

# Prosedur Menunda Minum saat Transfusi Sel Darah Merah dan Kejadian Enterokolitis Nekrotikans pada Bayi Prematur

Afffa Mardhotillah, Putri Maharani Tristanita Marsubrin

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Rumah Sakit Universitas Indonesia

Bayi prematur memiliki risiko menderita komplikasi akibat prematuritas dan luarannya sangat berhubungan dengan usia gestasi. Di antara berbagai komplikasi, enterokolitis nekrotikans merupakan komplikasi yang perlu diwaspadai pada bayi prematur. Patogenesis terjadinya masih belum dipahami secara penuh. Prematuritas menjadi satu-satunya faktor risiko yang konsisten ditemukan dalam studi mengenai enterokolitis nekrotikans, tetapi diyakini bahwa etiologinya bersifat multifaktorial. Saat ini, mulai banyak penelitian yang juga mengaitkan enterokolitis nekrotikans dengan transfusi sel darah merah atau dikenal sebagai *transfusion associated necrotizing enterocolitis*. Berbagai upaya untuk mencegah terjadinya enterokolitis nekrotikans dilakukan, salah satunya dengan melakukan prosedur menunda minum saat transfusi sel darah merah. Tujuan dari telaah ini adalah untuk memaparkan berbagai pandangan dan penelitian terkait penerapan prosedur menunda minum saat transfusi sel darah merah dan kaitannya dengan angka kejadian enterokolitis nekrotikans. **Sari Pediatri** 2024;25(5):341-8

**Kata kunci:** menunda, minum, transfusi, enterokolitis, nekrotikans, prematur

# Withholding Feeds during Red Blood Cell Transfusion and Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants

Afffa Mardhotillah, Putri Maharani Tristanita Marsubrin

Premature infants have multiple risk to develop complication caused by prematurity and its outcome is related to gestational age. Among all of those complication, necrotizing enterocolitis has become one of the most considered condition that will affect mortality and morbidity of premature infants. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis is not fully understood but several researches have concluded necrotizing enterocolitis caused by multifactorial etiology. Immaturity of gastrointestinal system combined with abnormal inflammatory response, gut hypoxia, and imbalance of intestinal microbes results in gut injury that leads to necrotizing enterocolitis. However, research today found that necrotizing enterocolitis could also associated with red blood cell transfusion, well-known as *transfusion associated necrotizing enterocolitis*. Objective of this review is to elaborate several studies and views related to withholding feeds during transfusion and its association with necrotizing enterocolitis. **Sari Pediatri** 2024;25(5):341-8

**Keywords:** withholding, feeds, transfusion, necrotizing, enterocolitis, premature

---

**Alamat korespondensi:** Putri Maharani Tristanita Marsubrin. Divisi Perinatologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FKUI-RSCM-RSUI. Jl. Pangeran Diponegoro No. 71, RW 5, Kenari, Senen, Kota Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10430, Indonesia. Email: [putristanita2806@yahoo.com](mailto:putristanita2806@yahoo.com)

**D**ata Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*, WHO) tahun 2018 menyatakan bahwa Indonesia berada pada peringkat kelima di dunia dalam angka kelahiran bayi prematur.<sup>1</sup>

Bayi prematur memiliki risiko mengalami komplikasi akibat prematuritas dan luarannya sangat berhubungan dengan usia gestasi. Komplikasi yang sering terjadi pada bayi prematur berkaitan dengan imaturitas dari berbagai sistem organ tubuh dan dapat berupa komplikasi jangka pendek dan jangka panjang. Enterokolitis nekrotikans (EKN) merupakan komplikasi yang paling ditakutkan muncul pada bayi prematur. Hingga kini, EKN masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi prematur, dengan angka kematian berkisar antara 15-25% dalam 25 tahun terakhir.<sup>2</sup> Rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) melaporkan lebih dari 1000 kelahiran hidup tiap tahunnya, dengan jumlah kelahiran bayi prematur berkisar 500-600 per tahun.<sup>3,4</sup>

Patogenesis terjadinya EKN masih belum dipahami secara penuh, tetapi diyakini bahwa etiologi EKN bersifat multifaktorial. Saat ini, mulai banyak penelitian yang juga mengaitkan EKN dengan transfusi sel darah merah atau dikenal sebagai TANEC. Dalam studi yang mendukung hubungan antara transfusi sel darah merah dengan EKN, dikatakan bahwa patogenesis terjadinya TANEC pada bayi prematur masih belum diketahui pasti, tetapi beberapa studi menjelaskan bahwa hal ini berhubungan dengan adanya imaturitas pembuluh darah splanknik, respon sistem imun terhadap mediator inflamasi yang dibawa dalam darah donor, jejas akibat reoksigenasi pada usus yang mulanya hipoksia akibat kondisi anemia, dan efek dari penyimpanan sel darah merah donor.<sup>5</sup>

Dengan adanya risiko terjadinya TANEC, banyak pusat perawatan neonatus yang mulai mempertimbangkan pemberian transfusi pada bayi prematur. Meskipun patogenesis TANEC belum dapat dijelaskan, menunda minum saat transfusi sel darah merah pada bayi prematur dapat mengurangi efek dari perubahan aliran darah usus post prandial dan jejas pada mukosa usus yang terjadi setelah minum. Di sisi lain, memuaskan bayi prematur memiliki konsekuensi yang dapat berisiko membahayakan kondisi bayi prematur. Penelitian mengenai prosedur menunda minum saat transfusi dan kaitannya dengan EKN kebanyakan masih berupa studi observasional dan bersifat retrospektif. Penelitian dalam bentuk uji terandomisasi klinis masih

sangat terbatas dan dengan sampel yang sedikit. Oleh karena itu, hingga kini belum ada pedoman yang baku mengenai perlu atau tidaknya prosedur menunda minum saat bayi prematur menjalani transfusi.

## Enterokolitis nekrotikans

Enterokolitis nekrotikans merupakan kegawatdaruratan gastrointestinal tersering yang dialami oleh bayi prematur yang dirawat di unit perawatan intensif neonatus (*Neonatal Intensive Care Unit*, NICU).<sup>6</sup> Lebih dari 90% penderita EKN lahir pada usia gestasi kurang dari 36 minggu.<sup>2</sup> Penelitian multisenter di Amerika Serikat dan Kanada menyatakan prevalensi EKN pada bayi dengan berat lahir 500-1500 gram sebesar 7%.<sup>7</sup> Sementara itu, 11% bayi yang lahir dengan berat lahir kurang dari 750 gram mengalami EKN. Di RSCM, insidens EKN pada tahun 2019 mencapai 8,6%, dengan rerata usia gestasi 31,16 minggu dan rerata berat lahir 1.378 gram.<sup>8</sup> Angka kejadian EKN berbanding terbalik dengan usia gestasi dan berat lahir. Penyakit ini dapat mengancam nyawa serta berhubungan erat dengan kejadian sepsis, perforasi usus, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada bayi prematur.<sup>9</sup>

Patofisiologi EKN hingga saat ini masih belum diketahui sepenuhnya. Berbagai penelitian menunjukkan penyebab multifaktorial berupa adanya kombinasi dari faktor genetik, imaturitas saluran gastrointestinal, ketidakseimbangan tonus mikrovaskular, disertai kolonisasi mikroba abnormal di usus, dan tingginya imunoreaktivitas mukosa usus.<sup>6,10</sup> Hipotesis lain yang banyak diusulkan dalam patogenesis EKN adalah terjadinya hipoksia dan iskemia perinatal dapat memengaruhi keseimbangan tonus mikrovaskular, termasuk pada aliran darah mesenterika, dan menyebabkan produksi regulator vaskular seperti *nitric oxide* (NO) dan endotelin, yang berperan dalam kaskade inflamasi. *toll-like receptor 4* (TLR4) yang mampu mengenali patogen dan memberikan respons inflamasi menyebabkan peningkatan jejas pada mukosa usus yang berujung munculnya defek dan memungkinkan organisme masuk ke dalam sirkulasi. Interaksi bakteri dengan TLR4 pada pembuluh darah mesenterika menyebabkan inhibisi vasodilator *endothelial-Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan penurunan kadar NO sehingga terjadi vasokonstriksi. Akibatnya,

terjadi penurunan perfusi intestinal yang berujung pada nekrosis jaringan usus dan menimbulkan gejala.<sup>11</sup>

Bayi prematur memiliki motilitas usus yang belum adekuat karena motilitas usus berkembang pada trimester ketiga. *Migrating motor complex* yang terdapat pada otot polos usus dan berfungsi memfasilitasi motilitas usus baru muncul pada usia gestasi 34 minggu. Padahal, motilitas usus yang normal berperan sangat penting dalam proses digesti dan absorpsi, serta tentunya berperan mencegah stasis dan berbagai masalah dalam sistem gastrointestinal. Motilitas usus yang terganggu menyebabkan sel epitel usus lebih mudah terpapar dengan substansi yang dapat menimbulkan jejas, termasuk di dalamnya kolonisasi mikroba patogen yang dapat menimbulkan respon inflamasi hebat sebagai patogenesis dari EKN.<sup>6</sup>

## Transfusi sel darah merah pada neonatus

Bayi prematur merupakan populasi yang seringkali membutuhkan transfusi darah, salah satunya transfusi sel darah merah.<sup>5</sup> Kehilangan darah akibat flebotomi pada bayi prematur berperan besar dalam menyebabkan anemia dan sering kali hingga membutuhkan transfusi sel darah merah, terutama pada beberapa minggu pertama kehidupan. Bayi lahir prematur juga berisiko untuk mengalami anemia akibat cadangan besi yang tidak adekuat, rendahnya kadar eritropoietin, dan adanya kondisi sepsis.<sup>12</sup> Banyak bayi prematur dengan anemia yang bersifat asimtomatik. Transfusi sel darah merah dilakukan bila anemia yang diderita bersifat simtomatik dan dipikirkan dapat mengganggu proses pengantaran oksigen dalam jaringan. Transfusi sel darah merah dapat meningkatkan pengantaran oksigen ke jaringan secara cepat dan efektif terutama untuk mengatasi anemia akut, serta mengurangi morbiditas yang diakibatkan oleh anemia kronik. Pada neonatus, transfusi sel darah merah bahkan dapat bersifat *life saving* pada kondisi perdarahan berat.<sup>13</sup> Indikasi transfusi darah pada neonatus dibedakan berdasarkan penurunan kadar hemoglobin yang terjadi secara akut atau kronik. Indikator kebutuhan transfusi sel darah merah pada neonatus yang umumnya dipakai saat ini adalah dengan melihat kadar hemoglobin dan hematokrit, tetapi batas yang jelas hingga kini belum ditentukan dan masih bervariasi di berbagai pusat kesehatan di seluruh dunia.<sup>14</sup>

Meskipun transfusi sel darah merah dapat

menyelesaikan masalah anemia dan pengantaran oksigen ke jaringan dengan efektif, terdapat berbagai kekurangan dan risiko yang berkaitan dengan pemberian transfusi pada neonatus. Transfusi sel darah merah dapat menyebabkan terhambatnya proses eritropoiesis normal, berisiko menimbulkan *transfusion related acute lung injury* (TRALI), *transfusion associated circulatory overload* (TACO), reaksi transfusi, dan efek toksik terkait pengawet dan antikoagulan yang ada dalam produk darah. Selain itu, berbagai penelitian juga menemukan bahwa transfusi sel darah merah pada bayi prematur dapat meningkatkan risiko terjadinya TANEC, memperberat kondisi perdarahan intraventrikuler, dan retinopati pada prematuritas.<sup>12,15</sup>

## *Transfusion associated necrotizing enterocolitis*

Berbagai penelitian retrospektif dan laporan kasus dalam 15 tahun terakhir menyatakan hampir sepertiga dari keseluruhan BBLSR yang menderita EKN, menerima transfusi sel darah merah 24-72 jam sebelum munculnya gejala.<sup>16</sup> Studi lain menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara transfusi sel darah merah dengan kejadian NEC. Dalam penelitian ini dikatakan bahwa anemia pada bayi prematur yang justru meningkatkan risiko terjadinya EKN, bukan transfusi sel darah merah.<sup>17</sup> Dalam studi yang mendukung hubungan antara transfusi sel darah merah dengan EKN, dikatakan bahwa patogenesis terjadinya TANEC pada bayi prematur masih belum diketahui pasti, tetapi beberapa studi menjelaskan bahwa hal ini berhubungan dengan adanya imaturitas pembuluh darah splanknik, respon sistem imun terhadap mediator inflamasi yang dibawa dalam darah donor, jejas akibat reoksigenasi pada usus yang mulanya hipoksia akibat kondisi anemia, dan efek dari penyimpanan sel darah merah donor.<sup>5</sup>

Penurunan konsentrasi hemoglobin dapat berujung pada penyesuaian sirkulasi seperti peningkatan perfusi kapiler dan peningkatan ekstraksi oksigen oleh jaringan. Hanya saja, kondisi anemia yang semakin berat dapat mengganggu proses kompensasi tersebut dan secara signifikan memengaruhi kemampuan darah untuk mengantarkan kebutuhan oksigen jaringan sehingga terjadi hipoksia. Hal ini dipikirkan terjadi pula pada saluran cerna. Mekanisme kompensasi berupaya mempertahankan sawar pada usus dalam kondisi hipoksia, tetapi hipoksia yang progresif dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara

kebutuhan dan ketersediaan oksigen dan berujung mengakibatkan jejas pada mukosa usus dan menjadi faktor predisposisi terjadinya EKN.<sup>18</sup> Transfusi sel darah merah menyebabkan berkurangnya respon post prandial terhadap aliran darah mesenterik. Mekanisme penurunan aliran darah ini dipikirkan terjadi akibat deplesi NO intravaskular yang terkait transfusi sel darah merah. Hal ini dapat terjadi secara sekunder akibat deplesi NO selama penyimpanan produk darah, konsumsi NO melalui pengikatan pada hemoglobin (Hb) bebas dari hemolisis, atau pelepasan arginase dari sel darah merah yang menyebabkan deplesi prekursor NO yaitu arginin. Selain itu, hubungan antara transfusi sel darah merah dengan kejadian EKN pada bayi prematur diperkirakan terjadi karena adanya hipoksia transien yang diikuti dengan reoksigenasi pada jaringan usus karena pemberian transfusi sel darah merah.<sup>19</sup>

Selain proses di atas, munculnya EKN terkait dengan transfusi sel darah merah juga diperkirakan terkait dengan keterlibatan respon imun terhadap inflamasi seperti yang terjadi pada TRALI. Pada TRALI, kondisi klinis yang mendasari menyebabkan aktivasi endotel pada pejamu. Pemberian produk darah yang mengandung mediator inflamasi dari donor, seperti antibodi HLA, fragmen membran sel darah merah, dan sitokin inflamasi menyebabkan respon inflamasi hebat yang berujung pada jejas pada jaringan paru. Berdasarkan mekanisme ini, transfusi sel darah merah diperkirakan menyebabkan hal serupa terjadi pada mukosa usus dan menyebabkan respon inflamasi hebat dan jejas pada usus.<sup>18</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Dani dkk<sup>20</sup> di tahun 2017 menunjukkan perubahan sitokin serum pada 20 bayi sangat prematur setelah transfusi sel darah merah. Studi ini menunjukkan peningkatan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), interleukin (IL) 1b, IL-8, dan IL-17 setelah transfusi sel darah merah. Penemuan ini berkontribusi dalam menjelaskan patogenesis TANEC. Penelitian dan data masih dibutuhkan untuk secara penuh memahami hubungan antara transfusi sel darah merah dengan kejadian EKN.

## Prosedur menunda minum saat transfusi sel darah merah dan EKN

Penelitian terbaru mulai mempelajari hubungan antara prosedur menunda minum saat transfusi sel darah merah dengan kejadian EKN pada bayi prematur. Pada

dasarnya, bayi prematur yang menjalani perawatan mendapatkan nutrisi, baik melalui enteral maupun parenteral. Dalam beberapa penelitian dinyatakan bahwa prosedur menunda minum pada bayi prematur yang menjalani transfusi dapat menurunkan angka kejadian EKN. Namun di sisi lain, menunda minum pada bayi prematur memiliki konsekuensi yang dapat berisiko membahayakan kondisi bayi prematur. Kondisi puasa pada bayi prematur dapat menyebabkan ketidakstabilan metabolik seperti ketidakseimbangan elektrolit dan beban osmotik, tertundanya waktu tercapainya *full feed* pada bayi prematur, dan dapat pula memperpanjang durasi penggunaan akses vena sentral.<sup>7</sup> Oleh karena itu, belum ada pedoman yang baku mengenai perlu atau tidaknya prosedur menunda minum saat bayi prematur menjalani transfusi.<sup>21,22</sup>

Meskipun terdapat banyak penelitian yang berusaha menggambarkan kaitan antara prosedur menunda minum saat transfusi sel darah merah pada bayi prematur dengan kejadian EKN, masih terdapat kontroversi seputar hubungan antara kedua variabel. Sebagian besar penelitian menyatakan kejadian EKN lebih rendah pada bayi prematur yang dipuaskan saat menjalani transfusi sel darah merah, tetapi sebagian lainnya melaporkan bahwa tidak ada penurunan kejadian yang signifikan. Selain itu, beberapa penelitian yang ada, belum menggambarkan hubungan temporal antara kedua variabel. Ringkasan penelitian yang membandingkan antara prosedur menunda minum dan melanjutkan minum saat transfusi sel darah merah dan kejadian EKN tertera pada Tabel 2.

## Kesimpulan

Patogenesis terjadinya TANEC masih belum banyak dimengerti, tetapi berbagai penelitian terbaru menunjukkan angka kejadian EKN yang meningkat setelah transfusi sel darah merah membuat hal ini menjadi perhatian di bidang neonatologi. Di Indonesia, belum ada penelitian yang mencari tahu hubungan antara prosedur menunda minum saat transfusi sel darah merah dengan angka kejadian EKN sehingga pada praktiknya, tidak ada protokol yang pasti dan berlaku universal mengenai pemberian nutrisi enteral saat transfusi sel darah merah pada pusat-pusat kesehatan yang merawat bayi prematur di Indonesia.

Tabel 2. Ringkasan penelitian yang membandingkan antara prosedur menunda minum dan melanjutkan minum saat transfusi sel darah merah dan kaitannya dengan EKN

Penelitian/ Desain/ Tempat	Deskripsi subyek	Paparan dan Luaran	Effect estimate
Marin T, 2014/ Kohort Prospektif/ Amerika Serikat <sup>23</sup>	17 subyek bayi prematur yang menjalani transfusi, dibagi menjadi 2 kelompok yaitu yang puasa selama transfusi (8 subyek) dan tidak puasa selama transfusi (9 subyek)	Metode pengukuran luaran: Mengukur saturasi oksigen arteri mesenterika regional (rSO <sub>2</sub> ) dengan menggunakan NIRS ( <i>Near-Infrared Spectroscopy</i> ). Kriteria inklusi: 1. Bayi prematur dengan usia gestasi <33 minggu yang menjalani transfusi. 2. Kondisi hemodinamik stabil. Kriteria eksklusi: 1. Kelainan kongenital berat. 2. Perdarahan intraventrikuler derajat III atau lebih 3. Memiliki <i>Patent Ductus Arteriosus</i> . 4. Membutuhkan terapi vasopresor. 5. Riwayat EKN derajat 2 atau lebih berdasarkan kriteria Bell.	Pemberian minum saat transfusi berkaitan dengan tren negatif terhadap oksigenasi arteri mesenterika <i>post prandial</i> hingga 15 jam setelah transfusi. Bayi prematur dengan usia gestasi <30 minggu memiliki <i>baseline</i> (rSO <sub>2</sub> ) lebih rendah saat transfusi, yang artinya memiliki risiko menderita <i>Transfusion Associated Necrotizing Enterocolitis</i> (TANEC) lebih besar. ( <i>p</i> <0.001).
Doty M, 2016/ <i>Retrospective Cohort</i> / Amerika Serikat <sup>22</sup>	180 subyek bayi prematur dengan berat 500-1.500 gram yang menerima transfusi sel darah merah sebelum usia 36 minggu. Sebanyak 64 subyek dalam kondisi <i>Nil-per-Os</i> (NPO), 116 dalam kondisi minum minimal sekali selama transfusi.	Metode pengukuran luaran: munculnya EKN <i>stage</i> ≥ 2 dalam 48 jam setelah transfusi. Kriteria inklusi: 1. Bayi prematur dengan usia gestasi ≤ 36 minggu yang menjalani transfusi darah. Kriteria eksklusi: 1. Bayi prematur dengan anomali kongenital atau anomali jantung kompleks 2. Meninggal dalam 7 hari pertama kehidupan	Pada kelompok NPO, tidak ada yang mengalami EKN dalam 48 jam setelah transfusi, sementara pada kelompok yang minum sebanyak 11 subyek mengalami EKN. Kejadian EKN saat transfusi lebih rendah pada kelompok NPO dibandingkan pada kelompok yang minum (7,8% dan 13,8%).
Jasani B, 2017/ <i>Systematic Review</i> / Australia <sup>21</sup>	7 studi kohort retrospektif dengan total subyek 7.492 bayi prematur (subyek yang menunda minum sebanyak 2.958, subyek yang tidak menunda minum 4.534)	Luaran yang dinilai: Pada 6 studi, luaran yang dinilai adalah EKN derajat 2 atau lebih dalam 48 jam setelah transfusi. Pada 1 studi, luaran yang dinilai adalah EKN derajat 2 atau lebih dalam 72 jam setelah transfusi. Kriteria inklusi: 1. Studi RCT maupun non RCT yang membandingkan antara menunda minum dan tidak menunda minum saat periode transfusi sel darah merah. Bayi berat lahir sangat rendah.	Menunda pemberian minum mengurangi risiko terjadinya kejadian enterokolitis nekrotikan (0,28 – 0,80) 95% CI Heterogenitas studi ini sebesar 11% yang menunjukkan bahwa variasi antar studi kecil. Berdasarkan GRADE quality guideline (Grading of Recommendation Assessment Development and Evaluation), kualitas <i>systematic review</i> ini tergolong <i>moderate</i> .

Penelitian/ Desain/ Tempat	Deskripsi subyek	Paparan dan Luaran	Effect estimate
Bajaj M, 2019/ <i>Retrospective Cohort/ Amerika Serikat</i> <sup>24</sup>	125 subyek bayi prematur yang menerima transfusi (68 dipuaskan, 57 tidak dipuaskan)	Metode pengukuran luaran: munculnya EKN <i>stage</i> $\geq 2$ dalam 48 jam setelah transfusi. Kriteria inklusi: 1. Bayi prematur dengan berat lahir <1250 gram. 2. Telah melewati 7 hari pertama kehidupan. Kriteria eksklusi: 1. Bayi dengan rekam medis yang tidak lengkap 2. Meninggal dalam 7 hari pertama kehidupan	Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kejadian EKN pada kelompok yang dipuaskan dan tidak dipuaskan (14,7% dan 15,8%). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kejadian <i>Transfusion Associated Gut Injury</i> (TRAGI) pada kelompok yang dipuaskan dan tidak dipuaskan (40% dan 22%)
Sahin, 2019/ <i>Randomized Controlled Trial/ Turki</i> <sup>25</sup>	112 subyek bayi prematur yang menerima transfusi (54 dipuaskan, 58 tidak dipuaskan) yang dikelompokkan berdasarkan hasil randomisasi	Metode intervensi: 1. Kelompok yang dipuaskan akan dipuaskan selama 1-2 makan sebelum transfusi dan 1-2 makan setelah transfusi serta saat transfusi berlangsung 2. Kelompok yang tidak dipuaskan tetap makan sesuai jadwal pemberian selama transfusi berlangsung  Metode pengukuran luaran: peningkatan lingkaran abdomen dan munculnya EKN <i>stage</i> $\geq 2$ dalam 72 jam setelah transfusi. Kriteria inklusi: 1. Bayi prematur dengan usia gestasi $\leq 32$ minggu atau berat badan lahir $\leq 1500$ g. 2. Telah melewati 7 hari pertama kehidupan. 3. Menoleransi pemberian nutrisi enteral dengan total volume 130-180 ml/kg/hari. Kriteria eksklusi: 1. Bayi prematur dengan anomali kongenital atau anomali jantung kompleks, hipoksia berat, asfiksia, dan yang memang telah dipuaskan karena masalah hemodinamik, serta telah menerima transfusi dalam 7 hari pertama kehidupan.	Tidak ada perbedaan luaran kejadian EKN antara pasien yang dipuaskan dengan yang tidak dipuaskan selama transfusi sel darah merah. EER = 0 CER = 0,035 RR = 0 (IK 95% 0,01-4,37; p=0,32) RRI = (EER-CER)/CER = 1 ARI = (EER-CER) = 0,035 (3,5%) NNH = 29

Penelitian/ Desain/ Tempat	Deskripsi subyek	Paparan dan Luaran	Effect estimate
Yeo KT, 2019/ <i>Systematic Review</i> / Singapura <sup>26</sup>	1 Studi <i>Randomized controlled trial</i> dengan 22 subyek bayi prematur yang menjalani transfusi dan memenuhi kriteria inklusi. Subyek penelitian dibagi menjadi dua tingkat, dengan berat <1.250 gram dan >1.250 gram. Pada masing-masing kelompok umur diberikan intervensi berupa: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kelompok yang dipuasakan saat transfusi berlangsung.</li> <li>2. Kelompok yang tidak dipuasakan saat transfusi berlangsung.</li> </ol>	Metode pengukuran luaran: Mengukur kecepatan aliran darah arteri mesentrika menggunakan USG Doppler pada fase <i>mean, peak systolic</i> , dan <i>end diastolic</i> . Setiap subyek menjalani 6 kali pengukuran aliran darah dengan sesi pertama dimulai dari 30 menit sebelum transfusi hingga sesi terakhir pada 48-96 jam setelah transfusi. Kriteria inklusi: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bayi prematur dengan usia gestasi 25 – 32 minggu.</li> <li>2. Telah menerima nutrisi enteral minimal 60 ml/kg/hari.</li> <li>3. Bayi lahir tunggal atau bayi yang pertama lahir pada kehamilan kembar.</li> </ol> Kriteria eksklusi: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kelainan kongenital pada jantung, otak, ginjal, atau saluran pencernaan.</li> <li>2. Kelainan kromosom.</li> <li>3. Riwayat EKN derajat 2 atau lebih berdasarkan kriteria Bell.</li> <li>4. Sedang dalam terapi antibiotik untuk kondisi sepsis.</li> <li>5. Intoleransi minum pada lebih dari 3 sesi pemberian.</li> <li>6. Sedang mengikuti penelitian uji klinis lain.</li> <li>7. Bayi dengan <i>Intra Uterine Growth Restriction</i>.</li> </ol>	Pada kelompok dengan berat >1.250 gram, terdapat peningkatan <i>peak systolik</i> dan MBVF ( <i>mesenteric blood flow velocity</i> ) sebagai respon terhadap minum saat kondisi anemic (sebelum transfusi), tetapi tidak terjadi pada kelompok dengan berat <1.250 gram. Penelitian ini menspekulasi bahwa kurangnya respon terhadap pemberian minum segera setelah transfusi (dibuktikan dengan tidak terdapat peningkatan <i>peak</i> sistolik dan MBVF) dapat membuat bayi prematur lebih rentan mengalami EKN karena terjadinya hipoperfusi intestinal. Kesimpulan: tidak terdapat insidens NEC setelah transfusi pada kedua kelompok.

## Daftar pustaka

1. World Health Organization. Preterm birth: key facts. Artikel dari internet. [diakses 25 Desember 2023]. Didapat dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Henry MCW, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Ann Rev Med* 2009;60:111-64.
3. Marsubrin PMT, Ibrahim NAA, Dilmy MAF, Ariani Y, Wiweko B, Irwinda R, dkk. Determinants of prematurity in urban Indonesia: a meta-analysis. *J Perinat Med* 2023;52:1-5.
4. Rohsiswatmo R, Hikmahrachim HG, Sjahrulla MAR, Marsubrin PMT, Kaban RK, Roeslani RD, dkk. The Cohort of Indonesian Preterm Infants for Long-term Outcomes (CIPTO) study: a protocol. *BMC Pediatr* 2023;518:1-7.
5. Amin SC, Remon JI, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:85-9.
6. Gregory KE, DeForge CE, Natale KM, Phillips M ML. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care* 2011;11:155-66.
7. Neu J, Walker AW. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
8. Kaban RK, Rohsiswatmo R, Kautsar A, Sutrisno AA, Hikmahrachim HG, Hardiyanti N. Risk factors of necrotizing enterocolitis-related mortality in preterm neonates: a preliminary prospective study. *Paediatr Indones* 2022;62:186-91.
9. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P, Brandt ML, Dunn JCY, dkk. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional

- study. *J Perinatol* 2008;28:665-74.
10. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, dkk. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *Am J Pathol* 2015;185:4-16.
  11. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg* 2018;27:11-8.
  12. Keir A, Pal S, Trivella M, Lieberman L, Callum J, Shehata N, dkk. Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2016;56:2773-80.
  13. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology* 2018;114:7-16.
  14. Santos AMN, Guinsburg R, Almeida MFB, Procionoy RS, Leone CR, Marba STM, dkk. Red blood cell transfusions are independently associated with intra hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2011;159:371-6.
  15. Collard KJ. Transfusion related morbidity in premature babies: possible mechanisms and implications for practice. *World J Clin Pediatr* 2014;3:19.
  16. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2018;27:47-51.
  17. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, dkk. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *J Am Med Assoc* 2016;315:889-97.
  18. Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: new considerations regarding the influence of red blood cell transfusions and anemia. *Clin Perinatol* 2018;46:101-17.
  19. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology* 2018;114:7-16.
  20. Dani C, Poggi C, Gozzini E, Leonardi V, Sereni A, Abbate R, dkk. Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants. *Transfusion* 2017;57:1304-10.
  21. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review. *Adv Nutr An Int Rev J* 2017;8:764-9.
  22. Doty M, Wade C, Farr J, Gomezcoello VC, Martin G, Nasr T. Feeding during blood transfusions and the association with necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 2016;33:882-6.
  23. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. *J Pediatr* 2014;165:464-71.
  24. Bajaj M, Lulic-Botica M, Hanson A, Natarajan G. Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol* 2019;39:540-6.
  25. Sahin S, Kutman HGK, Bozkurt O, Yavanoglu F, Canpolat FE, Uras N, dkk. Effect of withholding feeds on transfusion-related acute gut injury in preterm infants : a pilot randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;1-6.
  26. Yeo KT, Kong JY, Sasi A, Tan K, Lai NM, Schindler T. Stopping enteral feeds for prevention of transfusion-associated necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1-27.