

Yenidoğanda Kordon Kanı Transfüzyonu

CORD BLOOD TRANSFUSION IN NEWBORN

Saadet AKARSU*, Yaşar ŞEN**, A. Denizmen AYGÜN***

* Yrd.Doç.Dr., Pediatrik Hematolog, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

*** Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ELAZIĞ

Özet

Prematür infantların çoğuna izlemleri sırasında bir ya da daha fazla eritrosit transfüzyonu verilir. Plasental kan yaşamın ilk ayında hasta yenidoğanlar için otolog transfüzyonun önemli kaynağıdır. Otolog fetal plasental kan yenidoğanda volüm resüstasyonunu için doğum odasında kullanılmıştır. Plasental kan sitrat-fosfat-dekstroz-adenin içeren paketlerde 28 gün depolanabilir. Otolog fetal kan transfüzyonları yenidoğanlar için iyi bir alternatiftir. Kolayca elde edilebilir kan kaynağıdır. Pozitif kültür oranları, bu tekniğin kullanılmasından önce komplikasyon faktörlerinin kaynağını belirlemek için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Kordon kanının sterilitesini artırmak için çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Plasental kan-kordon kanı,
Yenidoğan, Transfüzyon

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:177-182

Summary

The majority of premature infants receive one or more red blood cell transfusions during hospitalization. Placental blood represents a potential source of autologous transfusion for the sick neonate over the first month of life. Autologous fetal blood from the placenta has been used for volume resuscitation of the newborn in the delivery room. Placental blood can be stored for 28 days using a novel collection system in packs containing citrate-phosphate-dextrose-adenine. Autologous fetal blood transfusion offers a reasonable alternative to be explored for use in the newborn. It can be readily available source of blood. The rates of positive culture suggest the need for further studies to determine the origins of the complicating factors before the adoption of this technique in the clinical setting. Further work is needed to improve the sterility of cord blood.

Key Words: Placental blood-cord blood,
Neonate, Transfusion

Toplumun yalnızca %3'ü yıllık olarak kan bağışında bulunur. Bu nedenle yeni kan kaynakları araştırılmalıdır. Hipovolemik yada septik şok gibi durumlarla doğan infantlarda, hemen doğum odasında yeterli kan basıncı ve doku perfüzyonunu devam ettirmek için intravasküler alan genişletilmelidir (1). Doğum odasında kullanılabilir eritrosit konsantreleri hazır olmadığı zaman, otolog kordon kanı transfüzyonu uygun olacaktır (2,3). Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların %78'i eritrosit transfüzyonu gerektirir. Transfüzyon sayısı 10 ± 8 (ortalama \pm standart sapma) olup, %82'sine dörtten daha fazla eritrosit süspansiyonu verilir. Yoğun bakım ünitesindeki yenidoğanların %31'i, 3 ya da daha fazla eritrosit transfüzyonu gerektirir. Hasta-

nede yatan prematür infantlardan laboratuvar incelemeleri için alınan kan örnekleri önemli miktarda kan kaybına neden olabilir. Bu nedenlerle transfüzyon sayısını azaltmak için çeşitli yöntemler araştırılmaktadır (4).

Plasenta faydası nedeniyle, doğum sonrası hayvanlar tarafından yutulmaktadır. İnsanlarda kemik iliği transplantasyonuna alternatif olarak, kök hücre kaynağı olarak kullanılmasına karşın; plasenta ve membranlardan hala yeterince faydalanılmamaktadır (5).

Fetal hemoglobin (Hb F) erişkin hemoglobininin %20-30 daha fazla oksijen taşır. Alveolar oksijen basıncı, hasta infantda normal

solunum yapan infandan daha azdır (6-8). Bu nedenlerle, transfüzyon gerektiren yenidoğanlar için eritrosit kaynağı olarak plasental kanın toplanmasına olan ilgi son 15 yılda artmıştır. Hb F'in yüksek oksijen affinitesi kordon kanının değerini artırır. Plasental kanın toplanma ve saklanması Goodall (9) 1938 yılında tanımlanmıştır. Bu dönemde Rh kan grupları tanımlanmamış ve kan depolama teknikleri yeni olduğu için kullanım alanı bulunmamıştır. Paxon (10) ise 1979'da otolog kordon kanı transfüzyonunu komplikasyonsuz olarak başarmıştır. Yenidoğan şok tedavisini, bir grupta 25 ml/kg ampirik tedavi ve diğer grupta 10 ml otolog kordon kanı vererek karşılaştırmalı olarak başarı ile sağlamıştır (1,10-12).

İleri derecede preterm yenidoğanlara erişkin kanı verildikten sonra Hb F ve A oranları değişerek, hemoglobinin oksijene affinitesi azalır. Buda ileri derecede preterm yenidoğanlarda oksijen toksisitesine ve preterm retinopatisine eğilim anlamındadır. Bu bakımdan otolog kordon kanının kullanımı, içerdiği Hb F nedeniyle bu riski azaltacaktır (13).

Kordon Kanının Faydaları

Plasenta ve kordon, otolog kan için ideal bir rezervuardır. Bebeğin kendi kanına özdeş olması, yüksek eritrosit içeriği ve oksijen taşıması, antijenlerin zayıf olması, aglütinlerin olmaması ve doğum odasında hemen hazırlanabilmesi üstün özellikleridir. İmmünolojik uyumu nedeniyle immünolojik reaksiyonlar görülmez. İzotonik bileşimi ile osmolar toksite oluşturmaz. Verici için risk taşımaz. Derhal hazırlanabilir (2,3,12-16).

Kordon Kanının Toplanabildiği Durumlar

Annenin ateşsiz olduğu, antibiyotik ve antikoagülan kullanmadığı komplike olmamış hamileliklerden toplanması uygundur. Vajinal yol ya da sezaryan doğumlarından toplanabilir. Sezaryan doğumlarından elde edilen ürünlerde, vajinal flora ile kontaminasyon engellendiği için verilmesi daha uygundur (1,3,17).

Kordon Kanının Toplanması İle İlgili Problemler

Plasental kanın toplanması ile ilgili beş ana sorun vardır. Bunlar,

1. Miktar,
2. Sterilite,
3. Pıhtı oluşumu,
4. Anne kanı ile kontaminasyon,
5. Eritrosit kalitesinin depolama ile korunmasıdır (5-7,11,18).

Miktar. Toplanan kordon kanı ortalama volümleri farklı çalışmalarda 115 (30-210) ml olarak bulunmuştur. Gestasyon yaşı 26-36 hafta arasında olan prematür bebeklerden ortalama 40-50 ml plasental kan, matür bebekte ise bunun iki katı volüm toplanabilir. Plasental kan miktarı 80 ml ve daha altında iken hemoglobin 17.5 g/dl ve 100 ml'yi aşınca ortalama hemoglobin 15.6 g/dl olarak ölçülmüştür. Yaşamın ilk iki haftasında, gestasyon yaşı 28 hafta üzerindeki yenidoğanların transfüzyon gereksinimi bu yolla karşılanabilir. Ağır konjenital anomalisi olan matür infandan doğumunda da plasental kan elde edilebilir (1,4,5,15-23).

Sterilite. Yüzeysel temizlik 10-30 saniye süre ile %4 klorheksidin glukonat ya da %10 povidon-iyot kullanılarak yapılmaktadır. İki solüsyon arasında bakteri üremesi açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (2,3,11).

Bebeğin işlem alanından uzaklaştırılmasından ve annenin stabil hale getirilmesinden sonra umbilikal kordon tam kanı, standart pediatrik kan transfüzyon torbalarına alınır (5,19).

Açık sistem toplamada, kordon alkol ya da iyot ile silinip steril havlu arasına alınarak antikoagülan bulunan bir taşıyıcıya uzatılır. Bu şekilde havadan ve damlacık yolu ile perineden gelen herhangi bir sıvının bulaşı engellenir. Kordon, başparmak ve diğerleri arasında komprese edilerek sağılır. Fundusa masaj yapılarak maksimum ürün alınır. Bu şekilde kan toplanırken alınan kanların %22'si (Bacillus subtilis %12, koliform basiller %6, Staphylococcus albus %2, Bacillus

pyocyaneus %2) kontamine bulunmuştur. Bu hava, deri veya genital sistem kontaminasyonunu gösterir. Dolayısı ile bu uygulama daha risklidir (11,24,25).

Kapalı sistem toplamada (1,6), doğumdan hemen sonra ve plasenta ayrılmadan önce; umbilikal kordon 10 saniye povidon iyot ile temizlenip, izopropil alkol ile silinerek kelebek iğne ile girilir. Örnekler 16-19 numara kelebek iğne yerleştirilen iki ya da üç yollu musluk, umbilikal venden kanı çekmek için 35 ml şırınga, üç yollu musluğun yan yollarından birine yerleştirilmek üzere 12 ml'lik şırınga ve antikoagülan bulunan standart kan bankası transfer paketi ile toplanır. Sistem biraraya getirilir ve otoklavda sterilize edilerek kullanılabileceği kadar saklanır. Toplamının ilk 3 ile 5-7. günleri içinde yapılan transfüzyonların başarısı daha iyidir. Ondört-28 gün süre ile de 4 (1-6)^oC'de saklanabilir. Prematür infantların %87'si için en az bir (10ml/kg) ve %53'ü için iki ya da daha fazla transfüzyona yetecek kan volümü alınabilir (1,3, 5, 6,12,17,19,26,27).

Homolog transfüzyonlarla geçen viral enfeksiyon bulaşı belirgin azalmıştır (HIV %0.001-0.0001, HBV %0.002, non-A non-B %0.2-1). Homolog banka kanında bakteriyal kontaminasyon oranı %0.31'dir. Bu nadir olaylardan sakınmak için, riskleri tam belirlenmemiş ürünlerle transfüzyon uygun olmaz. Plasental kanın toplama ve

saklanma sürecindeki bakteriyal kontaminasyon en önemli sorundur. Örneklerin %20'sinde (vajinal flora ile %7.3-9.7) bakteriyal kontaminasyon ve %12'sinde pozitif bakteriyal kültür gözlenmiştir (12). S. epidermidis ve laktobasil türleri ile kontaminasyon gösterilmiştir. Kontaminasyon oranı depolanmış homolog kanda saptanan 0.31 oranından çok yüksektir (Tablo 1). Teknik ilerlemelerle riskli annelerin belirlenmesi, kontamine plasental kan örneklerinin oranını azaltabilir. HIV-1 için zorunlu tarama gereklidir. Fetal hemoglobinin antimalaryal etkisi kordon kanının değerini artırır (12). Sezaryan ve vajinal doğumlardan toplanan kanlar arasında, pozitif bakteriyal kültür sıklığı farksızdır. Fakat sezaryanlarda, vajinal flora ile bakteriyal kontaminasyon engellenir (12). Antikoagülanlı plasental kanın 4 saat içinde kullanılması bakteriyolojik olarak güvenlidir (1,3,6,7,12,28, 29).

Pıhtı oluşumu. Açık ve kapalı sistem toplamada heparin ile antikoagülasyon (20 ml kan ile 50 IU heparin, 2-2.5 IU/ml son konsantrasyon) yapılarak alınan örneklerin %7'sinde görünür pıhtı gözlenmiştir. Ancak bu miktar heparin, doğum ağırlığı düşük yenidoğanları da düşünerek komplikasyona yol açmadan kullanılabilir kadar uygundur. Antikoagülan olarak heparin kullanılırsa, bu kanın 24 saat içinde kullanılması gerekir (3,19). Antikoagülan olarak heparin, sitrat fosfat dekstroz

Tablo 1. Kordon kanı kontaminasyon ve kültür sonuçları

Etken	%	Kaynak No	Kontaminasyon ve kültür	Toplama şekli
Lactobasiller	7.3, 9.7	(12, 3)	Vajinal flora ile kontaminasyon	Kapalı sistem
Kandida				
Enterokok				
Grup B streptokok	12	(6)	Pozitif bakteriyal kültür	Kapalı sistem
	22 (Toplam)	(10)	Hava, deri, genital sistem ile kontaminasyon	Açık sistem
B.subtilis	12			
Koliform basiller	6			
S. albus	2			
B. pyocyaneus	2			
Anaerobik kültür (Clostridium, Bacteroides)	5.7, 5.8	(2, 19, 3)	Kültür	Kapalı sistem
Aerobik kültür (Staph.epidermidis)	2.8, 3.9	(2, 19, 3)	Kültür	Kapalı sistem

(CPD) ve sitrat fosfat dekstroz adenin-1 (CPDA-1) kullanılmıştır. 2,3-difosfogliserat, glutatyon ve pH açısından da CPDA-1 ile saklama hepsinden daha uygun bulunmuştur. Her iki sistem toplamada da, CPDA-1'in plasental kana oranı 1:7 ile 1:8'dir (27). Herbir bag 14 ml CPDA-1 içermelidir (15). 40 ml plasental kan için ise 6.3 ml CPD kullanılır (1). Umbilikal kordon klempe edildikten sonraki ilk 10 dakikada kordon protrombin fragment konsantrasyonu linear olarak artmamıştır. Yani, kordon kanında tromboz klempe edilmeyi takiben 10 dakika aktive olmamaktadır (1,3,6,7,26,28,29).

Anne kanı ile kontaminasyon. Plasental kanın toplanması ile ilgili diğer bir sorun, anne kanı ile kontamine olma olasılığıdır. Böylece graft versus host hastalığı ve alloimmünizasyon riski ortaya çıkar. Kleihauer-Betke yöntemi ile maternal kan kontaminasyon oranı belirlenmelidir. Maternal kanla kontamine olmuş plasental eritrositler ışınlanmalıdır. Kan standart transfüzyon filtresinden geçirildiğinde, Wharton jeli gibi büyük partiküllerin geçişi de engellenmektedir (3,6,7).

Günümüzde Kleihauer-Betke yöntemi dışında, pahalı olmakla birlikte akım sitometrisi ile de kontaminasyon gösterilebilmektedir (14).

Depolamada Eritrosit Kalitesinin Sağlanması. Plasental kanın kalitesi depolama süresince de devam ettirilebilir. Fetal eritrositler için CPDA-1 optimal depo ortamıdır. Farklı çalışmalarda, adenosin trifosfat (ATP) ve 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) konsantrasyonlarına ait çeşitli değerler bulunmuştur. Sekiz günlük depolama süresince plasental eritrosit ATP içeriği normal kalırken, 2,3-DPG konsantrasyonu belirgin olarak azalmıştır. Hücre dışı potasyum artmıştır. Minimal hemoliz ve stabil hematokrit düzeyi ile depolama süresince sonuçlar erişkin donörlerden alınıp depolanmış kanlar ile uyumlu bulunmuştur. Sekiz günlük depolamada %1'den daha az hemoliz saptanmıştır (1,3,6,7).

Bütün faktörler düşünüldüğünde örneklerin %77'si otolog transfüzyon için uygun bulunmuştur (3,6,7).

Kordon Kanı Kullanım Kontrendikasyonları

Umbilikal kordon kanının kullanımı için kontrendikasyon yoktur. Toplanılan küçük miktarların erişkinlere verilmesinde, 10-12 örneğin birleştirilmesi gerekir. Bu da subgrup reaksiyonlarına ve yüksek kontaminasyon riskine neden olabilir. Bu nedenle erişkinde kullanılması ekonomik olmayabilir. Umbilikal kordon kanındaki hematopoietik kök hücre sayısını artırmak için, ex vivo expansion gibi yeni yaklaşımlar da uygulanmaktadır. Adult respiratuvar distresde kullanımı, yüksek oksijen bağlanma kapasitesi olması ve periferde oksijen salınımını artırması nedeniyle faydalı bulunmuştur. Malignensi, talasemi major, aplastik anemi, sistemik lupus eritematozus, kronik böbrek yetmezliği ve romatoid artritli 9-78 yaş grubu bireylere; standart kan transfüzyon protokoluna uyarak yapılan transfüzyonlar oldukça başarılı olmuştur. Hiçbirinde immunolojik ya da diğer transfüzyon reaksiyonları gözlenmemiştir (5,11,14,30-33).

Sonuç

Yenidoğana homolog ve erişkinde tam kan transfüzyonuna alternatif olarak plasental eritrositlerin kullanılabilirliği, etkinliği ve güvenilirliği hakkında farklı klinik bilgiler vardır. Otolog plasental eritrosit transfüzyonları, infantın doğumundan uygun donörün bulunmasına kadar olan zamanda ihtiyacı karşılayabilir. Eğer otolog kan kullanılacaksa, invitro bakteriyal üremeyi azaltmak için toplama sonrası derhal kullanılmalıdır. Kordon kanından pozitif kültür oranı, bakteriyolojik çalışmalarda yüksek görünmektedir. Bu durumun, geçici neonatal bakteriyemi ya da umbilikal kordon kolonizasyonundan geliştiğini anlamak için ilave çalışmalar gereklidir.

Kanın depolanması sırasındaki bakteri kontaminasyonu yüksek ve risklidir. Kontaminasyon riski, pıhtılaşma, anne kanının karışması ve doğum ekibi dışında toplama için ilave sağlık personeli gerektirmesi gibi nedenlerle rutin uygulamaya girememiştir. Bu sebeple sadece alternatif bir kan kaynağı olarak kalmıştır.

Doğanın en iyi biyolojik kalburu olan plasenta kanının, güvenilir transfüzyon kaynağı olacağı düşünülmektedir. Plasenta kanı hipoantijeniktir. Plazması büyüme faktörleri ve sitokinlerden zengindir. İçerdiği fetal hemoglobin daha yüksek oksijen taşıma kapasitesine sahip olma avantajını sağlar. Bu tekniği klinik uygulamada kullanılmadan önce yeni çalışmaların yapılması zorunludur. Bakteriyel kontaminasyon sorunu çözümlenmelidir. Sorunlar çözümlenmeden transfüzyon uygulamasını değiştirmek için istekli olunmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Brandes JM, Roth EF, Berk PD. Collection and preservation of human placental blood. *Transfusion* 1983; 23(4):325-7.
- Golden SM, Petit N, Mapes T, Davis SE, Monaghan WP. Bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(8), 907-8.
- Golden SM, O'Brien WF, Lissner C, Cefalo RC, Monaghan WP, Schumacher H. Hematologic and bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusions. *J Pediatr* 1980; 97(5):810-2.
- Surbek DV, Glanzmann R, Senn HP, Hoesli I, Holzgreve W. Can cord blood be used for autologous transfusion in preterm neonates? *Eur J Pediatr* 2000; 159 (10):790-1.
- Bhattacharya N, Mukherjee K, Chettri MK, Banerjee T, Mani U, Bhattacharya S. A study report of 174 units of placental umbilical cord whole blood transfusion in 62 patients as a rich source of fetal hemoglobin supply in different indications of blood transfusion. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28(1):47-52.
- Anderson S, Fangman J, Wager G, Uden D. Retrieval of placental blood from the umbilical vein to determine volume, sterility, and presence of clot formation. *AJDC* 1992; 146:36-9.
- Strauss RG. Autologous transfusions for neonates using placental blood. *AJDC* 1992; 146:21-2.
- Strauss RG. Transfusion medicine for neonates. *AJDC* 1991; 145:904-11.
- Goodall JR, Anderson FO, Altimas GD, MacPhail FL. An inexhaustible source of blood for transfusion and its preservation. *Surg Gynecol Obstet* 1938; 66:176-8.
- Paxon CL. Collection and use of autologous fetal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:708.
- Howkins J, Lond MS, Brewer HF, Camb MD. Placental blood for transfusion. *Lancet* 1939; 21:132-4.
- Hassall O, Bedu-Addo G, Adarkwa M, Danso K, Bates I. Umbilical-cord blood for transfusion in children with severe anaemia in under-resourced countries. *Lancet* 2003; 361(9358):678-9.
- De Halleux V, Truttmann A, Gagnon C, Bard H. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life. *Semin Perinatol* 2002; 26(6):411-5.
- Lewis ID. Clinical and experimental uses of umbilical cord blood. *Intern Med J* 2002; 32(12):601-9.
- Yürüker S, Çakar AN, Beksaç MS, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Dağdeviren A. İnsan plasenta villuslarında ICAM-1, ICAM-2 dağılımının immünohistokimyasal yöntemle incelenmesi. *Medical Network Klinik Bilimler/Kadın Doğum Dergisi* 1995; 1(4):10-4.
- Ataç FB, Dağdeviren A, Beksaç MS, Aşan E, Özgüç M, Örs Ü, Çakar AN. Plasentada alfa 6 integrin dağılımının immünohistokimyasal yöntemle incelenmesi. *Medical Network Klinik Bilimler/Kadın Doğum Dergisi* 1995; 1(4):16-9.
- Bifano EM, Dracker RA, Lorah K, Palit A. Collection and 28-day storage of human placental blood. *Pediatr Res* 1994; 36(1):90-4.
- Beattie R, Stark JM, Wardrop CA, Holland BM, Kinmond S. Autologous umbilical cord blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(3):F221.
- Golden SM, O'Brien WF, Metz SA. Anticoagulation of autologous cord blood for neonatal resuscitation. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 1:103-4.
- Markey G, Morris TCM. Placental transfusion might reduce prevalence of iron deficiency. *BMJ* 1996; 312:1103.
- Hows JM, Bradley BA, Joyce D, Thierry D, Gluckman E. Umbilical cord blood for transplantation. *Lancet* 1992; 340:921-2.
- Zuelzer WW. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's Hematology Of Infancy And Childhood* (5th edition) Vol 1, Philadelphia: WB Saunders Co 1998: 17-52.
- Skupski DW, Wolf CFW, Bussel JB. Fetal and perinatal transfusion therapy. In: Petz D, Wisher SNS, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG (eds). *Clinical Practice of Transfusion Medicine* (3rd edition) New York: Churchill Livingstone 1996: 607-31.
- Hume HA. Fetal and neonatal transfusion therapy. In: Pamphilon DH (ed). *Modern Transfusion Medicine* (1st edition) Bristol: CRC Press 1995: 193-215.
- McCullough J. Transfusion therapy in specific clinical situations. *Transfusion Medicine* (1st edition) New York 1998: 275-317.
- Ballin A, Arbel E, Kenet G. Autologous umbilical cord blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(3):221.
- Horn S, Mazor D, Zmora E, Meyerstein N. Storage-induced changes in human newborn red cells. *Transfusion* 1987; 27(5):411-4.
- Goldman M, Blajchman M. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfusion Med Rev* 1991; 5:73-83.
- Harby K. Umbilical cord blood: waste not, want not. *Mol Med Today* 1996; 2(5):182.

30. Silberstein LE, Jefferies LC. Placental-blood banking-a new frontier in transfusion medicine. N Engl J Med 1996; 335(3):199-201.
31. Kline RM. Whose blood is it, anyway? Sci Am 2001; 284(4):42-9.
32. Provan D. Better blood transfusion. BMJ 1999; 318(7196):1435-6.
33. Duguid JK. Autologous blood transfusion. Clin Lab Haematol 1999; 21(6):371-6.

Geliş Tarihi: 25.07.2002

Yazışma Adresi: Dr.Saadet AKARSU
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Hematoloji BD
23100 ELAZIĞ
aksaadet@yahoo.com