

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE KAN TRANSFÜZYONU
ÖNCESİ VE SONRASI ERİTROSİT KURŞUN VE CİVA
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Şahin TAKCI

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE KAN TRANSFÜZYONU ÖNCESİ
VE SONRASI ERİTROSİT KURŞUN VE CİVA DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Şahin TAKCI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şule YİĞİT**

**ANKARA
2013**

ÖZET

TAKCI Şahin, Prematüre bebeklerde kan transfüzyonu öncesi ve sonrası eritrosit kurşun ve civa düzeylerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Ünitesi, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) izlenen çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde anemi sıklığı oldukça yüksektir. Laboratuvar çalışmaları için tekrarlayan kan alımları, prematüriteye bağlı fizyolojik anemi, enfeksiyonlar, kullanılan antibiyotiklerin kemik iliğini baskılaması gibi nedenlerle en az bir defa eritrosit transfüzyonu yapılan bebeklerin oranı %80'e ulaşmaktadır. Eritrosit transfüzyonlarının bilinen olumsuz etkileri yanında prematüre bebekler için zararlı olabilecek ağır metal transferi gibi az bilinen etkileri de vardır. Bu çalışmada transfüzyon öncesi ve sonrası dönemde bebekte eritrosit kurşun ve civa düzeyini belirlemeyi ve eritrosit süspansiyonlarının kurşun ve civa içeriği ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Ünitesi'nde Temmuz 2011 ile Mart 2013 tarihleri arasında ileriye dönük olarak yürütüldü. YYBÜ'de herhangi nedenle ilk kez eritrosit transfüzyonu yapılan 1500 gramın altında prematüre bebekler çalışmaya alındı. Eritrosit transfüzyonu öncesinde ve sonrasında bebeklerden ve eritrosit süspansiyonlarından eritrosit kurşun ve civa düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kan alındı. Eritrosit süspansiyonlarının kurşun ve civa miktarı transfüzyon hacmi ve eritrosit süspansiyonu kurşun ve civa düzeyleri ölçü alınarak hesaplandı. Sonuçlar referans değerlerle karşılaştırıldı. Çalışmaya kapsamına alınan 80 bebeğin ortalama doğum ağırlığı 1083 ± 256 gr, ortalama gebelik yaşı 28.4 ± 2.3 hafta idi. İlk eritrosit transfüzyonu doğum sonrası ortalama 8.5 günde (2-22 gün) yapıldı. Hemoliz nedeniyle eritrosit süspansiyonlarının (n=80) 4'ünde kurşun, 2'sinde civa çalışılmadı. Çalışılan eritrosit süspansiyonların tümünde kurşun saptanırken, civa %69.2'sinde saptandı. Eritrosit süspansiyonlarının ortalama eritrosit kurşun düzeyi 16.3 ± 10.8 µg/l, ve ortalama civa düzeyi 3.75 ± 3.23 µg/l olarak saptandı. Referans dozun üzerinde kurşun alan bebeklerin oranı %69.7, civa alanların oranı

"Enviromental Protection Agency"ye göre %27, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre %1.3'tü. Transfüzyon öncesi, sonrası ve bebeğe verilen eritrosit süspansiyonlarının tümünde kurşun yönünden sonuç elde edilen 68 bebeğin transfüzyon öncesi ve sonrası ortalama eritrosit kurşun düzeyleri sırasıyla $10.6 \pm 10.3 \mu\text{g/l}$ ve $13 \pm 8.5 \mu\text{g/l}$ olarak saptandı ($p < 0.05$). Transfüzyon sonrası ve öncesi ortalama eritrosit kurşun düzeyi farkı ile eritrosit süspansiyonlarıyla verilen kurşun dozu arasında düşük derecede korelasyon vardı ($r = 0.28$, $p < 0.05$). Transfüzyon öncesi, sonrası ve bebeğe verilen eritrosit süspansiyonlarının tümünde civa sonucu elde edilen 76 bebeğin transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa konsantrasyonları sırasıyla $3.28 \pm 3.08 \mu\text{g/l}$ ve $3.42 \pm 2.83 \mu\text{g/l}$ olarak saptandı ($p > 0.05$). Transfüzyon sonrası ve öncesi ortalama eritrosit civa düzeyi farkı ile eritrosit süspansiyonlarıyla verilen kurşun dozu arasında düşük derecede korelasyon vardı ($r = 0.28$, $p = < 0.05$).

Sonuç olarak, eritrosit süspansiyonlarının kurşun ve civa konsantrasyonları çok yüksek olmasa da bebeklerin önemli bir kısmında yaşamın kritik evresinde toksik dozda kurşun ve civa verilmektedir. Eritrosit süspansiyonları transfüzyon sonrası eritrosit kurşun düzeylerinde anlamlı yükselmeye neden olurken, eritrosit civa düzeylerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Anahtar kelimeler: Çok düşük doğum ağırlığı, prematürite, eritrosit süspansiyonu, eritrosit transfüzyonu, eritrosit kurşun düzeyi, eritrosit civa düzeyi.

SUMMARY

TAKCI ŞAHİN, Lead and mercury levels in preterm infants before and after blood transfusions. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Thesis in Neonatology. Ankara, 2013.

The frequency of anemia is very high in very low birth weight (VLBW) infants in neonatal intensive care unit (NICU). Eighty percent of infants require at least one red blood cell (pRBC) transfusion because of repeated blood samplings for laboratory analysis, anemia of prematurity, infections, and bone marrow suppression due to antibiotics. In addition to several unfavorable effects of blood transfusions, heavy metal load via pRBC transfusions is not a well known entity. The aim of this study is to determine pre-and post-transfusion RBC lead and mercury levels in infants and the relation to pRBC units' lead and mercury levels. This prospective study was conducted between July 2011 and March 2013 in NICU of Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital. VLBW infants who needed pRBC transfusion for the first time are included in the study. Two blood samples were obtained to determine RBC lead and mercury levels before and after the transfusion. Also pRBC units lead and mercury levels were determined. The quantity of transfused lead and mercury was calculated according to transfused volume and pRBC unit's lead and mercury levels. The results were compared with the exposure reference values. Eighty infants met the inclusion criteria. The mean gestational age was 28.4 ± 2.3 weeks and birth weight was 1083 ± 256 g. Mean time for the first pRBC transfusion was 8.5 days after birth (8-22 days). Lead could not be determined in four samples and mercury in two of the pRBC samples due to hemolysis. Lead was measureable in all pRBC units and mercury was detected in 69.2% of them. The average lead and mercury levels in a pRBC unit were 16.3 ± 10.8 µg/l and 3.75 ± 3.23 µg/l respectively. The rate of infants who receive lead above the reference dose was 69.7%. Twenty seven percent of the infants received mercury above the reference dose set by Enviromental Protection Agency and 1.3% set by World Health Organization. In 68 enrolled infants whose pRBC unit, pre- and post-transfusion lead levels are obtained, average pre- and post transfusion RBC lead levels were

10,6±10.3 µg/l and 13±8.5µg/l respectively ($p<0.05$). There was a weak correlation between the mean difference in pre-and post transfusion lead levels and the amount of lead delivered by PRBC units ($r=0.28$, $p<0.05$). In 76 enrolled infants whose pRBC, pre- and post-transfusion mercury levels are obtained, average pre- and post transfusion RBC mercury levels were 3.28±3.08 µg/l and 3.5±2.83 µg/l respectively ($p>0.05$). There was a weak correlation between the mean difference in pre-and post transfusion mercury levels and the amount of mercury delivered by PRBC units ($r=0.28$, $p<0.05$).

In conclusion, even if lead and mercury concentration of the pRBC units are not too high, a considerable number of infants are exposed to hazardous lead and mercury in their critical time of brain development. The lead content of pRBC units may cause a significant increase in post transfusion RBC lead levels, however this effect could not reach statistically significance in mercury.

Key words: Very low birth weight, prematurity, packed red blood cell unit, red blood cell transfusion, red blood cell lead level, red blood cell mercury level .

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ERİTROSİT TRANSFÜZYONU	3
2.1.1. Yenidoğanlarda Eritrosit Transfüzyonu Endikasyonları	3
2.1.2. Transfüzyon Sayısını Azaltmaya Yönelik Yaklaşımlar	4
2.1.2.1. Kısıtlı ve liberal transfüzyon politikaları	4
2.1.2.2. Göbek kordonunun geç klemlenmesi ve sağılması	5
2.1.2.3. Eritropoetin	6
2.1.2.4. Erken demir tedavisi	6
2.1.2.5. Ototransfüzyon	7
2.1.3. Kan Transfüzyonu Riskleri	7
2.1.3.1. Metabolik komplikasyonlar	8
2.1.3.1.1. Hipoglisemi	8
2.1.3.1.2. Hiperkalemi	8
2.1.2.1.3. Hipokalsemi	9
2.1.3.2. Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı	9
2.1.3.3. Transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar	10
2.1.3.4. Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları	12
2.1.3.5. Alerjik transfüzyon reaksiyonu	13
2.1.3.6. Hemolitik transfüzyon reaksiyonları	13
2.1.3.7. Transfüzyonla ilişkili akut akciğer zedelenmesi	14
2.2. KURŞUN	15
2.2.1. Tarihte kurşun kullanımı ve zehirlenmesi	15

2.2.2. Kurşun Bileşikleri	17
2.2.3. Kurşun Metabolizması ve Emilimi	17
2.2.4. Çocuklarda Başlıca Kurşun Alım Yolları	19
2.2.4.1. Prenatal maruziyet	19
2.2.4.2. Oral alım	19
2.2.4.2.1. Boyalar	20
2.2.4.2.2. Toprak	20
2.2.4.2.3. Su ve yiyecekler	20
2.2.4.2.4. Anne sütü ile beslenme	21
2.2.4.3. İnhalasyon	21
2.2.5. Kurşuna Bağlı Sağlık Sorunları	22
2.2.5.1. Akut kurşun zehirlenmesi	22
2.2.5.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri	23
2.2.5.3. Hematolojik sistem üzerine etkisi	24
2.2.5.4. Üriner sistem etkileri	24
2.2.5.5. Endokrin sistem etkileri	25
2.2.5.6. Gastrointestinal sistem etkileri	25
2.2.6. İntrauterin ve Yenidoğan Dönemi Kurşun Teması	25
2.2.7. Kurşun Zehirlenmesinde Tanı Testleri	26
2.2.8. Tedavi	27
2.3. CİVA	27
2.3.1. Tarihçe	27
2.3.2. Element Özellikleri	28
2.3.3. Civa Kaynakları ve Maruziyeti	28
2.3.4. Civa Maruziyetinin Biyolojik Etkileri	29
2.3.4.1. Metil civa-organik civa (CH_3Hg^+)	29
2.3.4.2. Elementel civa (Hg^0)	30
2.3.4.3. Merkürük civa (Hg^{2+})- inorganik civa	30
2.3.5. Civa Zehirlenmesi	31
2.3.6. Toksik Düzey	32
2.3.7. Civanın Gelişmekte Olan Fetus ve Yenidoğan Üzerine Etkileri	32
2.3.8. Tanı	34

2.3.9. Vücuttan Atılım ve Tedavi	35
2.3.10. Korunma	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. ÇALIŞMA PLANI	37
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	37
3.3. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	38
3.4. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ	38
3.4.1. Kurşun Örneklerinin Hazırlanması ve Analizi	39
3.4.2. Eritrositlerde Kurşun Analizi	39
3.4.3. Civa Örneklerinin Hazırlanması ve Analizi	40
3.5. KURŞUN VE CİVA REFERANS DOZLARININ BELİRLENMESİ	40
3.6. ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARINDA TRANSFÜZYON BAŞINA KURŞUN VE CİVA DOZUNUN HESAPLANMASI	41
3.7. ERİTROSİT KURŞUN VE CİVA SAPTANABİLİR LİMİTLERİ	41
3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	41
3.9. ETİK KURUL ONAYI	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlığı
AIDS	: “Acquired Immunodeficiency syndrome” Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AGA	: “Appropriate for gestational age” gebelik yaşına uygun
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
AS	: Adsol
ATSDR	: “Agency for Toxic Substances and Disease Registry” Toksik Maddeler ve Hastalıklar Kayıt Ajansı
BAL	: British Anti-Lewiste
CDC	: “Center for Disease Control and Prevention” Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CMV	: Sitomegalovirüs
CPDA	: Sitrat fosfat dekstroza adenin
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DMPS	: Dimerkaptopropan sülfat
DMSA	: Dimerkaprosüksimik asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EPA	: “Environmental Protection agency” Amerikan Çevre Koruma Dairesi
EPO	: Eritropoetin
FDA	: “Food and Drug Association” Amerikalı Gıda ve İlaç Birliği
FNHTR	: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları
GİS	: Gastrointestinal sistem
GVHH	: Graft versus host hastalığı
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: “Human Immunodeficiency virus” İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: “Human leukocyte antigen” İnsan doku uygunluk antijeni
IQ	: “Intelligence quotient” zekâ katsayısı

JECFA	: “Joint Food and Agriculture Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives” Gıda ve Tarım Örgütü/ Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Uzmanlar Komitesi
NEK	: Nekrotizan enterokolit
rEPO	: rekombinan Eritropoetin
ROP	: Prematüre retinopatisi
SGA	: “Small for gestational age” gebelik yaşına göre küçük
SSS	: Santral sinir sistemi
TACO	: Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi
TRALI	: Transfüzyonla ilişkili akut akciğer zedelenmesi
WHO	: “World Health Organisation” Dünya Sağlık Örgütü
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Bebeklere ait demografik ve klinik özellikler	45
Tablo 4.2. Bebeklere verilen eritrosit süspansiyonlarının özellikleri	46
Tablo 4.3. Transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin, hematokrit, eritrosit kurşun ve civa düzeylerinin değerlendirilmesi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 4.1.	Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği kurşun konsantrasyonu	47
Şekil 4.2.	Eritrosit transfüzyonları aracılığı ile bebeklere verilen kurşun miktarı ve günlük toksik limitle olan ilişkisi	47
Şekil 4.3.	Her bir bebek için transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit kurşun düzeyleri	48
Şekil 4.4.	Transfüzyon sonrası ve öncesi kurşun düzeyi farkının hasta sayısına göre dağılımı	48
Şekil 4.5.	Bebeğe verilen kurşun dozunun transfüzyon sonrası ve öncesi kurşun farkıyla olan ilişkisi ($r=0.28$, $p=0.022$)	49
Şekil 4.6.	Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği civa konsantrasyonu	49
Şekil 4.7.	Eritrosit transfüzyonları aracılığı ile bebeklere verilen civa miktarı ve çeşitli kuruluşlarca belirlenen günlük toksik limitlerle olan ilişkisi	50
Şekil 4.8.	Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeyleri	51
Şekil 4.9.	Transfüzyon sonrası ve öncesi civa düzeyi farkının hasta sayısına göre dağılımı	51
Şekil 4.10.	Bebeğe verilen civa dozunun transfüzyon sonrası ve öncesi civa farkıyla olan ilişkisi ($r=0.28$, $p=0.016$)	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yoğun bakım koşullarının modernleşmesi ve bu alandaki yeni gelişmelerle birlikte yaşam şansları artan çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (ÇDDA) uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) izlenmektedir. Özellikle 1000 gram altında doğan bir bebeğin taburculuğu prematüriteye bağlı sorunların çözümü ve araya giren komplikasyonlar nedeniyle ayları bulabilmektedir. Bu süreçte sık kan alınması, prematüre anemisi, enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımına bağlı kemik iliği baskılanması gibi nedenlerle sıklıkla eritrosit transfüzyonu gereksinimi olmaktadır. YYBÜ’de en çok eritrosit transfüzyonu yapılan grubu ÇDDA prematüreler ve kritik hastalığı olan bebekler oluşturur. ÇDDA bebeklerde prematüritelik anemisi bağlı olarak hemoglobin değerleri fizyolojik olarak 7g/dl’ye kadar düşebilir.¹ Laboratuvar örnekleri için kan alımları da eklendiğinde 1000 gr altında doğan bebeklerin neredeyse tümüne en az bir kez eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır. Tekrarlayan kan alımları henüz bebeğin klinik olarak dengede olmadığı yaşamın ilk haftasında yoğunlaşır ve kan transfüzyonların büyük çoğunluğu yaşamın ilk iki haftası içinde gerçekleştirilir. Kan transfüzyonlarının akut ve uzun dönemde, immünolojik, non-immünolojik, metabolik ve enfeksiyöz olmak üzere birçok komplikasyonu vardır. Bu nedenle prematüre bebeklere verilen kan örnekleri komplikasyonları önlemek amacıyla yıkama, ışınlama ve filtreleme gibi işlemlerden geçirilir. Kan transfüzyonlarının iyi bilinen zararlı etkilerinin yanında klinisyenler tarafından çok fazla bilinmeyen ve saklı tehlike olarak nitelendirilebilecek yönü ağır metallerin kan transfüzyonları aracılığı ile bebeğe geçişidir. Komplikasyonları nedeniyle son yıllarda transfüzyon sayısı ve hacmini azaltılmaya yönelik yaklaşımlar ağırlık kazanmaktadır. Fetal dönemde santral sinir sistemi (SSS) plasenta aracılığı toksinlerden korunurken, prematüre doğumula birlikte bebek nörotoksinlere karşı duyarlı ve savunmasız hale gelir.¹ Yaşamın erken döneminde kurşun ve civa ile temasın uzun dönem nörogelişimsel sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Prematüre bebeklere verilen eritrosit süspansiyonlarının içerdiği ağır metal yükü ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma

olmakla birlikte, bebek kan düzeylerini de birlikte inceleyen kapsamlı çalışma yoktur.

Bu çalışmada transfüzyon öncesi ve sonrası dönemde bebekte eritrosit kurşun ve civa düzeyini belirlemeyi ve eritrosit süspansiyonlarının kurşun ve civa içeriği ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ERİTROSİT TRANSFÜZYONU

Yaşamın ilk günlerinde yüksek hemoglobin değerleri (14-20 g/dl) eritropoetindeki fizyolojik düşüş nedeniyle ilk 2-3. ay içinde 10-12 g/dl düzeylerine kadar iner. Bu durum bebeklik döneminin fizyolojik anemisi olarak nitelendirilir. Prematüre bebeklerde fizyolojik anemi term bebeklere göre daha erken ortaya çıkar ve daha derin olarak gözlenir. Özellikle 1000 gram altında olan aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hemoglobin değeri 7g/dl'ye kadar düşebilir. Prematüre bebeklerin düşük hemoglobin konsantrasyonuna sahip olmaları, sık kan alımı, kan için alınan örneğin total kan hacmine oranla fazla olması, hızlı büyümelerine karşın kan hacmini artırma kapasitelerinin kısıtlı oluşu, risk oluşturan diğer hastalıklar ve azalmış eritropoetin üretimi ile açıklanabilir.

Kritik hastalığı olan bebekler ve özellikle 24-27. gebelik haftasında doğmuş prematürelerin büyük kısmına YYBÜ'de izlendikleri süre içinde en az bir kez eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır. Yenidoğan fizyolojisine özel farklılıklar nedeniyle bu dönemdeki transfüzyon yaklaşımları çocuklar ve yetişkinlerden oldukça farklıdır. İmmatür organ sistem fonksiyonları nedeniyle transfüzyonların zararlı etkilerine karşı çok duyarlıdırlar. Bunların yanında hipotermi, hipovolemi, hipoksi, asidoza karşı stres yanıtları gebelik yaşı ve doğum ağırlığına bağlı olarak değişmektedir.¹

2.1.1. Yenidoğanlarda Eritrosit Transfüzyonu Endikasyonları

Kalp hastalığı ve solunum sıkıntısı olan bebeklerin transfüzyon gereksinimi daha sıktır. Transfüzyon gereksinimi temelde bebeğin yaşına göre belirlenmiş referans hemoglobin ve hematokrit değerleri üzerinden olsa da yenidoğan bebeğin klinik durumu, kardiyopulmoner hastalığın olup olmadığı ve oksijen gereksiniminde artış, taşikardi, apne, kilo alımda azalma gibi anemi semptomlarının varlığıyla belirlenir. İdeal olan eritrosit transfüzyonu yapılırken her bebeğin kendi ihtiyacının belirlenmesidir. Genelde gereksiz transfüzyonları önlemek için yönergeler

oluşturulmasına karşın bu konuda tam bir görüş birliği yoktur ve transfüzyon kararı çoğu zaman ampirik olarak verilir.

Üniteler arasında farklılıklar olsa da yenidoğanlarda önerilen güncel eritrosit transfüzyon yaklaşımları şu şekildedir. Aşağıdaki hematokrit düzeylerinde belirtilen klinik bulgular varsa transfüzyon endikasyonu vardır.

Hematokrit %30-35

- Başlık ile verilen FiO_2 gereksinimi 0.35'in üstünde olanlar,
- Mekanik ventilasyon tedavisi yapılanlar ($MAP > 6-8 \text{ cmH}_2\text{O}$)
- Enfeksiyöz veya kardiyak hastalığı olanlar.

Hematokrit %20-30

- Kalp hızı dakikada 180 veya üstünde ya da solunum hızı dakikada 80'in üstünde olan ve bu bulguları 24 saat devam eden bebekler.
- Oksijen ihtiyacı olan veya düşük MAP değerleri ($MAP < 6 \text{ cmH}_2\text{O}$) ile de olsa ventilatör tedavisine gereksinimi olan hastalar
- Günlük kalori alımı 100 kcal/kg olmasına karşın, dört günlük izleminde ağırlık artışı günde 10 gr 'ın altında olan hastalar
- Cerrahi girişim yapılacak olanlar

Hematokrit %20'nin altında

Klinik durumu iyi olan asemptomatik bebekler

2.1.2. Transfüzyon Sayısını Azaltmaya Yönelik Yaklaşımlar

Kısıtlı transfüzyon politikaları, göbek kordonunun geç klemplenmesi ve sağılması, eritropoetin (EPO) ve erken demir tedavisi transfüzyon sayısını azaltmaya yönelik yaklaşımlar arasında sayılabilir.

2.1.2.1. Kısıtlı ve liberal transfüzyon politikaları

Son yıllarda çeşitli üniteler tarafından transfüzyon sayısını ve buna bağlı istenmeyen etkileri azaltmak amacıyla liberal politikalar yerine kısıtlı transfüzyon

yaklaşımları benimsenmiştir. Kısıtlı transfüzyon yapılan bebeklere liberallere göre daha düşük hematokrit değeri temel alınarak eritrosit transfüzyonu yapılır. Kısıtlı ve liberal politikaların değerlendirildiği çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Bell ve arkadaşları² 100 ÇDDA bebekte kısıtlı ve liberal transfüzyon uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında kısıtlı transfüzyon alan grupta apne atağı, parankimal ve intraventriküler beyin kanamasını daha yüksek oranda saptamışlardır. Aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) olan 451 prematüre bebeğin düşük ve yüksek hemoglobin gruplarına ayrılarak değerlendirildiği PINT çalışmasında (*premature infants need for transfusion*) 16-22 aylık dönemde her iki grupta mortalite ve nörogelişimsel açıdan bir farklılık olmadığını saptanmıştır.³ 12 yaş civarında manyetik rezonans görüntülemesiyle kısıtlı ve liberal transfüzyon yaklaşımlarının uzun dönem değerlendirmesinin yapıldığı bir başka çalışmada intrakranial hacmin kısıtlı transfüzyon yapılan grupta belirgin daha büyük olduğu gösterilmiştir. Bu olumlu etkinin özellikle erkeklerde daha dikkat çekici olduğu gözlenmiştir.⁴ Son çalışmalar ışığında kordun geç klempenmesi ve sağılması, kan alımı ile kaybın azaltılması ve demir desteği gibi yaklaşımlarla kısıtlı transfüzyon politikası ağırlık kazanmaktadır.⁵

2.1.2.2. Göbek kordonunun geç klempenmesi ve sağılması

Önceki yıllarda kord klempenmesinin 2-3 dakika geciktirilmesi ve yenidoğana etkileri araştırılmış, geç klempemenin intraventriküler kanama insidansını ve geç bebeklikte demir eksikliğini azalttığı gösterilmiştir ancak bebeklerin hemen canlandırılmaması, geçen sürede gelişebilecek hipotermi riski ve polisitemi riski nedeni ile bu konuya ilgi kaybolmuştur. Son yıllarda göbek bağlanmasının 2-3 dakikaya göre 30 saniye geciktirilmesinin benzer, hatta daha iyi sonuçlar verebildiği bildirilmiştir. Bu olumlu etkinin özellikle kısıtlı kaynakları olan merkezler için çok daha avantajlı olacağı belirtilmiştir. Prematüre bebekler için gösterilen olumlu etki sınırdaki prematüre ve zamanında doğan bebekler için de gösterilmiştir.⁶ Son yıllarda anemiyi önlemeye yönelik uygulanan bir diğer yaklaşım kordun sağılmasıdır. Uygulayıcılar arasında küçük farklılıklar olmasına karşın, temelde göbek kordonunun doğumu takiben 30 saniye içinde bebekle 25 cm mesafe kalacak şekilde plasentadan ayrılması ve hafifçe havaya kaldırılarak 10 cm/saniye

hızda 3 defa bebeğe doğru sağılması esasına dayanır. Bu yöntemle bebeklere yaklaşık 20 ml fazladan kan gittiği, bunun da Frank Starling yasalarına göre kan basıncında ve kardiyak debide artışa neden olduğu düşünülmektedir.⁷ Umbilikal kordun sağılmasıyla prematüre ve zamanında doğmuş bebeklerde doğum sonrası hemoglobin ve demir parametrelerinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.^{6,7}

2.1.2.3. Eritropoetin

Eritropoetin kanda oksijen basıncının ve çözülmüş halde bulunan oksijenin azalması ile başlıca böbrek korteksi interstisiyal hücrelerinden salınan bir hormondur. En önemli işlevi doku oksijenlenmesini sağlamak için eritrosit yapımını uyarmaktır. 1987'den sonra rekombinan EPO (rEPO) yenidoğanlarda transfüzyon sıklığını, donör maruziyetini, prematüre anemisi sıklığını ve diğer ko-morbiditeleri azalttığı düşüncesi ile pek çok randomize kontrollü çalışmada kullanılmıştır. Prematüre bebeklere rEPO verilmesinden sonra 96 saat içinde retikülositoz görülür ve hemoglobin 5-7 günde yükselmeye başlar. Subkutan kullanımı daha etkilidir, intravenöz kullanımı ile idrarla kaybedildiği gösterilmiştir.⁷ Yaşamın 8. gününden sonra (geç dönem) eritropoetin kullanılan 1302 prematüre bebeğin incelendiği bir metaanalizde donör maruziyetini azaltma ve diğer eşlik eden hastalıklar üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.⁸ Prematüre bebeklerde erken EPO kullanımının araştırıldığı 1825 bebeği içeren bir başka metaanalizde EPO kullanımının yararlı etkileri gösterilememiş, dahası Evre 3 prematüre retinopatisi (ROP) insidansını artırdığı saptanmıştır. Bu nedenlerle erken ve geç EPO kullanılması rutinde önerilmemektedir.^{8,9} EPO'nun nöroprotektif etkisi halen çalışma konusudur.

2.1.2.4. Erken demir tedavisi

Uygun eritropoez için, EPO ile birlikte yeterli protein ve demir alımının olması gerekir. Prematüre anemisinde rEPO uygulamasına demir eklenmesinin eritropoezi uyardığı bildirilmiştir.¹⁰ Daha önce eritrosit süspansiyonu verilmemiş ÇDDA bebekler rEPO tedavisine demir eklemenin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, daha önce eritrosit süspansiyonu verilmemiş ÇDDA bebekler enteral demir, enteral demir+rEPO, parenteral demir+ rEPO verilenler olarak üç gruba

ayrılmıştır. Tedavi sonucunda intravenöz demir ve rEPO verilen grupta diğerlerine oranla eritropoezde artış saptanmıştır.¹⁰ Kısıtlı transfüzyon uygulamaları prematüre bebeklerde daha erken ve daha yüksek dozlarda demir eklenmesini gerekli kılmıştır. Yenidoğan döneminde gelişen demir eksikliğinin ileri dönemde bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı bilinmektedir. Buna karşın prematüre bebeklerde tekrarlayan eritrosit transfüzyonları aracılığı bebeklerde demir yükü artmaktadır. Eritrosit süspansiyonlarının her 1 ml'si 0.5-1 mg demir içermektedir. Prematüre bebeklerde çoklu transfüzyonlar sonucu serum demiri, ferritin ve karaciğer demir depolarında artış olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliğinde olduğu gibi demir fazlalığının da birçok organ sistemi üzerine etkisi vardır. E vitamini eksikliği olan bebeklerde yüksek dozlarda enteral demir desteği hemolize neden olabilir. Antioksidan kapasitenin yetersiz olduğu durumlarda proteine bağlı olmayan serbest demir, reaktif oksijen radikalleri aracılığı ile oksidatif strese neden olabilir.¹¹ Çoklu transfüzyon yapılan prematüre bebeklerin serum demir ve demir depolarının taburcu olurken değerlendirilmesi ve her bebeğin gereksinimine göre demir profilaksisi yapılması uygun olacaktır. Ünitimizde prematüre bebeğin gereksinimine göre 6. haftadan sonra 2-4 mg/kg/gün oral demir profilaksisi başlanmaktadır.

2.1.2.5. Ototransfüzyon

Prematüre bebeklerin yarından fazlasında yaşamın erken dönemlerinde kan transfüzyonuna gereksinim olmaktadır. Transfüzyonun negatif etkileri nedeniyle umbilikal kord kanı otolog transfüzyon kaynağı olarak uzun zamandır gündemdedir. Otolog transfüzyon doğum sırasında göbek kordonundan alınan kanın saklanması ve gerektiğinde bebeğe verilmesidir. Doğum kilosundan bağımsız olarak yaklaşık 20 ml kord kanı toplanabilir. Kord kanının toplama sırasında kontamine olabilmesi, çok az miktarlarda toplanabilmesi ve hemoliz riski kullanımını sınırlandırmaktadır.¹²

2.1.3. Kan Transfüzyonu Riskleri

Uygun donör seçimi ve taramalar sonucu transfüzyona bağlı riskler son yıllarda önemli ölçüde azalmıştır. Güncel transfüzyon yaklaşımları ve kılavuzları transfüzyon ve donör sayısını azaltmaya odaklanmıştır. Buna karşın hematolojik,

immünolojik, enfeksiyöz, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların bir kısmı yaştan bağımsız olarak görülse de önemli bir kısmı yenidoğan dönemi için ağır komplikasyonlardır. Bu nedenle yenidoğan dönemi kan ürünlerinin hazırlanışı ve hastaya verilışı bakımından özelliğlidir. Aileler potansiyel riskler, kan transfüzyonun kar ve zararları konusunda bilgilendirilmelidir.

2.1.3.1. Metabolik komplikasyonlar

Çoğunlukla transfüzyon kanında bulunan antikoagulan, koruyucular ve diğer maddelerin yeterince metabolize edilememesi sonucu gelişir. Hipoglisemi, hiperkalemi ve hipokalsemi en sık görülen metabolik sorunlardır.

2.1.3.1.1. Hipoglisemi

Prematüre bebekler glukoz metabolizmasını sürdürebilmek için 3-4 mg/kg/dk olacak şekilde glukoz infüzyon hızına gereksinim duyarlar. Koruyucu olarak sitrat fosfat dekstrozu adenin (CPDA-1) ve Adsol (AS-1) kullanılmış eritrosit süspansiyonlarının kullanımı sırasında glukoz infüzyon hızında 0.2-0.5 mg/kg/dk düşüş görülebilir. On altı prematüre bebeğe verilen 31 düşük hacimli eritrosit transfüzyonunun incelendiği bir çalışmada CPDA-1 içeren eritrosit süspansiyonu verilen bebeklerin %15'inde, AS-1 içeren ürün verilenlerin %64'ünde transfüzyon sırasında hipoglisemi geliştiği gözlenmiştir. Uzun süre bekleyen kanlarla transfüzyon sırasında hipogliseminin daha sık geliştiği bilinmektedir.¹³ Kan değişimi sırasında görülen hipogliseminin işlem sırasında oluşturulan hiperglisemiye reaktif insülin sekresyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir.¹

2.1.3.1.2. Hiperkalemi

Eritrosit süspansiyonunun bekleme zamanına göre hemoliz olan hücrelerden plazmaya potasyum geçişi olur. Eritrosit süspansiyonlarının hematokriti merkezler arasında %60-80 arasında değişmektedir. Bazı merkezler eritrositleri santrifüj edip plazma oranını azaltmaktadır. Anemi amacıyla verilen düşük hacimli transfüzyonlarda hiperpotasemi riski göz ardı edilecek düzeydedir. Bu nedenle

bebekler çok küçük olsalar bile eritrositlerin rutinde yıkanması tartışılmaktadır.¹⁴ Hızlı ya da kan değişimi gibi yüksek hacimli transfüzyon yapılan bebeklerde hiperkalemi riskine dikkat edilmelidir. Literatürde hiperkalemiye bağlı ritim bozuklukları ve kardiyak arrest geliştiği bildirilmiştir.¹⁵ Bu nedenle kan değişimi uygulanacağı zaman taze (7 günden az) kan ürünlerinin kullanımı önerilmektedir.¹⁶

2.1.2.1.3. Hipokalsemi

Özellikle prematüreler olmak üzere bebekler yaşamın ilk haftasında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının yetersiz olması ve düşük kemik kütlesi nedeniyle hipokalsemiye yatkındır. Sitrat içeren kan ürünlerine bağlı sitrat toksisitesi bu grupta hipokalsemi riskini artırır. 10-15 ml/kg gibi düşük hacimlerde hipokalsemi riski göz ardı edilebilir ancak kan değişimi gibi yüksek hacimli transfüzyonlarda fazla miktarda sitrata bağlı hipokalsemi gözlenebilir. 106 bebeği içeren 140 kan değişiminin incelendiği bir çalışmada en sık gözlenen yan etkinin hipokalsemi olduğu saptanmıştır.¹⁷ Bu nedenle kan değişimi sırasında bebeğe aralıklı kalsiyum verilmekte ve yakın monitorize edilmektedir.

2.1.3.2. Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı

Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (GVHH) immünitesi baskılanmış ya da immün yetersizliği olan hastalara immün kompetan lenfositleri içeren kan ürünleri verilmesiyle gelişir. Transfüze edilen donör lenfositleri alıcının kanında çoğalır ve immün yetersizliği olan bireyin dokularına yerleşir.¹⁸ Alıcı ve donörün insan doku uygunluk antijenleri (HLA) benzerliği transfüzyonla ilişkili GVHH gelişme riskini artırır. Örneğin HLA haplotipleri yönünden alıcı ile benzer özellikte lenfositleri taşıyan birinci derece akrabalarından yapılan kan transfüzyonlarında alıcı toleransı, donör lenfosit engraftmanı ve alloreaksiyonlar daha sık görülerek GVHH neden olur.¹

Klinik belirti ve bulgular ateş, deskuamasyonlarla giden jeneralize eritematöz döküntü, sulu diyare, solunum sıkıntısı, pansitopeni ve hafif hepatitten ağır karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen bir tablodur. Genellikle ortaya çıkışı lenfosit

proliferasyonuna bağlı olarak 3-30 gün arasındadır. GVHH için riskli olan yenidoğanlar ağır kombine immün yetmezliği, Wiskott-Aldrich sendromu olanlar, intrauterin transfüzyon ve yenidoğan döneminde kan değişimi yapılanlar ya da alıcı ile benzer genetik özellikleri taşıyan aile bireylerinden alınan kanlarla transfüzyon yapılanlardır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler de özellikle GVHD açısından risklidirler.¹

Hastalığın etkin bir tedavisi yoktur. Kemik iliği hipoplazisi nedeniyle mortalite oranı çocukluk yaş grubunda %90'ları bulmaktadır. Hücresel içeriği olan kan ürünlerinin transfüzyon ncesi 2.5 Gy dozunda gama ışını ile ışınlanması lenfosit proliferasyonunu etkin şekilde durdurmaktadır.¹⁹ Yüksek riskliler dışındaki bebeklere verilecek kan ürünlerinin ışınlanması konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Bazı merkezler aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklere verilen hücresel içeriği olan kan ürünlerini ışınlarken, bazıları GVHH'nin insidansının iyi bilinmemesi ve altta yatan immün yetersizlik ihtimaline karşın 4 ay altındaki tüm bebeklere verilecek kan ürünlerinin ışınlanması önermektedir.¹

Yenidoğan döneminde kan ürünlerini ışınlama endikasyonları şu řekildedir¹

- Doğum ağırlığı 1200 gram altında olan tüm prematüre bebekler
- İntrauterin transfüzyon
- Bilinen ya da şüphelenilen konjenital hücresel immün yetmezlik
- Kemoterapi ya da radyoterapi gibi tedavi alanlar
- Bir akrabadan elde edilen hücresel içerikli transfüzyon rnleri
- HLA eşlenik ya da platelet cross-match rnler

2.1.3.3. Transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar

Virüsler, bakteriler, protozonlar ve diğerleri olmak üzere birçok enfeksiyöz ajan transfüzyonla bulaşabilir. Günümüzde transfüzyonla bulaşan hastalıkların taraması kapsamında birçok merkezde hepatit B yüzey antijeni hepatit B ekirdek antikoru, anti hepatit C, İnsan İmmün yetmezlik Virüsü tip 1 ve 2'ye (HIV) karşı antikorlar, insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 ve tip 2'ye karşı antikorlar, sifiliz

serolojisi, *Trypanosoma cruzi* ve HIV-1, HIV-2, hepatit C virüsü (HCV) ve batı Nil virüsü için nükleik asit testi yapılabilir.1

HIV 1 ve HIV 2 kazanılmış immün yetmezlik sendromundan (AIDS) sorumludur. Amerika birleşik devletlerinde (ABD) AIDS hastalarının %1.9'unda HIV bulaş yolu kan transfüzyonudur. ABD'de neredeyse tüm vakalar 1985 yılından önce kan ürünlerinin serolojik olarak incelenmediği yıllara aittir. Bugün etkin ve doğru donör seçimi ve nükleik asit testi ile bu oran 2.1 milyonda bire kadar indirilmiştir. Tanısal yeni gelişmeler ile pencere periyodu 22 günden 10 güne çekilmiştir.^{20,21}

Hücrel ve hücrel komponenti olmayan kan ürünleri ile hepatit A bulaşı oldukça seyrektir ve yenidoğan dönemi için çoğunlukla asemptomatiktir. Transfüzyonla ilişkili hepatit B enfeksiyonunun seyri perinatal bulaş gibidir ve %70 oranında taşıyıcılık oluşur.²² HCV transfüzyonla ilişkili hepatitin iyi bilinen bir nedenidir. Akut HCV enfeksiyonu genellikle sessizdir ancak %60 oranında kronik hepatit gelişebilir. Tedavi edilmeyen kronik hepatitlerin %20-30'u iki dekat içinde siroza ilerler ve bunlarında %1 ile 5'inde hepatoselüler karsinom gelişir.²³ HCV enfeksiyonunun seyri enfekte olma yaşı, cinsiyet ve eşlik eden ko-morbid hastalıklara bağlıdır. Doğduklarında transfüzyonla ilişkili HCV enfeksiyonu geçiren 31 yetişkinin incelendiği uzun dönemli geriye dönük bir çalışmada enfeksiyonun erken yetişkin dönemde kazanılanlardan daha hafif seyrettiği gözlenmiştir.²⁴ ABD'de 1990'lı yıllardan sonra nükleik asit testinin kullanıma girmesiyle birlikte transfüzyonla ilişkili HCV enfeksiyonu oranı 1.8-1.9 milyonda bire kadar gerilemiştir.¹

Kan donörlerinde sitomegalovirüs (CMV) seroprevalansı demografik farklılıklara göre %30 ile %70 arasında değişmektedir. Virüs lökositlerde latent olarak kalır ve seronegatif alıcılara hücrel kan elemanları aracılığı ile geçebilir. Seronegatif alıcıda, donörde aktif ve latent CMV enfeksiyonu fark etmeksizin primer enfeksiyon oluşturabilir. Alıcıdaki belirtiler asemptomatik serokonversiyondan pnömoni, sitopeni ve hepatit gibi yaşamı tehdit eden ağır enfeksiyona kadar değişen boyutta görülebilir. Özellikle 1250 gramın altında doğan prematüre bebekler, intrauterin transfüzyon yapılanlar, immün yetmezliği olanlar, hematopoetik kök

hücre ve organ transplantasyonu yapılanlarda CMV ile ilişkili mortalite ve morbidite artmıştır. Seropozitif annelerden doğan bebeklerde transfüzyonla ilişkili CMV enfeksiyonu riski azalmıştır ancak çok seyrek de olsa farklı grup CMV ile enfeksiyon görülebilir.²⁵

Toplumda CMV seroprevelansının çok yüksek olması nedeniyle CMV geçişini önlemeye yönelik başka stratejiler geliştirilmiştir. Kan ürünleri toplanırken lökosit filtresi kullanılması önerilmektedir. Amerikan Kan Bankası Birliği (*The American Association of Blood Banks*) lökosit filtresi kullanılan örneklerde her bir ünite için 5×10^6 ya kadar lökosit varlığını kabul edilebilir bulmaktadır. Daha gelişmiş filtrelerle bu sayı aşağıya indirilebilir.²⁵

2.1.3.4. Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları

Transfüzyona bağlı istenmeyen reaksiyonlar yenidoğanlarda büyük çocuklara oranla daha az görülür. Akut transfüzyon reaksiyonu açığa çıktığında hemen transfüzyon sonlandırılır, damar yolunun açıklığı ve kan grubunun uygunluğu kontrol edilir. Kan bankası ile iletişime geçilerek nedeni anlamaya yönelik ileri incelemeler yapılır.

Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları (FNHTR) ateş, titreme ve terleme gibi belirtilerle ortaya çıkar. Saklama sürecinde lökositlerden plazmaya pirojenik sitokin salınmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Bu reaksiyonların sıklığı son yıllarda eritrosit ve platelet ürünlerinden lökositlerin filtrelenmesi ile azaltılmıştır. FNHTR sıklığı lökosit filtreleri gündeme gelmeden önce %10'larda iken günümüzde %0.1-3 arasında değişmektedir. Bebekte reaksiyondan şüphelenildiğinde transfüzyon sonlandırılmalı ve hastadan hemolitik hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması için direkt antikor testi, plazma hemoglobin düzeyi, serum laktat dehidrogenaz ve bilirubin düzeyi alınmalıdır. Kan örneklerinden ve hastalardan bakteriyel inceleme yapılmalıdır. Transfüzyon öncesi antipiretikler ile premedikasyon yapılması tartışmalıdır.^{26,27}

2.1.3.5. Alerjik transfüzyon reaksiyonu

Alerjik transfüzyon reaksiyonu ürtiker, kaşıntı, çok seyrek olarak ağır vakalarda bronkospazm ve anafilaksi şeklindedir. Hafif ve lokalize olanlarda transfüzyona ara verildikten sonra tekrar devam edilebilir ancak anafilaktoid ve anafilaktik reaksiyon gibi ağır vakalarda kortikostroid ve epinefrin gibi ilaçlara gereksinim olabilir. Lökositlerin filtrelenmesi alerjik reaksiyonları FNHTR’de olduğu gibi azaltmamıştır. Alerjik reaksiyon gelişen vakalarda transfüzyon öncesi streoidlerle ya da antihistaminiklerle premedikasyon önerilir. Bu reaksiyonlar kan ürününde yer alan proteinlere karşı geliştiğinden eritrosit ve trombosit suspansiyonlarının yıkanması gereklidir. Ağır alerjik reaksiyonlar çoğunlukla IgA eksikliği olan alıcıda anti-immünoglobulin A antikorlarının oluşması ile gelişir.^{27,28}

2.1.3.6. Hemolitik transfüzyon reaksiyonları

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu verilen eritrositlerdeki antijenlere karşı alıcıda antikor gelişmesi sonucu gözlenir. Neredeyse tüm akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları ABO uyumsuz kan grubu transfüzyonuna bağlıdır. Yenidoğan döneminde anne O grubu bebek A veya B grubu olduğunda bebeğin kan grubu yerine annenin kan grubundan eritrosit transfüzyonu yapılması önerilir. Bunun yanında akut hemolizin travma ve ısı gibi non-immün nedenleri de olabilir. Ekstrakorporeal dolaşım, infüzyon setleri, filtreler, ısıtıcılar ya da fototerapi ışımına maruziyet hemolizin diğer non-immün nedenleridir. Hemolitik reaksiyonda ateş, terleme, hipotansiyon, hemoglobinüri, dissemine intravasküler koagülasyon ve böbrek yetmezliğini görülebilir. Hemolitik transfüzyon reaksiyonundan şüpheniildiğinde transfüzyon hızlıca sonlandırılmalı, kan kültürleri alınmalı ve kan bankasına haber verilmelidir. Gelen kanın etiket kontrolü, kan ürünü içeriğinin inspeksiyonu ve direkt antikor testi kan merkezi tarafından yapılmalıdır. Hastanın hemoglobin, hematokrit, serum bilirubin, laktat dehidrogenaz ve ürobilinojen düzeyleri değerlendirilmeli ve intravenöz sıvı desteği verilmelidir.

Gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonu eritrosit verilmesinden 3-10 gün sonra görülür. Açıklanması güç anemi, hiperbilirubinemi ve karın ağrısı şeklinde ortaya çıkar. Akut hemolitik reaksiyonda olduğu gibi tanı pozitif direkt antikor testi,

hiperbilirubinemi ve hemoglobinde düşüş ile konulur. Gecikmiş tip hemolitik reaksiyonlar immün sistemin iyi gelişmemiş olması nedeniyle yenidoğan döneminde oldukça seyrek görülür.²⁵

2.1.3.7. Transfüzyonla ilişkili akut akciğer zedelenmesi

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer zedelenmesi (TRALI) sık olmayan, potansiyel olarak fatal seyreden, akut immün ilişkili transfüzyon reaksiyonudur. Tipik olarak transfüzyon sonrası 6 saat içinde kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme bağlı gelişen solunum sıkıntısı, hipotansiyon, ateş ve ağır hipoksemi ile karakterizedir. Santral venöz basınç ve pulmoner kama (wedge) basıncı normaldir. Tedavi farklılık göstereceğinden respiratuvar distresle giden, akut, non-immün bir transfüzyon reaksiyonu olan transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO), kardiyojenik pulmoner ödem ve transfüzyona bağlı hipertansiyondan ayırt edilmelidir. TRALI’de görülen geçici lökopeni TACO’dan ayırt ettirici bir başka bulgudur. TRALI semptomları genellikle 48-96 saat içinde düzelme gösterir ancak vakaların dörtte üçünde ciddi solunum desteği gerekir. Tedavi temelde sıvı, vazopressör ajanları içerecek şekilde destek tedavisidir.²⁹ TRALI’nin tam mekanizması bilinmese de verilen kandaki HLA’ların ve alıcının lökositlerine karşı gelişen nötrofil antikorların neden olduğu düşünülmektedir. Bu antikorlar akciğer endotelinde nötrofilleri aktive ederek, vazoaktif mediatörlerin salınmasına ve kapiller kaçışa neden olur. Bu reaksiyon multipar kadınlardan elde edilen ürünlerde ve daha sıklıkla plazma ürünlerinde (taze donmuş plazma ve aferez trombosit) gözlenir. Yenidoğan döneminde çok az sayıda vaka bildirilmiştir. Daha çok büyük çocuklarda tanımlanmıştır.²⁹

Kan transfüzyonunun diğer potansiyel komplikasyonları arasında özellikle prematürelere etkileyen nekrotizan enterokolit (NEK) ve ROP gelir.^{30,31} Önceden var olan anemi, aşırı intestinal immün yanıt, transfüzyonla indüklenen postprandiyal intestinal hipoperfüzyon gibi nedenler transfüze edilen bebeklerde NEK sıklığını açıklayabilir. Saklanan eritrositlerde nitrik oksit düzeyinin düşük oluşu vazokonstruksiyonu ve iskemiye ağırlaştırır. Buna karşın bu risk verilecek kanın bekleme süresi ile ilgili değildir. Bazı yayınlarda transfüzyon sırasında beslenmenin

kesilmesi önerilmektedir ancak böyle bir uygulama yapılmasını destekleyecek elde yeterli veri yoktur.³⁰

Sık kan transfüzyonunun ROP için major bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Muhtemel mekanizmalar arasında transferine bağlı olmayan demir artışı ve yetişkin hemoglobininin oksijene olan düşük afinitesidir. Hemoglobininin düşük afinitesi nedeniyle prematüre retinaya oksijen sunumunda artış gözlenir.³¹

2.2. KURŞUN

2.2.1. Tarihte kurşun kullanımı ve zehirlenmesi

Kurşun çok eski çağlardan beri çeşitli amaçlarla kullanılan toksik bir metal olup günümüzde önemli bir sorun olan çevre kirliliğinin başlıca bileşenlerinden biridir. Kurşun sağlamlığı, ucuzluğu ve kolay elde edilebilirliği nedeniyle insanlığın kullandığı ilk madenlerden biridir ve 6000 yıldır kullandığı düşünülmektedir. Kurşun madenciliği muhtemelen bronz ve demir çağından önce başlamıştır. En eski işlenmiş kurşundan yapılmış kolye Anadolu'da bulunmuştur ve tahminen 6000-8000 yıl öncesine aittir. Türkiye'de Çatalhöyük yöresinde milattan önce 6400 yıl öncesine ait metalik kurşun bilyeler bulunmuştur.³² Belli ısıda akışkanlığı olan ve kolay şekil verilebilen bir metal olduğundan tarih öncesi dönemlerden beri kullanılmıştır. Ticari olarak tercih edilen bir metal olmasının nedeni kolay işlenebilirliği, düşük erime noktası, karbon metal bileşiklerine şekil verebilmesi, kolay pigment tutması, kolayca şekil değiştirebilmesi, yüksek korozyon rezistansı ve ucuz oluşudur. Bunların yanında çeşitli kültürel görenekler ve alışkanlıklar nedeniyle ilaç ve kozmetik sanayinde kullanılmıştır.

Kurşunun toksik etkileri MÖ 2000'li yıllardan beri bilinmektedir. Tarih boyunca çeşitli medeniyetlerde kurşunun yaygın kullanımı kronik endemik kurşun zehirlenmesine (*plumbism*) neden olmuştur. MÖ 250 yılında Yunanlı filozof "Kolofon'lu Nikander" kurşun zehirlenmesine bağlı kolik ve anemi varlığını bildirmiştir. Gut hastalığı ve kurşun zehirlenmesinin ilişkisinin bilinmediği dönemde (MÖ 450-380) Hipokrat yiyecekler ve şarapla gut hastalığının ilişkili olduğunu düşünmüştür. Sonraları Roma döneminde üst düzey Romalılarda gutun daha sık görülmesinin nedeni aşırı kurşun alımına bağlanmıştır.³³

Pre-endüstriyel üretimi özellikle Roma döneminde yaklaşık yıllık 80000 tona ulaşmıştır. Bu dönemde kurşuna karşı büyük talep oluşmuş ve altın ve gümüş cevherlerin arıtılması sırasında yan ürün olarak açığa çıkmıştır. Roma döneminde kurşun mutfak gereçlerinde, şarap ve üzüm suyu saklama kaplarında ve makyaj malzemelerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Buna bağlı olarak da toplumda yaygın bir kurşun maruziyeti gelişmiştir. Öyle ki Roma İmparatorluğu'nun çöküş sürecinin toplumda kronik olarak alınan kurşuna bağlı olduğunu öne süren tarihçiler vardır.

1690'ların sonlarında Almanya'nın Ulm kentinde kolik salgını gelişmiş, bu durumun üstesinden şaraplarda tatlandırıcı olarak kullanılan kurşunun azaltılmasıyla gelinmiştir. On sekiz ve yirminci yüzyıllar yetişkinlerde çevresel nedenlerle kurşun zehirlenmesinin fazlaca görüldüğü dönem olmuştur. Endüstride çalışan ve kurşunla uğraşan işçilerin hasta olması neredeyse rutin bir durum olmuştur. Charles Dickens ve Benjamin Franklin yazılarında kurşun zehirlenmesi nedeniyle etkilenen işçileri konu edinmiştir. Kurşunun doğum sürecine olan etkisi en az bir yüzyıldan beri bilinmektedir. 20 yüzyıla girerken İngiliz fabrika gözlemcileri seramik işinde çalışan kadınların infertil olmaya eğilimli olduklarını ve doğan çocukların yaşam sürelerinin normalden kısa olduğunu gözlemlemişlerdir. 1930'dan 1970'lere uzanan dönemde birçok batı Avrupa ülkesinde fabrika işçilerinde kurşun zehirlenmesine karşı yasal düzenleme yapılmıştır.

Çocuklarda kurşun zehirlenmesi tarihsel anlamda dört evrede incelenebilir:

Birincisi 1892 yılında Avustralya'da menenjit tanısı konmuş çocuklarda semptomların kurşun zehirlenmesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yine Avustralya'lı bir oftalmolog retinit ve oftalmoplejisi olan çocukların evlerine yakın demiryolu boyalarından kaynaklı kurşunla zehirlendiklerini göstermiştir. 1914 yılında Avustralya'da ev boyalarından kurşun çıkarılmış aynı yıl ABD'de çocuklarda ilk zehirlenme vakası rapor edilmiştir.

Kurşun zehirlenmesinin akut etkilerinden sonra uzun dönem etkileri anlaşılmaya başlanmıştır. 1940'lı yıllarda akut zehirlenme sonrası çocuklarda yaşamın ileri döneminde zihinsel ve davranışsal anormallikleri saptanmış ve bunlar kurşunun uzun dönem etkileri olarak nitelendirilmiştir.

Kurşun zehirlenmesinin sekelleri anlaşıldıktan sonra özellikle 1990'lı yıllardan sonra küçük miktarlarda uzun süreli kurşun alımının fizyolojik fonksiyonları bozduğu, zeka, algı, dikkat ve sosyal uyumda bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir. Son olarak çok az dozlarda uzun süreli kurşun temasının sağlık açısından riskleri anlaşıldıktan sonra küçük çocukların kurşun temasını belirleyecek tarama programları uygulanması gündeme gelmiş, kurşun kaynaklarını çevreden uzaklaştıracak sıkı yasalar uygulanmıştır.³³

2.2.2. Kurşun Bileşikleri

Kurşun (Pb) atom numarası 82 ve atom kütlesi 207.19 olan mavi-gümüş renk karışımı bir elementtir. 327,5 °C de erir ve 1740 °C de kaynar. Doğada, kütle numaraları 208, 206, 207 ve 204 olmak üzere 4 izotopu vardır.^{34,35}

İnorganik kurşun bileşikleri; saf metal olarak levha, borular, tel, kablolar ve yapı kaplamalarında kullanılır. Alaşım olarak akümülatör yapımında yeri vardır. Bileşikleri kurşun monoksit (PbO), kırmızı kurşun (Pb₃O₄, kurşun tetraoksit), beyaz kurşun (PbCO₃, kurşun karbonat), kurşun silikat (PbSiO₃), kurşun sülfür (PbS) ve kurşun kromattır (PbCrO₄).

Organik kurşun bileşikleri; başlıca benzine katılan tetraetil kurşun, tetrametil kurşun ve plastik yapımında kullanılan kurşun stearattır. Özel kokulu, renksiz sıvı maddeler olan organik kurşun bileşiklerinin kaynama noktaları çok düşük olduğundan (kurşun tetraetil 200 derece, kurşun tetrametil 100 derece) kolaylıkla buharlaşırlar ve uçuculuklarının diğer petrol bileşenlerinden daha fazla olması nedeni ile ilave edildiği yakıtın uçuculuğunu arttırırlar.

Doğada en yaygın bulunan kurşun bileşikleri; sülfür içeren galena, karbonat içeren serüsit ve sülfat içeren anglezittir.^{34,35}

2.2.3. Kurşun Metabolizması ve Emilimi

Kurşunun vücuda girmesi ve biyolojik etkilerinin ortaya çıkması kan akımı, kapiller geçirgenlik, organ ve dokulara taşınma, aktif bağlanma bölgelerinin sayısı ve bunların reseptörlerine bağlıdır. İnsanlar kurşunu başlıca solunum ve sindirim

yoluyla alırlar. Deriden emilim önemsenmeyecek kadar azdır. Yetişkinler kurşunu en sık %40 absorbsiyon oranı ile solunum yoluyla alırlar.³⁶ Solunum yolu ile maruziyet genellikle kazıma, zımparalama, yanma gibi işlemlerle kurşunlu boyalarla temas sonucu gelişir. Benzinde bulunan organik kurşun cilt yolu ile emilebilir. İnorganik kurşun bileşikleri yetişkin gastrointestinal sistemden (GİS) %10-15 veya daha az oranda absorbe edilir. Bu oran açlık sırasında ve kalsiyum, demir, fosfor ve çinko yetersizliğinde daha fazladır. Yetişkinler için temel maruziyet yolu solunum sistemi olmasına karşın kurşun yönünden aşırı kirlenmiş bölgelerde temel alım yolu GİS olabilir. Bununla birlikte immatür GİS kurşuna daha geçirgendir ve küçük çocuklarda oral alım %50 oranında absorbsiyonla sonuçlanır.³⁶ Çocuklarda kurşunun temel alınma yolu GİS'tir. Kurşunun sindirim yoluyla alınması genç erişkinlerde başlıca yiyecek ve içeceklerle; süt ve oyun çocuklarında ise ağıza toz, toprak ve boya parçalarının alınmasıyla olur.

Vücuda alındıktan sonra kan, yumuşak doku ve iskelet sistemine yayılır. Kanda bulunan kurşun %99 oranında eritrositlere bağlı, diğer %1'i plazmada serbest olarak bulunur ve yumuşak dokulara geçiş gösterir (böbrek, beyin, karaciğer, kemik iliği). Kandaki kurşun temelde böbreklerden atılır, böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde kandaki yarılanma ömrü 30 gündür.³⁷ Buna karşın uzun süreli maruziyeti olan ve kemiklerde fazla miktarda kurşun depolanan bireylerde kan klirensi daha yavaştır. Kemikler yetişkinlerde kurşunun %95 oranla en çok depolandığı yerdir. Kemik yapım ve yıkımının hızlı olduğu hipertiroidi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde kurşun daha fazla salınır. Bununla birlikte çocuklarda kemikteki kurşun oldukça mobildir ve yetişkinlerden fazla miktarda kurşun yumuşak dokularda bulunur. Kurşun kan beyin bariyerini yavaş geçer ve beyinde yarı ömrü 1 yıldan fazladır.

Sindirim sisteminde emilmeyen kurşun dışkıyla atılır. Emilen ancak kemik ya da yumuşak dokularda birikmeyen kurşun böbrek ve safra yolları ile atılır. Tırnak ve saç gibi keratinize dokularla atılım son derece yavaştır.

2.2.4. Çocuklarda Başlıca Kurşun Alım Yolları

Çocuklar çok çeşitli yollarla kurşunla temas ederler. Benzinden kurşun çıkarıldıktan sonra ABD’de kurşun içeren boyalar başlıca kurşun kaynağı haline gelmiştir. Diğer çocukluk çağı kaynakları gebelik ve emzirme döneminde annenin kurşun yükü, toprak, yiyecekler, su ve oyuncaklardır. Ürünlerin yüzey boyasında, takılarda vinil ya da plastik içeren önlükler, sırt çantaları, araba koltukları ve yemek kutularında kurşun bulunabilir.³⁸ Oyuncaklar kurşun güvenliği açısından 2008 yılından 2012 yılına ürün başına 600 milyonda bir parçacıktan (ppm) 100 ppm’e çekilmiştir.³⁹

2.2.4.1. Prenatal maruziyet

Annenin akut ve kronik kurşun maruziyeti nedeniyle gebelikte kemiklerdeki kurşunun mobilize olması sonucu anne kan düzeyinin yükselmesi ve kurşunun plasental transferiyle gelişir. İntrauterin kurşun maruziyeti postnatal nörogelişimsel bozukluğa yol açabilir (gelişme geriliği riski, IQ düşüklüğü ve davranış bozukluğu).⁴⁰ ABD’de kurşun maruziyeti açısından risk faktörü olan gebelerin taranması önerilmektedir. Bu risk faktörleri göçmenlik, pika öyküsü, kurşun endüstrisinde çalışmak, kültürlere özgü özellikler (kurşun içeren kozmetikler, kurşun sırlı seramikler) şeklinde sıralanabilir. Anne kanında 50 µg/l’nin üzerindeki değerler kurşunla temasının belirgin olduğunu gösterir. Kurşun plasentadan geçtiğinden fetus ve yenidoğan için toksik dozu bilinmediğinden yüksek kan kurşun düzeyi bulunan anneler gebelik sırasında ve sonrasında, yenidoğan bebekle birlikte kan kurşun düzeyi yönünden incelenmelidir.

2.2.4.2. Oral alım

Çocuklarda kurşunun temel alımı kurşun içeren toz partiküllerinin ağızdan alımıdır.⁴¹ Kurşun içeren toz partikülleri çoğunlukla oksidasyon ve mekanik olarak boya ve toprağın dağılıp ufalanmasıyla oluşur. Bunun yanında yetişkinler eve giysilerinde getirebilir, ya da çocukların yaşadıkları evler kurşun yönünden riskli olabilir. Küçük çocuklar fizyolojik gelişim süreçleri içinde kurşunla kontamine çevre

ile daha yoğun temas halindedir. Zamanlarının çoğunu zeminde geçirirler, emekleme döneminde elleri sıklıkla toz ve toprakla temas içindedir. Özellikle 6 ay 2 yaş arası diş çıkarma döneminde ellerini çok sık ağızlarına götürüler ve bu nedenlerle kurşuna daha çok maruz kalırlar.

2.2.4.2.1. Boyalar

Benzinden kurşun çıkarıldıktan sonra ABD’de temel kurşun kaynağı boyalar olmuştur.⁴² 1955 yılından önce beyaz boyalar %50’ye kadar kurşun içermekteydi.⁴³ Bu yıldan sonra kurşun içeriği azaltıldı ancak 1978’e kadar tam olarak elemine edilemedi. Tüketici Ürün Güvenliği Komisyonu (*Consumer Product Safety Commission, CPSC*) konutlarda, oyuncaklarda ve mobilyalarda bu oranı yüzde 0.06’ya kadar çekti⁴⁴. Yeni ürünlerde kurşunun elemine edilmesine karşın halen önceki yıllardan kalan kurşun çevresel kirleticisi olarak varlığını sürdürmektedir.

2.2.4.2.2. Toprak

Yerleşim birimlerine yakın alanlarda kurşunla kontamine toprak, bu bölgede yaşayan insanlar ve özellikle de dışarıda oyun oynayan çocuklar için risklidir. Eğer toprak işlenmemişse kurşun toprak içinde yüzeyin 2-5 cm altında bulunmaz.⁴⁵ Araba tamiri yapılan alanlarda yoğunlaşabilir. Kabul edilebilir kurşun düzeyi oyun alanları için 400 ppm, diğer alanlar için 1200 ppm olarak belirlenmiştir.⁴⁵

2.2.4.2.3. Su ve yiyecekler

Suyla alınan kurşun gıdalarla alınandan daha fazla oranda emilir ve muhtemelen çocuklar oral aldıkları kurşunun %50’sini bu yolla alırlar.⁴⁶ Bu nedenle belediyeler aralıklı olarak suların kurşun düzeylerini kontrol etmelidirler. Amerikan Çevre Koruma Dairesi (*Environmental Protection Agency, EPA*) sulardaki kurşun limitini 15 ppm olarak belirlemiştir. Evlere taşınan sular çoğunlukla kurşunla lehimlenmiş bakır tesisat aracılığı ile kontamine olur. Diğer potansiyel kurşun kaynakları arasında saklama sarnıçları, belediye denetiminde olmayan su kaynakları,

su ısıtıcıları ve soğutucuları sayılabilir. Asidite, su sıcaklığının artması, suyun beklemesi lehim ya da borulardan kurşunun sulara daha fazla geçişine neden olur.

Zehirlenme bulguları olan çocuklardan alınacak dikkatli öykü kurşunun gıda kaynağı hakkında fikir verici olabilir. Yiyeceklere kurşun üretim, işleme, paketlenme, hazırlanma ve saklama sırasında bulaşabilir.⁴³ Kurşun içeren topraklarda yetişen veya araçlardaki egzozla fazla temas eden ürünler üretim aşamasında kurşunla kontamine olabilir. Gelişmekte olan tarım ülkelerinde kurşun bazlı petrol ürünleri halen kullanılmakta, bu da yiyeceklerle bulaş açısında risk oluşturmaktadır. Konserve yiyecekler de paketlenme sürecinde kurşun lehimini kullanılmışsa kurşun için risk oluşturur. Kurşun kutu açıldıktan sonra özellikle asidik yiyeceklere oksidasyon sırasında bulaşabilir. Kurşun içeren baharatların kullanımı da kontaminasyona neden olabilir. Ayrıca yiyecekler kurşun sırlı seramik, kristal cam, yemek pişirme kapları, kırmızı kurşun içeren pigmentli plastiklerde saklama, hazırlama ve sunma işlemleri sırasında da kurşunla kontamine olur.^{47,48}

2.2.4.2.4. Anne sütü ile beslenme

Anne sütündeki kurşun anne kanının üç katı fazlasına çıkabilir ve annenin kan kurşun düzeyi ile doğrudan ilişkilidir.⁴⁰ Bebekteki referans değerler göz önüne alındığında anne kan kurşun düzeyi 400 µg/l'nin üstünde olan annelerin emzirmelerine ara verilir. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlar için anne kan kurşun düzeyi yüksek olsa da emzirme önerilebilir. Kan kurşun düzeyi yüksek olan annelerin emzirmeleri anne sütünün bebek kan kurşun düzeyi üzerine etkisi incelenerek değerlendirilir.

2.2.4.3. İnhalasyon

İnhalasyonla alınan kurşun ABD'de 1978 yılında benzinden kurşunun çıkarılması ile azalmıştır. Petrol ürünlerinde kurşun kullanımının iyi denetlenmediği gelişmekte olan ülkelerde sanayi tesisleri yakında yaşayan çocuklar halen inhalasyon yoluyla kurşun alımı açısından risk altındadırlar. Çocuklar ayrıca ev restorasyonları

sırasında ya da kurşun içeren malzemelerle hobi amacıyla uğraşan ebeveynler aracılığı ile kapalı alanlarda kurşunu inhale edebilir.⁴⁹

2.2.5. Kurşuna Bağlı Sağlık Sorunları

Süt çocukları, oyun çocukları ve hamile kadınlar sağlıklı yetişkinlere oranla kurşunun toksik etkilerine çok daha duyarlıdır. Büyüme ve gelişme sürecinde olmaları nedeniyle çocuklar yetişkinlerden farklı zehirlenme belirti ve bulguları gösterir. Erişkinlerde kurşunun olumsuz etkileri 300-400 µg/l kan kurşun düzeyinde ortaya çıkarken çocuklarda bu düzey 100 µg/l'dir. Gelişmekte olan organ sistemlerinin kurşunun toksik etkilerine daha duyarlı olması ve vücuda alınan kurşunun daha çok birikmesi çocuklardaki duyarlılığın başlıca nedenidir. Ayrıca çocukların kan beyin bariyerinin kurşun geçirgenliğinin fazla ve demir eksikliği insidansının daha yüksek olması toksisiteye neden olan ek faktörlerdir.⁵⁰

2.2.5.1. Akut kurşun zehirlenmesi

Toksik etki oluşturacak kurşun miktarı kesin bilinmemektedir. Kurşunun zararlı etkileri biyokimyasal, subklinik ve klinik olmak üzere üç ayrı bölümde görülür. Kurşun hücrelerde iyonik formda olup önemli bir enzim inhibitörüdür. Proteinlerin sülfidril grupları ile kurşunun divalen katyonları etkileşime girer. Kurşun hem biyosentezindeki enzimlerin sülfidril grupları ile yarışarak bu enzimleri inhibe eder ve biyokimyasal değişikliklere neden olur. Delta aminolevulinik dehidratazi inhibe ederek plazma ve idrarda delta aminolevulinik asitin, hem sentetazi inhibe ederek eritrositlerde protoporfirinin, koproporfirinojen dekarboksilazi inhibe ederek de idrarda koproporfirinojen III'ün artışına neden olur.^{51,52}

Akut zehirlenmede gastrointestinal semptomlar ön plandadır. Çocuklarda kan kurşun düzeyi 800-1000 µg/l'nin üzerinde olduğu durumlarda akut ensefalopati gelişebilir. GIS'te iştahsızlık, disfaji, konstipasyon ve ishal görülebilir. Ağır zehirlenmelerde nedeni açıklanamayan kolik ağrıları gelişir.⁵¹

2.2.5.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Özellikle dil gelişimi olmak üzere gelişme geriliğinden ensefalopatiye ilerleyen bir tabloda nörolojik bulgular açığa çıkabilir. Gelişmekte olan sinir sisteminden dolayı çocuklarda nörolojik bulgular erişkinlerden çok daha düşük kan kurşun düzeylerinde görülür. Özellikle yaşamın ilk iki yılında SSS kurşun duyarlılığı artmıştır.

Kurşun delta aminolevulinik asid dehidrogenaz enziminde tama yakın inaktivasyon ile nörotoksik bir madde olan delta aminolevulinik asit birikimine yol açarak ensefalopatiye neden olur.⁵³ Düşük düzeylerdeki (200-350 µg/l) kurşun kan-beyin bariyerini bozar ve kan-beyin bariyerinde astrosit ve endotelial hücreleri zedeler. Bu zedelenme kurşunun kalsiyumu mobilize etmesi ve endotelial hücrelerde protein kinaz C 'yi aktive etmesi ile olur. Prefrontal korteks etkilenmesi sonucu hastalarda davranış bozukluğu, oksipital korteks etkilenmesi ile de görme sorunları ortaya çıkar. Serebellum etkilenmesi sonucunda ise, nöronal büyümeyi ve sinaps oluşumunu kontrol eden nöral adezyon molekülü olan NCAM'ın gelişimi bozularak, hastalarda ince motor hareketlerde beceriksizlik, postural dengesizlik ortaya çıkar.⁵¹

Yüksek kan kurşun düzeyi saptanan çocukların büyük bölümünün tanı anında asemptomatik olduğu, ancak toplum tabanlı çalışmalarda 100 µg/l'den büyük değerlerde zihinsel ve davranışlar bozuklukları geliştiği ortaya konulmuştur. Kurşuna intrauterin dönemde maruziyet doğum sonrası saptanan kan kurşun düzeyinden bağımsız olarak 2 yaş civarında nörogelişimi olumsuz etkilemektedir.⁵⁴

Zihinsel ve davranışlar bozukluklara ek olarak kurşun zehirlenmesi işitme kaybı, periferik nöropati, düşük sinir iletim hızı görülebilir. İşitme kaybı genellikle yüksek frekanslarda görülür ve öğrenme problemleri ve davranışsal bozukluklara katkıda bulunur.⁵⁵

Periferal nöropati kurşun zehirlenmesine bağlı izole olarak çok seyrek görülür ancak eşlik eden orak hücreli anemisi olanlarda daha sıktır. Sinir iletim hızlarında yavaşlama 300µg/l gibi nisbeten düşük değerlerde görülebilir.⁵⁶

Akut ensefalopati kan kurşun düzeyi 1000-1500 µg/l olduğunda görülür. Persistan kusma, bilinç bulanıklığı, ataksi, konvülsiyon ve koma şeklindedir. Serebral ödem değişken bir bulgudur ve daha çok küçük çocuklar etkilenir. Kurşun

ensefalopatisi olan çocuklarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, parsiyel kalp bloğu ve renal fonksiyonlarda bozulma görülebilir.

2.2.5.3. Hematolojik sistem üzerine etkisi

Kurşun zehirlenmesi seyrek olarak anemiyle sonuçlanır. Hafif, hemolitik ve normositik anemi şeklinde görülür. Anemiye neden olan temel iki mekanizma azalmış hemoglobin sentezi ve hemolizdir. Çocuklar anemiye daha duyarlıdır ve 400 µg/l'nin üzerindeki değerlerde hemoglobin sentezindeki azalma daha belirgindir.⁵⁷ Hem yolağındaki çeşitli enzimatik basamaklara etki ederek hemoglobin sentezini bozar. En önemli etkileri delta aminolevülinik asit dehidrataz enzimi ve ferroşelataz enzimi üzerine olan inhibitör etkisidir. İkinci inhibitör etkiden dolayı, eritrositlerde protoporfirin birikimi olur. Bunun sonucunda demirin tutulduğu yerle çinko birleşir ve çinko protoporfirinler birikir.⁵¹ Eritrositlerde protoporfirin artışı kan kurşun düzeyinin iyi bir göstergesidir. Ayrıca Kurşun eritrositlerde Na⁺/K⁺ ATPaz pompası ve eritrosit membran yapısını bozarak eritrosit ömrünü kısaltır, ekstrasellüler sıvı ile eritrosit arasındaki su elektrolit alışverişinin bozulması sonucu hemolize neden olur.

2.2.5.4. Üriner sistem etkileri

Uzun dönem yüksek kurşun maruziyetinin bir sonucu olarak kronik interstisyel nefrit ile karakterize nefropati gelişebilir. Bununla beraber çok daha düşük dozlarda kurşunun diyabet, hipertansiyon ve altta yatan böbrek hastalığı olan yetişkinlerde nefrotoksisite riski vardır. Aminoasitüri en belirgin bulgusudur fakat glikozüri, hiperfosfatüri, hipofosfatemi ve raşitizm (Fankoni sendromu) ile de ortaya çıkabilir. Yol açtığı geri dönüşümsüz kronik interstisyel nefropati ise vasküler skleroz, tubuler hücre atrofisi, interstisyel fibrozis ve glomerüler skleroz ile karakterizedir. Kronik kurşun maruziyeti ile gut nefropatisi arasında da bir ilişki saptanmıştır.⁵⁸

2.2.5.5. Endokrin sistem etkileri

Kurşunun büyüme olan olumsuz etkileri intrauterin dönemde başlar. Bebeklerde düşük doğum ağırlığı ve intrauterin gelişme geriliği ile maternal kan kurşun düzeyi arasında orantı vardır. Büyümenin olumsuz etkileri prenatal ve postanal çok düşük kan kurşun değerlerinde bile gözlenir. Kurşun 1,25 (OH)2D3 düzeyini azaltıp kalsiyum metabolizmasını bozar. Vitamin D düzeyleri 300 µg/l kan kurşun değerlerinde düşmeye başlar. Kurşunun hücre büyümesi, maturasyonu, diş ve kemik gelişimi üzerine toksik etkilerini vitamin D metabolizması üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir.⁴⁷

Ayrıca hafif yüksek kurşun düzeyleri pubertal gelişimi etkilemektedir. Potansiyel patolojik faktörlerin çıkarıldığı kesitsel bir çalışmada hafif artmış kan kurşun düzeyi (10 µg/l'ye karşın 30 µg/l kan kurşun düzeyi) ile kız çocuklarında boy kısalığı ve meme ve pubik kıllanmada gecikme ilişkili bulunmuştur.⁵⁹

2.2.5.6. Gastrointestinal sistem etkileri

Kurşun temasının ilk bulguları iştahsızlık, epigastrik ağrı, hazımsızlık, bulantı, kusma, kabızlık ve ishaldir. 600 µg/l değerlerde ortaya çıkabilir. Artan kurşun teması ile iştahsızlık belirginleşerek kurşun koliği denilen şiddetli ağrı oluşur.

2.2.6. İntrauterin ve Yenidoğan Dönemi Kurşun Teması

Fetal dönem ve yenidoğan döneminde bebeklerin kurşun temasını belirleyen etkenler annenin ağır metal yükü, ve bunun bebeğe transferini sağlayan plasenta ve laktasyondur. Birçok çalışma plasantanın kurşun için zayıf bir engel olduğunu göstermiştir.⁶⁰ Kord kan kurşun düzeyi ve doğumda annenin kan kurşun düzeyleri arasında iyi korelasyon vardır ve birbirine yakın değerdedir.⁶¹ Kurşun yaşam boyunca kemiklerde depolanır ve gebelikte artan kemik yapım-yıkımı sırasında kalsiyum ile beraber serbestleşerek transplasental yolla fetusa geçer. Artan kalsiyum gereksinimi nedeniyle gebelik ve laktasyon döneminde kemik yapım ve yıkımı anne yaşı ve dışarıdan kalsiyum alımından bağımsız olarak gerçekleşir. Multipar gebe ve emziren kadınlarda eritrosit kurşun düzeyi ile kemik kollojen yıkım ürünü belirteçleri

arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır.⁶¹ Gebelik sırasında kemiklerden salınan kurşun anne kan kurşun düzeyine yaklaşık %33 oranında katkıda bulunduğu ve salınan kurşunun da %79'unun plasenta aracılığı ile fetuse geçtiği gösterilmiştir.⁶¹ Doğum sonrası dönemde de anne kanına kemiklerden kurşun salınımı devam eder, ancak süt bezleri kurşunun fazla miktarda süte geçişini engeller ve bariyer fonksiyonu görür.⁶²

Her ne kadar annenin kalsiyum alımı gebelik ve laktasyon döneminde kemik mineral değişiklikleri üzerine etkisi sınırlı olsa da düşük kalsiyum alımı olan annelerin kemiklerinden kurşun salınımında artış olduğu bilinmektedir.⁶¹

2.2.7. Kurşun Zehirlenmesinde Tanı Testleri

Tanı ve tarama testi olarak en sık başvurulanan yöntem kan kurşun düzeyinin belirlenmesidir. Akut alımlarda kan kurşun düzeyi daha değerliken kronik maruziyet durumunda kurşunun oluşturacağı zararlı etkileri yansıtmayacak derecede yüksek saptanmaz. Bir diğer test CaNa_2EDTA provakatif şelasyon testidir. CaNa_2EDTA dozu başına idrarla ne kadar kurşun atıldığını gösterir. İdrarla atılan kurşun oranı kan kurşun düzeyi ile ilişkilidir. Eritrosit protoporfirin düzeyi demir eksikliği, hereditör porfiriler, kurşun zehirlenmesinde artmaktadır. Kurşun zehirlenmesi olan bebeklerde demir eksikliği olanlardan daha yüksek çıkar. Kan kurşun düzeyi 300 $\mu\text{g/l}$ 'nin altındaki değerlerde eritrosit protoporfirin düzeyleri normaldir. Dolayısıyla hafif kurşun maruziyeti olan hastalarda tarama amaçlı kullanımı uygun değildir. Görüntüleme testi olarak direkt karın grafisinde radyopak kurşun lekeleri saptanabilir. Saptandığında tedavi edilmesi gerekir. Direkt kemik grafilerinde uzun kemiklerin uç kısmında kurşun çizgilenmeleri görülebilir. 450 $\mu\text{g/l}$ 'nin üzerinde kan kurşun düzeylerinde radyolojik bulgular gözlenir ancak kurşun zehirlenme tanısı için güvenilir bir yöntem değildir. Kan kurşun düzeyinin ölçülemediği ve klinik olarak şüphe edildiği durumda ağır kurşun zehirlenmesini belirlemek için kullanılabilir. Kurşun vücuttan atılma yolundan bağımsız olarak büyük oranda idrar ve dışkı ile az miktarlarda tükürük, ter, saç, tırnak ve anne sütü yoluyla da vücuttan atılır.⁶³

2.2.8. Tedavi

Yüksek kan kurşun düzeyi saptandığında ilk iş kan kurşun düzeyinin doğrulanmasıdır. 150-190 µg/l kan kurşun değerlerinde çevre öyküsü derinleştirilmeli ve beslenme demir eksikliği, pika, kurşunla kontamine gıdalar açısından düzenlenmelidir. Uygun miktarlarda kalsiyum, çinko ve protein alınması emilimini azaltacaktır. Bu düzey 200 µg/l'yi aştığında potansiyel kaynaklar daha ayrıntılı değerlendirilmelidir. Genellikle şelasyon tedavisi 450 µg/l'nin üzerindeki değerlerde uygulanır. Şelasyon tedavisi için dimerkaprol (BAL, British Anti-Lewiste), CaNa₂EDTA ve 2,3-meso-dimerkaprosüksimik asit (süksimer, DMSA), sodyum sitrat ve D-penisilamin kullanılır. Hepsi kurşunu bağlayarak atılmasını sağlar. CaNa₂EDTA, idrarla kurşun atılımını 20-50 kat artırır, hücre içine giremediği için sadece ekstrasellüler alandaki kurşunu uzaklaştırır. Gastrointestinal sistemden emilimi artırabileceğinden oral kullanılmaz.^{60,64}

Dimerkaprol fekal ve üriner yol ile atılır ve EDTA'dan farklı olarak beyindeki kurşunu da bağlar. Eritrositler içine iyi difüze olur. Büyük çoğunluğu safra ile atıldığından böbrek yetmezliği olanlarda rahatlıkla kullanılabilir. Bu nedenle kurşun ensefalopatisi varlığında dimerkaprol EDTA ile kombine olarak kullanılır. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemoliz açısından dikkatli kullanılmalıdır. D-penisilaminin Amerikal Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından kullanımı onaylanmamakla birlikte kurşun zehirlenmesinde kullanılan bir diğer ilaçtır. Kurşunun üriner atılımını arttırmakta olup ancak mekanizması ve etki şekli tam olarak bilinmemektedir.^{63,65}

2.3. CİVA

2.3.1. Tarihçe

Civa (Hg) atom numarası 80 olan bir ağır metaldir. Gümüş beyaz renklidir ve oda ısında sıvı halde bulunan tek metaldir. Isıya karşı kötü iletken, elektriğe karşı iyi iletkenidir. Son derece düşük erime ve kaynama noktasına sahiptir. Fiziksel özellikleri nedeniyle tarih öncesinden günümüze dek birçok kullanım alanı olmuştur. Civanın Latince adı olan Hydrargyros bu özelliğe işaret etmektedir. Element sembolü olan Hg, bu kelimedenden türetilmiştir. Kırmızı civa cevherine, 10000 yıl öncesinden

kalan renkli mağara çizimlerinde rastlanmıştır. MÖ 1500'lü yıllarda Mısır piramitlerinde civa saptanmıştır. Önceki dönemlerde Çin ve Tibet'te civanın yaşam süresini uzattığı, yaraları iyileştirdiği ve sağlık açısından yararlı olduğuna inanılmıştır. Eski Yunan'da civa içeren kremler kullanılmış, eski Mısır ve Roma döneminde kozmetik amacıyla civa doğrudan yüze uygulanmıştır. MÖ 500'lü yıllar kadar önceki dönemlerde civa amalgam yapmak için kullanılmıştır.^{66,67}

Günümüzde civanın endüstride birçok kullanım alanı vardır. Civa ve bileşenleri; asetaldehit ve vinilklorit gibi sentetik maddelerin üretiminde katalizör olarak, sodyum klorürden sodyum hidroksit ve klor üretiminde elektrot olarak, termometre ve elektrikli aletlerin üretiminde, endüstriyel kontrol aygıtlarında, tarım ilaçlarında fungusit olarak, boya ve kağıt sanayisinde, diş dolgularında ve aşılarında kullanılmaktadır.⁶⁸

2.3.2. Element Özellikleri

Bir ağır metal olan civa elementi; elementel civa (Hg^0 -metalik civa), inorganik civa (Hg^{2+} , primer civa klorid) ve organik civa (CH_3Hg^+ , primer metil civa) olmak üzere üç formda bulunur. Yetişkinler ve çocuklarda herbirinin farklı toksik etkileri mevcuttur.

Civa normal şartlar altında sıvıdır. Civa tuzlarında 1+ ve 2+ değerliklerinde bulunur. Organometalik bileşikler oluşturmaya eğilimlidirler. 2+ değerlikli civa bileşikleri, 1+ değerliklerine göre daha fazla çözünür ve toksiktir. Civa buharları monoatomik yapıda olup lipitlerde çözünmesi nedeniyle organizmada birikir. Anorganik ve suda çözünebilen civa bileşikleri ise gastrointestinal ve mukozal yoldan kolayca emilir. Deri yolu ile absorpsiyonda çözünebilen ve çözünemeyen civa tuzlarında çözünme hızı aynıdır.^{69,70}

2.3.3. Civa Kaynakları ve Maruziyeti

Son yüzyılın ikinci yarısında aşırı nüfus artışı, endüstrileşme ve hızlı kentleşme ile birlikte tüm dünyada çevre kirliliği hızla artmıştır. Çevrede bulunan civa diğer toksik maddelerde olduğu gibi canlılar tarafından alınarak vücutlarında

biyoakümülyasyon ya da biyomagnifikasyon yoluyla birikir. Biyoakümülyasyon çevrede bulunan kimyasal maddelerin zamanla organizmada birikmesidir. Biyomagnifikasyon ise kimyasalların besin zinciri boyunca tek hücreli canlılardan yüksek yapıllı canlılara doğru gittikçe artan depolanmasıdır. Dünya genelinde insanlarda civa temasının günlük 45 µg olduğu düşünölmektedir. Bunların önemli bir kısmı diş amalgamlarından sürtünme ve aşınma gibi etmenlerle mekanik olarak açığa çıkmaktadır. Diğer taraftan gıdalarla da civa alımı beslenme alışkanlıklarına göre azımsanmayacak oranda fazladır.⁶⁰

Özelikle balık tüketimi enteral yoldan alınan civa için önemli bir kaynaktır. Toplum genelinde civa maruziyetinin temel nedeni balık tüketimidir. Özellikle Japonya’da yiyecek olarak yunus ve balina tüketimi sonucu yüksek miktarlarda civa alınmaktadır. Kimyasal maddeler toprakta ve suda ppm düzeyi ile ifade edilir. Bunları alan planktonlarda lipid yapısında birikirler. Planktonlar balık larvaları tarafından, balık larvaları küçük balıklar tarafından, küçük balıklar da büyük balıklar tarafından yenilerek, civa büyük balıklarda çok yüksek konsantrasyona ulaşır.^{60,71}

Civa içeren aletlerin (örneğin floresan lambalar) düzgün kullanılmaması ve uygun uzaklaştırılmaması sonucu çevreye civa yayılabilir. Ayrıca volkan patlamaları da civa açısından bir kaynaktır ve atmosferik civanın yarısı bu patlamalar sonucu ortaya çıkar. Diğer taraftan bazı işyerleri civa açısından risk oluşturabilir. Özellikle altın, non-ferröz metaller, çimento, kostik soda, çelik ve civa üretim sanayilerinde çalışanların civaya fazla miktarda maruz kaldıkları bilinmektedir. Laboratuvar, hastane, diş klinikleri, pil ve ampul üretim sanayi çalışanları da yüksek riskli olan gruplardır.⁷¹

2.3.4. Civa Maruziyetinin Biyolojik Etkileri

2.3.4.1. Metil civa-organik civa (CH₃Hg⁺)

Ana kaynaklarını balık, memeli deniz hayvanları, kabuklu deniz canlıları, balıktan elde edilmiş yem ve mamalarla beslenen hayvanlar oluşturur. Yüzde 95 oranında balık ağırlıklı gıdalarla oral yoldan alınır. Ayrıca inhalasyon yoluyla ve transdermal geçiş de söz konusudur. Lipofilik yapıda olduğundan tüm vücutta

dağılır. Oral yolla alınan metil civanın %1-10'luk kısmı emilir. Kandaki metil civanın %90'ı kırmızı küreler içinde depolanır ve kandaki yarı ömrü 50 gündür. Hücre içine transportuna metil civa-sistein kompleksi aracılık eder. Metil civa vücutta yavaşça merkürük civa'ya (Hg^{2+}) demetile olarak biyotransformasyona uğrar. Doku makrofajları, barsak florası ve fetal karaciğer doku demetilasyon alanlarıdır. Atılımının %1'i vücut yüzeyinden gerçekleşirken, %90'ı feçesle ve %10'u idrarla Hg^{2+} şeklindedir.^{72,73,74}

2.3.4.2. Elementel civa (Hg^0)

Genellikle sıvı ya da gaz halde bulunmaktadır. Ağırlıklı olarak diş dolgu maddesi olarak kullanılan amalgamda, fosil yakıtlarında, bazı termometrelerde, pillerde, floresan ampullerde bulunur. Mesleki maruziyet daha sıktır. Yüzde 80 oranında inhalasyonla vücuda alınır. Gastrointestinal yolla alımı zayıftır ve bu sistemde buharlaşan elementer civa merkürük sülfite çevrilir ve vücuttan atılır. Havadaki her 1 mg/m³ yoğunlukta, deriden cm² başına 0.024 ng absorbe edilir. Kan ve idrarda düzey tayini yapılabilir. Lipofilik özelliğinden dolayı tüm vücutta hızlıca dağılır. Kandaki yarı ömrü 45 gündür ancak artan dozlarda yarılanma ömrü de uzar. Kan beyin bariyeri ve plasentadan rahatça geçer. Elementel civa doku ve kanda katalaz ve hız kısıtlayıcı basamak olan hidrojen peroksit (H_2O_2) aracılığı ile Hg^{2+} ye okside olur. Vücuttan solunum, terleme ve tükürük salgıları ile Hg^0 şekilde, idrar ve dışkıda Hg^{2+} şeklinde atılır.^{72,73,74}

2.3.4.3. Merkürük civa (Hg^{2+})- inorganik civa

Genellikle elementel civanın okside olmasıyla ya da metil civanın demetile olmasıyla elde edilir. Tarımda pestisit olarak, pillerde, antiseptik olarak, kozmetik sanayide, ilaçlarda (diüretik, katartik, bebek pudraları ve diş jelleri), patlayıcılarda, mürekkepte kullanım alanları vardır. $HgCl_2$ ile kazara alınabilir. Gastrointestinal yoldan alınan dozun ancak %7-15'i absorbe olur ve bu oran civa tuzlarının suda çözünürlüğü ile orantılıdır. Hayvan çalışmalarında uygulanan dozun %2-3'ünün absorbe olduğu gösterilmiştir. Kan ve idrarda düzey tayini yapılabilir. Çok büyük oranda böbreklerde dozdan bağımsız olarak birikir. Kandaki yarılanma ömrü 19.7-

65.6 gün olarak bildirilmiştir. Kan beyin bariyeri ve plasental geçişi yoktur. Yenidoğanlarda Hg^{2+} böbrekler yerine tüm dokularda dağılım gösterir. Henüz olgunlaşmamış kan beyin bariyeri nedeni ile bir yetişkinle kıyaslandığında yenidoğan santral sinir sistemindeki inorganik cıvanın konsantrasyonu daha fazladır. Metallothionein'i indükleyerek bağlanır. Ağırlıklı olarak idrar ve dışkı olmak üzere tükürük, safra, ter, solunum ve anne sütü ile atılır.^{72,73,74}

2.3.5. Cıva Zehirlenmesi

Cıva zehirlenmesinin tipi ve ciddiyeti, farklı farmakokinetik özellikleri nedeniyle cıvanın formuna ve alım şekline bağlıdır. Cıvanın tüm kimyasal formları toksik bulgulara neden olabilir. Çocuklar yetişkinlere oranla daha büyük risk altındadırlar. Ağır zehirlenmelerde sinir sistemi, böbrekler, solunum sistemi, immün sistem, ağız, diş ve diş etleri ve deri etkilenir. Cıva, sülfidril (-SH) grupları ile reaksiyon vererek, hücre membranında patolojik değişikliklere ve enzim inhibisyonuna neden olur. Doku zedelenmesi, cıvanın metalik, inorganik veya organik formda oluşuna göre farklılık gösterir.⁷⁵

Elementel cıva buharı inhalasyon yoluyla alındığında pulmoner ve santral sinir sistemi üzerine akut toksik etkiler oluşturur [gingivit, tremor ve eretizm (utangaçlık, uykusuzluk ve hafıza kaybını içeren toksik kişilik değişikliği)]. İnorganik ve elementel cıva teması bir başka toksikolojik sendrom olan akrodiniye neden olur. Akrodini dış çıkarma döneminde diş pudralarındaki cıvanın vücuda alınması sonucu tanımlanmıştır. El ve ayaklarda şişlik, kaşıntı ve pembe renk değişikliği ile karakterize bu hastalığa uykusuzluk, irritabilite ve fotofobi eşlik eder.⁷⁶

Organik cıva zehirlenmesi çoğunlukla nörolojik hasarla sonuçlanır. Gastrointestinal yoldan neredeyse tama yakın emilen metil cıva kan ve dokularda sülfidril grupları ile bağlanır. Kan beyin bariyerini taşıyıcı bir protein ile geçer ve SSS'de birikir. Plasentayı da geçebilen metil cıva fetal beyinde birikebilir.⁷⁷ Japonyada Minimata koyu etrafında balık tüketen köylülerde 1953 yılında görülen epidemik entoksikasyon Minimata Hastalığı olarak literatüre geçmiştir. Benzer bir

epidemik zehirlenme yine Japonya Niigata’da balık tüketimi sonrası ve Irak’ta civa içeren fungusit kullanımı sonrasında rapor edilmiştir.⁷⁸

İnorganik civa akut olarak alındığında GİS üzerine koroziv etki oluşturur. Kül rengi-gri müköz membranlar, gingivitis, ağız ve boğazda yanma, bulantı-kusma, karın ağrısı, gastrointestinal kanama, hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon, renal kortikal nekroz, hepatoselüler disfonksiyon, kardiyovasküler kollaps ve ölüme yol açabilir.

Günümüzde olgu sunumları şekilde civaya bağlı akut zehirlenmeler rapor edilmektedir.^{79,80} Ancak asıl dikkat edilmesi gereken yaygın olarak tüketilen balık, diş tedavisinde kullanılan amalgam ve tiomersal içeren aşılarda neticesinde kronik maruziyettir. Düşük miktarda maruziyete bağlı saklı nörogelişimsel bozukluklar gözlenebilmektedir.⁸¹ Bunların yanında civa zehirlenmesinin bronşektazi ve düşük sperm sayısına yol açtığı yolunda kanıtlar bulunmaktadır. Otistik davranışlar ile civa maruziyeti arasında ilişki olabileceği öne sürülmüşse de bu ilişkiyi destekleyecek yeterli kanıt elde edilememiştir. Çocuklarda başka nedenlerle açıklanamayan hipertansiyon etiyolojisinde civa zehirlenmesi akla gelebilir. Bu durumda ayrıntılı toksikolojik öykü, nöropsikiyatrik bozukluk, periferik nöropati, proteinüri ve tübülöpatinin eşlik ettiği renal bozukluk ve deri döküntüsü ayırıcı tanıya yardımcı bulgulardır.

2.3.6. Toksik Düzey

Metalik civa buharının acil yaşamı tehdit edici düzeyi 10 mg/m^3 ’tür. Ortamda izin verilebilecek en yüksek civa buharı miktarı 0.1 mg/m^3 ’tür. Civa klorür en toksik inorganik civa bileşenlerindendir. Ağız yoluyla alındığında 0.5-2 gramı öldürücüdür. Organik civanın öldürücü düzeyi 10-60 mg/kg’dır. Kronik olarak $10 \text{ } \mu\text{g/kg/gün}$ dozda alındığında sinir sistemi ve genital sistem üzerine toksik etki gösterir.⁸²

2.3.7. Civanın Gelişmekte Olan Fetus ve Yenidoğan Üzerine Etkileri

Yenidoğanlar gelişmekte olan SSS nedeniyle ağır metallerin toksik etkilerine karşı daha hassastır. Yenidoğan dönemindeki civa maruziyeti çoğunlukla intrauterin

dönemde anneden plasenta yoluyla gerçekleşir. Annenin balık tüketimi ve dental amalgam kullanma hikayesi sporadik olgular dışında annedeki civa maruziyetini belirleyen ana nedenlerdir.⁸¹

Kord kanı ve maternal serum metil civa düzeylerini karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda, kord kanı ortalama civa konsantrasyonu 0.5-35.6 µg/l olarak rapor edilmiştir. Tüm çalışmalarda maternal kan civa düzeyi ile kord kanı civa düzeyinin korole olduğu gözlenmiştir. Bildirilen oranlar kord/anne kanı oranı: 1.03-1.32 arasında değişiklik göstermiştir.⁸³

Fetal dönem ve bebeklik döneminde civa, kurşun, arsenik temasının uzun dönem nörolojik etkilerinin incelendiği çalışmalar sonucunda yüksek düzeyde maruziyet sonrası beynin bir lobunda nöron kaybı gözlenmiş ve hiperaktif refleksler, körlük, sağırılık, serebral palsi, mental retardasyon bildirilmiştir.⁸⁴ Düşük düzeylerde uzun süreli maruziyet daha sessiz semptomlara neden olur. Bunlar öğrenme bozukluğu, dikkat eksikliği, dil yeteneğinde gerilik ve ince motor yeteneğinin kaybı gibi semptomlardır. Gelişmekte olan beyinde oluşan hasar çok daha yaygın ve ağırdır. Civa SSS'de mikrotübül formasyonunu bozarak nöronal migrasyon ve hücre bölünmesi üzerine etkilidir.^{72,84} Ayrıca metil civanın muhtemel diğer hedef alanları; kan beyin bariyeri, aksonal transport, nörotransmitter üretimi, sekresyonu ve metabolizması ve hücre sinyalizasyonudur.⁸⁴

Kord kanı civa konsantrasyonu, maternal saç civa konsantrasyonu ile nöropsikolojik performansın değerlendirildiği bir kohort çalışmada yapılmıştır civa konsantrasyonu ile nörolojik bozukluk arasında ilişki olduğu saptanmıştır.⁸⁵ Yine benzer çalışmalarda beyinsapı uyarılmış işitsel potansiyelinde gecikme saptanmıştır.⁸⁶

Anneden bebeğe anne sütü ile de civa geçisi olabilmektedir. Ancak intrauterin plasenta aracılığı ile geçen civa miktarına oranla daha azdır. Bu zamana kadar yapılmış değişik çalışmalarda kan/süt civa oranı:0.19-7.8 arasında rapor edilmiştir.⁸¹

Tiomersal, aşılar da bakterisidal olarak ve bakteri kontaminasyonunu engellemek amacıyla prezervatif olarak 1930'lerden beri kullanılmaktadır. Tiomersalin (sodyum etil civa tiyosalisilat) bakterisidal etkisi içindeki etil civaya bağlıdır. Amerikan Pediatri Akademisinin (APA) 1999 yılında önerdiği ulusal

aşıların tümünü yaptıran bir bebek ilk 6 ay içinde 187.5 µg etil cıvaya maruz kalmaktadır. Bu kümülatif maruziyetin, EPA'nın 1997 yılında önerdiği 0.1 µg/kg günlük dozun üzerinde olması nedeniyle tüm aşılarından tiomersalin çıkarılması öngörülmüştür. EPA'nın verileri yetişkinler üzerinde yapılan ve oral metil cıva alımı sonucu elde edilen bilgilere dayanmaktadır.⁸⁷

Etil cıva ve metil cıvanın benzer kimyasal yapıları vardır ve toksik etkilerinin benzer olduğu düşünülmektedir. İnsanlar üzerinde yeterli veri bulunmadığından bilgilerimiz daha çok hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Metil cıva gibi tüm dokulara taşınabilir, ancak daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir.

Çalışmalarda tiomersal aracılığı ile intramüsküler olarak alınan etil cıvanın kan yarılanma ömrünün oral metil cıva alımına göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yetişkinlerde oral alım sonrası kan cıva düzeyinin yarılanma ömrü ortalama 45 günken, tiomersal içeren aşı sonrası cıvanın kan yarılanma ömrünün 7 gün olduğu gözlenmiştir.⁸⁸ Ayrıca aşı sonrası dışkıda cıva düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Etil ve metil cıvanın farklı farmakokinetikleri olması nedeniyle tiomersal maruziyetinin toksik düzeyi ve etkileri konusunda fikir birliği yoktur.

Diş tedavisinde kullanılan amalgamda elementel cıva kaynaklarından birini oluşturur. Amalgamın çocuk ve yetişkinlerde sağlık ve özellikle nörogelişimsel sistem üzerine kötü etkileri kanıtlanmış değildir. Annedeki diş dolgu maddelerinin gelişmekte olan fetüs üzerine etkileri ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur. Amalgam restorasyonu yapılan hastalarda oral kavitede, kanda ve organlarda belirgin düzeyde cıva tesbit edilmiştir.⁸⁹

2.3.8. Tanı

Tanı öykü, bulgular ve laboratuvar sonuçları ile birlikte konulur. Cıva vücut kompartmanları arasında çok hızlı dağılır ve kanda yarı ömrü kısadır. Elementel cıvanın vücutta ortalama yarı ömrü 45 gündür. Temas edilen cıva miktarı ve temas süresine göre 30-90 gün arasında değişir. Metalik cıvanın neredeyse tamamı idrarla atıldığından, kan cıva düzeyi temasın hemen ardından alınan örneklerde değerlidir. Aksi halde 24 saatlik idrarda cıva düzeyinin ölçümü çok daha değerlidir. İdrar cıva düzeyleri tablonun ağırlığı konusunda fikir vermez ancak zehirlenme tanısını

kesinleştirir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha mektebi müdürlüğü laboratuvarı tarafından kabul edilen referans değerler tam kanda 0.6-59 µg/l, idrarda ise 0.1-20 µg/l'dir. İdrar ve kan civa düzeyleri daha önce civaya maruz kalmamış bireylerde 5µ/l'nin altındadır.^{82,90}

Plazma ve eritrosit civa düzeylerinin birlikte ölçülmesi hastada organik veya inorganik civa zehirlenmesi olduğunun tanısını koymak için yapılır. Eritrositler organik civayı akümüle ederken, inorganik civayı biriktirmezler. Organik civanın hemoglobine bağlanma özelliğinden dolayı vücuttaki organik civa konsantrasyonunun en iyi göstergesi eritrositlerden yapılan ölçümdür. Eritrositlerde organik civa konsantrasyonu plazmadan yaklaşık 20 kat fazladır; plazmada ise inorganik civa konsantrasyonu organik civanın yaklaşık 2 katıdır.⁹¹ Ayrıca civa vücuttaki toksikokinetiğine göre, diş, tırnak, kemik ve gaitada da analiz edilebilir.

2.3.9. Vücuttan Atılım ve Tedavi

Toksik etkilerden arındırmak için etkilenen birey ilk iş olarak kontamine bölgeden uzaklaştırılmalıdır. Giysiler hızla çıkarılmalı ve poşetlenmelidir. Deri ve gözler bol su ile yıkanmalıdır. İnhalasyon yoluyla maruz kalınmışsa gerekirse oksijen desteği verilmelidir. Oral yoldan alındığında absorbe edilmeyen ajanlar, kusturma ve gastrik lavaj önerilebilir. Civanın vücut yükünü azaltmak için şelasyon tedavisi uygulanır. Tedavinin etkinliği başlama zamanı geciktikçe azalır. Şelasyon tedavisinde kullanılan tiyol tabanlı antidotlar, BAL, DMSA, 2,3-dimerkaptopropan sülfat (DMPS) ve penisilamindir.

Civa tuzu oral yolla alındıysa BAL yetişkin ve çocuklarda 3-5 mg/kg kas içine iki gün süreyle hastanın semptomları gerileyinceye kadar 4 saatte bir, sonrasında 7-10 gün boyunca 12 saatte bir verilir. Hasta oral yoldan alıyorsa DMSA 10 mg/kg ya da 350 mg/m² dozda 5 gün süreyle 8 saatte bir, izleyen 14 gün süreyle 12 saatte bir verilir. Oral yoldan organik civa bileşikleri alındığında yukarıda belirtilen dozda DMSA verilir. İnhalasyon yoluyla metalik civa alındığında aynı şekilde DMSA uygulanır ve oral yolla penisilamin günde 25-100 mg/kg/gün 2-4 dozda verilir.^{75,82}

2.3.10. Korunma

Civa akışkan ve parlak olması nedeniyle çocukların ilgisini çeken bir metal olduğundan özellikle okullarda laboratuvarlarda çocukların ulaşamayacağı şekilde saklanmalıdır. Civa kullanılan iş yerleri periyodik aralıklarla denetlenmeli ve havalandırma sistemleri kurulmalıdır. Termometrelerin kırılması gibi elementer civanın döküldüğü durumlarda, insanlar dışarı çıkarılmalı, ortam havalandırılmalıdır. Civanın havada buharlaşmasını kolaylaştıracağından elektrikli süpürge kullanılmamalıdır. FDA doğurganlık çağındaki kadınlar ve çocukların kılıç balığı, kopek balığı ve uskumrudan tamamen sakınmalarını, yengeç ve tuna balığını kısıtlı tüketmelerini önermektedir. Tiyomersol içeren aşılarda kullanımı konusunda h rn z görüş birliği yoktur.^{60,92}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Ünitesi'nde Temmuz 2011 ile Mart 2013 tarihleri arasında yürütüldü. YYBÜ'de herhangi nedenle ilk kez eritrosit transfüzyonu yapılan 1500 gr'ın altında prematüre bebekler çalışmaya alındı. Eritrosit transfüzyonu öncesinde ve sonrasında bebeklerden eritrosit kurşun ve civa düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kan alındı. Ayrıca transfüzyon bitiminde her bir bebeğe verilen eritrosit süspansiyonlarının kurşun ve civa düzey belirlenmesi amacıyla örnekler alındı.

Çalışmaya alınmadan önce tüm hastaların anne ve babaları bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve bebeklerinin çalışmaya katılmasını kabul eden anne ve babaların yazılı izni alındı.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Eritrosit transfüzyon kararı bebeğin hematokrit ve klinik durumuna göre verildi. Ünitimizde transfüzyon yaklaşımı şu şekilde belirlenmiştir.⁹³

Hematokrit %30-35

- Başlık ile verilen FiO_2 gereksinimi 0.35'in üstünde olanlar,
- Mekanik ventilasyon tedavisi yapılanlar (MAP >6-8 cmH₂O)
- Enfeksiyöz veya kardiyak hastalığı olanlar.

Hematokrit %20-30

- Kalp hızı dakikada 180 veya üstünde ya da solunum hızı dakikada 80'in üstünde olan ve bu bulguları 24 saat devam eden bebekler.
- Oksijen ihtiyacı olan veya düşük MAP değerleri (MAP <6 cmH₂O) ile de olsa ventilatör tedavisine gereksinimi olan hastalar
- Günlük kalori alımı 100 kcal/kg olmasına karşın, dört günlük izleminde ağırlık artışı günde 10 gr'ın altında olan hastalar

- Cerrahi girişim yapılacak olanlar

Hematokrit %20'nin altında

Klinik durumu iyi olan asemptomatik bebekler

Transfüze edilen eritrosit hacmi her bir hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ayrı ayrı değerlendirilerek 10-20 m/kg olacak şekilde belirlenmiştir. Ayrıca verilen eritrosit süspansiyon miktarı şu formüle göre de hesaplanmıştır.

$$[(\text{İstenilen hemoglobin})-(\text{Hastanın hemoglobini})] \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times 3$$

İlk defa eritrosit transfüzyonu yapılan bebekler çalışmaya dahil edildi, bu bebeklerin tekrarlayan transfüzyonları çalışılmadı.

3.3. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hastaların doğum tarihi, cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları ve anne yaşı kaydedildi. Her bir bebeğin tanısı ve yatış süresi belirlendi. Bebeğe eritrosit transfüzyonunun yapıldığı yaş, yatış süresince kaç defa eritrosit transfüzyonu yapıldığı ve vücut ağırlığı başına verilen eritrosit süspansiyonu miktarı not edildi.

3.4. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ

Transfüzyon yapılması planlanan bebeklerde transfüzyon öncesi tam kan sayımı kan uygunluğu için "cross match" alındığı sırada kan ve civa analizi için toplamda 0.5 -1 ml kan heparinli cam tüplere alındı. Transfüzyon sonlandığında sette kalan kandan kurşun ve civa örneği alındı. Transfüzyon sonrası ilk 6 saat içinde kontrol tam kan sayımı ile birlikte 0.5 -1 ml kurşun ve civa düzey tayini için kan alındı. Tam kan sayımı hemen yapılırken, eritrosit kurşun ve civa için kan örnekleri büz aküleriyle birlikte Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakotoksikoloji Laboratuvarı'nda gönderildi. Heparinize kan örnekleri 3000 devir/dk'da 15 dk santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı, çöken eritrosit fraksiyonu 3 kez %0.9'luk serum fizyolojik ile yıkanarak eritrosit paketi hazırlandı. Küçük hacimlere bölünen eritrosit örnekleri analize dek -80 °C'lik derin dondurucuda saklandı. Eritrosit kurşun

düzeyi analizi Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakotoksikoloji Laboratuvarı'nda, eritrosit civa düzeyi Ankara Düzen Grubu Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.4.1. Kurşun Örneklerinin Hazırlanması ve Analizi

Örneklerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler; kurşun standart çözeltisi, nitrik asit, amonyumdihidrojen fosfat, magnezyum nitrat heksahidrat, Triton X-100 çözeltisidir. Örnekler eritrosit paketinden 0,1 ml alınarak üzerine 0,6 ml %0,2 (v/v) HNO₃ çözeltisi ve 0,3 ml %0,2 (v/v) Triton X-100 çözeltisi eklenerek hazırlanmıştır. Çalışmada eritrosit kurşun düzeyleri "Perkin Elmer Aanalyst 800 Model" Zeeman zemin düzeltmeli grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile tayin edilmiştir. Işık kaynağı olarak kurşun elektrotsuz boşalım lambası kullanılmıştır. İnert gaz olarak da argon kullanılmıştır. Dalga boyu 283,3 nm'ye ayarlanmıştır. Seyreltme çözeltisi olarak da %0,2 (v/v) HNO₃ çözeltisi kullanıldı.

3.4.2. Eritrositlerde Kurşun Analizi

Standart çözeltiler ticari olarak temin edilebilen 1000 mg/L'lik kurşun stok standart çözeltileri kullanılarak hazırlandı. Stok çözelti %0,2'lik HNO₃ ile seyreltilerek 1-50 ppb arasında standart çözeltiler oluşturulup standart eğri elde edildi. Tüm örnekler %0,2'lik HNO₃ ve TritonX-100 çözeltisi ile seyreltildikten sonra cihazda Pb düzeyleri standart eğriye karşı tespit edildi. Eritrosit kurşun analizi kalibrasyon eğrisi korelasyon katsayısı 0.999 olarak saptandı. Kör olarak %0,2'lik HNO₃ kullanıldı. Sonuçlar ug/l olarak ifade edildi. Minimum saptanabilir limit 1 µg/L olarak belirlendi.

3.4.3. Civa Örneklerinin Hazırlanması ve Analizi

Örneklerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler; potasyum persülfat, nitrik asit, sülfirik asittir. Örnekler eritrosit paketinden 0.3 ml alınarak 0.2 potasyum persülfat, 2 ml nitrik asit ve 0.5 ml sülfirik asit ile 100 °C’de hidrolize edildi. Hidrolize edilen örnekler soğutulup distile su ile hacmi 2.5 ml’ye tamamlandı. Kalibratör ve kontroller de aynı şekilde hazırlandı. Okumalar hidrür sistemde yapıldı. Kalibratör olarak *ERA 1000 mg/l Mercury SRM 3133* (Cat no: 027 Lot no: 300412), kontrol olarak *Seronorm Trace Elements Whole Blood* (Ref: 210105, 210205) kullanıldı. Eritrosit civa düzeyi analizi eritrosit civa düzeyleri “Perkin Elmer FIAS-Aanalyst 100 Hidrür Sistem ”atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile tayin edildi. Minimum saptanabilir limit 2 µg/l olarak belirlendi.

3.5. KURŞUN VE CİVA REFERANS DOZLARININ BELİRLENMESİ

Gıda ve Tarım Örgütü/ Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Uzmanlar Komitesi (*Joint Food and Agriculture Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives, JECFA*)⁹⁴ günlük ağızdan 1.9 µg/kg (13.3 µg/kg/hafta) kurşun alımının toksik etkileri olabileceğini belirtmektedir. Ağızdan alınan kurşunun %10’unun emildiği düşünüldüğünde intravenöz yoldan alınabilecek kurşun referans dozu günlük 0.19 µg/kg haftalık 1.33 µg/kg olarak hesaplanmıştır.

ABD’de sağlık için risk oluşturabilecek kan civa düzeyleri ve günlük maksimum tolere edilebilir civa miktarı üç kuruluş tarafından farklı değerler olarak belirlenmiştir. ATSDR, WHO ve EPA kabul edilebilir günlük oral civa dozunu sırasıyla 0.3 µg/kg, 0.23 µg/kg ve 0.1 µg/kg olarak belirlemişlerdir.^{95,96,97} Oral civanın %95’i absorbe edildiği için çalışmamızda günlük tolere edilebilir intravenöz doz sırasıyla 0.29 µg/kg, 0.22 µg/kg ve 0.095 µg/kg olarak belirlenmiştir.

3.6. ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARINDA TRANSFÜZYON BAŞINA KURŞUN VE CİVA DOZUNUN HESAPLANMASI

Transfüzyon başına verilen kurşun ve civa yükü şu şekilde hesaplanmıştır.

Transfüze edilen eritrosit hacmi X eritrosit süspansiyonu ağır metal düzeyi ($\mu\text{g/l}$)/vücut ağırlığı.

Sonuçlar yukarıda konu edilen merkezlerce belirlenmiş standartlarla karşılaştırılmıştır.

3.7. ERİTROSİT KURŞUN VE CİVA SAPTANABİLİR SINIRLARI

Eritrosit kurşun düzeyi için saptanabilir sınır $1 \mu\text{g/l}$, civa düzeyi için $2 \mu\text{g/l}$ olarak belirlendi. Saptanabilir sınırın altında bulunan örnekler için tahmini değer en düşük değer yarısı olan $0.5 \mu\text{g/l}$ olarak kabul edildi.⁹⁸ Aynı şekilde civa örneklerinde saptanabilir sınırın altında olan örnekler için ($<2 \mu\text{g/l}$) civa ölçüm analizinde belirlenen tahmini değerler kullanıldı.

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Kurşun ve civa düzeylerindeki giriş çıkış farklılıkları bağımlı örneklemelerde t testi ile araştırıldı. Bu farklılığa verilen kurşun ve civa dozunun etkisinin olup olmadığı ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Verilen kurşun ve civa düzeyleri bu analizlerde düzeltme faktörü olarak kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye Pearson korelasyon katsayısı ile bakıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

3.9. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur (Proje No: TBK 11/18, Karar No: TBK 11/18-7).

4. BULGULAR

Kliniğimizde Temmuz 2011 ile Mart 2013 tarihleri arasında izlenmiş olan toplam 80 1500 gram altında doğum ağırlığı olan prematüre bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin 29'u (%36.3) erkek 51'i (63.8) kızdı. Bebeklerin gebelik haftaları 24.4 ile 34 hafta (ortalama 28.4 ± 2.3 arasında, doğum ağırlıkları ise 600 ile 1500 gram (ortalama 1083 ± 256) arasında değişiyordu. Doğum ağırlıklarına göre 22 bebek (%27.5) SGA, 58 bebek (%72.5) AGA idi. LGA bebek bulunmamaktaydı. Ortalama birinci ve beşinci dakika Apgar skorları sırasıyla 5.3 ± 2.2 (en düşük ve en yüksek, 1-10) ve 7 ± 1.4 (en düşük ve en yüksek 4-10) olarak saptandı. Bebeklerin anne yaşları 18 ve 43 (30.3 ± 5.1) arasında değişiyordu. Bebeklerin 7'si (%8.8) normal vajinal yolla, 73'ü (%91.2) sezaryen ile doğmuştu (Tablo 4.1).

Bebeklerin 15'i (%18.8) YYBÜ izlemi sırasında 6 ile 87 gün (ortanca 22 gün) arasında kaybedildi. Taburcu edilen 65 (%81.2) bebek 17 ile 157 gün (ortanca 55 gün) arasında YYBÜ'de izlendi. Yoğun bakımda kaybedilen bebeklerin tanıları respiratuvar distres sendromu (RDS) (13 bebek), patent duktus arteriozus (7 bebek), kanıtlanmış sepsis (2 bebek), evre 3-4 intraventriküler kanama (3 bebek), erken membran rüptürü (4 bebek), nekrotizan enterokolit (NEK) (3 bebek), spontan intestinal perforasyon (1 bebek), perinatal hipoksi (2 bebek), dissemine intravasküler koagülasyon (3 bebek), akut böbrek yetmezliği (2 bebek), pnömotoraks (1 bebek) şeklindeydi. Tüm bebeklerin eksitusa neden olacak birden fazla tanısı vardı.

Bebeklere ilk eritrosit transfüzyonlarını doğum sonrası 2 ile 22. günler arasında yapıldı. Ortalama ilk eritrosit transfüzyonu yapılma yaşı 8.5 ± 6.6 gün olarak saptandı. İlk eritrosit transfüzyonu 33 (%41.2) bebeğe yaşamın ilk haftasında, 34 (%42.5) bebeğe ikinci haftasında, 8 (%10) bebeğe üçüncü haftasında, 5 (%6.3) bebeğe dördüncü haftasında yapıldı.

Tüm bebeklerin (n=80) eritrosit transfüzyonu öncesi ve sonrasında hemoglobin ve hematokrit değerleri elde edildi. Eritrosit transfüzyonu öncesi ortalama hemoglobin düzeyi 9.7 ± 1 g/dl (en düşük ve en yüksek, 7.8-12.1), transfüzyon sonrası 12.5 ± 1.4 g/dl (en düşük ve en yüksek, 10-16.6) olarak saptandı. Transfüzyon öncesi ortalama hematokrit düzeyi $\%29.1 \pm 3.0$ iken transfüzyon sonrası

%38.4±4.2 idi. Transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.000$). Hemoglobin giriş ve çıkış değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı ($r=0.51$, $p=0.000$).

Eritrosit süspansiyonları içinde 4 örnek eritrosit kurşun düzeyi incelenmesi için uygun olmadığından (hemoliz ve pıhtılaşma) değerlendirilemedi. 80 örnekten geriye kalan 76'sının tümünde kurşun saptandı. Eritrosit süspansiyonlarında saptanan eritrosit kurşun düzeyi 2.2 ile 62.8 $\mu\text{g/l}$ olarak değişiyordu. Ortalama eritrosit süspansiyonu eritrosit kurşun düzeyi 16.3 ± 10.8 $\mu\text{g/l}$ olarak bulundu. Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği kurşun konsantrasyonları Şekil 4.1'de yer almaktadır. Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği kurşun konsantrasyonu ile bebeğe verilen transfüzyon hacminin çarpımıyla hesaplanan her bir bebeğe tek transfüzyonda verilen kurşun miktarı 0.044 $\mu\text{g/kg}$ ile 1.26 $\mu\text{g/kg}$ arasında değişiyordu. Bebeklere verilen ortalama kurşun miktarı 0.3 ± 0.21 $\mu\text{g/kg}$ 'dı. 76 bebeğin 53'ünün (%69.7) JECFA'nın belirlediği günlük toksik dozun üzerinde kurşun aldığı saptandı (Şekil 4.2).

Transfüzyon öncesi, sonrası ve o bebeğe verilen eritrosit süspansiyonlarının tümünde birden eritrosit kurşun düzeyi çalışılabilen bebek sayısı 68'di. Sonuç elde edilemeyen kanlar ileri derecede hemolizli ya da pıhtılaşmış örneklerdi. Transfüzyon öncesinde alınan kanların 13'ünde transfüzyon sonrası alınanların 5'inde kurşun saptanabilir limitlerin altında bulundu. Transfüzyon öncesi, bebeğe verilen eritrosit süspansiyonu ve transfüzyon sonrası ortalama eritrosit kurşun düzeyleri sırasıyla 10.6 ± 10.3 $\mu\text{g/l}$, 15.6 ± 9 $\mu\text{g/l}$ ve 13 ± 8.5 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı (Tablo 4.3). Kurşun düzeyi en yüksek saptanan bebeğin transfüzyon öncesi ve sonrası değerleri sırasıyla 60 $\mu\text{g/l}$ ve 60.5 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı. Bu bebeğe verilen eritrosit süspansiyonu eritrosit kurşun düzeyi 36 $\mu\text{g/l}$ idi. Bu değerler "The Center for Disease Control and Prevention" (CDC)'nin çocuklarda dikkat edilmesi gereken kan kurşun düzeyinin altındaydı. Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit kurşun düzeyleri arasında yüksek korelasyon ve anlamlı farklılık vardı ($r:0.85$ $p=0.000$). Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit kurşun değerleri Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Transfüzyon sonrası ve öncesi arasında ortalama eritrosit kurşun düzeyi farkı 2.39 ± 5.4 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı. Bu farklılığın hastalara göre dağılımı Şekil 4.4'de verilmiştir. Transfüzyon öncesi ve sonrası ortalama eritrosit kurşun düzeyi farkı ile eritrosit süspansiyonlarıyla verilen

kurşun dozu arasında düşük derecede anlamlı korelasyon vardı ($r=0.28$, $p=0.022$) (Şekil 4.5).

Eritrosit civa düzeyi 2 örneğin çalışmaya uygun olmaması nedeniyle 78 eritrosit süspansiyonunda çalışıldı. Örneklerin 24'ünde (%30.8) civa düzeyi saptanabilir limitlerin altında bulundu. Eritrosit süspansiyonlarında saptanan eritrosit civa düzeyi 1.3 ile 13.7 $\mu\text{g/l}$ (ortalama 3.75 ± 3.23) olarak değişiyordu. Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği eritrosit civa konsantrasyonu şekil 4.6'de yer almaktadır. Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği civa konsantrasyonu ile bebeğe verilen transfüzyon hacminin çarpımıyla hesaplanan her bir bebeğe verilen civa miktarı 0.026 ile 0.27 $\mu\text{g/kg}$ arasındaydı. Bebeklere verilen ortalama civa dozu 0.076 ± 0.05 $\mu\text{g/kg}$ olarak hesaplandı (Tablo 4.2). Örneklerin 21'i (%27) EPA'ya göre ve 1'i (%1.3) ise WHO'ya göre kabul edilebilir günlük toksik dozun üstünde saptandı. ATSDR'nin belirlediği günlük toksik dozda civa içeren eritrosit süspansiyonu saptanmadı (Şekil 4.7).

Her bir bebek için transfüzyon öncesi, sonrası ve o bebeğe verilen eritrosit süspansiyonlarının tümünde birden eritrosit civa düzeyi elde edilen bebek sayısı 76 idi. Transfüzyon öncesi alınan kanların 24'ü, (%31.6) transfüzyon sonrası alınan kanların 22'si (%28.9) saptanabilir limitlerin altındaydı. Transfüzyon öncesi ortalama eritrosit civa düzeyi 3.28 ± 3.08 $\mu\text{g/l}$, bebeğe verilen eritrosit süspansiyonu ortalama eritrosit civa düzeyi 3.7 ± 3.1 , transfüzyon sonrası ortalama eritrosit civa düzeyi 3.42 ± 2.83 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı (Tablo 4.3) ($p=0.712$). En yüksek eritrosit civa düzeyi transfüzyon öncesinde 12.4 $\mu\text{g/l}$ iken transfüzyon sonrasında aynı bebek için 10.9 $\mu\text{g/l}$ olarak bulundu. Bu bebeğe verilen eritrosit süspansiyonu civa konsantrasyonu 2.3 $\mu\text{g/l}$ idi. EPA nörolojik bulguların gelişebileceği ve toplum tarafından risk oluşturabilecek eşik kord kanı tam kan civa düzeyini 5.8 $\mu\text{g/l}$ olarak belirlemiştir. Yukarıda belirtilen bebek transfüzyon öncesi bu sınırı aşmışken transfüzyon sonrası bu değerin altına inmiştir (eritrosit civa düzeyi tam kan civa düzeyinin yarısını yansıtır). Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeylerinin hastalara göre dağılımı Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Transfüzyona giriş ve çıkış değerleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeyleri arasında orta derecede

korelasyon vardı ($r=0.36$, $p=0.001$). Transfüzyon sonrası ve öncesi arasında ortalama eritrosit civa düzeyi farkı 0.14 ± 3.3 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı. Bu farklılığın hastalara göre dağılımı şekil 4.9’da verilmiştir. Transfüzyon sonrası ve öncesi ortalama eritrosit civa düzeyi farkı ile eritrosit süspansiyonlarıyla verilen kurşun dozu arasında düşük derecede korelasyon vardı ($r=0.28$, $p=0.016$) (Şekil 4.10).

Çalışmaya alınan bebeklerin bir kısmına izlemde tekrarlayan transfüzyonların yapılması gerekti. Toplamda her bir bebeğin aldığı eritrosit transfüzyonu sayısı 1 ile 9 arasında değişmekteydi. YYBÜ’de izlemleri boyunca verilen ortalama eritrosit transfüzyon sayısı 3.5 ± 1.7 idi. 80 bebeğin 10’una (%12.5) 1 kez, 13’üne (%16.3) 2 kez, 20’sine (%25) 3 kez, 23’üne (%28.7) 4 kez, 16’sına da (%20) 5 kez ve üzerinde eritrosit transfüzyonu yapıldı. Her seferinde vücut ağırlığı başına verilen eritrosit süspansiyonu hacmi 10-20 ml arasında değişmekteydi. YYBÜ’de izlemleri boyunca her bir bebek için toplamda verilen eritrosit süspansiyonu miktarı 17 ile 200 ml (69.5 ± 35.6) arasında değişmekteydi.

Tablo 4.1 Bebeklere ait demografik ve klinik özellikler

<i>Demografik ve klinik özellikler</i>	
Gebelik yaşı, hf* (en düşük ve en yüksek)	28.4 $\pm$ 2.3 (24.4-34)
Doğum ağırlığı, gr* (en düşük ve en yüksek)	1083 $\pm$ 256 (600-1500)
Cinsiyet (E/K), n (%)	29 (%36.3)
Doğum şekli (NVY/CS), n(%)	7/73 (8.8/91.2)
Birinci dakika Apgar* (en düşük ve en yüksek)	5.3 $\pm$ 2.2 (1-10)
Beşinci dakika Apgar* (en düşük ve en yüksek)	7 $\pm$ 1.4 (4-10)
YYBÜ’de izlem süresi, gün* (en düşük ve en yüksek)	56 $\pm$ 36 (6-157)
Mortalite n (%)	15 (18.8)

* Ortalama $\pm$ standart sapma (en düşük ve en yüksek değerler)

NVY: normal vajinal yol, CS: sezaryen seksiyö, YYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Tablo 4.2. Bebeklere verilen eritrosit süspansiyonlarının özellikleri

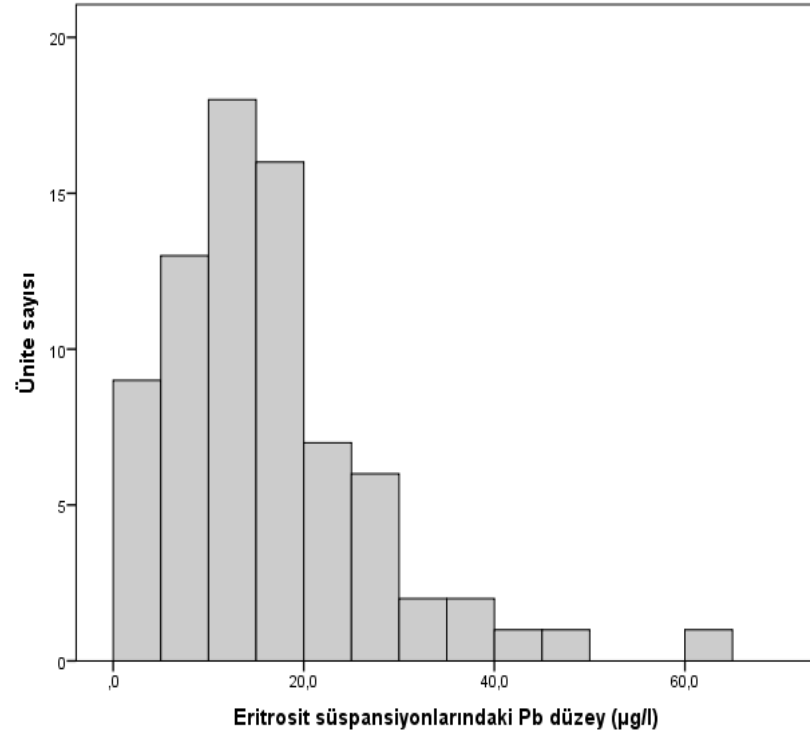
<i>Özellikler</i>	
Her bir transfüzyon için ortalama ES hacmi*	17.5±2.7
Ortanca (en düşük ve en yüksek)	17.5 (10-20)
ES'lerde ortalama kurşun konsantrasyonu* (µg/l)	16.3±10.8
Ortanca (en düşük ve en yüksek)	14.3 (2.2-62.8)
ES'lerde ortalama civa konsantrasyonu* (µg/l)	3.75±3.23
Ortanca (en düşük ve en yüksek)	3 (1.3-13.7)
Verilen kurşun dozu*, (µg/kg)	0.3±0.21
Ortanca (en düşük ve en yüksek)	0.3 (0.044-1.26)
Verilen civa dozu*, (µg/kg)	0.076±0.05
Ortanca (en düşük ve en yüksek)	0.066 (0.026-0.27)

*Ortalama±standart sapma (dağılım) ES: eritrosit süspansiyonu

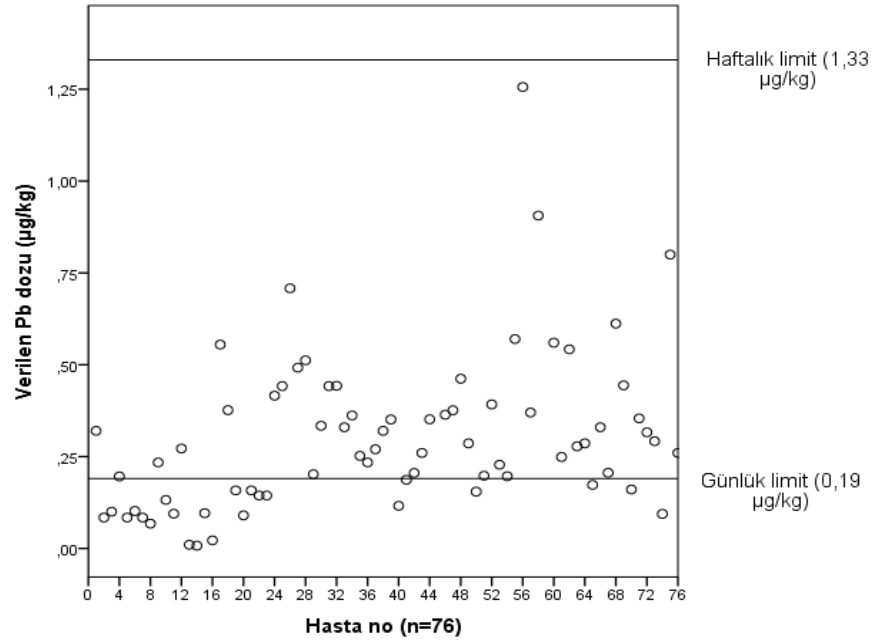
Tablo 4.3. Transfüzyon öncesi ve sonrası hemoglobin, hematokrit, eritrosit kurşun ve civa düzeylerinin değerlendirilmesi

	No	Transfüzyon öncesi*	Eritrosit süspansiyonu*	Transfüzyon sonrası*	P değeri**
		Ortanca (min- maks)	Ortanca (min- maks)	Ortanca (min- maks)	
Kurşun (µg/l)	68	10.6±10.3 9.4 (0.5-60)	15.6±9 14.3 (2.2-62.8)	13±8.5 12.9 (0.5-60.5)	P=0.000
Civa (µg/l)	76	3.28±3.08 2.2 (0.1-12.4)	3.7±3.1 3 (1.3-13.7)	3.42±2.83 3.05 (0.1-10.9)	P=0.712
Hemoglobin (g/dl)	80	9.7±1.0 9.5 (7.8-12.1)	-	12.5±1.4 12.7 (10-16.6)	P=0.000
Hematokrit (%)	80	29.1±3.0 28.7 (24-37)	-	38.4±4.2 39 (30.4-50.4)	P=0.000

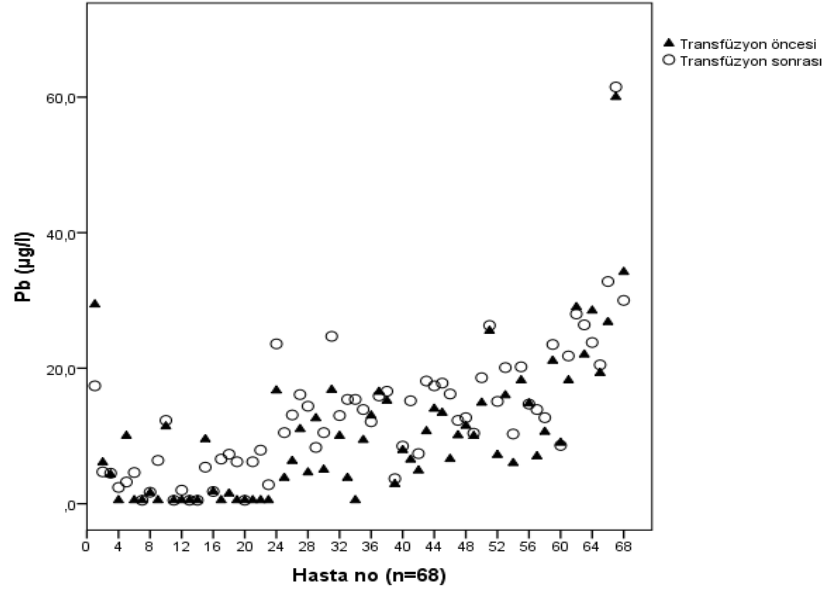
*Ortalama±standart sapma (en düşük ve en yüksek değerler), **Transfüzyon öncesi ve sonrası arasındaki farklılık



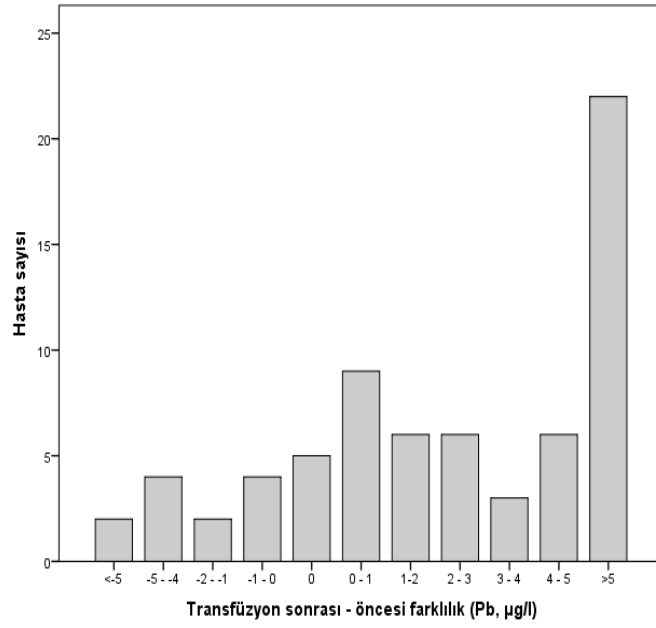
Şekil 4.1. Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği kurşun konsantrasyonu



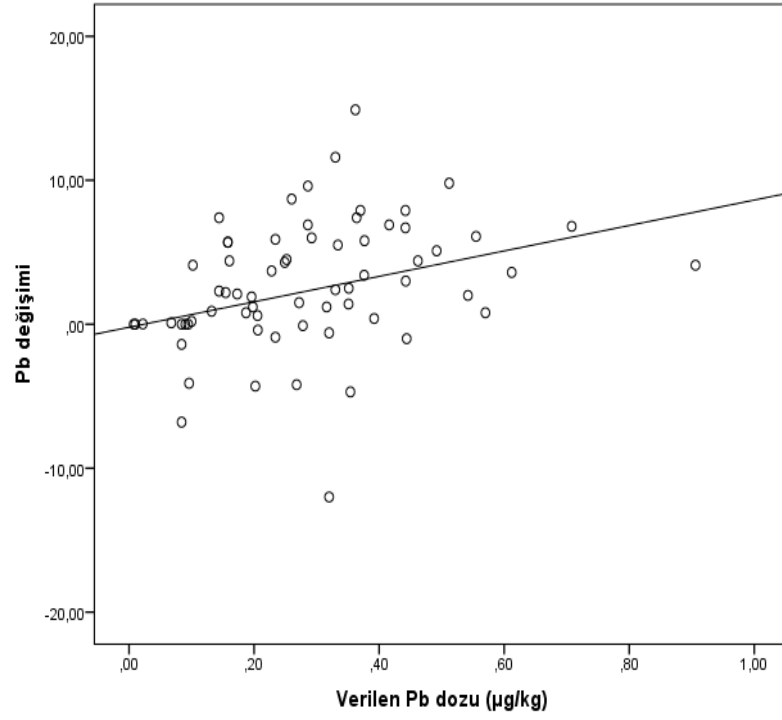
Şekil 4.2 . Eritrosit transfüzyonları aracılığı ile bebeklere verilen kurşun miktarı ve günlük toksik limitle olan ilişkisi



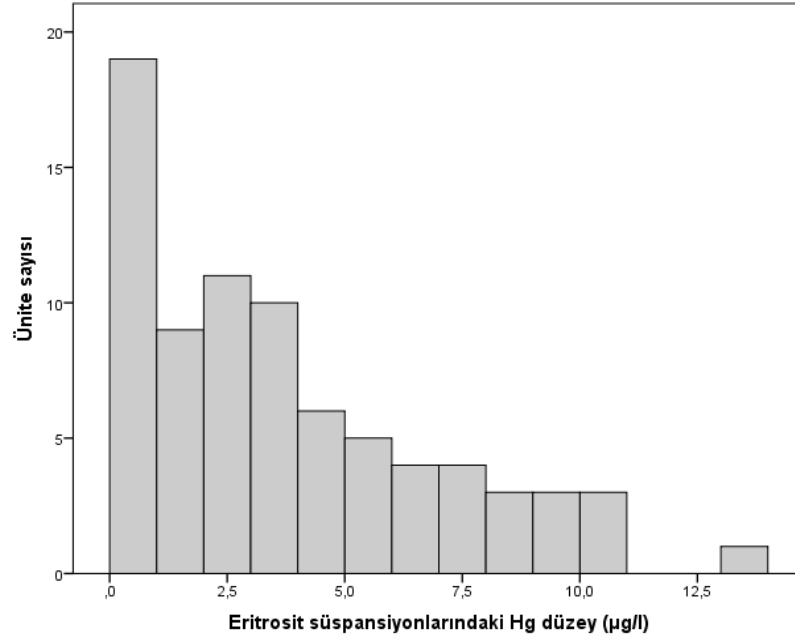
Şekil 4.3. Her bir bebek için transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit kurşun düzeyleri



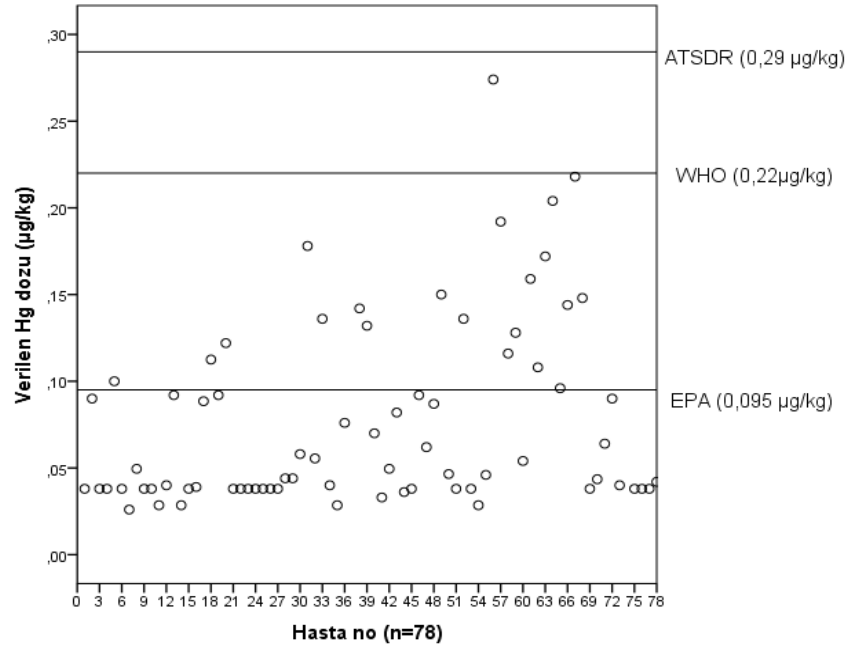
Şekil 4.4. Transfüzyon sonrası ve öncesi kurşun düzeyi farkının hasta sayısına göre dağılımı



Şekil 4.5. Bebeğe verilen kurşun dozunun transfüzyon sonrası ve öncesi kurşun farkıyla olan ilişkisi ($r=0.28$, $p=0.022$)

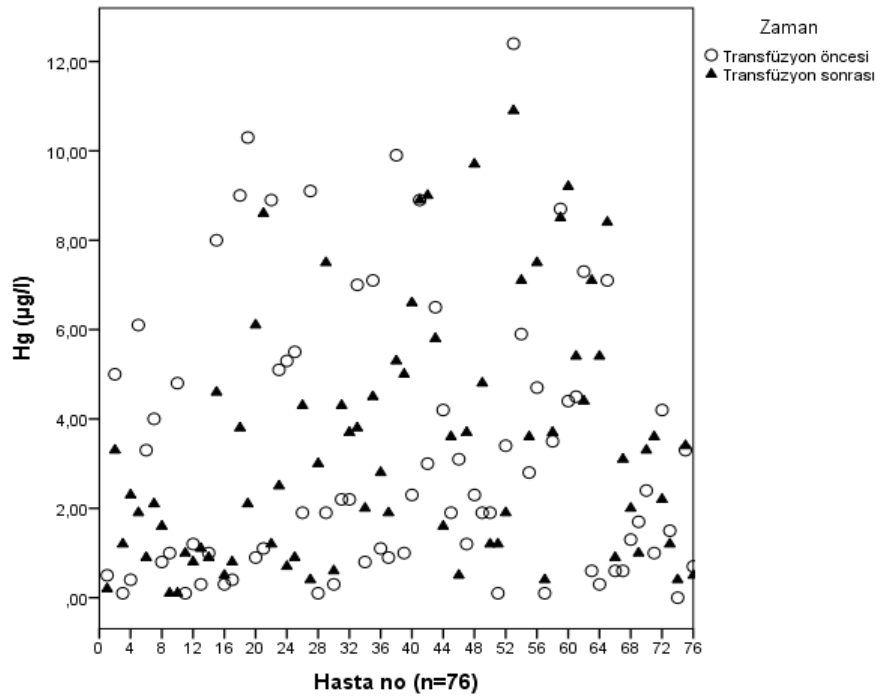


Şekil 4.6 Eritrosit süspansiyonlarının içerdiği civa konsantrasyonu

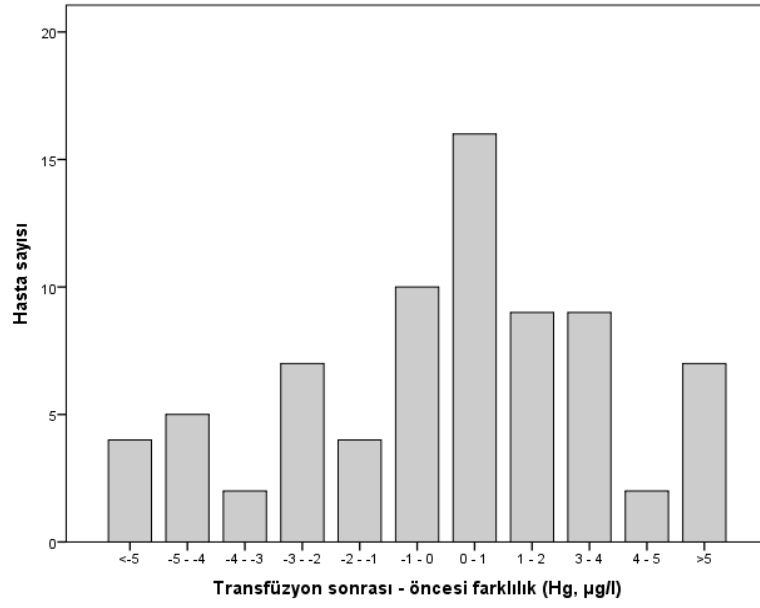


ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, WHO: World Health Organization, EPA: Enviromental Protection Agency

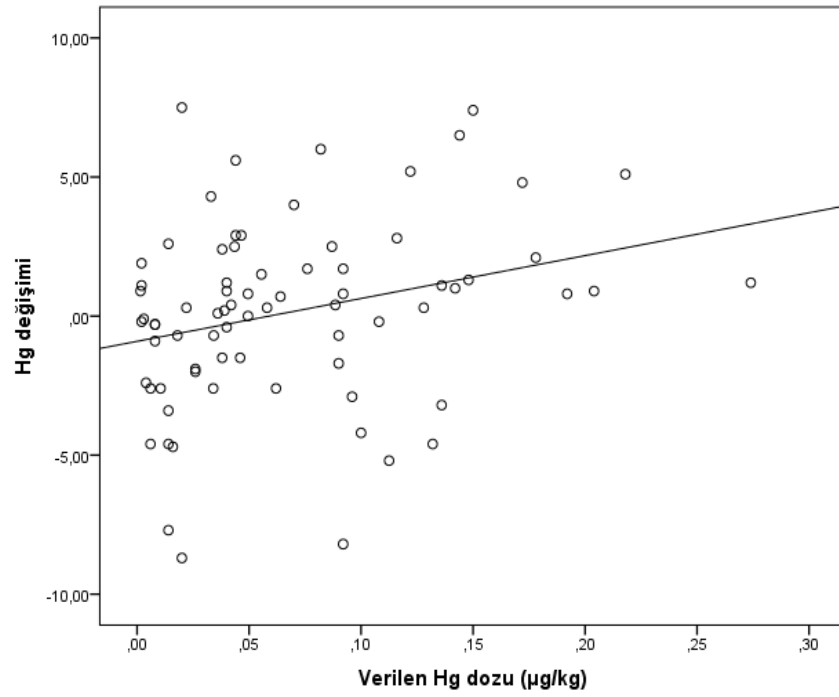
Şekil 4.7. Eritrosit transfüzyonları aracılığı ile bebeklere verilen civa miktarı ve çeşitli kuruluşlarca belirlenen günlük toksik limitlerle olan ilişkisi



Şekil 4.8. Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeyleri



Şekil 4.9. Transfüzyon sonrası ve öncesi civa düzeyi farkının hasta sayısına göre dağılımı



Şekil 4.10. Bebeğe verilen civa dozunun transfüzyon sonrası ve öncesi civa farkıyla olan ilişkisi ($r=0.28$, $p=0.016$)

5. TARTIŞMA

Prematürite ve komplikasyonlarının yönetimi ve tedavisi yenidoğan uğraşısının en büyük bölümünü oluşturur. Prematüre bebekler içinde en özellikli grup ÇDDA'lı bebeklerdir. Yoğun bakım koşullarının modernleşmesi ve gelişmesiyle birlikte ÇDDA'lı bebeklerin hayatta kalma oranlarındaki artış yoğun bakım ünitelerinde uzun süre izlenmelerine neden olmaktadır. ÇDDA'lı bebeklerin %80'ine, 1000 gram altında doğan bebeklerin %95'ine en az bir kez eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır.⁹⁹ Prematüre bebeklerin ortalama 100 ml/kg kan hacmi olduğu düşünüldüğünde, özellikle ADDA'lı bebekler yaşamın ilk iki haftasında total kan hacminin %10 ile %30'unu (10-25 ml/kg) tekrarlayan kan alımları nedeniyle kaybettikleri öngörülebilir. Kan transfüzyonlarının akut ve uzun dönemde, immünolojik ve non-immünolojik olmak üzere birçok komplikasyonu vardır. Bunlardan biri de klinisyenler tarafından çok fazla bilinmeyen ve saklı tehlike olarak nitelendirilebilecek ağır metallerin kan transfüzyonları aracılığı ile bebeğe geçişidir. Prematüre bebeklere verilen eritrosit süspansiyonlarının içerdiği ağır metal yükü ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma olmakla birlikte, bebek kan düzeylerini de birlikte inceleyen yeterli çalışma yoktur.¹⁰⁰⁻¹⁰² Çalışmamız transfüzyon öncesi ve sonrası dönemde bebekte kurşun ve civa düzeyini belirleyen ve eritrosit süspansiyonlarıyla korelasyonunu inceleyen bir çalışma olması nedeniyle ilktir.

Çalışmamızda bebeklere ilk kan transfüzyonunun ortalama 8.5 günde yapıldığını saptadık. Bebeklerin %42.2'sine yaşamın ilk haftasında eritrosit transfüzyonu yapılmıştı. Durumu kritik olan 1500 gram altında doğan bebekler ve özellikle 1000 gram altında doğan bebeklerde aneminin yaşamın ilk haftasında doruğa ulaştığı bilinmektedir. Öyle ki ADDA'lı bebeklerin transfüzyon gereksinimlerinin yarısı yaşamın ilk iki haftasında ortaya çıkmaktadır.¹⁰³ Kuşkusuz prematüre bebeklerde aneminin en önemli nedeni incelemeler için sık kan alımıdır. Yapılan çalışmalar günlük 1.1-3.5 ml/kg kan alındığını ortaya koymaktadır.¹⁰⁴ Örnekler nedeniyle kan kaybını en aza indirecek yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bu amaçla çok az hacimde kan örneği ile çalışan mikrometod yöntemler geliştirilmiştir.

Umbilikal arteriyel katatere yerleştirilerek yatak başında uygulanan set içi kan gazı ve biyokimya monitörünün kullanımının tetkik için alınan kan miktarını azaltıp, transfüzyon sayısında düşüş sağladığı gösterilmiştir.¹⁰⁵ Ünitimizde küçük prematüre bebeklerden tetkik amacıyla kan alımı her bebeğin özelinde değerlendirilip, en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Hematokrit ve kan gazı ölçümlerinin kapiller tüpler aracılığı ile yapılması tercih edilmektedir. Birçok gelişmiş ülkede kurşun ve civa kullanımının kısıtlanmasına karşın, asemptomatik kurşun ve civa zehirlenmesi tüm dünya için halen önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹⁰⁶ Fetus ve yenidoğan bebek yaşamın erken evrelerinde karşılaştıkları kurşun ve civanın toksik etkilerine yetişkinlere oranla çok daha duyarlıdır. Nörogelişimin en aktif olduğu bebeklik döneminde SSS'yi etkileyen toksinlere maruziyetin yaşla ilişkili nörolojik fonksiyon bozukluğu yaptığı bilinmektedir. Kurşun ve civa bebeklerde kognitif ve davranışsal gelişimi bozmaktadır. Gelişim basamaklarını ilgilendiren bir problem çok küçük olsa bile, toplumda kümülatif etki oluşturacağından ağır olumsuz sonuçlara yol açabilir.¹⁰⁷

Çalışmamızda kurşun ve civa ölçümleri eritrositlerden yapılmıştır. Başlıca amacımız eritrosit süspansiyonları ile bebeğe verilen kurşun ve civa miktarının ölçümü ve bunun bebek kan düzeylerine etkisi olduğundan eritrosit kurşun ve civa düzeylerinin incelenmesinin tam kan analizine göre daha doğru sonuç vereceğini düşünmekteyiz. Bir diğer nokta eritrositlerde bulunan temel civa formunun SSS toksisitesinden sorumlu olan organik civa (metil civa) oluşudur. Çeşitli çalışmalarda eritrosit civa ve kurşun düzeyleri ile tam kan civa ve kurşun düzeyleri kıyaslanmış ve aralarında çok iyi bir korelasyon olduğu görülmüştür. Eritrosit civa ve kurşun konsantrasyonu tam kan ölçümlerinin yaklaşık 2 katına eşittir.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Bu zamana kadar değişik hasta gruplarında kan kurşun ve civa düzeylerini belirlemeye yönelik yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu tam kan analizi ile yapıldığından, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirilirken bu farklılık göz önüne alınmıştır.

Sağlıklı yetişkin donörlerden elde edilen eritrosit süspansiyonlarında ortalama eritrosit kurşun düzeyi 16.3 µg/l olarak bulunmuştur. Eritrosit süspansiyonlarının kurşun düzeyinin çalışıldığı iki farklı çalışmada tam kan kurşun düzeyleri ortalama 18.3 µg/l ve 15.6 µg/l olarak saptanmıştır.^{100,102} Eritrosit süspansiyonları büyük

oranda eritrosit içerdiğinden kurşun düzeyinin eritrosit ya da tam kandan ölçümü arasında çok önemli bir fark yoktur ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalarla örtüşmektedir. Çalışmamızda eritrosit süspansiyonlarında saptadığımız en düşük eritrosit kurşun düzeyi 2.2 µg/l iken en yüksek 62.8 µg/l olarak saptanmıştır. Bu ülkemizde başta çocuklar olmak üzere asemptomatik kurşun zehirlenmesini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen değerlerin altındadır.^{111,112} Ancak son yıllarda dünyada ve ülkemizde kan kurşun düzeylerinde bir düşme eğilimi vardır.¹¹³ Eritrosit süspansiyonlarının hiç birinde yetişkinler için de zararlı etkilerin görülebileceği 100 µg/l üzerinde kurşun saptanmamıştır. Bu olumlu gelişmenin benzinden kurşunun azaltılması, bina boyalarının kurşundan arındırılması, şehirlerde kullanılan su şebekelerinin yeni olması gibi nedenlere bağlı olabilir.

ABD'deki önemli bir otorite olan JECFA periyodik olarak güvenli oral kurşun alımı ile ilgili kılavuzları yayınlamakta ve güncellemektedir. Kurşunun birçok sistem üzerine olan olumsuz özellikleri yanında nörogelişimsel bozulmaya neden olduğu yönündeki kanıtlar diğer etkilerinden çok daha güçlü ve belirgindir. Çocuklarda nörogelişimsel fonksiyonlarda bozulma çok düşük kan kurşun düzeylerinde bile görülebilmektedir. Bu nedenle JECFA çocuklarda kurşunun nörogelişim üzerine olan etkilerini doz yanıt analizi açısından daha anlamlı kabul etmiş ve çalışmalarda nörogelişimsel bozulmaya neden olabilecek toksik doz temel alınmıştır. Başlangıçta haftada 25 µg/kg'ın altında (3.5 µg/kg/gün) oral kurşun alımı güvenli kabul etmişlerdir. Doz yanıt analizlerinde bu değerlerin üstünde haftalık kurşun alımı olan bebeklerde 3 zeka katsayısı (IQ) düşüşe, yetişkinlerde ise sistolik kan basıncında yaklaşık 3 mmHg artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak daha sonra 13.3 µg/kg/hafta (1.9 µg/kg/gün) dozun da uzun dönem nörotoksositeye neden olduğu anlaşılmış, günlük 1.9 µg/kg'lık üzerinde oral kurşun alımının aynı şekilde toplum bazında 3 zeka katsayısı (IQ) düşüşe neden olduğu ön görülmüştür.⁹⁴ Bireyler tek başına ele alındığında bu kadar küçük farklar önemsiz gibi görünse de toplumsal açıdan değerlendirildiğinde ciddi olumsuz sonuçlar doğuracağı açıktır.

Çalışmamızda JECFA'nın belirlediği günlük kurşun alım limitleri kullanılmıştır. Tolere edilebilir günlük oral kurşun miktarı olan 1.9 µg/kg'ın %10'unun emildiği varsayıldığında intravöz yoldan toksik dozda alınan kurşun

miktarını 0.19 µg/kg olarak belirlenmiştir. Bebeklerin 53'ünün (%69.7) eritrosit süspansiyonları aracılığı ile belirlenen günlük toksik dozun üzerinde kurşun aldığını tespit ettik. Elabadi ve Hook'un¹⁰² 322 adet eritrosit süspansiyonunun kurşun düzeylerini inceledikleri çalışmalarında bu oranı %42 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada bebeklerin aldıkları ortalama kurşun miktarını transfüzyon başına 0.21 ± 0.13 µg/kg olarak saptamışlardır. Daha önce yapılan bir başka çalışmada transfüzyon başına verilen ortalama kurşun dozu 1.56 ± 1.77 µg/kg gibi yüksek bir değer saptanmıştır.¹⁰⁰ Çalışmamızda transfüzyon başına verilen kurşun miktarını ortalama 0.3 ± 0.21 µg/kg olarak saptadık. Bebeğin tüm yaşamı ve kısa süreli maruziyeti düşünüldüğünde kurşun nörotoksitesinin gelişeceğini varsaymak doğru olmayabilir. Buna karşın bebeklerin prematüre oluşu, kritik hastalıklarının olması ve yaşamın çok erken döneminde kurşunla karşılaşmaları kurşunun nörogelişimsel sorun oluşturma potansiyelini artırmaktadır. İntrauterin dönemde sorunsuz gelişen fetus ile kıyaslandığında ÇDDA doğan bebeklerin kan beyin bariyeri hipoksi ve stres nedeniyle geçirgen olmaya eğilimlidir. Ayrıca transfüzyonların önemli bölümünün (%41) beyin gelişimi için kritik dönem olan yaşamın birinci haftasında verilmiş olması kurşun entoksikasyonu riskini artırır.

Çalışmamızda transfüzyon öncesi ortalama eritrosit kurşun düzeyi 10.6 µg/l iken transfüzyon sonrası 13 µg/l olarak saptanmıştır. Transfüzyon sonrası ve öncesi arasında anlamlı bir artış ve korelasyon bulunmuştur. Kurşun incelemesi yaşamın ortalama 8.5. gününde tayin edilmiştir. Bir çalışmada anne sütlerinde kurşun düzeyi 0.53-2.34 µg/l olarak saptanmış ve anne sütü ile beslenen bebeklerin bir aylık izleminde ortalama kan kurşun düzeylerinde 0.82 µg/l'lik artış saptanmıştır.¹¹⁴ Her ne kadar çalışmamızda anne sütü ile alınan kurşun miktarını ölçmemiş olsak da ÇDDA bebeklerin çeşitli sorunlar nedeniyle anne sütü alımları oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle anne sütü ve diğer öğelerin etkisinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu ve temelde kord kan düzeylerini yansıttığını düşünmekteyiz.

King ve arkadaşlarının¹¹⁵ Rhode adasında yaşayan annelerin kord kanlarında kurşun, civa ve kadmiyum düzeylerini inceledikleri çalışmalarında ortalama kord kanı kurşun düzeyi 9.9 µg/l olarak saptanmıştır. Ülkemizde 2005 yılında yapılan bir çalışmada ortalama kord kanı kurşun düzeyi 16.5 ± 1.4 µg/l olarak saptanmıştır.¹¹³ Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada kömür madeni etrafında yaşayan 0.6-6 yaş

arası çocuklarda kan kurşun düzeyi değerlendirilmiş, kızlarda 33.8 µg/dl erkeklerde 38.8 µg/dl gibi çok yüksek değerler saptanmıştır. Aynı çalışmada çocukların %95.7'sinin kan kurşun düzeyinin 10 µg/dl'nin üzerinde saptanmıştır.¹¹⁶ CDC bir yıl önce dikkat edilmesi gereken kan kurşun düzeyini davranış bozukluğu, dikkat eksikliği, okuma becerisinde bozukluk, gelişen kardiyovasküler, immün ve endokrin sistem üzerine olumsuz etkileri göz önüne alınarak 1-5 yaş arası çocuklarda 100 µg/l'den 97.5 persentil olarak belirledikleri 50 µg/l'ye çekmiştir.¹¹⁷ Çalışmamızda eritrosit ölçümleriyle saptadığımız bu düzeyler CDC'nin önerdiği tam kan düzeyleri ile kıyaslandığında hem transfüzyon öncesi hem de sonrasında 50 µg/l'yi aşan bebek yoktu.

Bearer ve arkadaşlarının¹⁰⁰ transfüzyon öncesi, sonrası ve yaşamın birinci ayında kan kurşun düzeylerini belirlemeye yönelik çalışmalarında transfüzyon öncesi ve sonrasında ortalama 6.7 µg/l'lik fark bulunmuştur. Yaşamın birinci ayında aldıkları kontrol kan kurşun değerleri ilk eritrosit transfüzyonu öncesi ile aynı olarak saptanmıştır. Birinci ayda kurşunun kan düzeyinin azalmasının nedeni kurşunun kan yoluyla kompartmanlar arası dağılımına bağlanmıştır. Çalışmamızda transfüzyon öncesi ve sonrası arasında ortalama 2.4 µg/l'lik fark saptanmıştır. Gelişim açısından kritik olan yaşamın ilk haftası içinde transfüzyon oranlarımızın yüksek oluşu ve tekrarlayan transfüzyonlar göz önüne alındığında bu artışın dikkate değer olabileceğini düşünmekteyiz.

Civa çevrede yaygın olarak bulunan ve biyokümülatif etkileri nedeniyle vücutta biriken önemli bir çevresel kirleticidir. Çalışmamız ÇDDA bebeklerde kurşunda olduğu gibi eritrosit transfüzyonlarının civa kaynağı olabileceğini ortaya koymaktadır. Sağlıklı donörlerden elde edilen eritrosit süspansiyonların %69.2'sinde civa tespit edildi. Eritrosit süspansiyonlarının ortalama eritrosit civa konsantrasyonu 3.75 µg/l olarak saptandı. ATSDR⁹⁵, WHO⁹⁶ ve EPA'nın⁹⁷ belirlemiş olduğu kabul edilebilir günlük civa limitleri değerlendirildiğinde ATSDR'nin belirlediği günlük civa limitinin üzerinde civa verilen bebek saptanmadı. Sadece bir bebek WHO'nun kriterlerinin üstünde civa alırken, en düşük sınırları olan EPA'nın güvenli kabul etmediği limitlerinin üzerinde 21 bebek (%27) vardı. Yakın zamanda kan transfüzyonlarının civa içeriğinin değerlendirildiği bir çalışmada eritrosit süspansiyonlarının ortalama kan civa düzeyi 1.9 µg/l olarak saptanmıştır. Bu

çalışmada hiçbir bebek ATSDR ve WHO'nun belirlediği limitlerin üzerinde civa almazken, 325 eritrosit transfüzyonunun %6.8'inde EPA'nın belirlediği limitler aşılmıştır. Elabadi ve Hook'un¹⁰¹ verileri ile kıyaslandığında çalışmamızda güvenli dozun üzerinde civa verilen bebek oranı daha fazla saptanmıştır (%27'ye %6.8). Bu farkın oluşmasında bebeklere tek seferde verdiğimiz transfüzyon hacminin rolü olduğunu düşünmekteyiz. Verdiğimiz her bir ünite için ortalama 17.5 ml/kg eritrosit süspansiyonu hacmi 15 ml/kg ya da seçilmiş hastalarda 10 ml/kg'a düşürüldüğü takdirde daha fazla bebeğin tolere edilebilir miktarda civa alacağı öngörülebilir.

Vücuda alınan civa aynen kurşunda olduğu gibi primer olarak idrar ve dışkı ile vücuttan uzaklaştırılır. Prematüre bebeklerin kurşun ve civayı metabolize etme yetenekleri düşüktür. ADDA'lı bebekler tiomersal içeren hepatit B aşısı ile aşılandıklarında bebeklerde aşı sonrası kan civa oranı zamanında doğan bebeklerin 3 katı fazla saptanmıştır.¹¹⁸ Bu prematüre bebeklerin civayı metabolize etme ve elemine etme yeteneklerinin düşük olduğunu gösteren bir bulgu olarak yorumlanmıştır. GİS motilitesinin 28 hafta gebelik haftasının altında iyi gelişmediği bilinmektedir. Dahası 32. gebelik haftasından önce motilin reseptörleri ve siklik motilin salınımı yoktur. GİS transit zamanının prematüre bebeklerde 96 saate kadar uzayabileceği bildirilmiştir.¹¹⁹ Uzun transit zamanı nedeniyle prematüre bebeklerde intestinal geri emilim oranı artmakta ve her bir transfüzyonla birlikte zamanla kurşun ve civa birikimi gelişmektedir. Aynı zamanda prematüre bebeklerin üriner ekskresyon kapasitesi yetersizdir. Dolayısıyla fetal dönem ve ileri çocukluk dönemi ile kıyaslandığında yenidoğmuş prematüre bebeklerin vücudunda kurşun ve civa daha kolay birikerek toksik etkilere neden olabilir.

Çalışmamızda transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşın transfüzyon öncesi ve sonrası oluşan eritrosit civa farklıyla verilen civa dozu arasında anlamlı korelasyon saptandı. Transfüzyon öncesi ortalama eritrosit civa düzeyi 3.28 µg/l iken transfüzyon sonrası 3.5 µg/l olarak bulundu. Eritrosit süspansiyonlarındaki ortalama eritrosit civa konsantrasyonu transfüzyon öncesi değere yakın olduğundan transfüzyon öncesi ve sonrası arasında farklılık saptanmaması beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi. Çalışmamızda transfüzyon öncesi eritrosit civa düzeylerinin yaşamın erken döneminde elde edilmesi nedeniyle kord kanı düzeylerini yansıttığını düşünüyoruz.

yenidoğan döneminde civa bebeğe başlıca plasenta aracılığı ile anneden geçer. Anne kanı ve kord kanı arasında ağır metal düzeylerinin incelendiği bir çalışmada anne ve fetusteki düzeyler arasında ileri düzeyde korelasyon saptanmış, kord kanı eritrosit civa düzeyinin anne kanı eritrosit civa düzeyine oranı 1.63 olarak tespit edilmiştir.¹²⁰ Bir başka çalışmada kord kanlarında civa düzeyi anne kanlarından %20-65 oranında daha fazla saptanmıştır.¹²¹ Fetuste annelerden daha fazla civa birikmesinin nedeni metil civanın plasentadan bir nötral amino asit taşıyıcısı aracılığı ile aktif transportu ile açıklanmaktadır. Fetusu dolaylı yoldan etkileyecek annenin civa düzeyini belirleyen iki önemli neden annenin balık tüketimi (organik civa) ve dental amalgamlar (inorganik civa)'dır.

Total civa konsantrasyonu inorganik, elementel ve organik civanın kombinasyonudur. Organik civanın ana kaynağı kontamine olmuş deniz ürünleridir. Organik civaya fetal dönemde maruziyet nörofizyolojik sorunlara yol açar. Organik civa düzeyi arttıkça zararlı etkilerinde de artış gözlenmektedir. Risk belirleme çalışmaları sonucunda nörolojik etkilerin gözlemlendiği ve toplum sağlığı açısından dikkat edilmesi gereken eşik metil civa düzeyi EPA tarafından kord kanında 5.8 µg/l olarak değerlendirilmiştir.¹²² Bizim çalışmamızda transfüzyon öncesi alınan örnekte sadece bir hastanın bu sınırı aştığı, transfüzyon sonrasında ise azaldığı görülmüştür (transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeyleri sırasıyla 12.4 ve 10.9 µg/l olarak saptandı. Bebeklerin transfüzyon öncesi 3.28 µg/l olan ortalama eritrosit civa düzeyinin 1.64 µg/l tam kan civa düzeyine karşılık geldiği öngörülebilir. Bu değerler ülkemizden ve dünyadan yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında örtüşmektedir.

CDC'nin üçüncü çevresel kimyasallar ve insan maruziyeti raporunda 1999-2002 yılları arasında ABD'de ulusal çapta yapılan bir tarama sonuçlarına göre (NHANES) 1-5 yaş arası çocuklarda 0.3 µg/l kan civa değerini 50 persentil, 1.9-2.3 µg/l kan civa değeri ise 95 persentil olarak belirlemişlerdir. Etnik kökenlere göre yapılan incelemede ABD'de yaşayan siyah ırkta kan civa düzeyinin çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (1.1-1.3 µg/l, 50 persentil).¹²² Avusturya'dan yapılan bir başka çalışmada anne kan civa düzeyi 0.7 µg/l iken kord kan civa düzeyi 1.1 µg/l olarak saptanmıştır.¹²³ ABD'de 11 Eylül Dünya Ticaret Örgütü felaketinin çevreye etkilerini inceleyen bir çalışmada, patlamanın olduğu yıllarda doğum yapan kadınların kord kanlarında ortalama civa düzeyi 4.44 µg/l olarak tespit edilmiştir.¹²⁴

Faroe Adası toplumu balık ve deniz memelisi ağırlıklı bir diyet ile beslenmektedir. Yaklaşık 1000 doğumu kapsayan epidemiyolojik bir çalışmalarında kord kan civa konsantrasyonunu 24.2 µg/l gibi yüksek düzeyde saptamışlardır.¹²¹ Çocuklar yedi yaşına geldiklerinde davranışsal incelemelerinden elde edilen veriler, metil civanın dil gelişimi, dikkat ve hafıza bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸⁵ Balık tüketiminin nispeten az olduğunun belirtildiği Polonya'dan yapılan bir epidemiyolojik çalışmada kord kanı civa düzeyi 0.88 µg/l saptanmış ve bu oranın doğrudan balık tüketimiyle ilgisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu 0.8 µg/l kord kanı civa düzeylerinde bile gelişme geriliği olabileceğinin gösterilmesidir.¹²⁵ Bizim çalışmamızda ortalama değer 0.8 µg/l'nin üzerindedir. Türkiye deniz ve deniz ürünlerinin yeterli tüketildiği bir ülke olmasa da son yıllarda tüketimin arttığını gösteren bulgular mevcuttur.¹²⁶ Özellikle Kocaeli körfez bölgesi olmak üzere ülkemizde sanayinin yüksek olduğu bölgede balıkların yüksek miktarda civa içerdiği gösterilmiştir.¹²⁷

Çalışmamızda eritrosit süspansiyonlarının civa analizi ile elde edilen bilgiler sağlıklı yetişkinlerin kan civa düzeylerini yansıtmaktadır. Eritosit civa ölçümünün tam kanın ortalama 2 katı olduğu düşünüldüğünde sağlıklı donörlerin ortalama kan civa düzeylerinin yaklaşık 1.87 µg/l olduğu söylenebilir. Türkiye'de civa kirliliği ile ilgili yapılan bir çalışmada endüstri bölgelerinde yaşayan yetişkinlerde kan civa düzeyleri 11.6-30.8 µg/l olarak oldukça yüksek saptanmıştır. Diş sağlığı çalışanlarının civa maruziyetini belirlemeye yönelik ülkemizden yapılan yeni bir çalışmada dental amalgamla uğraşan grupta kan civa düzeyi sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu olarak belirlenen sağlıklı insanların ortalama kan civa düzeyi (2.69 µg/l) çalışmamızda saptadığımız değerlere yakın bulunmuştur.¹²⁸

Çalışmaya alınan her bebeğe en az 1 en fazla 9 defa olmak üzere ortalama 3.5±1.7 defa eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. Toplamda bebekler ortalama 69 ml eritrosit süspansiyonu almışlardır. Eritrosit transfüzyonları kısıtlı ve liberal olmak üzere iki şekilde değerlendirilir. Kısıtlı transfüzyon politikasında transfüzyon için düşük bir hematokrit değeri temel alınmaktayken, liberal yaklaşımında daha yüksek hematokrit değerlerinde transfüzyon yapılmaktadır. Bell ve arkadaşları² kısıtlı ve liberal transfüzyon politikalarını karşılaştırdıkları doğum ağırlığı 500 ile 1300 gram arasında olan bebekleri içeren randomize kontrollü klinik çalışmalarında entübe

hastalar için liberal transfüzyon yapılanlarda eşik hematokrit değeri %46, kısıtlı transfüzyon yapılanlarda %34 olarak belirlenmiştir. Nazal sürekli hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavi edilenler ve serbest oksijen gereksinimi olanlarda liberal ve kısıtlı transfüzyon için eşik hematokrit %38'e %28; oksijen ve ventilasyon desteği almayanlar için ise liberal ve kısıtlı transfüzyonlarda hematokrit düzeyleri sırasıyla %30 ve %22 olarak belirlenmiştir. Liberal transfüzyon yapılan grupta bebekler yatış süreleri boyunca ortalama 5.2 ± 4.5 defa eritrosit transfüzyonu almışken, kısıtlı transfüzyon grubunda 3.3 ± 2.9 defa transfüzyon yapılmıştır. Çalışmamızda transfüzyon yapılan ortalama hematokrit değeri (%29.1) ve yatış süresince verilen eritrosit süspansiyonu sayısı göz önüne alındığında ünitemizde kısıtlı transfüzyon politikasını benimsediğimiz söylenebilir. Ayrıca ünitemiz transfüzyon protokolü de bu yaklaşımı desteklemektedir.

Hangi transfüzyon yaklaşımının kısa ve uzun dönem sonuçlar açısından iyi olduğu kesinlik kazanmamıştır. Kısıtlı ve liberal transfüzyonları karşılaştıran iki büyük çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yukarıda konu edilen Bell ve arkadaşlarının² çalışmasında kısıtlı transfüzyonun yapılan grupta intraparakimal kanama, periventriküler lökomalazi ve apne daha sık gözlenmiş; bu yaklaşımın zararlı etkileri olabileceği vurgulanmıştır. Hemen bunun arkasından 2006 yılında çok daha fazla sayıda bebeği kapsayan PINT çalışması yayınlanmıştır.³ Bu çalışmada da transfüzyon için yüksek ve düşük eşik hemoglobin değerleri karşılaştırılmış ancak farklı olarak eşik değer için kısıtlı transfüzyonda 10-11.5 g/dl, liberal transfüzyon için 12-13.5 g/dl hemoglobin değerleri kullanılmıştır. İki grup arasındaki farklılık solunum desteği ihtiyacına göre belirlenmiştir. Çalışmaya 451 bebek alınmış ve yüksek hemoglobin değerlerinde transfüzyon yapmanın yararı saptanamamıştır.³ Bu çalışma ile transfüzyon için hemoglobin eşiğinde 1 g/dl'lik azalmanın morbidite ve mortaliteyi değiştirmediği gösterilmiştir.

Bebeklerin ancak %12.5'luk kısmına bir defa transfüzyon yapılmış, geri kalan %87.5'u 2 ve üzerinde eritrosit süspansiyonu almıştır. 5 defa ve üzerinde eritrosit transfüzyonu yapılanların oranı %20 olarak saptanmıştır. ABD'de bir yenidoğan ünitesinin verilerine göre ÇDDA'lı bebeklerde 1980 ve 2000 yılları kıyaslandığında transfüzyon sayısı her bebek için 7'den 4.9'a indirilmiş ve %30'luk bir düşüş sağlanmıştır. Yine aynı merkez verilerine göre en az bir kez transfüzyon gereksinimi

ÇDDA'lı bebeklerde %88'den %65'e indirilmiştir.¹⁰³ Doğum ağırlığı 1000 gram ve altında doğan bebeklerin YYBÜ'de izlemleri süresince çok daha fazla eritrosit transfüzyonuna gereksinimi olmaktadır. Elabadi ve Hook'un çalışmasında ADDA'lı bebeklere YYBÜ'de izlemleri süresince toplamda ortalama 90 ml kan verildiği belirtilmiştir.¹⁰² ÇDDA'lı bebeklerde ise yapılan değişik çalışmalarda toplamda 41 ve 59 ml eritrosit süspansiyonu verildiği saptanmıştır.^{100,129} Çalışmamızda saptadığımız bebeklere verilen ortalama total eritrosit süspansiyonu hacmi göz önüne alındığında ünitemiz transfüzyon pratiğinin güncel transfüzyon yaklaşımlarına uygun olduğu söylenebilir.

Prematüre bebekler kurşun ve civanın nörogelişimsel zararlı etkilerine diğer tüm yaş gruplarından daha duyarlıdır. Gelişimin kritik olduğu bu süreçte ÇDDA bebeklerde eritrosit transfüzyonları kurşun ve civa kaynağı olarak risk oluşturur. Çalışmamızda bebeklerin çok büyük kısmına tekrarlayan transfüzyonlar yapılmıştır ve bu nedenle kurşun ve civanın kümülatif etki ile toksisitesinin artacağı açıktır. Aynı hafta içinde verilen başka transfüzyonlarla haftalık toksik limitlerin aşılması olasıdır. Çalışmamızda tekrarlayan transfüzyonlar sonucu izlemde eritrosit kurşun ve civa düzeyleri belirlenememiştir. İleri çalışmalarla bebeklerin izlemlerinde aralıklı alınacak örneklerden elde edilecek sonuçlar kurşun ve civa maruziyetinin farmakokinetiği hakkında değerli sonuçlar verecektir.

Sonuç olarak, çalışmamızda eritrosit süspansiyonlarının kurşun ve civa konsantrasyonları çok yüksek olmasa da bebeklerin önemli bir kısmına yaşamın kritik evresinde toksik dozda kurşun ve civa verilmektedir. Tekrarlayan transfüzyonlarla toksisite riskinin artacağı açıktır. Bu metallerin zararlı etkilerinden korunmanın en basit ve güvenli yolu iyatrojenik nedenlerle gelişen aneminin önlenerek tekrarlayan transfüzyonların sayısının azaltılmasıdır. Bir diğer önlem de transfüzyon başına 20 ml/kg'dan verilen eritrosit süspansiyonlarının 10-15 ml/kg hacimde verilerek günlük toksik dozun altında ağır metal verilmesini sağlamaktır.

6. SONUÇLAR

1. Eritrosit süspansiyonlarının tümünde ölçülebilir sınırların üzerinde kurşun saptandı.
2. Sağlıklı yetişkin popülasyonu yansıtan eritrosit süspansiyonlarının hiçbirinde toksik sınırdaki kurşun konsantrasyonu saptanmadı.
3. Bebeklerin hiçbirinde transfüzyon öncesi toksik düzeyde eritrosit kurşun düzeyi saptanmadı.
4. Transfüzyon sonrası eritrosit kurşun düzeyi transfüzyon öncesi eritrosit kurşun düzeyinden anlamlı olarak fazlaydı.
5. Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit kurşun düzeyleri arasında ileri derecede korelasyon vardı.
6. Bebeklerin 53'ünün (%69.7) transfüzyonla JECFA tarafından belirlenen günlük tolere edilebilir dozun üzerinde kurşun aldığı saptandı.
7. Transfüzyon sonrası ve öncesi ortalama eritrosit kurşun düzeyi farklı ile eritrosit süspansiyonlarıyla verilen kurşun dozu arasında düşük derecede anlamlı korelasyon vardı.
8. Eritrosit süspansiyonlarının %69.2'sinde eritrosit civa düzeyi saptanabilir limitlerin üzerindeydi.
9. Sağlıklı yetişkin popülasyonu yansıtan eritrosit süspansiyonlarının hiçbirinde toksik sınırdaki civa konsantrasyonu saptanmadı.
10. Bir bebekte transfüzyon öncesi 12.4 µl/l olan eritrosit civa düzeyi transfüzyon sonrası 10.9 µl/l olarak ölçüldü. Bebeğe verilen eritrosit süspansiyonu eritrosit civa düzeyi 2.3 µl/l idi. Bu değer toksik sınırın üzerindeydi ve transfüzyon sonrası toksik sınırın altında eritrosit civa düzeyi elde edildi.

11. Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
12. Transfüzyon öncesi ve sonrası eritrosit civa düzeyleri arasında orta derecede anlamlı korelasyon vardı.
13. Eritrosit süspansiyonları aracılığıyla bebeklerin %27'sine EPA, %1.3'üne WHO'nun belirlediği günlük tolere edilebilir limitlerin üzerinde civa verildi. Bebeklerin hiçbiri ATSDR'nin belirlediği limitlerin üzerinde civa almadı.
14. Transfüzyon sonrası ve öncesi ortalama eritrosit civa düzeyi farklı ile eritrosit süspansiyonlarıyla verilen kurşun dozu arasında düşük derecede anlamlı korelasyon vardı.
15. Çalışma kapsamına alınan ve YYBÜ'den taburcu edilen ÇDDA bebeklerin ortalama yatış süreleri 17-157 gün arasında değişiyordu.
16. Çalışma kapsamına alınan ÇDDA bebeklerde mortalite %18.8 olarak saptandı.
17. Bebeklerin ilk eritrosit transfüzyonları 2-22.günler arasında yapıldı.
18. Eritrosit transfüzyonların yaklaşık yarısı yaşamın ilk haftasında yapıldı.
19. Bebeklerin YYBÜ'de izlendiği süre içinde verilen transfüzyon sayısı literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.
20. Bebeklerin YYBÜ'de izlendiği süre içinde verilen toplam eritrosit transfüzyon hacmi literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.
21. Transfüzyon sonrası ve öncesi arasında hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında yüksek düzeyde korelasyon ve anlamlı farklılık vardı.
22. Bu metallerin zararlı etkilerinden korunmanın en basit ve güvenli yolunun iyatrojenik nedenlerle gelişen aneminin önlenerek tekrarlayan transfüzyonların sayısının azaltılması ya da transfüzyon başına 20 ml/kg'dan verilen eritrosit süspansiyonlarının 10-15 ml/kg hacimde verilerek günlük toksik dozun altında ağır metal verilmesinin sağlanması olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Fasano R, Luban LC N. Blood Component therapy for the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh ME (eds). Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine (9th ed), Missouri: Elsevier, 2011: 1360-1374.
2. Bell EF, Strauss RG, Widness JA KJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics 2005; 115: 1685-1691.
3. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006; 149: 301-307.
4. Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, et al. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165: 443-450.
5. Chirico G, Beccagutti F, Sorlini A, Motta M, Perrone B. Red blood cell transfusion in preterm infants: restrictive versus liberal policy. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24 Suppl 1: 20-22.
6. 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; 8: CD003248.
7. Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R, et al. Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. Am J Obstet Gynecol 2013; 208: 120.

8. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD004868.
9. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD004863.
10. Pollak A, Hayde M, Hayn M, et al. Effect of iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin treated premature infants. *Pediatrics* 2001; 107: 78-85.
11. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol*. 2009; 36: 27-42.
12. Khodabux CM, von Lindern JS, van Hilten JA, Scherjon S, Walther FJ, Brand A. A clinical study on the feasibility of autologous cord blood transfusion for anemia of prematurity. *Transfusion* 2008; 48: 1634–1643.
13. Goodstein MH, Locke RG, Wlodarczyk D, Goldsmith LS, Rubenstein SD, Herman JH. Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions in newborn infants. *J Pediatr* 1993; 123:783-788.
14. Lee DA, Slagle TA, Jackson TM, Evans CS. Reducing blood donor exposures in low birth weight infants by the use of older, unwashed packed red blood cells. *J Pediatr* 1995; 126: 280-286.
15. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008; 106: 1062-1069.
16. Luban NL, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions. *Transfusion*. 1991; 31: 229-235.

17. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99: E7.
18. Fanaro S. Blood transfusion in infants: techniques and adverse events. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 47-49.
19. Devine P, Postoway N, Hoffstadter L, et al. Blood donation and transfusion practices: the 1990 American Association of Blood Banks Institutional Membership Questionnaire. *Transfusion* 1992; 32: 683-687.
20. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 671-676.
21. Ramasethu J, Luban LC L. Transfusion practices. In: Alarcon P, Wegner E (eds). *Neonatal Hematology*, Cambridge: Cambridge University Press, 2005: 349-375.
22. Azimi PH, Roberto RR, Guralnik J, et al. Transfusion acquired hepatitis A in a premature infant with secondary nosocomial spread in an intensive care nursery. *Am J Dis Child* 1986; 140: 23-27.
23. Takcı Ş, Yurdakök M, Kara A. Perinatal enfeksiyonlar, Doğum sonrası yaklaşım. İçinde: Yurdakök M, Yiğit Ş, Deren Ö, Korkmaz A, Özyüncü Ö (eds). *Prenatal Pediatri*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012: 267-295.
24. Casiraghi MA, De Paschale M, Romanò L, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology*. 2004; 39: 90-96.
25. Luban NL, Wong EC. Hazards of transfusion. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology* (3rd ed), New York: Wiley Blackwell, 2006: 724-744.

26. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004; 44: 25-29.
27. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44: 16-24.
28. Vamvakas EC. Allergic and anaphylactic reactions. In: Popovsky MA (ed). *Transfusion reactions* (3rd ed), Bethesda: AABB press, 2007: 105-156.
29. Sanchez R, Toy P. Transfusion related acute lung injury: a pediatric perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 248-255.
30. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics* 2011; 127: 635-641.
31. 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 Hum Dev* 2001; 62: 57-63.
32. Heskell DL. A model for the adoption of metallurgy in the ancient Middle East. *Cur Anthropol* 1983; 24: 362-366.
33. Herbert L. Needleman. History of lead poisoning in the world. Available at: http://www.lead.org.au/history_of_lead_poisoning_in_the_world.htm (Accessed 05.04.2013)
34. Dart CR, Hurlbut MK, Hassen-Boyer LV. Lead. In: Dart CR (ed). *Medical toxicology* (3th ed), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1423-1431.
35. Piomelli S. Childhood lead poisoning. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 1285-1304.

36. Fischbein A, Hu H. Occupational and environmental exposure to lead. In: Rom WN, Markowitz SB (eds). *Environmental and Occupational Medicine* (4th ed), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 958-990.
37. Rabinowitz MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect* 1991; 91: 33-37.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lead poisoning from ingestion of a toy necklace--Oregon, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53: 509-511.
39. Consumer Product Safety Improvement Act of 2008. Available at: www.cpsc.gov/cpsia.pdf (Accessed 10.04.2013).
40. Ettinger AS, Gurthrie Wengrovitz A. Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. National Center for Environmental Health/Agency for Toxic Substances and Disease Registry; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2010: 1-276.
41. Lanphear BP, Matte TD, Rogers J, et al. The contribution of lead-contaminated house dust and residential soil to children's blood lead levels. A pooled analysis of 12 epidemiologic studies. *Environ Res* 1998; 79: 51-68.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing lead poisoning in young children: a statement by the Centers for Disease Control, Atlanta, 2005: 1-77.
43. Markowitz G, Rosner D. "Cater to the children": the role of the lead industry in a public health tragedy, 1900-1955. *Am J Public Health* 2000; 90: 36-46.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Children with elevated blood lead levels attributed to home renovation and remodeling activities--New York, 1993-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 45: 1120-1123.

45. U.S. EPA. Air Quality Criteria for Lead (Final, 1986). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/8-83/028AF (NTIS PB87142386), 1986.
46. Current Trends Childhood Lead Poisoning-United States: Report to the Congress by the Agency for Toxic Substances and Disease Registry. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1988; 37: 481-485.
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Case Studies in Environmental Medicine (CSEM): Lead Toxicity Cover Page. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/lead.pdf> (Accessed 10.04.2013)
48. Campbell C, Osterhoudt KC. Prevention of childhood lead poisoning. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 428-437.
49. Pizzol M, Thomsen M, Andersen MS. Long-term human exposure to lead from different media and intake pathways. Sci Total Environ 2010; 408: 5478-5488.
50. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. J Pediatr 2003; 142: 9-14.
51. Şanlı C, Hızıl Selda, Albayrak M. Kurşun ve çocuk sağlığı. STED 2005; 14: 70-75.
52. Bellinger DC. Lead. Pediatrics 2004; 113: 1016-1022.
53. McKinney PE. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. Brain 2003; 126: 5-19.
54. Gomaa A, Hu H, Bellinger D, et al. Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. Pediatrics 2002; 110: 110-118.

55. Osman K, Pawlas K, Schütz A, Gazdzik M, Sokal JA, Vahter M. Lead exposure and hearing effects in children in Katowice, Poland. *Environ Res* 1999; 80:1-8.
56. Feldman RG, Hayes MK, Younes R, Aldrich FD. Lead neuropathy in adults and children. *Arch Neurol* 1977; 34: 481-488.
57. Lubran MM. Lead toxicity and heme biosynthesis. *Ann Clin Lab Sci* 1980; 10: 402-413.
58. Lopes AA, Port FK. Environmental lead exposure and chronic renal disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1810-1812.
59. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1527-1536.
60. Sonçağ A, Yurdakök K. İntrauterin toksik ağır metal etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53: 145-158.
61. Dorea JG, Donangelo CM. Early (in uterus and infant) exposure to mercury and lead. *Clin Nutr*. 2006; 25: 369-376.
62. Schramel IP, Lill G, Hasse S, Klose BJ. Mineral and trace element concentrations in human breast-milk, placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. *Biol Trace Elem Res* 1988; 16: 67–75.
63. Böttjer NK. İlkokul çocuklarında kan kurşun düzeyi ve risk faktörleri ve subjektif okul başarısı durumu ilişkisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
64. Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health* 2005; 47: 1-21.
65. Yapıcı G, Can G, Şahin Ü. Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2002; 33: 197-204.

66. Mercury and the environment, Basic facts. Environment Canada, Federal Government of Canada. 2004. Available at: <http://www.ec.gc.ca/mercury/en/bf.cfm> (Accessed 12.04.2013)
67. Mercury, Element of the ancients. Center for Environmental Health Sciences, Dartmouth College. Available at: www.dartmouth.edu/~toxmetal/mercury/history.html (Accessed 14.04.2013)
68. Akcan AB, Dursun O. Civa Zehirlenmeleri. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 72-75.
69. WHO. Guidelines for drinking-water quality 2nd edn. Geneva: World Health Organization, 1996
70. Satoh, H. Occupational and environmental toxicology of mercury and its compounds. *Ind. Health* 2000; 38:153– 164.
71. Neustadt J, Pieczenik S. Heavy-metal toxicity-with emphasis on mercury. *Integrative Medicine* 2007; 6: 26-32.
72. Clarkson TW. Mercury: major issues in environmental health. *Environ. Health Perspect.* 1993; 100: 31–38.
73. Satoh H. Occupational and environmental toxicology of mercury and its compounds. *Ind. Health* 2000; 38: 153– 164.
74. Sweet LI, Zelikoff JT. Toxicology and immunotoxicology of mercury: a comparative review in fish and humans. *J Toxicol Environ Health* 2001; 4: 161–205.
75. Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Mercury exposure and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2010; 40: 186-215.
76. Baum CR. Treatment of mercury intoxication. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 265-268.

77. Kerper, LE, Ballatori, N, Clarkson, TW. Methylmercury transport across the blood– brain barrier by an amino acid carrier. *Am. J. Physiol* 1992; 262: 761–765.
78. Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;198: 209-230.
79. Erkek N, Senel S, Sarac A, Ertan U, Karacan CD. Being alive after a severe inorganic mercury intoxication. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 625-628.
80. Tezer H, Erkoçoğlu M, Kara A et al. Household poisoning cases from mercury brought from school. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 397-400.
81. Dórea JG. Exposure to mercury during the first six months via human milk and vaccines: modifying risk factors. *Am J Perinatol.* 2007; 24: 387-400.
82. T.C Sağlık Bakanlığı RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri, Ankara 2007: 185-188.
83. Murata K, Dakeishi M, Shimada M, Satoh H. Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development: messages from the newborn. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213: 187-202.
84. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood M. Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics* 1974; 54: 587–595.
85. Grandjean P, Weihe P, White RF. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417–428.
86. Counter SA, Buchanan LH, Laurell G, Ortega F. Blood mercury and auditory neuro-sensory responses in children and adults in the Nambija gold mining area of Ecuador. *Neurotoxicology* 1998; 19: 185–196.

87. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008; 121: 208-214.
88. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 360: 1737-1741.
89. Vimy MJ, Hooper DE, King WW, Lorscheider FL. Mercury from maternal “silver” tooth fillings in sheep and human breast milk. A source of neonatal exposure. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 143-152.
90. NewYork State Department of Health. Understanding Mercury Exposure Levels Available at: http://www.health.ny.gov/environmental/chemicals/hsees/mercury/mercury_exposure_levels.htm (Accessed 14.04.2013)
91. Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ Res* 2002; 90: 185-189.
92. Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 209-230.
93. Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş, Korkmaz A. Yenidoğan bakımında Hacettepe Uygulamaları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2009: 111-120.
94. Joint Food and Agriculture Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives (JECFA). 73rd meeting; Geneva; June 8–17, 2010. Available at: www.who.int/foodsafety/publications/chem/summary73.pdf. Accessed 19.4, 2013
95. ASTDR. Toxicological profile for mercury: update. Atlanta, GA: ASTDR. Available at: www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf. Accessed 19.4.2013
96. World Health Organization. Joint FAO/WHO expert committee on food additives: 61st Meeting, Rome, 10 –19 June. Available at: <ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf> Accessed 10.04.2013

97. US Environmental Protection Agency. Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-92-6). Available at: www.epa.gov/iris/subst/0073.htm. Accessed 10.04.2013
98. King E, Shih G, Ratnapradipa D, Quilliam DN, Morton J, Magee SR. Mercury, lead, and cadmium in umbilical cord blood. *J Environ Health* 2013; 75: 38-43.
99. Fabres J, Wehrli G, Marques MB, et al. Estimating blood needs for very-low-birth-weight infants. *Transfusion* 200; 46: 1915-1920.
100. Bearer CF, O'Riordan MA, Powers R. Lead exposure from blood transfusion to premature infants. *J Pediatr* 2000; 137: 549-554.
101. Elabiad MT, Hook RE. Mercury content of blood transfusions for infants with extremely low birth weight. *Pediatrics* 2011; 128: 331-334.
102. Elabiad MT, Hook RE. Lead Content of Blood Transfusions for Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol* 2013. [E pub ahead of print]
103. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 129: 680-687.
104. Bell EF. When to transfuse preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 469-473.
105. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DK, Stevenson DK. 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.
106. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull* 2003;68:167-82

107. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 511-533.
108. Berglund M, Lind B, Björnberg KA, Palm B, Einarsson O, Vahter M. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environ Health* 2005; 4: 1-11.
109. Coeurdassier M, Fritsch C, Faivre B, Crini N, Scheifler R. Partitioning of Cd and Pb in the blood of European blackbirds (*Turdus merula*) from a smelter contaminated site and use for biomonitoring. *Chemosphere* 2012; 87: 1368-1373.
110. Angle CR, McIntire MS. Red cell lead, whole blood lead, and red cell enzymes. *Environ Health Perspect* 1974; 7: 133-137.
111. Özmert E, Yurdakök K, Laleli Y. Ankara’da ilkokul çocuklarında kan kurşun düzeyi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 20-23.
112. Kısmet E, Karataş M, Demirkaya E ve arkadaşları. Ankara’da farklı bölgelerde yaşayan değişik yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46: 33 - 37.
113. Kirel B, Akşit MA, Bulut H. Blood lead levels of maternal-cord pairs, children and adults who live in a central urban area in Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 125-131.
114. Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasinghwardena C, et al. Effect of breast milk lead on infant blood lead levels at 1 month of age. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1381-1385.
115. King E, Shih G, Ratnapradipa D, Quilliam DN, Morton J, Magee SR. Mercury, lead, and cadmium in umbilical cord blood. *J Environ Health* 2013; 75: 38-43.

116. Yapici G, Can G, Kiziler AR, Aydemir B, Timur IH, Kaypmaz A. Lead and cadmium exposure in children living around a coal-mining area in Yatağan, Turkey. *Toxicol Ind Health* 2006; 22: 357-362.
117. CDC. CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention recommendations in "Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention." Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available at http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/cdc_response_lead_exposure_recs.pdf. accessed at:21.04.2013
118. Stajich GV, Lopez GP, Harry SW, Sexson WR. Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants. *J Pediatr* 2000; 136: 679–681.
119. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr* 1989; 115: 646-651.
120. Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H. Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2010; 73: 1-6.
121. Grandjean P, Weihe P, Jørgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Viderø T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 1992; 47: 185-195.
122. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention 2005. Available at: http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-excellence-in-environmental-health-tracking/Third_Report.pdf. Accessed: 24.04.2013
123. Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5744-5749.

124. Lederman S, Jones R, Caldwell K et al. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116: 1085–1091.
125. Jedrychowski W, Jankowski J, Flak E et al Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psychomotor function in one-year-old infants: Epidemiologic cohort study in Poland. *Annals of Epidemiology* 2006; 16: 439–447.
126. Aydin H, Dilek MK, Aydin K. Trends in Fish and Fishery Products Consumption in Turkey *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 2011; 11: 499-506.
127. Taymaz K, Yiğit V, Ozbal H, Ceritoglu A, Muftugil N. Heavy metal concentrations in water, sediment and fish from Izmit Bay, Turkey. *Int J Environ Anal Chem* 1984; 16: 253-265.
128. Yilmaz H, Tutkun E, Demiralp KO, Yilmaz FM, Aliyev V, Soylemezoglu T. Exposure to mercury among dental health workers in Turkey: Correlation with amalgam work and own fillings. *Toxicol Ind Health* 2013. [E pub ahead of print]
129. 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; 50: 110-116.