



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TRANSFÜZYON YAPILAN YENİDOĞAN BEBEKLERDE
BESLENMENİN NEKROTİZAN ENTEROKOLİT
GELİŞİMİNE ETKİSİ**

Dr. Recep Şiyar BALIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Murat KONAK

KONYA, 2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TRANSFÜZYON YAPILAN YENİDOĞAN BEBEKLERDE
BESLENMENİN NEKROTİZAN ENTEROKOLİT
GELİŞİMİNE ETKİSİ**

Dr. Recep Şiyar BALIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Murat KONAK

KONYA, 2020

ONAY SAYFASI



ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi ve düzenlenmesi sırasında katkı ve yardımlarından dolayı Dr.Öğr.Üyesi Murat KONAK hocamıza,

Uzmanlık eğitimimiz için bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen diğer tüm hocalarımıza,

Manevi desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Büşra BALIK’a

Beni bugünlere getiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Sevdet BALIK ve sevgili babam Mahmut BALIK’a,

Hekimlik mesleğine beraber gönül verdiğim kardeşlerim Uzm.Dr. Berrin BALIK AYDIN, Dr. Elif Zelal ÇİFTÇİ ve İnt.Dr. Muhammed Fırat BALIK’a

Asistanlık süreci boyunca desteğini hissettiğim dostum Dr. İbrahim DİKMEN’e

En içten teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Recep Şiyar BALIK

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematüre Anemisi	3
2.2. Prematürelere Anemi Nedenleri.....	4
2.2.1. Fizyolojik faktörler	5
2.2.2. Patolojik nedenler	7
2.3. Transfüzyon sıklığını azaltmaya yönelik önleyici yaklaşımlar.....	8
2.3.1. Kord klemplenmesinin geciktirilmesi veya kordun sağılması	9
2.3.2. Eritropoetin ve darbepoetin kullanımı	10
2.3.3. Otolog plasental transfüzyon	10
2.4. Transfüzyon endikasyonları	10
2.5. Eritrosit Suspansiyonu ile Transfüzyon komplikasyonları.....	14
2.5.1. İmmunolojik transfüzyon reaksiyonları	15
2.5.2. Non-İmmunolojik transfüzyon reaksiyonları	16
2.6. Nekrotizan Enterokolit	18
2.6.1. Epidemiyoloji.....	18
2.6.2. Patofizyoloji.....	19
2.6.3. Tanı	21
2.6.4. Tedavi	24
2.7. Transfüzyon ilişkili Nekrotizan Enterokolit	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışmanın Şekli.....	29
3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	29
3.3. Etik Kurul Onayı.....	29
3.4. Çalışma Kapsamına Alınan Bebeklerin Özellikleri	29
3.5. Çalışma Kapsamına Alınmayan Bebeklerin Özellikleri	30

3.6. Olguların Gruplara Ayrılması	30
3.7. Tanımlar	30
3.8. Verilerin Elde Edilmesi	31
3.8.1. Demografik Veriler	31
3.8.2. Transfüzyon Verilerinin Elde Edilmesi	31
3.8.3. Beslenme İntoleransı ve NEK Verilerinin Toplanması	31
3.9. İstatistiksel Analiz.....	32
4.BULGULAR	33
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bebeklerin Demografik Verileri.....	33
4.2. Beslenme İntoleransı ve NEK Gelişimi Verileri.....	38
4.2.1. Transfüzyon Öncesi Beslenme İntoleransı İle İlgili Veriler	42
4.2.2. Transfüzyon Esnasında Beslenme İntoleransı İle İlgili Veriler	45
4.2.3. Transfüzyon Sonrasında Beslenme İntoleransı İle İlgili Veriler.....	48
4.2.4. Transfüzyon Sonrasında NEK Gelişimi İle İlgili Veriler.....	55
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	73
KAYNAKLAR	75
ÖZET.....	84
SUMMARY	85
EKLER.....	86
ÖZGEÇMİŞ	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

NEK	: Nekrotizan Enterokolit
TR-NEK	: Transfüzyon ilişkili Nekrotizan Enterokolit
TRAGI	: “Transfusion related acute gut injury” Transfüzyon ilişkili akut barsak hasarı
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
EPO	: Eritropoietin
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: “Continuous Positive Airway Pressure”, sürekli pozitif hava yolu basıncı
CRP	: C-reaktif protein
EMR	: Erken membran rüptürü
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
İVK	: İntraventriküler kanama
MEB	: Minimal enteral beslenme
NO	: Nitrik oksit
NSVY	: Normal spontan vajinal doğum
ROP	: Retinopathy of prematurity, prematüre retinopatisi
TPN	: Total parenteral nutrisyon
APGAR	: Appearance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration (cilt rengi-kalp hızı-refleks yanıt-tonus-solunum)
CMV	: Cytomegalovirus (sitomegalovirüs)
C/S	: Sezaryen
ES	: Eritrosit süspansiyonu

HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HHFNC	: Humidified High Flow Nasal Cannula (Nemlendirilmiş yüksek akımlı nazal kanül)
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs (İnsan immun yetmezlik virüsü)
HLA	: Human Leukocyte Antigen (insan lökosit antijen)
HTLV	: Human T-cell Lymphotropic Virus-I (İnsan T hücreli lenfotrofik virüs)
O2	: Oksijen
PINT	: The Premature Infants in Need of Transfusion
RBC	: Red blood cell (Kırmızı kan hücresi)
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı)
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
TOP	: Transfusion Of Prematures
TRALI	: Transfusion-related acute lung injury (Transfüzyon ilişkili akciğer hasarı)
TRIM	: Transfusion-related immunomodulation (Transfüzyon ilişkili immünmodülasyon)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Yenidoğanlar için normal hemoglobin değerleri

Tablo 2.2. Fetal ve erişkin yaşamda hemoglobinler

Tablo 2.3. Liberal ve kısıtlı transfüzyon çalışmalarındaki eşik hemoglobin değerleri

Tablo 2.4. TND Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik hb değerleri

Tablo 2.5. Solunum desteği kriterleri

Tablo 2.6. Ünitemizdeki eritrosit transfüzyonları için eşik hb değerleri

Tablo 2.7. Transfüzyon Kriterleri

Tablo 2.8. Modifiye Bell evrelemesi

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özellikleri-1

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özellikleri-2

Tablo 4.3. Olguların Transfüzyon Verileri

Tablo 4.4. Tam beslenmeye geçiş zamanı ortalamasının annedeki hastalığa göre kıyaslanması

Tablo 4.5. Tam beslenmeye geçiş zamanı ortalamasının antenatal steroide göre kıyaslanması

Tablo 4.6. Grupların Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Olguların Beslenme İntoleransı ve NEK Gelişimi Verileri

Tablo 4.8. Transfüzyon esnasında beslenme durumu ile transfüzyon sırasında beslenme intoleransının kıyaslanması

Tablo 4.9. Transfüzyon esnasında beslenme durumu ile transfüzyon sonrasında beslenme intoleransının kıyaslanması

Tablo 4.10. Transfüzyon esnasında beslenme durumu ile transfüzyon sonrası NEK gelişiminin kıyaslanması

Tablo 4.11. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile doğum şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.12. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.13. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile MEB başlama gününün kıyaslanması

Tablo 4.14. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile annedeki hastalığın kıyaslanması

Tablo 4.15. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile antenatal steroid kıyaslanması

Tablo 4.16. Apgar 1. dakika ve apgar 5. dakika ortalamasının transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı açısından kıyaslanması

Tablo 4.17. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile cinsiyetin kıyaslanması

Tablo 4.18. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile doğum şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.19. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.20. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon volümünün kıyaslanması

Tablo 4.21. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile HTC nin kıyaslanması

Tablo 4.22. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile gebelik haftasının kıyaslanması

Tablo 4.23. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon esnasında solunum desteği kıyaslanması

Tablo 4.24. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile cinsiyetin kıyaslanması

Tablo 4.25. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile doğum şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.26. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.27. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon volümünün kıyaslanması

Tablo 4.28. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile HTC nin kıyaslanması

Tablo 4.29. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile gebelik haftasının kıyaslanması

Tablo 4.30. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon esnasında solunum desteğinin kıyaslanması

Tablo 4.31. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile MEB başlama gününün kıyaslanması

Tablo 4.32. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile annedeki hastalığın kıyaslanması

Tablo 4.33. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile antenatal steroid kıyaslanması

Tablo 4.34. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile doğum ağırlığının kıyaslanması

Tablo 4.35. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransının apgar 1.dakika ve apgar 5.dakika ortalamasına göre kıyaslanması

Tablo 4.36. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortalamasının transfüzyon sonrasında NEK gelişimine göre kıyaslanması

Tablo 4.37. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile cinsiyetin kıyaslanması

Tablo 4.38. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile doğum şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.39. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

Tablo 4.40. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile transfüzyon volümünün kıyaslanması

Tablo 4.41. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile htc'nin kıyaslanması

Tablo 4.42. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile gebelik haftasının kıyaslanması

Tablo 4.43. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile transfüzyon esnasında solunum desteği kıyaslanması

Tablo 4.44. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile MEB başlama gününün kıyaslanması

Tablo 4.45. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile annedeki hastalığın kıyaslanması

Tablo 4.46. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile antenatal steroid kıyaslanması

Tablo 4.47. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile doğum ağırlığının kıyaslanması

Tablo 4.48. Apgar 1. dakika ve apgar 5. dakika ortalamasının transfüzyon sonrasında NEK gelişimine göre kıyaslanması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Gestasyonel yaşa göre hematokrit referans eğrisi

Şekil 2.2. Nekrotizan enterokolit gelişiminde rol oynadığı düşünülen etyolojik faktörler

Şekil 2.3. Nekrotizan enterokolit gelişiminde patofizyoloji

Şekil 4.1. Gruplara göre beslenme intoleransı ve NEK verileri

Şekil 4.2. Beslenme devam edilen grupta NEK gelişimi

Şekil 4.3. Beslenme kesilen grupta NEK gelişimi

Şekil 4.4. Beslenme yarıya düşülen grupta NEK gelişimi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ), prematüre bebeklere çeşitli nedenlerle transfüzyon yapılabilir. Sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK) veya respiratuar distres sendromu gibi hastalıklara eşlik eden anemi nedeniyle veya stabil, büyüyen bir bebekte kardiyorespiratuar instabilite nedeniyle transfüzyon yapılabilir (1). En sık transfüzyon yapılan kan ürünü eritrosit süspansiyonu (ES) olup, doğum ağırlığı 1250 gr ve altında olan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takipleri esnasında %50-80'ine en az bir kez eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır (2).

Yenidoğan bir bebekte aneminin klinik olarak tespit edilmesinin zor olması, preterm bebeklerde laboratuvar hb/hct seviyelerinin eritrosit kitlesini yansıtamayabilmesi transfüzyon için eşik hb değerlerini belirlemede ve endikasyonları saptamada zorluklara yol açmaktadır. Yenidoğanda organogenezin sürmesi, doğum sonrası ekstrauterin ortama adaptasyon süreci, erişkin eritrositlerinin ömrünün uzun oluşu ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonlar gibi sebepler de transfüzyon kriterlerinde farklılaşmaya yol açmaktadır (3). Bu konu ile ilgili ülkelerin kendi yoğun bakım ünitelerinde uyguladıkları çeşitli rehberler bulunmaktadır. Rehberler tüm dünyada kullanılmak üzere henüz standardize olmamakla birlikte birçok klinik ve laboratuvar kriterleri benzerlik göstermektedir. Ülkemizde de 2016 yılında yayınlanan TND Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi'nde güncel transfüzyon önerilerinde bulunulmuştur (3).

Transfüzyonun faydalarının yanı sıra komplikasyonları da vardır. Bunların arasında akut ve geç hemolitik reaksiyonlar, alloimmünizasyon, ateş, alerjik reaksiyonlar, enfeksiyonlar [Human Immunodeficiency Virus (HIV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirüs (CMV), sıtma, vb.], NEK, kardiyak dekompanseasyon ile aşırı hacim yüklenmesi, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyonla ilişkili immün modülasyon (TRIM), greft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi sayılabilir (4). Bu nedenle pek çok ünite 'kısıtlı transfüzyon protokolleri' kullanılmaktadır (5).

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğanda, preterm bebeklerde sık karşılaşılan ve hayati risk barındıran durumlardan biridir (6). Fakat bu olayın

patogenezi hala netleşmemiş olup, NEK oluşumunda prematürelilik ilk risk faktörü olmakla birlikte, mezenterik iskeminin yol açtığı inflamasyon ve buna bağlı oluşan barsak nekrozunun da rol oynadığı düşünülmektedir (7). Bu nedenlere yönelik önlemler uygulanmasına rağmen NEK sıklığında kayda değer bir değişme olmamıştır (8). Son yıllarda eritrosit transfüzyonu ile NEK arasındaki ilişki üzerinde durulmuş ve bu durum transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit (TR-NEK) olarak tanımlanmıştır (9). Transfüzyon ilişkili NEK sıklıkla transfüzyondan hemen sonra ya da 48 saat içinde oluşmaktadır. Altta yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmese de, transfüzyon esnasında beslenmeye bağlı olarak mezenter damarların oksijen saturasyon seviyelerindeki değişimlerin NEK oluşumuna sebep olabileceği konusunda hipotezler kurulmuştur (8, 9).

Günümüzde prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonu ile NEK arasında kurulan muhtemel sebep sonuç ilişkisi, transfüzyon sırasında ünitelerin beslenmeye yönelik farklı protokoller oluşturmasıyla sonuçlanmıştır. Bu uygulamalar, transfüzyon esnasında beslenmenin tamamen kesilmesi, azaltılması veya beslenmeye aynen devam edilmesi şeklinde olabilmektedir. Sonuç olarak bu konuda henüz kanıta dayalı bir uygulama önerisi bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı NEK korkusu ile eritrosit transfüzyonu sırasında uygulanmakta olan farklı beslenme protokollerinin, beslenme intoleransı ve NEK gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Anemisi

Yenidoğanlarda, doğum sonrası yaşa göre ortalama değerin 2 SD altında bir hemoglobin (Hb) veya hematokrit (Hct) değeri, anemi olarak tanımlanır. Aneminin en yaygın nedenleri arasında kan kaybı, eritrosit üretimindeki azalma ve eritrosit yıkımındaki artış sayılabilir. Yenidoğanlarda eritrositlerin ömrünün daha kısa olması, eritrositlerin oksidatif hasara karşı yüksek duyarlılığı, artmış dismorfik eritrosit oranı, belirgin şekilde düşük endojen eritropoietin (EPO) seviyeleri ve sınırlı eritropoez kapasitesi fizyolojik anemi gelişimine neden olur (10, 11).

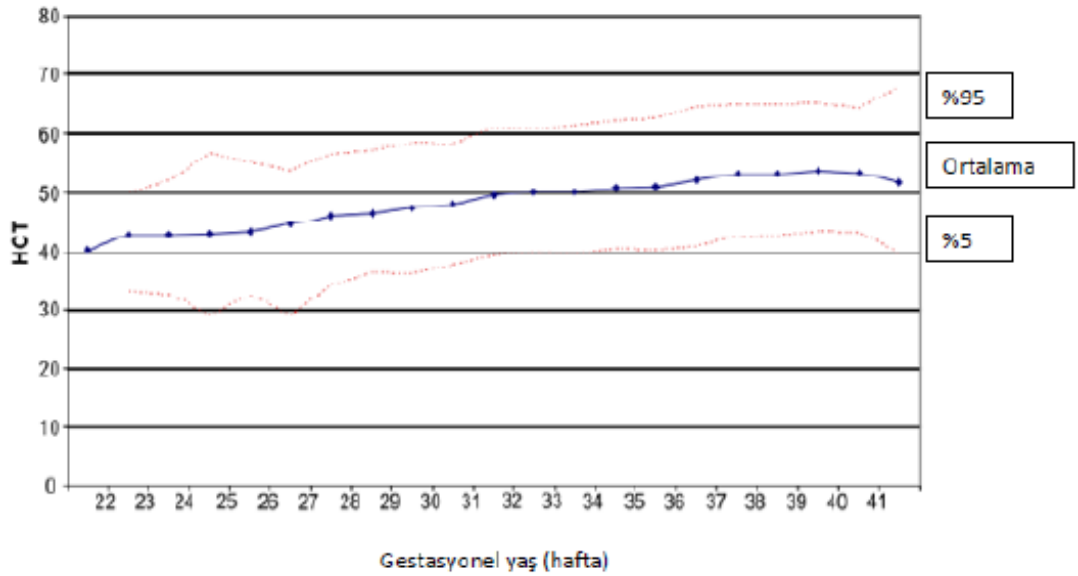
Yenidoğanlarda doğum esnasında yaklaşık 16.5 g/dL olan hemoglobin konsantrasyonu 24 saatin sonunda 18.4 g/dL'ye yükselir ve 3 aylık süre zarfında fizyolojik bir azalma ile 11.5 g/dL'ye düşer. Preterm bebeklerdeki azalma belirgindir. Bu, doğumdan hemen sonra kan ve doku oksijen içeriğinin artması nedeniyle EPO sentezinin baskılanmasından kaynaklanır. Term bebeklerde, 9.0-12.0 g/dL olan en düşük Hb değeri, sıklıkla doğum sonrası 6-12. haftalarda gelişir. Daha sonra, Hb değerleri dokularda hipoksi algısı nedeniyle ve eritropoezin artması nedeniyle endojen EPO salgılanmasıyla iki yaşına kadar artış göstermektedir. Sağlıklı dönemde bebeklerde, asemptomatik, fizyolojik anemide genellikle tedaviye gerek yoktur. Özellikle 32. gebelik haftasından önce doğan erken doğmuş bebeklerde Hb değeri, doğum sonrası 4-8. haftalarda flebotomi nedeniyle oluşan kayıplar, düşük eritropoietin seviyeleri, kısa ömürlü eritrositler, artan hemoliz, enfeksiyon, inflamasyon, beslenme yetersizlikleri ve kronik hastalık gibi çeşitli faktörler nedeniyle 7.0-8.0 g/dL'ye düşer. Prematüre anemisi adı verilen bu durum sıklıkla semptomlara neden olur ve transfüzyon gerektirir (11-13). Bu nedenle 'prematüre anemisi' tanımı fizyolojik değil patolojik bir klinik durumu tanımlamaktadır (14).

Prematüre anemisinin başlıca klinik belirti ve bulguları; taşikardi, takipne, apne, oksijen ihtiyacında artış, enteral yoldan beslenme güçlüğü, kilo alamama olarak sıralanabilir (13-15).

Tablo 2.1'de yenidoğan bebeklerde normal hemoglobin (Hb) düzeyleri verilmiştir. Şekil 2.1'de ise gebelik haftasıyla hematokrit (Htc) düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Yenidoğan bebeklerde normal Hb düzeyleri (3)

Yaş	Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL) (Ort±SS)		
	Prematüre*		Term
	1.0-1.5 kg	1.5-2.0 kg	
2. hafta	16.3 (11.7)	14.8 (11.8)	16.5 (12.5)
1.ay	10.9 (8.7)	11.5 (8.2)	14.0 (10.0)
2.ay	8.8 (7.1)	9.4 (8.0)	11.5 (9.0)
3.ay	9.8 (8.9)	10.2 (9.3)	11.5 (9.5)



Şekil 2.1. Gestasyonel yaşa göre hematokrit referans eğrisi (3)

2.2. Prematürelerde Anemi Nedenleri

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde prematüre anemisi patogenezinde flebotomiler önemli bir yer tutsa da birçok fizyolojik ve/veya başka patolojik faktörler de rol oynamaktadır.

2.2.1. Fizyolojik faktörler

1. Demir depolarının azlığı

Genellikle intrauterin yaşamın son üç ayını yaşayamadan doğan ÇDDA'lı bebeklerde eritropoez için gerekli demirin anneden fetusa geçişi ve yeterince depolanması olmamaktadır (16).

2. Hızlı büyümeye yetersiz yanıt

Büyümenin çok hızlı olduğu doğum sonrası ilk bir aylık sürede, büyüme ile orantılı kan hacmindeki artışa karşın kemik iliğinden yeterli eritrosit cevabı alınamaması nedeniyle anemi daha da artmaktadır (16).

3. Hemoglobinin yapısı

Fetal hayatta hemoglobin molekülünün globin zincirlerinin çoğunluğu oksijene ilgisi daha yüksek, yarı ömrü daha kısa olan HbF'den ($\alpha_2\gamma_2$) oluşur. Fetal ve erişkin dönemdeki hemoglobin tipleri Tablo 2.2'de görülmektedir. Term yenidoğanlarda dolaşımdaki eritrositlerin %70-80'i HbF iken, prematürelerde bu oran %97'dir. HbF'in oksijene ilgisinin fazla olması nedeniyle doku düzeyinde nispi hipoksi oluşmaktadır. Fakat bu hipoksik ortamda yeterince eritropoietin (EPO) yanıtı oluşamamaktadır. Çünkü EPO sentezi henüz karaciğerde yapılmaktadır ve hepatik oksijen algılayıcılarının yanıtı renal algılayıcılara göre daha az ve daha geç olmaktadır (17).

Prematüre yenidoğanlarda eritroid öncülleri yeterli sayıdadır. Öncül hücrelerin invitro ortamda EPO ve diğer hematopoetik büyüme faktörlerine yanıtları normal düzeydedir. Bu bebeklerde EPO ve diğer büyüme faktörleri göreceli olarak eksiktir. Bu durumun oksijen algılayıcıları ve diğer eritropoetik büyüme faktörlerinin genlerindeki gelişimsel olarak kontrol edilen bir baskılanma sonucu olduğu düşünülmektedir (17). Yenidoğanın gebelik yaşı azaldıkça, oluşan anemiye EPO yanıtı da azalmaktadır. Ayrıca EPO'ya invivo duyarsızlık olabileceği de öne sürülmektedir (18).

Tablo 2.2. Fetal ve erişkin yaşamda hemoglobinler (14)

Hemoglobin tipi	Tetramerik yapı	Erişkin	Yenidoğan
Fetal	2 alfa, 2 gama	< %1	%80
Erişkin			
Hb A ₁	2 alfa, 2 beta	%95-98	%20-30
Hb A ₂	2 alfa, 2 delta	%2-3	%0.2

4. Endojen eritropoietin eksikliği

Fetal hayatta karaciğerde üretilen EPO gebeliğin son üç ayında böbrek interstisyumunda üretilmeye başlar. Yenidoğan döneminde karaciğer az miktarda (erişkinin %10'u kadar) EPO üretmeye devam eder (17, 19). Gebeliğin yirminci haftasında fetal karaciğerde çok miktarda EPO mRNA'sının gösterilmesi ve bilateral renal agenezi ile doğanlarda doğumda anemi olmaması, insanda EPO sentez yerinin karaciğerden böbreğe geçiş yaptığını doğrulamaktadır (20).

Fetüs, hipoksik intrauterin ortamdan oksijen açısından zengin doğum sonrası çevreye geçerken, EPO üretimi azaltılır. Doğumdan sonra EPO üretimi karaciğerden böbreklere geçer. Bu geçiş, doğum sonrası ilk üç aylık dönemde olur. Bu nedenle, EPO'nun birincil üretim yeri preterm bebeklerde karaciğerdir (20). Karaciğerin hipoksiye duyarlılığı azdır, karaciğer böbreğin sentezlediği EPO'nun %10 kadarını sentezleyebilir ve bu yanıtı verebilmesi için daha uzun süre hipoksiye maruz kalması gerekir (16, 21). Bu durum EPO düzeyinin daha da düşük olmasına yol açar. EPO üretimindeki postnatal azalma, kemik iliğinde eritroid progenitör hücrelerde de %20'lik bir azalmaya yol açar (20).

Gebelik haftası ne kadar küçükse EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişi o kadar gecikmeli olur ve yapım eksikliğinin artmış etkisiyle anemi derinleşir (14).

5. Eritrositlerin yaşam süresi

Dolaşımdaki eritrositlerin ömrü erişkinlerde ortalama 120 gün iken term bebeklerde 60-70 gün, ÇDDA'lı prematüre bebeklerde ise 35-50 gündür (22). Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, gebelik haftası küçüldükçe eritrosit yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (23).

2.2.2. Patolojik nedenler

1. Yetersiz protein, vitamin, eser element ve kalori alımı

Preterm bebeklerde demir eksikliği anemiye neden olabilir. Eksiklik doğumdaki depoların azalması, ihtiyacın ve kaybın artması ya da doğum sonrası yetersiz alım nedeniyle olabilir. İntrauterin demir transferinin büyük kısmı üçüncü trimesterde gerçekleşir. Preterm bebeklerin çoğunda demir açığı bulunmazken, şiddetli maternal anemi, plasental yetmezlik, plasental işlev bozukluğu veya kan kaybı doğumda demir eksikliğine neden olabilir. İntrauterin gelişme geriliği olan bebekler ve diyabetik annelerin bebekleri özellikle demir eksikliği için risk altındadır. Kısıtlayıcı transfüzyon kılavuzları, erken doğmuş bebeklerde demir eksikliğine daha fazla neden olabilir (24).

Özellikle çok hızlı büyüme evresinde olan prematüre bebeklerin demir depolarının yetersiz olması nedeniyle postnatal 14. günde 2-4 mg/kg/gün demir başlanması önerilmektedir. Yine bu dönemde alınması gereken uygun protein miktarı 3.5-4 mg/kg/gün'dür. Hemoglobin yapısını oluşturan protein ve demir mutlaka desteklenmeli, ayrıca antioksidan etkileri olan ve eritroid serinin üretim basamaklarında kilit rol oynayan vitaminlerin de erken beslenme stratejisi içinde bebeğe verilmesi gerekmektedir (15, 16, 20)

2. Filebotomi kayıpları

Filebotomiler prematüre bebeklerde ES transfüzyon gereksinimini artıran en önemli faktörlerden biridir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde laboratuvar testleri için filebotomi kayıpları hastalığın ciddiyetine ve vasküler erişim kolaylığına bağlı olarak bebeğin kan hacminin yarısından birkaç katına kadar kadar değişmektedir (25, 26). Bu kayıpların büyük bir kısmı, kan transfüzyonlarının çoğunun gerçekleştiği yaşamın ilk 2 haftasında meydana gelir (22). Kan transfüzyonu hacmi, flebotomize olan kan hacmi ile yakından ilişkilidir (16, 25, 26).

3. Sepsisin yol açtığı oksidatif hemoliz

Yenidoğan bebeklerde enfeksiyon hastalıkları en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Yaşamın ilk üç günü içinde sepsis riski, doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerindekiyle göre, 1500-2000 gr olanlarda üç kat, 1500 gr'ın altında olanlarda yedi kat ve 1000 gr'ın altında olanlarda ise 26 kat daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde, yenidoğan servislerine yatırılan 34 haftalık prematüre bebeklerin %2'sinde, 30 haftalık olanların ise %10'unda hastane kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir (27).

Sepsiste hücre düzeyinde oksidatif zedelenme oluşmaktadır. Eritrositler, membran geçirgenlikleri ve hücre içi antioksidan enzim kapasiteleri nedeni ile insan vücudunda çeşitli metabolik olaylar sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin, başta kendileri olmak üzere diğer hücre ve dokulara zarar vermesini önleyebilen hücrelerdir (28, 29). Eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinin, erişkinlere göre çocuklarda ve kadınlara göre erkeklerde daha düşük olduğu bildirilmiştir (29). Özellikle ÇDDA'lı prematürelerde eritrosit içi glutatyon peroksidaz, katalaz, ve süperoksit dismutaz enzim aktivitelerinin yetersiz olması, eritrosit membranlarının zamanında doğan bebeklere göre daha kırılgan olması, antioksidan etkisi olan vitamin E düzeylerinin düşük olması gibi nedenler oksidatif hasara bağlı anemi riskini arttırmaktadır (29, 30). Sepsis atakları sırasında yinelenen akut faz reaktanı ve mikrobiyolojik kültür kontrolleri de flebotomi kayıplarını arttırarak anemiye katkı sağlamaktadır.

2.3. Transfüzyon sıklığını azaltmaya yönelik önleyici yaklaşımlar

Transfüzyon kararı verme aşamasındaki zorluklar ve transfüzyon işleminin riskleri değerlendirildiğinde yenidoğan döneminde transfüzyon sıklığını azaltmaya yönelik en önemli basamak anemiye önlemektir.

Prematüre bebeklere term bebeklere kıyasla daha fazla sayıda eritrosit transfüzyonu yapılır. Bunlar içerisinde ÇDDA'lı bebekler en çok transfüzyon yapılan gruptur. Çalışmalarda, ÇDDA'lı prematüre bebeklerin %65-80'inin hayatlarının ilk iki haftasında en az bir eritrosit transfüzyonuna gereksinim duydukları saptanmıştır (31).

Transfüzyon, bebeğin klinik durumuna uygun olan Htc düzeyine ulaşmak için yapılır. Fakat tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı komplikasyonlar dikkate alındığında, transfüzyon ihtiyacını azaltacak tedavi ve yaklaşımlar ön planda olmalıdır (32). Transfüzyon sıklığı ve komplikasyonlarının azaltılması için; kordun klemplenmesinin bekletilmesi veya sağılması, eritropoetin ve darbepoetin kullanımı, otolog plasental transfüzyon, flebotomi yoluyla olan iyatrojenik kayıpların azaltılması ve uygun beslenme stratejileri gibi önlemler alınmıştır (3).

2.3.1. Kord klemplenmesinin geciktirilmesi veya kordun sağılması

Doğum sonrası göbek kordonunun uterus seviyesinin altındaki bir seviyede 30-180 saniye arasında plasental transfüzyonu kesmeyecek şekilde klemplenmeden tutulmasının yenidoğan döneminde term bebeklerde Hb ve Hct değerlerinin yükselmesini, ferritin seviyelerinin artmasını ve 4-6. aylarda demir eksikliği anemisi sıklığının azalmasını sağlamıştır (33). Preterm bebeklerde ise kord klemplenmesinin en az 30 saniye bekletilmesinin, Hb ve Hct düzeylerinde yükselme, idrar çıkışı, tansiyon ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, vazopressör gereksinimi ile transfüzyon sayısı, NEK ve IVK oranlarında düşme sağladığı gösterilmiştir (34).

Resüsitasyon ihtiyacı gibi durumlarda kord klemplenmesi geciktirilemeyeceği için kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıkta 2-4 defa sağılması da aynı olumlu sonucu sağlayabilir. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014'te yayınladığı RDS rehberinde plasento-fetal transfüzyona, doğumda bebeğin anne seviyesinden aşağıda tutulmasıyla, bir müddet daha izin verilmesi (30-180sn) ya da acil müdahale gerekiyorsa kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıkta 2 ila 4 kez sağılması önerilmiştir (3).

Sonuç olarak, resüsitasyon ihtiyacı olmayan tüm term ve prematüre bebek doğumlarında doğum ekibi ile doğumdan önce görüşülüp kordun klemplenmesi en az 30 sn bekletilmelidir. Doğumda resüsitasyon ihtiyacı olanlarda ise kordun klemplenmesi bekletilmemesi ve 29 haftadan küçük prematürelerde kordun sağılmaması tavsiye edilmektedir (35).

2.3.2. Eritropoetin ve darbepoetin kullanımı

Prematüre bebeklerde term bebeklere kıyasla EPO düzeyleri daha düşüktür. Transfüzyon sıklığını anlamlı derecede düşürmesine rağmen, erken EPO uygulaması ileri evre ROP riskini arttırması nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Geç EPO tedavisininse transfüzyon sıklığını azaltmasına rağmen prognoza etkisi yoktur ve ROP riskini arttırabilir (36). Sonuçta EPO uygulaması prematüre anemisini önlemede veya tedavide rutin olarak tavsiye edilmemektedir.

2.3.3. Otolog plasental transfüzyon

Teorik olarak kordon kanının toplanabileceği ve depolanabileceği kanıtlandıktan sonra, bu kandan hazırlanmış eritrosit ünitelerinin transfüzyon amacıyla kullanıldığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (37). Bu uygulamanın dezavantajlarından biri toplama sırasında oluşabilecek bakteriyel bulaştır (38). ÇDDA'lı bebeklerde daha sıklıkla 14. gün ve sonrasında transfüzyon ihtiyacı olduğu bildirilmektedir (39, 40). Bu yüzden edinilen kordon kanının dayanıklılığının sağlanması amacıyla kapalı toplama sistemleri, uygun şartlarda eritrositlere ayrıştırma, uygun saklama solüsyonlarının (CPD, SAG-M) geliştirilmesi ve uygun koşullarda saklanması gerekmektedir (41).

2.4. Transfüzyon endikasyonları

Yenidoğan bir bebekte transfüzyona en sık neden olan durumlar hemoliz, prematüre anemisi ve flebotomiye bağlı veya kanamalara sekonder kan kayıplarıdır. Transfüzyon için objektif bir hb düzeyi bulunmamakla birlikte aneminin doku oksijenizasyonunu bozduğu semptomatik durumlarda transfüzyon yapılmaktadır.

Eşik hemoglobin değeri doku oksijenizasyonunun bozulmadığı en düşük hemoglobin değeri olarak tanımlanır. Transfüzyon kararı bu eşik değere ve beraberinde bulunan klinik bulgulara göre alınır. Literatürde daha düşük hemoglobin seviyelerinde yapılan transfüzyonlar kısıtlı, kıyasla yüksek hemoglobin seviyelerinde yapılan transfüzyonlar ise liberal transfüzyon şeklinde adlandırılmaktadır. Bu konuda yapılan en önemli iki çalışma IOWA ve The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) çalışmalarıdır. Her iki çalışmada da transfüzyon algoritması postnatal yaş, solunum desteği ve O2 gereksinimleri ile hb ve hct arasında bağlantıya dayanılarak

oluşturulmuştur. Bahsi geçen araştırmalarda transfüzyon için kullanılan eşik hb düzeyleri Tablo 2.3'de verilmiştir (3).

Tablo 2.3. Liberal ve kısıtlı transfüzyondaki eşik hb düzeyleri (g/dl) (3)

Postnatal yaş	Liberal Grup		Kısıtlı Grup	
	Solunum desteği	Destek yok	Solunum desteği	Destek yok
1. hafta	13.0	12.0	11.0	10.0
2. hafta	12.5	11.0	10.0	8.5
≥3. hafta	11.0	10.0	8.5	7.0

Çok merkezli olarak yapılan PINT çalışmasında <31 hafta ve <1000 gr olan ADDA'lı 451 bebek çalışmaya alınmıştır. Transfüzyon kararı solunum desteği durumu ve postnatal yaşa göre alınmış olup kısıtlı grupta (ortalama hb: 10.1 g/dl) liberal gruba (ortalama hb: 11.2 g/dl) oranla daha az transfüzyon yapıldığı, BPD, ROP, ölüm oranı gibi morbiditelerin benzer sıklıkta olduğu fakat kısıtlı gruptaki olgularda uzun dönemde bilişsel gerilik saptandığı belirtilmiştir (3, 42).

Tek merkezde yapılan IOWA araştırmasında ise daha az transfüzyon uygulanması amacıyla 100 ÇDDA yenidoğan kısıtlı ve liberal transfüzyon gruplarına randomize şekilde ayrılıp karşılaştırılmış, gruplar arasında transfüzyon sıklığı açısından anlamlı bir fark olmadığı fakat kısıtlı grupta İKK, PVL ve apneye daha çok rastlandığı gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 56'sı uzun süreli takip edilmiş olup liberal transfüzyon grubunda nörogelişimsel sonuçların daha kötü olduğu beyin hacmininse daha düşük olduğu saptanmıştır. Liberal transfüzyon grubundakilerin nörogelişimsel sonuçlarının daha kötü olma sebebinin EPO salınımında bir baskılanma ve nöroprotektif etkisinin azalması sonucu olduğu düşünülmüştür (3, 43).

Çalışmaların sonucunda liberal ve kısıtlayıcı transfüzyon protokolleri arasında kısa vadeli sonuçlarda önemli farklılıklar olmadığı, kısıtlayıcı ölçütlerin transfüzyon gereksinimi ve transfüzyona bağlı komplikasyonları azaltabileceği gösterilmiştir (44). Prematüre yenidoğanlarda eritrosit transfüzyonu için optimal sınırları daha doğru bir şekilde belirleyebilmek için TOP (Transfusion Of Prematures) ve ETNNO (Effects of

Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low-Birthweight Infants) çalışmalarının sonuçları beklenmektedir (45).

Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında, term ve preterm bebeklerde transfüzyon için objektif bir hemoglobin seviyesi olmayıp, transfüzyon kararı alınmasında oksijen gereksinimi, solunum desteği durumu ve postnatal yaş önemli olmaktadır (3).

Tablo 2.4'de TND eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik hb değerleri Tablo 2.5’de ise solunum desteği kriterleri verilmiştir (3). Tablo 2.6’da ise ünitemizde kullanmakta olduğumuz eritrosit transfüzyonu için eşik hb değerleri verilmiştir.

Tablo 2.4. TND Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik hb değerleri (g/dl)(3)

Postnatal yaş	Solunum desteği, *Hb gr/dL	Solunum desteği minimal ya da yok, *Hb gr/dL
<1 hafta	12	10
1-2 hafta	11	9
2-3 hafta	10	8.5
≥4 hafta	9	7

*Bu sınırların üstündeki değerlerde hasta semptomlar açısından hasta başında tekrar değerlendirilerek transfüzyon kararı alınır

Tablo 2.5. Solunum desteği kriterleri(3)

Solunum desteği kriterleri	Solunum desteği minimal/yok kriterleri
Hedef saturasyon (%90-95) için; - Yüksek frekanslı ventilasyon - Konvansiyonel mekanik ventilasyon - Non-invaziv ventilasyon - >2L/dk HHFNC* - FiO2 gereksinimi >%35	Hedef saturasyon (%90-95) için; - <2L/dk HHFNC* - FiO2 gereksinimi %21-%35 - Oksijen gereksinimi yok

* Humidified High Flow Nasal Canulla

Tablo 2.4’deki eşik Hb değerleri söz konusu olduğu durumlarda aşağıdaki semptomlardan bir tanesinin varlığı transfüzyon endikasyonudur;

- 24 saat süren yüksek kalp tepe atımı ya da hızlı soluk sayısı (Kalp tepe atımı>180/dk, solunum sayısı>60/dk)
- Son 48 saatte O2 ihtiyacının iki kat artması
- Laktat ≥ 2.5 mEq/L veya akut metabolik asidoz (pH< 7.20)
- Son 4 günde klari olarak >120 kcal/kg/gün alırken kilo alımının <10g/ kg/gün olması
- 72 saat içinde major cerrahi operasyon olacaksa.

Tablo 2.6. Ünitemizdeki eritrosit transfüzyonları için eşik hb değerleri

HEMOGLOBİN (Hematokrit)		
Haftalar (Doğum sonrası)	Solunum Desteği Var*	Solunum Desteği Yok
İlk hafta	11.5 (35)	10 (30)
İkinci hafta	10 (30)	8.5 (25)
Üçüncü hafta ve sonrası	8.5 (25)	7.5 (23)

*Solunum desteği bebeğin %25'ten fazla oksijen alması yahut CPAP veya üstünde mekanik ventilasyon desteği almasıdır.

Yenidoğan anemisinin kan transfüzyonu ile tedavisi semptomların ciddiyetine, hb seviyesine ve O2 verilmesine sebep olan komorbid hastalıkların (BPD, siyanotik konjenital kalp hastalığı, RDS) varlığına bağlıdır. Hemogloblin düzeyi 10 g/dL olan asemptomatik term bebekler izlenirken, ablasyo plesenta veya yenidoğanın ağır hemolitik hastalığından sonra doğan semptomatik yenidoğanlar ani transfüzyona ihtiyaç duyarlar. Teofilin tedavisine rağmen apne ve bradikardi atakları tekrarlayan ve ≤ 8 g/dL'lik bir hb düzeyi olan preterm bebekler ES transfüzyonundan fayda görebilir. Buna ek olarak, RDS veya ciddi BPD'li bebekler, O2 alımını iyileştirmek için 12-14 g/dL hb düzeylerine ihtiyaç duyabilir. Test için kan alınan bebekler veya hafif asemptomatik anemisi olan bebekler için hiçbir transfüzyon gerekmez. Retikülositopeni ve ≤ 7 g/dL hb düzeyleri olan asemptomatik yenidoğanlara transfüzyon yapılabilir; transfüzyon yapılmazsa yakın gözlem önemlidir. Paketlenmiş ES transfüzyonu (10-20 mL/kg) 2-3 mL/kg/saat oranında yaklaşık 2-4 saatte verilerek hb konsantrasyonunu yükseltilir. Tablo 2.6'da ise Nelson Pediatric Textbook'tan (46) alınan transfüzyon protokolü verilmiştir (47).

Tablo 2.7. Transfüzyon Kriterleri(47)

Hct (%)	Hb(g/d L)	Solunum desteği ve/veya belirtiler	Transfüzyon volümü
≤35	≤11	Orta veya önemli mekanik ventilasyon gerektiren bebekler (ortalama arter basıncı> 8 cm H ₂ O ve FiO ₂ >0.4)	2-4 saat boyunca 15 mL/kg ES
≤30	≤10	Minimal respiratuar destek gerektiren bebekler (herhangi bir mekanik ventilasyon veya endotrakeal/n-CPAP> 6 cm H ₂ O ve FiO ₂ ≤0.4)	2-4 saat boyunca 15 mL/kg ES
≤25	≤8	Mekanik ventilasyon gerektirmeyen ancak O ₂ desteği veya FiO ₂ ≤0.4 CPAP alan bebekler ve aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası mevcut olanlar: • ≤24 saat taşikardi (kalp atım hızı> 180 atım/dk) veya taşipne (solunum hızı> 80/dk) • Son 48 saatten itibaren artan O₂ gereksinimi, nazal kanül akışında ≥4kat artış veya n-CPAP basıncında ≥% 20 artış • Bebek 100 kcal/kg/gün alırken, son 4 güne göre kilo artışı <10 g/kg/gün • Bebek, metilksantinlerin terapötik dozlarını alırken apne ve bradikardi ataklarında artış (24 saatlik periyotta> 9 kez veya torba ve maske ventilasyonu gerektiren 24 saatte 2 kez) • Cerrahi planlanıyorsa	2-4 saat boyunca 20 mL/kg ES (bebek sıvıya yüklenmesine duyarlı ise 2 tane10 mL/kg hacme bölünür)
≤20	≤7	Asemptomatik ve mutlak retikülosit sayısı <100,000 hücre/μL	2-4 saat boyunca 20 mL/kg ES (2 tane10 mL/kg hacim)

Htc: hematokrit, Hb: hemoglobin; ES: Eritrosit süspansiyonu; n-CPAP: nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı; FiO₂:fraksiyonel inspired O₂

2.5. Eritrosit Süspansiyonu ile Transfüzyon komplikasyonları

Tüm yenidoğanlara transfüzyondan önce kan grubu tayini ve anne kaynaklı antikorlar için tarama testlerinin yapılması gerekir. Testler negatif olarak sonuçlanırsa bebeğe doğum sonrası 4. aya kadar ek test yapılmadan ABO-Rh uyumlu transfüzyon yapılabilir. Testler pozitif olarak sonuçlanırsa maternal antikorlara uygun ES kullanılmalıdır. Tüm yenidoğan bebeklere, transfüzyon için lökosit azaltılmış, ışınlanmış, ABO ve Rh uyumlu, ES ile transfüzyon uygulanmalıdır. Aile ve yakın akraba kaynaklı donörlerden elde edilen ES'ler ile transfüzyon, artmış transfüzyon ilişkili GVHH ve enfeksiyon riski nedeniyle önerilmemektedir (3).

Yenidoğanda transfüzyon için kullanılan ES ürünü, 42 güne kadar saklanabilmesi için antikoagülan/ilave koruyucu çözeltiler içeren, yaklaşık % 60'lık

bir htc değerine sahip predepozit lökosit azaltılmış ES'lerdir (48). Transfüzyon rehberlerinde, tavsiye edilen doz 10-20 ml/kg' dır (49). Perinatal hemorajik şok durumunda O Rh (-) paketlenmiş ES'nin acilen temin edilmesi beklenirken bu esnada 10-20 ml/kg serum fizyolojik hızla puşelenmelidir (50). Bu bebeklerde kan kaybının fazla olacağı (>%10-20 kan volümü) düşünülüyorsa ya da acil transfüzyon ihtiyacını gösteren asidoz, oksijen gereksiniminin artması, kardiyak yetmezlik bulguları mevcutsa 15-20 ml/kg O Rh (-) ES kullanılmalıdır. Transfüzyonun birinci dozu birkaç dakika içerisinde, sonraki dozlar da birkaç saat içerisinde uygulanmalıdır. Bu yüzden bütün perinatal merkezler herhangi bir gereksinim durumunda kullanılmak üzere "cross-match" gerektirmeyen O Rh (-) ES bulundurmalıdır (3).

Transfüzyon reaksiyonları oluş mekanizmalarına göre "immünolojik transfüzyon reaksiyonları" ve "immünolojik olmayan transfüzyon reaksiyonları" şeklinde veya enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar olarak da sınıflandırılabilir.

2.5.1. İmmunolojik transfüzyon reaksiyonları

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları, immün aracılı trombosit yıkımı, ateşli nonhemolitik reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, anafilaksi ve TRALI transfüzyonun akut immünolojik komplikasyonları arasında yer alır. Kan grubu antijenlerine (anti-A ve anti-B IgM ve IgG tipinde) karşı oluşan antikorlar tipik olarak 3-4 aylık bir zaman sonrasında ortaya çıkar. Bu yüzden yenidoğanda, ABO kan grubu uyumsuzluğuna bağlı transfüzyon reaksiyonlarının oluşması çok olası değildir. Gecikmiş immünolojik komplikasyonlar; gecikmiş hemolitik reaksiyonlar, kan komponentlerinin (lökosit, eritrosit ve trombosit) antijenlerine karşı alloimmünizasyon, transfüzyon sonrası purpura, TRIM ve transfüzyona bağlı GVHH'dır (51).

TRALI yenidoğanlarda ve bebeklerde yeterince çalışılmamış olmasına rağmen, transfüzyonun en ciddi komplikasyonlarından biridir, büyük oranda plazma ve trombosit komponentlerindeki maddelerden kaynaklanır ancak ES transfüzyonundan sonra da ortaya çıkabilir. İmmün-TRALI'nin, transfüzyon ürünleri içinde bulunan, HLA ve granülosit-bağlayıcı allo-antikorlar gibi bağışıklık cevabını ortaya çıkaran maddelere bağlı olduğu düşünülmektedir. İmmun olmayan TRALI'nin,

depolanmış trombosit ve ES transfüzyonlarından sonra ortaya çıktığı, ancak immün TRALI'den daha benign olduğunu ve biyolojik açıdan aktif lipidler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (51). Lökofiltrasyon yöntemi kullanımıyla sıklığı azalmıştır. Sıklıkla transfüzyonun ilk 4 saati içerisinde non-kardiyojenik pulmoner ödem nedeniyle oluşan solunum sıkıntısı, hipotansiyon, ateş ve şiddetli hipoksemi ile kendini gösterir (52). TRALI tedavisinde transfüzyon durdurulmalı, hipoksi nedeniyle solunum desteği ve kan basıncına göre dolaşım desteği başlanmalıdır (53). Yenidoğan bebeklerde yüksek miktarda kan transfüzyonu yapılması göz önüne alındığında, diğer nedenler dışlandıktan sonra, transfüzyon sonrası akciğer fonksiyonlarında ani bir bozulma varsa, TRALI mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Risk faktörleri, tanının gecikmesi veya tanı yetersizliği nedeniyle yenidoğanlarda prognoz ve sonuç daha kötü olabilir (54).

Febril non-hemolitik reaksiyon sık karşılaşılan bir transfüzyon komplikasyonudur. Transfüzyon sonrası 30. dk ile birkaç saat civarında başka bir nedenle açıklanamayan vücut sıcaklığının 1 °C'den fazla yükselmesi ile belirti verir. Kan ürünleri antijenleri ve plazma proteinlerine karşı gelişen immün reaksiyonlara bağlı oluşur. Klinik tablo akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, TRALI ve bakteriyemi ile karıştırılabilir. Bu nedenle febril reaksiyon esnasında transfüzyon kesilip ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tedavisinde antipiretiklerle ateş kontrolü yeterlidir, ateş düştükten sonra transfüzyona aynı ürünle devam edilebilir (55). TS ve ES alan hastalarda depolama öncesi (pre-deposit) lökofiltrasyonun febril reaksiyonun sıklığını azalttığı gösterilmiştir (56).

2.5.2. Non-İmmunolojik transfüzyon reaksiyonları

Transfüzyon sonrası immünolojik olmayan komplikasyonlar akut volüm yüklenmesi, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipokalsemi, hiperkalemi, hipotermi) ve tekrarlayan transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesi gibi durumlardır. Enfeksiyonlar bu komplikasyonların başında gelmektedir. Transfüzyon nedeniyle oluşan enfeksiyonlar, HIV 1 ve 2, HTLV 1 ve 2, HBV, HCV, CMV, sıtma, sifiliz, Chagas hastalığı, malarya, parvovirus B19, bruselloz, ebstein-barr virüs, toksoplazmoz ve Lyme hastalığı gibi farklı bakteri, virüs ve parazitlerin yol açtığı enfeksiyonlardır (57). En sık geçen enfeksiyon kaynakları virüslerdir. CMV

seropozitifliği ve buna bağlı morbidite ve mortalite oranları ülkemizde yüksektir. Prematüreler başta olmak üzere CMV saptanmayan annelerin bebeklerinde muhtemel transfüzyona bağlı CMV bulaşını azaltmak amacıyla CMV saptanmayan donörlerden kan alınıp lökosit filtreleriyle transfüzyon yapılmalıdır (3).

20 mL/kg'dan büyük hacimli ES transfüzyonu, bebekte konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödem oluşmasına neden olabilir. Şiddetli anemisi olan hastalarda akut kanama bulgusu yoksa, transfüzyon sonucu volüm yüklenmesi riskini azaltmak için aneminin yavaş düzeltilmesi gerekebilir (51).

Eritrosit süspansiyonu içinde bulunan ve bir diüretik olan mannitol ile sitrat gibi ilave solüsyonlar kalsiyumu bağladığı için transfüzyon sonrası hipokalsemi ortaya çıkabilir. Bu durum özellikle kan değişimi yapılan veya masif transfüzyon alan bebeklerde meydana gelir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan bebeklerde masif transfüzyon sonrası hipokalemi, hiperkalemi ve kan gazı bozuklukları oluşabilir (51). Transfüzyona bağlı hipoglisemi ise transfüzyon sırasında dekstrozu mayi infüzyonuna ara verilmesi nedeniyle ya da kan değişim sonrasında ortaya çıkan rebound değişikliklere bağlı olarak görülür. Tremor, apne, nöbet görülebilir. Transfüzyon esnasında sık aralıklarla glukoz kontrolü (30-60 dk) yapılması tavsiye edilir. Soğuk kan transfüzyonuna bağlı hipotermi görülebilir. Düşük vücut ısısı, solunum düzensizlikleri, bozulmuş kalp ritmi, şok, kardiyak arreste kadar giden bir tablo ortaya çıkabilir. Bu tablodan korunmak için hastanın vücut ısısı takip edilmeli ve transfüzyon, onaylı bir kan ısınma cihazı ile yapılmalıdır (53).

1 cc ES 1 miligram demir içeriğine sahiptir. Tekrarlayan transfüzyonlarda demir seviyelerindeki artışla birlikte transferrin saturasyonu normal değeri olan %30'dan %100'e kadar yükselebilir. Ferritin eğer bir inflamasyon yoksa depo demir durumunun iyi bir göstergesidir (1g demir = 8g ferritin). Organizmamızda demir atılımı için bir mekanizma bulunmamaktadır ve transferrinden ayrı olan bu demir birikimi vücutta oksidan hasara neden olmaktadır. Bundan dolayı tekrarlayan transfüzyon uygulanan preterm bebeklerde demir birikimi göz ardı edilmemelidir (3).

Henüz olgunlaşmamış dokularda meydana gelen oksidatif hasar sonucunda BPD, ROP ve NEK gibi durumlar oluşabilir. Erişkin donörden elde edilen eritrosit

transfüzyonlarının gelişmekte olan dokulara yüksek miktarda serbest O₂ bırakarak bu morbiditelerin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (58, 59). Prematüre bebeklerde transfüzyonun BPD, İKK ve ROP sıklığında artışa yol açabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Bu yüzden, nörolojik olarak kötü sonuçlara yol açmamak için eşik hemoglobin düzeyleri açısından kısıtlayıcı şekilde transfüzyon uygulanmalıdır (3).

2.6. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, gastrointestinal sistemin bütün bölümlerini tutabilen, daha sık olarak terminal ileumla kolonda, bağırsağın tüm duvar katmanlarını etkileyen, ülserasyon ve nekroza yol açan daha sık prematürelere görülmekle birlikte bütün yenidoğanlarda görülebilen, etyolojisi ve tedavileri üzerine tartışmaların sürdüğü önemli bir hastalıktır(60, 61). YYBÜ'lerinde en sık gözlenen gastrointestinal acildir (62-64).

19. yüzyılın sonlarında tanımlanan nekrotizan enterokolitin, 20.yüzyılın ortalarında prematürelere daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu tarihlerde Berdon ve ark. (65) sonrasında Mizrahi ve ark. (66) NEK semptom ve bulgularını incelemişlerdir. Başlangıçta cerrahi girişim daha çok kullanılırken, sonrasında medikal tedavi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak 1978 yılında Bell ve ark. (67) NEK sınıflandırmasını yapmışlardır. Walsh ve Kliegman (68, 69) bunu 1986 yılında modifiye etmiştir. Bunun sayesinde NEK'te ortak bir sınıflandırma geliştirilmiştir.

2.6.1. Epidemiyoloji

NEK esas olarak prematüre bebeklerin problemi olsa da term yenidoğanlarda %10 civarında karşılaşılır. Term yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit gelişimi için risk faktörleri arasında, annede diabet, korioamniyonit, erken membran rüptürü (EMR) varlığı, asfiktik doğum öyküsü, doğuştan kalp hastalıkları, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), gastroşizis, nöral tüp defektleri, diğer konjenital anomaliler, exchange transfüzyon, umbilikal kateter, hipoglisemi, sepsis, polisitemi sayılabilir (70).

Nekrotizan enterokolit postnatal 3. aya kadar gelişebilmekle birlikte daha sık olarak postnatal 3. ve 10. günler arasında görülür. Preterm bebeklerde çoğunlukla 2.

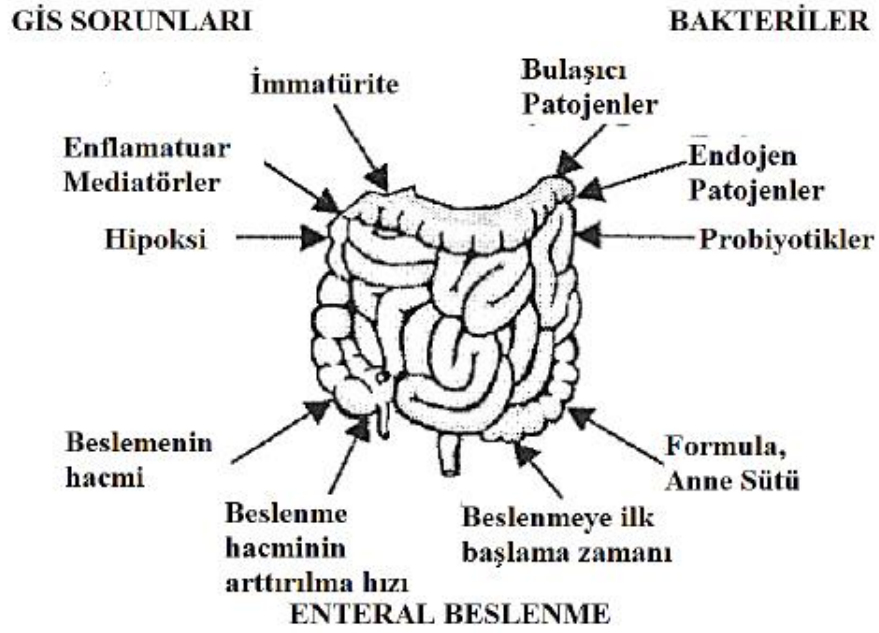
hafta sonrasında saptanırken term bebeklerde daha sık olarak yaşamın ilk haftasında görülür. Term bebeklerde NEK daha çok kolon tutulumu yaparken, preterm bebeklerde jejunum ve ileum tutulumu belirgindir (71).

Demografik açıdan NEK gelişimine yol açan risk faktörlerini saptamak için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Araştırmaların sonucunda kesinleşen risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı ile prematüritedir (72). Irk, cinsiyet ve NEK arasındaki ilişki hastalığın şiddeti ve prematürite açısından gruplar eşitlendiğinde, daha az önem taşımaktadır. Erkek bebeklerde NEK oranı ve ölüm oranlarının kız bebeklere kıyasla yüksek saptandığı belirtilmiştir (72). Başka araştırmalarda ise NEK gelişiminde demografik veriler (ırk, cinsiyet, sosyoekonomik düzey) açısından anlamlı fark saptanamamıştır (73). Yine de bununla ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Nekrotizan enterokolite bağlı ölüm, düzeltilmiş doğum haftası, barsağın hasarlı bölümünün uzunluğu ve operasyon gereksinimi gibi değişkenlere göre değişmektedir. ÇDDA'lı bebeklerde NEK'e bağlı mortalite oranları %10-30 arasındayken ADDA'lı yenidoğanlarda ve opere olanlarda ise %35-50'ye kadar ulaşmaktadır (72, 73). NEK tanısı alan bebeklerde %20-40 oranında operasyon gerekmektedir (74, 75). Yaşayan bebeklerde de bağırsak tıkanıklığı, kısa barsak sendromu, parenteral nutrisyon sonucu kolestaz, büyüme-gelişmede gerilik gibi farklı sorunlar nedeniyle hastane yatışı uzayıp maliyet yükselmektedir (74).

2.6.2. Patofizyoloji

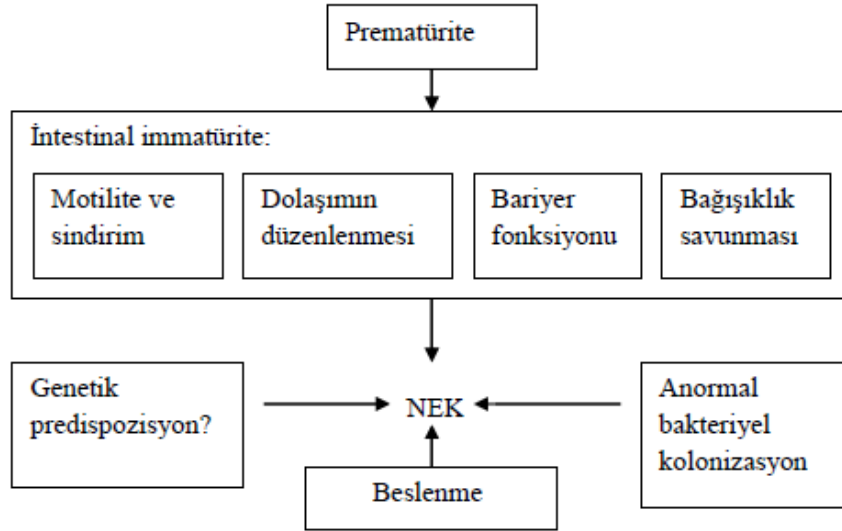
NEK, modern tıptaki bunca gelişmeye karşın, 1500 gram altındaki prematüre bebeklerin %10'unu etkilerken, YYBÜ'deki mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. NEK ile alakalı çok fazla araştırma yapılırken etiyopatogenezi hala netleşmeyip uygun tedavi tam olarak geliştirilememiştir (75, 76). Etiyopatogenezi tam anlamıyla anlaşılamamışsa da multifaktöryel olduğu kabul edilmiştir (Şekil 2.2) (77).



GİS: Gastrointestinal sistem.

Şekil 2.2. NEK'e yol açtığı düşünülen etiyolojik nedenler(77)

NEK gelişiminde rol oynadığı düşünülen dört faktör bulunmaktadır. Bu faktörler; olgunlaşmamış gastrointestinal sistem, patojen mikroorganizmalar, hipoksi-iskemi veya reperfüzyona bağlı zedelenme, enteral beslenmenin başlangıç zamanıdır (78). NEK patogeneziyle ilgili hipotezlerden biri, henüz olgunlaşmamış barsak epitel bariyeri ve bebeğin immun sisteminin bebeği mikrobiyal invazyona ve inflamasyona karşı koruyamadığını savunmaktadır. Doğum esnasındaki hadiseler barsak mukozasında hasara yol açarak hastalığı tetikleyebilir. Bu hasarlı barsak epitelyum bariyerini endojen mikroorganizmalar ihlal edip lokal immünositleri uyarırlar. İmmünositler; proinflamatuvar mediatörleri salgılayarak bakteriyel translokasyona yol açacak olan bağırsak bariyer hasarına neden olurlar. Sonuçta bağırsak nekroz veya perforasyonu, septik şok ve ileri evre NEK gelişir (79).



NEK: Nekrotizan enterokolit

Şekil 2.3. Nekrotizan enterokolit gelişiminde patofizyoloji (80)

2.6.3. Tanı

a.Klinik: Nekrotizan enterokolit, gastrointestinal bulguların yanı sıra sistemik semptom ve bulgu da verebilir. NEK başlangıcı hafif, sinsi ya da ağır olmak üzere değişkendir. Başlangıç bulguları bütün prematüre yenidoğanlarda görülebilen ateş seyrinde düzensizlik, beslenmede bozukluk, batında distansiyon, barsak boşalmasının gecikmesi, solunum düzensizlikleri, tansiyon düşüklüğü gibi bulgulardır (81). NEK için daha spesifik olan bulgular; karın distansiyonu, sarı-yeşil renkte kusma ya da rezidü ve kanlı gaita olmakla birlikte bu durumlar diğer hastalıklarda da görülebilir. Daha ileri evrelerde bağırsakta perforasyon, peritonit gelişimi ve şok tablosu görülür. Tablo ilerlerse abdominal bulgularda belirginleşme meydana gelir (82). Klinik bulguları diagnostik olmayan NEK bu yüzden; ileus, sepsis, spontan intestinal perforasyon (SİP), mekonyum tıkaçı sendromu, Hirschprung hastalığı, beslenme bozukluğu, inek sütü protein alerjisi ve metabolik hastalıklarla ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır (63, 83). Spontan intestinal perforasyon gelişen bebekler de NEK vakalarına eklenmektedir. SİP'i bulunan hastalarda da pnömoperitoneum olduğundan, ileri evre NEK'ten ayırt edilmesi zordur. Bu ayırmda kullanılacak en doğru yol histopatolojik yöntemdir. SİP'te mukoza sınırları düzenli görünürken, nekroza sekonder bir bulgu saptanmaz. SİP gelişen bebekler NEK'li bebeklere göre immatür olup muhtemelen öncesinde steroid ve/veya indometazin maruziyeti olan bebeklerdir.

SİP'te ilk radyolojik bulgu pnömatozis olmadan pnömoperitoneum gelişmesidir. SİP gelişen bebeklerin prognozu perforasyon gelişen NEK'e göre daha iyidir ve mortalite oranı daha düşüktür (75, 84).

NEK kliniği için evreleme sistemi ilk olarak 1978'de Bell ve ark. (67) tarafından öne sürülmüş olup 1986'da Walsh ve Kleigman (68) bu sistemi revize etmiştir. Evreleme sisteminde vakalar, Evre IA-IB (şüpheli), Evre IIA-IIB (kesin), Evre IIIA-IIIB (ilerlemiş) NEK şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 2.7) (68).

Tablo 2.8. Modifiye Bell evrelemesi(68)

EVRE	SİSTEMİK	İNTESTİNAL	RADYOLOJİK
IA. ŞÜPHELİ NEK	Letarji, apne, ısı düzensizliği, bradikardi	Gastrik rezidü artışı, hafif karın gerginliği, dışkıda gizli kan pozitifliği, kusma	Normal veya hafif intestinal dilatasyon, hafif ileus
IB.	Yukarıdaki gibi	Dışkıda taze kan	Yukarıdaki gibi
II. KESİN NEK (Evre I' dekilere ek olarak) IIA. Hafif hasta	Yukarıdaki gibi	Bağırsak sesleri alınamaz ± batında hassasiyet	İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis, ileus.
IIB. Orta derecede hasta	Yukarıdakilere ek olarak hafif metabolik asidoz ve hafif trombositopeni	Yukarıdakilere ek olarak batında belirgin hassasiyet± karın duvarı sellülit veya sağ alt kadranda kitle	EvreIIA bulguları+ portal vende gaz± asit
III. İLERLEMİŞ NEK (Evre2' dekilere ek olarak) IIIA. Şok	EvreIIB bulguları+ nötropeni, bradikardi, hipotansiyon, apne solunumsal ve metabolik asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma	EvreIIB bulguları+ yaygın peritonit bulguları, batında belirgin hassasiyet ve gerginlik	EvreIIB bulguları+ belirgin asit
IIIB. Bağırsak perforasyonu	EvreIIIA bulguları	EvreIIIA bulguları	EvreIIIA bulguları+ batında serbest hava

b.Radyoloji: Radyolojik yöntemler tanıda güvenilir yöntemlerdir (85). Prognoz ve tedavi takibinde seri batın grafileri kullanılır (73). Sık tercih edilen radyografik tetkikler batın antero-posterior ve sol lateral dekübit grafilerdir (83). Radyolojik bulgular spesifik olmayıp vakayı takip eden hekime göre değişebilir. NEK'in grafilerdeki patolojik bulguları; ileus, dilate barsak ansı, pnömatozis intestinalis, portal venöz gaz, periton içi serbest hava veya sıvıdır. Dilate barsak ansı, duvar kalınlaşması

ve intraperitoneal sıvı NEK'e spesifik olmayan ancak şüphe duyulan bulgulardır (70, 73). NEK için en önemli bulgu "pnömatozis intestinalis"tir. Pnömatozis intestinalis bakteriyel fermentasyonda açığa çıkan gaz halindeki bileşiklerin bağırsak duvarında birikmesini gösterir, kalıcı değildir, klinik tablo oturmadan saptanabilir ve genellikle akut dönem bulgusudur. NEK için spesifik bir bulgu olmayıp, Hirschprung enterokoliti, pilor stenozu ve karbonhidrat intoleransı gibi durumlarda da saptanabilir (85).

Bakteriyel fermentasyonda serbestleşen gazın portal venöz sisteme geçmesi grafide karaciğerde lineer dansite şeklinde ortaya çıkıp buna portal venöz gaz adı verilir. Araştırmalarda portal venöz gazın varlığı kötü prognostik belirteç olarak saptanmıştır (62, 70, 86). İntraperitoneal serbest hava bulunması pnömoperitoneum olarak adlandırılıp bağırsak perforasyonuna işaret eder. Pnömoperitoneum en net olarak sol lateral dekübit grafide görülür (62). Radyolojik ve klinik bulgular birlikte değerlendirilerek cerrahi tedavi endikasyonu varlığı sorgulanır. Pnömoperitoneum veya peritonit varsa genellikle cerrahi müdahale gerekir (87).

Diğer radyolojik tanı yöntemleri arasında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulunmaktadır. Hasta başı uygulanıp, invaziv olmadığı için abdominal ultrasonografi kullanılabilir. Batın içi serbest hava veya sıvı, portal vende gaz ve batında kitle olup olmadığını gösterir (83).

c.Laboratuvar: NEK için spesifik bir parametre bulunmamakla birlikte bu parametreler tanıya yardımcı olabilir (83). Tanı koyulan yenidoğan bebeklerde sıklıkla metabolik asidoz saptanıp nötrofil ve trombosit sayılarında düşüş mevcuttur. Trombosit ve nötrofil sayılarında düşüş, dirençli hiponatremi, koagülasyon bozukluğu ve asidoz ilerlemiş NEK'i işaret edebilir (88).

C-reaktif proteinin (CRP), akut faz reaktanı olarak NEK'li vakalarda yükseldiği gösterilmiştir (89). Tekrarlayan CRP ölçümünün şüpheli olguların ayırt edilmesinde ve tedavi takibinde kullanılıp sürekli yüksek giden CRP seviyelerininse komplikasyona işaret edebileceğini belirten araştırmalar vardır (80, 90).

Gaita tetkikleri, gaitada redükten madde ve gaitada gizli kan genelde pozitif bulunur. Bu durumun mukozadaki hasar sonrası gelişen karbonhidrat malabsorbsiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (86). Akut dönemde kullanılabilecek bir belirteç erken tanı ve tedaviye yardımcı olabilir fakat şu an böyle bir belirteç bulunmamaktadır (80).

2.6.4. Tedavi

Nekrotizan enterokolit tedavisinde temel husus; bağırsakları dinlendirip enfeksiyon ajanlarına yönelik tedavi vermenin yanısıra metabolik dengeyi bozmadan uygun gelişimi de devam ettirebilmektir (91). Tedavi medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılıp, evreye ve hastalık şiddetine göre tedavi seçeneği değişebilir (91).

a. Medikal tedavi: Nekrotizan enterokolit tanısı almış hastalara perfore barsak segmenti bulunmadığı durumlarda medikal tedavi verilir. NEK tanısı kesinleşmişse ağızdan beslenme stoplanıp bağırsaklar sondayla serbest drenaja alınır (92). Hemogram, kangazı tetkiği, kan-idrar kültürleri yapıp etki spektrumu geniş olan bir antibiyotik verilir (91). Uygulanacak antibiyotikler bakım verenin bağırsak florasına etkili olmalı ve sefalosporin-ampisilin, aminoglikozit-ampisilin veya stafilokoka bağlı olan durumlarda aminoglikozit-vankomisin tercih edilmelidir. Olguların %20-30'unun kan kültüründe üreme olabilmekle birlikte her koşulda tedavi en az 7-10 günü bulmalıdır, fakat bu uygulamanın doğruluğuyla ilgili kesin bir veri bulunmamaktadır. Nekrotizan enterokolit tedavisinde volüm desteği önemlidir çünkü üçüncü boşluğa sıvı kaybı belirgindir. Kan basıncı ve periferdeki kan dolaşımı için hızlı volüm desteği, albumin gibi volüm genişleticilere ek olarak dopamin gibi vazopressör ajanlar da kullanılabilir. Yenidoğanlarda apne veya batın distansiyonu sonucunda diyafram zarının basısına sekonder solunum sıkıntısı oluşabileceğinden entübasyona ve ventilatör desteğine ihtiyaç duyulabilir. Kritik hastalarda tekrarlayan şekilde kangazı, hemogram, elektrolit ve kan şekeri takibi yapılmalıdır (62). Hastalara sıkı takip, günde 3-4 defa batın grafisi, tekrarlayan fizik muayeneler, laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (92). Kliniğin kötüleşmesi veya batın grafisinde bulguların ilerlemesi hastaya cerrahi müdahale ihtiyacı olduğunu gösterebilir. Radyolojik bulgu yokken klinik kötüleşiyorsa parasentez yapılabilir. Parasentezin net bir endikasyonu bulunmamaktadır (93).

NEK'e yönelik bir şüphe (Evre 1) mevcutsa beslenme üç gün stoplanmalı, antibiyoterapi başlanmalı ve evrenin ilerlemesi takip edilmelidir. Evre 2 NEK tanılı bir vakadaysa antibiyoterapi uzatılıp (14 gün), yine evrenin ilerleyip ilerlemediği takip edilmelidir. Evre 3 NEK tanılıysa respiratuar ve kardiyovasküler açıdan destek gerekebilir, bunun yanında muhtemel operasyon durumu nedeniyle vaka çocuk cerrahiyle beraber izlenmelidir. Cerrahiye giden vakalarda operasyon sonrasında iki haftaya kadar beslenme stoplanmalı ve antibiyoterapi başlanmalıdır (92).

b.Cerrahi tedavi: Operasyona karar vermek genelde güçtür. Pnömo-peritoneum cerrahinin uluslararası onaylanmış tek endikasyonudur. Diğer cerrahi kriterleri; klinikte kötüleşme, periton inflamasyonu, batında kızarıklık, kitle, portal venöz gaz, batında serbest hava, genişlemiş barsak ansları, batin grafiğinde asit bulunması, ciddi trombositopeni, ilerlemiş pnömotosis intestinalis olarak saptanmıştır (63, 86, 92, 94).

2.7. Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin %10'undan sorumlu olup prematüre bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (95). Prematürite, hipoksik iskemik hadiseler, formül mama ile beslenme ve anormal bakteriyel kolonizasyona sekonder immünojenik bir yanıt oluşması NEK'in risk faktörleri arasında yer almaktadır. Muhtemelen en tartışmalı risk faktörü ise kan transfüzyonudur (96). İlk olarak aşırı düşük gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda (<28 gebelik haftası), belirgin anemi nedeniyle yapılan eritrosit transfüzyonundan 48 saat sonra transfüzyona bağlı akut barsak hasarı (TRAGI ya da TR-NEK) tanımlanmıştır (97). Transfüzyon ve NEK arasında bir bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın, son yıllarda yapılan metaanalizlerde eritrosit transfüzyonu ve NEK arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (97).

Etkilenen bebeklerin aşırı düşük doğum haftasında doğmuş olması, postnatal 3 ile 4 hafta arasında olmaları ve genellikle NEK'in bilinen diğer risk faktörlerinin (düşük Apgar skoru, umbilikal kateter, hızlı beslenme, düşük kan basıncı ve hiperozmolarite) çözümlenmiş olması TR-NEK'e özgü özelliklerdir (98, 99). Düşük

doğum ağırlığında (<1000 g) ve düşük gebelik haftasındaki (< 28 gebelik haftası) tüm NEK olgularının % 30-50'sini TR-NEK oluşturmaktadır (98, 99). Tüm NEK vakalarıyla karşılaştırıldığında, TR-NEK vakalarında daha fazla cerrahi girişim gerektiği (%60) ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (yaklaşık %50) (100).

Transfüzyon ilişkili barsak hasarının iki vuruş mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İlk vuruş olarak inflamatuvar bir süreç (örneğin sepsis ve hipoksi) bulunmaktayken, ikinci vuruşun (transfüzyon) olumsuz etkileri sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir (101). Bu iki aşamalı mekanizma, hücresel düzeyde, vasküler hasarla sonuçlanmaktadır. Prematüre bebeklerin birçoğunda, doğum sonrası enteral beslenme (özellikle formüla ile), apneik olaylar ve enfeksiyon gibi ilk vuruşu yapan hadiseler bulunmaktadır. Derin anemi oksijenizasyonu azaltarak oksijen ekstraksiyonunu (tüketim/dağıtım oranı) artırır, kalp debisini değiştirir ve oksijen tüketim/dağıtım dengesini yeniden sağlamak için mikrovasküler dolaşımı hipoksik vazodilatasyona daha fazla bağımlı hale getirir (102). Eritrosit transfüzyonu sonucu barsak hasarı 4 ayrı faktörle özetlenebilir (103);

❖ Eritrositlerin fiziksel ve yapısal özellikleri;

- Rulo formasyonu (mikroagregatlar)
- Artan yoğunluk (yapışkanlık)
- Daha katı, daha az deforme olabilme özelliği (kılcal damarlardan geçme zorluğu)
- Yüksek hematokrit nedeniyle artan viskozite (çamurlaşma, düşük kan akımı)
- Eritrositlerin parçalanması ile hemoglobin ve serbest hemoglobine mikropartikülleri oluşumu (Nitrik oksit azalması)
- Serbest membran lipidlerinin varlığı (vazoaktif özellikli lipidler)

❖ Eritrositlerin metabolik özellikleri ve değişken O₂ taşıma kapasitesi;

- Düşük parsiyel O₂ basıncı + düşük 2,3 di-fosfoglisarat (oksijen için daha yüksek afinite, dokulara daha az oksijen salınımı)
- Artan laktat, düşük pH, artmış baz açığı, hiperpotasemi (değişmiş vasküler direnç)
- Düşük ATP (eritrositlerde enerji yetersizliği)

- ❖ Nitrik oksit (NO) tükenmesi nedeniyle artan vazokonstriksiyon eğilimi;
 - Depolama esnasında NO, S-Nitrozile hemoglobin düzeyleri azalır.
 - Eritrositlerin P50 değerinde sola kayma ve pH değerlerinde düşme meydana gelir
 - P50 kayması, nitrit substratını oksijen-hemoglobin yoluyla sindirerek nitrata dönüştürür.
 - Serbest Hemoglobin, NO için eritrosit hemoglobininin 100 ila 1000 kat daha yüksek afiniteye sahiptir.
- ❖ Humoral faktörler ile konak vs greft reaksiyonları ve inflamatuvar mediatörler;
 - Haplotip antikorları (ikinci gebelikte anti-HLA) salınır
 - CMV ve lökositleri uzaklaştırmak için yapılan filtreleme sırasında lökositlerden sitokinler salınır
 - Hümorale faktörlerden kaynaklanan trombosit aktive edici faktörde reaktif artış olur
 - Hümorale faktörler aracılığıyla endotel reseptörlerinin aktivasyonu olur
 - T-antijen maruziyeti nedeniyle greft ya da konak reaksiyonları olabilir.

TR-NEK vakalarının çoğu, aşırı düşük gebelik haftasında doğup, postnatal yaşı büyük olan ve diğer risk faktörleri bakımından NEK için düşük riskli olan bebeklerde derin anemi esnasında görülmektedir. Bu, hem anemi hem düşük oksijen düzeyi hem de eritrosit saklama özelliklerini kapsayan öncül bir patofizyolojik sürecin bulunduğunu güçlü şekilde desteklemektedir (104). Düşük gebelik haftasında doğan bebeklerde eritrosit transfüzyonu tek başına bir risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir.

Yenidoğanda derin anemiye karşı fizyolojik yanıt mekanizmaları; kardiyak outputun artması, oksijen ekstraksiyonunun artması ve eritropoietin seviyelerinin yükselmesidir. Hematokrit yaklaşık %28'in altına düştüğünde bu yanıt belirginleşir (105). Gebelik haftası düşük olan bebeklerde, belirgin anemiye (hematokrit <%28) bağlı doku oksijenlenmesinde sorun ve beraberinde oksijen tüketimini artıran enteral beslenme gibi etkenler sonucu barsaklardaki mikrovasküler hasar hızlanmaktadır. Eritrosit saklama işlemleriyle ilgili faktörler diğer etkenlerle birlikte (viskozite artışı,

lipid mikro-parçacıkları ve nitrik oksit oluşumunun bozulması) ani iskei, mukoza bariyer disfonksiyonu ve bunun sonucunda bakteriyel translokasyona yol açarak mukoza epitel tabakasının fiziksel bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanır (106).

Anemik bir yenidoğanda enteral yolla beslenme esnasında, mezenterik damarlardaki vazodilatasyon ile birlikte düşük eritrosit kütlesi nedeniyle oksijen ekstraksiyonu yükselir (107). Enteral beslenme sonrası intestinal sistemde kasılmanın artması, mukozal suyun lümene taşınması ve sindirim fonksiyonlarının artması nedeniyle oksijen kullanımı arttığından (sürekli ya da bolus); oksijen üretimindeki düşüklük, doku iskemisi için potansiyel bir risk faktörü olur. Barsak uzunluğunun fetusta gebeliğin son 10 haftasında iki katına çıkması sonrası, hızlı anjiyogenez içerisinde olan hassas damarsal yapılar, NEK oluşumuna ek katkıda bulunurlar. Bu durum NEK'in neden en sık postkonsepsiyonel 31 ile 32 hafta arasında görüldüğünü açıklamaktadır (108).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen 34 gebelik haftası ve altında doğan bebeklerin dahil edildiği bilgisayar tabanlı randomize retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2016- Ocak 2019 tarihleri arasında takibe alınan 34. gebelik haftası öncesi doğan eritrosit transfüzyonu yapılan olgulara ait dosyalar retrospektif olarak incelendi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi SÜTF Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 08.05.2019 tarihli 2019/05 sayılı, 2019/98 protokol numarasıyla etik kurul onayı alındı.

3.4. Çalışma Kapsamına Alınan Bebeklerin Özellikleri

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmekte olan ve ünitenin transfüzyon protokolü doğrultusunda, sorumlu konsültan doktor tarafından eritrosit transfüzyon kararı alınan;

1. Hemodinamik olarak stabil ve transfüzyon ihtiyacı olan 34 gebelik haftası ve altında doğan prematüre bebekler
2. Transfüzyon kararı alındığında aralıklı olarak enteral yolla en az 30 ml/kg/gün beslenmekte olan prematüre bebekler
3. Postnatal 14. gün ve sonrasında transfüzyon yapılan bebekler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5. Çalışma Kapsamına Alınmayan Bebeklerin Özellikleri

1. Transfüzyon öncesinde NEK, intestinal perforasyon, atrezi gibi gastrointestinal problemleri ve anomalileri olan prematüre bebekler
2. Enteral beslenme miktarı <30 ml/kg/gün beslenen prematüre bebekler
3. Doğumsal ya da kromozomal anomalisi olanlar ya da yaşam beklentisi düşük olan bebekler

3.6. Olguların Gruplara Ayrılması

Hastalar transfüzyon esnasındaki beslenme şekillerine göre üç farklı gruba ayrıldı.

Grup 1: Eritrosit transfüzyonu esnasında beslenmenin tamamen kesildiği grup.

Grup 2: Eritrosit transfüzyonu esnasında beslenmenin %50 azaltıldığı grup.

Grup 3: Transfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında beslenmenin kesilmeyip, aynı şekilde devam edildiği grup.

3.7. Tanımlar

Minimal Enteral Beslenme: Premature bebeklerde en fazla 5-7 gün sürecek şekilde 10-20 ml/kg/gün anne sütü ya da anne sütü sağlanamadığında preterm formül mamayla beslenmedir. Ünitemizde anne sütü için 24 saat süre ile beklenmekte ve formülaya ilk 24 saatte başlanmamaktadır.

Tam Enteral Beslenme: Prematüre bebeğin büyümesi için gerekli enerji ve protein alımını sağlayan miktar olan 150-180 ml/kg/gün ile enteral yoldan beslenmedir.

Beslenme İntoleransı (Bİ): Batın distansiyonu, kusma, rezidülerde artış (5ml/kg/gün veya bir önce verilen öğünün %50'sinden fazlasının geri alınması) ve renk değişikliği (koyu safra veya kan içeren) ve/veya batında hassasiyet olmakla birlikte anormal radyolojik bulgulara rastlanmaması durumudur.

Transfüzyon İlişkili NEK (TR-NEK): Eritrosit transfüzyonu sonrası 48 saat içinde Evre 1A ve daha ileri NEK tanısı konulan bebekler olarak tanımlandı. Transfüzyon sonrası 2 hafta içerisinde NEK gelişen bebekler de ayrıca kaydedildi.

3.8. Verilerin Elde Edilmesi

3.8.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin doğum haftası, cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum şekli, antenatal steroid kullanımı, annede hastalık varlığı, minimal enteral beslenmeye başlama günü, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı, bebeğin transfüzyon öncesindeki beslenme şekli (formula ve/veya anne sütü), transfüzyon sayısı, transfüzyonun yapıldığı postnatal yaş, transfüzyon volümü, transfüzyon kararı verildiğindeki hematokrit değerleri, solunum desteği alıp almadıkları (noninvaziv/invaziv) ve transfüzyon öncesinde (doğumdan itibaren), sırasında ve sonrasında beslenme intoleransı (BI: kanlı veya safralı rezidü, rezidü miktarında artış, kusma, batın distansiyonu) / NEK varlığı ve evresi, NEK gelişenlerde tedavi şekli (medikal/cerrahi), hastaların taburculuk durumu ile ilgili bilgiler hastaların yenidoğan epikrizleri ve dosyalarından elde edildi.

3.8.2. Transfüzyon Verilerinin Elde Edilmesi

Eritrosit transfüzyonundan önce olguların hematokrit değerleri, transfüzyon hacmi, süresi, toplam eritrosit transfüzyon sayısı ve aynı zamanda transfüzyon sırasındaki enteral beslenme durumu yenidoğan epikriz ve dosya kayıtlarından elde edildi. Ünitemizde kısıtlı transfüzyon politikası uygulanmakta olup eritrosit süspansiyonunun hacmi konsültan doktorun kararına göre 10-20 ml/kg/gün olarak belirlenmiş ve tüm transfüzyonlar dört saatlik infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

3.8.3. Beslenme İntoleransı ve NEK Verilerinin Toplanması

Transfüzyon öncesinde, esnasında, transfüzyon sonrası 48 saat ve 2 haftalık süreçte tüm bebekler, NEK ve beslenme intoleransı ile ilgili tüm bulgular açısından tarandı. 48 saat içinde nekrotizan enterokolit tanısı konan olgular “Transfüzyon İlişkili NEK” olarak kaydedildi. NEK tanısı Bell'in Evreleme kriterlerine göre yapıldı (tablo

2.7) (68). Transüzyonu takiben 48 saat içinde gelişen evre 1A NEK ve üzeri TR-NEK olarak tanımlandı. Transfüzyon sonrası 2 hafta içerisindeki NEK vakaları da ayrıca not edildi.

3.9. İstatistiksel Analiz

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar SPSS 21.0 paket programı aracılığı ile elde edilmiştir. Çalışma toplamda 83 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir. Demografik verilere ilişkin frekans ve yüzdesel dağılımları incelenmiştir.

Uygulanması planlanan testlerin parametrik olup olmadığını saptamak için bazı işlemler yapılmıştır. Verilerde dağılımın uygunluğu açısından Kolmogrov-Smirnov testine başvurulup daha sonra varyans homojenliği açısından Levene testi yapılmıştır. Varsayımların ikisini de karşılayan değişkenlere parametrik test karşılamayanlara da non-parametrik test uygulanacaktır. Grupların ortalamaları arasında fark araştırılırken Mann-Whitney-U veya bağımsız iki örneklem t-testi'ne başvurulmuştur. Grup sayısı ikiden fazlaysa ortalamalar arasında fark araştırılırken ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis-H testine başvurulmuştur. Gruplar arasında farklılık saptandığında karşılaştırma için Posthoc testlerinden Tukey testi veya ikişer ikişer Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin ilişkilerinin irdelenmesi için Ki Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Bebeklerin Demografik Verileri

Ocak 2016 - Ocak 2019 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, gebelik haftası 34 hafta ve altında toplam 83 bebek alındı. Bebeklerin demografik özellikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Olguların bazı temel özelliklerine ilişkin sonuçlar incelendiğinde gebelik haftası ilişkin ortalamanın 27,0928, standart sapmasının 1,9802, minimum 23,30 ve maksimum 33 olduğu tespit edilmiştir. Doğum ağırlığına ilişkin ortalamanın 1013,1928, standart sapmasının 311,1559, minimum 535 ve maksimum 2130 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özellikleri-1

	n=83	
	Ortalama	Std. Sapma
Doğum Ağırlığı	1013,19	311,15
Gebelik Haftası	27,09	1,98
Apgar 1.dakika	4,96	1,22
Apgar 5.dakika	7,13	1,33

Olgulardan 46'sı (%55,4) erkek, 37'si (%44,6) kızken, 11 olgunun (%13,3) doğum şekli Normal spontan vajinal yol (NSVY) iken, 72 olgunun (%86,7) doğum şekli sezaryen (C/S) olarak tespit edilmiştir. 53 (%63,9) olguda annede hastalık görülmemişken, 16'sında (%19,3) preeklampsi, 3'ünde (%3,6) korioamniyonit, 3'ünde (%3,6) diyabet ve 8'inde (%9,6) erken membran rüptürü saptanmıştır. Antenatal steroid 19 olguda (%22,9) tek doz uygulanmışken, 32'sinde (%38,6) iki doz uygulanıp kalan 32'sinde (%38,6) uygulanma dozu bilinmemektedir. Olgular taburculuk durumuna göre değerlendirildiğinde 12 olgu (%14,5) NEK dışı bir nedenle ex olurken, 5 olgu (%6) NEK nedeniyle ex olmuştur, 66 olgu (%79,5) taburcu edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özellikleri-2

Değişken	n	%
Cinsiyet		
Erkek	46	55,4
Kız	37	44,6
Doğum Şekli		
NSVY	11	13,3
C/S	72	86,7
Annede hastalık öyküsü		
Yok	53	63,9
Preeklampsi	16	19,3
Koriamniyonit	3	3,6
Diabet	3	3,6
Erken membran rüptürü	8	9,6
Antenatal Steroid		
Tek doz	19	22,9
İki doz	32	38,6
Yok veya bilinmiyor	32	38,6
Taburculuk durumu		
Nek dışı bir nedenle ex	12	14,5
Nek nedeniyle ex	5	6,0
Taburcu	66	79,5

Olgular transfüzyon verileri açısından değerlendirildiğinde, beslenme şekli bakımından 44 olgu (%53) transfüzyon öncesi anne sütü ile beslenirken 39'u (%47) formula ile beslenmektedir. Transfüzyon sayıları değerlendirildiğinde; transfüzyon sayısı 1 olan 48 (%57,8), 2 olan 16 (%19,3), 3 olan 9 (%10,8), 4 olan 6 (%7,2), 5 olan 3 (%3,6) ve 8 olan 1 (%1,2) olgu tespit edilmiştir. Transfüzyon volümleri bakımından değerlendirildiğinde; 10 cc/kg'dan 9 (10,8), 15 cc/kg'dan 65(%78,3) ve 20 cc/kg'dan 9 (%10,8) olgu transfüzyon almıştır. Transfüzyon esnasında solunum desteği alma durumuna göre değerlendirildiğinde invaziv destek alan 16 (%19,3), noninvaziv 47 (%56,6) ve solunum desteği almayan 20 (%24,1) olgu bulunmaktadır. Olgular transfüzyon esnasında beslenme durumuna göre 32 olgu (%38,6) beslenmenin devam edildiği grup, 38 olgu (%45,8) beslenmenin kesildiği grup ve 13 olgu (%15,7) beslenmenin yarıya düştüğü grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olguların Transfüzyon Verileri

Transfüzyon Öncesi Beslenme Şekli		
	n	%
Anne sütü	44	53,0
Formula	39	47,0
Transfüzyon Sayısı		
1	48	57,8
2	16	19,3
3	9	10,8
4	6	7,2
5	3	3,6
8	1	1,2
Transfüzyon Volümü		
10 cc/kg	9	10,8
15 cc/kg	65	78,3
20 cc/kg	9	10,8
Transfüzyon esnasında solunum desteği alma durumu		
İnvaziv	16	19,3
Noninvaziv	47	56,6
Yok	20	24,1
Transfüzyon esnasında beslenme durumu		
Beslenmenin devam edildiği grup (BDEG)	32	38,6
Beslenmenin kesildiği grup (BKG)	38	45,8
Beslenmenin yarıya düşüldüğü grup (BYDG)	13	15,7

Tablo 4.4. Tam beslenmeye geçiş zamanı ortalamasının annedeki hastalığa göre kıyaslanması

Annede hastalık	n	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği (p-değeri)
Yok	53	14,90	9,42	
Preeklampsi	16	15,68	8,02	
Korioamniyonit	3	14,33	4,93	0,023*
Diabet	3	14,66	5,13	(0,999)
Erken membran rüptürü	8	14,87	6,03	
Toplam	83	15,02	8,51	

*: Kruskal Wallis

Tam beslenmeye geçiş zamanının annedeki hastalık açısından karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Tam beslenmeye geçiş zamanının annedeki hastalığa göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir(p-değeri=0,999>0,05). En uzun sürecin ise preeklampitik anne bebeklerinde olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Tam beslenmeye geçiş zamanı ortalamasının antenatal steroide göre kıyaslanması

Antenatal steroid	n	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği (p-değeri)
Tek doz	19	15,47	9,09	
2 doz	32	13,03	7,01	2,066*
Yok veya bilinmiyor	32	16,75	9,34	(0,356)
Toplam	83	15,02	8,51	

*: Kruskal Wallis

Tam beslenmeye geçiş zamanının antenatal steroid açısından karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Tam beslenmeye geçiş zamanının antenatal steroide göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir (p-değeri=0,356>0,05). 2 doz steroid uygulanan vakaların istatistiksel anlamı olmasa da tam beslenmeye geçiş sürecinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Transfüzyon esnasında beslenme durumuna göre 32 olgu (%38,6) beslenmenin devam edildiği grup, 38 olgu (%45,8) beslenmenin kesildiği grup ve 13 olgu (%15,7) beslenmenin yarıya düşüldüğü grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Cinsiyet, doğum şekli, gebelik haftası açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p-değeri>0,05). Ayrıca doğum ağırlığı, gebelik haftası, Apgar 1.dakika ve Apgar 5.dakika ortalamaları açısından da yine grupların birbiriyle istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık göstermediği saptanmıştır (p-değeri>0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Grupların Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Değişken		BDEG (n=32)	BKG (n=38)	BYDG (n=13)	Test İstatistiği (p-değeri)
Cinsiyet n (%)	Erkek	18(39,1)	21(45,7)	7(15,2)	0,022 ¹
	Kız	14(37,8)	17(45,9)	6(16,2)	(0,989)
Doğum Şekli n (%)	NSVY	3(27,3)	7(63,9)	1(9,1)	1,651 ¹
	C/S	29(40,3)	31(43,1)	12(16,7)	(0,438)
Doğum Ağırlığı (Ortalama ± Std. Sap.)		1014±336	982±314	1002±234	0,715 ² (0,492)
Gebelik Haftası (Ortalama ± Std. Sap.)		26,96±1,84	26,90±2,05	27,94±1,98	1,455 ² (0,240)
Gebelik Haftası n (%)	<30	30(40,0)	34(45,3)	11(14,7)	0,949 ¹ (0,622)
	>30	2(25,0)	4(50,0)	2(25,0)	
Apgar 1.dakika (Ortalama ± Std. Sap.)		4,93±1,10	4,81 ±1,22	5,46±1,45	3,411 ³ (0,182)
Apgar 5.dakika (Ortalama ± Std. Sap.)		7,06±1,26	6,97 ±1,34	7,76±1,36	5,023 ³ (0,081)

1: Ki-Kare testi, 2: Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), 3: Kruskal Wallis testi

BDEG: Beslenmenin devam edildiği grup, BKG: Beslenmenin kesildiği grup,

BYDG: Beslenmenin yarıya düştüğü grup, Std. Sap.: Standart Sapma

4.2. Beslenme İntoleransı ve NEK Gelişimi Verileri

Olgular beslenme intoleransı ve NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde; 41'inde (%49,4) transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı var iken, 42'sinde (%50,6) transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı olmadığı görülmüştür. Olguların sadece 6'sında (%7,2) transfüzyon sırasında beslenme intoleransı gelişmiştir. 46'sında (%44,4) transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı var iken, 37'sinde (%44,6) transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı olmadığı görülmüştür. NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde 7 olguda (%8,4) transfüzyon sonrası ilk 48 saat içinde NEK gelişip bunlar TR-NEK olarak adlandırılmış, 17 olguda (%20,5) transfüzyon sonrası 2 hafta içinde NEK gelişmiştir, 59 olguda ise (%71,1) transfüzyon sonrası NEK gelişimi meydana gelmemiştir. NEK gelişen 24 vakada evrelere bakıldığında 17'sinde

(%20,5) evre 1a, 2'sinde (%2,4) evre 2a, 2'sinde (%2,4) evre 3a ve 3'ünde (%3,6) evre 3b NEK saptanmıştır. Bu olguların 19'una (%22,9) medikal 5'ine de (%6) cerrahi NEK tedavisi uygulanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Olguların Beslenme İntoleransı ve NEK Gelişimi Verileri

Transfüzyon esnasında beslenme durumu		
	n	%
Beslenmenin devam edildiği grup	32	38,6
Beslenmenin kesildiği grup	38	45,8
Beslenmenin yarıya düşüldüğü grup	13	15,7
Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı		
Var	41	49,4
Yok	42	50,6
Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı		
Var	6	7,2
Yok	77	92,8
Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı		
Var	46	55,4
Yok	37	44,6
Transfüzyon sonrası NEK gelişimi		
İlk 48 saat içinde	7	8,4
2 hafta içinde	17	20,5
Yok	59	71,1
NEK evre		
Yok	59	71,1
1a	17	20,5
2a	2	2,4
3a	2	2,4
3b	3	3,6
NEK tedavisi		
Yok	59	71,1
Medikal	19	22,9
Cerrahi gerekenler	5	6,0
Taburculuk durumu		
Nek dışı bir nedenle ex	12	14,5
Nek nedeniyle ex	5	6,0
Taburcu	66	79,5

Tablo 4.8. Transfüzyon esnasında beslenme durumu ile transfüzyon sırasında beslenme intoleransının kıyaslanması

Transfüzyon Sırasında Beslenme İntoleransı		BDEG	BKG	BYDG	Toplam
Var	n	3	2	1	6
	%	50,0	33,3	16,7	100,0
Yok	n	29	36	12	77
	%	37,7	46,8	15,6	100,0
Toplam	n	32	38	13	83
	%	38,6	45,8	15,7	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı açısından grupların birbiriyle istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Ki-Kare=0,443 p-değeri=0,801).

Tablo 4.9. Transfüzyon esnasında beslenme durumu ile transfüzyon sonrasında beslenme intoleransının kıyaslanması

Transfüzyon Sonrasında Beslenme İntoleransı		BDEG	BKG	BYDG	Toplam
Var	n	21	21	4	46
	%	45,7	45,7	8,7	100,0%
Yok	n	11	17	9	37
	%	29,7	45,9	24,3	100,0
Toplam	n	32	38	13	83
	%	38,6	45,8	15,7	100,0

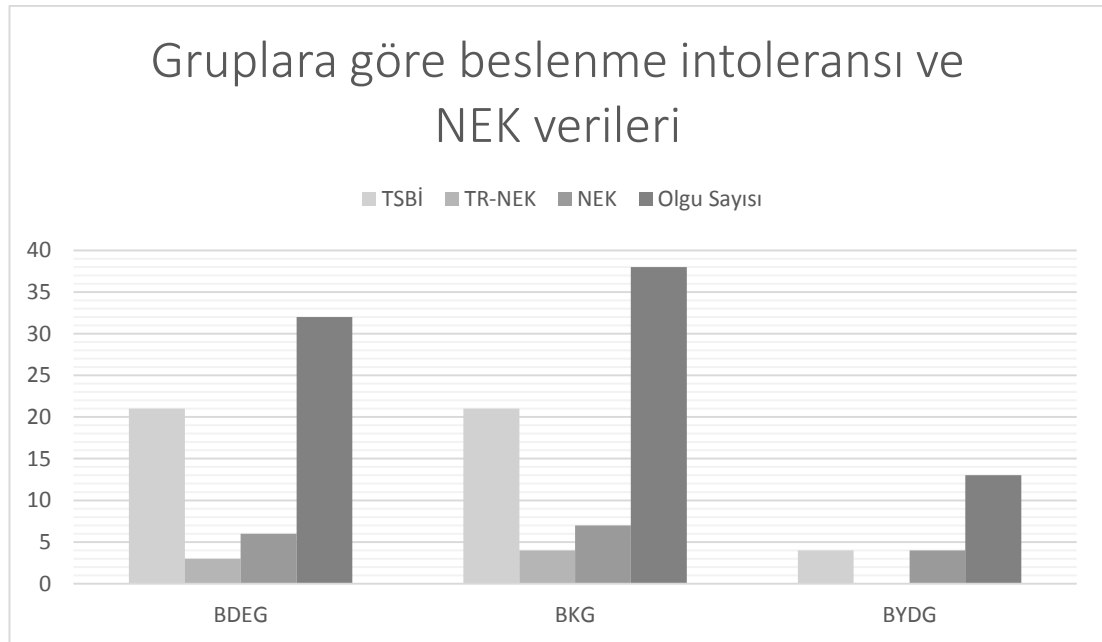
Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı açısından grupların birbiriyle istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Ki-Kare=4,547 p-değeri=0,103). Ancak beslenmenin devam edildiği grupta beslenme intoleransı gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.10. Transfüzyon esnasında beslenme durumu ile transfüzyon sonrası NEK gelişiminin kıyaslanması

Transfüzyon Sonrası NEK Gelişimi		BDEG	BKG	BYDG	Toplam
İlk 48 saat	n	3	4	0	7
	%	42,9	57,1	0,0	100,0
2 hafta içinde	n	6	7	4	17
	%	35,3	41,2	23,5	100,0
Yok	n	23	27	9	59
	%	39,0	45,8	15,3	100,0
Toplam	n	32	38	13	83
	%	38,6	45,8	15,7	100,0

Transfüzyon sonrası NEK gelişimi açısından grupların birbiriyle istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Ki-Kare=2,134 p-değeri=0,711).

Şekil 4.1. Gruplara göre beslenme intoleransı ve NEK verileri



4.2.1. Transfüzyon Öncesi Beslenme İntoleransı İle İlgili Veriler

Tablo 4.11. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile doğum şeklinin kıyaslanması

		NSVY	C/S	Toplam
Var	n	3	38	41
	%	7,3	92,7	100,0
Yok	n	8	34	42
	%	19,0	81,0	100,0
Toplam	n	11	72	83
	%	13,3	86,7	100,0

Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile doğum şekli arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık saptanmamıştır (Ki-Kare=2,483 p-değeri=0,115).

Tablo 4.12. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

		Anne sütü	Formula	Toplam
Var	n	21	20	41
	%	51,2	48,8	100,0
Yok	n	23	19	42
	%	54,8	45,2	100,0
Toplam	n	44	39	83
	%	53,0	57,0	100,0

Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransının transfüzyon öncesi beslenme şekliyle istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Ki-Kare=0,105 p-değeri=0,746).

Tablo 4.13. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile MEB başlama gününün kıyaslanması

		1	2	3	7	Toplam
Var	n	27	12	1	1	41
	%	65,9	29,3	2,4	2,4	100,0
Yok	n	24	15	3	0	42
	%	57,1	35,7	7,1	0,0	100,0
Toplam	n	51	27	4	1	83
	%	61,4	32,5	4,8	1,2	100,0

Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile MEB başlama günü arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık saptanmamıştır (Ki-Kare=2,498 p-değeri=0,476).

Tablo 4.14. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile annedeki hastalığın kıyaslanması

		Yok	Preeklampsi	Korioamniyonit	Diyabet	Erken membran rüptürü	Toplam
Var	n	24	9	1	2	5	41
	%	58,5	22,0	2,4	4,9	12,2	100,0
Yok	n	29	7	2	1	3	42
	%	69,0	16,7	4,8	2,4	7,1	100,0
Toplam	n	53	16	3	3	8	83
	%	63,9	19,3	3,6	3,6	9,6	100,0

Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransının annedeki hastalıkla istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Ki-Kare=1,877 p-değeri=0,758).

Tablo 4.15. Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile antenatal steroid kıyaslanması

		Tek doz	İki doz	Yok veya bilinmiyor	Toplam
Var	n	9	14	18	41
	%	22,0	34,1	43,9	100,0
Yok	n	10	18	14	42
	%	23,8	42,9	33,3	100,0
Toplam	n	19	32	32	83
	%	22,9	38,6	38,6	100,0

Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile antenatal steroid dozu arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık saptanmamıştır (Ki-Kare=1,041 p-değeri=0,594).

Tablo 4.16. Apgar 1. dakika ve Apgar 5. dakika ortalamasının transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı açısından kıyaslanması

		Transfüzyon Öncesinde Beslenme İntoleransı	N	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği (p-değeri)
Apgar 1.dakika	Var		41	3,8750	1,2041	651,000 ¹
	Yok		42	5,0213	1,0731	(0,048)
Apgar 5.dakika	Var		41	6,0000	1,6329	759,000 ¹
	Yok		42	7,2340	1,1461	(0,338)

1: Mann Whitney U testi

Apgar 1.dakika ortalamasının transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile ilişkisi olup olmadığını incelemek için Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Test sonucunda transfüzyon öncesinde beslenme intoleransının apgar 1.dakika ortalamasına göre istatistiki açıdan anlamı olan bir farklılık gösterdiği saptanmıştır (p-değeri=0,048<0,05). Transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı olmayanlarda apgar 1.dakikada daha yüksek bulunmuştur. Apgar 5.dakika ortalamasının transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı ile ilişkisi olup olmadığını incelemek için Mann-

Whitney-U testi uygulanmıştır. Sonuçta apgar 5.dakika ortalamasıyla transfüzyon öncesinde beslenme intoleransı arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır ($p\text{-değeri}=0,338>0,05$).

4.2.2. Transfüzyon Esnasında Beslenme İntoleransı İle İlgili Veriler

Tablo 4.17. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile cinsiyetin kıyaslanması

		Erkek	Kız	Toplam
Var	n	4	2	6
	%	66,7	33,3	100,0
Yok	n	42	35	77
	%	54,5	45,5	100,0
Toplam	n	46	37	83
	%	55,4	44,6	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile cinsiyet arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,331 $p\text{-değeri}=0,565$).

Tablo 4.18. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile doğum şeklinin kıyaslanması

		Nsvy	C/s	Toplam
Var	n	0	6	6
	%	0,0	100,0	100,0
Yok	n	11	66	77
	%	14,3	85,7	100,0
Toplam	n	11	72	83
	%	13,3	86,7	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile doğum şekli arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,988 $p\text{-değeri}=0,320$).

Tablo 4.19. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

		Anne sütü	Formula	Toplam
Var	n	3	3	6
	%	50,0	50,0	100,0
Yok	n	41	36	77
	%	53,2	46,8	100,0
Toplam	n	44	39	83
	%	53,0	57,0	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şekli arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,024 p-değeri=0,878).

Tablo 4.20. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon volümünün kıyaslanması

		10 cc/kg	15 cc/kg	20 cc/kg	Toplam
Var	n	1	4	1	6
	%	16,7	66,7	16,7	100,0
Yok	n	8	61	8	42
	%	10,4	79,2	10,4	100,0
Toplam	n	9	65	9	83
	%	10,8	78,3	10,8	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon volümü arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,517 p-değeri=0,772).

Tablo 4.21. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile HTC'nin kıyaslanması

		<24	>24	Toplam
Var	n	2	4	6
	%	33,3	66,7	100,0
Yok	n	37	40	77
	%	48,1	51,9	100,0
Toplam	n	39	44	83
	%	47,0	53,0	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile HTC arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,484 p-değeri=0,487).

Tablo 4.22. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile gebelik haftasının kıyaslanması

		<30 hafta	>30 hafta	Toplam
Var	n	6	0	6
	%	100,0	0,0	100,0
Yok	n	69	8	77
	%	89,6	10,4	100,0
Toplam	n	75	8	83
	%	90,4	9,6	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile gebelik haftası arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,690 p-değeri=0,406).

Tablo 4.23. Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon esnasında solunum desteği kıyaslanması

		İnvaziv	Noninvaziv	Yok	Toplam
Var	n	1	4	1	41
	%	16,7	66,7	16,7	100,0
Yok	n	15	43	19	77
	%	19,5	55,8	24,7	100,0
Toplam	n	16	47	20	83
	%	19,3	56,6	24,1	100,0

Transfüzyon sırasında beslenme intoleransı ile transfüzyon esnasında solunum desteği arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,286 p-değeri=0,867).

4.2.3. Transfüzyon Sonrasında Beslenme İntoleransı İle İlgili Veriler

Tablo 4.24. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile cinsiyetin kıyaslanması

		Erkek	Kız	Toplam
Var	n	28	18	46
	%	60,9	39,1	100,0
Yok	n	18	19	37
	%	46,6	51,4	100,0
Toplam	n	46	37	83
	%	55,4	44,6	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile cinsiyet arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,331 p-değeri=0,565).

Tablo 4.25. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile doğum şeklinin kıyaslanması

		Nsvy	C/s	Toplam
Var	n	3	43	46
	%	6,5	93,5	100,0
Yok	n	8	29	37
	%	21,6	78,4	100,0
Toplam	n	11	72	83
	%	13,3	86,7	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile doğum şekli arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmıştır (Ki-Kare=4,067 p-değeri=0,044). Nsvy ile doğanlarda transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı c/s olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur.

Tablo 4.26. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

		Anne sütü	Formula	Toplam
Var	n	25	21	46
	%	54,3	45,7	100,0
Yok	n	19	19	37
	%	51,4	48,6	100,0
Toplam	n	44	39	83
	%	53,0	57,0	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon öncesi beslenme şekli arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,074 p-değeri=0,786).

Tablo 4.27. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon volümünün kıyaslanması

		10 cc/kg	15 cc/kg	20 cc/kg	Toplam
Var	n	6	33	7	46
	%	13,0	71,7	15,2	100,0
Yok	n	3	32	2	37
	%	8,1	86,5	5,4	100,0
Toplam	n	9	65	9	83
	%	10,8	78,3	10,8	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon volümü arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=2,851 p-değeri=0,240).

Tablo 4.28. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile HTC'nin kıyaslanması

		<24	>24	Toplam
Var	n	17	29	46
	%	37,0	63,0	100,0
Yok	n	22	15	37
	%	59,5	40,5	100,0
Toplam	n	39	44	83
	%	47,0	53,0	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile Htc değeri arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmıştır (Ki-Kare=4,169 p-değeri=0,041). Htc değeri 24'ten küçük olan olgularda transfüzyon sonrasında beslenme intoleransına htc değeri 24'ten büyük olan olgulara göre daha az rastlanmıştır.

Tablo 4.29. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile gebelik haftasının kıyaslanması

		<30 hafta	>30 hafta	Toplam
Var	n	43	3	46
	%	93,5	6,5	100,0
Yok	n	32	5	37
	%	86,5	13,5	100,0
Toplam	n	75	8	83
	%	90,4	9,6	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile gebelik haftası arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=1,151 p-değeri=0,283).

Tablo 4.30. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon esnasında solunum desteğinin kıyaslanması

		İnvaziv	Noninvaziv	Yok	Toplam
Var	n	14	28	4	46
	%	30,4	60,9	8,7	100,0
Yok	n	2	19	16	37
	%	5,4	51,4	43,2	100,0
Toplam	n	16	47	20	83
	%	19,3	56,6	24,1	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile transfüzyon esnasında solunum desteği arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmıştır (Ki-Kare=17,149 p-değeri=0,000). İnvaziv ve noninvaziv solunum desteği alan olgularda transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı solunum desteği almayan olgulara göre daha sık saptanmıştır.

Tablo 4.31. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile MEB başlama gününün kıyaslanması

		1	2	3	7	Toplam
Var	n	30	14	1	1	46
	%	65,2	30,4	2,2	2,2	100,0
Yok	n	21	13	3	0	37
	%	61,4	32,5	4,8	0,0	100,0
Toplam	n	51	27	4	1	83
	%	61,4	32,5	4,8	1,2	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile MEB başlama günü arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=2,681 p-değeri=0,443).

Tablo 4.32. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile annedeki hastalığın kıyaslanması

		Yok	Preeklampsi	Korioamniyonit	Diyabet	Erken membran rüptürü	Toplam
Var	n	27	10	1	2	6	46
	%	58,7	21,7	2,2	4,3	13,0	100,0
Yok	n	26	6	2	1	2	37
	%	70,3	16,2	5,4	2,7	5,4	100,0
Toplam	n	53	16	3	3	8	83
	%	63,9	19,3	3,6	3,6	9,6	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile annedeki hastalık arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=2,742 p-değeri=0,602).

Tablo 4.33. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile antenatal steroid kıyaslanması

		Tek doz	İki doz	Yok veya bilinmiyor	Toplam
Var	n	12	20	14	46
	%	26,1	43,5	30,4	100,0
Yok	n	7	12	18	37
	%	18,9	32,4	48,6	100,0
Toplam	n	19	32	32	83
	%	22,9	38,6	38,6	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile antenatal steroid arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=2,874 p-değeri=0,238).

Tablo 4.34. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile doğum ağırlığının kıyaslanması

		<1000 gr	>1000 gr	Toplam
Var	n	30	16	46
	%	65,2	34,8	100,0
Yok	n	15	22	37
	%	40,5	59,5	100,0
Toplam	n	45	38	83
	%	54,2	45,8	100,0

Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile doğum ağırlığı arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmıştır (Ki-Kare=5,031 p-değeri=0,025). Doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı doğum ağırlığı >1000 gr olanlara kıyasla daha sık olarak saptanmıştır.

Tablo 4.35. Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransının Apgar 1. dakika ve Apgar 5. dakika ortalamasına göre kıyaslanması

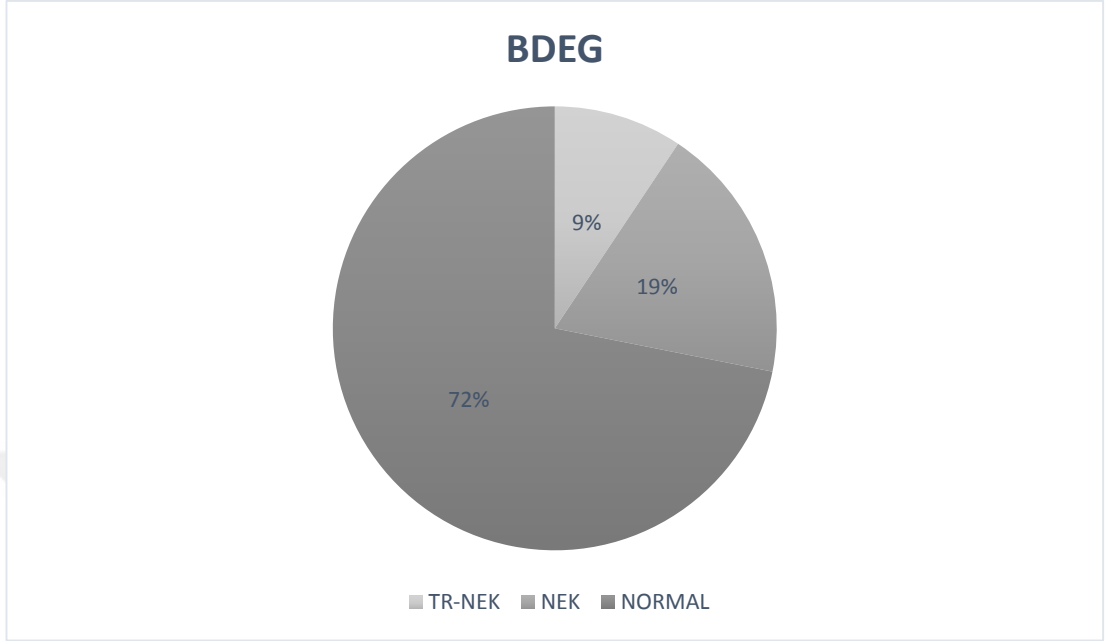
Transfüzyon sonrasında Beslenme İntoleransı		N	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği (p-değeri)
Apgar 1. dakika	Var	46	4,52	1,04	449,500 ¹
	Yok	37	5,51	1,21	(0,000)
Apgar 5. dakika	Var	46	6,76	1,15	487,500 ¹
	Yok	37	7,59	1,40	(0,001)

1: Mann Whitney U testi

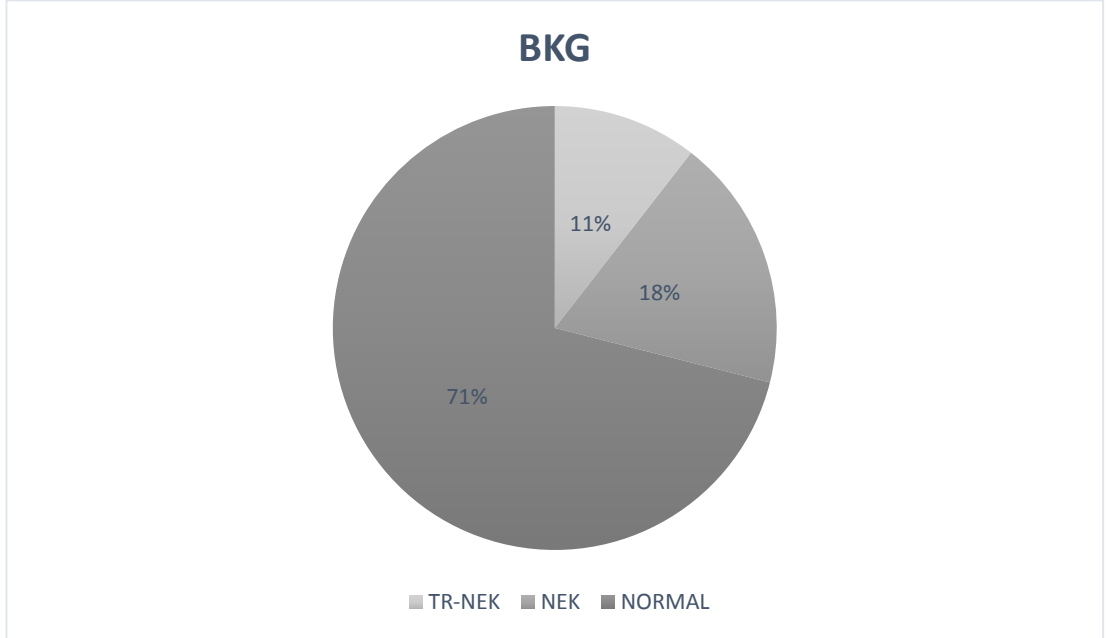
Apgar 1. dakika ortalamasının transfüzyon sonrasında beslenme intoleransını etkileyip etkilemediğini incelemek için Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Sonuçta transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile Apgar 1. dakika arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmıştır ($p\text{-değeri}=0,000<0,05$). Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı olmayanlarda Apgar 1. dakikada daha yüksek bulunmuştur. Apgar 5. dakika ortalamasının transfüzyon sonrasında beslenme intoleransını etkileyip etkilemediğini incelemek için Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Sonuçta transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı ile Apgar 5. dakika ortalaması arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmıştır ($p\text{-değeri}=0,001<0,05$). Transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı olmayanlarda Apgar 5. dakikada daha yüksek bulunmuştur.

4.2.4. Transfüzyon Sonrasında NEK Gelişimi İle İlgili Veriler

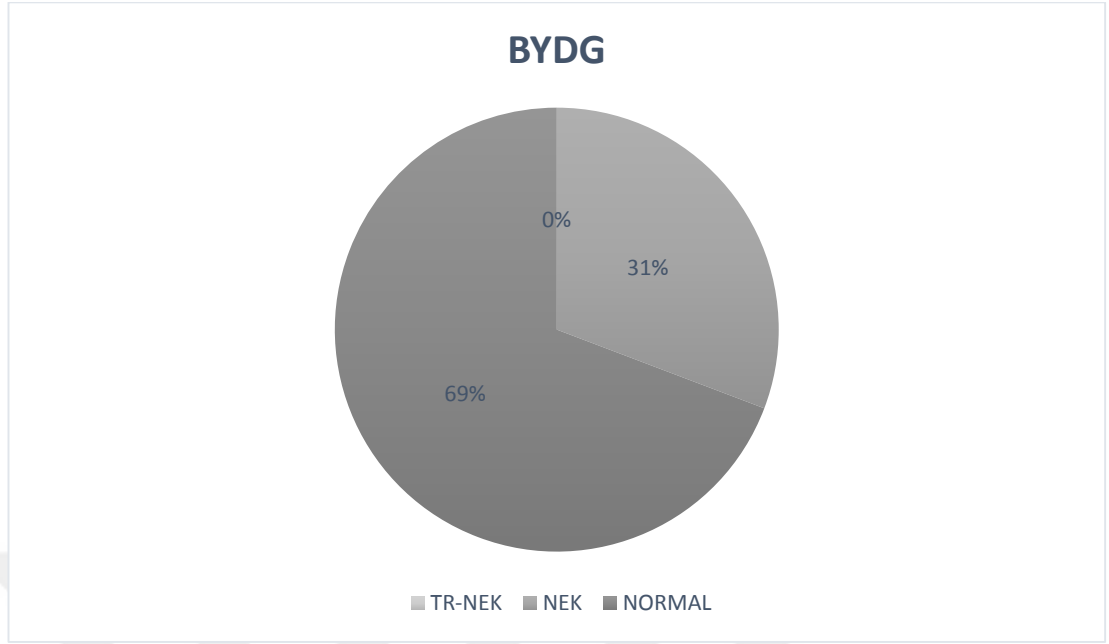
Şekil 4.2. Beslenme devam edilen grupta NEK gelişimi



Şekil 4.3. Beslenme kesilen grupta NEK gelişimi



Şekil 4.4. Beslenme yarıya düşülen grupta NEK gelişimi



Transfüzyon sonrası NEK gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 4.36. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortalamasının transfüzyon sonrasında NEK gelişimine göre kıyaslanması

		n	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği (p-değeri)
Gebelik Haftası	İlk 48	7	26,88	1,28	1,704 ¹ (0,189)
	2 hafta	17	26,34	1,79	
	Yok	59	27,33	2,06	
	Toplam	83	27,09	1,98	
Doğum Ağırlığı	İlk 48	7	950,71	165,71	1,196 ¹ (0,308)
	2 hafta	17	923,23	314,42	
	Yok	59	1046,52	320,61	
	Toplam	83	1013,19	311,15	

1: Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Gebelik haftasının transfüzyon sonrasında NEK gelişimine etkisi olup olmadığını incelemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Sonuçta

gebelik haftasıyla transfüzyon sonrasında NEK gelişimi arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır ($p\text{-değeri}=0,189>0,05$). Doğum ağırlığının transfüzyon sonrasında NEK gelişimine etkisi olup olmadığını incelemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Sonuçta doğum ağırlığıyla transfüzyon sonrasında NEK gelişimi arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır ($p\text{-değeri}=0,308>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmasa da NEK gelişen olguların doğum ağırlığının daha az, doğum haftasının daha küçük olduğu görülmüştür.

Tablo 4.37. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile cinsiyetin kıyaslanması

		Erkek	Kız	Toplam
İlk 48 saat	n	4	3	7
	%	57,1	42,9	100,0
2 hafta içinde	n	9	8	17
	%	52,9	47,1	100,0
Yok	n	33	26	59
	%	55,9	44,1	100,0
Toplam	n	46	37	83
	%	55,4	44,6	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=0,057 $p\text{-değeri}=0,972$).

Tablo 4.38. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile doğum şeklinin kıyaslanması

		Nsvy	C/s	Toplam
İlk 48 saat	n	1	6	7
	%	14,3	85,7	100,0
2 hafta içinde	n	1	16	17
	%	5,9	94,1	100,0
Yok	n	9	50	59
	%	15,3	84,7	100,0
Toplam	n	11	72	83
	%	13,3	86,7	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile doğum şekli arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=1,015 p-değeri=0,602).

Tablo 4.39. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile transfüzyon öncesi beslenme şeklinin kıyaslanması

		Anne sütü	Formula	Toplam
İlk 48 saat	n	3	4	7
	%	42,9	57,1	100,0
2 hafta içinde	n	11	6	17
	%	64,7	35,3	100,0
Yok	n	30	29	59
	%	50,8	49,2	100,0
Toplam	n	44	39	83
	%	53,0	47,0	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile transfüzyon öncesi beslenme şekli arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=1,334 p-değeri=0,513).

Tablo 4.40. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile transfüzyon volümünün kıyaslanması

		10 cc/kg	15 cc/kg	20 cc/kg	Toplam
İlk 48 saat	n	1	6	0	7
	%	14,3	85,7	0,0	100,0
2 hafta içinde	n	3	13	1	17
	%	17,6	76,5	5,9	100,0
Yok	n	5	46	8	59
	%	8,5	78,0	13,6	100,0
Toplam	n	9	65	9	83
	%	10,8	78,3	10,8	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile transfüzyon volümü arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=2,711 p-değeri=0,607).

Tablo 4.41. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile htc'nin kıyaslanması

		<24	>24	Toplam
İlk 48 saat	n	4	3	7
	%	57,1	42,9	100,0
2 hafta içinde	n	6	11	17
	%	35,3	64,7	100,0
Yok	n	29	30	59
	%	49,2	50,8	100,0
Toplam	n	39	44	83
	%	47,0	53,0	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile htc arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=1,334 p-değeri=0,513).

Tablo 4.42. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile gebelik haftasının kıyaslanması

		<30 hafta	>30 hafta	Toplam
İlk 48 saat	n	7	0	7
	%	100,0	0,0	100,0
2 hafta içinde	n	17	0	17
	%	100,0	0,0	100,0
Yok	n	51	8	59
	%	86,4	13,6	100,0
Toplam	n	75	8	83
	%	90,4	9,6	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile gebelik haftasının arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=3,601 p-değeri=0,165).

Tablo 4.43. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile transfüzyon esnasında solunum desteği kıyaslanması

		İnvaziv	Noninvaziv	Yok	Toplam
İlk 48 saat	n	4	3	0	7
	%	57,1	42,9	0,0	100,0
2 hafta içinde	n	5	11	1	17
	%	29,4	64,7	5,9	100,0
Yok	n	7	33	19	59
	%	11,9	55,9	32,2	100,0
Toplam	n	16	47	20	83
	%	19,3	56,6	24,1	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile transfüzyon esnasında solunum desteği arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmıştır (Ki-Kare=13,866 p-değeri=0,008). İnvaziv solunum desteği alan olgularda TR-NEK sıklığı diğer

gruplara kıyasla fazlayken, noninvaziv solunum desteği alanlarda da solunum desteği almayan gruba kıyasla NEK gelişen vaka sayısı fazladır.

Tablo 4.44. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile MEB başlama gününün kıyaslanması

		1	2	3	7	Toplam
İlk 48 saat	n	4	2	1	0	7
	%	57,1	28,6	14,3	0,0	100,0
2 hafta içinde	n	13	3	0	1	17
	%	76,5	17,6	0,0	5,9	100,0
Yok	n	34	22	3	0	59
	%	57,6	37,3	5,1	0,0	100,0
Toplam	n	51	27	4	1	83
	%	61,4	32,5	4,8	1,2	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile MEB başlama günü arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=8,339 p-değeri=0,210).

Tablo 4.45. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile annedeki hastalığın kıyaslanması

		Yok	Preeklampsi	Korioamniyonit	Diyabet	Erken membran rüptürü	Toplam
İlk 48 saat	n	4	1	0	0,	2	7
	%	57,1	14,3	0,0	0,0	28,6	100,0
2 hafta içinde	n	11	4	0	1	1	17
	%	64,7	23,5	0,0	5,9	5,9	100,0
Yok	n	38	11	3	2	5	59
	%	64,4	18,6	5,1	3,4	8,5	100,0
Toplam	n	53	16	3	3	8	83
	%	63,9	19,3	3,6	3,6	9,6	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile annedeki hastalık arasında istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=4,975 p-değeri=0,760).

Tablo 4.46. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile antenatal steroid kıyaslanması

		Tek doz	İki doz	Yok veya bilinmiyor	Toplam
İlk 48 saat	n	2	1	4	7
	%	28,6	14,3	57,1	100,0
2 hafta içinde	n	3	10	4	17
	%	17,6	58,8	23,5	100,0
Yok	n	14	21	24	59
	%	23,7	35,6	40,7	100,0
Toplam	n	19	32	32	83
	%	22,9	38,6	38,6	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile antenatal steroid istatistiki açıdan anlamlı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=5,028 p-değeri=0,284).

Tablo 4.47. Transfüzyon sonrası NEK gelişimi ile doğum ağırlığının kıyaslanması

		<1000 gr	>1000 gr	Toplam
İlk 48 saat	n	4	3	7
	%	57,1	42,9	100,0
2 hafta içinde	n	12	5	17
	%	70,6	29,4	100,0
Yok	n	29	30	59
	%	49,2	50,8	100,0
Toplam	n	45	38	83
	%	54,2	45,8	100,0

Transfüzyon sonrasında NEK gelişimi ile doğum ağırlığı arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmamıştır (Ki-Kare=2,469 p-değeri=0,291).

Tablo 4.48. Apgar 1. dakika ve Apgar 5. dakika ortalamasının transfüzyon sonrasında NEK gelişimine göre kıyaslanması

	Transfüzyon Sonrasında NEK Gelişimi	N	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği (p-değeri)
Apgar 1.dakika	İlk 48 saat içinde	7	4,14	0,90	8,197* (0,017)
	2 hafta içinde	17	5,53	1,18	
	Yok	59	5,19	1,21	
Apgar 5.dakika	İlk 48 saat içinde	7	5,86	1,21	12,555* (0,002)
	2 hafta içinde	17	6,71	1,10	
	Yok	59	7,41	1,30	

*: Kruskal Wallis

Apgar 1.dakika ortalamasının transfüzyon sonrasında NEK gelişimiyle ilişkisi olup olmadığını saptamak için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Sonuçta apgar 1.dakika ortalamasıyla transfüzyon sonrasında NEK gelişimi arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmıştır (p-değeri=0,017<0,05). Bunun hangi gruptan kaynaklandığını göstermek için gruplara ikişer ikişer Mann-Whitney-U testi uygulanmış ve farklılığın en düşük apgar 1.dakika ortalamasına sahip ilk 48 saat içinde içinde NEK gelişen grupla iki hafta içinde NEK gelişen ve yok grubu arasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. TR-NEK olgularının 1.dakika apgar skoru diğer gruplara kıyasla düşük bulunmuştur. Apgar 5.dakika ortalamasının transfüzyon sonrasında NEK gelişimiyle ilişkisi olup olmadığını saptamak için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Sonuçta apgar 5.dakika ortalamasıyla transfüzyon sonrasında NEK gelişimi arasında istatistiki açıdan anlamı olan bir ilişki saptanmıştır (p-değeri=0,002<0,05). Bunun hangi gruptan kaynaklandığını göstermek için gruplara ikişer ikişer Mann-Whitney-U testi uygulanmış ve farklılığın en düşük apgar 5.dakika ortalamasına sahip ilk 48 saat içinde NEK gelişen grup ile iki hafta içinde NEK gelişen grup ve yok grubu arasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Yine TR-NEK olgularının 5.dakika apgar skorları diğer gruplara kıyasla düşük bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Yenidoğanlar, çoğunluğu prematürite anemisine bağlı olmak üzere yaygın bir şekilde transfüzyona ihtiyaç duyarlar (109). Yenidoğan anemisi, bir bebeğin postnatal yaş ortalamasının >2 standart sapma altında olan hemoglobin (Hb) veya hematokrit (Hct) konsantrasyonu olarak tanımlanan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) karşılaşılan önemli bir sorundur. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yüzde doksanı YYBÜ'de kaldıkları sırada en az bir defa kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonu alır. Doğumda düşük Hb seviyesi mortalite için bir risk faktörü olarak kabul edilir (110).

Birçok endojen ve eksojen faktör prematürite anemisine (AOP) katkıda bulunur (22). Düşük EPO üretimi ve hızlanmış EPO katabolizması sonucu anemiye yanıt olarak ortaya çıkan düşük plazma EPO seviyeleri AOP'nin ilk faktörüdür. EPO üretiminde doğum sonrası azalma kemik iliğindeki eritroid progenitor hücrelerde %20'lik bir azalmaya neden olur. Preterm yenidoğanların azalmış EPO üretiminden sorumlu mekanizmalar kısmen tanımlanmıştır. İlk mekanizma, fetusun hipoksik intrauterin ortamdan doğum sonrası oksijenli ortama geçişidir, EPO üretimi baskılanır. Pretermde azalmış EPO'nun ikinci mekanizması, preterm bebeklerde EPO üretiminin birincil olarak böbrek yerine hala karaciğerde yapılmasıdır. Doğumdan sonra EPO üretimi karaciğerden böbreğe geçer. Bu geçiş doğumdan sonraki ilk 3-4 ayda meydana gelir. Karaciğerden böbreğe geçişin zamanlaması erken doğumla hızlanmaz. Bu AOP'ye önemli katkıda bulunur, çünkü karaciğer EPO üretimi için doku hipoksisine böbreğe kıyasla daha az duyarlıdır. Erken doğumda azalmış EPO'ya neden olarak bilinen üçüncü mekanizma, yenidoğanlarda EPO klirensi ve dağılım hacminin de yetişkinlere göre yüksek olmasıdır ve bu muhtemelen düşük dolaşım konsantrasyonlarına neden olur (13). Term bebeklere kıyasla pretermlerdeki artmış büyüme hızı da AOP'ye neden olan endojen bir faktördür. AOP'ye katkıda bulunan eksojen faktörler arasında sık görülenler; laboratuvar testlerine bağlı iatrojenik kan kaybı, demir eksikliği veya diğer beslenme eksiklikleri, inflamasyon, enfeksiyonlar ve kronik hastalıklardır (13).

Anemi, oksijen alımı ve tüketimi arasında bir dengesizlik olduğunda semptomatik hale gelir ama bu her preterm bebek için evrensel olarak aynı Hb değerinde ortaya çıkmaz. Anemi belirtileri (örn. desatürasyon, bradikardi, artan oksijen gereksinimi ve taşikardi) spesifik değildir ve sepsis, akciğer hastalıkları (respiratuar distres sendromu dahil) veya gastroözofageal reflü gibi farklı nedenlerden dolayı ortaya çıkabilir. Bu nedenle, eritrosit transfüzyonu bu klinik özelliklerin çözümlenmesine neden olmayabilir (111). Genel olarak, eritrosit transfüzyonu Hb seviyelerini kardiyovasküler destek gereken eşik üzerinde tutmak için verilir. ÇDDA bebeklerde eritrosit transfüzyonlarının yaklaşık yarısı, kardiyovasküler hastalıkların en şiddetli ve laboratuvar testlerine bağlı iyatrojenik kaybın en yüksek olduğu, yaşamın ilk 2 haftasında verilir; bu dönemde haftalık flebotomi kayıpları, toplam kan hacminin (10-25 mL / kg) ortalama %10-30'udur (112). Eritrosit transfüzyonu ayrıca akut kan kaybı nedeniyle (örn., fetomaternal kanama veya plasental abrupsiyon), Hb seviyesinden bağımsız olarak klinik semptomlar nedeniyle veya solunum desteği almayan bir yenidoğanın hb'i eşik değerin altındayken kilo alımını artırmak amacıyla verilir (113). Bununla birlikte, eritrosit transfüzyonu için evrensel olarak kullanılan Hb eşik değeri tanımlanmamıştır, bu da bazı bebeklerin bağırsak hipoksisine ve hasara neden olabilecek ilerleyici anemiye maruz kalabileceği anlamına gelir (114). Eritrosit transfüzyonu için karar klinisyenler tarafından klinik duruma ve servis protokollerine göre verilir. Eritrosit transfüzyonu, klinisyenlerin yararın risklerden daha ağır basacağını düşündüğünde uygulanır. Ancak, bu kararların ardındaki nedenler her zaman kanıta dayalı değildir ve tamamen yerel rehberlere ve klinisyenin algısına bağlıdır (115).

Cochrane çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde transfüzyon için düşük (kısıtlı) ve yüksek (liberal) eşik değerlerini (transfüzyon eşikleri arasında 2 g/dl fark) araştıran dört çalışmanın (2011) gözden geçirilmesi sonucu sağ kalımda, kısa süreli komplikasyonlar ve prematüre retinopatisi (ROP) dahil uzun süreli komplikasyonlarda, bronkopulmoner displazi (BPD)'de ve nörolojik sonuçlarda her iki grup arasında fark olmadığını doğruladı. Bu nedenle Cochrane Review yazarlarının tavsiyesi, bu çalışmalarda kullanılan yüksek eşik Hb seviyelerini aşmamak ve transfüzyon risklerini azaltmak, ileri çalışmalar tamamlanana kadar da Hb seviyesinin bu çalışmalarda test edilen alt sınırların altına düşmesine izin vermemektir (116).

Transfüzyon Gerektiren Prematüre Bebekler (PINT) çalışmasında post-hoc analizlerden edinilen gözlemlerde, nörogelişim açısından (117) ve hastanede taburculukta düşük eşikli gruplarda daha kötü sonuçlar nedeniyle yüksek eşik kullanımının faydalı olabileceğini reddetmek zorlaşmaktadır.

Daha yakın zamanlarda yapılan iki meta analiz (118, 119) çalışma, kısıtlı eritrosit transfüzyon eşiklerinin kullanılmasının daha az donör maruziyeti ve daha düşük transfüzyon sayısı ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Kısıtlayıcı eşiklerin, mortalite veya genel morbidite ile ilişkili bulunmayıp transfüzyonla komplike enfeksiyon riskini azalttığı görülmüştür.

2016 yılında, İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi, çok erken doğan bebekler için kısıtlayıcı eritrosit eşiklerini tespit etti. Daha büyük ve term yenidoğan bebeklerde spesifik eşikler için kanıt yoktur ve transfüzyon kararı klinik olarak artan oksijen gereksinimi ile artan hemoglobin ihtiyacını göz önünde bulunduran kısıtlayıcı önlemlere göre yönlendirilmelidir (120).

Bu yönergelere rağmen, iki haftadan büyük, oksijen desteği almayan ve istikrarlı büyüyen prematüre bebekler, demir seviyelerinin korunması ve yeterli bir retikülosit cevabına sahip olmaları koşuluyla 6.5-7 gram hemoglobin seviyeleri ile oldukça rahat olabilir. Hb seviyesi bir gösterge değildir. Herhangi bir belirti göstermedikleri ve iyi kilo aldıkları takdirde transfüzyonun geciktirilmesi kabul edilir (121).

Çoklu transfüzyon alan preterm bebekler, birden fazla donöre ve kan yoluyla bulaşan enfeksiyon riskine maruz kalmanın yanısıra aynı zamanda kan ürünlerinde kullanılan koruyuculara (122), aşırı volüm yüklenmesine, transferrine bağlı olmayan yüksek plazma demir düzeyine ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde karaciğerde aşırı demir birikimine maruz kalabilirler (110). Bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK), muhtemelen olgunlaşmamış dokulardaki oksidatif hasar sonucu gelişir. Şu varsayılmıştır; yetişkin eritrositlerin transfüzyonu, yetişkin Hb'nin gelişmekte olan dokulara fizyolojik olmayan miktarlarda oksijen salması sonucunda bu morbiditelerin gelişme riskine katkıda bulunur. Önceki çalışmalarda, ÇDDA yenidoğanlarda iki yeni potansiyel

transfüzyon riski belirtilmiştir. Birincisi, erken eritrosit transfüzyonları ile intraventriküler kanama arasındaki ilişkidir, ancak bu ilişkinin altta yatan patofizyolojik mekanizmasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (58, 59). Bildirilen ikinci risk, geç eritrosit transfüzyonları ile NEK oluşumu arasındaki ilişkidir. Son yıllarda, transfüzyon ile takip eden 48 saat içinde NEK gelişimi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (99). Transfüzyon ilişkili NEK ile sonuçlanan potansiyel patojenik mekanizmalar; transfüzyon sırasında hastanın Hct değeri, immünolojik mekanizmalar ve banka eritrositlerinin bozulmuş biyomekanik özellikleri gibi transfüzyon değişkenlerini içerir (59).

2005 yılında yapılan bir derlemede Agwu ve Narchi, kan transfüzyonunun erken doğmuş bebeklerde NEK gelişimi ile ilişkili olduğuna dair yalnızca düşük kaliteli bir kanıt bulmuştur (123). Bundan sonraki çalışmalar, sistematik gözden geçirme ve metaanalizler dahil olmak üzere, buna ek destekleyici kanıtlar sağlamıştır (99, 124). Ancak, bu konuda tartışmalar devam etmektedir.

NEK gelişimi için çeşitli patofizyolojik yollar ileri sürülmesine rağmen kesin mekanizma hala belirsizdir (125). Beslenme uygulamalarındaki değişikliklerin NEK insidansını arttırdığı bildirilmiştir; standart beslenme rejimi Jasani ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde NEK riskinin azaltılmasına yardımcı olmuştur (126). Paketlenmiş eritrosit (pRBC) transfüzyonu ile NEK'e benzer klinik belirtiler geliştiren akut bağırsak hasarının arasındaki ilişki hakkında yakın zamanda tartışmalar olmuştur. Hipoksik bir bağırsakta transfüzyonun neden olduğu reperfüzyon hasarı transfüzyonla ilişkili bağırsak hasarı (TRAGI)'nın patojenik mekanizmalarından biri olarak tahmin edilmiştir. Transfüzyon sırasında bir bebeği beslemek oksijen talebini daha da artırarak bu hasarın şiddetlenmesine neden olabilir (127). Son zamanlarda, transfüzyon sırasında enteral beslenmenin kesilmesinin TRAGI (128-130) riski üzerindeki etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunup farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bazı merkezlerde transfüzyon sırasında beslenme kesilirken, bazı merkezlerde beslenme azaltılmakta veya aynen devam edilmektedir.

Çalışmamızın amacı, transfüzyon esnasında uygulanan farklı beslenme stratejilerinin beslenme intoleransı veya NEK gelişimine etkisini ortaya koymaktır. Çalışmamızda gestasyon haftası 34 haftanın altında olan ve transfüzyon endikasyonu

olan prematüreler üç gruba ayrıldı; ilk grupta transfüzyon esnasında beslenme kesilirken, ikinci grupta beslenme yarı yarıya azaltılmış, son grupta ise aynı miktarlarda devam edilmiştir. Çalışma gruplarının gestasyon haftası, doğum ağırlığı gibi demografik özellikleri karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur.

Çalışmaya ikinci alınma koşulunu bebeklerin en az 30 ml/kg ile beslenmeleri gerekliliği oluşturmaktaydı. Olguların minimal enteral beslenme ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri ve transfüzyon öncesi dönemde beslenme intoleransı (BI) geliştirmeleri açısından fark yoktu. Christensen ve ark. (131) çok merkezli bir çalışmada, transfüzyondan sonraki 48 saat içinde cerrahi NEK geliştiren ve geliştirmeyen 32 haftanın altındaki grupların özelliklerini karşılaştırmışlardır. TR-NEK geliştiren olguların yüksek oranda formula ile beslendiklerini göstermişlerdir. Çalışmamızda, tüm olguların %53'ünün anne sütü ile beslenmekte olduğu, NEK gelişimi açısından anne sütü ile formula ile beslenme arasında fark olmadığı ve grupların anne sütü ile beslenme oranlarının da benzer olduğu saptanmıştır.

Özellikle ÇDDA'lı bebeklerde en korkulan ve sık rastlanan komplikasyonlardan biri olan NEK ve transfüzyon ilişkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır (96, 132, 133). Birçok retrospektif ve gözlemsel çalışma bir ilişki olduğunu (99, 134-139) gösterirken, diğerleri gösterememiştir (140, 141). Transfüzyon ve sonrasındaki barsak hasarı, transfüzyonla ilişkili bağırsak hasarı (TRAGI) veya transfüzyonla ilişkili NEK (TR-NEK) olarak bilinip, transfüzyonla ilişkili olmayan NEK vakalarına kıyasla daha yüksek mortalite riski ile daha şiddetli seyre sahip olduğu gösterilmiştir (99, 134, 142). Olgu grubumuzda 7 bebekte transfüzyondan sonra ilk 48 saat içinde TR-NEK saptanmış olup, sonraki 2 hafta içerisinde de 17 bebekte NEK geliştiği görülmüştür. NEK gelişen 24 vakada evrelere bakıldığında 17'sinde (%20,5) evre 1a, 2'sinde (%2,4) evre 2a, 2'sinde (%2,4) evre 3a ve 3'ünde (%3,6) evre 3b NEK saptanmıştır. Bu olguların 19'una (%22,9) medikal 5'ine de (%6) cerrahi NEK tedavisi uygulanmıştır.

Son yıllarda gebelik haftası ve doğum ağırlığı, TR-NEK oluşumunda en etkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir (135, 141). Transfüzyona bağlı akut barsak hasarı (TR-NEK), ilk kez aşırı düşük gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda (<28 gebelik haftası) tanımlanmıştır. TR-NEK'in düşük doğum ağırlığındaki (<1000 g) ve düşük

gebelik haftasındaki (<28 gebelik haftası) tüm NEK olgularının %30-50'sini oluşturduğu bildirilmektedir (98, 99). Çalışmamızda da TR-NEK geliştiren olguların gestasyon haftası 27 ± 1 hafta ve doğum ağırlıkları 950 ± 165 gram idi. Ancak NEK gelişen ve gelişmeyen bebeklerin, gebelik haftası ve doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bajaj ve ark. (125), transfüzyon için 12 saat veya daha uzun süre beslenmeyi durdurmayı da içeren standart bir beslenme rejiminin uygulanmasından sonra NEK veya TRAGI oranında bir azalma olmadığını göstermiştir. Birçok çalışma, transfüzyon esnasında, öncesinde ve sonrasında beslenmenin stoplanmasıyla çelişkili sonuçlarla etkisini bildirmiştir. Perciaccante ve ark., transfüzyonun 4 saat öncesiyle transfüzyonun 4 saat sonrası arasında beslenmeyi kesmiştir ve bu uygulamadan sonra TR-NEK oranlarında bir azalma olduğunu bildirmiştir (143). El-Dib ve ark., transfüzyon sırasında beslenmeyi stoplayıp, bu uygulamadan sonra NEK oranlarında %5,3'ten %1,3'e gerileme olduğunu bildirmiştir (128). De Rienzo ve ark. transfüzyon sırasında beslenme stoplanması uygulamasından sonra NEK oranlarında bir azalma olduğunu fakat TR-NEK oranlarında değişiklik olmadığını kaydetti (144). Benzer sonuçları Talavera ve arkadaşları, sekiz farklı YYBÜ'de, transfüzyon sırasında beslenme stoplanmasını da içeren uygulama değişiklikleri yaparak göstermiştir (145). Doty ve ark. NEK oranları üzerinde transfüzyon sırasında beslenme stoplanmasının herhangi bir faydası olmadığını bildirmiştir (130). Yakın zamanda yapılan bir sistematik meta-analizde Jasani ve ark. TR-NEK insidansında beslenmenin kesilmesinin yararlı olduğunu bildirmiştir (146). Bizim çalışmamızda ise olgular transfüzyon esnasında beslenme durumuna göre 32 olgu (%38,6) beslenmenin devam edildiği grup, 38 olgu (%45,8) beslenmenin kesildiği grup ve 13 olgu (%15,7) beslenmenin yarıya düşüldüğü grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır ve gruplar arasında NEK gelişimi açısından bir fark saptanmamıştır.

Patel ve ark., transfüzyon öncesi düşük hematokrit değerlerinin TR-NEK için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (114). Lawrence ve ark. (147) çalışmalarında transfüzyon öncesi hematokrit değerinin TR-NEK gelişimine bir etkisi olmadığını göstermiştir. DeRienzo ve ark. (144) TR-NEK gelişen bebeklerin hematokrit değerlerinin diğer bebeklere göre daha düşük olduğunu bulup TR-NEK riskiyle hematokrit değerinin ters orantılı olduğunu söylemiştir. Çalışmamızda ise

transfüzyondan önce hematokrit değerinin TR-NEK gelişimine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını saptadık. Bununla birlikte transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı gelişen olguların hematokrit değerlerinin ortalaması $25,4 \pm 4,7$ iken gelişmeyenlerin ortalaması $23,5 \pm 2,2$ idi. Transfüzyon sonrası beslenme intoleransı saptanan olguların hematokrit değeri beslenme intoleransı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p-değeri=0.041).

Haque ve ark. (148) ADDA'lı yenidoğanların doğum şeklinin NEK gelişim sıklığını etkilemediğini göstermişlerdir. Yine Gane ve ark. (149)'ın yaptıkları çalışmada bununla benzer sonuçlar verip NSVY-C/S doğum arasında NEK gelişimiyle ilgili bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdaysa bu sonuçlara paralel olarak NEK ve TR-NEK gelişimiyle ilgili NSVY-C/S arasında istatistiksel anlamı olan bir farklılık saptanmayıp transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı açısından değerlendirildiğinde NSVY ile doğan bebeklerde transfüzyon sonrası beslenme intoleransı istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur (p-değeri=0.044).

Boccia ve ark. (150) yaptıkları araştırmada, 1973-1999 arasındaki yıllarda ortaya çıkan NEK epidemilerini inceleyip, Apgar skorunu bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Kafetzis ve ark. (151) NEK epidemiyolojisini, risk faktörleri ve patolojisini inceleyip doğum ağırlığı 2000 gr.'dan fazla olan NEK tanılı bebeklerde Apgar skorlarında düşüşe daha sık rastlandığını belirtmişlerdir. Patel ve ark. (152)'ın NEK tanılı ÇDDA'lı bebeklerde yaptıkları çalışmada Apgar skorunda düşüklüğün NEK gelişiminde önemi olan bir faktör olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürde olduğu gibi beşinci dakika Apgar skoru, NEK ve TR-NEK tanısı alanlarda daha düşük bulundu (p-değeri=0.002).

Antenatal steroid uygulamasıyla NEK arasındaki ilişki tartışmalıdır. Wang ve ark. (153) çalışmalarında tek doz steroid ile birden fazla dozda steroid uygulaması arasında ve deksametazon-betametazon arasında NEK gelişimi açısından bir farklılık saptamamışlardır. Torrance ve ark. (154)'ın çalışmalarındaysa intrauterin büyüme geriliği olan bebekler steroid tedavisi alan ve almayan şeklinde 2 gruba bölünmüş, gruplar arasında NEK gelişimi açısından bir farklılık saptanmamıştır. Başka bir çalışmadaysa antenatal steroid uygulamasının akciğer gelişimine pozitif katkı verip yaşayan ÇDDA'lı bebek sayısını arttırarak NEK gelişme ihtimalini de arttırdığı

söylenmiştir (149). Bizim çalışmamızdaysa TR-NEK ve NEK gelişen bebeklerle gelişmeyenler arasında antenatal steroid uygulanması ve dozu bakımından anlamı olan bir farklılık saptanmamıştır.

Friedman ve ark. (155)'in preeklampatik anne bebeklerinde NEK gelişimini takip ettikleri çalışmada annede preeklampsi bulunmasının NEK açısından bir risk faktörü olmadığını bulmuşlardır. Bunun aksine Ersch ve ark. (156)'ın çalışmalarında NEK tanısıyla tedavi alan prematüre bebeklerin annelerinde preeklampsi varlığı açısından bir fark saptanmazken, ileri evre NEK vakalarının annelerinde preeklampsi oranı daha yüksek bulunmuştur. Çetinkaya ve ark. (157)'in çalışmamızdaysa annede preeklampsi varlığının NEK gelişme ihtimalini ve seyrini olumsuz yönde etkilediğini bulmuşlardır. Bununla birlikte çalışmalarında erken NEK gelişen vakaların ve tedavi süresi uzayanların annelerinde preeklampsi öyküsü olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızdaysa NEK ve TR-NEK gelişen bebeklerin annelerinde preeklampsi varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Wojkowska-Mach ve ark. (158)'in çalışmalarında NEK tanısı alan bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kalıp daha uzun süre oksijen desteği aldıklarını bulmuşlardır. Literatürde bununla hemfikir olan birçok çalışma bulunmaktadır (149). Gregory ve ark. (159) tek merkezli vaka-kontrol çalışmasında, preterm bebeklerde NEK gelişimini etkileyen faktörleri incelemişlerdir. Yenidoğan döneminde mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde NEK riskinin diğer bebeklere kıyasla 13 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Carter ve ark. (72)'in çalışmalarında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan gün sayısı ile NEK gelişme riskinin orantılı olduğu ve NEK gelişiminde önemli faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir. Aly ve ark. (160)'ın prematür bebeklerde CPAP'ın NEK ile ilişkisini inceleyip CPAP uygulamasının NEK sıklığını arttırmadığını, başlangıçta CPAP'ın tercih edilmesinin rutin entübasyona veya invaziv mekanik ventilasyona karşı daha güvenli bir yol olduğunu göstermişlerdir. Gagliardi ve ark. (161) çalışmalarında, CPAP kullanılan bebeklerin daha hafif destek alan veya solunum desteği almayan bebeklerdeki gibi NEK gelişiminde bir artış saptamamışlardır. Çalışmamızdaysa, invaziv solunum desteği alan olgularda TR-NEK sıklığı diğer gruplara kıyasla fazlayken, noninvaziv solunum desteği alanlarda da solunum desteği almayan gruba kıyasla NEK gelişen vaka sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (p-değeri=0.008).

Sonuç olarak çalışmamızda transfüzyon sırasında beslenmeye aynen devam etmenin, azaltmanın ya da beslenmeyi kesmenin TR-NEK veya BI gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir. Transfüzyon sırasında beslenmeye ilişkin kesin bir öneride bulunabilmek için, randomize kontrollü ve daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Olgular transfüzyon esnasında beslenme durumuna göre 32 olgu (%38,6) beslenmenin devam edildiği grup, 38 olgu (%45,8) beslenmenin kesildiği grup ve 13 olgu (%15,7) beslenmenin yarıya düşüldüğü grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar transfüzyon sonrası NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde grup 1'de(BDEG) 3, grup 2'de(BKG) 4 olguda TR-NEK saptanıp grup 3'te(BYDG) hiçbir olguda TR-NEK saptanmadı. Transfüzyondan sonraki 2 haftalık süreçte ise grup 1'de 6, grup 2'de 7 ve grup 3'te de 4 vakada NEK geliştiği saptanıp gruplar arasında TR-NEK ve NEK gelişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.
2. NEK gelişen 24 vakada evrelere bakıldığında 17'sinde (%20,5) evre 1a, 2'sinde (%2,4) evre 2a, 2'sinde (%2,4) evre 3a ve 3'ünde (%3,6) evre 3b NEK saptanmıştır. Bu olguların 19'una (%22,9) medikal 5'ine de (%6) cerrahi NEK tedavisi uygulanmıştır.
3. 12 olgu (%14,5) NEK dışı bir nedenle, 5 olgu ise (%6) NEK nedeniyle ex olup, 66 olgu (%79,5) taburcu edilmiştir.
4. TR-NEK gelişen olguların gestasyon haftası 27 ± 1 hafta ve doğum ağırlıkları 950 ± 165 gram olup NEK gelişen ve gelişmeyen bebeklerin, gebelik haftası ve doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
5. Tüm olguların %53'ünün anne sütü ile beslenmekte olduğu, NEK gelişimi açısından ise anne sütü ve formula ile beslenme arasında fark olmadığı, grupların da anne sütü ile beslenme oranlarının benzer olduğu saptanmıştır.
6. Transfüzyondan önce hematokrit değerinin TR-NEK gelişimine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı gelişen olguların hematokrit değerlerinin ortalaması $25,4\pm4,7$ iken gelişmeyenlerin ortalaması $23,5\pm2,2$ saptandı. Transfüzyon sonrası beslenme intoleransı saptanan olguların hematokrit değeri beslenme intoleransı olmayanlara göre istatistiki açıdan anlamlı olan şekilde yüksek bulundu.

7. NEK riski ve TR-NEK açısından sezeryan doğum ile NSVY ile doğum arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmayıp transfüzyon sonrasında beslenme intoleransı açısından değerlendirildiğinde NSVY ile doğan bebeklerde transfüzyon sonrası beslenme intoleransı istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur.
8. Olgular 5.dk. Apgar skoru açısından değerlendirildiğinde literatüre paralel olarak NEK ve TR-NEK bulunan olgularda 5.dk Apgar skoru daha düşük saptandı.
9. Olgular antenatal steroid uygulaması açısından incelendiğinde TR-NEK ve NEK gelişen bebeklerle gelişmeyenlerin antenatal steroid uygulaması bakımından bir farkları bulunamamıştır.
10. Olgular annede preeklampsi varlığı açısından değerlendirildiğinde NEK ve TR-NEK gelişen bebeklerde annede preeklampsi bulunmasının istatistiki açıdan anlamı olmadığı saptandı.
11. Olgular solunum desteği açısından değerlendirildiğinde invaziv solunum desteği alan olgularda TR-NEK sıklığı diğer gruplara kıyasla fazlayken, noninvaziv solunum desteği alanlarda da solunum desteği almayan gruba kıyasla NEK gelişen vaka sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur.
12. Sonuç olarak çalışmamızda transfüzyon sırasında beslenmeye aynen devam etmenin, azaltmanın ya da beslenmeyi kesmenin TR-NEK veya BI gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2013;33(10):786-90.
2. Strauss RG. Practical issues in neonatal transfusion practice. *Am J Clin Pathol*. 1997;107(4 Suppl 1):S57-63.
3. Perk Y, Atasay B, Cetinkaya M. *Türk Neonatoloji Derneği Transfüzyon Rehberi*. 2016.
4. Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. *Crit Care Med*. 2014;42(3):675-90.
5. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(6):1685-91.
6. Warner B. Necrotizing enterocolitis. *Rudolph's Pediatrics* 22nd ed New York: Mc Graw Hill Co. 2013:246-49.
7. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*. 2008;14(14):2142-61.
8. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Seminars in perinatology*. 2008;32(2):70-82.
9. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: evidence and uncertainty. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2012;12(4):232-6.
10. Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D, editors. *Anemia and transfusion in the neonate. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2016: Elsevier.
11. Cetinkaya M, Atasay B, Perk Y. Turkish Neonatal Society guideline on the transfusion principles in newborns. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S101-S8.
12. Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *British Journal of Haematology*. 2013;160(4):421-33.
13. Strauss RGJBr. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Reviews*. 2010;24(6):221-5. Elsevier.
14. Alan S, Arsan S. Prematüre anemisi. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 2014;57(3).
15. Aher S, Malwatkar K, Kadam S, editors. *Neonatal anemia. Seminars in fetal and neonatal medicine*; 2008: Elsevier.
16. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *An Official Journal of The American Academy of Pediatrics*, 2008;9(11):e520-e5.
17. Atasay B, Günlemez A, Akar N, Arsan S. Does early erythropoietin therapy decrease transfusions in anemia of prematurity? *The Indian Journal Of Pediatrics*, 2002;69(5):389-91.
18. Christensen RD. Hematopoiesis in the fetus and neonate. *Journal of Pediatric Research*, 1989;26(6):531.
19. Dallman P. Anemia of prematurity: the prospects for avoiding blood transfusions by treatment with recombinant human erythropoietin. *Advances in Pediatrics*, 1993;40:385.
20. Strauss RG, Widness JA. Is there a role for autologous/placental red blood cell transfusions in the anemia of prematurity? *Transfusion Medicine Reviews*, 2010;24(2):125-9.
21. Ballin A, Livshiz V, Mimouni FB, Dollberg S, Kohelet D, Oren A, et al. Reducing blood transfusion requirements in preterm infants by a new device: a pilot study. 2009;98(2):247-50.

22. Juul S. Erythropoiesis and the approach to anemia in premature infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012;25(sup5):97-9.
23. 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. *Am J Dis Child*, 1992;146(1):36-9.
24. Cheng CF, Zerzan JC, Johnson DB, Juul SE. Zinc Protoporphyrin-to-Heme Ratios in High-Risk and Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 2012;161(1):81-7. e1.
25. Juul SE, Zerzan JC, Strandjord TP, Woodrum DE. Zinc protoporphyrin/heme as an indicator of iron status in NICU patients. *The Journal of Pediatrics*, 2003;142(3):273-8.
26. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *The Journal of Pediatrics*, 2009;155(3):331-7. e1.
27. Yurdakök M. Ülkemizde yenidoğan bebek sağlığı sorunu ve öneriler. *Türk Neanotoloji Derneği Bülteni*, 2008;18:5-9.
28. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period. *Acta Paediatrica*, 2002;91:130-4.
29. Habif S, Mutaf I, Turgan N, Onur E, Duman C, Özmen D, et al. Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healthy subjects. *Clinical Biochemistry*, 2001;34(8):667-71.
30. Altaş B, Arsan S, Okulu E, Akin MI, Atasay B, Kemahli S, et al. 295 Evaluation of the Efficacy and Safety of Autologous Cord Blood Transfusions in Very Low-Birth-Weight Premature Newborns. *Pediatric Research*, 2010;68(S1):152.
31. Brune T, Garritsen H, Witteler R, Schlake A, Wüllenweber J, Louwen F, et al. Autologous placental blood transfusion for the therapy of anaemic neonates. *Neonatology*, 2002;81(4):236-43.
32. Arnaud F, Simeoni U. Blood product transfusion in the neonatal period. *Journal de la Societe Francaise de Transfusion Sanguine*, 2005;12(4):336-41.
33. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Jama*, 2007;297(11):1241-52.
34. Kakkilaya V, Pramanik AK, Ibrahim H, Hussein S. Effect of placental transfusion on the blood volume and clinical outcome of infants born by cesarean section. *Clinics in Perinatology*, 2008;35(3):561-70.
35. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation*, 2015;95:e169-e201.
36. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Sistematic Reviews*, 2014(4).
37. Eichler H, Schaible T, Richter E, Zieger W, Voller K, Leveringhaus A, et al. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion*, 2000;40(9):1111-7.
38. Golden SM, Petit N, Mapes T, Davis SE, Monaghan WP. Bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1984;149(8):907-8.
39. Garritsen H, Brune T, Louwen F, Wüllenweber J, Ahlke C, Cassens U, et al. Autologous red cells derived from cord blood: collection, preparation, storage and quality controls with optimal additive storage medium (Sag- mannitol). *Transfusion Medicine*, 2003;13(5):303-10.
40. Shannon KM. Anemia of prematurity: progress and prospects. *The American Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 1990;12(1):14-20.
41. Peltonen T. Placental transfusion—advantage and disadvantage. *European Journal of Pediatrics*, 1981;137(2):141-6.

42. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*, 2006;149(3):301-7. e3.
43. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*, 2005;115(6):1685-91.
44. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Current Opinion in Pediatrics*, 2010;22(2):151-7.
45. Nickel RS, Josephson CD. Neonatal transfusion medicine: five major unanswered research questions for the twenty-first century. *Clinics in Perinatology*, 2015;42(3):499-513.
46. Akhil M. Blood Disorders. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Chapter 103. 2016:880-9.
47. Pearson HA, editor *Anemia in the newborn: a diagnostic approach and challenge*. Seminars in perinatology; 1991.
48. Strauss R. Red Blood Cell Transfusions and Erythropoietin Therapy. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Chapter 470. 2016:2372-4.
49. von Lindern JS, Khodabux CM, Hack KE, van Haastert IC, Koopman-Esseboom C, van Zwieten PH, et al. Long-term outcome in relationship to neonatal transfusion volume in extremely premature infants: a comparative cohort study. *BMC Pediatrics*, 2011;11(1):48.
50. Whyte RK, Jefferies AL. Canadian Paediatric society, fetus and newborn committee. *Paediatrics and Child Health*, 2014;19(4):213-22.
51. Patel RM, Josephson CD. Neonatal Transfusion. *Avery's Diseases of the Newborn*, January 1, 2018;82:1180-6.
52. Fasano R, Luban NL. Blood component therapy. *Pediatric Clinics of North America*, 2008;55(2):421-45.
53. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*: Academic Press; 2016.
54. Maria A, Agarwal S, Sharma A. Acute respiratory distress syndrome in a neonate due to possible transfusion-related acute lung injury. *Asian Journal of Transfusion Science*, 2017;11(2):203.
55. Sarı İ, Altuntaş F. Transfüzyon İlkeleri ve Erken Komplikasyonlar. *Türk Hematoloji Derneği - Hematolojide Destek Tedavileri Ve Enfeksiyonlar Kursu*, 2007:64-76.
56. Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. *Critical Care Medicine*, 2014;42(3):675-90.
57. Ördəkçi S. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2006;2:113-22.
58. Christensen RD, editor *Associations between “early” red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between “late” red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis*. Seminars in perinatology; 2012: Elsevier.
59. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very- low- birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion*, 2014;54(1):104-8.
60. González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *Journal of Pediatrics*, 2011;31(8):519-23.
61. Kliegman R, Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis. *Nelson textbook of pediatrics* 19th ed. 2011:601-3.

62. Caplan M. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. *Avery's Diseases of the Newborn*; Elsevier; 2012. p. 1022-9.
63. Wu S-F, Caplan M, Lin H-C. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatrics and Neonatology*, 2012;53(3):158-63.
64. Lin H-Y, Chang JH, Chung M-Y, Lin H-C. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: is it feasible? *Journal of The Formosan Medical Association*, 2014;113(8):490-7.
65. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology*, 1964;83(5):879-87.
66. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *The Journal of Pediatrics*, 1965;66(4):697-706.
67. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery*, 1978;187(1):1.
68. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*, 1986;33(1):179-201.
69. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compheer C, et al. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2012;36(5):506-23.
70. Neu J, Mihatsch W, Nutrition E. Recent developments in necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2012;36:30S-5S.
71. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *Journal of Perinatology*, 2004;24(8):494-9.
72. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Adv Neonatal Care*, 2008;8(5):285.
73. Hunter C, Podd B, Ford H, Camerini V. Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology*, 2008;28(1):S9-S13.
74. Gregory KE, DeForge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care*, 2011;11(3):155.
75. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, 2012;129(2):e298-e304.
76. Zhang H-y, Fang W, Feng J-x. Intestinal microcirculatory dysfunction and neonatal necrotizing enterocolitis. *Chinese Medical Journal*, 2013;126(9):1771-8.
77. Neu J, Chen M, Beierle E, editors. *Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis*. *Seminars in pediatric surgery*; 2005: Elsevier.
78. Østergaard MV, Bering SB, Jensen ML, Thymann T, Purup S, Diness M, et al. Modulation of intestinal inflammation by minimal enteral nutrition with amniotic fluid in preterm pigs. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2014;38(5):576-86.
79. Petrosyan M, Guner YS, Williams M, Grishin A, Ford HR. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatric Surgery International*, 2009;25(4):309-18.
80. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*, 2008;14(14):2142.
81. Morag I, Goldman M, Kuint J, Heyman E. Excessive weight gain as a possible predictor of necrotizing enterocolitis in premature infants. *The Israel Medical Association Journal*, 2007;9(1):24.

82. Gephart MSM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care*, 2012;12(2):77.
83. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 2012;39(2):387-401.
84. Karabulut R, Türkyılmaz Z, Sönmez K, Önal E, Beken S, Türkyılmaz C, et al. Fokal Intestinal Perforasyon ve Nekrotizan Enterokolit Ayırıcı Tanısı ve Peritoneal Drenaj Tedavisi/Focal Intestinal Perforation and Necrotizing Enterocolitis Differential Diagnosis and Treatment of Peritoneal Drainage. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2010;30(1):333.
85. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turkish Journal of Pediatrics*, 2008;50(1).
86. Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes. *The Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, 2009;23(1):87-94.
87. Balanescu R, Topor L, Dragan G. Clinical and surgical aspects in necrotizing enterocolitis. *Chirurgia*, 2013;108(2):184-8.
88. Berman L, Moss RL, editors. *Necrotizing enterocolitis: an update. Seminars in fetal and neonatal medicine*; 2011: Elsevier.
89. Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *European Journal of Pediatrics*, 2001;160(6):345-50.
90. Patole S. Prevention and treatment of necrotising enterocolitis in preterm neonates. *Early Human Development*, 2007;83(10):635-42.
91. Tansuğ N. Nekrotizan Enterokolit ve Tedavisi. *Sağlıkta Birikim*, 2006;1:3.
92. ORAL R. Nekrotizan Enterokolit. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 1995;15(4):219-24.
93. Lee JS, Polin RA, editors. *Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. Seminars in Neonatology*; 2003: Elsevier.
94. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC, editors. *Necrotizing enterocolitis—bench to bedside: novel and emerging strategies. Seminars in pediatric surgery*; 2008: Elsevier.
95. Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis: New Considerations Regarding the Influence of Red Blood Cell Transfusions and Anemia. *Clinics in perinatology*. 2019;46(1):101-17.
96. Teiserskas J, Bartasiene R, Tameliene R. Associations between Red Blood Cell Transfusions and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: Ten-Year Data of a Tertiary Neonatal Unit. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. *Medicina*, 2019;55(1).
97. LaGamma EF. Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? Evidence and Potential Mechanisms. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2018;13(S1):S20-s2.
98. La Gamma EF, Blau J, editors. *Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. Seminars in perinatology*; 2012: Elsevier.
99. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*, 2012;129(3):529-40.
100. La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 g at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 1994;21(2):271-306.
101. Frenette PS, Mohandas N. Bad blood: a trigger for TRALI. *Nature Medicine*, 2010;16(4):382-3.

102. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS–NO–nitrite signaling. *PNAS*, 2013;110(23):9451-6.
103. D'Alessandro A, Kriebardis AG, Rinalducci S, Antonelou MH, Hansen KC, Papassideri IS, et al. An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies. *Transfusion*, 2015;55(1):205-19.
104. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 2011;31(3):176-82.
105. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics*, 2003;112(4):838-45.
106. Santaolalla R, Fukata M, Abreu MTJCoig. Innate immunity in the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011;27(2):125.
107. Chaaban H, Stonestreet BS, editors. *Intestinal hemodynamics and oxygenation in the perinatal period*. Seminars in perinatology; 2012: Elsevier.
108. Tschirch E, Weber B, Koehne P, Guthmann F, von Gise A, Wauer RR, et al. Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: a prospective clinical study. *Pediatrics*, 2009;123(3):784-90.
109. Flores CJ, Lakkundi A, McIntosh J, Freeman P, Thomson A, Saxon B, et al. Embedding best transfusion practice and blood management in neonatal intensive care. *BMJ Open Quality*, 2020;9(1).
110. Omar SM. Red blood cell transfusion in preterm neonates: a huge debate on tiny patients. *Annals of Neonatology Journal*, 2020;2(1):5-13.
111. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC Medicine*, 2015;13(1):16.
112. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DK, Stevenson DK. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics*, 2005;115(5):1299-306.
113. Kasat K, Hendricks-Muñoz KD, Mally PV. Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *Blood Transfusion*, 2011;9(1):86.
114. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA*, 2016;315(9):889-97.
115. Lande MB, Meagher CC, Fisher SG, Belani P, Wang H, Rashid M. Left ventricular mass index in children with white coat hypertension. *The Journal of Pediatrics*, 2008;153(1):50-4.
116. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(11).
117. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*, 2009;123(1):207-13.
118. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*, 2015;350:h1354.
119. Ibrahim M, Ho SKY, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: A systematic review and meta- analysis. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2014;50(2):122-30.

120. New HV, Berryman J, Bolton- Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *British Journal of Haematology*, 2016;175(5):784-828.
121. Hansen AR, Eichenwald EC, Stark AR, Martin CR. CLoherly and Stark's Manual of neonatal care: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
122. Iskander IF, Salama KM, Gamaleldin RM, Seghatchian J. Neonatal RBC transfusions: Do benefits outweigh risks? *Transfusion and Apheresis Science*, 2018;57(3):431-6.
123. Agwu J, Narchi H. In a preterm infant, does blood transfusion increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Archives of Disease in Childhood*, 2005;90(1):102-3.
124. Wallenstein MB, Arain YH, Birnie KL, Andrews J, Palma JP, Benitz WE, et al. Red blood cell transfusion is not associated with necrotizing enterocolitis: a review of consecutive transfusions in a tertiary neonatal intensive care unit. *The Journal of Pediatrics*, 2014;165(4):678-82.
125. Bajaj M, Lulic-Botica M, Hanson A, Natarajan G. Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2019;39(4):540-6.
126. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *Journal of Perinatology*, 2017;37(7):827-33.
127. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. *The Journal of Pediatrics*, 2014;165(3):464-71. e1.
128. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31(3):183-7.
129. Derienzo C, Smith PB, Tanaka D, Bandarenko N, Campbell ML, Herman A, et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Human Development*, 2014;90(5):237-40.
130. Doty M, Wade C, Farr J, Gomezcoello VC, Martin G, Nasr T. Feeding during blood transfusions and the association with necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol*, 2016;33(09):882-6.
131. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion*. 2010;50(5):1106-12.
132. Faraday C, Hamad S, Jones KD, Sim K, Cherian S, James A, et al. Characteristics and incidence of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in the UK. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;33(3):398-403.
133. Janjindamai W, Prapruettrong A, Thatrimontrichai A, Dissaneevate S, Maneenil G, Geater A. Risk of Necrotizing Enterocolitis Following Packed Red Blood Cell Transfusion in Very Low Birth Weight Infants. *Indian journal of pediatrics*. 2019;86(4):347-53.
134. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *The Journal of pediatrics*. 2010;157(6):972-8.e1-3.
135. Bak SY, Lee S, Park JH, Park KH, Jeon JH. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants. *Korean journal of pediatrics*. 2013;56(3):112-5.
136. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *ADC Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(1):F10-F4.
137. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31(3):176-82.

138. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(3):403-9.
139. AlFaleh K, Al-Jebreen A, Baqays A, Al-Hallali A, Bedaiwi K, Al-Balahi N, et al. Association of packed red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2014;7(3):193-8.
140. Sood BG, Rambhatla A, Thomas R, Chen X. Decreased hazard of necrotizing enterocolitis in preterm neonates receiving red cell transfusions. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(5):737-44.
141. Elabiad MT, Harsono M, Talati AJ, Dhanireddy R. Effect of birth weight on the association between necrotising enterocolitis and red blood cell transfusions in ≤ 1500 g infants. *BMJ Open*. 2013;3(11).
142. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics*. 2011;127(4):635-41.
143. Perciaccante J, Young T. Necrotizing enterocolitis associated with packed red blood cell transfusions in premature neonates. *E-PAS*. 2008;5839:8.
144. DeRienzo C, Smith PB, Tanaka D, Bandarenko N, Campbell ML, Herman A, et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Human Development*. 2014;90(5):237-40.
145. Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, Dail J, Miller RR, McClead R, et al. Quality improvement initiative to reduce the necrotizing enterocolitis rate in premature infants. *Pediatrics*. 2016;137(5).
146. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding Feeds and Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Systematic Review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2017;8(5):764-9.
147. Lawrence S, Nandyal R, Hallford G, Anderson M, Hart N. Changes in hematocrit following a blood transfusion does not influence the risk for necrotizing enterocolitis: A case-control study. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2014;7(1):21-7.
148. Haque KN, Hayes A-M, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight ($\leq 1,250$ g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008;277(3):207-12.
149. Gane B, Bhat BV, Adhisivam B, Joy R, Prasadkumar P, Femitha P, et al. Risk factors and outcome in neonatal necrotising enterocolitis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014;81(5):425-8.
150. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *European Journal of Pediatrics*. 2001;160(6):385-91.
151. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Current Opinion in Infectious Disease*. 2003;16(4):349-55.
152. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. *ISRN Gastroenterology*. 2012;2012.
153. Wang Y-C, Tseng H-I, Yang S-N, Lu C-C, Wu J-R, Dai Z-K, et al. Effects of antenatal corticosteroids on neonatal outcomes in very-low-birth-weight preterm newborns: a 10-year retrospective study in a medical center. *Pediatrics and Neonatology*. 2012;53(3):178-83.
154. Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser GH. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(10):1068-73.
155. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;172(6):1785-92.

156. Ersch J, Baenziger O, Bernet V, Bucher HU. Feeding problems in preterm infants of preeclamptic mothers. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2008;44(11):651-5.
157. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Human Development*. 2012;88(11):893-8.
158. Wojkowska-Mach J, Róžańska A, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Gadzinowski J, Gulczyńska E, et al. Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology network neonatal intensive care units in 2009. *PLoS One*. 2014;9(3).
159. Gregory KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nursing Research*. 2008;57(4):260-70.
160. Aly H, Massaro AN, Hammad TA, Narang S, Essers J. Early nasal continuous positive airway pressure and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;124(1):205-10.
161. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47(2):206-10.



ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Transfüzyon Yapılan Yenidoğan Bebeklerde Beslenmenin Nekrotizan Enterokolit Gelişimine Etkisi

Dr. Recep Şiyar BALIK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2020

GİRİŞ: Nekrotizan enterokolit (NEK), aşırı preterm bebeklerde yaklaşık %9'luk bir insidans ve %20-30'luk mortalite oranlarıyla en yaygın yenidoğan morbiditelerinden biri olmaya devam etmektedir. NEK gelişimi için çeşitli patofizyolojik yollar ileri sürülse de kesin mekanizma hala anlaşılamamıştır. Paketlenmiş eritrosit (pRBC) transfüzyonu sonrası gelişen akut bağırsak hasarının NEK'e benzer klinik belirtilerle ortaya çıkması nedeniyle yakın zamanda bu konuda tartışmalar olmuştur. Transfüzyon ve bağırsak yaralanması arasındaki bu etkileşim transfüzyon ilişkili bağırsak yaralanması (TRAGI) veya transfüzyonla ilişkili NEC (TR-NEK) olarak bilinir. Hipoksik bir bağırsakta transfüzyonun neden olduğu reperfüzyon hasarı TRAGI'nin patojenik mekanizmalarından biri olarak gösterilmiştir. Transfüzyon sırasında beslenme, oksijen talebini daha da artırarak bu hasarı şiddetlendirebilir. Bu çalışmanın amacı, prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonu sırasında uygulanan farklı beslenme stratejilerinin beslenme intoleransı ve TR-NEK gelişimi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: En az 30 ml/kg/gün beslenen ve eritrosit transfüzyonu yapılacak preterm bebekler üç gruba ayrıldı: Grup 1: transfüzyon sırasında beslenmeye aynı hacimde devam edilen grup; grup 2: transfüzyon sırasında beslenme kesilen grup; grup 3: beslenme hacmi %50 azaltılan grup. Beslenme intoleransı ve NEK (Bell evre I veya üstü olarak tanımlandı) varlığı kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Ortalama gebelik yaşı $27,1 \pm 1,9$ hafta olan ve doğum ağırlığı 1013 ± 311 gram olan seksen üç (n: 83) yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikler gruplar arasında benzerdi. Gruplar arasında NEK ve beslenme intoleransı görülme sıklığı arasında fark yoktu ($p > 0,05$).

TARTIŞMA: Eritrosit transfüzyonu, şiddetli anemi veya her ikisinin artmış NEK riski ile ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada, erken doğmuş bebeklerde eritrosit transfüzyonu sırasında farklı beslenme stratejilerinin NEK gelişimi üzerindeki etkisini retrospektif olarak araştırmayı amaçladık. Sonuçlarımız, transfüzyon sırasında beslenmenin, çalışma grubumuzda beslenme intoleransı ve TR-NEK insidansını değiştirmediğini göstermiştir. Transfüzyon, beslenme uygulamaları ve TR-NEK arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Transfüzyon; Nekrotizan Enterokolit; Beslenme protokolleri.

SUMMARY

The Effect Of Feeding Protocols During Transfusion To Development Of Necrotizing Enterocolitis In Newborn Babies

INTRODUCTION: Necrotizing enterocolitis (NEC) remains one of the most common neonatal morbidities with an incidence of about 9% and mortality rates of 20–30% in extremely preterm infants. Various pathophysiological pathways have been proposed for the development of NEC; the exact mechanism still remains elusive. There has been a recent controversy about the association between packed red blood cell (pRBC) transfusion and development of acute gut injury with clinical manifestations similar to NEC. The interaction between transfusion and gut injury known as transfusion associated gut injury (TRAGI) or transfusion associated NEC (TANEC). Reperfusion injury caused by transfusion in a hypoxic gut has been speculated as one of the pathogenic mechanisms of TRAGI. Feeding an infant during transfusion can aggravate this insult by further increasing the oxygen demand. The aim of this study is to investigate the effect of different feeding strategies applied during erythrocyte transfusion on feeding intolerance and TR-NEC development in premature infants.

MATERIAL AND METHOD: Preterm infants who were fed at least 30 ml/kg /day, and were going to have an erythrocyte transfusions were divided into three groups: Group 1: feeding was continued with the same volume during transfusion; group 2: feeding was stopped during transfusion; group 3: feeding volume was reduced by 50%. The presence of feeding intolerance and NEC (defined as Bell stage I or greater) were recorded. SPSS program was used to analyze data.

RESULTS: Eighty-three (n:83) neonates with a mean gestational age of $27,1 \pm 1,9$ weeks, and a birth weight of 1013 ± 311 grams were included in the study. The demographic characteristics were similar among the groups. There was no difference of NEC and feeding intolerance occurrence between groups ($p > 0,05$).

CONCLUSION: Whether RBC transfusion, severe anemia, or both are associated with increased risk of NEC remains uncertain. In this study, we aimed to retrospectively investigate the effect of different feeding strategies during RBC transfusion in preterm infants on development of NEC. Our results showed that feeding during transfusion did not alter the incidence of feeding intolerance and TR-NEC in our study group. Further studies are needed to asses the association between transfusion, feeding practices and TR-NEC.

Keywords : Transfusion; Necrotizing Enterocolitis; Feeding Protocols.

EKLER



ÖZGEÇMİŞ

24 Ocak 1991 doğumlu olan Recep Şiyar BALIK, 2007’de Diyarbakır Dicle Koleji’nden mezun olduktan sonra 2007 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimine başlamıştır. 2013 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’ni bitirdikten sonra 2014 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 3 ay görev yapıp 2015’te Mardin Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi’nde Çocuk Acil’de yaklaşık 6 ay mecburi hizmet görevine devam etmiştir. 2016 yılında da Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda ihtisasına başlamıştır.

