plasma-FFP) σε νεογνά που νοσηλεύονται στη ΜΕΝΝ αποτελεί συχνή παρέμβαση η οποία στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν διενεργείται σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Στο παρόν άρθρο γίνεται μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα και τις ισχύουσες συστάσεις χορήγησης FFP στα νεογνά, όπως αυτές προκύπτουν από μεγάλες κλινικές μελέτες.

Λέξεις κλειδιά: μετάγγιση, FFP, νεογνά, πρόωρα, ΜΕΝΝ

Εισαγωγή

Τα νεογνά, ειδικότερα τα πρόωρα, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ποικίλου βαθμού αιμορραγίας, στην αντιμετώπιση της οποίας περιλαμβάνεται και η χορήγηση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (Fresh Frozen Plasma-FFP). Παράλληλα, η χορήγηση FFP σε νεογνά που νοσηλεύονται σε ΜΕΝΝ αποτελεί συχνή παρέμβαση, που στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν ακολουθεί τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες^{1,2}.

Στο παρόν άρθρο γίνεται ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα χορήγησης FFP στα νεογνά της ΜΕΝΝ και τις ισχύουσες συστάσεις χορήγησης FFP στα νεογνά, όπως αυτές προκύπτουν από μεγάλες κλινικές μελέτες.

Κίνδυνος αιμορραγίας στα νοσηλευόμενα νεογνά στη ΜΕΝΝ

Από την αναζήτηση στην διεθνή βιβλιογραφία διαπιστώνεται ότι η συχνότητα εκδήλωσης αιμορραγίας στα νεογνά και κυρίως στα νοσηλευόμενα στη ΜΕΝΝ δεν είναι επαρκώς καταγεγραμμένη. Σ' αντίθεση, η συχνότητα της ενδοκοιλιακής (ενδοκράνιας) αιμορραγίας (Intraventricular hemorrhage-IVH) στα νεογνά και ειδικότερα στα πρόωρα με διάρκεια κύησης < 28 εβδομάδες και τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά έχει καταγραφεί εκτενώς και κυμαίνεται από 5% - 34 %^{1,3}.

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν αναφορές σχετικά με τη συχνότητα εκδήλωσης αιμορραγίας από τα διάφορα συστήματα και όργανα και συγκεκριμένα ενδοπνευμονική αιμορραγία (0.6%), αιμορραγία από το γαστρεντερικό (1.7%), αιμορραγία από το δέρμα (5.7%) και σπανιότερα αιμορραγία από την περιοχή του ομφάλιου λώρου¹.

Η εκδήλωση της αιμορραγίας μπορεί να είναι ήπια (αιμορραγία στα σημεία των φλεβοκεντήσεων) έως πολύ σοβαρή και απειλητική για τη ζωή του νεογνού. Συνήθως αποδίδεται σε ανεπαρκή παραγωγή παραγόντων πήξης από το ανώριμο νεογνικό ήπαρ, όμως οι πιθανές συνυπάρχουσες παθήσεις των πρόωρων νεογνών είναι που την επιδεινώνουν ακόμα περισσότερο. 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. Σε πρόσφατη μελέτη τους οι Venkatesh και συν. κατέγραψαν όλα τα περιστατικά αιμορραγίας σε πρόωρα και τελειόμηνα νοσηλευόμενα νεογνά στη MENN, και διαπίστωσαν ότι το 25% αυτών εμφάνισαν κάποιου βαθμού αιμορραγία, ενώ το 11% σοβαρού βαθμού αιμορραγία. Στην ίδια μελέτη τονίζεται ότι το 63% των αιμορραγιών αφορούσε πρόωρα νεογνά με διάρκεια κύησης μικρότερης των 28 εβδομάδων⁴. Ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (< 1000 gr) νεογνά αποδίδεται στον χαμηλό αριθμό και στην ελαττωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, στα ελαττωμένα επίπεδα τόσο του ινωδογόνου όσο και των περισσότερων παραγόντων πήξης^{1,5}.

Χορήγηση FFP στη MENN

Η μετάγγιση με FFP στα νοσηλευόμενα νεογνά στη MENN μπορεί να αποβεί σωτήρια, καθώς τα νεογνά με διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού συνήθως εμφανίζουν ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία, αιμορραγία από το ανώτερο ή κατώτερο πεπτικό και ενδοπνευμονική αιμορραγία. Μια πρόσφατη εκτενής μελέτη των Pakvasa και συν. καταγράφει ένα μεγάλο ποσοστό νεογνών νοσηλευόμενων στη MENN με διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού (69% έναντι του 18-54% που αναφέρεται σε προηγούμενες μελέτες)⁶.

Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της αιμορραγίας στα νεογνά υψηλού κινδύνου χρησιμοποιείται η διεθνής κλίμακα αξιολόγησης Neonatal Bleeding Assessment Tool (NeoBAT). Η χρήση της NeoBAT, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων προσδιορισμού των χρόνων πήξης καθορίζουν την αναγκαιότητα μετάγγισης με FFP στα νεογνά υψηλού κινδύνου. Ο αριθμός μεγάλων κλινικών και επιδημιολογικών μελετών σχετικά με τις μεταγγίσεις σε MENN είναι ανεπαρκής στη διεθνή βιβλιογραφία με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφοροποιήσεις στα κριτήρια μετάγγισης με FFP στα διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο⁴. Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια-ενδείξεις μετάγγισης FFP, τα οποία προτάθηκαν από τη British Committee for Standards in Haematology το 2004, για τα τελειόμηνα νεογνά, η μετάγγιση με FFP συστήνεται μόνο στα νεογνά με παρατεταμένους χρόνους πήξης και

συνοδό ενεργό αιμορραγία. Σύμφωνα με την ίδια επιτροπή, στα πρόωρα νεογνά συστήνεται η μετάγγιση FFP στις εξής περιπτώσεις: σοβαρές διαταραχές πήξης σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με ενεργό αιμορραγία, σοβαρές διαταραχές πήξης σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία την πρώτη εβδομάδα ζωής⁷. Επιπλέον δεν συστήνουν προφυλακτική χορήγηση FFP. Παράταση των χρόνων πήξης χωρίς ενεργό αιμορραγία δεν αποτελεί ένδειξη για χορήγηση FFP στα νεογνά, καθώς τα νεογνά και ιδιαίτερα τα πρόωρα παρουσιάζουν παράταση των χρόνων πήξης⁸. Η χορήγηση FFP δεν συστήνεται και ούτε ενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις: υποογκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, διόρθωση ανοσοανεπάρκειας, διόρθωση συγγενούς ή επίκτητης ανεπάρκειας παραγόντων πήξης (παράγων II, V, X, XI, πρωτεΐνη C, αντιθρομβίνη III) χωρίς ενεργό αιμορραγία, διόρθωση διαταραχών αιμόστασης σε νεογνά με ηπατική νόσο χωρίς ενεργό αιμορραγία, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα. Απόλυτη αντένδειξη χορήγησης FFP αποτελεί η τεκμηριωμένη ευαισθησία στο πλάσμα ή τα συστατικά του. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται και αυτές στις οποίες δεν ενδείκνυται η χορήγηση FFP, σύμφωνα με πιο πρόσφατο δημοσιευμένο άρθρο των Motta και συν.⁸. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι τιμές ινωδογόνου, PT και PTT οι οποίες ορίζονται ως διαταραχή πήξης.

Όσον αφορά την επιλογή της ομάδας προς μετάγγιση, προτιμάται η μετάγγιση FFP συμβατής ABO ομάδας με τον ασθενή-νεογνό. Η συμβατότητα στο σύστημα Rhesus δεν είναι απαραίτητη. Το FFP περιέχει φυσιολογικά επίπεδα όλων των σταθερών παραγόντων πήξης, λευκωματίνη, ανοσοσφαιρίνες και τουλάχιστον το 70% της αρχικής ποσότητας του ασταθούς παράγοντα πήξης VIII. Το FFP πρέπει να αποψύχεται στους 37οC σε κατάλληλη συσκευή. Μετά την απόψυξη πρέπει να ελέγχεται η ακεραιότητα του ασκού και η πιθανή παρουσία αδιάλυτου κρουιζήματος. Συνιστάται η άμεση μετάγγισή του, διότι μετά την απόψυξή του παρατηρείται σταδιακή ελάττωση του παράγοντα VIII της πήξης. Δεν επιτρέπεται να επαναψύχεται.

Η συνιστώμενη δόση FFP στα νεογνά είναι 10-20 ml/kg, με έγχυση σε 1-3 ώρες, η οποία εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική εικόνα και τις εργαστηριακές παραμέτρους.

Κάθε νεογνό το οποίο μεταγγίζεται με FFP τίθεται σε παρακολούθηση και καταγραφή (monitoring) των ζωτικών σημείων και συχνή εκτίμηση της κλινικής του κατάστασης. Με τον τρόπο αυτό ανιχνεύονται οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μετάγγιση. Αξιόπιστοι δείκτες εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της μετάγγισης, στις περιπτώσεις νεογνών με ενεργό αιμορραγία, αποτελούν, η άμεση απάντηση του νεογνού στη χορήγηση FFP, με την βελτίωση των ζωτικών σημείων και της κλινικής εικόνας σε συνδυασμό με τον άμεσο έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού (PT, APTT, ινωδογόνου)⁷. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης FFP είναι σχετικά σπάνιες και περιλαμβάνουν τις αλλεργικές αντιδράσεις (ήπιες σε ποσοστό 1%, σοβαρές σε μικρότερο ποσοστό 1/100.000 μεταγγιζόμενα νεογνά), την εμφάνιση πυρετού (<1%), την μετάδοση μικροβιακών ή ιογενών λοιμώξεων, την υπερφόρτωση της συστηματικής κυκλοφορίας κυρίως σε νεογνά με νεφρική ή

καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, την πρώιμη ή όψιμη αιμολυτική αντίδραση, τη δύσπνοια σχετιζόμενη με μετάγγιση, την πορφύρα σχετιζόμενη με μετάγγιση, την νεκρωτική εντεροκολίτιδα (Transfusion Related Acute Gut Injury – TRAGI) και την οξεία αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (graft vs host disease). Τέλος, περιγράφεται μια σπάνια αλλά εξαιρετικά απειλητική για τη ζωή του μεταγγιζόμενου νεογνού ανεπιθύμητη ενέργεια, το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (Transfusion-related acute lung injury - TRALI). Εμφανίζεται τις πρώτες 2-6 ώρες μετά τη μετάγγιση και αποτελεί σοβαρή επιπλοκή με αναφερόμενη θνησιμότητα 6-10% στους ενήλικες (τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για τα νεογνά). Εξαιτίας της σπανιότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών και της

εκδήλωσης τους σε νεογνά με πολλαπλά σοβαρά προβλήματα υγείας συχνά παραμένουν αδιάγνωστες και δεν αναφέρονται ως επιπλοκές της χορήγησης FFP αλλά ως μέρος των άλλων παθολογικών καταστάσεων⁹.

Συζήτηση

Τα νεογνά και ειδικότερα αυτά που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) αποτελούν την πιο πολυμεταγγιζόμενη ομάδα ασθενών. Η χορήγηση FFP στα νοσηλευόμενα νεογνά σε MENN αποτελεί συχνή παρέμβαση, η οποία συνήθως δεν ακολουθεί τις διεθνώς ισχύουσες ενδείξεις χορήγησης. Πρόσφατη μελέτη, στην Ιταλία, περιγράφει ότι τα

Πίνακας 1: Προτεινόμενες ενδείξεις χορήγησης FFP και καταστάσεις στις οποίες δεν ενδείκνυται.

Ενδείξεις χορήγησης FFP

1. Θεραπεία οξείας ενεργού αιμορραγίας σε συνδυασμό με τα ακόλουθα:
 - I. Διαταραχές πήξης λόγω ανεπάρκειας πολλαπλών παραγόντων πήξης (ηπατική νόσος, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη)
 - II. Αντικατάσταση ειδικού παράγοντα λόγω συγγενούς έλλειψης (παράγοντας II, V, X, XI, πρωτεΐνη C, αντιθρομβίνη III) όταν τα ειδικά συμπυκνώματα παραγώγων ή ανασυνδυασμένων προϊόντων δεν είναι διαθέσιμα
2. Ανεπάρκεια βιταμίνης K
3. Προφυλακτικά πριν τη διενέργεια επεμβατικής διαδικασίας σε νεογνό με διαταραχές πήξης
4. Αφαιμαξομετάγγιση (ανασύσταση αίματος με ερυθρά)

Δεν ενδείκνυται χορήγηση FFP

1. Προφυλακτικά για την βελτίωση της θνησιμότητας και τη νοσηρότητας των νεογνών που νοσηλεύονται σε MENN
2. Ως αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου
3. Για τη θεραπεία της σηψαιμίας ή του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας
4. Ως θεραπεία των διαταραχών πήξης χωρίς συνύπαρξη ενεργού αιμορραγίας κατά τη διάρκεια θεραπευτικής υποθερμίας λόγω περιγεννητικής ασφυξίας

Πηγή: Motta M, et al. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines. Clin Perinatol 2015;42:639-50

κριτήρια-ενδείξεις μετάγγισης FFP σε νεογνά τα οποία προτάθηκαν το 2006 από ειδική επιτροπή - Task Force της Italian Society of Neonatology και Italian Society of Transfusion Medicine - εφαρμόζονται στην πράξη σε 62.9% των MENN όσον αφορά τα τελειόμηνα και σε ποσοστό 79% όσον αφορά τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (10). Η μετάγγιση FFP εκτός των ενδεικνυόμενων περιπτώσεων εφαρμόζεται κυρίως στα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά¹⁰. Σε πιο πρόσφατη μελέτη των Motta και συν. παρατηρήθηκε ότι σε ποσοστό 60% των μεταγγιζόμενων με FFP νεογνών στις MENN στην Ιταλία δεν τηρήθηκαν οι δημοσιευμένες ενδείξεις χορήγησης FFP. Η ίδια μελέτη υποστηρίζει ότι ο απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων και ο εργαστηριακός

έλεγχος της πήξης (PT, APTT, INR, ινωδογόνο) δεν αποτελούν επαρκείς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου ενεργού αιμορραγίας¹¹. Ομοίως, δεν έχει αποδειχτεί η ευεργετική δράση της χορήγησης FFP σε νεογνά με σηψαιμία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ή υποογκαιμίας⁸. Στις MENN και τα τμήματα προώρων της χώρας μας, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, η χορήγηση του FFP έχει μειωθεί σημαντικά. Πλέον, FFP χορηγείται μόνον όταν υπάρχει αιμορραγία από ένα ή περισσότερα συστήματα, ενώ σε καμιά δεν χορηγείται για την πρόληψη της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Ωστόσο, σε αρκετές μονάδες (43%) η μετάγγιση του πλάσματος είχε ως ένδειξη την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου και σε

ακόμη περισσότερες (58%) αποτελεί μέρος της θεραπείας της νεογνικής σηψαιμίας χωρίς εκδήλωση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης¹². Σε αρκετές μελέτες αποδεικνύεται ότι η προφυλακτική χορήγηση FFP σε πρόωρα νεογνά με διαταραχές πήξης δεν συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ή θανάτου και δεν βελτιώνει τα εργαστηριακά αποτελέσματα των νεογνών αυτών όσον αφορά τους χρόνους πήξης¹³. Η χορήγηση FFP δεν

ενδείκνυται ως ογκοαυξητικό διάλυμα, για την προαγωγή της επούλωσης πληγών, ούτε σαν πρώτη γραμμής θεραπεία συγγενών ελλείψεων παραγόντων, όταν είναι διαθέσιμος ο αδρανοποιημένος παράγων που προέρχεται είτε από το πλάσμα είτε από ανασυνδυασμό^{13,14}. Συμπερασματικά, είναι πλέον σαφές ότι ακόμη η χορήγηση του FFP στα νεογνά δεν διενεργείται σύμφωνα με τις διεθνείς ισχύουσες ενδείξεις.

Πίνακας 2: Διαταραχές των χρόνων πήξης και του ινωδογόνου στα πρόωρα και τα τελειόμηνα νεογνά κατά τη γέννηση και κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής.

Πρώτη ημέρα ζωής	Ινωδογόνο (κατώτερο όριο)	PT (ανώτερο όριο)	PTT (ανώτερο όριο)
Νεογνά < 28 εβδ. κύησης	< 71 mg/dl	> 21 sec	> 64 sec
Νεογνά 28-34 εβδ. κύησης	< 87 mg/dl	> 21 sec	> 57 sec
Νεογνά 30-36 εβδ. κύησης	< 150 mg/dl	> 16 sec	> 79 sec
Τελειόμηνα νεογνά	< 167 mg/dl	> 16 sec	> 55 sec

Μετά τη γέννηση			
<u>Νεογνά 30-36 εβδ. κύησης</u>			
- 5η ημέρα ζωής	< 160 mg/dl	> 15 sec	> 74 sec
- 30η ημέρα ζωής	< 150 mg/dl	> 14 sec	> 62 sec
- 90η ημέρα ζωής	< 150 mg/dl	> 15 sec	> 51 sec
<u>Τελειόμηνα νεογνά</u>			
- 5η ημέρα ζωής	< 162 mg/dl	> 15 sec	> 60 sec
- 30η ημέρα ζωής	< 162 mg/dl	> 14 sec	> 55 sec
- 90η ημέρα ζωής	< 150 mg/dl	> 14 sec	> 50 sec

Πηγή: Girelli G, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. Blood Transfus 2015;13:484-97.

Σε αυτό συμβάλλει κατά πολύ η μη ύπαρξη αυστηρών και συγκεκριμένων ενδείξεων, όπως υπάρχουν για τη μετάγγιση ερυθρών ή τη μετάγγιση αιμοπεταλίων. Επιπλέον, σημαντικός παράγοντας για τη μη συμμόρφωση στις ισχύουσες ενδείξεις μετάγγισης FFP αποτελεί και το γεγονός ότι στα νεογνά ο απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων και ο προσδιορισμός των χρόνων πήξης δεν αποτελούν επαρκείς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου ενεργού αιμορραγίας. Δεδομένων των υπαρκτών και σοβαρών κινδύνων από τη μετάγγιση FFP στα νεογνά, απαιτούνται νέες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες με σκοπό τον καθορισμό συγκεκριμένων κριτηρίων μετάγγισης FFP σε νεογνά, έως τότε προτείνεται να ακολουθούνται οι αναφερόμενες στους πίνακες 1 και 2 ενδείξεις χορήγησης FFP στα νεογνά.

Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit

Mitsiakos George MD, PhD, Gkampeta Anastasia MD, PhD, Babacheva Evgenyia MD.

2nd Neonatal Department, Aristotle University, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki, Greece.

Abstract

Administration of FFP (Fresh Frozen Plasma) in neonatal intensive care units (NICUs) is a frequent intervention, with a high level of inappropriate use. In the present article we review the international literature for epidemiology of FFP use in the neonatal intensive care

unit and also current recommendations derived from clinical studies on the appropriate use of FFP in neonates.

Key words: transfusion, FFP, neonates, preterm, NICU

Βιβλιογραφία

1. Christensen D, MacQueen, B, Carroll P, Sola-Visner M. Bleeding Problems in Extremely Low Birth Weight Neonates: Quick (and Wintrobe) Thinking Needed. *NeoReviews* 2016;17(11);e645-e656.
2. Clark P, Mintz PD. Transfusion triggers for blood components. *Curr Opin Hematol* 2001;8:387-91.
3. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
4. Venkatesh V, Curley A, Khan R, Clarke P, Watts T, Josephson C, et al. A novel approach to standardised recording of bleeding in a high risk neonatal population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F260-3.
5. Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, et al. Measurement of bleeding severity: a critical review. *Transfusion* 2004;44:605-17.
6. Pakvasa MA, Winkler AM, Hamrick SE, Josephson CD, Patel RM. Observational study of haemostatic dysfunction and bleeding in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ Open* 2017;7:e013787.
7. O'Shaughnessy DF1, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
8. Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines. *Clin Perinatol*. 2015;42:639-50.
9. Pandey S, Vyas GN. Adverse Effects of Plasma Transfusion. *Transfusion* 2012;52(Suppl 1):65S-79S.
10. Motta M, Testa M, Tripodi G, Radicioni M. Changes in neonatal transfusion practice after dissemination of neonatal recommendations. *Pediatrics* 2010;125:e810-7.
11. Motta M, Del Vecchio A, Perrone B, Ghirardello S, Radicioni M. Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F303-8.
12. Mitsiakos G, Liosis G, Sokou R, Gkiougki E, Anatolitou F. Fresh Frozen Plasma transfusion practices among neonatal intensive care units (NICUs) in Greece. *J Perinat Med* 2013;41(S1):413.
13. Altuntas N, Yenicesu I, Beken S, Kulali F, Burcu Belen F, Hirfanoglu IM, et al. Clinical use of fresh-frozen plasma in neonatal intensive care unit *Transfus Apher Sci* 2012;47:91-4.
14. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion *Br J Haematol* 2013;160:421-33.

Συνομογραφίες

FFP = πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma)

MENN = μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών

IVH = ενδοκοιλιακή αιμορραγία εγκεφάλου (Intraventricular hemorrhage)

NeoBAT = κλίμακα εκτίμησης αιμορραγίας στα νεογνά (Neonatal Bleeding Assessment Tool)