



# Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Sırasındaki Hemoglobin Düzeyi ve İzlemede Eritrosit Transfüzyonu Gereksiniminin Mortalite Üzerine Etkisi

Relationship of Hemoglobin Concentration at Admission and Need for Erythrocyte Transfusion During Hospitalization with Mortality in Pediatric Critical Care Patients

Ali Ertuğ Arslanköylü<sup>1</sup>, Barış Akbaş<sup>2</sup>, Mehmet Alakaya<sup>1</sup>, Gülçin Bozlu<sup>2</sup>, Asena Ayça Özdemir<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı çocuk yoğun bakım ünitesine yatış sırasındaki hemoglobin düzeyi ve izlem sırasında eritrosit transfüzyonu gereksinimi ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

**Yöntemler:** Bu ileriye yönelik çalışmaya on iki yataklı çocuk yoğun bakım ünitesine bir yıl süreyle kabul edilen toplam 260 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, yatış nedenleri, yatış süreleri, mekanik ventilatör gereksinimi ve mekanik ventilatörde kalma süreleri, pedyatrik mortalite riski III ve pedyatrik lojistik organ disfonksiyon skorları, yatış anındaki tam kan sayımı değerleri ile transfüze edilme durumları kayıt edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastalardan 34 olgu eksitus oldu. Çalışmamızda kaba mortalite oranı %13 idi. Eksitus olan hastaların ortalama hemoglobin düzeyleri (10,55±2,45 g/dL) sağ kalan hastaların değerlerine (11,58±2,15 g/dL) göre daha düşük bulundu (p=0,011). Transfüzyon uygulanan hastaların mortalite oranı transfüze edilmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (%40,2 vs. %1,6; p<0,001).

**Sonuç:** Çalışmamızda kritik çocuk hastalarda çocuk yoğun bakım ünitesine başvuru sırasında anemi varlığı ve/veya takip sırasında transfüzyon gereksinimi artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk yoğun bakım, anemi, transfüzyon, mortalite

## Abstract

**Introduction:** This study aimed to investigate the relationship of hemoglobin concentration at admission to pediatric intensive care unit and erythrocyte transfusion during hospitalization with mortality.

**Methods:** In this prospective study, we included 260 patients who were admitted to a 12-bed pediatric intensive care unit in a one-year period. Demographic characteristics, admission etiologies, length of stay in the pediatric intensive care unit, mechanical ventilation rates, pediatric risk of mortality III and pediatric logistic organ dysfunction scores, complete blood count on admission and erythrocyte transfusion during hospitalization were recorded prospectively.

**Results:** Of the 260 cases, 34 were exitus. The mortality rate was 13%. The mean hemoglobin concentration of patients who were exitus was lower than that of patients who survived (10.55±2.45 g/dL vs. 11.58±2.15 g/dL, p=0.011). Although platelet levels were lower in patients who were exitus than in survivors, the difference was not statistically significant (320.352±181.731/mm<sup>3</sup> vs. 352.231±174,129/mm<sup>3</sup> p=0.325). The mortality rate in transfused patients was higher than in patients who were not transfused. (40.2% vs. 1.6%, p<0.001).

**Conclusion:** Hemoglobin concentration at admission in patients who die in pediatric intensive care unit is significantly lower than in those who survive. In this study, increased mortality risk in patients admitted to pediatric intensive care unit was found to be associated with the presence of anemia and need for erythrocyte transfusion.

**Keywords:** Pediatric intensive care, anemia, transfusion, mortality

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ali Ertuğ Arslanköylü, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin, Türkiye  
**E-posta:** aliertug@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 25.02.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.03.2017

©Telif Hakkı 2017 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği  
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

Anemi çocuk yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan klinik durumlardan biridir. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde kanama, hemoliz, sepsis ve kemik iliği baskılanması gibi nedenlerle çocukların hematolojik sistemi etkilenebilmektedir. Çok merkezli ileriye yönelik bir çalışmada çocuk yoğun bakım ünitelerinde anemi sıklığı %74 bulunmuştur ve hastaların %33'ünün yatış anında anemisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup> Çocuk yoğun bakım ünitelerinde temel hedeflerden biri mortalite oranlarının azaltılmasıdır. Bu nedenle mortaliteyi etkileyen faktörlerin tanımlanması önemlidir. Hematolojik parametreler ile mortalite arasındaki ilişki birçok klinik durumda araştırılmıştır.<sup>2,3</sup> "Eritrosit süspansiyonu"nun transfüzyonu vücutta oksijen dağılımını ve beyin doku oksijenizasyonunu artırabilir.<sup>4</sup> Literatürde anemi nedeniyle mortalitenin arttığı ve transfüzyonla mortalitenin azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>5,6</sup> Bu nedenle çocuk yoğun bakım ünitesine yatan kritik hastalarda eritrosit transfüzyonu hayat kurtarıcı olabilir. Ancak diğer yandan eritrosit transfüzyonu mortalitenin artması, sıvı yüklenmesi, enfeksiyonlar, immünsüpresyon ve tranfüzyon reaksiyonları gibi birçok olumsuz yan etkilere neden olabilir.<sup>7</sup> Bu nedenle son zamanlarda çocuk yoğun bakım ünitelerinde hastaları transfüzyonun olumsuz etkilerinden korumak için transfüzyon eşik değerinin düşük tutulması önerilmektedir.<sup>8</sup> Bizim ulaşabildiğimiz kaynaklara göre çalışmamız ülkemizde çocuk yoğun bakım ünitesine yatış anındaki hemoglobin konsantrasyonu ve yatış süresince eritrosit süspansiyonu transfüzyonunun mortaliteye etkisini araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmanın amacı çocuk yoğun bakım ünitesine yatış anındaki hemogram verilerinin özellikle de hemoglobin düzeyinin ve yatış süresince hastanın eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmesinin mortalite üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Bu ileriye yönelik çalışmaya on iki yataklı medikal/cerrahi çocuk yoğun bakım ünitemize 1 Aralık 2014 - 30 Kasım 2015 tarihleri arasında kabul edilen toplam 260 çocuk hasta dahil edildi. Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastaların anne veya babalarından yazılı onam alındı. Hastalar çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edilirken Demirkol ve Karaböcüoğlu'nun<sup>9</sup> yayınladığı çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılma ve taburcu edilme ölçütleri kullanıldı. Bir yıllık süreçte hastaların demografik özellikleri, yatış nedenleri, yatış süreleri, eritrosit transfüzyonu alıp almadıkları, pediyatrik mortalite riski (PRISM) III, pediyatrik lojistik organ disfonksiyon (PELOD) skorları ve yatış anındaki tam kan sayımı değerleri, mekanik ventilatör gereksinimleri ve mekanik ventilasyonda kalma süreleri ileriye yönelik olarak kayıt edildi. Çocuk yoğun bakım ünitesi dışında (örneğin; ameliyathane) kan transfüzyonu yapılan hastalar çalışmaya

dahil edilmedi. Anemi ve/veya hemodinamik bozukluk bulgusu olmayan yaşamsal bulguları normal sınırlar içinde olan hastalar stabil kabul edildi. Hemodinamik olarak stabil hastalarda eritrosit transfüzyonu için hemoglobin eşik değeri 7,5 g/dL kabul edildi. Stabil olmayan hastalar için eritrosit transfüzyonu için hemoglobin eşik değerine hastanın klinik durumu ve alta yatan hastalığına göre klinisyen tarafından karar verildi. Eritrosit süspansiyonu 10 cc/kg dozundan dört saatte verildi. Çalışmaya alınan hastalar sağ kalanlar ve eksitus olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kayıt edilen klinik parametreler ve skora sistemleri sonuçları açısından iki grup arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı. Eritrosit transfüzyonu yapılan hastalarla transfüzyon yapılmayan hastaların mortalite, mekanik ventilasyon gereksinimi ve mekanik ventilasyon süreleri, çocuk yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri, PRISM III ve PELOD skorları karşılaştırıldı. Mortaliteye etkisi yönünden hemoglobin düzeyi için kesim noktası belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırmasında Student's t testi, normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırmasında Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kesim noktası belirleyebilmek için ROC analizi kullanılmıştır. Sonuçlar verinin yapısına uygun olarak ortalama, standart sapma, frekans (%) ile gösterilmiştir. *P* değeri istatistiksel anlamlılık seviyesi <0,05 olarak belirlenmiştir. Hemoglobin konsantrasyonu ve transfüzyonun mortalite üzerine etkisini göstermek için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Lojistik regresyona ait göreceli olasılıklar oranları %95 güven aralıklarıyla birlikte verilmiştir. İstatistiksel testler SPSS 11.5 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya 1 ay ve 18 yaş arasında toplam 260 hasta dahil edildi. İki yüz yirmi altı hasta hayatta kaldı. Otuz dört hasta eksitus oldu. Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamızda kaba mortalite hızı %13 idi. Eksitus olan hastaların hemoglobin değerleri sağ kalan hastaların hemoglobin değerlerine göre daha düşük bulundu ( $p=0,011$ ). Ortalama trombosit değerleri eksitus olanlarda sağ kalanlara göre daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,325$ ). Eksitus olan hastaların beyaz küre ortalaması daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Mortalite riski açısından hemoglobin düzeyi için %80 duyarlılık ve %78 özgüllük ile belirlenen kesim noktası <8 g/dL olarak belirlendi (AUC: 0,629; %95 güven aralığı: 0,565-0,689,  $p=0,017$ ) (Şekil 1). Eksitus olanlarda

olmayanlara göre hemoglobin düzeyinin 1,25 kat daha düşük olduğu saptandı (p=0,013) (Tablo 3).

Çalışma süresince izlenen 260 hastanın 77'sinde (%29,2) transfüzyon desteği gereksinimi oldu. Transfüzyon desteği gereksinimi olmayan 183 hastanın üç tanesi (%1,6) kaybedildi. Transfüzyon gereksinimi olan hastalarda ise eksitus oranı %40,2 idi. Çalışmamızda kaybedilen hastalarda transfüzyon desteği gereksinimi sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p<0,001). Eksitus olanlarda olmayanlara göre eritrosit transfüzyonunun 46,90 kat daha fazla yapıldığı saptandı (p<0,001) (Tablo 3). Transfüze edilen hastaların çocuk yoğun bakımda yatış süreleri, mekanik ventilatörde kalma süreleri transfüz edilmeyen hastalardan daha uzundu (p<0,001, p=0,007) (Tablo 3). Transfüze edilen hastaların yaş ortalaması transfüze edilmeyen hastalara göre daha düşüktü.

**Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri**

	Ortalama ± standart sapma	Ortanca (en düşük-en yüksek)
Yaş	6,64±6,79	5,00 (1 ay-17 yaş)
PRISM III	20,00±27,63	8,00 (0,00-74,00)
PELOD	18,59±24,37	9,00 (0,00-71,00)
GKS	11,65±5,14	13,00 (3,00-15,00)
Yatış süresi (gün)	11±13,13	6 (1,00-84,00)
MV süresi (gün)	12±12,95	8 (1,00-64,00)
Cinsiyet	Kız, 124 (%47,7)	Erkek 136 (%52,3)
MV gereksinimi	Var, 116 (%44,6)	Yok, 144 (%55,4)
Komorbid hastalık	Var, 177 (%68,1)	Yok, 83 (%31,9)

MV: Mekanik ventilasyon, GKS: Glasgow koma skoru, PRISM: Pedyatrik ölüm oranı, PELOD: Pedyatrik lojistik organ disfonksiyon

**Tablo 2. Sağ kalan hastalar ve eksitus olan hastaların beyaz küre, hemoglobin ve trombosit sayılarının karşılaştırılması**

	Yaşayan hastalar (n=226)	Eksitus olan hastalar (n=34)	p
Beyaz küre (x10 <sup>3</sup> /µL)	9,48±4,48	8,78±5,7	p=0,250
Hemoglobin (g/dL)	11,5±2,15	10,5±2,45	p=0,011
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /µL)	352,231±174,129	320,352±181,731	p=0,325

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi

**Tablo 3. Eritrosit transfüzyonu ve hemoglobin düzeyinin mortalite üzerine etkisi**

Değişkenler	Göreceli olasılık oranı (%95 güven aralığı)	p
Eritrosit transfüzyonu	46,90 (13,64-161,21)	<0,001
Hemoglobin	0,81 (0,69-0,96)	0,013

(p=0,024) Transfüze edilen ve edilmeyen iki grup arasında cinsiyet açısından fark bulunmadı (p=0,003). Transfüze edilen hastaların PRISM III ve PELOD skorları eritrosit transfüzyonu yapılmayan hastalara göre daha yüksek Glasgow koma skorları (GKS) ise daha düşük saptandı (p<0,01) (Tablo 4). Hastaların eritrosit transfüzyonu sırasında bir hastada ateş olması dışında transfüzyonla ilgili bir yan etki gözlenmedi.

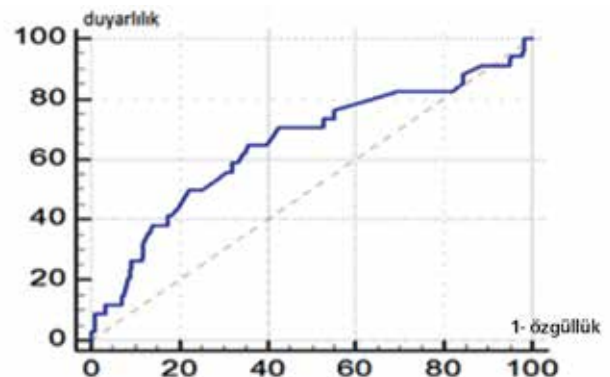
## Tartışma

Çalışmamızda çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda eksitus olanların yatış sırasındaki ortalama hemoglobin düzeylerinin yaşayan hastalara göre belirgin olarak düşük olduğu bulundu. Çalışmamızda yatış anındaki hemoglobin değeri 8 gr/dL'nin altında olan hastaların mortalite riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çocuk yoğun bakım ünitesine eritrosit transfüzyonu için hangi eşik değer kullanılması gerektiğine dair son zamanlarda birçok çalışma yapılmıştır.<sup>10-14</sup> Karam ve ark.<sup>13</sup> çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis tanılı ve stabil hastalarda eritrosit

**Tablo 4. Transfüzyon uygulanan ve transfüzyon uygulanmayan hastaların klinik parametrelerinin karşılaştırılması**

	Transfüzyon uygulanan n=77 (%29,2)	Transfüzyon uygulanmayan n=183 (%70,8)	p
Yaş (yıl)	5,00 (1 ay-16 yaş)	3,33 (1 ay-17 yaş)	0,024
Yatış süre (gün)	6,0 (1,00-84,00)	14,0 (1,00-82,00)	<0,001
MV süresi (gün)	6,0 (1,00-57,00)	10,5 (1,00-64,00)	0,007
GKS	7,00 (3,00-15,00)	14,00 (3,00-15,00)	<0,001
PRISM III	38,00 (0,00-74,00)	5,00 (0,00-74,00)	<0,001
PELOD	32,00 (0,00-71,00)	5,00 (0,00-71,00)	<0,001
Kız cinsiyet (%)	33 (42,9)	93 (49,7)	0,309
MV desteği (+) (%)	52 (85,7)	66 (27,8)	<0,001
Mortalite [n (%)]	31 (40,2)	3 (1,6)	<0,001

Cinsiyet, MV desteği ve mortalite değerleri ortalama ± standart sapma, yaş, yatış süresi, MV süresi GKS, PRISM III ve PELOD değerleri ortanca (en düşük-en yüksek) şeklinde verildi. MV: Mekanik ventilasyon, GKS: Glasgow koma skoru, PRISM: Pedyatrik ölüm oranı, PELOD: Pedyatrik lojistik organ disfonksiyon



**Şekil 1.** Hemoglobin düzeyi ile mortalite ilişkisinin ROC eğrisi ile duyarlılık ve özgülük değerlendirilmesi

transfüzyonu için eşik değerini 7,0 g/dL önermişlerdir. Diğer yandan Acker ve ark.<sup>11</sup> travmatik beyin hasarı olan çocuklarda bizim çalışmamızdaki sonuca benzer olarak mortaliteyi etkilemeyen hemogloblin eşik değeri olarak 8,0 g/dL sonucunu bulmuşlardır. Daha düşük hemogloblin düzeyi değerlerinde eritrosit transfüzyonu yapılması hastaları transfüzyonun yol açacağı olumsuz etkilerden koruyacaktır. Bizim çalışmamızın sonuçları da eritrosit transfüzyonu için daha düşük hemogloblin değerlerinin kullanılması önerisini desteklemektedir. Klinik olarak hastaların mortalitesini olumsuz olarak etkilemeyeceğini düşündüğümüz en düşük değere kadar eritrosit transfüzyonu verilmemesinin daha doğru olacağını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda hemogloblin için eşik değerinin literatürde önerilen eşik değerlerden bir miktar yüksek bulunmasının nedeni çalışmamıza stabil ve stabil olmayan hastaların dahil edilmesi olabilir. Eğer sadece stabil hastaları çalışmaya dahil etmiş olsaydık hemogloblin eşik değerinin daha düşük olabileceğini tahmin etmekteyiz.

Çalışmamızda eritrosit transfüzyonu yapılan hastaların mortalite oranları transfüze edilmeyen hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu sonuca transfüze edilen hastaların klinik durumunun daha ağır olmasının neden olduğu düşünülebilir. Gerçekten de çalışmamızda transfüze edilen hastaların PRISM III ve PELOD skorlarının transfüze edilmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve GKS'lerinin düşük olması bu tezi desteklemektedir. Ancak mortalite oranları arasındaki anlamlı farkın sadece transfüze edilen hastaların klinik durumunun daha ağır olmasıyla açıklanamayacağını düşünmekteyiz. Eritrosit transfüzyonunun yol açtığı olumsuz etkilerin de mortalite oranındaki artışa katkısı olabilir. Bu tezi destekler şekilde travmatik beyin hasarlı hastalarda eritrosit transfüzyonunun mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.<sup>11</sup> Rouette ve ark.<sup>14</sup> ise eritrosit transfüzyonu için 7,0 g/dL ve 9,5 g/dL eşik değerlerini kullandıkları iki grubu karşılaştırmış ve mortalite oranlarının farklı olmadığını bildirmişlerdir. Her ne kadar mortaliteler arasında fark olmasa da düşük hemogloblin eşik değeri kullanıldığında daha az hastanın transfüze edilmesi, daha az eritrosit süspansiyonu kullanılmasına ve transfüzyona bağlı yan etkilere hastaların daha az maruz kalmasına yol açacaktır.

Transfüze edilen hastaların prognozunun daha kötü olması transfüzyonla ilişkili immünmodülasyonun sonucu olduğu düşünülmektedir.<sup>15</sup> Kan transfüzyonunun immün sistemi aktive ederek transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı, alloimmünizasyon ve otoimmün hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> Ek olarak kan transfüzyonunun immün sistemin baskılanması sonucu nozokomial enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir.<sup>17</sup> Diğer yandan hemogloblin düzeyinin düşük olması dokulara oksijen dağılımını ve oksijenizasyonu bozarak hastanın prognozunu olumsuz etkileyebilir. Nitekim Sekhon ve ark.<sup>18</sup>

travmatik beyin hasarlı kritik hastalarda düşük hemogloblin düzeyinin mortaliteyi arttırdığını bildirmişlerdir. Bir yandan eritrosit süspansiyonu transfüzyonu nedeniyle mortalite artarken diğer yandan bizim çalışmamız da göstermiştir ki yatış anındaki hemogloblin düzeyi eksitus olanlarda hayatta kalanlara göre daha düşüktür. Bu sonuç hemogloblin düşüklüğünün mortalite için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Ancak çocuk yoğun bakım ünitelerinde günümüzde kullanılmakta olan PRISM, PELOD ve pediatrik mortalite indeksi skorlama sistemlerinde hemogloblin düzeyi bir parametre olarak bulunmamaktadır. Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalarla birlikte mevcut skorlama sistemlerine hemogloblin değerlerinin de eklenmesi düşünülebilir.

## Sonuç

Çocuk yoğun bakım ünitesine yatış anındaki hemogloblin düzeyinin düşük olması mortalite için bir risk faktördür. Diğer yandan eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle eritrosit transfüzyonu için eşik değer olarak hastaları aneminin olumsuz etkilerine maruz bırakmayacak en küçük hemogloblin düzeyi kullanılmalıdır.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların anne ve babalarından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.E.A., M.A., Konsept: A.E.A., B.A., Dizayn: A.E.A., G.B., Veri Toplama veya İşleme: B.A., A.A.Ö., Analiz veya Yorumlama: A.E.A., B.A., A.A.Ö., Literatür Arama: A.E.A., Yazan: A.E.A., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, et al; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:26-33.
2. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group.* *N Engl J Med.* 1999;340:409-17.

3. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32:39-52.
4. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med.* 2005;33:1104-8.
5. English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A. Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet.* 2002;359:494-5.
6. Lackritz EM, Hightower AW, Zucker JR, Ruebush TK, Onudi CO, et al. Longitudinal evaluation of severely anemic children in Kenya: the effect of transfusion on mortality and hematologic recovery. *AIDS.* 1997;11:1487-94.
7. Dellinger EP, Anaya DA. Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Crit Care.* 2004;8 Suppl 2:S18-23.
8. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, et al; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007;356:1609-19.
9. Demirkol D, Karaböcöoğlu M. Çocuk yoğun bakım birimlerine yatırılma ve taburcu edilme ölçütleri. *Türk Ped Arşivi.* 2010;45:82-5.
10. Chegondi M, Sasaki J, Raszynski A, Totapally BR. Hemoglobin Threshold for Blood Transfusion in a Pediatric Intensive Care Unit. *Transfus Med Hemother.* 2016;43:297-301.
11. Acker SN, Partrick DA, Ross JT, Nadlonek NA, Bronsert M, et al. Blood component transfusion increases the risk of death in children with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76:1082-7.
12. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, Jiang H, Sloan SR, et al. Assessment of Hemoglobin Threshold for Packed RBC Transfusion in a Medical-Surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:e89-94.
13. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, et al ; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:512-8.
14. Rouette J, Trottier H, Ducruet T, Beaunoyer M, Lacroix J, et al; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network. Red Blood Cell Transfusion Threshold in Postsurgical Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2010;251:421-7.
15. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther.* 2002;9:389-95.
16. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest.* 2005;127:295-307.
17. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion: an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *ArchSurg.* 1997;132:620-4.
18. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2012;16:R128.