

Prematüre anemisi

Aylin Tarcan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Doçenti

SUMMARY: Tarcan A. (Department of Pediatrics, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Anemia of prematurity. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53: 298-304.

Anemia of prematurity is common in very low birth weight premature infants. Treatment of this disorder includes red blood cell transfusions. Recombinant erythropoietin treatment failed to decrease transfusions in the first few weeks of life; anemia in this period of life may be related to the frequent blood withdrawals. Donor reduction programs, safe transfusion methods, and restrictive transfusion protocols have decreased the infectious complications of transfusions. Long-term neurodevelopmental outcomes in newborns with asymptomatic anemia are also controversial. Therefore, more restrictive transfusion guidelines should be used during this period. Preventing or limiting blood loss by phlebotomies should be the first goal. Iron deficiency anemia in these babies is common in the infancy period; therefore, periodic screening until 18 months of age is required.

Key words: anemia of prematurity, erythropoietin, transfusion.

ÖZET: Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler için prematüre anemisi ciddi ve tedavi gerektiren bir sorundur. Rekombinan eritropoetin tedavisi hemoglobini 5-7 gün sonra yükselttiği için, erken flebotomi kayıplarına bağlı anemide transfüzyonları azaltmaz. Daha geç dönemdeki transfüzyonları da azalttığı ancak engellemediği görülmüştür. Donör azaltma programları, uygun tarama yöntemleri, kısıtlı transfüzyon uygulamalarının yaygın kullanılması ile transfüzyon ilişkili enfeksiyon oranları düşmüştür. Asemptomatik aneminin uzun dönem nörogelişimsel sonuçları ise bilinmemektedir; bu nedenle sonuçlar belirlenene kadar daha da kısıtlı transfüzyon politikaları gerekli değildir. İncelemeler için kan alınmasını engelleyen ya da azaltan sistemlerin yaygınlaştırılması ilk hedeftir. Prematüre bebeklerde bebeklik çağında demir eksikliği anemisi siktir, 18 aya kadar yakın izlenmesi ve tedavisi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: prematüre anemisi, eritropoetin, transfüzyon.

Prematüre anemisi normokrom, normositer, düşük eritropoetin (EPO) düzeyi ve düşük retikülosit yüzdeleri ile giden bir anemidir. Prematüre bebeklerde hemoglobin 4-8 hafta arasında 7-8 gr/dl'ye kadar düşer, genellikle altı ayda düzelir¹. Özellikle 1000 gr'ın altında doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenen prematüre bebeklerde daha erken ortaya çıkan ve tekrarlayan eritrosit transfüzyonları ile tedavi edilmesi gereken bir sorundur. Prematüre anemisi patofizyolojisinde fetal etkiler, fizyolojik ve fizyolojik olmayan faktörlerden söz edilebilir.

Fetal etkiler: Eritropoetin bir glikoprotein hormondur ve plasentadan geçemez. Fetus

kendi için gerekli EPO üretir, bu üretim gebelik haftası arttıkça artar. Fetal EPO fetusta eritropoetin uyarılmasında etkilidir; intrauterin dönemde de eritrositlerdeki düşme endojen fetal EPO salınımını uyarır. Gebeliğin son üç ayında EPO üretimi karaciğerden böbreklere geçer. Karaciğerin hipoksi sensörü böbreğe göre daha az duyarlıdır. Prematüre bebeklerde böbreğe geçiş tamamlanmadığı için anemi ve anemi ilişkili hipoksiye eritropoetin yanıtı daha künt olur¹.

Fizyolojik etkiler: Prematüre bebekler zamanında doğan bebeklere göre daha düşük hemoglobin düzeyi ile doğarlar ve gebelik haftası küçüldükçe eritrosit sayısı daha da azalır². Prematüre

bebelerde eritrosit ömrü de zamanında doğan bebeklere ve erişkinlere göre daha kısadır. Prematüre bebeklerde 35-50 gün, zamanında doğan bebeklerde 60-80 gün, erişkinde yaklaşık 120 gündür. Doğumdan sonra oksijen basıncının yükselmesi de eritropoezi baskılar. Bebeklerin postnatal dönemde hızlı büyümesi ve görece düşük EPO düzeyleri de prematüre anemisinde diğer fizyolojik etkilerdir¹.

Fizyolojik olmayan etkiler: Yoğun bakım ünitelerinde izlenen bu bebeklerde laboratuvar incelemeleri için alınan kan örnekleri aneminin daha erken ve şiddetli olmasında en önemli etkendir. Bu bebeklerde örnekleme için çok az kan bile alınsa kan hacmine oranlandığında çok fazla kan alınmış olur. Yetersiz protein, kalori ve vitamin alımı da anemiyi şiddetlendirir. Kanama, enfeksiyon ve sepsis gibi sorunlar da hem eritrosit kaybına hem de eritropoezin baskılanmasına neden olur¹.

Bulgular: Prematüre anemisinde taşikardi, takipne, apne, bradikardi, kilo alımında azalma, oksijen gereksiniminde artma, aktivitede azalma, solukluk, serum laktat artışı, ödem gibi bulgular saptanabileceği gibi hiç bulgu da olmayabilir¹. Tüm bunların sonucunda yatış süresi uzayabilir, beslenme ve transfüzyon için kateterizasyon gerekebilir ve enfeksiyonlar artabilir.

Eritropoetin tedavisi

Eritropoetin kanda oksijen basıncının ve çözülmüş halde bulunan oksijenin azalması ile esas olarak böbrek korteksi interstisiyal hücrelerinden salınan bir hormondur. En önemli işlevi doku oksijenlenmesini sağlamak için eritrosit yapımını uyarmaktır. 1987'den sonra rekombinan EPO (rEPO) transfüzyonları engelleyeceği öngörüsü ile pek çok randomize kontrollü çalışmada kullanılmıştır. Prematüre bebeklere rEPO verilmesinden sonra 96 saat içinde retikülositoz görülür, hemoglobinin 5-7 günde yükselmeye başlar. Subkutan kullanımı daha etkilidir, intravenöz kullanımı ile idrarla kaybedildiği gösterilmiştir³. rEPO tedavisi ile hemoglobinin günler sonra yükseldiği için, erken flebotomi kayıplarına bağlı anemide transfüzyonları azaltmaz. Daha geç dönemdeki transfüzyonları ise azalttığı, ancak engellemediği görülmüştür⁴.

Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde çalışmalar erken rEPO tedavisi (<8 gün) ve geç rEPO tedavisi

(>8 gün) olarak ayrı ayrı incelenmiştir. Erken rEPO tedavisi sonuçlarını değerlendiren 23 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde (2074 prematür bebek) bu araştırmaların 16'sında (1825 bebek) rEPO tedavisi bir ya da daha fazla transfüzyon yapılma riskini anlamlı azaltmış, olasılık oranı (OO) 0.80 (95% CI 0.75, 0.86) bulunmuştur. rEPO tedavisinin mortalite, sepsis, intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), hipertansiyon, hastanede yatış süresi ve uzun süreli nörogelişimsel sonuçları değiştirmedeği gösterilmiştir. Ancak erken rEPO tedavisinin Evre 3 ve üzeri prematüre retinopatisi (ROP) görülme riskinin arttırdığı gösterilmiştir, [OO; 1.71 (95% 1.15, 2.54)]. Evresi bakılmaksızın ROP riskini de gene anlamlı arttırmaktadır. Bu grup bebeğin aynı zamanda yüksek doz demir tedavisi aldığı göz önüne alınarak sonucun EPO tedavisi ile bağlantılı olmayabileceği, erken başlanan yüksek doz demirin etkisi olabileceği de düşünülmüştür. Neden ne olursa olsun bu meta-analiz sonucunda erken rEPO kullanımı önerilmemektedir⁵.

Geç rEPO tedavisinin sonuçlarını değerlendiren 28 araştırmanın (1302 prematür bebek) meta-analizinde rEPO tedavisi ile bir ya da daha fazla transfüzyon riskinin anlamlı azaldığı gösterilmiştir; OO 0.66 (95% CI 0.59-0.74). EPO eritrosit transfüzyon sayısını azaltmaktadır (95% CI -0.97-0.59). Aynı şekilde geç rEPO tedavisinin ROP, mortalite, sepsis, İVK, PVL, NEK, BPD, hipertansiyon, hastane yatış süresi, ya da uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar üzerine etkisi gösterilememiştir⁶.

Erken ve geç tedavinin karşılaştırıldığı iki çalışma ve 262 yenidoğanın meta-analizinde, erken rEPO tedavisinin geç tedaviye göre transfüzyon sayısını ve hacmini azaltmadığı gösterilmiştir. Tedavi zamanının donör sayısına etkisi ile ilgili yeterli veri sağlanamamış, ancak erken tedavi ile ROP'un fazla görüldüğü gözlenmiştir⁷. ROP için risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada ise, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde (DA < 1500gr) altı hafta EPO kullanımı, gebelik haftası ve doğum ağırlığından sonra üçüncü anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur⁸.

Eritropoetin tedavisinin ROP dışında da yan etkileri bildirilmiştir. EPO'nun neovas-

külarizasyon ve tümör progresyonu etkisi bilinmektedir. Prematüre anemisi nedeni ile rEPO kullanılan hastalarda infantil hemanjiomların oluştuğu ya da büyümesinin hızlandığı bildirilmiştir^{9,10}.

Son yıllarda kombine tedavilerin etkinliği araştırılmıştır. Doğum ağırlığı 800 gr'ın altında olan 21 rEPO, 19 kontrol grubunda olmak üzere 40 bebeğin vitamin B₁₂ (3 µg/kg/gün IV ya da 21 µg/kg gün [SC]), folik asit (100 µg/kg/gün oral), demir (1.5 mg/kg/gün IV ya da 9 mg/kg/gün oral), vitamin E (5 mg/gün oral), EPO (300 U/kg/gün IV ya da 700 U/kg/3 kez Sc) kombine tedavi edildiği araştırmada rEPO grubundaki bebeklerin %62'sinin, kontrol grubundaki bebeklerin ise %95'inin transfüzyon gereksiniminin olduğu gösterilmiştir ($p = 0.013$). Ortalama transfüzyon sayıları ise rEPO grubunda iki iken kontrol grubunda 4.5 bulunmuştur. Bu çalışmada örnekleme için alınan kan miktarı düşüktür, bebek başına ortalama 35 ml/kg'dır. Bu çalışma bize flebotomi kayıpları azaltılabildiği zaman ilk haftada başlanan kombine tedavinin etkili olabileceğini göstermektedir¹¹. Bir başka çalışmada günlük protein alımının 3.5-3.6 gr/kg ile 1.8-1.9 gr/kg olduğu iki ÇDDA prematüre bebek grubu karşılaştırıldığında, yüksek protein alan grupta hemoglobin düzeyindeki düşüşünün 1.0-1.5 gr/dl azaltılabildiği gösterilmiştir¹².

Bu konudaki bir gelişme de uzun etkili EPO türevi olan darbepoetin alfa'dır. 2001 yılında ABD'de kullanım onayı almış, yenidoğanlarda farmakokinetik çalışmaları yapılmış, çocuklara göre yarılanma ömrünün daha kısa, dağılım hacminin daha büyük, klerensinin daha hızlı olduğu bulunmuştur¹³. Henüz darbepoetin alfa ile yapılmış yeterli klinik çalışma yoktur. Uzun etkili EPO mimetikler de, örneğin "continuous erythropoiesis receptor agonist" ilişkili çalışmalar yenidoğanlarda devam etmektedir.

Sonuç olarak, EPO verilen prematüre bebeklerde transfüzyon miktarının azaldığı, hiç transfüzyon almayan bebek sayısının da arttığı gösterilmiştir. Ancak güvenilirliği, tedavi başlama zamanı, dozu, verilme yolu, tedavi süresi konusunda çalışmalar sürmektedir. Maliyet ve fayda oranı açık değildir. Örnekleme için kan alımını azaltan yöntemler yaygınlık kazanmadan rEPO tedavisinin transfüzyonları ortadan kaldırmayacağı görülmüştür. Bu nedenle şimdilik prematüre anemisinde kullanımı standart bir tedavi olarak kabul edilemez.

Eritropoetin çalışmaları sonrası rEPO verilmeyen grupta da kısıtlı transfüzyon uygulamaları ile transfüzyon sayısının hastanede yatış süresince ortalama ondan dörde düştüğü görülmüştür¹⁴. EPO ile yapılan randomize çalışmaların belki de en önemli sonucu kısıtlı transfüzyon politikalarının transfüzyon hacmi ve sayısını azaltmasıdır.

Eritrosit transfüzyonu

Son yirmi yılda kısıtlı transfüzyon politikaları ile YYBÜ'de ÇDDA bebeklere verilen transfüzyon sayısının azaldığı, yine de istatistiklere göre <1000 gr bebeklerin %50'sine ilk iki haftada, %80'sine de hastanede yatışları süresince en az bir kez transfüzyon yapıldığı hesaplanmıştır¹⁵.

Kısıtlı transfüzyon protokolleri: Her kliniğin farklı transfüzyon uygulaması olmasına karşın hematokrit düzeyi; ciddi kardiyopulmoner hastalık için >%35-40, orta düzey kardiyopulmoner hastalık için >%30-35, ciddi cerrahi girişim için >%30-35, klinik bulguları olmayan anemi için >%20-25 tutulmalıdır.

Ciddi kardiyopulmoner hastalık, bebeğin %35'in üzerinde oksijen alması ve ortalama hava yolu basıncının >8 cmH₂O olduğu mekanik ventilasyon ya da CPAP yapılıyor olması olarak tanımlanır.

Sadece alınan kanı yerine koymak için ya da hemoglobin düzeyi yükseltmek için transfüzyon yapılmamalıdır. Transfüzyonlar haftalık hemoglobin ve retikülosit sayımı rehberliğinde de yapılabilir. Örneğin çok kan alınmayan ve büyüyen bir bebekte, hemoglobin <9.0 gr/dl ve retikülosit sayısı >75.0-100 10⁹/L ise, hemoglobin düzeyinin kısa süre içinde yükseleceği düşünülebilir; bu durumda transfüzyon gereksizdir ve kemik iliğini daha da baskılar¹⁶.

Güvenli transfüzyon: Genellikle bütün kan bankaları riskli vericileri ayırabilmek için bazı kişisel bilgileri yüz yüze anketlerle sorgulamaktadır. Verici olarak kabul edilen bireyden alınan kan örneğinde HIV, hepatit B, hepatit C, human T-lenfotrofik virüs, sifiliz ve "West Nile" virüsü taranmalıdır. Viral tarama sonrasında kan alımı sırasında lökositlerin filtre edilmesi de sadece CMV değil, Epstein-Barr virus, retrovirus, Yersinia enterocolitica gibi lökosit ilişkili diğer hastalıkların da

geçişini engelleyebilmektedir. Akralardan kan alındığında, ya da bebek in-utero transfüzyon aldı ise graft versus host hastalığını azaltmak için kanın ışınlanması gereklidir¹⁷.

Donör sayısını azaltmak: Eritrositlerin uzun süreli saklanması için kullanılan preservatif solüsyon 1993 yılında sitrat, fosfat, dekstroz ve adenin'den adenin-salin'e (AS) değiştirildi. Koruyucu ve antikoagulan olarak AS kullanılan kanlar küçük paketler halinde 35-42 gün güvenle saklanıp kullanılabilir¹⁷. Bu gelişme donör sayısının azaltılmasına olanak verdi. Ancak hâlâ kan değişimi ya da büyük miktarda transfüzyonlar için beş günlükten az taze kan kullanmak gereklidir. Donör sayısını azaltmak için bir yol da tüm taramaları yapılmış gönüllü bir vericiyi hazır tutmak ve gereği durumunda çağırıp gereken miktarda eritrositi küçük torbalarda hazırlamaktır.

Transfüzyonlar ve ROP: Birçok çalışmada transfüzyonların da ROP için risk faktörü olduğu bildirilmiştir¹⁸⁻²⁰. Buna karşı olarak geniş bir hasta grubunda transfüzyonların kilo alımı, apne ve ventilatör/oksijen ihtiyacını değiştirmedeği, ancak BPD, NEK olasılığını ve diüretik kullanımını artırdığı ($p < 0.05$), sepsis ve ROP sıklığını ise değiştirmedeği bildirilmiştir²¹.

Transfüzyonlar ve ferritin: Prematüre bebeklerde $>350 \mu\text{g/L}$ ferritin düzeyleri sıktır. En önemli nedenleri tekrarlayan transfüzyonlar ve enflamasyondur. Bu bebeklerde rutin suplementasyon önerilmez. Ancak taburcu olurken depo demiri yüksek bile olsa bebeklerin %25'inde demir eksikliği gelişebilmektedir²²⁻²³.

Kısıtlı transfüzyon uygulamalarının nörolojik sonuçları

Bifano ve arkadaşlarının çalışmasında²⁴ doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan 50 bebeği hematokrit düzeyleri düşük ($< \%30$) ve yüksek ($> \%32$) olacak şekilde randomize edildiğinde postnatal 36. haftada hematokrit düzeyleri anlamlı farklı iken, hastanede yattıkları sürede, büyüme, morbidite ve mortalite farklı olmadığı 12 ay izlem sonucunda baş çevresi ve vücut ağırlıklarının benzer olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar hematokrit düzeyini %32 üzerinde tutmanın ek maliyet getirdiği, uzun dönemde de işe yaramadığını göstermiştir (Tablo I).

Bell ve arkadaşları²⁵ ise doğum ağırlığı 1300 gr'ın altında olan 100 bebekte kısıtlı ve liberal transfüzyon uygulamalarını karşılaştırdıklarında kısıtlı transfüzyon alan grupta daha fazla apne atağı, intraparakimal beyin kanaması ve periventriküler kanama göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları kraniyal ultrasonografik inceleme zamanlarının geç olması ve iki grupta ortalama ultrasonografik inceleme yapılma zamanının farklı olması nedeni ile güvenilir bulunmamıştır (Tablo I).

Bu konuda yapılmış en büyük hasta grubunu içeren, en kapsamlı çalışma Kirpalani ve arkadaşlarının²⁶ çalışmasıdır. Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan 451 bebek düşük ve yüksek hemoglobin gruplarına ayrılmış, yatışları süresince önemli kraniyal ultrasonografi bulgusu benzer iken 16-22 ay izlem sonucunda da ölüm ya da ciddi nörogelişimsel sorun oranları farklı bulunmamıştır (Tablo I).

Son yıllarda kan bankacılığının gelişmesi ile transfüzyonla ilişkili infeksiyonlar çok düşük oranlara inmiştir. Bu nedenle özellikle uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açıklığa kavuşana kadar daha da kısıtlı transfüzyon protokolleri gerekli değildir. Öncelikle açıklığa kavuşturulması gereken konu kısıtlı transfüzyon politikalarının uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarıdır.

Kısıtlı transfüzyon uygulamaları, transfüzyon uygulamalarına bir standart getirmiş olsa da asıl ulaşılması gereken nokta doku oksijen gereksiniminin karşılanmadığı hemoglobin düzeyini gösterebilecek bir "gösterge" belirlemektir.

Transfüzyonların önlenmesi

Transfüzyonların önlenmesi asıl olarak flebotomi kayıplarını azaltılması ile mümkün olabilir. Mikro-örnekleme yöntemlerinin yaygınlaştırılması gereklidir, yapılamıyorsa YYBÜ'de alınan kanlarının çalışılması için laboratuvar içinde özel bir bölüm oluşturmak geçici bir çözüm olabilir. Bebekleri ve onlardan nasıl ne kadar kan alınabildiğini bilen bir ekibin duyarlılıkla çalışması laboratuvar kayıplarını daha kalıcı sistemler kurulana kadar azaltabilir. Önerilebilecek diğer çözümler ise, bebek doğduktan sonra alınması gereken, kan grubu, kültürler ve benzeri incelemeler için göbek kordon kanı kullanmak; santral kateterleri

Tablo I. Kısıtlı transfüzyon uygulamalarının nörogeleimsel sonuçlara etkisi.

	Düşük hematokrit	Yüksek hematokrit
Bifano ve ark. ²⁴	22	21
İntraventricüler kanama (n)	0	1 (%4.8)
Herhangi bir nörolojik sorun ya da büyüme geriliği (n, %)	12 (%54.5)	10 (%47.6)
Bell ve ark. ²⁵	28	24
İntraventricüler kanama (n, %)	5 (%17.9)	8 (%33.3)
Periventricüler lökomalazi (n, %)	4 (%14.3)	0
PINT çalışması ²⁶	223	228
Kranial ultrasonografide anormallik (n, %)	22 (%9.9)	30 (%13.1)
18-22 ay arası ölüm ya da nörolojik sorun	94 (%42.2)	82 (%36.0)

PINT "Prematur Infants in Need of Transfusion"

olabildiğince erken çıkarmak; inceleme isterken dikkatli olmak; flebotomi kayıplarını izlem formlarına titizlikle kaydetmek olabilir. Bir araştırmaya göre alınan kanlar da genellikle laboratuvarın gereksiniminden %20 daha fazla, bu nedenle net çizilmiş tüpler kullanılması da etkili bir yöntem gibi görünmektedir²⁷. Ayrıca transkütan hemoglobin, oksijen satürasyonu, parsiyel oksijen ve karbondioksit basınç-ölçerlerinin yaygın kullanılması önerilmektedir. Ancak kan almadan inceleme bugün için ulaşılabilecek ilk hedef noktadır, bu amaçla göbek kateterine iliştirilmiş yatak başı analiz cihazlarının pratikte kullanımı üzerinde çalışılmaktadır.

Erken demir tedavisi

Rekombinan EPO ile tedavi edilen hastalarda parenteral demir tedavisinin eritropoezi uyardığı gösterilmiştir²⁸. rEPO vermeden sadece demir tedavisinin eritropoz üzerine etkisini araştıran tek çalışmada ise, demir tedavisi alan grupta tedavinin yedinci ve 28. gününde hemoglobin ve retikülosit farklı bulunmamasına rağmen, demir verilen grupta EPO ve hemoglobin arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur²⁹. İkinci haftada başlanan demir tedavisinin, dördüncü haftada başlanan tedavi ile karşılaştırıldığında erken demir tedavisi alan grubun daha az transfüzyona gereksinimi olduğu da gösterilmiştir³⁰.

Kısıtlı transfüzyon uygulamaları prematüre bebeklerde daha erken ve daha yüksek dozlarda demir eklenmesini gerekli kılmıştır. Ayrıca bu bebeklerin suda çözünen vitamin depoları da düşüktür. Bu nedenle taburcu olurken patolojik anemiyi engellemek için vitamin B₁₂ ve folik asit de tedaviye eklenmelidir. Amerikan Pediatri

Akademisi postnatal dördüncü haftadan itibaren 2-3 mg/kg elemental demir başlanmasını önermektedir³¹.

Ototransfüzyon

Otolog transfüzyon doğum sırasında göbek kordonundan alınan kanın saklanması ve gerektiğinde bebeğe verilmesidir. Son 20 yıldır örnekleme için alınan kan miktarlarının ve eritrosit transfüzyonlarının azalması, otolog plasental kan hazırlanma, depolama ve saklama koşullarının daha iyi olması nedeni ile tek kaynak olarak yeterli olup olamayacağı araştırılmaktadır. Ancak özellikle ÇDDA bebeklerden küçük hacimler toplanabilmesi (10-30 ml/kg), girişimin zorluğu, bakteriyel kontaminasyon, pıhtılaşma ve hemoliz riski engelleyici faktörlerdir. Bu konuyu araştıran bir çalışmada otolog toplanabilen kanın, transfüzyonların ancak %50'sine yettiği gösterilmiştir³².

Göbek kordonunun geç klemplenmesi

1970'li yıllarda kord klemplenmesinin 2-3 dakika geciktirilmesi ve yenidoğana etkileri araştırılmış, geç klemplenmenin intraventricüler kanama insidansını ve geç bebeklikte demir eksikliğini azalttığı gösterilmiştir ancak bebeklerin hemen resüsite edilememesi ve polisitemi riski nedeni ile bu konuya ilgi kaybolmuştur³³. Son yıllarda göbek bağlanmasının 2-3 dakikaya göre 30-45 saniye geciktirilmesinin benzer, hatta daha iyi sonuçlar verebildiği bildirilmiştir. Hemen resüsitasyon gerektiren durumlarda kordonun bebeğe doğru on saniye sağılması da test edilmiş ve etkili bulunmuştur³⁴. Göbek klemplenmesinin 30-45 saniye geciktirilmesinin kök hücreler üzerine etkilerini araştırdığımız

henüz yayınlanmamış bir çalışmamızda ilk hafta hemoglobin düzeylerine geç klemlenmenin etkisi anlamlı olduğu, ancak bu çalışma grubunda transfüzyon sayısı ve hacminin değişmediği bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreviews* 2008; 9: e520-e525.
- Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics* 2009; 123: e333-e337.
- Langer J, Obladen M, Dame C. Urinary loss of erythropoietin after intravenous versus subcutaneous epoetin-beta in preterm infants. *J Pediatr* 2008; 152: 728-730.
- Widness JA. Treatment and prevention of neonatal anemia. *Neoreviews* 2008; 9: e526-e533.
- Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004863.
- Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004868.
- Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004865.
- Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)* 2009; 23: 25-30.
- Zaffanello M, Franchini M, Rugolotto S. Recombinant human erythropoietin might induce strawberry haemangiomas in very-low-birthweight preterm infants. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1353-1354.
- Leung SP. Multiple strawberry haemangiomas-side effect of rhuEpo? *Acta Paediatr* 2000; 89: 890.
- Haiden N, Schwindt J, Cardona F, et al. Effects of a combined therapy of erythropoietin, iron, folate, and vitamin B₁₂ on the transfusion requirements of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 118: 2004-2013.
- Dall'Agnola A, Beghini L. Post-discharge supplementation of vitamins and minerals for preterm neonates. *Early Hum Dev* 2009; 85(Suppl): S27-S29.
- Warwood TL, Ohls RK, Lambert DK, et al. Intravenous administration of darbepoetin to NICU patients. *J Perinatol* 2006; 26: 296-300.
- Widness J, Seward V, Kromer I, et al. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996; 129: 680-687.
- Bifano E, Curran T. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit: current trends and future prospects. *Clin Perinatol* 1995; 22: 657-669.
- Strauss RG. How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. *Transfusion* 2008; 48: 209-217.
- Bell EF. When to transfuse preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F469-F473.
- Akkoyun I, Oto S, Yılmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 449-453.
- Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 833-836.
- Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion, iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 465-470.
- Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr* 2009; 155: 331-337.
- Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009; 36: 27-42.
- Yapakçi E, Ecevit A, Gökmen Z, Tarcan A, Ozbek N. Erythrocyte transfusions and serum prohepcidin levels in premature newborns with anemia of prematurity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 840-842.
- Bifano EM, Bode MM, D'Eugenio DB. Prospective randomized trial of high vs. low hematocrit in Extremely Low Birth Weight (ELBW) infants: one year growth and neurodevelopmental outcome. *Pediatr Res* 2002; 51: 325A.
- Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1685-1691.
- Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 149: 301-307.
- Lin J, Strauss R, Kulhavy J, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 2000; 106: E19.
- Pollak A, Hayde M, Hayn M, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. *Pediatrics* 2001; 107: 78-85.
- Tiker F, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Early enteral iron supplementation in very low birth weight infants. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 14-19.
- Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, et al. The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol* 2007; 24: 95-100.

31. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Nutritional needs of preterm neonates. In: Gilstrap LC, Lemons JA (eds). *Guidelines for Perinatal Care* (5th ed). Washington, DC: American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002: 232–233.
32. 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.
33. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003248.
34. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, et al. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F14–F19.