



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
2009 - 2013 TARİHLERİ ARASINDA YATAN 1500 GR VE ALTI
PRETERM YENİDOĞANLARIN KLİNİK SEYRİ VE MORTALİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep İBİŞOĞLU

Antalya, 2014



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
2009 - 2013 TARİHLERİ ARASINDA YATAN 1500 GR VE ALTI
PRETERM YENİDOĞANLARIN KLİNİK SEYRİ VE MORTALİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep İBİŞOĞLU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mustafa AKÇAKUŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

İhtisasım süresince tecrübelerinden yararlandığım, tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesi esnasında sabırlı yardımlarından dolayı Prof. Dr. Mustafa AKÇAKUŞ'a, eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, güler yüzünü hiç esirgemeyen hocam Prof. Dr. Nihal OYGÜR'e;

Birlikte çalıştığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzman, asistan ve hemşirelerine;

İhtisasım süresince manevi desteklerini hep hissettiren ve kahrımı çeken Anabilim Dalı sekreterleri Yeliz SÜALP ve Ümmü CAN'a;

Tezimin istatistiksel değerlendirmesi konusunda yardımlarından dolayı sayın Deniz ÖZEL'e;

Tezime katkılarından dolayı çocuk cerrahi asistanı Dr. Ahmet BIYIKLI'ya;

Son dönem tezime tüm katkılarından ve özverili yardımlarından dolayı kader ortağım ortopedi asistanı Dr. İsmail Ayder GÜLTEN'e;

Maddi manevi desteklerinden ve sevgilerini hep içimde hissetmelerini sağlamalarından dolayı ailem; Selahattin - Ayşe İBİŞOĞLU, canım abim Emre İBİŞOĞLU ve eşi Duygu İBİŞOĞLU'na;

Ve son anda hayatıma girip beni hala yapan, varlığıyla hayatıma renk katan, kokusuyla ve sesiyle beni bu dünyadan kendi dünyasına çeken canım yeğenim Emir'ime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	ii
Tablolar Dizini	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prematüritenin Tanımı	2
2.2. Gebelik Haftasının Belirlenmesi	3
2.3. Prematüre Doğumun Saptanabilen Nedenleri	5
2.4. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri	7
2.5. Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları	7
2.5.1. Kronik Akciğer Hastalığı (KAH)	7
2.5.2. Prematüre Retinopatisi (ROP)	10
2.5.3. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	12
2.5.4. İntraventriküler Kanama (İVK)	15
2.6. Yenidoğanın Transportu	17
3. OLGULAR VE YÖNTEM	20
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	21
4. BULGULAR	22
4.1. Olguların Genel Özellikleri	22
4.2. Olguların Mortalite Özellikleri	26
4.3. Olguların Morbidite Özellikleri	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	45
9. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR DİZİNİ

ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
BPD	Bronkopulmoner displazi
C/S	Sezaryen Doğum
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA	Doğum Ağırlığı
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EMR	Erken Membran Ruptürü
FiO₂	Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi
GH	Gebelik Haftası
IKK	İntrakranial Kanama
IUGR	İntrauterin Büyüme Geriliği
İVK	İntraventriküler Kanama
KAH	Kronik Akciğer Hastalığı
MV	Mekanik Ventilator
NEK	Nekrotizan Enterokolit
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NRP	Neonatal Resusitasyon Programı
NSVY	Normal Spontan Vajinal Yol
PaCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PO₂	Oksijen Basıncı
PVK	Periventriküler Kanama
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi
TND	Türk Neonatoloji Derneği
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Yeni Ballard Skorlaması - Fiziksel Olgunluk	4
2.2. Yeni Ballard Skorlaması - Nöromusküler Olgunluk	5
2.3. Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi	5
2.4. KAH'ın klinik evrelendirmesi	9
2.5. KAH'ın radyolojik evrelendirmesi	10
2.6. Nakil edilecek yenidoğanda stabilizasyon kriterleri	18
4.1. Tüm hastaların doğum yerlerine göre dağılımı	22
4.2. Hasta gruplarının doğum yerlerine göre dağılımı	22
4.3. Tüm hastaların çoğul gebelik oranları	23
4.4. Hasta gruplarının doğum ağırlıklarına göre çoğul gebelik oranları	23
4.5. Tüm hastaların doğum şekillerine göre dağılımı	23
4.6. Hastaların doğum ağırlıklarına göre ortalama gebelik haftaları dağılımı	24
4.7. Hastaların gebelik haftalarına göre dağılımı	24
4.8. Tüm hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı	25
4.9. Tüm hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları	25
4.10. Gruplara göre cinsiyet dağılımı	25
4.11. Doğumda canlandırma uygulanan hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı	26

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.12. Tüm hastaların sağkalım durumlarına göre dağılımı	26
4.13. Hastaların doğum yerlerine göre kaybedilme oranları	26
4.14. Çoğul gebelik varlığına göre kaybedilme oranları	27
4.15. Hastaların gebelik haftalarına göre mortalite oranları	27
4.16. Hastaların doğum ağırlıklarına göre kaybedilme oranları	28
4.17. Hastaların cinsiyetlerine göre mortalite oranları	28
4.18. Doğumda canlandırma uygulanmasına göre mortalite oranları	28
4.19. Tüm hastalarda KAH oranları	29
4.20. Gruplar arasında KAH dağılımı	29
4.21. KAH olan hastalardaki mortalite oranları	30
4.22. Tüm hastaların ROP oranları	30
4.23. Hasta gruplarında ROP dağılımı	30
4.24. ROP mevcudiyetine göre hastalarda mortalite oranları	31
4.25. Tüm hastaların NEK oranları	31
4.26. Hastalar arasında NEK dağılımı	32
4.27. Tüm hastalarda NEK varlığında mortalite oranları	32
4.28. Tüm hastaların İVK oranları	32
4.29. Hasta grupları arasında İVK dağılımı	33
4.30. İVK varlığına göre mortalite oranları	33

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. Türkiye yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde doğum ağırlığına göre mortalite oranları (2007)	35
5.2. Türkiye yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gebelik haftasına göre mortalite oranları (2007)	35
5.3. Türkiye yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde doğum ağırlığına göre mortalite oranları (2009)	36
5.4. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde KAH insidansı	37
5.5. Prematüre retinopatisi sıklığını karşılaştıran bazı çalışmaların özeti	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal bir gebelik periyodu 40 hafta sürmektedir. Ancak, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl doğumların %11'i, ülkemizde ise her yıl 1.5 milyon canlı doğumun 140.000'i, dolayısıyla %10'u, 37. gebelik haftasından önce doğmaktadır.

Tüm dünyada neonatal mortalite oranı gelişen teknoloji, kullanıma giren yeni ilaçlar ve artan bilgi birikimi sonucuyla belirgin bir şekilde azalmasına rağmen halen önemini korumaktadır (1). Dünyada bebek ölümleri içerisinde yenidoğan ölümleri üçte iki kuralına uymakta, bebek ölümlerinin üçte ikisi ilk ayda, ilk aydaki ölümlerin üçte ikisi ilk haftada, ilk haftadaki ölümlerinde üçte ikisi ilk günde olmaktadır. Yenidoğan bebek ölümlerinin %30'u perinatal asfiksiye, %30'u enfeksiyonlara, %25'i prematürelige, %10'u konjenital malformasyonlara bağlıdır. Düşük doğum ağırlığı, yenidoğan ölümlerinde en önemli risk faktörüdür (2,3).

Prematüre doğumların yaklaşık %25-30'unu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; ≤ 1500 g) prematüreler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir grubu oluşturmaktadır. Özellikle son yıllarda perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemeler sayesinde ÇDDA infantların sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi steroid kullanılması, respiratuvar distres sendromunun önlenmesi, tedavisinde ekzojen surfaktan uygulanması ve mekanik ventilasyon tedavisindeki stratejiler bu yenilikler içinde en önemli olanlarıdır (4-9).

1970'li yılların başlarında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kurulması ile ÇDDA infantlarda %50 olan sağkalım oranı %80'lere çıkmıştır (4,10,11). Ancak tüm bu gelişmelere rağmen gelişmiş ülkelerde 25 hafta ve altında doğan bebeklerin yaklaşık yarısı ölmektedir. Gelişmiş ülkelerde bile çok küçük prematüre bebeklerde mortalitenin yanı sıra morbidite de oldukça yüksektir (12). Bu konularda yapılmış çalışmaların çoğu gelişmiş ülkelerin sonuçlarını yansıtırken, gelişmekte olan ülkelere ait çok az sayıda veri mevcuttur.

Bu çalışmada, Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde izlenen ÇDDA preterm infantların, mortalite ve morbidite oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüritenin Tanımı

Normal bir gebelik (gestasyon) süresi, annenin son adet kanamasının (SAT) ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Otuz sekiz gebelik haftasından erken doğan bebekler (<37 hafta + 6 gün) ise prematüre bebek olarak adlandırılır (12).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre son adet tarihinden itibaren 37 gebelik haftasından önce doğan tüm canlı doğumlara “prematüre doğum” adı verilmektedir (12). Prematüre bebekler gebelik yaşına ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılmıştır.

Gebelik haftasına göre, 36 - 37 haftada doğan bebeklere sınırda prematüre, 32 - 36 hafta arasında olanlara orta derecede prematüre, 24 - 31 hafta arasında olanlara ise ileri derecede prematüre denilmektedir (13).

Doğum ağırlığına göre 1501-2500 gr arası doğan prematüreler düşük doğum ağırlıklı prematüre (DDA), 1001-1500 gr arası doğan prematüreler çok düşük doğum ağırlıklı prematüre (ÇDDA),

1000 gr ve altında doğan prematüreler ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) prematüre olarak adlandırılmaktadır (13).

Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) yenidoğanların yaklaşık %70'ini prematüre bebekler oluşturmaktadır (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde son yirmi yılda prenatal bakım kalitesinin, gebe beslenme destek programlarının ve preterm kontraksiyonları durdurmaya yönelik tedavilerin artmasına rağmen prematüre doğum oranları azalmamakta ve hatta artmaktadır. Bu oran 1980 yılında %9,5 iken, 1998'de %11 olarak saptanmıştır. Bu artışın nedeni infertilite tedavisindeki gelişmeler ile çoğul gebeliklerin artmasına bağlanmaktadır (15). Preterm doğumlar neonatal ölümlerin %70'ini, neonatal morbiditenin ise %75'ini oluşturmaktadır (16). Son yıllarda preterm doğumların sağkalım oranlarında önemli artış olmuştur. Bunda rol oynayan faktör preterm doğumların önlenmesinden çok, preterm doğumlara zamanında yapılan girişimler, eksojen surfaktan tedavisi ve antenatal kortikosteroid tedavisine bağlanmaktadır (16).

2.2. Gebelik Haftasının Belirlenmesi

Gebelik haftasının belirlenmesini 3 farklı değerlendirme ile yapmak mümkündür:

1. Obstetrik tarihler (SAT),
2. Obstetrik tarihlerin gebelikteki klinik değerlendirme ve ultrasonografik ölçümlerle tespiti,
3. Yenidoğanın klinik muayenesi ve gebelik haftasının Dubowitz veya yeni Ballard skorlaması ile nörolojik ve fiziksel karakteristiklerinin değerlendirilmesi (17).

Prenatal dönemde izlem yeterli değilse ve annenin son adet tarihi tam olarak bilinmiyorsa doğru bir şekilde gebelik yaşının belirlenmesi için bebeğin fiziksel gelişme ve nörolojik kriterlerini içeren kompleks skorlama sistemleri kullanılır. Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970’li yıllarda en sık kullanılan yöntemdi. 11 fiziksel ve 10 nörolojik kriterin beraber kullanıldığı bu skorlama sistemi, uygulama zorluğu nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (18). Ballard ve arkadaşları ise bu sistemi kısaltarak 6 nörolojik ve 7 fiziksel kriteri kullanmışlardır. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan bu değerlendirme, ileri derecede prematüre infantların gestasyon yaşını belirlemede daha hassas olduğu için, Ballard JL ve arkadaşları tarafından nörolojik kriterler gözden geçirilerek Yeni Ballard şeklinde değiştirilmiştir. Yeni Ballard Skorlaması, özellikle küçük prematürelerin değerlendirilmesinde değerli bir skorlama yöntemidir. Bu skorlama ile 20 ile 44 hafta arasındaki bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. Postnatal dönemde 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindeki 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Altı fizik ve 6 nöromusküler kriterden oluşur (Tablo 2.1, 2.2 ve Tablo 2.3) (19,20).

Tablo 2.1. Yeni Ballard Skoruması - Fiziksel Olgunluk.

	-1	0	1	2	3	4	5
CİLT	Yapışkan zedelenebilir Şeffaf	Jelatinöz kırmızı yarı şeffaf	Açık pembe görülebilir venler	Yüzeyel soyulma ve/veya raş, birkaç ven	Kırıxıklık, soluk alanlar, nadir venler	Parşömen, derin çizgiler damar yok	Derin çizgiler, cilt kırıxıklığı
LANUGO	Yok	Seyrek	Yoğun	İnce, zayıf	Çıplak alanlar		
PLANTAR YÜZ	Parmak-topuk 4 - 7 cm: -1 <4 cm: -2	>5 cm çizgi yok	Belirgin kırmızı çizgiler	Yalnızca ön transvers yarık	2/3 kısmında çizgiler	Tüm tabanda belirgin çizgiler	
GÖĞÜS	Seçilemez	Zor seçilebilir	Düz areola, meme başı pinna yok	Noktalı areola, 1-2 mm meme başı	Belirgin areola, 3-4 mm meme başı	Tam areola, 5- 10 mm meme başı	
GÖZ-KULAK	Göz kapakları kapalı-gevşek: -1 Sıkı: -2	Göz kapakları açık, plana düz, dibi kıvrık	Pinna kıvrık ve yumuşak yavaş geri dönme var	Pinna iyi kıvrık, yumuşak, hızlı geri dönme var	Forme ve sert pinna, hemen geri dönme var	Kalın kartilaj, kulak sert	
GENİTAL (E)	Skrotum düz	Skrotum boş, hafif ruga	Testisler kanalda, nadir ruga	Testisler iniyor, birkaç ruga	Testisler inmiş, iyi ruga	Testisler sarkıyor, derin ruga	
GENİTAL (K)	Klitoris belirgin, labialar düz	Klitoris belirgin, labia minör küçük	Klitoris belirgin, genişleyen labia minör	Labia major ve minörler eşit büyüklükte	Labia majorlar büyük	Labia major, klitoris ve labia minörleri örter	

Tablo 2.2. Yeni Ballard Skorlaması - Nöromusküler Olgunluk.

Skor	-1	0	1	2	3	4	5
Postür							
Kare pencere testi	 $> 90^\circ$	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Dirsek açısı		 180°	 $140-180^\circ$	 $110-140^\circ$	 $90-110^\circ$	 $< 90^\circ$	
Popliteal açısı	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 $< 90^\circ$
Çaprazlama testi							
Topuk kulak testi							

Toplanan puanlardan elde edilen skorun karşısına denk gelen hafta bebeğin gebelik haftasını gösterir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Toplam puana göre gebelik haftasının belirlenmesi.

Skor	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Hafta	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

2.3. Prematüre Doğumun Saptanabilen Nedenleri

Prematüre doğumlar ülkemizde ve dünyada artan bir sıklıkta görülmektedir. Doğumuyla beraber sorunları da beraber getiren bu bebekleri erken doğuma iten sebeplerin bir bölümü günümüz olanakları ile çözülememiştir. Riskli gebeliklerin belirlenmesi ise önemlidir (12,13, 21).

Bu risk faktörleri;

I. Maternal Faktörler

1. Genç (<18 yaş) veya yaşlı (>35 yaş) anne
2. Zayıf anne
3. Kısa boylu anne
4. Düşük eğitim düzeyi
5. Irk
6. Medeni hal
7. Düşük sosyoekonomik düzey
8. Yüksek rakım
9. Nulliparite
10. Gebelikte az kilo alımı
11. Antenatal bakım yokluğu
12. Kötü obstetrik hikaye
13. İstenmeyen gebelik
14. Önceden prematüre doğum hikayesi
15. Annede kronik hastalık hikayesi
16. Preeklampsi-Eklampsi
17. Toksik madde, sigara ve alkol kullanımı
18. İlaç kullanımı (anti metabolitler, warfarin, fenitoin)
19. Fiziksel ve ruhsal travma

II. Fetal Faktörler

1. Kromozom anomalileri ve dismorfik sendromlar
2. Cinsiyet
3. Çoğul gebelik
4. Konjenital enfeksiyonlar

III. Obstetrik Faktörler

1. Plasenta ile ilgili faktörler
2. Fetal membran ile ilgili nedenler
3. Uterus anomalileri
4. Kordon anomalileri

Bilinen risk faktörlerine rağmen prematüre doğumlar tümüyle önlenemez. Ancak daha iyi bir beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyo-

ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince izlem gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinden itibaren yapılabilecek takiplerle bu doğumlar önemli ölçüde azaltılabilir (4-9).

2.4. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri

Pretermilerin özellikleri onların karşılaştığı sorunların da birer nedenidir.

1. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında, vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması prematüreleri hipotermi ile karşı karşıya bırakan nedenlerdir.
2. Akciğerlerin immatür olması nedeniyle solunum sorunları ilk sırada yer almaktadır.
3. Santral sinir sistemi, solunum ve dolaşım sisteminin immatürütesine bağlı santral apne ve bradikardi yine sık rastlanan sorunlardandır.
4. PDA (Patent Ductus Arteriosus)'nın varlığı soldan sağa şanta neden olarak pulmoner fizyolojinin bozulmasına katkıda bulunur.
5. Serebral damarların immatür olması germinal matrikste kanamalara yol açar.
6. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır.
7. Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır (21,22). Bu durum hipoglisemi, hipokalsemi ve erken fizyolojik anemi gözlenmesine neden olabilir.
8. Sıvı elektrolit bozukluklarına böbreklerdeki glomerülo-tübüler yetersizlik nedeniyle sık karşılaşılır. Bu durum özellikle gestasyon haftası <32 hafta olan pretermelerde belirgindir. Yeterli miktarda sıvı replasmanı yapılmaması, kolaylıkla hipernatremik dehidratasyon, asidoz ve hipotansiyon gelişmesine neden olur. Fazla sıvı verilmesi ise PDA (patent ductus arteriosus), BPD (bronkopulmoner displazi), İVK (intraventriküler kanama) ve NEK (nekrotizan enterokolit) gelişme riskini arttırmaktadır (23).

2.5. Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları

2.5.1. Kronik Akciğer Hastalığı (KAH)

Respiratuar distres sendromunun gidişi mekanik ventilasyonun uygulanmaya başladığı 1960'lardan itibaren değişmiştir. Prematüre bebeklerin yaşam oranları

giderek artmıştır. Bununla birlikte yaşayan bu bebeklerde, kısa ve uzun dönemde akciğer sorunları gözlenmeye başlanmıştır. Özellikle RDS tanısı alan çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin en önemli morbidite nedenlerinden biri olmuştur (24). İlk kez 1967’de Northway ve arkadaşları bu gözlemlerle hastalığı tanımlayarak “Bronkopulmoner Displazi (BPD)” ismini kullanmışlardır. Bu orijinal tanımlamada; hastalığın uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan prematüre bebeklerde görüldüğü, yüksek oksijen ve basıncın neden olduğu, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, korpulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozis, atelektazi ve havalanma artışları ile karakterize olduğu bildirilmiştir (25).

Kronik akciğer hastalığı postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde persistan değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanabilir (26-29). Bu tanımlama sadece prematüre bebekleri değil term bebekleri de kapsamaktadır (26-29). İlk tanımlandığı yıllardan 1992 yılına kadar ÇDDA bebeklerde insidansı genel olarak %19-63 arasında bildirilirken, antenatal steroid ve surfaktan tedavisinin klinik uygulamaya girmesinden sonra da oran benzer şekilde %11-57 düzeylerinde sabit kalmıştır (28,29).

Kronik akciğer hastalığı tanısı alan hastaların akciğer histopatolojilerindeki ortak özellik doku hasarlanmasıdır. Makroskopik olarak akciğer normalden daha ağır ve koyu renklidir. Mikroskopik olarak ise bazı alanlarda amfizematöz alveoller ve kistik alanlar, bazı alanlarda da atelektazi görülmektedir. Buna bronşial mukozal kalınlaşma, epitelde metaplazi, interstisyel ödem, fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale bulguları eşlik etmektedir. Sonuçta alveol sayısı ve gaz değişimini sağlayan yüzey alanı azalmaktadır (27).

Kronik akciğer hastalığı sıklıkla prematür ve mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda görüldüğünden, etiyolojide esas olarak akciğer immatüritesi ve barotravma suçlanmaktadır. Diğer taraftan term bebeklerde ve mekanik ventilasyon tedavisi almayan bebeklerde de görülmesi etiyolojide ek faktörlerin de sorumlu olabileceğini göstermiştir (26-29).

Günümüzde surfaktan tedavisi, yenidoğan bakımındaki ilerlemelerle basınç, volüm ve oksijen toksisitelerinin azaltılabilmesine rağmen, özellikle 24-26. gebelik haftasındaki çok küçük bebeklerde KAH sorunu devam etmektedir. Bu bebeklerde KAH’ın esas nedeni immatür akciğer dokusundaki alveoler gelişimin durması ve

ventilasyon / perfüzyon bütünlüğünün kurulamamasıdır. Histopatolojik incelemelerde de eski bulgulardan farklı olarak, azalmış ve dismorfik kapiller oluşum, alveol sayısında azalma ve basit alveol görünümü, interstisyel fibroproliferasyon, havayolu epitel değişiklikleri ve pulmoner hipertansiyon bulguları görülmeye başlanmıştır (26,30). Bu değişiklikler etyopatogeneizde yeni KAH tanımını getirmiştir (26,29).

Etiyolojide birçok faktör suçlanmıştır. Bunlar; prematürteki en önemli risk faktörlerindendir. Barotravma, oksijen tedavisi, inflamasyon, infeksiyon (özellikle üreoplazma, klamidy, sitomegalovirüs enfeksiyonları), pulmoner ödem, PDA, beslenme ve genetik predispozisyon ise diğer suçlanan nedenlerdir (31).

Hastalığın tanımından da anlaşıldığı gibi postnatal 28. günden veya postkonsepsiyonel 36. haftadan sonra ek oksijen gereksiniminin devam etmesi esas bulgudur. Pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi de genellikle artmıştır. Uzayan ventilasyon gereksinimi kısır döngüyle, klinik tablonun daha da ağırlaşmasına neden olmaktadır. Takipne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, kilo alımında azalma ve apne klinik bulgular arasındadır (8,24). Özellikle ağır KAH olan hastalarda hepatomegali ve ödem gibi kalp yetmezliği bulguları da eşlik eder.

Radyolojik bulgular ağırlık derecesine göre 4 evrede gruplandırılabilir (28). Evre I'de yaşamın ilk günlerindeki RDS tablosu, Evre II'de parankimal opasite, Evre III'de havalanma farklılıkları ve Evre IV'de hiperaerasyon, hava keseleri, fibrozis ve kardiyomegali mevcuttur. Toce ve ark. (29) 1984 yılında KAH için klinik, kan gazı ve radyolojik bulgulara dayanan bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Bu skorlama sistemine göre hastalar postnatal 28.gün ve postkonsepsiyonel 36. haftada ağırlık derecelerine göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (Tablo 2.4 ve 2.5), (28,29). Böylece hastaların klinik bulgularının standardizasyonu sağlanmıştır.

Tablo 2.4. KAH'ın klinik evrelendirmesi. 0-5 puan hafif, 5-10 puan orta ve >10 puan ağır KAH olarak tanımlanmaktadır (28,29).

	0	1	2	3
Solunum sayısı	<40	40-60	61-80	>80
Dispne	Yok	Hafif	Orta	Ağır
FIO₂	0.21	0.22-0.30	0.31-0.50	>0.50
PaCO₂	≤45	46-55	56-70	>70
Büyüme hızı	≥25 gr/gün	15-24	5-14	<5

Tablo 2.5. KAH'ın radyolojik evrelendirmesi. 0-5 puan; orta ve 5-10 puan ağır KAH'ı tanımlamaktadır (28,29).

	0	1	2
Kardiyotorasik index	Normal	Kardiyomegali	Kardiyomegali, pulmoner hipertansiyon
Hiperaerasyon (ön ve arka kot sayısı)	≤ 14	14,5-16	$>16,5$, düz diyafram
Amfizem	Fokal alan yok	Dağınık küçük alanlar	Büyük bleb, bül
Fibrozis, int. anormallik	Yok	Hafif fibrozis	Yoğun fibrotik görünüm
Subjektif değerlendirme	Hafif	Orta	Ağır

Hastalıktan korunmada en önemli faktör prematüreliliğin ve RDS'nin önlenmesidir (31). Prenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulamasının prematüre bebeklerde RDS riskini, İVK riskini azalttığı bilinse de BPD insidansına olan etkileri daha karışık ve çelişkilidir (28,29). Surfactan sonrası çalışmalarda BPD sıklığında anlamlı düşüş olmaması, klinik olarak daha kritik infantların yaşatılabilmesine bağlanmıştır (26,29).

2.5.2. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi çoğunlukla küçük prematüre yenidoğanların damarlanması henüz tamamlanmamış retinalarında görülen, erken dönemde tanınıp gerekli önlemler alınmazsa körlükle sonuçlanabilen bir oksidan hasar hastalığıdır (32). Gelişimsel süreçte retinanın damarlanması nazal retinada 36. temporal retinada ise 40. gebelik haftasında tamamlanır. Gebelik haftası küçüldükçe prematüre retinopatisi riski artmaktadır. Yirmi yedi haftadan küçük bebeklerde %100'e yakın oranlarda prematüre retinopatisi görülürken, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde bu oranlarda azalma gözlenmektedir (32).

Prematüre retinopatisinde en çok suçlanan etken oksijendir. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı 70-90 mmHg arasında sağlanan prematürelerde, 88-98 mmHg grubuna göre prematüre retinopatisi insidansının belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (33). Bunun haricinde aşırı preterm olma, apne, sepsis, hiper-hipokapni, vitamin E eksikliği, GM-İVK, anemi, kan değişimi, hipoksi, asidoz gibi maternal komplikasyonlar ve parlak ışığın ROP riskini arttırdığı bildirilmiştir (34).

Prematüre retinopatisi, prematüre bebeklerde immatür retinanın vasküler gelişimini etkileyerek körlüğe kadar ilerleyebilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı daha düşük bebeklerin yaşama şansının artmasıyla ROP önemi giderek artan bir morbidite haline gelmeye başlamıştır. Patogenezinde önceleri yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı vazokonstriksiyon ve obliterasyon ardından neovaskülarizasyonun olduğu düşünülmekteydi. Ancak bugün retinanın periferinde bulunan spindle hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ile karşılaşan bu hücreler aktive olmakta ve bir anjiojenik faktör salgılayarak vazoproliferasyonu artırmaktadır (33). Süperoksit dismutaz enzimi olgunlaşma süreciyle artan ve oksijen toksisitesine karşı hücrel korunmayı sağlayan başlıca enzimdir (35). Prematürelerde bu enzimin eksikliği ROP riskini artıran diğer bir faktördür.

Retinopati sıklık derecesi, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Prematüre retinopatisi 1500 gr altındaki bebeklerin %25-35'inde görülürken, 1000 gr'ın altında sıklık %80'lere ulaşmaktadır (36).

Uluslararası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirmesi (37):

1. Evre I: Avasküler ve neovasküler zonlar arasında demarkasyon hattının belirmesi
2. Evre II: Demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık göstermesi, arteriövenöz şant oluşması
3. Evre III: Kabartıyla birlikte ekstretilal fibrovasküler proliferasyon
4. Evre IV: Neovaskülarizasyonun vitreus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşması
5. Plus hastalık: Kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon

Evre I ve II'de %82 oranında regresyon olur. Evre III'te regresyon olabilir veya evre IV-V'e ilerleyebilir (37). Prematüre retinopatisi komplikasyonları; strabismus, ambliyopi, myopi, kapalı açılı glokom, fitizis bulbi ve körlüktür (38).

Tarama kapsamına alınacak bebekler: Amerikan Pediatri ve Oftalmoloji akademileri kriterlerine göre 1500 gr ve altında, 30 hafta ve altında doğan veya 1500-2000 gr arasında ya da 30 hafta üzerinde olup, klinik olarak problemleri olan bebeklerin (uzun süre oksijen almış veya perinatal hipoksik zedelenme düşünülen

bebekler) retina uzmanı ve pediatrik oftalmolog tarafından dilatasyonla fundus muayenesi yapılmalıdır (39). İngiliz Perinatal Tıp Birliği ve Oftalmologları ise 1500 gr ve altında olan her bebeğin göz hekimi tarafından muayene edilmesini önermektedir (40). Muayene zamanı postkonsepsiyonel 32. hafta veya postnatal 5-6 haftadır. Daha sonra da aralıklarla bebek kontrole çağrılır (41).

Tedavide evre III ve IV'te laser fotokoagülasyon ve kriyoterapi ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir (21).

2.5.3. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit (NEK), bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterize önemli bir gastrointestinal hastalıktır. İlk olarak 19. yüzyılda tanımlanmıştır. Tutulum bölgesi sıklıkla terminal ileumdur. İntestinal iskeminin başlamasında tetiği çeken faktörlerin neler olduğu henüz tam açıklık kazanmamıştır; ancak faktörlerin ulaştığı ortak yol intestinal iskemidir (42). NEK insidansı azalan doğum ağırlığı ve azalan gebelik yaşı ile orantılı olarak artmaktadır. Wilson ve ark. (43) 148 NEK'li hastayı değerlendirmişler ve en yüksek oranların 1000 gramın altındaki bebeklerde olduğunu görmüşlerdir (%42). Doğum ağırlığı 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde %39.0, 1501-2000 arasındaki grupta %3.8, 2500 gramın üstündeki bebeklerde ise %0.11 oranında NEK saptamışlardır. Hastalığın başlama zamanı bir gün ile üç ay arasında değişmekte olup sıklıkla ikinci haftadadır. Prematürelerde daha matür bebeklere kıyasla, daha geç görülmektedir (44-48).

Nekrotizan enterokolitin etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yıllardır NEK patogenezindeki en önemli faktörün mezenter iskemisi olduğu ileri sürülmektedir. Prematüre bebekler, hipoksi, asidoz, hipotansiyon, hipotermi, umbilikal kateterizasyon gibi yenidoğanın barsak hasarının patogenezinde rol oynayan önemli faktörlere maruz kalır (48-50). Enteral beslenmeye hızlı ve erken geçiş, enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artmaya neden olmaktadır. NEK gelişen bebeklerin %90-95'inde erken enteral beslenmenin major rol oynadığı görülmüştür (51). Tamamen sindirilemeyen mamalar, gastrointestinal sistemde bakteri proliferasyonu için substrat görevi yaparak NEK gelişimine zemin hazırlamaktadır. Anne sütü; lenfositler, makrofajlar, laktoferrin, laktoperoksidaz, lizozimler, kompleman komponentleri, antistafilokokal ajanlar ve sekretuar IgA başta olmak

üzere immünoglobulinler içermektedir. Bunlar aynı zamanda laktobasillerin üremesini arttırmaktadır. Anne sütü, bu sayede NEK'ten koruyucu etki yapmaktadır (51).

Nekrotizan enterokolit epidemilerine rağmen etken olan spesifik bir mikroorganizma tespit edilememiştir. Bakteriler (K. pneumoniae, E. coli, koagülaz negatif stafilokoklar), viruslar (rotavirus, corona virus ve diğerleri), klostridumlar etken olabilmektedir. Platelet aktive edici faktör NEK patogeneğinde rol oynayan primer mediatördür. Gonzalez-Crussi ve ark. (52) aort içine PAF enjeksiyonunun NEK'e benzer şekilde intestinal nekroza yol açtığını deneysel olarak göstermişlerdir.

NEK riskini arttıran diğer hazırlayıcı nedenler arasında enteral ve parenteral verilen E vitamini, indometazin ve metilksantinler sayılabilir (53-55). Bağırsakların fonksiyonel immatüritesi, azalmış motilite de NEK gelişimi için hazırlayıcı faktörlerdendir. Antenatal steroid kullanımının NEK riskini azalttığı saptanmıştır (56-58).

Klinik Evreleme

Klinik evreleme ilk defa Bell ve ark. (59) tarafından yapılmıştır. Daha sonra Walsh ve Kliegman (60) tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir.

Evre IA-Şüpheli NEK

Sistemik Bulgular: Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.

İntestinal bulgular: Rezidü kalması, hafif abdominal distansiyon, kusma, gaitada gizli kan pozitifliği.

Radyolojik Bulgular: Normal veya bağırsaklarda hafif dilatasyon.

Evre IB-Şüpheli NEK

Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı.

İntestinal Bulgular: Rektumda kan.

Radyolojik Bulgular: Evre IA ile aynı

Evre IIA-Kesin NEK (hafif hasta)

Sistemik Bulgular: Evre IA ile aynı.

İntestinal Bulgular: Evre IA ile aynıdır. Ek olarak barsak sesleri alınamaz, abdominal hassasiyet +/-

Radyolojik Bulgular: İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis.

Evre IIB-Kesin NEK (orta derecede hasta)

Sistemik Bulgular: Evre IIA ile aynı, ayrıca hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni

İntestinal Bulgular: Evre IIA ile aynı, barsak sesleri yoktur, abdominal hassasiyet vardır, abdominal sellülit veya sağ üst kadranda kitle +/- olabilir.

Radyolojik Bulgular: Evre IIA ile aynı, ayrıca portal vende gaz, asit +/- olabilir.

Evre IIIA- İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon yok)

Sistemik Bulgular: Evre IIB bulgularına ilaveten hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DİK, nötropeni.

İntestinal Bulgular: Evre IIB bulgularına ilaveten peritonit bulguları, abdomende distansiyon ve belirgin hassasiyet.

Radyolojik Bulgular: Evre IIB bulguları ile aynı ayrıca asit.

Evre IIIB- İleri NEK (ciddi hasta, barsaklar perfore)

Sistemik Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı.

İntestinal Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı.

Radyolojik Bulgular: Evre IIIA bulguları ile aynı ayrıca pnömoperitoneum mevcut.

NEK'in tedavisi medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki şekilde yapılır.

Medikal Tedavi Basamakları;

- Enteral beslenme kesilir ve abdominal distansiyonu azaltmak için nazogastrik drenaj uygulanır.
- Umblikal kateter varsa çekilir.
- Isı, oksijen satürasyonu, solunum sayısı, aldığı çıkardığı ve batın çevresi yakından takip edilir.
- Semptomlar devam ettiği sürece 6-12 saat arayla radyolojik değerlendirme yapılır.
- Sıvı elektrolit dengesi sağlanır. Metabolik asidoz varsa tedavi edilir.
- Kan, trombosit, plazma desteği sağlanır.
- Ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanır ve 10-14 gün sürdürülür. Önerilen genellikle ampisilin, aminoglikozit ve anaerobik bakterileri

kapsayan metronidazol veya klindamisin şeklinde üçlü antibiyotik tedavisidir (61,62).

- Bebek stabilize edildikten sonra total parenteral nütrisyon başlanmalıdır.
- Batın grafileri, batın muayenesi ve gastrointestinal fonksiyonlar normale döndükten sonra, en az 5 gün geçmeden enteral beslenmeye başlanmamalıdır (genellikle hastalığın başlangıcından itibaren 10-14 gün) (63). Medikal tedaviye rağmen NEK vakalarının %34-50'sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç olmaktadır (64). Acil cerrahi tedavi gerektiren en temel endikasyon, intestinal perforasyondur ve en sık terminal ileumda görülmektedir (42). Ayrıca karın duvarında eritem, abdominal kitle, portal venöz gaz varlığı da cerrahi tedavi endikasyonlarından (65,66).

Nekrotizan enterokolitin mortalitesi %30-40 arasında değişmektedir. NEK'in en sık geç komplikasyonları strüktür, fistül, abse, rekürren NEK, kısa bağırsak sendromu, malabsorbsiyon, kolestaz ve enterokist gelişimidir (64).

2.5.4. İntraventriküler Kanama (İVK)

Prematürelerdeki kanamaların büyük ve önemli bir bölümünü prematürelere özgü olarak nitelendirilebilecek olan PVK/İVK oluşturmaktadır. Serebral korteks ve daha derindeki çekirdeklerin yapısını oluşturacak hücreler periventriküler-subependimal germinal matriksten göç ederler. Bu göç aslında 26. gebelik haftasında tamamlanmaktadır. Otopsi çalışmaları germinal matrikste oluşan venöz konjesyonun subependimal hemoraji ve daha sonra da intraventriküler kanama ile sonlandığını göstermektedir (67-70).

Intraventriküler kanama, 1500 gr altındaki bebeklerde %15-20 oranında görülmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İVK insidansı Evre I ve II %8-10; Evre III ve IV %10-12; Evre I-IV %6-20'dir. İVK'ların %90'ı ilk 4-5 günde; bunların %30-50'si ise ilk 12 saatte olur (71).

Baş çevresinin haftada 2 cm'den fazla artması, fontanel gerginliği, ventilatörden ayrılımda güçlük, apne ve bradikardi atakları ventrikülomegaliye veya intrakranial basınç artışına işaret eder. Ventriküllerin büyüklüğü en iyi kraniyal USG ile değerlendirilir. Ultrasonografi, kanama varsa 3-7 günde bir yapılmalıdır (67-70).

Periventriküler/intraventriküler kanama tesbit edildikten sonra mutlaka grade'lendirilmesi yapılmalıdır. İlk kez Papile ve ark. (72) tarafından 1978 yılında yapılan sınıflandırılma değişik kliniklerde küçük modifikasyonlar yapılarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır:

Grade 0: Germinal matrikste veya intraventriküler kanama yok.

Grade I: Periventriküler germinal matriks bölgesinde kanama.

Grade II: Lateral ventrikül içinde ventriküler dilatasyon olmaksızın kanama.

Grade III: Lateral ventrikülde ventriküler dilatasyona neden olmuş kanama.

Grade IV: Ventriküler kanamaya ilave olarak intraparankimal kanama.

Grade III ve IV'lerde gelecekte nörolojik sekel ihtimali daha fazla olduğundan, böyle bebeklerin erken belirlenmesinde grade'lendirilmenin önemi açıktır.

Evre I ve II'de kanama genellikle rezorbe olur ve hipoksi, menenjit, tekrarlayan apne, konvülzyon gibi başka risk faktörleri yoksa prognoz iyidir. Ölüm ya da sekel olasılığı evre III-IV kadar yüksek değildir (21). Kanama evresi ileri ise ölüm riski %81, yaşayanlarda motor sekel riski %100, bilişsel sekel riski %85 olarak bildirilmiştir. Volpe (71) 1995'te periventriküler hasar küçük ve lokalize ise ölüm riskinin %37, motor sekel riskinin %80, bilişsel sekel riskinin %53, vakaların normal olma şansının %10 olduğunu bildirmiştir.

İVK'lı bebeklerde gelişen majör nörolojik bozuklar:

- Spastik diparezi
- Spastik hemiparezi
- Spastik tetraparezi
- Progresif hidrosefali (73)

En sık görülen nörolojik bozukluklar spastik diparezidir.

Vakaların %10-15'inde ventrikül genişlemesi ve posthemorajik hidrosefali gelişir. Tekrarlayan lomber ponksiyonların posthemorajik hidrosefali gelişimini ve ilerlemesini azalttığı bildirilmektedir. Küçük preterm bebeklerin annelerine doğumdan önce kortikostreoid uygulanması İVK sıklığını azaltmaktadır (21).

Günümüzde indometazin tedavisinin pretermelerde İVK insidansını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (21,74).

Genellikle İVK ile birlikte görülen periventriküler lökomalazi insidansı ÇDDA'lı bebeklerde %3,2 olup, periventriküler lökomalazi İVK ile birlikte ise nörolojik sekel riski çok yüksektir (75).

Periventriküler lökomalazi beyinde ak maddede iskemik alanlar ve kistik kaviteler ile karakterizedir. Genellikle bilateral ve ventriküllerden glial doku tabakasıyla ayrılır. Periventriküler lökomalazide lezyonlar en çok frontal boynuzların ön bölümlerinde, yan ventriküllerin dış köşelerinde ve oksipital boynuzların yan yüzlerine komşu ak maddeyi tutar. Motor fonksiyon kaybına ek olarak görme ve işitme kusuru da olabilmektedir (76).

2.6. Yenidoğanın Transportu

Yenidoğanın nakli; hasta ve durumu kritik bir yenidoğanın izlem, bakım ve tedavisinin yapılabilmesi için 1. ya da 2. düzey bir merkezden 3. ya da 4. düzey bir merkeze taşınması, tedavinin tamamlanmasından sonra da bu merkezlerden geri, geldiği merkeze götürülmesi işlemidir.

Perinatal transport; riskli bir gebelik, doğum veya yenidoğan için, doğumdan önce gebenin ya da doğduktan sonra yenidoğanın riskle ilişkili tanı ve tedavisinin yapılabileceği bir merkeze gönderilmesidir.

Yenidoğanın naklinin yapılacağı ortam yenidoğan bebeğin nakil sırasında ısı, beslenme, sıvı ve oksijen gereksinimlerini karşılamalıdır. Böyle bir ortam intrauterin ortama benzer. Bu nedenle, aslında en iyi nakil şeklinin anne karnında nakil olduğunun savunulması ve yenidoğanın nakil kavramının 'perinatal transport' kapsamı içinde ele alınması daha akılcı olacaktır (77).

Yenidoğanın nakil işlemi ilk defa 1900 yılında Şikago'da Dr. Joseph Delee tarafından transport küvözün geliştirilmesiyle başlamıştır. İlk organize transport servisi ise 1948'de New York'ta kurulmuştur (77,78).

Yenidoğanların %85-90'ı doğumda sağlıklı olup tıbbi bakıma ihtiyaç duymazlar. Bunun dışında kalan bebeklerin en kısa sürede sürekli bakılabilecekleri, gerektiğinde ventilatöre bağlanabilecekleri, her türlü radyolojik ve laboratuvar incelemelerle cerrahi girişimin yapılabileceği yenidoğan yoğun bakım ünitelerine uygun koşullarda nakli gerekir (79).

Kritik hasta yenidoğana özel bakım verebilecek bir merkezde antenatal takibi yapılmış ve/veya gebeliğin sonuna yakın dönemde sevk edilmiş gebelerden doğan bebeklere, içeride doğmuş (inborn) bebek denir. Başka yerlerde doğan bebeklere de dışarıda doğan (outborn) bebek denir. İçeride, yani anne ve bebeğe yoğun bakım verebilecek bir merkezde doğan bebekler ile dışarıda yani medikal, cerrahi acil bakım için ileri bir merkeze nakil yapılacak bebeklerin morbidite ve mortaliteleri karşılaştırıldığında içeride doğanların daha iyi olduğu gösterilmiştir (80).

Nakil öncesi bebek mutlaka stabil olmalıdır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Nakil edilecek yenidoğanda stabilizasyon kriterleri (80).

1. Siyanoz yok
2. Yeterli hava yolu açıklığı ve ventilasyon varlığı
3. Vücut ısı (aksiler: 36,5°C; rektal: 37,5°C)
4. Kalp hızı 120-160/dakika olması
5. Kan basıncı flaş yöntemi ile 25-35 mmHg'nin üzerinde olmalı
6. Kan şekeri >40-50 mg/dl olmalı
7. Kan ph >7,30 olmalı
8. Metabolik bozukluklar düzeltilmiş olmalı
9. Özel sorunlar düzeltilmiş olmalı

İyi perinatal mortalite ve morbidite istatistiklerine sahip olan ülkelerin hamileler için organize primer sağlık hizmetlerine sahip oldukları görülür. Birçok merkezde riskli fetus ve yenidoğanlarda %60-80 oranında problemler önceden belirlenebilir. Annenin gebelikte nakledilmesi gerekebilir. Anne nakledilmeden önce durumunun transfer açısından uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Servikal dilatasyon, dekolman plasenta, düşük biyofizik skorlama, dekompanzasyon yaratan vajinal kanamalar, annede kardiyopulmoner yetmezlik, kord prolapsusu durumlarında transportu kontrendikedir (81).

Prenatal transport endikasyonları (81)

- 32 gebelik haftasından önce başlayan durdurulamayan eylem
- Prematür erken membran rüptürü
- Çoğul gebelikler, intrauterin büyüme geriliği
- Acil tedavi gerektiren fetal konjenital anomaliler

- Prenatal tanı konulabilen metabolik hastalıklar
- Fetal hidrops
- Ciddi preeklampsi, HELLP sendromu
- Maternal hastalıklar, diabet, kalp - akciğer hastalıkları, renal yetmezlik

Neonatal transport endikasyonları (80)

1. Ağır solunum yetmezliği (uzun süreli mekanik ventilasyon gereksinimi, persistan pulmoner hipertansiyon)
2. Ciddi yineleyen apne ve/veya bradikardi
3. Ağır konjenital anomaliler
4. Ağır perinatal asfiksi
5. Gebelik haftası <30 hafta veya doğum ağırlığı <1000 gr prematürelilik
6. Kan değişimi gereksinimi olan durumlar ve ciddi hematolojik bozukluklar (ciddi trombositopeni, ciddi hemolitik hastalık)
7. Yoğun bakım ve kompleks tedavi gerektiren durumlar (metabolik hastalık, intrakranyal kanama)

3. OLGULAR ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun bakım ünitesinde 01 Ocak 2009 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında yatarak tedavi alan, çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin dosyaları taranarak mortalite ve morbidite oranları retrospektif olarak incelendi. Mortalite değerlendirmesine yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yattıkları süre içinde kaybedilen olgular; morbidite değerlendirmesine ise aynı süre içinde yaşayan ancak KAH, ROP, NEK ve İVK tanısı alan olgular dahil edildi. Çalışmaya doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olup hastanemiz kadın doğum kliniğinde doğan tüm yenidoğanlar ile dış merkezlerde doğup ilk bir gün içerisinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen yenidoğanlar alındı. Ölümcül konjenital anomalileri olan ve dış merkezde izlenip üniteye postnatal birinci gününden sonra nakil edilen olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18/06/2014 tarih ve 290 sayılı onayı alınarak yapıldı.

Gebelik yaşı, tamamlanmış gebelik haftası olarak obstetrik ölçümlerle (son adet tarihi, standart obstetrik parametreler ve USG) ve Yeni Ballard Skorlaması ile tayin edildi (19,20). Yeni Ballard Skorlaması özellikle anneye ve gebeliğe ait verilerin tam olarak bilinmediği olgularda kullanıldı.

Tüm hastaların demografik özellikleri, perinatal risk faktörleri, intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı (KAH), prematüre retinopatisi (ROP) ve sağ kalım ile ilgili verileri toplandı.

Kraniyal USG ile tanı konulmuş, Papile ve ark.'nın kriterlerine göre yapılmış sınıflandırmada Evre $\geq$ III İVK (72), modifiye Bell sınıflandırmasına göre evrelenmiş Evre $\geq$ II NEK (59), kronik akciğer hastalığı (36. gebelik haftasında ya da doğumdan sonraki 28. günde oksijen desteği ihtiyacının devam etmesi) (26-29) ve tüm muayeneleri 4-8. haftalar arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniğinde yapıp uluslararası prematüre retinopatisi sınıflandırmasına göre Evre >II ROP (37) ciddi morbidite nedenleri olarak kabul edildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar doğum ağırlıklarına göre 4 gruba ayrıldı; $\leq$ 750 gr olanlar grup 1, 751-1000 gr arasında olanlar grup 2, 1001-1250 gr arasında

olanlar grup 3 ve 1251-1500 gr olan hastalar ise grup 4 olarak tanımlandı. Bu gruplar arasındaki morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı, INSTAT Windows programı ve SPSS Software 18.0 kullanılarak ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 01 Ocak 2009 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında yatarak tedavi alan 2093 yenidoğanın 377 (%18)'sinin çok düşük doğum ağırlıklı prematüre olduğu saptandı. Ölümcül konjenital anomalileri olan ve dış merkezde izlenip ünitemize postnatal birinci gününden sonra nakil edilen 71 prematüre çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 306 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olguların doğum yerleri, doğum ağırlıkları, çoğul gebelik durumları, doğum şekilleri, gebelik haftaları, cinsiyetleri, canlandırma uygulanma durumları (Tablo 4.1 - 4.11), mortalite (Tablo 4.12 – 4.18) ve morbidite (Tablo 4.19 – 4.30) özellikleri kaydedilip istatistiksel incelemeleri yapıldı.

4.1. Olguların Genel Özellikleri

Tablo 4.1. Tüm hastaların doğum yerlerine göre dağılımı.

		n*	%
Doğum Yeri	AÜTF	287	93,8
	Dış Merkez	19	6,2
Toplam		306	100

*n:olgu sayısı

Hastalarımızdan 287 (%93,8)'sinin Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde doğmuş olduğu, 19 (%6,2)'unun dış merkezden tarafımıza sevk edildiği öğrenildi.

Tablo 4.2. Hasta gruplarının doğum yerlerine göre dağılımı.

		≤750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr	
		n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Doğum yeri	AÜTF	56	93,3	57	95	84	93,3	90	93,8
	Dış merkez	4	6,7	3	5	6	6,7	6	6,2
Toplam		60	100	60	100	90	100	96	100

*n:olgu sayısı

Hastalarımızın doğum yerleri ve doğum ağırlıklarına göre dağılımına bakıldığında; ≤ 750 gr olan grupta 56 (%93,3)'sının AÜTF'nde, 4 (%6,7)'ünün dış merkezde; 751-1000 gr grubunda 57 (%95)'sinin AÜTF'nde, 3 (%5)'ünün dış merkezde; 1001-1250 gr grubunda 84 (%93,3)'ünün AÜTF'nde, 6 (%6,7)'sının dış merkezde; 1251-1500 gr grubunda ise 90 (%93,8)'inin AÜTF'nde, 6 (%6,2)'sının dış merkezde doğduğu saptandı.

Tablo 4.3. Tüm hastaların çoğul gebelik oranları.

		n*	%
Çoğul gebelik	Var	64	20,9
	Yok	242	70,1
Toplam		306	100

*n:olgu sayısı

Çalışmamızdaki 306 olgunun 64 (%20,9)'ünün çoğul gebelik sonucu dünyaya geldiği saptandı.

Tablo 4.4. Hasta gruplarının doğum ağırlıklarına göre çoğul gebelik oranları.

		≤ 750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
Çoğul gebelik	var	16	26,7	9	15	15	16,7	24	25	0,220
	yok	44	73,3	51	85	75	83,3	72	75	
Toplam		60	100	60	100	90	100	96	100	

*n: olgu sayısı

** p<0.05 anlamlı

Hastalarımızın doğum ağırlıklarına göre çoğul gebelik durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p=0,220).

Tablo 4.5. Tüm hastaların doğum şekillerine göre dağılımı.

		n*	%
Doğum Şekli	C/S	265	86,6
	NSVY	41	13,4
Toplam		306	100

*n:olgu sayısı

Hastalarımızdan 265 (%86,6)'inin C/S ile doğduğu, 41 (%13,4)'inin ise NSVY ile doğduğu tespit edildi.

Tablo 4.6. Hastaların doğum ağırlıklarına göre ortalama gebelik haftaları dağılımı.

	≤750 gr	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	p*
	n:60	n:60	n:90	n:96	
Gebelik haftası	25,3±1,93**	26,75±1,74	29,03±2,05	30,91±1,92	<0,001

* p<0,05 anlamlı

** ortalama±SD

Hastalarımızın doğum ağırlıklarına göre gebelik haftalarına bakıldığında ≤750 gr grubunda ortalama gebelik haftası 25,3±1,93; 751-1000 gr grubunda 26,75±1,74; 1001-1250 gr grubunda 29,03±2,05; 1251-1500 gr grubunda ise 30,91±1,92 olarak saptandı. ≤750 gr grubundan 1251-1500 gr grubuna doğru gidildikçe ortalama gebelik haftasının arttığı görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0,001).

Tablo 4.7. Hastaların gebelik haftalarına göre dağılımı.

		n*	%
Gebelik Haftası	22-24 hafta	27	8.8
	25-26 hafta	52	17
	27-28 hafta	88	28.8
	29-30 hafta	66	21.6
	31-32 hafta	44	14.4
	33-36 hafta	29	9.5
Toplam		306	100

*n:olgu sayısı

Hastalarımızın gebelik haftalarına göre dağılımına bakıldığında 22-24 hafta arasında doğan 27 (%8,8), 25-26 hafta arasında doğan 52 (%17), 27-28 hafta arasında doğan 88 (%28,8), 29-30 hafta arasında doğan 66 (%21,6), 31-32 hafta arasında doğan 44 (%14,4), 33-36 hafta arasında doğan 29 (%9,5) yenidoğan olduğu saptandı.

Tablo 4.8. Tüm hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı.

		n*	%
Doğum Ağırlığı	≤750 gr	60	19,6
	751-1000 gr	60	19,6
	1001-1250 gr	90	29,4
	1251-1500 gr	96	31,4
Toplam		306	100

*n:olgu sayısı

Hastalarımızın doğum ağırlıklarına göre dağılımına bakıldığında; ≤750 gr doğan 60 (%19,6), 750-1000 gr arasında doğan 60 (%19,6), 1001-1250 gr arasında doğan 90 (%29,4), 1251-1500 gr doğan 96 (%31,4) yenidoğan olduğu saptandı.

Tablo 4.9. Tüm hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.

		n*	%
Cinsiyet	Kız	163	53,3
	Erkek	143	46,7
Toplam		306	100

*n:olgu sayısı

Hastalarımızın 143 (%46,7)'ünün erkek, 163 (%53,3)'ünün kız cinsiyete sahip olduğu tespit edildi.

Tablo 4.10. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.

		≤750gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	35	58,3	28	46,7	47	52,2	53	55,2	0,603
	Erkek	25	41,7	32	53,3	43	47,8	43	44,8	
Toplam		60	100	60	100	90	100	96	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

Doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,603).

Tablo 4.11. Doğumda canlandırma uygulanan hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı.

		≤750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
NRP	NRP(+)	57	95	51	85	52	57,8	33	34,4	<0,001
	NRP(-)	3	5	9	15	38	42,2	63	65,6	
Toplam		60	100	60	100	90	100	96	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

Hastalarımız bütün olarak değerlendirildiğinde 193 (%63) preterm NRP (doğumda canlandırma programı) uygulandığı, 113 (%37) preterm canlandırma gerektirmediği saptandı. Canlandırma uygulanması yönünden gruplar aralarında karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0,001). 1001-1250 gr grubunda ve 1251-1500 gr grubunda NRP (+)'liği oranının düşük olduğu, doğum ağırlığı arttıkça canlandırma gereksiniminin anlamlı olarak düştüğü tespit edildi.

4.2. Olguların Mortalite Özellikleri

Tablo 4.12. Tüm hastaların sağkalım durumlarına göre dağılımı.

		n*	%
Sağkalım	Kaybedilenler	84	27,5
	Yaşayanlar	222	72,5
Toplam		306	100

*n: olgu sayısı

Hastalarımızdan 222 (%72,5)'si yaşarken, 84 (%27,5)'ü kaybedildi.

Tablo 4.13. Hastaların doğum yerlerine göre kaybedilme oranları.

Doğum yeri	Yaşayanlar n *(%)	Kaybedilenler n (%)	Toplam n (%)	p*
AUTF	209(72,8)	78(27,2)	287 (100)	0,677
Dış merkez	13(68,4)	6(31,6)	19 (100)	

*n:olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

Hastalarımızdan 287'si (%93,8) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğmuş olup, 19'u (%6,2) dış merkezden ünitemize sevk edilmişti. Kaybedilen ve yaşayan hastaların doğum yeri dağılımları karşılaştırıldığında hastanemizde doğanlar içinde kaybedilenlerin yüzdesi, dış merkezlerden sevk edilenlerin yüzdesinden daha düşük olmakla birlikte, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,677$).

Tablo 4.14. Çoğul gebelik varlığına göre kaybedilme oranları.

		Yaşayanlar		Kaybedilenler		Toplam		P*
		n	%	n	%	n	%	
Çoğul gebelik	var	47	73,4	17	26,6	64	100	0,858
	yok	175	72,3	67	27,7	242	100	

*n: olgu sayısı

** $p<0,05$ anlamlı

Çalışmamızdaki 306 vakanın 64 (%20,9)'ünün çoğul gebelik sonucu dünyaya geldiği saptandı. Kaybedilen ve yaşayan hastaların çoğul gebelik varlığı dağılımları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,858$).

Tablo 4.15. Hastaların gebelik haftalarına göre mortalite oranları.

		x*/y**	%
Gebelik Haftası	22-24 hafta	23/27	85,1
	25-26 hafta	28/52	53,8
	27-28 hafta	23/88	26,1
	29-30 hafta	6/66	9,1
	31-32 hafta	3/44	6,8
	33-36 hafta	1/29	3,4

*x: kaybedilen preterm sayısı

**y: belirtilen haftalar arası doğan toplam preterm sayısı

Hastalarımızın tümüne bakıldığında 22-24 hafta arası doğan 27 pretermin 23'ünün, 25-26 hafta arası doğan 52 pretermin 28'inin, 27-28 hafta arası doğan 88 pretermin 23'ünün, 29-30 hafta arası doğan 66 pretermin 6'sının, 31-32 hafta arası doğan 44 pretermin 3'ünün, 33-36 hafta arası doğan 29 pretermin ise 1'inin kaybedildiği görüldü.

Tablo 4.16. Hastaların doğum ağırlıklarına göre kaybedilme oranları.

		≤750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
Sağkalım	Kaybedilenler	45	75	24	40	14	15,6	1	1	<0,001
	Yaşayanlar	15	25	36	60	76	84,4	95	99	
Toplam		60	100	60	100	90	100	96	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

Hastalarımızın doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0,001). 1001-1250 gr ve 1251-1500 gr gruplarında mortalite oranının düşük olduğu, doğum ağırlığı arttıkça kaybedilme oranının anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Tablo 4.17. Hastaların cinsiyetlerine göre mortalite oranları.

		Yaşayanlar		Kaybedilenler		Toplam		p**
		n*	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	121	74,2	42	25,8	163	100	0,481
	Erkek	101	70,6	42	29,4	143	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

Kaybedilen hastalarımızın 42'si erkek, 42'si ise kız cinsiyete sahipti. Kaybedilen ve yaşayan hastalar cinsiyet dağılımları açısından karşılaştırıldıklarında erkeklerde kayıp yüzde olarak daha fazla görülmekle birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,481).

Tablo 4.18. Doğumda canlandırma uygulanmasına göre mortalite oranları.

		Yaşayanlar		Kaybedilenler		Toplam		p**
		n*	%	n	%	n	%	
NRP	NRP(+)	115	59,6	78	40,4	193	100	<0,001
	NRP(-)	107	94,7	6	5,3	113	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

Kaybedilen ve yaşayan hastalarda canlandırma uygulanmış olma durumuna göre karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). Kaybedilenlerin grubunda NRP (+) [%92,9 (n:78)]'lerin yüzdesi, yaşayan grubun yüzdesinden [%51,8 (n:115)] yüksek bulundu.

4.3. Olguların Morbidite Özellikleri

Tablo 4.19. Tüm hastalarda KAH oranları.

		n*	%
KAH	Var	97	43
	Yok	129	57
Toplam		226	100

*n: olgu sayısı

Çalışmaya alınan pretermlerden 80 (%26,1)'i KAH tanı kriteri olarak kabul edilen 28 günden önce kaybedildiği için KAH gelişimi açısından morbidite 226 hasta üzerinden değerlendirildi. 28 günden fazla yaşayan 226 preterm 97 (%43)'ünde KAH geliştiği, 129 (%57)'ünde ise gelişmediği saptandı.

Tablo 4.20. Gruplar arasında KAH dağılımı.

		≤750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
KAH	Var	18	94,7	31	81,6	33	42,9	15	16,3	<0,001
	Yok	1	5,3	7	18,4	44	57,1	77	83,7	
Toplam		19	100	38	100	77	100	92	100	

*n: olgu sayısı

** $p<0,05$ anlamlı

≤750 gr grubunun 41'i; 751-1000 gr grubunun 22'si; 1001-1250 gr grubunun 13'ü ve 1251-1500 gr grubunun 4'ü 28 günden önce kaybedildi. Bu nedenle gruplar arası KAH dağılımının değerlendirmesi ≤750 gr grubunda 19; 751-1000 gr grubunda 38; 1001-1250 gr grubunda 77 ve 1251-1500 gr grubunda 92 preterm üzerinden yapıldı. KAH varlığı dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). 1251-1500 gr grubunda KAH varlığı oranının en düşük olduğu saptandı.

Tablo 4.21. KAH olan hastalardaki mortalite oranları.

		Yaşayanlar		Kaybedilenler		Toplam		p**
		n*	%	n	%	n	%	
KAH	Var	89	91,8	8	8,2	97	100	<0,001
	Yok	129	100	0	0	129	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

KAH gelişen ve gelişmeyen pretermiler kaybedilme oranları açısından karşılaştırıldığı zaman KAH gelişen hastaların %8,2'sinin kaybedildiği, gelişmeyenlerde ise kayıp olmadığı saptandı ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($<0,001$).

Tablo 4.22. Tüm hastaların ROP oranları.

		n*	%
ROP	Var	58	26,7
	Yok	159	73,3
Toplam		217	100

*n: olgu sayısı

Çalışmaya alınan pretermilerden 89 (%29,1)'u ROP tanısı postnatal 28. günden sonra konulabildiği ve bu hastaların 28 günden önce kaybedildiği için ROP gelişimi açısından morbidite 217 hasta üzerinden değerlendirildi. 28 günden fazla yaşayan 217 pretermin takibinde 58 (%26,7)'inde ROP geliştiği, 159 (%73,3)'unda ise gelişmediği saptandı.

Tablo 4.23. Hasta gruplarında ROP dağılımı.

		≤750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
ROP	Var	9	53	18	50	18	24,3	13	14,4	<0,001
	Yok	8	47	18	50	56	75,7	77	85,6	
Toplam		17	100	36	100	74	100	90	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

≤ 750 gr grubunun 43'ü; 751-1000 gr grubunun 24'ü; 1001-1250 gr grubunun 16'sı ve 1251-1500 gr grubunun 6'sı 28 günden önce kaybedildi. Bu nedenle gruplar arası ROP dağılımının değerlendirilmesi ≤ 750 gr grubunda 17; 751-1000 gr grubunda 36; 1001-1250 gr grubunda 74 ve 1251-1500 gr grubunda 90 preterm üzerinden yapıldı. Hasta grupları arasında ROP dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$). ≤ 750 gr ve 751-1000 gr gruplarında ROP yüzdesi daha yüksek bulundu.

Tablo 4.24. ROP mevcudiyetine göre hastalarda mortalite oranları.

		Yaşayanlar		Kaybedilenler		Toplam		p**
		n*	%	n	%	n	%	
ROP	Var	56	96,5	2	3,5	58	100	<0,001
	Yok	157	98,7	2	1,3	159	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

ROP gelişen ve gelişmeyen pretermiler kaybedilme oranları açısından karşılaştırıldığı zaman ROP gelişen hastaların %3,5'inin kaybedildiği saptandı ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($< 0,001$). Yaşayanlarda ROP görülme olasılığı kaybedilenlere göre daha yüksek görüldü.

Tablo 4.25. Tüm hastaların NEK oranları.

		n*	%
NEK	Var	35	11,4
	Yok	271	88,6
Toplam		306	100

*n: olgu sayısı

Takipte hastalarımızdan 35 (%11,4)'inde NEK (Nekrotizan Enterokolit) geliştiği, 271 (%88,6)'inde ise NEK gelişmediği saptandı.

Tablo 4.26. Hastalar arasında NEK dağılımı.

		≤750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
NEK	Var	10	16,7	10	16,7	11	12,2	4	4,2	0,040
	Yok	50	83,3	50	83,3	79	87,8	92	95,8	
Toplam		60	100	60	100	90	100	96	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

NEK varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0,040). 1251-1500 gr grubunda NEK görülme sıklığı daha az bulundu.

Tablo 4.27. Tüm hastalarda NEK varlığında mortalite oranları.

		Yaşayanlar		Kaybedilenler		Toplam		p**
		n*	%	n	%	n	%	
NEK	Var	14	40	21	60	35	100	<0,001
	Yok	208	76,8	63	23,2	271	100	

*n: olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

NEK gelişen hastalarda kaybedilme yüzdesinin (%60), gelişmeyen hastalara kıyasla (%23,2) belirgin olarak yüksek olduğu saptandı ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo 4.28. Tüm hastaların İVK oranları.

		n*	%
İVK	Var	70	22,9
	Yok	236	77,1
Toplam		306	100

*n:olgu sayısı

Takipte hastalarımızdan 70 (%22,9)'inde İVK (intraventiküler kanama) geliştiği, 236 (%77,1)'sında ise İVK gelişmediği saptandı.

Tablo 4.29. Hasta grupları arasında İVK dağılımı.

		≤750 gr		751-1000 gr		1001-1250 gr		1251-1500 gr		p**
		n*	%	n	%	n	%	n	%	
İVK	Var	16	26,7	22	36,7	15	16,7	17	17,7	0,016
	Yok	44	73,3	38	63,3	75	83,3	79	82,3	
Toplam		60	100	60	100	90	100	96	100	

*n:olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

İVK varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0,016). 1001-1250 gr ve 1251-1500 gr grubunda İVK varlığı oranının düşük olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.30. İVK varlığına göre mortalite oranları.

		Yaşıyor		Mortalite		Toplam		p**
		n*	%	N	%	n	%	
İVK	Var	42	60	28	40	70	100	0,007
	Yok	180	76,3	56	23,7	236	100	

*n:olgu sayısı

** p<0,05 anlamlı

İVK gelişen hastalarda kaybedilme yüzdesinin (%40), gelişmeyen hastalara kıyasla (%23,7) yüksek olduğu saptandı ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007).

5. TARTIŞMA

Prematürite; perinatal, neonatal ve postnatal dönemlerde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olarak kalmaya devam etmektedir. Prematüre doğumların yaklaşık %25-30'unu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir grubu oluşturmaktadır. Özellikle son yıllarda perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemeler sayesinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi steroid kullanılması, respiratuvar distres sendromunun önlenmesi ve tedavisinde ekzojen surfaktan uygulanması, mekanik ventilatör tedavisindeki stratejiler bu yenilikler içinde en önemli olanlarıdır (4-9).

Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerden bildirilen çalışmalara bakıldığında yenidoğan yoğun bakımda izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranı Singapur'da %17, Malezya'da %34, Hindistan'da %30 olarak saptanmıştır (82). Gelişmiş ülkelerden Japonya'da %12,1, Portekiz'de %23,2 olarak saptanmıştır (83). Fransa'dan bildirilen bir çalışmada ise 32 hafta ve altındaki bebeklerde hastane içi mortalite oranı %8,4'dür (84).

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranımız %27,5 olarak saptandı. Sonuçlarımız gelişmekte olan ülkelere kıyasla biraz daha iyi olup, gelişmiş ülkelerin sonuçlarına göre yüksek bulundu.

Preterm bebeklerin yaşama şanslarını belirleyen en önemli faktörler doğum ağırlıkları ve gebelik haftalarıdır (12).

Amerikan Ulusal Çocuk ve İnsan Gelişimi Yenidoğan Çalışma Grubu (National Institute of Child Health and Human Developmental-Neonatal Network) verilerine göre 1988'de 501-750 gr arasındaki yenidoğanlarda %66 olan mortalitenin 1996'da %48'e düştüğü saptanmıştır. 1988 ile 1996 yıllarında, doğum ağırlığı 751-1000 gr arasında olan bebeklerin mortalite oranları %34'den %14'e, 1001-1250 gr arasında olanlarda %13'den %6'ya, 1251-1500 gr arasında olanlarda ise %7'den %3,5'e düşmüştür (85).

Atasay ve ark. (86) 2003 yılında yaptıkları çalışmada, ÇDDA pretermilerin mortalite oranını %16,5 olarak saptamışlar. Doğum ağırlıklarına göre mortalite

oranlarını ise ≤ 750 gr, 751-1000 gr, 1001-1250 gr ve 1251-1500 gr arasında olanlar için sırasıyla %80,7, %20,1, %8,9 ve %5,3 olarak bildirmişlerdir.

Gülcan ve ark. (87) 2004 yılında yaptıkları çalışmada, mortalite oranını %33,7 olarak saptamışlar. Doğum ağırlıklarına göre mortalite oranlarını ise ≤ 750 gr, 751-1000 gr, 1001-1250 gr ve 1251-1500 gr arasında olanlar için sırasıyla %75, %43, %33 ve %28 olarak bildirmişlerdir.

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 31 yenidoğan yoğun bakım ünitesi verilerinden oluşan çok merkezli araştırmasında aynı merkezde ve farklı merkezde doğan bebeklerin doğum ağırlığı ve gebelik haftalarına göre 2007 yılı mortalite oranları Tablo 5.1 ve 5.2'de görülmektedir (88).

Tablo 5.1. Türkiye yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde doğum ağırlığına göre mortalite oranları (2007).

		Aynı merkezde doğanlar	Farklı merkezde doğanlar*	Tez sonuçlarımız	
				Aynı merkez	Farklı merkez
Doğum Ağırlığı	<500 gr	%92,3	%100	%75	%75
	500-749 gr	%66,1	%68,8	%75	%75
	750-999 gr	%35,9	%48,0	%40,3	%33,3
	1000-1249 gr	%16,9	%20,0	%15,4	%16,6
	1250-1499 gr	%8,9	%18,8	%0	%16,6

*Farklı merkezlerde doğduktan sonra yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebekler

Tablo 5.2. Türkiye yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gebelik haftasına göre mortalite oranları (2007).

		Aynı merkezde doğanlar	Farklı merkezde doğanlar*	Tez sonuçlarımız
Gebelik haftası	22-24 hafta	%85,7	%75	%85,1
	25-26 hafta	%61,1	%57,7	%53,8
	27-28 hafta	%28,1	%29,9	%26,1
	29-30 hafta	%12,8	%15,7	%9,1
	31-32 hafta	%5,8	%11,2	%6,8
	33-34 hafta	%4,2	%7,8	%3,4

*Farklı merkezlerde doğduktan sonra yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebekler

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 35 yenidoğan yoğun bakım ünitesi verilerinden oluşan çok merkezli araştırmasında aynı merkezde ve farklı merkezde doğan bebeklerin doğum ağırlığına göre 2009 yılı mortalite oranları Tablo 5.3'te görülmektedir (88).

Tablo 5.3. Türkiye yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde doğum ağırlığına göre mortalite oranları (2009).

Doğum ağırlığı	TND 2009	Tez sonuçlarımız
500-750 gr	%30,8-90,9	%75
751-1000 gr	%6,3-66,7	%40
1001-1250 gr	%0-48,1	%15,6
1251-1500 gr	%0-28,6	%1

Çalışmamızda olgular doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında mortalite oranı ≤ 750 gr olanlarda (grup 1) %75, 751-1000 gr arasında (grup 2) %40, 1001-1250 gr arasında (grup 3) %15,6, 1251-1500 gr arasında (grup 4) ise %1 olarak saptandı. Atasay ve ark. ile Gülcan ve ark. çalışmaları bizim çalışmamıza göre yıl olarak eski olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2007 ve 2009 yılı verilerine kıyasla doğum ağırlıklarına göre mortalite oranlarımız daha düşük bulundu.

Gebelik haftalarına göre mortalite oranlarımız, 22-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32 ve 33-36 gebelik haftalarına göre sırasıyla %85,1; %53,8; %26,1; %9,1; %6,8 ve %3,4 olarak saptandı. Türk Neonatoloji Derneği 2007 verileri ile karşılaştırıldığında gebelik haftalarına göre mortalite oranlarımız daha düşük bulundu.

Akdeniz Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2000 – 2004 yılları arasında Dr. Hakan Ongun tarafından yapılan çalışmada (89) ; prematüre bebeklerde mortalite oranı %12,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda mortalite oranımızın %27,5 olması, hasta gruplarımızın doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan bebekleri içermesinden kaynaklanmaktadır.

Neonatal Research Network grubunun raporlarında aynı doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre kıyaslandığında erkeklerdeki mortalitenin kızlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (85). Çalışmamızda erkek olgularda %29,4 olan mortalite oranının kız olgularda %25,8'e azaldığı gözlenirse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,481$). Bu açıdan sonuçlarımız literatür verileriyle uyumlu olmayıp yapılan pek çok çalışmada erkek preterm bebeklerde mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (90).

Kronik akciğer hastalığı insidansı kullanılan tanımlamaya, üniteye, izlenen hasta popülasyonuna ve uygulanan tedavi modalitelerine bağlı olarak değişmektedir. Yine gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça sıklığı artmaktadır (Tablo 5.4) (30). İlk tanımlandığı yıllardan 1992 yılına kadar ÇDDA bebeklerde insidansı genel olarak %19-63 arasında bildirilirken, antenatal steroid ve surfaktan tedavisinin klinik uygulamaya girmesinden sonra da oran benzer şekilde %11-57 düzeylerinde sabit kalmıştır (29).

ABD'de her yıl 7500 yeni KAH tanısı konmakta ve bu bebeklerin %10'u ilk yıl içinde komplikasyonlarla kaybedilmektedir (29). Japonya'da da 28. günde yasayan aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA; doğum ağırlığı <1000 g) prematürelerde KAH insidansı %46 olarak bildirilmektedir (91). Surfaktan tedavisinin uygulamaya girmesi ve yenidoğan yoğun bakım hizmet kalitesinin artması bir taraftan KAH riskini azaltırken, diğer taraftan daha riskli bebeklerin yaşam oranlarını arttırmış ve göreceli olarak KAH sıklığı da artmıştır (29).

Tablo 5.4. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde KAH insidansı.

		IMV gerektiren ve PN 28.günde yaşayan bebek	KAH (%)
Doğum Ağırlığı	501-750 gr	114	71(62)
	751-1000 gr	123	44(36)
	1001-1250 gr	94	6(6)
	1251-1500 gr	46	2(4)
	>1500 gr	78	0

Miami Üniversitesi 1997-1999 verileri (30)

Neonatal Research Network verilerine göre sağ kalım oranları artmakla birlikte KAH sıklığında azalma görülmemiştir (%23) (85). Ülkemizdeki merkezlerden KAH sıklıkları %2,3 - %10,5 arasında bildirilmiştir (90). Almanya'dan 2013 yılında yapılan bir çalışmada KAH oranı %35,5 olarak bildirilmiştir (92). Çalışmamızda KAH oranı %43 olarak saptanmış olup ülkemizdeki verilerle uyumlu değildir. Bu oranın yüksek olması; KAH tanımı için alınan postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının olmasıdır. Kronik akciğer hastalığı için postkonsepsiyonel 36. haftadan sonra ek oksijen ihtiyacı olarak tarama yapılmış olsa sonuçlarımızın daha iyi olacağını düşünüyoruz. Doğum ağırlığına göre grup 2'de %81,6, grup 3'de %42,9 ve grup 4'te %16,3 olarak saptandı. Grup 4'te KAH oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,001$).

Prematüre retinopatisinin kesin prevalans ve insidansını tespit etmek için çok fazla sayıda örnekleme ihtiyaç olması, bu klinik antitenin prevalans ve insidansının doğru hesaplanmasını güçleştirmektedir. Son zamanlarda yapılan hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda, hastaneden hastaneye ve toplumdan topluma değişmek üzere, ROP sıklık ve şiddetinde çok geniş bir dağılım aralığında veriler bildirilmektedir (93-106). Prospektif, farklı toplumlarda yapılmış ve çok merkezli çalışma sayısı azdır (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Prematüre retinopatisi sıklığını karşılaştıran bazı çalışmaların özeti (93-106).

				Prematüre retinopatisi		
Çalışma	Çalışmanın tipi	n	Ölçüt	Herhangi %	Şiddetli %	Şiddet kriteri
Lee ve ark.	Prospektif, çok merkezli	3779	<1500 gr	43,0	11	≥Evre 3
CRYO-ROP	Randomize, prospektif çok merkezli	4099 2237	≤1250 gr <1000 gr	65,8 81,6	6 9,2	Eşik hastalık
Brown ve ark.	Retrospektif, tek merkezli	327	<1500 gr ≤30 hafta	36,0	9	≥Evre 3
Blair ve ark.	Retrospektif, tek merkezli	191 128	≤1250 gr <1000 gr	36,1 43,8	5,8 9,3	≥Evre 3
Mathew ve ark.	Retrospektif, tek merkezli	205	<1500 gr <32 hafta	31,2	4,8	≥Evre 3
		116	≤1250 gr	51	8,6	≥Evre 3
		51	<1000 gr	70,5	19,6	Eşik hastalık
Shah ve ark.	Retrospektif, tek merkezli	564	<1500 gr	29,2	8,0	≥Evre 3
		182	<1000 gr	55,4	21,4	≥Evre 3
Phan ve ark.	Prospektif, tek merkezli	225	<2000 gr ≤1250 gr	45,8 81,2	9,3 25	Eşik hastalık
Larson ve ark.	Prospektif, çok merkezli	253	≤1500 gr	36,4	18,2	≥Evre 3
		90	<1000 gr	72,2	43,3	≥Evre 3
Mayet ve Cockinos	Retrospektif, tek merkezli	514	≤1500 gr ≤32 hafta	16,3	2,5	Eşik hastalık
Delpont ve ark.	Prospektif, tek merkezli	145	≤1500 gr	24,5	6,4	≥Evre 3
Yanovitch ve ark.	Retrospektif, tek merkezli	259	1500-1800 gr	4,2	0,7	≥Evre 3
Mutlu ve ark.	Retrospektif, tek merkezli	318	≤34 hafta	37,1	7,2	≥Evre 3
ETROP	Randomize, prospektif çok merkezli	6998	≤1250 gr	68,0	36,9	Eşik öncesi hastalık
		4385	<1000 gr	81,7	41,6	

Çalışmamızda ROP oranı %26,7 olarak saptandı. 1250 gr'ın altındaki hastalarda bu oran %35,4 olup her iki oran da literatür verileri ile uyumlu bulundu. Hasta grupları arasında ROP dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Literatürde obstetrik ve neonatal bakım arttıkça; prematüre doğan bebeklerin yaşam şansının artmasıyla, NEK sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. NEK sıklığı doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılı olarak artmaktadır. Wilson ve ark. (43) 148 NEK'li hastayı değerlendirmişlerdir. En yüksek oranın 1000 gr ve altındaki bebeklerde olduğunu (%42) görmüşlerdir. Doğum ağırlığı 1000-1500 gr arasındaki

bebeklerde %39, 1501-2000 gr arasındaki bebeklerde %3,8, 2500 gr üzerindeki bebeklerde ise %.0.11 oranında NEK saptamışlardır. Neonatal Research Network ‘ün belirlediği NEK sıklığı 1991 yılında %4,5 iken 1996’da %5 olarak bildirilmiştir (85). Asya’dan 2007 yılında yapılan bir çalışmada %4,3 olarak bildirilmiştir (107). Almanya’dan 2013 yılında yapılan bir çalışmada %8.2 olarak bildirilmiştir (92). Çalışmamızda Nekrotizan enterokolit oranı %11,4 olarak saptandı. Bu oran; Neonatal Research Network’ün 1996 yılındaki oranından, Asya ve Almanya’dan bildirilen sonuçlardan yüksek bulundu. Fakat Wilson ve ark. yaptığı çalışmadaki sonuçlardan ise düşük saptandı. NEK varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,040$). Grup 3 ve 4’te NEK varlığı oranının düşük olduğu saptandı.

Sonuç olarak çok düşük doğum ağırlıklı ve riskli yenidoğanları yaşatmayı başardıkça immatür bağırsak sorunlarından olan NEK, yoğun bakım ünitelerinin sorunu olmaya devam edecektir. Önleyici önlemlerden iyi prenatal bakım, doğum salonunda uygun yaşam desteği, yoğun bakım ünitesinde uygun dolaşım ve solunum desteği, enfeksiyondan koruma, erken anne sütü ile beslenme uygulandığında hastalığın morbidite ve mortalitesinde azalma olacaktır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler; çok düşük doğum ağırlığına ve düşük gebelik haftasına sahip bebeklerin yaşatılmasını mümkün kılmaktadır. Buna paralel olarak IVK insidansını da artmıştır. Germinal matriks 32- 34 haftadan sonra gerilediğinden GMK-IVK özellikle prematüre bebeklerin sorunudur. Solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilasyona gereksinim duyan 34 gebelik haftasından küçük prematüre bebekler GMK-IVK için en büyük risk grubunu oluştururlar. GMK-IVK insidansı, gebelik haftası azaldıkça artar. Bu nedenle yüksek dereceli kanamalar çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok daha yaygındır.

Son 2-3 dekatta PV-IVK insidansı giderek düşmekle birlikte 1500 gr’ın altındaki bebeklerde hala %5,6 - 11,6 ağır PV-IVK bildirilmektedir. Bu oran doğum ağırlığı 500 - 750 gr arasında olan bebeklerde %26 ve 750-1000 gr arasında olan bebeklerde %12’dir (108). Ülkemizde de 1990’lı yılların sonunda Ilıkkın ve ark. (109) 1500 gr’ın altında doğan bebeklerde PV-IVK oranını %50 olarak bildirmişlerdir. Köksal ve ark. (110) ise 2002 yılında 1500 gr’ın altında doğan 120 bebekte PV-IVK oranını %15 olarak bildirmişlerdir. Almanya’dan 2013 yılında yapılan bir çalışmada PV-IVK oranı %6,5 olarak bildirilmiştir (92). Çalışmamızda IVK sıklığı %22,9 olarak saptandı.

Grup 1, 2, 3 ve 4'ün İVK varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,016$). Grup 3 ve 4'te İVK varlığı oranının düşük olduğu saptandı. Sonuçlarımız; gelişmiş ülke sonuçlarına göre yüksek bulunurken, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara ve gelişmekte olan ülkelerin sonuçlarına göre daha düşük bulundu.

Sonuç olarak mortalite oranımızın yüksek olması (%27,5) ünitemizin fiziki yetersizliği, özellikle hemşire ve personel sayısının azlığı, bu sayılarda bir standardizasyon yapılamaması, hemşire başına düşen hasta sayısının bire bir veya ikiye bir olması gerekirken bizde hemşire başına düşen hasta sayısının fazlalığı, son yıllarda üniversitelerde asistan sayılarının azalması ve uygunsuz transport şartlarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Doğum öncesi bakım şartlarının düzeltilmesi, steroid kullanımının artması, doğum öncesi bakım eksikliği nedeniyle sık karşılaştığımız erken neonatal enfeksiyonların azalması, ünitenin fiziki şartlarının iyileştirilmesi, hemşire ve personel sayısının artırılması ve transport koşullarının düzeltilmesi ile mortalite ve morbidite oranlarının daha iyiye gideceği kanısındayız.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranı %27,5 olarak saptandı.
2. Olgular doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında mortalite oranı ≤ 750 gr olanlarda %75; 751-1000 gr arasında %40; 1001-1250 gr arasında %15,6; 1251-1500 gr arasında ise %1 olarak saptandı.
3. Gebelik haftalarına göre mortalite oranlarımız; 22-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32 ve 33-36 gebelik haftalarına göre sırasıyla %85,1; %53,8; %26,1; %9,1; %6,8 ve %3,4 olarak tespit edildi.
4. Çalışmamızda erkek olgularda mortalite oranı %29,4; kız olgularda ise %25,8 olarak saptandı.
5. Çalışmamızda KAH oranı %43 olarak saptandı.
6. Çalışmamızda ROP oranı %26,7 olarak saptandı.
7. Çalışmamızda NEK oranı %11,4 olarak saptandı.
8. Çalışmamızda İVK sıklığı %22,9 olarak saptandı.

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2009 - 2013 Tarihleri Arasında Yatan 1500 gr ve Altı Preterm Yenidoğanların Klinik Seyri ve Mortalitesi

Son yıllarda medikal bakımdaki gelişmelerle, ileri derecede preterm (GH < 32 hafta) ve çok düşük doğum ağırlıklı pretermilerin (DA ≤ 1500 gr) yaşamlarında önemli bir artış sağlanmıştır.

Çalışmada 5 yıllık süreçte; 501 – 1500 gr arasında doğan pretermilerin doğum ağırlıkları, gebelik haftaları ve cinsiyetlerine göre mortalite ve morbidite oranları incelendi.

Hastanemizde 01.01.2009 - 31.12.2013 tarihleri arasında yatarak tedavi alan çok düşük doğum ağırlıklı prematüreler çalışmaya alındı.

Bu çalışmada, kriterlere uyan 306 olgu incelendi ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranı %27,5 olarak saptandı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar doğum ağırlıklarına göre 4 gruba ayrıldı; ≤750 gr olanlar grup 1, 751-1000 gr arasında olanlar grup 2, 1001-1250 gr arasında olanlar grup 3 ve 1251-1500 gr olan hastalar ise grup 4 olarak tanımlandı. Bu gruplar arasındaki morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı. Mortalite oranı grup 1’de %75; grup 2’de %40; grup 3’te %15,6; grup 4’te ise %1 olarak saptandı. Doğum ağırlığı arttıkça mortalite oranı azalmakta olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (p<0.05).

Kaybedilen olgularda ortalama gebelik haftası 26,2 olarak bulunurken, yaşayanlarda 29,3 hafta olarak bulundu. Gebelik haftalarına göre mortalite oranlarımız, 22-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32 ve 33-36 gebelik haftalarına göre sırasıyla %85,1; %53,8; %26,1; %9,1; %6,8 ve %3,4 olarak saptandı. Gruplar arasındaki ortalama gebelik haftaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,05).

Olgularımızdan 143’ü (%46,7) erkek, 163’ü (%53,3) ise kız cinsiyete sahipti. Erkek olgularda %29,4 olan mortalite oranı, kız olgularda %25,8 olarak saptandı.

Yaşayan ve kaybedilen olgular cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,603$).

Çalışmamızda kronik akciğer hastalığı (postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacı) oranı %43 olarak saptandı. Prematüre retinopatisi (ROP) %26,7; nekrotizan enterokolit (NEK) oranı %11,4 ve intraventriküler kanama (İVK) sıklığı %22,9 olarak saptandı.

Yenidoğan yoğun bakımımızdaki mortalite oranı dünyadaki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; bu yenidoğanların (özellikle ADDA prematüreler) mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması ancak prenatal, natal ve postnatal bakımdaki optimizasyon ile mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Prematürite, çok düşük doğum ağırlığı, ölüm oranı.

8. ABSTRACT

Morbidity and Mortality Rates of Very Low Birth Weight Infants in Akdeniz University Hospital in Between January 2009 - December 2013

In recent years, improvements in medical care have been associated with a significant increase and better outcome of very preterm (VP, < 32 completed gestational weeks) and very low birth weight (VLBW, ≤ 1500 g) infants.

Our goals were to determine the morbidity and mortality rates of infants weighing 501 to 1500 g according to gestational age, birth weight, and gender and to document birth weight-related changes in mortality and morbidity over a 5-year time period.

Biodemographic data and multiple outcome measures of very low birth weight infants (≤ 1500 g) were retrospectively collected from January 1st, 2009 until December 31st, 2013 in our hospital.

In this study, 306 VLBW infants were compatible with our study criteria were evaluated and mortality rate was 27.5%.

Patients included in our study were divided into four groups according to birth weight. Patients ≤ 750 g constituted group 1, patients with a birth weight of 751-1000 g constituted group 2, patients with a birth weight of 1001-1250 g constituted group 3 and patients with a birth weight of 1251-1500 g constituted group 4. Morbidity and mortality rates were compared between these groups. Mortality among infants ≤ 750 g was 75%; among infants 751 to 1000 g, 40%; among infants 1001 to 1250 g, 15.6%; among infants 1251 to 1500 g, 1%. Mortality decreased steadily with increasing birth weight, which was statistically significant ($p < 0.05$).

Mean gestational age of survived infants was 29.3 weeks. For death infants, mean gestational age was 26.2 weeks. The mortality rates were 85.1% at 22-24 weeks gestation, 53.8% at 25-26 weeks, 26.1% at 27-28 weeks, 9.1% at 29-30 weeks, 6.8% at 31-32 weeks and 3.4% at 33-36 weeks. Mortality decreased steadily with increasing gestational age, which was statistically significant ($p < 0.05$).

143 (46.7%) of our patients were male and 163 (53.3%) were female. 29.4% of the patients who died were male and 25.8% were female. When the gender

distributions between the patients who died and who survived were compared, no statistically significant difference was observed between the two groups ($p=0.603$).

Chronic lung disease (defined as an oxygen requirement on 28 days of life) developed in 43% of infants. Retinopathy of prematurity (ROP) was noted in 26.7% of infants. Of these infants 11.4% of infants had evidence of necrotizing enterocolitis (NEC). Intraventricular hemorrhage (IVH) was noted in 22.9% of infants.

Mortality rate of our neonatal intensive care unit is comparable to other studies around the world. Decline in morbidity and mortality of these newborns (especially the ELBW infants) can only be made possible through optimizing prenatal, natal and postnatal care.

Key Words: Prematurity, very low birth weight, mortality rate.

9. KAYNAKLAR

1. Lawn JE, Cousens S, Darmstadt GL, Paul V, Martines J. Why are 4 million newborn babies dying every year?. Lancet 2004; 364(9450): 2020.
2. Gürakan B, Özbağ E. Sorularla Pediatri. İçinde: Yurdakök M, editör. Neonatoloji. Ankara: Güneş Kitapevi 1993; 241-314.
3. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanatoff AA, Kilpatrick S, Lacoric M, et all. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics 2002; 110: 143-51.
4. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601-1300 grams at birth. Pediatrics 1993; 92: 191-6.
5. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 1993; 328(12): 861-8.
6. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, Wright EC, Fanaroff AA, Korones SB, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1993; 123(5): 757-66.
7. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. JAMA 1995; 273(5): 413-8.
8. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000456.
9. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:CD000104.
10. Stewart AL, Reynolds EO, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birth weight: survey of world literature. Lancet 1981; 1: 1038-40.
11. Lagercrantz H, Katz-Salamon M, Forssberg H. The Stockholm neonatal project: Neonatal mortality and morbidity at the Children's Centre, Karolinska Hospital. Acta Paediatr Suppl 1997; 419: 11-5.

12. Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. WB Saunders Company 2003; 519-640.
13. Yurdakök M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. Katkı Pediatri Dergisi 2003; 25(1): 71-115.
14. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri Cilt I. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 296-431.
15. Fanaroff A.A. Neonatal Mortality and Morbidity. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. Rudolph's Pediatrics. 22th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2013: 160-4.
16. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2004; 9(6): 429-35.
17. Öztürk MA , Güneş T. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Erken Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Yenidoğan Acilleri Özel Sayısı 2004; 2(7): 684-9.
18. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970; 77(1): 1-10.
19. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal malnutrition of newly born infants. J Pediatr 1979; 95: 769-74.
20. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-23.
21. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan Hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000: 295-444.
22. Rosenberg AA, Thilo EH. The preterm infant. In: Kempe HC, Silver HK, editors. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 6th ed. USA: Mosby; 1997: 3-12.
23. Seri I, Evans J. Acid-base, fluid and electrolyte management. In: Taeusch HW, Gleason CA, Ellen M, Ballard RA, editors. Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998: 372-93.
24. Bancalari EH. Neonatal Chronic Lung Disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal – Perinatal Medicine. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002: 1057-70.

25. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
26. Greenough A. Chronic Lung Disease. In Greenough A, Milner AD, Robertson NRC, editors. *Neonatal Respiratory Disorders*. 1st ed. London: Arnold, The Hodder Headline Group; 1996: 393-425.
27. Bancalari EH. Neonatal Chronic Lung Disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal – Perinatal Medicine*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002: 1057-70.
28. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic Lung Disease of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: A Population-Based Study. *Pediatrics* 2003; 111(3): 483-7.
29. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic Lung Disease. In: Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG, editors. *Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 509-31.
30. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1723-9.
31. Northway WH Jr. Bronchopulmonary dysplasia: thirty-three years later. *Pediatr Pulmonol* 2001; 23: 5-7.
32. Aslan S. Prematüre Retinopatisi. *Türkiye Klinikleri Fetal ve Neonatal Tıp Özel Sayısı* 2004; 2(4): 382-6.
33. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of cooperative study. *Pediatrics* 1997; 60: 655-68.
34. Celebi AR, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1647-53.
35. Seiberth V, Linderkomp O, Knorz MC, Liesenhoff H. A controlled clinical trial of light and retinopathy prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994; 118(4): 492-5.
36. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. The Incidence and Risk Factors that Play Role in Development of Retinopathy of Prematurity in Premature Babies. *Ret-Vit* 2006; 14: 127-32.

37. Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Taeusch, HW, Ballard RA, editors. Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998: 1329-42.
38. Teplin SW, Burchinal M. Neurodevelopmental, health and growth status age 6 years of children with birth weights less than 1000 grams. Pediatrics 1991; 118(5): 768-76.
39. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2006; 117(2): 572-6.
40. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. Guideline Development Group of the Royal College of Paediatrics and Child Health; Royal College of Ophthalmologists; British Association of Perinatal Medicine UK retinopathy of prematurity guideline Eye (Lond) 2009; 23(11): 2137-9.
41. Şener EC. Prematüre retinopatisi. İçinde: Yurdakök M, Erdem G. (eds): Neonatoloji. Türk Neonatoloji Derneği. Ankara; 2004: 871-5.
42. Oygür N. Nekrotizan Enterokolit. İçinde: Yurdakök M, Erdem G, editörler. Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I; 2004: 552-6.
43. Wilson R, Kanto WP Jr, McCarthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J, Feldman RA. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. Am J Epidemiol 1981; 114: 880-7.
44. Vanderhoof JA, Zach TL, Adrian TE. Gastrointestinal disease. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 739-63.
45. Hartman GE, Boyajian MJ, Choi SS. General surgery. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. 5nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 1005-44.
46. Kaul A, Balistreri WF. Necrotising enterocolitis. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 7nd ed. St. Louis: Mosby; 2002: 1297-307.

47. Newell SJ. Gastrointestinal disorders. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology*. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1999: 744-93.
48. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenetic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 409-32.
49. Ledbetter DJ, Juul SE. Necrotizing enterocolitis and hemotopoietic cytokines. *Clin Perinatol* 2000; 27: 697-716.
50. Covert RF, Neu J, Elliott MJ. Factors associated with age of onset of necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1989; 6: 455-60.
51. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 205-18.
52. Gonzalez-Crussi F, Hsueh W. Experimental model of ischemic bowel necrosis. The role of platelet-activating factor and endotoxin. *Am J Pathol* 1983; 112: 127-35.
53. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996; 224: 350-5.
54. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 999-1001.
55. Hanna N, Graboski S, Laskin DL, Weinberger B. Effects of Ibuprofen and Hypoxia on Neutrophil Apoptosis in Neonates. *Biol Neonate* 2004; 86: 235-9.
56. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, Fisher L, Marchiano DA, Gerdes JS. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1409-13.
57. Bar-Lev MR, Maayan-Metzger A, Matok I, Heyman Z, Sivan E, Kuint J. Short-term outcomes in low birth weight infants following antenatal exposure to betamethasone versus dexamethasone. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 484-8.
58. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271(1): 26-32.

59. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
60. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
61. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enteocolitis. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 449-59.
62. Foglia RP. Necrotizing enterocolitis. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 757-823.
63. Ceylan A, Arslan Ş, Kırımı E, Öner AF. Nekrotizan Enterokolit: Patogenez, Tanı, Tedavi ve Yeni Görüşler. *Van Tıp Dergisi* 1998; 5: 190-1.
64. Dimmit RA, Lawrance R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *American Academy of Pediatrics* 2001; 2: 110-7.
65. Cass DL, Wesson DE. Advances in fetal and neonatal surgery for gastrointestinal anomalies and disease. *Clin Perinatol* 2002; 29: 23-39.
66. Butter A, Flageole H, Laberge JM. The changing face of surgical indications for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 496-9.
67. Milligan DWA. Failure of autoregulation and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1980; 1(8174): 896-8.
68. Chaplin ER, Goldstein GW, Myerberg DZ, Hunt JV, Toley WH. Posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. *Pediatrics* 1980; 65(5): 901-9.
69. Dykes FD, Lazara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular hemorrhage: A prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics* 1980; 66(1): 42-9.
70. Bejar R, Curbelo V, Coen RW, Leopold G, James H, Gluck L. Diagnosis and follow-up of intraventricular and intracerebral hemorrhages by ultrasound studies of infant's brain through the fontanelles and sutures. *Pediatrics* 1980; 66(5): 661-73.
71. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: a review of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 135-51.
72. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of the subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.

73. Chaplin ER, Goldstein GW, Myerberg DZ, Hunt JV, Toley WH. Posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. *Pediatrics* 1980; 65(5): 901-9.
74. Ment LR, Allan VB, Westerveld W, Sparrow M, Schneider SS, Katz KC, et al. Outcome of children in the indomethacin hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2000; 105: 458-91.
75. Finegold JG, Mizrahi EM, Lee RT. The newborn nervous system. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. *Avery's Diseases of the newborn*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998: 839-91.
76. Fazzi E, Brusi S. University of Pavia. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1993; 24(5): 269-73.
77. Wood KS, Bose CL. Neonatal transport. In: MacDonald MG, Mullet MD; Seshia MMK, editors. *Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th edition. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 40-53.
78. Butterfield LJ. Historical perspectives of neonatal transport. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 221-39.
79. Arslan S. Perinatal Transport. İçinde: Yurdakök M, Erdem G, editörler. *Neonatoloji*. Ankara: Alp Ofset; 2004: 104-11.
80. Buckland L, Austin N, Jackson A, Inder T. Excessive exposure of sick neonates to sound during transport. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F513-6.
81. Mullane D, Byrne H, Clarke TA, Gorman W, Griffin E, Ramesh K, Rohinath T. Neonatal transportation: the effects of a national transportation programme. *Ir J Med Sci* 2004; 173(2): 105-8.
82. A national study of risk factors associated with mortality in very low birthweight infants in the Malaysian neonatal intensive care units. Malaysian Very Low Birth Weight Study Group. *J Paediatr Child Health* 1997; 33(1): 18-25.
83. Oshiki M, Nakamura K, Yamazaki A, Sakano C, Nagayama Y, Ooishi M, Yamamoto M. Factors affecting short-term mortality in very low birth weight infants in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205(2): 141-50.
84. Empana JP, Subtil D, Truffert P. In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: the EPIPAGE study. *Acta Paediatr* 2003; 92: 346-51.

85. Hack M, Horbar JD, Mallory MH. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Developmental Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87: 587-97.
86. Atasay B, Günlemez A, Ünal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 283-9.
87. Gülcan H, Üzüm İ, Aslan S, Yoloğlu S. İnönü Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm hastaların değerlendirilmesi. *İNönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 11: 19-23.
88. Güran Ö, Bülbül A, Uslu S, Dursun M, Zubarioğlu U, Nuhoglu A. The change of morbidity and mortality rates in very low birth weight infants over time. *Turk Arch Ped* 2013; 48: 102-9.
89. Ongun H. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde SNAPPE-II ve NTISS'e göre yıllar içindeki mortalite ve performans değişiklikleri. Yenidoğan yandal uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, 2005.
90. Duman N, Kumral A, Gulcan H, Ozkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(1): 54-8.
91. Ogawa Y, Shimizu H, Takasaki J, Nakamura T, Itakura. Chronic lung disease in VLBW infants. Role of cytokines and strategies for the management. In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, editors. *The perinatal medicine in new millenium*, World association of perinatal medicine, Proceedings of the 5th World Congress of perinatal Medicine. Barcelona: Manduzzi Editore; 2001: 727-31.
92. Olischar M, Messerschmidt A, Repa A, Klebermasz-Schrehof K, Weber M, Pollak A, Leitich H. The early prediction of neonatal morbidity and mortality in singleton small for gestational age infants with a birthweight <1,500 g. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125(13-14): 386-92.
93. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996–1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070–9.
94. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98(11): 1628-40.

95. Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10(2): 143-9.
96. Blair BM, O'halloran HS, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, 1995-1997. *J AAPOS* 2001; 5: 118-22.
97. Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies?. *Eye* 2002; 16: 538-42.
98. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 169-78.
99. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40: 208-12.
100. Parsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122-6.
101. Mayet I, Cockinos C. Retinopathy of prematurity in South Africans at a tertiary hospital: a prospective study. *Eye* 2006; 20: 29-31.
102. Delport SD, Swanepoel JC, Odendaal PJ, Roux P. Incidence of retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants born at Kalafong Hospital, Pretoria. *S Afr Med J* 2002; 92: 986-90.
103. Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M, Corff KE. Retinopathy of prematurity in infants with birthweight ≥ 1250 grams-incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS* 2006; 10: 128-34.
104. Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T. Frequency and risk factor analysis for retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45(5): 291-8.
105. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial: revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-96.

106. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23.
107. Wariki WM, Mori R, Boo NY, Cheah IG, Fujimura M, Lee J, Wong KY. Risk factors associated with outcomes of very low birthweight infants in four Asian countries. *J Paediatr Child Health* 2013; 49(1): E23-7.
108. Lemons JA, Bauer CR, Oh W. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development, neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107: E1.
109. Ilıkkan B, Vural M, Yardımcı D, Özbek S, Perk Y, İlter Ö. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Turk J Pediatr* 1998; 40: 195-200.
110. Köksal N, Baytan B, Bayram Y, Nacarküçük E. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 561-4.