

Research Article / Araştırma Makalesi

Anemik Preterm Bebeklerde Copeptin, Mid-Regional Proadrenomedullin ve N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptit Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Prospektif Klinik Çalışma  
Evaluation of Copeptin, Mid-Regional Proadrenomedullin and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptit Levels in Anemic Preterm Babies: A Prospective Clinical Study

Tuğba Barsan Kaya, Özge Aydemir, Özge Sürmeli Onay, Ayşe Neslihan Tekin

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Yoğun bakım ihtiyacı olan prematüre yenidoğanlar en sık transfüzyon yapılan hasta grupları arasındadır. Literatürde transfüzyon kararı vermekte kullanılan kriterler ve bu kriterlerin sonuçlarını inceleyen çalışmalar olsa da transfüzyon endikasyonları konusunda net bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı anemik bebeklerde transfüzyon ihtiyacını belirlemede kalp debisindeki değişikliklere duyarlı olan NT-proBNP, copeptin ve MR-proADM düzeylerinin kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan ve eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan 24 preterm bebek Transfüzyon grubu ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, hematokrit (Hct)>%25 olan ve transfüzyon endikasyonu olabilecek klinik bulgusu olmayan 23 preterm bebek Kontrol Grubuna olarak çalışmaya dahil edildi. Transfüzyon grubunda transfüzyon öncesi ve sonrası copeptin, NT-ProBNP ve MR-proADM düzeyleri arasında fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0,44, 0,64, 0,41). Transfüzyon grubunun transfüzyon öncesi copeptin, NT-proBNP, ve MR-proADM düzeyleri kontrol grubunun düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,85, 0,75, 0,88). Hemogloblin düzeyi 8 mg/dl altında olan hastalarda copeptin, NT-ProBNP ve MR-proADM düzeyleri Hb düzeyi >8mg/dl iken transfüzyon yapılanlar ve kontrol grubuna göre sayısal olarak yaklaşık 2 kat yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değeri sırasıyla 0,15, 0,47, 0,57). Çalışma grubunun semptomatik, asemptomatik alt gruplarının kontrol grubu ile birlikte olan analizinde copeptin, NT-ProBNP ve MR-proADM düzeyleri açısından fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0,81, 0,99, 0,93). Serolojik belirteçler pek çok durumda yol göstericidir ancak çalışmamızda yer alan Copeptin, NT-proBNP ve MD-proADM'in anemide, transfüzyon kararı vermede kullanışlı olmadığı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, yenidoğan, eritrosit transfüzyonu, biyobelirteç

**Abstract:** Premature newborns in need of intensive care are among the most frequently transfused patient groups. Although there are studies in the literature examining the criteria used to make transfusion decision and the results of these criteria, there is no clear consensus on the indications for transfusion. The aim of this study was to evaluate the usefulness of NT-proBNP, copeptin and MR-proADM levels, which are sensitive to changes in cardiac output, in determining the need for transfusion in anemic infants. Twenty-four preterm infants who were being followed up in the neonatal intensive care unit and needed erythrocyte transfusion were included in the study as the Transfusion group and 23 preterm infants who had haematocrit >25 and no clinical findings indicating transfusion were included in the study as the Control group. No difference was found between pre- and post-transfusion copeptin, NT-ProBNP and MR-proADM levels in the transfusion group (p value 0.44, 0.64, 0.41, respectively). No significant difference was found between the pre-transfusion copeptin, NT-proBNP, and MR-proADM levels of the Transfusion group and the Control group (p=0.85, 0.75, 0.88, respectively). Although copeptin, NT-ProBNP and MR-proADM levels in patients with haemoglobin level below 8 mg/dl were found to be approximately 2-fold higher than those transfused with Hb level >8 mg/dl and the Control group, the difference between the groups was not statistically significant (p value 0.15, 0.47, 0.57, respectively). In the analysis of symptomatic and asymptomatic subgroups of the study group together with the Control group, no difference was found in copeptin, NT-ProBNP and MR-proADM levels (p value 0.81, 0.99, 0.93, respectively). Serological markers are guiding in many cases, but copeptin, NT-proBNP and MD-proADM in our study were not found to be useful in making transfusion decision in anaemia.

**Keywords:** Anemia, neonatorum, red blood cell transfusion, biomarker

**ORCID ID of the authors:** TBK. [0000-0003-0698-1850](https://orcid.org/0000-0003-0698-1850), ÖA. [0000-0002-4106-0873](https://orcid.org/0000-0002-4106-0873), ÖSO. [0000-0002-7658-3594](https://orcid.org/0000-0002-7658-3594)  
ANT. [0000-0002-2993-5737](https://orcid.org/0000-0002-2993-5737)

Received 18.06.2023

Accepted 11.09.2023

Online published 18.09.2023

**Correspondence:** Tuğba BARSAN KAYA – Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail : [tugbarsan@hotmail.com](mailto:tugbarsan@hotmail.com)

## 1. Giriş

Anemi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) sık kan alma, yetersiz eritropoez, hızlı büyüme gibi nedenlerle sık görülen bir problemdir. Literatürde transfüzyon kararını vermekte kullanılan kriterler ve bu kriterlerin sonuçlarını inceleyen çalışmalar olsa da(1-3) transfüzyon endikasyonları konusunda net bir fikir birliği yoktur.(4-5) Aneminin en büyük klinik yansıması doku oksijenasyonunun yetersiz kalmasıdır ancak doku oksijenasyonunun doğrudan ölçümü mümkün değildir.

Sistemik oksijen sunumu kalp debisi ve arteriyal oksijen içeriğine bağlıdır. Anemik bebeklerde anemiye bağlı gelişen hipoksi hiperkinetik bir dolaşım yanıtına ve kalp debisinde artışa neden olur.(6-7) Anemi arttıkça kalbe daha fazla yük biner ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişir.

Beyin natriüretik peptit (BNP) ventrikül duvarının hacim ve/veya basınç yüklenmesine bağlı mekanik gerilmesine yanıt olarak kalpten salgılanan bir nöro-hormondur.(8) Kardiyomiyozitlerden proBNP olarak salgılanır ve proteolitiklerce biyolojik aktif formu BNP ve inaktif formu N-terminal BNP'ye parçalanır. Kalp yetmezliğinde biyobelirteç olarak klinik pratikte kullanılmaktadır.

Böbreklerden serbest su emilimini düzenleyen arjinin vazopressin (AVP) sıvı dengesi, kan volümü, vazokonstriksiyon ve miyokardiyal kasılma fonksiyonları üzerindeki etkileri nedeniyle kalp yetmezliğindeki önemli nörohumoral medyatörler arasında yer almaktadır. Copeptin, AVP öncül proteini pre-proAVP'nin C-terminal segmentidir. Arjinin vazopressin ile aynı miktarda sentezlenir ve plazmada daha uzun süre saptanabilir seviyede kalır.(9)

Adrenomedüllin (ADM) kalp yetmezliğinde yükselen diğer bir nörohumoral medyatördür. Plazmada komplemana bağlandığı ve dolaşımdan hızla temizlendiği için ADM ölçümü güçtür. Mid-regional proAdrenomedullin (MR-proADM), ADM ile aynı miktarda salgılandığı ve plazmada

daha stabil olduğu için ADM'nin indirekt ölçümünde kullanılmaktadır.(10)

Bu çalışmanın amacı anemik bebeklerde transfüzyon ihtiyacını belirlemede kalp debisindeki değişikliklere duyarlı olan NT-proBNP, copeptin ve MR-proADM düzeylerinin kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

## 2. Gereç ve Yöntem

Bu prospektif vaka kontrol çalışması Ekim 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde etik kurul onayı alınarak yapıldı (28.09.2021 kayıt no:11). Ünitimizde kord klemplenmesi canlandırma gereksinimi olmayan tüm term ve preterm bebeklerde 30-60 sn geciktirilmektedir. Ailelerden çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş onam alındı.

### Hasta Seçimi

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan prematüre bebekler çalışma grubuna (Transfüzyon grubu) dahil edildi. Transfüzyon kararında, Türk Neonatoloji Derneğinin Transfüzyon Rehberi referans alınmakla birlikte hemoglobin değeri rehberde belirtilen sınırlarının üzerinde olup aneminin klinik belirtileri (taşikardi (24 saatten uzun süren kalp hızı>180/dk), taşipne (24 saatten uzun süren solunum sayısı>80/dk), oksijen ihtiyacında artış, yetersiz kilo alımı (son 4 gündür 100 Kcal/kg/gün kalori alımı ile <10 g/gün kilo artışı)(11) olan hastalarda klinisyen kararı ile transfüzyon yapılmıştır.(12) Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 20 ml/kg'dan 4 saatte uygulandı.

Anemiyi değerlendirmek veya kan grubu tiplendirmesi ve uygunluğu için kan örneği alınması esnasında ve transfüzyondan 3-5 gün sonra hemoglobin (Hb) düzeyi kontrolü amacıyla kan örneği alınırken serum NT-proBNP, copeptin ve MR-proADM düzeyleri için fazladan 1 ml kan örneği alındı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen, hematokrit (Hct) >%25 olan ve transfüzyon

endikasyonu olabilecek klinik bulgusu olmayan yenidoğanlar Kontrol Grubuna dahil edildi ve rutin kan tetkikleri sırasında bu bebeklerden de 1 ml kan serum NT-proBNP, copeptin ve MR-proADM düzeyleri için ayrıldı. Transfüzyon grubu ve Kontrol grubunun kan örnekleri aynı dönemde toplandı ve 3600 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, süpernatant kısmı ayrılıp alınarak eppendorf tüplerinde, çalışma anına kadar -80 C°'de saklandı. Transfüzyon öncesi ve sonrası Hb, Hct, laktat, kan basıncı, perfüzyon indeksi kaydedildi. Kontrol grubunun ise kan örnekleri alındığı sıradaki değerleri kaydedildi. Tüm hastaların klinik ve demografik verileri dosyalarından veri toplama formuna kaydedildi. Majör konjenital veya kromozomal anomali, perinatal asfiksi, patent duktus arteriozus, siyanotik konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve sepsis tanısı olan, inotropik tedavi almakta olan ve kan değişimi yapılan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Transfüzyon grubunun transfüzyon öncesi ve sonrasına ait klinik, hematolojik ve serolojik parametreleri hem kendi içinde hem de Kontrol grubunun verileriyle karşılaştırıldı. Transfüzyon grubu içinde Hb<8 olan ve olmayanlar ile semptomatik ve asemptomatik alt grup karşılaştırması yapıldı.

### ***İstatistiksel analiz***

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Release 20.0; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluk durumları Shapiro-Wilk testiyle değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım verileri için ortalama±standart sapma (SD), normal dağılmayan veriler için ortanca ve 25-75 persentil değerleri (Q1-Q3) ile verilmiştir. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzdesi (%) ile gösterilmiştir. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in exact testleri, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsa Student's t-testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım yoksa Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerin analizinde Wilcoxon Signed

Rank testi kullanılmıştır. Gestasyon haftası ile biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm hipotez testlerinde  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3. Bulgular**

Çalışmaya eritrosit transfüzyonu alan 24 bebek (Transfüzyon grubu) ve klinik olarak stabil, anemisi olmayan 23 yenidoğan bebek (Kontrol grubu) dahil edildi. Grupların klinik ve demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Transfüzyon ve Kontrol grupları arasında gestasyon haftası açısından fark saptanmazken Kontrol grubunun doğumda ve çalışma anındaki vücut ağırlığı Transfüzyon grubuna göre daha düşüktü ( $p=0.01$ ). Kord hemoglobini, 5. dk Apgar skoru ve çalışma anındaki solunum desteği açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında serum örnekleme gününü açısından, ki bu çalışma grubu için eritrosit transfüzyon günüydü, gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0.43$ ). Transfüzyon grubunda transfüzyon öncesi Hb ve Hct değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.001$ ). Çalışma grubunun transfüzyon öncesi copeptin, NT-proBNP, ve MR-proADM düzeyleri ile kontrol grubunun düzeyleri ile kıyaslandığında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,85, 0,75, 0,88$ ). (Tablo 2). Transfüzyon grubunda transfüzyon öncesi ve sonrası copeptin, NT-ProBNP ve MR-proADM düzeyleri arasında fark saptanmadı ( $p$  değeri sırasıyla 0,44, 0,64, 0,41) (Tablo 2). Hemoglobin düzeyi 8 mg/dl altında olan hastalarda copeptin, NT-ProBNP ve MR-proADM düzeyleri Hb düzeyi >8mg/dl iken transfüzyon yapılanlar ve kontrol grubuna göre sayısal olarak yaklaşık 2 kat yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p$  değeri sırasıyla 0,15, 0,47, 0,57) (Tablo 3). Çalışma grubunun semptomatik, asemptomatik alt gruplarının kontrol grubu ile birlikte olan analizinde copeptin, NT-ProBNP ve MR-proADM düzeyleri açısından fark saptanmadı ( $p$  değeri sırasıyla 0,81, 0,99, 0,93) (Tablo-4). Gestasyon haftası ile transfüzyon öncesi/sonrası copeptin, NT-proBNP,

proADM düzeyleri arasında zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla korelasyon katsayıları ve p değerleri; copeptin (TÖ/TS)  $r=0,34/0,48$ ,  $p=0,019/0,017$ , NT-proBNP (TÖ/TS):  $r=0,36/0,54$ ,  $p=0,012/0,006$ ), proADM (TÖ/TS):  $r=0,35/0,45$ ,  $p=0,014/0,026$ )

**Tablo1.** Grupların Klinik ve Demografik Özellikleri

	Transfüzyon Grubu (n=23)	Kontrol grubu (n=24)	p değeri
Gestasyon haftası *	29.0±2.29	31.2±2.65	0.08
Doğum ağırlığı (g) **	1552 (1375-2391)	1215 (885-1395)	<b>0.01</b>
Cinsiyet			
5. dk Apgar skoru **	8 (7-9)	8 (7-8)	0.21
Kord Hb (mg/dl)**	14.7 (13.9-16.8)	15.3 (13.7-16.4)	0.95
Transfüzyon öncesi Hb (mg/dl)**	8,3 (7,4-9,2)	11,2 (9,7-12,8)	<b>&lt;0,001</b>
Transfüzyon öncesi Hct düzeyi (%) *	25,3±3,89	33,5±6,49	<b>&lt;0,001</b>
Postnatal yaş (gün) **	20.5 (12-28)	24 (22-36.5)	0.43
Çalışma anında vücut ağırlığı (g) *	2189±729	1165±593	<b>0.01</b>
Çalışma anında solunum desteği (n)	11	5	0,69

\*ortalama±SD, \*\* ortanca (Q1-Q3)

**Tablo 2.** Transfüzyon ve Kontrol Gruplarının Hemodinamik ve Laboratuvar Verileri

	Transfüzyon Grubu		Kontrol grubu	p1(TÖ-TS)	p2 (TÖ-K)
	Transfüzyon öncesi	Transfüzyon sonrası			
Saturasyon (%)**	97 (96-98)	96 (96-97)	97 (96-98)	0,57	0,39
KTA (dk)**	152 (148-155)	144 (139-151)	144 (138-151)	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
Sistolik TA (mmHg)**	71 (64,5-75)	74 (67-78)	70 (64-76)	0,14	0,95
Diastolik TA (mmHg)**	39 (34,5-45)	40 (34-46)	39 (34-43)	0,60	0,75
Ortalama TA (mmHg)**	48 (34,5-45)	50,5 (43-57)	50 (47-53)	0,36	0,66
Perfüzyon indeksi**	1,11 (0,85-1,36)	1,27 (1,05-1,35)	1,03 (0,72-1,15)	0,15	0,28
Hemoglobin (mg/dl)**	8,3 (7,4-9,2)	12,0 (10,6-12,6)	11,2 (9,7-12,8)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Hematokrit (%)*	25,3±3,89	34,8±4,53	33,5±6,49	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Laktat (mg/dl)**	2,2 (1,9-3,0)	2,2 (1,7-2,8)	2,05 (1,72-2,75)	0,53	0,20
Copeptin (ng/ml)**	0,59 (0,35-3,37)	0,52 (0,31-4,28)	0,53 (0,32-1,06)	0,44	0,85
NT-proBNP (ng/l)**	95,08 (70,33-381,48)	90,7 (67,98-506,48)	100,66 (68,2-176,7)	0,64	0,75
MD-proADM (ng/l)**	24,1 (15,01-124,04)	24,7 (13,41-110,15)	23,5 (13,6-39,7)	0,41	0,88

\*ortalama±SD, \*\* ortanca (Q1-Q3), KTA: kalp tepe atımı, TÖ: transfüzyon öncesi, TS: transfüzyon sonrası, K: kontrol

**Tablo 3.** Hemogloblin 8 mg/dl altında ve üstünde olan hastaların parametreleri

	Hb<8mg/Dl (N=8)	Hb≥8 Mg/Dl (N=16)	Kontrol (N=23)	p Değeri
COPEPTİN** (NG/ML)	1,03 (0,36-24,01)	0,44 (0,20-11,18)	0,53 (0,27-49,06)	0,15
NT-PROBNP** (NG/L)	163,71 (65,64-744,77)	84,68 (44,66-866,82)	100,66 (54,72-3065,88)	0,47
MD-PROADM** (NG/L)	48,61 (10,19-965,71)	23,70 (9,39-269,29)	23,59 (9,87-1526,17)	0,57

Hemogloblin 8 mg/dl alındığında

**Tablo 4.** Transfüzyon Grubundaki Semptomatik ve Asemptomatik Hastalar ve Kontrol Grubu Hastalarının Parametreleri

	Semptomatik (N=13)	Asemptomatik (N=11)	Kontrol (N=23)	p Değeri
COPEPTİN** (NG/ML)	0,44 (0,20-11,18)	0,63 (0,27-24,01)	0,55 (0,27-49,06)	0,81
NT-PROBNP** (NG/L)	95,7 (44,66-866,82)	86,25 (58,71-2009,01)	101,9 (54,72-3065,88)	0,99
MD-PROADM** (NG/L)	24,6 (9,39-325,37)	21,8 (10,19-965,71)	24,1 (9,87-1526,17)	0,93

#### 4. Tartışma

Yoğun bakım ihtiyacı olan prematüre yenidoğanlar en sık transfüzyon yapılan hasta grupları arasındadır. Doğum sonrası hemoglobindeki fizyolojik düşüş, HbF'den HbA'ya geçişte oksijen afinitesindeki değişiklikler, transfüzyonun kritik hasta bebeğe etkilerini değerlendirmekteki zorluk transfüzyon ihtiyacı olan bebeği belirlemeyi ve transfüzyon kriterlerini tanımlamayı zorlaştırmaktadır.(13-14) Transfüzyon ihtiyacı olan bebekleri belirlemede doku oksijenasyonunu dolaylı yoldan değerlendirmenin umut vaat eden bir yöntemi olan *near-infra red* spektroskopi yeterli olmamış(15), laktat düzeyi ise çok büyük değişkenlik gösterdiğinden güvenilir bulunmamıştır.(16-17)

Bu çalışmada copeptin, NT-proBNP, MR-proADM düzeylerinin eritrosit transfüzyon ihtiyacını belirlemede kullanılabilirliğini incelemek amaçlandı. Transfüzyon kararı verilen bebeklerden transfüzyon öncesi alınan copeptin, NT-proBNP, MR-proADM düzeyleri transfüzyon ihtiyacı olmayan, stabil bebeklerdeki düzeylerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca çalışma grubundaki

bebeklerden eritrosit transfüzyonu öncesi ve sonrasında alınan copeptin, NT-proBNP, MR-proADM düzeyleri de benzer bulundu. Transfüzyon yapılan grupta Hb cut-off değerini 8 mg/dl olarak belirlediğimizde Hb≤8mg/dl olan grupta NT-proBNP, copeptin ve MD-proADM düzeylerini Hb>8mg/dl olanlara göre daha yüksek saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Özellikle yenidoğanda transfüzyon kararı ağırlıklı olarak klinik kanılara dayanmaktadır.(18) Çalışmamız da dahil literatürde anemi ile ilgili çalışmalarda kalp hızının transfüzyon yapılan grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması bu nedenle sürpriz değildir. Her ne kadar kan transfüzyonu uygulamalarımızda TND'nin Transfüzyon Rehberini referans almış olsak da aneminin klinik bulgularını gösteren ancak Hb düzeyi kriterini karşılamayan bebeklerde bireyselleştirilmiş yaklaşımı benimseyerek transfüzyon yapmayı tercih etmemiz sonuçları etkilemiş olabilir.

Beyin natriüretik peptit, atrial natriüretik

peptit ile kalbin ikili natriüretik peptit sistemini oluşturmaktadır. Natriüretik peptitler atriumda volüm ve basınç artışına bağlı gelişen miyokard gerilmesinin başlattığı uyarı ile sekrete edilirler. Serum seviyeleri miyokard duvar gerimi, kardiyak iş yükü ve santral venöz basınç artışı ile korelasyon göstermektedir.(19) Willis ve ark.(20) yaptıkları çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği olmayan ciddi anemisi olan erişkin hastalarda NT-proBNP'nin yükseldiğini göstermiştir. Ancak çalışmamızda NT-proBNP düzeylerini transfüzyon öncesi, sonrası ve klinik olarak stabil, anemisi olmayan bebeklerle karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptamadık. Bu çalışmada anemi grubunda hastaların yaş ortalaması 47,7 yıldır ve çalışma grubundaki hastalarda kor pulmonale, pulmoner embolizm, sepsis, atriyal fibrilasyon, akciğer kanseri ve aortik / pulmoner kapak regürjitasyonu/prolapsusunu içeren hastalık tanıları mevcuttur.(25) Yetişkin hastaların kullandığı ilaçlar ve comorbiditeler de sonuçları değiştiren bir faktör olabilir. Literatürde perinatal dönemde ciddi anemi ve NT-proBNP düzeylerini değerlendiren tek araştırma ciddi anemisi olan hidropik fetuslarda in-utero transfüzyon öncesi ve sonrası NT-proBNP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmadır.(21) Bu çalışmada Parvovirus enfeksiyonuna bağlı anemi ve hidrops gelişenlerde daha belirgin olmak üzere hidropik hastalarda NT-proBNP düzeylerinin oldukça yüksek olduğu, in-utero transfüzyon sonrasında düştüğü gösterilmiştir. Ancak hidropik hastalarda ciddi anemi, kalp yetmezliği ve buna ikincil böbrek fonksiyon bozukluğu, Parvovirusün neden olabileceği inflamasyon ve miyokardit gibi NT-proBNP düzeyinin yükselmesine neden olabilecek pek çok faktör olduğundan anemi-NT-proBNP ilişkisi hakkında bir yorum yapmak mümkün değildir.(21-22)

Hofbauer ve ark'nın(23) yaptığı deneysel çalışmada hipoksi ve fonksiyonel anemide pek çok organda ve plazmada ADM seviyesini arttığı gösterilmiştir. Anemi-ADM ilişkisini değerlendiren bir klinik çalışma literatürde mevcut değildir. Bizim çalışmamızda transfüzyon ihtiyacı olan bebeklerde öncesi/sonrası ve kontrol grubu

arasında ADM düzeyi açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Natriüretik peptitler natriürez ve diürez ile böbrek kan akışını ve filtrasyonunu artırırken, vazopressin aquaporin-2 denilen hücre içi moleküllerin ekspresyonunu indükleyerek böbrek toplama kanalının su geçirgenliğini artırır. Bu da su tutulmasına neden olur. İntravasküler hacmin düzenlenmesinde birbirlerinin zıttı eylemlerle birlikte çalışırlar.(24) Vazopressin salgısını arttıran başlıca durumlar hipovolemi, serum osmolaritesinin düşmesi ve hiponatremidir. Mayer ve ark.'nın(25) yaptığı deneysel çalışmada vazopressinin anemi varlığında eritropoetinden bağımsız olarak eritropoezi arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada genel sağlık koşulları, komorbiditeler ve ilaçlar değerlendirmeye alınmamıştır. Aynı çalışmanın hayvan modellerinde ise akut kanama sonrası vazopressin düzeyi değerlendirilmiş ve arttığı gösterilmiştir. Santral diabetes insipidus ve primer polidipsi hastalarında copeptin düzeyinin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığı klinik bir çalışmada ise kanama, ameliyat sonrası dönem enfeksiyon gibi akut faktörlerin dışlandığı stabil anemik hastalar çalışmaya dahil edilmiş, vazopressin öncül proteini pre-proAVP'nin C-terminal segmenti olan copeptin düzeyinin anemi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.(26) Bu çalışma klinik olarak stabil olan hastaların dahil edilmiş olması, copeptin düzeyinin kronik anemide değerlendirilmiş olması ve sonuçları bakımından bizim çalışmamıza benzemektedir.

Tüm bebeklerde yaşamın ilk 8-10 haftası boyunca Hb düzeyi aşamalı olarak düşer.(27) Bu, yaşamın herhangi bir dönemi için akut kan kaybı ya da hastalık olmadan Hb değerinde görülebilecek en büyük değişiktir. Sağlıklı term bebeklerde bu dönemde aneminin klinik belirti ve bulguları izlenmez ve bu düşüş fizyolojik kabul edilir. Ancak preterm bebeklerde doğum sonrası beklenen Hb düşüşü flebotomi ile kayıplar olmadan da term bebeklere göre daha hızlı ve derindir ve sıklıkla klinik anemi belirtileri eşlik eder.(28) Çalışmamızda copeptin, NT-

proBNP ve MR-proADM düzeylerinin gebelik yaşı ile korelasyon gösterdiğini saptadık. Gebelik haftası küçük olan bebeklerde copeptin, NT-proBNP ve MR-proADM düzeylerinin düşük kalması ve gebelik haftası arttıkça yükselmesi, anemiye karşı gelişecek kompanzasyon mekanizmalarının immatür olmasına bağlı olabilir ve bu durum aneminin preterm bebeklerdeki semptomatik seyrine katkıda bulunuyor olabilir. Bunun için alt grup analizlerinin de yapılabileceği daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. Diğer taraftan da öncesi ve sonrası verilerin kontrol grubu ile karşılaştırılması güçlü yönüdür.

## 5. Sonuç

Serolojik belirteçler pek çok durumda yol göstericidir ancak çalışmamızda yer alan Copeptin, NT-proBNP ve MD-proADM'in prematüre bebeklerdeki anemide, transfüzyon kararı vermede kullanışlı olmadığı kanaatine varılmıştır. Transfüzyon kriterlerindeki belirsizlik ile optimal transfüzyon stratejisini geliştirmeye yönelik araştırmalarda metodolojisinin belirlenmesindeki güçlük kısır bir döngü yaratmakta ve çalışmamızda olduğu gibi verileri yorumlamayı güçleştirmektedir. Prematüre bebeklerde doku oksijenizasyonunun bozulmaya başladığı erken dönemde vakit kaybetmeden aneminin düzeltilmesi hem hemodinamik hem de mental açıdan olumlu sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak klinisyenin transfüzyon kararı yine hasta başında klinik ipuçlarına göre verilecektir.

## KAYNAKLAR

- 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.
- Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*, (2006). 149:301–307.
- Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*, (2009). 123:207–213.
- Bell EF. When to transfuse the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, (2008). 93:F469–473.
- Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr*, (2010). 22:151–157.
- 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 – 845
- Kanmaz HG, Sarikabadayı YU, Canpolat E, Altug N, Oguz SS, Dilmen U. Effects of red cell transfusion on cardiac output and perfusion index in preterm infants. *Early Hum Dev*, (2013). 89(9):683-686.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, (1994). 90: 195-203
- N.G. Morgenthaler, J. Struck, C. Alonso, A. Bergmann, Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin, *Clin. Chem*, 52 (2006). 112–119
- Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*, (2010). 7;8-34.
- Hume H, Blanchette V, Strauss RG, Levy GJ. A survey of Canadian neonatal blood transfusion practices. *Transfusion Science*, (1997). 1;18(1):71-80.
- Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi-2016.
- Stockman JA. Anemia of prematurity: current concepts in the issue of when to transfuse. *Pediatr Clin North Am*, (1986)..33:111–119.
- Hume H, Bard H. Small volume RBC transfusions for neonates. *Transfus Med Rev*. (1995).9:187–199.

15. Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E, Weindling AM. Peripheral oxygenation and anemia in preterm babies. *Pediatr Res*, (1998). 44(1):125–131.
16. Izraeli S, Ben-Sira L, Harell D, et al. Lactic acid as a predictor for erythrocyte transfusion in healthy preterm infants with anemia of prematurity. *J Pediatr*, (1993).122(4):629 – 631.
17. Frey B, Losa M. The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements in anaemia of prematurity. *Intensive Care Med*. (2001). 27(1):222–227.
18. Howarth, C., J. Banerjee, and N. Aladangady, Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology*, (2018). 114(1):7-16.
19. Miyoshi T, Hosoda H, Minamino N. Significance of atrial and brain natriuretic peptide measurements in fetuses with heart failure. *Front Physiol*,(2021). 12:654356.
20. Willis MS, Lee ES, Grenache DG. Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clinica chimica acta*, (2005).1;358(1-2):175-81.
21. Siebers P, Gembruch U, Merz WM, et al. Fetal NT-proBNP levels and their course in severe anemia during intrauterine treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, (2023). 26:1-1.
22. Tirmenstajn-Jankovic B, Dimkovic N, Perunicic-Pekovic G, et al. Anemia is independently associated with NT-proBNP levels in asymptomatic predialysis patients with chronic kidney disease. *Hippokratia*. (2013) Oct;17(4):307-312.
23. Hofbauer KH, Jensen BL, Kurtz A, Sandner P: Tissue hypoxigenation activates the adrenomedullin system in vivo. *Am J Physiol – Regul Integr C*, (2000). 278, 513–519.
24. A.J. de Bold, H.B. Borenstein, A.T. Veress, H. Sonnenberg, A Rapid and Potent Natriuretic Response to Intravenous Injection of Atrial Myocardial Extract in Rats, Reprinted from *life sci.*, 281981 89–94 *J Am Soc Nephrol*. (2001)12:403-409.
25. Mayer B, Németh K, Krepuska M, Myneni VD, Maric D, Tisdale JF, Hsieh MM, Uchida N, Lee HJ, Nemeth MJ, Holmbeck K. Vasopressin stimulates the proliferation and differentiation of red blood cell precursors and improves recovery from anemia. *Science translational medicine*. (2017). Nov 29;9(418):eaao1632.
26. Winzeler B, Morin B, Refardt J, Imber C, Fenske W, Sailer CO, Holbro A, Christ-Crain M. Low arginine vasopressin levels in patients with diabetes insipidus are not associated with anaemia. *Clinical endocrinology*. (2020) Oct;93(4):456-465.
27. Ohls, RK. Evaluation and treatment of anemia in the neonate. In: Christensen, RD., editor. *Hematologic Problems of the Neonate*. 1. Philadelphia, Pa: WB Saunders; (2000). 137-170.
28. John A. Widness; *Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity*. *Neoreviews* November (2008). 9 (11): 520–525.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 11, Tarih: 28.09.2021).

**Onam:** Yazar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar Katkı Oranları:** Makalenin Konusu: ÖA, ANT Makalenin Kurgusu: ÖA, Konsept: ÖSO, Veri Toplama: TBK, Analiz: ÖSO, ÖA, Literatür Taraması: TBS Yazma: TBK, . Nihai Sonuç: TBK, ÖSO, ÖA, ANT

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.