

Prematüre anemisi

Serdar Alan^{1,*}, Saadet Arsan²

Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Neonatoloji Uzmanı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü

*İletişim: alanserdar@gmail.com

SUMMARY: Alan S, Arsan S. (Department of Pediatrics, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Anemia of prematurity. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 214-224.

Anemia of prematurity defines a pathological condition unlike the physiologic anemia of the newborn. Multiple physiologic and non-physiologic factors contribute to the anemia of prematurity. Especially very low birth weight infants frequently undergo allogenic erythrocyte suspension (ES) transfusions as part of their care in the neonatal intensive care unit. The benefit of transfusing allogenic ES for anemia of prematurity is a controversial issue, except for disturbances in tissue oxygenation. Restrictive transfusion guidelines have been proposed over the last decade due to a greater perception of the risks and benefits of ES transfusions. Preventive approaches for anemia have been raised, especially in premature newborns. The basic principle of these approaches depends on providing high hemoglobin levels for premature infants in the delivery room. This review summarizes the pathophysiology, treatment and preventative strategies of anemia of prematurity in light of the current literature.

Key words: anemia of prematurity, erythropoietin, erythrocyte suspension, delayed cord clamping, umbilical cord milking.

ÖZET: Prematüre anemisi, yenidoğanın fizyolojik anemisinden farklı olarak patolojik bir durumu tanımlamaktadır. Birçok fizyolojik ve fizyolojik olmayan faktörler prematüre anemisine katkıda bulunmaktadır. Özellikle, çok düşük doğum ağırlıklı bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki tedavisinin bir parçası olarak sıklıkla allojenik eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu almaktadırlar. Prematüre anemisinde allojenik ES transfüzyonunun yararları doku oksijenlenmesinin bozulduğu durumlar dışında tartışmalıdır. ES transfüzyonlarının riskleri ve yararlarının daha iyi algılanması nedeniyle son on yılda daha kısıtlı transfüzyon şemaları kullanılmaktadır. Bu nedenlerle prematüre anemisini engelleyici yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Bu yaklaşımların temeli bu prematüre bebeklerin yüksek hemoglobin düzeyi ile doğmalarını sağlamaktır. Böylece transfüzyon gereksinimlerinin azaltılması veya engellemesi planlanmaktadır. Bu derlemede prematüre anemisinin patofizyolojisi, tedavisi ve önleme yöntemleri bu alanda yapılan yeni araştırmaların sunduğu bilgiler ışığında özetlenecektir.

Anahtar kelimeler: prematüre anemisi, eritropoetin, eritrosit süspansiyonu, kordon klemplenmesinin geciktirilmesi, göbek kordonu sıvazlanması.

Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında ve/veya gebelik yaşı 29 haftadan küçük olan prematüre bebeklerin yarısı yaşamlarının ilk iki haftası içinde eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu gereksinimi göstermektedirler.^{1,2} Bu transfüzyonların %90'ı bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olmadan, bebek başına en az bir kez olmak üzere gerçekleştirilmektedir. Amerika

Birleşik Devletleri'nde her hafta 600 aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek doğduğu, bunların hastane yatış dönemlerinde, %80'i ilk 3-4 hafta içinde olmak üzere, yaklaşık 3240 adet ES transfüzyonu aldığı belirtilmektedir.³ Ülkemizde her yıl doğan 1.3 milyon bebeğin yaklaşık %10'unun düşük doğum ağırlıklı olduğu ve bunların üçte ikisinin prematüre olduğu

bilinmektedir.⁴ Burada, özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler için büyük bir sorun oluşturan prematüre anemisi güncel bilgiler ışığında gözden geçirilecektir.

Tanım

Yenidoğan döneminde hemoglobinin (Hb) ve hematokrit değerleri diğer yaş gruplarından daha yüksektir, ancak bu değerler yaşamın ilk haftasından itibaren azalmaya başlar ve bu azalma 6-12. haftalara kadar devam eder. Bu azalmaya birden çok fizyolojik faktör etki eder. 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 iatrojenik flebotomi kayıpları hiç olmasa bile çok daha hızlıdır. Ortaya çıkan anemi semptomatiktir ve çoğu zaman allojenik ES transfüzyonu gerektirir. Bu nedenle 'prematüre anemisi' tanımı fizyolojik değil patolojik bir klinik durumu tanımlamaktadır.^{5,6} Hemoglobin sıklıkla 7-8 gr/dl'ye kadar düşer ve ortaya çıkan anemi normositik, normokromik ve hipoproliferatif bir anemidir. Prematüre anemisinin başlıca klinik belirti ve bulguları; taşikardi, takipne, apne, oksijen gereksiniminde artış, enteral yoldan beslenme güçlüğü, kilo alamama olarak sıralanabilir.^{6,7} Gebelik yaşı küçüldükçe prematüre anemisinin derinliği artar ve belirtileri daha çok ortaya çıkmaya başlar. Strauss ve arkadaşları⁸ tarafından, Iowa Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde 2000-2005 yılları arasında izlenen doğum ağırlığı 1000 gr'ın altındaki bebeklerde en az 1 transfüzyon alma oranının yıllara göre %77-91, aynı gereksinimin 1000-1500 gr doğan bebeklerde ise yıllara göre %35-54 arasında değiştiği saptanmıştır.

Patogenez

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

Fizyolojik faktörler

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, eritrositler ⁵¹Cr ile işaretlenerek yarı ömürlerine bakılmış ve gebelik haftası küçüldükçe eritrosit yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir.⁹

Hemoglobinin yapısı: Fetal hayatta hemoglobin molekülünün globin zincirlerinin çoğunluğu daha fazla oksijen ilgisi olan ve yarı ömrü daha kısa olan HbF'den ($\alpha_2\gamma_2$) oluşur. Fetal ve erişkin dönemdeki hemoglobin tipleri Tablo 1'de görülmektedir. Zamanında doğan bebeklerde dolaşımdaki eritrositlerin %70-80'i HbF iken, prematürelerde bu oran %97'dir. HbF'in oksijene ilgisinin fazla olması nedeniyle doku düzeyinde nispi hipoksi oluşmaktadır. Ancak bu hipoksik ortamda yeterince eritropoietin (EPO) yanıtı oluşmamaktadır. Çünkü EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişi henüz tamamlanmamıştır ve hepatik oksijen algılayıcılarının yanıtı renal algılayıcılara göre daha az ve daha geç olmaktadır.^{10,11}

Prematüre yenidoğanlarda eritroid öncülleri yeterli sayıdadır. Öncül hücrelerin invitro ortamda EPO ve diğer hematopoetik büyüme faktörlerine yanıtları normal düzeydedir. Bu bebeklerde EPO ve diğer büyüme faktörleri göreceli olarak eksiktir. Bu durumun oksijen algılayıcıları ve diğer eritropoetik büyüme faktörlerinin genlerindeki gelişimsel olarak kontrol edilen bir baskılanma sonucu olduğu düşünülmektedir.^{10,12} Yenidoğanın gebelik yaşı azaldıkça, oluşan anemiye EPO yanıtı da azalmaktadır. Ayrıca EPO'ya invivo duyarsızlık olabileceği de öne sürülmektedir.¹³

Endojen eritropoietin eksikliği: Fetal hayatta karaciğerde üretilen EPO gebeliğin son üç ayında böbrek interstisyumunda üretilmeye başlar. Koyunlarda yapılan çalışmalarda EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişinin yavaş olduğu, gebeliğin üçüncü ayından itibaren başlayıp, doğumundan sonra altı hafta süresince devam ettiği gösterilmiştir. Yenidoğan döneminde karaciğer az miktarda (erişkinin %10'u kadar) EPO üretmeye devam eder.^{11,14} Gebeliğin yirminci haftasında fetal karaciğerde çok miktarda EPO mRNA'sının gösterilmesi ve bilateral renal agenezi ile doğanlarda doğumda anemi olmaması, insanda EPO sentez yerinin karaciğerden böbreğe geçiş yaptığını doğrulamaktadır.^{8,10} Karaciğerin

hipoksiye duyarlılığı azdır. Aynı düzeyde hipoksiyle daha uzun süre karşı karşıya kalarak böbreğin sentezlediğinin ancak %10'u kadar EPO sentezlediği gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶

Fetal dolaşımın özelliği olarak, plasentadan gelen oksijenlenmiş kan umbilikal ven ve sonra duktus venozus aracılığı ile karaciğere uğramadan kalbe ulaşmaktadır. Karaciğer fetal yaşamda göreceli olarak hipoksik bir ortamda olduğundan hepatik oksijen algılayıcıları EPO üretimi yönünde uyarılmaktadır. Üçüncü trimesterin son dönemlerinde duktus venozus incilir ve karaciğere daha çok oksijenlenmiş kan gelir. Duktus venozusun daralması EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişiyle eş zamanlıdır. Doğumdan sonra ise duktus venozus kapanır, böbreklere gelen oksijenlenmiş kan miktarı artar.¹⁵ 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.¹⁰

Hızlı büyümeye yetersiz yanıt: Büyümenin çok hızlı olduğu doğum sonrası ilk bir aylık sürede, büyüme ile orantılı kan hacmindeki artışa karşın kemik iliğinden yeterli eritrosit cevabı alınamaması nedeniyle anemi daha da artmaktadır.⁵

Demir depolarının azlığı: Genellikle intrauterin yaşamın son üç ayını yaşayamadan doğan ÇDDA'lı bebeklerde eritropoez için gerekli demirin anneden fetusa geçişi ve yeterince depolanması olmamaktadır.⁵

Patolojik faktörler

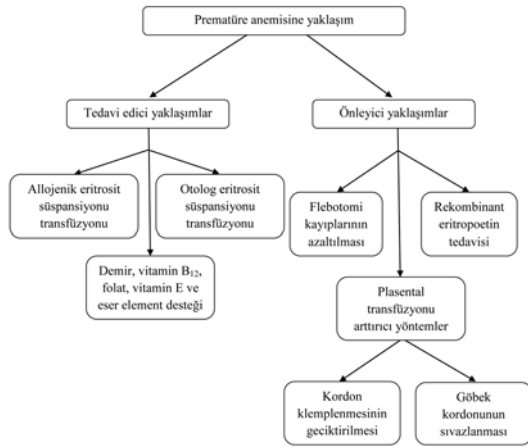
Flebotomiler: İatrojenik flebotomiler prematüre bebeklerin ES transfüzyon gereksinimini arttıran en önemli faktörlerdendir. Prematürelerde 1 ml kan total kan hacminin %1'ini oluşturmaktadır. Doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan bebeklerden 8-10 ml kan alınması, total vücut kan hacminin %8-10'unun kaybı anlamına gelmektedir.⁷ Flebotomilerin azaltılması için kullanılan yöntemler ile kaybın yaklaşık %50 oranında azaltıldığı belirtilmektedir.⁶ Literatürde 2000'li yıllardan önce yapılan çalışmalarda, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, durumu stabil olmayan kritik hasta prematüre bebeklerde

günde ortalama 0.8-3.6 ml/kg kanın laboratuvar incelemeleri için kullanıldığı belirtilmektedir.^{6,17} Madsen ve arkadaşları¹⁸ 32 hafta altındaki 99 ÇDDA bebeğin flebotomi kayıplarının en sık yaşamın ilk haftasında olduğunu, dört haftalık izlem sonunda bu bebeklere 37.1 ml/kg flebotomi yapıldığını ve 33.1 ml/kg ES transfüzyonu verildiğini bildirmişlerdir.

Sepsisten kaynaklanan oksidatif hemoliz: Tüm dünyada yenidoğan bebeklerde enfeksiyon hastalıkları en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Yaşamın ilk üç günü içinde sepsis riski, doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerindeki göre, 1500-2000 gr olanlarda üç kat, 1500 gr'ın altında olanlarda yedi kat ve 1000 gr'ın altında olanlarda ise 26 kat daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde, yenidoğan servislere yatırılan 34 haftalık prematüre bebeklerin %2'sinde, 30 haftalık olanların ise %10'unda hastane kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir.⁴

Sepsiste hücre düzeyinde oksidatif zedelenme oluşmaktadır. Eritrositler, membran geçirgenlikleri ve hücre içi antioksidan enzim kapasiteleri nedeni ile insan vücudunda çeşitli metabolik olaylar sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin, başta kendileri olmak üzere diğer hücre ve dokulara zarar vermesini önleyebilen hücrelerdir.^{19,20} Eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinin, erişkinlere göre çocuklarda ve kadınlara göre erkeklerde daha düşük olduğu bildirilmiştir.²⁰ Özellikle ÇDDA'lı prematürelerde eritrosit içi glutatyon peroksidaz, katalaz, ve süperoksit dismutaz enzim aktivitelerinin yetersiz olması, eritrosit membranlarının zamanında doğan bebeklere göre daha kırılgan olması, antioksidan etkisi olan vitamin E düzeylerinin düşük olması gibi nedenler oksidatif hasara bağlı anemi riskini arttırmaktadır.^{20,21} Ayrıca sepsiste, doku düzeyinde oluşan hipoksi ve asidoz eritrositler içindeki proteine bağlı olmayan demiri serbestleştirmekte ve açığa çıkan demir eritrosit membranında protein yapısını bozmakta ve lipid peroksidasyonuna katkıda bulunarak hemolizi tetiklemektedir.²² Sepsis atakları sırasında yinelenen akut faz reaktanı ve mikrobiyolojik kültür kontrolleri de flebotomi kayıplarını arttırarak anemiye katkı sağlamaktadır.

Yetersiz protein, vitamin, eser element ve kalori alımı: Hemoglobin sentezi için yeterli protein ve demir başta olmak üzere, diğer eser elementler, B₁₂ ve E vitaminleri ile folik



Şekil 1. Prematüre anemisi için tedavi edici ve önleyici yaklaşımlar.

asitin uygun alımı yanında, alınan kalorisinin de yeterli olması gerekmektedir. Özellikle çok hızlı büyüme evresinde olan prematüre bebeklerin demir depolarının yetersiz olması nedeniyle postnatal 14. günde 2-4 mg/kg/gün demir başlanması önerilmektedir. Yine bu dönemde alınması gereken uygun protein miktarı 3.5-4 mg/kg/gün'dür. Hemoglobin yapısını oluşturan protein ve demir mutlaka desteklenmeli, ayrıca antioksidan etkileri olan ve eritroid serinin üretim basamaklarında kilit rol oynayan vitaminlerin de erken beslenme stratejisi içinde bebeğe verilmesi gerekmektedir.⁵⁻⁷

Prematüre anemisine yaklaşım tedavi edici ve önleyici yaklaşımlar olmak üzere iki temel başlıkta incelenecektir (Şekil 1).

Tedavi edici yaklaşımlar

Prematüre anemisi için günümüzde kabul edilen tedavi yöntemi ES transfüzyonlarıdır. Eritrosit süspansiyonları geleneksel olarak erişkin donörlerden alınan tam kandan plazmanın ayrıştırılması ile elde edilir.² Allojenik ES transfüzyonları esas tedavi yöntemi olsa da doğum sırasında plasenta ve umbilikal kordondan toplanan kandan elde edilen otolog ES'lerin prematüre anemisinde kullanımı ile

ilgili çalışmalar da vardır.²¹

Allojenik eritrosit süspansiyonu transfüzyonları

Amerika Birleşik Devletleri Iowa Üniversitesi'nde 2000-2005 yılları arasında yapılan, aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) bebeklerin ES gereksiniminin incelendiği çalışmada, her bebeğin ortalama 5.4 transfüzyon aldığı, 1001-1500 gr arasında doğan her bebeğin ise ortalama 1.1 transfüzyon aldığı gösterilmiştir.⁶ Tüm yaş grupları içinde yenidoğanlar en çok kan transfüzyonu uygulanan gruptur.^{7,8}

Prematürelerde transfüzyon, alınan kanı yerine koymak ve bebeğin klinik durumuna uygun olan hematokrit düzeyine ulaşmak için yapılır. Yerine koyma amacı ile yapılan transfüzyonlar tüm transfüzyonların üçte ikisini, hematokrit yükseltmek için yapılanlar ise üçte birini oluşturur.^{10,23}

Özellikle respiratuvar distres sendromu, kalp yetmezliği, büyüme geriliği, preoperatif ve postoperatif bakım nedeniyle hematokriti %30-40'ın üzerinde tutacak şekilde kan transfüzyonu yapılmaktadır.^{1,2} Burada amaç doku oksijenlenmesini daha iyi bir düzeye taşımaktır. Doku oksijenlenmesini anlamlı oranda düzeltebilecek tek hematolojik tedavi olan kan transfüzyonunu uygulamadan önce, bu parametreyi sınırlayan durumun hemoglobin düşüklüğüne bağlı dokulara bırakılan oksijen miktarındaki yetersizlik olduğunu ölçerek göstermek gerekir. Ancak günlük pratikte bu ölçüm kullanılmamakta, sadece hemoglobin değeri ölçülmektedir. Bu nedenle birçok transfüzyon, geçerli kanıtlara dayandırılmaksızın klinik deneyimlere ve bireysel hekim kararlarına göre farklı şekillerde uygulanmaktadır.^{7,23,24} Bu konuda evrensel bir fikir birliği olmamasının diğer nedenleri perinatal dönemdeki eritropoez ile ilgili bilgilerin sınırlı olması, bebeklerin anemiye fizyolojik uyum yanıtlarının tam olarak anlaşılamamış olması, birbirine zıt ve tartışmalı transfüzyon ilkelerinin değişik

Tablo I. Fetal ve erişkin yaşamda hemoglobinler.

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

çalışmalar ve uzman görüşleri ile belirlenmesi olarak sıralanabilir.⁶ Ancak getirdiği riskler dikkate alınarak son zamanlarda özellikle prematürelere için daha kısıtlayıcı allojenik transfüzyon kriterleri uygulanmaya başlanmıştır (Tablo II).

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere kısıtlı ve liberal allojenik ES transfüzyonunun etkilerini karşılaştıran iki büyük randomize kontrollü çalışma (Iowa ve PINT) bulunmaktadır.^{25,26} Bu iki çalışmanın karakteristik özellikleri ile kısıtlı ve liberal ES transfüzyon endikasyonları için kullanılan hemoglobinin düzeyleri Tablo III'te belirtilmiştir. Her iki çalışmada transfüzyon algoritması solunum destek ve oksijen gereksinimleri ile hemoglobinin ve hematokrit arasında bağlantıya dayanılarak oluşturulmuştur.

Iowa çalışmasındaki liberal transfüzyon grubunda transfüzyon için endikasyon kabul edilen hemoglobinin düzeyi PINT çalışmasından yüksektir ve PINT çalışmasındaki liberal ile kısıtlı tedavi yaklaşımları arasındaki hemoglobin farkı yalnızca 1 gr/dl'dir. İki çalışmanın primer sonuçları da farklıdır.

Iowa çalışması primer olarak, transfüzyon sayısındaki farkı değerlendirmiş ve transfüzyon sayısının kısıtlı grupta anlamlı olarak azaldığı, ancak donör karşılaşması açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca kranial ultrasonografi ile kısıtlı endikasyon grubunda daha fazla parankimal kanama veya periventriküler lökomalazi (PVL) saptanmıştır. PINT çalışmasında ise primer olarak karşılaştırılan ölüm, prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) ve beyin zedelenmesi (ventrikülomegali, PVL, intraparakimal ekodansiteler) gibi sonuçlar açısından liberal ve kısıtlı endikasyon grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.^{25,26}

PINT çalışmasında kısıtlı ve liberal endikasyon grupları arasında ES transfüzyon oranı bakımından anlamlı fark saptanmamış, ancak ortalama transfüzyon sayısı kısıtlı endikasyon grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. Iowa çalışması yüksek hemoglobinin apneyi azalttığını gösterse de PINT çalışmasında bu gösterilmemiştir.^{2,25,26} Literatürde kısıtlı ve liberal ES tedavilerinin uzun dönem sonuçlarını veren tek çalışma olan PINT-sonuçlar çalışmasına

Tablo II. Prematüre yenidoğanlarda ES transfüzyon endikasyonları.*

Hemoglobin (gr/dl)	Mekanik ventilasyon veya anemi belirtileri	Eritrosit hacmi
11 veya < 11	İlımlı veya belirgin mekanik ventilasyon gereksinimi (MAP >8 cmH ₂ O ve FiO ₂ >0.4)	15 cc/kg, 2-4 saat
10 veya < 10	Minimal mekanik ventilasyon gereksinimi (CPAP > 6 cmH ₂ O ve FiO ₂ >0.4)	15 cc/kg, 2-4 saat
8 veya < 8	Mekanik ventilasyon gereksinimi yok ve aşağıdakilerden biri veya birkaçının eşlik ettiği durumlar 24 saat veya daha uzun süren taşikardi ve takipne (KTA > 180/dk, SS > 80/dk) Son 48 saattir artmış olan oksijen gereksinimi Laktat düzeyinin yükselmesi (2.5 mEq/L ve üzeri) 100 kcal/kg/gün enerji verilmesine rağmen son 4 gündür kilo alımının < 10 gr/gün olması Tedavi dozlarında metilksantin grubu ilaçlar verilmesine rağmen apne ve bradikardi ataklarının artması (24 saat içinde 10 ve üzeri ya da 24 saat içinde 2 kez PBV gerektiren apne bradikardi ataklarının olması) Cerrahiye hazırlık	20 cc/kg, 2-4 saat
<7	Semptom yok, mutlak retikülosit sayısı < 100.000 hücre/uL (RBC x %retikülosit sayımı)	15 cc/kg, 2-4 saat

*Kaynak 7'den değiştirilerek hazırlanmıştır.

Tablo III. Iowa ve PINT çalışmalarının karakteristik özellikleri ile kısıtlı ve liberal ES transfüzyon endikasyonları için kullanılan hemoglobin düzeyleri karşılaştırılması.*

Merkez	Iowa Çalışması		PINT Çalışması	
	Tek merkez		Çok merkezli	
Primer amaç	Transfüzyon sayısını azaltmak		Ölüm veya BPD, beyin hasarı ve ROP	
Doğum ağırlığı	500-1300 gr		< 1000 gr	
Hb (gr/dl)	Kısıtlı	Liberal	Kısıtlı	Liberal
Yüksek	11.3	15.3	11.5	13.5
Düşük	7.3	10	7.5	8.5
Ortalama Hb	8.3	11	10.1	11.2
Ortalama Hb farkı	2.7		1.1	

*Kaynak 2'den değiştirilerek hazırlanmıştır.

göre ölüm veya belirgin engellilik [Bayley MDI (Mental Developmental Index) <2 SD, serebral palsy veya körlük veya sağırılık] açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak post-hoc analizinde Bayley MDI <1 SD olan hastaların kısıtlı endikasyon grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{6,27}

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklere verilen ES transfüzyonlarının büyük çoğunluğunun hematokritinin %60-70 olduğu ve koruyucu solüsyon ile depolandıkları görülmektedir. Allojenik ES'ler çoğunlukla 10-20 ml/kg hacminde, yani küçük hacimli ve 2-4 saatte yayılarak uygulanmaktadır. Bu ES'ler modern koruyucu antikoagülan solüsyonlar (AS) olan AS-1, AS-3, AS-5 ile 42 gün, eski koruyucu solüsyonlardan olan CPDA (Sitrato-Fosfat-Dekstroz-Adenin) ile 35 gün boyunca kullanılabilir. Küçük hacimle yapılan transfüzyonlarda yeni ve eski koruyucuların birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir.^{2,6} Ancak ES'lerin hücre dışı sıvı miktarı çok az olduğu için düşük hacimlerde ve yavaş transfüze edilmeleri önerilmektedir. Antikoagülan ve koruyucu solüsyonların prematüre bebeklerin çoğu için görünen bir zararı yoktur. Çoğu merkez eskiden yalnızca taze ES (<7 gün) kullanırken, günümüzde çoklu verici ile karşılaşma riskini azaltma amacıyla tek vericiden hazırlanan ve 42 gün saklanabilen ES'lerden küçük hacimli torbalara ayrılmış olanları yeğlenmektedir. Ancak, uzun süre saklanabilen ES'lerin büyük hacimde (>25 ml/kg) ve hızlı transfüzyonları, yüksek potasyumlu plazma yüküne, eritrositlerin içinde azalan

2,3-DPG, mannitol ve adenin ile artmış deforme eritrositlerin dolaşıma verilmesine yol açabilmektedir.^{6,28} Sonuç olarak, ES'lerin bağışlandıktan sonra 42 gün saklanması etkinlik ve güvenilirlik bakımlarından özellikle 10-20 ml/kg gibi küçük hacimle transfüzyonlarda sorun oluşturmamaktadır.⁶

Son zamanlarda, ÇDDA'lı bebeklerde ES transfüzyonlarının nekrotizan enterokolit (NEK) ile ilişkisi gündeme gelmiştir. Prematüre anemisi, ES transfüzyonu ve NEK ilişkisini araştıran Singh ve arkadaşlarının²⁹ çalışmasında düşük hematokrit düzeylerinin NEK riskini arttırdığı, ES transfüzyonlarının ise NEK başlangıcı ile zamansal ilişki gösterdiği ve transfüzyondan sonraki 24 saat içinde NEK riskinin 7.60 kat, 48 saatte 5.55 kat arttığı gösterilmiştir. Demirel ve arkadaşlarının³⁰ çalışmasında ise transfüzyonun NEK için bir risk faktörü olduğu ancak bu durumun birlikte bulunan başka faktörlere de bağlı olduğu gösterilmiştir. 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.³¹

Yine 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.³² Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Allojenik kan transfüzyonlarının daha fazla bilinen komplikasyonları immünolojik ve enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. İmmün reaksiyonların çoğu transfüzyonla verilen eritrositler, lökositler, trombositler veya plazma proteinlerinde var olan yabancı alloantijenlerin antikor oluşumunu uyarması ile gelişir. Oluşan alloimmünizasyon, daha sonra bu antijenleri içeren eritrositler ile transfüzyon yapıldığında immünolojik reaksiyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar eritrosit uygunsuzluğunun yol açtığı hemolitik reaksiyonlar, lökosit ve trombosit antijenlerinin yol açtığı febril veya pulmoner reaksiyonlar, plazma proteinleri ile reaksiyona giren antikorların neden olduğu alerjik veya anafilaktik reaksiyonlar, immün yetmezlikli alıcılara verilen lenfositlerin engraftmanı ile gelişen graft-versus-host hastalığı (GVHH) olarak sayılabilir.^{33,34} Bu komplikasyonlar yenidoğanlarda ve özellikle prematüre bebeklerde oldukça seyrek görülmektedir. Bir çalışmada gebelik yaşları 32 haftanın altında olan sekiz prematüre bebekte allojenik kan transfüzyonundan sonra hemoglobini ve/veya ciddi sarılıkla seyreden hemolitik reaksiyon bildirilmiştir.³⁵

Enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar kan ürünlerinin fiziksel veya kimyasal özellikleri, ürünlerde sitokinlerin varlığı ve enfeksiyon ajanlarıyla bulaşma sonucu oluşur. Kan iyi bir besi yeri olduğundan mikroorganizmaların taşınması için uygun bir ortam sağlar. Viruslar başta olmak üzere bakteriler, parazitler, riketsiya ve az da olsa mantarlar transfüzyonla bulaşabilir. Tüm tarama testlerine karşın kan ve kan ürünleri ile virus bulaşma riski günümüzde az da olsa devam etmektedir. Transfüzyonla başlıca hepatit B, C ve HIV virusları bulaşırken, daha az sıklıkla ise CMV, EBV, Parvovirus B19, Human T hücre lenfotropik virusu bulaşabilir. Bakteriyel ajanlar daha çok vericiden değil, hazırlama sırasında dışarıdan bulaşır. Transfüzyonlar sırasında gelişen bakteriyel enfeksiyonların kaynağı en sık stafilokoklar, streptokoklar, E. coli, serratia, enterobakter ve yersinia türleridir.^{36,37}

Transfüzyonlar sırasında sıvı yüklenmesi, hipotermi, elektrolit ve asit-baz dengesizliği, demir yüklenmesi, serbest oksijen radikallerine bağlı zedelenme gibi yan etkilerle de sık karşılaşılmaktadır.^{10,21}

Özet olarak ES'ler prematüre anemisi tedavisinde halen en önemli tedavi şeklidir. Ancak hangi endikasyonlar ile hangi hemoglobin ve/veya hematokrit eşik değerinde verilmesi gerektiği, ayrıca kısa ve uzun dönem sonuçları ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bu nedenlerle, prematüre anemisini tedavi etmek yerine önleyici yaklaşımlar ile engellemek son zamanlarda daha fazla gündeme gelmektedir.

Otolog eritrosit süspansiyonu transfüzyonları

Kordon kanı toplanması ve saklanması konusundaki gelişmeler bu kandan ES süspansiyonu elde edilmesini ve prematüre anemisinde kullanılmasını gündeme getirmiştir.^{38,39} Araştırmalar kordon kanının toplanmasında ve kullanılmasında bazı güçlükleri ortaya koymuştur. Bu güçlüklerden biri açık sistem ile toplama sırasında yüksek oranda bakteriyel bulaşma olasılığıdır.^{40,41} Kordon kanının kök hücre kaynağı olarak kullanılmaya başlamasından sonra kapalı sistemle kordon kanı toplama yöntemi geliştirilmiş ve daha standart kurallar uygulanmaya başlanmıştır. Bu şekilde bakteriyel bulaşma oranı %10'dan yaklaşık %1.8'e düşmüştür.^{21,42} Birçok araştırmacı tarafından bildirilen diğer bir olumsuz yön ise kordon kanının toplandıktan sonra 1-14. günler arasında kullanılması zorunluluğudur.^{38,42,43} Ancak birçok çalışmada prematürelerin daha çok 14. gün ve sonrasında kan transfüzyonu gereksinimi olduğu gösterilmiştir.⁴⁰⁻⁴²

Belirtilmiş olan sınırlılıklara karşın otolog kan transfüzyonlarının sayısız yararları bulunmaktadır. Otolog kan transfüzyonları; alloimmünizasyon, febril ve alerjik reaksiyon, GVHH risklerini barındırmayıp, kan grubu belirlenmesi, çapraz karşılaştırma, tarama testleri, filtreleme ve ışınlama gerektirmemektedir. Altaş ve arkadaşlarının²¹ ÇDDA'lı prematürelerde otolog kordon kanı transfüzyonunun etkinlik ve güvenilirliğine ile ilgili çalışmalarında, otolog kordon kanı kullanımının prematüre yenidoğanların transfüzyon gereksinimini tümüyle karşılayamadığı, ancak allojenik transfüzyonları %21 oranında azalttığı ve herhangi bir komplikasyona yol açmadığı gösterilmiştir. Buna karşın otolog transfüzyon

için kordon kanı toplanmasının deneyimli bir ekip gerektirmesi, sıklıkla prematürelerin transfüzyon gereksiniminin tümünü karşılayacak yeterli hacmin elde edilememesi, işlem sırasında %1 oranında bakteriyel bulaşma riskini barındırması ve kullanılmama durumunda maliyetinin yüksek olması gibi kısıtlayıcı yönleri vardır. Otolog transfüzyon alan olguların uzun dönemdeki klinik sonuçlarının değerlendirileceği çalışmalara da gereksinim bulunmaktadır.²¹

Önleyici yaklaşımlar

Prematüre anemisini önleyici yaklaşımların temeli bu bebeklerin yüksek hemoglobinin düzeyi ile doğmalarını sağlamak ve doğumdan sonra kan kayıplarını azaltarak hemoglobinin düzeylerini yüksek tutmaya dayanmaktadır. Bu şekilde transfüzyon gereksinimlerini azaltmak veya engellemek hedeflenmektedir.²

Flebotomi kayıplarının azaltılması

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan ciddi klinik duruma sahip prematüre bebeklerde laboratuvar incelemeleri için günde ortalama 0.8-3.6 ml/kg kan kullanılmaktadır.^{6,17}

Flebotomi kayıplarını engelleme stratejileri; ilk kan örnekleri için kordon kanının kullanımı, santral kateterlerin olabildiğince erken çekilmesi, laboratuvar çalışmalarının yalnızca gerekli hallerde yapılması, flebotomi kayıplarının dikkatlice kaydedilmesi ve düşük hacimlerde kan örneği ile çalışabilen hasta başı laboratuvar aygıtlarının kullanımı olarak sıralanabilir.¹⁶ Özellikle hasta başı veya POC (point of care) monitörlerinin kullanımı ile 1000 gr'ın altı bebeklerde ES transfüzyonlarının %43 azaltılabildiği belirtilmektedir.⁴⁴ Umbilikal arter kateterinin içindeki algılayıcıların kullanılması ile kan örneği almadan kan gazı, hematokrit ve sınırlı sayıda elektrolitin tespit edilmesi ile de transfüzyon oranının azaltıldığı gösterilmiştir.⁴⁵

Rekombinant insan eritropoetini (r-HuEPO) kullanımı

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde r-HuEPO postnatal 2-14. günlerde 'erken' ve postnatal 2-3. haftada 'geç' tedavi olarak iki şekilde kullanılagelmiştir.² Ohls ve arkadaşlarının⁴⁶ yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, 1250 gr'ın altı prematüre bebeklere erken dönemde r-HuEPO verilmesinin transfüzyon gereksinimini azaltmadığı belirtilmiştir. Yirmi üç çalışmanın incelendiği iki meta-analizde ise transfüzyon

hacminde çok küçük bir azalmanın olduğu gösterilmiştir.^{47,48} r-HuEPO'nun hematopoetik etkilerinin yanında vasküler büyümeye, dolayısıyla gelişmekte olan insan gözü üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ İlk retrospektif çalışmalar da r-HuEPO kullanımı ile ROP gelişimi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. r-HuEPO'nun ROP insidansını artırdığını gösteren randomize kontrollü bir çalışma olmasa da, 2006'da yayınlanan

meta-analiz ile yaşamın ilk haftasında uygulanan r-HuEPO'nun ağır ROP insidansını artırdığı belirtilmiştir.^{47,48} Buna karşın, r-HuEPO'nun nöroprotektif etkisi ilk olarak hayvan çalışmalarında gösterilmiş, ardından yüksek serum r-HuEPO konsantrasyonuna sahip ÇDDA'lı bebeklerin düzeltilmiş 18-22. aylık kontrollerinde serum r-HuEPO konsantrasyonu düşük olanlara göre daha iyi MDI skorlarının olduğu saptanmıştır.¹⁶ Sonuç olarak, r-HuEPO potansiyel bir nöroprotektif etkiye sahip olsa da erken veya geç kullanımında transfüzyon gereksinimini belirgin olarak azaltmamaktadır. Bu nedenle prematüre anemisini önlemede rutin kullanımı önerilmemektedir.²

Plasental transfüzyonu artırıcı yöntemler

Doğum sırasında bebeğin doğumu ile umbilikal kord klemplenmesine kadar geçen sürede kanın plasentadan bebeğe transferi 'plasental transfüzyon' olarak tanımlanmaktadır⁵⁰. Prematüre anemisini önleme amacıyla tanımlanmış iki tür plasental transfüzyon yöntemi vardır. Bu yöntemler kordon klemplenmesinin geciktirilmesi (KKG) ve göbek kordonunun sıvazlanmasıdır (KS). Hosono ve arkadaşlarının⁵¹ 54 ÇDDA'lı prematüre bebek üzerinde yaptığı çalışmada, 15 gr/dl'nin üzerinde hemoglobin ile doğan olguların, belirgin daha az ES transfüzyonuna gereksinim duydukları belirtilmiş ve yüksek hemoglobin ile doğmanın bu grupta mortaliteyi ve ağır intraventriküler kanamayı (İVK) azalttığı gösterilmiştir.

Bu nedenlerle, prematüre anemisini önlemek ve prematüre bebeklerin doğum sonrası uyum sürecine olumlu katkı sağlamak için, plasental transfüzyonu artırıcı yöntemler günümüzde oldukça önem kazanmıştır.

Kordon klemplenmesinin geciktirilmesi: Doğum sonrası KKG ile transfüzyon hacimleri çok farklılık göstermesine ve birçok çalışmada

anlamli yüksek hemoglobin değerleri elde edilememesine karşın prematüre bebeklerde plasental transfüzyon için KKG yönteminin uygulanması önerilmektedir.^{50,52-54} Mercer ve arkadaşları,^{53,54} KKG yönteminin 24-32 hafta arası prematüre bebeklerde anlamli bir hemoglobin veya hematokrit farkı oluşturmada da, uygulanabilir olduğunu, erken dönemde kan basıncında düzelme sağladığı ve ileri dönemde İVK ve geç başlangıçlı sepsisten koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Aladangaly ve arkadaşlarının⁵² çalışmasında, vajinal doğumlarda 30 saniye KKG ile kontrol grubuna göre ortalama kan hacminde belirgin artış saptanmasına karşın sezaryen doğumlarda belirgin fark elde edilememiştir. Plasental transfüzyonu artırıcı yöntemler ile ilgili 2012 yılında yayınlanan Cochrane meta-analize göre 30-120 saniye süreyle KKG uygulanan prematürelerin göbek kordonu erken klemplenen prematürelere göre daha az transfüzyon ve dolaşım desteği gereksinimlerinin olduğu, İVK ve NEK risklerinin azaldığı belirtilmiştir. Bu meta-analizde 15 çalışmadan toplam 738 prematüre bebek değerlendirilmiş olsa da 1000 gr altı bebek sayısı azdır ve KKG'nin uzun dönem etkileri ile ilgili çalışmalar son derece yetersizdir.^{2,50} Mercer ve arkadaşlarının⁵⁵ çalışmasında KKG uygulanmış olan 32. gebelik haftasından erken doğmuş erkek prematürelerin düzeltilmiş yedinci ayda Bayley PDI (Psychomotor Developmental Index) skorlarının, uygulanmamış olanlara göre anlamli yüksek olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak, aynı fark kız olgularda gösterilememiştir.⁵⁵ Kısıtlı kaynaklara sahip gelişmekte olan ülkelerdeki zamanına yakın doğan prematüre bebekler için KKG kuvvetle önerilmektedir.⁵⁶ Ancak özellikle ÇDDA'lı prematüre bebeklerde, KKG ile kaybedilen zamanın resüsitasyonda gecikmeye ve hipotermiye yol açabileceği tartışmaları halen devam etmektedir.^{57,58}

Göbek kordonunun sıvazlanması: Doğum sırasında, göbek kordonu içindeki kanın sıvazlanarak plasental uçtan bebeğe doğru gönderilmesidir. Bu işlem ile plasentadan bebeğe daha fazla kanın geçmesi ve yenidoğanların daha yüksek hemoglobin ile doğmaları amaçlanır. KKG'den farklı olarak KS daha az zaman

almaktadır. İlk kez 1941 yılında Beck⁵⁹ tarafından gündeme getirilmiştir. Zamanında ve zamanına yakın doğan prematüre bebeklerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada güvenli ve etkin olduğu gösterilmiş, altı haftalık çalışma süresince hemoglobin ve demir düzeyleri anlamli olarak yüksek bulunmuştur.⁶⁰

Hosono ve arkadaşları⁵⁸ gebelik yaşı 29 haftadan küçük olan prematüre bebekleri doğumda plasenta düzeyinin altında veya plasenta düzeyinde tutarak, yaklaşık 20 cm'lik umbilikal kord kısmını saniyede 10 cm'lik hızla, kuvvetlice 2-3 kere sıvazlayarak plasental transfüzyon uygulamışlardır. Bu uygulama sonucunda doğumda hemoglobin değerleri KS grubunda anlamli olarak yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, yaşamın ilk dört haftasında ES transfüzyon gereksinimi hiç olmayan olguların KS grubunda belirgin olarak daha fazla olduğu ve bu olguların postnatal ilk üç haftalarında ES transfüzyon sayılarının anlamli düşük olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar KS yönteminin KKG'ye alternatif olarak güvenli ve etkin bir yöntem olduğunu göstermişlerdir. Hosono ve arkadaşlarının⁶¹ bir diğer çalışmasında ise aynı olguların yaşamlarının ilk 120 saatindeki kan basınçları ve idrar çıkışlarının KS grubunda belirgin olarak daha iyi olduğu saptanmıştır.

Rabe ve arkadaşları⁶² tarafından gebelik yaşı 33 haftadan küçük olan prematürelere KS ile KKG karşılaştırılmış ve doğum sonrası ilk saatte alınan hematokrit değerleri benzer bulunmuştur. Bu çalışmada uygulanan KS yöntemi, göbek kordonunun yaklaşık üçte ikilik kısmını dört kez kuvvetlice sıvazlama şeklinde belirtilmektedir. Bu yöntemle 30-40 ml kanın plasentadan bebeğe transfüze edildiği düşünülmüş ve toplam sıvazlama işleminin 10-12 saniyede tamamlandığı belirtilmiştir. ES transfüzyon gereksinimi olan olgu sayısı ve ilk 42 gün ES transfüzyon sayıları bakımından KS ve KKG yöntemleri arasında anlamli fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak doğum salonunda plasental transfüzyon hangi yöntemle uygulanırsa uygulansın, prematüre anemisinin önlenmesi için umut verici bir uygulama olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Maier R, Sonntag J, Walka M, et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr* 2000; 136: 220-224.
2. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 151-157.
3. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2006 National Vital Statistics Reports. Center for Disease Control and Prevention. 2009; 57: 1-102.
4. Yurdakök M. Ülkemizde yenidoğan bebek sağlığı sorunu ve öneriler. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008; 18: 5-12.
5. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreviews* 2008; 9: e520.
6. Strauss RG. Anemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 2010; 24: 221-225.
7. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 239-247.
8. 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: 125-129.
9. Pearson HA. Life-span of the fetal red blood cell. *J Pediatr* 1967; 70: 166-171.
10. Atasay B. Prematüre anemisinin eritropoietin ile tedavisi sırasında demir gereksiniminin serum ferritin ve soluble transferrin reseptör düzeyleri ile belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara: 1999.
11. Atasay B, Arsan S. Erythropoietin treatment in anemia of prematurity. In: Gupte S (ed). *Recent Advances in Pediatrics, Neonatal Emergencies*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2003: 203-217.
12. Atasay B, Günlemez A, Akar N, Arsan S. Does early erythropoietin therapy decrease transfusions in anemia of prematurity? *Indian J Pediatr* 2002; 69: 389-391.
13. Christensen RD. Hematopoiesis in the fetus and neonate. *Pediatr Res* 1989; 26: 531-535.
14. Dallman PR. Anemia of prematurity: the prospects of avoiding blood transfusions by treatment with recombinant human erythropoietin. *Adv Pediatr* 1993; 40: 385-403.
15. Gallagher PH, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1993; 20: 169-191.
16. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 2009; 33: 29-34.
17. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 2000; 106: E19.
18. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nøhr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 125-132.
19. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period. *Acta Paediatr* 2002; 91: 130-134.
20. Habif S, Mutaf I, Turgan N, et al. Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healthy subjects. *Clin Biochem* 2001; 34: 667-671.
21. Altaş B, Arsan S, Okulu E, et al. Evaluation of efficacy and safety of autologous cord blood transfusions in very low birth weight premature newborns. *Pediatr Res* 2010; 68 (Suppl): 152.
22. Buonocore G, Zani S, Perrone S, et al. Hypoxia-induced free iron release in the red cells of newborns infants. *Acta Paediatr* 1998; 87: 77-81.
23. Kemahlı S, Uysal Z, Solaz N, Aydınok Y, Ertem M, Atasay B. *Pediatric Kan ve Kan Ürünleri Kullanımı*. Ankara: Çocuk Araştırma Vakfı, 2005: 7-12.
24. Strauss RG. Blood component transfusions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2008: 2055-2059.
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.
26. Kirpalani 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: 301-307.
27. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusions. *Pediatrics* 2009; 123: 207-213.
28. Strauss RG. How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. *Transfusion* 2008; 48: 209-217.
29. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011; 31: 176-182.
30. Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Transfus Med* 2012; 22: 332-337.
31. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011; 31: 176-182.
32. 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.
33. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108: 759-769.

34. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113: 3406-3417.
35. Saby MA, Gross E, Magny JF, et al. Post-transfusion hemolysis in premature infants. Apropos of 8 cases of post-transfusion hemolysis in premature infants. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 167-176.
36. Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 702-707.
37. Blajchman MA. Bacterial contamination of cellular blood components: risks, sources and control. *Vox Sang* 2004; 87: 98-103.
38. Branders JM, Roth EF Jr, Berk PD, et al. Collection and preservation of human placental blood. *Transfusion* 1983; 23: 325-327.
39. Bifano EM, Dracker RA, Lorah K, Palit A. Collection and 28-day storage of human placental blood. *Pediatr Res* 1994; 36: 90-94.
40. Anderson S, Fangman J, Wager G, Uden D. Retrieval of placental blood from umbilical vein to determine volume, sterility and presence of clot formation. *Am J Dis Child* 1992; 146: 36-39.
41. Golden SM, Petit N, Mapes T, Davis SE, Monaghan WP. Bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 907-908.
42. Sahyoun-Tokan R, Arsan S, Erdevi Ö, et al. Comparison of stored umbilical cord blood and adult donor blood: transfusion feasibility. *Turk J Hematol* 2012; 29: 233-241.
43. Strauss RG. Autologous transfusions for neonates using placental blood. A cautionary note. *Am J Dis Child* 1992; 146: 21-22.
44. Madan A, Kumar R, Adams M, et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2005; 25: 21-25.
45. Widness J, Madan A, Grindeanu L, 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: 1299-1306.
46. 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: 934-942.
47. Aher Sm, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004865.
48. 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.
49. Patel S, Rowe M, Winters S, et al. Elevated erythropoietin mRNA and protein concentration in the developing human eye. *Pediatr Res* 2008; 63: 394-397.
50. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. 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* 2012; 8: CD003248.
51. Hosono S, Mugishima H, Kitamura T, et al. Effect of hemoglobin on transfusion and neonatal adaptation in extremely low-birth weight infants. *Pediatr Int* 2008; 50: 306-311.
52. Aladangady N, McHugh S, Aitchison T, et al. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics* 2006; 117: 93-98.
53. Mercer JS, McGrath M, Hensman A, Silver H, Oh W. Immediate and delayed cord clamping in infants born between 24 and 32 weeks: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol* 2003; 23: 466-472.
54. Mercer J, Vohr BR, McGrath M, et al. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: 1235-1242.
55. Mercer JS, Vohr BR, Erickson-Owens DA, Padbury JF, Oh W. Seven month developmental outcomes of very low birth weight infants enrolled in a randomized controlled trial of delayed versus immediate cord clamping. *J Perinatol* 2010; 30: 11-16.
56. Chaparro C, Neufeld L, Alavez G, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1997-2004.
57. Reynolds GJ. Beyond sweetness and warmth: transition of the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008; 93: 2-3.
58. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, et al. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 14-19.
59. Beck AC. How can the obstetrician aid in reducing the mortality of prematurely born infants? *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42: 355-364.
60. Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R, et al. Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 208: 1-6.
61. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, et al. Blood pressure and urine output during the first 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 328-331.
62. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, et al.; Brighton Perinatal Study Group. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 205-211.