

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜKTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU SIRASINDA UYGULANAN FARKLI BESLENME PROTOKOLLERİNİN İNTESTİNAL OKSİJENİZASYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. SEVGİ ASLAN

UZMANLIK TEZİ



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜKTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU SIRASINDA UYGULANAN FARKLI BESLENME PROTOKOLLERİNİN İNTESTİNAL OKSİJENİZASYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. SEVGİ ASLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. HÜLYA SELVA BİLGEN
Uzm. Dr. HÜLYA ÖZDEMİR

İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR

Çocuk hekimi olarak yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Perran Boran olmak üzere tüm hocalarıma; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimi hazırlarken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Hülya Selva Bilgen' e, Uzm. Dr. Hülya Özdemir'e, Prof Dr. Eren Özek ve Doç Dr. Aslı Memişoğlu'na, Halk Sağlığı Bölümünden Dr. Abdullah Sarıöz'e; 4 yıllık zorlu asistanlık sürecinde her zaman destek olan aileme, Dr. İbrahim Bingöl'e ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Sevgi Aslan

ÖZET

GİRİŞ: Prematüre bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki izlemleri sırasında tekrarlayan kan transfüzyonlarına gereksinim duymaktadırlar. Son yıllarda eritrosit transfüzyonu ile NEK gelişimi arasındaki ilişki üzerinde durulmuş ve transfüzyondan hemen sonra ya da 48 saat içinde gelişen NEK, transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit (transfusion related NEC-TR-NEC) olarak tanımlanmıştır**.** NEK gelişimi endişesi ile prematüre bebekler bazı merkezlerde transfüzyon süresince beslenmez iken, bazı merkezlerde beslenmeye devam edilmektedir. Çalışmamızın amacı NEK korkusu ile eritrosit transfüzyonu sırasında uygulanmakta olan farklı beslenme protokollerinin, intestinal oksijenizasyon, beslenme intoleransı ve NEK gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya gebelik yaşı 32. gestasyon haftasının altında olan ve eritrosit transfüzyon kararı verilen 45 bebek alındı. En az 30 ml/kg/gün enteral beslenen hastalar transfüzyon esnasındaki beslenme şekillerine göre üç farklı gruba randomize edildi: Grup 1'de eritrosit transfüzyonu sırasında beslenme kesilirken; grup 2'de beslenme %50 azaltıldı; grup 3'de ise beslenmeye aynen devam edildi. Tüm olguların mezanterik ve serebral oksijen satürasyonu (rSO_2) INVOS Cerebral/Somatic Oximeter cihazıyla alın ve göbek altına yapıştırılan problarla, transfüzyondan iki saat önce, transfüzyon sırasında dört saat ve sonrasında 48 saat ölçüldü. Grupların rSO_2 ölçüm ortalamaları (transfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında), fraksiyone doku oksijen ekstraksiyonları (FTOE) ve serebral- mezanter rSO2 oranı (SCOR) gruplar arasında karşılaştırıldı. Tüm grupların rSO_2 ölçüm değerleri ile NEK ve beslenme intoleransı ilişkisi araştırıldı. Verilerin analizi "SPSS for Windows 21" paket programında yapıldı

BULGULAR: Çalışmamızda tüm grupların demografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlıkları sırasıyla 28,9±2,6 hafta; 1070±333 gram bulundu. Tüm grupların transfüzyon öncesi, transfüzyon sırasında ve sonrası mezanter rSO_2 ölçüm değerleri ve serebral-mezanter rSO_2 (SCOR) oranları karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı

(p>0,05). NEK ve beslenme intoleransı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen bebeklerin bazal rSO_2 ölçümleri, transfüzyon öncesi ve sonrası dönemde karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim saptanmadı (p>0,05). Ancak NEK gelişiminden bağımsız olarak bakıldığında mezanter rSO2 ölçümlerinde bazal değerlere göre transfüzyon sonrasında anlamlı bir artış olduğu saptandı (p<0,05). Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen yenidoğanlarda mezanter rSO2 ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

TARTIŞMA: Çalışmamızda prematüre bebeklerde transfüzyon sırasında beslenme durumu ile ilişkili NEK gelişimi ve mezanter doku oksijenizasyon durumunu göstermek amaçlanmıştır. Transfüzyon sırasındaki beslenme durumu ve NEK gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasa da NEK gelişen sekiz bebekten beşi beslenmenin devam edildiği grupta saptanmış, ancak bu durum istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Transfüzyon sırasında beslenmenin tamamen kesilmesini destekleyebilmek için daha fazla olgu sayısının katıldığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Necrotizing enterocolitis (NEC) is an important cause of mortality and morbidity in neonates. Especially neonates, who are smaller than 32 weeks of gestational age, need multiple transfusions during their hospital stay. Recent evidence suggest a relation between antecedent erythrocyte transfusions and an increase in NEC**.** It has been reported that transfusion related NEC (TR-NEC) tend to occur immediately and up to 48 hours post-transfusion. The aim of this study is to investigate the effect of different feeding strategies applied during erythrocyte transfusion on intestinal oxygenation, 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 stopped during transfusion; group 2: feeding volume was reduced by 50%; group 3: feeding was continued with the same volume during transfusion. In all patients, mesenteric and cerebral oxygenations were measured with INVOS Cerebral/Somatic Oximeter (Covidien, Boulder, CO) device. Near Infrared Spectroscopy (NIRS) measurements and somatic-cerebral oxygenation ratios (SCOR) were compared before (2 hours), during (4hours) and after (40 hours) the transfusion period. The presence of feeding intolerance and NEC (defined as Bell stage II or greater) were recorded. SPSS program was used to analyze data.

RESULTS: Fourty-five (n:45) neonates with a mean gestational age of 28,9±2,6 weeks, and a birth weight of 1070±333 grams were included in the study. The demographic characteristics were similar among the groups. Mesenteric rSO_2 levels increased significantly after the transfusion period from the baseline value ($p<0,05$) when the measurements were compared for the whole group. When we compared cerebral, mesenteric rSO_2, FTOE and SCOR values (before-during-after transfusion) among the groups, there was no significant difference between the groups. There was no difference of NEC and feeding intolerance occurence between groups. When we

compared babies who developed NEC according to their feeding regimen, mesenteric rSO2 measurements did not show any significant difference between the groups.

CONCLUSION: Recent evidence suggests red blood cell transfusions may be related to TR-NEC and it has been postulated that enteral feeding during transfusion may play a role by altering mesenteric blood flow and perfusion. Our results showed that mesenteric rSO2 levels did not show a significant difference between the different feeding strategy groups during transfusion and feeding during transfusion did not alter the incidence of feeding intolerance and TR-NEC in our study group. Further studies adjusting for confounders are needed to asses the association between transfusion, feeding practices and TR-NEC.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii

ÖZET iv

ABSTRACT vi

İÇİNDEKİLER viii

TABLOLAR DİZİNİ x

ŞEKİLLER DİZİNİ xii

SİMGELER ve KISALTMALAR xiii

1.GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Prematüre Anemisi 3

2.2. Prematürelerde Anemi Nedenleri 5

2.2.1. Fizyolojik faktörler 5

2.2.2. Patolojik Nedenler 6

2.3. Prematüre anemisini önleyici yaklaşımlar ve tedavisi 7

2.4. Prematürelerde kan transfüzyonu endikasyonları 9

2.5. Prematürelerde allojeneik kan transfüzyonun komplikasyonları 11

2.5.1. İmmünolojik reaksiyonlar 11

2.5.2. İmmun olmayan reaksiyonlar 12

2.6. Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit 13

2.7. Near-Infrared Spektroskopi 18

3. GEREÇ VE YÖNTEM 23

3.1. Araştırmanın Şekli 23

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman 23

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman 23

3.3. Etik Kurul Onayı 23

3.4. Araştırmaya Ait Örneklem Büyüklüğü 23

3.5. Çalışma Kapsamına Alınacak Bebeklerin Özellikleri 24

3.6. Çalışma Kapsamına Alınmayan Bebeklerin Özellikleri 24
3.7. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Grubuna Uygulanan İşlemler 24
3.7.1. Bebeğin Demografik ve Klinik Bilgilerini İçeren Bilgi formu (Ek-1)..... 24
3.7.2. Olguların Gruplara Ayrılması 25
3.7.3. Tanımlar:..... 25
3.8. Verilerin Elde Edilmesi..... 26
3.8.1. Transfüzyon verilerinin toplanması 26
3.8.2. Beslenme intoleransı ve NEK verilerinin toplanması 26
3.8.3. Eritrosit Süspansiyonunun Özellikleri 26
3.8.4. NIRS verilerinin toplanması ve değerlendirilmesi..... 27
3.9. İstatistiksel Analiz..... 28
4. BULGULAR..... 29
Beslenme intoleransı ve NEK gelişimi:..... 37
NIRS verilerinin değerlendirilmesi..... 37
5. TARTIŞMA:..... 48
6. SONUÇLAR..... 59
7. KAYNAKLAR..... 61
8.EKLER..... 72
EK-1. DEMOGRAFİK VERİ FORMU..... 72
EK-2. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU..... 74
EK-3. ETİK KURULU ONAYI..... 77

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Yenidoğanlar için normal hemoglobin değerleri

Tablo 2.2. Türk Neonatoloji Derneği eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik Hb değerleri

Tablo 2.3. Modifiye Bell's Sınıflaması

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özellikleri

Tablo 4.2. Grupların arasında demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

Tablo 4.3. Olguların minimal ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri

Tablo 4.4. Olgularda transfüzyon öncesi beslenme intoleransı oranları

Tablo 4.5. Grupların minimal enteral beslenmeye başlama ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri

Tablo 4.6. Olguların transfüzyon günündeki özellikleri

Tablo 4.7. Grupların transfüzyon uygulanan gündeki özellikleri

Tablo 4.8. Tüm olguların $SrSO_2$ değerleri

Tablo 4.9. Tüm olguların $CrSO_2$ değerleri

Tablo 4.10. Olguların FOEM değerleri

Tablo 4.11. Olguların FOEC değerleri

Tablo 4.12. Grupların $SrSO_2$ değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.13. $CrSO_2$ değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 4.14. Olgularan gestasyon haftalarına göre $SrSO_2$ ortalamaları

Tablo 4.15. Hematokrit düzeyine göre $SrSO_2$'nin değerlendirilmesi

Tablo 4.16. Grupların beslenme intoleransı ve TR-NEK açısından karşılaştırılması

Tablo 4.17. TR-NEK geliştiren olguların $SrSO_2$ ölçümlerinin transfüzyon öncesinden 48 saat sonrasına kadar olan izlemdeki seyri

Tablo 4.18. Beslenme intoleransı geliştiren olguların $SrSO_2$ ölçümlerinin transfüzyon öncesinden 48 saat sonrasına kadar olan izlemdeki seyri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Gestasyonel yaşa göre hematokrit referans eğrisi

Şekil 2.2 Serebral Oksimetre Cihazının Genel Görünümü

Şekil 2.3. NIRS sensörünün ışık kaynakları ve dedektörleri

Şekil 2.4. Serebral ve somatik oksimetre sensörlerinin yerleştirilmesi

Şekil 2.5. Serebral ve mezanter *rSO_2* ölçümlerini içeren iki derivasyonlu NIRS ölçümü

Şekil 4.1. Grupların intarventriküler kanama oranları

Şekil 4.2. Grupların patent duktus arteriozus oranları

Şekil 4.3. Olguların beslenme intoleransı tanımında yer alan faktörlerin minimal enteral beslenme süresine etkisi

Şekil 4.4. Gruplar arasında beslenme intoleransı karşılaştırılması

Şekil 4.5. Grupların $SrSO_2$ değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 4.6. Grupların $CrSO_2$ değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 4.7. Gruplara göre 48 saatlik $SrSO_2$ ölçümlerinin karşılaştırılması

Şekil 4.8. Gruplara göre 48 saatlik CrSO2 ölçümlerinin karşılaştırılması

SİMGELER ve KISALTMALAR

NIRS	: Near-Infrared Spektroskopi
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
TR-NEK	: Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
FTOE	: Fraksiyone doku oksijen ekstraksiyonu
$SrSO_2$	: Splanknik doku oksijenizasyonu
$CrSO_2$	: Serebral doku oksijenizayonu
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
EPO	: Eritropoietin
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
PVL	:Periventriküler Lökomalazi
RDS	:Respiratuar Distres Sendromu
SaO_2	:Periferik arteriyel saturasyon
ROP	:Prematüre Retinopatisi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemleri sırasında tekrarlayan kan transfüzyonlarına gereksinim duymaktadırlar. En sık transfüzyon yapılan kan ürünü eritrosit süspansiyonu (ES) olup, doğum ağırlığı 1250 gr ve altında olan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemleri sırasında %50-80'ine en az bir kez eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır (1). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde aneminin ana nedenleri iyatrojenik kan kayıpları, nutrisyonel eksiklikler, hematopoetik sistemin immatürasyonu, eritrosit ömrünün kısa olması, kan kaybına neden olabilecek medikal (sepsis, ameliyat, kanama bozuklukları) durumlardır (2). Prematürelerde anemi kliniği taşikardi, bradikardi, takipne, apne, kilo alımında azalma, beslenme intoleransı, aktivitede azalma, oksijen ihtiyacında artma şeklinde görülebilir. Bu bebeklerde oksijenizasyonu düzeltmek için eritrosit transfüzyonu gerekebilir (3). Eritrosit transfüzyonu ile aneminin belirti ve bulguları düzelerek gerileyebilir (4).

Transfüzyonun faydalarının yanı sıra komplikasyonları da vardır. Bu komplikasyonlar; kan ürünleri ile bulaşan enfeksiyonlar (Sitomegalovirüs, Hepatit B ve C, İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü enfeksiyonları), metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar, hipotermi, graft-versus-host hastalığı, demir yüklenmesi, oksidatif stres artışı olarak bilinmektedir (5). Ayrıca intestinal kanlanmayı etkileyerek nekrotizan enterokolite (NEK**)** de yol açabilmektedir (6). Bu nedenlerden dolayı pek çok ünitede 'kısıtlı transfüzyon protokolleri' uygulanmaktadır (7).

Nekrotizan enterokolit yenidoğan döneminde özellikle ÇDDA'lı bebeklerde mortalite ve morbitidenin ana sebeplerinden biridir (8). Ancak bu olayın patogenezi henüz netlik kazanmamış olup, NEK oluşumunda prematürelik ilk risk faktörü olmakla birlikte, mezanterik iskeminin neden olduğu inflamasyon ve buna bağlı oluşan barsak nekrozunun da rol oynadığı düşünülmektedir (9). Diğer hipotezlerde çoklu nedenler öne sürülmektedir. Bu nedenlere yönelik önlemler uygulandığı halde NEK sıklığında belirgin bir değişme olmamıştır (10). Son yıllarda eritrosit transfüzyonu ile NEK arasındaki ilişki üzerinde durulmuş ve bu durum transfüzyon

ilişkili nekrotizan enterokolit (TR-NEK) olarak tanımlanmıştır (11). Transfüzyon ilişkili NEK genellikle transfüzyondan hemen sonra ya da 48 saat içinde oluşmaktadır. Altta yatan mekanizma henüz net olarak bilinmese de, transfüzyon sırasında beslenmeye bağlı olarak mezanter damarların oksijen saturasyon düzeylerindeki değişimlerin NEK oluşumuna neden olabileceği konusunda hipotezler kurulmuştur (10,11).

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

Near-infrared spektroskopi (NIRS); doku tarafından absorbe edilen ışığı ölçme yolu ile doku oksijenizasyonunu monitorize etmeye yarayan invaziv olmayan bir yöntemdir. Işığın bir noktada yayıldığı ve biyolojik doku gibi bir ortamdan geçtikten sonra ikinci bir noktada bir detektör tarafından algılandığı bir sistemle çalışan NIRS, somatosensör aracılığı ile kızıl ötesine yakın ışık saçar. Zararsız kızıl ötesine yakın ışık, hastanın cildinden dokuya doğru geçer ve eritrositlerdeki oksijen varlığına göre farlkı şekilde yansıtılan ışık fotodedektör tarafından algılanır. Sinyal dönüşleri sensörlerin altındaki dokudaki kanın oksijenizasyonunu tespit etmek için alınır, incelenir ve bu sayısal bilgi olarak cihazın ekranında görüntülenir (12).

Çalışmalarda transfüzyon sırasında ve sonrasında NIRS yöntemi kullanılarak eritrosit transfüzyonunun mezanter oksijenizasyon üzerine etkisi araştırılmış, bazı hastaların izleminde TR-NEK oluşumu saptanırken, bazılarında saptanamamıştır (13-16). Bu araştırmaların birçoğunda transfüzyon ve transfüzyon sırasındaki enteral beslenme şeklinin mezanterik oksijenizasyon üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Çalışmamızda, NIRS teknolojisi kullanılarak 32 gebelik haftasının altındaki prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonları sırasında uygulanan farklı beslenme stratejilerinin, mezanterik doku oksijenizasyon ve TR-NEK oluşumu üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım ve tedavi gören başlıca hasta gruplarından birini oluşturan prematüreleri ilgilendiren önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerde hemoglobin genellikle doğum sonrası 8-12. haftalarda alt sınırı olan 9-11 gr/dl'ye kadar düşer. Zamanında doğmuş bebekler hemoglobindeki düşüşü iyi tolere ederler. Bu durum tedavi gerektirmez ve 'yenidoğanın fizyolojik anemisi' olarak tanımlanır. Ancak, prematüre bebeklerin hemoglobindeki düşme, çoğu yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatmak zorunda olan bu bebeklerde kaçınılması güç olan iyatrojenik flebotomi kayıpları daha hızlıdır. Ortaya çıkan anemi semptomatiktir ve çoğu zaman allojeneik ES transfüzyonu gerektirir. Bu nedenle 'prematüre anemisi' tanımı fizyolojik değil, patolojik bir klinik durumu tanımlamaktadır (17,18)

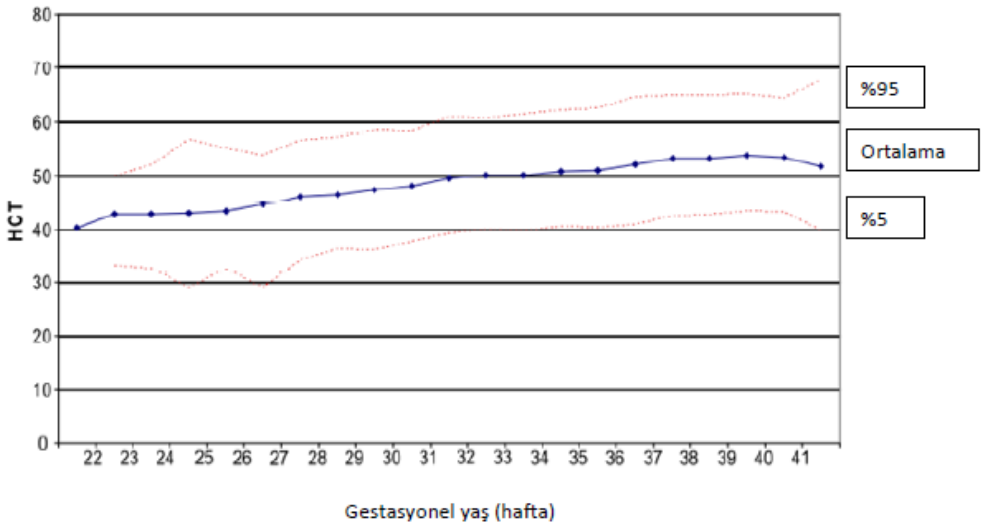
Prematüre anemisinin başlıca klinik belirti ve bulguları; taşikardi, takipne, apne, oksijen gereksiniminde artış, enteral yoldan beslenme güçlüğü ve kilo alamama olarak sıralanabilir (19). Gebelik yaşı küçüldükçe prematüre anemisinin derinliği artar ve belirtileri daha çok ortaya çıkmaya başlar. Bu bebeklerde oksijenizasyonu düzeltmek için eritrosit transfüzyonu gerekebilir. Eritrosit transfüzyonu ile aneminin belirti ve bulguları düzelerek gerileyebilir.

Strauss ve arkadaşları (20) tarafından, Iowa Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2000-2005 yılları arasında izlenen doğum ağırlığı 1000 gr'ın altındaki bebeklerde en az bir transfüzyon alma oranının yıllara göre %77-91, aynı gereksinimin 1000-1500 gr doğan bebeklerde ise yıllara göre %35-54 arasında değiştiği saptanmıştır.

Tablo 2.1'de yenidoğanlar için normal hemoglobin (Hb) değerleri gösterilmiştir. Şekil 2.1'de ise gebelik haftasına göre referans hematokrit (Htc) değerleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Yenidoğanlar için normal hemoglobin değerleri (21)

	Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL) (Ort±SS)		
Yaş	**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 (21)

Özellikle prematüre bebeklerdeki aneminin en sık nedeni laboratuvar çalışmaları için iyatrojenik kan alımı olup, eşlik eden enfeksiyon ve ek morbiditeler ile yaşamın ilk haftalarındaki yetersiz hematopoez ile eritrositlerin artmış yıkımı diğer nedenlerdir.

2.2. Prematürelerde Anemi Nedenleri

2.2.1. Fizyolojik faktörler

1. Hemoglobinin yapısı

Fetal hayatta Hb molekülündeki globin zincirlerinin çoğunluğunu oksijene daha sıkı bağlanan ve yarı ömrü daha kısa olan Hemoglobin F (HbF, $\alpha 2\gamma 2$) oluşturur. Zamanında doğan bebeklerde dolaşımdaki eritrositlerin %70-80'i HbF iken, prematürelerde bu oran %97'dir. HbF'in oksijene ilgisinin fazla olması nedeniyle doku düzeyinde göreceli hipoksi oluşmaktadır. Ancak bu hipoksik ortamda yeterince eritropoietin (EPO) yanıtı oluşamamaktadır. Çünkü EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişi henüz tamamlanmamıştır ve hepatik oksijen algılayıcılarının yanıtı renal algılayıcılara göre daha az ve daha geç olmaktadır (22).

2. Endojen eritropoietin eksikliği

Fetal hayatta karaciğerde üretilen EPO, gebeliğin son üç ayında böbrek interstisiyumunda üretilmeye başlar. Gebeliğin yirminci haftasında fetal karaciğerde çok miktarda EPO mRNA'nın gösterilmesi ve bilateral renal agenezi ile doğanlarda doğumda anemi olmaması, insanda EPO sentez yerinin karaciğerden böbreğe geçiş yaptığını doğrulamaktadır. Yenidoğan döneminde karaciğer az miktarda (erişkinin %10'u kadar) EPO üretmeye devam eder (23,24)

Karaciğer fetal yaşamda göreceli olarak hipoksik bir ortamda olduğundan hepatik oksijen algılayıcıları EPO üretimi yönünde uyarılmaktadır. Doğumdan sonra ise duktus venozus kapanır, böbreklere gelen oksijenlenmiş kan miktarı artar. Böbrekteki oksijen algılayıcıları hipoksiye çok daha duyarlıdır. İntrauterin yaşamda oksijen algılayıcılarının böbrekte olmayışı, fetusu polistemi ve hiperviskoziteden koruyucu bir mekanizma olarak yorumlanabilir. Gebelik haftası ne kadar küçükse EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişi o kadar gecikmeli olur ve yapım eksikliğinin artmış etkisiyle anemi derinleşir (25,26).

3. Eritrositlerin yaşam süresi

Dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi erişkinlerde ortalama 120 gün iken, zamanında doğan bebeklerde 60-70 gün, ÇDDA'lı prematüre bebeklerde ise 35-50 gündür. Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda gebelik haftası küçüldükçe eritrosit yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (27).

2.2.2. Patolojik Nedenler

1.Filebotomi kayıpları

Filebotomiler prematüre bebeklerde ES transfüzyon gereksinimini artıran en önemli faktörlerden biridir. Prematürelerde 1 ml kan, total kan hacminin %1'ini oluşturmaktadır. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerden 8-10 ml kan alınması, total vücut kan hacminin %8-10'unun kaybı anlamına gelmektedir (19). Madsen ve arkadaşları (28) tarafından yapılan çalışmada, 32 hafta altındaki 99 ÇDDA bebeğin filebotomi kayıplarının en sık yaşamın ilk haftasında olduğu, dört haftalık izlem sonunda bu bebeklere 37,1 ml/kg filebotomi yapıldığı ve 33,1 ml/kg ES transfüzyonu verildiği bildirilmiştir.

2. Sepsisten kaynaklanan oksidatif hemoliz

Yenidoğan bebeklerde enfeksiyon hastalıkları en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Doğum ağırlığı 2500 gramın üzerindekiler ile karşılaştırıldığında, yaşamın ilk üç günü içinde sepsis riski 1500-2000 gram olanlarda üç kat, 1500 gramın altında olanlarda yedi kat ve 1000 gr'ın altında olanlarda ise 26 kat daha yüksektir (29).

Sepsiste hücre düzeyinde oksidatif hasar 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 önleyen hücrelerdir (30). Eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinin yaş ve cinsiyete bağımlı olduğu bilinmektedir (31). Özellikle ÇDDA'lı prematüre yenidoğanlarda eritrosit içi glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz enzim

aktivitelerinin yetersiz olması, eritrosit membranlarının zamanında doğan bebeklere göre daha kolay parçalanması ve antioksidan etkisi olan E vitamini düzeylerinin düşük olması, oksidatif hasara bağlı anemi riskini artırmaktadır. Ayrıca sepsiste doku düzeyinde oluşan hipoksi ve asidoz eritrositler içindeki proteine bağlı olmayan demiri serbestleştirmekte, açığa çıkan demir eritrosit membranında protein yapısını bozmakta ve lipid peroksidasyonuna katkıda bulunarak hemolizi tetiklemektedir (32).

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

Hemoglobin sentezi için, alınan protein, demir ve kalorinin yeterli olması gerekmektedir. Prematüre bebeklerin hızlı büyüme evresinde olmaları ve demir depolarının yetersiz olması nedeniyle postnatal 14. günde 2-4 mg/kg/gün demir başlanması önerilmektedir. Ayrıca bu dönemde alınması gereken uygun protein miktarı 3.5-4 g/kg/gün'dür (33). 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 (33). Ancak özellikle düşük doğum ağırlıklı prematürelerde araya giren enfeksiyonlar ve brokopulmoner displazi gibi enerji ihtiyacını daha da artıran komplikasyonlar nedeniyle hedeflenen miktarda protein ve enerji verilmemektedir.

2.3. Prematüre anemisini önleyici yaklaşımlar ve tedavisi

Prematüreler zamanında doğan bebeklere göre daha fazla sayıda eritrosit transfüzyonuna gereksinim duyarlar. Prematüre yenidoğanlar arasında ÇDDA'lı bebekler bütün hasta grupları içinde en çok transfüzyon alan gruptur (34). Çalışmalarda, ÇDDA'lı prematürelerin % 65-80'inin hayatlarının ilk iki haftasında en az bir eritrosit transfüzyonuna gereksinim duydukları saptanmıştır (35).

Prematüre anemisi için günümüzde kabul edilen tedavi yöntemi allojenik eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarıdır. Transfüzyon, alınan kanı yerine koymak ve bebeğin klinik durumuna uygun olan Htc düzeyine ulaşmak için yapılır. Fakat tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar göz

önüne alındığında, transfüzyon gereksinimini azaltacak önlemlerin alınması ilk hedefimiz olmalıdır (36). Transfüzyon sıklığı ve komplikasyonlarının azaltılmasına yönelik önlemler:

1. Otolog kordon kanı transfüzyonu
2. Rekombinan EPO tedavisi
3. Transfüzyon için kanın tek donörden temin edilmesi ve kan bankalarında değişik teknolojik yaklaşımlarla kan ile hastalık bulaşının engellenmesi
4. Transfüzyonların en aza indirgenmesi, hasta takip ve monitorizasyonunun noninvaziv yöntemlerle yapılarak alınan kan örneklerinin giderek azaltılması ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde transfüzyon kriterlerinin standardize edilmesi (37).

1. Otolog kordon kanı transfüzyonu

a) Göbek kordonunun geç bağlanması ve sağılması:

Doğumdan sonra göbek kordonunun uterusun altında bir seviyede klemplenmeden 30-180 sn arasında plasental transfüzyona izin verecek şekilde tutulmasının term bebeklerde yenidoğan döneminde daha yüksek Hb ve Hct değerleri, artmış ferritin düzeyleri ve 4-6. aylarda daha düşük demir eksikliği anemisi sıklığı ile sonuçlandığı gösterilmiştir (38). Prematüre bebeklerde ise kord klemplemesinin en az 30 sn geciktirilmesi ile Hb ve Hct değerlerinde artış, sistemik kan basıncı, idrar çıkışı ve kalp fonksiyonlarında düzelme, vazopressör ihtiyacı ile transfüzyon sıklığı, IVK ve NEK sıklığında azalma bildirilmiştir (39). Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yayınlanan Respiratuvar Distress Sendromu Rehberinde yukarıda bahsedilen yararlı etkileri nedeni ile doğum salonunda bebeğin en az 30 sn anne seviyesinden düşük tutularak plasento-fetal transfüzyona izin verilmesi veya resüsitasyon gibi acil durumlarda göbek hizasından 20 cm uzaklıktan en az 2-4 kez sağılması önerilmektedir (21).

b) Kord kanının toplanması, saklanması ve transfüzyonu:

Kordon kanı toplanmasının ve saklanmasının teorik olarak mümkün olabileceği kanıtlandıktan sonra, bu kandan hazırlanmış eritrosit ünitelerinin transfüzyon amaçlı kullanıldığını belirten çalışmalar yayınlanmıştır (40). Ancak bu uygulamanın dezavantajlardan biri toplama esnasında oluşan yüksek orandaki bakteriyel bulaşdır (41). ÇDDA'lı prematürelerde daha çok 14. gün ve sonrasında kan transfüzyonu gereksinimi olduğu bildirilmektedir (42,43). Bu nedenle elde edilen kordon kanının uzun süre dayanıklılığının sağlanması için kapalı toplama sistemleri, uygun koşullarda eritrositlere ayrıştırma, uygun saklama solüsyonlarının (CPD, SAG–M) geliştirilmesi ve uygun şartlarda saklanması gerekmektedir (44).

2. Rekombinan EPO tedavisi

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde rekombinant human eritropoetin (r-HuEPO) kullanımı ile ilgili birçok çalışma olup, klinik etkinliği hakkında da çeşitli görüşler bulunmaktadır. Ohls ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, 1250 gram ve daha düşük ağırlıklı prematüre bebeklere erken dönemde r-HuEPO verilmesinin transfüzyon gereksinimini azaltmadığı belirtilmiştir (45). Yirmi üç çalışmanın incelendiği meta-analizde ise transfüzyon hacminde çok küçük bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (46). Bu nedenle prematüre anemisini önlemede rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.4. Prematürelerde kan transfüzyonu endikasyonları

Yenidoğan döneminde eritrosit transfüzyonu endikasyonları iyi tanımlanmamıştır. Bazı bebeklerde düşük Hb değerlerinde görünür klinik bir problem görülmemekte, bazıları ise benzer Hb değerlerinde çeşitli semptomlar göstermektedir (47). Bu semptomlar zayıf doku oksijenasyonuyla ilişkili olabilir.

Eritrosit ransfüzyonlarının preterm bebekler için riskleri ve yararları halen net değildir. Bu konuda liberal veya kısıtlayıcı politikalar üzerine yapılan araştırmalara da çelişkili sonuçlar vermektedir (16). Term veya prematüre bir bebekte % 20'nin üzerinde kan kaybı olduğunda, %10-20 kan kaybı ve eşlik eden

asidoz gibi oksijen dağılımında yetersizlik durumunun görüldüğü veya kanamanın devam ettiği akut kan kaybı ile giden durumların varlığında, acil transfüzyon uygulanmalıdır. Sonuç olarak kan kaybının akut veya kronik olması (Hb düşme hızı), doğum haftası, postnatal yaş, solunum ve dolaşım desteği ile oksijen ihtiyacı ve klinik bulgular, kilo alımı gibi kriterlere göre belirlenen eşik Hb değerlerinin tanımlandığı kılavuzlar kullanılarak transfüzyon sayılarının kontrol altına alınması önemlidir (21). Türk Neonatoloji Derneği 2016 kılavuzunda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için verilen eşik Hb değerleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Türk Neonatoloji Derneği eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik Hb değerleri

Postnatal yaş	**Solunum desteği var Hb gr/dL**	**Solunum desteği minimal veya 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 altındaki değerlerde hasta semptomlar açısından hasta başında tekrar değerlendirilerek transfüzyon kararı alınır

Solunum desteği kriterleri:

Hedef saturasyon (%90-95) için;

- Yüksek frekanslı ventilasyon
- Konvansiyonel mekanik ventilasyon
- Non-invaziv ventilasyon
- >2L/dk HHFNC*
- FiO2 gereksinimi >%35

Solunum desteği minimal/yok kriterleri:

Hedef saturasyon (%90-95) için;

- <2L/dk HHFNC*
- FiO2 gereksinimi %21-%35
- Oksijen gereksinimi yok

* Humidified High Flow Nasal Canulla

***Yukarıdaki eşik Hb değeri varlığında semptomlardan bir tanesinin varlığı

- >24 saat taşikardi veya takipne olması (KTA>180/dk, SS>60/dk)
- Son 48 saatte oksijen gereksiniminin iki katına çıkması
- Laktat ≥2.5 mEq/L veya akut metabolik asidoz (pH< 7.20)
- Son dört günde >120 kcal/kg/gün alırken kilo alımı <10g/ kg/ gün ise
- 72 saatte major cerrahi yapılacaksa

2.5. Prematürelerde allojeneik kan transfüzyonun komplikasyonları

Prematüre yenidoğanlarda allojeneik eritrosit transfüzyonları çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen toplama sistemleri, testler ve saklama koşulları transfüzyona bağlı komplikasyonların görülme sıklığını azaltmakla beraber bu riski sıfıra indirememiştir (48). Transfüzyon reaksiyonlarını immünolojik ve immünolojik olmayan reaksiyonlar olmak üzere iki grupta sınıflandırmak mümkündür:

2.5.1. İmmünolojik reaksiyonlar

İmmun reaksiyonların çoğu transfüzyonla verilen eritrositler, lökositler, trombositler veya plazma proteinlerinde var olan yabancı alloantijenlerin antikor oluşumunu uyarması ile gelişmektedir. Oluşan alloimmunizasyon, daha sonra bu antijenleri içeren eritrositler ile transfüzyon yapıldığında immünolojik reaksiyonlara yol açar. Bu reaksiyonlar;

- Eritrosit uygunsuzluğunun yol açtığı hemolitik reaksiyonlar,
- Lökosit ve trombosit antijenlerinin yol açtığı febril veya pulmoner reaksiyonlar,
- Çözünür antijenler, plazma proteinleri ile reaksiyona giren antikorların neden olduğu alerjik veya anaflaktik reaksiyonlar
- İmmün yetmezlikli alıcılarda verilen lenfositlerin engraftmanı ile gelişen graft-versus-host hastalığı (GVHH) olarak sayılabilir (49).

2.5.2. İmmun olmayan reaksiyonlar

İmmun olmayan reaksiyonlar, verilen kan ürünlerinin fiziksel veya kimyasal özellikleri, ürünlerde sitokinlerin varlığı ve enfeksiyöz ajanlarla bulaşma sonucu gelişmektedir. Ayrıca sıvı yüklenmesi, hipotermi, elektrolit ve asit-baz dengesizliği, demir yüklenmesi, serbest oksijen radikallerine bağlı hasar gibi yan etkilerle de sık karşılaşılmaktadır (50).

1. Enfeksiyöz komplikasyonlar

Kan iyi bir besiyeri olduğundan enfeksiyonların taşınması için uygun bir ortam sağlar ve herhangi bir patojen, kan ile rahatlıkla bulaşabilir. Virüsler başta olmak üzere bakteriler, parazitler, riketsiya ve az da olsa mantarlar transfüzyonla bulaşırlar (51). Kan transfüzyonlarında alıcının, bağışıklık sistemi tam gelişmemiş prematüre bebek olduğu düşünülürse, kan vericilerinin sorgulanması ve ayrıntılı tarama testlerinin yapılması gereklidir. Ancak tüm tarama testlerine karşın, kan ve kan ürünleri ile virüs bulaşma riski günümüzde halen az da olsa devam etmektedir (52).

2. Prematüre Retinopatisi

Son zamanlarda, prematüre retinopatisi ile de ES transfüzyonlarının bir ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Transfüzyonla artış gösteren, transferrine bağlı olmayan plazma demiri ve erişkin hemoglobinin oksijene düşük afinitesi prematüre retinopatisi etiyopatogenezinde suçlanmaktadır (53). Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

3. Nekrotizan Enterokolit

Prematüre bebeklerde ES transfüzyonlarının nekrotizan enterokolit (NEK) ile ilişkisi son zamanlarda gündeme gelmiştir. Transfüzyon öncesindeki aneminin derinliğinin transfüzyon ile ortaya çıkan reperfüzyon zedelenmesinin belirleyicisi olduğu, eritrositlerin hemoglobin yapısı ve uyarılan bağışıklık sisteminin transfüzyon sırasındaki durumunun transfüzyon ilişkili NEK için olası mekanizmalar olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerde özellikle geç dönemde yapılan

transfüzyonlarda transfüzyon sonrası NEK açısından yakın izlem önerilmektedir (54).

2.6. Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, prematüre yenidoğanlarda sık görülen bir gastrointestinal acil bir durumdur (55). Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe hastalığa yakalanma oranı artmaktadır. Nekrotizan enterokolitin ilk klinik sınıflaması Bell (56) ve arkadaşları tarafından 1978 yılında yapılıştır. Bu sınıflama Walsh ve Kliegman (57) tarafından 1986'da yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2.3).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) imkanlarının artması ve daha küçük gebelik haftasındaki preterm bebeklerin sağkalımı sonucunda NEK sıklığı artmıştır. Çok merkezli çalışmalarda 1000 canlı doğumda 1-3 arasında değişen oranlarda, YYBÜ'de izlenen bebeklerin ise yaklaşık %1-10'unda görülmektedir. Bu vakaların %90'ını prematüre bebekler oluşturmaktadır (58,59).

Prematürelik, hipoksik iskemik olaylar, mama ile beslenme ve anormal bakteriyel kolonizasyona ikincil aşırı bir immünojenik yanıt NEK'in risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Diğer bir risk faktörü de transfüzyondur. Transfüzyona bağlı akut barsak hasarı (TRAGI ya da TR-NEK), ilk kez aşırı düşük gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda (< 28 gebelik haftası), belirgin anemi için eritrosit transfüzyonundan 48 saat sonra görülen NEK tanımlanmıştır (60). Transfüzyon ve NEK ilişkisini inceleyen ve bu yönde görüş bildiren çalışmalar olmasına karşın, son yıllada yapılan metaanalizlerde eritrosit transfüzyonu ve NEK arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (61). Ancak metaanalize alınan çalışmaların düşük veya orta kalitede olduğunun göz önüne alınması gerektiği de vurgulanmıştır.

TR-NEK'e özgü bir özellik, etkilenen bebeklerin aşırı düşük gebelik haftasında doğmuş olması, postnatal yaşlarının 3 ila 4 hafta arasında olması ve genellikle NEK'in bilinen diğer risk faktörlerinin (düşük Apgar skoru, umbilikal kateter, hızlı beslenme, düşük kan basıncı ve hiperozmolarite) çözümlenmiş olmasıdır (62,63). TR-NEK'in düşük doğum ağırlığındaki (<1000 g) ve düşük gebelik haftasındaki (< 28 gebelik haftası) tüm NEK olgularının % 30-50'sini

oluşturduğu düşünülmektedir (62,63). Transfüzyona bağlı olmayan tüm NEK vakalarıyla karşılaştırıldığında, TR-NEK hastalarının daha fazla cerrahi girişim gerekliliği (%60) ve mortalitesinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (yaklaşık %50) (64).

Tablo 2.3. Modifiye Bell's Sınıflaması (57)

	İntestinal bulgular	**Sistemik bulgular**	**Radyolojik bulgular**
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin rezidü Hafif distansiyon Gaitada gizli kan	Isı dengesizliği Apne, Bradikardi, Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon
Evre IB (NEK şüphesi)	Gaytada aşikâr kan	Evre IA ile aynı	Evre IA ile aynı
Evre IIA (Kesin NEK) Hafif vaka	Evre IA bulguları + bağırsak seslerinin duyulmaması, belirgin abdominal distansiyon ± hassasiyet kaybolması	Evre IA ile aynı	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömatozis intestinalis
Evre IIB (kesin NEK) Orta vaka	Evre IIA ile aynı + abdominal hassasiyet, abdominal sellülit ± sağ üst kadranda kitle	Evre IIA ile aynı, ayrıca hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Evre IIA + yaygın pnömatozis, asit ± portal vende gaz
Evre IIIA (İleri NEK) Barsaklar sağlam	Evre IIB bulgularına ilaveten peritonit bulguları, karın duvarında ödem, eritem ve endurasyon	Evre IIB bulgularına ilaveten hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DİK, nötropeni	Evre IIB bulguları + belirgin asit, sabit loop
Evre IIIB (İleri NEK) Barsak perforasyonu	Evre IIIA bulgularına ilaveten perforasyon bulguları	Evre IIIA bulguları ile aynı, şok bulgularında artış	Evre IIIA bulguları + pnömoperitoneum

Transfüzyonla ilişkili barsak hasarının iki vuruş mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İnflamatuar bir sürecin (ilk vuruş, örneğin sepsis ve hipoksi) varlığında, ikinci vuruşun (transfüzyon) olumsuz etkilerine yanıt olarak ortaya çıktığı öne sürülmektedir (65). Hücresel düzeyde, bu iki aşamalı mekanizma, vasküler hasarla sonuçlanmaktadır. Prematüre bebeklerin çoğunda ilk vuruşu yapan, doğum sonrası enteral beslenme (özellikle formüla), apneik olaylar ve enfeksiyon gibi riskler bulunmaktadır. Aşırı anemi oksijenizasyonu azaltarak, oksijen ekstraksiyonunu artırır, kalp debisini değiştirir ve oksijen dağıtım-tüketim dengesini sağlamak için mikrovasküler dolaşımı hipoksik vazodilatasyona daha fazla bağımlı hale getirir (66). Eritrosit transfüzyonuna bağlı barsak hasarı şu şekilde özetlenmektedir (67):

Eritrositlerin fiziksel ve yapısal özellikleri kan akışının engellenmesi veya vazokonstriksiyona neden olma eğilimine yol açabilir.

- Rulo formasyonu (mikroggregatlar)
- 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 değişken O_2 taşıma kapasitesi; vasküler etkilere yol açabilir.

- Düşük parsiyel O_2 basıncı + düşük 2,3 di-fosfogliserat (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 vazokonstriksiyon eğilimi artar

- Depolama esnasında NO, S-Nitrozile hemoglobin düzeyleri azalır.

- Eritrositlerin P_{50} değerinde sola kayma ve pH değerlerinde düşme meydana gelir
- P_{50} kayması, nitrit substratını oksijen-hemoglobin yoluyla sindirerek nitrata dönüştürür.
- Serbest Hemoglobin, NO için eritrosit hemoglobininden 100 ila 1000 kat daha yüksek afiniteye sahiptir.

Humoral faktörler ile konak vs greft reaksiyonları ve inflamatuar mediatörler salınır

- Haplotip antikorları (ikinci gebelikte anti-HLA) salınır
- CMV ve lökositleri uzaklaştırmak için yapılan filtreleme sırasında lökositlerden sitokinler salınır
- Hümoral faktörlerden kaynaklanan trombosit aktive edici faktörde reaktif artış olur
- Hümoral faktörler aracılığıyla endotel reseptörlerinin aktivasyonu olur
- T-antijen maruziyeti nedeniyle greft ya da konak reaksiyonları olabilir

Çoğu TR-NEK vakası, aşırı düşük gebelik haftasında doğan, postnatal yaşı daha büyük olan ve başka şekilde NEK açısından düşük riskli olan bebeklerde derin anemi sırasında görülmektedir. Bu bulgular, hem anemi hem düşük oksijen düzeyi hem de eritrosit saklama özelliklerini birleştiren bir öncül patofizyolojik süreci güçlü şekilde desteklemektedir (68). Düşük gebelik haftasında doğan bebeklerde tek başına eritrosit transfüzyonu bir faktör olarak görülmemektedir.

Aşırı anemiye karşı fizyolojik yanıt mekanizmaları yenidoğanların kardiyak outputunun artması, oksijen ekstraksiyonun artması ve eritropoietinin seviyelerinin yükselmesidir. Bu yanıt hematokrit yaklaşık %28'in altına düştüğünde belirgindir (69). Gebelik haftası düşük olan bebekler, belirgin anemiye (hematokrit <% 28) bağlı doku oksijenlenme sorunu ve beraberinde oksijen tüketimini artıran enteral beslenme gibi etkenler nedeniyle barsaklarda mikrovasküler hasar hızlanmaktadır. Eritrosit saklama işlemlerine ait faktörler tek başına veya diğer etkenlerle birleşerek (viskozite artışı, lipid mikro-parçacıkları ve nitrik oksit oluşumunun bozulması) ani iskemi, mukoza bariyer disfonksiyonu ve buna bağlı bakteriyel translokasyona neden

olarak mukoza epitel tabakasının fiziksel bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanır (70).

Enteral yolla beslenen anemik yenidoğanlarda, mezanterik damarlar vazodilatasyona uğrar ve düşük eritrosit kütlesi nedeniyle oksijen ekstraksiyonu yükselir (71,72). İntestinal sistemde kasılmanın artması, mukozal suyun lümene taşınması ve sindirim fonksiyonlarının artması nedeniyle oksijen kullanımı enteral beslenme sonrasında arttığından (sürekli ya da bolus); oksijen üretimindeki düşüklükler, doku iskemisi için potansiyel risk oluştururlar. Gebeliğin son 10 haftasında barsak uzunluğu fetusta iki katına çıktığından, hızlı anjiyogenez içerisinde olan hassas damarsal yapılar, NEK oluşumuna ek katkıda bulunurlar. Bu durum NEK'in en sık postkonsepsiyonel 31 ila 32 haftası arasında görülmesini açıklamaktadır (73).

Transfüzyon ve NEK arasında saptanan ilişki hangi bebeklerin daha fazla risk altında olduğunu belirlemeye yönelik araştırmaların başlatılmasını tetiklemiş ve bu bağlamda özellikle noninvaziv monitorizasyon yöntemleri yaygın olarak araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler:

1. Doppler ultrasonografi: Araştırmalarda barsak kan akışını değerlendirmek için Doppler ultrasonografiyle üst mezanterik arter (SMA) kan akımı ölçülmüştür. Ancak Doppler ultrason ile akım ölçümünde de diğer yöntemlerdekine benzer oranda anlamlı intrensek hatalar mevcuttur. Genel olarak gözlemci içi değişkenlik oranı %10'a ve gözlemciler arası değişkenlik oranı ise %20'lere ulaşabilmektedir. Hataların çoğu damar boyutu ölçümünün çaptan elde edilmesi ile ilişkilidir. Çap ölçümündeki küçük farklılıklar kesit alanı hesabına çevrilme sırasında artmaktadır. Diğer bir önemli problem ise çoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 24 saat boyunca Doppler akım ölçümü için güvenilir ultrason teknolojisine ve ekokardiyografik beceriye sahip olunamamasıdır (74).

2. Near-Infrared Spektroskopi: Yeni bir yöntem olan çok kanallı Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) cihazı, son zamanlarda klinisyenlere aynı anda birden fazla bölgede, lokal doku oksijenasyonunu (rSO_2) ölçme imkânı sunmuştur. Araştırmacılar doku oksijenasyon belirteçlerini, splanknik dokuların oksijenasyon durumunu

değerlendirmek için kullanmışlar ve transfüzyon ihtiyacını tanımlamak ve NEK gelişme riskini belirlemek için NIRS yöntemini de değerlendirmişlerdir (75).

2.7. Near-Infrared Spektroskopi

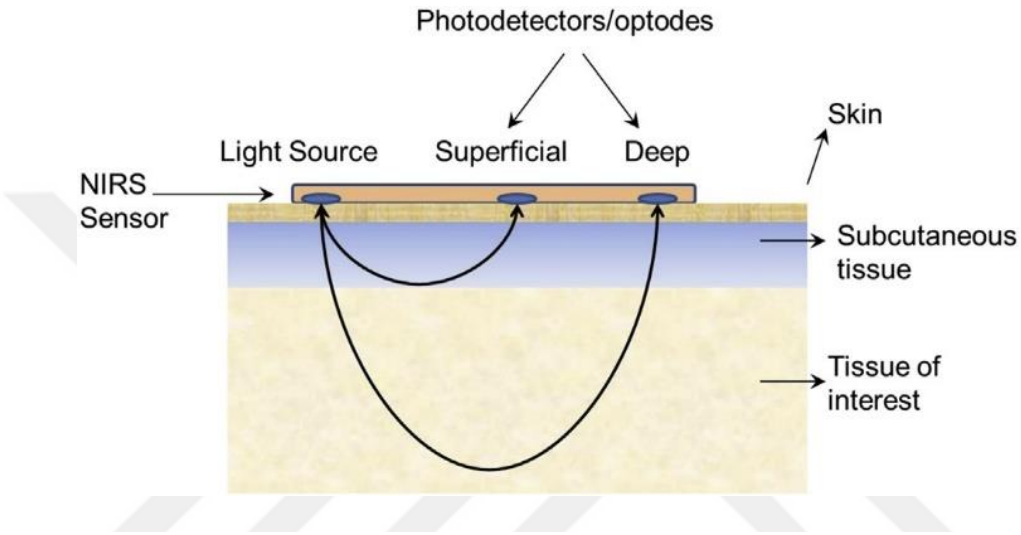
Near-infrared spektroskopi doku tarafından absorbe edilen ışığı ölçme yolu ile dokuların oksijenizasyonunu hesaplayan ve teknik olarak nabız oksimetresi ile benzer özellikleri olan bir cihazdır (Şekil 2.2). Cihazın kullanımı ilk defa 1977 yılında Jobsis tarafından serebral oksijenasyonun monitorizasyonu için ortaya atılmıştır (76). Yenidoğanlara ise ilk kez 1985'te Brazy ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (77).



Şekil 2.2 Serebral Oksimetre Cihazının Genel Görünümü

Near-infrared spektroskopi ışığın bir noktada yayıldığı ve biyolojik doku gibi bir ortamdan geçtikten sonra ikinci bir noktada bir dedektör tarafından algılandığı bir sistemle çalışmaktadır (78) (Şekil 2.3). Somasensör vasıtasıyla diyot, kızılötesine yakın ışık saçar. Biyolojik dokunun ışığı 700-1000 dalga boyu spekturumunda absorbe etme özelliğinden dolayı saçılan ışığın bir kısmı dokuda kalırken, bir kısmı ilerleyip sensör detektörüne ulaşmaktadır. Dokudaki bu absorbe etme özelliğini

veren esas yapı hemoglobin içinde yer alan 'kromofor'dur. İlerleyen ışık fotodedektör tarafından algılanır. Işık kaynağından farklı mesafedeki dedektörler ile farklı penetrasyon derinlikleri ölçülür. Birden fazla sayıda ölçümün yapılmasının nedeni dokuların neden olabileceği sapmaları en aza indirgemektir. Sinyal dönüşleri sensörlerin altındaki kanın oksijenizasyonunu tespit etmek için alınır, incelenir ve bu sayısal bilgi olarak cihazın ekranında görüntülenir (79).



Şekil 2.3. NIRS sensörünün ışık kaynakları ve dedektörleri

Piyasada NIRS sistemini kullanan farklı cihazlar bulunmaktadır. Dokuya ait oksijen satürasyonu cihazın özelliklerine göre '*doku oksijenizasyon indeksi'(TOI=tissue oxygenation index)* veya *'rejyonel oksijen satürasyonu' (rSO_2= regional oxygen saturation)* gibi farklı şekillerde ifade edilmektedir. Bazı cihazlarda ilerleyen ışık 30 mm uzaklıkta bulunan yüzeyel doku fotodedektörü ve 40 mm uzaklıkta bulunan derin doku fotodedektörü olmak üzere iki tane fotodedektör tarafından algılanırken (rSO_2'yi verir), bazılarında birbirine çok yakın mesafedeki üç adet fotodedektör tarafından ışık algılanır (*TOI*'yi verir). Cihazlar farklı kızılötesine yakın ışık kaynakları (laser, LED) , fotodedektör, hesaplama formülleri kullansa da hepsinin çalışma prensibi benzerdir (80-82).

Near-infrared spektroskopi ile ölçülen TOI veya rSO_2 değerlerinin her ikisi de yaklaşık olarak %70-80 oranında venöz, %20-25 arteriyel, %5 kapiller kana ait somatik dokuların oksijen satürasyon değerlerini yansıtmaktadır. Bu nedenle doku

kan oksijen satürasyonu değerleri genellikle arteriyel oksijen satürasyonu değerlerinden veya nabız oksimetre SpO_2 değerlerinden düşük ve doku venöz oksijen satürasyonu değerlerinden yüksektir (83,84).

Doku oksijenizasyonuna ait kullanılan bir başka parametre *'fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu'* (FTOE=fractional tissue oxygen extraction) dur. Nabız oksimetresi ile ölçülen arteryel oksijen satürasyonu (SaO2) ve NIRS ile ölçülen somatik doku oksijen satürasyonu (rSO2) değerleri kullanılarak;

$$FTOE = (SaO2 - rSO2) / SaO2$$

formülü ile hesaplanır. FTOE, vücuttaki oksijenin ne kadarının doku tarafından kullanıldığını göstermektedir. Dokuya ait oksijen sunumu ve kullanımı arasındaki dengeyi değerlendirmede değerli bulunmuştur. Doku aktivitesinin arttığı durumlarda artan metabolizmaya bağlı yükselmesi beklenir (85,86).

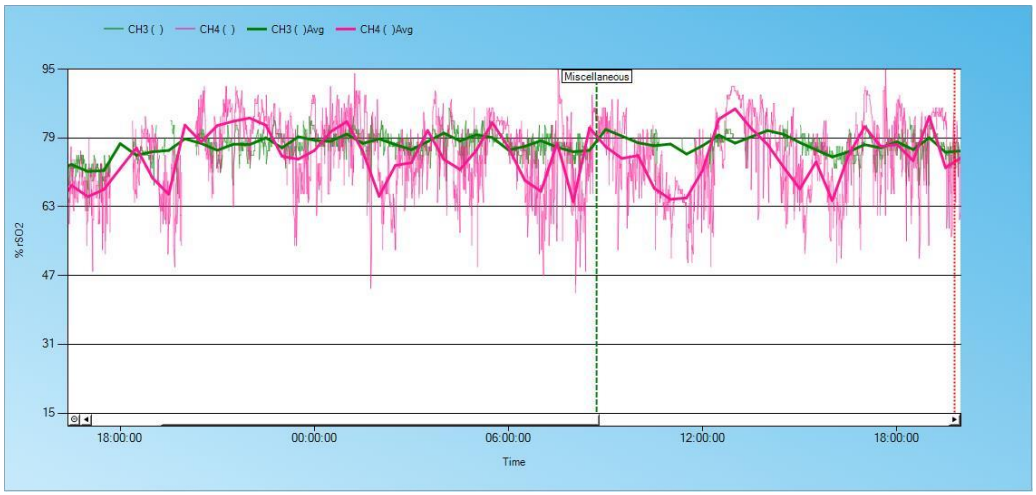
Near-infrared spektroskopi tekniğinin çok sayıda avantajları vardır. Nabız oksimetriden farklı olarak pulsatil akım gerekmez ve bu nedenle aygıt kardiyopulmoner arrest ve diğer pulsatil olmayan durumlarda da çalışır (87). Dokunun oksijen satürasyonunun devamlı ve eş zamanlı olarak monitörizasyonunu mümkün kılar. Yüzeyel alandan ölçüm yaptığından cilt hasarı veya ödeminin bulunduğu durumlarda kullanımı kısıtlıdır (88).

Near-infrared spektroskopi yenidoğan bebeklerde ve süt çocuklarında kullanılabilir (89). Mezanter ve serebral oksijen saturasyonları (rSO_2) ölçümü için NIRS cihazına ait neonatal problar göbek seviyesi altına ve saçsız frontal bölgeye adheziv bantlar ile yapıştırılarak yerleştirilir (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Serebral ve somatik oksimetre sensörlerinin yerleştirilmesi

Near-infrared spektroskopi ile yapılan ölçümlerin bilgisayar ortamında depolanması ve monitorizasyon sırasındaki doku oksijenizasyonundaki değişimlerin izlenmesi mümkündür. Şekil 2.5'te iki prob ile 24 saatlik bir serebral ve mezanter bölgenin NIRS ile monitorizasyonu gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Serebral ve mezanter rSO_2 ölçümlerini içeren iki derivasyonlu NIRS ölçümü

Sağlıklı yenidoğanlar için normatif rSO_2 verileri küçük örneklem büyüklüklerine sahip az sayıdaki raporda, hayatın ilk birkaç gününe ait kısa kayıtlara dayanmaktadır (90). Sağlıklı yenidoğanın serebral ($CrSO_2$), renal ($RrSO_2$) ve mezanter ($SrSO_2$) rSO_2 değerleri pediatrik ve erişkin hastalardan daha farklı olup, ayrıca değerlerin zamanla değiştiği bilinmektedir (91). Yenidoğanlardaki serebral oksijenizasyonun normal değerleri %60-70 arasında, splanknik oksijenizasyon değerleri ise %80 civarında seyretmektedir (88, 112)

Bailey ve ark. $SrSO_2$'yi, preterm bebeklerde birinci gün % 69,9 ± 12,1, ikinci gün% 75,3 ± 12,4 olarak saptamışlardır (15). Başka bir çalışmada prematüre bebeklerde 9 gün içinde *$SrSO_2$ (splanknik doku oksijenizasyonu)'*de azalma, bunu takiben 10-14. günler arasında bir artış bildirilmiştir (92). Fetal hayatta nispeten inaktif olan bir organın, postnatal olarak yoğun metabolik aktivite durumuna geçmesi ve oksijen ihtiyacının artmasına karşılık, dokuya yeterli dolaşım sağlamak amacıyla bu mekanizmanın gelişmiş olabileceği düşünülmektedir (93). Ancak bu dönemde oluşan anemi, kanın oksijen taşıma kapasitesinin büyüyen dokunun ihtiyacını karşılayamayacak düzeylere düşmesine neden olur. Doku oksijen kullanımını gösteren *FTOE* değerinin kullanıldığı çalışmalarda, preterm semptomatik anemili bebeklerin *FTOE* ortalaması asemptomatik anemisi olanlardan daha yüksek saptanmıştır (94). Bu ilişkiler, *FTOE*'nin dokularda oksijen kullanımının iyi bir göstergesi olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak özellikle serabral oksijenizasyon ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi pek çok çalışma ile gösterilen NIRS yönteminin, hem premature bebeklerin transfüzyon ihtiyacını belirlemede, hem de transfüzyon sırasında gelişebileceği düşünülen komplikasyonları saptamada da kullanılabileceğini önermek için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 32 gebelik haftası ve altında doğan prematüre bebeklerin dahil edildiği bilgisayar tabanlı randomize prospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 32 gebelik haftası ve altında doğan prematüre bebeklerin dahil edildiği bilgisayar tabanlı randomize prospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ağustos 2016- Ekim 2017 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Projeye ilişkin bilgiler, hasta takip formu (Ek-1), bilgilendirme ve onam formu (Ek-2) örnekleri ile başvurularak Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Sayı No:70737436-050.06.04-). Çalışma '*clinicaltrials.com*' a kaydedildi (ID: NCT02733718) (Ek-3)

3.4. Araştırmaya Ait Örneklem Büyüklüğü

Örneklem sayısı hesabı için NIRS ölçümleri baz alınmıştır. Marin ve ark. (14) beslenen ve beslenmeyen hastalarda dokularda oksijenasyon değerlerini bildirmiştir. Hesaplama için belirtilen çalışmadaki beslenen ve beslenmeyen hastalarda birinci saatteki rSO_2 değerleri baz alınmıştır. Çalışmamızda tam beslenen, yarı beslenen ve hiç beslenmeyen olmak üzere 3 grup bulunması nedeni ile alfa hata düzeyi %1 kabul edilip, % 20 beta hata ve %80 güç ile çalışıldığında her bir grup için örneklem sayısı 14 olmak üzere, toplam 42 bulunmuştur.

3.5. Çalışma Kapsamına Alınacak Bebeklerin Özellikleri

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

1. Hemodinamik olarak stabil ve transfüzyon ihtiyacı olan 32 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 çalışmaya dahil edilmiştir.

3.6. 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 ya da sürekli enteral (devamlı) beslenen prematüre bebekler
3. Doğumsal ya da kromozomal anomalisi olanlar ya da yaşam beklentisi düşük olan bebekler
4. İntraventriküler kanaması Evre 3 ve üzeri olan bebekler,
5. Hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriozus saptanan bebekler
6. İnotrop desteği alan hipotansif bebekler
7. Cilt bütünlüğünde ciddi bozulma olan bebekler

3.7. Çalışmaya Alınan Olgu ve Kontrol Grubuna Uygulanan İşlemler

3.7.1. Bebeğin Demografik ve Klinik Bilgilerini İçeren Bilgi formu (Ek-1)

Bu form literatür bilgileri ışığı altında araştırmacı tarafından hazırlanmış olup, çalışmaya dahil edilen bebeğin bilgilerini içermektedir. Bilgi formu; bebeğin gebelik haftası, bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum şekli, Apgar skoru, antenatal steroid kullanımı, CRIBS II skoru (çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, doğum anında bebeğin durumunu değerlendiren, mortalite ve morbiditeyi tahmin etmede kullanılan skorlama sistemidir) (95), intraventriküler kanama, PDA 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 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 ile ilgili bilgileri içermektedir.

3.7.2. Olguların Gruplara Ayrılması

Hastalar transfüzyon esnasındaki beslenme şekillerine göre üç farklı gruba ayrılarak randomize edildi. Randomizasyon bilgisayar tabanlı yapıldı.

Grup 1: Eritrosit transfüzyonu öncesi iki saat, transfüzyon sırasında ve transfüzyon sonrasında iki saat olmak üzere toplam altı saat beslenmenin tamamen kesildiği grup.
Grup 2: Eritrosit transfüzyonu öncesi iki saat, transfüzyon sırasında ve transfüzyon sonrasında iki saat beslenmenin % 50 azaltıldığı grup.
Grup 3: Transfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında beslenmenin kesilmeyip, aynı şekilde devam edildiği grup
Grup 1 ve 2 ‘de transfüzyon sonrası 2. saatten itibaren eski beslenme şemalarına devam edildi.

3.7.3. 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 48 saat süre ile beklenmekte ve formülaya ilk 48 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. TR-NEK başlangıç zamanı, semptomların başlamasının kayıt edildiği gün olarak alındı.

Medikal Transfüzyon İlişkili NEK: Antimikrobiyal tedavi, barsak dinlendirme ve dekompresyon gerektiren, ancak cerrahi girişim gerektirmeyen hastalar için tanımlandı.

Cerrahi Transfüzyon İlişkili NEK (cerrahi TR-NEK): Hastalığın ilerlemesi nedeniyle cerrahi müdahale gereken olgular için kullanılan tanımdı.

3.8. Verilerin Elde Edilmesi

3.8.1. Transfüzyon verilerinin toplanması

Her eritrosit transfüzyonundan önce olguların hematokrit değerleri, transfüzyon hacmi, süresi, toplam eritrosit transfüzyon sayısı ve aynı zamanda transfüzyon sırasındaki enteral beslenme durumu kaydedildi. Eritrosit süspansiyonunun hacmi konsültan doktorun kararına göre 15-20 ml/kg/gün, olarak belirlendi. Tüm transfüzyonlar dört saatlik infüzyon şeklinde uygulandı.

3.8.2. Beslenme intoleransı ve NEK verilerinin toplanması

Transfüzyon esnasında ve transfüzyon sonrası 48 saat boyunca ve ardından taburcu edilene veya ölene kadar tüm bebekler, NEK ve beslenme intoleransı ile ilgili tüm bulgular ve transfüzyon komplikasyonları açısından yakın izleme alındılar. Bu zaman süreci içinde (48 saat) nekrotizan enterokolit tanısı konan olgular "Transfüzyon İlişkili NEK" olarak kaydedildi. NEK tanısı Bell'in Evreleme kriterlerine göre yapıldı (tablo 2.3) (57). Transüzyonu takiben 48 saat içinde gelişen evre 1A NEK ve üzeri TR-NEK olarak tanımlandı. Ayrıca transfüzyona bağlı gelişebilen tüm komplikasyonlar kaydedildi.

3.8.3. Eritrosit Süspansiyonunun Özellikleri

Bebeklere transfüze edilen tüm eritrosit süspansiyonları, Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin (CPDA-1) çözeltisi içinde saklandı. Bebeğin kan grubunda ve

“Cross-match” yapılarak uyumlu olduğu belirlenen eritrosit süspansiyonu kullanıldı. Olguların tümüne sitomegalovirüs (CMV) negatif, ışınlanmış ve lökosit filtresinden geçirilmiş kan verildi. Paketlenmiş eritrosit süspansiyonlarının hazırlanma tarihi kaydedildi. Kullanılan kanların tümü 10 günden yeniydi.

3.8.4. NIRS verilerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Transfüzyon kararı verilen olgularda mezanter ve serebral bölgelerin oksijenizasyonunu değerlendirmek için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı INVOS Cerebral/Somatic Oksimetre (Covidien, Boulder, CO, USA) cihazı kullanıldı. Mezanter ve serebral oksijen saturasyonları (rSO_2) ölçümü için NIRS cihazına ait neonatal problar göbek seviyesi altına ve saçsız frontal bölgeye adheziv bantlar ile yapıştırılarak yerleştirildi. Aynı süreçte periferik oksijen saturasyonları (SpO_2) nabız oksimetre cihazı (Covidien, Nellcor, USA) ile kayıt altına alındı. Veriler toplandıktan sonra bilgisayar ortamına kaydedildi. Otuz saniyede bir yapılan ölçümlerin ortalama değeri alınarak kaydedildi.

Serebral ($CrSO_2$) ve mezanter (splanknik:$SrSO_2$) oksijen saturasyon monitorizasyonuna başlamadan önce bazal değer ölçümleri kaydedildi. Transfüzyon öncesi 2 saat, transfüzyon sırasında 4 saat ve transfüzyon sonrasında 40 saat olmak üzere toplam 48 saat boyunca monitorizasyona ve kayıt alınmaya devam edildi.

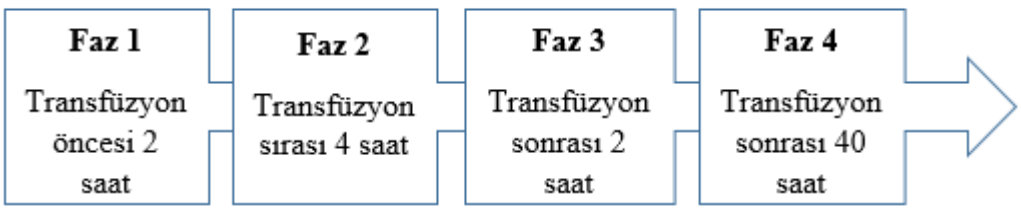
Olguların mezanter ve serebral oksijen saturasyonlarını değerlendirmek için, iki sensör arasında elde edilen diferansiyel sinyalden doku oksijen satürasyonu (rSO_2) hesaplandı ve oksijenize hemoglobinin venöz ağırlık yüzdesi olarak ifade edildi.

NIRS ile ölçülen $SrSO_2$, $CrSO_2$ ve nabız oksimetre ile ölçülen SpO_2 ölçümleri temel alınarak serebral fraksiyonel oksijen ekstraksiyonu ($FOEC= (SpO_2 - rSO_2) / SpO_2$)) ve aynı şekilde mezanterik fraksiyonel oksijen ekstraksiyonu ($FOEM$) hesaplandı. Bu değişkenler, oksijen desteği ve oksijen tüketimi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. FOE'deki bir artış, yüksek oksijen tüketiminden ötürü dokuların oksijen ekstraksiyonundaki artışa işaret eder.

NIRS ölçümleri ile elde edilen verilerden splanknik-serebral oksijenizasyon oranı ($SCOR=SrSO_2/CrSO_2$) hesaplandı. Serebral otoregülasyon, iskemi durumunda

diğer organlardan (barsak, böbrek gibi) kan akımını beyine yönelterek beyin oksijenizasyonunun korunmasıdır. Serebral otoregülasyonun $CrSO_2$'deki değişiklikleri en aza indirdiği varsayımına dayanarak SCOR, splanknik iskemiyi öngörmek için oluşturulmuş bir indekstir (96). Bir çalışmada CSOR değerinin 0,75'in altında olması splanknik iskemi için riskli değer olarak kabul edilmiştir (97).

Gruplar arasında bazal (NIRS'a bağlandığında ilk alınan ölçüm), transfüzyon öncesi (2 saat), transfüzyon sırası (4 saat) ve sonrası (40 saat) rSO_2 ölçümleri ve FTOE değerleri; ayrıca splanknik-serebral oksijenizasyon oranları ($CrSO_2/SrSO_2$) hesaplanarak karşılaştırıldı.



3.9. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi "SPSS for Windows 21" paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalarda ise tek yönlü varyans analizi ve "Kruskal – Wallis" testleri kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ağustos 2016 - Ekim 2017 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan, gebelik haftası 32 hafta ve altında toplam 45 bebek alındı. Bebeklerin demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların 22'si (% 48,9) kız olup, doğum şekli %88,9'unda sezaryen (C/S) olarak saptandı. Olguların ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla 28,9±2,6 hafta ve 1070,0±333,8 gram bulundu. Apgar puanlaması ortalama 1. ve 5. dakikalar için sırasıyla 5,0±2,1 ve 7,1±1,6 saptandı. Hastaların CRIBSII skorlaması ortanca (min-maks) 4 (1-9) olarak değerlendirildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik özellikleri

n: 45	
Doğum ağırlığı (gr) *(Ortalama±SS)*	1070,0±333,8
Gebelik haftası (hafta) *(Ortalama±SS)*	28,9±2,6
CRIBSII skorlaması *[Ortanca(Minimum-Maksimum)]*	4 (1-9)
Apgar 1. dakika *(Ortalama±SS)*	5,0±2,1
Apgar 5. dakika *(Ortalama±SS)*	7,1±1,6

SS: Standart sapma

Olguların doğum ağırlığı, cinsiyeti, gebelik haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skorlaması ve CRIBSII skorlaması gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

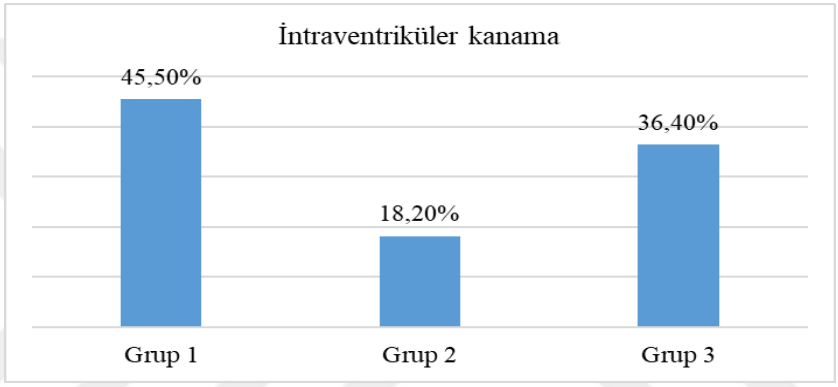
	Grup 1 (n:14)	**Grup 2 (n:14)**	**Grup 3 (n:17)**	**p**
Cinsiyet (K) n(%)	6 (42,9)	10 (71,4)	6(35,3)	0,116
Doğum şekli (C/S)* n(%)	12 (85,7)	14 (100,0)	14 (82,4)	0,269
Doğum ağırlığı (gr) ***(Ortalama±SS)***	1081±264	1177±380	972±333	0,236
Gebelik haftası (hafta) ***(Ortalama±SS)***	29,0±1,7	29,5±2,7	28,2±3,0	0,358
Gebelik haftası <30 n (%)	10 (33,3)	7 (23,3)	13(43,3)	0,290
Gebelik haftası ≥30 n (%)	4 (26,7)	7 (46,7)	4 (26,7)	
CRIBSII skorlaması ***(Ortalama±SS)***	4,5±2,2	4,3±2,5	5,2±3,0	0,587
Apgar 1. dakika ***(Ortalama±SS)***	5,6±1,6	5,1±2,1	4,5±2,4	0,310
Apgar 5. dakika ***(Ortalama±SS)***	7,3±1,6	7,4±1,6	6,8±1,7	0,495

SS : Standart sapma

C/S: Sezaryen

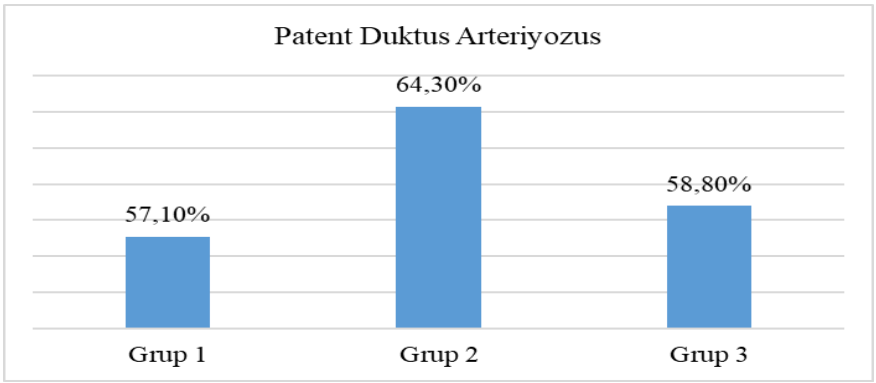
Doğum sonrası olguların 11'inde (%24,4) intraventriküler kanama saptanmış olup, tamamında Evre 1 intraventriküler kanama mevcuttu. Patent duktus arteriozus 27 olguda (%60,0) saptanırken, 3 olgu hemodinamik anlamlı PDA nedeniyle medikal olarak tedavi edildi. Olguların hiçbirine duktus ligasyonu cerrahisi uygulanmadı.

İntraventriküler kanama oranları gruplara göre değerlendirildiğinde; grup 1'de 5 (%45,5) grup 2'de 2 (%18,2), grup 3'te 4 (%36,4) olguda İVK saptandı, gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p: 0,451) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grupların intarventriküler kanama oranları

Patent duktus arteriozus grup 1'de 8 (%57,1) grup 2'de 9 (%64,3), grup 3'te 10 (%58,8) olguda bulundu; grupları karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,921) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Grupların patent duktus arteriozus oranları

Çalışmaya alınan tüm olguların minimal enteral beslenmeye başlama zamanı ortanca (min-maks) 1 (1-6) gün bulunmuş olup, tam enterale beslenmeye geçiş zamanı ortanca değeri ve (min-maks) 14 (6-59) gün olarak saptandı (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Olguların minimal ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri

n:45	
Minimal enteral beslenme (gün) *(Ortalama±SS)* *ortanca (min-maks)*	2,2±1,7 1 (1-6)
Tam enteral beslenmeye geçiş (gün) *(Ortalama±SS)* *ortanca (min-maks)*	21,1±15,6 14 (6-59)

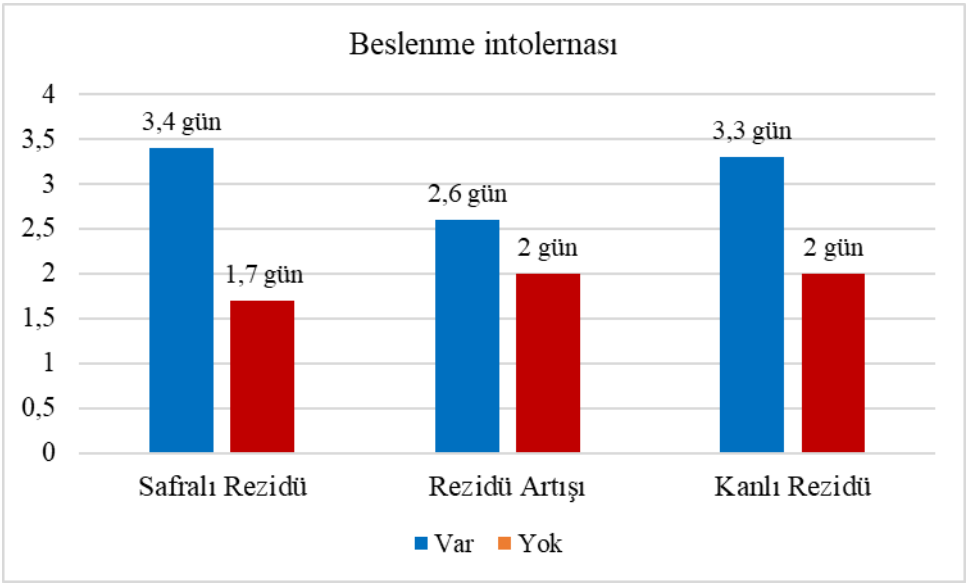
SS: Standart sapma

Tüm olgular transfüzyon yapılana dek gelişen beslenme sorunları açısından değerlendirildi. Safralı rezidüleri olan yenidoğan bebeklerde minimal enteral beslenmeye daha geç başlandığı saptandı (3,4±2,1) (p=0,002) (Tablo 4.4, Şekil 4.3).

Tablo 4.4. Olgularda transfüzyon öncesi beslenme intoleransı oranları

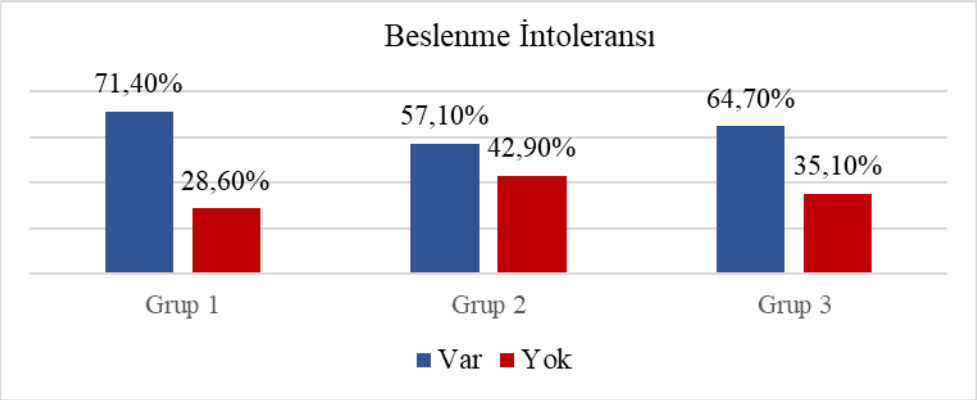
		Minimal Enteral Beslenmeye Başlama (gün) ***(Ortalama±SS)***	**p**
Safralı rezidü	Evet	3,4±2,1	**0,002**
	Hayır	1,7±1,4	
Rezidüde artış	Evet	2,6±1,7	0,320
	Hayır	2,0±1,8	
Kanlı rezidü	Evet	3,3±1,5	0,189
	Hayır	2,0±1,7	
Batın distansiyonu	Evet	2,9±2,4	0,075
	Hayır	1,9±2,4	

SS*: Standart sapma



Şekil 4.3. Olguların beslenme intoleransı tanımında yer alan faktörlere göre minimal enteral beslenmeye başlanma süresi

Olguların mimimal enteral beslenmeye başlandıktan, transfüzyonun yapıldığı güne kadar olan süredeki beslenme sorunları değerlendirildiğinde, beslenme intoleransı açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı (p: 0,136) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Gruplar arasında beslenme intoleransının karşılaştırılması

Minimal enteral beslenmeye başlama zamanı ve tam enteral beslenmeye geçiş zamanı, çalışma grupları arasında değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,053, p: 0,162) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların minimal enteral beslenmeye başlama ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**p**
Mimimal enteral beslenme (gün) ***(Ortalama±SS)***	1,78±1,18	1,57±1,08	2,94±2,24	0,053
Tam enteral beslenme (ml/kg) ***(Ortalama±SS)***	15,71±7,71	20,07±18,60	26,35±16,88	0,162

SS: Standart sapma

Çalışmaya alınan olguların transfüzyon kararı verildiğindeki postnatal yaşları ortalama 29±19 gün bulundu. Hematokrit yüzdesi ortalaması ise 24,4±2,3 saptandı. Tüm olgulara uygulanan transfüzyon sayısı ortancası iki olup, bir ve sekiz kez arasında dağılım göstermekteydi. Tüm olgularda transfüzyon kararı verildiğinde saptanan beslenme miktarı ortalama 131,1±47,2 ml/kg/gün saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olguların transfüzyon günündeki özellikleri

Postnatal yaş (gün) ***(Ortalama±SS)***	29,0±19,0
Vücut ağırlığı (gr)	1559,3±463,6
Hematokrit (%)	24,4±2,3
Beslenme miktarı (ml/kg/gün)	131,1±47,2
Transfüzyon sayısı ***(Ortalama±SS)***	2,5±1,8
Eritrosit süspansiyonu volümü (ml/kg) ***(Ortalama±SS)***	19,2±1,8
Anne sütü ile beslenme (%)	76,6±24,7
Formula ile beslenme (%)	24,7±24,7

Transfüzyonun uygulandığı günde olguların beslenmelerinin %76,6±24,7'sinin anne sütü ile olduğu saptandı. Bu durum gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı (p:0,40). Transfüzyon sırasındaki postnatal yaş değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p:0,92). Uygulanan transfüzyon sayısı açısndan da gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p: 0,367) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grupların transfüzyon uygulandığı gündeki özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**p**
Postnatal yaş (gün) ***(Ortalama±SS)***	20,50±7,50	29,57±20,39	35,41±22,51	0,920
ES volüm (ml/kg) ***(Ortalama±SS)***	18,6±2,3	19,3±1,8	19,7±1,2	0,231
Vücut ağırlığı (gr) ***(Ortalama±SS)***	1498,9±401,8	1728,2±501,7	1470,0±467,7	0,261
Beslenme miktarı (ml/kg/gün) ***(Ortalama±SS)***	141,4±33,7	131,4±47,4	122,4±56,6	0,545
Anne sütü alım yüzdesi ***(Ortalama±SS)***	71,4±20,3	74,3±30,8	82,9±22,3	0,404
Formula alım yüzdesi ***(Ortalama±SS)***	28,6±20,3	30,0±31,3	17,1±22,3	0,291
Hematokrit (%) ***(Ortalama±SS)***	24,4±2,2	24,1±2,4	24,6±2,5	0,849
Transfüzyon sayısı ***Ortalama±SS***	2,1±1,3	2,3±1,9	3,0±2,1	0,367

Beslenme intoleransı ve NEK gelişimi:

Çalışmaya alınan olguların %24'ünde (n:11) beslenme intoleransı, %17'sinde (n:8) NEK gelişmiştir. NEK postnatal 22. gün ve 30. postkonsepsiyonel haftada saptanmıştır. NEK gelişen olguların 4'ü evre 1 , 4'ü evre 2 iken hiç bir olguda cerrahi gerekmemiştir. Çalışma süresince NEK veya başka bir nedenden dolayı ölen bebek olmamıştır.

NIRS verilerinin değerlendirilmesi

NIRS'a bağlanan tüm bebeklerde NIRS ölçümleri çalışma süresince eksiksiz alınabildi. Olguların hiçbirinde NIRS probuna bağlı herhangi bir komplikasyon (deri hasarı) saptanmadı.

Tüm olguların $SrSO_2$ ve $CrSO_2$ ölçümlerinin ortalamaları Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da sunulmuştur. Tüm olgularda transfüzyon sırasında ve sonrasında $SrSO_2$ ve $CrSO_2$ değerlerinde transfüzyon öncesine göre istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır (p: 0,001 ve p: 0,000).

Tablo 4.8. Tüm olguların $SrSO_2$ değerleri

Ölçüm zamanı	**$SrSO_2$**	**p**
1.Bazal $SrSO_2$ (%) ***(Ortalama±SS)***	52,4±9,0	0,001
2.Transfüzyon öncesi $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	51,7±10,8	
3.Transfüzyon esnasında $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	56,4±10,2	
4.Transfüzyon sonrası $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	55,5±9,2	
5. 48.saat $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	57,2±10,1	

*istatistiksel anlamlılık: 2-3,2-4, 2-5 arasında

Tablo 4.9. Tüm olguların $CrSO_2$ değerleri

Ölçüm zamanı	$CrSO_2$	p
1.Bazal $CrSO_2$ (%) ***(Ortalama±SS)***	73,1±6,8	0,000
2.Transfüzyon öncesi $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	72,5±8,4	
3.Transfüzyon esnasında $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	75,4±9,3	
4.Transfüzyon sonrası $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	76,6±5,5	
5. 48.saat $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	77,8,2±5,7	

*istatistiksel anlamlılık: 1-4,1-5,2-4,2-5 arasında

Tüm olguların FOE-M ortalamalarında transfüzyon sırasında ve transfüzyon sonrasında transfüzyon öncesine göre istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır (p:0,001) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Olguların FOEM değerleri

Ölçüm zamanı	FOEM	p
1.Bazal FOEM ***(Ortalama±SS)***	0,44±0,09	0,001
2.Transfüzyon öncesi FOEM ***(Ortalama±SS)***	0,45±0,11	
3.Transfüzyon esnasında FOEM ***(Ortalama±SS)***	0,40±0,10	
4.Transfüzyon sonrası FOEM ***(Ortalama±SS)***	0,41±0,09	
5. 48.saat FOEM ***(Ortalama±SS)***	0,39±0,10	

* istatistiksel anlamlılık: 2-3,2-4,2-5 arasında

Tüm olguların FOE-C ortalamalarında transfüzyon sonrasında transfüzyon öncesine göre istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır (p:0,000) (Tablo 4.11).

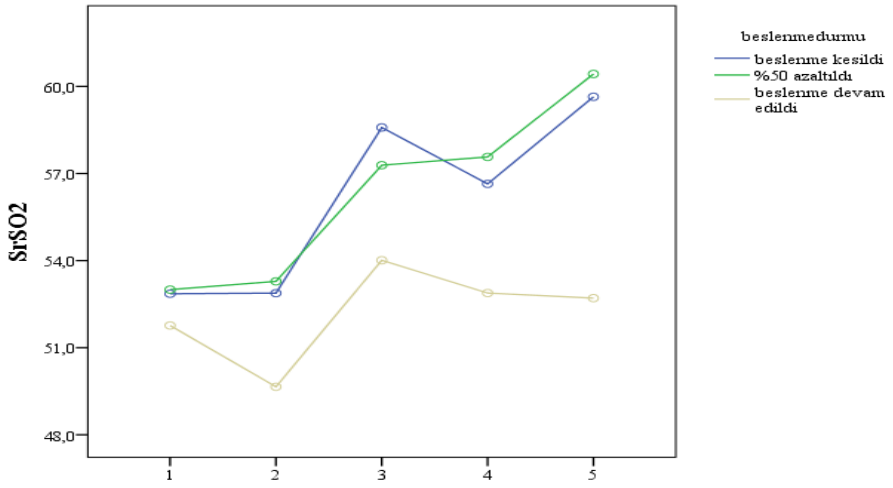
Tablo 4.11. Olguların FOEC değerleri

Ölçüm zamanı	**FOEC**	**p**
1.Bazal FOEC ***(Ortalama±SS)***	0,23±0,07	0,000
2.Transfüzyon öncesi FOEC ***(Ortalama±SS)***	0,23±0,08	
3.Transfüzyon esnasında FOEC ***(Ortalama±SS)***	0,20±0,09	
4.Transfüzyon sonrası 2 saat FOEC ***(Ortalama±SS)***	0,18±0,06	
5. 48.saat FOEC ***(Ortalama±SS)***	0,17±0,06	

* istatistiksel anlamlılık: 1-4,1-5, 2-4,2-5 arasında

Beslenme şekline göre belirlenen gruplar bazal, transfüzyon öncesi, transfüzyon esnasında ve transfüzyon sonrası $SrSO_2$, $CrSO_2$, FOEM, FOEC, SCOR değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.12, Tablo 4.13, Şekil 4.5, Şekil 4.6).

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise sadece Grup 1'de (beslenmenin kesildiği grup) transfüzyon esnasında öncesine göre SrSO2'nin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur (p=0,048) (Tablo 4.12, Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grupların $SrSO_2$ değerlerinin karşılaştırılması

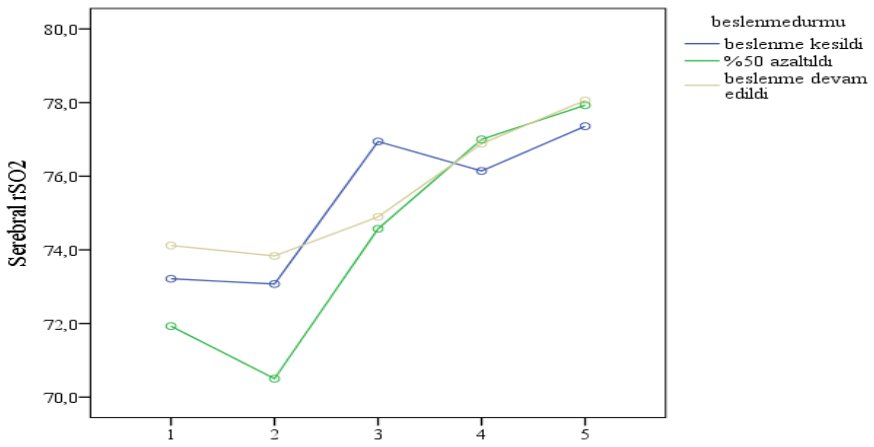
Tablo 4.12. Grupların $SrSO_2$ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**p**
Bazal $SrSO_2$ (%) ***(Ortalama±SS)***	52,9±10,8	53,0±7,1	51,8±9,5	0,752
Transfüzyon öncesi $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	52,9±10,3	53,3±10,7	49,7±11,8	0,752
Transfüzyon esnasında $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	58,6±9,4	57,3±11,7	54,0±9,8	0,752
Transfüzyon sonrası 2 saat $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	58,4±8,7	62,3±13,6	54,8±8,7	0,752
48.saat $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	60,7±10,6	67,4±9,5	59,6±11,4	0,752
p	**0,048**	0,056	0,374	
Bazal SCOR ***(Ortalama±SS)***	0,72±0,1	0,73±0,08	0,69±0,11	0,610
Transfüzyon öncesi SCOR ***(Ortalama±SS)***	0,55±0,11	0,55±0,10	0,52±0,120	0,632
Transfüzyon esnasında SCOR ***(Ortalama±SS)***	0,76±0,12	0,77±0,1	0,72±0,13	0,513
Transfüzyon sonrası 2 saat SCOR ***(Ortalama±SS)***	0,59±0,09	0,61±0,1	0,55±0,09	0,290
48.saat SCOR ***(Ortalama±SS)***	0,82±0,07	0,81±0,05	0,82±0,07	0,949

Gruplar kendi içinde $CrSO_2$ açısından değerlendirildiğinde Grup 2 ve 3'te $CrSO_2$ bazal ölçüme göre transfüzyon sonrasındaki değerlerde istatistiksel anlamlı artış saptandı (p: 0,012, p: 0,042) (Tablo 4.13, Şekil 4.6).

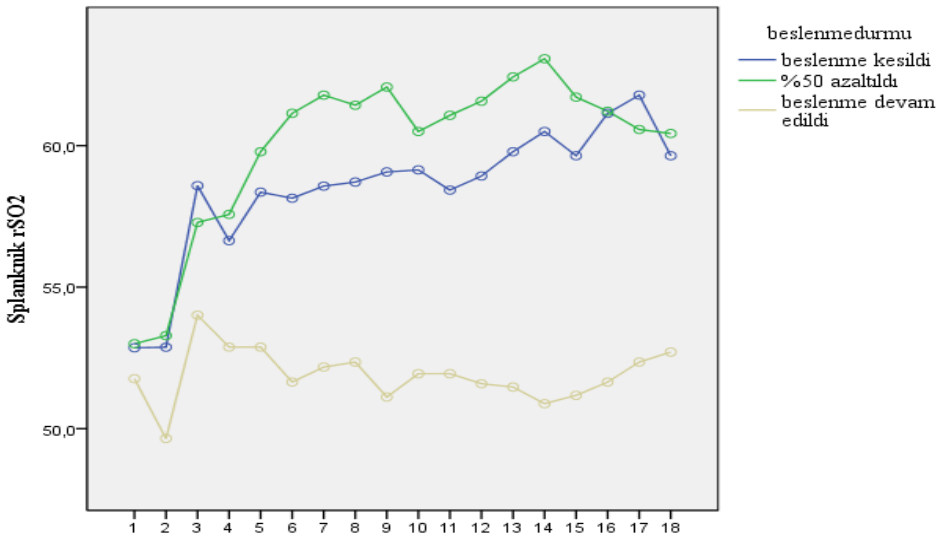
Tablo 4.13. Grupların $CrSO_2$ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**p**
Bazal $CrSO_2$ (%) ***(Ortalama±SS)***	73,2±7,0	71,9±7,1	74,1±6,9	0,750
Transfüzyon öncesi $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	73,1±9,6	70,5±8,1	73,8±7,8	0,750
Transfüzyon esnasında $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	76,9±7,1	74,6±12,9	74,9±7,8	0,750
Transfüzyon sonrası 2 saat $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	76,4±6,0	76,9±6,9	75,9±6,4	0,750
48. saat $CrSO_2$ $CrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	75,8±8,1	70,6±13,3	72,4±11,4	0,750
p	0,142	**0,012**	**0,042**	p

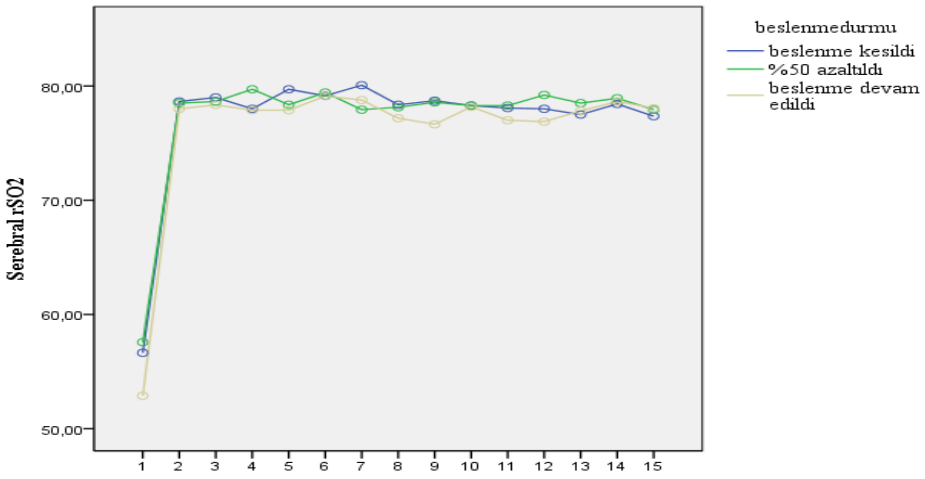


Şekil 4.6. Grupların $CrSO_2$ değerlerinin karşılaştırılması

Transfüzyon öncesi başlayıp transfüzyon sonrası 40 saat devam eden NIRS ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arasında $SrSO_2$ ve CrSO2 açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,005) (Şekil 4.7, Şekil 4.8)



Şekil 4.7. Gruplara göre 48 saatlik $SrSO_2$ ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.8. Gruplara göre 48 saatlik CrSO2 ölçümlerinin karşılaştırılması

Otuz gebelik haftasının altındaki olguların, bazal ve transfüzyon öncesi ortalama $SrSO_2$ değerleri, gebelik haftası ≥ 30 hafta olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Olgularan gebelik haftalarına göre (30 hafta altı ve üstü) $SrSO_2$ ortalamalarının karşılaştırılması

	30 hafta altı	**30 hafta ve üzeri**	**p**
Bazal $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	50,2±8,8	57,0±8,0	**0,017**
Transfüzyon öncesi $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	48,8±9,7	57,8±11,0	**0,007**
Transfüzyon esnasında $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	54,6±10,5	60,1±9,1	0,094
Transfüzyon sonrası 2 saat % ***(Ortalama±SS)***	54,13±9,21	58,27±8,91	0,159
48. saat $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	55,70±10,15	60,40±9,66	0,144

Olgular transfüzyonun uygulandığı gündeki hematokrit değerine göre, %24'ün altı ve üstü olarak, ayrıldığında iki grubun $SrSO_2$ değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hematokrit düzeyine göre (hematokrit %24'ün altı ve üstü) $SrSO_2$ ölçümlerinin karşılaştırılması

	Htc < %24 n:17	**Htc ≥ %24 n:28**	**p**
Bazal $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	55,8±8,3	50,5±9,1	0,059
Transfüzyon öncesi $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	54,2±10,6	50,3±11,0	0,252
Transfüzyon esnasında $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	57,1±8,6	56,0±11,3	0,735
Transfüzyon sonrası 2 saat % ***(Ortalama±SS)***	56,1±9,3	55,1±9,4	0,735
48. saat $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	57,9±9,8	56,9±10,5	0,732

Gruplar transfüzyon sonrası NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde grup 1'de 2, grup 2'de 1 ve grup 3'de 5 olguda NEK geliştiği saptandı. Beslenmenin devam edildiği grup 3'te daha fazla NEK görülmüş olsa da, bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,250) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Grupların beslenme intoleransı ve TR-NEK açısından karşılaştırılması

		Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**p**
Beslenme intoleransı n (%)	Evet	3 (21,4)	3 (21,4)	5 (29,4)	0,833
NEK n (%)	Evet	2 (14,3)	1 (7,1)	5 (29,4)	0,250

Olgu grubunda TR-NEK gelişen bebekler, geliştirmeyenler ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.17) bazal değerleri arasında fark olmamasına karşın, transfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark bulunmuştur; TR-NEK geliştirenlerde transfüzyon öncesi $SrSO_2$ değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Her iki grupta da transfüzyon sonrasında artış saptansa da, bu artış sadece TR-NEK gelişmeyen grupta anlamlılığa ulaşmıştır. Beslenme intoleransı geliştirenler ve geliştirmeyenler karşılaştırıldığında da, geliştiren grupta NIRS değerleri anlamlı ölçüde (bazal değerler hariç) düşük bulunmuştur. Beslenme intoleransı geliştirenlerde mezanter NIRS değerlerinde anlamlı artış olmaz iken, geliştirmeyenlerde transfüzyon sonrasında NIRS değerleri anlamlı olarak artmıştır.

Tablo 4.17. TR-NEK geliştiren ve geliştirmeyen olguların $SrSO_2$ ölçümlerinin karşılaştırılması

	TR-NEK var n: 8	**TR-NEK yok n: 37**	**p**
1.Bazal $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	48,3±10,1	53,4±8,7	0,148
2.Transfüzyon öncesi $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	43,9±12,2	53,5±9,9	**0,022**
3.Transfüzyon sırasında $SrSO_2$ % ***(Ortalama±SS)***	48,3±11,3	58,2±9,3	**0,011**
4.Transfüzyon sonrası 2 saat % Ortalama±SS	49,0±8,4	56,9±8,8	**0,026**
5.48. saat $SrSO_2$ % Ortalama±SS	51,1±11,1	58,5±9,5	0,058
p	0,396	**0,003***	

*istatistiksel anlamlılık 1-3, 1-5, 2-5 arasında

Tablo 4.18. Beslenme intoleransı geliştiren ve geliştirmeyen olguların $SrSO_2$ ölçümlerinin karşılaştırılması

	Beslenme intoleransı var n:11	**Beslenme intoleransı yok n:34**	**p**
1.Bazal $SrSO_2$ % Ortalama±SS	49,5±8,8	53,4±9,1	0,220
2.Transfüzyon öncesi $SrSO_2$ % Ortalama±SS	44,5±10,5	54,1±10,1	**0,010**
3.Transfüzyon sırasında $SrSO_2$ % Ortalama±SS	48,6±9,4	59,0±9,3	**0,002**
4.Transfüzyon sonrası 2 saat % Ortalama±SS	49,6±7,8	57,4±8,9	**0,013**
5.48. saat $SrSO_2$ % Ortalama±SS	52,4±9,8	58,8±9,8	0,069
p	0,295	**0,004***	

* istatistiksel anlamlılık 1-5, 2-5 ve 1-3 arasında

5. TARTIŞMA:

Prematüre bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki izlemleri sırasında tekrarlayan kan transfüzyonlarına gereksinim duymaktadırlar. En sık transfüzyon yapılan kan ürünü eritrosit süspansiyonu olup, doğum ağırlığı 1250 gram ve altında olan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemleri sırasında %50-80'ine en az bir kez eritrosit transfüzyonu uygulanmaktadır (1).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde term bebeklere göre daha derin olan fizyolojik aneminin üzerine eklenen iyatrojenik kan kayıpları, bu aneminin daha da derinleşmesine yol açmaktadır. Özellikle ÇDDA bebekler intraventriküler kanama ve pulmoner kanama gibi nedenlerle akut kan transfüzyonuna gereksinim duyabilirler (2). Akut ciddi kan kaybında transfüzyon kararını vermek zor değildir. Bazı bebekler ise asemptomatik olmalarına karşın, hemoglobin değerlerindeki düşüşün yaratacağı olası komplikasyonları önlemeye yönelik olarak transfüze edilmektedirler. Transfüze edilen bir diğer grup ise, hemoglobin düzeyleri kritik olarak tanımlanan düzeylerin daha üzerinde olmasına karşın, eşlik eden bazı semptomlar nedeniyle transfüze edilen bebeklerdir. Yenidoğanda anemiye bağlı gelişen semptom ve bulgular arasında en sık rastlananları taşikardi, bradikardi, takipne, apne, kilo alımında azalma, beslenme intoleransı, aktivitede azalma ve oksijen ihtiyacında artmadır (3). Bu semptomların sepsis, yetersiz protein ve kalori alımı, prematürelik apnesi gibi nedenlere bağlı da gelişebileceği bilinmektedir. Dolayısıyla pek çok sorunu bir arada barındıran ÇDDA bebeklerde bu ayırımı yapmak her zaman mümkün olmamakta ve bazı prematüreler gereksiz yere transfüze edilebilmektedir. Transfüzyon kararı ünitenin kabul ettiği protokol doğrultusunda veya bebeği izleyen hekimin kararı ile verilmektedir (98). Ünitemizde eritrosit ve trombosit transfüzyonları için standart bir protokol oluşturulmuş olup, acil durumlar dışında transfüzyon kararı sorumlu konsültan doktor tarafından alınmaktadır.

Yıllar içinde transfüzyona ilişkin komplikasyonların ve prematüreler için önemli olan prematüre retinopatisi ve NEK gibi önemli morbiditelerin transfüzyonlar ile ilişkilendirilmesinin ardından, bazı merkezlerde liberal kan transfüzyonları yerine daha kısıtlı kan transfüzyonu protokolleri kullanılmaya başlanmıştır (99). Bu konu ile

ilgili gerçekleştirilen en önemli iki çalışma 'IOWA' ve 'PINT' ("The Premature Infants in Need of Transfusion") çalışmalarıdır (100,101). Her iki çalışmada transfüzyon algoritması, solunum desteği ve oksijen gereksinimleri ile hemoglobin ve hematokrit arasındaki bağlantıya dayanılarak oluşturulmuştur. Tek merkezli olarak gerçekleştirilen Iowa çalışmasında liberal ve kısıtlı transfüzyon grupları arasında transfüzyon sıklığının değişmediği ancak kraniyal ultrasonografi ile kısıtlı endikasyon grubunda daha fazla parankimal kanama veya periventriküler lökomalazi (PVL) saptandığı gösterilmiştir. Çalışmaya alınan bebeklerden 56 tanesinin uzun süreli izleminde ise liberal transfüzyon uygulanan grupta daha kötü nörokognitif sonuçlar ile daha düşük beyin hacmi olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar liberal transfüzyon uygulanan bebeklerdeki daha kötü nörogelişimsel sonuçların EPO salınımının baskılanması sonucu nöroprotektif etkinliğin azalmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (100). 'PINT' çalışmasında ise primer olarak karşılaştırılan ölüm, prematüre retinopatisi (PR), bronkopulmoner displazi (BPD) ve beyin zedelenmesi (ventrikülomegali, PVL, intraparankimal ekodansiteler) gibi sonuçlar açısından liberal ve kısıtlı transfüzyon grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak kısıtlı transfüzyon grubundaki bebeklerde 18-21 aylık dönemde bilişsel gerilik olduğu saptanmıştır (101).

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde, günümüzde term ve prematüre bebeklerin transfüzyonu için standart bir rehberin olmadığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak günümüzde halen eritrosit transfüzyon endikasyonları, zamanlaması ve transfüzyon hacmi konusunda net bir fikirbirliği olmamakla birlikte, gereksiz transfüzyondan kaçınılmasının önemi konusunda görüş birliği mevcuttur (36).

Çoğu zaman hayat kurtarıcı olmasına karşın, eritrosit transfüzyonlarının pek çok komplikasyonları vardır. Bu komplikasyonların bir kısmı transfüzyon esnasında gelişebilirken, bir kısmı ilerleyen süreçte gelişmektedir. Bu komplikasyonlar arasında "transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI) ve TR-NEK önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak ortaya çıkabilmektedir (67). Her iki komplikasyonun etiyopatogenezinde, bu bebeklerin sıklıkla sahip oldukları sorunların (PDA ve sepsis gibi) ("first hit'') alt yapıyı oluşturduğu ve transfüzyonun ("second hit") tetiği çektiği düşünülmektedir (67). Özellikle transfüzyon ve NEK

arasında bildirilen bu ilişki nedeniyle, transfüzyon esnasında farklı beslenme stratejileri geliştirilmiştir. Bazı merkezlerde transfüzyon sırasında beslenme kesilirken, bazı merkezlerde beslenme azaltılmakta veya aynen devam edilmektedir.

Çalışmamızın amacı, transfüzyon esnasında uygulanan farklı beslenme stratejilerinden hangisinin barsak oksijenizasyonunu daha olumsuz etkilediğini ve dolayısı ile beslenme intoleransı veya NEK gelişimine predispozisyon oluşturduğunu ortaya koymaktı. Bunun için tüm bebeklerin splanknik oksijenizasyonu, transfüzyondan önce başlanarak, 48 saat süresince NIRS monitörü ile ölçüldü. Çalışmamızda gestasyon haftası 32 haftanın altında olan ve transfüzyon endikasyonu olan prematüreler üç gruba randomize edildi: ilk grupta transfüzyon öncesi iki saatten başlayarak 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. Olgularımızın hastalık ağırlıklarını karşılaştırabilmek için tüm olgulara doğumda CRIBSII skorlaması uygulanmıştır. CRIBSII skorlarının gruplar arasında fark göstermemesi, grupların.hastalık ağırlıklarının benzer olduğunu göstermiştir. Yine sadece hemodinamik olarak stabil olan bebeklerin çalışmaya alınması ve gruplar arasında İVK ve hemodinamik anlamlı PDA açısından da fark olmaması da, grupların benzer özellikleri taşıdığını ortaya koymuştur.

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. (6) çok merkezli bir çalışmada, transfüzyondan sonraki 48 saat içinde cerrahi NEK geliştiren ve geliştirmeyen 32 haftanın altındaki grupların özelliklerini karşılaştırmışlardır. TR-NEK geliştiren olguların daha yüksek volümlerde ve daha yüksek oranda formula ile beslendiklerini göstermişlerdir. Çalışmamızda transfüzyon yapılan günde grupların beslenme volümleri arasında fark bulunmamış, tüm olguların %70'inin anne sütü ile beslenmekte olduğu ve grupların anne sütü ile beslenme oranlarının benzer olduğu saptanmıştır. TR-NEK ve BI saptanan bebeklerin beslenme volümleri arasında da fark saptanmamıştır. Grubumuzdaki bebeklerin çalışmaya alındıkları dönemde

benzer, ancak bildirilen çalışmadan daha yüksek miktarlarda ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenmeleri, volümün etkisini ortaya koymamızı engellemiştir.

Özellikle ÇDDA'lı bebeklerde en korkulan ve sık rastlanan komplikasyonlardan biri olan NEK ve transfüzyon ilişkisi pek çok çalışmada bildirilmiştir (13-16). Olgu grubumuzda sekiz bebekte transfüzyondan sonra TR-NEK görülmüş olup, daha geç dönemde hiçbir olguda NEK gelişmemiştir. NEK gelişen bebeklerin 4'ü evre 1, 4'ü ise evre 2 NEK idi. Cerrahi tedaviyi gerektirecek olgumuz olmamıştır.

Son yıllarda gebelik haftası ve doğum ağırlığı, TR-NEK oluşumunda en etkili risk faktörleri olarak belirtilmiştir (104,105). 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 (102,103). Çalışmamızda da benzer şekilde TR-NEK geliştiren olguların gestasyon haftası 29±2 hafta ve doğum ağırlıkları 1167±318 gram idi. Ancak NEK gelişenler ve geliştirmeyenler bebeklerin, gebelik haftası ve doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TR-NEK'in diğer özelliği, etkilenen bebeklerin postnatal yaşlarının üç ila dördüncü haftalar arasında değişmesi ve NEK'in bebeklerin sorunlarının nisbeten azaldığı dönemde oluşmasıdır (62,63). Olgu grubumuzda da TR-NEK benzer şekilde, ortalama postnatal 22. günde ve postkonsepsiyonel 30. haftada gelişmiştir. TR-NEK gelişen bebeklerin transfüze oldukları gündeki postnatal yaşları (postnatal 20.gün), TR-NEK gelişmeyenlerden (postnatal 30.gün) daha küçüktü. Christensen ve ark.'nın (6) yedi yıllık vaka kontrollü çalışmasında da, transfüzyon sonrası NEK'in postnatal ortalama 23. gün ve 27 gebelik haftasında geliştiği bildirilmişdir. Yine farklı bir çalışmada eritrosit transfüzyon öyküsü olan 927 bebekte NEK başlangıcı postnatal 20. gün ve 28,8 gebelik haftası olarak bildirilmiştir (11).

Anemiye karşı fizyolojik yanıt mekanizmaları, yenidoğan bebeklerde kardiyak out-put'un artması, oksijen ekstraksiyonun artması ve eritropoietin seviyelerinin yükselmesi olarak bildirilmiştir (66). Bu yanıt özellikle hematokrit %28'in altına düştüğünde daha belirgin ortaya çıkmaktadır (106). Gebelik haftası

düşük olan bebeklerin barsaklarında derin anemiye (hematokrit <% 28) bağlı olarak doku oksijenizasyonunun azalması ve beraberinde enteral beslenme ile oksijen tüketimin artması nedeniyle mikrovasküler hasar artmaktadır. Eritrosit saklama işlemlerine ait faktörler de tek başına veya diğer etkenlerle birleşim halinde (viskozite artışı, lipid mikro-parçacıkları ve nitrik oksit oluşumunun bozulması) ani iskemi, mukoza bariyer disfonksiyonu ve buna bağlı bir bakteriyel translokasyona neden olarak mukoza epitel tabakasının fiziksel bütünlüğünü bozmaktadır (107). Diğer taraftan, transfüzyonun barsakta immünolojik bir tetikleme veya reperfüzyon hasarı yaparak NEK'e neden olabileceği ileri sürülen hipotezlerdir (67).

Son yıllara kadar eritrosit transfüzyonu ile NEK arasında kuvveti ilişki olduğu görüşü hakimdi. Nekrotizan enterokolitin transfüzyondan mı, yoksa hali hazırda mevcut olan anemiden mi kaynaklandığı konusuna günümüzde halen açıklık getirilememiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı (doğum ağırlığı ≤1500; n:598) bebekler ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, hayatın ilk haftasında transfüze edilen ve edilmeyen bebeklerin arasında NEK (Bell sınıflaması ≥2) sıklığı açısından fark görülmemiştir (108). Aksine, NEK riskinin, NEK gelişen haftada ciddi anemisi (Hb düzeyi≤8 g/dL) olanlarda, olmayanlara göre belirgin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda NEK'in transfüzyondan çok, aneminin derinliği ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Olgu grubumuzun transfüzyon öncesi hematokrit değerleri % 24±2 olup, doku oksijenizasyonunun kısmen azaldığı bildirilen değerin altında (Hematokrit <%28) olduğu saptanmıştır. Olgularımız hematokrit düzeylerine göre gruplandığında (< % 24 vs ≥ % 24) NEK gelişimi açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (bulgularda sunulmamıştır).

Transfüzyon sırasında beslenmenin kesilmesinin NEK riskini azaltılabileceği düşünülse de, bu uygulamanın NEK sıklığını azaltıp azaltmayacağı ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu nedenle yeni çalışmalar yapılana dek tranfüzyon rehberlerinin değiştirilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. El-Dib ve ark (109) altı yıl süresince 32 gebelik haftasından ve 2500 gr'dan küçük NEK geliştiren bebekleri retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu zaman zarfında transfüzyon sırasında uyguladıkları farklı beslenme politikaları ile (beslenmeyi kesme ya da devam etme) NEK sıklığını karşılaştırmışlardır. Transfüzyon sırasında beslenmenin kesilmesi ile NEK sıklığında

%5,3'ten %1,3'e düşüş izlenmiştir. Bu sonuç doğrultusunda, ünitelerinde NEK gelişimini en aza indirgemek için transfüzyon sırasında beslenmenin kesilmesi politikasını uygulamaya başlamışlardır. DeRienzo ve ark (110) da aynı şekilde beslenmeyi kestikleri ve devam ettikleri dönemdeki bebekleri TR-NEK sıklığı açısından karşılaştırmışlar, gruplar arasında NEK sıklığı açısından herhangi bir fark saptamamışlardır. Ancak bu çalışmanın eleştirilen yönü, karşılaştırılan çalışma yıllarının (beslenmenin kesildiği protokolün uygulandığı süre:7 yıl; transfüzyonda beslenmeye devam edilen dönem: 1 yıl) birbirinden oldukça farklı olmasıdır. Ünitemizde de rutin olarak transfüzyon öncesi iki saatten itibaren bebeklerin beslenmeleri kesilmekte ve transfüzyon tamamlandıktan iki saat sonra bebekler tekrar beslenmeye başlanmaktadır. Çalışmamızda transfüzyon esnasında bebeklere üç farklı beslenme protokolü uygulanmış ve DeRienzo ve ark'nın çalışmasına benzer sonuç elde edilmiş, beslenme intoleransı ve TR-NEK gelişimi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak transfüzyon sırasında beslenmeye devam edilip edilmemesi konusunda henüz yeterli bir kanıt olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda transfüzyon sırasında uygulanan farklı beslenme stratejilerinin barsak oksijenizasyonu üzerine etkisi 'Near-infrared spektroskopi' (NIRS) yöntemi ile araştırılmıştır. NIRS ışığın bir noktada yayıldığı ve biyolojik doku gibi bir ortamdan geçtikten sonra ikinci bir noktada bir dedektör tarafından algılandığı bir sistemle çalışmaktadır. Doku tarafından absorbe edilen ışığı ölçme yolu ile dokuların oksijenizasyonunu hesaplayan ve teknik olarak nabız oksimetresi ile benzer özellikleri olan bir cihazdır (78). Ancak NIRS %70-80 oranında venöz, %20-25 arteriyel, %5 kapiller kana ait somatik dokuların oksijen satürasyon değerlerini yansıtmaktadır. Bu nedenle doku kan oksijen satürasyonu değerleri genellikle arteriyel oksijen satürasyonu değerlerinden veya nabız oksimetre SpO_2 değerlerinden düşük ve doku venöz oksijen satürasyonu değerlerinden yüksektir (83,84).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) NIRS monitörleri sıklıkla serebral oksijenizasyonun takibi için kullanılırken, son yıllarda somatik NIRS ölçümü ile mezanter oksijenizasyon da değerlendirilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda, umbilikusun altına yerleştirilen bir prob ile mezanterik rSO_2 ve eş

zamanlı olarak alın bölgesine yerleştirilen prob ile serebral rSO_2 ölçüldü. Ölçümlere eritrosit transfüzyonundan iki saat önce başlanıp, toplam 48 saat süreyle devam edildi. Bu ölçümlerden elde edilen değerler ($SrSO_2$ ve $CrSO_2$), nabız oksimetreden elde edilen SpO_2 ile formüle (SaO_2-rSO_2) / SaO2) konularak, vücuttaki oksijenin ne kadarının doku tarafından kullanıldığını gösteren FTOE (fractional tissue oxygen extraction) değeri hesaplandı. Bu veriler ile transfüzyonun mezanter oksijenizasyonu üzerine etkisi araştırıldı. Olgu grubumuzda transfüzyon öncesi $SrSO_2$ değeri ortalama 51,78±10,89 iken, transfüzyondan sonra bu değerin 57,2±10,2'ye yükseldiği, FTOE değerlerinin ise düştüğü saptanmıştır. Literatüre bakıldığında da benzer şekilde, preterm bebeklerde eritrosit transfüzyonunun $SrSO_2$ ve $CrSO_2$'de yükselme, FTOE ve serum laktat seviyesinde düşüş sağladığı gösterilmiştir (113). Dani ve ark.nın (92) 15 preterm bebekle yaptığı çalışmada benzer şekilde $SrSO_2$ değerinin transfüzyon ile 54±12'den 70±8'e yükseldiği gösterilmiştir. Sandal ve ark (111) yaptığı çalışmada da, postnatal 30 günden büyük ve semptomatik anemisi olan 23 yenidoğanın $SrSO_2$ değerlerinin transfüzyon ile 42±10'dan 66±7'ye yükseldiği gösterilmiştir. Transfüzyon öncesi $SrSO_2$ değerlerimizin Sandal ve Dani'nin bildirdiği değerlere yakın değerler olduğu görülmektedir.

Wardle ve ark. (113) semptomatik anemisi olan prematüre bebeklerde transfüzyon öncesi FTOE ve serum laktat seviyelerini, asemptomatik anemisi olan ve transfüzyon ihtiyacı olmayanlara göre daha düşük saptamışlardır. Aynı şekilde semptomatik anemisi olan bebeklerin transfüzyon sonrası da serum laktat ve FTOE seviyelerinde anlamlı düşüş olduğu saptanmış olup bu çalışmada FTOE'nin transfüzyon ihtiyacını belirlemede kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortalama mezanterik FTOE değerlerinin transfüzyon sonrasında azaldığı (transfüzyon öncesi 0,45±0,1 iken transfüzyon sonrasında 0,39±0,1) saptanmıştır.

Literatürde sunulan çalışmalar değerlendirildiğinde, her iki ölçümün eş zamanlı yapılarak splanknik-serebral rSO_2 oranının belirlenmesinin, doku oksijen yeterliliğini daha iyi yansıttığı bildirilmiştir (96,97). Anemi varlığında, düzenleyici sistemler ile serebral kan akımı öncelikli olarak korunmaya çalışılırken, bu mekanizmanın etkili olmadığı organlarda (böbrek, barsaklar gibi) oksijenizasyon azalmaktadır. Bu olaylar sonucunda barsaklarda anemiye ikincil gelişen iskemi,

NIRS ölçümlerinde düşüşe yol açmaktadır (96). Bailey ve ark. (96), anemisi olan prematüre bebeklerde (ortalama 28,6 gebelik haftada 52 olgu) transfzüyon öncesi düşük olan bazal SCOR değerlerinin (0,73) transfüzyon sonrasında belirgin olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Araştırıcılar splanknik-serebral rSO_2 oranını kullanarak transfüzyondan yarar görecek bebeklerin belirlenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda ise, bebeklerin SCOR değerlerinde transfüzyon sonrasında bazale göre düşüş saptanırken, 48. saatte artış saptanmıştır (transfüzyon öncesi 0,71±0,1; transfüzyon sonrası 0,58±0,0; 48 saat sonunda 0,82±0,06). Bu da transfüzyonun doku oksijenizasyonuna yansıması için belli bir sürenin geçmesi gerektiğini düşündürmektedir. Fortune ve ark. (97) ise akut batın ile başvuran 10 yenidoğanı diğer medikal sorunlarla başvuran 30 olguyla karşılaştırmış ve CSOR 0.75'den düşük olan bebeklerde barsak iskemisi saptarken, CSOR 0,96 üzerinde olanlarda saptamamıştır. Çalışmamızda olguların hiçbirisinde CSOR oranları 0,75'den düşük bulunmamıştır.

Bazı çalışmalarda ise splanknik/ serebral rSO2 oranı kullanılmıştır. Braski ve ark. (116) ortalama 28 gebelik haftasında ve %26 hematokrit düzeyine sahip 50 prematüre bebekte, beslenmenin SCOR değerleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Beslenme sırasında serebral rSO_2 değerlerinde değişim olmazken, splanknik rSO_2 değerlerinde düşüş saptanmıştır. Beslenme sırasında SCOR değerlerinin de anlamlı olarak azaldığını (0.72 ± 0.17'den 0.69 ± 0.17'ye) göstermişlerdir. Bu çalışmada transfüzyon sırasında ölçüm alınmamıştır. Çalışmamızda ise transfüzyon öncesi ve sonrası dönemde beslenmenin splanknik-serebral rSO_2 oranı üzerine etkisi araştırılmış, beslenenen ve beslenmesi kesilen bebeklerin SCOR değişimleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Nekrotizan enterokolitte beslenmenin ve beslenme şeklinin patogenezde rol oynadığı bilinmektedir (73). Sağlıklı yenidoğanlarda bolus beslenmeyi takiben mezanter kan akımı ve splanknik oksijenizasyonun arttığı bildirilmektedir (114). BI ve NEK gelişen bebeklerde ise splanknik oksijenizasyon azalmaktadır. Olgu grubumuzda beslenme intoleransı ve TR-NEK gelişen bebekler karşılaştırıldığında, TR-NEK ve BI geliştirenlerde transfüzyon öncesi splanknik oksijen değerlerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu, transfüzyon sonrasında her iki grupta artış olmakla

birlikte, bu artışın TR-NEK ve beslenme intoleransı geliştirenlerde daha az olduğu saptanmıştır.

Çeşitli beslenme stratejilerinin transfüzyon esnasında mezanter oksijenizasyon üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (6,14,115). Banerjee ve ark.'nın (115) yaptığı çalışmada transfüzyon sırasında beslenmeye devam edilen ve beslenmesi kesilen bebeklerin transfüzyon öncesi/sonrası $SrSO_2$ ve FTOE-M değerlerleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu çalışmada bebeklerin 15-70 ml/kg gibi düşük volümlerle beslenmesinin bu sonuca neden olabileceği bildirilmiştir. Olgu grubumuzdaki bebekler transfüzyon öncesinde 131 ml/kg/gün beslenmekte olup, gruplar arasında beslenme volümü açısından farklılık yoktu. Bu nedenle çalışmamızda gruplar arasında transfüzyon öncesi/sonrası $SrSO_2$ ve FTOE-M değerleri arasında anlamlı fark bulunamaması, beslenme volümü ile ilişkilendirilemez.

Marin ve ark. (14), transfüzyon sırasında beslenmesi devam edilen bebeklerde transfüzyon sonrası ilk 15 saatte mezanter oksijenizasyonda azalma yönünde bir eğilim saptamıştır. Bu sürede doku perfüzyonunun azalması, vücut kanının, barsaklardan hayati organlara aktarılması ve bebeğin transfüzyon sırasında beslenmesi ile potansiyel olarak barsak hasarı gelişebileceğini bildirmişlerdir. Ancak transfüzyon sırasında beslenmenin devamı ya da kesilmesinin, TR-NEK gelişimine etkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda tüm beslenme gruplarının transfüzyon sonrası mezanter oksijenizasyonlarında artış saptanmış; ancak sadece beslenmenin kesildiği grupta transfüzyon öncesine göre transfüzyon sonrasında anlamlı artış bulunmuştur. Diğer iki grupta olgu sayısının artırılması ile sınırda anlamsız kabul edilen değerlerin anlamlılığa ulaşabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak Marin ve ark. (14)'nın transfüzyon esnasındaki beslenmenin mezanter oksijenizasyon üzerindeki negatif etkisi çalışmamızda saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada 30 gebelik haftasının altındaki bebeklerin transfüzyon anındaki bazal $SrSO_2$ ölçümleri daha düşük saptanmıştır. Bu bulgudan prematüre bebeklerin gebelik haftası küçüldükçe anemi ya da transfüzyondan bağımsız olarak mezanter oksijenizasyon değerlerinin düşük seyrettiği çıkarımı yapılmıştır. Olgu grubumuzda 30 hafta altında olan bebeklerin

mezanter rSO_2 değerleri, 30 hafta üzerinde olanlara göre daha düşük seyretmesine karşın, karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmamıştır.

NIRS yoğun bakım ünitelerinde hastaların izlenmesi için umut verici bir teknik olmasına rağmen, cihaza ilişkin bazı sınırlılıkları vardır. Probların aynı hastada yerinin değiştirilmesi ile farklı sonuçlar alınabilmektedir. Yine mezanter NIRS ölçümlerinde variabilite değişkenliği yüksek oranda olmaktadır. Bu değişkenlik, ölçümün yapıldığı bölgenin altında yer alan barsaklardaki gazlara ve batın içinde yer alan asit veya karın duvarı ödemlerine bağlanmıştır (74). Üzerinde en çok durulan konularda biri de, çalışmalarda kullanılan farklı cihazlara ait sonuçların birbiriyle karşılaştırılmaması gerekliliğidir. Zira farklı teknolojiye sahip cihazlar, farklı problar ve algoritmalar kullanmaktadır. Bu durum göz önüne alınmadığında sonuçlar yanlış yorumlanabilmektedir. Bu nedenle her cihaza özgü referans değerlerinin oluşturulması ve sonuçların buna göre yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır (117). Çalışmamızda araştırmalarda en sık kullanılan ve FDA onayı olan INVOS marka cihaz kullanılmış ve bulgularımızın literatürle karşılaştırılmasında sorun yaşanmamıştır.

NIRS monitorizasyonu hernekadar yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde artan sıklıkta kullanılsa da, morbidite ve mortaliteyi azaltma üzerine olumlu etkisi olduğunu kanıtlayan büyük randomize kontrollü çalışmalar olmadığından, rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar NIRS'ın özellikle kritik konjenital kalp hastalıklı bebeklerde, hipoksik yenidoğanlarda ve ÇDDA prematüre bebeklerde diğer hemodinamik parametrelerle birlikte kullanımının yol gösterici olduğu yönündedir.

Çalışmamızda TR-NEK ya da BI gelişen bebeklerde mezanter NIRS değerlerinin daha düşük seyrettiği gözlenmiştir. TR-NEK veya BI görülmeyenlerde ise transfüzyon sonrasında mezanter oksijenizasyonda saptanan anlamlı artış, NEK ve Bİ geliştirenlerde saptanmamıştır. Bu bulgu ile yenidoğan yoğun bakımda transfüzyon uygulanacak bebeklerin TR-NEK gelişimi açısından mezanter oksijenizasyon monitorizasyonu ile izlenmesinin NEK açısından risk altındaki bebekleri belirlemede yarar sağlayabileceği düşünülebilir. Bunun yanı sıra literatürde

transfüzyon kararını vermede de doku oksijenizasyonu ölçümlerinin yol gösterici olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (92,113,111).

Sonuç olarak çalışmamızda transfüzyon sırasında beslenmeye aynen devam etmenin, azaltmanın ya da beslenmeyi kesmenin TR-NEK veya BI gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir. Literatürde günümüze kadar bu konu üzerine yapılmış tek bir çalışmanın olması, sonuçlarımızın literatüre katkıda bulunacağını göstermektedir (14). Transfüzyon sırasında beslenmeye ilişkin kesin bir öneride bulunabilmek için, randomize kontrollü ve daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Tüm olgularda transfüzyon sırasında ve sonrasında $SrSO_2$ ve $CrSO_2$ değerlerinde transfüzyon öncesine göre istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır

2. Tüm olguların FOE-M, FOE-C ortalamalarında transfüzyon sırasında ve transfüzyon sonrasında transfüzyon öncesine göre istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır

3. Beslenme şekline göre belirlenen gruplar bazal, transfüzyon öncesi, transfüzyon esnasında ve transfüzyon sonrası $SrSO_2$, $CrSO_2$, FOEM, FOEC, SCOR değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır

4. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise sadece Grup 1'de (beslenmenin kesildiği grup) transfüzyon esnasında öncesine göre SrSO2'nin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur

5. Otuz gebelik haftasının altındaki olguların, bazal ve transfüzyon öncesi ortalama $SrSO_2$ değerleri, gebelik haftası $\geq$ 30 hafta olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu.

6. Olgular transfüzyonun uygulandığı gündeki hematokrit değerine göre, %24'ün altı ve üstü olarak, ayrıldığında iki grubun $SrSO_2$ değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı

7. Gruplar transfüzyon sonrası NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde grup 1'de 2, grup 2'de 1 ve grup 3'de 5 olguda NEK geliştiği saptandı. Beslenmenin devam edildiği grup 3'te daha fazla NEK görülmüş olsa da, bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı

8. Olgu grubunda TR-NEK gelişen bebekler, geliştirmeyenler ile karşılaştırıldığında bazal değerleri arasında fark olmamasına karşın, transfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark bulunmuştur; TR-NEK geliştirenlerde

transfüzyon öncesi $SrSO_2$ değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Her iki grupta da transfüzyon sonrasında artış saptansa da, bu artış sadece TR-NEK gelişmeyen grupta anlamlılığa ulaşmıştır.

9. Beslenme intoleransı geliştirenler ve geliştirmeyenler karşılaştırıldığında da, geliştiren grupta NIRS değerleri anlamlı ölçüde (bazal değerler hariç) düşük bulunmuştur. Beslenme intoleransı geliştirenlerde mezanter NIRS değerlerinde anlamlı artış olmaz iken, geliştirmeyenlerde transfüzyon sonrasında NIRS değerleri anlamlı olarak artmıştır.

10. Sonuç olarak çalışmamızda transfüzyon sırasında beslenmeye aynen devam etmenin, azaltmanın ya da beslenmeyi kesmenin TR-NEK veya BI gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir

7. KAYNAKLAR

1. Strauss RG. Practical issues in neonatal transfusion practice. Am J Clin Pathol 1997;107:S57−63.

2. Bain A, Blackburn S. Issues in transfusing preterm infants in the NICU. J Perinat Neonatal Nurs 2004;18:170−82.

3. Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004;124:433−453.

4. Hsiu-Lin Chen, Hsing-I Tseng, Chu-Chong Lu, et al. Effect of Blood Transfusions on the Outcome of Very Low Body Weight Preterm Infants under Two Different Transfusion Criteria. Pediatr Neonatol 2009;50:110−6.

5. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87:F78−82.

6. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity?. Transfusion 2010 ; 50: 1106–12

7. Edward FB. Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants, Pediatrics. 2005,115:6-9.

8. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, et al. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. Paediatr Perinat Epidemiol 2006; 20:498–506.

9. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, et al. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. World J Gastroenterol 2008; 14:2142–61.

10. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. Semin Perinatol. 2008; 32:70–82.

11. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, et al. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98(1):F10-4

12. Cohn SM. NIRS in resuscitation. J Trauma 2003:54;S199-202.

13. Marin T. Mezanteric perfusion pattern changes as the result of packed red blood cell transfusions in preterm infants. (Doctoral Dissertation). 2012. Retrieved from Emory Electronic Theses and Dissertations Repository. UMI number 3522333. [cited 2013 Feb 20]

14. Marin T, Moore J, Kosmetatos N, et al. Red Blood Cell Transfusion-Related Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Near-Infrared Spectroscopy Investigation NIH Transfusion 2013; 53: 2650–8.

15. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Wells JT, et al. Packed red blood cell transfusion increases regional cerebral and splanchnic tissue oxygen saturation in anemic symptomatic preterm infants. Am J Perinatol 2010; 27:453–5.

16. Edward FB ,et al. Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants, Pediatrics. 2005,115:6-9.

17. Strauss RG. Anemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood Rev 2010; 24: 221-5.

18. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. Neoreviews 2008; 9: e520-8.

19. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2008; 13(4): 239-47.

20. Strauss RG, Widness JA. Is there a role for autologous/ placental red blood cell transfusions in the anemia of prematurity? Transfus Med Rev 2010; 24: 125-9.

21. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M, Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi, 2016.

22. Dallman PR. Anemia of prematurity: the prospects of avoiding blood transfusions by treatment with recombinant human erythropoietin. Adv Pediatr 1993; 40: 385-403.

23. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. Semin Perinatol 2009; 33: 29-34.

24. Pearson HA. Life-span of the fetal red blood cell. J Pediatr 1967; 70: 166-71.

25. Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erytropoietin therapy for anemia of prematurity. Clinics in Perinatalogy 1993; 20(1): 169-91.

26. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, et al. Enhancement of erytropoiesis by recombinant human erytropoietin in low birth weight infants: A pilot study. The Journal of Pediatrics. 1992; 120 (4): 586-92.

27. Anderson S, Fangman J, Wager G, et al. Retrieval of placental blood from umbilical vein to determine volume, sterility and presence of clot formation. Am J Dis Child 1992; 146: 36-9.

28. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, et al. Impact of blood sampling in very preterm infants. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 125-32.

29. Yurdakök M. Ülkemizde yenidoğan bebek sağlığı sorunu ve öneriler. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2008; 18: 5-12.

30. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period. Acta Paediatrica. 2002; 91(438): 130-4.

31. Habif S, Mutaf I, Turgan N, et al. Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healthy subjects. Clinical Biochemistry. 2001; 34(8): 667-71.

32. Buonocore G, Zani S, Perrone S, et al. Hypoxia - induced free iron release in the red cells of newborns infants. Acta Paediatrica. 1998; 87(1): 77-81

33. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2007; 12(1): 54-63.

34. Tarcan A. Prematüre anemisi ve serum eritropoetin düzeyleri. A.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Tıpta Uzmanlık Tezi 1996, Ankara.

35. Brune T, Garritsen H, Witteler R, et al. Autologous placental blood transfusion for the therapy of anaemic neonates. Biology of the Neonate. 2002; 81(4): 236-43.

36. Arnoud F, Simeoni U. Blood product transfusion in the neonatal period. Transfusion clinique et biologique. 2005; 12(4): Abstract.

37. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, et al. 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.

38. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. The Journal of American Medical Association. 2007; 297(11): 1241-52.

39. Kakkilaya V, Pramanik AK, Ibrahim H, et al. Effect of placental transfusion on the blood volume and clinical outcome of infants born by cesarean section. Clinics in Perinatalogy. 2008; 35(3): 561-70

40. Eichler H, Schaible T, Richter E, et al. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. Transfusion 2000; 40(9): 1111-7.

41. Golden SM, Petit N, Mapes T, et al. Bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusion. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1984; 149(8): 907-8.

42. Garritsen HS, Brune T, Louwen F, et al. Autologous red cells derived from cord: collection, preperation, storage and quality controls with optimal additive storage medium (Sag – mannitol). Transfusion Medicine. 2003; 13(5): 303-10.

43. Shannon KM. Anemia of Prematurity: progress and prospects. The American Journal of Pediatric Hematology / Oncology. 1990; 12(1): 14-20.

44. Peltonen T. Placental transfusion – advantage and disadvantage. European Journal of Pediatrics. 1981; 137(2): 141-6.

45. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, et al. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 2001; 108: 934-42.

46. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth infants. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004863.

47. Seidel D, Blaser A, Gebauer C, et al. Changes in regional tissue oxygenation saturation and desaturations after red blood cell transfusion in preterm infants. J Perinatol 2013;33:282-8.

48. Strauss RG. Blood Compenent Transfusions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF eds, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition Philadelphia: WB Saunders 2008; 2055-2059. 126

49. Bell EF. When to transfuse preterm babies. Archieves of Diseases in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2008; 93(6): 469-73.

50. Nathanson N. Emergence of new viral infections: implications for the blood supply. Biologicals; Journal of the International Association of Biological Standardization. 1998; 26(2): 77-84

51. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. Crit Care Med 2003;31(12 Suppl):S678-86

52. Canadian Blood Services, 2011. Clinical guide to transfusion: www.transfusionmedicine.ca/resources/ clinical-guide-transfusion (Accessed February 11, 2014).

53. Stramer SL. Current risks of transfusion – transmitted agents: a review. Archievs of Pathology & Laboratory Medicine. 2007; 131(5): 702-7.

54. Public Health Agency of Canada, Transfusion Transmitted Injuries Section. About risks of blood transfusion. July 15, 2004: www.phac-aspc.gc.ca/hcaiiamss/tti-it/risks-eng.php (Accessed February 11, 2014).

55. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. Early Human Dev 2001; 62: 57-63.

56. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978; 187: 1-7.

57. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 179-201.

58. 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 Jun; 11: 155–66.

59. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges [version 1; referees: 3 approved] F1000Research 2015, 4(F1000 Faculty Rev): 1373

60. Mally P, Golombek SG, Mishra R, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. Am J Perinatol. 2006;23(8):451–8.

61. Gara et al. Journal of Perinatology 2017

62. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. Semin Perinatol. 2012;36 (4):294–305.

63. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. Pediatrics. 2012;129(3):529–40.

64. La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 1994;21(2):271–306

65. Frenette PS, Mohandas N. Bad blood: a trigger for TRALI. Nat Med. 2010;16(4):382–3.

66. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(23):9451–6.

67. D'Alessandro A, Kriebardis AG, Rinalducci S, et al. An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies. Transfusion. 2015;55(1):205–19.

68. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, 3rd, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. J Perinatol. 2011;31(3):176–82.

69. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, et al. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? Pediatrics. 2003;112(4):838–45.

70. Santaolalla R, Fukata M, Abreu MT. Innate immunity in the small intestine. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27(2):125–31.

71. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. Semin Pediatr Surg. 2005;14(3):152–8.

72. Chaaban H, Stonestreet BS. Intestinal hemodynamics and oxygenation in the perinatal period. Semin Perinatol. 2012;36(4): 260–8.

73. Tschirch E, Weber B, Koehne P, et al. Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infant

74. Cortez J, Gupta M, Amaram A, et al. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:574-82.

75. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, et al. Near infrared spectroscopy. Br J Anaesth. 1999; 82: 418- 26.

76. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science. 1977; 198: 1264-7.

77. Brazy CE, Lewis DV, Mitnick MH, Jobsis v,V (1985), Noninvazive monitoring of cerevral oxygenation in preterm infants: prelimanary observations, Pediatrics: 75;217-25.

78. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, et al. Near infrared spectroscopy. Br J Anaesth. 1999; 82: 418- 26.

79. Choi J, Wolf M, Toronov V, et al. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: near-infrared spectroscopy approach. J Biomed Opt 2004;9:221–9.

80. Wray S, Cope M, Delpy DT, et al. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. Biochim Biophys Acta 1988;933:184–92.

81. Slater R, Cantarella A, Franck L, et al. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? PLoS Med 2008;5:129-32

82. Ito H, Kanno I, Iida H, Hatazawa J, et al. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. Ann Nucl Med 2001; 15: 111–6.

83. Benni P, Chen B, Fenik J. et al. CAS Medical Systems Inc., Childrens National Medial Center, Washington, DC, Cerebral and Pulse Oximetry Monitoring of Newborns – Clinical Observations, International Symposium on Innovations and Advancements in Monitoring Oxygenation and Ventilation (ISIAMOV 2007)

84. Van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. Neonatology 2008;94:237–44.

85. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, et al. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;86:22–7.

86. Naulaers G, Meyns B, Miserez M, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. Neonatology 2007;92:120–6.

87. Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;83: 143-7.

88. Pereira-da-Silva L, Virella D, Monteiro I, et al. Skin conductance indices discriminate nociceptive responses to acute stimuli from different heel prick procedures in infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25:796-801.

89. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science. 1977; 198: 1264-7.

90. Brazy CE, Lewis DV, Mitnick MH, Jobsis v,V (1985), Noninvazive monitoring of cerevral oxygenation in preterm infants: prelimanary observations, Pediatrics: 75;217-25.

91. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. Anesth Analg 2012;115:1373-83.

92. Dani C, Pratesi S, Barp J, Bertini G, et al. Near-infrared spectroscopy measurements of splanchnic oxygenation during continuous versus intermittent feding method in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 652–6.

93. Corvaglia L, Martini S, Battistini B, et al. Bolus vs continuous feeding: effects on splanchnic and cerebral tissue oxygenation in healthy preterm infants. Pediatr Res 2014; 76: 81–5.

94. Holland BM, Jones JG, Wardrop CA. Lessons from the anemia of prematurity. Hematol Oncol Clin North Am 1987;1:355–66.

95. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) Score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. Lancet 1993; 342: 193-8.

96. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs. Transfusion 2012; 52:252–60.

97. Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using nearinfrared spectroscopy may be able to predict splanchnic

ischaemia in neonates. Intensive Care Med 2001; 27:1401–7.

98. Kemahlı S, Uysal Z, Solaz N, et al. Pediatride Kan ve Kan Ürünleri Kullanımı.Ankara: Çocuk Araştırma Vakfı, 2005: 7-12.

99. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 151-157.

100. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics 2005; 115: 1685-1691.

101. Kırpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in needs of transfusions (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006; 149: 301-7.

102. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. Semin Perinatol. 2012;36 (4):294–305

103. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. Pediatrics. 2012;129(3):529–40

104. Bak SY, Lee S, Park JH, et al. 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.

105. Elabiad MT, Harsono M, Talati, AJ, et al. Effectm of birth weight on the association between necrotizing enterocolitis and red blood cell transfusions in ≤1500 g infants. BMJ Open. 2013;3:1-7.

106. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, et al. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? Pediatrics. 2003;112(4):838–45

107. Santaolalla R, Fukata M, Abreu MT. Innate immunity in the small intestine. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27(2):125–31

108. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. JAMA 2016; 315: 889-94.

109. El-Dib M, Narang S, Lee E, et al. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Journal in Perinatolog. 2011;, 31: 183-7.

110. DeRienzo C, Smith PB, Tanaka D, et al. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. Early Human Development. 2014; 90(5): 237-40.

111. Sandal G, Oguz SS, Erdeve O, et al. Assessment of red blood cell transfusion and transfusion duration on cerebral and mesenteric oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with symptomatic anemia. Transfusion 2014;54:1100-8.

112. Bobby Mathew, Satyan Lakshminrusimha. Noninvasive Monitoring of Gas Exchange. Assisted Ventilation of the Neonate. 11, 97-107.e2

113. Wardle SP, Weindling M. Peripheral fractional oxygen extraction and other measures of tissue oxygenation to guide blood transfusions in preterm infants. Semin Perinatol. 2001;25:60-4.

114. Dave V, Brion LP, Campbell DE, et al. Splanchnic tissue oxygenation, but not brain tissue oxygenation, increases after feeds in stable preterm neonates tolerating full bolus orogastric feeding. J Perinatol 2009;29:213-8.

115. Jayanta B, Terence SL, Narendra A. Effect of blood transfusion on intestinal blood flow and oxygenation in extremely preterm infants during first week of life. Transfusıon .2016; 56

116. Braski K, Weaver-Lewis K, Loertscher M, et al. Splanchnic-Cerebral Oxygenation Ratio Decreases during Enteral Feedings in Anemic Preterm Infants: Observations under Near-Infrared Spectroscopy. Neonatology. 2018;113(1):75-80.

117. Vespa P, Menon D, Le Roux P, and the Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality M. The International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring: Future Directions and Emerging Technologies. Neurocrit Care 2014;21(Suppl. 2):270e81.

8.EKLER

EK-1. DEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı-soyadı			
Protokol no			
Telefon			
Doğum tarihi			
Doğum ağırlığı (g)			
Gebelik haftası (hafta)			
Cinsiyet (K/E)	KIZ	ERKEK	
Doğum şekli (C/S/NSD)	C/S	NSD	
Apgar skorlaması	1. dk	5.dk	
Antenatal steroid alımı	VAR	YOK	
Kordon sağma uygulandı mı?	EVET	HAYIR	
Annede preeklampsi/eklampsi/HT varlığı			
Anneye Doppler yapılmış mı?	EVET	HAYIR	
İntraventriküler kanama	VAR	YOK	EVRE
Patent ductus arteriosus	VAR	YOK	
İnotrop desteği aldı mı?	EVET	HAYIR	
Minimal Enteral Beslenmeye Başlama Günü (Postnatal gün)			
Beslenme sorunları oldu mu ?	1. Safralı rezidü 2. Rezidülerde artış 3. Kanlı rezidü 4. Batın distansiyonu 5. Grafi bulgusu 6. Sorun olmadı		
Tam enterale geçiş (150 ml/kg/gün)(Postnatal gün)			
Transfüzyon öncesinde beslenme şekli	Anne sütü (%)	Formula (%)	
Transfüzyon öncesi takibinde beslenme intoleransı oldu mu?			
Beslenmeye ara verildi mi? Kaç gün			
Eritrosit Transfüzyonu sayısı			

Daha Önceki Transfüzyonlar Kaçıncı günlerde yapıldı?	
Eritrosit transfüzyon volümü	
Transfüzyonlar arası zaman (saat/gün)	
NEK varlığı	
NEK evresi	

Adı-soyadı		
Transfüzyon sırasındaki postnatal yaş		
Transfüzyon sırasındaki vücut ağırlığı		
Transfzyon sırasında beslenme şekli		
Tx sırasında beslenme aralığı		
Tx sırasında beslenme şekli	Anne sütü(%)	formula (%)
Kullanılan Eritrosit CPAD içinde saklı		
Işınlanmış mı?		
Kullanılan eritrosit kaç günlük?		
Transfüzyon öncesi Hgb ve Hct değeri		
Transfüzyondan 2 saat önce beslenme kesildi mi?		
Transfüzyon sırasında beslenme tamamen kesildi		
Tx sırasında beslenme %50 azaltıldı		
Tx sırasında beslenmeye devam edildi		
Beslenme tipi (ZAS/formula)		
Tx sonrası 48 saat içinde beslenme intoleransı gelişti mi?	EVET	HAYIR
NEK gelişti mi?	EVRE	
Tx komplikasyonu gelişti mi?	EVET	HAYIR
Evetse hangi komplikasyon gelişti?	1. ALLERJİK RX 2. HEMOLİTİK RX 3. FEBRİL NON HEMOLİTİK RX 4. AKCİĞER HASARI 5. VOLÜM YÜKLENMESİ	
Taburculuk Şekli	Exitus	Sağlıklı

EK-2. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın …….

Ünitemizde izlenmekte olan bebeklere mümkün olduğunca kan transfüzyonu yapılmamaya çalışılmaktadır. Buna karşın özellikle 32 hafta altında doğan bebeklerin sıklıkla transfüzyona ihtiyacı olabilmektedir. Kan ürünlerinin tüm dünyada bilinen yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkilerden biri de transfüzyon esnasında barsak kanlanmasının etkilenmesidir.

Üniversitemiz etik kurul onayı ile yapmakta olduğumuz 'Yenidoğanda eritrosit transfüzyonu sırasında uygulanan farklı beslenme şekillerinin intestinal oksijenizasyon üzerindeki etkisi' isimli araştırma; yenidoğan bebeklerde kan transfüzyonu öncesi beslenme yaklaşımlarına göre barsaklara giden kan akımını ölçmeyi amaçlamaktadır. Bu araştırmaya katılma veya katılmama konusunda serbestsiniz. Bu konuda vereceğiniz karar çocuğunuzun tedavi ve takibini hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Bu araştırmada yapılacak incelemeler için sizden veya sağlık sigortası kurumunuzdan herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Bu etkilenmeyi araştırmak için bebeğinizin alnına ve göbek altına bantlarla yapıştırılan bir yöntemle barsak kanlanmasının ölçümü yapılacaktır Bu kapsamda, bebeğinizde herhangi bir ağrıya yol açmayan bant şeklindeki alıcılar alın ve karın bölgesine yapıştırılarak kan transfüzyonu sırasında bazı ölçümler yapılacaktır. Bu araştırmanın sonuçları size ya da çocuğunuza direkt olarak yarar sağlamasa bile, bebeklerin transfüzyon sırasında nasıl bir beslenme protokolü izlenmesi ve yeni yöntemler geliştirilmesi konusunda büyük katkı sağlayacaktır

Sayın Dr. Sevgi Aslan tarafından Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına

inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

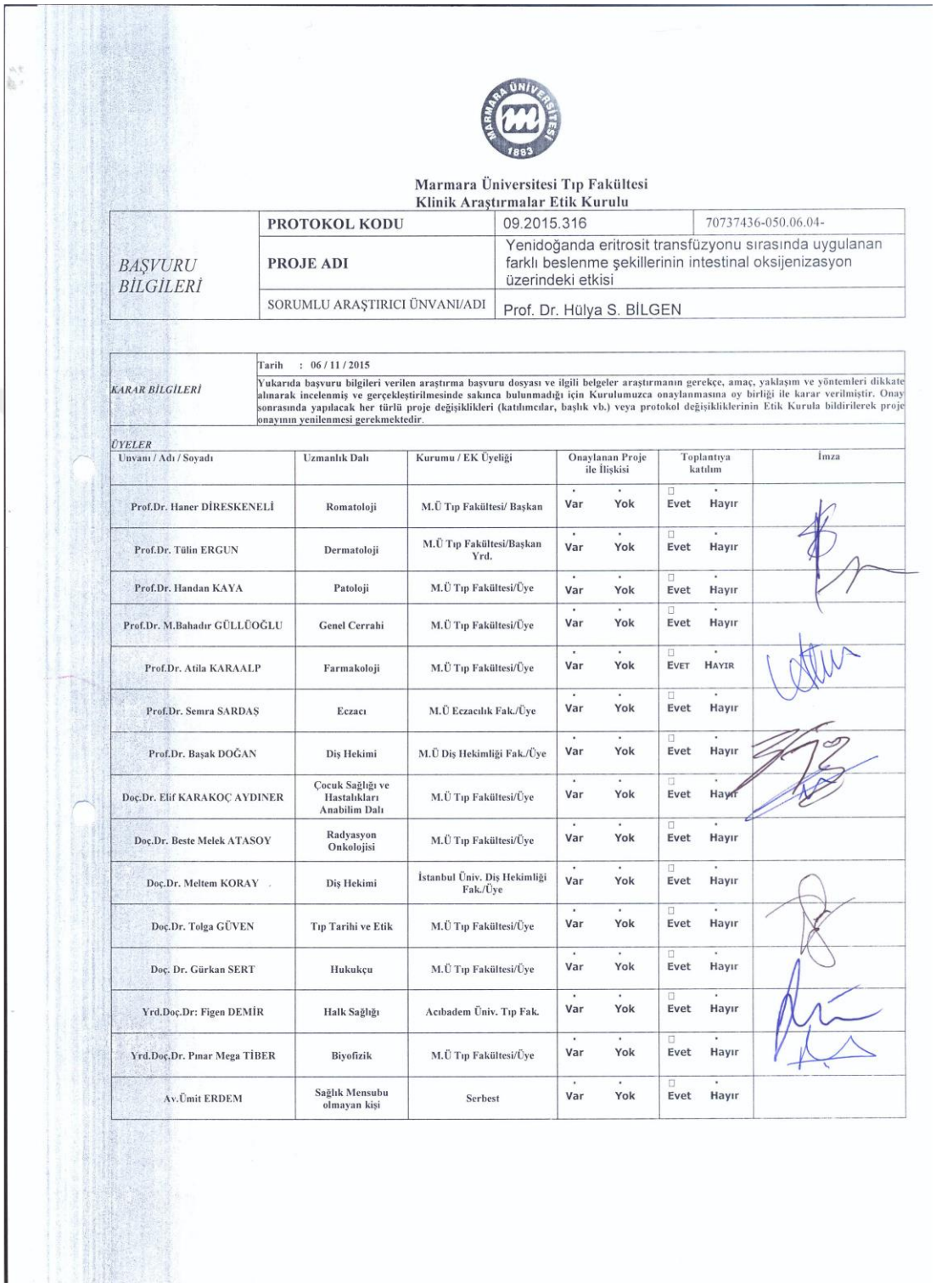
Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no. faks no,)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no. faks no,)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

EK-3. ETİK KURULU ONAYI



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	09.2015.316	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Yenidoğanda eritrosit transfüzyonu sırasında uygulanan farklı beslenme şekillerinin intestinal oksijenizasyon üzerindeki etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Hülya S. BİLGEN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 06 / 11 / 2015 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	