



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**TERM İNFANTLARDA PLASENTAL TRANSFÜZYONUN
HEMODİNAMİK ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet TEKİN

Ankara, 2017



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**TERM İNFANTLARDA PLASENTAL TRANSFÜZYONUN
HEMODİNAMİK ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet TEKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zeynel GÖKMEN

Ankara, 2017

Bu tez çalışması KA16/09 proje kodu ile Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Pediatri asistanlığımın zor dönemlerinde bana kucak açan başta Prof. Dr. Sıdıka Esra Baskın olmak üzere tüm Başkent Üniversitesi pediatri ailesine, iyi hekim olabilmek için öncelikle iyi bir insan olmak gerektiğini öğreten ve her zaman desteğini hissettiğim Doç. Dr. Zeynel Gökmen'e, tezimin her safhasında çokça emeği olan Uzm. Dr. Mahmut Gökdemir'e, tez boyunca bizlerden yardımını esirgemeyen kadın doğum ekibine, eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma ve asistanlığım süresince en büyük desteğim ve gücüm olan eşim ve oğullarıma sonsuz teşekkürler.



ÖZET

Tekin M, Term infantlarda plasental transfüzyonun hemodinamik etkileri. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2016.

Doğum sonrası göbek bağıının bağlanmasında en uygun zamanlama ile ilgili öneriler ilk çağlardan itibaren farklılıklar göstermiştir. Erken kord klempleme (EKK) işlemi modern tıpta doğumun üçüncü evresinin yönetiminde bir rutin haline gelmiştir ancak bu durumun fizyolojik bir temelini olmadığı düşünülmektedir. EKK hızlı resüsitasyona olanak sağlarken plasental transfüzyon yöntemleri de özellikle prematüre bebeklerde morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek olumlu hemodinamik katkılar sağlamaktadır. Yenidoğanlarda kardiyak output ve damar akımlarının değerlendirilmesinde Doppler ultrason güvenilir bir yöntemdir. Ancak özellikle doğum sonrası erken adaptasyon döneminde fetal yolaklar açık olduğundan geleneksel yöntemlerle hemodinamik değerlendirme yapabilmek mümkün gözükmemektedir. Üst gövde venöz sisteminin drenajını (%80'i beyin kaynaklı) sağlayan superior vena cava (SVC) akımının ölçümü serebral perfüzyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fetal şantlardan etkilenmemesi doğum sonrası erken adaptasyon döneminde kullanımını değerli kılmaktadır. Bu çalışmada plasental transfüzyon yöntemlerinden olan umbilikal kord sıvazlamanın (UKS) term bebeklerin hemodinamisi üzerine olan etkilerini değerlendirdik. Çalışma grubumuz 150 term bebekten (74 erkek, 76 kız) oluştu. UKS işlemi göbek bağı klemplenmeden 20 cm'lik kısmın yaklaşık 10 cm/sn hızla en az 3 kez (3-5 kez) anneden bebeğe doğru sıvazlanması şeklinde uygulanırken, UKS uygulanmayacak grupta (EKK) klempleme işlemi doğumdan sonra ilk 10 saniye içerisinde yapıldı. SVC akımı ölçümleri ile ilgili görüntüler doğum sonrası ilk 6 saat içerisinde randomizasyondan bilgisi olmayan deneyimli bir çocuk kardiyoloğu tarafından kayıt altına alındı ve daha sonra yapılan ölçümler de bu görüntüler üzerinden aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların maternal ve neonatal demografik özellikleri benzerdi. SVC akımı UKS grubunda $132,47 \pm 37,04$ ml/kg/dk iken, EKK grubunda $126,62 \pm 34,35$ ml/kg/dk idi. Beklentimiz doğrultusunda çalışma grubunda SVC akımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek çıktı. Çalışmamıza katılan obstetrisyenlerin UKS konusundaki deneyimlerinin benzer düzeyde olmamasının istatistiksel anlamlılık açısından olumsuz etkide bulunmuş olabileceğini düşünüyoruz ve daha geniş popülasyonlu çalışmaların istatistiksel anlamlılık ortaya koyabileceğini öngörmekteyiz. Bununla birlikte prematüre bebeklerin aksine term

bebelerde plasental transfüzyon ile elde edilen kan hacmi artışı kompanze edilmiş olabilir ve serebral kan akımı otoregülasyonu ile birlikte SVC akımında anlamlı bir artış oluşması engellenmiş olabilir. Sonuç olarak bu çalışmamızla sağlıklı term bebeklerde ilk altı saat içerisindeki SVC akım normatif değerlerini ortaya koymuş ve plasental transfüzyon yöntemlerinin bu bebeklerin SVC akımında anlamlı düzeyde olmasa da yükselme sağladığını göstermiş olduk.

Anahtar kelimeler: Term, umbilikal kord sızazlama, superior vena cava



ABSTRACT

Tekin M, Hemodynamic effects of placental transfusion in term infants. Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, 2016.

Recommendations regarding the optimal timing of postnatal umbilical cord attachment have been different from the earliest ages. Immediately cord clamping (ICC) has become a routine in the management of the third phase of birth at modern medicine, but this is thought to be without a physiological basis. While ICC allows rapid resuscitation, placental transfusion methods provide positive hemodynamic contributions, especially in premature infants, which may reduce morbidity and mortality. Doppler ultrasound is a reliable method for evaluating cardiac output and vascular flow in newborns. However, it is not possible to perform haemodynamic evaluation by conventional methods because of open fetal pathways, especially during the early postnatal adaptation. Measurement of superior vena cava flow, which provides drainage of the upper body venous system (80% from the brain) is considered a good indicator of cerebral perfusion. It is not affected by fetal shunts and this characteristic makes it valuable to use during early postnatal adaptation period. In this study, we evaluated the effects of umbilical cord milking (UCM), which is a placental transfusion method, on hemodynamics of term babies. Our study group consisted of 150 term babies (74 males, 76 females). The UCM procedure was performed by milking from the mother to the baby at least 3 times (3-6 times) at a speed of about 10cm/sec at 20cm without clamping the umbilical cord, whereas the clamping in the non-UCM group (ICC) was performed within the first 10 seconds after birth. Images of SVC flow measurements were recorded by an experienced child cardiologist without randomization within the first 6 hours postpartum and then measurements were made by the same investigator over these images. Maternal and neonatal demographic characteristics of the patients in the study were similar. The SVC flow was $132,47 \pm 37,04$ ml/kg/min in the UCM group and $126,62 \pm 34,35$ ml/kg/min in the ICC group. Unsurprisingly SVC flow volume was higher in study group but not statistically significant. The experiences of the participating obstetricians were not at similar level about the UCM and this may have affected adversely about the statistical significance. We anticipate that studies with wider populations may change this situation. With this, contrary to premature infants, blood volume increase which obtained by placental transfusion may be compensated and a significant increase in SVC flow may be prevented together with the cerebral blood flow autoregulation. In conclusion, we have

revealed normative values of SVC flow volume in the first six hours in healthy term babies and we have shown that placental transfusion methods increase these infants SVC flow volume, but not to a significant extent.

Key words: Term, umbilical cord milking, superior vena cava



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Plasenta ve göbek kordonu	3
2.2 Fetal dolaşım	4
2.3 Doğum sonrası adaptasyon	6
2.4 Yenidoğan kardiyovasküler sistem değerlendirmesi	7
2.4.1 Kardiyak outputun düzenlenmesi ve belirleyici faktörler	7
2.4.2 Dolaşım yetmezliğinin değerlendirilmesi	10
2.5 Göbek kordonunun bağlanması	14
2.6 Göbek kordonu bağlanma zamanının neonatal etkileri	15
2.6.1 Kardiyovasküler ve hematolojik etkileri	15
2.6.2 Santral sinir sistemi ve diğer sistemler üzerine etkileri	17
2.7 Plasental transfüzyonun istenmeyen neonatal etkileri	18
2.8 Projenin amacı ve literatürdeki yeri	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19

3.1 Hasta populasyonu ve klinik protokol	19
3.2 Ekokardiyografik veri toplanması	20
3.3 SVC VTI ölçümü	21
3.4 SVC çap ölçümü	22
3.5 SVC akımının hesaplanması	22
3.6 İstatiksel analiz	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

DA: Duktus arteriozus

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

DV: Duktus venozus

EKK: Erken kord klempleme

FO: Foramen ovale

GKK: Geç kord klempleme

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

IUBG: İntrauterin büyüme geriliği

IVC: İnferior vena cava

IVH: İntraventriküler hemoraji

KDZ: Kapiller dolum zamanı

LVO: Sol ventrikül outputu

NIRS: Near infrared spektroskopi

PDA: Patent duktus arteriozus

PFO: Patent foramen ovale

rSO2: Bölgesel doku oksijenizasyonu

RVO: Sağ ventrikül outputu

SVC: Superior vena cava

UKS: Umbilikal kord sağma

VLBW: Çok düşük doğum ağırlıklı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Plasental dolaşım	4
Şekil 2.2 Fetal dolaşım	5
Şekil 2.3 PDA ve PFO'dan gelişen sol sağ şantın LVO ve RVO ölçümlerine etkisi	9
Şekil 2.4 Yenidoğanlarda ilk 3 gün boyunca gestasyonel ve doğum sonrası yaşa bağımlı 10. persentili gösteren ortalama kan basıncı değerleri.....	11
Şekil 3.1 SVC VTI ölçümü	21
Şekil 3.2 SVC minimum ve maximum çap ölçümleri	22
Şekil 4.1 SVC çap değerleri	27
Şekil 4.2 SVC VTI değerleri	28
Şekil 4.3 SVC akım değerleri	28

TABLULAR

Tablo 4.1 UKS yapılan ve yapılmayan bebeklerin demografik özellikleri	22
Tablo 4.2 Gruplara göre 1. ve 5. dk Apgar skorları, kord kanı parametreleri ve olası komplikasyonların değerlendirilmesi	23
Tablo 4.3 Maternal özellikler	23
Tablo 4.4 UKS yapılan ve yapılmayan grupta kardiyolojik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı değerler	24
Tablo 4.5 SVC VTI, SVC çap ve SVC akım düzeyleri	25
Tablo 4.6 UKS yapılan grupta SVC VTI, SVC çap ve SVC akım değerleri ile anne ve bebek değişkenleri arasındaki ilişki	27
Tablo 4.7 UKS yapılmayan grupta SVC VTI, SVC çap ve SVC akım değerleri ile anne ve bebek değişkenleri arasındaki ilişki	28

1. GİRİŞ

Doğum sonrası göbek bağının bağlanması en uygun zamanlama ile ilgili öneriler ilk çağlardan itibaren farklılıklar göstermiştir ve bu konu günümüzde de hala çokça araştırılan ve tartışılan bir konudur.

Yirminci yüzyılın ilk dekadlarına kadar gebe kadınların çoğu ebeler eşliğinde evde doğum yapmışlardır ve bu doğumlarda genel yaklaşım doğumdan bir süre geçtikten sonra ya da göbek bağındaki atım hissi bittikten sonra göbek bağını kesme şeklinde olmuştur. Kadın doğum ve yenidoğan bakımındaki gelişmelerle çoğu kadın hastane doğumlarına yönelmiştir ve 1960'larda postpartum hemorajileri azaltma ve plasental retansiyonu önleme amacı ile doğumun üçüncü evresinin aktif yönetimi pratiği geliştirilmiştir. Ancak sebebi tam olarak anlaşılammakla birlikte EKK işlemi doğumun üçüncü evresinin yönetiminde bir rutin haline gelmiştir. Resüsitasyonda geç kalma endişesi ile bebeği doğum odasında hazır bulunan pediatriste hızlıca teslim etme isteği bu duruma katkı sağlamış gibi görünmektedir. Buna rağmen bazı uzmanlar EKK'nin fizyolojik bir temelini olmadığını ve anne ile bebeğe faydasının gösterilemediğini savunmaktadır (10).

Yöntem olarak EKK pratikte yaygın olarak kullanılsa da doğum ile kord klemplenmesi arasındaki sürede bebeğe geçen kan hacmi olarak tanımlanan 'plasental transfüzyon' miktarını artırmak amacıyla uygulanan alternatif yöntemler de mevcuttur. Geç kord klemleme (GKK) ve UKS adı verilen bu yöntemlerin term ve preterm bebeklerdeki olumlu etkileri çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur (10).

Yenidoğanlarda kardiyak output ve damar akımlarının Doppler ultrason kullanılarak ölçümü iyi tanımlanmış ve sıkça kullanılan güvenilir bir yöntemdir (48-50). Sağ ventrikül outputu (RVO) ve sol ventrikül outputu (LVO) Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilebilir (49,77) ancak özellikle doğum sonrası adaptasyon döneminin erken safhalarında fetal yolaklardan devam eden şantlar nedeniyle her iki parametre de gerçek sistemik perfüzyonu yansıtmamaktadır (87,88). Bu problemin çözümü amacıyla Kluckow ve Evans preterm bebekler üzerinde superior vena cava (SVC) akımını ölçmeye yönelik yeni bir teknik tanımlamışlardır (14).

Baş, kol ve beynin venöz sisteminin drenajını sağlayan ve sağ ile sol brakiosefalik venlerin birleşmesi ile oluşan SVC yaklaşık %80'i beyinden olmak üzere üst gövdeden gelen kan akımını taşımaktadır. Bu nedenle fetal şantlardan da etkilenmeyen SVC akım

ölçümü serebral perfüzyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (14). Biz de bu çalışmamızda SVC akım ölçümü tekniğini kullanarak term bebeklerde UKS ile oluşabilecek hemodinamik değişiklikleri değerlendirmeyi planladık.



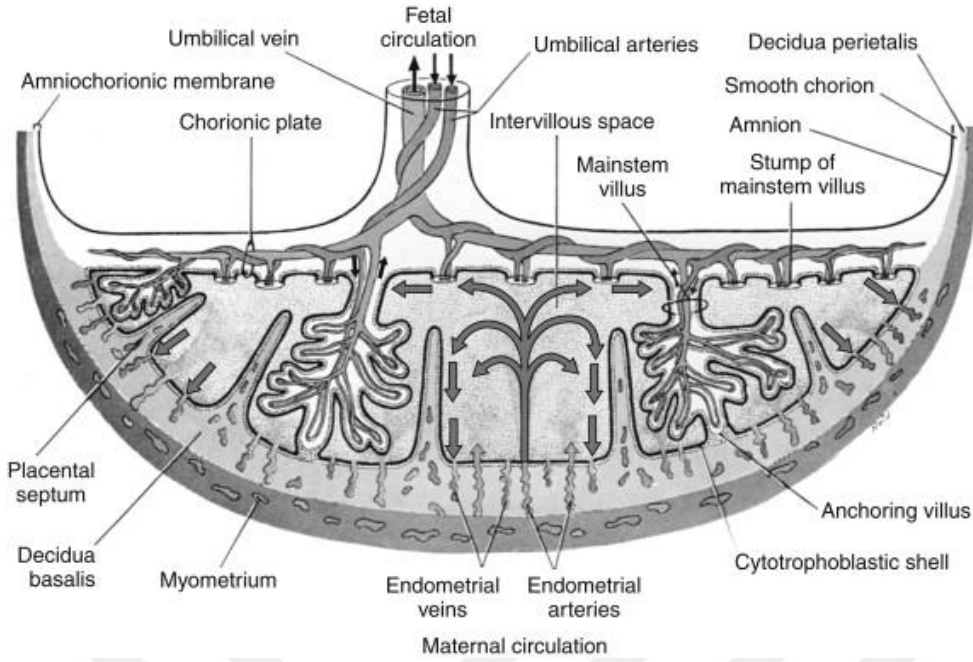
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Plasenta ve göbek kordonu

Fertilizasyondan kısa bir süre sonra fallop tüpünün ampuller kısmında fertilize ovum ya da zigot bölünmeye başlar ve oluşan hücre topu 'morula' olarak adlandırılır. Fertilizasyonun dördüncü gününde morula uterusu girdiği zaman orta kısmında kistik bir alan şekillenir ve artık 'blastokist' olarak isimlendirilir. Blastokist fertilizasyonun yedinci gününde endometriyuma implante olur. Blastokist iki komponente sahiptir: embriyonun gelişeceği iç hücre kitlesi ve plasenta ile fetal membranların oluşacağı dış hücre tabakasıdır. Dış hücre tabakası yani trofoblastlar desidua basalis seviyesinden endometriyuma invaze olurlar. Bu şekilde aynı zamanda maternal damarlara da invazyon gelişmiş olur. Trofoblastlar villusları oluşturarak maternal damara girdiği zaman bu damarlar laküner bir şekilde dönüşerek gebelik ürünü için gerekli besin ve maddelerin teminini sağlar.

Gebelik term zamana ulaştığında normal bir plasenta uterusun yaklaşık üçte bir iç kısmını kapsar ve 2-3cm kalınlığında, 15-20cm çapında yassı dairesel bir disk görünümünde olan term dönem plasentanın ağırlığı da 500 gram kadardır. Fertilizasyonun 19. gününde tersiyer villusların oluşması ile plasenta ve embriyo arasında direk damarsal bağlantı gelişir. Umbilikal dolaşımın belirginleşmesi ise 5½. haftada olur. Fetustan çıkan umbilikal arterler plasentaya ulaştıktan sonra plasentanın fetal yüzünü kaplayacak şekilde tekrarlayan defalarda kollara ayrılır ve son oluşan terminal arterler kotiledonlara penetre olduktan sonra kapiller yataklara dönüşür. Bu sayede tersiyer villuslar tarafından gaz ve metabolit değişimi yapılmasını sağlayacak ortam oluşturulmuş olur. Bu kapillerler daha sonra umbilikal venöz sistemin kollarını oluşturacak şekilde yeniden düzenlenir. Umbilikal venöz sistem oksijene kanı fetusa geri taşır [Şekil 2.1].

Gelişen embriyo ya da fetusla plasenta arasındaki bağlantıyı sağlayan yapı göbek kordonu olarak tanımlanır. Normal göbek bağı Wharton's jeli içerisinde gömülü bulunan iki umbilikal arter ve bir umbilikal venden oluşur. Termlerde 30-90 cm uzunluğunda, 1-2 cm çapında ve ortalama 40 gram ağırlığındadır. Wharton's jeli içerisindeki damarların bükülmesini, basılanmasını ve torsiyonunu önleyerek anne ile fetus arasındaki dolaşımın devamlılığını sağlar (17,18).



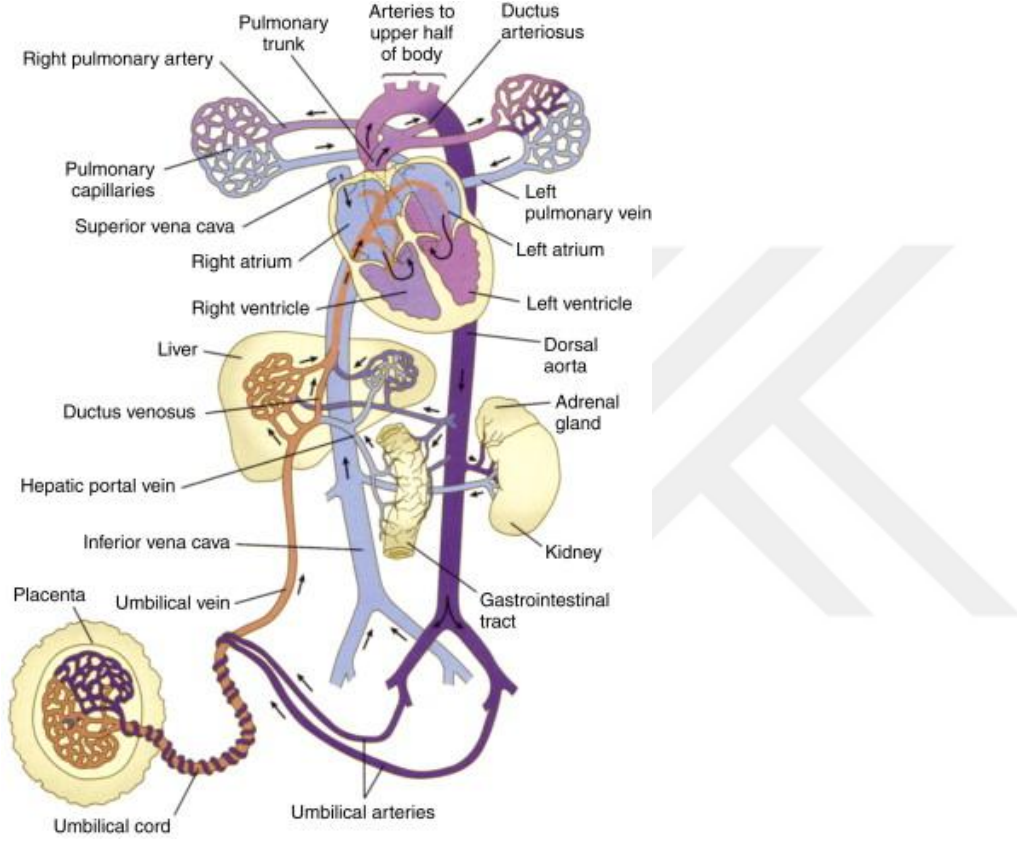
Şekil 2.1 Plasental dolaşım

(Carroll PD. Umbilical Cord Blood—An Untapped Resource Strategies to Decrease Early Red Blood Cell Transfusions and Improve Neonatal Outcomes Clin Perinatol 42 (2015):541–556)

2.2 Fetal dolaşım

Fertilizasyonun dokuzuncu haftasının sonunda fetal kalp ve dolaşım sisteminin şekillenmesi tamamlanır. Fetal kalp foramen ovale (FO) aracılığı ile bağlantılı olan iki atriyum ve septasyonu tamamlanmış iki ventrikül olmak üzere dört odacıktan oluşur. Doğum öncesinde plasenta fetal dolaşımın çok önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Toplam fetal kan hacminin %50'si plasentada bulunmaktadır. Fetusta sistemik kardiyak output LVO ve RVO'nun birleşiminden oluşur. Ancak sağ ventrikülün katılımı daha yüksek orandadır (yaklaşık %65). Bu katkı ana pulmoner arterden duktus arteriozus (DA) aracılığıyla inen aortaya uzanan ark vasıtasıyla olmaktadır. Aortik ark akımının yaklaşık %60'ı beyin ve boyun damarlarını, kalan kısım da duktal akım ile karışarak alt gövdeyi beslemekte ardından da plasentaya dönmektedir. Plasentadan oksijenlenerek dönen kan umbilikal ven boyunca ilerler ve bu kanın %50'si duktus venozus (DV) aracılığı ile direkt olarak inferior vena cavaya (IVC), diğer %50'si ise portal venle birlikte kapiller bir sistemle karaciğere dağıldıktan sonra yeniden toplanarak hepatic ven aracılığıyla yine IVC'ya oradan da sağ atriyuma ulaşır. DV'tan gelen kan fetustan dönen sistemik kandan daha yüksek bir basınca maruz kalır ve bu basıncın etkisi ile oluşan akım nedeni ile

plasentadan dönen oksijene kanın en az %25'i FO'den direk olarak sol atriyuma ve sistemik dolaşıma geçer. Geri kalan kısımla SVC'dan gelen kan karışarak triküspit kapaktan geçer ve sağ ventriküle ulaşır. Akciğerlere RVO'nun sadece %10'u ulaşmaktadır. Bu küçük miktar pulmoner venler aracılığı ile sol atriyuma döner ve FO aracılığı ile sağ atriyumdan gelen oksijene kanla karışır, daha sonra da sistemik dolaşıma geçer [Şekil 2.2].



Şekil 2.2 Fetal dolaşım

(Gleason CA, Devaskar SU. Embryology and Physiology of the Cardiovascular System. Avery's Diseases of the Newborn Ninth Edition (Elsevier Saunders). 2012, P699-713.)

Doğum sonrası iki major faktör dolaşımdaki dönüşüme öncülük eder. Bunlar akciğerlerdeki ekspansiyon ile birlikte solunumun başlaması ve göbek bağının kesilmesidir. Sonuçta plasentadan gelen kanın kesilmesi ile IVC'dan sağ kalbe gelen akımda belirgin bir düşüş yaşanırken, aynı zaman aralığında pulmoner dolaşım kapasitesinde ciddi bir artış oluşur. Böylece sağ atriyuma dönen akım azalırken sol atriyuma dönüş artar ve bu durum sol atriyumda basınç artışı ile sonuçlanır. Bu basınç

FO'ye ait flebi atriyal duvara karşı yükseltir ve buradan geçen volümü azaltırken interatriyal şantın yönünü de tersine çevirir. Böylelikle fetusun sahip olduğu geniş sağ sol şantlı FO doğumdan sonra sol sağ şant yapacak şekilde daha küçük bir açıklık olarak devamlılık gösterir. Daha büyük çocuk ve erişkinlerin yaklaşık %20'sinde bu açıklık önemsiz düzeyde sol sağ şant yapacak şekilde sebat edebilir. Ayrıca doğumdan hemen sonra solunumun başlaması ile kandaki oksijen düzeyinin yükselmesinin sonucu olarak DA konstrikte olarak daralmaya başlar (fonksiyonel kapanma). Bu durum DA'un duvarında bulunan ve prostaglandin duyarlılığı olan düz kasların fonksiyonunun sonucudur. Fonksiyonel kapanmadan sonra kalıcı anatomik kapanma süreci düz kasların apoptozisi ve bağ dokunun proliferasyonu sonucunda tamalanır ve DA ligamentum arteriosus adı verilen fibröz bir bağa dönüşür. Benzer bir süreç DV'ta da daha yavaş olarak tamamlanır ve DV'un fibrozisle kapanmasıyla sonuçlanır.

Embriyoda başlangıçta ana sistemik venöz drenaj kardinal venler aracılığı ile yapılır. Bu venlerden sağ anterior ve sağ ana kardinal venlerin maturasyon sürecinde dönüşümüyle SVC oluşmakta ve üst gövdenin venöz drenajında görev almaktadır (19).

2.3 Doğum sonrası adaptasyon

Fetusun yenidoğana dönüşümü insan yaşamında meydana gelen en karmaşık fizyolojik adaptasyondur. Tüm organ sistemleri benzer seviyede bu dönüşüme dahil olsalar da en hızlı adaptasyon solunumun başlaması ile eş zamanlı olarak kardiyovasküler sistemde meydana gelen basınç ve akımlardaki değişimlerle oluşur. Doğumların hastane ortamında yapılmasından önce bu dönüşüm yenidoğanın yaşayabilmesi için hızlı bir şekilde gerçekleşmek zorunda idi. Hastane doğumları bir yandan doğum sonrası adaptasyonda problem yaşayan bebeklere müdahale imkanı oluşturmuşken diğer yandan da sezaryan doğum sıklığında artış, doğum sancısı olmadan doğumun gerçekleşmesi, hızlı kord klemleme, anestezi ve analjezik maddelerin sık kullanımı gibi nedenlerle bu problemlerde artışa neden olmuştur. Bu durumun net sonucu doğum sonrası adaptasyon dönemi (postnatal transition) sırasında yenidoğan bebeğe müdahale etme ihtiyacındaki artıştır (89).

Doğum sonrası kardiyovasküler adaptasyona ilişkin bilgilerimizin çoğu hayvan çalışmalarından (özellikle koyun) elde edilmiştir. Kardiyovasküler sistemdeki değişimler doğumdan sonra düşük dirençli plasentanın ayrılmasına yanıt olarak meydana gelir. Başlıca değişiklikler kardiyak outputta artış ve fetal dolaşımdan erişkin tip dolaşıma

dönüşümdür. Bazal metabolizmanın hızlanabilmesi, solunum işinin düzgün bir şekilde yapılabilmesi ve termogenezis için kardiyak outputta artışa ihtiyaç vardır. Terme yakın fetusta toplam ventriküler output yaklaşık 450ml/kg/dk iken bunun 2/3'sini sağ ventrikül 1/3'ini sol ventrikül ejeksiyonu oluşturur (90). Doğumdan sonra şantların kapanmaya başlaması ile dolaşım sistemi adeta 'paralel' bir yapıdan 'seri' bir yapıya dönüşür ve RVO ile LVO eşitlenir. Kardiyak output her bir ventrikül için yaklaşık 400ml/kg/dk'ya yükselerek fetal dönemin iki katına kadar artar. Kardiyak outputtaki bu yükseliş özellikle akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem kanlanmasında artış sağlar (91). Bu duruma aracılık eden mekanizmalar kesin olarak bilinmese de vazoaaktif hormonların (katekolaminler, renin-anjiyotensin sistemi, vazopressin ve tiroid hormonları) ve kortizolün artışı kardiyak fonksiyonlar ile kan basıncının desteklenmesine katkıda bulunmaktadır (90). Plasental transfüzyon yöntemleri ile daha yüksek pulmoner ve sistemik vazodilatasyon, ikincil olarak da daha iyi perfüzyon sağlandığının ortaya konmuş olması bu açıdan önemlidir (102,103). Bu yöntemler uygulanarak doğum sonrası adaptasyon sürecinde organ perfüzyon ve kanlanmasına katkı sağlanmış olunur. Bu sayede özellikle prematüre bebeklerde doğum sonrası adaptasyon mekanizmalarının sorunsuz bir şekilde ilerlemesine yardımcı olunabilir.

2.4 Yenidoğanda kardiyovasküler sistem değerlendirmesi

2.4.1 Kardiyak outputun düzenlenmesi ve belirleyici faktörler

Kardiyak output; atım hacmi ile kalp hızının ürünüdür ve kalbe dönen kan miktarı (ön yük), miyokardiyal kasılma gücü ve kalbin pompalamak zorunda olduğu kana karşı oluşan direnç (ard yük) tarafından belirlenir. Ancak önemli bir nokta ard yük ile vasküler direncin birbiri yerine kullanılmayacağıdır. Ard yük daha ziyade kalbin kasılma boyunca karşılaştığı yük ya da güç olarak tanımlanır ve santral damar direncinden, periferik damar yatağı direncinden, ventrikül kütlelerinden ve kanın durağanlığından etkilenir. Eğer miyokardiyal fonksiyon normalse kardiyak output sadece 'ön yük' ve 'ard yük'e bağlıdır. Bu iki parametre arasındaki ilişki 'Starling eğrisi'nde açıklandığı şekilde ilerler (93).

Anlaşılabacağı üzere düşük kardiyak output ve bunun sonucunda oluşan düşük sistemik kan akımı üç belirleyici faktörün farklı kombinasyonları sonucunda meydana gelebilir. Bunlar düşük kardiyak ön yük, kötü miyokardiyal kasılma ve yüksek kardiyak ard yüküdür. Ön yükteki azalma atım hacminin azalmasına öncülük eder ve bu durum efektif dolaşan kan hacmi düşüklüğünün en sık sebebidir. Bu azalmanın başlıca nedenleri

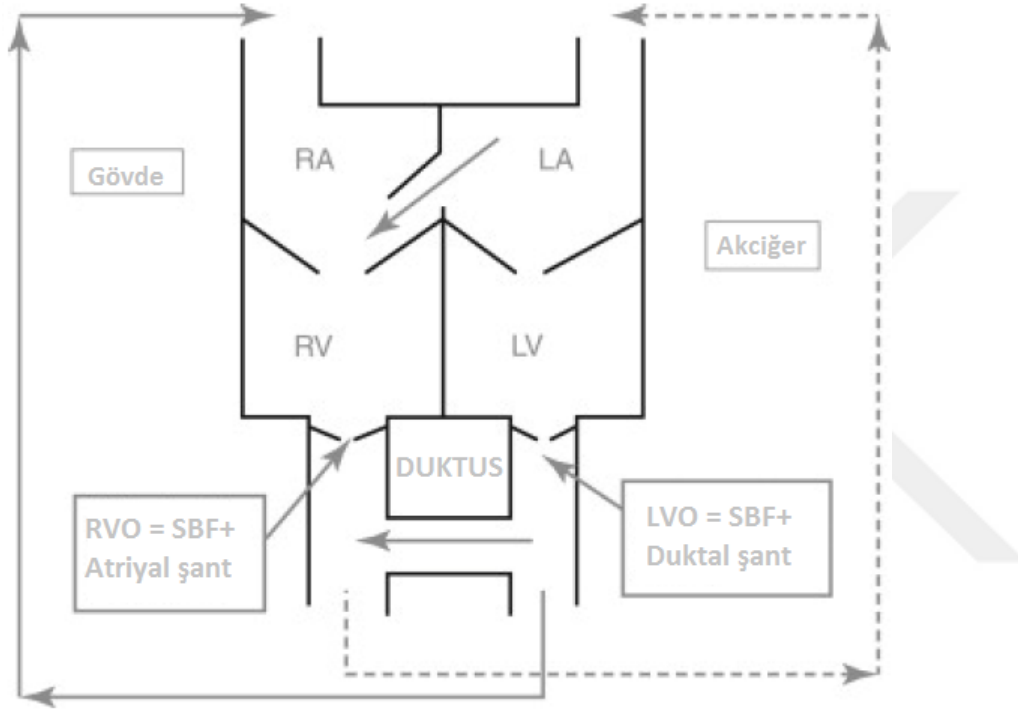
kanamayı takiben gelişen dolaşan kan hacminde azalma (mutlak hipovolemi), aşırı vazodilatasyona bağlı dolaşan hacmin vasküler aralık için yetersiz kalması veya lusitropların uygulanmasına bağlı gelişen yan etkilerdir (rölatif hipovolemi). Zamanlamadan bağımsız olarak dolaşan kan hacminin yaklaşık %75'i her zaman venöz sistemde bulunur bu yüzden venöz kapasitede artışa neden olan anlamlı venodilatasyon rölatif hipovolemi gelişimine neden olur. Her bir spontan solunum sonucu oluşan negatif intratorasik basınç ön yükte artışa neden olurken pozitif basınçlı ventilasyon sonucu meydana gelen pozitif intratorasik basınç da venöz dönüşü bunun sonucu olarak da ön yük ve kardiyak outputu azaltır (94,95).

Miyokardiyal kasılma gücü dolun hacmi ve basıncına, ayrıca miyokard matürite ve bütünlüğüne bağlıdır. Bu nedenle ön yükteki azalmanın (hipovolemi, kardiyak aritmi) yanısıra prematürite (özellikle ileri derecede prematürite), hipoksik infarkt ve enfeksiyon ajanları (viral ya da bakteriyel) gibi nedenlerin hepsi miyokardın kasılma yeteneğini olumsuz etkileyerek kardiyak outputta düşüğe neden olabilir (96).

Eğer kardiyak ard yük çok yüksekse miyokardın pompalama yeteneği artmış direnç karşısında yetersiz kalabilir ve kardiyak output düşebilir (97). Böyle bir ard yük artışı düşük dirençli plasental dolaşımın ayrılmasıyla birlikte hızlı postnatal adaptasyonun geliştiği periyotta endojen katekolaminlerin salınımı ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Ard yükte benzer yükseliş hipovolemi, hipotermi ve kardiyovasküler adrenoreseptör yanıtı normal olan hastada uygunsuz bir şekilde yüksek dozda vazopressör-inotropoların kullanımı ile de görülür. Yüksek ard yük her iki ventrikülü de etkileyebilir ve eğer ventriküllerden birinin outputu düşerse bu durum özellikle fetal kanallar kapalı olduğu zaman diğer ventrikülün fonksiyonunu da etkiler. Örnek olarak yüksek pulmoner vasküler dirence bağlı olarak sağ ventrikül outputu düşerse akciğerlerden geçip sol ventriküle geçen kan miktarı azalır bu da venöz sistemde kanın göllenmesi ile birlikte sistemik kan akımında azalmaya neden olur (93).

Sağlıklı term bebeklerde DA'ta hızlı bir şekilde meydana gelen konstriksiyonla (fonksiyonel kapanma) duktustan hemodinamik açıdan anlamlı bir sol sağ şant gelişmesi engellenmiş olur. Fonksiyonel kapanma bu bebeklerin %90'ında 48, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır. Ancak preterm bebeklerde persistan patent duktus arteriozus (PDA) ve/veya patent foramen ovale (PFO) aracılığıyla gelişen şantlar dolaşimsal yetmezliğe neden olabilir (14). Aslında çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW)

bebeklerin %50 ile 70'inde duktus açık kalır (97) ve sağ kalbin basıncı düştüğünde kan soldan sağa şant yapar ve sistemik dolaşımdan yeniden pulmoner dolaşıma döner. Duktal sol sağ şant ile beraber pulmoner dolaşımda aşırı artış meydana gelir ve yatak başı sistemik perfüzyon değerlendirmesinde altın standart olarak kullanılan sol ventrikül outputu bu amaçla kullanılamaz. Bu koşullar altında sol ventrikül outputu sistemik perfüzyon ve duktal kan akımını gösterir [Şekil 2.3].



Şekil 2.3 PDA ve PFO'dan gelişen sol sağ şantın LVO ve RVO ölçümlerine etkisi

(Kluckow M, Seri I. Clinical presentations of neonatal shock: the VLBW infant during the first postnatal day, Hemodynamics and cardiology. Neonatal questions and controversies , Philadelphia,2008, Saunders, pp 147-177.

RA: sağ atriyum, LA: sol atriyum, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, RVO: sağ ventrikül outputu, LVO: sol ventrikül outputu, SBF: sistemik kan akımı)

Yeni çalışmalar bu hemodinamik durumu göz önünde tutarak adaptasyon sürecindeki VLBW bebeklerin sistemik perfüzyonunu değerlendirmede sağ ventrikül outputunu kullanmışlardır (60,61). Ancak PFO'de meydana gelebilecek anlamlı sol sağ şant da sağ ventrikül outputunun sistemik kan akımı ölçümünde kullanımını hatalı hale getirir çünkü RVO'yu artık sistemik geri dönen kan ve PFO'den gelen kan akımının toplamını yansıtmaktadır. Bu hemodinamik tablo doğum sonrası erken adaptasyon

döneminde herkes tarafından kabul edilebilir bir sistemik kan akımı ölçüm yönteminin eksikliği ile sonuçlanmaktadır (99). Bu nedenlerle fetal kanalların açık olduğu prematüre bebeklerde SVC akım ölçümü üst gövde kan akımını değerlendirmede kullanılmıştır (14). Doğum sonrası adaptasyon sürecindeki hemodinami hakkında yeni bakış açıları SVC akımının kullanılması ile sağlanmıştır. Örneğin sanılanın aksine çoğu VLBW bebekte intraventriküler hemorajinin (IVH) düşük sistemik kan akımından ziyade bu durumun devamında gelişen hızlı akım artışı ile beyinde meydana gelen reperfüzyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığı saptanmıştır (34). Bu bulgular VLBW bebeklerde doğum sonrası adaptasyon sürecinde near infrared spektroskopi (NIRS) kullanılarak beyin oksijen transferinin değerlendirildiği daha sonraki çalışmaların sonuçları ile de örtüşmektedir (63).

2.4.2 Dolaşım yetmezliğinin değerlendirilmesi

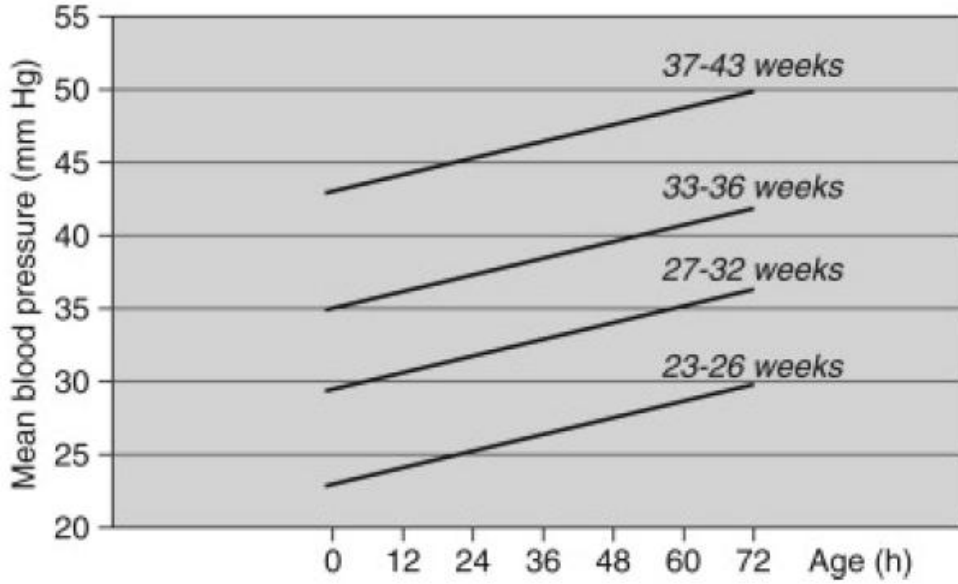
Dolaşım yetmezliği tanısının konulmasında uzlaşmış bir altın standart değerlendirme bulunmamaktadır. Geleneksel olarak kan basıncı geçmişten beri kullanılan ve halen de kullanılmaya devam edilen altın standart yöntem olarak kabul görmektedir. Ancak son veriler tek başına kan basıncına güvenerek hareket etmenin hatalara yol açabileceğini ve bazen dolaşım yetmezliğinin tanısının konulmasında anlamlı gecikmelere yol açabileceğini göstermektedir. Diğer yandan vazodilatasyonun eşlik ettiği şokta devamlı kan basıncı takibinin gerekliliği açıktır. Kalp hızında artma, düşük kapiller dolun zamanı (KDZ), artmış santral-periferel sıcaklık farkı, düşük idrar çıkışı ve laktat artışına bağlı oluşan asidoz da term ve preterm bebeklerin dolaşım değerlendirilmesinde kullanılır ancak anlamlı sınırlılıkları mevcuttur (93).

Kalp hızı ve kan basıncı

Kalp hızı monitörizasyonu yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm yenidoğanlarda süregelen ve kesin sonuçlarla takip edilebilen rutin bir yöntemdir. Dolaşım yetmezliğinin tanısında yaygın olarak kullanılsa da kardiyovasküler sistem üzerine etki eden birçok faktör kalp hızını da etkilediğinden yararlılığı sınırlıdır.

Kan basıncı açısından bakılacak olursa arter içi girişimsel işlem uygulanan bebeklerde bu parametre de devamlı ve kesin değerlerle takip edilebilir. Girişimsel olmayan osilometrik yöntem ise özellikle şiddetli hipotansiyon varlığında daha az güvenilirdir. Farklı doğum haftalarındaki bebeklerde normal kan basıncı aralığı literatürde

tanımlanmıştır ve doğum haftası ile postnatal yaşın kan basıncı üzerindeki dominant belirleyiciler olduğu açık bir şekilde görülmektedir (64) [Şekil 2.4].



Şekil 2.4 Yenidoğanlarda ilk 3 gün boyunca gestasyonel ve doğum sonrası yaşa bağımlı 10. persentili gösteren ortalama kan basıncı değerleri

(Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS: Blood pressure measurements in the newborn, Clin Perinatol 26:981996, 1999.)

Klinik pratikte doğum sonrası ilk gün süresince hipotansiyonun belirlenmesi amacıyla üç yol kullanılır. Bunlar ortalama kan basıncının 30mmHg'nin altında olması, ortalama kan basıncının doğum zamanına göre hastanın doğum haftasının altında olması ve son dönemde daha sık kullanılan klinik olarak saptanabilir dolaşım yetmezliği bulgularının (idrar çıkışında azalma, periferik perfüzyonda kötüleşme ve/veya laktik asidoz) belirlendiği kan basıncı değeridir. Ancak sistemik kan akımı ile her zaman yüksek uyumluluk göstermeyen kan basıncının tedavi yönetiminde yol gösterici olarak tek başına kullanılması kompanse fazdaki şok olgularının tanınmasına ve uygun şekilde tedavi edilmesine engel olur (93).

Kapiller dolun zamanı

Pratikte sık kullanılan vital durum belirteçlerinden biri de KDZ'dır. Normal KDZ'nın ≤ 3 sn olması geleneksel olarak kabul görmüştür. Sağlıklı yenidoğanlar üzerinde geniş bir popülasyonda yapılan çalışmada ilk 72 saatte KDZ 4.23 ± 1.47 sn (1.63-8.78sn

aralığında) olarak saptanmıştır ve sağlıklı term bebeklerde bu 72 saatlik periyotta KDZ'nda değişme olmadığı görülmüştür (65). Sık kullanılan bir klinik araç olmasına rağmen farklı şok tiplerinde periferel perfüzyon durumu farklılıklar gösterebildiğinden (sıcak ve soğuk şok gibi) yanıltıcı olabilmektedir. Son dönemde VLBW yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada alın, sternum ve ayak parmağından bakılan KDZ değerlendirmelerinin ortalama kan basıncı, idrar çıkışı ve SVC akımı ile düşük uyum gösterdiği saptanmıştır (66). Ayrıca çevresel, aksiller, el ve ayak sıcaklıklarının da KDZ ile indirekt olarak ilişkili olduğu unutulmamalıdır.

Santral-periferel sıcaklık farkı

Bu değerlendirmenin doğruluğunu yaşça büyük infantlarda destekleyen çok az bilgi mevcuttur (67). Doğum haftası 30 haftanın altında olan prematüre bebeklerde erken doğum sonrası dönemde yapılan bir çalışmada bu ölçüm yöntemi ile SVC akımı arasında ilişki saptanamamıştır (68). Bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Düşük idrar çıkımı

İdrar çıkımı renal perfüzyon ve fonksiyonunu değerlendirmede sıkça kullanılan klinik ölçüm yöntemidir. Doğum sonrası ilk gün boyunca doğumla ilişkili olarak stres hormonları (katekolaminler, vazopressin, renin-anjiotensin) yükselip renal vazokonstriksiyon ve sodyum ile su geri emiliminde artış olduğundan idrar çıkımı azalır. Bu nedenle doğum sonrası adaptasyon dönemindeki klinik yararlılığı düşüktür. Ancak ilk 2-3 günden sonraki idrar çıkımı azlığı yenidoğanlarda tüm gestasyonel yaşlarda kompanse şokun erken klinik işareti olabilir. Ayrıca ileri derecede prematüre bebeklerde düşük SVC akımı ile sonrasında gelen idrar çıkımı azlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (69).

Laktik asit, pH ve baz açığı

Ventilatör ihtiyacı bulunan hasta term ve preterm yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada pH, baz açığı ve laktik asit seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olmadığı saptanmıştır (70). Ancak laktat seviyeleri rutin kan gazı değerlendirilmesinde takip edilebildiğinden ve serum laktat seviyelerindeki değişimler kardiyovasküler durumdaki değişimlerin bir göstergesi olduğundan, hücrel oksijen dağıtım ve tüketiminin indirekt bir göstergesi olan bu belirteç klinik pratikte kullanılmaktadır. VLBW bebeklerde yapılan

bir çalışmada ilk gün boyunca KDZ'nın 4sn üzerinde olması ve serum laktat seviyelerinde 4mmol/L üzerinde bir artışın meydana gelmesi birlikte değerlendirildiğinde düşük SVC akımını %97 oranında spesifite ile ortaya koyabilmiştir (66). Buna rağmen serum laktat seviyelerinin asıl olarak geçmiş hemodinamik olayları yansıttığı ve tam olarak o anki mevcut kardiyovasküler fonksiyon durumunu göstermediği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle kardiyovasküler olumsuzlukları değerlendirmede laktat seviyelerindeki yükselmenin prediktif değeri, erken dönem yüksek olup takipte düşüşe geçen laktat düzeylerine göre daha iyidir (70).

Organ kan akımı

Doppler ultrasonografi ve daha sonraki dönemde NIRS kullanımı ile çeşitli organların kan akımının hasta başında değerlendirilebilme imkanı oluşmuştur. Serebral kan akımını değerlendirebilmek amacıyla term ve preterm bebeklerde Doppler ultrasonografi ile NIRS başta olmak üzere çeşitli yöntemlerle çalışmalar yapılmıştır (54,55,72,73).

Matür dolaşım sisteminde sistemik kan akımı kardiyak outputtur. Ayrıca her iki ventrikül outputu benzer olmasına karşın geleneksel olarak kardiyak output LVO ile değerlendirilir. Klinik pratikte Doppler ultrasonografi girişimsel olmayan bir kardiyak output ölçüm yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır ancak bu avantajının yanında süreğenliği olmayan bir takip seçeneğidir. Direkt olarak pulmoner arter ve çıkan aortadan yapılan ölçümler sırasıyla RVO ve LVO'nun değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır (49,74,75). Ancak daha önce de vurguladığımız gibi postnatal adaptasyon sürecinde fetal kanallar açık olduğundan her iki ventrikül outputu da tutarlı olarak sistemik kan akımını yansıtmamaktadır. Geleneksel yöntemlerin kullanılmasını engelleyen bu durum sürecinde sistemik kan akımı göstergesi olarak kullanılan SVC akımı değerli bir araştırma aracı olarak ön plana çıkmaktadır.

Doppler ile LVO ölçümünün güvenilirliği yenidoğan ve daha yaşlı olgularda girişimsel ölçümlerle karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (48). Daha az oranda benzer bir değerlendirmeye maruz bırakılsa da RVO ve SVC ölçümü şant etkisi olmayan yenidoğanlarda LVO ile iyi korelasyon göstermektedir (76,77).

Ancak Doppler ultrason ile akım ölçümünde de diğer yöntemlerdekine benzer oranda anlamlı intratek hatalar mevcuttur. Genel olarak gözlemci içi değişkenlik oranı %10'a ve gözlemciler arası değişkenlik oranı ise %20'lere ulaşabilmektedir (14,78).

Hataların çoğu damar boyutu ölçümünün çaptan elde edilmesi ile ilişkilidir. Çap ölçümündeki küçük farklılıklar kesit alanı hesabına çevrilme sırasında artmaktadır. Diğer bir önemli problem ise çoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 24 saat boyunca Doppler akım ölçümü için güvenilir ultrason teknolojisine ve ekokardiyografik beceriye sahip olunamamasıdır.

Yenidoğanlarda birçok çalışma normal LVO ve RVO aralığının 150-300ml/kg/dk olduğunu aktarmaktadır (49,61,74,75). Doğum sonrası adaptasyon sürecinde LVO'nun duktal şanttan etkilenme oranı, RVO'nun atriyal şanttan etkilendiğinden daha yüksek boyuttadır. Bu nedenle postnatal ilk birinci ve ikinci günlerde LVO'na kıyasla RVO daha iyi bir ölçüm yöntemidir (93).

NIRS belirli bir zaman dilimindeki oksijen değişimini ya da oksijene ve deoksijene hemoglobin farkını değerlendiren bir yöntemdir. Bu teknoloji çok kullanışlı bir araştırma aracıdır (55,71,73,79,80). Mevcut cihazlar infantlarda uygulanabilmekte ve alından serebral bölgesel doku oksijenizasyonu (rSO₂) gövde yan kısmından da renal rSO₂ ölçülebilmektedir. Bu cihazlar özellikle kardiyak ameliyat prosedürleri sırasında çok kullanışlıdır. Bu yöntemle yapılan çalışmalarla PDA'lı preterm bebekler (79,81), soğutma uygulanan ya da uygulanmayan asfiktik yenidoğanlar (82,83,84) ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonuna alınan term yenidoğanlar (85,86) gibi çeşitli klinik durumların tedavisinde kullanışlı bilgiler elde edilmiştir.

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen hiçbir yöntem yenidoğan döneminde dolaşım yetmezliği tanısı koymakta tek başına yeterli düzeyde güvenilir değildir. Bu nedenle şu anki mevcut bilgilerimiz ışığında ekokardiyografi ya da NIRS ile hemodinamik değerlendirme yapıp birlikteliğinde dikkatli ve süreğen bir klinik takip metodu kullanılırsa organ kan akımı ve doku perfüzyonunu değerlendirmede en uygun yöntem seçilmiş olur (93).

2.5 Göbek kordonunun bağlanması

Göbek kordonunun bağlanması doğumun üçüncü evresinin bir parçasıdır ve dünya genelinde göbek bağlama pratiği değişkenlik göstermekle birlikte özellikle batılı ülkelerde EKK yaygın olarak kabul gören uygulamadır (20).

Doğumdan sonra göbek bağının ilk 5-10 saniyede ya da bazı pratiklerde ilk 20 saniyede bağlanması EKK olarak kabul edilirken, 30-60 saniyede bazı pratiklerde ise 1-5

dakika geciktirilerek uygulanması ise GKK olarak adlandırılır (21,22). Plasental transfüzyonu artırmada GKK'ye alternatif bir yöntem UKS'dır. UKS doğum sonrası bebek plasenta hizasında ve daha aşağısında olacak şekilde iken klempleme işlemi yapılmadan önce kordonun yaklaşık 20cm uzaklıktan 10cm/sn hızla 2-3 kez anneden bebeğe doğru kuvvetlice sağılması şeklinde uygulanmaktadır (23). Plasental transfüzyon yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda GKK ve UKS'nın benzer etkiler gösterdiği saptanmıştır (16,24,36).

EKK'de bebeği hipotermiden korumak ve resüsitasyonda gecikmeyi engellemek ön planda tutulmaktadır ancak hemodinamik stabilizasyona katkı sağlayan plasental transfüzyon yöntemlerinin bu olumsuz durumlarda artışa neden olmadığı çok sayıda randomize kontrollü çalışma ile ortaya konmuştur (6,9,11,12,25).

2.6 Plasental transfüzyonun neonatal etkileri

2.6.1 Kardiyovasküler ve hematolojik etkileri

Fetoplasental kan hacminin gebelik süresince yaklaşık olarak 115ml/kg olduğu ve preterm bebeklerde bu hacmin yaklaşık yarısının, term bebeklerde ise 1/3'ünün plasental dolaşımında bulunduğu konu ile ilgili yapılan önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1,2). Plasental dolaşımdaki bu kan hacmi eğer kord klempleme işlemi hızlı bir şekilde yapılırsa fetal dolaşımın dışarısında kalmaktadır. Bu konuda referans çalışmalardan olan Yao ve ark.'nın yapmış olduğu term gestasyonda sağlıklı 300 gebenin dahil edildiği iki çalışmada kord klempleme zamanının ve uterotonik ilaçlarla sağlanan maternal yönetimin infant kan hacmi ve plasental rezidüel kan hacmi üzerindeki etkileri araştırılmıştır (2,37). Bu çalışmalarda doğumdan sonraki ilk saniyeler ile birlikte plasental kanın hızlı bir şekilde umbilikal kord aracılığıyla yenidoğana transfer olduğu ve bu durumun uterotonik ilaçların kullanımı ile arttığı saptanmıştır. Klemplemedeki 60sn'lik gecikme ile 16ml/kg ve 180sn'lik gecikme ile 23ml/kg gövde ağırlığı artışı saptanarak infant kan hacmindeki yükselme ortaya konmuştur. Sonraki çalışmalar da hem term hem preterm bebeklerde plasental transfüzyonun benzer etkilerini ortaya koymuştur. Özellikle preterm bebeklerde bu artış hemodinamik stabilizasyona olumlu katkılar sağlamıştır (5,7,20,30).

Plasental transfüzyon yöntemlerinin hematolojik etkileri de çok sayıda çalışma ile incelenmiştir. Term yenidoğanlarda göbek bağının 1-3 dakika geciktirilerek bağlanmasının yenidoğan hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc) düzeylerinde artışla ve anemik infant

sayısında azalmayla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (30-32). Term yenidoğanlarda yapılan iki farklı meta analizde geç kord bağlanan grupta 24-48. saatlerde ve 2-4. aylardaki Hb düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış ayrıca ikinci ve üçüncü aylardaki ferritin düzeyleri de anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (20,30). Anemik ve non anemik annelerin term bebekleri üzerinde yapılan bir çalışmada altıncı ayda bakılan ferritin düzeyleri UKS uygulanan hem anemik hem de non anemik annelerin bebeklerinde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hb seviyeleri ise anemik annelerin bebeklerinde UKS uygulananlarda daha yüksek iken non anemik annelerin bebeklerinde her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır (12). Özellikle sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde ciddi bir sağlık problemi olan demir eksikliği anemisinin önlenmesine yapacağı katkılar göz önünde bulundurularak plasental transfüzyon yöntemlerinden olan GKK işlemi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılı önerileri arasına girmiştir (29).

Prematüre bebekler açısından bakıldığında ise bu bebeklerde kan transfüzyonu ihtiyacı mortalite ve morbidite açısından ciddi bir problem olarak göze çarpmaktadır. Plasental transfüzyon uygulamaları prematüre bebeklerde hem kan volümünde hem de eritrosit volümünde önemli miktarlarda artış sağlayarak kan ve eritrosit transfüzyon ihtiyacında azalma sağlar (21,32). İleri derecede prematüre bebekler üzerinde yapılmış 12 çalışmanın incelendiği bir meta analizde plasental transfüzyonun daha düşük kan transfüzyonu ihtiyacı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (9). Benzer şekilde plasental transfüzyonun etkilerinin incelendiği Cochrane analizinde plasental transfüzyonun preterm bebeklerde kan transfüzyonu ihtiyacında anlamlı oranda düşüş sağladığı saptanmıştır (7). Hematolojik parametrelerde sağlanan bu iyileşmeye ikincil olarak özellikle santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde fonksiyonel iyileşmeler elde edilmekte böylece neonatal morbidite ve mortalite üzerine olumlu sonuçlar oluşmaktadır.

Plasental transfüzyonun hematolojik etkileri arasında incelenen bir diğer konu kord kanındaki zengin kök hücre içeriğidir. Plasental transfüzyon yöntemlerinin uygulanması ile özellikle prematüre bebeklerde kemik iliğinde kök hücre havuzunun gelişimine katkı sağlanabileceği öngörülmektedir (33).

Plasental transfüzyonun preterm infantlarda;

- Artmış kan hacmi ve daha iyi dolaşımsal stabilite,
- İnotropik tedavi ihtiyacında azalma,
- Erken neonatal dönemde daha yüksek hemoglobin ve hematokrit değerleri,

- Daha az transfüzyon ihtiyacı,
- Daha iyi serebral oksijenizasyon ve tüm evrelerde daha az intraventricüler hemoraji,
- İlk 72 saatte daha iyi idrar çıkarımı,
- Daha az nekrotizan enterekolit (NEK) oranları,
- Geç neonatal sepsis insidansında azalma,
- Oksijen ihtiyacı bulunan gün sayısında azalma,
- 36. haftada oksijen ihtiyacı olan bebek sayısında azalma şeklinde faydaları olduğu gösterilmiştir. (4,6-9).

Plasental transfüzyonun term infantlarda sağladığı faydalar ise;

- Erken neonatal dönemde daha yüksek hemoglobin ve hematokrit değerleri,
- 2-4 aylıkken daha yüksek toplam vücut demir düzeyi,
- 2-4 aylıkken daha yüksek dolaşımsal ferritin düzeyi,
- 4 ay civarı demir eksikliği anemisi insidansında azalma şeklindedir (11,12,38).

2.6.2 Santral sinir sistemi ve diğer sistemler üzerine etkileri

Prematüre bebeklerde IVH gelişimi ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olarak göze çarpmaktadır. Plasental transfüzyonun hemodinamik olumlu katkıları ile prematürelerdeki bu önemli problemin azaltılabileceği düşünülmektedir. 32 hafta altındaki preterm bebeklerde plasental transfüzyon stratejilerinin incelendiği 12 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı meta analizde IVH insidansındaki azalma ortaya konmuştur (9). Jaiswal ve ark.'nın sağlıklı term bebekler üzerinde yaptığı çalışmada ise UKS ve GKK uygulanan gruplarda yaşamın ilk 24-48. saatlerinde kraniyal Doppler indeksleri arasında fark bulunmadığı ve bu değerlerin de term bebeklerde yapılan önceki çalışmalarda tespit edilen normal değerlerle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum term bebeklerin yaşamın ilk gününden itibaren kendi serebral kan akımlarını ayarlayabilme yeteneğini kazanmış olmalarının bir sonucudur (24).

Prematüre bebeklerde respiratuar distress sendromu ve kronik akciğer hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda anlamlı farklılıklar saptanmamış olup bu konularda ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. NEK açısından ise plasental transfüzyon ile azalmış NEK riski arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur(7).

2.7 Plasental transfüzyonun istenmeyen neonatal etkileri

Hekimler arasında özellikle GKK işlemi ile ilgili olarak potansiyel riskleri olduğuna dair artmış bir kaygı bulunmaktadır. Kadın doğum uzmanları tarafından GKK işleminin resüsitasyonda gecikmeye, hipotermi oranında artmaya ve düşük Apgar skoruna neden olabileceği rapor edilmiştir. Neonatologlar ve pediatristler ise hiperbilirubinemi ve polisitemiyi potansiyel riskler olarak görmüşlerdir (8). Term bebeklerde yapılan son dönem çalışma ve meta analizlerde mortalite, 1. ve 5. dk Apgar skorları, kord arteriyal pH, ortalama bilirubin değerleri ve solunum problemleri açısından plasental transfüzyon yöntemlerinin olumsuz etkisi saptanmamıştır (20,25,28,30). Prematüre bebeklerde ise plasental transfüzyon yöntemlerinin değerlendirildiği Cochrane analizinde bebek ölüm oranları, 1-5-10.dk Apgar skorları ve yoğun bakıma kabul vücut ısıları açısından bu yöntemlerin uygulanıp uygulanmadığı gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu analizde değerlendirilen pik bilirubin konsantrasyonu değerlerinin plasental transfüzyon grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak tedavi kriterleri çalışmaları arasında farklılık göstermekle birlikte fototerapi ihtiyacında artış saptanmamıştır (7). UKS özelinde bir diğer kaygı elle yapılan sağma işleminin kanın plasentadan pulsatil akımla gelmesi ile benzer bir fizyolojik etkiye sahip olup olmadığı ve bu durumun olumsuz bir sonuç ortaya çıkarıp çıkarmayacağıdır (10). Buna karşın son 60 yılda yapılan 8 kontrollü ve 1 randomize kontrollü çalışma ile UKS yönteminin term ve preterm bebeklerde güvenirliliği ortaya konmuştur (23,39-46).

2.8 Projenin amacı ve literatürdeki yeri

Bu çalışmamızda UKS işleminin term bebeklerin hemodinamisi üzerindeki etkisini SVC akım ölçümü tekniğini kullanarak değerlendirmeyi planladık. Elde edilecek sonuçların prematüre bebeklerde yapılacak çalışmalara yol gösterici olacağını ve SVC akımı normatif değerlerinin hasta term bebeklerin hemodinamik değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız bu anlamda term bebekler üzerinde yapılan ilk çalışma olması ve çalışmaya katılan olgu sayısı (n:150) açısından literatürde önemli bir noktaya sahip olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta popülasyonu ve klinik protokol

Çalışmamıza Nisan 2016-Ağustos 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesinde doğan doğum haftası 37 hafta ve üzerinde olan 150 term bebeği dahil ettik. Çalışma öncesinde Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu onayı alındı. Doğumdan en az 2 saat önce aileden bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. Prematürite (<37 hafta) ve postmatürite (≥ 42 hafta),
2. Plasenta previa ve dekolman,
3. Monokoryonik ikizler,
4. Rh uygunsuzluğu,
5. Mekonyum aspirasyon sendromu,
6. Hidrops fetalis,
7. İntrauterin büyüme geriliği (IUBG),
8. Annede ciddi anemi ($Htc < 29$),
9. Obstetrisyen tarafından işlem uygulanmaması,
10. Ekokardiyografi işlemi yapılırken bebeğin ajite ve huzursuz olması nedeni ile optimal görüntü elde edilememesi,
11. Sendromik letal anomaliler ve doğuştan komplike yapısal kalp hastalıkları,
12. Persistan sol SVC saptanması,
13. 20cm'den kısa umbilikal kord.

Doğumda deprese çıkan ya da resüsitasyon ihtiyacı olan bebeklerin plasental transfüzyondan fayda gördüklerini gösteren çalışmalar olduğu için bu bebeklerin çalışmaya dâhil edilmesi planlandı. Hastalara rastgele sayılar tablosu kullanılarak cinsiyete bakılmaksızın randomizasyon uygulandı. UKS işlemi uygulanıp uygulanmayacağı doğumdan hemen önce obstetrisyenlere bildirildi. İşlem göbek bağı klemplenmeden 20cm'lik kısmın yaklaşık 10cm/sn hızla en az 3 kez (3-5 kez) anneden bebeğe doğru

sıvazlanması şeklinde uygulandı ve bu sayı işlem sırasında obstetrisyen tarafından yüksek sesle sayıldı. UKS uygulanmayacak grupta (EKK) klempleme işlemi doğumdan sonra ilk 10sn içerisinde yapıldı. Her iki grupta bebekler işlem sırasında hem normal hem de sezaryan doğumlarda annenin vajen hizası seviyesinde tutuldu. Klempleme işlemi sonrasında umbilikal arterden kan gazı örneği çalışmak amacıyla göbek bağının bebek tarafında kalan kısmından heparinle yıkanmış enjektörlere 1 ml kan örneği alındı ve Radiometer ABL 700 kan gazı analizöründe (Radiometer Medical APS, Bronshoj, Denmark) bu örnekler çalışıldı. Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal öyküleri ve sosyodemografik verileri protokol dahilinde kaydedildi.

Çalışmaya katılan bebeklere ilk 2 ile 6 saat arasında randomizasyondan bilgisi olmayan fonksiyonel ekokardiyografi konusunda deneyimli bir çocuk kardiyoloğu tarafından ekokardiyografi çalışması yapıldı. Bebeklere ilk 2 saatte ekokardiyografi yapılmamasının nedeni bebek ile anne arasındaki ilk temasa ve beslenmeye engel olmamak, ayrıca bebeği hipotermiden korumaktı.

Çalışmamızın asıl hedefi plasental transfüzyonun term bebeklerdeki hemodinamik etkilerini incelemek olmakla birlikte bir takım ek veriler de elde ettik. Bunlar:

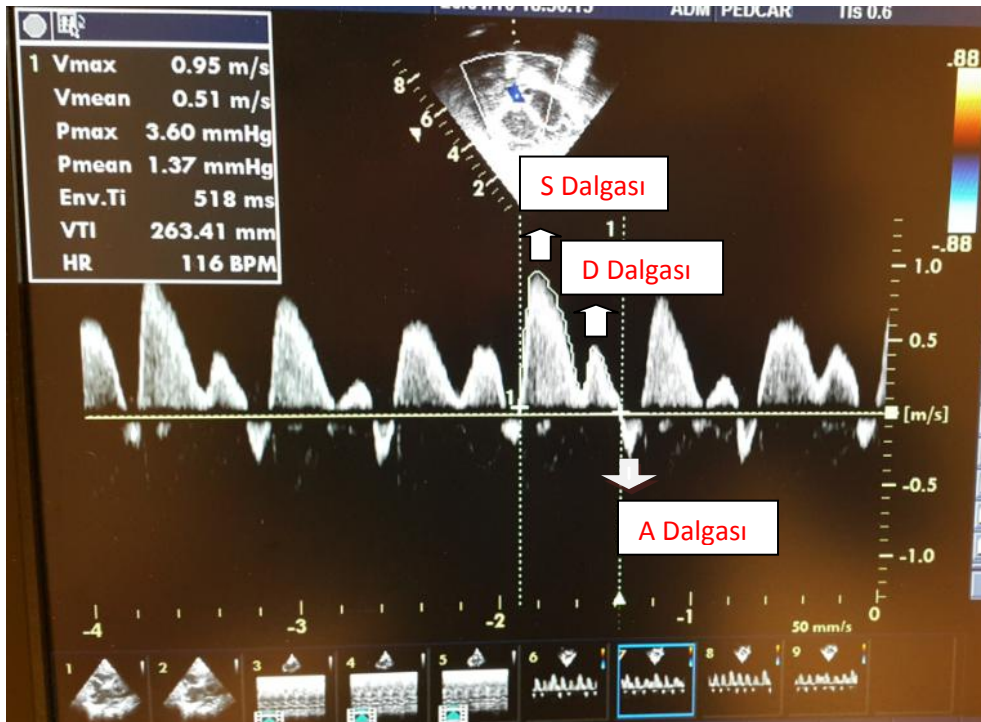
- 1. ve 5.dk Apgar skorları
- Umbilikal arter kan gazı pH
- Kordon kanından bakılan bebek Hb ve Htc değerleri
- Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) sıklığı
- Klinik sarılık düşünülen bebeklerde saptanan en yüksek bilirubin düzeyi
- Fototerapi ihtiyacı idi.

3.2 Ekokardiyografik veri toplanması

Ekokardiyografik inceleme General Electric Vivid S6 ekokardiyografi cihazı ve 6 MHz vektör prob ile yapıldı. Renkli, pulsed wave Doppler ve M-mode ölçümleri için de aynı prob kullanıldı. Ölçümler uzun zaman alacağından ve ekokardiyografi işlemi ideal zamanda tamamlamak amacıyla görüntüler işlem sırasında cihaz hafızasına hasta protokol numaraları ile kayıt edildi ve ölçümler daha sonra bu kayıtlar üzerinden işlemi yapan çocuk kardiyoloğu tarafından yapıldı. Standard morfolojik ve fonksiyon ölçümleri yapıldıktan sonra SVC akım ölçümü ve SVC çap ölçümü işlemi yapıldı.

3.3 SVC VTI ölçümü

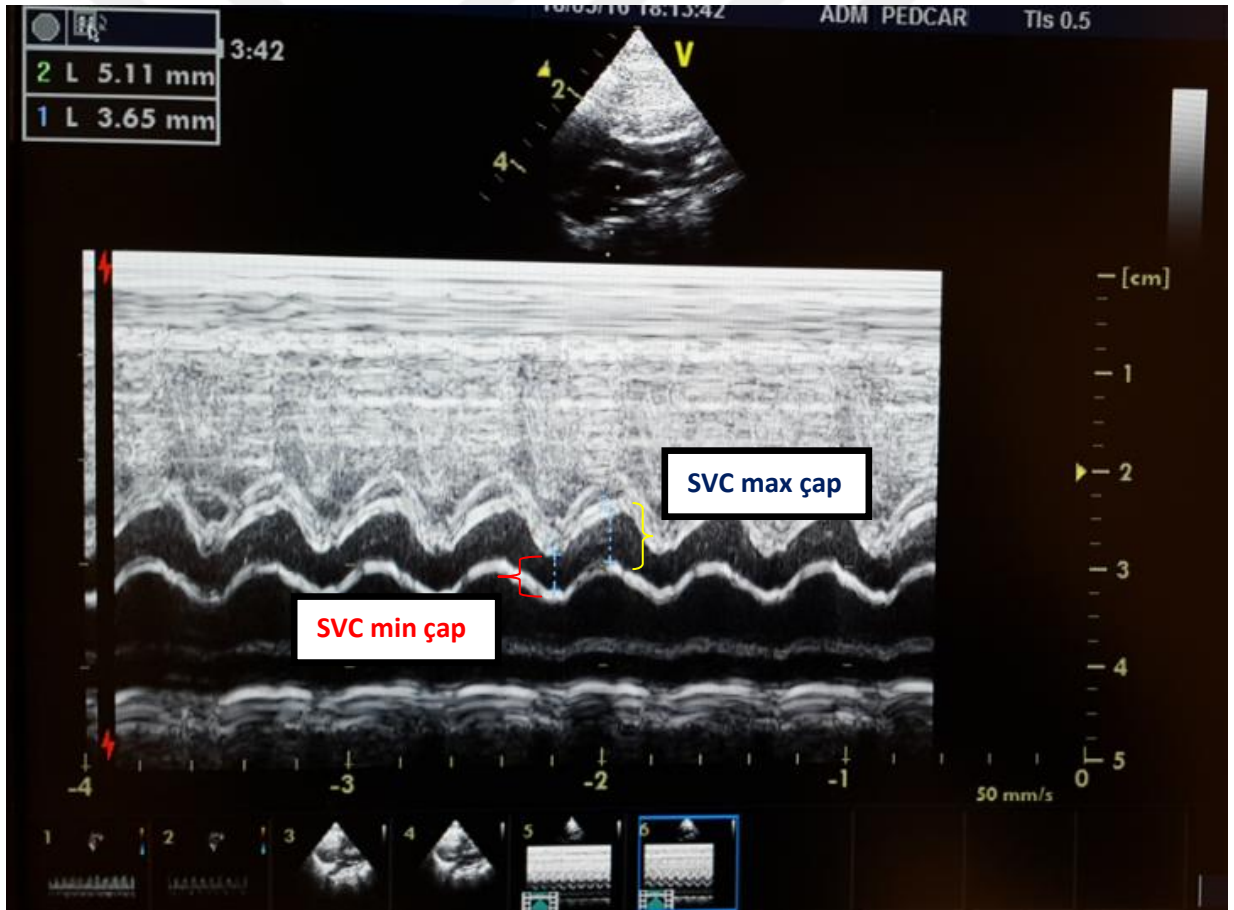
SVC akımının görüntülenme işlemi bebekler uyurken ya da sakin bir uyanıklık halindeyken yapıldı. Düz bir zemine supin pozisyonda yatırılan bebeklerde kalp subkostal pencereden görüntülendi. İki boyutlu görüntüleme ile öncelikle sağ atriyum ve SVC bileşkesinde SVC'nin uzun aks sagittal görüntüsü elde edildi. Renkli Doppler ile SVC akımı netleştirildi. SVC ve sağ atriyum bileşkesinin SVC tarafında cursor kalacak şekilde pulsed wave Doppler konuldu. İnsonasyon açısının en düşük olması (sıfıra yakın), görüntü netliği ve dalga boylarının homojenliği sağlandıktan sonra yaklaşık 20 kardiyak siklus kayıt alındı. Bu görüntüyü sağlamak için probu mümkün olduğunca umbilikusa yakın tutmak gerekti. SVC akım paterni iki dalga piki gösteriyordu (S ve D dalgası) ve buna sıklıkla kısa süreli ters bir akım (A dalgası) eşlik ediyordu. İlk pik olan S dalgası ventriküler sistol ile diğer pik olan D dalgası ise erken ventriküler diastol ile ilişkili idi. Ters akım ise atriyal sistolün sonucu idi. Ortalama kan akım hızı 10 ardışık kardiyak siklusun (S ve D dalgası) Doppler VTI ortalamaları alınarak hesaplandı. Özellikle solunuma bağlı olarak kardiyak döngüler arasındaki akım farklılıklarını ortadan kaldırmak için bu yöntem izlendi. Kalp hızı ekokardiyografi yazılımında bulunan heart rate modu kullanılarak iki S dalgası piki arasında kalan zamandan atım/dakika ve VTI ise ekokardiyografi yazılımında bulunan trace modu kullanılarak cm/sn olarak ölçüldü.



Şekil 3.1 SVC VTI ölçümü

3.4 SVC çap ölçümü

Superior vena kava çapı ölçümü için yüksek parasternal uzun eksen penceresinden SVC ve sağ atriyum bileşkesinde SVC uzun eksen görüntüsü elde edildi. SVC'nın en geniş ön arka çapını elde edebilmek için prob olabildiğince orta hatta doğru yerleştirildi. Prob ışınları sagittal düzlemde tutularak çıkan aortanın sağına doğru açlandırıldı. SVC'ya ışınların dik açı ile gelmesine özen gösterildi. SVC'nın sağ atriyum bileşkesine en yakın olduğu noktadan SVC çap ölçümü yapıldı. Homojen ölçüm yapabilmek için M-mode ile minimum ve maksimum çap görüntüsü elde edildi. Kardiyak döngü ve solunumdan dolayı SVC duvar çapında değişimler meydana gelebildiğinden yaklaşık 20 kardiyak siklus kayıt altına alındı. Daha sonra kayıtlar ekrana alınarak frame frame görüntülerden SVC maksimum ve minimum çapları ölçüldü.



Şekil 3.2 SVC minimum ve maximum çap ölçümü

3.5 SVC akımının hesaplanması

Ağırlık başına düşen dakikadaki SVC akımının hesaplanması için 10 VTI ölçümünün ortalaması alınarak son VTI değeri elde edildi. Ardışıklı ölçülen 10 minimum ve maksimum internal çap değerinden de ortalama minimum ve maksimum SVC çapları belirlendi. Minimum ve maksimum değer ortalaması alınarak son SVC çapına ulaşıldı. Elde edilen veriler sonucunda SVC akımı;

$$\text{SVC akımı: } VTI \times (\pi \times (\text{ortalama SVC çapı}^2/4) \times \text{Kalp hızı} / \text{vücut ağırlığı}$$

formülüne göre hesaplandı. Sonuçlar ml/kg/dk olarak ifade edildi.

3.6 İstatiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde; iki grup arasındaki karşılaştırmalar normal dağılan nicel veriler için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan nicel veriler için Mann-Whitney U testi, nitel veriler için Ki-Kare ve Fisher-Exact testi kullanılmıştır. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson Korelasyon analizi uygulandı.

İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Nisan 2016-Ağustos 2016 tarihleri arasında doğan 150 term bebek rastgele sayılar tablosu kullanılarak randomize edildi. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 74'ü erkek (%49,3) 76'sı kız (%50,7) idi. Doğum haftası, doğum ağırlığı ve doğumun şekli açısından her iki grup özellikleri benzerdi. Tablo 4.1'de çalışmaya alınan bebeklerin genel bilgileri verildi.

Tablo 4.1 UKS yapılan ve yapılmayan bebeklerin demografik özellikleri

	UKS		P
	Yapılan (n=75)	Yapılmayan (n=75)	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Gestasyon haftası	38,36±0,90	38,15±0,75	0,115
Doğum ağırlığı (gr)	3360,13±448,94	3325,47±423,80	0,627
Bebek cinsiyeti E/K	35/40	39/36	0,514
Doğum şekli n (%)			
NSVY	6(8,0)	3(4,0)	0,247
C/S	69(92,0)	72(96,0)	

Ort.: Ortalama, SD: standart sapmayı ifade etmektedir.

Tablo 4.2'de ise bebeklere ait 1. ve 5.dk Apgar skorları, kord kanı parametreleri, TTN gelişimi, bilirubin düzeyleri ve fototerapi gereksinimleri değerlendirilmiştir. Bakılan bu parametrelerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Maternal özellikler ise Tablo 4.3'de değerlendirilmiş ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.2 Gruplara göre 1. ve 5.dk Apgar skorları, kord kanı parametreleri ve olası komplikasyonların değerlendirilmesi

	UKS		P
	Yapılan (n=75)	Yapılmayan (n=75)	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Apgar 1. Dk *	9(8-9)	9(8-9)	1,000
Apgar 5. Dk.*	10(9-10)	10(9-10)	1,000
Bebek pH	7,38±0,05	7,36±0,05	0,330
Bebek Hb (gr/dl)	15,80±1,50	15,91±1,58	0,670
Bebek Htc (%)	48,36±4,57	48,70±4,76	0,661
Bebek T.bil. (mg/dl)	15,163±2,85	15,28±3,65	0,898
Bebek D.bil. (mg/dl)	0,44±0,08	0,46±0,08	0,372
TTN n (%)	1(1,3)	0(0,0)	0,500
Fototerapi n (%)	8(10,7)	8(10,7)	1,000

* : Medyan(minimum-maksimum) değerleri, Ort.: Ortalama, SD: standart sapmayı ifade etmektedir.

Tablo 4.3 Maternal özellikler

	UKS		P
	Yapılan (n=75)	Yapılmayan (n=75)	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Anne Hb (gr/dl)	12,26±1,30	12,25±1,19	0,951
Anne Htc (%)	37,081±3,62	37,25±3,30	0,767
Anne yaşı (yıl)	31,43±4,39	30,55±4,85	0,246
Gebelik sayısı *	2,0 (1-8)	2,0 (1-6)	0,288
Doğum sayısı *	2 (1-5)	2(1-4)	0,257
Preeklamsi varlığı n (%)	0 (0,0)	0(0,0)	---
GDM varlığı n (%)	7(9,3)	8(10,7)	0,785
Anestezi (spinal) n (%)	69(92,0)	72(96,0)	0,247
Oksitosin kullanımı n (%)	6(8,0)	2(2,7)	0,204

* : Medyan(minimum-maksimum) değerleri, Ort.: Ortalama, SD: standart sapmayı ifade etmektedir.

Kardiyolojik değişkenler açısından DA ve FO çapları, kapak yetmezlikleri, ASD-VSD varlığı ve kalp hızları incelenmiştir. Tablo 4.4'te gösterilen bu değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.4 UKS yapılan ve yapılmayan grupta kardiyolojik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı değerler

	UKS		P
	Yapılan (n=75)	Yapılmayan (n=75)	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Duktus çapı (mm)	2,47±0,69	2,40±0,73	0,588
F. ovale çapı (mm)	2,98±1,18	2,81±0,88	0,343
Aort yetmezliği (minimal) n (%)	2(2,7)	0(0,0)	0,248
Pulmoner yetmezlik n (%)	0(0,0)	0(0,0)	---
Mitral yetmezlik n (%)			
Yok	64(85,3)	66(88,0)	0,862
Minimal	8(10,7)	7(9,3)	
1. derece	3(4,0)	2(2,7)	
Triküspit yetmezlik n (%)			
Yok	66(88,0)	59(78,7)	0,129
Minimal	5(6,7)	13(17,3)	
2. derece	4(5,3)	3(4,0)	
VSD varlığı n (%)	3(4,0)	1(1,3)	0,310
ASD varlığı n (%)	2(2,7)	2(2,7)	1,000
Kalp Hızı (atım/dk)	130,83±14,83	128,21±13,86	0,267

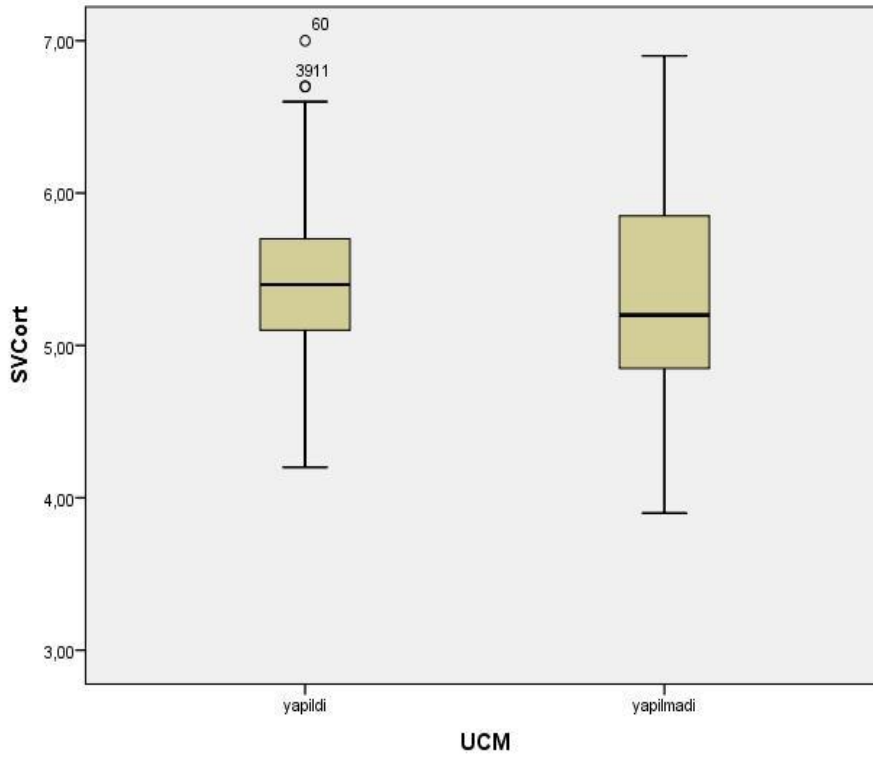
Tablo 4.5'te her iki grubun SVC VTI, SVC çap ve SVC akım değerleri karşılaştırılmıştır. SVC akımı mutlak değer olarak UKS yapılan grupta daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

SVC VTI, SVC çap ve SVC akım düzeyleri [Tablo 4.5]

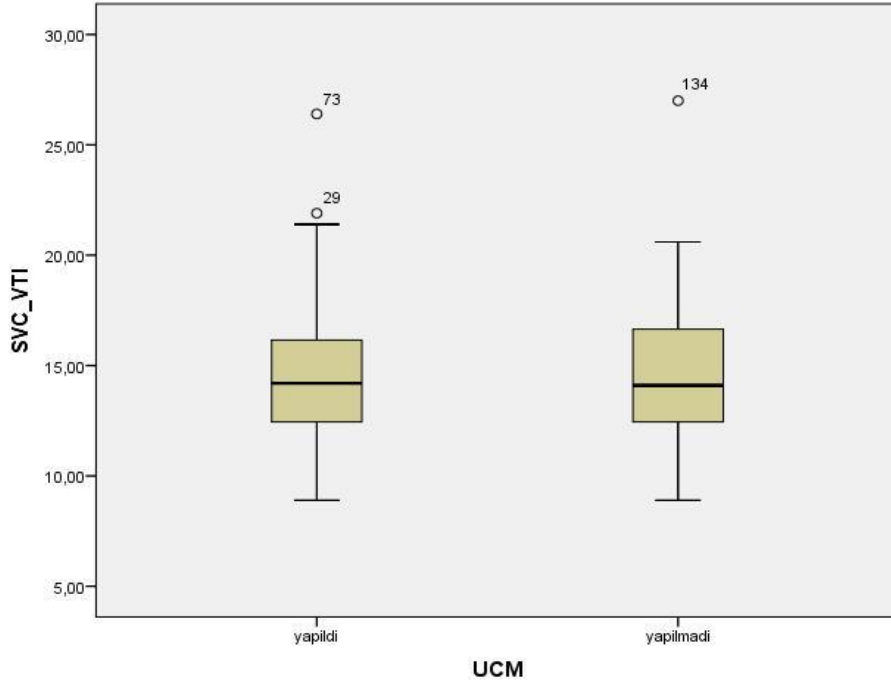
	UKS		P
	Yapılan (n=75)	Yapılmayan (n=75)	
	Ort.±SD	Ort.±SD	
SVC VTI (cm)	14,62±3,21	14,68±3,15	0,912
SVC çap (mm)	5,43±0,57	5,33±0,63	0,314
SVC akım (ml/kg/dk)	132,47±37,04	126,62±34,35	0,318

Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'te UKS uygulanan ve uygulanmayan gruplarda sırasıyla SVC çap, SVC VTI ve SVC akım değerleri gösterilmiştir.

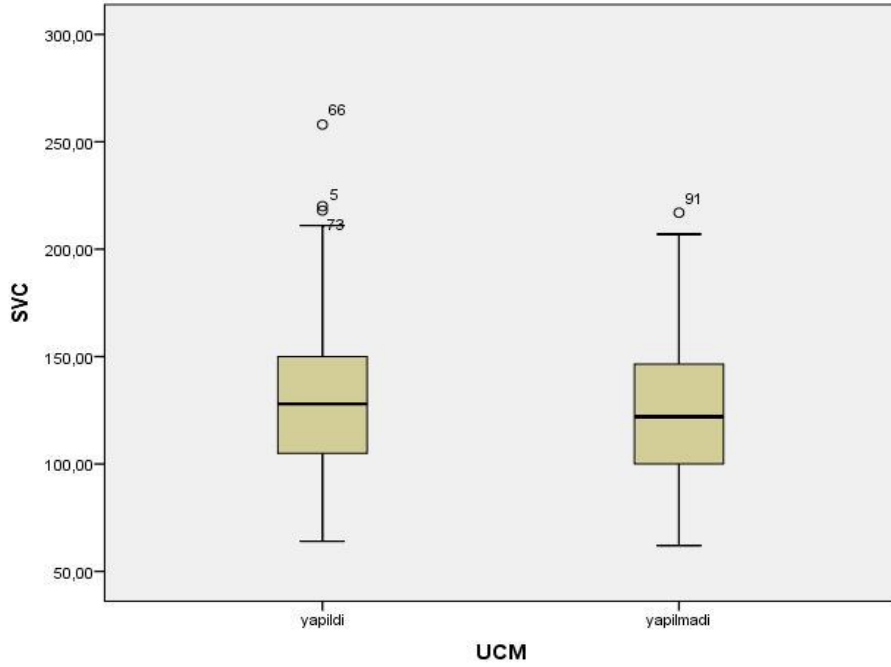
Şekil 4.1 SVC çap değerleri (mm cinsinden ifade edilmiştir.)



Şekil 4.2 SVC VTI değerleri (cm cinsinden ifade edilmiştir.)



Şekil 4.3 SVC akım değerleri (ml/kg/dk olarak ifade edilmiştir.)



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Plasental transfüzyon yöntemlerinden UKS, GKK ile benzer faydaları saptanan ve kısa sürede uygulanabilmesi sayesinde resüsitasyonda gecikme ve hipotermi riski düşük olan bir yöntemdir. Plasental transfüzyonun term ve preterm bebeklerdeki güvenilirliği ve sağlamış olduğu faydalar çok sayıda çalışma ve meta analizle ortaya konmuştur (4-9,11,12,20,30,38). Son dönemde sıkça çalışılan ve güvenilirliği ortaya konulan bir yöntem olmasına karşın halen UKS ile ilgili en büyük endişe elle yapılan sağma işleminin ne kadar fizyolojik olduğu noktasındadır (10).

Plasental transfüzyon yöntemlerinin istenmeyen etkileri açısından öne çıkan başlıklar bilirubin değerlerinde ve fototerapi ihtiyacında artma, resüsitasyonda gecikme, polisitemi, solunum problemleri ve hipotermidir. Total bilirubin değerlerinin ve fototerapi gereksiniminin plasental transfüzyon uygulaması ile arttığını gösteren eski çalışmalar olmasına (100,101) karşın preterm ve term bebekler üzerinde son dönemde yapılan çalışmalar bu durumu desteklememektedir. 35 haftadan büyük 200 term ve terme yakın sağlıklı bebek üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada UKS'nın 12-48. saat Hb, Htc değerlerinde ve 6. hafta ortalama Hb, ortalama ferritin değerlerinde olumlu katkıları saptanırken en yüksek total bilirubin değerleri ve fototerapi gereksinimi açısından olumsuz bir etki tespit edilmemiştir (28). Bora ve ark.'nın anemik ve non-anemik annelerin sağlıklı term bebeklerinde 40 cm kord uzunluğundan sağma işlemi uyguladıkları çalışmalarında da yenidoğan sarılığı sıklığı açısından işlem uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (12). UKS'nın sezaryan doğumlardaki etkisini inceleyen 24 term bebek üzerinde yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada ise klinik sarılık sıklığı, en yüksek bilirubin değerleri, fototerapi ve exchange transfüzyon gereksinimi değerlendirilmiş ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (25). Biz de term bebekler üzerinde yaptığımız çalışmamızda en yüksek total bilirubin değerleri ve fototerapi ihtiyacı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bilirubin yüksekliğine karşı daha hassas olan prematüre bebeklerde de elde edilen sonuçlar benzer şekildedir. Katheria ve ark.'nın UKS'nın hemodinamik parametreler üzerine etkilerini inceledikleri ve 32 haftadan küçük 60 prematüre bebeği dahil ettikleri çalışmalarında en yüksek bilirubin değeri ve fototerapi alınan gün sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (4). İleri derecede prematüre (<28 hafta) bebekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada da en yüksek bilirubin değerleri ve fototerapi sıklığı açısından UKS uygulanan grupta artmış bir risk saptanmamıştır (6).

Yenidoğan bebeğin iyilik halini gösteren Apgar skoru da plasental transfüzyon yöntemlerinin güvenilirliğini değerlendirme amacıyla bazı çalışmalarda ele alınmıştır. Upadhyay ve ark.'nın term ve terme yakın sağlıklı bebeklerde UKS işleminin etkilerini inceledikleri geniş katılımlı çalışmalarında 1. ve 5.dk Apgar skorları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (28). Son dönemde ileri derecede prematüre bebekler üzerinde UKS ile ilgili yapılan 2 çalışmadan March ve ark.'nın çalışmasında 1.-5. ve 10.dk Apgar skorları açısından gruplar arasında sonuçlar benzer saptanmışken, Hosono ve ark.'nın yaptığı çalışmada endişelerin aksine 1.dk Apgar skoru UKS uygulanan grupta daha yüksek bulunmuş, 5.dk Apgar skorları arasında ise fark saptanmamıştır (6,23). Biz de çalışmamızda 1. ve 5.dk Apgar skorlarını değerlendirdik ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Solunum problemleri açısından baktığımızda ise plasental transfüzyonun dolaşımsal ve solunumsal adaptasyon üzerine etkisini araştıran ilk çalışmalardan birinde plasental transfüzyon işlemi uygulanan grupta bir ile üçüncü saatler arasında solunum sayısının uygulanmayan gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak sonraki saatlerde bu durum devamlılık göstermediği ortaya konmuştur. Bu durum araştırmacılar tarafından plasental transfüzyonla meydana gelen daha iyi pulmoner kapiller doluma bir yanıt olarak değerlendirilmiştir (107). Bora ve ark.'nın term bebeklerde yaptıkları çalışmalarında UKS uygulaması ile solunum problemlerinin sıklığında artış gözlemlenmemiştir (12). Term ve preterm bebeklerde plasental transfüzyonun etkilerinin araştırıldığı çalışmaların incelendiği bir derlemede de TTN açısından artmış riske neden olabilecek olumsuz bir solunumsal etki saptanmamıştır (13). Çalışmamızda tüm vakalar içerisinde sadece UKS uygulanan gruptaki 1 olguda TTN gelişmişti ve bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı. Solunum problemlerinde artışa neden olmadığı gibi plasental transfüzyon yöntemlerinin prematürelere yapılan çalışmalarda oksijen tedavi süresinde, mekanik ventilasyona bağlı kalma süresinde ve düzeltilmiş 36. hafta oksijen ihtiyacı sıklığında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (4,23,104).

Mevcut çalışmamızda polisitemi ve hipotermi ile ilgili veri toplamadık ancak term bebeklerde daha önce yapılan çalışmalarda polisitemi açısından artmış bir risk faktörü bulunmadığı ortaya konmuştur (12,28). Hipotermi ise özellikle prematüre bebeklerde daha yüksek kaygı oluşturduğundan çoğunlukla bu bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda ele alınmıştır. Mercer ve ark.'nın ileri derecede prematüre bebeklerde plasental transfüzyonunun etkilerini araştırdıkları 2 farklı çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul

vücut sıcaklıkları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (105,106). Gökmen ve ark.'nın plasental transfüzyonun prematüre bebeklerdeki periferik kan değerleri ve hematopoetik kök hücre düzeylerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında da yoğun bakım kabul vücut sıcaklıkları her iki grupta benzer saptanmıştır (104).

Çalışmamızda ayrıca kord kanı örneklemesinden bebeğe ait pH, Hb ve Htc değerlerini inceledik. Hemodinamik durumu etkileyebilecek bu parametreler açısından gruplar arasında fark saptamadık.

Fetal yolakların açık olduğu doğum sonrası erken dönemde sistemik kan akımı ile son organ hasarı (özellikle beyin) arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesindeki en büyük problem sistemik kan akımının ölçümü ile ilgili belirsizliktir. Kan basıncı sistemik kan akımının zayıf bir göstergesidir ve duktal-atriyal şantlar nedeniyle sırasıyla LVO ve RVO ölçümleri gerçek sistemik kan akımının %100'üne kadar daha fazla hesaplanabilmektedir (14).

SVC akım ölçümü bu sorunun çözümlenebilmesi amacıyla yapılan çalışmaların başlıcalarındandır. Bu yöntem 2000'li yılların başında fonksiyonel ekokardiyografi konusunda deneyimli Avusturalyalı bir neonatoloji ekibi tarafından prematüre bebekler üzerinde tanımlanmıştır (14). Fetal şantlardan etkilenmemesi, beyin kan akımının değerli bir göstergesi olması ve yatak başında kolayca uygulanabilen girişimsel olmayan bir yöntem olması nedeniyle ön plana çıkan bu yöntemin teknik açıdan bazı zorlukları mevcuttur, bu nedenle işlemin deneyimli kişilerce uygulanması gerekmektedir. Kabul edilebilir sınırlarda da olsa kişiler arası ölçüm farklılıklarının yüksek olması ve sürdürülebilir bir ölçüm yöntemi olmaması yöntemin göze çarpan eksiklikleridir. Biz çalışmamızda bahsi geçen olumsuzlukları en aza indirmek amacıyla ölçümleri fonksiyonel ekokardiyografi konusunda deneyimli tek çocuk kardiyoğlu ile tamamladık.

Prsa ve ark. geç gestasyon dönemindeki fetusların (ortalama gestasyon haftası: 37 hafta) büyük kan damarlarını faz kontrast manyetik rezonans görüntüleme ile inceledikleri çalışmalarında SVC akım ortalamasını 137ml/kg/dk olarak belirlemişlerdi (35). Lee ve ark. ise term bebekler üzerinde güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik açısından SVC akım ölçümünü inceledikleri çalışmalarında tek gözlemci tarafından 1. gün SVC akım ortalamasını 99 ml/kg/dk, 2. gün 90ml/kg/dk ve 3. gün 77ml/kg/dk olarak saptamışlardı. Aynı çalışmada 3 gözlemcinin ölçümlerinin ortalaması olarak ise SVC akımını 1. gün 115ml/kg/dk, 2. gün 106ml/kg/dk ve 3. gün 97 ml/kg/dk olarak tespit etmişlerdi (15). Biz

çalışmamızda UKS uygulanmayan grupta ilk 6 saat içerisindeki SVC akım ortalamasını 127ml/kg/dk olarak saptadık. Bu iki çalışma ile çalışmamızın zamanlaması değerlendirildiğinde, SVC akımı değerlerinde doğumdan itibaren geçen zaman ile orantılı bir düşüş mevcuttur. SVC akımındaki bu düşüş eğilimi Kluckow ve Evans'ın referans çalışmasında da saptanmıştır (14).

Öte yandan UKS işleminin uygulanması ile SVC VTI, SVC çap ve SVC akım değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bu noktada şunu belirtmek gerekir ki çalışmamıza katılan obstetrisyenlerin UKS konusundaki deneyimlerinin benzer düzeyde olmaması istatistiksel anlamlılık açısından negatif etkiye bulunmuş olabilir. Jaiswal ve ark. sağlıklı term bebeklerde yaşamlarının ilk 24-48 saatinde GKK ve UKS'nın serebral kan akımları üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında serebral kan akım hızı ve Doppler indeksleri açısından fark saptamamışlardı. Ayrıca elde ettikleri sonuçlar term bebeklerde önceki çalışmalarda saptanan normal değerler ile uyumluydu. Araştırmacılar bu durumu term infantların ilk günden itibaren serebral kan akımlarını otoregüle edebilme yeteneğine sahip olduklarının bir göstergesi olarak yorumlamışlardı (24). Benzer şekilde çalışmamızda plasental transfüzyon ile elde edilen kan hacmi artışı term bebekler tarafından kompanze edilmiş ve serebral kan akımı otoregülasyonu ile birlikte SVC akımında anlamlı bir artış oluşması engellenmiş olabilir. Yine de UKS uygulanan grubun SVC akım ortalamasının mutlak değerinin uygulanmayan gruptakinden daha yüksek olması daha geniş olgu popülasyonu ile yapılacak sonraki çalışmalarda istatistiksel anlamlılık elde edilebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da ortaya koyduğumuz hemodinamik katkının özellikle hasta term bebeklerde ve prematüre bebeklerde klinik anlamda önemli katkılar sağlayabileceğini düşünüyoruz. Term bebeklerde yapılan benzer bir çalışma bulunmamasıyla birlikte Katheria ve ark.'nın 32 hafta altındaki preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada UKS uygulanan grupta ilk 6 saatte ve 18. saatte bakılan SVC akım değerleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (4). Benzer şekilde Takami ve ark.'nın 29 hafta altındaki 50 ileri derecede prematüre bebek üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada da UKS uygulanan grupta 3-6 ve 12. saatlerde bakılan SVC akım değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (62).

Çalışmamızda dışlama kriterlerine uymayan bazı kardiyolojik patolojilerin gruplar arasındaki farkını da değerlendirdik. Gruplar arasında kapak yetmezlikleri ve ASD-VSD mevcudiyeti açısından fark saptamadık.

Çalışmamızın güçlü yönleri yapılan benzer çalışmalara oranla yüksek bir olgu sayısına sahip olması (n:150) ve SVC akım ölçümlerinin tek bir araştırmacı tarafından yapılarak gözlemciler arası ölçüm farklarının önüne geçilmiş olmasıdır. Çalışmamızın zayıf noktası ise birden çok obstetrisyen tarafından UKS işleminin uygulanmış olması ve bu obstetrisyenlerin UKS konusundaki tecrübelerinin aynı düzeyde olmamasıdır.

Sonuç olarak yaptığımız bu özgün çalışma ile sağlıklı term bebeklerden oluşan geniş bir popülasyonda doğum sonrası erken adaptasyon dönemindeki SVC akımı normal değer aralığını ortaya koymuş ve UKS işleminin term bebeklerin SVC akımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da yükselme sağladığını göstermiş olduk.

6. KAYNAKLAR

1. Linderkamp O. Placental transfusion: determinants and effects. *Clin Perinatol.* 1982;9:559–592.
2. Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet* 1969;2(7626):871-873.
3. Carroll PD, Widness JA. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia—effective and promising strategies for reducing transfusion. *Semin Perinatol.* 2012 August; 36(4):232–243.
4. Katheria AC, Leone TA, Woelkers D, Garey DM, Rich W, Finer NN. The effects of umbilical cord milking on hemodynamics and neonatal outcomes in premature neonates. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):1045-1050.
5. Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics* 2006; 117:93-98.
6. March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM and de Veciana M. The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology* (2013), 1–5
7. 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 Aug;15;8
8. Carroll PD. Umbilical Cord Blood—An untapped resource strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 42 (2015):541–556
9. Backes CH, Rivera BK, Haque U, Bridge JA, Smith CV, Hutchon DJR, Mercer JS. Placental transfusion strategies in very preterm neonates a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124:47–56
10. Raju TNK. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr* 2013, 25:180–187
11. Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015 Jan;169(1):18-25
12. Bora R, Akhtar SS, Venkatasubramaniam A, Wolfson J, Rao R. Effect of 40-cm segment umbilical cord milking on hemoglobin and serum ferritin at 6 months of age in full-term infants of anemic and non-anemic mothers. *Journal of Perinatology* (2015), 1–5
13. Mercer JS. Current best evidence: a review of the literature on umbilical cord clamping. *J Midwifery Womens Health* 2001; 46:402–414
14. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F182–187.

15. Lee A, Liestøl K, Nestaas E, Brunvand L, Lindemann R, Fugelseth D. Superior vena cava flow: feasibility and reliability of the off-line analyses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F121–F125.
16. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 2015;136:61-69
17. Gleason CA, Devaskar SU. Immunologic Basis of Placental Function and Diseases: The placenta, fetal membranes, and umbilical cord. *Avery's Diseases of the Newborn Ninth Edition* (Elsevier Saunders). 2012, P37-50.
18. Moore KL, Persaud TVN. Placenta ve fetal zarlar. Klinik yönleriyle insan embriyolojisi (Türkçe 2. baskı) Eight edition (Elsevier Saunders). 2005, P1135-1144.
19. Gleason CA, Devaskar SU. Embryology and physiology of the cardiovascular system. *Avery's Diseases of the Newborn Ninth Edition* (Elsevier Saunders). 2012, P699-713.
20. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systemic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA* 2007;297(11):1241-1252
21. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003248
22. Singhal N, Niermeyer S. Neonatal resuscitation where resources are limited. *Clin Perinatology*. 2006;33(1):219-228
23. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi S, Harada K. 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.
24. Jaiswal P, Upadhyay A, Gothwal S, Chaudhary H, Tandon A. Comparison of umbilical cord milking and delayed cord clamping on cerebral blood flow in term neonates. *Indian J Pediatr* (October 2015);82(10):890-895
25. Erickson-Owens DA, Mercer JS, Oh W. Umbilical cord milking in term infants delivered by cesarean section: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology* (2012);32:580-584
26. Borenstein-Levin L, Kessel A, Riskin A, Toubi E, Bader D. Immunologic and infectious consequences of immediate versus delayed umbilical cord clamping in premature infants: a prospective, randomized, controlled study. *J Perinat Med*. 2009;37(3):281-287
27. Narende A, Beckett C, Aitchison T, Kyle E, Coutis J, Turner T. Is it possible to promote placental transfusion at preterm delivery? *Pediatr Res*. 1998;44:453
28. Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R, Garg A, Gupta A, Chawla D, Gulati IK. Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. *J Obstet Gynecol* 2013;208:120.e1-6.
29. WHO. Optimal timing of cord clamping for the prevention of iron deficiency anaemia in infants, 17 August 2015. (http://www.who.int/elena/titles/cord_clamping/en/)

30. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD004074
31. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, Giardano D, Lardizabal J. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):e779-86.
32. Eichenbaum-Pikser G, Zasloff JS. Delayed clamping of the umbilical cord: a review with implications for practice. *J Midwifery Womens Health.* 2009 Jul-Aug;54(4):321-6.
33. Haneline LS, Marshall KP, Clapp DW. The highest concentration of primitive hematopoietic progenitor cells in cord blood is found in extremely premature infants. *Pediatr Res.* 1996 May;39(5):820-5.
34. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F188-94.
35. Prsa M, Sun L, Amerom JV, Yoo SJ, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, Macgowan C, Seed M. Reference Ranges of Blood Flow in the Major Vessels of the Normal Human Fetal Circulation at Term by Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul;7(4):663-70.
36. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, Crook D, Stilton D, Bradley R, and Holden D. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* February 2011;vol. 117, no. 2, part 1
37. Yao AC, Hirvensalo M, Lind J. Placental transfusion rate and uterine contraction. *Lancet* 1968; i:380-383
38. Oh W. Cord milking at delivery improves the iron status of term infants at 6 weeks. *Evid Based Med* December 2013;volume 18,number 6:ebmed.18.6.e58
39. McCausland A, Holmes F, Schumann W. Management of cord and placental blood and its effect upon the newborn. Part I. *Transact Pac Coast Obstet Gynecol Soc* 1949; 17:87-104.
40. Siddall R, Crissey R, Knapp W. Effect on cesarean section babies of stripping or milking of the umbilical cord. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63: 1059-1064.
41. Siddall R, Richardson R. Milking or stripping the umbilical cord; effect on vaginally delivered babies. *Obstet Gynecol* 1953; 1: 230-233.
42. Colozzi AE. Clamping of the umbilical cord; its effect on the placental transfusion. *New Engl J Med* 1954; 250: 629-632.
43. Lanzkowsky P. Effects of early and late clamping of umbilical cord on infants haemoglobin level. *Brit Med J* 1960; 2: 1777-1782.
44. Whipple GA, Sisson TR, Lund CJ. Delayed ligation of the umbilical cord; its influence on the blood volume of the newborn. *Obstet Gynecol* 1957; 10: 603-610.

45. Usher R, Shephard M, Lind J. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr* 1963; 52: 497–512.
46. Walsh SZ. Early clamping versus stripping of cord: comparative study of electrocardiogram in neonatal period. *Brit Heart J* 1969; 31: 122–126.
47. Drayton MR, Skidmore R. Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infants. *Arch Dis Child* 1987;62:236–40.
48. Mellander M, Sabel KG, Caidahl K, Solymar L, Eriksson B. Doppler determination of cardiac output in infants and children: comparison with simultaneous thermodilution. *Pediatr Cardiol* 1987;8:241–6.
49. Alverson DC, Eldridge M, Dillon T, Yabek SM, Berman W Jr. Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr.* 1982 Jul;101(1):46-50.
50. Alverson DC, Eldridge MW, Johnson JD, Aldrich M, Angelus P, Berman WJ. Noninvasive measurement of cardiac output in healthy preterm and term newborn infants. *Am J Perinatol* 1984;1:148–51.
51. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child.* 1987 Oct;62(10):1068-9.
52. Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, Magill HL, Runyan W, Somes GW, Clark FC. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 1990 Oct;117(4):607-14.
53. Engle WD. Blood pressure in the very low birth weight neonate. *Early Hum Dev.* 2001 May;62(2):97-130.
54. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. *J Pediatr.* Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. 1998 Dec;133(6):728-34.
55. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, Volpe JJ. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics.* 2000 Oct;106(4):625-32.
56. Greisen G. To autoregulate or not to autoregulate--that is no longer the question. *Semin Pediatr Neurol.* 2009 Dec;16(4):207-15.
57. Ashwal S, Majcher JS, Vain N, Longo LD. Patterns of fetal lamb regional cerebral blood flow during and after prolonged hypoxia. *Pediatr Res.* 1980 Oct;14(10):1104-10.
58. Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG and Weindling AM. The relationship between cardiac output, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction and peripheral blood flow in premature newborn infants. *Pediatric Research* (2006) 60, 456–460.
59. Young RS, Hernandez MJ, Yagel SK. Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in newborn dogs: a possible mechanism of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol.* 1982 Nov;12(5):445-8.

60. Abdel-Hady H, Matter M, Hammad A, El-Refaay A, Aly H. Hemodynamic changes during weaning from nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):e1086-90.
61. West CR, Groves AM, Williams CE, Harding JE, Skinner JR, Kuschel CA, Battin MR. Early low cardiac output is associated with compromised electroencephalographic activity in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2006 Apr;59(4 Pt 1):610-5.
62. Takami T, Suganami Y, Sunohara D, Kondo A, Mizukaki N, Fujioka T, Hoshika A, Akutagawa O, Isaka K. Umbilical cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation. *J Pediatr*. 2012 Oct;161(4):742-7.
63. Victor S, Marson AG, Appleton RE, Beirne M, Weindling AM. Relationship between blood pressure, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction, and peripheral blood flow in very low birth weight newborn infants. *Pediatr Res*. 2006 Feb;59(2):314-9.
64. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*. 1999 Dec;26(4):981-96.
65. Raju NV, Maisels MJ, Kring E, Schwarz-Warner L. Capillary refill time in the hands and feet of normal newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999 Mar;38(3):139-44.
66. Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. *Eur J Pediatr*. 2009 Jul;168(7):809-13.
67. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. *Arch Dis Child*. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. 1999 Feb;80(2):163-6.
68. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Mar;89(2):F168-73.
69. Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow and hyperkalemia in preterm infants. *J Pediatr*. 2001 Aug;139(2):227-32.
70. Deshpande SA, Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Jan;76(1):F15-20.
71. Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med*. 2001 Aug;27(8):1401-7.
72. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res*. 2006 Aug;173(3):458-67. Epub 2006 Feb 28.
73. Tyszczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics*. 1998 Aug;102(2 Pt 1):337-41.
74. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996 Mar;74(2):F88-94.

75. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Ananda AK, Wu PY. Pulsed Doppler determinations of cardiac output in neonates: normal standards for clinical use. *Pediatrics*. 1985 Nov;76(5):829-33.
76. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr*. 1994 Nov;125(5 Pt 1):778-785.
77. Tsai-Goodman B, Martin RP, Marlow N, Skinner JR. The repeatability of echocardiographic determination of right ventricular output in the newborn. *Cardiol Young*. 2001 Mar;11(2):188-94.
78. Hudson I, Houston A, Aitchison T, Holland B, Turner T. Reproducibility of measurements of cardiac output in newborn infants by Doppler ultrasound. *Arch Dis Child*. 1990 Jan;65(1 Spec No):15-9.
79. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):142-7.
80. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*. 2008;94(4):237-44.
81. Cayabyab R, McLean CW, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. *J Perinatol*. 2009 May;29 Suppl 2:S58-62.
82. Ancora G, Maranella E, Locatelli C, Pierantoni L, Faldella G. Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. *Brain Dev*. 2009 Jun;31(6):442-4.
83. Meek JH, Elwell CE, McCormick DC, Edwards AD, Townsend JP, Stewart AL, Wyatt JS. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Sep;81(2):F110-5.
84. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):333-9.
85. Fenik JC, Rais-Bahrami K. Neonatal cerebral oximetry monitoring during ECMO cannulation. *J Perinatol*. 2009 May;29(5):376-81.
86. Van Heijst A, Liem D, Hopman J, Van Der Staak F, Sengers R. Oxygenation and hemodynamics in left and right cerebral hemispheres during induction of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 2004 Feb;144(2):223-8.
87. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2003;3:168-77.
88. Evans N, Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1994;125:786-92.
89. Hillman N, Kallapur SG, Jobe A. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012 December; 39(4): 769-783

90. Heymann MA, Iwamoto HS, Rudolph AM. Factors affecting changes in the neonatal systemic circulation. *Annu Rev Physiol.* 1981;43:371-83.
91. Behrman RE, Lees MH. Organ blood flows of the fetal, newborn and adult rhesus monkey: a comparative study. *Biol Neonate.* 1971;18(5):330-40.
92. Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-related events. *Pediatr Res.* 1990 Apr;27(4 Pt 1):372-8.
93. Seri I, Markovitz B. Cardiovascular Compromise in the Newborn Infant. *Avery's Diseases of the Newborn*, Chapter 51, 714-731.
94. Biondi JW, Schulman DS, Matthay RA. Effects of mechanical ventilation on right and left ventricular function. *Clin Chest Med.* 1988 Mar;9(1):55-71.
95. Henning RJ. Effects of positive end-expiratory pressure on the right ventricle. *J Appl Physiol* (1985). 1986 Sep;61(3):819-26.
96. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Wu PY. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr.* 1985 Nov;107(5):781-5.
97. Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefèvre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child.* 1993 Jul;69(1 Spec No):59-63.
98. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev.* 2010 Oct;90(4):1291-335.
99. Kluckow M, Seri I: Clinical presentations of neonatal shock: the VLBW infant during the first postnatal day, hemodynamics and cardiology. *Neonatal questions and controversies*, Philadelphia, 2008, Saunders, pp 147-177.
100. Linderkamp O, Nelle M, Kraus M, Zilow EP. The effects of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatrica* 1992;81:745–50.
101. Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, Chua LB, Usher R. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatr* 1972;49:406–19.
102. Nelle M, Fischer S, Conze S, Beedgen B, Brischke EM, Linderkamp O. Effects of later cord clamping on circulation in prematures. *Pediatr Res* 1998;44:420.
103. Nelle M, Zilow EP, Bastert G, Linderkamp O. Effect of Leboyer child birth on cardiac output, cerebral and gastrointestinal blood flow velocities in full term neonates. *Am J Perinatol* 1995;12:212–6.
104. Gokmen Z, Ozkiraz S, Tarcan A, Kozanoglu I, Ozcimen EE, Ozbek N. Effects of delayed umbilical cord clamping on peripheral blood hematopoietic stem cells in premature neonates. *J Perinat Med.* 2011 May;39(3):323-9.
105. Mercer JS, McGrath MM, Hensman A, Silver H, Oh W. Immediate and delayed cord clamping in infants born between 24 and 32 weeks: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol* 2003;23:466–72.

106. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:1235–42.

107. Oh W, Lind J, Gessner IH. The Circulatory and Respiratory Adaptation to Early and Late Cord Clamping in Newborn Infants. *Pediatrics*. 1967 Jul;40(1):6-12.

