TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DOĞUMDA GÖBEK KORDONU SIVAZLAMANIN PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA HEMATOLOJİK, HEMODİNAMİK PARAMETRELER VE PREMATÜRELİKLE İLİŞKİLİ MORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Serdar Alan

NEONATOLOJİ BİLİM DALI YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Saadet Arsan

ANKARA

2013

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Serdar Alan	**Tarih:** 07/06/ 2013
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD/Neonatoloji BD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Saadet Arsan	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Doğumda Göbek Kordonu Sıvazlamanın Prematüre Yenidoğanlarda Hematolojik, Hemodinamik Parametreler ve Prematürelikle İlişkili Morbiditeler Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☒ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Saadet Arsan

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD/ Neonatoloji ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Begüm ATASAY

Neonatoloji BD ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Ömer ERDEVE

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Neonatoloji BD ..... Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde büyük emekleri olan, bilimsel araştırma merakını ve heyecanını kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Saadet Arsan'a, yetişmemde bilgi ve emeğini gece gündüz esirgemeyen ve beni içtenlikle her zaman destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Begüm Atasay'a, uzmanlık eğitimimin son yılında çalışma şansına sahip olduğum ve her alanda büyük desteklerini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Ömer Erdeve'ye, uzmanlık eğitimimin ilk yılında birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Tomris Türmen'e, eğitimime katkılarından dolayı başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Semra Atalay olmak üzere tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte yan dal eğitimi aldığım ve beraber çalışmaktan herzaman keyif aldığım değerli arkadaşım ve ağabeyim Uzm. Dr. Atila Kılıç'a, birlikte çalıştığımız için kendimi şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Emel Okulu ve Uzm. Dr. İlke Mungan Akın'a, son birbuçuk yıldır beraber çalıştığımız Uzm. Dr. Dilek Kahvecioğlu, Uzm. Dr. Duran Yıldız ve Uzm. Dr. Ufuk Çakır'a, tüm asistan arkadaşlarıma, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çalışan başta hemşire arkadaşlarım olmak üzere tüm personele çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve her konuda destekleyen aileme, varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşim Burcu'ya çok teşekkür ederim.

Uzm Dr. Serdar ALAN

Mayıs 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY ii
ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DOĞUM SONRASI GEÇİŞ FİZYOLOJİSİ VE PLASENTAL TRANSFÜZYONUN ETKİLERİ 3
2.2. PREMATÜRE ANEMİSİ 4
2.2.1. Prematüre Anemisi Tanımı 5
2.2.2. Prematüre Anemisi Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler 7
2.2.2.1. Fizyolojik Faktörler 7
2.2.2.1.1. Eritrositlerin yaşam süresi 7
2.2.2.1.2. Hemoglobin yapısı 7
2.2.2.1.3. Endojen eritropoietin eksikliği 8
2.2.2.1.4. Hızlı büyümeye yetersiz yanıt 10
2.2.2.1.5. Demir depolarının azlığı 10
2.2.2.2. Patolojik Faktörler 10
2.2.2.2.1. Flebotomiler 10
2.2.2.2.2. Sepsisten kaynaklanan oksidatif hemoliz 10
2.2.2.2.3. Yetersiz protein, vitamin, eser element ve kalori alımı 12
2.2.3. Prematüre Anemisine Yaklaşım 12
2.2.3.1. Prematüre Anemisini Tedavi Edici Yaklaşımlar 12

2.2.3.1.1. Allojenik Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonları 12
2.2.3.1.2. Otolog Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonları (Kord kanının toplanması, saklanması ve transfüzyonu) 18
2.2.3.2. Prematüre Anemisini Engelleyici Yaklaşımlar 19
2.2.3.2.1. Flebotomi kayıplarını azaltmak 20
2.2.3.2.2. Rekombinant eritropoetin tedavisi 20
2.2.3.2.3. Plasental transfüzyonu artırıcı yöntemler 21
2.2.3.2.3.1. Kord Klemplenmesinin Geciktirilmesi 21
2.2.3.2.3.2. Umbilikal Kordon Sıvazlanması 22
3. HASTALAR ve METOD 24
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ 24
3.2. ARAŞTIRMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ 25
3.2.1. Grupların Tanımlanması ve Çalışmanın Protokolü 25
3.2.1.1. Grup-1 (Kord Sıvazlama Grubu) 25
3.2.1.2. Grup-2 (Kontrol Grubu) 26
3.3. ARAŞTIRMA VERİLERİNİN KAYDI 27
3.4. TANIMLAR 28
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 33
3.5.1. Çalışmaya Alınacak Olgu Sayısının Belirlenmesi 34
3.6. ETİK KURUL ONAYI VE ARAŞTIRMA BÜTÇESİ 34
4. BULGULAR 35
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 48
4.2. İLK 24 SAATTEKİ HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER 51
4.3. İLK 24 SAATTEKİ HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER 53
4.4. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONU GEREKSİNİMLERİ ve ETKİ EDEN FAKTÖRLER 54
4.5. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU GEREKSİNİMİNİ ARTTIRAN DEĞİŞKENLERİN İNCELENMESİ 60

5. TARTIŞMA 63
6. SONUÇLAR – ÖNERİLER 71
7. ÖZET 74
8. SUMMARY 76
9. KAYNAKLAR 78
EKLER 88
EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU – GRUP 1 88
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU – GRUP 2 90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANS : Antenatal steroid

AÜTF : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

BFU-E : Burst forming unit erytroid

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BPD : Bronkopulmoner displazi

BUN : Kan üre nitrojeni

CFU-E : Colony forming unit erytroid (Koloni oluşturan birim – eritroid)

CMV : Sitomegalovirüs

CPAP : Sürekli pozitif hava yolu basıncı

CPD : Sitrat fosfat dekstroz

CPDA : Sitrat fosfat dekstroz adenin

Cr : Krom

ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlıklı

DPG : Difosfogliserat

EBV : Ebstein-Barr virüs

EMR : Erken membran rüptürü

EPO : Eritropoetin

FPKV : Feto-plasental kan volümü

ES : Eritrosit süspansiyonu

GM-CSF : Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

GVHH : Graft versus host hastalığı

Hb : Hemoglobin

Hct : Hematokrit

HIV : Human immundeficiency virüs (İnsan immün yetmezlik virüsü)

IL : İnterlökin

IVK : İntrakranial kanama

KB : Kan basıncı

KKG : Kordon klemplenmesinin geciktirilmesi

KS : Kordon sıvazlanması

MAP : Ortalama hava yolu basıncı

MCV : Mean corpuscular volume (Ortalama eritrosit hacmi)

NEK : Nekrotizan enerokolit

O_2 : Oksijen

PDA : Patent duktus arteriozus

PVL : Periventriküler lökomalazi

RDS : Respiratuvar distres sendromu

ROP : Prematüre retinopatisi

SAG-M : Saline, Adenine, Glukoz-Mannitol

SNAPPE II : Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extention

SS : Solunum sayısı

TORCH : Toksoplazmozis, Others (Sifiliz, varisella-zoster, parvovirüs B-19), Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes simpleks.

YDYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Gestasyonel 18.hafta ile postnatal 12. haftalar arasında normal eritrosit parametreleri. 6

Tablo 2.2. ^{51}Cr ile işaretlenmiş eritrositlerin yarı ömürlerini içeren çalışmalar Person ve ark'dan alınmıştır. 7

Tablo 2.3. Embriyonik, fetal ve erişkin dönemde görülen hemoglobinler. 9

Tablo 2.4. Prematüre yenidoğanlarda ES transfüzyon endikasyonları - Aher ve ark.'dan modifiye edilmiştir. 13

Tablo 2.5. Iowa ve PINT çalışmalarının karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması. 15

Tablo 2.6. Kısıtlı ve Liberal Hb düzeyleri. 15

Tablo 2.7. Tarama testleri negatif kan ürünlerinden enfeksiyon bulaşma riskleri-Tokan R'den alınmıştır. 18

Tablo 3.1. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Prematüre Bebek transfüzyon endikasyon tablosu. 28

Tablo 3.2. Modifiye Bell evrelemesi..... 30

Tablo 3.3. IVK ağırlığının ultrasonografik değerlendirilmesi. 31

Tablo 3.4. Uluslararası ROP evrelendirmesi..... 31

Tablo 3.5. Bronko pulmoner displazi sınıflaması 32

Tablo 3.6. SNAP-PE-II skorlama sistemi. 33

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 1 37

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 2 38

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 3 39

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 4 40

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 5 41

Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 6 42

Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 7 43

Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 8 44

Tablo 4.9. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 9 45

Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 10 46

Tablo 4.11. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 11 47

Tablo 4.12. Grup 1 ve 2'deki olguların gebelik yaşlarına göre dağılımı (p= 0.760) 49

Tablo 4.13. Grup 1 ve 2'deki olguların doğum ağırlıklarına göre dağılımı (p= 0.986). 49

Tablo 4.14. Çalışmaya alınan olguların demografik ve doğum özellikleri. 50

Tablo 4.15. Çalışmaya alınan olguların prenatal özellikleri 51

Tablo 4.16. Yaşamın 1. saatindeki hemotolojik parametereler. 52

Tablo 4.17. Yaşamın ilk 24 saatindeki hematolojik ve biyokimyasal parametereler. 53

Tablo 4.18. Olguların yaşamlarının ilk günündeki hemodinamik özellikleri. 54

Tablo 4.19. Çalışma süresince ES transfüzyon gereksinimi. 55

Tablo 4.20. Yaşamın ilk 7 günü olguların ES gereksinimleri, flebotomi oranları ve hemoliz parametrelerinin (bilirubin ve potasyum) karşılaştırılması. 56

Tablo 4.21. ES gereksiniminin ve flebotomilerin haftalık değerlendirilmesi. 57

Tablo 4.22. Yaşamın ilk 5 haftasında tüm olguların flebotomi miktarları (ml/kg/gün). 58

Tablo 4.23. Flebotomi kayıplarının beş haftalık süreçte ve toplamda gruplar arasındaki dağılımı. 58

Tablo 4.24. Yaşamın ilk 35 günlük döneminde toplam ES gereksinimi ve toplam flebotomi karşılaştırması 59

Tablo 4.25. Olguların hastane yatışı süresince ES gereksinimleri ve flebotomi miktarlarının karşılaştırılması 60

Tablo 4.26. Yaşamın ilk 35 gününde flebotomilerin eritrosit süspansiyonu gereksinimi risk analizi.. 60

Tablo 4.27. Yaşayan bebeklerin beslenme ve hastanede kalış özellikleri. 61

Tablo 4.28. Prematüre morbidite ve mortalitelerinin karşılaştırılması. 62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması. 36

Şekil 4.2. Olguların gebelik yaşlarına göre ayrıntılı dağılımı 48

Şekil 4.3. Olguların doğum ağırlıklarına göre ayrıntılı dağılımı. 48

Şekil 4.4. Gruplar arasında flebotomi kayıplarının zamansal değişimi. 59

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Perinataloji ve neonataloji alanlarındaki son gelişmeler ile çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin yaşatılma oranı artmıştır (1). Yaşayan prematüreler, özellikle yenidoğan yoğun bakım süreçleri sırasında, çoğu zaman birden fazla donör kaynaklı ve çok sayıda eritrosit transfüzyonu almalarını gerektiren prematüre anemisi ile karşı karşıya kalmaktadır. Özellikle 1000 g altı doğumlarda, kan transfüzyonu gerektiren anemi %90 oranında görülmektedir (2).

Doğumdan sonra yeterli kan hacminin sağlanması fetal dolaşımdan normal dolaşıma geçiş için gereklidir (3). Zamanında doğan bebeklerde feto-plasental kan hacminin (FPKV) yaklaşık üçte ikisi fetusta bulunur. Preterm hamileliklerde ise, FPKV'nin yaklaşık yarısı plasentadadır ve doğum sonrası kord hızlıca klemplendiğinde, preterm bebekler, çok az plasental transfüzyon almış oldukları için, zamanında doğan bebeklere göre daha hipovolemik doğarlar (3,4). Bunun sonucunda, prematüre bebeklerde azalmış kan basıncı, perfüzyon bozukluğu ve organları hücresel düzeyde etkileyen gizli hipoksi veya hipoksemi oluşabilir (3). ÇDDA bebeklerin doğum hemoglobinlerinin yüksek olmasının daha sonraki eritrosit süspansiyonu (ES) gereksinimini belirgin olarak azalttığı ve doğum sonrası kan basıncı düzenlenmesine olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (5). Prematüre bebeklerde doğum sonrası erken dönemde ekstrauterin dolaşıma geçişin kolaylaştırılması ve ileri dönemde eritrosit transfüzyonlarının ve transfüzyon ilişkili morbiditelerin azaltılması amaçlı doğumda göbek kordonunun klemplenmesinin geciktirilmesi (KKG) veya kordonun sıvazlanması (KS) yöntemleri perinataloji uygulamaları arasında yer almaya başlamıştır (6,7). KKG ile zamanında doğan yenidoğanların kan hacimlerinin %11 ve eritrosit hacimlerinin %23.5 oranında arttırılabildiği gösterilmiştir (4,6). Yine, kord klemplenmesinin 30-120 sn geciktirilmesi ile gebelik yaşı 33 haftadan küçük prematürelerde kan hacminin %18 arttırıldığı belirtilmiştir (8). Mercer ve arkadaşları KKG yönteminin 24-32 hafta arası prematüre bebeklerde de uygulanabilir olduğunu, erken dönemde kan basıncında düzelme sağladığı ve ileri dönemde intraventriküler kanama (IVK) ve geç başlangıçlı

sepsisten koruyucu etkisinin olduğunu bildirmiştir (9,10). Buna karşın, KKG'nin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde resüsitasyonu geciktirebileceği ve hipotermiye yol açabileceği düşünülerek KS yöntemi ile plasental transfüzyon sağlanması gündeme gelmiştir (11,12). Çok küçük prematürelerde ilk randomize kontrollü KS çalışması Hosono ve arkadaşları tarafından 2008'de yapılmış ve 29 hafta altı bebeklerde ES transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (12). Prematüre bebeklerde, umbilikal kord klemplenme zamanı ile hemoglobin veya hematokrit düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 6 çalışmanın 4'ünde belirgin bir ilişki saptanmamıştır (9,10,13,14). Ancak kordun 30-120 sn geç klemplenmesinin ES transfüzyon gereksinimini, IVK ve nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığını azalttığı, doğum sonrası dolaşımın düzenlenmesine olumlu katkı yaptığı meta analiz sonuçları ile gösterilmiştir (15). Literatürde, KS ile KKG yöntemlerini karşılaştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 4 kez hızlıca KS yöntemi ile 30 sn KKG'nin sonuçları etkinlik açısından benzer bulunmuştur (16).

KKG yöntemi ile karşılaştırıldığında, ÇDDA prematürelerde KS ile plasental transfüzyonun artırılmasının yaşamın ilk günlerindeki geçiş dönemi fizyolojisine, hematolojik parametrelere ve diğer prematürelikle ilişkili morbiditeler üzerine etkileri ile ilgili bilgiler çok kısıtlıdır. Doğum sırasında kord sıvazlanması uygulanmış ÇDDA prematürelerin uzun dönem gelişimsel sonuçları ile ilgili bilgi ise literatürde mevcut değildir.

Bu çalışma da, KS yöntemi ile plasental transfüzyon uygulanan ve uygulanmayan, gebelik yaşı ≤32 hafta ve doğum ağırlığı ≤1500 g olan prematüre bebeklerde;

a- Yaşamın ilk gününde hemodinamik ve hematolojik parametreleri ile bu dönemdeki ES transfüzyon gereksinimlerinin,

b- Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki ilk 5 haftalık dönemde haftalık olarak ES transfüzyon gereksinimlerinin ve bu gereksinimi etkileyebilecek flebotomi, nozokomiyal enfeksiyon gibi faktörlerin,

c- Prematürelikle ilişkili diğer morbiditelerin,

karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DOĞUM SONRASI GEÇİŞ FİZYOLOJİSİ VE PLASENTAL TRANSFÜZYONUN ETKİLERİ

Zamanında doğan bebeklerde göbek kordonunun kesilmesiyle düşük damar dirençli plasenta devreden çıkar ve sistemik damar basıncı artar. Bu arada alınan ilk solukla akciğerler havalanır ve intrauterin dönemde çok yüksek olan pulmoner vasküler direnç aniden düşer. Buna bağlı olarak duktus arteriyozusdaki kan akımı soldan sağa döner. Pulmoner kan akımının artmasına bağlı olarak sol atriyuma akciğerlerden gelen kan miktarı artar. Sol atriyum basıncının artmasıyla foramen ovalede fonksiyonel kapanma olur. Bu arada oksijenlenmenin artmasıyla duktus arteriyozus kasılır ve fonksiyonel olarak kapanır. Böylelikle fetal dolaşım biter ve neonatal dolaşım başlar (17,18).

Doğum sonrası normal geçiş süreci için esas olan yeterli kan hacmi ile doğmaktır. Prematüre bebeklerde kardiyo-pulmoner uyum zamanında doğmuş bebeklere göre daha yavaş olmaktadır. Pulmoner vasküler direnç yüksek kalırken sistemik vasküler direnç yavaş yükselmekte ve duktus arteriozus uzun süre açık kalabilmektedir. Ventriküllerin, basınç değişimlerine uyumu gestasyon yaşlarına göre değişkenlik göstermektedir (3,4).

Eğer umbilikal kordon doğum sırasında erken klemplenir ise özellikle gestasyon yaşı 30 hafta ve altında olan prematüre bebeklerin feto-plasental kan hacmi olan yaklaşık 110 ml/kg'ın ancak yarısı fetal dolaşımda kalmaktadır (19). Bu bebeklerde, doğum sırasında kan hacmini azaltacak durumlar, kan basıncı dengesinin sağlanmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Umbilikal kordonun erken klemplenmesi ile hipovolemi ve buna bağlı hipotansiyon oluşabilmektedir (3,6). Prematüre bebeklerde geçiş dönemindeki sorunların bir göstergesi olan sistemik

hipotansiyon ile intraventriküler kanama (IVK), patent duktus arteriozus (PDA) ve nekrotizan enterokolit (NEK) arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (5,10,20). Yüksek hemoglobin (Hb) ile doğmanın IVK'yı azalttığı belirtilmiştir (5). Ancak, yaşamın ilk günü eritrosit kitlesinin/hacminin değerlendirilmesi için bakılan hematokrit (Hct) her zaman dolaşımdaki kan hacmi ile ilgili gerçeği yansıtmamaktadır (8). Çünkü plazma hacmini artıran veya azaltan etkenler toplam eritrosit kitlesi değişmese de Hct değerini değiştirmektedir. Umbilikal kordon klemplenmesinin 30 sn geciktirilmesi ile gestasyon yaşı 33 haftadan küçük prematürelerin daha yüksek kan hacmiyle doğdukları gösterilmiştir (8). Bu nedenle KKG yöntemini uygulayan birçok araştırmacı, Hct veya Hb değerleri anlamlı yüksek olmasa da, kordonu geç klemplenen bebeklerin erken yenidoğan döneminde hemodinamik uyumlarının daha iyi olduğunu ve bu bebeklerde IVK'nın daha az görüldüğünü belirtmişlerdir (10,14). Başlıca KKG çalışmalarını inceleyen meta-analizler ÇDDA bebeklerin yüksek kan hacmi ile doğmalarını sağlayan yöntemlerin doğum sonrası ilk 24 saatteki ekstra-uterin uyuma olumlu katkı sağladığını belirtmektedir (15).

Gestasyon yaşı 32 haftadan küçük olan olgularda yapılan, KKG yöntemi uygulanan 51 bebeğin hemodinamik özelliklerinin incelendiği yeni bir araştırmada, süperior vena kava kan akımınının KKG uygulanan grupta daha yüksek olduğu fakat orta serebral arter kan akım hızı ve süperior mezenterik arter kan akım hızında bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (21). Gestasyon yaşı 29 haftadan küçük olan olgularda yapılan ve KS yönteminin etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise, Hct düzeyi, sol ventrikülün end-diastolik boyutu, kardiyak output ve vena kava süperior akımı KS grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (22).

2.2. PREMATÜRE ANEMİSİ

Doğum ağırlığı 1 kg'nin altında ve/veya gebelik yaşı 29 haftanın altında olan prematüre bebeklerin neredeyse tamamı yaşamlarının ilk haftasında ES transfüzyon gereksinimi göstermektedirler (23). Ülkemizde her yıl doğan 1.3 milyon bebeğin yaklaşık %10'u düşük doğum ağırlıklıdır. Bu düşük doğum ağırlıklıların üçte ikisi

prematüredir ve bunların ne kadarının yoğun bakım gerektiren küçük prematüreler olduğu bilinmemektedir (24). Her hafta Amerika Birleşik Devletleri'nde 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 (25). Tüm dünyada pematüre bebekler için büyük bir sorun oluşturan bu durumun daha iyi anlaşılabilmesi için prematüre anemisini ayrıntılı gözden geçirmek gerekmektedir. Çünkü prematürelik ile ilişkili birçok fizyolojik ve fizyolojik olmayan faktörler prematüre anemisinden ve ES transfüzyon gereksinimlerinden sorumludur (26). Büyük ihtimalle bu duruma en büyük katkıyı sağlayan da iyatrojenik flebotomilerdir (27). Bu tez çalışmasında prematüre anemisini önlemek için geliştirilen KS yönteminin etkileri araştırılacağı için öncesinde prematüre anemisine yaklaşım incelenecektir.

2.2.1. Prematüre Anemisi Tanımı

Yenidoğan döneminde Hb ve Hct değerleri diğer yaş gruplarından daha yüksektir, ancak bu değerler yaşamın ilk haftasından itibaren azalmaya başlar ve bu azalma 6-12. haftalara kadar devam eder (Tablo 2.1). Bu azalmaya birden çok fizyolojik faktör etki etmektedir. Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerde Hb, genellikle doğum sonrası 8-12. haftalarda alt sınırı olan 9-11 g/dl'ye kadar düşer. Zamanında doğmuş bebekler Hb'deki bu düşüşü iyi tolere ederler. Bu durum tedavi gerektirmez ve 'yenidoğanın fizyolojik anemisi' olarak tanımlanır. Ancak, prematüre bebeklerde, Hb'deki düşme iyatrojenik flebotomi kayıpları olmasa bile çok daha hızlıdır. Ortaya çıkan anemi semptomatiktir ve çoğu zaman allojeneik ES transfüzyonu gerektirir. Bu nedenle 'prematüre anemisi' tanımı fizyolojik değil patolojik bir klinik durumu tanımlamaktadır (26,28). Gebelik yaşı küçüldükçe prematüre anemisinin derinliği artar ve belirtileri daha çok ortaya çıkmaya başlar. Hemoglobin sıklıkla 7–8 gr/dl'ye kadar düşer ve ortaya çıkan anemi normositik, normokromik hipoproliferatif bir anemidir. Prematüre anemisinin başlıca klinik belirti ve bulguları; taşikardi, takipne, apne, oksijen ihtiyacında artış, beslenme intoleransı, kilo alamama olarak sıralanabilir (28,29).

Strauss ve arkadaşları tarafından, Iowa Üniversitesi Çocuk Hastanesinde 2000-2005 yılları arasında izlenen doğum ağırlığı ≤1 kg'ın altındaki bebeklerde en az 1 transfüzyon alma oranının yıllara göre %77-91, aynı gereksinimin 1-1.5 kg doğan bebeklerde ise yıllara göre %35-54 arasında değiştiği saptanmıştır (30). Bu oranlar gebelik haftası azaldıkça, prematüre anemisinin daha çok tedavi gerektirdiğini açıkça göstermektedir.

Tablo 2.1. Gestasyonel 18.hafta ile postnatal 12. haftalar arasında normal eritrosit parametreleri (31).

Yaş	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)	MCV (μ^3)	Retikülosit (%)
Gestasyonel Haftalar				
18-20	11.5±0.8	36±3	134±8.8	-
21-22	12.3±0.9	39±3	130±6.2	-
23-25	12.4±0.8	39±2	126±6.2	-
26-27	19±2.5	62±8	132±14.4	9.6±3.2
28-29	19.3±1.8	60±7	131±13.5	7.5±2.5
30-31	19.1±2.2	60±8	127±12.7	5.8±2
32-33	18.5±2	60±8	123±15.7	5±1.9
34-35	19.6±2.1	61±7	122±10	3.9±1.6
36-37	19.2±1.7	64±7	121±12.5	4.2±1.8
38-39	19.3±2.2	61±7	119±9.4	3.2±1.4
Postnatal (günler)				
1	19±2.2	61±7	119±9.4	3.2±1.4
2	19±1.9	60±6	115±7	3.2±1.3
3	18.7±3.4	62±9	116±5.3	2.8±1.7
4	18.6±2.1	57±8	114±7.5	1.8±1.1
5	17.6±1.1	57.7±7	114±8.9	1.2±0.2
6	17.4±2.2	54±7	113±10	0.6±0.2
7	17.9±2.5	56±9	118±11.2	0.5±0.4
Postnatal (haftalar)				
1-2	17.3±2.3	54±8	112±19	0.5±0.3
2-3	15.6±2.6	46±7	111±8.2	0.8±0.6
3-4	14.2±2.1	43±6	105±7.5	0.6±0.3
4-5	12.7±1.6	36±5	101±8.1	0.9±0.8
5-6	11.9±1.5	36±6	102±10.2	1±0.7
6-7	12±1.5	36±5	105±12	1.2±0.7
7-8	11.1±1.1	33±4	100±13	1.5±0.7
8-9	10.7±0.9	31±3	93±12	1.8±1
9-10	11.4±0.9	34±2	91±7.7	1.2±0.6
10-11	11.4±0.9	34±2	91±7.7	1.2±0.7
11-12	11.9	37	86.8	0.9

2.2.2. Prematüre Anemisi Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler

2.2.2.1. Fizyolojik Faktörler

2.2.2.1.1. 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 birçok çalışma yapılmış ve eritrositler ^{51}Cr ile işaretlenerek yarı ömürlerine bakılmıştır (Tablo 2.2). Bu çalışmalarda gebelik haftası küçüldükçe eritrosit yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir (31,32).

Tablo 2.2. ^{51}Cr ile işaretlenmiş eritrositlerin yarı ömürlerini içeren çalışmalar Person ve ark'dan alınmıştır (33).

Yazarlar	Olgu Sayıları	Günler	Ortalama gün sayısı
Zamanında doğan bebekler			
Hollingsworth	6	12-23	18.2
Giblett	10	-	20
Fanconi ve Sjölin	10	17-25	22.8
Vest	8	20-27	23.5
Gilardi ve Miescher	3	21-26	23.5
Kaplan ve Hsu	14	21-35	26.8
Toplam	51	13-35	23.3
Zamanından önce doğan bebekler			
Fanconi ve Sjölin	6	10-18	15.8
Kaplan ve Hsu	11	9-26	17.8
Vest	7	15-19	16
Gilardi ve Miescher	7	15-19	16.1
Toplam	31	9-26	16.6

2.2.2.1.2. Hemoglobin yapısı

Fetal hayatta daha fazla oksijen ilgisi olan ve yarı ömrü daha kısa olan Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) hakimdir. Embriyonik, fetal ve erişkin dönemdeki Hb tipleri Tablo 2.3'de

görülmektedir. Zamanında doğan bebeklerin dolaşımındaki eritrositlerin %70-80'i Hb F iken, prematürelerde bu oran %97'dir. Hb F'in oksijene ilgisinin fazla olması nedeniyle doku düzeyinde relatif hipoksi oluşmaktadır. Ancak bu hipoksik ortamda yeterince eritropoietin (EPO) yanıtı oluşmamaktadır. Çünkü EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişi henüz tamamlanmamıştır ve hepatik oksijen algılayıcılarının yanıtı az ve geç olmaktadır (16,31,34).

Prematüre yenidoğanlarda eritroid öncülleri yeterli sayıdadır. Öncül hücrelerin in-vitro 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 oluştuğu düşünülmektedir (31,35). Yenidoğan immatüritesi arttıkça anemiye EPO yanıtı da azalmaktadır. Ayrıca EPO'ya in-vivo duyarsızlık olabileceği de öne sürülmektedir (31,34,36).

2.2.2.1.3. Endojen eritropoietin eksikliği

Eritroproietin ilk olarak 1972 yılında tanımlanan ve daha sonra 7. kromozomun uzun kolunda geni (7q21-22) izole edilen, 165 aminoasitten oluşan, 30400 Dalton ağırlığında bir glikopeptitdir. EPO, eritroid seri öncül hücre yüzeylerinde özgül reseptörlerine bağlanarak, eritroid serinin klonal olgunlaşması ve farklılaşmasını uyarır. Eritroid seri öncül hücreleri matürasyon sırasına göre üç tiptir. Bunlar; primitif burst forming unit erytroid (BFU-E), olgun BFU-E ve colony forming unit-erytroid (CFU-E) olarak tanımlanır. BFU-E hızlı çoğalma kapasitesine sahiptir ve EPO ile diğer hematopoetik büyüme faktörlerine (IL-3, GM-CSF) duyarlılığı çok fazladır. BFU-E olgunlaştıkça proliferasyon kapasitesi azalır. CFU-E'nin ise proliferasyon kapasitesi yüksek değildir, EPO'ya mutlak gereksinim duyar ve bir iki bölünmeden sonra CFU-E'den pimitif eritrositler oluşur (34,37).

Fetal hayatta karaciğerde üretilen EPO son trimesterde böbrek interstisyumunda üretilmeye başlar. Koyunlarda yapılan çalışmalarda EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişinin yavaş olduğu, gebeliğin üçüncü ayından itibaren

başlayıp, doğumu takiben 6 hafta süresince devam ettiği gösterilmiştir. Yenidoğan döneminde bu henüz tam gerçekleşmemiştir ve karaciğer az miktarda (erişkinin %10'u kadar) EPO üretmeye devam eder (31,34,38).

Yirminci gestasyon haftasında fetal karaciğerde çok miktarda EPO m-RNA'sının gösterilmesi ve bilateral renal agenezi ile doğanlarda doğumda anemi olmaması, insanda EPO sentez yerinin karaciğerden böbreğe geçiş yaptığını doğrulamaktadır (30,31). Karaciğerin hipoksiye duyarlılığı azdır, aynı düzeyde hipoksiye daha uzun maruz kalarak böbreğin sentezlediğinin ancak %10'u kadar EPO sentezlediği gösterilmiştir (34,37,39).

Fetüste, plasentadan gelen oksijenlenmiş kan umbilikal ven ve sonra duktus venosus aracılığı ile karaciğere uğramadan kalbe ulaşmaktadır. Bu nedenle karaciğer göreceli olarak hipoksik ortama maruz kalmakta ve hepatik oksijen algılayıcıları EPO üretimi yönünde uyarılmaktadır. Üçüncü trimesterin son dönemlerinde duktus venosus incelir ve karaciğere daha çok oksijenlenmiş kan gelir. Duktus venosusun kasılması EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişiyle eş zamanlıdır. Doğumdan sonra ise duktus venosus kapanır, böbreklere gelen oksijenlenmiş kan miktarı artar (34,38). Böbrekteki oksijen algılayıcıları hipoksiye çok daha fazla duyarlıdır. İntrauterin yaşamda oksijen algılayıcılarının böbrekte olmayışı, fetüsü 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 (31,32).

Tablo 2.3. Embriyonik, fetal ve erişkin dönemde görülen hemoglobinler.

Hemoglobin tipi	Tetramerik yapı	Erişkin	Yenidoğan
Embriyonik			
Gower 1	2 zeta, 2 epsilon	0	0
Gower 2	2 alfa, 2 epsilon	0	0
Portland	2 zeta, 2 gama	0	0
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

2.2.2.1.4. Hızlı büyümeye yetersiz yanıt

Ayrıca 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 (26).

2.2.2.1.5. Demir depolarının azlığı

Genellikle intrauterin hayatın üçüncü trimesterini yaşayamadan doğan ÇDDA'lı bebekler eritropoez için gerekli demirin anneden geçmesinden ve yeterince depolanmasından mahrum kalmaktadırlar (26).

2.2.2.2. Patolojik Faktörler

2.2.2.2.1. Flebotomiler

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli izlenen, özel bakım gerektiren prematüre ve ÇDDA'lı bebeklerden yaşamın ilk haftalarında laboratuvar testleri için sık veya fazla miktarda kan alınması bu bebeklerde anemiye yol açmaktadır. Prematürelerde 1 ml kan total kan hacminin %1'ini oluşturmaktadır. Doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan bebeklerden 8-10 ml kan alınması, total vücut kan hacminin %8-10'unun kaybı anlamına gelmektedir (29).

2.2.2.2.2. Sepsisten kaynaklanan oksidatif hemoliz

Tüm dünyada yenidoğan bebeklerde enfeksiyon hastalıkları en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Yaşamın ilk üç gününde sepsis riski doğum ağırlığı 2500 g'ın üzerindekilere göre, 1500-2000 g olanlarda 3 kat, 1500 g'ın altında olanlarda 7 kat ve 1000 g'ın altında olanlarda ise 26 kat fazladır (24). Gelişmiş ülkelerde yenidoğan servislerine yatırılan 34 haftalık prematüre bebeklerin %2'sinde, 30 haftalık olanların ise %10'unda hastane kaynaklı enfeksiyonlar gelişmektedir (24). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyon hızları ülkeler arasında binde 6,9 ile 29.8

arasında farklılık göstermektedir (40). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Temmuz 2011 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında yapılan 352 olgunun incelendiği Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında, hastane enfeksiyon hızı binde 11,5 saptanmıştır. Ayrıca, gebelik yaşı <32 hafta ve doğum ağırlığı <1500 g olan yenidoğanlarda hastane enfeksiyon oranı belirgin yüksek bulunmuştur (40).

Prematüre bebeklerde hastane enfeksiyon riskini artıran başlıca etkenler, bağışıklık sistemlerinin ve vücut bariyerlerinin yeterince oluşmaması, uzun hastane yatışı, santral kateter, entübasyon gibi invazif işlemlerin daha sık kullanılması olarak sayılabilir (40).

Sepsiste hücre düzeyinde oksidatif hasar 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 vermesi önleyen hücrelerdir (41,42). Eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerinin, erişkinlere göre çocuklarda ve kadınlara göre erkeklerde daha düşük olduğu bildirilmiştir (41,42). Özellikle ÇDDA'lı prematürelerde eritrosit içi glutatyon peroksidaz, katalaz, ve süperoksit dismutaz enzim aktivitelerinin yetersiz olması, eritrosit membranlarının zamanında doğan bebeklere göre daha az stabil olması, antioksidan etkisi olan vitamin E düzeylerinin düşük olması gibi nedenler oksidatif hasara bağlı anemi riskini arttırmaktadır (32,41).

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 (43).

Sepsis atakları sırasında akut faz reaktanlarının takibi ve tekrarlayan kan kültürleri alınması ile flebotomi kayıpları artarak anemiye katkı sağlaması da laboratuvar örneklemelerinde mikro metodları kullanmayan ünitelerde dikkate alınmalıdır.

2.2.2.2.3. Yetersiz protein, vitamin, eser element ve kalori alımı

Yeterli Hb sentezi için uygun protein ve demir başta olmak üzere diğer eser elementler, vitaminler (B_{12}, Folat, vitamin E gibi) ve uygun kalorinin alınması 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 optimal 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 agresif beslenme stratejisi içinde verilmesi gerekmektedir (26,28,32).

2.2.3. Prematüre Anemisine Yaklaşım

2.2.3.1. Prematüre Anemisini 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 (7). Allojenik ES transfüzyonları esas tedavi yöntemi olsa da doğum sırasında plasenta ve umbilikal korddan toplanan kandan elde edilen otolog ES'lerin prematüre anemisinde kullanımı ile ilgili de çalışmalar mevcuttur (32).

2.2.3.1.1. Allojenik Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonları

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık %50'si yaşamlarının ilk iki haftasında, %80'i ise hastanede yatış süresince en az bir kez allojenik ES transfüzyonu almaktadır (2,7). Amerika Iowa Üniversitesi'nde 2000-2005 yılları arasında yapılan, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ES gereksiniminin incelendiği çalışmada, her bir bebeğin ortalama 5,4 transfüzyon aldığı, 1001-1500 gr arasında doğanlarda ise her bir bebeğin ortalama 1,1 transfüzyon aldığı gösterilmiştir (28). Tüm popülasyon göz önüne alındığında yenidoğanlar en fazla kan transfüzyonu uygulanan gruptur (32).

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 2/3'ünü, hematokrit yükseltmek için yapılanlar ise 1/3'ünü oluşturur (31,44). Özellikle respiratuvar distres sendromu (RDS), kalp yetmezliği, büyüme geriliği, preoperatif ve postoperatif bakım nedeniyle hematokriti %30-40'ın üzerinde tutacak şekilde kan transfüzyonu yapılmaktadır (31,41,44). 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 Hb düşüklüğüne bağlı dokulara bırakılan oksijen miktarındaki yetersizlik olduğunu ölçerek göstermek gerekir. Ancak günlük pratikte bu ölçümü yapabilen bir test kullanılmamakta, sadece Hb değeri ölçülmektedir. Bu nedenle birçok transfüzyon, geçerli kanıtlara dayandırılmaksızın klinik deneyimlere ve bireysel hekim kararlarına göre farklı şekillerde uygulanmaktadır (29,45,46). Bu konuda evrensel bir fikir birliği olmamasının diğer nedenleri de; perinatal dönemdeki eritropoez ile ilgili bilgilerin sınırlı olması, bebeklerin anemiye fizyolojik ve adaptif cevabının tam anlaşılamamış olması ve birbirine zıt ve tartışmalı transfüzyon ilkelerinin değişik çalışmalar ve uzman görüşleri ile belirtilmesi olarak sıralanabilir (28). Ancak getirdiği riskler dikkate alınarak son zamanlarda özellikle prematüreler için daha kısıtlayıcı allojenik trasfüzyon kriterleri uygulanmaya başlanmıştır (Tablo 2.4) (29).

Tablo 2.4. Prematüre yenidoğanlarda ES transfüzyon endikasyonları - Aher ve ark.'dan modifiye edilmiştir (23).

Hemoglobin (g/dl)	Mekanik ventilasyon veya anemi belirtileri	Eritrosit hacmi
11 veya < 11	Ilımlı veya belirgin mekanik ventilasyon gereksinimi (MAP >8 cmH_2O ve FiO_2 >0.4)	15 cc/kg, 2-4 saat
10 veya < 10	Minimal mekanik ventilasyon gereksinimi (CPAP > 6 cmH_2O 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 g/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

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde kısıtlı ve liberal allojenik ES transfüzyonunun etkilerini karşılaştıran iki büyük randomize kontrollü çalışma (Iowa ve PINT) mevcuttur (47,48). Bu iki çalışmanın karakteristik özellikleri Tablo 2.5'de belirtilmiştir. Her iki çalışmada transfüzyon algoritması solunum destek ve oksijen gereksinimleri ile Hb ve Hct arasında bağlantıya dayanılarak oluşturulmuştur. Tablo 2.6'da Hb düzeyleri gösterilmektedir (7).

Iowa çalışmasındaki liberal transfüzyon grubunda transfüzyon için endikasyon kabul edilen Hb düzeyi PINT çalışmasından yüksektir ve PINT çalışmasındaki liberal ile kısıtlı tedavi yaklaşımları arasındaki Hb farkı yalnızca 1 g/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 maruziyeti açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, kranial ultrasonografi ile kısıtlı endikasyon grubunda daha fazla parankimal IVK veya periventriküler lökomalazi (PVL) tespit edilmiştir. PINT çalışmasında ise primer olarak karşılaştırılan ölüm, ROP, BPD ve beyin zedelenmesi (ventrikülomegali, PVL, intraparankimal ekodansiteler) gibi sonuçlar açısından liberal ve kısıtlı endikasyon grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (47,48).

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 Hb'nin apneyi azalttığını gösterse de PINT çalışmasında bu gösterilmemiştir (7,28,47,48). Literatürde kısıtlı ve liberal ES tedavilerinin uzun dönem sonuçlarını veren tek çalışma olan PINT-sonuçlar çalışmasına göre; ölüm, belirgin gelişimsel gerilik (Bayley MDI <2 SD, serebral palsi veya körlük veya sağırlık) veya her ikisinde anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak post-hoc analizinde Bayley MDI <1 SD olan hastaların kısıtlı endikasyon grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (28, 49).

Tablo 2.5. Iowa ve PINT çalışmalarının karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Iowa	PINT
Merkez	Tek merkez	Çok merkezli
Primer amaç	Transfüzyon sayısı	Ölüm veya BPD, beyin hasarı ve ROP
Hb değerleri	Yüksek düzey: 15.3 g/dl Düşük düzey: 7.3 g/dl	Yüksek düzey: 13.5 g/dl Düşük düzey: 7.7
Doğum ağırlığı	500-1300 g	< 1000 g
Ana sonuç	Post-hoc sonuçlarda farklılık var	Primer sonuçlarda fark yok

Tablo 2.6. Kısıtlı ve Liberal Hb düzeyleri.

	Iowa		PINT	
	Kısıtlı	**Liberal**	**Kısıtlı**	**Liberal**
Hb (g/dl)				
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	

Allojenik ES'larının özelliklerine baktığımızda, ÇDDA'lı prematüre bebeklere verilen ES transfüzyonlarının büyük çoğunluğunun %60-70 hematokrite sahip ve koruyucu solüsyon ile depolanmış oldukları görülmektedir. Allojenik ES'lar çoğunlukla 10-20 ml/kg hacminde, yani küçük hacimli ve 2-4 saatte yayılarak uygulanmaktadır. Bu ES'ları modern koruyucu solüsyonlar olan AS-1, AS-3, AS-5 ile 42 gün, eski koruyucu solüsyonlardan olan CPDA (Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin) ile 35 gün boyunca kullanılabilmektedir. Küçük hacimle yapılan transfüzyonlarda yeni ve eski koruyucuların birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir (28). Ekstrasellüler sıvı miktarı çok az olduğu için ES'ları düşük hacimlerde yavaş transfüze edilmelidir. Antikoagülan ve koruyucu solüsyonların prematüre bebeklerin çoğu için görünen bir zararı yoktur. Çoğu merkez eskiden yalnızca taze ES (<7 gün) kullanırken, günümüzde 42 gün saklanabilen ES'larından küçük hacimlerde torbalara ayrılmış olanlar tercih edilmekte ve çoklu donör maruziyeti bu şekilde azaltılmaktadır. Ayrıca, uzun süre saklanabilen ES'larının büyük hacimli (>25 ml/kg)

ve hızlı transfüzyonları, yüksek potasyumlu plazmaya, eritrositlerin içinde azalan 2,3-DPG, mannitol ve adenine ve artmış deforme eritrositlere yol açabilmektedir (28,50). Sonuç olarak, ES'lerin bağışlandıktan sonra 42 gün saklanması etkinlik ve güvenilirlik bakımlarından özellikle 10-20 ml/kg gibi küçük hacimle transfüzyonlarda sorun oluşturmamaktadır (28). Ünitemizde tek donörden alınan ve 4 eşit pediatrik poşete bölünen, SAG-M (Saline, Adenine, Glukoz ve Mannitol) içermeyen ve 35 gün saklanabilen ES'ları transfüzyon uygulamasından hemen önce ışınlanarak kullanılmaktadır.

Son zamanlarda, ÇDDA'lı bebeklerde ES transfüzyonları ile NEK ilişkisi gündeme gelmiştir. Prematüre anemisi, ES transfüzyonu ve NEK ilişkisini araştıran Singh ve arkadaşlarının çalışmasında; düşük Hct düzeylerinin NEK riskini artırdığı, 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 (51). Demirel ve arkadaşlarının çalışmasında ise, transfüzyonun NEK için bir risk faktörü olduğu ancak bu durumun multifaktöriyel olduğu gösterilmiştir (52). Öncesinde var olan anemi, transfüzyon ile olan reperfüzyon hasarı, eritrositlerdeki hemoglobinin yapısı ve uyarılan immün sistem transfüzyon ilişkili NEK için muhtemel mekanizmalar olarak belirtilmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerde özellikle geç dönemde yapılan transfüzyonlarda transfüzyon sonrası NEK açısından yakın takip önerilmektedir (53).

Yine son zamanlarda, prematüre retinopatisi ile ES transfüzyon ilişkisi bildirilmeye başlanmıştır. Transfüzyonla artış gösteren transferrine bağlı olmayan plazma demiri ve erişkin hemoglobinin oksijene düşük afinitesi prematüre retinopatisi etyopatogenezinde suçlanmaktadır (54). Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Allojenik kan transfüzyonlarının komplikasyonlarını immünolojik ve immünolojik olmayan (enfeksiyöz) şeklinde iki başlıkta sınıflandırabiliriz (32).

İmmünolojik komplikasyonlar: İmmün reaksiyonların çoğu transfüzyonla verilen eritrositler, lökositler, trombositler veya plazma proteinlerinde var olan yabancı alloantijenlerin antikor oluşumunu uyarması ile gelişmektedir. Oluşan

aloimmünizasyon, daha sonra bu antijenleri içeren eritrositler ile transfüzyon yapıldığında immünolojik reaksiyonlara yol açar. 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 anaflaktik reaksiyonlar ve immün yetmezlikli alıcılarda verilen lenfositlerin engrafmanı ile gelişen graft-versus-host hastalığı (GVHH) olarak sayılabilir (55,56). Bu komplikasyonlar yenidoğanlarda ve özellikle prematüre bebeklerde nadir görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 32 hafta altı 8 prematüre bebekte allojenik kan transfüzyonundan sonra hemoglobinüri ve/veya ciddi sarılıkla seyreden hemolitik reaksiyon bildirilmiştir (57). Ayrıca eritroblastozis fetalis nedeni ile intrauterin transfüzyon alan ya da intrauterin transfüzyon öyküsü olmadan postnatal dönemde hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılan ve sonrasında GVHH gelişen birkaç yenidoğan olguda bildirilmiştir (58).

İmmünolojik olmayan komplikasyonlar: Kan ürünlerinin fiziksel veya kimyasal özellikleri, ürünlerde sitokinlerin varlığı ve enfeksiyöz ajanlarla bulaşma sonucu gelişmektedir. Ayrıca sıvı yüklenmesi, hipotermi, elektrolit ve asit-baz dengesizliği, demir yüklenmesi, serbest oksijen radikallerine bağlı hasar gibi yan etkilerle de sık karşılaşılmaktadır (31,56).

Kan iyi bir besi yeri olduğundan enfeksiyonların taşınması için uygun bir ortam sağlar ve herhangi bir patojen kan ile rahatlıkla bulaşabilir. Virüsler başta olmak üzere bakteriler, parazitler, riketsiya ve az da olsa mantarlar transfüzyonla bulaşırlar (32,46). Tüm tarama testlerine karşın kan ve kan ürünleri ile virüs bulaşma riski günümüzde az da olsa devam etmektedir (Tablo 2.7) (59,60). Transfüzyonla başlıca Hepatit B, C ve HIV virüsleri bulaşırken, daha az sıklıkla ise CMV, EBV, Parvovirüs B19, Human T hücre lenfotropik virüsü bulaşabilir. Bakteriyel ajanlar daha çok dışardan bulaşırlar, gram pozitif bakteriler negatiflere oranla sık olsa da gram negatiflerin bulaşması ile oluşan enfeksiyonlar daha ciddi seyreder. En sık, stafilokok ve streptokoklar, gram negatiflerden ise E. coli, serratia, enterobakter ve yersinia türleri görülür (60,61).

Tablo 2.7. Tarama testleri negatif kan ürünlerinden enfeksiyon bulaşma riskleri-Tokan R'den alınmıştır (59).

Etken	Risk
HIV-1	1/ 2.135.000
HIV-2	0
HCV	1/ 1.935.000
HBV	1/ 205-488.000

Özet olarak ES'ler prematüre anemisi tedavisinde halen anahtar tedavi şeklidir. Ancak hangi endikasyonlar ile hangi Hb ve/veya Hct eşik değerinde verilmesi gerektiği, ayrıca kısa ve uzun dönem sonuçları ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Ayrıca, bu tedavinin immünolojik ve enfeksiyöz komplikasyonlarının önemi halen devam etmektedir. Bu nedenlerle, prematüre anemisini tedavi etmek yerine önleyici yaklaşımlar ile engellemek son zamanlarda daha fazla gündeme gelmiştir.

2.2.3.1.2. Otolog Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonları (Kord kanının toplanması, saklanması ve transfüzyonu)

Kordon kanı toplanması ve saklanması konusundaki gelişmeler bu kandan ES süspansiyonu elde edilmesini ve prematüre anemisinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (62,63). Araştırmalarda kordon kanının toplanmasında ve kullanılmasında bazı dezavantajlar saptanmıştır. Bu dezavantajlardan biri toplama esnasında yüksek oranda bakteriyel bulaşma olmasıdır (64,65). Kordon kanının açık sistem ile toplanmasının bakteriyel bulaşmayı artırdığının tespitinden ve kordon kanının kök hücre kaynağı olarak kullanılmaya başlamasından sonra kordon kanı toplama yöntemi geliştirilmiş ve kapalı bir sistemde, standart kurallar uygulanarak yapılmaya başlanmıştır. Bu kurallar bakteriyel bulaşma oranını %10'dan yaklaşık %1.8'e düşürmüştür (32). Diğer bir olumsuz yön ise birçok yazar tarafından da bildirilen kordon kanının toplandıktan sonra 1-14. günler arasında kullanılması gerekliliğidir (62,66). Birçok çalışmada ÇDDA'lı prematürelerde daha çok 14. gün ve sonrasında

kan transfüzyonu gereksinimi olduğu bildirilmektedir (32,62,66). Bu nedenle elde edilen kordon kanının uzun süre dayanıklılığını sağlamak için kapalı toplama sistemleri, uygun koşullarda eritrositlerde ayrıştırma, uygun saklama solüsyonlarının (CPD, SAG-M) geliştirilmesi ve uygun şartlarda saklanması gerekmektedir (65).

Yukarıda bahsedilen sınırlılıklara rağmen, otolog kan transfüzyonlarının birçok avantajı vardır (32). Otolog kan transfüzyonlarında; alloimmünizasyon riski yoktur, febril ve alerjik reaksiyonlar görülmez, GVHH gelişmez, ayrıca kan grubu tayini, çapraz karşılaştırma, tarama testleri, filtreleme ve ışınlama gerekmemektedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Mart 2008 ile Eylül 2009 tarihleri arasında Altaş ve arkadaşları tarafından yapılan ÇDDA'lı prematürelerde otolog kordon kanı transfüzyonunun etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmada, otolog kordon kanı kullanımının vakaların transfüzyon gereksinimini tamamen karşılamadığı ancak allojenik transfüzyonu %21 azalttığı belirtilmiştir. Çalışma süresince otolog transfüzyona bağlı herhangi bir komplikasyon görülmediği belirtilmiştir (32). Ancak, otolog transfüzyon için kordon kanı toplanmasının deneyimli bir ekip gerektirmesi, sıklıkla yetersiz hacim toplanması nedeniyle ÇDDA'ların transfüzyon gereksinimini karşılayamaması, işlem sırasında bakteriyel bulaşma riski olması (%0.9-1.2), kullanılmadığında maliyetin yüksek olması gibi kısıtlayıcı yönleri de tespit edilmiştir. Aynı zamanda otolog transfüzyon alan vakaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirileceği çalışmalara da ihtiyaç vardır (30,32).

2.2.3.2. Prematüre Anemisini Engelleyici Yaklaşımlar

Prematüre anemisini engelleyici yaklaşımların temeli bu bebeklerin yüksek Hb düzeyi ile doğmalarını sağlamak ve ekstrauterin yaşamda kan kayıplarını azaltarak Hb düzeylerini yüksek tutmaktır. Böylece transfüzyon ihtiyaçlarını azaltmak veya engellemek planlanmaktadır (7).

2.2.3.2.1. Flebotomi kayıplarını azaltmak

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan durumu stabil olmayan kritik hasta prematüre bebeklerde ortalama 0,8-3,6 ml/kg/gün kan laboratuvar testleri için kullanılmaktadır (27,28).

Flebotomi kayıplarını engelleme stratejileri; mikro örnekleme yapılması, ilk örneklemler için kord kanının kullanımı, santral kateterlerin olabildiğince erken çekilmesi, laboratuvar çalışmalarının yalnızca gerekli hallerde yapılması, flebotomi kayıplarının dikkatlice kaydedilmesi ve az kan örneği ile çalışılan laboratuvar cihazlarının kullanımı olarak sayılabilir (39).

Özellikle hasta başı veya 'point of care' (POC) monitörlerinin kullanımı ile 1000 g altı bebeklerde ES transfüzyonlarının %43 azaltılabildiği belirtilmektedir (67). Umbilikal arter kateterinin içindeki algılayıcıların kullanılması ile kan örneği almadan kan gazı, Hct ve sınırlı sayıda elektrolitin tespit edilmesi ile de transfüzyon oranının azaltıldığı gösterilmiştir (68). Bu tip yaklaşımların günümüzde standart olmasa da yararlı olduğu ve önerilebileceği bilinmektedir (7).

2.2.3.2.2. Rekombinant eritropoetin tedavisi

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde EPO kullanımı postnatal 2-14. günlerde 'erken' ve postnatal 2-3. haftada 'geç' tedavi olarak iki şekilde uygulanmıştır (7). Ohls ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, 1250 g altı prematüre bebeklere erken dönemde EPO verilmesinin transfüzyon ihtiyacını azaltmadığı belirtilmiştir (69). Yirmi üç çalışmanın incelendiği iki meta-analizde ise transfüzyon hacminde çok küçük bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (70,71). EPO'nun hemotopoetik etkilerinin yanında vasküler büyümeye etkileri de vardır. İlk olarak retrospektif çalışmalarda EPO kullanımının ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, EPO'nun gelişmekte olan insan gözü üzerinde etkileri gösterilmiştir (72). EPO'nun ROP insidansını artırdığına dair randomize kontrollü bir çalışma olmasa da, 2006'da yayınlanan meta-

analizde yaşamın ilk haftasında uygulanan EPO'nun ağır ROP insidansını artırdığı belirtilmiştir (70,71). Prematüre retinopatisi ve EPO ile neden sonuç ilişkisini gösterebilecek geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (39,73).

Eritropoetinin nöroprotektif etkisi de ilk olarak hayvan çalışmalarında gösterilmiş, ardından yüksek serum EPO konsantrasyonuna sahip ÇDDA'lı bebeklerin düzeltilmiş 18-22. aylık kontrollerde düşük olanlara göre daha iyi MDI skorları saptanmıştır (32,39,74). Sonuç olarak, EPO nöroprotektif etki gösterse de erken veya geç tedavide transfüzyon ihtiyacını belirgin olarak azaltmamakta ve ciddi ROP insidansını arttırmaktadır. Bu nedenle, prematüre anemisini önlemede rutin kullanımı önerilmemektedir (7).

2.2.3.2.3. Plasental transfüzyonu artırıcı yöntemler

Doğum sırasında bebeğin doğumu ile umbilikal kord klemplenmesine kadar geçen sürede kanın plasentadan bebeğe transferi 'plasental transfüzyon' olarak tanımlanmaktadır (15). Prematüre anemisini önlemede plasental transfüzyonu artırıcı, KKG ve KS olmak üzere iki yöntem mevcuttur. Hosono ve arkadaşlarının 54 ÇDDA'lı prematüre bebek üzerinde yaptığı çalışmada, 15 g/dl'nin üzerinde Hb ile doğan olguların, belirgin daha az ES transfüzyonuna ihtiyaç duydukları belirtilmiş ve yüksek Hb ile doğmanın bu grupta mortaliteyi ve ağır IVK'yı azalttığı gösterilmiştir (5). Bu nedenlerle, prematüre anemisini önlemek ve prematüre bebeklerin doğum sonrası adaptasyon sürecine olumlu katkı sağlamak için, plasental transfüzyonu artırıcı yöntemler günümüzde çok önem kazanmıştır.

2.2.3.2.3.1. Kord Klemplenmesinin Geciktirilmesi

Doğum sonrası KKG ile transfüzyon hacimleri çok farklılık göstermesine ve birçok çalışmada anlamlı yüksek Hb değerleri elde edilmemesine rağmen prematüre bebeklere plasental transfüzyon için KKG yönteminin uygulanması önerilmektedir (7,8,9,10,15). Mercer ve arkadaşları, KKG yönteminin 24-32 hafta arası prematüre

bebeklerde anlamlı bir Hb veya Hct farkı oluşturmasa da, uygulanabilir olduğunu, erken dönemde kan basıncında düzelme sağladığı ve ileri dönemde IVK ve geç başlangıçlı sepsisten koruyucu olduğunu belirtmişlerdir (9,10). Aladangaly ve arkadaşlarının çalışmasında, vajinal doğumlarda 30 sn KKG ile kontrol grubuna göre ortalama kan hacminde belirgin artış saptanmasına karşın sezaryan doğumlarda belirgin fark elde edilememiştir (8). Plsental transfüzyonu artırıcı yöntemler ile ilgili 2012 yılında yayınlanan Cochrane meta-analize göre, 30-120 sn KKG'nin uygulandığı prematürelerin erken kord klemplenmesi uygulananlara göre daha az transfüzyon ihtiyacı olduğu, dolaşımsal stabilitelerinin daha iyi olduğu, IVK ve NEK riskinin azaldığı belirtilmiştir. Bu meta-analizde 15 çalışmadan 738 prematüre bebek değerlendirilmiş olsa da 1000 gr altı bebek sayısı azdır ve KKG'nin uzun dönem etkileri ile ilgili çalışmalar son derece yetersizdir (7,15). KKG'nin uzun dönem etkileri ile ilgili Mercer ve arkadaşlarının çalışmasında, düzeltilmiş 7 aylık olan 32 haftalıktan küçük doğan prematüre bebeklerin, KKG uygulanması ile erkek vakaların Bayley PDI skorlarında belirgin artış saptanmış, fakat aynı sonuçlara kız vakalarda ulaşılamadığı belirtilmiştir (75). Bu sonuçların ışığında, gelişmekte olan, kısıtlı kaynaklara sahip ülkelerdeki terme yakın prematüre bebekler için KKG kuvvetle önerilmektedir (7,76). Ancak, acil durumlarda, özellikle ÇDDA'lı prematüre bebeklerde, KKG ile kaybedilen zamanın resüsitasyonda gecikmeye ve hipotermiye yol açabileceği tartışmaları halen devam etmektedir (12,77).

2.2.3.2.3.2. Umbilikal Kordon Sıvazlanması

Doğum sırasında, umbilikal kord içindeki kanın sıvazlanarak plasental uçtan bebeğe doğru gönderilmesidir. Bu prosedür ile plasentadan bebeğe daha fazla kanın geçmesi ve yenidoğanların daha yüksek Hb ile doğmaları amaçlanır. KKG'den farklı olarak KS daha az zaman almaktadır. İlk kez 1941 yılında Beck tarafından gündeme getirilmiştir (78). Term ve terme yakın doğan prematüre bebeklerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada güvenli ve etkin olduğu gösterilmiş, 6 haftalık çalışma süresince Hb ve demir düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır (79).

Hosono ve arkadaşları, gebelik yaşı <29 hafta olan prematüre bebekleri doğumda plasenta seviyesinin altında veya plasenta hizasında tutarak, yaklaşık 20 cm'lik umbilikal kord kısmını kuvvetlice 2-3 kere sıvazlayarak (10 cm/sn hızında) plasental transfüzyon uygulamışlardır. Doğumda Hb değerleri KS grubunda anlamlı yüksek (ortalama 16.5 vs 14.1 g/dl) saptanmıştır. Yine bu çalışmada, yaşamın ilk 4 haftasında ES transfüzyon gereksinimi hiç olmayan olguların KS grubunda belirgin olarak daha fazla olduğu ve bu olguların postnatal ≤3 haftalık dönemlerinde ES transfüzyon sayılarının anlamlı düşük (ortalama 0.7 ve 2.5) olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak KS yönteminin KKG'ye alternatif olarak güvenli ve etkin olduğunu göstermişlerdir (12). Hosono ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında ise, aynı olguların yaşamlarının ilk 120 saatindeki kan basınçları ve idrar çıkarımları değerlendirilmiş ve yaşamın ilk 12 saatindeki kan basıncı ve ilk 72 saatindeki idrar çıkarımı KS grubunda belirgin daha iyi saptanmıştır (80).

Rabe ve arkadaşları tarafından gebelik yaşı <33 hafta olan prematürelerde yapılan çalışmada, KS ile KKG karşılaştırılmış ve doğum sonrası ilk saatte alınan Hct'ler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (ortalama %52 ve 51). Bu çalışmada uygulanan KS yöntemi, umbilikal kordun yaklaşık üçte ikilik kısmını 4 kez kuvvetlice sıvazlamak olarak belirlenmiştir. Böylece 30-40 ml kanın plasentadan bebeğe transfüze edildiği düşünülmüş ve toplam sıvazlama prosedürünün 10-12 sn'de tamamlandığı belirtilmiştir. ES transfüzyon gereksinimi olan olgu sayısı ve ilk 42 gün ES transfüzyon sayıları bakımından KS ve KKG yöntemleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (16).

Sonuç olarak, ÇDDA prematürelere KS yöntemi uygulanarak yapılan çalışmalar çok az sayıdadır ve uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. Aynı zamanda, KS uygulanan çalışmalar arasında yöntem konusunda bir standardizasyon bulunmamaktadır (816.

3. HASTALAR ve METOD

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ) ve AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, doğum salonunda Nisan 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 15.04.2011 ile 15.02.2012 tarihleri arasında C/S ya da normal vajinal yol ile doğan ve YDYBÜ'ne yatırılan;

- Gebelik yaşı ≤32 hafta ve doğum ağırlığı ≤1500 g olan,
- Annesinde tanı almış spesifik enfeksiyon (TORCH-S) bulunmayan,
- Aile onayı alınmış hastalar dahil edilmiştir.

Aile onayı için bilgilendirilmiş gönüllü onam formu kullanılmıştır (Ek 1).

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Plasenta ablasyonu veya dekolmanı olan gebelikler,
- Plasentaları ortak olan çoğul gebelikler,
- İkizden ikize transfüzyon sendromu şüphesi olan ikiz gebelikler,
- Yaşamla bağdaşmayan veya yaşamı tehdit eden doğumsal anomalisi olan prematüreler,
- Ağır intrauterin büyüme geriliği olan bebekler,

- Hidrops Fetalis tespit edilen gebelikler,
- Dış merkezde doğup nakille üniteye gelen bebekler,
- Doğum salonunda kaybedilen bebekler,
- İnsülin tedavisi gerektiren maternal diabetes mellitüs olan bebekler,
- Aile onayı alınmamış bebekler çalışma dışı bırakılmıştır.

Yukarıda belirtilen kriterler dışında, çalışma süresinde kaybedilen ve/veya majör kanama geçiren olgular da demografik özellikler, ilk gün analizleri ve bazı morbidite analizleri dışında diğer analizlere dahil edilmemişlerdir. Çünkü bu olgular sonraki morbiditelerinin izlemine olanak vermeyecek şekilde yaşamlarının 2-8. günleri arasında kaybedilmiş ve/veya transfüzyon sıklığını etkileyecek majör kanama geçirmişlerdir.

3.2. ARAŞTIRMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Çalışmaya alınması planlanan bebeklerin hangi gruba alınacağına (Grup 1 veya 2) doğum gerçekleşmeden önce, doğum salonunda kapalı zarf ile basit randomizasyon yöntemi kullanılarak karar verilmiştir.

3.2.1. Grupların Tanımlanması ve Çalışmanın Protokolü

3.2.1.1. Grup-1 (Kord Sıvazlama Grubu)

Doğum sırasında bebek uterus dışına alındıktan sonra, plasenta ayrılmadan önce, bebeği sezaryan doğumlarda anne hizasında, vajinal doğumlarda ise anneden 30 cm aşağıda tutarak, göbek kordonunun 25-30 cm'lik kısmı plasental uçtan bebeğe doğru, 3 kez kuvvetlice sıvazlandı. Kordon sıvazlama hızı yaklaşık 5 cm/sn olarak uygulandı. Kordon sıvazlamadan sonra umbilikus kısmından 5 cm kalacak şekilde klemplendi. Kordon klemplendikten sonra resüsitasyon gereksinimi açısından vakalar değerlendirildi. Kordon sıvazlama işleminin getirdiği olumsuz etkiler (resüsitasyonda gecikme, kordon rüptürü, kan kaybı oluşması vs) kayıt edildi.

3.2.1.2. Grup-2 (Kontrol Grubu)

Doğum sırasında göbek kordonu bebek uterus dışına alınır alınmaz bekletilmeden ve sıvazlanmadan klemplendi, bebeğin resüsitasyon gereksinimine karar verildi.

Her iki gruptaki olgulara yaşamlarının 3 – 4. haftaları arasında oral demir preparatı başlandı.

Her iki grup için bebeklerin tam kan sayımları AÜTF Cebeci Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter firmasının LH 450 cihazında, serum BUN, kreatinin, potasyum, bilüribin, total protein ve albümin düzeyleri aynı laboratuvarda Roche firmasının Cobas 501 cihazında çalışıldı.

Sadece bu çalışmada kullanılmak için ek kan örneği alınmamıştır. Aşağıda belirtildiği şekilde, ünitenin yürürlükte olan kan örnekleme planı takip edilmiştir. Hastanemizde prematüre takibinde sık kullanılan kan örnekleme nedenleri ve flebotomi miktarları aşağıda belirtilmektedir:

- Tam kan sayımı: Doğumda, 24. saat ve taburculuğa kadar haftada bir takip edilmekte. En az 1 ml kan ile çalışılmaktadır.
- Biyokimyasal analiz: 24. Saat ve sonra taburculuğa kadar haftada bir takip edilmekte. En az 1.5 ml kan ile çalışılmaktadır.
- Kan gazı: Doğumda ve sonrasında solunum destek gereksinmine göre planlanmakta. En az 0.5 ml kan ile çalışılmaktadır.
- Kan kültürü: Doğumda ve sonrasında enfeksiyon bulgularına göre planlanmaktadır. En az 1 ml kan ile çalışılmaktadır.
- Koagülasyon parametreleri: Olguların kanama durumuna göre planlanmaktadır. En az 2 ml kan ile çalışılmaktadır.
- Tiroid fonksiyon testleri: Yaşamın ilk 2 haftası içinde bakılmaktadır. En az 2 ml kan ile çalışılmaktadır.

3.3. ARAŞTIRMA VERİLERİNİN KAYDI

Çalışmada ilk olarak; grupların yaşamın ilk günü hematolojik ve hemodinamik özelliklerinin değerlendirilmesi, ikinci olarak; daha sonraki 5 haftalık sürede ES transfüzyon gereksinimi ve bu gereksinimi etkileyebilecek flebotomi, nozokomiyal enfeksiyon gibi faktörler, son olarak da; diğer prematürelik morbiditeleri ve mortalite açılarından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçlarla, her iki gruptaki bebeklerin;

a. Yaşamın 1. saatindeki Hb, Hct, beyaz küre ve trombosit değerleri,
b. Yaşamın 24. saatindeki Hb, Hct, beyaz küre, trombosit değerleri ile BUN, kreatinin, total bilirubin, total protein, albümin ve potasyum değerleri,
c. Yaşamın 1, 6, 12, 24. saatlerinde kalp tepe atımı, ortalama kan basıncı ve solunum sayısı,
d. İlk 24 saat idrar çıkarımı miktarı, inotrop ve/veya hacim genişletici ihtiyacı,
e. Yaşamın ilk haftasında en yüksek total bilirubin ve potasyum değerleri,
f. Yaşamın 7, 14, 21, 28 ve 35. günlerindeki Hb değeri,
g. Çalışma süresince ES transfüzyonu alma oranları,
h. İlk ES transfüzyonu alma günleri,
i. Yaşamın 1, 2, 3, 4, 5. haftalarında ES transfüzyon hacmi, ES transfüzyon hacminin aktüel ağırlığa oranı, flebotomi hacmi, flebotomi hacminin aktüel ağırlığa oranı, nozokomiyal sepsis atağı yüzdesi,
j. Yaşamın 1, 2, 3, 4, 5. haftalarında ve toplam flebotomi miktarının ml/kg/gün olarak değerleri,
k. Çalışma süresince solunum destek ve sürfaktan gereksinimleri, PDA, NEK, IVK, ROP, beslenme özellikleri, hastanede kalış süresi ve mortalite oranları

kaydedilmiştir.

Her iki grupta da ES gereksiniminin belirlenmesi için 'AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Protokolü' kullanılmıştır (Tablo 3.1) (81). Eritrosit süspansiyonu transfüzyonları için; doğumdan hemen sonra kan grubu uygun, çapraz karşılaştırılması yapılmış, filtrelenmiş ve ışınlanmış allojenik ES torbaları hazırlandı. Erişkin bağışçı kanı örnekleri, AÜTF Serpil Akdağ kan merkezinde standart kan bağış kriterlerine göre uygun bağışçılardan toplandı. Her bağışçıdan standart kan ünitesi (450 ± 45 ml) alındı. Kan üniteleri 63 mililitre CPD içeren pediatrik kan torbalarına konuldu. Plazmaları ayrıştırıldıktan sonra elde edilen ES'ler 35 gün boyunca saklanabilmesi için CPD esas torbaya tekrar eklendi. Daha sonra lökosit filtreleme işlemi yapıldı ve yavru torbalara bölünerek bebeğin adına ayrıldı ve kullanılana kadar $+4^0$C'de Serpil Akdağ kan merkezinde saklandı.

Tablo 3.1. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Prematüre Bebek transfüzyon endikasyon tablosu (82).

Postnatal Yaş	Solunum Desteği Yok	Solunum Desteği Var
0-7 gün	Hb ≤ 13 g/dl Hct ≤ %40	Hb ≤ 14 g/dl Hct ≤ %45
8-14 gün	Hb ≤ 12 g/dl Hct ≤ %36	Hb ≤ 13 g/dl Hct ≤ %40
15-21 gün	Hb ≤ 11 g/dl Hct ≤ %33	Hb ≤ 12 g/dl Hct ≤ %36
22-28 gün	Hb ≤ 10 g/dl Hct ≤ %30	Hb ≤ 11 g/dl Hct ≤ %33
> 28 gün	Hb ≤ 9 g/dl Hct ≤ %27	Hb ≤ 10 g/dl Hct ≤ %30

3.4. TANIMLAR

Gebelik haftası: Anne son adet tarihini kesin olarak biliyorsa, Neagle formülü kullanılarak hesaplanmış ve yeni Ballard skorlaması ile teyit edilmiştir (Neagle formülü: Son adet tarihi + 7 gün, - 3 ay). Anne son adet tarihini bilmiyorsa,

ilk trimester ultrason sonucu ile ve/veya yeni Ballard skorlaması yapılarak gebelik haftası belirlenmiştir (82).

Doğum ağırlığı: Hastaların doğum ağırlıkları YDYBÜ'ne getirildiklerinde çıplak olarak Air Shields Vickers marka dijital tartı ile ölçülerek belirlenmiştir. (Çok düşük doğum ağırlığı: <1500 g, aşırı düşük doğum ağırlıklı: <1000 g)

Antenatal steroid: Prematüre doğum riski olan gebelere 2 x 12 mg betametazon intramusküler uygulanmasıdır. Son dozun üzerinden en az 24 saat, en fazla 7 gün süre geçmiş ise kür tamamlanmış kabul edilmiştir (83).

Erken Membran Rüptürü (EMR): Doğum eylemi başlamadan önce fetal membranların açılmasıdır. Eğer membran açılmasını takiben 18 saat içerisinde doğum gerçekleşmez ise bu durum 'uzamış erken membran rüptürü' olarak tanımlanmaktadır (84).

Koryoamnionit: İntrauterin dönemde koryodesidual bölgenin veya koryoamniotik zarların, amniyotik sıvının ve umbilikal kordun inflamasyonudur. Histolojik koryoamnionit, normalde steril olan dokuların patojenlerle invazyonu ile birliktedir. Doğumdan önce annede iki kez 38 ^{0}C'yi, bir kez 39 ^{0}C'yi geçen ateş, akut faz reaktanlarında yükselme, kötü kokulu veya bulanık vajinal akıntı, uterin hassasiyet, doğum sırasında amnion sıvısının berraklığını kaybetmesi ve kötü kokulu olması veya plasentanın histopatolojisinde veya kültüründe enfeksiyon saptanması olarak kabul edilmiştir (85).

Patent Duktus Arteriozus: Çalışmaya dahil edilen bebeklere postnatal 24-48 saat arasında ilk ekokardiyografik incelemesi çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapılarak, duktus arteriosus açıklığı değerlendirilmiştir. Duktus semptomatik ise (üfürüm ve taşikardi, solunum sıkıntısı, diyastolik tansiyon düşüklüğü, nabız basıncında artma, vurucu femoral nabızlar, beslenme intoleransı, oligüri gibi bulgulardan herhangi biri varlığında ve bu bulgular başka hastalıklara bağlı değilse) ve kontrendikasyon yoksa medikal, varsa cerrahi tedavi ile kapatılması kararlaştırılmıştır. Klinik bulgu yoksa günlük ekokardiyografik değerlendirmeler ile duktus açıklığı takip edilmiştir (86).

Erken Neonatal Sepsis: Tanım olarak yaşamın ilk 5-7 günlerinde ortaya çıkan belirgin solunum semptomlarıyla karakterize çoklu sistem tutulumu olan fulminan bir hastalıktır. Ancak ÇDDA'lı prematüre bebekler söz konusu olduğunda, yaşamın ilk 48 saatinde klinik ve/veya laboratuvar bulgular ile sepsis düşünülen veya EMR, koryoamnionit, ve bakteriyel kolonizasyon kanıtlarının en az birisinin varlığında ENS tanısı konulabilmektedir (87).

Geç Neonatal Sepsis: Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için, YDYBÜ'ne yatışından 48 saat geçtikten sonra, sepsise özgün ve özgün olmayan klinik bulguların görüldüğü bebeklerde ayrıntılı fizik muayene ile enfeksiyon odağı aranmaktadır. Beyaz küre sayısı ($<5000/mm^3$ veya $>25000/mm^3$), immatür granülosit/total granülosit oranı ≥0.2, C-reaktif protein >5 mg/L olmasının her biri 1 puan kabul edilerek, en az ikisi pozitif ise 'şüpheli sepsis' olarak kabul edilmiştir. Kan, BOS, idrar veya diğer steril vücut sıvılarında mikro-organizma üremesi varsa 'kanıtlanmış sepsis', üreme olmayanlar 'klinik sepsis' olarak kayıt edilmiştir (88,89).

Nekrotizan Enterokolit: Kusma, batın distansiyonu, safralı rezidülerin olması gibi beslenme intoleransı bulguları olan bebekler NEK açısından değerlendirilmiştir. NEK evrelemesi, modifiye Bell evrelemesi kullanılarak yapılmıştır (Tablo 3.2) (90).

Tablo 3.2. Modifiye Bell evrelemesi

Evre	Sistemik Bulgular	Karın Bulguları	Radyolojik Bulgular
IA	Isı dengesizliği, apne, letarji	Rezidü, karın distansiyonu, kusma, dışkıda gizli kan	Normal veya barsak segmentlerinde dilatasyon, ileus
IB	IA ile aynı	Dışkıda kan (+)	IA ile aynı
IIA	IA ile aynı	IB + barsak sesleri yok, karında hassasiyet ±	Barsaklarda dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis
IIB	IA + hafif metabolik asidoz, trombositopeni	IIA + karında hassasiyet, selülit ±, sağ alt kadranda ele gelen kitle ±	IIA + asit
IIIA	IIB + hipotansiyon, bradikardi, apne, asidoz, nötropeni, DIK	IIB + peritonit bulguları, belirgin hassasiyet ve distansiyon	IIB ile aynı
IIIB	IIIA ile aynı	IIIA ile aynı	IIIA + batında serbest hava

İntraventriküler Kanama: Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin kranial ultrasonografisi, doğum sonrası ilk 5 gün içinde ve taburculuk öncesinde, intraventriküler kanama yönünden, radyoloji doktoru tarafından yapılmıştır. Tablo 3.3'da intraventriküler kanamanın ultrason ile evrelemesi gösterilmektedir (91).

Tablo 3.3. IVK ağırlığının ultrasonografik değerlendirilmesi (91).

Sınıflandırma	Tanımlama
Evre I	Germinal matriks kanaması, çok az IVK var veya yok (parasagital kesitte ventrikül alanının < %10'u)
Evre II	IVK (parasagital kesitte ventrikül alanının %10-50'si) ventriküler dilatasyon yok
Evre III	IVK (parasagital kesitte ventrikül alanının > %50'si, lateral ventriküllerde genişleme)
İntraparankimal lezyon	Periventriküler ekodansite, parankimal kanama

Prematüre Retinopatisi: Çalışmaya alınan tüm bebeklerin postnatal 4. hafta veya postkonsepsiyonel 31-32. haftada AÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi tarafından indirek oftalmoskopik muayene ile retina değerlendirilmesi yapılmıştır. Evrelendirmek için uluslararası ROP evrelendirme sistemi kullanılmıştır (Tablo 3.4) (92).

Tablo 3.4. Uluslararası ROP evrelendirmesi.

Evre	Tanım
Evre I	Öndeki avasküler retina bölgesini arkadaki vasküler retina bölgesinden ayıran düz, ince, beyaz demarkasyon hattı.
Evre II	Demarkasyon çizgisi belirginleşmiş ve retina düzleminden kabarıklık yapan, beyaz-pembe renkli 'ridge' denilen neovaskülarizasyon oluşmuştur. Bu evredeki patolojik neovaskülarizasyon intraretinaldir.
Evre III	Evre 2'den farklı olarak 'ridge', vitreus içine doğru uzanan fibrovasküler proliferasyon gösterir.
Evre IV	Sub-total retina dekolmanı
Evre V	Total retina dekolmanı

Bronkopulmoner Displazi: Çalışmaya dahil edile tüm bebeklerin postnatal ilk 28 gün oksijen gereksinimi devam etmiş ise postnatal 36. hafta veya taburculukta BPD evrelemesi için değerlendirmesi yapılmıştır (Tablo 3.5) (92).

Tablo 3.5. Bronko pulmoner displazi sınıflaması (94).

	< 32 hafta	**≥ 32 hafta**
Değerlendirme zamanı	Postkonsepsiyonel 36. hafta veya taburculukta	Postnatal 28 – 56 günde veya taburculukta
	En az 28 gün ve üzeri > %21 oksijen ihtiyacı	
Hafif BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta oda havasında solunum.	Postnatal 56. günde veya taburculukta oda havasında solunum.
Orta BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta %30'un altında oksijen gereksinimi.	Postnatal 56. günde veya taburculukta %30'un altında oksijen gereksinimi.
Ağır BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta %30 ve üzeri oksijen ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksinimi.	Postnatal 56. günde veya taburculukta %30 ve üzeri oksijen ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksinimi.

'Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extention' (SNAP-PE-II): Yaşamın ilk gününde YDYBÜ'ne yatırılan bebeklerde mortalite riskini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir. SNAP-PE-2; ortalama kan basıncı, en düşük ısı, parsiyel oksijen basıncı/FiO_2, serum pH değeri, konvülzyon varlığı, diürez miktarı, doğum ağırlığı, 5. Dakika APGAR değeri ve SGA oranı olmak üzere dokuz parametre içermektedir (Tablo 3.6) (94). SNAP-PE-II yaşamın ilk 12 saatinde bu dokuz parametre baz alınarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.6. SNAP-PE-II skorlama sistemi (95).

Parametre	Bulgu	Puan
Ortalama kan basıncı (mmHg)	≥ 30	0
	29-30	9
	< 20	19
En düşük ısı (^{0}C)	> 35.6	0
	35.6-35	8
	< 35	15
PO_2/FiO_2 oranı	> 2.49	0
	1.00-2.49	5
	0.30-0.99	16
	< 0.3	28
Serum pH	≥ 7.20	0
	7.10-7.19	7
	< 7.10	16
Çok sayıda konvülzyon	yok	0
	var	19
Diürez (ml/kg/saat)	≥ 1	0
	0.1-0.9	5
	< 0.1	18
Doğum Ağırlığı	≤ 750 g	17
	751-999 g	10
	≥ 1000 g	0
APGAR skoru 5. dakika	< 7	18
	≥ 7	0
Doğum Ağırlığı	SGA'lık var	12
	SGA'lık yok	0

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Uygulanacak istatistiksel yöntemlere karar vermek için öncelikle Shapiro Wilk normallik testi uygulanmış ve gruplardan herhangi birinde dahi normallik varsayımı sağlanmıyorsa parametrik olmayan test yöntemleri seçilmiştir. Bu kapsamda, ölçümle elde edilen değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılması amacıyla ise

Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılıkların incelemesinde ki-kare ve Fisher'in exact testi uygulanmıştır. Eritrosit süspansiyonu gereksinimini etkilediği düşünülen risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla öncelikle tek değişkenli olarak lojistik regresyon analizleri yapılmış anlamlılık düzeyi 0.25 ve daha altında olan değişkenler ayrıca çalışmada kullanılan denek sayısı da göz önünde bulundurularak, çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Analiz sonucunda modelde kalan değişkenler ve onlara ilişkin Oddslar %95 güven aralıkları ve "p" değerleri ile ilgili tablolarda özetlenmiştir. Çalışmaya dair diğer demografik ve grup karşılaştırmaları sonuçları ise, nitel değişkenlerde oran, nicel değişkenlerde ise ortanca (minimum-maksimum) ile sunulmuştur. Çalışmanın istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesinde SPSS 16.0 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

3.5.1. Çalışmaya Alınacak Olgu Sayısının Belirlenmesi

Ünitemizde Altaş ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2010 yılında uzmanlık tezi olarak kabul edilen çalışmanın sonuçlarına dayanarak (ortalama transfüzyon sayısı 3) (25), çift taraflı eş yapma t testine göre, ortalama ES transfüzyon sayısında %20'lik bir farkı %90 güç ile anlamlı bulabilmek için her gruba 19 hasta alınması planlanmıştır.

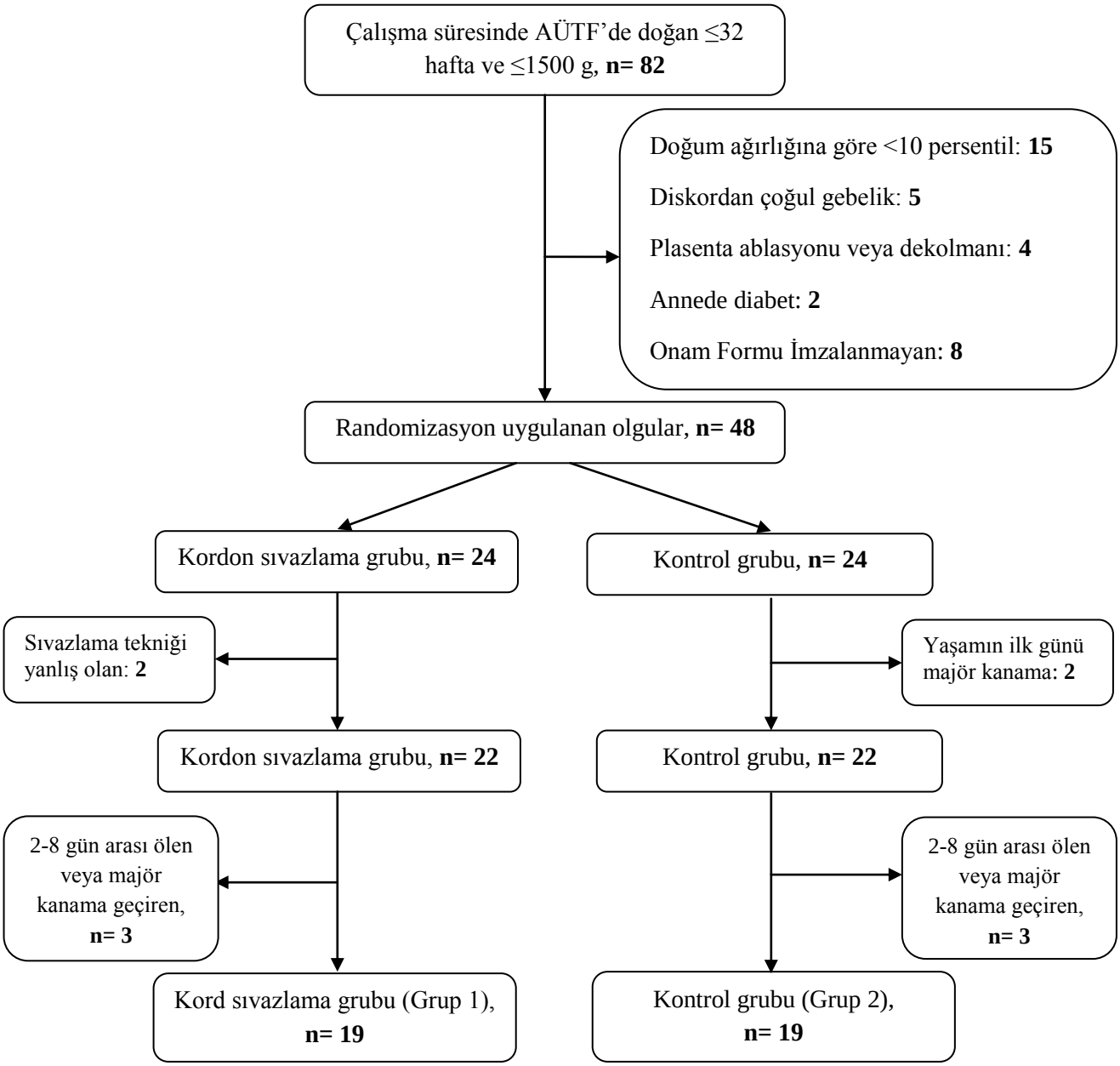
3.6. ETİK KURUL ONAYI VE ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Bu çalışma için AÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına başvurularak, 09 Ocak 2012 tarihinde 01-16-12 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma ek tetkik ve malzeme gerektirmediği için ek bütçe kullanılmamıştır.

4. BULGULAR

15 Nisan 2011 ile 15 Şubat 2013 tarihleri arasında 22 aylık sürede, AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan gestasyon yaşı 32 hafta ve doğum ağırlığı 1500 gr altında olan bebek sayısı 82 idi. Otuz dört bebek (34/82, %41.4) çalışma kriterlerini karşılamadığı ve bilgilendirilmiş onam alınamadığı için çalışma dışında bırakıldı. Bunların 15'i (%44.1) doğum ağırlığına göre 10 persentilden küçük, 5'i diskordan çoğul gebelik olan, 4'ü plasenta ablasyonu veya dekolmanı olan ve 2'si annelerinde diabetes mellitus olan, 8'i ise bilgilendirilmiş onam alınamayan olgulardı. Ayrıca yaşamın ilk gününde majör kanaması olan 2 ve umbilikal kord sıvazlama tekniği hatalı olan 2 olgu başlangıçta randomize edilmiş olsalar da çalışma dışı bırakıldılar (Şekil 4.1).

Çalışmaya dahil edilen 44 bebeğin 6'sı yaşamın 2-8. günleri arasında majör kanama geçirdikleri veya öldükleri için demografik analizler, ilk 24 saat hemodinamik analizler ve morbidite-mortalite analizlerine dahil edildiler. Geriye kalan 38 olgunun 19'u kord sıvazlama grubunu (Grup 1), 19'u ise kontrol grubunu (Grup 2) oluşturdu (Şekil 4.1). Bu olgular yaşamın ilk 5 haftasında haftalık olarak ES transfüzyon gereksinimleri ve bu gereksinimi etkileyebilecek enfeksiyon ve flebotomi oranları açılarından takip edildi.



Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması.

Çalışmaya dahil edilen hasta verilerinin tamamı Tablo 4.1 - 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 1

Sıra	Bebek Soyad	Dosya no	GH	DA	Dogum şekli	Coğul gebelik	ANS	Cinsiyet	Anne yaş	Kord sıvazlanması	Prenatal Özellik	APGAR 1	APGAR 5
1	Liman	950,417	30.0	1,480	1	0	1	1	31	2	0	7	9
2	Yılmaz	959,364	26.2	960	1	0	0	1	34	1	2	6	8
3	Araç	963,247	27.0	740	2	0	1	2	36	2	1	7	9
4	Begik	946,086	30.0	1,010	1	0	0	2	25	2	3	8	9
5	Ustaoğlu	975,654	28.2	880	2	0	1	2	28	1	0	7	9
6	Tolu 1	988,814	29.1	1,070	1	1	0	2	28	2	2	7	8
7	Tolu 2	988,815	29.1	1,200	1	1	0	2	28	1	2	8	9
8	Altun	991,341	28.2	1,110	1	0	1	1	24	1	2	8	9
9	Yüksel	994,745	29.1	1,330	2	0	1	1	38	2	2	8	9
10	Birler	995,572	29.5	1,280	1	0	1	1	33	1	2	8	9
11	Erdoğan	998,525	26.2	1,000	1	0	1	2	31	1	0	3	6
12	Bilgin	1,002,144	26.2	700	1	0	1	2	28	1	2	5	8
13	Özefe	1,011,720	31.0	1,450	1	0	0	2	31	2	1	4	5
14	Türkmen	1,013,686	29.6	1,036	1	0	0	2	32	1	2	7	9
15	Altın	1,032,846	27.0	940	1	0	1	1	21	1	1	5	8
16	Özgan	1,041,133	29.3	1,140	1	0	1	2	32	1	1	8	9
17	Yanar	1,043,754	28.0	1,035	1	0	0	2	34	1	1	6	8
18	Tas	1,047,437	31.3	1,390	1	0	1	1	35	1	1	7	8
19	Cakar	1,047,917	30.0	1,500	1	0	1	1	36	1	0	4	7
20	Kavak	1,051,675	30.0	1,333	1	0	1	1	25	1	3	8	9
21	Torlak	1,054,348	32.0	1,310	1	0	1	2	22	1	0	7	8
22	Akcicek	1,055,925	28.6	1,280	1	0	1	1	36	1	2	8	9
23	Ercan 1	1,059,888	31.5	1,390	2	1	0	1	29	2	2	7	8
24	Ercan 2	1,059,889	31.5	1,350	2	1	0	2	29	1	2	7	8
25	Orhan	1,059,878	28.5	1,090	1	0	1	1	30	2	2	8	9
26	Gündoğdu	1,068,382	28.0	1,100	2	0	0	2	30	1	0	7	9
27	Kutlu	1,072,062	28.3	1,390	1	0	1	1	33	1	2	8	9
28	Arıkan	1,079,113	31.2	1,500	1	0	1	2	24	2	0	8	9
29	Durmaz	1,086,046	30.0	1,400	1	0	0	2	26	2	3	8	9
30	Demir	1,089,247	25.6	960	2	0	1	1	33	2	3	7	8
31	Çeliker	1,105,074	26.5	760	1	0	1	2	28	2	1	6	8
32	Kuşuçar	1,111,112	26.2	910	1	0	1	1	21	2	0	7	8
33	Açar	1,122,731	27.1	1,180	1	0	1	1	38	2	0	6	8
34	Durdu 2	1,155,473	26.2	810	1	1	1	1	37	2	2	8	9
35	Mungan	1,148,266	27.2	990	1	0	1	1	37	2	1	4	7
36	Özkara	1,164,715	28.0	1,410	1	0	0	1	48	2	2	7	8
37	Yıldırım	1,166,231	28.0	1,245	1	0	1	2	25	2	3	8	9
38	Tanrıseven	1,174,516	28.3	1,010	1	0	1	2	31	2	2	7	8
39	Tümay 1	1,012,852	25.6	720	1	1	1	2	31	2	2	2	6
40	Tümay 2	1,012,855	25.6	645	1	1	1	1	31	1	2	4	8
41	Öztürk 1	1,034,166	26.2	990	1	1	0	1	20	2	2	4	7
42	Durdu 1	1,155,472	26.2	840	1	1	1	1	37	1	2	7	8
43	Kılpelit	945,393	25.4	790	1	0	0	1	35	2	2	4	6
44	Öztürk 2	1,034,167	26.2	848	1	1	0	2	20	1	2	8	8

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 2

Sıra	Bebek Soyad	SNAPPE II	ENS	Surfaktan	Oksijen destek	Non İnvaziv Ventilasyon	Mekanik Ventilasyon	Dolasım destek gereksinimi 24	Volum genişletici destek 24	İlk Nb	İlk Mean TA
1	Liman	0.0	0	1	0	0	0	0	0	143	34
2	Yılmaz	24.0	1	2	49	9	9	0	0	173	46
3	Araç	61.0	0	2	52	5	7	0	0	142	28
4	Begik	0.0	1	3	4	5	0	0	0	158	36
5	Ustaoğlu	19.0	1	1	1	0	0	1	0	120	28
6	Tolu 1	5.0	1	2	10	2	2	1	0	139	32
7	Tolu 2	14.0	1	2	10	1	1	1	0	118	34
8	Altun	5.0	1	1	11	0	0	0	0	165	40
9	Yüksel	5.0	1	1	20	2	2	0	0	166	32
10	Birler	14.0	1	1	5	0	0	0	0	165	45
11	Erdoğan	37.0	1	2	39	3	3	0	0	146	36
12	Bilgin	31.0	1	2	47	9	0	0	0	143	35
13	Özefe	32.0	0	1	1	4	1	0	0	109	32
14	Türkmen	5.0	1	2	4	0	0	0	0	168	44
15	Altın	31.0	0	2	11	5	5	1	1	155	28
16	Özgan	0.0	0	1	3	4	4	0	0	153	49
17	Yanar	35.0	0	3	2	1	1	1	0	142	28
18	Tas	20.0	0	3	41	13	8	1	1	142	48
19	Cakar	5.0	1	3	10	0	1	0	0	142	46
20	Kavak	9.0	1	3	7	2	1	1	0	159	28
21	Torlak	5.0	0	1	4	2	0	0	0	169	45
22	Akcicek	14.0	1	3	1	3	0	0	0	159	26
23	Ercan 1	12.0	1	3	2	1	1	1	0	152	40
24	Ercan 2	7.0	1	3	2	0	0	0	0	170	46
25	Orhan	0.0	0	1	3	1	0	0	0	149	44
26	Gündoğdu	13.0	0	2	29	7	0	0	0	144	40
27	Kutlu	5.0	1	1	5	0	0	0	0	175	42
28	Arıkan	0.0	0	1	2	0	0	0	0	171	32
29	Durmaz	7.0	1	1	2	0	0	0	0	156	31
30	Demir	10.0	1	2	30	1	0	0	0	152	42
31	Çeliker	15.0	1	2	8	1	0	0	0	156	34
32	Kuşuçar	15.0	1	2	44	1	0	0	0	178	37
33	Açar	0.0	0	1	3	0	0	0	0	162	38
34	Durdu 2	26.0	1	2	40	27	4	0	0	166	30
35	Mungan	15.0	1	1	57	1	0	0	0	153	34
36	Özkara	23.0	1	1	24	23	0	0	0	165	31
37	Yıldırım	15.0	1	1	2	0	0	0	0	151	33
38	Tanrıseven	14.0	1	1	10	14	0	0	0	160	29
39	Tümay 1	90.0	1	2	-	-	4	1	1	169	24
40	Tümay 2	26.0	1	2	5	2	3	0	0	162	30
41	Öztürk 1	32.0	1	2	-	-	-	0	0	166	26
42	Durdu 1	26.0	1	2	6	3	10	1	0	176	25
43	Kılpelit	42.0	1	2	31	28	27	1	0	157	26
44	Öztürk 2	32.0	1	2	17	21	9	0	0	140	30

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 3

Sıra	Bebek Soyad	İlk Solunum Sayısı	İlk Vücut sıcaklığı	İlk 6sa Nabız	6. saat Mean KB	6. saat SS	12. saat Nabız	12. saat Mean KB	12. saat SS	24. saat Nabız	24. saat Mean KB	24. saat SS	İlk 24 saat idrar çıkımı
1	Liman	58	36.6	164	36	60	132	30	56	138	34	48	4.2
2	Yılmaz	56	36.4	152	42	64	143	30	54	164	26	56	4.0
3	Araç	57	35.6	141	30	52	154	40	52	161	33	48	2.3
4	Begik	54	36.0	152	45	60	144	44	56	136	59	60	7.2
5	Ustaoğlu	68	36.0	147	28	62	139	31	64	152	37	54	3.1
6	Tolu 1	60	36.8	139	30	62	134	30	51	142	38	60	4.4
7	Tolu 2	52	36.3	142	29	54	143	49	64	136	40	64	5.1
8	Altun	60	36.2	138	37	60	128	33	54	132	43	54	3.7
9	Yüksel	48	36.5	146	30	50	143	51	61	152	33	52	3.4
10	Birler	66	37.1	139	42	60	156	32	52	148	44	50	4.2
11	Erdoğan	68	36.5	140	38	56	136	44	48	138	35	56	4.3
12	Bilgin	50	36.2	134	33	50	136	30	50	144	32	52	5.0
13	Özefe	56	36.0	133	40	58	112	52	60	137	49	60	2.1
14	Türkmen	58	36.4	142	35	58	143	37	56	150	39	50	5.6
15	Altın	58	36.0	160	23	60	176	31	55	164	39	68	2.5
16	Özgan	60	36.6	147	54	48	144	56	48	151	55	50	4.8
17	Yanar	60	35.5	141	27	62	166	35	62	134	45	76	4.0
18	Tas	56	36.2	127	52	65	142	46	64	136	36	58	4.3
19	Cakar	58	37.0	152	49	60	153	47	68	138	62	58	3.9
20	Kavak	54	36.0	166	38	52	142	36	56	133	39	48	5.3
21	Torlak	48	36.8	150	46	44	141	46	50	139	37	60	2.1
22	Akcicek	62	36.5	140	36	52	144	38	56	156	39	68	3.6
23	Ercan 1	56	36.0	120	51	42	121	57	42	140	60	54	4.8
24	Ercan 2	58	36.0	126	45	52	146	36	52	141	42	56	3.0
25	Orhan	66	36.3	164	34	62	145	35	50	138	43	66	2.7
26	Gündoğdu	52	35.6	157	39	64	148	39	60	138	46	68	4.1
27	Kutlu	64	36.8	147	37	58	157	33	54	148	48	52	4.1
28	Arıkan	72	36.0	142	37	78	132	35	68	135	42	54	2.7
29	Durmaz	60	36.4	124	33	40	154	34	54	152	35	54	2.9
30	Demir	52	36.0	146	36	44	144	40	52	136	40	56	2.2
31	Çeliker	55	37.0	153	30	50	136	29	58	152	31	68	6.0
32	Kuşuçar	56	37.4	140	49	52	150	33	58	178	44	64	4.1
33	Açar	48	36.5	148	41	66	149	40	58	142	36	54	1.6
34	Durdu 2	56	36.4	156	38	56	151	39	62	159	42	50	2.1
35	Mungan	60	37.1	148	46	50	132	56	60	128	65	52	3.4
36	Özkara	58	36.5	169	38	56	153	35	68	137	34	63	1.8
37	Yıldırım	66	36.6	143	45	64	127	34	48	129	54	52	2.1
38	Tanrıseven	54	36.1	152	32	52	160	39	52	143	31	58	4.0
39	Tümay 1	60	35.2	151	32	68	157	29	56	175	32	58	6.2
40	Tümay 2	54	35.7	128	32	56	143	29	68	170	38	68	5.9
41	Öztürk 1	56	35.8	146	27	66	150	30	56	166	34	62	4.9
42	Durdu 1	57	36.5	174	22	64	148	37	58	165	34	52	2.2
43	Kılpelit	60	36.2	142	27	50	156	28	48	142	30	40	6.4
44	Öztürk 2	56	36.6	148	32	60	155	39	50	160	35	62	5.7

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 4

Sıra	Bebek Soyad	İlk kan şekeri	İlk Hb	İlk Hct	İlk BK	İlk Trombosit	24. saat Hb	24. saat Hct	24. saat BK	24. saat Trombosit	24. saat BUN	24. saat Kreatinin	24.saat T. Bil.	24. saat potasyum	24. saat T. Protein	24. saat Albumin
1	Liman	59	15.8	45.7	8.3	317	14.2	41.6	10.8	323	16.0	0.98	5.3	4.2	4.2	2.7
2	Yılmaz	23	15.2	45.6	7.9	255	16.0	50.2	9.1	245	36.0	1.03	4.4	4.9	4.2	2.7
3	Araç	106	15.3	46.0	10.9	211	11.2	33.9	7.8	170	19.0	0.94	6.4	4.0	3.8	2.6
4	Begik	39	18.4	56.0	5.1	252	18.0	54.7	7.0	232	16.0	1.20	6.2	4.5	4.8	3.1
5	Ustaoğlu	54	18.2	58.9	10.7	178	19.0	57.9	7.0	178	14.0	1.07	6.8	5.1	3.6	2.1
6	Tolu 1	76	14.4	44.0	13.7	283	13.3	42.4	36.5	311	8.0	0.74	4.0	4.7	3.9	2.2
7	Tolu 2	39	16.9	44.0	7.9	264	16.2	49.0	8.4	225	14.0	0.72	5.4	4.7	3.8	2.2
8	Altun	50	14.6	43.5	9.3	330	13.4	38.1	12.7	309	17.0	0.82	7.4	4.5	4.3	2.6
9	Yüksel	41	14.9	44.8	43.3	359	15.0	43.1	43.4	314	38.0	1.02	6.6	3.9	4.7	2.3
10	Birler	40	16.0	47.1	6.2	295	18.1	52.2	6.1	363	23.0	0.99	6.9	4.3	4.4	2.4
11	Erdoğan	50	17.6	51.2	6.7	218	17.8	50.0	8.5	162	14.0	0.86	2.8	4.9	4.1	2.3
12	Bilgin	102	15.6	45.9	3.7	230	15.6	44.6	9.1	200	36.0	1.74	2.9	4.6	3.9	2.3
13	Özefe	84	16.8	50.4	12.4	184	14.6	42.4	8.2	151	34.0	2.35	4.3	6.0	4.0	2.5
14	Türkmen	31	17.0	50.0	41.3	288	16.4	48.5	38.5	315	14.0	1.15	3.5	4.8	4.9	2.3
15	Altın	27	17.6	53.0	27.5	139	18.1	52.0	31.0	94	29.0	1.27	6.2	4.0	4.1	2.3
16	Özgan	23	18.0	53.5	6.8	211	21.0	62.0	7.6	129	21.0	0.86	5.6	6.8	4.2	2.6
17	Yanar	76	16.1	45.9	6.8	269	14.0	40.0	9.9	250	16.0	1.07	5.0	4.6	3.9	2.3
18	Tas	40	18.3	54.8	26.4	116	17.2	50.8	7.3	124	14.0	1.29	5.0	3.5	3.8	2.1
19	Cakar	53	18.8	55.8	6.4	251	19.5	56.6	8.0	245	19.0	0.93	5.6	3.8	4.8	2.5
20	Kavak	49	15.9	46.2	7.2	257	14.0	39.3	4.1	244	19.0	0.77	4.4	4.2	3.6	2.0
21	Torlak	33	16.7	49.8	13.2	259	15.3	44.1	11.6	242	20.0	0.90	5.6	4.8	3.5	2.3
22	Akcicek	51	17.5	51.5	10.5	288	18.6	54.9	7.8	257	21.0	1.07	5.3	5.3	4.2	2.6
23	Ercan 1	64	16.4	51.5	10.2	102	14.6	43.0	4.6	150	7.0	0.79	6.0	3.0	4.2	2.4
24	Ercan 2	78	18.5	56.2	10.6	183	18.0	55.4	10.0	180	12.0	0.89	6.6	4.3	4.5	2.4
25	Orhan	80	18.0	55.0	20.8	367	17.0	53.0	18.8	320	15.0	1.03	9.0	3.5	4.2	2.6
26	Gündoğdu	110	14.1	41.6	8.4	116	14.0	41.0	3.0	150	23.0	0.77	5.4	5.6	3.5	2.2
27	Kutlu	48	16.2	48.2	7.8	221	15.9	47.6	10.3	203	19.0	1.00	7.3	6.6	3.9	2.6
28	Arıkan	79	14.8	42.3	13.8	112	17.0	49.6	13.6	119	16.0	0.84	7.7	4.6	3.9	2.0
29	Durmaz	84	13.5	40.1	7.8	331	13.4	39.3	11.4	325	21.0	1.08	6.6	3.7	4.5	2.9
30	Demir	64	14.6	43.3	17.0	363	15.3	45.4	17.7	356	26.0	1.01	6.1	5.5	3.9	2.2
31	Çeliker	55	17.8	52.1	8.2	177	15.6	47.3	15.4	222	29.0	1.74	4.5	5.0	3.9	2.5
32	Kuşuçar	83	12.3	36.7	24.0	287	15.5	46.2	29.2	339	32.0	1.38	5.3	6.2	4.3	2.6
33	Açar	42	16.0	46.8	5.0	169	17.2	51.3	10.7	179	14.0	1.03	4.8	5.8	3.4	2.2
34	Durdu 2	62	16.7	47.8	8.6	244	17.0	48.0	9.1	233	15.0	0.80	5.6	6.9	3.9	2.5
35	Mungan	61	18.5	57.9	41.0	179	17.6	54.3	39.0	159	19.0	1.39	7.8	5.9	4.1	2.3
36	Özkara	75	15.4	47.0	15.0	280	14.9	43.7	15.3	220	39.0	1.36	6.7	7.8	4.1	2.5
37	Yıldırım	35	16.0	48.4	6.8	316	15.2	45.0	5.6	294	23.0	1.06	6.7	6.2	4.1	2.7
38	Tanrıseven	134	13.5	39.8	9.5	197	13.1	38.7	6.2	279	29.0	1.52	4.9	6.4	3.9	2.7
39	Tümay 1	51	13.9	41.1	26.5	126	10.2	29.6	30.4	79	22.0	0.84	9.8	5.9	3.7	2.2
40	Tümay 2	54	14.9	46.1	31.0	181	13.5	38.8	10.4	177	6.0	0.77	9.9	4.6	3.7	1.9
41	Öztürk 1	30	15.4	43.5	12.1	137	14.2	40.6	9.5	132	22.0	0.80	6.5	4.7	4.1	2.3
42	Durdu 1	102	17.6	50.6	18.2	232	15.3	43.0	24.2	181	24.0	1.07	6.5	4.7	3.6	2.3
43	Kılpelit	75	14.6	46.0	35.6	390	14.9	47.1	57.0	419	30.0	0.82	5.0	5.4	4.1	2.1
44	Öztürk 2	26	16.8	48.7	7.9	193	15.6	45.9	8.0	196	23.0	0.81	5.9	3.9	3.8	2.2

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 5

Sıra	Bebek Soyad	PDA tedavi kararı	PDA kapanma günü	PDA oranı	NEK	IVK	ROP lazer	BPD	En az 1 ES alan	İlk ES gün
1	Liman	0	2	0	0	0	0	0	1	24
2	Yılmaz	1	4	1	0	0	1	0	1	4
3	Araç	0	3	0	0	0	0	1	1	2
4	Begik	0	6	0	2	0	0	0	1	15
5	Ustaoğlu	0	5	0	0	0	0	0	1	35
6	Tolu 1	1	4	1	0	0	0	0	1	2
7	Tolu 2	0	2	0	0	0	0	0	1	8
8	Altun	0	2	0	0	0	0	0	1	9
9	Yüksel	1	11	1	0	0	0	0	1	8
10	Birler	0	2	0	1	0	0	0	1	19
11	Erdoğan	0	3	0	0	0	0	1	1	9
12	Bilgin	1	4	1	0	0	0	1	1	7
13	Özefe	0	7	0	0	0	0	0	1	14
14	Türkmen	0	2	0	0	0	0	0	1	18
15	Altın	1	4	1	0	0	0	0	1	5
16	Özgan	1	19	1	0	0	0	0	1	6
17	Yanar	0	3	0	0	0	0	0	1	9
18	Tas	0	4	0	0	0	0	1	1	1
19	Cakar	0	1	0	0	0	0	0	0	-
20	Kavak	0	3	0	0	0	0	0	1	5
21	Torlak	0	3	0	0	0	0	0	0	-
22	Akcicek	0	6	0	0	0	0	0	0	-
23	Ercan 1	0	2	0	0	0	0	0	1	1
24	Ercan 2	0	2	0	0	0	0	0	0	-
25	Orhan	0	3	0	0	0	0	0	0	-
26	Gündoğdu	0	18	0	0	0	0	1	1	5
27	Kutlu	0	8	0	0	0	0	0	1	17
28	Arıkan	0	2	0	0	0	0	0	0	-
29	Durmaz	0	3	0	0	0	0	0	1	19
30	Demir	0	2	0	0	0	1	1	1	14
31	Çeliker	0	3	0	0	0	0	0	1	14
32	Kuşuçar	0	2	0	0	0	0	1	1	7
33	Açar	0	2	0	0	0	0	0	1	23
34	Durdu 2	2	14	1	0	0	1	1	1	8
35	Mungan	0	2	0	0	0	0	1	1	11
36	Özkara	0	2	0	0	0	0	1	1	13
37	Yıldırım	0	2	0	0	0	0	0	1	18
38	Tanrıseven	1	4	1	0	0	0	0	1	5
39	Tümay 1	0	3	-	0	0	-	-	0	1
40	Tümay 2	0	2	0	2	1	-	-	1	3
41	Öztürk 1	0	-	-	0	0	-	-	0	2
42	Durdu 1	2	15	-	0	1	-	-	1	7
43	Kılpelit	0	15	-	0	0	1	1	1	5
44	Öztürk 2	1	7	-	0	1	1	1	1	3

Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 6

Sıra	Bebek Soyad	Hb 7.gün	Transfuz sayı 7. Gün	Transfüzyon volüm 7. gün	Transfüzyon volüm/kg	Flebotomi volüm 7. gün	Flebotomi volüm/kg 7. gün	Sepsis ilk 7 gün
1	Liman	13.2	0	0.00	0.0	7	5.00	1
2	Yılmaz	14.0	1	12.00	15.0	20	23.30	0
3	Araç	13.8	2	18.40	25.0	26	37.00	1
4	Begik	12.2	0	0.00	0.0	32	35.00	1
5	Ustaoğlu	16.7	0	0.00	0.0	15	17.00	0
6	Tolu 1	13.2	2	25.00	25.0	26	25.00	0
7	Tolu 2	13.7	0	0.00	0.0	18	17.00	0
8	Altun	12.0	0	0.00	0.0	19	17.00	0
9	Yüksel	13.4	0	0.00	0.0	20	17.00	1
10	Birler	14.3	0	0.00	0.0	10	8.00	0
11	Erdoğan	16.6	0	0.00	0.0	14	15.00	0
12	Bilgin	11.9	1	11.00	15.0	24	35.00	0
13	Özefe	14.7	0	0.00	0.0	25	18.30	1
14	Türkmen	15.7	0	0.00	0.0	15	15.00	0
15	Altın	16.4	1	15.00	17.0	43	47.00	1
16	Özgan	13.4	2	23.00	23.0	41	41.00	1
17	Yanar	14.4	0	0.00	0.0	13	14.00	0
18	Tas	15.7	2	40.00	30.0	61	43.50	1
19	Cakar	18.2	0	0.00	0.0	23	16.00	0
20	Kavak	13.2	1	13.00	11.0	20	16.00	1
21	Torlak	13.5	0	0.00	0.0	12	9.30	0
22	Akcicek	15.4	0	0.00	0.0	18	16.00	0
23	Ercan 1	14.0	1	14.00	10.0	21	15.20	1
24	Ercan 2	15.3	0	0.00	0.0	10	7.00	0
25	Orhan	15.9	0	0.00	0.0	9	9.00	0
26	Gündoğdu	12.6	2	22.00	20.0	21	20.00	1
27	Kutlu	15.9	0	0.00	0.0	9	7.00	0
28	Arıkan	14.9	0	0.00	0.0	8	5.30	0
29	Durmaz	13.5	0	0.00	0.0	10	7.10	0
30	Demir	13.6	0	0.00	0.0	14	15.50	1
31	Çeliker	14.0	0	0.00	0.0	19	26.00	0
32	Kuşuçar	11.6	1	13.50	15.0	17	19.00	1
33	Açar	13.9	0	0.00	0.0	17	15.00	1
34	Durdu 2	13.8	0	0.00	0.0	14	17.50	1
35	Mungan	13.8	0	0.00	0.0	11	11.00	0
36	Özkara	12.2	0	0.00	0.0	18	13.00	0
37	Yıldırım	13.2	0	0.00	0.0	11	10.00	0
38	Tanrıseven	11.7	1	9.00	10.0	17	17.00	0
39	Tümay 1	-	-	-	-	-	-	-
40	Tümay 2	-	-	-	-	-	-	-
41	Öztürk 1	-	-	-	-	-	-	-
42	Durdu 1	-	-	-	-	-	-	-
43	Kılpelit	-	-	-	-	-	-	-
44	Öztürk 2	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 7

Sıra	Bebek Soyad	Hb 14. gün	Transfüzyon sayı 14. Gün	Transfüzyon volüm 14. gün	Transfüzyon volüm/kg	Flebotomi volüm 14. gün	Flebotomi volüm/kg 14. gün	Sepsis ilk 14 gün
1	Liman	12.9	0	0	0.0	18	12	0
2	Yılmaz	13.0	0	0	0.0	13	14	0
3	Araç	12.6	2	15	20.0	18	22	1
4	Begik	11.5	0	0	0.0	8	8	0
5	Ustaoğlu	15.6	0	0	0.0	6	7	0
6	Tolu 1	13.1	2	17	16.0	26	25	1
7	Tolu 2	15.3	1	11	10.0	9	8	0
8	Altun	14.3	1	12	10.0	8	7	0
9	Yüksel	13.5	1	13	10.0	10	8	1
10	Birler	13.3	0	0	0.0	12	9	1
11	Erdoğan	14.2	1	15	15.0	24	24	1
12	Bilgin	15.3	2	17	25.0	17	25	0
13	Özefe	12.7	1	15	10.0	8	5	1
14	Türkmen	11.4	0	0	0.0	11	10	1
15	Altın	12.3	1	15	15.0	16	17	0
16	Özgan	12.3	1	15	15.0	29	29	0
17	Yanar	12.9	1	10	10.0	12	12	1
18	Tas	13.3	0	0	0.0	13	10	0
19	Cakar	15.8	0	0	0.0	10	7	0
20	Kavak	11.8	0	0	0.0	12	9	1
21	Torlak	11.7	0	0	0.0	11	8	0
22	Akcicek	12.3	0	0	0.0	9	8	0
23	Ercan 1	13.0	0	0	0.0	4	3	0
24	Ercan 2	15.8	0	0	0.0	6	4	0
25	Orhan	12.8	0	0	0.0	7	7	0
26	Gündoğdu	11.7	0	0	0.0	9	9	0
27	Kutlu	11.8	0	0	0.0	8	6	1
28	Arıkan	12.2	0	0	0.0	6	4	0
29	Durmaz	11.2	0	0	0.0	4	3	0
30	Demir	11.3	1	10	10.0	12	13	0
31	Çeliker	9.3	1	12	15.0	7	9	0
32	Kuşuçar	11.9	0	0	0.0	4	4	0
33	Açar	12.1	0	0	0.0	10	8	0
34	Durdu 2	13.4	3	39	45.0	24	27	0
35	Mungan	12.0	1	15	15.0	29	29	0
36	Özkara	13.2	1	20	15.0	5	3	0
37	Yıldırım	10.6	0	0	0.0	4	3	0
38	Tanrıseven	9.5	1	15	15.0	10	10	0
39	Tümay 1	-	6	62	85.0	-	-	1
40	Tümay 2	-	-	-	-	-	-	-
41	Öztürk 1	-	-	-	-	-	-	-
42	Durdu 1	10.8	5	67	82.0	-	-	-
43	Kılpelit	-	-	-	-	-	-	-
44	Öztürk 2	13.8	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 8

Sıra	Bebek Soyad	Hb 21. gün	Transfüzyon sayı 21. Gün	Transfüzyon volüm 21. gün	Transfüzyon volüm/kg 21. gün	Flebotomi volüm 21. gün	Flebotomi volüm/kg 21. gün	Sepsis ilk 21 gün
1	Liman	10.7	0	0	0.0	6	4.00	0
2	Yılmaz	11.1	1	10	10.0	4	4.00	0
3	Araç	12.9	1	7	10.0	14	19.00	0
4	Begik	13.2	1	11	10.0	26	26.00	1
5	Ustaoğlu	12.7	0	0	4.0	4	4.00	0
6	Tolu 1	9.8	0	0	0.0	6	5.00	0
7	Tolu 2	11.7	0	0	0.0	4	3.00	0
8	Altun	13.4	0	0	0.0	8	7.00	0
9	Yüksel	11.9	0	0	0.0	10	7.20	0
10	Birler	10.6	1	22	15.0	8	5.50	0
11	Erdoğan	11.7	0	0	0.0	6	5.10	0
12	Bilgin	13.0	0	0	0.0	8	11.50	0
13	Özefe	13.5	0	0	0.0	10	6.70	0
14	Türkmen	11.2	1	11	10.0	11	10.00	0
15	Altın	11.5	2	31	26.0	8	8.00	0
16	Özgan	9.1	0	0	0.0	12	10.00	0
17	Yanar	11.7	0	0	0.0	4	4.00	0
18	Tas	12.3	0	0	0.0	13	8.60	1
19	Cakar	14.6	0	0	0.0	8	5.00	0
20	Kavak	9.8	1	14	10.0	4	3.00	0
21	Torlak	#BOŞ!	0	0	0.0	0	0.00	0
22	Akcicek	10.3	0	0	0.0	4	3.00	0
23	Ercan 1	#BOŞ!	0	0	0.0	0	0.00	0
24	Ercan 2	#BOŞ!	0	0	0.0	0	0.00	0
25	Orhan	11.7	0	0	0.0	3	2.70	0
26	Gündoğdu	9.8	1	16	15.0	4	3.30	0
27	Kutlu	11.4	1	22	15.0	12	8.00	1
28	Arıkan	10.4	0	0	0.0	4	2.50	0
29	Durmaz	12.9	1	25	15.0	8	5.00	0
30	Demir	10.3	0	0	0.0	4	4.00	0
31	Çeliker	12.1	0	0	0.0	4	5.00	0
32	Kuşuçar	10.5	0	0	0.0	4	4.00	0
33	Açar	9.9	0	0	0.0	6	4.60	0
34	Durdu 2	12.7	0	0	0.0	4	5.00	0
35	Mungan	12.9	1	17	15.0	10	9.00	0
36	Özkara	11.0	0	0	0.0	4	2.70	0
37	Yıldırım	10.3	1	18	15.0	10	8.00	0
38	Tanrıseven	8.1	1	10	10.0	6	5.70	1
39	Tümay 1	-	-	-	-	-	-	-
40	Tümay 2	-	-	-	-	-	-	-
41	Öztürk 1	-	-	-	-	-	-	-
42	Durdu 1	-	-	-	-	-	-	-
43	Kılpelit	-	-	-	-	-	-	-
44	Öztürk 2	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.9. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 9

Sıra	Bebek Soyad	Hb 28. gün	Transfüzyon sayı 28. Gün	Transfüzyon volüm 28. gün	Transfüzyon Vollüm/kg 28. gün	Felebotomi 28. gün	Flebotomi volüm/kg 28. gün	Sepsis ilk 28 gün
1	Liman	11.2	1	22	15.0	11	6	0
2	Yılmaz	12.6	1	12	10.0	8	7	0
3	Araç	10.5	1	7	10.0	6	8	0
4	Begik	10.1	1	14	13.0	15	15	0
5	Ustaoğlu	11.8	0	0	0.0	4	4	0
6	Tolu 1	12.4	1	22	17.5	4	3	0
7	Tolu 2	9.9	0	0	0.0	4	3	0
8	Altun	9.5	0	0	0.0	4	3	0
9	Yüksel	9.9	1	21	15.0	8	6	0
10	Birler	12.3	0	0	0.0	4	3	0
11	Erdoğan	13.7	1	17	14.0	12	10	0
12	Bilgin	10.4	0	0	0.0	5	6	0
13	Özefe	9.9	0	0	0.0	4	3	0
14	Türkmen	13.0	1	18	14.0	12	10	1
15	Altın	12.4	0	0	0.0	4	3	0
16	Özgan	11.3	1	17	15.0	4	4	0
17	Yanar	11.9	1	12	10.0	4	3	0
18	Tas	9.1	1	22	15.0	8	5	0
19	Cakar	11.9	0	0	0.0	4	2	0
20	Kavak	11.4	0	0	0.0	8	5	0
21	Torlak	#BOŞ!	0	0	0.0	0	0	0
22	Akcicek	11.9	0	0	0.0	3	2	0
23	Ercan 1	#BOŞ!	0	0	0.0	0	0	0
24	Ercan 2	#BOŞ!	0	0	0.0	0	0	0
25	Orhan	10.7	0	0	0.0	4	3	0
26	Gündoğdu	11.0	0	0	0.0	5	4	0
27	Kutlu	8.8	1	24	15.0	6	4	0
28	Arıkan	9.1	0	0	0.0	5	3	0
29	Durmaz	10.6	0	0	0.0	3	2	0
30	Demir	12.0	1	16	15.0	22	19	1
31	Çeliker	10.7	0	0	0.0	8	9	1
32	Kuşuçar	11.8	1	15	15.0	10	10	0
33	Açar	12.9	1	21	15.0	7	5	0
34	Durdu 2	11.4	1	14	15.0	6	6	0
35	Mungan	10.7	0	0	0.0	3	3	0
36	Özkara	11.7	1	16	10.0	5	3	0
37	Yıldırım	10.3	0	0	0.0	4	3	0
38	Tanrıseven	10.6	2	30	25.0	14	11	1
39	Tümay 1	-	-	-	-	-	-	-
40	Tümay 2	-	-!	-	-	-	-	-
41	Öztürk 1	-	-	-	-	-	-	-
42	Durdu 1	-	-	-	-	-	-	-
43	Kılpelit	-	-	-	-	-	-	-
44	Öztürk 2	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 10

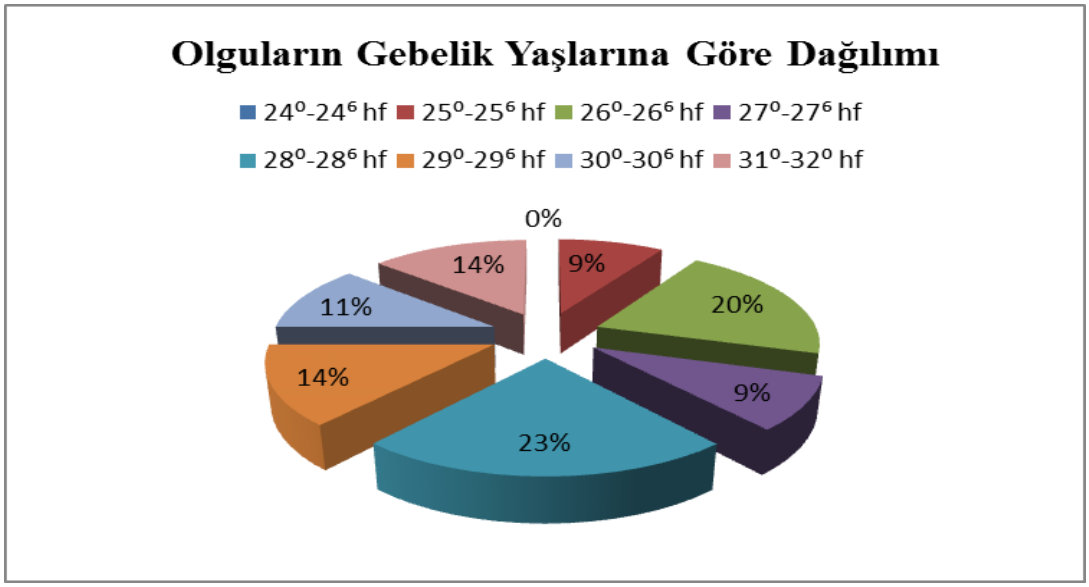
Sıra	Bebek Soyad	Hb 35. gün	Transfüzyon sayı 35. Gün	Transfüzyon volüm 35. gün	Transfüzyon Volüm/kg 35. gün	Flebotomi 35. gün	Flebotomi vollüm/kg 35. gün	Sepsis ilk 35 gün	İlk 35 gün transfüzyon sayı	İlk 35 gün transfüzyon volüm/kg	Ilk 35 gun flebotomi/kg
1	Liman	#BOŞ!	0	0	0	0	0	0	1	15.0	27.0
2	Yılmaz	12.8	1	12	10	8	6	1	4	45.0	54.0
3	Araç	9.7	1	7	7	6	6	0	7	72.0	92.0
4	Begik	13.0	1	10	7	12	9	0	3	30.0	91.0
5	Ustaoğlu	9.4	1	12	10	4	4	0	1	10.0	34.0
6	Tolu 1	8.9	1	21	15	13	11	0	6	73.5	60.0
7	Tolu 2	13.9	2	34	25	14	10	1	3	35.0	41.0
8	Altun	9.7	1	16	10	4	3	0	2	20.0	37.0
9	Yüksel	10.6	0	0	0	0	0	0	2	25.0	38.0
10	Birler	9.5	1	18	10	16	11	0	2	25.0	36.0
11	Erdoğan	11.3	0	0	0	4	3	0	2	29.0	57.0
12	Bilgin	8.8	0	0	0	4	4	0	3	40.0	82.0
13	Özefe	8.4	0	0	0	6	4	0	1	10.0	37.0
14	Türkmen	9.1	0	0	0	4	3	1	2	24.0	48.0
15	Altın	10.3	0	0	0	4	3	0	4	58.0	78.0
16	Özgan	10.0	2	32	25	30	24	1	6	78.0	108.0
17	Yanar	9.7	0	0	0	7	5	0	2	20.0	38.0
18	Tas	11.7	1	25	15	4	3	0	4	60.0	70.0
19	Cakar	9.3	0	0	0	5	3	0	0	0.0	33.0
20	Kavak	9.3	0	0	0	4	3	0	2	21.0	36.0
21	Torlak	#BOŞ!	0	0	0	0	0	0	0	0.0	17.0
22	Akcicek	8.8	0	0	0	4	3	0	0	0.0	32.0
23	Ercan 1	#BOŞ!	0	0	0	0	0	0	1	10.0	18.0
24	Ercan 2	#BOŞ!	0	0	0	0	0	0	0	0.0	11.0
25	Orhan	8.6	0	0	0	4	3	0	0	0.0	25.0
26	Gündoğdu	9.6	0	0	0	5	4	0	3	35.0	40.0
27	Kutlu	10.7	0	0	0	3	2	0	2	30.0	27.0
28	Arıkan	#BOŞ!	0	0	0	0	0	0	0	0.0	15.0
29	Durmaz	10.1	0	0	0	4	2	0	1	15.0	19.0
30	Demir	10.3	0	0	0	4	3	0	2	25.0	55.0
31	Çeliker	11.1	1	14	15	6	4	0	2	30.0	53.0
32	Kuşuçar	9.2	0	0	0	9	7	0	2	30.0	42.0
33	Açar	10.9	0	0	0	4	3	0	1	15.0	36.0
34	Durdu 2	10.3	1	14	15	10	10	1	5	75.0	65.0
35	Mungan	10.7	0	0	0	4	3	0	2	30.0	55.0
36	Özkara	10.1	0	0	0	4	2	0	2	25.0	24.0
37	Yıldırım	8.3	1	24	15	4	3	0	2	30.0	27.0
38	Tanrıseven	11.3	0	0	0	6	5	0	5	60.0	49.0
39	Tümay 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	Tümay 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	Öztürk 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	Durdu 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	Kılpelit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	Öztürk 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.11. Çalışmaya dahil edilen hasta verileri 11

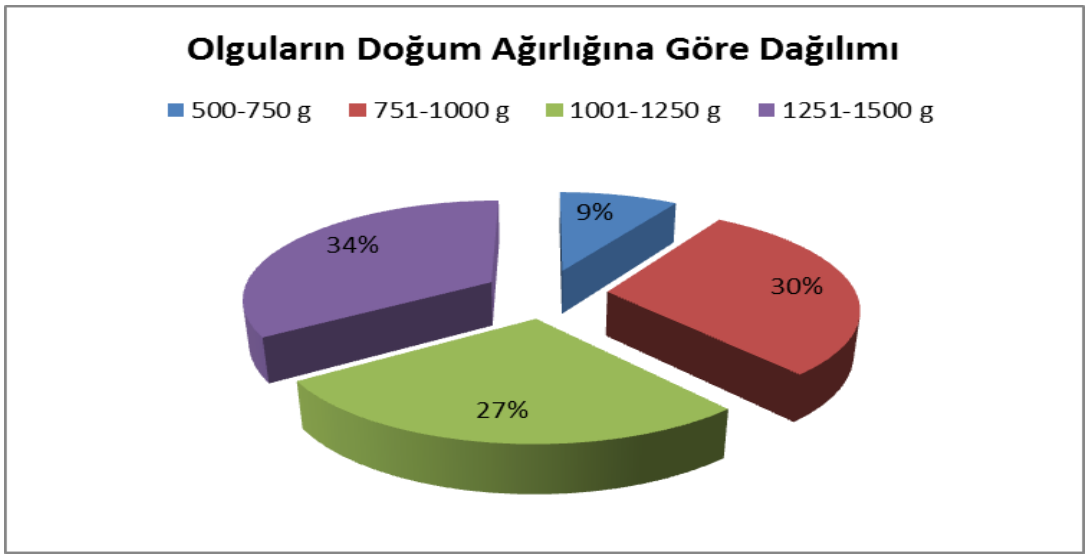
Sıra	Bebek Soyad	Kanama masif	Maksimum ağırlık kayıp	Full oral gün	Doğum ağırlığını geçme	Maksimum T. Bilirubin 7 gün	Maksimum K 7 gün	Ölüm	Hastane kalış gün	Toplam flebotomi/kg/gun
1	Liman	0	8.5	28	15	5.3	4.2	0	33	1.27
2	Yılmaz	0	13.5	7	11	6.1	3.9	0	66	1.32
3	Araç	0	19.7	18	22	6.3	4.1	0	66	1.44
4	Begik	0	14.0	40	13	7.4	5.6	0	71	1.56
5	Ustaoğlu	0	8.5	11	9	8.0	6.1	0	50	0.90
6	Tolu 1	0	7.4	15	21	5.0	4.7	0	53	1.41
7	Tolu 2	0	13.3	12	14	8.9	5.0	0	53	1.13
8	Altun	0	7.5	10	6	7.4	4.5	0	47	0.98
9	Yüksel	0	8.2	10	14	9.5	5.1	0	51	1.08
10	Birler	0	4.6	42	9	7.0	5.4	0	66	1.16
11	Erdoğan	0	7.0	7	11	3.6	5.1	0	62	0.97
12	Bilgin	0	15.2	12	18	3.5	4.6	0	72	1.16
13	Özefe	0	12.4	23	11	8.7	6.0	0	39	1.46
14	Türkmen	0	9.5	27	11	4.0	5.5	0	47	1.28
15	Altın	0	5.2	13	9	6.7	4.0	0	49	1.88
16	Özgan	0	16.0	19	19	6.6	6.8	0	56	2.59
17	Yanar	0	8.5	11	15	5.1	5.0	0	45	0.87
18	Tas	0	1.2	17	18	8.8	3.5	0	44	2.36
19	Cakar	0	9.9	7	17	9.3	5.5	0	39	1.28
20	Kavak	0	11.0	8	12	7.2	4.2	0	37	1.29
21	Torlak	0	7.5	6	9	5.6	4.9	0	18	1.27
22	Akcicek	0	10.3	11	15	7.4	5.3	0	39	0.97
23	Ercan 1	1	6.4	7	8	10.7	4.1	0	17	1.70
24	Ercan 2	0	5.1	6	6	8.0	4.3	0	17	0.94
25	Orhan	0	12.0	8	12	7.5	3.5	0	41	0.75
26	Gündoğdu	0	15.4	13	17	10.0	5.6	0	44	1.23
27	Kutlu	0	10.8	20	14	8.7	6.6	0	36	1.16
28	Arıkan	0	11.8	7	10	7.7	4.6	0	28	0.82
29	Durmaz	0	3.0	7	7	6.9	4.4	0	56	0.59
30	Demir	0	12.7	15	15	8.3	5.5	0	56	1.27
31	Çeliker	0	16.0	14	12	4.6	5.0	0	83	0.99
32	Kuşuçar	0	12.2	8	15	5.3	6.2	0	70	0.91
33	Açar	0	7.6	6	13	6.9	5.8	0	45	1.13
34	Durdu 2	0	11.0	23	10	7.7	6.9	0	71	1.14
35	Mungan	0	9.0	12	12	11.6	5.9	0	58	1.31
36	Özkara	0	11.3	10	19	7.8	7.8	0	50	0.92
37	Yıldırım	0	14.0	7	20	6.6	6.2	0	38	0.87
38	Tanrıseven	0	16.8	15	15	4.9	6.4	0	55	1.11
39	Tümay 1	0	7.5	-	-	9.8	8.2	1	4	-
40	Tümay 2	1	23.0	-	-	9.9	4.8	1	10	-
41	Öztürk 1	1	-	-	-	6.5	4.7	1	2	-
42	Durdu 1	1	9.5	-	-	6.5	4.7	1	18	-
43	Kılpelit	1	24.0	41	29	5.0	5.4	0	91	-
44	Öztürk 2	1	23.4	26	31	9.2	4.3	0	74	-

4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen 44 olgunun ortalama gebelik yaşı 28.2 ± 1.8 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1102 ± 247 g idi. Olguların gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı Şekil 1 ve 2'de görülmektedir. Olguların yaklaşık %61'inin gebelik yaşı 28.6 hafta ve daha küçük idi (Şekil 4.2). Olguların yaklaşık %38'inin doğum ağırlığı 1000 g ve daha düşük idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. Olguların gebelik yaşlarına göre ayrıntılı dağılımı



Şekil 4.3. Olguların doğum ağırlıklarına göre ayrıntılı dağılımı.

Grup 1 ve 2'deki olguların gebelik yaşları ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı istatistiksel olarak karşılaştırılabilir özelliktedir. Gebelik yaşı dağılımı için p=0.760, doğum ağırlığı dağılımı için p= 0.986 saptanmıştır (Tablo 4.12 ve 4.13).

Tablo 4.12. Grup 1 ve 2'deki olguların gebelik yaşlarına göre dağılımı (p= 0.760)

Gebelik Yaşı	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	Toplam, n (%)
24^0-24^6	0	0	0
25^0-25^6	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (9.1)
26^0-26^6	5 (22.8)	4 (18.2)	9 (20.5)
27^0-27^6	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (9.1)
28^0-28^6	6 (27.3)	4 (18.2)	10 (22.7)
29^0-29^6	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (13.6)
30^0-30^6	2 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.4)
31^0-32^0	3 (13.6)	3 (13.6)	6 (13.6)
Toplam	22 (100)	22 (100)	44 (100)

Tablo 4.13. Grup 1 ve 2'deki olguların doğum ağırlıklarına göre dağılımı (p= 0.986).

Doğum Ağırlığı	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	Toplam, n (%)
500-750 g	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)
751-1000 g	6 (27.3)	7 (31.8)	13 (29.5)
1001-1250 g	6 (27.3)	6 (27.3)	12 (27.3)
1251-1500 g	8 (36.3)	7 (31.8)	15 (34.1)
Toplam	22 (100)	22 (100)	44 (100)

Kordon sıvazlaması uygulanan (Grup 1) ve uygulanmayan (Grup 2) bebekler, demografik ve doğum özellikleri açısından değerlendirildiğinde, her iki gruptaki anne yaşı ortancalarının [sırası ile 31 (20-37) ve 31 (20-48), p >0.05], her iki gruptaki ortalama gebelik yaşlarının (sırası ile 28.4 ± 1.8 ve 28.0 ± 1.9 hafta, p >0.05) ve doğum ağırlıklarının (sırası ile 1103 ± 236 ve 1232 ± 291 g, p >0.05) benzer olduğu saptanmıştır. Her iki grupta cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelikten doğma oranları da benzerdi. Beşinci dakika APGAR skoru ortancası [sırası ile 8 (6-9) ve 8 (5-9)] ve SNAPPE-II skoru ortancası [sırası ile 14 (0-37) ve 14.5 (0-90)] benzerdi (Tablo

4.14). Olguların ENS oranlarına bakıldığında ise her iki grupta da yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Çalışmaya alınan olguların demografik ve doğum özellikleri.

Tüm Vakalar	**Grup 1 (n=22)**	**Grup 2 (n=22)**	**P**
Anne Yaşı (yıl)	31 (20 -37)	31 (20 -48)	0.554
Gebelik Haftası (hafta)			
Ortalama ± SD	28.4 ± 1.8	28.0 ± 1.9	0.557
Ortanca (en az-en fazla)	28.2 (25.6 - 32)	28.0 (25.4 -31.5)	
Doğum Ağırlığı (gram)			
Ortalama ± SD	1103 ± 236	1101± 262	0.985
Ortanca (en az-en fazla)	1105 (645 – 1500)	1040 (720 – 1500)	
Erkek Cinsiyet %(n)	%50 (11)	%54.5 (12)	0.763
Doğum Şekli (C/S) %(n)	%86.4 (19)	%81.8 (18)	1
Çoğul Gebelik %(n)	%22.7 (5)	%22.7 (5)	1
APGAR 1. Dakika, Ortanca (en az-en fazla)	7 (3 – 8)	7 (2 – 8)	0.769
APGAR 5. Dakika, Ortanca (en az-en fazla)	8 (6 – 9)	8 (5 – 9)	0.461
SNAPPE II, Ortanca (en az-en fazla)	14 (0 – 37)	14 (0 – 90)	0.697
ENS, %(n)	%72.7 (16)	%72.7 (16)	1

Doğum öncesi döneme ait özelliklerden antenatal steroid (ANS) uygulaması oranları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı (sırası ile %68.2 ve %63.6, $p > 0.05$), ancak hiç ANS almayan hasta sayısının her iki grupta da yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.15).

Doğum öncesi döneme ait özelliklerden annede preeklamsi, eklamsi ve kronik hipertansiyon ‘hipertansif hastalık’ olarak; EMR ve koryoamnionit ‘enfektif hastalık’ olarak; servikal yetmezlik ve malign tümör ‘diğer hastalıklar’ olarak gruplandırılmıştır. Bu maternal özellikler açsından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Grup 1’de 1, Grup 2’de 2 annede servikal yetmezlik, Grup 2’de iki annede malign tümör saptanmıştır (Tablo 4.15).

Umbilikal kordun klemplenme süresi KS grubunda 20 – 30 sn, kontrol grubunda ise bu süre < 10 sn saptandı. Kordon sıvazlanması uygulanan 24 olgudan birisinde kordon sıvazlama sırasında rüptüre olduğu için, bir diğeri de daha kısa kordon bölümünden (< 20 cm) sıvazlama yapıldığı için çalışma dışı bırakıldılar.

Tablo 4.15. Çalışmaya alınan olguların prenatal özellikleri

Tüm Vakalar	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=22)	P
Antenatal Steroid %(n)	%68.2 (15)	%63.6 (14)	0.750
Annede Özellik %(n)			
Hipertansif hastalık	%18.2 (4)	%18.2 (4)	0.595
Enfektif hastalık	%54.5 (12)	%45.4 (10)	
Diğer	%4.5 (1)	%18.2 (4)	
Antenatal özellik yok	%22.8 (5)	%18.2 (4)	

4.2. İLK 24 SAATTEKİ HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Olguların yaşamlarının ilk 24 saatindeki hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında yaşamın 1. saatinde bakılan Hb değeri ortalamalarının Grup 1 lehine istatistiksel anlamlı oranda yüksek (sırası ile 16.7 ± 1.3 ve 15.5 ± 1.6 g/dl, p= 0.019) olduğu, yaşamın 1. saatindeki Hct değeri ortalamasının ise Grup 1'de daha yüksek saptanmasına karşın (sırası ile %49.4 ± 4.5 ve %46.6 ± 5.4, p= 0.069) gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür. Her iki grupta da yaşamın ilk saatinde bakılan beyaz küre ve trombosit ortalamaları benzerdi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Yaşamın 1. saatindeki hemotolojik parametereler.

Tüm Vakalar **Yaşamın 1. saatinde**	**Grup 1 (n=22)**	**Grup 2 (n=22)**	**P**
Hemoglobin (g/dl), Ortalama ± SD	16.7 ± 1.3	15.5 ± 1.6	**0.019**
Ortanca (en az-en fazla)	16.8 (14.1-18.8)	15.4 (12.3-18.5)	
Hematokrit (%),Ortalama ± SD	49.4 ± 4.5	46.6 ± 5.4	0.069
Ortanca (en az-en fazla)	49.2 (41.6-58.9)	46 (36.7-57.9)	
Beyaz küre (x 10^9/L), Ortalama ± SD	12.3 ± 9.8	16.1 ± 11.2	0.113
Ortanca (en az-en fazla)	8.1 (3.7-41.3)	12.2 (5-43.3)	
Trombosit (x 10^9/L), Ortalama ± SD	226 ± 57.5	244.6 ± 30.1	0.581
Ortanca (en az-en fazla)	231 (116-330)	248 (102-390)	

Yaşamın 24. saatinde bakılan Hb değeri ortalamasının da Grup 1'de anlamlı daha yüksek (sırası ile 16.4 ± 2.1 ve 14.9 ± 1.9 g/dl, p= 0.021) olduğu saptanmış, 24. saatteki Hct değeri ortalaması Grup 1'de daha yüksek saptansa da (sırası ile %48.2 ± 6.7 ve %44.5 ± 6.2, p >0.05) gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür. Yaşamın 24. saatinde bakılan beyaz küre ve trombosit sayıları ile kan üre nitojeni (BUN), kreatinin, total bilirubin, total protein, albümin ve potasyum gibi biyokimyasal parametrelerin ortancalarında gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Yaşamın ilk 24 saatindeki hematolojik ve biyokimyasal parametereler.

Tüm Vakalar **Yaşamın 24. saatinde**	**Grup 1 (n=22)**	**Grup 2 (n=22)**	**P**
Hemoglobin (g/dl), Ortalama ± SD	16.4 ± 2.1	14.9 ± 1.9	**0.021**
Ortanca (en az-en fazla)	16.1 (13.4-21)	14.9 (10.2-18)	
Hematokrit (%),Ortalama ± SD	48.2 ± 6.7	44.5 ± 6.2	0.096
Ortanca (en az-en fazla)	48.7 (38.1-62)	44.3 (29.6-54.7)	
Beyaz küre (x 10^9/L), Ortalama ± SD	11.4 ± 8.6	18.5 ± 14.3	0.054
Ortanca (en az-en fazla)	8.8 (3-38.5)	12.5 (4.6-57)	
Trombosit (x 10^9/L), Ortalama ± SD	212 ± 65	242 ± 91	0.342
Ortanca (en az-en fazla)	201 (94-363)	232.5 (79-419)	
BUN (mg/dl)	19 (6-36)	21.5 (7-39)	0.295
Kreatinin (mg/dl)	0.96 (0.72-1.74)	1 (0.74-2.35)	0.374
Total bilirubin (mg/dl)	5.6 (2.8-9.9)	6.1 (4-9.8)	0.295
Total protein (g/dl)	3.9 (3.5-4.9)	4.1 (3.4-4.8)	0.408
Albumin (g/dl)	2.3 (1.9-2.7)	2.5 (2-3.1)	0.138
Potasyum (mEq/L)	4.65 (3.5-6.8)	5.2 (3-7.8)	0.240

4.3. İLK 24 SAATTEKİ HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Olguların yaşamlarının ilk günündeki hemodinamik özellikleri değerlendirildiğinde, her iki grubun yaşamın 1, 6, 12 ve 24. saatlerinde bakılan kalp tepe atımı ve solunum sayısı ortancaları benzer bulunmuştur (Tablo 4.18). Yaşamın ilk 1 saati içinde bakılan ortalama kan basıncı ortancaları Grup 1'de daha yüksek saptansa da [sırası ile 38 (25-49) mmHg ve 32 (24-44) mmHg, p >0.05] arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür (Tablo 4.18). Yaşamın 6, 12 ve 24. saatlerinde bakılan ortalama kan basıncı ortancaları her iki grupta da benzer bulunmuştur. Olguların yenidoğan ünitesine ilk kabul edildiğinde bakılan vücut ısıları gruplar arasında farklı bulunmamıştır.

Yaşamın ilk günü idrar çıkışı ortancaları Grup 1'de daha yüksek olsa da [4.1 (2.1-5.9) ml/kg/saat ve 3.4 (1.6-7.2) ml/kg/saat, p >0.05] aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür. Gruplar arasında yaşamlarının ilk günü dopamin,

dobutamin ve adrenalin gibi inotrop etkili ilaç veya serum fizyolojik, plazma gibi volüm genişletici gereksinimleri açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Olguların yaşamlarının ilk günündeki hemodinamik özellikleri.

Tüm Vakalar	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=22)	P
Yaşamın 1. saatinde			
Kalp tepe atımı (/dk)	157 (118-176)	156 (109-178)	0.842
Ortalama kan basıncı (mmHg)	38 (25-49)	32 (24-44)	0.110
Solunum sayısı (/dk)	58 (46-68)	56 (48-72)	0.767
İlk vücut ısısı (/dk)	36.3 (35.5-37.1)	36.3 (35.2-37.4)	0.962
Yaşamın 6. saatinde			
Kalp tepe atımı (/dk)	155.5 (126-174)	146 (120-169)	0.605
Ortalama kan basıncı (mmHg)	37 (22-54)	36 (27-51)	0.805
Solunum sayısı (/dk)	59 (44-65)	56 (40-78)	0.579
Yaşamın 12. saatinde			
Kalp tepe atımı (/dk)	143.5 (128-176)	144.5 (112-160)	0.681
Ortalama kan basıncı (mmHg)	36.5 (29-56)	35 (28-57)	0.878
Solunum sayısı (/dk)	55.5 (48-68)	56 (42-68)	0.887
Yaşamın 24. saatinde			
Kalp tepe atımı (/dk)	146 (132-170)	142 (128-178)	0.769
Ortalama kan basıncı (mmHg)	39 (26-62)	37 (30-65)	0.488
Solunum sayısı (/dk)	56 (48-76)	55 (40-68)	0.540
İlk 24 saat idrar çıkışı (ml/kg/saat)	4.1 (2.1-5.9)	3.4 (1.6-7.2)	0.231
İlk 24 saat içinde inotrop desteği (%)	%31.8 (7)	%18.1 (4)	0.269
İlk 24 saat içinde volüm genişletici destek (%)	%9.1 (2)	%4.5 (1)	1

4.4. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYONU GEREKSİNİMLERİ ve ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Çalışma boyunca ES transfüzyon gereksinimi hiç olmayan olguların oranı Grup 1'de 2'ye göre iki kat fazla olmasına karşın [sırası ile %21.1 (4/19), %10.5 (2/19), $p>0.05$] istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görüldü. İlk ES transfüzyonu alma günü ortancaları karşılaştırıldığında Grup 1'deki olguların daha

erken aldıkları dikkati çekse de [7 (1-35) gün ve 10 (1-24) gün, p >0.05] anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.19). Ayrıca her iki grupta da yaşamın ilk günü ES gereksinimi olan 1'er olgu görülmesi de dikkati çekmiştir.

Tablo 4.19. Çalışma süresince ES transfüzyon gereksinimi.

Yaşayan ve kanama geçirmeyen	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=19)	P
ES tranfüzyon gereksinimi hiç olmayan, %(n)	%21.1 (4)	%10.5 (2)	0.345
ES en az 1 kere alan, %(n)	%78.9 (15)	%89.5 (17)	0.380
İlk ES alma gün	7 (1-35)	10 (1-24)	0.660

Gruplar arasında yaşamın 7. günü bakılan Hb değeri ortancalarının Grup 1 lehine istatistiksel anlamlı oranda yüksek (sırası ile 14.4 (11.9-18.2) g/dl ve 13.6 (11.6-15.9) g/dl, p=0.034) saptanmıştır.

Olguların yaşamlarının ilk 7 günü aldıkları ES transfüzyon hacimleri ve ES transfüzyon hacim/kg oranları gruplar farklı bulunmamıştır. Ayrıca, yaşamın ilk 7 günü flebotomi hacimleri de gruplar arasında farklı saptanmamıştır (Tablo 4.20). İlk 7 gün, nozokomiyal enfeksiyonu olan olguların oranı Grup 2'de 1'e göre iki kat fazla olmasına karşın [sırası ile %52.6 (10/19), %26.3 (5/19), p>0.05] aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

Umbilikal kordu sıvazlama tekniğinin bir yan etkisi olarak öngörülen hemolizin bulguları olarak serum total bilirubin ve potasyum düzeyleri ortalamaları, gruplar arasında belirgin farklı değildi (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Yaşamın ilk 7 günü olguların ES gereksinimleri, flebotomi oranları ve hemoliz parametrelerinin (bilirubin ve potasyum) karşılaştırılması.

Yaşayan ve kanama geçirmeyen	**Grup 1 (n=19)**	**Grup 2 (n=19)**	**P**
Yaşamın 7. günü			
Hemoglobin (g/dl)	14.4 (11.9-18.2)	13.6 (11.6-15.9)	**0.034**
ES transfüzyon hacim	0 (0-40)	0 (0-25)	0.563
ES transfüzyon hacim/kg	0 (0-30)	0 (0-25)	0.525
Flebotomi hacim	18 (9-61)	17 (7-32)	0.418
Flebotomi hacim/kg	16 (7-47)	15.5 (5-37)	0.563
Nozokomiyal sepsis (%)	%26.3 (5)	%52.6 (10)	0.097
İlk 7 gün en yüksek T. Bil. (Ortalama ± SD)	6.9 ± 1.9	7.3 ± 1.9	0.817
İlk 7 gün en yüksek en yüksek potasyum (Ortalama ± SD)	5 ± 0.8	5.3 ± 1.1	0.325

Çalışmada ilk haftadan sonra da olguların haftalık takipleri 35 gün süresince ayrıntılı olarak kayıt edilmiştir. Buna göre yaşamın 14, 21, 28 ve 35. günlerinde bakılan Hb ortancalarından yalnızca 14. gün bakılan değer Grup 1'de istatistiksel anlamlı yüksek iken [13 (11.4-15.8) g/dl ve 12.2 (9.3-13.5) g/dl, p= 0.032], diğer haftalarda bakılan Hb değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.21).

Olguların yaşamlarının 14, 21, 28 ve 35. günlerinde aldıkları ES transfüzyon hacim/kg ve olgulardan alınan flebotomi hacim/kg oranlarının gruplar arasında farklı olmadığı görülmüştür. Ayrıca, aynı dönemlerde nozokomiyal sepsis geçirme oranları da gruplar arasında benzer saptanmıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. ES gereksiniminin ve flebotomilerin haftalık değerlendirilmesi.

Yaşayan ve kanama geçirmeyen	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=19)	P
Yaşamın 14. günü			
Hemoglobin (g/dl)	13 (11.4-15.8)	12.2 (9.3-13.5)	**0.032**
ES transfüzyon hacim/kg	0 (0-25)	10 (0-45)	0.311
Flebotomi hacim/kg	9 (4-29)	8 (3-29)	0.271
Nozokomiyal sepsis (%)	%31.6 (6)	%21.1 (4)	0.461
Yaşamın 21. günü			
Hemoglobin (g/dl) **(n= 17/18)**	11.5 (9.1-14.6)	11.3 (8.1-13.5)	0.961
ES transfüzyon hacim/kg	0 (0-26)	0 (0-15)	0.583
Flebotomi hacim/kg	5 (0-11.5)	5 (0-26)	0.977
Nozokomiyal sepsis (%)	%10.5 (2)	%10.5 (2)	1
Yaşamın 28. günü			
Hemoglobin (g/dl) **(n= 17/18)**	11.8 (8.8-13.7)	10.7 (9.1-12.9)	0.245
ES transfüzyon hacim/kg	0 (0-15)	10 (0-25)	0.146
Flebotomi hacim/kg	4 (0-10)	5 (0-19)	0.311
Nozokomiyal sepsis (%)	%5.3 (1)	%15.8 (3)	0.604
Yaşamın 35. günü			
Hemoglobin (g/dl) **(n= 17/16)**	9.7 (8.8-13.9)	10.2 (8.3-13)	0.929
ES transfüzyon hacim/kg	0 (0-25)	0 (0-15)	0.729
Flebotomi hacim/kg	3 (0-24)	3 (0-11)	0.751
Nozokomiyal sepsis (%)	%21.1 (4)	%5.3 (1)	0.340

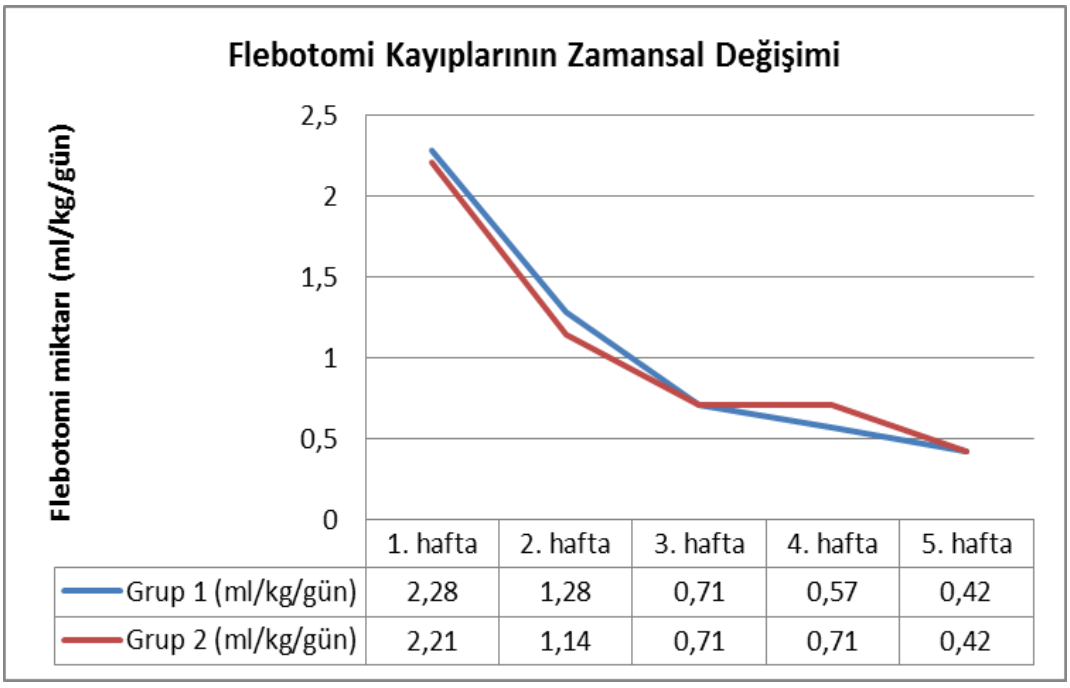
Yaşamın ilk 5 haftasında çalışmaya dahil olan tüm olguların flebotomi miktarlarının haftalık değerlendirilmesi (ml/kg/gün) Tablo 4.22'da görülmektedir. Tüm olguların yaşamın ilk 14 günündeki flebotomi miktarı ortancası 1.74 ml/kg/gün (0.66-5) olarak saptanmıştır. Flebotomi kayıplarının beş haftalık süreçte ve toplamda gruplar arasında benzer olduğu ve haftalar ilerledikçe her iki grupta da flebotomi kaybının azaldığı saptanmıştır (Tablo 4.23). Yaşamın ilk beş haftalık bölümünde haftalık flebotomi miktarlarındaki değişim Şekil 4.4'te görülmektedir.

Tablo 4.22. Yaşamın ilk 5 haftasında tüm olguların flebotomi miktarları (ml/kg/gün).

Yaşayan ve kanama geçirmeyen	**Toplam Olgular (n= 38)**
İlk 7 gün (ml/kg/gün)	2.28 (0.71-6.71)
8-14 gün (ml/kg/gün)	1.17 (0.42-4.14)
15-21 gün (ml/kg/gün)	0.71 (0-3.71)
22-28 gün (ml/kg/gün)	0.57 (0-2.71)
29-35 gün (ml/kg/gün)	0.42 (0-3.42)
İlk 35 gün toplam (ml/kg/gün)	1.08 (0.53-3.08)

Tablo 4.23. Flebotomi kayıplarının beş haftalık süreçte ve toplamda gruplar arasındaki dağılımı.

Yaşayan ve kanama geçirmeyen	**Grup 1 (n=19)**	**Grup 2 (n=19)**	**P**
İlk 7 gün (ml/kg/gün)	2.28 (1-6.71)	2.21 (0.71-5.28)	0.563
8-14 gün (ml/kg/gün)	1.28 (0.57-4.14)	1.14 (0.42-4.14)	0.271
15-21 gün (ml/kg/gün)	0.71 (0-1.64)	0.71 (0-3.71)	0.977
22-28 gün (ml/kg/gün)	0.57 (0-1.42)	0.71 (0-2.71)	0.297
29-35 gün (ml/kg/gün)	0.42 (0-3.42)	0.42 (0-1.57)	0.773
İlk 35 gün toplam (ml/kg/gün)	1.08 (0.64-3.08)	1.08 (0.53-2.63)	0.773



Şekil 4.4. Gruplar arasında flebotomi kayıplarının zamansal değişimi.

Olguların yaşamlarının ilk 35 günü toplam ES transfüzyon sayı ve hacimlerinin ortancaları ile flebotomi kayıplarının ortancalarının gruplar arasında farklı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Yaşamın ilk 35 günlük döneminde toplam ES gereksinimi ve toplam flebotomi karşılaştırması

Yaşayan ve kanama geçirmeyen	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=19)	P
İlk 35 gün toplamı			
ES transfüzyon sayısı	2 (0-6)	2 (0-7)	0.840
ES transfüzyon hacim/kg	25 (0-78)	25 (0-75)	0.885
Flebotomi hacim/kg	38 (11-108)	38 (15-92)	0.795

Olguların hastanede yatış süresince toplam ES transfüzyon sayısı, hacmi ve toplam flebotomi hacimleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.25). Olguların toplam hastanede yatış süresince günlük flebotomi hacmi ortancalarına bakıldığında da benzer olduğu görülmüştür. Tüm

olguların (38 olgu) ES transfüzyon sayısı ortancası 3 (0-8) ve ES transfüzyon hacmi ortancası ise 43.5 ml (0-116) olarak saptanmıştır. Ayrıca, tüm olguların (38 olgu) yatış süresince toplam flebotomi hacmi ortancası 56 ml (16-145) saptanmıştır.

Tablo 4.25. Olguların hastane yatışı süresince ES gereksinimleri ve flebotomi miktarlarının karşılaştırılması

Yaşayan ve kanama geçirmeyen Hastene Yatışı Toplamı	**Grup 1 (n=19)**	**Grup 2 (n=19)**	**P**
ES transfüzyon sayısı (adet)	3 (0-7)	3 (0-8)	0.813
ES transfüzyon hacmi (ml)	45 (0-103)	42 (0-116)	0.872
Flebotomi hacmi (ml)	54 (16-145)	57 (23-111)	0.930
Flebotomi hacmi (ml/kg/gün)	1.16 (0.87-2.59)	1.13 (0.59-1.7)	0.452

4.5. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU GEREKSİNİMİNİ ARTTIRAN DEĞİŞKENLERİN İNCELENMESİ

Eritrosit süspansiyonu gereksinimini en fazla etkileyecek değişkenlerden gestasyon yaşı ve flebotomi hacimlerinin bu gereksinimi nasıl etkilemiş oldukları çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Gestasyon yaşı veya doğum ağırlığı sabitlendiğinde flebotomi hacminin ES gereksinimi açısından önemli bir değişken olduğu saptandı.

Flebotomi hacmindeki 1 ml'lik artışın olguların hastane yatışı süresince 2'den fazla ES transfüyonu alma riskini 1.2 kat arttırdığı gösterildi [%95 güven aralığı; 1.055-1.361, p=0.005] (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Yaşamın ilk 35 gününde flebotomilerin eritrosit süspansiyonu gereksinimi risk analizi.

Risk faktörü	**OR**	**OR için %95 CI**		**p**
		Düşük	**Yüksek**	
Flebotomi	1.2	1.055	1.361	0.005

4.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların beslenme ve hastane kalış özellikleri değerlendirildiğinde, çalışmayı sağ olarak tamamlayan bebekler için gruplar arasında en fazla vücut ağırlığı kaybı yüzdesi, tam enteral beslenmeye başlama günü, doğum ağırlığına ulaşma günü ve hastanede kalış süreleri açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Yaşayan bebeklerin beslenme ve hastanede kalış özellikleri.

	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=19)	P
En fazla vücut ağırlığı kaybı (%)			
Ortalama ± SD	9.4 ± 4	11.2 ± 3.9	0.181
Ortanca (en az-en fazla)	9.5 (1.2-16)	11.8 (3-19.7)	
Tam enteral beslenmeye başlama (gün)			
Ortalama ± SD	13.6 ± 8.7	14.3 ± 8.8	0.773
Ortanca (en az-en fazla)	11 (6-42)	12 (6-40)	
Doğum ağırlığına ulaşma (gün)			
Ortalama ± SD	12.6 ± 4	13.8 ± 4.2	0.385
Ortanca (en az-en fazla)	12 (6-19)	13 (7-22)	
Hastanede kalma süresi (gün)			
Ortanca (en az-en fazla)	47 (17-72)	53 (17-83)	0.325

Olgular prematüre morbiditeleri bakımından değerlendirildiğinde, oksijen, non-invaziv ventilasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimlerinin, ortanca süreleri (gün) her iki grupta benzer saptanmıştır. İki grup arasında sürfaktan kullanım oranı ve kullanım stratejileri de (profilaktik ve tedavi amaçlı) farklı bulunmamıştır. Diğer yenidoğan morbiditeleri olan PDA, NEK, evre 3 ve üzeri IVK, lazer tedavisi gerektiren ROP ve BPD açılarından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Mortalite oranları her iki grupta eşit olarak tespit edilmiştir (%9.1 ve %9.1). Grup 1 ve 2 arasında morbidite mortalite dağılımı Tablo 4.27'da ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 4.28. Prematüre morbidite ve mortalitelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=19)	P
Oksijen desteği alma süresi (gün)	7 (1-49)	8 (0-57)	0.863
Non-invaziv ventilasyon desteği (gün)	2 (0-13)	1 (0-27)	0.908
Mekanik ventilasyon desteği (gün)	0 (0-9)	0 (0-7)	0.370
Surfaktan alma (n=22/n=22)			
Profilaktik	%45.4 (10)	%40.9 (9)	0.167
Tedavi	%27.3 (6)	%9.1 (2)	
Yok	%27.3 (6)	%50 (11)	
Tedavi gerektiren PDA, %(n)	%21.1 (4)	%21.1 (4)	1
PDA kapanma gün	3 (1-19)	3 (2-14)	0.435
PDA Yönetimi (%)			
Tedavisiz izlem	%78.9 (15)	%78.9 (15)	1
Medikal tedavi	%21.1 (4)	%15.8 (3)	
Cerrahi tedavi	0	%5.3 (1)	
NEK (cerrahi), %(n=22)			
Yok	%91 (20)	%95.5 (21)	1
Şüpheli	%4.5 (1)	0	
Cerrahi	%4.5 (1)	%4.5 (1)	
IVK (Evre 3 ve üstü), %(n=22)	%13.6 (3)	0	0.223
Lazer gerektiren ROP, %(n)	%5.3 (1)	%10.5 (2)	0.795
BPD, %(n)	%21.1 (4)	%31.6 (6)	0.583
Mortalite (%) (n=22)	%9.1 (2)	%9.1 (2)	1

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, plasental transfüzyonu artırıcı yöntemlerden biri olan umbilikal kordonun sıvazlanmasının prematüre bebeklerdeki hematolojik, hemodinamik etkilerinin ve eritrosit süspansiyonu gereksinimine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde prematüre bebeklerde aynı amaçlar için umbilikal kordonun sıvazlanması yönteminin kullanıldığı yalnızca bir randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır.

Plasental transfüzyonun bebekler üzerine etkileri ilk olarak 1969 yılında Yao ve arkadaşlarının çalışmaları ile gündeme gelmiştir (4). Prematüre bebekler için plasental transfüzyonu arttırıcı bir işlem olan KKG yönteminin hematolojik ve solunum sistemi üzerine etkileri ise 1993 yılında Kinmond ve arkadaşları tarafından randomize kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir (11). Daha sonraki randomize kontrollü çalışmalarda da KKG ile yüksek ortalama kan basıncı (6,11,13,14), düşük sistemik vasküler direnç (6), yüksek hematokrit değerlerine ulaşıldığı (11,95,96) gösterilmiştir. Mercer ve arkadaşlarının 2003 yılında 24-32 haftalık prematüre bebeklerde 30-45 sn KKG'nin ilk ortalama kan basıncına olumlu etkisi olduğu ancak yaşamın ilk 4 saatinde bu etkinin anlamlı olmadığı belirtilmiştir (9). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi gruplar arasında Hct farkının anlamlı bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak, yaşamın ilk günü eritrosit kitlesinin/hacminin değerlendirilmesi için bakılan Hct'in her zaman gerçeği yansıtmadığı bilinmektedir. Çünkü plazma hacmini artıran veya azaltan etkenler toplam eritrosit kitlesi değişmese de Hct değerini değiştirmektedir (97). Rabe ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan meta analizine 10 randomize kontrollü çalışmadan toplam 454 preterm bebek dahil edilmiş ve KKG grubunda ilk 24 saat kan basıncının daha yüksek olduğu ve bu grubun daha az inotrop ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (98). Ayrıca, 2012 yılında yayınlanan Cochrane meta analizinde plasental transfüzyonu arttırıcı bir yöntem olarak 30-120 sn KKG'nin prematüre bebeklerde doğum sonrası geçiş sürecine daha olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (15).

Plasental transfüzyonu artırıcı diğer bir yöntem olan KS, ilk olarak Beck (99) tarafından 1941 yılında önerilse de prematüre bebeklerde bu konuda yapılan ilk ve tek randomize kontrollü çalışma 2008 yılında Hosono ve arkadaşlarına aittir (12). Bu çalışmaya 29 hafta altı toplam 40 prematüre bebek dahil edilmiştir. Çalışmadaki KS grubunda doğum Hb'leri ve başlangıç sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları daha yüksek olarak saptanmıştır (12). Aynı çalışmanın devamı niteliğindeki 2009 yılı yayınında ise KS olgularının yaşamlarının ilk 12 saatinde sistolik ve diyastolik kan basınçlarıyla birlikte ve ilk 72 saatteki idrar çıkışlarının anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (80). Umbilikal kordun sıvazlanması ile ilgili bir diğer çalışma da 2011 yılında Rabe ve arkadaşları tarafından 33 haftadan küçük 58 bebek ile yapılan, KS ve KKG yöntemlerinin karşılaştırıldığı araştırmadır (16). Bu çalışmanın yapıldığı ünitede KKG rutin uygulandığı için kontrol grubu alınmamış ve olgular KS ve KKG grupları için randomize edilmişlerdir. Sonuç olarak ilk Hct değerleri benzer (sırasıyla %52 ve %51, p= 0.65) bulunmuş fakat ilk 4 saatlik ortalama kan basıncı KS grubunda yüksek olmasına karşın (sırasıyla, 35±8 ve 31±6, p= 0.07) istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (16). Takami ve arkadaşlarının 2012 yılında, gebelik yaşı 29 haftadan küçük olan prematüre bebeklerde KS'nin serebral oksijenizasyon ve perfüzyon üzerine etkilerini araştırdıkları randomize olmayan çalışmada, başlangıç ortalama kan basıncı ve Hct değerlerinin KS grubunda belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada, yaşamın ilk 72 saatinde 'near infrared spektroskopi' (NIRS) yöntemi ile bakılan serebral oksijenizasyon ve perfüzyonun daha iyi olduğu, buna sol ventrikül preload'unun artırılması ile sol ventrikül diastolik fonksiyonunun iyileştirilmesinin neden olabileceği belirtilmiştir (22).

Özet olarak, plasental transfüzyonu artırıcı yöntemlerden KKG'nin prematüre bebeklerde doğum sonrası geçiş dönemi hemodinamisine katkısı randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizler ile belirlenmiştir. Ancak plasental transfüzyonu artırıcı diğer bir yöntem olan KS'nin olumlu hemodinamik etkilerini gösteren yalnızca bir randomize kontrollü çalışma vardır. Bizim çalışmamız, bu müdahalenin prospektif randomize kontrollü olarak araştırıldığı ikinci çalışma olarak görülmektedir. Sonuçlarımız Hosono ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler nitelikte olup; yaşamın 1. ve 24. saatinde bakılan Hb değerlerinin KS grubunda belirgin daha yüksek olduğu,

Hct'in ise KS grubunda daha yüksek olmasına karşın aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır. Hemodinamik değişkenlerden, yaşamın ilk saati içinde bakılan ortalama kan basıncı değeri KS grubunda daha yüksek saptansa da aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür. Yine, ilk 24 saatte idrar çıkışı miktarı KS grubunda daha yüksek olsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Yaşamın ilk günündeki ES gereksinimi oranı ise her iki grupta birer olgu ile benzer bulunmuştur.

Prematüre anemisinde doku oksijenlenmesinin bozulduğu durumlar dışında transfüzyonun yararlarının tartışmalı olduğunun bilinmesine karşın ES transfüzyonları çok sık kullanılmaktadır (7). Doğum ağırlığı 1 kg'nin altında ve/veya gebelik yaşı 29 haftanın altında olan prematüre bebeklerin neredeyse tamamı yaşamlarının ilk haftasında ES transfüzyon gereksinimi göstermektedirler (23). Strauss ve arkadaşları, doğum ağırlığı ≤1 kg'ın altındaki bebeklerin en az 1 transfüzyon alma oranının 5 yıllık izlemde %77-91 arasında değiştiğini, aynı gereksinimin 1-1.5 kg doğan bebeklerde ise %35-54 arasında olduğunu göstermişlerdir (30).

Rabe ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan meta analizinde KKG yönteminin ES transfüzyon gereksinimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (98). Yine 2012 yılında yayınlanan Cochrane meta analizinde de 30-120 sn'lik KKG yönteminin transfüzyon gereksinimini azaltmada etkin olduğu belirtilmiştir (15). Prematüre bebeklerde umbilikal kordonun sıvazlanması ile plasental transfüzyonun arttırıldığı Hosono ve arkadaşlarının (12) çalışmasında KS yöntemi; doğum sırasında bebek plasenta ile aynı seviyede veya daha aşağıda tutularak, umbilikal kordun 20 cm'lik bölümüne iki veya üç kere kuvvetlice sıvazlama şeklinde uygulanmıştır. Bu yöntemle, hastanede yatış süresi boyunca ES transfüzyon sayısı ve hacmi KS grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Rabe ve arkadaşları tarafından 2011 yılında KS ve KKG yöntemlerinin karşılaştırılması araştırılmasında, KS yöntemi bebeği sezaryenle doğum sırasında plasenta ile aynı seviyede veya vajinal doğumlarda 20 cm aşağıda tutarak, 20 cm'lik kord bölümü 4 kere kuvvetlice bebeğe doğru sıvazlama şeklinde uygulanmıştır. Yaşamın ilk 6 haftası ES transfüzyon miktarı 30 sn KKG grubu ile KS grubunda benzer bulunmuştur (16). Bizim

çalışmamızda ise KS tekniği diğerlerinden farklı olarak, bebeği sezaryenle doğum sırasında plasenta ile aynı seviyede veya vajinal doğumlarda 30 cm daha aşağıda tutarak 25 – 30 cm'lik kord bölümü 3 kere kuvvetlice bebeğe doğru 10 cm/sn hızında sıvazlanarak uygulanmıştır. Literatürde KS yöntemi uygulanan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve henüz standart bir yöntem tanımlanmamıştır. Çalışmamızda her iki grup birlikte ele alındığında olguların %61'inin 29 hafta altında, %38'inin 1000 g altındaki prematüreler olduğu görülmekte olup, KS ve kontrol grupları arasında gestasyon yaşı doğum ağırlığı dağılımları arasında fark bulunmamaktadır. Literatür verileriyle uyumlu olarak çalışma süresince en az 1 kez ES transfüzyon gereksinimi KS ve kontrol gruplarında sırasıyla %78.9 ve %89.5 olarak bulunmuştur. Çalışma dönemi boyunca en az 1 kez ES transfüzyon gereksinimi olan hasta oranı Hosono ve arkadaşlarının yayınlarıyla uyumlu olarak KS yapılan grup 1'de daha düşük olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması sıvazlama yöntemimizdeki farklılığa bağlı olabilir. Gruplar arasında, 7, 14, 21, 28, 35. günlerde flebotomi miktarları ve ES transfüzyonu ile 2, 3, 4 ve 5. haftalarındaki nozokomiyal enfeksiyon oranları arasında fark bulunmazken, 7 ve 14. günlerde Hb değerlerinin KS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunması doğum sırasında KS ile yapılan plasental transfüzyonun olumlu etkisi olarak yorumlanabilir. Bu sonuçlarımız da literatürdeki tek KS çalışması ve diğer KKG çalışmaları ile uyumludur.

Prematüre yenidoğanlarda, ES transfüzyon oranını etkileyecek ve standardizasyonun hala olmadığı bir diğer konu da ES transfüzyon endikasyonlarıdır. Hosono ve arkadaşlarının çalışmasındaki ES transfüzyonu endikasyonlarına bakıldığında; yaşamın ilk haftası için Hb 12 g/dl'nin altındaki, yaşamın 7-28 günü arası için %30 ve üstünde FiO2 gereksinimi varsa 11 g/dl'nin yoksa 10 g/dl'nin altındaki, yaşamın 28. gününden sonra eğer %30 ve üstünde FiO_2 ve/veya solunum desteği gereksinimi varsa 10 g/dl'nin, daha az oksijen gereksinimi varsa 9 g/dl, oksijen gereksinimi yoksa 8 g/dl'nin altındaki olguların ES transfüzyonu aldıkları görülmektedir (12).

Rabe ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ilk 7 gün solunum destek gereksinimi var ise Hb değeri 11.5 g/dl, yoksa 10 g/dl, 2. hafta solunum destek

gereksinimi varsa Hb değeri 10 g/dl, yoksa 8.5 g/dl, 14 günden büyük bebeklerde solunum desteği alanlar için Hb değeri 8.5 g/dl, almayanlar için 8 g/dl alt sınır olarak belirlenmiş ve bu sınırlara göre transfüzyon kararı verilmiştir (16). Bizim ünitemizde kullandığımız ES transfüzyon algoritması (bakınız sayfa 32) bu iki çalışmaya göre daha liberal bir endikasyon yaklaşımını yansıtmaktadır. Büyük olasılıkla bu nedenle, bizim çalışmamızda hiç ES transfüzyon gereksinimi olmayan olgular, KS grubunda %21.1 (4/19), kontrol grubunda %10.5 (2/19) olarak bulunmuşken, Hosono ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran KS grubunda %65 (13/20), kontrol grubunda %30 (6/20) olarak bildirilmiştir (12). Rabe ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaşamın ilk 42 günü hiç transfüzyon almayanların oranı, KS grubunda %37 (10/27), KKG grubunda %52 (16/31) olarak bildirilmiştir (16). Bu iki çalışmayla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda, çalışma süresince hiç transfüzyon almayan olguların oranı her iki grupta da çok düşük olmakla birlikte, bu oranın KS grubunda kontrol grubunun iki katı kadar olması, yine de doğum sonrasında KS ile yapılan plasental transfüzyonun olumlu etkisi olarak yorumlanabilir.

İyatrojenik flebotomiler prematüre bebeklerin ES transfüzyon gereksinimini arttıran en önemli faktörlerdendir. Flebotomilerin azaltılması için kullanılan yöntemler ile kaybın yaklaşık %50 oranında azaltıldığı belirtilmektedir (28). Ünitemizde 2010 yılında tamamlanan otolog kordon kanının etkinliğinin araştırıldığı çalışmadaki, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere yapılan yaşamın ilk 14 günündeki flebotomi miktarına bakıldığında ortanca değerin 1.32 ml/kg/gün olduğu saptanmıştır (32). Bizim çalışmamızda ise ilk 14 gün flebotomi miktarı ortancası 1.74 ml/kg/gün idi. Literatürde 2000'li yıllardan önce yapılan çalışmalarda, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, durumu stabil olmayan kritik hasta prematüre bebeklerde ortalama 0,8-3,6 ml/kg/gün kanın laboratuvar testleri için kullanıldığı belirtilmektedir (27,28). Mercer ve arkadaşlarının gebelik yaşı 32 hafta ve daha küçük olan 72 bebek ile yaptığı KKG çalışmasında, yaşamın ilk haftasında toplam flebotomi kayıpları KKG uygulanmayan grup için ortalama 11.4±5.8 ml, KKG grubu için 11.3±5.7 ml olarak belirtilmiştir (9). Hosono ve arkadaşlarının çalışmasında ise, yaşamın ilk 4 haftasında flebotomi kayıpları KS grubu için ortalama 16±3 ml/kg, kontrol grubu için 16.7±4.8 ml/kg olarak belirtilmiştir (12). Rabe ve arkadaşlarının KS ile KKG'yi karşılaştırdığı çalışmada, yaşamın ilk 6 haftasında KS grubunun toplam flebotomi kaybı ortancası

19 ml (3-107), KKG grubunun ise 23 ml (4-85) olarak belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda yaşamın ilk haftasında KS grubunda 21±13 ml, kontrol grubunda 17±7 ml flebotomi yapılmıştır. İlk 4 haftalık flebotomi kaybı, KS grubunda ortalama 41.4±21 ml/kg, kontrol grubunda 39.6±20 ml/kg ve ilk 5 haftalık toplam flebotomi kaybı ise KS grubunda ortanca 38 ml/kg (11-108), kontrol grubunda ortanca 38 ml/kg (15-92) olarak saptanmıştır. Son yıllarda yapılan bu çalışmalarla karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızdaki olguların flebotomi kayıplarınn literatürün yaklaşık 2 katı olduğu görülmektedir. Yine çoklu regresyon analizi ile çalışmamızdaki olguların 15 ml/kg'dan daha fazla ES almalarındaki en önemli etkenin flebotomi kayıpları olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Madsen ve arkadaşları da 32 hafta altındaki 99 ÇDDA bebeğin flebotomi kayıplarının en sık yaşamın ilk haftasında olduğunu saptamış ve 4 haftalık izlem sonunda bu bebeklerden 37.1 ml/kg kan alındığını ve 33.1 ml/kg kan transfüzyonu yapıldığını bildirmişlerdir (100). Flebotomi oranlarındaki bu heterojenitenin çalışmaların diğer sonuçlarını da farklı etkileyeceğini düşünmek yanlış olmayacaktır.

Mercer ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları randomize kontrollü çalışmada nozokomiyal enfeksiyon sıklığı KKG grubunda anlamlı düşük oranda saptanmıştır (10). Ancak meta-analiz çalışmalarında bu sonuçtan bahsedilmemektedir (12). Bizim çalışmamızda ise yaşamın ilk haftasında KS grubunda nozokomiyal enfeksiyon oranı daha az bulunsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamız dışında, umbilikal kordon sıvazlama çalışmalarında nozokomiyal enfeksiyon oranları karşılaştırılmamıştır.

Çalışmamızda prematürelik morbiditeleri olan PDA, NEK, IVK, ROP ve BPD ile diğer morbiditelerin ve mortalitenin değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Mercer ve arkadaşlarının çalışmasında KKG yönteminin IVK'yı azaltmada etkin olduğu belirtilmiştir (10). Ayrıca, 2012 yılında yayınlanan Cochrane meta analizinde KKG'nin prematüre morbiditelerinden her evre IVK oranını azaltmada olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (15). Ancak diğer prematüre morbiditelerine etkisi net değildir. Hosono ve arkadaşlarının yüksek Hb ile doğmanın etkilerinin

araştırıldığı retrospektif çalışmada, 54 aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek doğum Hb'lerinin 15 g/dl'nin altında ve üstünde olmasına göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmış (düşük Hb ortalaması 12.9 ve yüksek Hb ortalaması 16.3), yüksek Hb ile doğanların daha az ES transfüzyonu aldığı, başlangıçtaki ortalama kan basıncının bu grupta daha yüksek olduğu, ayrıca prematüre morbiditelerinden IVK'nın da yüksek Hb grubunda anlamlı oranda daha düşük görüldüğü bildirilmiştir (5). Ancak bu çalışmanın retrospektif olması, olgulara neonatal mortalite riski için herhangi bir skorlama sisteminin kullanılmaması ve antenatal özelliklerden plasenta kaynaklı kanamaların belirtilmemesi sonuçları sadece yüksek Hb ile doğmaya bağlamayı güçleştirmektedir.

Umbilikal kord sıvazlanması yöntemi ile polistemi veya eritrositlerin hasarlanması nedenleriyle yüksek serum potasyum ve bilirubin düzeyleri olabileceği düşünülerek bu yöntemi kullanan çalışmalarda potasyum, total bilirubin düzeyleri ve fototerapi süresi gibi parametreler de incelenmiştir. Hosono ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek total bilirubin ve hiperpotasemi saptanan olguların oranı KS uygulanan ve uygulanmayan gruplarda benzer bulunmuştur (12). Rabe ve arkadaşları ise fototerapi süresi ile en yüksek total bilirubin düzeylerini KS ve KKG gruplarında karşılaştırmış, her iki grupta benzer olduğunu göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda da yaşamın ilk günü ve ilk 7 günü en yüksek serum potasyum ve total bilirubin düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. Kordon sıvazlama yöntemi uygulanan grupta bakılan diğer biyokimyasal parametrelerde ek anormal bulgu saptanmamıştır. Ayrıca KS yönteminin resüsitasyonu engellediği bir durumla karşılaşılmamıştır. Ancak bir olguda umbilikal kordon rüptüre olmuş ve olgu çalışma dışı kalmıştır. Bu bulgular ışığında KS yönteminin güvenilir olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda doğumdan sonraki ilk 1 ve 24. saatlerdeki Hct değerleri, yaşamın ilk 1 saaati içindeki ortalama kan basıncı ve ilk 24 saatlik idrar çıkışının anlamlı bir fark oluşturmasa da, KS grubunda daha yüksek olması çalışmadaki güç analizinin bu değişkenler için hesaplanmaması nedeniyle olabilir. Ünitemizde daha önce yapılan pilot çalışmaya göre yapılan güç analizinde hedef ES gereksinimlerini sayı ve hacim olarak %50 azaltacak minimum olgu sayısını saptamak idi. Ancak ES gereksinimi bakımından gerek haftalık olarak, gerekse ilk 35

günlük toplamda gruplar arasında fark saptanmamıştır. Gebelik yaşı ortalama 30±1.8 haftalık 39 olgunun dahil edildiği pilot çalışmada, toplam ES transfüzyon sayısı ortancası 3 (0-11), verilen ES hacmi ortancası 48 ml (0-131) idi. Bu sonuçlar bizim elde ettiğimiz toplam sonuçlara oldukça yakındı [ES transfüzyon sayı ortancası 3(0-8) ve ES hacim ortancası 43.5 (0-116)]. Ancak flebotomi miktarları arasındaki fark belirgindi. Flebotomi miktarı pilot çalışmada ortanca 33 ml (15-82) iken, bizim çalışmamızda 56 ml (16-145) olarak bulundu. İki çalışma arasında, flebotomi miktarındaki bu büyük fark, KS ile uyguladığımız plasental transfüzyonun olumlu etkilerini daha belirgin olarak gösterebilmemizi engellemiş olabilir.

İki çalışma dönemi arasında flebotomide bu kadar fazla farkın olması;

1.Altaş ve ark'larının çalışmasındaki (32) olguların bizim çalışmamızdaki olgulara göre daha büyük gebelik yaşına sahip olması (sırası ile 30 hafta ve 28.2 hafta) ve

2.Altaş ve ark'larının çalışmasının (32) yapıldığı dönemden sonra, yenidoğan olgularının bakımında en önemli paya sahip personel olan ünitede çalışan toplam hemşire sayısının 14'den 8-10'a azalması nedeniyle olguların yeterince yakından gözlenememesi, tehlike işaretlerinin zamanında ve doğru algılanamaması ile gereksiz, nozokomiyal enfeksiyon oranının artması ile de gerekli laboratuvar örnekleri için daha fazla sayıda ve miktarda kan alınması ile açıklanabilir. Ünitemizdeki hemşire/hasta oranının düzelmesiyle azalacak olan nozokomiyal enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıkan enfeksiyona bağlı anemi oranları da azalacağından, bu durumun flebotomi miktarlarıyla birlikte ES transfüzyon oranlarını da azaltacağı düşüncesini taşıyoruz.

6. SONUÇLAR – ÖNERİLER

1. Çalışmamızda KS yöntemi; plasenta ayrılmadan önce, bebeği sezaryan doğumlarda anne hizasında, vajinal doğumlarda ise anneden 30 cm aşağıda tutarak, göbek kordonunun 25-30 cm'lik kısmı plasental uçtan bebeğe doğru, 3 kez kuvvetlice sıvazlamak şeklinde uygulandı. Bu yöntemin uygulandığı Grup 1'de, başlangıç Hb'lerinde anlamlı yükseklik (16.7 ± 1.3 ve 15.5 ± 1.6 g/dl, $p < 0.05$) tespit edildi.

   Plasental transfüzyonu arttırıcı bir yöntem olarak uygulanan KS tekniğinin yapılacak daha ileri araştırmalar ile standart hale getirilmesi gerekmektedir.

2. Yaşamın 1. ve 24. saatinde bakılan Hct'in KS grubunda daha yüksek olmasına karşın aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır. Hemodinamik değişkenlerden, yaşamın ilk saati içinde bakılan ortalama kan basıncı değeri KS grubunda daha yüksek saptansa da aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür. Yine, ilk 24 saatte idrar çıkışı miktarı KS grubunda daha yüksek olsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

   Çalışmamızda olgu sayısını belirleyen güç analizi bu değişkenler için hesaplanmadığından aradaki farkı gösterecek güce ulaşılamamış, bu nedenle de KS yönteminin olumlu etkileri gösterilememiş olabilir. Planlanacak çalışmalarda güç analizinin her değişken için ayrı yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

3. Yaşamın ilk haftasında nozokomiyal sepsis kontrol grubunda iki kat yüksek saptanmış olsa da bu fark istatistiksel anlamlı değildi. Plasental

transfüzyonun geç neonatal sepsisi azalttığı daha önceki çalışmalarla saptanmış olsa da bu konuda meta-analiz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

4. Yaşamın 1, 2, 3, 4, 5. haftalarında ayrı ayrı değerlendirilen ES transfüzyon ve flebotomi hacimlerinin KS ve kontrol gruplarında farklı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca ilk ES alma günü ve çalışma süresinde en az bir kere ES alma oranı açılarından gruplar arasında belirgin fark gösterilememiştir. Yaşamın ilk 35 günü kayıt edilen toplam ES transfüzyon sayısı, hacmi ve flebotomi hacimleri benzer saptanmıştır. Bizdeki flebotomi hacimlerini literatür bilgileri ile karşılaştırdığımızda oldukça yüksek olduğu dikkati çekmiştir. ES transfüzyon endikasyonlarımız ise literatürle karşılaştırıldığında daha liberal bulunmuştur.

   Flebotomi miktarlarımızın azaltılabilmesi için;

   a- İnvaziv olmayan monitorizasyon yöntemlerinin daha sık kullanılmasını,
   b- Laboratuvar tetkiklerinin daha dikkatli planlanmasını ve mikro-laboratuvar yöntemlerinin kullanılabilmesi için alt yapının geliştirlmesini,
   c- Alınan her kan örneği hacminin kaydedilmesini ve bu kayıtların haftalık değerlendirilmesini,
   d- Hastaların tüm bakım ve tedavi işlerini yürüten hemşirelerin ideal sayıya ulaşmasını önermekteyiz.

   Ayrıca, ES transfüzyon protokolümüz yeniden gözden geçirilmeli ve endikasyonlar literatür ışığında daha kısıtlı hale getirilmelidir. Güncel öneriler ışığında yaşamın ilk haftası solunum desteği alanlar için Hb'i 11.5 g/dl'nin, solunum desteği almayanlar için 10 g/dl'nin üzerinde tutmak, yaşamın ikinci haftasında sırasıyla 10 ve 8.5 g/dl'nin üzerinde tutumak ve 3. haftadan itibaren sırasıyla 8.5 ve 7.5 g/dl'nin üzerinde tutmak hedeflenirse ES transfüzyonu daha az liberal hale getirilebilir.

5. Prematürelik morbiditeleri olan PDA, NEK, IVK, ROP ve BPD ile diğer morbiditelerin ve mortalitenin değerlendirilmesinde gruplar arasında

anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde plasental transfüzyonu artırıcı yöntemlerin bu morbiditelerden yalnızca IVK üstünde olumlu etkilerinin gösterildiği belirtilmiştir. Bu konuda daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

6. Umbilikal kordonun sıvazlanmasının yol açabileceği yan etkilerden polistemi, hiperbilirubinemi ve hiperpotasemi oranları çalışma grubumuzda kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Kordon sıvazlanması tekniği ile ilişkili rüptür yalnızca bir olguda gözlenmiştir. Bu bulgular KS yönteminin bu açılardan güvenli olduğunu göstermektedir.

7. ÖZET

Doğumda Göbek Kordonu Sıvazlamanın Prematüre Yenidoğanlarda Hematolojik, Hemodinamik Parametreler ve Prematürelikle İlişkili Morbiditeler Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Prematüre anemisinde doku oksijenlenmesinin bozulduğu durumlar dışında allojenik eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonunun yararları tartışmalıdır. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin ES transfüzyonu gereksinimleri çok fazladır. Bu nedenlerle prematüre anemisini engelleyici yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Bu yaklaşımların temeli bu bebeklerin yüksek Hb düzeyi ile doğmalarını sağlamaktır. Böylece transfüzyon ihtiyaçlarının azaltılması veya engellemesi planlanmaktadır. Preterm bebekler doğum sırasında kordon hızlıca klemplendiğinde çok az plasental transfüzyon aldıkları için daha hipovolemik doğabilmektedirler. Bu da doğum sonrası geçiş sürecine olumsuz etki etmektedir. Bu çalışmanın amacı, ÇDDA prematürelerde plasental transfüzyonu arttırıcı yöntemlerden biri olan umbilikal kordonun sıvazlanması (KS) yönteminin, doğum sonrası hemotolojik, hemodinamik parametreler ve ES gereksinimi üzerine etkilerini değerlendirmekti.

Çalışma, tek merkezli, randomize kontrollü olarak gestasyon yaşı 32 hafta ve/veya daha küçük olan prematüre bebeklerde Nisan 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında yapıldı. Bebekler doğumdan hemen önce randomize edilerek iki gruba ayrıldılar: Grup 1, kordon sıvazlama grubu ve Grup 2, kontrol grubu. Kordon sıvazlama (KS) grubuna, plasenta ayrılmadan önce, bebeği sezaryen doğumlarda anne hizasında, vajinal doğumlarda ise plasentadan 30 cm aşağıda tutarak, göbek kordonunun 25-30 cm'lik kısmı plasental uçtan bebeğe doğru, 3 kez kuvvetlice sıvazlama tekniği uygulandı. Gruplar yaşamın ilk günü hematolojik ve hemodinamik özellikleri ve çalışma süresince ES transfüzyon gereksinimi ve neonatal morbiditeler açılarından değerlendirildi.

Her iki grupta 22'şer olmak üzere toplam 44 bebek çalışmaya dahil edildi. Grupların gebelik gebelik yaşı (sırası ile 28.4 ± 1.8 ve 28.0 ± 1.9 hafta) ve doğum ağırlığı (sırası ile 1103 ± 236 ve 1232 ± 291 g) ortalamaları, demografik ve prenatal özellikleri benzerdi. Gruplar arasında yaşamın 1. saatinde ve 1, 7, 14. günlerinde bakılan Hb değeri ortalamalarının Grup 1'de belirgin yüksek olduğu saptandı. Yaşamın ilk 1 saati içinde bakılan ortalama kan basıncı ortancaları Grup 1'de daha yüksek saptansa da [sırası ile 38 (25-49) mmHg ve 32 (24-44) mmHg] arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü. Çalışma süresince ES transfüzyon gereksinimi hiç olmayan olguların oranı Grup 1'de 2'ye göre iki kat

fazla olmasına karşın (sırası ile %21.1, %10.5) aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Olguların yaşamlarının ilk 35 günü toplam ES transfüzyon sayı ve hacimlerinin ortancaları ile flebotomi kayıplarının ortancaları gruplar arasında farklı değildi. Gestasyon yaşı ne olursa olsun flebotomi hacminin ES gereksinimini etkileyen önemli bir değişken olduğu saptandı.

Sonuç olarak, ÇDDA'lı bebeklerde KS'nin erken dönem hematolojik, hemodinamik parametreler ve ES gereksinimi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Flebotomi kayıplarının önlenememesi bu olumlu etkilerin ortaya çıkmasını engellemiş olabilir.

Anahtar Sözcükler: Çok düşük doğum ağırlıklı, prematüre, umbilikal kordon sıvazlaması, prematüre anemisi, plasental transfüzyon.

8. SUMMARY

Evaluation of the effects of umbilical cord milking on hematologic and hemodynamic parameters and premature-related morbidities in premature neonates

The benefit of transfusing allogenic erythrocyte suspension (ES) for anemia of prematurity is a controversial issue except for disturbances of tissue oxygenation. The need for ES transfusion in very low-birth-weight (VLBW) premature infants is very high. Therefore, preventive approaches of premature anemia have been raised. The basis of these approaches is providing high Hgb levels for the infants. Immediate cord clamping during the delivery of premature infants results in hypovolemia due to insufficient placental transfusion, which in turn can cause disturbances in postnatal adaptation. The aim of this study was to evaluate the effects of umblical cord milking (UCM) on hematologic and hemodynamic parameters in postnatal period and the need for ES transfusion in VLBW.

The study was designed as a single center, randomized, controlled trial, conducted from April 2011 to February 2013 in infants born at or before 32 weeks gestation. The infants were randomized to two groups: Group 1 (UCM) and Group 2 (control). In the milking group, the infants were positioned at the same level with the mother in cesarean delivery or 30 cm below the level of placenta in vaginal delivery. About 25-30 cm of the umblical cord was milked vigorously toward the neonate for three times. The groups were evaluated for hematologic and hemodynamic parameters on the first day of life, and the need for ES transfusion and neonatal morbidities during the study period.

A total of 44 infants were included with 22 infants in each group. There were no significant diffirences in gestational age (28.4±1.8 and 28.0±1.9 weeks, respectively), birth weight (1103±236 and 1232±291 g, respectively), and demographic and prenatal features between the two groups. The levels of Hgb on the first hour and 1, 7, 14 days were significantly higher in group 1. Mean blood pressure at the first hour after birth and urine output in first day of life were higher in group 1, but the difference did not reach statistical significance. The percentage of infants without any need of ES transfusion was two times higher in the UCM group than the control group (21.1% and 10.5%, respectively), but the difference was statistically insignificant. There was no difference in the number and median volume of ES transfusions, and median volume of phlebotomy losses between the groups. Phlebotomy loss was found to be an important determinant for the need of ES, regardless of the gastational age.

In conclusion, UCM in VLBW infants is associated with potentially beneficial effects on hematologic, hemodynamic parameters during the first day of life, and on the need for ES transfusion. The emergence of these beneficial effects may have been prevented due to phlebotomy losses that can not be eliminated.

Key Words: Very low-birth-weight, premature, umbilical cord milking, anemia of prematurity, placental transfusion.

9. KAYNAKLAR

1. Walsh MC, Morris BH, Wrange LA, et al. National Institute of Child Health and Human Devolopment Neonatal Research Network. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18 month neurodevolepmental outcomes. J Pediatr 2005;146:798-804.

2. 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.

3. Waldrop CA, Holland BM. The roles and vital importance of plasental blood to the newborn infant. J Perinat Med 1995;23:139-143.

4. Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between the infant and the placenta after birth. Lancet 1969;7626(2):871-873.

5. Hosono S, Mugishima H, Kitamura T, Inami I, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi H, Harada H. Effect of hemoglobin on transfusion and neonatal adaptation in extremely low-birth weight infants. Pediatrics International 2008;50:306-11.

6. Narendra A, Beckett C, Aitchison T, et al. Is it possible to promote plasental transfusion (PTFx) at preterm delivery? Pediatr Res 1998;44:454(Abstract).

7. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. Curr Opin Pediatr 2010, 22:151-157.

8. 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.

9. 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.

10. 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 April;117(4):1235-1242.

11. Kinmond S, Aitchison TC, Holland BM, et al. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomised trial. BMJ 1993;306:172-5.

12. 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.

13. McDonnell M, Henderson-Smart DJ. Delayed umbilical cord clamping in preterm infants: a feasibility study. J Paediatr Child Health 1997;33:308-10.

14. Rabe H, Wacker A, Hulskamp G, et al. A randomized controlled trial of delayed cord clambing in very low birth weight preterm infants. Eur J Pediatr 2000;159:775-7.

15. 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;CD003248.

16. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, Crook D, Stilton D, Bradley R, Holden D; Brighton Perinatal Study Group. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2011;117:205-11.

17. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology. In: Yiğit G. Pregnancy and Lactation. 19th ed. Missisipi, 1996;1036.

18. Ganong WF. Medical Physiology. In: Süer C. Gas Transportation Between the Lungs and Tissues. 9th ed. San Francisco, 1999; 704-709.

19. Linderkamp O. Placental transfusion: determinants and effects. Clin Perinatol 1982;9:559-592.

20. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late perivenntricular/intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics 2003;112:33-39.

21. Sommers R, Stonestreet BS, Laptook A, et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in prematüre infants. Pediatrics. 2012;129(3):667-672.

22. Takami,T, Suganami Y, Sunohara D, et al. Umbilikal cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation. J Pediatr 2012;161:742-7.

23. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2008 national Vital Statistics Reports. Centers Disease Control Prevent 2009;57:7.

24. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2008; sayı 18:5-12.

25. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: Final data for 2008 National Vital Statistics Reports. Center for Disease Control and Prevention. 2009;57:7.

26. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. Neoreviews. 2008;9(11):31-35.

27. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. Pediatrics 2000;106:E9.

28. Strauss RG. Anemia of Prematurity: Pathophysiology and treatment. Blood Reviews. 2010;24:221-25.

29. Aher S, Mawatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Seminars in fetal and neonatal medicine. 2008;13(4):239-247.

30. Strauss RG, Widness JA. Is there a role for autologous/placental red blood cell transfusions in the anemia of prematurity? Transfusion Medicine Reviews. 2010;24(2):125-129.

31. Atasay B. Prematüre anemisinin eritropoietin ile tedavisi sırasında demir gereksiniminin serum ferritin ve soluble transferrin reseptör düzeyleri ile belirlenmesi. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi. 1999, Ankara.

32. Altaş B. Çok düşük doğum ağırlıklı premature yenidoğanların anemisinde otolog kordon kanı transfüzyonunun etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Tıpta Uzmanlık Tezi. 2010, Ankara.

33. Pearson HA. Life-span of the fetal red blood cell. The Journal of Pediatrics. 1967;70(2):166-171.

34. Gupte S. Recent Advances in Pediatrics, Neonatal Emergencies. In: Atasay B, Arsan S. Erythropoietin treatment in anemia of prematurity. New Delhi India 2003;203-17.

35. Arsan S, Ecevit A, Tarcan A. Recombinant human erythropoietin therapy in very low birth weight infants. (Abstract). XIVth Meeting of the International Society of Haematology, Europian and African Division Stockholm, Sweeden, 1997;Abstract book pp:208.

36. Christensen RD. Hematopoesis in the fetus and neonate. Pediatric Research. 1989;26(6):531-35.

37. Dallman PR. Anemia of prematurity: The prospects of avoiding blood transfusions by treatment with recombinant human erythropoietin. Advances in Pediatrics. 1993;40:385-403.

38. Gallagher PH, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. Clinics in Perintology. 1993;20(1):169-191.

39. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. Semin Perinatol. 2009;33(1):29-34.

40. Kılıç A. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal enfeksiyonların uluslararası standartlarla izleminin değerlendirilmesi. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi. 2012, Ankara.

41. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period. Acta Paediatrica. 2002; 91(438):130-134.

42. Habif S, Mutaf I, Turgan N, Onur E, Duman C, Ozmen D, Bayındır O. Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healty subjects. Clinical Biochemistry. 2001; 34 (8):667-671.

43. Buonocore G, Zani S, Perrone S, Sargentini I, Gioia D, Signorini C, Bracci R. Hypoxia-induced free iron release in the red cells of newborns infants. Acta Paediatrica. 1998;87(1):77-81.

44. Tarcan A. Prematüre anemisi ve serum eritropoetin düzeyleri. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Tıpta Uzmanlık Tezi 1996, Ankara.

45. Kemahlı S, Uysal Z, Solaz N, Aydınok Y, Ertem M, Atasay B. Pediatride Kan ve Kan Ürünleri Kullanımı. Çocuk Araştırma Vakfı 2005;7.

46. Strauss RG. Blood component Transfusions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF eds, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition. Philadelphia: WB Saunders 2008;2055-9

47. 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.

48. Kırpalani 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.

49. Whyte RK, Kırpalani 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.

50. Strauss RG. How I transfuse red blood cells and platelets to infants (invited commentary). Transfusion. 2008;48:209-217.

51. 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.

52. Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants. Transfus Med 2012;22:332-7.

53. 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.

54. 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.

55. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. Anesthesia and analgesia. 2009;108(3):759-769.

56. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009;113(15):3406-3417.

57. Sabby MA, Gross E, Magny JF, Chabernaud JL, Praud JP, Dehan M, Gross B, Gabilan JC. Post-transfusion hemolysis in prematüre infants. Apropos of 8 cases of post-transfusion hemolysis in prematüre infants. Archieves Françaises de Pediatrie. 1987;44(3):Abstract.

58. Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfusion Medicine Reviews. 2009;23(1):62-71.

59. Tokan R. Otolog Kordon ve Erişkin Bağışçı Kanından Hazırlanan Eritrosit süspansiyonlarının Saklama Koşulları Sırasında Oluşan Değişikliklerin Karşılaştırılması ve İn vitro Güvenilirliğin İncelenmesi. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Tıpta Uzmanlık Tezi 2007 Ankara.

60. Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. Archievs of Pathology and Laboratory Medicine. 2007;131(5):702-707.

61. Blajchman MA. Bacterial contamination of cellular blood components: risks, sources and control. VoxSanguinis.2004;87(1):98-103.

62. Branders JM, Roth EF Jr, Berk PD, et al. Collection and preservation of human placental blood. Transfusion. 1983;23(4):325-327.

63. Bifano EM, Dracker RA, Lorah K, Palit A. Collection and 28-day storage of human placental blood. Pediatric Rsearch. 1994; 36(1 pt1):90-94.

64. Anderson S, Fangman J, Wager G, Uden D. Retrieval of placentalblood from umbilical vein to determine volume, sterility and presence of clot formation. American Journal of Diseases of Children. 1992; 146(1):36-39.

65. Golden SM, Petit N, Mapes T, Davis SE, Monaghan WP.Bacteriologic assessment of autologous cord blood for neonatal transfusion. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1984;149(8):907-8.

66. Strauss RG. Autologous transfusions for neonates using placental blood. A cautionary note. American Journal of Disease of Children. 1992; 146(1):21-22.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth infants.Cochrane Database Syst Rev 2006.

72. 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.

73. Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, et al. A phase I/II trial of high dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. Pharmacokinetics and safety. Pediatrics. 2008;122:383-391.

74. Juul SE. Erythropoietin in anemia of prematurity. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(5):80-84.

75. 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(1):11-16.

76. 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.

77. Reynolds GJ. Beyond sweetness and warmth: transition of the preterm infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2008;93:2-3.

78. Beck AC. How can the obstetrician aid in reducing the mortality of prematurely born infants? Am J Obstet Gynecol. 1941;42:355-364.

79. Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R et al. Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. 2012;208:…

80. 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;94:328-31.

81. Akın IM, Okulu E. Prematürelerde Sık Karşılaşılan Sorunlar-Transfüzyon. In: Yenidoğan Yoğun Bakım Protokolleri. Türmen T, Arsan S, Atasay B eds. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 2010; pp 32.

82. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K et al. New Ballard Score, expanded to include extremely prematüre infants. J Pediatr 1991; 119:417-423.

83. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA 2011;306(21):2348-58.

84. Akın IM, Okulu E. Prematürelerde Sık Karşılaşılan Sorunlar-Transfüzyon. In: Yenidoğan Yoğun Bakım Protokolleri. Türmen T, Arsan S, Atasay B eds. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 2010; pp 103.

85. Martinelli P, Sarno L, Maruotti GM, Paludetto R. Chorioamnionitis and prematurity: a critical review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(4):29-31.

86. Donn SM, Sinha SK. Assisted Ventilation and its Complications. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011:1116-1140.

87. Pisani V, Bizzarri B, Cardi V, et al. Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(3):21-25.

88. Baltimore RS. Neonatal sepsis: epidemiology and management. Pediatric Drugs 2003;5: 723-740.

89. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. Seminars in Perinatology 1998:22:25-32.

90. Thompson AM, Bizarro MJ. Necrotising enterocolitis in newborns: pathogenesis prevention and management. Drugs 2008;68:1227-1238.

91. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. J Pediatr 1978;92:529-534.

92. International Committee for Classification of ROP: The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123 991-999.

93. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-1729.

94. Richardson DK, Concoran JD, Escobar GJ, et al. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. J Pediatr 2001;138:92-100.

95. Nelle M, Ficher S, Conze S, Beedgen B, Grischke EM, Lindcamp O. Effects of late cord clamping on circulation in prematures (VLBWI). Pediatr Res 1998;44:454 (Abstract).

96. Ibrahim HM, Krouskop RW, Lewis DF, Dhanireddy R. Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. J Perinatol. 200;20:351-4.

97. Jones JG, Holland BM, Hudson I, Wardrop CA. Total circulating red cell volume versus hematocrit as the primary descriptor of oxygen transport by the blood. Br J Haematol 1990;76:288-94.

98. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology. 2008;93:138-144.

99. Beck AC. How can the obstetrician aid in reducing the mortality of prematurely born infants? Am J Obstet Gynecol. 1941;42:355-64.

100. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nehr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2000; 60(2):125-132.

EKLER

EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU – GRUP 1

Araştırmanın adı: Doğumda Göbek Kordonu Sıvazlamanın Prematüre Yenidoğanlarda Hematolojik, Hemodinamik Parametreler ve Prematürelikle İlişkili Morbiditeler Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi.

Araştırmanın kolay anlaşılır adı: Zamanından Önce Doğan Bebeklerde Görülen Kansızlıkta Dışarıdan Kan Vermeyi Önleyici Yöntemlerinin Faydasının ve Güvenilirliğinin Belirlenmesi

Sorumlu araştırmacı: Uzm. Dr. Serdar ALAN

Sayın Veli,

Zamanından önce doğan bebeklerde kansızlık (tıp dilinde 'anemi') çok sık görülen bir durumdur. Özellikle vücut ağırlığı 1000 gr'ın altında doğan bebeklerin %80'inden fazlasına yaşamlarının ilk 3 haftasında ve kalanın da daha sonraki süreçte kan verilmesini gerektiren kansızlık görülmektedir. Bir bebek zamanından ne kadar erken doğarsa kansızlığın o kadar fazla olduğu bilinmektedir. Erken doğma dışında kansızlık yapan nedenlere baktığımızda, bağırsak sistemi yeterince gelişmediği için iyi beslenememeye bağlı protein, vitamin ve mineral eksikliklerini, kanamaya yatkın damar ve vücut yapısı olmasını, enfeksiyonların araya girmesini ve kan tahlili yapılabilmesi için alınan örnekleri görmekteyiz.

Bu bebeklerde kansızlık geliştiğinde tek tedavisi kan bankasında hazırlanmış kanları bebeğe vermektir. Ancak özellikle tekrarlayan kan verilmelerinin enfeksiyon başta olmak üzere birçok zararlı yan etkileri bildirilmiştir. Günümüz koşullarında bu yan etkiler azalmıştır ancak halen önemlidir.

Bu araştırmamızda zamanından önce doğan bebeklerin doğumları sırasında, henüz göbek bağı kesilmeden göbek kordonunda kalan kan kordun sıvazlanması ile bebeğe verilecektir. Bu şekilde doğumda daha yüksek kan miktarına sahip olmaları ve kansızlığın gelişmemesi veya daha hafif gelişmesi amaçlanmıştır.

Bu işlemin bebeğinize herhangi bir yan etkisi olacağını beklemiyoruz. Yabancı ülkelerde yapılan benzer araştırmalarda ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Birazdan bebeğiniz doğacak, öncelikle tebrik ediyoruz, fakat bebeğiniz zamanından oldukça erken doğmaktadır. Biz de kansızlığı önlemeyi amaçladığımız bu araştırma kapsamında bebeğinizin kendi kordonunda kalan kanı doğar doğmaz bebeğinize sıvazlayarak göndereceğiz. Sizin bebeğinizle beraber 32 bebek (16 bebek araştırma grubunda, 16 bebek ise kontrol grubunda) bu araştırma kapsamında değerlendirilecektir.

Bu araştırma üniversitemizde 30.01.2012 ile 01.12.2012 tarihleri arasında 1500 gr vücut ağırlığından düşük veya 32. gebelik haftasından önce doğan bebekleri kapsayacaktır.

Araştırma kapsamında yer alan müdahale herhangi bir ek maliyet getirmeyecektir. Daha sonra yapılacak tetkik ve tahliller tüm erken doğmuş bebeklere de yapıldıkları için hiçbir ek girişim ve maliyet olmayacaktır.

Bu araştırma Prof. Dr. Saadet Arsan danışmanlığında Uzm. Dr. Serdar Alan tarafından yürütülmektedir. Araştırma ile ilgili her türlü sorularınızı Uzm. Dr. Serdar Alan'a yöneltebilirsiniz. Her an ulaşabileceğiniz cep numarası 0532-599 12 59'dur.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak bebeğimin katıldığının, istediğimiz zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan alabileceğimi ve kendi isteğimize bakılmaksızın araştırmacı tarafından bebeğimin araştırma dışı bırakılabileceğini biliyorum.
Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla bebeğimin katılmasını kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı /

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Velinin (Yasal Temsilcinin) Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU – GRUP 2

Araştırmanın adı: Doğumda Göbek Kordonu Sıvazlamanın Prematüre Yenidoğanlarda Hematolojik, Hemodinamik Parametreler ve Prematürelikle İlişkili Morbiditeler Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi.

Araştırmanın kolay anlaşılır adı: Zamanından Önce Doğan Bebeklerde Görülen Kansızlıkta Dışarıdan Kan Vermeyi Önleyici Yöntemlerinin Faydasının ve Güvenilirliğinin Belirlenmesi

Sorumlu araştırmacı: Uzm. Dr. Serdar ALAN

Sayın Veli,

Zamanından önce doğan bebeklerde kansızlık (tıp dilinde 'anemi') çok sık görülen bir durumdur. Özellikle vücut ağırlığı 1000 gr'ın altında doğan bebeklerin %80'inden fazlasına yaşamlarının ilk 3 haftasında ve kalanın da daha sonraki süreçte kan verilmesini gerektiren kansızlık görülmektedir. Bir bebek zamanından ne kadar erken doğarsa kansızlığın o kadar fazla olduğu bilinmektedir. Erken doğma dışında kansızlık yapan nedenlere baktığımızda, bağırsak sistemi yeterince gelişmediği için iyi beslenememeye bağlı protein, vitamin ve mineral eksikliklerini, kanamaya yatkın damar ve vücut yapısı olmasını, enfeksiyonların araya girmesini ve kan tahlili yapılabilmesi için alınan örnekleri görmekteyiz.

Bu bebeklerde kansızlık geliştiğinde tek tedavisi kan bankasında hazırlanmış kanları bebeğe vermektir. Ancak özellikle tekrarlayan kan verilmelerinin enfeksiyon başta olmak üzere bebeğin kan değerlerini etkileyecek zararlı yan etkileri bildirilmiştir. Günümüz koşullarında bu yan etkiler azalmıştır ancak halen önemlidir.

Bu araştırmamızda zamanından önce doğan bebeklerin doğumları sırasında, henüz göbek bağı kesilmeden göbek kordonunda kalan kan kordun sıvazlanması ile bebeğe verilecektir. Bu şekilde doğumda daha yüksek kan miktarına sahip olmaları ve kansızlığın gelişmemesi veya daha hafif gelişmesi amaçlanmıştır.

Yabancı ülkelerde yapılan benzer araştırmalarda bebeklerde ciddi bir yan etki görülmemiştir. Yapılan çalışmalar kordon kanının bebeğe verilmesinin bebeğin kan değerlerinde bozukluk oluşturmadığı belirtilmiştir. Bu araştırmada bebeğin kendi kordon kanı sıvazlanarak verilecektir, böylece bebeklerin kan ihtiyacı azalacak ve kansızlığa bağlı ve kan vermeye bağlı olumsuzlukların önüne geçilmiş olacaktır.

Birazdan bebeğiniz doğacak, öncelikle tebrik ediyoruz, fakat bebeğiniz zamanından oldukça erken doğmaktadır. Bebeğiniz kontrol grubuna dahil edilecek

kordonu sıvazlanmayacaktır. Sizin bebeğinizle beraber 32 bebek (16 bebek araştırma grubunda, 16 bebek ise kontrol grubunda) bu araştırma kapsamında değerlendirilecektir.

Bu araştırma üniversitemizde 30.01.2012 ile 01.12.2012 tarihleri arasında 1500 gr vücut ağırlığından düşük veya 32. gebelik haftasından önce doğan bebekleri kapsayacaktır.

Araştırma kapsamında yer alan müdahale herhangi bir ek maliyet getirmeyecektir. Daha sonra yapılacak tetkik ve tahliller tüm erken doğmuş bebeklere de yapıldıkları için hiçbir ek girişim ve maliyet olmayacaktır.

Araştırmaya katılacak gönüllülerin kimlik ve tıbbi bilgileri açıklanmayacak, gizlilik esaslarına özen gösterilecektir.

Bu araştırma Prof. Dr. Saadet Arsan danışmanlığında Uzm. Dr. Serdar Alan tarafından yürütülmektedir. Araştırma ile ilgili her türlü sorularınızı Uzm. Dr. Serdar Alan'a yöneltebilirsiniz. Her an ulaşabileceğiniz cep numarası 0532-599 12 59'dur.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak bebeğimin katıldığının, istediğimiz zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan alabileceğimi ve kendi isteğimize bakılmaksızın araştırmacı tarafından bebeğimin araştırma dışı bırakılabileceğini biliyorum.
Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla bebeğimin katılmasını kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı /

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih:
Adres/Telefon Numarası:

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih:
Adres /Telefon Numarası:

Velinin (Yasal Temsilcinin) Adı / Soyadı / İmzası / Tarih:
Adres /Telefon Numarası:

Araştırmanın Esas Yürütücüsünün Adı/ Soyadı/ İmzası/ Tarih:
Adres/ Telefon numarası: