

Prematürede anemi ve transfüzyon politikaları

Anemia and transfusion policies in premature infants

Özmert M.A. Özdemir

Gönderilme tarihi:03.12.2021

Kabul tarihi:09.12.2021

Öz

Yenidoğan döneminde anemi, fizyolojik olabildiği gibi prenatal, perinatal ve postnatal pek çok neden sonucu gelişebilmekte, ancak özellikle aşırı prematüre bebeklerde en önemli anemi nedenlerinden birisini iyatrojenik kan kayıpları oluşturmaktadır. Anemi saptanan bir yenidoğanda eritrosit transfüzyon kararı doku oksijenizasyonunu optimize edecek kan hemoglobin veya hematokrit düzeylerinin devamlılığının sağlanması amacıyla verilmektedir. Bunun için ise pratikte bebeğin kan hemoglobin ve/veya hematokrit düzeyi ve klinik durumu önem kazanmaktadır. Eritrosit transfüzyonunun pek çok potansiyel komplikasyonu da düşünüldüğünde prematüre bebeklere eritrosit transfüzyonu kararı verilirken kar-zarar oranı gözetilerek, güncel uygulamalar ışığında klinik bulguları eşliğinde bireyselleştirilmiş transfüzyon kararı verilmesi uygun gözükmektedir, ancak asıl amaç prematüre bebeklerde anemi gelişiminin önlenmesi olmalıdır.

Bu derlemede prematüre anemisi, tanısı, transfüzyon tedavisi, komplikasyon ve korunma stratejileri son güncel uygulamalar ışığında verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prematüre bebek, anemi, transfüzyon.

Özmert MAÖ. Prematürede anemi ve transfüzyon politikaları. Pam Tıp Derg 2022;15:407-424.

Abstract

In the neonatal period, anemia may be physiological as well as many prenatal, perinatal and postnatal causes; however, especially in some extremely premature infants, one of the most important causes of anemia is iatrogenic blood losses. The decision of red blood cells transfusion in a newborn with anemia is made in order to maintain blood hemoglobin or hematocrit levels which will optimize tissue oxygenation. For that, the baby's blood hemoglobin and/or hematocrit level and clinical status are important practically. Considering the many potential complications of red blood cells transfusion, it seems appropriate to make an individualized transfusion decision in the light of current practices and clinical findings while deciding on transfusion of red blood cells for premature infants, however the main goal should be to prevent the development of anemia in premature infants. In this review, anemia of prematurity, diagnosis, transfusion therapy, complications and prevention strategies have been tried to be given in the light of recent current practices.

Key words: Preterm infant, anemia, transfusion.

Ozmert MAO. Anemia of prematurity and transfusion. Pam Med J 2022;15:407-424.

Giriş

Anemi hemoglobin (Hb) veya hematokrit (Htc) değerinin yaş için ortalamasının 2 standard deviasyon altında olması olarak tanımlanır [1]. Anemi yenidoğan döneminde fizyolojik olabileceği gibi prenatal, perinatal veya postnatal bazı komplikasyonlar (feto-maternal kanama, umbilikal kord/plasenta anomalileri, travmatik doğum, izoimmün hemolitik hastalıklar, trombositopeni, enfeksiyonlar, vb) sonucu gelişebilir, ancak özellikle aşırı prematüre bebeklerde en önemli anemi nedenlerinden birisi laboratuvar testleri için sıklıkla alınan iyatrojenik kan kaybıdır [1-4]. Bu kan kaybının yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen prematüre bebeklerin postnatal ilk ayında total vücut

kanının 1/3'ünü bulabileceği belirtilmektedir [4]. Kapiller ölçülen Hb değerlerinin venöz Hb değerinden daha yüksek olduğu, en düşük Hb değerlerinin umbilikal kordondan alınan venöz kanda saptandığı bildirilmektedir [1]. Gebelik yaşı >34 hafta bebeklerde; venöz Hb<13 gr/dl veya kapiller Hb<14,5 g/dl olması anemi olarak değerlendirilir ve yenidoğanın en sık hematolojik sorunu olarak görülmektedir [2]. Geç preterm ve term bebeklerde ortalama venöz Hb değerleri 14-20 g/dl arasında iken retikülosit sayısı %3-7 arasındadır. Daha prematüre bebeklerde Hb değeri daha düşük ve retikülosit sayısı biraz daha yüksektir. Hemoglobin değeri term sağlıklı bebeklerde postnatal üçüncü haftaya kadar değişmezken, daha sonrasında (8-12

haftalarda) ortalama 11 g/dl'e kadar (en düşük 9 g/dl) düşer, buna fizyolojik anemi denilmektedir. Bu durum prematüre bebeklerde 4-8 haftalar arasında gerçekleşir ve Hb değeri 7-9 g/dl'e kadar düşebilir [1, 2]. Prematüre bebekler prematüre anemisi olarak adlandırılan çok daha düşük Hb değerlerine sahiptir. Prematüre anemisinin doğumda gestasyonel yaşa göre düşük Hb değeri, kısa eritrosit ömrü, endojen eritropoetin (EPO) üretim azlığı, hiporejeneratif kemik iliği, medikal komplikasyonlar, iyatrojenik kan kaybı ve hızlı vücut büyümesi ile ilişkilili olduğu belirtilmektedir [1, 2, 5, 6].

Bu yazıda prematüre anemisi nedenleri, tanı ve tedavisi son literatürler eşliğinde tartışılmış ve güncel uygulamalar verilmeye çalışılmıştır.

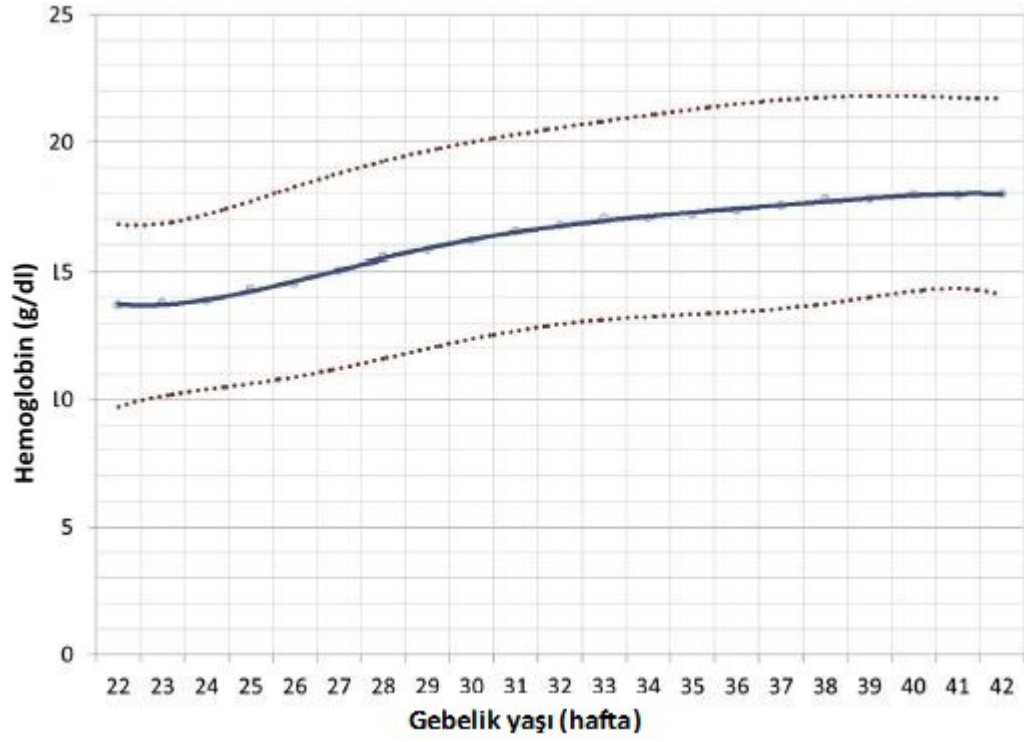
Etiyopatogenez

Eritrositler oksijenin dokulara ulaştırılmasında rol alan hücreler olup, bunu da Hb aracılığıyla yapmaktadır. Hemoglobinin oksijene affinitesi sıcaklık, pH, karbondioksit basıncı (PCO₂) ve eritrosit içindeki 2,3 difosfogliserat 2,3-DPG düzeyi ile yakından ilişkilidir. Örneğin yetişkin Hb (Hb A) oksijen affinitesi pH ile doğru, ancak sıcaklık ve 2,3-DPG ile ters ilişkilidir [1]. Ortamda pH arttıkça veya 2,3-DPG, PCO₂ ve sıcaklık azaldıkça Hb'nin oksijene affinitesi artmakta, tersi durumda ise Hb oksijen affinitesi azalmaktadır [1, 7]. Eritrosit yapımı konsepsiyondan 2-3 hafta sonra embriyonel dönemde *yolk sac* kesesinde başlar, ilk trimestir sonuna doğru fetal karaciğere geçen eritrosit üretimi, doğuma kadar burada devam ederken, ikinci trimestir sonunda kemik iliği primer eritropoezis görevini üstlenir [7]. Fetal dönem ve yenidoğanda baskın Hb ise Hb F'dir. Fetal Hb (Hb F) oksijen affinitesi yüksektir. Doğumdan sonra postnatal ilk 6 ayda Hb F azalırken Hb A artmaya başlar, 6 aydan sonra Hb F %1'in altına düşerken, dominant Hb yetişkin tipi Hb yani Hb A olur, bu arada Hb A₂ (minör yetişkin Hb grubu) de postnatal birkaç ay içerisinde tedrici olarak artar [1, 7].

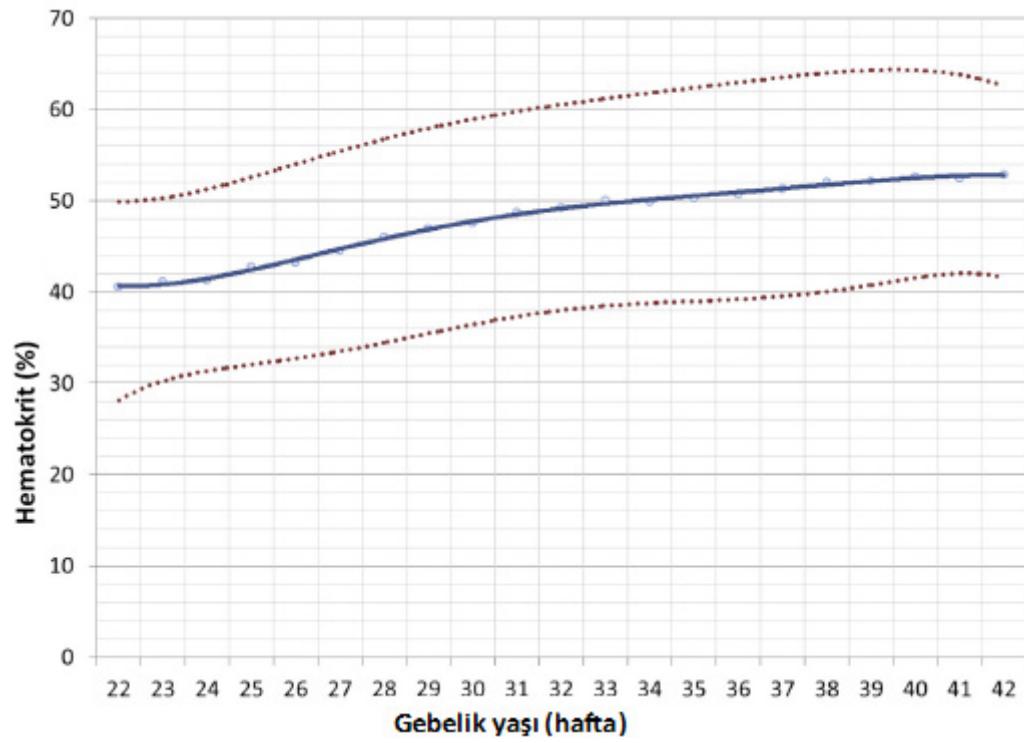
Eritropoetin eritropoezisten sorumlu bir glikoprotein olup, öncü eritroid progenitor hücrelerin üzerinde bulunan eritropoetin reseptörlerine bağlanır ve JAK2 sinyal yolağı üzerinden eritrosit üretimini (apoptozisi önleyerek) düzenler. Eritropoetin primer olarak fetal karaciğerde, sonrasında ise böbreğin kortikal peritübüler hücrelerinden üretilir.

Yetişkinde EPO'nun en önemli üretim yeri böbreklerdir. Eritropoezis kandaki oksijen konsantrasyonuna oldukça hassastır ve hipoksik durumda EPO üretimi artmaktadır [1]. Yaklaşık %50 olan fetal Hb oksijen konsantrasyonu doğumdan hemen sonra dakikalar içinde %95 ve üstüne çıkar [8]. İntrauterin dönemde yüksek olan EPO doğum sonrası intrauterin döneme göre doku oksijen konsantrasyonunun yüksekliği sebebiyle hızla azalır. Sağlıklı term bebeklerde en düşük düzeylerine 1 ay civarında ulaşırken, 2. ayda artarak maksimum düzeylere gelir ve sonrasında yetişkin düzeylerine doğru yavaş bir geçiş olur. Postnatal doku oksijen konsantrasyonu ve EPO üretim değişikliği yenidoğanlardaki fizyolojik anemi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Prematüre bebeklerde daha kısa eritrosit ömrü (30-50 gün) ve düşük EPO düzeyleri nedeniyle en düşük Hb düzeyleri 6. haftada 7-10 g/dl'e kadar düşebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, <1500 gr) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA, <1000 gr) bebeklerde Hb değeri doğumdaki değerinin %20'sinden daha fazla düşebilir. Ayrıca bu bebeklerde kan kaybına neden olabilecek başka nedenler ve EPO üretiminin baskılanması gibi nedenler daha ciddi ve erken dönemde anemi gelişmesine sebep olur [1]. Prematüre bebeklerde hipoksiye EPO cevabı (EPO klerensinin yüksek olması, hızlı dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle) term bebeklere kıyasla daha yetersizdir [1, 8]. Şekil 1, Şekil 2'de doğumda gestasyonel haftaya göre referans Hb ve Htc değerleri, Şekil 3-6'da ise 29-42. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerin postnatal ilk 28 gündeki Hb ve Htc referans değerleri gösterilmiştir [9].

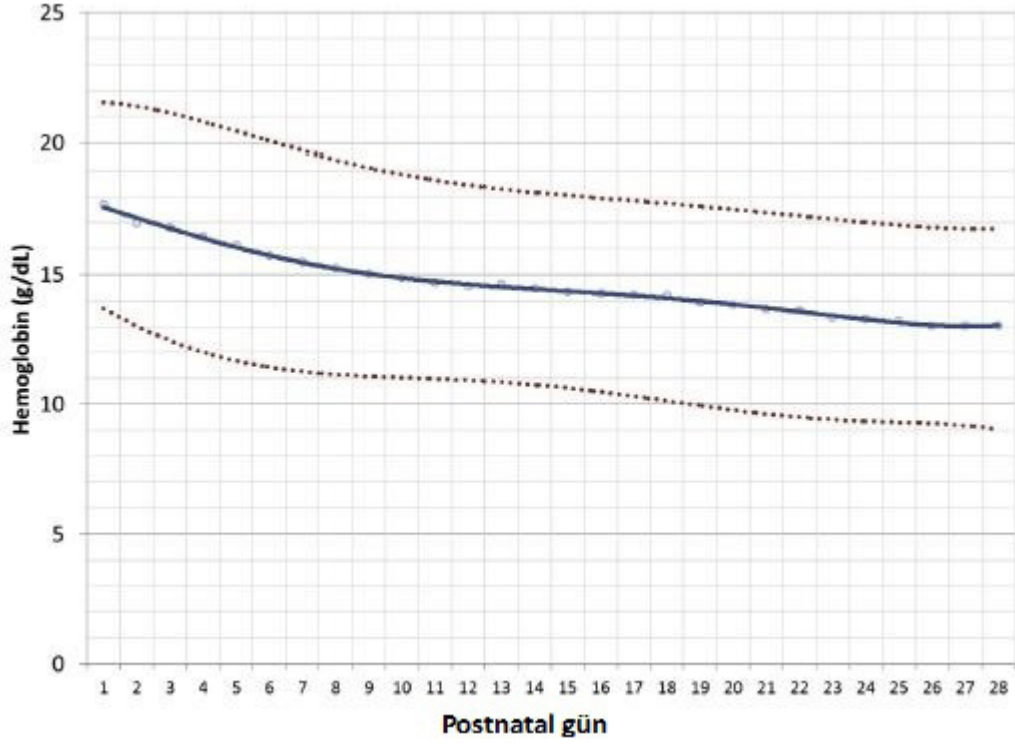
Prematüre bebeklerde, özellikle ADDA bebeklerin yenidoğan üniterlerinde izlemi sırasında, yaşamın ilk haftalarında flebotomi ile iyatrojenik kan kaybının (yaklaşık 11-22 ml/kg/hafta) prematüre anemisi gelişiminde önemli etkileri vardır. Yine prematüre bebeklerde daha düşük eritrosit ömrü, EPO yetersizliği, eritropoezis için gerekli mikro nutrientlerin (demir, folat, protein, E vitamini ve B12 vitamininin doğumda depolarının düşüklüğü, enteral beslenme yetersizliği veya gastrointestinal sistem immatüritesine bağlı emilim yetersizliği gibi nedenlerden dolayı) rölatif eksikliği ve prematürenin ko-morbid durumları (kronik akciğer hastalığı, sepsis gibi) prematüre anemisi gelişiminde oldukça önemli etkilere sahiptir. Genel olarak, prematüre anemisi şiddeti düşük



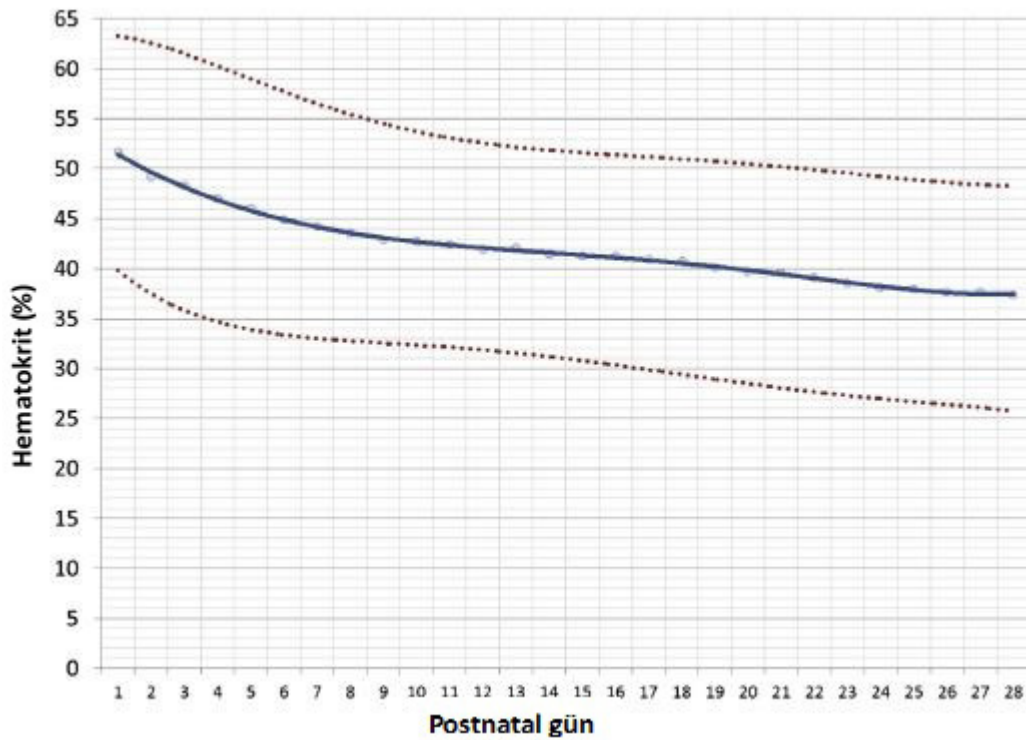
Şekil 1. Gestasyonel yaşa göre Hb eğrisi [9]



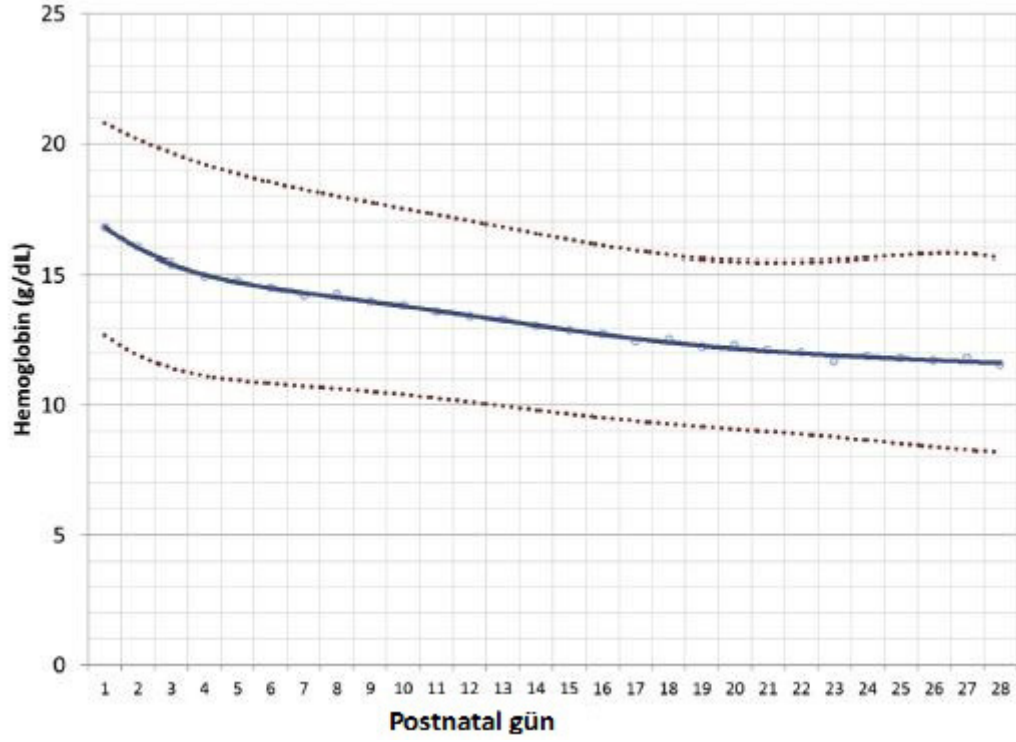
Şekil 2. Gestasyonel yaşa göre Htc eğrisi [9]



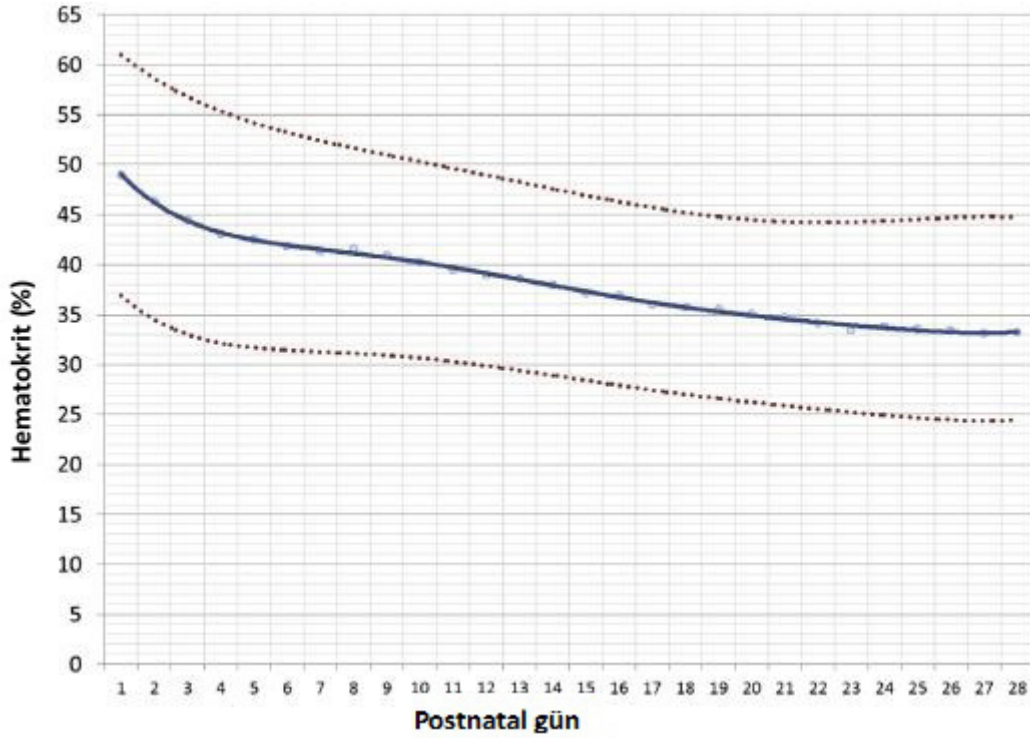
Şekil 3. 35-42 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Hb değerleri [9]



Şekil 4. 35-42 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Htc değerleri [9]



Şekil 5. 29-34 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Hb değerleri [9]



Şekil 6. 29-34 haftalık doğan bebeklerin postnatal 28 günlük Htc değerleri [9]

gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile doğru orantılıdır [10].

Yenidoğan döneminde anemi sıklıkla kan kaybına bağlı gelişmekle birlikte eritrosit üretim

Tablo 1. Yenidoğanda anemi nedenleri [1-3]

Kan kaybı	Eritrosit üretim yetersizliği	Artmış eritrosit yıkımı
Koagülasyon defektleri	Prematüre anemisi	İmmün aracılıklı ABO/Rh uyumsuzluğu
Fetal-maternal kanama	Kronik hastalıkla ilişkili doğumsal üretim yetersizliği Hipotiroidi Adrenal yetmezlik Hipopituitarizm	Non-immün yapısal eritrosit defektleri Hereditör sferositoz Hereditör eliptositoz
İkiz-ikize kanama	Doğumsal kemik iliği yetersizliği sendromları Diamond-Blackfan Fanconi anemisi Aplastik anemi	Eritrosit enzim defektleri G6PD eksikliği Pirüvat kinaz eksikliği
Anormal plasentasyon	İnfeksiyonla ilişkili Parvovirüs B19 Hepatit HIV Sifiliz	Hemoglobinopatiler Talasemi Mikroanjyopatik hemolitik anemi
Plasenta abrazyo	Nutrisyonel eksiklik Demir Folat Vitamin B12	İnfeksiyonlar Bakteriyel Viral Fungal
Umbilikal kord Hasarı Kordun erken klemplenmesi		E vitamin eksikliği
Doğum travması		
İyatrojenik (flebotomi) kan kaybı		
Sekestrasyon Subdural hematom Sefalhematom Hemajiom Vasküler malformasyon Ekimoz Subgaleal kanama, gibi		

HIV; *Human Immunodeficiency Virus*, G6PD; Glüköz 6 Fosfat Dehidrogenaz

yetersizliği ve artmış eritrosit yıkımı diğer etiyolojik nedenleri oluşturmaktadır (Tablo 1) [1-3].

Klinik bulgular

Anemi ile ilişkili klinik bulgular; apne, gelişme geriliği, letarji, desatürasyon, bradikardi, taşikardi ve oksijen ihtiyacında artma olarak sayılabilir. Bu bulgular non-spesifik olup anemi dışı başka hastalıkların (sepsis, respiratuvar distres veya gastro-özefageal reflü gibi) klinik belirtileriyle karışabilmekte, ayrıca bazı klinik girişimler (antibiyoterapi, mekanik ventilasyon, beslenme gibi) de klinik tablonun karışmasına neden olabilmektedir [11, 12]. Genel olarak; anemi taşikardi, hipotansiyon, perfüzyonda ve doku oksijenizasyonunda azalmaya neden

olmaktadır. Bu bulgulardan taşikardinin daha değerli bir bulgu olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda eritrosit transfüzyonuyla apne, bradikardi, desatürasyon, taşikardi ve oksijen ihtiyacının anlamlı şekilde transfüzyon sonrası düzeldiği belirtilmekle birlikte bazı çalışmalarda kalp hızı üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı da bildirilmektedir [12].

Son zamanlarda eritrosit transfüzyon kararı vermede klinik olarak *near-infrared spectroscopy* (NIRS) kullanımı gündeme gelmiştir. Non-invazif ve hasta başı kolay uygulanabilen bu yöntemle bölgesel perfüzyon ve metabolizmayı yansıtan doku oksijen satürasyonu (rSO₂) veya doku oksijen indeksi ölçülmektedir. Fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu (FTOE; doku oksijenizasyonu ile tüketimi

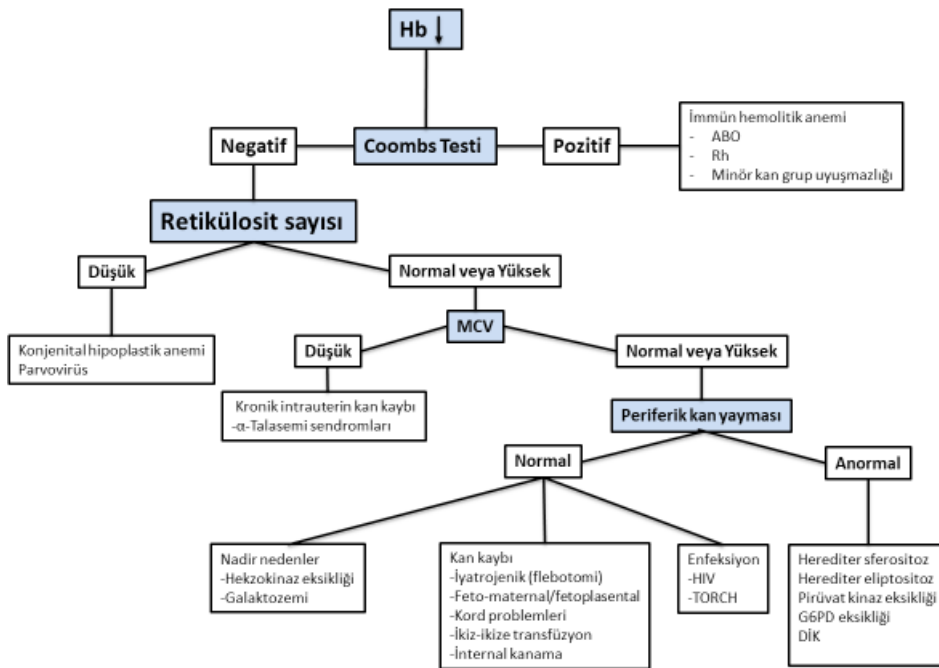
arasındaki dengeyi yansıtmaktadır) diğer bir değerlendirme yöntemidir. Eritrosit transfüzyon öncesi ve sonrası anemik prematürelere yapılan çalışmalarda: transfüzyonun serebral, renal ve splanik doku oksijenizasyonunu düzelttiği ve FTOE'yi azalttığı belirtilmektedir. Anemi saptanan semptomatik prematürelere asemptomatik bebeklere kıyasla periferik FTOE'nin anlamlı yüksek olduğu ve bunun eritrosit transfüzyon ihtiyacını belirlemede bir markır olabileceği belirtilmektedir [12].

Bu konuda en son 2021 yılında prematüre bebeklerde 38 çalışmanın dahil edildiği derlemede; aneminin ve eritrosit transfüzyonunun, transfüzyon öncesi ve sonrası serebral oksijen saturasyonu, FTOE ve nörogelişimsel sonuç üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Düşük Hb düzeylerinde azalmış serebral rSO₂ veya artmış serebral FTOE arasında güçlü bir ilişki olduğu ve eritrosit transfüzyonuyla serebral rSO₂'nin arttığı görülmüştür. En iyi nörogelişimsel sonuçların serebral rSO₂ %72-83 arasında olabileceği (normal serebral rSO₂ aralığı %65-75) belirtilmekte, ayrıca artmış serebral FTOE'nin anemiye erken bir fizyolojik yanıt olarak bu bebeklerde değerli bir bulgu olabileceği ve mevcut bilgilerle kısıtlı eritrosit transfüzyon stratejisinin daha iyi nörogelişimsel sonuçları destekler gözüktüğü rapor edilmiştir [13].

Sonuç olarak, eritrosit transfüzyonu doku oksijenizasyonunu düzeltmekte ve dolayısıyla doku oksijenizasyon düzeylerinin eritrosit transfüzyonu gereksiniminin belirlenmesinde önemli bir role sahip olabileceği bildirilmekte ve bununla ilgili olarak "The Transfusion of Prematures" TOP çalışması sonuçlarının önemli bilgiler verebileceği bildirilmiştir [12].

Tanı

Doğumsal geçişli herediter sferositoz, enzim defektleri ya da koagülasyon bozukluğu gibi bazı hastalıklar açısından uyarıcı olması nedeniyle iyi bir aile öyküsü (ailenin diğer üyelerinde anemi, kanama, sarılık, kolelithiazis ve splenektomi sorgulanmalı) ile birlikte doğum travması, vajinal kanama (plasental anormallik), kord rüptürü ve çoğul gebelik açısından ayrıntılı doğum öyküsü alınmalıdır [14, 15]. Aneminin saptandığı yaş da önemlidir. Postnatal ilk günlerde ciddi anemi (<48 saat) saptanması sıklıkla hemorajik ya da ciddi alloimmünizasyon sonucu görülürken, daha sonrasında anemi saptanması sıklıkla hemolitik bir durumla ilişkili ve sıklıkla sarılıkla birliktelik gösterir [14]. Anemi düşünülen olgularda mutlaka hemogram (Hb, Htc, eritrosit indeksleri; "mean corpuscular volume" MCV, gibi), retikülosit sayısı, periferik yayma, direkt Coombs testi değerlendirilmelidir [2, 14]. Yenidoğanda anemiye tanısal yaklaşım



Şekil 7. Yenidoğan anemisine tanısal yaklaşım [7, 14, 15]

Şekil 7'de ayrıntılı olarak verilmiştir [7, 14, 15]. Gerekli durumlarda; anne ve bebek kan grubu tayini, fetomaternal kanama için *Kleihauer-Betke* testi, yenidoğan enfeksiyonu ile ilgili testler ("toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks" TORCH grubu veya diğer enfeksiyonlarla ilişkili serolojik testler), koagülasyonla ilgili tetkikler, gizli kanama şüphesinde ultrasonografik inceleme (kraniyal ve batin), eritrosit enzim ya da membran defekti incelemeleri, hemoglobin elektroforezi veya doğumsal hipoplastik ya da aplastik anemi tanısı için kemik iliği incelemesi ve nutrisyonel değerlendirme gibi daha ileri tetkikler hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre planlanabilir [2, 14, 15].

Yenidoğanlarda normal Hb değerleri için Türk Neonatoloji Derneği (TND) 2021 Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi önerisi Tablo 2'de gösterilmektedir. Bu tabloda prematür bebekler <37 gestasyonel hafta altı doğum olarak tanımlanıp, bu bebeklerde gestasyonel haftaya ve çalışılan laboratuvara göre değişiklikler olabileceği belirtilmektedir [16].

Transfüzyon endikasyonu

Yenidoğan bebekte eritrosit transfüzyon kararı esas olarak doku oksijenizasyonunu

optimize edecek kan Hb veya Htc düzeylerinin devamının sağlanabilmesi amacıyla verilmektedir. Ancak, gerçekte Htc düzeyleri ve diğer biyokimyasal markırlar doku oksijen düzeylerini belirlemede iyi birer gösterge değildir. Pratik olarak bir yenidoğana transfüzyon kararı Htc düzeyi ve klinik duruma göre verilmelidir [11]. Eritrosit transfüzyonu için üniversal bir uzlaşma bulunmamakta, ülkeler arası hatta aynı ülkede klinikler arası bile farklı uygulamalar ve rehberler bulunmaktadır [4, 11, 12, 16]. Ayrıca belirtilen bu Hb eşik değerleri de her prematüre bebek için uygun olmayabilir. Dolayısıyla hekimin transfüzyon kararı bebeğin klinik bulguları temelinde ulusal veya bölgesel rehberlere göre yapılması en uygunu olanıdır [12]. Üstelik transfüzyonla ilişkili bazı yan etkilerin (enfeksiyon, allo-immünizasyon, febril-allerjik ve hemolitik reaksiyonlar, "nekrotizan enterokolit" NEK ve "intraventriküler kanama" İVK, gibi) de görülebileceği akılda tutularak transfüzyon kararı verilirken mutlaka kar-zarar oranı gözetilmelidir [11].

Bugüne kadar transfüzyonla ilgili rehberler bilimsel kanıt yetersizliği nedeniyle daha çok gözlemsel uzman deneyimlerine göre belirlenmeye çalışılmıştır [4, 16]. TND 2021 yılı prematüre bebekler (özellikle <32 gebelik haftası

Tablo 2. Yenidoğanlar için normal Hb değerleri [16]

Yaş	Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)		
	Prematüre	Term	
	1000-1500 g	1500-2000 g	
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)

Tablo 3. Türk Neonatoloji Derneği eritrosit transfüzyonu eşik Hb değerleri [16]

Postnatal yaş	*Solunum desteği olan Hb (g/dl)	Solunum desteği yok veya minimal Hb (g/dl)
<1 hafta	11,5	10
1-2 hafta	10,5	9
2-3 hafta	9,5	8
≥4 hafta	8,5	7

Hb; hemoglobin, *Solunum desteği kriterleri; hedef saturasyonu %90-95 aralığında tutmak için yüksek frekanslı ventilasyon, konvansiyonel mekanik ventilasyon, non-invazif ventilasyon, >2 L/dk'dan yüksek frekanslı nazal kanül (HFNC) veya FiO₂ gerkesininin > %35 olması olarak tanımlanırken, minimal solunum desteği veya solunum desteği olmayan bebeklerde kriterler; hedef saturasyonu %90-95 aralığında tutmak için <2 L/dk'dan HFNC, oksijen gereksiniminin olmaması veya FiO₂ gereksiniminin %21-35 aralığında olması olarak tanımlanmaktadır [16]

ve/veya <1500 gram) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik Hb değerleri Tablo 3'de verilmiştir [16].

Tablo 3'de TND önerisine göre eşik Hb değerinin altındaki bebeklere hemen transfüzyon yapılmamalı, transfüzyon planlanmalı, ancak bu bebekler klinik açıdan yatak başında semptom açısından değerlendirilerek transfüzyon kararı verilmelidir. Bu semptomlar; a) 24 saati geçen taşikardi (kalp tepe atımı >180/dk) veya takipne (solunum sayısı >60/dk) olması b) son 48 saatte oksijen gereksiniminin iki katına çıkması c) kan laktat düzeyinin $\geq 2,5$ mEq/L veya akut metabolik asidoz (pH<7,2) olması d) son 4 günde >120 kcal/kg/gün enerji alırken kilo alımının <10 g/kg/gün olması e) 72 saat içinde majör cerrahi işlem yapılacak olması olarak sıralanmakta ve bunlardan herhangi birini varlığında transfüzyon yapılması önerilmektedir. Ancak, prematüre bir bebekte >%20 kan kaybı varsa, %10-20 kan kaybı ve eşlik eden asidoz gibi oksijen dağılımında yetersizlik veya hemodinamide bozulma durumu eşlik ediyorsa veya kanamanın devam ettiği akut kan kaybı ile giden durumlar varlığında acil transfüzyon uygulanması önerilmektedir [16]. Ayrıca, klinik semptomları anemi ile ilişkili olduğu düşünülen ve doku oksijenlenmesinin acil düzeltilmesi gereken yenidoğan bebeklerde transfüzyon kararının eşik Hb değerlerinden bağımsız alınması gerektiği de belirtilmektedir. Özellikle hemokonsantrasyon veya hemodilüsyon durumlarının varlığında eşik Hb değerleri çok dikkatli yorumlanmalı ve santral Hb/Htc ölçümü ile değerlendirilmelidir [16]. 2019 yılında yayınlanan Avrupa Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) klavuzunda ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan bebeklerde eşik Hb değeri 12 g/dl, oksijen bağımlı ise 11 g/dl ve postnatal 2 haftadan sonra stabil bebeklerde eşik Hb değeri 7 g/dl olması gerektiği bildirilmektedir [17]. Buna ek olarak 2020 yılında yayınlanan önerilere göre; ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan (mekanik ventilasyon ve $FiO_2 > 0,35$) yenidoğanlarda eşik Htc değerlerini %40-45, orta düzeyde kardiyopulmoner hastalığı olanlarda %30-40, ciddi cerrahi girişim gerektiren %30-35 ve stabil bebeklerde ise %20-25'in üzerinde olması gerektiği belirtilmektedir [18].

Prematüre bebekler başta olmak üzere tüm yenidoğanların transfüzyonunda, lökosit azaltılmış ve/veya lökosit filtresi ile ışınlanmış

(donörden kan alındıktan sonra 14 gün içinde 25 Gy gamma ışınlama yapılmalı ve sonrasında 24 saat içinde kullanılmalı) ABO ve Rh uyumlu, son Htc düzeyi %60-70 olan eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır [16]. Transfüzyon hacmi genellikle 10-20 ml/kg ve veriliş hızı 5-7 ml/kg/saat olarak önerilmektedir [16, 19]. Prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonunda standart banka kanı (2-42 gün) ya da taze (≤ 7 gün) kan kullanımı ile ilgili yapılan çalışma ve son meta analize bakıldığında; NEK, İVK, prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD), mortalite ve enfeksiyon gibi yan etkiler bakımından bir farklılığın olmadığı ve yenidoğanlarda standart banka kanının güvenle kullanılabileceği bildirilmekle birlikte [20, 21], intrauterin transfüzyon (<5 gün), büyük hacimli kan transfüzyonu (>25 ml/kg), kan değişimi, hipotansif şok, kardiyak cerrahi, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu yapılanlarda mümkün olduğunca taze kan kullanımı önerilmektedir [6, 16, 19].

Metabolik tarama veya başka tetkikleri (Hb elektroforezi gibi) planlanan tüm yenidoğanlarda, transfüzyon sonrası etkilenme ve hatalı sonuçların önlenmesi adına transfüzyon öncesi kan örneğinin alınması gerektiği bildirilmektedir [16].

Kirpalani ve Whyte [22] ise 2019 yılında prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyon kararı için kapiller Hb ve Htc değerlerini içeren bir tablo yayınlamışlardır (Tablo 4). Bu tabloyla kıyaslandığında; TND 2021 eritrosit transfüzyon rehberi güncellemesinin solunum desteği gereken grupta genel olarak benzer olduğu, ancak solunum desteği almayan grupta 2. haftadan sonra ortalama 0,5 g/dL daha düşük olduğu görülmektedir.

En son yayınlanan çok merkezli randomize kontrollü iki çalışma (*the Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcomes of Extremely Low-Birth-Weight Infants* "ETTNO" ve TOP) grubunun eritrosit transfüzyonu için önerdiği; daha düşük Htc değerlerinde uygulanan eritrosit transfüzyonu kısıtlı (*restrictive*) ve daha yüksek Htc değerlerindeki transfüzyon ise liberal transfüzyon olarak tanımlanmakta olup, eşik Htc değerleri Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir [23, 24].

Yenidoğanda optimal eritrosit transfüzyon eşik Hb/Htc değerleri nedir?

Tablo 4. Prematüre bebeklerde eritrosit transfüzyonu için kapiller Hb ve Htc değerleri [22]

Postnatal yaş	Solunum desteği alan Hb g/dL/(Htc %)	Solunumun desteği yok Hb g/dL/(Htc %)
1 hafta	11,5/(35)	10,0/(30)
2 hafta	10,0/(30)	8,5/(25)
3 hafta	8,5/(25)	7,5/(23)

Hb; hemoglobin, Htc; hematokrit

Tablo 5. ETTNO çalışma grubuna göre eritrosit transfüzyonu için venöz/arteryel Htc değerleri [23]

Postnatal yaş	Hematokrit (%) eşik değeri			
	Kısıtlı transfüzyon		Liberal transfüzyon	
	Kritik hasta*	Non-kritik hasta	Kritik hasta*	Non-kritik hasta
≥7 gün	<34	<28	<41	<35
8-21gün	<30	<24	<37	<31
>21 gün	<27	<21	<34	<28

*Kritik hasta tanımı için ektekinden en az birinin olması gerekir: a) İnvazif mekanik ventilasyon b) 24 saatlik süreçte >12 saat ve FIO₂ >0,25 CPAP ihtiyacı c) İnotrop/vazopressör tedavisi gerektiren dolaşım yetmezlikli NEK, akut sepsis veya patent duktus arterizus (PDA) tedavisi d) 24 saat içinde >6 apne atağı e) Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu <%60 olan >4 hipoksemik atak. Bunların dışında, zorunlu olmamak kaydıyla; majör cerrahi girişim, majör kanama (kan kaybı >%10 total vücut volümü), açıklanamayan laktik asidoz (arteryel laktat >4 mmol/L) ve ön görülemeyen acil durumlar da kritik hasta grubuna alınabilir

Tablo 6. TOP çalışma grubuna göre eritrosit transfüzyonu için Htc değerleri [12, 24]

Postnatal yaş	Hematokrit (%) eşik değeri			
	Kısıtlı transfüzyon		Liberal transfüzyon	
	Kritik hasta	Non-kritik hasta	Kritik hasta	Non-kritik hasta
1 hafta	32	29	38	35
2 hafta	29	25	37	32
≥ 3 hafta	25	21	32	29

Geçmişte kısıtlı ve liberal transfüzyonla ilgili yapılan en önemli randomize kontrollü iki çalışma IOWA ve PINT çalışmalarıdır [16, 25, 26]. IOWA (ÇDDA'lı 100 bebek) ve PINT (ADDA'lı 451 bebek) çalışmalarının her ikisinde de kısıtlı eritrosit transfüzyon gruplarında eritrosit transfüzyon sıklığının (bir veya daha fazla) azaldığı, ancak sağ kalım, ROP ve BPD bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte IOWA çalışmasında kısıtlı transfüzyon uygulanan grupta periventriküler lökomalazi (PVL) veya ciddi İVK ve apne sıklığında bir artış görüldüğü, dolayısıyla kısıtlı transfüzyon stratejisinin bu bebeklerde zararlı olabileceği bildirilirken, PINT çalışmasında serebral hasarlanmada bir fark olmadığı ancak, PINT çalışmasının devamı olan PINTOS çalışmasında bebekler düzeltilmiş 18-21 aylık dönemde nörolojik olarak değerlendirildiğinde liberal grupta hafif ve orta düzeyde bilişsel geriliğin daha az oranda görüldüğü ve post hoc analize göre liberal

transfüzyonun daha iyi olabileceği bildirilmiştir [25-27]. En son bildirilen randomize kontrollü çok merkezli çalışmalar olan, ETTNO ve TOP sonuçlarına göre ise kısıtlı ve liberal transfüzyon grupları arasında ne mortalite ne de nörogelişimsel sonuçlar bakımından uzun dönemde anlamlı bir farklılığın olmadığı rapor edilmiştir [6, 23, 24]. Ayrıca ETTNO çalışmasında sekonder sonuçlar olarak iki grup arasında ROP, NEK, BPD ve İVK bakımından da bir farklılığın olmadığı ve benzer olduğu görülmüştür [23]. ADDA'lı bebeklerde doğumdan postnatal 36 haftaya kadar geçen süre içerisinde kısıtlı transfüzyon grubunun %60'ına, liberal transfüzyon uygulanan grubun ise %79'una en az bir kez eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır [23]. Günümüze kadar prematüre bebeklerde yapılan randomize kontrollü, kısıtlı ve liberal transfüzyon uygulamaları ve bu uygulamaların sonuçlarını içeren en önemli ve çok merkezli çalışmaların karşılaştırması Tablo 7'de özetlenmiştir. Tablo 7'de yer alan çalışmaların da içinde bulunduğu 6 randomize

Tablo 7. Prematüre bebeklerde uygulanan liberal ve kısıtlı eritrosit transfüzyon sonuçlarının karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar [23-26, 28]

Çalışmaların yapıldığı yıl	Hasta grubu	Kısıtlı transfüzyon eşiği	Liberal transfüzyon eşiği	Sonuç
IOWA [25] 2005	<1300 g n:100 (49/51)	Htc %28-34 solunum desteği var Htc ≤%22 solunum desteği yok	Htc %38-46 solunum desteği var Htc ≤%30 solunum desteği yok	Kısıtlı grupta; Trans. Sıklığı ↓ PVL veya ciddi İVK ve apne sıklığında artma Sağkalım, ROP, BPD fark yok
PINT [26] 2006	<1000 g n:451 (223/228)	Hb 8,5-11,5 solunum desteği var Hb 7,5-10,0 solunum desteği yok	Hb 10-13,5 solunum desteği var Hb 8,5-12,0 solunum desteği yok	Kısıtlı grupta; Trans. Sıklığı ↓ Sağ kalım, ROP, BPD ve Serebral hasarda fark yok 18-21 aylık dönemde bilişsel gerilik var
Chen [28] 2009	<1500 g n:36 (19/17)	Htc %30-35 solunum desteği var Htc ≤%22 solunum desteği yok	Htc %40-45 solunum desteği var Htc ≤%30 solunum desteği yok	Eritrosit trans. liberal grupta daha fazla (Ort. 41,7mL/27,2 mL) ve >30 mL/30 gün eritrosit trans. artmış BPD ile ilişkili Sağ kalım, İVK, ROP, PDA, RDS, hospitalizasyon süresi bakımından gruplar arasında fark yok
ETTNO [23] 2020	<1000 n:1013 (521/492) (genel<30 GY)	Htc %27-34 kritik hasta Htc %21-28 non-kritik hasta	Htc %34-41 kritik hasta Htc %28-35 non-kritik hasta	Mortalite/nörolojiksel fark (24. ay) yok -Kognitif defisit -Serebral palsi -Ciddi görme/işitme kaybı
TOP [24] 2020	<1000 g n:1824 (913/911) (22-29 GY)	Htc %25-32 solunum desteği var Htc %21-29 solunum desteği yok	Htc %32-38 solunum desteği var Htc %29-35 solunum desteği yok	Mortalite/nörolojiksel fark (22-26 ay) yok -Kognitif gecikme -Serebral plasi -Ciddi görme/işitme kaybı

Hb; hemoglobin, GY; gestasyonel yaş, Htc; hematokrit, PVL; periventriküler lökomalazi
İVK; intraventriküler kanama, ROP; prematüre retinopatisi, BPD; bronkopulmoner displazi

kontrollü çalışmanın dahil edildiği son meta analize bakıldığında; ÇDDA'lı bebeklerde kısa ya da uzun dönemde kısıtlı eritrosit transfüzyon Htc eşik değerinin artmış mortalite veya nöro gelişimsel bozukluk veya diğer ciddi yan etkiler (BPD, NEK, ROP “≥evre III”, intestinal perforasyon, sepsis, İVK “≥evre III”, PVL ve hastanede kalış süresi) ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir [29]. Mevcut bulgular ışığında ve TND 2021 güncellemesinin de önerisiyle prematüre bebeklerde kısıtlı transfüzyon yaklaşımının uygulanması daha uygun gibi gözükmektedir [16].

Korunma ve önlemler

Non-farmakolojik önlemler

İyatrojenik kan kaybının mikroteknik içeren laboratuvar yöntemleriyle azaltılması ve non-invazif yöntemlerle hasta yönetiminin (oksijen ve karbondioksit izlemi gibi) sağlanması prematüre bebeklerde anemi gelişimi ve eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltmada oldukça önemlidir [4, 10, 30]. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g) 54 bebeğin alındığı bir çalışmada; postnatal ilk 10 haftalık takip süresinde, laboratuvar tetkikleri için kan alımına bağlı kan kayıplarının ilk haftalarda ve gebelik yaşı ile ters orantılı olarak arttığı ve bu süreçte ortalama kan kaybının transfüzyon öncesi yaklaşık 10 ml/kg'ı bulunduğu belirtilmektedir [31]. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerde yapılan başka bir çalışmada tetkik için alınan kan örneği hacminin yarı yarıya azaltılmasıyla kan kaybının, transfüzyon ihtiyacı ve transfüzyon hacminin ve alınan tetkik sıklığının anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir [32]. Prematüre bebeklerde flebotomi sıklığının ve tetkik için alınan kan hacminin azaltılması bu bebeklerde kan transfüzyon ihtiyacının belirgin olarak azaltılmasında son derece önemli gözükmektedir. Prematüre bebeklerde başlangıç testleri için kord kanı kullanılması, flebotomi nedeniyle olan kan kaybını azaltabilir [6]. Prematüre bebeklerde kan kaybını önlemeye yönelik çalışmaların değerlendirildiği son meta analizde; mikro laboratuvar ölçüm yöntemleri ile ilgili olarak verilerin yetersiz ve kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte mikro yöntemlerin bu bebeklerde kan kaybını azaltabileceği, ancak bununla ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir [30].

Doğum sonrası göbek kordonunun

klemplenme zamanı veya kordun sağılmasıyla ilgili çalışmalarda; geç kord klemplenmenin Htc ve serum ferritin düzeylerini arttırdığı, mortalitesi ve İVK riskini azalttığı, kan transfüzyonunda %10 azalma sağladığı, ancak kord sağmanın aşırı prematüre (<28 gebelik haftası) bebeklerde ciddi İVK riskini arttırdığı, hatta bazı çalışmalarda RDS riskini artırıyor gözükteği belirtilmekte olup, prematüre bebeklerde ideal kord uygulama yönteminin halen net olarak ne olduğunu bilinmediği, ancak erken kord klemplenmenin (<30 sn) prematüre bebeklerde zararlı olabileceği nedeniyle bu bebeklere erken kord klemplenmenin önerilmemesi gerektiği bildirilmektedir [6, 33-40]. Kord sağma işlemi prematüre bebeklerde serebrovasküler ve sistemik kan akımında fluktuasyonlara neden olabileceği için şu an önerilmemektedir [10]. Ayrıca, gecikmiş kord klemplenmenin polisitemi ve fototerapi gerektiren sarılık gibi minör bazı yan etkilerinin de görülebileceği belirtilmektedir [10]. Doğum sonrası göbek kordonu uygulamaları (erken kord klemleme, geç kord klemleme ve kordon sağma) ile ilgili son çalışma ve meta analizlerin sonuçları Tablo 8'de özetlenmiştir.

TND Doğum Salonu Yönetim Rehberi 2021 Güncellemesi canlandırma gerektirmeyen tüm term ve prematüre bebeklerin kordon klemplenmeden önce en az 30-60 saniye süreyle anne düzeyinde veya altında tutulmasını önermektedir [41].

Otolog ya da allojenik kord kanı transfüzyonu ile ilgili olarak ise prematüre bebeklerde otolog kord kanı transfüzyonu için büyük volümlere ihtiyaç olması nedeniyle başarının az olduğu, ancak alternatif olan allojenik kord kanı transfüzyonunun ise gelecekte donör kanı ihtiyacını azaltacağı ve neonatal transfüzyon pratiğinde önemli role sahip olabileceği belirtilmektedir [10].

Farmakolojik önlemler

Eritropoietinin prematüre bebeklerde eritropoezisi etkili bir şekilde stimüle ettiği gösterilse de eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltmada ve uzun dönem nörolojik sonuçlarıyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir [6].

Eritropoezisi stimüle eden ajan olarak rekombinant human EPO (rhEPO) kullanımıyla ilgili çalışmalara bakıldığında; erken dönemde (<8 gün) rhEPO kullanımının eritrosit transfüzyon

Tablo 8. Prematüre bebeklerde geç kord klemleme ve kord yönetimiyle ilgili bildirilen son randomize kontrollü çalışmalar ve meta analiz sonuçları

Erken (<30 sn) ve geç kord klemleme (≥30 sn, çoğunlukla ≥60 sn) ile ilgili 18 randomize kontrollü çalışma (n:2834) sonucu: geç kord klemleme ile hastanede mortalite azalmakta, kan transfüzyonunda %10 azalma, Htc %2,7 artış olmakta ancak; İVK, kronik akciğer hastalığı, NEK ve ROP üzerine etkisi bulunmamaktadır [33].

Prematürelere geç kord klemleme ile ilgili süre net değil ancak, prematürelere erken kord klemleme (<30 sn) önerilmemektedir [34].

Geç kord klemleme prematürelere postnatal 6-10 haftalık süreçte Htc ve serum ferritin düzeylerini hafifçe arttırmaktadır [35].

Umbilikal kord sağmayla ilgili prematüre bebeklerde (<37 beblik haftası, n:2083) yapılan meta-analizde; transfüzyon ihtiyacının azaldığı, Hb ve ortalama kan basıncının arttığı, RDS riskinin arttığı gözükmemektedir [36].

34 gebelik haftası altında doğan (n:5772) 42 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği meta analizde; prematürelere geç kord klemleme hematolojik parametreleri muhtemelen düzeltmekte, ancak majör neonatal sonuçlar üzerine etkisinin olmayabileceği, kord sağmayla ilgili ek çalışmalara ihtiyaç olduğu, prematürelere ideal kord uygulamasının ne olduğunun halen net bilinemediği, ancak erken kord klemlemenin bu bebeklerde zararlı olabileceği bildirilmiştir [37]

Geç preterm ve term bebeklerde de erken kord klemlemeye kıyasla geç kord klemleme ve kord sağma işlemi postnatal erken dönemde Hb ve Htc düzeylerini arttırmaktadır [38].

Acil kord klemleme ile geç kord klemlemenin kıyaslandığı başka bir meta analizde (56 çalışma, n:6852 prematüre); geç kord klemleme ile İVK, eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve mortalite azalmıştır. Umbilikal kord sağmayla da İVK ve eritrosit transfüzyon ihtiyacının azaldığı görülmüş, geç kord klemleme ile kord sağma arasında bir farklılık bulunmamış olmakla birlikte bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir [39]. Ancak, aşırı prematüre bebeklerde (<28 gebelik haftası) kord sağmanın ciddi İVK riskini arttırdığı saptanmıştır [40].

Htc; hematokrit, İVK; intraventriküler kanama, NEK; nekrotizan enterokolit
ROP; prematüre retinopatisi, Hb; hemoglobin, RDS; respiratuvar distres sendromu

ihtiyacını bir miktar (ortalama 7 ml/kg) azalttığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da evre ≥3 ROP riskini arttırdığı belirtilmektedir. Geç rhEPO uygulamasının ise bir yararı yoktur. Dolayısıyla uluslararası rehberler rutin rhEPO kullanımını minimal yararları ve olası yan etkileri nedeniyle önermemektedir [10]. Erken ve geç EPO (<8 gün ve ≥8 gün) uygulamasının kıyaslandığında 262 bebeği içeren iki randomize kontrollü çalışmada; erken EPO'nun geç EPO'ya kıyasla eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltmada anlamlı bir fayda sağlamadığı gibi ROP riskini de anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir [42]. Erken EPO (<8 gün) uygulanan 34 çalışma ve 3643 prematüre bebeğin alındığı ve plasebo ya da tedavisiz grupla kıyaslandığı başka bir meta analizde; yüksek (≥500 iu/kg/hafta) ya da düşük (≤500 iu/kg/hafta) dozda erken EPO'nun kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte bir veya daha fazla eritrosit transfüzyon ihtiyacını azalttığı ("number need to treat" NNT: 7; transfüze edilen kan volümünün totalde hasta başına 7 ml/kg azalttığı) aynı zamanda NEK riskini (NNT: 33), İVK ve PVL riskini azalttığı; düzeltilmiş yaşı 18-22 aylık bebeklerde nörogelişimsel sonuçların daha iyi olduğu (Bayley II *Mental Development Index* skorlarının daha iyi olduğu), mortalite

üzerine etkisiz ve evre ≥3 ROP riskinde anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmekte, ancak kısıtlı faydaları nedeniyle şu an için EPO kullanımı önerilmemektedir [43].

Demir süplemantasyonu ile ilgili olarak, demirin önemli bir kısmı gebeliğin son trimesterinde fetüsa geçtiği, dolayısıyla tüm prematüre bebeklerin term bebeklere kıyasla ferritin depolarının eksik olarak doğduğu, ancak en fazla etkilenmenin aşırı prematürelere görüldüğü bildirilmektedir. Prematüre bebekler enteral beslenmeyi tolere ettiğinde (100 ml/kg) demir süplemantasyonunun (2-3 mg/kg/gün) erkenden (<28 gün) başlanılmasının, bu bebeklerde nörolojik fonksiyonlar üzerine olumlu etkilere sahip olduğu belirtilmektedir [10]. Ancak, 598 ÇDDA'lı bebekte yapılan bir çalışmada yüksek enteral demir süplemantasyonunun (her 50 mg kümülatif birikimde) BPD gelişimi ile ilişkili olduğu, yüksek volümde eritrosit transfüzyonuyla da BPD gelişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir [44]. Demir süplemantasyonunun, bu bebeklere ne zaman ve hangi dozda verilmesi ve BPD ile ilişkisinin açıklanması adına geniş kapsamlı ek çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmekle

birlikte [6], demir süplemantasyonu prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir depolarını düzeltmekte, demir eksikliği ve anemiyi azaltmaktadır [45, 46]. TND Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi prematüre bebeklere 2-3 mg/kg/gün dozunda, en erken 2. haftada, ideali 6-8 haftada demir süplemantasyonunun başlanması ve 12-15 aya kadar devam edilmesini önermektedir [47].

Sonuç olarak, optimal transfüzyon kriterleri için kanıtların yetersizliği ve transfüzyonun potansiyel yan etkileri nedeniyle yenidoğana eritrosit transfüzyonunda çok dikkatli olunması, asıl amacın yenidoğan anemisinin önlenmesi stratejisinin olmasının daha iyi olacağı belirtilmektedir. Bu maksatla geç kord klempleme (30-60 saniye) uygulamasının, laboratuvar testleri için iyatrojenik kan kaybının minimize edilmesine yönelik kan ölçümlerinin azaltılması ya da buna yönelik mikro laboratuvar ölçüm yöntemlerinin kullanılması ve uygun nutrisyonel desteğin verilmesi stratejik olarak hem daha ucuz hem de daha uygulanabilir yöntemler olarak gözükmektedir [4].

Transfüzyon komplikasyonları

Bazı çalışmalarda eritrosit transfüzyonuyla ilişkili olarak transfüzyon uygulanan bebeklerde İVK, BPD ve ROP riskinde artış, hatta hastanede yatış sürecinde %50'ye varan mortalitede de bir artış olduğu bildirilmektedir [12, 48]. Bazı çalışmalarda ise bunların transfüzyonla ilişkisiz olduğu; tüm bu risklerin düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, uzun süreli oksijen tedavisine maruziyet ve anemik bebeklerde doku hipoksisi ile ilişki bir durum nedeniyle bu tür komplikasyonların gelişebileceği belirtilmektedir [12, 26]. Bildirilen son randomize kontrollü çalışma ve meta analiz sonuçlarına göre ise kısıtlı ya da liberal transfüzyon stratejilerinin mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı, hatta ETTNO çalışmasında ROP, NEK, BPD ve İVK bakımından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmektedir [23, 24, 49].

Eritrosit transfüzyonuyla İVK arasındaki ilişki net olmasa da ÇDDA'lı preterm bebeklerde yaşamın ilk haftasında endikasyon dışı eritrosit transfüzyonundan kaçınılması gerektiği belirtilmektedir [50-52].

TR-ROP çalışması ve ROP ile ilgili son meta analiz değerlendirmesinde özellikle doğum

ağırlığı ≤ 1500 gr veya gestasyonel yaşı ≤ 32 hafta olan bebeklerde eritrosit transfüzyonunun ROP gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu daha büyükler için kanıtların yetersiz olduğu ve ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu rapor edilmektedir [53, 54]. Ayrıca, Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği ROP gelişiminde kan transfüzyonu ve kan değişimini başlıca risk faktörü olarak tanımlamaktadır [55].

Yine bazı çalışmalarda eritrosit transfüzyonu sonrası ilk 72 saat içinde NEK geliştiği (%25-35 olguda) ile ilgili raporlar bulunmaktadır, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir [12]. Anemik de olsa prematürelere beslenme sonrası normalde süperior mezenterik arter kan akımında bir artış olduğu iyi bilinmektedir, ancak NEK gelişiminde barsak doku kan akımı ve perfüzyonunun bozulması oldukça önemli faktörler olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda transfüzyon sonrası erken dönemde mezenterik arter kan akımı artışı cevabının yetersiz olduğu ve bu durumun NEK gelişimine katkı sağlayabileceği belirtilmektedir [12]. Yakın tarihli ve 598 ÇDDA'lı bebeği içeren bir çalışmada ise ciddi aneminin (Hb<8 g/dl) kendisinin artmış NEK riski ile anlamlı ilişkili olduğu bildirilmektedir [12, 56]. Prematüre bebeklerde transfüzyonla ilişkili NEK gelişiminin değerlendirildiği son meta analizde, kanıt düzeyi düşük-orta olmakla birlikte transfüzyonla NEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı, ancak bu konuda daha iyi kalitede ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir [57]. Transfüzyon sırasında enteral beslenmeye ara verilmesinin transfüzyon ilişkili NEK gelişimini önlemesine yönelik çalışmaların değerlendirildiği son meta analizde bu konuyla ilgili kanıtların yetersiz olduğu bildirilmekle birlikte [58], 2021 yılı TND Nekrotizan Enterekolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi eritrosit transfüzyonu sırasında beslenmeye ara verilmesini [59], Hindistan Kan Ürünleri Kullanım Rehberi ise beslenmeye transfüzyondan 3 saat önce ara verilmesini ve transfüzyon bitene kadar beslenmemesini önermektedir [60].

Eritrosit transfüzyonunda, eritrosit süspaniyonunun depo süresinin transfüze edilen bebeklerdeki etkisinin incelendiği son meta analizde; kısa süreli (<7 gün) ya da uzun süreli olan eritrosit süspaniyonlarının yetişkin ve çocuklarda kısa dönemde (<30 gün) mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı, yenidoğanlarla

ilgili olarak ise yeterli verilerin bulunmadığı bildirilirken [20], ÇDDA'lı 377 bebeğin alındığı bir çalışmada taze (<7 gün) eritrosit süspansiyonu ile standart eritrosit süspansiyonu (2-42 gün) transfüze edilen bebeklerin 3 aylık izleminde; NEK, ROP, BPD, İVK, ölüm ve nozokomiyal enfeksiyon bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir [21], ancak; yüksek volümlü transfüzyonlarda plazma potasyumunda artma, sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemi gelişme riskleri bulunabilmektedir [6].

Prematüre bebeklerde yaşamın ilk dönemlerinde her bir eritrosit transfüzyonun uzun dönemde; kognitif gecikme, dil ve motor fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu, transfüzyon sayısının azaltılması ile bu nörolojik hasarlanma riskinin azalabileceği, dolayısıyla restriktif eritrosit transfüzyon eşik değeri kullanımının uzun dönemde potansiyel olarak daha nöroprotektif gözüktüğü bildirilmektedir [61-65].

Çocuklarda kan ve ürünlerinin transfüzyonuyla ilişkili olarak enfeksiyon, febril reaksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, hemolitik ve non-hemolitik reaksiyonlar, anafaksi ve graft-versus-host reaksiyonu gibi pek çok komplikasyon gelişebilmektedir. Bu komplikasyonların görülme sıklığı yıllar içerisinde belirgin bir azalma gösterse de tümüyle kaybolmadığı, ancak kısıtlı eritrosit transfüzyon stratejisiyle transfüzyon sayısında %44'lük bir azalma görüldüğü bildirilmektedir [66]. Ayrıca, transfüzyon öncesi transfüze edilecek hasta için seçilen kan ve/veya kan ürünlerinin o hasta adına uygunluğu mutlaka transfüzyon ekibince kontrol edilerek transfüzyona başlanması komplikasyonları en aza indirmek adına oldukça önemlidir.

Sonuç olarak, prematüre yenidoğanlarda eritrosit transfüzyonu sıklıkla hayat kurtarabileceği gibi yukarıda da belirtildiği üzere potansiyel bazı ciddi yan etkilere de neden olabilir. Bu nedenle, savunmasız ve oldukça hassas olan prematüre bebeklere eritrosit transfüzyon kararı verilirken, TND Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi eşliğinde bebeğin klinik bulguları ve postnatal yaşına göre hasta başında bireyselleştirilmiş transfüzyon kararı verilmelidir. Son çalışmalar ışığında; kısıtlı ya da liberal transfüzyon eşik Hb değerlerinin kısa ya da uzun dönemde mortalite ya da ciddi morbidite üzerine etkileri arasında

anlamlı bir farklılık bildirilmese de kısıtlı grupta daha az eritrosit transfüzyonuna maruz kalınmakta ve uzun dönem bulguları potansiyel olarak daha nöroprotektif gözükmektedir. Ayrıca kan transfüzyonunun potansiyel yan etkileri de düşünüldüğünde kısıtlı transfüzyon Hb eşik değerlerinin kullanımı daha uygun olmakla birlikte asıl amaç prematüre bebeklerde anemi gelişiminin önlenmesi olmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Letterio J, Poteva I, Petrosiute A, Ahuja S. Hematologic and oncologic problems in the fetus and neonate. In: Martin R, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infant. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020;1416-1475.
2. Gomella TL, Eyal FG, Bany Mohammed F. Gomella's Neonatology management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, 2020;815-822.
3. Akpan U, Orth E, Moore R, et al. The hematopoietic system. In: Jnah AJ, Trembath AN, eds. Fetal and neonatal physiology for the advanced practice nurse. New York: Springer Publishing Company, 2019;381-454.
4. Lopriore E. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. Am J Perinatol 2019;36:37-40. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1691775>
5. Christensen RD. Neonatal erythrocyte disorders. In: Gleason CA, Juul SE, eds. Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018;1152-1179.
6. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. Clin Lab Med 2021;41:15-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2020.10.002>
7. Steiner L. Erythrocyte. In: Chess PA, ed. Avery's neonatology board review. 1st ed. 2019;288-295.
8. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: how low is too low? J Perinatol 2021;41:1244-1257. <https://dx.doi.org/10.1038/s41372-021-00992-0>
9. Christensen RD, Henry E. Reference intervals in neonatal hematology. Clin Perinatol 2015;42:483-497. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.005>
10. Saito Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. Br J Haematol 2020;188:354-366. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16233>

11. Del Vecchio A, Franco C, Petrillo F, D'Amato G. Neonatal transfusion practice: when do neonates need red blood cells or platelets? *Am J Perinatol* 2016;33:1079-1084. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586106>
12. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology* 2018;114:7-16. <https://dx.doi.org/10.1159/000486584>
13. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and red blood cell transfusions, cerebral oxygenation, brain injury and development, and neurodevelopmental outcome in preterm infants: a systemic review. *Front Pediatr* 2021;9:644462. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.644462>
14. Dror Y, Chan AKC, Baker JM, Avila ML. Hematology. In: MacDonald MG, Seshia MMK, eds. *Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016;872-929.
15. Lanzkowsky P. Anemia during the neonatal period. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 6th ed. Amsterdam: Elsevier, 2016;51-68.
16. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi.
17. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2019 Update. *Neonatology* 2019;115:432-450. <https://dx.doi.org/10.1159/000499361>
18. Jacquot C, Mo YD, Luban NLC. Blood component therapy for the neonate. In: Martin R, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infant*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020;1476-1503.
19. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang* 2021;116:366-378. <https://dx.doi.org/10.1111/vox.13036>
20. Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD010801. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010801.pub3>
21. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, LeBel L, Rovinez Bouali N, Smyth JA. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012;308:1443-1451. <https://dx.doi.org/10.1001/2012.jama.11953>
22. Kirpalani H, Whyte RK. What is new about transfusions for preterm infants? An update. *Neonatology* 2019;115:406-410. <https://dx.doi.org/10.1159/000499048>
23. Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants The ETTNO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:560-570. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10690>
24. Kirpalani H, Bell EF, Johnson KJ, et al. A randomized trial of higher versus lower hemoglobin transfusion threshold for extremely low birth weight (ELBW) infants: The Transfusion of Prematures (TOP) Trial. 2020. Available at: <https://plan.core-apps.com/pas2020/abstract/6edec56c63f592adb37f205ea944d7d8>. Accessed May 02, 2020
25. 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. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1884>
26. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Prematur Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-307. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.05.011>
27. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al., the PINTOS Study Group study. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009;123:207-213. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0338>
28. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol* 2009;50:110-116. [https://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60045-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60045-0)
29. Wang P, Wang X, Deng H, et al. Restrictive versus liberal transfusion threshold in very low birth weight infants: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0256810. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256810>
30. Persad E, Sibrecht G, Ringsten M, et al. Interventions to minimize blood loss in very preterm infants a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0246353. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246353>
31. Puia Dumitrescu M, Tanaka DT, Spears TG, et al. Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2019;39:1670-1675. <https://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0515-6>
32. Brener PH, Galletti MF, Carrascal MP, et al. Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study. *Arch Argent Pediatr* 2020;118:109-116. <https://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.109>

33. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:1-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.231>
34. Rabe H, Gyte GMI, Diaz Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD003248. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003248.pub4>
35. Zhao Y, Hou R, Zhu X, Ren L, Lu H. Effects of delayed cord clamping on infants after neonatal period: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2019;92:97-108. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.01.012>
36. Ortiz Esquina I, Gomez Salgado J, Rodriguez Almagro J, Arias Arias A, Ballesta Castillejos A, Hernandez Martinez A. Umbilical cord milking in infants born at <37 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:1071. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9041071>
37. Seidler AL, Gyte GML, Rabe H, et al. Umbilical cord management for newborns <34 weeks' gestation: a meta-analysis. *Pediatrics* 2021;147:e20200576. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0576>
38. Gomersall J, Berber S, Middleton P, et al. Umbilical cord management at term and late preterm birth: a meta-analysis. *Pediatric* 2021;147:e2020015404. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-015404>
39. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, Syed S, Shah PS. Association of umbilical cord management strategies with outcomes of preterm infants: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175:e210102. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0102>
40. Katheria A, Reister F, Essers J, et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019;322:1877-1886. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.16004>
41. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetim Rehberi 2021 Güncellemesi.
42. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD004865. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
43. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD004863. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
44. Patel RM, Knezevic A, Yang J, Shenvi N, Hinkes M, Roback JD. Enteral iron supplementation, red blood cell transfusion, and risk of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Transfusion* 2019;59:1675-1682. <https://dx.doi.org/10.1111/trf.15216>
45. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005095. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
46. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight-infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev* 2019;77:865-877. <https://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuz051>
47. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi.
48. Crawford TM, Andersen CC, Hodly NA, Robertson SA, Stark MJ. The contribution of red blood cell transfusion to neonatal morbidity and mortality. *J Paediatr Child Health* 2019;55:387-392. <https://dx.doi.org/10.1111/jpc.14402>
49. Keir A, Sanchita P, Trivella M, et al. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2016;56:2773-2780. <https://dx.doi.org/10.1111/trf.13785>
50. Lee EY, Kim SS, Park GY, Lee SH. Effect of red blood cell transfusion on short-term outcomes in very low birth weight infants. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:56-62. <https://dx.doi.org/10.3345/kjp.2019.00990>
51. D'Amato G, Faienza MF, Palladino V, et al. Red blood cell transfusions and potentially related morbidities in neonates under 32 weeks' gestation. *Blood Transfus* 2021;19:113-119. <https://dx.doi.org/10.2450/2020.0092-20>
52. Çizmeçi MN, Akın MA, Özek E. Türk Neonatoloji Derneği Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetim Rehberi 2021.
53. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoğlu İM, Tunc T, TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1711-1716. <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311789>
54. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0234266. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234266>
55. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F. Türk Neonatoloji Derneği-Türk Oftalmoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi.

56. 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;315:889-897. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.1204>
57. Garg P, Pinotti R, Lal CV, Salas AA. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data. *J Perinat Med* 2018;46:677-685. <https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2017-0162>
58. Yeo KT, Kong JY, Sasi A, Tan K, Lai NM, Schindler T. Stopping enteral feeds for prevention of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019:CD012888. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858>
59. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterekolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi 2021.
60. Use of blood components in newborn. Available at: <https://www.nnfi.org/assessments/pdf/cpg-guidelines/Blood%20%20components--Key%20Recommendations.pdf>. Accessed December 02, 2021
61. Benavidesa A, Conrad AL, Brumbaugh JE, Magnotta V, Bell EF, Nopoulos P. Long-term outcome of brain structure in female preterm infants: possible associations of liberal versus restrictive red blood cell transfusions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:3292-3299. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1683157>
62. Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, Bos AF, Kooi EMW. Anemia and red blood cell transfusions, cerebral oxygenation, brain injury and development, and neurodevelopmental outcome in preterm infants: a systematic review. *Front Pediatr* 2021;9:644462. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.644462>
63. Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age. *Blood Transfus* 2020 Dec 1. <https://dx.doi.org/10.2450/2020.0207-20>
64. Lum TG, Sugar J, Yim R, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received red blood cell transfusion. *Blood Transfus* 2021. <https://dx.doi.org/10.2450/2021.0070-21>
65. Vu PT, Ohls RK, Mayock DE, et al. and for the PENUT Consortium. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT Trial: a randomized clinical trial. *Pediatr Res* 2021;90:109-116. <https://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-01273-w>
66. Goodnough LT, Panigrahi AK. Blood transfusion therapy. *Med Clin N Am* 2017;101:431-447. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.012>

Bu konuda geçen bazı bilgi ve Tablo'lar yazar tarafından 6-10 Ekim 2021 tarihlerinde Antalya'da yapılan Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde (UNEKO-29), 8 Ekim 2021 tarihinde "Neonatal Hematolojide Son Çalışmalar Işığında Yaklaşımlar" Panelinde "Prematürede Anemi ve Transfüzyon Politikaları" başlığı altında sunum olarak anlatılmıştır.