



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEKAI TAHİR BURAK SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
YENİDOğAN KLİNİğİ
BaŐhekim: Prof. Dr. Yaprak stn

YAŞAMIN İLK AYINDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU
YAPILMIŞ ÇOK DÜŞÜK DOğUM AğIRLIKLI BEBEKLERDE
DEMİR PROFİLAKSİ İHTİYACININ DEğERLENDİRİLMESİ

NEONATOLOĞİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Aslıhan KÖSE ÇETİNKAYA

ANKARA
2017



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEKAI TAHİR BURAK SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
YENİDOğAN KLİNİğİ
BaŐhekim: Prof. Dr. Yaprak stn

YAŞAMIN İLK AYINDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU
YAPILMIŞ ÇOK DÜŞÜK DOğUM AğIRLIKLI BEBEKLERDE
DEMİR PROFİLAKSİ İHTİYACININ DEğERLENDİRİLMESİ

NEONATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. AŐlıhan KÖSE ÇETİNKAYA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. EVRİM ALYAMAÇ DİZDAR
DOÇ. DR. NURDAN URAŞ

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Yenidoğan yan dal eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, geçirdiğim zor süreçte yanımda her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam ve yenidoğan klinik eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Şerife Suna Oğuz'a,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında gösterdiği destek ve yardımlarından dolayı, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, geçirdiğim zor süreçte yanımda hep desteğini hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nurdan Uraş'a

Yan dal eğitim sürem boyunca her konuda desteğini hissettiğim, tezimin yazım aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Evrim Alyamaç Dizdar'a,

Hasta örneklerinin çalışılmasında gösterdiği yardımlardan dolayı Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği'nden Uzm. Dr. Canan Topçuoğlu'na,

Yan dal eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana katkı sağlayan Doç. Dr. Fuat Emre Canpolat'a, Doç. Dr. Fatma Nur Sarı'ya, Doç. Dr. Cüneyt Tayman'a ve Doç. Dr. Gözde Kanmaz Kutman'a,

Neonatoloji yan dal eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, hepsi birbirinden değerli çalışma arkadaşlarım ve yoğun bakım ekibine,

Her zaman varlıklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Yan dal asistanlığım boyunca her türlü desteği benden esirgemeyen, yaşamımın her aşamasında, en zorlu günlerimde destek ve sevgisiyle yanımda olan, elimi tutan sevgili eşim Dr. Erdinç Çetinkaya'ya

Hiç beklemediğimiz anda hayatımıza güneş gibi doğan, bize sıkıntılarımızı unutturan, yaşamımın en büyük anlamı, en değerli varlığım kızım Duru Çetinkaya'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslıhan Köse Çetinkaya

ÖZET

Yaşamın İlk Ayında Eritrosit Transfüzyonu Yapılmış Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Demir Profilaksi İhtiyacının Değerlendirilmesi

Giriş: Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin önemli (ÇDDA) bir kısmında yaşamlarının ilk ayında eritrosit transfüzyonu ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklerde hem eritrosit ömrünün kısa olmasına bağlı artmış hücre yıkımı hem de tekrarlanan transfüzyonlar ile vücutta demir birikimi artmaktadır.

Amaç: Yaşamının ilk ayında tekrarlayan eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan ÇDDA bebeklerde taburculuk süresine kadar ortaya çıkabilecek demir profilaksi ihtiyacının değerlendirilmesi amaçlandı.

Metod: Şubat-Haziran 2015 tarihleri arasında doğan ve yaşamın ilk ayı içerisinde en az bir kere eritrosit transfüzyonu alan gebelik haftası <32 hafta ve doğum ağırlığı <1500 gram olan bebekler prospektif olarak izlendi. Anemi tespit edilen bebekler sıralı randomizasyon ile demir profilaksisi alan ve demir profilaksisi almayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalardan postnatal 1. ayda tam kan sayımı, ferritin ve transferrin reseptör düzeyi için örnek alındı ve demir profilaksisi alan gruba 2 mg/kg/gün oral demir desteği başlandı. Aynı tetkikler her iki grup için 2. ayda tekrarlandı. Hastaların demografik özellikleri, eritrosit transfüzyon ihtiyaçları, prematürite ilişkili morbiditeleri tıbbi kayıtlardan takip edildi.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan ve istatistiksel analizi yapılan hasta sayısı 30 olup, demir profilaksisi alan çalışma grubu 14, kontrol grubu ise 16 hastadan oluştu. Çalışma (n=14) ve kontrol (n=16) grubunda gebelik haftası, doğum ağırlığı ortanca olarak sırasıyla 27,5 (IQR 26-29) hafta, 1000 (IQR 815-1180) g ve 28 (IQR 26-29) hafta, 835 (IQR 715- 1107) g olup istatistiksel olarak fark yoktu (p= 0.76, p= 0.2 sırasıyla). Çalışma grubunda 12 (% 86), kontrol grubunda 13 (% 81) hastanın çalışmaya alındıktan sonra eritrosit transfüzyonu ihtiyacı oldu (p=0.74). Çalışma ve kontrol grubunda ferritin ve transferrin reseptör düzeyi ortanca olarak sırasıyla 241 (98-379) ng/ml, 17.6 (15.9-20.7) nmol/l ve 281 (39-538) ng/ml, 19.7 (14.9-25.1) nmol/l olup, istatistiksel olarak benzerdi (p= 0.84,

p=0.76 sırasıyla). Her iki grup arasında prematürite ile ilişkili morbiditeler ve hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Yaşamlarının ilk ayı içerisinde tekrarlayan eritrosit transfüzyonu alan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde demir profilaksisi gereklidir. Demir profilaksisine başlama zamanı ve dozunu belirleyecek geniş vaka serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prematüre, demir profilaksisi, eritrosit transfüzyonu



ABSTRACT

Evaluation of the requirement of iron prophylaxis in very low birth weight infants who had erythrocyte transfusion in the first month of life

Background: Most of the very low birth weight (VLBW) infants received erythrocyte transfusion in the first month of life. In these babies, iron accumulation is increased in the body by increased cell depletion due to the shortened half life of erythrocytes and repeated erythrocyte transfusions.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the need for iron prophylaxis in patients with recurrent erythrocyte transfusions at the first month of life until discharge.

Methods: The preterm infants with <32 weeks and birth weight <1500 grams who had erythrocyte transfusion in the first month of life, born between February and June 2015 were recruited in this prospective study. Patients with anemia were divided into two groups by sequential randomization, one with iron prophylaxis and one without iron prophylaxis. Blood samples were taken at 1 month postnatal age for complete blood count, ferritin and transferrin receptor levels. Oral iron prophylaxis (2 mg/kg/day) was started to the study group. The same examinations were repeated at 2 months of age for both groups. Patients' demographic characteristics, erythrocyte transfusion requirements, and prematurity associated morbidities were followed from the medical records.

Results: The number of patients who met the study criteria and analyzed statistically was 30, consisted of 14 patients in prophylaxis and 16 patients in the control group. In the study group (n = 14) and control group (n = 16), the median gestational ages and birth weight was 27,5 (IQR 26-29) weeks, 1000 (IQR 815-1180) g and 28 (IQR 26-29) , 835 (IQR 715-1107) g, and the groups were similar (p = 0.76, p = 0.2 respectively). Twelve (86%) patients in the study group and 13 (81%) patients in the control group required erythrocyte transfusion after the randomization (p = 0.74). In the study group and control group the ferritin and transferrin receptor levels were median 241 (98-379) ng/ml, 17.6 (15.9-20.7) nmol/l and 281 (39-538) ng/ml, 19.7 (14.9-25.1) nmol/l and the groups were

similar ($p = 0.84$, $p = 0.76$ respectively). No significant difference was found between the two groups in terms of prematurity related morbidities and duration of hospitalization.

Conclusion: Iron prophylaxis is necessary for very low birth weight premature infants who received recurrent erythrocyte transfusions within the first month of life. Randomized controlled trials with large case series are needed for determining the optimal time and dose of initiation of iron prophylaxis.

Key words: Premature, iron prophylaxis, erythrocyte transfusion



SİMGELER ve KISALTMALAR

ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)	: Sürekli pozitif havayolu basıncı
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
ENS	: Erken neonatal sepsis
EPO	: Eritopoetin
ErT	: Eritrosit transfüzyonu
GNS	: Geç neonatal sepsis
Hb	: Hemoglobin
İKK	: İntrakranial kanama
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
PVL	: Periventriküler lökomalazi
RDS	: Respiratuar distres sendromu
ROP	: Prematüre retinopatisi
TfR	: Transferrin reseptörü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Intrauterin Hematopoez	2
2.2. Demir eksikliği anemisi	2
2.3. Yenidoğanda fizyolojik anemi	5
2.4. Prematüre anemisi	6
2.5 Demir eksikliği anemisinin prematüre bebeklere etkisi	8
2.6 Prematüre anemisi önlenmesi ve tedavisi	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	17
6. SONUÇLAR	23
KAYNAKLAR	24
ÖZGEÇMİŞ	30
EKLER	32
Ek 1. Hasta Takip Formu	32
Ek 2. Tez Konusu Onay Formu	34

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Yenidoğanda anemi nedenleri	3
Tablo 2.2. Prematüre yenidoğanda eritrosit transfüzyonu endikasyonları	10
Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri ve morbiditeleri	14
Tablo 4.2. Gruplara göre hastaların hemoglobin ve tekrarlanan demir parametreleri düzeyleri	16



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demir birçok hücrel fonksiyonda, büyüme ve gelişmede rol oynayan esansiyel bir mikrobeseindir. Prematüre bebekler doğumda düşük demir depolarına sahip olmaları ve term bebeklere göre kırmızı küre hücrelerinde hızlı büyüme için daha fazla demire ihtiyaç duyduğundan demir eksikliği anemisi gelişimine daha yatkındırlar. Fetal kırmızı küre hücrelerinin yaşam süresinin kısa olması, dolaşımdaki düşük eritropoetin düzeyleri, laboratuvar tetkikleri için sık kan örneği alınması, cerrahi ve tıbbi durumlara bağlı kan kaybı olması düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde demir eksikliği anemisi gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Demir eksikliği anemisi fiziksel büyümede gecikme, nörogelişimsel kötü sonuçlar, gastrointestinal bozukluklar, tiroid disfonksiyonu, immunitede bozulma, vücut ısısında instabilite gibi birçok önemli soruna yol açabilir. Yapılan birçok çalışmada prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir profilaksisinin hematolojik değerlerde ve vücut demirinde yükselmeye, anemi veya demir eksikliği oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak prematüre bebekler hem demir eksikliği hem de demir yüklenmesi açısından risk altındadır. Literatürde çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin yaklaşık %80'inin, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerin %95'inin hastanede yatış döneminde eritrosit transfüzyonuna (ErT) ihtiyaç duydukları gösterilmiştir. Her 1 ml ErT ile 0.5-1 mg demir vücuda girmektedir. Transfüzyon sonrasında prematüre bebeklerde demir yüklenmesinin olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Çoklu ErT yapılan prematüre bebeklerde demir profilaksisi yapılmadan demir depolarını 6 aya kadar idame ettirebildiklerini kanıtlayan çalışmalar yayınlamıştır. Vücuttaki demir düzeyini değerlendirmek için, sıklıkla serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi kullanılmaktadır, ayrıca prematüre bebeklerde transferrin reseptör düzeyinin de güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesi açısından risk altında olan ÇDDA prematüre bebeklerde taburculuk dönemine kadar demir profilaksisi ihtiyacının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Intrauterin Hematopoez

Gelişmekte olan embriyo ve fetüste hematopoez mezoblastik, hepatik ve myeloid (kemik iliği) olmak üzere üç evrede gerçekleşir. Mezoblastik hematopoez ekstraembriyonik yapılarda özellikle yolk sak'ta gebeliğin 10 ile 14. haftası arasında gerçekleşir. Ekstraembriyonik hematopoez 10 ile 12. haftada sonlanır, hepatik hematopoez başlar. İkinci trimesterde ise hepatik hematopoez yavaşlar ve myeloid hematopoez artar.

Fetal hayatta 8. haftadan sonra embriyonik hemoglobinler (Hb) olan Gower-1, Gower-2 ve Portland Hb yapılıdır. 9. haftada majör Hb olan Hb F oluşur, Hb A yaklaşık olarak fetal hayatın 1. ayında oluşur ancak doğum sonrasında Hb F düzeyi düşmeye başladıktan sonra baskın Hb olur. Fetal Hb, gebeliğin 6. ayından sonra Hb'in %90'ını, doğumda %70'ini oluşturur. Postnatal 6. aya kadar Hb dağılımı yetişkin değerlerine ulaşmaz. Normal Hb dağılımı \geq %95 Hb A, \leq %3.5 Hb A₂ ve $<$ %2.5 Hb F'dir. Hb F *invivo* olarak Hb A'ya göre oksijen molekülüne affinitesi daha fazladır (1).

2.2. Demir eksikliği anemisi

Prematüre infantlarda birçok faktör negatif demir dengesinin oluşmasına neden olmaktadır. Demir gibi birçok besinin plasental geçişi 3. trimesterde devam ettiğinden preterm doğumlarda demir depoları azdır (2). Kırmızı küre hücrelerinin yaşam süresinin kısa olması, dolaşımdaki düşük eritropoetin (EPO) düzeyleri, laboratuvar tetkikleri için kan örneği alınması, cerrahi ve tıbbi durumlara bağlı kan kaybı olması, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir eksikliği anemisi gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir (3).

Yenidoğanda anemi Hb miktarının ya da Hb konsantrasyonunun normale göre -2 standart deviasyonun (-2SD) altında olması olarak tanımlanır. Yenidoğanda anemi etiyojisi üç başlık altında toplanabilir; kan kayıpları, artmış yıkım ve azalmış yapım. (4) (Tablo 2. 1)

Tablo 2.1. Yenidoğanda anemi nedenleri

1. Kan kayıpları
A. Doğum öncesi
• Fetomaternal kanama
• Fetoplasental kanama
• İkiz ikiz transfüzyon sendromu
B. Doğum sırasında
• Umbilikal kord malformasyonları
• Vasa previa
• Hematom
• Anevrizma
• Nukal kord
• Plasenta malformasyonları
• Plasenta previa
• Plasenta ablasyonu
• Obstetrik komplikasyonlar
• Sezaryen esnasında plasentanın yanlışlıkla insizyonu
• Travmatik amniosentez
• Umbilikal kord rüptürü
C. İnternal kanama
• Sefal hematoma
• Subdural kanama
• İntraventriküler kanama
• Subgaleal kanama
• İntraabdominal kanama
• Karaciğer, dalak, böbrek veya adrenal bez rüptürü
• Retroperitoneal kanama
• Pulmoner kanama
D. İyatrojenik
• Flebotomi kayıpları
2. Azalmış eritrosit yapımı
A. Kemik iliği bozuklukları (hipoplastik anemi)
• Diamond-Blackfan anemisi
• Fanconi anemisi
• Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi
B. Enfeksiyonlar
• Parvovirüs B19, HIV, sifiliz, CMV, rubella
• Viral, bakteriyel sepsis
C. Besin eksiklikleri
• Demir, folat, vitamin B12, protein
D. Konjenital lösemi
3. Artmış eritrosit yıkımı
A. İmmün hemolitik anemi
• Rh, ABO ve subgrup uyumsuzlukları
• Maternal otoimmün bozukluklar
• Sistemik lupus eritematozus
• Otoimmün hemolitik anemi
• İlaç ilişkili: penisilin, valproik asit
B. Eritrosit enzim bozuklukları
• Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
• Pirüvat kinaz eksikliği
• Glikolitik eksiklikler

Tablo 2.1. (Devam) Yenidoğanda anemi nedenleri

B. Eritrosit enzim bozuklukları
• Eritrosit nükleotid eksiklikleri
C. Eritrosit membran defektleri
• Herediter sferositoz
• Herediter eliptositoz
• Herediter stomatozis
• Poikilositozis
D. Hemogloblin defektleri
• Talasemi sendromları
E. Vitamin E eksikliği
F. Enfeksiyonlar
• Bakteriyel veya viral sepsis
• Konjenital enfeksiyonlar (TORCH)
G. Prematüre anemisi
H. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
I. Kalıtsal metabolik hastalıklar
• Galaktozemi
• Osteopetrozis
J. Stabil olmayan hemoglobinopatiler
• HbE
• Konjenital Heinz body hemolitik anemisi

Demir eksikliği anemisi ilerledikçe biyokimyasal ve hematolojik olaylar gelişir. İlk önce dokudaki demir depoları boşalır, bu ferritin düzeyinde düşüklük ile kendini gösterir. Serum demir düzeyi düşer, demir bağlama kapasitesi (serum transferrin) artar ve transferrin saturasyonu azalır. Demir depoları azalınca demir, hem oluşumuna katılmak için protoporfirin ile bağlanamaz. Serbest eritrosit protoporfirini artar, Hb sentezi bozulur. Bu aşamada demir eksikliği, demir eksikliği anemisine ilerlemiş olur. Kırmızı küre hücrelerinin boyutu küçülür, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) azalır, eritrosit dağılım aralığı (RDW) artar. Kırmızı küre sayısı azalır. Retikülosit yüzdesi normal veya hafif yüksek olabilir.

Karaciğerde sentezlenen transferrin molekülünün 2 adet demir bağlama bölgesi bulunur ve transferrin demiri dolaşımında ve ekstrasvasküler sıvılarda non-reaktif olarak tutar ve transferrin reseptörü (TfR) aracılığı ile hücrelere sunar (5). TfR özellikle eritroid öncülleri, tümör hücreleri ve aktive lenfositler gibi demir gereksinimi yüksek olan hücrelerde yüksek oranda bulunur. Demir eksikliği ve inefektif eritropoezde TfR konsantrasyonu artmıştır (6). Tf-TfR kompleksi membrandan endositoz yolu ile hücre içine alınır ve Tf-TfR kompleksindeki demir

kompleksten ayrılır. Serbest kalan Fe^{+3} , ferrik redüktaz Steap3 proteini ile Fe^{+2} ye redükte edilerek endozomdan hücre sitoplazmasına geçer. Sitoplazmaya geçen demir, hem biyosentezi, Fe/S komplekslerinin oluşması, depolanma ya da başka hangi amaçla kullanılacaksa o şekilde değerlendirilir. Kullanılmayacak olan demir ferritin şeklinde depo edilir. Transferrin-transferrin reseptör kompleksi degradasyona uğramaz ve TfR hücre yüzeyine tekrar döner ve başka siklularda demirin hücre içine alınmasını sağlar. Transferrin ise dolaşıma katılır (6).

Serum Tfr düzeyi erişkinlerde total vücut demir düzeyini değerlendirmek için kullanılan bir belirteçtir, akut faz yanıtından etkilenmez ve biyolojik değişkenliğinin düşük olduğu gösterilmiştir. Schiza ve ark. formula ile beslenen gestasyon haftası 32-36 hafta olan 181 prematüre bebekte kronolojik yaş olarak 2. ve 6. haftada, 3. 6. 9. ve 12. ayda Hb, MCV, retikülosit, demir, ferritin, serum Tfr değerlendirmiş ve demir durumunu değerlendirmek için serum Tfr düzeyinin iyi bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (7).

2.3. Yenidoğanda fizyolojik anemi

Yenidoğan ilk nefesini aldığı zaman, hemoglobine daha fazla oksijen bağlanır ve hemoglobin oksijen saturasyonu %50'den %95 ve daha üzerine çıkar. Düşük oksijen bağlama kapasitesine sahip olan fetal eritrositler, yüksek oksijen bağlama kapasitesine sahip olan erişkin hemoglobinlere dönüştükçe dokulara daha fazla hemoglobine bağlı oksijen taşınır. Doğumdan kısa süre sonra kan oksijen içeriğinin ve dokulara oksijen sunumunun artması EPO salınımını dolayısıyla eritropoezi baskılar. Hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş, dokulara dağıtılan oksijen miktarı doku düzeyindeki gereksinimi karşılayamadığı zaman son bulur. Zamanında doğan bebeklerde hemoglobin değeri 9-11 g/dl'ye, prematürelere 7-9 g/dl'ye kadar düşebilir. Hipoksi olduğu zaman böbrek ve karaciğerde bulunan reseptörler ve EPO sentezi uyarılır, eritropoez tekrar başlar. Zamanında doğan bebeklerde bu dönem klinik belirti ve bulgu vermez ve "fizyolojik anemi dönemi" olarak adlandırılır (4). Buna karşın, prematürelere, gebelik yaşı küçüldükçe daha da derinleşen anemi klinik belirti ve bulgulara neden olabilir ve bu durum "prematüre anemisi" olarak tanımlanır (8).

2.4. Prematüre anemisi

Prematüre bebeklerde doğumda azalmış eritrosit kitlesi, laboratuvar tetkikleri için kan örneği alınması sonucu gelişen iyatrojenik kayıplar, kırmızı küre hücrelerinin kısa yaşam süresi, yetersiz EPO üretimi ve hızlı büyüme fizyolojik anemiye şiddetlendirir. Demir depoları postnatal 6-8. haftada hızla tükenir ve bu dönemde eritropoez ve hızlı büyüme başlar (9-11). Prematüre anemisi transfüzyon gerektirecek kadar ağır ve semptomatik olabilir (12). Çalışmalarda 1000 gramın altında olan ADDA bebeklerin %50'sinde yaşamın ilk iki haftasında, %80'inde ise yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki yatışları sırasında kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (13). Gebelik yaşı azaldıkça prematüre anemisinin şiddeti artmaktadır (14). Hemogloblin düzeyinin gebelik haftası 28-32 hafta olan prematüre infantlarda, gebelik haftası 33-36 hafta olan infantlara göre daha erken dönemde düştüğü, ancak 9-12. haftalar arasında hemogloblin konsantrasyonlarının benzer olduğu gösterilmiştir (15).

Prematürelerde folat, vitamin B12 ve vitamin E düzeylerinin düşük olması anemiye şiddetlendirir. Vitamin E eritrositlerin bütünlüğünün sağlanması için gerekli olan antioksidan bir vitamindir, eksikliğinde lipid peroksidasyonu gelişir ve eritrosit membran hasarı olur. Vitamin E (15 IU/gün) verilen prematüre infantların kontrol grubuna göre daha yüksek hemogloblin ve daha düşük retikülosit düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (16)

Prematüre bebekler daha hızlı geliştikleri için ve bu bebeklerde aneminin daha derin ve daha uzun sürmesi nedeniyle, klinik olarak anlamlı anemi gelişme riski daha fazladır, fizyolojik ve/veya patolojik birçok faktör prematüre anemisinde de rol oynamaktadır. Aşağıda anemi gelişimine katkıda bulunan faktörlerden bahsedilecektir.

- **Flebotomi kayıpları:**

Yenidoğan bebekte aneminin en önemli nedenlerinden biri flebotomilere bağlı iyatrojenik kayıplardır. Özellikle preterm bebeklerde 1 ml kan total kan hacminin %1'ni oluşturmaktadır. Doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan bebeklerden 8-10 ml kan alınması, total vücut kan hacminin %8-10'nun kaybı anlamına gelir (4)

- **Sepsisten kaynaklanan oksidatif hemoliz:**

Sepsiste hücre düzeyinde oksidatif hasar oluşmaktadır. Özellikle ÇDDA'lı prematüre yenidoğanlarda eritrosit içi glutatyon peroksidaz, katalaz ve superoksit dismutaz enzim aktivitelerinin yetersiz olması, eritrosit membranlarının zamanında doğan bebeklere göre daha kırılabilir olması, antioksidan etkisi olan E vitamini düzeylerinin düşük olması oksidatif hasara bağlı anemi riskini arttırmaktadır. Ayrıca sepsiste doku düzeyinde oluşan hipoksi ve asidoz eritrositler içindeki proteine bağlı olmayan demiri serbestleştirmekte, açığa çıkan demir eritrosit membranında protein yapısını bozmakta ve lipid peroksidasyonuna katkıda bulunarak hemolizi tetiklemektedir (17,18).

- **Endojen eritropoetin eksikliği:**

Fetal hayatta karaciğerde üretilen EPO son trimesterden itibaren böbrek interstisyumunda üretilmeye başlar. Yenidoğan döneminde bu geçiş tam gerçekleşemez ve karaciğer az miktarda (erişkinin %10'u kadar) EPO üretmeye devam eder (14,19,20). Karaciğerin hipoksiye duyarlılığı azdır, karaciğer böbreğin sentezlediği EPO'nun % 10 kadarını sentezleyebilir ve bu yanıtı verebilmesi için daha uzun süre hipoksiye maruz kalması gerekir (20-22). Böbrekteki oksijen algılayıcıları hipoksiye çok daha fazla duyarlıdır. İntrauterin yaşamda oksijen algılayıcılarının böbrekte olmayışı, fetusu polisitemi ve hiperviskoziteden korur (23). Gebelik haftası ne kadar küçükse EPO sentezinin karaciğerden böbreğe geçişi o kadar gecikmeli olur ve yapım eksikliğinin artmış etkisiyle anemi derinleşir.

- **Hızlı büyümeye bağlı gelişen protein ve demir eksikliği**

Hemoglobin sentezi için gerekli olan protein ve demir gereksinimi prematürelere zamanında doğan bebeklere göre daha fazladır. Çok hızlı büyüme evresinde olan prematüre infantlarda demir depoları çabuk tükenir, bu durum özellikle hızlı büyümeyi yakalayan grup olan immatür bebeklerde daha fazla görülür. Prematüre infantlarda endojen demir depoları dış kaynaklarla güçlendirilmedikçe, vücuttaki demir depoları doğum ağırlığının ikiye katlanmasına kadar olan dönemde yani yaklaşık yalnızca 2-3 aylık sürede demir taleplerini karşılamaya yetecek düzeydedir (24). Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi eritropoezi desteklemek

amacıyla durumu stabil olan prematüre bebeklerde postnatal 1. ayda anne sütü alanlarda 2 mg/kg/gün, formüla ile beslenenlerde 1 mg/kg/gün dozunda demir profilaksisi başlanmasını önermektedir (25).

- **Fizyolojik anemi dönemi:**

Dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi erişkinde 120 gün, term bebeklerde 60-70 gün, prematüre bebeklerde ise 35-50 gündür. Yapılan çalışmalarda gebelik haftası küçüldükçe eritrosit yaşam süresinin kısaldığı belirtilmiştir (26). Term bebeklerde dolaşımda %70-80 Hb F varken, bu oran prematüre bebeklerde %97'ye varan oranlardadır (27). Hb F'in oksijene bağlanma kapasitesi daha yüksek olduğundan göreceli olarak doku hipoksisi oluşur ancak EPO sentezi yeterli değildir ve immatürite arttıkça anemiye EPO yanıtı da azalmaktadır (28). Bu nedenlerle yenidoğan bebeklerde görülen fizyolojik anemi prematüre bebeklerde daha belirgin ve semptomatik olabilir.

2.5 Demir eksikliği anemisinin prematüre bebeklere etkisi

Demir eksikliği anemisi birçok organı ve sistemi yaygın olarak etkiler. ÇDDA bebeklerde demir eksikliği anemisi, fiziksel gelişme geriliği, gastrointestinal bozukluklar, tiroid disfonksiyonu, immün sistemde değişiklikler ve vücut ısısında instabiliteye sebep olabilir. (29). Anemi sıklıkla geç bir bulgudur ve demir depolarının ciddi bir şekilde tükendiğini gösterir.

Erken infant döneminde demir destek tedavisi yapılmasına rağmen diyetle demirin yetersiz alınması, uzun dönem nörogelişimsel bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (30). Yenidoğan döneminde demir eksikliği anemisi, term bebeklerde uzun dönemde kognitif fonksiyonlarda bozukluklara, pretem bebeklerde ise motor defisitlere neden olur (31,32).

2.6 Prematüre anemisi önlenmesi ve tedavisi

Prematüre anemisinde korunma ve tedavi için bebeklere uygun protein, kalori, vitamin desteği yapılmalı; flebotomi ile kayıpların önlenmesi için laboratuvar tetkikleri yalnızca gerekli hallerde alınmalı; bu bebeklerin yüksek hemoglobin düzeyleri ile doğmasını sağlayabilmek için kordon geç klemplenmeli; 1.aydan

itibaren uygun demir desteği sağlanmalı ve eritrosit transfüzyonu stratejileri geliştirilmelidir.

- **Demir profilaksisi**

Birçok çalışmada demir profilaksisinin hematolojik belirteçlerde veya demir depolarında artışa neden olup, ÇDDA prematüre infantlarda demir eksikliği anemisini azalttığı gösterilmiştir (3,32). Fakat demir profilaksisi ile serbest ferröz demirin serbest radikal oluşumuna sebep olup, oksidatif stresi arttırabileceğine yönelik görüşler de vardır (29). Demir eksikliğini önlemek kadar önemli olan diğer bir konuda vücutta fazla demir birikimini engellemektir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde demir profilaksisine başlama zamanı konusunda netlik yoktur. Farklı kılavuzlarda, profilaksiye başlama zamanı için farklı önerilerde bulunmaktadır. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Komitesi profilaktik enteral demir desteğinin 2 ile 6. hafta arasında başlanmasını (34), Kanada Pediatri Komitesi 1000 gram altında doğan bebeklere 6 ile 8. hafta arasında total 3-4 mg/kg/gün olacak şekilde demir desteği başlanmasını önermektedir (35). Amerikan Pediatri Akademisi ise prematüre bebeklerde postnatal 1. ayda anne sütü alanlarda 2 mg/kg/gün, formüla ile beslenenlerde 1 mg/kg/gün dozunda demir profilaksisine başlanmasını önermektedir (25).

- **Kan transfüzyonu**

Yenidoğanlarda en sık transfüzyon nedenleri flebotomi ya da akut/kronik kanamalara bağlı kan kaybı, hemoliz ve prematüre anemisidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde transfüzyon kararı yetersiz doku oksijenizasyonu ile ilişkili semptomatik aneminin tedavi edilmesi için gerçekleştirilmekte olup, hangi bebekte hangi hemoglobin düzeyinde transfüzyon uygulanacağı ile ilgili net ve kesin veriler bulunmamaktadır. Transfüzyondaki esas amaç doku oksijenizasyonunun düzeltilmesidir. Bu nedenle günümüzde doku oksijenizasyonunun normal olarak sürdürülebildiği en düşük Hb değeri kritik ya da eşik Hb değeri olarak tanımlanmakta ve sıklıkla bu değere ve eşlik eden klinik bulgulara göre transfüzyon kararı verilmektedir (13). Zamanında doğan bebekler için eritrosit transfüzyon kriterleri değişmezken, prematüre ve ÇDDA'lı yenidoğanlar için daha kısıtlayıcı

kriterler tanımlanmıştır (36). Bu yeni transfüzyon rehberleri dikkate alınarak değişen hasta özelliklerine göre klinik endikasyonlar geliştirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2.2. Prematüre yenidoğanda eritrosit transfüzyonu endikasyonları (4)

Hemoglobin (g/dl)	Mekanik ventilasyon veya anemi Belirtileri	Eritrosit volümü
11 veya < 11	İlımlı veya belirgin mekanik ventilasyon gereksinimi (MAP > 8 cmH ₂ O ve FİO ₂ > 0.4)	15 cc/kg, 2-4 saatte
10 veya < 10	Minimal mekanik ventilasyon gereksinimi (CPAP > 6 cmH ₂ O ve FİO ₂ > 0.4)	15 cc/kg, 2-4 saatte
8 veya < 8	Mekanik ventilasyon gereksinimi yok ve aşağıdakilerden biri veya birkaçının eşlik ettiği durumlar <ul style="list-style-type: none"> • 24 saat veya daha uzun süren taşikardi ve takipne (KTA > 180/dk, SS > 80/dk) • Son 48 saattir artmış olan oksijen gereksinimi • Laktat düzeyinin yükselmesi (2.5 meq/L ve üzeri) • 100 kcal/ kg/ gün enerji verilmesine rağmen son 4 gündür kilo alımının < 10 gr/ gün olması • Tedavi dozlarında metilksantin grubu ilaçlar verilmesine rağmen apne ve bradikardi ataklarının artması (24 saat içinde 10 ve üzeri ya da 24 saat içinde 2 kez PBV gerektiren apne bradikardi ataklarının olması) • Cerrahiye hazırlık 	20 cc/kg, 2-4 saatte
< 7	Semptom yok, mutlak retikulosit sayısı < 100.000 hücre/uL (RBC x %retikulosit sayımı)	15 cc/kg, 2-4 saatte

Çalışmalarda, ÇDDA'lı prematürelere % 65-80'inin hayatlarının ilk 2 haftasında en az bir kez eritrosit transfüzyonuna gereksinim duydukları gösterilmiştir (37-39). Verilen eritrositler erişkin eritrositi olduğu ve prematüre bebeklerde transfüze edilen eritrositin yarı ömrü daha kısa olduğu için eritrositlerin yıkımı artar ve vücutta demir birikimine ve tekrarlayan transfüzyon ihtiyacına neden olur (40). Her 1 ml eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile vücuda 0.5-1 mg demir girmektedir (41,42). Preterm infantlarda çoklu transfüzyonlar sonrasında serum demir, ferritin konsantrasyonlarında ve karaciğerde demir konsantrasyonlarında sıklıkla artış görülür (43-45). Çoklu transfüzyon ihtiyacı olan prematüre infantların demir profilaksisi yapılmaksızın vücut demir depolarını 6 aya kadar idame ettirebildikleri gösterilmiştir (29,44)

Demir eksikliği gibi vücutta fazla demir yükü olması da birçok organ sistemini etkiler. Çoklu ErT ile prematüre retinopatisi (ROP) ve bronkopulmoner displazi (BPD) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (43,46). Her iki durumun insidansı ve ciddiyeti ile eritrosit transfüzyon sayısı ve volümü ilişkili bulunmuştur (43,44). Proteine bağlanmamış olan serbest demirin, antioksidan kapasitesi zayıf olan prematürelere reaktif oksijen radikali ve bunun sonucunda oksidatif strese neden olup BPD ve ROP' u başlattığı veya hızlandırdığı düşünülmektedir (44,47).

PC Ng ve ark (45) yaşamın ilk 6 ayında ölmüş 17 ÇDDA'lı doğan bebeğin ölmeden 1 hafta önceki demir, demir bağlama ve ferritin düzeyleri ile postmortem karaciğer demir konsantrasyonlarını incelemişler ve <100ml ve >100ml eritrosit transfüzyonu alan hastaları karşılaştırmışlar. Yüz ml'den fazla eritrosit transfüzyonu alan grupta serum demir, ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, karaciğer demir konsantrasyonunun serum ferritin düzeyi ve transfüzyon miktarı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yapılan otopsilerde, ≤ 180 ml transfüzyon yapılanlarda ciddi karaciğer demir birikimi görülmemiş ancak ≥ 180 ml yapılanlarda ciddi birikim tespit edilmiştir (kuru demir >40 mmol/g ya da histokimyasal gradelemeye ≥ 2). Yazarlar transfüzyon miktarı fazla olan gruptaki hastaların hayatta kaldıkların takdirde demir profilaksisine ihtiyaçlarının olmadığını ileri sürmüşlerdir (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, tek merkezli çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Şubat-Haziran 2015 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı (ETİK KURUL NO: 20/2014) ve çalışmaya dahil edilen bebeklerin ailelerinden onam alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Doğum ağırlığı <1500 gr ve/veya gebelik haftası \leq 32 hafta olması
2. Hastanede yatışı sırasında yaşamının ilk 1 ayı içerisinde en az bir kere ErT ihtiyacı olması
3. Major konjenital anomalisi ve siyanotik konjenital kalp hastalığı olmaması,
4. Direkt coombs testi pozitifliği ve parsiyel kan değişimi yapılmamış olması
5. Enteral beslenmenin \geq %50 anne sütü ile olması,

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Postnatal 1 ay içinde kaybedilen veya sevk edilen bebekler
2. İlk 1 ay içinde ErT ihtiyacı olmayan bebekler
3. Ailesinden onam alınamayan bebekler

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan bebekler sıralı randomizasyon ile iki gruba ayrıldı. Postnatal 1. ayda tam kan sayımı, ferritin, demir bağlama kapasitesi ve transferrin reseptör düzeyi için örnek alındı ve çalışma grubuna (demir profilaksisi alan) 2 mg/kg/dün oral demir desteği (Ferrum Hausmann damla, Abdi İbrahim İlaç Sanayi) başlandı. Aynı tetkikler her iki grup için 2. ayda tekrarlandı. Hastaların demografik özellikleri, eritrosit transfüzyon ihtiyaçları, prematürite ilişkili morbiditeleri tıbbi kayıtlardan takip edildi. Hastalara klinik durumlarına ve Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi'ne uygun olarak eritrosit transfüzyonu uygulandı (13).

Tam kan sayımı aynı gün yenidoğan biyokimya laboratuvarında, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ise 2 cc periferik venöz kan örneğinden elde edilen serum ile Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Cobas 501 ve Cobas e411 otoanalizatörleri (Roche ®, ABD) ile çalışıldı. Transferrin reseptör düzeyi için 1 cc kan örneği 3500 rpm hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum analiz yapıldı.

kadar -80 C’de dondurularak saklandı. Daha sonra transferrin reseptör düzeyi, Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği’nde ELISA kiti ile (R&D System ®, Elisa Transferrin reseptör kiti, A.B.D) çalışıldı.

Demir düzeyi için referans değeri 59-158 µg/dl, demir bağlama kapasitesi için referans değeri 228-428 µg/dl, ferritin için referans değeri 24-336 ng/ml olarak verilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistik analizler SPSS versiyon 17 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) ile incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak verildi. Normal dağılım göstermediğinden değişkenler gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat-Haziran 2015 tarihleri arasında hastanemizde doğum ağırlığı <1500 g ve/veya gebelik haftası 32 hafta altı doğan 133 bebekten kriterlere uyan 30 hasta alındı. Hastaların postnatal 1. ayda tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyine bakıldı ve serum transferrin reseptör düzeyi için daha sonra analiz edilmek üzere 1 cc serum santrifüj edilerek -80°C’de saklandı. Hastalar sıralı randomizasyona göre demir profilaksisi alan (çalışma grubu) ve demir profilaksisi almayan (kontrol) olmak üzere 2 gruba ayrıldı, çalışma grubundaki hasta sayısı 14, kontrol grubunda ise 16 idi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların 13’ü (% 43.3) erkek, 17’si (%56.6) kız idi. Çalışma grubundaki hastaların %36’sı, kontrol grubundakilerin %50’si erkekti. Gruplara göre çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri ve morbiditeleri

	Çalışma grubu (n=14)	Kontrol grubu (n=16)	P
Doğum ağırlığı (g)	1000 (815-1180)	835 (715-1107)	0.29
Gebelik yaşı (hafta)	27.5 (26-29)	28 (25.5-29)	0.76
Erkek cinsiyet, n (%)	5 (36)	8 (50)	0.43
Sezaryan, n (%)	10 (71)	13 (81)	0.52
CRIB skoru	4 (1-5.25)	5 (2-6)	0.41
Antenatal steroid, n (%)	9 (64)	11 (68)	0.79
5.dak APGAR skoru	7 (6-8)	7 (7-8)	0.49
PDA, n(%)	6 (43)	3 (19)	0.15
RDS, n(%)	8 (57)	8 (50)	0.69
ENS, n(%)	5 (36)	4 (25)	0.52
GNS, n(%)	11 (79)	14 (88)	0.51
BPD, n(%)	8 (57)	8 (50)	0.69
İKK, n(%)	6 (43)	6 (38)	0.69
ROP, n(%)	8 (57)	10 (63)	0.76
Yatış süreleri (gün)	77 (52-93)	66 (51-79)	0.67
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	0(0-6)	1(0-14)	0.31
CPAP süresi (gün)	4 (2-20)	4 (1-10)	0.47
Solunum desteği süresi (gün)	29 (10-59)	40 (15-55)	0.70
Taburculukta vücut ağırlığı (gr)	2135 (1855-2655)	2110 (1960-2395)	0.92

*ortanca (25p-75p)

Hastaların postnatal 1. aydaki (randomizasyon öncesi) eritrosit ve demir indekslerinin ortanca değerleri incelendiğinde, çalışma grubunda hastaların Hb 11.3 (10-12.6) g/dl, ferritin 211 (102-335) ng/ml, transferrin reseptör düzeyi 15.3 (13.4-24.4) nmol/l, kontrol grubunda ise Hb 12.1 (10-14) g/dl, ferritin 309 (107-497) ng/ml, transferrin reseptör düzeyi 16.4 (12.9-21.4) nmol/l olarak saptandı. Her iki grup arasında Hb, ferritin, transferin reseptör düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.39$, $p=0.13$, $p=0.76$). Yaşamın ilk 1 ayında ErT sayısı çalışma grubunda ortanca 1 (minimum-maksimum 1-2), kontrol grubunda ortanca 1 (minimum-maksimum 1-4) idi.

Çalışma grubunda 12 (% 86), kontrol grubunda 13 hastanın (% 81) postnatal 1. aydan sonra ErT ihtiyacı oldu ($p=0.74$). Transfüzyon günleri çalışma grubunda ortanca 38,5 (minimum- maksimum 31-58) gün, kontrol grubunda ise 39 (minimum- maksimum 31-58) gün olup gruplar arasında transfüzyon günü açısından fark saptanmadı ($p=0.97$). Postnatal 1. aydan sonra gerçekleşen ErT öncesi Hb değerleri çalışma grubunda ortanca 8.1 g/dl (7.7-8,6), kontrol grubunda ise 8 g/dl (7.3-8,6) olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.33$).

Hastaların yatış Hb düzeyleri ve 1.ve 2. aydaki demir parametreleri Tablo 4'de gösterilmektedir. Çalışma grubundaki hastaların 2. aydaki serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ile kontrol grubundaki hastaların düzeyleri benzerdi (Tablo 4).

Tablo 4.2. Gruplara göre hastaların hemogloblin ve tekrarlanan demir parametreleri düzeyleri

	Çalışma Grubu n:14	Kontrol Grubu n:16	p
Hb g/dl (yatış)	15.5 (14.2-17.2)	17.3 (15.2-19)	0.10
Hb g/dl (1.ay)	11.3 (10-12.6)	12.1 (10-14)	0.39
Hb g/dl (2.ay)	10.3 (8.9-10.5)	10.4 (8.2-13.8)	0.57
Ferritin ng/ml (1.ay)	211 (103-335)	309 (107-497)	0.13
Ferritin ng/ml (2.ay)	241 (98-379)	281 (39-538)	0.84
Demir µg/dl (1.ay)	85 (69-97)	86 (76-114)	0.46
Demir µg/dl (2.ay)	79(68-120)	103(79-122)	0.62
Demir bağlama kapasitesi µg/dl (1.ay)	214 (182-268)	207 (153-264)	0.73
Demir bağlama kapasitesi µg/dl (2.ay)	185 (160-299)	224 (197-246)	0.85
TfR nmol/l (1.ay)	15.3 (13.4-24.4)	16.4 (12.9-21.4)	0.76
TfR nmol/l (2.ay)	17.6 (15.9-20.7)	19.7 (14.9-25.1)	0.76

5. TARTIŞMA

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler için prematüre anemisi sık karşılaşılan ve tedavi gerektiren önemli bir sorundur. Bu bebeklerin % 65-80'inin hayatlarının ilk 2 haftasında en az bir ErT ihtiyacı olduğu bildirilmektedir (37-39). Eritrosit transfüzyonunda amaç Hb düşüklüğüne bağlı dokulara bırakılan oksijen yetersizliğini ve doku oksijenlenmesini iyileştirmektir.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ErT ihtiyacının en önemli iki nedeni iyatrojenik kayıplar ve prematüre anemisidir (48,49). İyatrojenik kayıplar, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli izlenen ve özel bakım gerektiren bu bebeklerden sık veya fazla miktarda alınan kan örneklerine (flebotomi) bağlı gelişmektedir. Özellikle prematüre bebeklerde (doğum ağırlığı 1000 g ise) 1 ml kan toplam kan hacminin %1'ni oluşturmaktadır (13). Bu nedenle anemiyi önleyici yaklaşımların benimsenmesi transfüzyon gereksinimlerini azaltabilir. Plasental transfüzyonu arttırmak için kord klemplenmesinin geciktirilmesi, göbek kordonunun sıvazlanması ile bebeklerde hayatın başlangıcında daha yüksek Hb seviyeleri sağlanabilmektedir. Diğer yandan, doğumdan hemen sonra yapılacak laboratuvar testleri için plasental/kordon kan örneğinin kullanılması, laboratuvar çalışmalarının yalnızca gerekli olduğu hallerde olabildiğince az kan örneği ile yapılması, santral kataterlerin erken çekilmesi flebotomi ile kayıpların azaltılması için uygulanabilecek yaklaşımlardır (50).

Günlük pratikte ErT endikasyonları için kullanılan Hb değerlerine uygun transfüzyon yapmak her zaman mümkün değildir, klinisyenler deneyimlerine ve bebeğin o anki kliniğine uygun olarak transfüzyon kararı alabilmektedir. Hangi bebekte hangi Hb düzeyinde transfüzyon uygulanacağı ile ilgili net ve kesin veriler bulunmamaktadır. Özellikle son zamanlarda prematüre bebekler için kan transfüzyonuna bağlı gelişebilecek yan etkilerden dolayı kısıtlı transfüzyon kriterleri kullanılmaktadır, daha düşük Hb düzeylerinde gerçekleştirilen transfüzyonlar kısıtlı, daha yüksek Hb değerlerindeki transfüzyonlar ise liberal transfüzyon olarak tanımlanmıştır. Türk Neonatoloji Derneği tarafından hazırlanan “Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi”nde benzer şekilde kısıtlı ve liberal ErT için öneriler mevcuttur (13). Çalışmamıza dahil edilen hastalara %84 oranında “TND Kan Ürünleri

Transfüzyon Rehberi” önerilerine uygun ErT yapıldığı saptandı. Kısıtlı ve liberal kan transfüzyonunu karşılaştıran iki büyük randomize kontrollü çalışma (IOWA ve PINT) bulunmaktadır. Tek merkezli olarak gerçekleştirilen IOWA çalışmasında transfüzyon sıklığının azaltılması amacıyla 100 ÇDDA bebek kısıtlı (ortalama Hb: 8.3 g/dL) ve liberal (ortalama Hb: 11 g/dL) transfüzyon gruplarına ayrılarak karşılaştırılmış, gruplar arasında transfüzyon sıklığının değişmediği ancak kısıtlı transfüzyon grubunda parankimal kanama, periventriküler lökomalazi (PVL) ve apne sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bebeklerin 56 tanesinin dahil edildiği uzun süreli izlemde liberal transfüzyon uygulanan grupta nörokognitif sonuçların olumsuz ve daha düşük beyin hacmi olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar liberal transfüzyon uygulanan bebeklerdeki daha kötü nörogelişimsel sonuçların EPO salınımının baskılanması sonucu nöroprotektif etkinliğin azalmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. PINT çalışmasında kısıtlı ve liberal transfüzyon uygulanan gruplar arasında transfüzyon oranı açısından anlamlı fark saptanmadığı ancak kısıtlı grupta ortalama transfüzyon sayısının daha az olduğu gösterilmiştir. Ölüm, ROP, BPD, beyin zedelenmesi açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır (51-53). Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarına bakıldığında ölüm veya engellilik açısından belirgin farklılık bulunmadığı ancak kısıtlı transfüzyon grubunda Bayley MD<1 SD olan hastaların sayısının daha fazla olduğu görülmüştür (48,54).

Transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar, lökositlere bağlı yan etkiler (immünomodülasyon, alloimmünizasyon, GVHH, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, akut volüm veya elektrolit bozuklukları ile kan grubu uyumsuzlukları (yanlış grupta transfüzyon) transfüzyonun en önemli risklerini oluşturmaktadır (13). Prematüre anemisi açısından risk altında olan ÇDDA bebeklerde ErT ile ilişkili olabilecek bir başka durum da çoklu transfüzyona bağlı demir birikimi riskidir. Normalde 1 ml eritrosit transfüzyonu 1 mg demir içermekte, çoklu transfüzyon uygulanan hasta gruplarında serum demir düzeyi artışı ile transferin saturasyonu normalin %30 ile %100 ve üstüne artış gösterebilmektedir. Organizmada demiri uzaklaştıracak mekanizmalar kısıtlıdır ve transferrine bağlı olmadan biriken serbest demir, antioksidan sistemi immatür olan prematüre bebeklerde oksidan hasara neden olmaktadır (29). Vücutta fazla demir birikimi birçok organı etkilemektedir. Çoklu

ErT ile ROP ve BPD arasında ve bu iki morbiditenin insidansı ve ciddiyeti ile ErT sayısı ve hacminin ilişkili olduğu gösterilmiştir (43,44,47). Antioksidan sistemi zayıf olan prematüre infantlarda, serbest demirin indüklediği oksidatif hasarın BPD ve ROP gelişimini başlatabileceği veya progresyonuna olumsuz etki edebileceği iddia edilmektedir (44,47). Vücuttaki fazla demir retikuloendotelial sistemde, karaciğer, kalp ve endokrin dokuların parankim hücrelerinde birikmektedir, neden oldukları serbest radikallerle organel, DNA ve hücre membranına zarar vermektedir (29). Bu nedenle çoklu ErT uygulanan prematürelere demir birikimi dikkate alınmalıdır (13).

Flebotomi ile kayıpların azaltılması ve postnatal 2. haftadan itibaren demir profilaksisi başlanması, demir eksikliği anemisi açısından risk altında olan preterm bebekleri korumaya yönelik stratejilerdir. Ancak bu bebeklerde demir profilaksisine başlama zamanı konusunda netlik yoktur. Farklı kılavuzlarda, profilaksiye başlama zamanı için farklı önerilerde bulunmaktadır. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Komitesi profilaktik enteral demir desteğinin 2 ile 6. hafta arasında başlanmasını (34), Kanada Pediatri Komitesi 1000 gram altında doğan bebeklere 6 ile 8. hafta arasında total 3-4 mg/kg/gün olacak şekilde demir desteği başlanmasını önermektedir (35). Amerikan Pediatri Akademisi ise prematüre bebeklerde postnatal 1. ayda anne sütü alanlarda 2 mg/kg/gün, formüle ile beslenenlerde 1 mg/kg/gün dozunda demir profilaksisine başlanmasını önermektedir (25). Hem demir eksikliği anemisi açısından hem de çoklu transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesi açısından riskli olan ÇDDA bebeklerde demir profilaksisi gerekliliği ve profilaksi başlama zamanı, önemli bir araştırma konusudur. Çalışmamızda yaşamlarının ilk ayında ErT yapılmış olan ÇDDA bebeklerin 1. ayında hemogram ve demir parametreleri değerlendirildi ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalar demir profilaksisi alan (çalışma grubu) ve demir profilaksisi almayan (kontrol grubu) olmak üzere randomize edildi. Çalışma grubu ve kontrol grubunda bulunan hastaların yatış Hb düzeyleri ile yatıştaki hastalık şiddeti açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.10). Postnatal 1. ayda bakılan hemogram, demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi ve TfR düzeyleri açısından da her iki grup benzerdi. İzlemde postnatal 1 ve 2. ay arasında çalışma grubunda 12 (% 86), kontrol grubunda 13 hastanın (% 81) ErT ihtiyacı oldu (p=0.74). Postnatal 1 ve 2. ay arasındaki transfüzyon günleri çalışma grubunda ortanca 38,5 (minimum- maksimum 31-58)

gün, transfüzyon öncesi hemoglobin, 8.1 g/dl (IQR 7.7-8,6), kontrol grubunda ortanca 39 (minimum-maksimum 31-58) gün, transfüzyon öncesi hemoglobin 8 g/dl (IQR 7.3-8,6) olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.97$, $p=0.33$). Sonuç olarak, yaşamın ilk ayı içerisinde ErT alan ÇDDA bebeklerde 1. ayda başlanılan demir profilaksisinin sonraki ErT ihtiyacını azaltmadığı tespit edildi. Literatürde demir profilaksisine başlama zamanını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Joy ve ark.nın (55) 104 ÇDDA bebeği aldığı çalışmada, 46 bebeğe erken (2. hafta) ve 47 bebeğe geç (6.hafta) dönemde demir profilaksisi başlanmış, vücuttaki demir depoları ferritin düzeyi ile takip edilmiş. Çalışmaya alınan hastaların bazal ferritin, Hb düzeyleri, gebelik haftaları ve antropometrik ölçümleri benzer olarak bildirilmiş ve erken dönemde profilaksi başlanan hastaların 12. haftada ferritin ($p<0.001$), Hb ve MCV düzeylerinin ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Önemli neonatal morbiditelerin (NEK, PVL, ROP vb) sıklığı, yatış süresince izlenen antropometrik ölçümler ve kan transfüzyonu ihtiyacı açısından iki grup arasında fark görülmediği belirtilmiştir. Franz ve ark.'nın doğum ağırlığı 1301 gramın altında olan 133 bebeği randomize ettiği çalışmada bir gruba tam enteral beslenmenin sağlandığı gün, diğer gruba da postnatal 61. günde demir profilaksisi başlanmış. Geç başlanan grupta demir eksikliği anemisinin ve 14. günden sonra ErT ihtiyacının daha fazla olduğu saptanmıştır. Postnatal 61. günde ferritin düzeylerine bakılmış, geç başlanan grupta daha fazla ErT yapılmış olmasına bağlı olarak ferritin düzeyleri yüksek bulunmuş, ancak iki grup arasında ferritin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamış. Erken demir profilaksisine başlanmış olmasına bağlı olarak artmış oksidatif stresin mi, demir eksikliğine bağlı artmış nörogelişimsel gerilik riskinin mi, artmış kan transfüzyonu ihtiyacı ve beraberinde gelişebilecek transfüzyon ilişkili viral enfeksiyonların mı prematüre bebek için daha tehlikeli olabileceğinin öngörülemediği vurgulanmıştır (56).

Sankar ve ark.'nın Kuzey Hindistan'da ÇDDA 46 preterm bebeği dahil ettiği çalışmada Franz ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak bir gruba en az 100 ml/kg/gün beslenmeye geçildiği 14.gün, diğer gruba postnatal 60.günde demir profilaksisi başlanmış. İki grup arasında 60. günde serum ferritin, hematokrit değerleri ve ErT ihtiyacı, neonatal morbiditeler, hastaneye tekrar yatış ihtiyacı ve postnatal 2. aydaki vücut ağırlıkları açısından farklılık bulunmadığı gösterilmiş (4).

Arnon ve ark. kısıtlı ErT yapılmış ve yapılmamış olan ÇDDA prematüre infantlara postnatal 4. haftada profilaksi amacıyla 5 mg/kg demir 3-hidroksit polimaltoz kompleksi başlamış, ErT yapılmış olan hastaların 2.,4. ve 8. haftadaki Hb, demir, ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu, serum transferrin reseptör düzeyinin 4.ve 8. haftada daha düşük olduğu gösterilmiştir (p<0.05) (57). Çalışmamızda ise 4.haftada ölçülen Hb, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve transferrin reseptör düzeyleri benzer bulundu. Demir profilaksisinde çalışmamızda Arnon ve ark.'nın kullandıkları dozun %50 azaltmış dozu kullanılmış olup demir miktarının düşüklüğü sonucu etkilemiş olabilir. Bu çalışmada ErT yapılmış ve demir profilaksisi başlanmış hastalarda bile serum ferritin düzeyinin 8. haftada kord kanı ferritin düzeyinden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Her iki grup arasında ROP, NEK, İVK, BPD, PVL açısından farklılık saptanmamıştır (57). Bu sonuç, postnatal demir depolarının yetersizliğinin demir yüklenmesinden daha sık karşılaşılan bir sorun olacağını işaret etmektedir. Yaşamlarının erken döneminde fazla miktarda ErT ihtiyacı olan bebeklerde transferrine bağlı olmayan ferröz pro-oksidan demirin daha fazla olması ve buna bağlı serbest oksijen radikallerinde artışa bağlı olarak ROP ve BPD oluşumuna neden olacağı ileri sürülmektedir (43,46). Fakat çalışmamızda olduğu gibi randomize klinik çalışmalarda prematüre ilişkili morbiditeler ile ErT arasında ilişki bulunmamıştır (58). Başka bir çalışmada oksidatif stres ile kronik akciğer hastalığı riskinde artış görülmemiştir (44). Arnon ve ark.'nın yaptığı çalışmada da ErT yapılmış hastalarda demir profilaksisinin hemolizi arttırmadığı, vitamin E düzeylerinde düşme veya prematüre ilişkili morbiditelerde artışa neden olmadığı gösterilmiştir (57). Braekke ve ark.'nın ÇDDA 21 bebeğe 6. haftada 18 mg/gün demir tedavisi başlayıp 1 hafta sonra oksidatif stres belirteçlerini ve antioksidan durumu değerlendirdiği çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, demir başlanan grupta oksidatif stres ve antioksidan durum açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir. Demir tedavisi başladıktan 1 hafta sonra serum demir ve transferrin saturasyonunun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (59).

Prematüre infantların endojen antioksidan sisteminin immatür olması nedeniyle ErT sonrası dokularda serbest radikal birikimine bağlı organ hasarı gelişme riski fazladır. Bu durum hastalara verilen demir profilaksisinin demir yükünü arttırabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Çalışmamızı tasarlarken ErT yapılmış

olan ÇDDA prematüre bebeklerde transfüzyon yapılmamış bebeklere göre daha fazla demir yüklenmesi olabileceğinden, bu hastalarda demir profilaksisi gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ancak demir profilaksisi alan ve almayan grup arasında postnatal 1 ve 2. ay arasında tekrarlayan ErT ihtiyacı ve ErT yapılan gün açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak vücuttaki demir düzeylerini doku düzeyinde gösterecek bir belirteç olmadığı için transfüzyonlara bağlı vücutta biriken demirin hangi organda ne düzeyde biriktiğini göstermek mümkün değildir.

Eritrosit transfüzyonu prematüre anemisinde halen en önemli tedavi şeklidir ancak hangi bebekte hangi Hb düzeyinde ErT uygulanacağı ile ilgili net ve kesin veriler bulunmamaktadır. Uygulamalar klinikten kliniğe, hekimden hekime farklılık göstermektedir. Transfüzyon kararı verilirken kan kaybının akut veya kronik olması, doğum haftası, postnatal yaş, solunum ve dolaşım desteği ile oksijen ihtiyacı ve klinik bulgular, kilo alımı gibi kriterlere göre belirlenen eşik Hb değerlerinin tanımlandığı kılavuzlar kullanılmalıdır. Prematüre anemisi açısından risk altında olan bu grupta demir profilaksisi ile demir eksikliği anemisi gelişmesi önlenmektedir ve rutin önerilmelidir.

Sonuç olarak, ÇDDA prematüre bebeklerde yaşamın ilk ayında uygulanan tekrarlayan ErT, demir profilaksi ihtiyacını geciktirmemektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir profilaksi ihtiyacının zamanı ve dozunu inceleyecek geniş vaka serili, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Şubat-Haziran 2015 tarihleri arasında hastanemizde doğum ağırlığı <1500 g ve gebelik haftası 32 hafta altı doğan 133 bebekten kriterlere uyan 30 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların 13'ü (% 43.3) erkek, 17'si (%56.6) kız idi. Çalışma grubundaki hastaların %36'sı, kontrol grubundakilerin %50'si erkekti.
2. Çalışma (n=14) ve kontrol (n=16) grubunda gebelik haftası, doğum ağırlığı ortanca olarak sırasıyla 27,5 (IQR 26-29) hafta, 1000 (IQR 815-1180) g ve 28 (IQR 26-29) hafta, 835 (IQR 715- 1107) g olup gruplar birbirine benzerdi (p= 0.76, p=0.2 sırasıyla).
3. Çalışma ve kontrol grubunun C/S oranı, CRIB skorları, antenatal steroid uygulanma oranı ve 5. dakika APGAR skorları benzerdi.
4. Çalışma ve kontrol grubu arasında PDA, RDS, ENS, GNS, BPD, İKK ve ROP gibi prematürite ilişkili morbiditeler açısından farklılık bulunmadı.
5. İki grup arasında hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon, CPAP ve oksijen desteği süresi, taburculukta vücut ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmadı.
6. Hastaların postnatal 1. aydaki eritrosit ve demir indekslerinin ortanca değerleri incelendiğinde, çalışma grubunda hastaların Hb 11.3 (10-12.6) g/dl, ferritin 211 (102-335) ng/ml, transferrin reseptör düzeyi 15.3 (13.4-24.4) nmol/l, kontrol grubunda ise Hb 12.1 (10-14) g/dl, ferritin 309 (107-497) ng/ml, transferrin reseptör düzeyi 16.4 (12.9-21.4) nmol/l olarak saptandı (sırasıyla p=0.39, p=0.13,p=0.76).
7. Çalışma grubunda 12 (% 86), kontrol grubunda 13 hastanın (% 81) postnatal 1. aydan sonra ErT ihtiyacı oldu (p=0.74). Transfüzyon günleri çalışma grubunda ortanca 38,5 (minimum-maksimum 31-58) gün kontrol grubunda ise 39 (minimum-maksimum 31-58) gün olup, gruplar arasında fark saptanmadı (p=0.97).
8. Postnatal 1. aydan sonra gerçekleşen ErT öncesi Hb değerleri çalışma grubunda ortanca 8.1 g/dl (7.7-8,6), kontrol grubunda ise 8 g/dl (7.3-8,6) olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.33).
9. Çalışma grubundaki hastaların serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferrin reseptör düzeyleri 1 aylık profilaksi sonrası kontrol grubundaki hastaların düzeylerinden farklı bulunmadı (sırasıyla p=0.62, p= 0.85, p=0.84, p=0.76)

KAYNAKLAR

1. Ohls RK CR. Development of the hematopoietic system. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed Philadelphia: WB Saunders Company 2007:1999- 2002.
2. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. Arch Dis Child 1951 Jun;26(127):205-14.
3. Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, Zhu S. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. BMC Pediatr. 2012 Jul 16;12:99.
4. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Semin Fetal Neonatal Med. 2008 Aug;13(4):239-47.
5. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. Nat Genet. 2005 Nov;37(11):1264-9.
6. Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. Nat Genet. 1999 Apr;21(4):396-9.
7. Schiza V, Giapros V, Pantou K, Theocharis P, Challa A, Andronikou S. Serum transferrin receptor, ferritin, and reticulocyte maturity indices during the first year of life in 'large' preterm infants. Eur J Haematol. 2007 Nov;79(5):439-46
8. Prof. Dr. Lebriz Yüksel Soycan İÜ. Süt Cocuğu ve Prematürede Fizyolojik Anemi ve Demir Eksikliği Anemisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, İstanbul. 179-88.
9. Halvorsen S, Seip M. Erythrocyte production and iron stores in premature infants during the first months of life; the anemia of prematurity-etiology, pathogenesis, iron requirement. Acta Paediatr. 1956 Nov;45(6):600-17.
10. Lundström U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? J Pediatr. 1977 Dec;91(6):878-83.

11. Hågå P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity. *Acta Paediatr Scand.* 1980 Sep;69(5):637-41.
12. Bell EF. When to transfuse preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Nov;93(6):F469-73.
13. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri, Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi
14. Dallman PR. Anemia of prematurity: the prospects for avoiding blood transfusions by treatment with recombinant human erythropoietin. *Adv Pediatr.* 1993;40:385-403.
15. Halliday HL, Lappin TR, McClure G Iron status of the preterm infant during the first year of life. *Biol Neonate.* 1984;45(5):228-35.
16. Oski FA, Barness LA. Vitamin E deficiency: a previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. *J Pediatr.* 1967 Feb;70(2):211-20.
17. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(438):130-4.
18. Buonocore G, Zani S, Sargentini I, Gioia D, Signorini C, Bracci R. Hypoxia-induced free iron release in the red cells of newborn infants. *Acta Paediatr.* 1998 Jan;87(1):77-81
19. Emmerson AJ, Coles HJ, Stern CM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1993 Mar;68(3 Spec No):291-6
20. Ballin A, Livshiz V, Mimouni FB, Dollberg S, Kohelet D, Oren A, et al. Reducing blood transfusion requirements in preterm infants by a new device: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2009 Feb;98(2):247-50.
21. Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *Clin Perinatol.* 1993 Mar;20(1):169-91.
22. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews.* 2008 Nov 1;9(11):e520.
23. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Wertz M, Thayer-Moriyama J, Li WY, et al. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr.* 1992 Apr;120(4 Pt 1):586-92.

24. Aggett PJ, Barclay S, Whitley JE. Iron for the suckling. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;361:96-102.
25. Gilstrap LC LJ, eds. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn aACoOaG. Nutritional needs of preterm neonates. . Guidelines for Perinatal Care 5th ed Washington, DC: American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. 2002:232-3.
26. Pearson HA. Life-span of the fetal red blood cell. *J Pediatr.* 1967 Feb;70(2):166-71
27. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990 Spring;12(1):95-104.
28. Atasay B. Prematüre anemisinin eritropoietin ile tedavisi sırasında demir gereksiniminin serum ferritin ve soluble transferrin reseptör düzeyleri ile belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara:1999.
29. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009 Mar;36(1):27-42.
30. Lozoff B1, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 2006 Sep;13(3):158-65.
31. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology.* 2007;92(2):73-82.
32. Tamura T1, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, Nelson KG. 34. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr.* 2002 Feb;140(2):165-70.
33. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3)
34. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):85-91.

35. Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. CMAJ.1995;152(11):1765-85.
36. RG S. Blood Component Transfusions. . Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF eds, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition Philadelphia: WB Saunders 2008:2055-9.
37. Ozment CP, Turi JL. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. Biochim Biophys Acta. 2009 Jul;1790(7):694-701.
38. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. Pediatr Neonatol. 2009 Jun;50(3):110-6.
39. Valieva OA, Strandjord TP, Mayoock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. J Pediatr. 2009 Sep;155(3):331-37 e1.
40. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, Ogihara H, Tamai H, Ogihara T. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001 May;84(3):F188-93.
41. Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Rossetti M, Buonocore G, Paffetti P, Rubaltelli FF. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 Sep;89(5):F408-11.
42. Friel JK, Andrews WL, Hall MS, Rodway MS, Keith M, McCloy UC, Matthew JD, Long DR. Intravenous iron administration to very-low-birth-weight newborns receiving total and partial parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995 Mar-Apr;19(2):114-8.
43. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr. 1997 Oct;131(4):541-4.
44. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. Eur J Pediatr. 1997 Jan;156(1):47-50.

45. Ng PC, Lam CW, Lee CH, To KF, Fok TF, Chan IH, Wong E. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Mar;84(2):F101-5.
46. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1997 Jun;156(6):465-70.
47. Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, Powers HJ. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998 May;78(3):F214-9.
48. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):221-5.
49. Rabe H, Alvarez JR, Lawn C, Seddon P, Amess PN. A management guideline to reduce the frequency of blood transfusion in very-low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 2009 Mar;26(3):179-83.
50. Alan S, Arsan S. Prematüre anemisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2014;57:214-224.
51. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 151-157.
52. 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.
53. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in needs of transfusions (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149: 301-307.
54. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusions. *Pediatrics* 2009; 123: 207-213.
55. Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, Rajappa M, Ananthanarayanan PH, Bhat BV. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Mar;99(2):F105-9.

- 56.** Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):700-6.
- 57.** Arnon S, Dolfin T, Bauer S, Regev RH, Litmanovitz I. Iron supplementation for preterm infants receiving restrictive red blood cell transfusions: reassessment of practice safety. *J Perinatol*. 2010 Nov;30(11):736-40.
- 58.** Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):514-8.
- 59.** Braekke K, Bechensteen AG, Halvorsen BL, Blomhoff R, Haaland K, Staff AC. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):23-8.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Aslıhan Köse Çetinkaya

Doğum yeri ve tarihi: 18.05.1982

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, B Blok 1.kat Yenidoğan Kliniği, Hamamönü, Altındağ /ANKARA

Tel: (0312) 306 52 70 **E-mail:** aslihankose1982@yahoo.com.tr

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

TED Ankara Koleji 1988-1990

İKEM Koleji 1990-1992

Mithat Paşa İlkokulu 1992-1993

İstiklal Makzume Anadolu Lisesi 1993-2000

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2000-2006

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Araştırma Görevlisi, 2007-2012

Ardahan Göle Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, 2012-2013

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji yan dal asistanı, 2013-halen

IV- Mesleki Deneyimi

Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Araştırma Görevlisi, 2007-2012

Ardahan Göle Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, 2012-2013

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji yan dal asistanı, 2013-halen

V- Bilimsel İlgi Alanları: Neonatoloji

Yayımları:

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Eserler

Canpolat FE, **Köse A**, Yurdakök M. Bilateral humerus fracture in a neonate after cesarean delivery. Arch Gynecol Obstet, 2010 May;281(5):967-9.

Ozdemir F, Yalçın SS, Zeki A, Yurdakök K, Özusta Ş, **Köse A**, Karadağ F, Yıldız I, Balseven Odabaşı A, Kale G. Munchausen syndrome by proxy presented as recurrent respiratory arrest and thigh abscess: a case study and overview. Turk J Pediatr, 2013 May-June.

Yarcı E, Alyamac Dizdar E, Oncel MY, **Kose Cetinkaya A**, Derme T, Canpolat FE, Oguz SS, Dilmen U. Successful management of twin anemia/polycythemia sequence by syngeneic partial exchange transfusion. Fetal Diagn Ther.2014;36(3):251-4.

Çetinkaya AK, Dizdar EA, Yarcı E, Sarı FN, Oguz SS, Uras N, Canpolat FE. Does circadian variation of mothers affect macronutrients of breast milk? Am J Perinatol, 2017 Jun;34(7):693-696.

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Eserler

Köse Çetinkaya A, Uras N, Dilmen U. Perinatal ve neonatal mortalite. Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2013; 10(40):1660-1664.

VI- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

İleri Mekanik Ventilasyon Kursu, Antalya, 2017

EKLER

Ek 1. Hasta Takip Formu

Hasta adı-soyadı	
Kabul numarası	
Doğum tarihi	
Doğum ağırlığı	
Baş çevresi	
Doğum haftası	
Erkek/kız	
Anne yaşı	
Doğum şekli	
Annede preeklampsi/eklampsi/DM	
Çoğul gebelik mi?	
5.dakika APGAR	
Doğumdaki Hb	
Solunum desteği süresi	
CPAP süresi	
Mekanik ventilasyon süresi	
RDS	
NEK	
ROP	
PDA	
ENS/GNS	
İKK	
BPD	
Yatış süresi (gün)	
Taburculukta vücut ağırlığı	
1.ay- 2.ay arası transfüzyon var/yok	
1.ay- 2.ay arası transfüzyon gün	
1 ay. transfüzyon öncesi Hb (g/dl)	
1.ay-2. Ay arası transfüzyon öncesi Hb (g/dl)	
Demir profilaksisi başlama zamanı	

	1. ay	2.ay
Vücut ağırlığı		
Hemoglobin		
Demir		
Demir Bağlama Kapasitesi		
Ferritin		
Transferrin Reseptör Düzeyi		



Ek 2. Tez Konusu Onay Formu

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Aslıhan Köse Çetinkaya		
Telefon:	0532 7016887		
E-Posta:	aslihankose1982@yahoo.com.tr		
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/Neonatoloji		
Eğitim Kurumu:	SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	14/03/2013		
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	06/09/2017		
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç.Dr.Nurdan Uraş, Doç.Dr.Evrim Alyamaç Dizdar		
Telefon:	0530 7616312 0506 3668840		
E-Posta:	nurdanuras@yahoo.com, drevrimdizdar@gmail.com		

1-Tez Başlığı/Konusu:	Eritrosit Transfüzyonu Yapılmış Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre İnfantların İlk 3 Aydaki Demir Profilaksi Gereksiniminin Değerlendirilmesi		
2-Araştırma sorusu:	Hastanede yatışı sırasında eritrosit transfüzyonu yapılmış olan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre infantlarda demir profilaksisi gerekli midir, profilaksiye başlama zamanı geciktirilebilir mi?		
3-Araştırmanın amacı:	Hastanede yatışı sırasında en az bir kez eritrosit transfüzyonu yapılmış olan benzer özelliklere sahip, sıralı randomizasyon yöntemi ile, rehberine uygun olarak yaşamın 1. ayında oral demir profilaksisi başlanan ve başlanmayan çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde, postnatal 1. ve 2. ayda demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferin reseptör düzeyi bakılarak gruplar arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.		
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Gestasyonel yaşı ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 g olup hastanemizde yatışı sırasında en az bir kere eritrosit transfüzyonu yapılmış olan gönüllü hastalar		
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Gestasyonel yaşı ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 g olup hastanede yatışı sırasında en az bir kere eritrosit transfüzyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya alınacaktır.		

<p>Major konjenital anomaliler, siyanotik kalp hastalığı, direkt coombs testi pozitifliği, parsiyel kan değişimi yapılmış olması ve ailenin onam vermemesi durumunda olan yenidoğanlar çalışmaya alınmayacaktır</p>	
<p>6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Laboratuvar bulgusu: Serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferin reseptör düzeyi</p>	
<p>7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Prospektif Randomize Kontrollü</p>	
<p>8- Araştırma hipotezi: Hastanede yatışı sırasında ilk 1 ay içerisinde eritrosit transfüzyonu yapılmış olan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre infantlarda, transfüzyon ile vücuda demir geçişi olacağından bu bebeklerde demir profilaksisi gerekliliği sorgulanabilir ve tetkik sonuçları ile vücut demir düzeylerinin yeterli olduğu görülürse profilaksiye başlama zamanı geciktirilebilir.</p>	
<p>9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Örneklem sayısı parametrik analiz için önerilen minimum sayı ile yapıldı. Her grup için yaklaşık 15 hasta planlandı.</p>	
<p>10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Normal dağılım gösteren sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca \pm çeyreklerarası aralık kullanıldı. Nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında normal dağılan sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği Student's t-testi ile normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ise Mann Whitney U testi ile incelendi, p değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.</p>	
<p>11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: Anemi tedavisinde, özellikle büyümenin en hızlı olduğu yaşamın ilk yılı içinde, çok düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğunu göstermek</p>	
<p>12-Açıklamak istediğiniz diğer konular: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde iatrojenik kan kaybına bağlı ilk 1 ay içinde eritrosit transfüzyonu gereksinimi olan bebeklerde demir turn over'ına bağlı demir yüklenmesini önlemek amacıyla profilaktik demir tedavisine başlama zamanını belirleyecek duyarlı ve özgün laboratuvar testlerine gereksinim bulunmaktadır. Demir eksikliği anemisi kadar gereksiz demir yüklenmesinin sakıncaları göz ardı edilmemelidir.</p>	

E. Alyamaç
Doç.Dr.Evrin Alyamaç Dizdar
Doç.Dr. Nurdan Uraş
Tez danışmanı

Kontrol edilmiştir ve uygundur.
İmza

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*


3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.


T.C. S.B.
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ ÇEKİRGE ZENKAL TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI VE
Doç. Dr. Şerife Suna OĞUZ
Neonatoloji ve Çocuk Sağlığı Hast. Uzm.
Dış. Tes. No: 83715/62844

Doç. Dr. Ş. Suna Oğuz
Yenidoğan Kliniği Eğitim Sorumlusu