



# Transfüzyon İlişkili Nekrotizan Enterokolit

## Transfusion Associated Necrotising Enterocolitis

Recep Siyar Balik<sup>1</sup>, Murat Konak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Konya, Turkey

### ÖZ

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

**Anahtar Sözcükler:** Transfüzyon, Nekrotizan Enterokolit, Beslenme protokolleri

### GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit, gastrointestinal sistemin bütün bölümlerini tutabilen, daha sık olarak terminal ileumla kolonda, bağırsağın tüm duvar katmanlarını etkileyen, ülserasyon ve nekroza yol açan daha sık prematürelde görülmekle birlikte bütün yenidoğanlarda görülebilen, etyolojisi ve tedavileri üzerine tartışmaların sürdüğü önemli bir hastalıktır(1,2). YYBÜ'lerinde en sık gözlenen gastrointestinal acildir (3-5).

### ABSTRACT

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

**Keywords:** Transfusion, Necrotizing Enterocolitis, Feeding Protocols

19. yüzyılın sonlarında tanımlanan nekrotizan enterokolitin, 20. yüzyılın ortalarında prematürelde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu tarihlerde Berdon ve ark. (6) sonrasında Mizrahi ve ark. (7) NEK semptom ve bulgularını incelemişlerdir. Başlangıçta cerrahi girişim daha çok kullanılırken, sonrasında medikal tedavi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak 1978 yılında Bell ve ark. (8) NEK sınıflandırmasını yapmışlardır. Walsh (9) ve Kliegman (10) bunu 1986 yılında modifiye etmiştir. Bunun sayesinde NEK'te ortak bir sınıflandırma geliştirilmiştir.

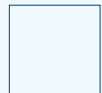
**Corresponding Author:** Recep Siyar Balik

**Address:** Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

**E-mail:** recepsiyar@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 06.07.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 01.08.2020



### 2.6.1. Epidemiyoloji

NEK esas olarak prematüre bebeklerin problemi olsa da term yenidoğanlarda %10 civarında karşılaşılr. Term yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit gelişimi için risk faktörleri arasında, annede diyabet, korioamniyonit, erken membran rüptürü (EMR) varlığı, asfiktik doğum öyküsü, doğuştan kalp hastalıkları, intrauterin büyüme geriliği (IUBG), gastroşizis, nöral tüp defektleri, diğer konjenital anomaliler, exchange transfüzyon, umbilikal kateter, hipoglisemi, sepsis, polisitemi sayılabilir (11).

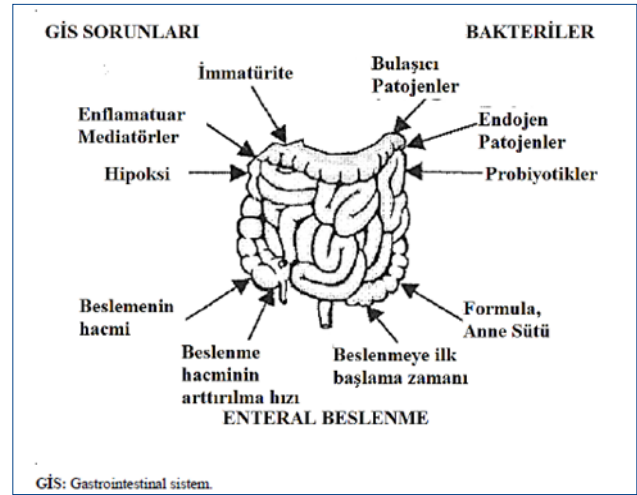
Nekrotizan enterokolit postnatal 3. aya kadar gelişebilmekle birlikte daha sık olarak postnatal 3. ve 10. günler arasında görülür. Preterm bebeklerde çoğunlukla 2. hafta sonrasında saptanırken term bebeklerde daha sık olarak yaşamın ilk haftasında görülür. Term bebeklerde NEK daha çok kolon tutulumu yaparken, preterm bebeklerde jejunum ve ileum tutulumu belirgindir (12).

Demografik açıdan NEK gelişimine yol açan risk faktörlerini saptamak için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Araştırmaların sonucunda kesinleşen risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı ile prematüritedir (13). İrk, cinsiyet ve NEK arasındaki ilişki hastalığın şiddeti ve prematürite açısından gruplar eşitlendiğinde, daha az önem taşımaktadır. Erkek bebeklerde NEK oranı ve ölüm oranlarının kız bebeklere kıyasla yüksek saptandığı belirtilmiştir (13). Başka araştırmalarda ise NEK gelişiminde demografik veriler (ırk, cinsiyet, sosyoekonomik düzey) açısından anlamlı fark saptanamamıştır (14). Yine de bununla ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Nekrotizan enterokolite bağlı ölüm, düzeltilmiş doğum haftası, barsağın hasarlı bölümünün uzunluğu ve operasyon gereksinimi gibi değişkenlere göre değişmektedir. ÇDDA'lı bebeklerde NEK'e bağlı mortalite oranları %10-30 arasındayken ADDA'lı yenidoğanlarda ve opere olanlarda ise %35-50'ye kadar ulaşmaktadır (13, 14). NEK tanısı alan bebeklerde %20-40 oranında operasyon gerekmektedir (15-16). Yaşayan bebeklerde de bağırsak tıkanıklığı, kısa barsak sendromu, parenteral nutrisyon sonucu kolestaz, büyüme-gelişmede gerilik gibi farklı sorunlar nedeniyle hastane yatışı uzayıp maliyet yükselmektedir (15).

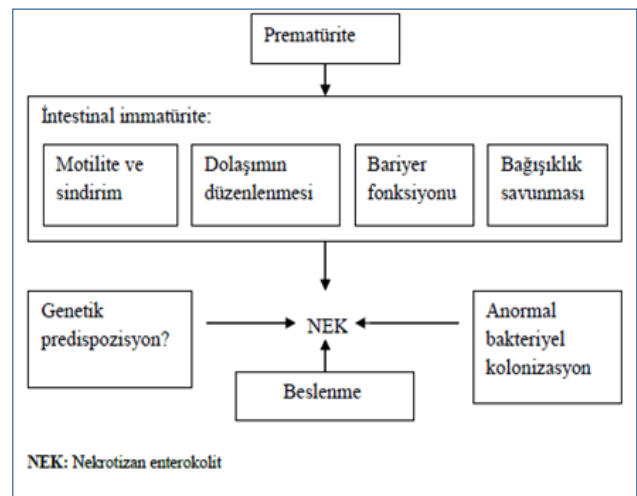
### 2.6.2. Patofizyoloji

NEK, modern tıptaki bunca gelişmeye karşın, 1500 gram altındaki prematüre bebeklerin %10'unu etkilerken, YBÜ'deki mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. NEK ile alakalı çok fazla araştırma yapılırken etiopatogenezi hala netleşmeyip uygun tedavi tam olarak geliştirilememiştir (16, 17). Etiopatogenezi tam anlamıyla anlaşılammışsa da multifaktöryel olduğu kabul edilmiştir (Şekil 1) (18).



Şekil 1. NEK'e yol açtığı düşünülen etiyolojik nedenler(18)

NEK gelişiminde rol oynadığı düşünülen dört faktör bulunmaktadır. Bu faktörler; olgunlaşmamış gastrointestinal sistem, patojen mikroorganizmalar, hipoksi-iskemi veya reperfüzyona bağlı zedelenme, enteral beslenmenin başlangıç zamanıdır (19). NEK patogeneziyle ilgili hipotezlerden biri, henüz olgunlaşmamış barsak epitel bariyeri ve bebeğin immun sisteminin bebeği mikrobiyal invazyona ve inflamasyona karşı koruyamadığını savunmaktadır. Doğum esnasındaki hadiseler barsak mukozasında hasara yol açarak hastalığı tetikleyebilir. Bu hasarlı barsak epitelyum bariyerini endojen mikroorganizmalar ihlal edip lokal immünositleri uyarırlar. İmmünositler; proinflamatuvar mediyatörleri salgılayarak bakteriyel translokasyona yol açacak olan bağırsak bariyeri hasarına neden olurlar. Sonuçta bağırsak nekroz veya perforasyonu, septik şok ve ileri evre NEK gelişir (20).



Şekil 2. Nekrotizan enterokolit gelişiminde patofizyoloji (21)

### 2.6.3. Tanı

**a.Klinik:** Nekrotizan enterokolit, gastrointestinal bulguların yanı sıra sistemik semptom ve bulgu da verebilir. NEK başlangıcı hafif, sinsi ya da ağır olmak üzere değişkendir. Başlangıç bulguları bütün prematüre yenidoğanlarda görülebilen ateş seyrinde düzensizlik, beslenmede bozukluk, batında distansiyon, barsak boşalmasının gecikmesi, solunum düzensizlikleri, tansiyon düşüklüğü gibi bulgulardır (22). NEK için daha spesifik olan bulgular; karın distansiyonu, sarı-yeşil renkte kusma ya da rezidü ve kanlı gaita olmakla birlikte bu durumlar diğer hastalıklarda da görülebilir. Daha ileri evrelerde bağırsakta perforasyon, peritonit gelişimi ve şok tablosu görülür. Tablo ilerlerse abdominal bulgularda belirginleşme meydana gelir (23). Klinik bulguları diagnostik olmayan NEK bu yüzden; ileus, sepsis, spontan intestinal perforasyon (SİP), mekonyum tıkaçı sendromu, Hirschprung hastalığı, beslenme bozukluğu, inek sütü protein alerjisi ve metabolik hastalıklarla ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır (4, 24). Spontan intestinal perforasyon gelişen bebekler de NEK vakalarına eklenmektedir. SİP'i bulunan hastalarda da pnömoperitoneum olduğundan, ileri evre NEK'ten ayırıt edilmesi zordur. Bu ayırıtma için kullanılacak en doğru yol histopatolojik yöntemdir. SİP'te mukoza sınırları düzenli görünürken, nekroza sekonder bir bulgu saptanmaz. SİP gelişen bebekler NEK'li bebeklere göre immatür olup muhtemelen öncesinde steroid ve/veya indometazin maruziyeti olan bebeklerdir. SİP'te ilk radyolojik bulgu pnömötosis olmadan pnömoperitoneum gelişmesidir. SİP gelişen bebeklerin prognozu perforasyon gelişen NEK'e göre daha iyidir ve mortalite oranı daha düşüktür (16, 25).

NEK kliniği için evreleme sistemi ilk olarak 1978'de Bell ve ark. (8) tarafından öne sürülmüş olup 1986'da Walsh ve Kleigman (9) bu sistemi revize etmiştir. Evreleme sisteminde vakalar, Evre IA-IB (şüpheli), Evre IIA-IIB (kesin), Evre IIIA-IIIB (ilerlemiş) NEK şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (9).

**b.Radyoloji:** Radyolojik yöntemler tanıda güvenilir yöntemlerdir (26). Prognoz ve tedavi takibinde seri batın grafileri kullanılır (14). Sık tercih edilen radyografik tetkikler batın antero-posterior ve sol lateral dekübit grafilerdir (24). Radyolojik bulgular spesifik olmayıp vakayı takip eden hekime göre değişebilir. NEK'in grafilerdeki patolojik bulguları; ileus, dilate barsak ansı, pnömötosis intestinalis, portal venöz gaz, periton içi serbest hava veya sıvıdır. Dilate barsak ansı, duvar kalınlaşması ve intraperitoneal sıvı NEK'e spesifik olmayan ancak şüphe duyulan bulgulardır (11, 14). NEK için en önemli bulgu "pnömötosis intestinalis"tir. Pnömötosis intestinalis bakteriyel fermantasyonda açığa çıkan gaz halindeki bileşiklerin bağırsak duvarında birikmesini gösterir, kalıcı değildir, klinik tablo oturmadan saptanabilir ve genellikle akut dönem bulgusudur. NEK için spesifik bir bulgu olmayıp, Hirschprung enterokoliti, pilor stenozu ve karbonhidrat intoleransı gibi durumlarda da saptanabilir (26).

Bakteriyel fermantasyonda serbestleşen gazın portal venöz sisteme geçmesi grafide karaciğerde lineer dansite şeklinde ortaya çıkıp buna portal venöz gaz adı verilir. Araştırmalarda portal venöz gazın varlığı kötü prognostik belirteç olarak saptanmıştır (3, 11, 27). İntraperitoneal serbest hava bulunması pnömoperitoneum olarak adlandırılıp bağırsak perforasyonuna işaret eder. Pnömoperitoneum en net olarak sol lateral dekübit grafide görülür (3). Radyolojik ve klinik bulgular birlikte değerlendirilerek cerrahi tedavi endikasyonu varlığı sorgulanır. Pnömoperitoneum veya peritonit varsa genellikle cerrahi müdahale gerekir (28).

Diğer radyolojik tanı yöntemleri arasında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulunmaktadır. Hasta başı uygulanıp, invaziv olmadığı için abdominal ultrasonografi kullanılabilir. Batın içi serbest hava veya sıvı, portal venöz gaz ve batında kitle olup olmadığını gösterir (24).

**Tablo 1. Modifiye Bell evrelemesi(9)**

EVRE	SİSTEMİK	İNTESTİNAL	RADYOLOJİK
1A. ŞÜPHELİ NEK	Letarji, apne, ısı düzensizliği, bradikardi	Gastrik rezidü artışı, hafif karın gerginliği, dışkıda gizli kan pozitifliği, kusma	Normal veya hafif intestinal dilatasyon, hafif ileus
1B.	Yukarıdaki gibi	Dışkıda taze kan	Yukarıdaki gibi
2. Kesin NEK (Evre 1'dekilere ek olarak) 2A. Hafif Hasta	Yukarıdaki gibi	Bağırsak sesleri alınamaz ± batında hassasiyet	İntestinal dilatasyon, pnömötosis intestinalis, ileus
2B. Orta derecede hasta	Yukarıdakilere ek olarak hafif metabolik asidoz ve hafif trombositopeni	Yukarıdakilere ek olarak batında belirgin hassasiyet ± karın duvarı sellüliti veya sağ alt kadranda kitle	Evre 2A bulguları + portal venöz gaz ± asit
3 İLERLEMİŞ NEK (Evre 2'dekilere ek olarak) 3A. Şok	Evre 2B bulguları + nötropeni, bradikardi, hipertansiyon, apne, solunumsal ve metabolik asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma	Evre 2B bulguları+ yaygın peritonit bulguları, batında belirgin hassasiyet ve gerginlik	Evre 2B bulguları+ belirgin asit
3B. Bağırsak perforasyonu	Evre 3A bulguları	Evre 3A bulguları	Evre 3A bulguları + batında serbest hava



**c.Laboratuvar:** NEK için spesifik bir parametre bulunmamakla birlikte bu parametreler tanıya yardımcı olabilir (24). Tanı koyulan yenidoğan bebeklerde sıklıkla metabolik asidoz saptanıp nötrofil ve trombosit sayılarında düşüş mevcuttur. Trombosit ve nötrofil sayılarında düşüş, dirençli hiponatremi, koagülasyon bozukluğu ve asidoz ilerlemiş NEK'i işaret edebilir (29).

C-reaktif proteinin (CRP), akut faz reaktanı olarak NEK'li vakalarda yükseldiği gösterilmiştir (30). Tekrarlayan CRP ölçümünün şüpheli olguların ayırt edilmesinde ve tedavi takibinde kullanılıp sürekli yüksek giden CRP seviyelerininse komplikasyona işaret edebileceğini belirten araştırmalar vardır (21, 31).

Gaita tetkikleri, gaitada redüktan madde ve gaitada gizli kan genelde pozitif bulunur. Bu durumun mukozadaki hasar sonrası gelişen karbonhidrat malabsorbsiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (27). Akut dönemde kullanılabilir bir belirteç erken tanı ve tedaviye yardımcı olabilir fakat şu an böyle bir belirteç bulunmamaktadır (21).

#### 2.6.4. Tedavi

Nekrotizan enterokolit tedavisinde temel husus; bağırsakları dinlendirip enfeksiyon ajanlarına yönelik tedavi vermenin yanısıra metabolik dengeyi bozmadan uygun gelişimi de devam ettirebilmektir (32). Tedavi medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılıp, evreye ve hastalık şiddetine göre tedavi seçeneği değişebilir (32).

**a.Medikal tedavi:** Nekrotizan enterokolit tanısı almış hastalara perfore barsak segmenti bulunmadığı durumlarda medikal tedavi verilir. NEK tanısı kesinleşmişse ağızdan beslenme stoplanıp bağırsaklar sondayla serbest drenaja alınır (33). Hemogram, kangazı tetkiği, kan-idrar kültürleri yapıp etki spektrumu geniş olan bir antibiyotik verilir (32). Uygulanacak antibiyotikler bakım verenin bağırsak florasına etkili olmalı ve sefalosporin-ampisilin, aminoglikozit-ampisilin veya stafilokoka bağlı olan durumlarda aminoglikozit-vankomisin tercih edilmelidir. Olguların %20-30'unun kan kültüründe üreme olabilmekle birlikte her koşulda tedavi en az 7-10 günü bulmalıdır, fakat bu uygulamanın doğruluğuyla ilgili kesin bir veri bulunmamaktadır. Nekrotizan enterokolit tedavisinde volüm desteği önemlidir çünkü üçüncü boşluğa sıvı kaybı belirgindir. Kan basıncı ve periferdeki kan dolaşımı için hızlı volüm desteği, albumin gibi volüm genişleticilere ek olarak dopamin gibi vazopressör ajanlar da kullanılabilir. Yenidoğanlarda apne veya batın distansiyonu sonucunda diyafram zarının basısına sekonder solunum sıkıntısı oluşabileceğinden entübasyona ve ventilatör desteğine ihtiyaç duyulabilir. Kritik hastalarda tekrarlayan şekilde kangazı, hemogram, elektrolit ve kan şekeri takibi yapılmalıdır (3). Hastalara sıkı takip, günde 3-4 defa batın grafisi, tekrarlayan fizik muayeneler, laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (33). Kliniğin kötüleşmesi veya batın grafisinde bulguların ilerlemesi hastaya cerrahi müdahale ihtiyacı olduğunu gösterebilir. Radyolojik bulgu yokken klinik kötüleşiyorsa

parasentez yapılabilir. Parasentezin net bir endikasyonu bulunmamaktadır (34).

NEK'e yönelik bir şüphe (Evre 1) mevcutsa beslenme üç gün stoplanmalı, antibiyoterapi başlanmalı ve evrenin ilerlemesi takip edilmelidir. Evre 2 NEK tanılı bir vakadaysa antibiyoterapi uzatılıp (14 gün), yine evrenin ilerleyip ilerlemediği takip edilmelidir. Evre 3 NEK tanılıysa respiratuvar ve kardiyovasküler açıdan destek gerekebilir, bunun yanında muhtemel operasyon durumu nedeniyle vaka çocuk cerrahiyle beraber izlenmelidir. Cerrahiye giden vakalarda operasyon sonrasında iki haftaya kadar beslenme stoplanmalı ve antibiyoterapi başlanmalıdır (33).

**b.Cerrahi tedavi:** Operasyona karar vermek genelde güçtür. Pnömoperitoneum cerrahinin uluslararası onaylanmış tek endikasyonudur. Diğer cerrahi kriterleri; klinikte kötüleşme, periton inflamasyonu, batında kızarıklık, kitle, portal venöz gaz, batında serbest hava, genişlemiş barsak ansları, batın grafilerinde asit bulunması, ciddi trombositopeni, ilerlemiş pnömatosis intestinalis olarak saptanmıştır (4, 27, 33, 35).

#### 2.7. Transfüzyon ilişkili Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin %10'undan sorumlu olup prematüre bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (36). Prematürte, hipoksik iskemik hadiseler, formül mama ile beslenme ve anormal bakteriyel kolonizasyona sekonder immünojenik bir yanıt oluşması NEK'in risk faktörleri arasında yer almaktadır. Muhtemelen en tartışmalı risk faktörü ise kan transfüzyonudur (37). İlk olarak aşırı düşük gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda (<28 gebelik haftası), belirgin anemi nedeniyle yapılan eritrosit transfüzyonundan 48 saat sonra transfüzyona bağlı akut barsak hasarı (TRAGI ya da TR-NEK) tanımlanmıştır (38). Transfüzyon ve NEK arasında bir bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın, son yıllarda yapılan metaanalizlerde eritrosit transfüzyonu ve NEK arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (38).

Etkilenen bebeklerin aşırı düşük doğum haftasında doğmuş olması, postnatal 3 ile 4 hafta arasında olmaları ve genellikle NEK'in bilinen diğer risk faktörlerinin (düşük Apgar skoru, umbilikal kateter, hızlı beslenme, düşük kan basıncı ve hiperozmolarite) çözümlenmiş olması TR-NEK'e özgü özelliklerdir (39, 40). Düşük doğum ağırlığında (<1000 g) ve düşük gebelik haftasındaki (< 28 gebelik haftası) tüm NEK olgularının % 30-50'sini TR-NEK oluşturmaktadır (39, 40). Tüm NEK vakalarıyla karşılaştırıldığında, TR-NEK vakalarında daha fazla cerrahi girişim gerektiği (%60) ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (yaklaşık %50) (41).

Transfüzyon ilişkili barsak hasarının iki vuruş mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İlk vuruş olarak inflamatuvar bir süreç (örneğin sepsis ve

hipoksi bulunmaktayken, ikinci vuruşun (transfüzyon) olumsuz etkileri sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir (42). Bu iki aşamalı mekanizma, hücresel düzeyde, vasküler hasarla sonuçlanmaktadır. Prematüre bebeklerin birçoğunda, doğum sonrası enteral beslenme (özellikle formüla ile), apneik olaylar ve enfeksiyon gibi ilk vuruşu yapan hadiseler bulunmaktadır. Derin anemi oksijenizasyonu azaltarak oksijen ekstraksiyonunu (tüketim/dağıtım oranı) artırır, kalp debisini değiştirir ve oksijen tüketim/dağıtım dengesini yeniden sağlamak için mikrovasküler dolaşımı hipoksik vazodilatasyona daha fazla bağımlı hale getirir (43). Eritrosit transfüzyonu sonucu barsak hasarı 4 ayrı faktörle özetlenebilir (44);

◊ Eritrositlerin fiziksel ve yapısal özellikleri;

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

◊ Eritrositlerin metabolik özellikleri ve değişken O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi;

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

◊ Nitrik oksit (NO) tükenmesi nedeniyle artan vazokonstriksiyon eğilimi;

- Depolama esnasında NO, S-Nitrozile hemoglobin düzeyleri azalır.
- Eritrositlerin P50 değerinde sola kayma ve pH değerlerinde düşme meydana gelir
- P50 kayması, nitrit substratını oksijen-hemoglobin yoluyla sindirerek nitrata dönüştürür.
- Serbest Hemoglobin, NO için eritrosit hemoglobininin 100 ila 1000 kat daha yüksek afiniteye sahiptir.

◊ Humoral faktörler ile konak vs greft reaksiyonları ve inflamatuvar mediatörler;

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

TR-NEK vakalarının çoğu, aşırı düşük gebelik haftasında doğup, postnatal yaşı büyük olan ve diğer risk faktörleri bakımından NEK için düşük riskli olan bebeklerde derin anemi esnasında görülmektedir. Bu, hem anemi hem düşük oksijen düzeyi hem de eritrosit saklama özelliklerini kapsayan öncül bir patofizyolojik sürecin bulunduğunu güçlü şekilde desteklemektedir (45). Düşük gebelik haftasında doğan bebeklerde eritrosit transfüzyonu tek başına bir risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir.

Yenidoğanda derin anemiye karşı fizyolojik yanıt mekanizmaları; kardiyak outputun artması, oksijen ekstraksiyonunun artması ve eritropoietin seviyelerinin yükselmesidir. Hematokrit yaklaşık %28'in altına düştüğünde bu yanıt belirginleşir (46). Gebelik haftası düşük olan bebeklerde, belirgin anemiye (hematokrit <%28) bağlı doku oksijenlenmesinde sorun ve beraberinde oksijen tüketimini artıran enteral beslenme gibi etkenler sonucu barsaklardaki mikrovasküler hasar hızlanmaktadır. Eritrosit saklama işlemleriyle ilgili faktörler diğer etkenlerle birlikte (viskozite artışı, lipid mikro-parçacıkları ve nitrik oksit oluşumunun bozulması) ani iskemi, mukoza bariyer disfonksiyonu ve bunun sonucunda bakteriyel translokasyona yol açarak mukoza epitel tabakasının fiziksel bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanır (47).

Anemik bir yenidoğanda enteral yolla beslenme esnasında, mezenterik damarlardaki vazodilatasyon ile birlikte düşük eritrosit kütlesi nedeniyle oksijen ekstraksiyonu yükselir (48). Enteral beslenme sonrası intestinal sistemde kasılmanın artması, mukozal suyun lümeneye taşınması ve sindirim fonksiyonlarının artması nedeniyle oksijen kullanımı arttığından (sürekli ya da bolus); oksijen üretimindeki düşüklük, doku iskemisi için potansiyel bir risk faktörü olur. Barsak uzunluğunun fetusta gebeliğin son 10 haftasında iki katına çıkması sonrası, hızlı anjiyogenez içerisinde olan hassas damarsal yapılar, NEK oluşumuna ek katkıda bulunurlar. Bu durum NEK'in neden en sık postkonsepsiyonel 31 ile 32 hafta arasında görüldüğünü açıklamaktadır (49).

## ETİK BEYANLAR

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

**KAYNAKLAR**

- González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *Journal of Pediatrics*, 2011;31(8):519-23.
- Kliegman R, Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis. *Nelson textbook of pediatrics* 19th ed. 2011:601-3.
- Caplan M. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. *Avery's Diseases of the Newborn*: Elsevier; 2012. p. 1022-9.
- Wu S-F, Caplan M, Lin H-C. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatrics and Neonatology*, 2012;53(3):158-63.
- Lin H-Y, Chang JH, Chung M-Y, Lin H-C. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: is it feasible? *Journal of The Formosan Medical Association*, 2014;113(8):490-7.
- Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology*, 1964;83(5):879-87.
- Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WA. Necrotizing enterocolitis in premature infants. *The Journal of Pediatrics*, 1965;66(4):697-706.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery*, 1978;187(1):1.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*, 1986;33(1):179-201.
- Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, et al. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2012;36(5):506-23.
- Neu J, Mihatsch W, Nutrition E. Recent developments in necrotizing enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2012;36:305-55.
- Maayan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *Journal of Perinatology*, 2004;24(8):494-9.
- Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Adv Neonatal Care*, 2008;8(5):285.
- Hunter C, Podd B, Ford H, Camerini V. Evidence vs experience in neonatal practices in necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology*, 2008;28(1):S9-S13.
- Gregory KE, DeForge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care*, 2011;11(3):155.
- Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, 2012;129(2):e298-e304.
- Zhang H-y, Fang W, Feng J-x. Intestinal microcirculatory dysfunction and neonatal necrotizing enterocolitis. *Chinese Medical Journal*, 2013;126(9):1771-8.
- Neu J, Chen M, Beierle E, editors. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Seminars in pediatric surgery*; 2005: Elsevier.
- Østergaard MV, Bering SB, Jensen ML, Thymann T, Purup S, Diness M, et al. Modulation of intestinal inflammation by minimal enteral nutrition with amniotic fluid in preterm pigs. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2014;38(5):576-86.
- Petrosyan M, Guner YS, Williams M, Grishin A, Ford HR. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatric Surgery International*, 2009;25(4):309-18.
- Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*, 2008;14(14):2142.
- Morag I, Goldman M, Kuint J, Heyman E. Excessive weight gain as a possible predictor of necrotizing enterocolitis in premature infants. *The Israel Medical Association Journal*, 2007;9(1):24.
- Gephart MSM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care*, 2012;12(2):77.
- Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 2012;39(2):387-401.
- Karabulut R, Türkyilmaz Z, Sönmez K, Önal E, Beken S, Türkyilmaz C, et al. Fokal İntestinal Perforasyon ve Nekrotizan Enterokolit Ayırıcı Tanısı ve Peritoneal Drenaj Tedavisi/Fokal İntestinal Perforation and Necrotizing Enterocolitis Differential Diagnosis and Treatment of Peritoneal Drainage. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2010;30(1):333.
- Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turkish Journal of Pediatrics*, 2008;50(1).
- Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes. *The Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, 2009;23(1):87-94.
- Balanescu R, Topor L, Dragan G. Clinical and surgical aspects in necrotizing enterocolitis. *Chirurgia*, 2013;108(2):184-8.
- Berman L, Moss RL, editors. Necrotizing enterocolitis: an update. *Seminars in fetal and neonatal medicine*; 2011: Elsevier.
- Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, De Luca A, Puopolo M, De Carolis MP, et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *European Journal of Pediatrics*, 2001;160(6):345-50.
- Patole S. Prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Early Human Development*, 2007;83(10):635-42.
- Tansuğ N. Nekrotizan Enterokolit ve Tedavisi. *Sağlıkta Birlik*, 2006;1:3.
- ORAL R. Nekrotizan Enterokolit. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 1995;15(4):219-24.
- Lee JS, Polin RA, editors. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology*; 2003: Elsevier.
- Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC, editors. Necrotizing enterocolitis—bench to bedside: novel and emerging strategies. *Seminars in pediatric surgery*; 2008: Elsevier.
- Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis: New Considerations Regarding the Influence of Red Blood Cell Transfusions and Anemia. *Clinics in perinatology*. 2019;46(1):101-17.
- Teiserskas J, Bartasiene R, Tameliene R. Associations between Red Blood Cell Transfusions and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: Ten-Year Data of a Tertiary Neonatal Unit. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. *Medicina*, 2019;55(1).
- LaGamma EF. Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? Evidence and Potential Mechanisms. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2018;13(S1):S20-s2.
- La Gamma EF, Blau J, editors. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Seminars in perinatology*; 2012: Elsevier.
- Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*, 2012;129(3):529-40.
- La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 g at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 1994;21(2):271-306.
- Frenette PS, Mohandas N. Bad blood: a trigger for TRALI. *Nature Medicine*, 2010;16(4):382-3.
- Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *PNAS*, 2013;110(23):9451-6.
- D'Alessandro A, Kriebardis AG, Rinalducci S, Antonelou MH, Hansen KC, Pappasideri IS, et al. An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies. *Transfusion*, 2015;55(1):205-19.
- Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 2011;31(3):176-82.
- Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics*, 2003;112(4):838-45.
- Santaolalla R, Fukata M, Abreu MTJCoig. Innate immunity in the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011;27(2):125.
- Chaaban H, Stonestreet BS, editors. Intestinal hemodynamics and oxygenation in the perinatal period. *Seminars in perinatology*; 2012: Elsevier.
- Tschirch E, Weber B, Koehne P, Guthmann F, von Gise A, Wauer RR, et al. Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: a prospective clinical study. *Pediatrics*, 2009;123(3):784-90.