



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

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLİ PREMATÜRELERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Zehra ERDEM

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT-2022



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

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PREMATÜRELERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Zehra ERDEM

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Erhan KARAASLAN

TOKAT-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yol gösterici olan, Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamı hazırlama sürecinde fikirleri, önerileri ve desteğinden dolayı tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Erhan KARAASLAN hocama,

2020 yılına kadar yenidoğanda beraber çalıştığımız süre içerisinde kendisinden çok şey öğrendiğim ve tez konumun seçilmesine katkı sağlayan Sayın Doç Dr. Şahin TAKCI hocama,

Değerli katkı ve yorumlarından dolayı tez değerlendirme komitesi üyesi hocalarıma, Uzmanlık eğitimim boyunca gece gündüz beraber çalıştığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelere, sağlık personeline ve hekim arkadaşlarıma,

Sevgi ve destekleriyle bana güç veren aileme; başta her türlü fedakarlık ve emekle bugünlere ulaşmamı sağlayan sevgili anne ve babama, her zaman yanımda olan sevgili ablama ve abime, varlıkları ile hayatımda neşe kaynağı olan canım yeğenlerime,

Teşekkür ederim.

Dr. Fatma Zehra ERDEM

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin erken dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Ocak 2013-Şubat 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) prematüreler retrospektif bakış açısıyla incelendi. 116 hasta için; prematüre komplikasyonları ile klinik karakteristikler hakkında sıklık, yüzde, ortalama±standart sapma, ortanca, minimum-maksimum gibi betimsel istatistikler ve tanı gruplarına göre karşılaştırmalar için ki-kare, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis testi gibi istatistiksel testler yapıldı.

Bulgular: Hastaların %14,5'inin normal doğum, %85,5'inin sezaryen ile doğduğu; %55,2'sinin kız, %44,8'inin erkek; ortalama doğum ağırlığının 1231,9±183,8 gr olduğu görüldü. Ayrıca hastaların ortalama olarak 30±2,3 haftalık doğdukları, ortalama anne yaşının 28,6±6,5 olduğu, 1.dk'da ölçülen Apgar skorunun ortalama 5,8±1,6 ve 5.dk'da ölçülen Apgar skorunun ortalama 7±1,4 olduğu görüldü. Hastaların %12,9'unun doğum ağırlığı 751-1000 gr arasında, %39,7'sinin 1001-1250 gr, %47,4'ünün 1251-1500 gr arasındaydı. 750 gr altı doğan taburcu eldilmiş hasta yoktu. Hastaların %2,5'i 23-25. haftalar arası, %35,3'ü 26-29. haftalar arası, %55,2'si 30-33. haftalar arası ve %6,9'u 34-36. haftalar arası doğdu. Hastalar ortalama 22,6±21,4 gün boyunca oksijen desteğine ihtiyaç duydu. Ortalama TPN süresi 15,7±10,2 gündü. Hastaların yatış süreleri ortalama olarak 43,7±18,6 gündü. Prematüre morbiditelerinden RDS hastaların %70,7'sinde, NEK %6,9'unda, PDA %23,3'ünde, anemi %60,3'ünde, sepsis %54,3'ünde, BPD %25,9'unda, pnömoni %19,8'inde, hiperbilirubinemi %74,1'inde görüldü. Hastaların %62,9'unda ROP görülmezken, %24,2'sinde 1. evre, %10,3'ünde 2. evre, %2,6'sında 3. evre ROP görüldü. Hastaların %86,2'sinde İKK olmazken, %9,4'ünde Grade 1, %1'inde Grade

2, %1,7'sinde Grade 3, %1,7'sinde Grade 4 kanama tespit edildi. Mortalite oranı %20,4 bulundu. Ayrıca, yenidoğan morbiditeleri arasındaki ilişkiler de incelendi.

Sonuç: Herhangi bir yenidoğan morbiditesi tanısı alan bebeklerin doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk Apgar skorları, vücut ağırlığı artış hızı diğer bebeklere göre daha düşükken; entübasyon süresi, doğum ağırlığına ulaştığı süre, TPN süresi ve hastanede yatış süresi daha yüksek bulundu. Doğum ağırlığı ve haftası arttıkça mortalite oranı azaldı.

Anahtar kelimeler: Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, mortalite, prematüre morbiditeleri



ABSTRACT

Objective: Aim of this study is to investigate the mortality and early prematurity complications for very low birth weight (VLBW) infants who were admitted to Pediatrics Department Neonatal Intensive Care Unit in Gaziosmanpaşa University.

Material and Methods: Data are collected retrospectively from 116 VLBW infants who were born in our hospital between January 2013 and February 2021. Prematurity complications and clinical characteristics of subjects are analyzed via descriptive statistics such as frequency, percentage, mean±standard deviation, minimum-maximum; and statistical tests such as Chi-square, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test.

Results: Based on the data collected from 116 VLBW infants, 55,2% of the subjects were female, 44,8% were male, mean birth weight was 1231,9±183,8 gr, mean gestational age was 30±2,3 weeks. The mean Apgar 1 and Apgar 5 score was 5,8±1,6 and 7±1,4 respectively. Birth weight for 12,9% of the subjects was between 751-1000 gr, 39,7% was between 1001-1250 gr, 47,4% was between 1251-1500 gr. Gestational age was 23-25 weeks for 2,5% of subjects, 26-29 weeks for 35,3% of subjects, 30-33 weeks for 55,2% of subjects, 34-36 weeks for 6,9% of subjects. Overall, 70,7% of infants had RDS, 6,9% had NEC, 23,3% had PDA, 60,3% had anemia, 54,3% had sepsis, 25,9% had BPD, 19,8% had pneumonia, 74,1% had hyperbilirubinemia; 24,2% had Grade 1 ROP, 10,3% had Grade 2 ROP, 2,6% has Grade 3 ROP; 9,4% had Grade 1 IVH, 1% had Grade 2 IVH, 1,7% had Grade 3 IVH, 1,7% had Grade 4 IVH. Mortality rate was 20,4%. In addition, associations between morbidities are presented.

Conclusion: Clinical characteristics such as birth weight, 1st and 5th minute Apgar scores, weight gain rate are significantly low; whereas entubation period, time to regain birth-weight, TPN period and duration of hospitalization were significantly higher for the VLBW infants with any of the morbidities. Mortality rate was negatively associated with birth weight and gestational age.

Keywords: Very low birth weight infant, mortality, premature morbidity, NICU

KISALTMALAR

AGA: Appropriate for Gestational Age
BOS : Beyin-Omurilik Sıvısı
BPD : Bronkopulmoner Displazi
COX: Siklooksijenaz
CPAP : Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRP : C-Reaktif Protein
ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA: Düşük Doğum Ağırlıklı
DIC:Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EKO : Ekokardiyografi
EMR : Erken Membran Ruptürü
EPO : Eritropoetin
GBS : Grup B Streptokok
GGK: Gaitada Gizli Kan
GH : Gebelik Haftası
ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İDDDA: İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlıklı
İUBG : İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK : İntraventriküler Kanama
İKK: İntrakraniyal Kanama
IL-6: İnterlökin-6
KUS: Kraniyal Ultrasonografi
LGA : Large for Gestational Age
LP: Lomber Ponksiyon
NCPAP : Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NEK : Nekrotizan Enterokolit

NICHHD : National Institute of Child Health and Human Development

PBV : Pozitif Basıncılı Ventilasyon

PDA : Patent Duktus Arteriozus

PGE2 : Prostoglandin E₂

RDS : Respiratuar Distres Sendromu

ROP : Prematüre Retinopatisi

SGA : Small for Gestational Age

SIMV: Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon

SS: Standart Sapma

TFUS : Transfontanel Ultrasonografi

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

TXA2 : Tromboksan A2

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VLBW: Very low birth weight

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1: BPD Tanı Kriterleri.....	6
Tablo 2.2: Modifiye Bell Evrelemesi.....	18
Tablo 2.3: Volpe'ye göre İVK sınıflaması ve kraniyal ultrasonografi bulguları.....	21
Tablo 2.4: Brusteın ve Papile'nin germinal matriks kanama sınıflaması.....	21
Tablo 2.5: Türk Neonatoloji Derneğinin preterm bebeklerde KUS tarama protokolü.....	23
Tablo 4.1: ÇDDA bebeklerin demografik ve klinik karakteristikleri.....	36
Tablo 4.2: Yaşayan ÇDDA hastaların demografik ve klinik karakteristikleri.....	37
Tablo 4.3: ÇDDA prematürelde görülen komplikasyonların dağılımı.....	38
Tablo 4.4: Hastaların doğum ağırlığının gebelik haftasına göre frekans ve yüzde dağılımı.....	39
Tablo 4.5: Hastalarda RDS gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı	40
Tablo 4.6: Hastalarda RDS gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	41
Tablo 4.7: Hastaların klinik değerlerinin RDS tanısı almalarına göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.8: Hastalarda ROP gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı.....	44
Tablo 4.9: Hastalarda ROP gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	45
Tablo 4.10: Hastaların klinik değerlerinin ROP tanısına göre karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.11: ROP ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	47
Tablo 4.12: Hastalarda PDA gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı.....	48
Tablo 4.13: Hastalarda PDA gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	49
Tablo 4.14: Hastaların klinik değerlerinin PDA gelişimine göre karşılaştırılması...	50

Tablo 4.15: PDA ve RDS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	51
Tablo 4.16: Hastalarda BPD gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı.....	51
Tablo 4.17: Hastalarda BPD gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	52
Tablo 4.18: Hastaların klinik değerlerinin BPD gelişimine göre karşılaştırılması...	54
Tablo 4.19: BPD ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	55
Tablo 4.20: Hastalarda NEK gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı.....	55
Tablo 4.21: Hastalarda NEK gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	56
Tablo 4.22: Hastaların klinik değerlerinin NEK gelişimine göre karşılaştırılması...	58
Tablo 4.23: NEK ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	59
Tablo 4.24: Hastalarda İKK gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı.....	59
Tablo 4.25: Hastalarda İKK gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	60
Tablo 4.26: Hastaların klinik değerlerinin İKK seviyelerine göre karşılaştırılması..	62
Tablo 4.27: İKK ve sepsis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	63
Tablo 4.28: Hastalarda sepsis gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı.....	63
Tablo 4.29: Hastalarda sepsis gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	64
Tablo 4.30: Hastaların klinik değerlerinin sepsis gelişimine göre karşılaştırılması..	66
Tablo 4.31: Sepsis ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	67
Tablo 4.32: Hastalarda hiperbilirubineminin doğum haftasına göre dağılımı.....	67
Tablo 4.33: Hastalarda hiperbilirubinemi gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	68
Tablo 4.34: Hastaların klinik değerlerinin hiperbilirubinemi gelişimine göre karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.35: Hiperbilirubinemi ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	71

Tablo 4.36: Hastalarda gelişen aneminin doğum haftasına göre dağılımı.....	71
Tablo 4.37: Hastalarda anemi gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	72
Tablo 4.38: Hastaların klinik değerlerinin anemi gelişimine göre karşılaştırılması.	74
Tablo 4.39: Anemi ve İKK arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	74
Tablo 4.40: ÇDDA bebeklerin doğum haftası, ağırlık, doğum şekli, cinsiyet, çoğul doğum bilgilerine göre mortalitelerinin dağılımı.....	76
Tablo 4.41: Eksitus hastaların eksitus olma zamanlarına göre dağılımı.....	77



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1:RDS'nin akciğer grafisi görüntüsü.....	4
Şekil 2.2: Prematüre Retinopatisinin Yerleşim Alanları.....	13
Şekil 2.3. Prematüre Retinopatisinin Evreleri.....	14
Şekil 2.4: Aseptomatik, erken sepsis risk etmeni bulunan bebeğe yaklaşım.....	27
Şekil 4.1: Hastaların doğum ağırlığının gebelik haftasına göre dağılımı.....	40
Şekil 4.2: RDS görülme sıklığının doğum haftasına göre dağılımı.....	41
Şekil 4.3: RDS görülme sıklığının doğum ağırlığına göre dağılımı.....	42
Şekil 4.4: ROP'un doğum haftasına göre dağılımı.....	44
Şekil 4.5: ROP'un doğum ağırlığına göre dağılımı.....	45
Şekil 4.6: PDA'nın doğum haftasına göre dağılımı.....	48
Şekil 4.7: PDA'nın doğum ağırlığına göre dağılımı.....	49
Şekil 4.8: BPD'nin doğum haftasına göre dağılımı.....	52
Şekil 4.9: BPD'nin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	53
Şekil 4.10: NEK'in doğum haftası gruplarına göre dağılımı.....	56
Şekil 4.11: Hastalarda NEK gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	57
Şekil 4.12: İKK'nın doğum haftasına göre dağılımı.....	60
Şekil 4.13: İKK'nın doğum ağırlığına göre dağılımı.....	61
Şekil 4.14: Sepsisin doğum haftasına göre dağılımı.....	64
Şekil 4.15: Sepsisin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	65
Şekil 4.16: Hiperbilirubineminin doğum haftasına göre dağılımı.....	68
Şekil 4.17: Hiperbilirubineminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	69
Şekil 4.18: Aneminin doğum haftasına göre dağılımı.....	72
Şekil 4.19: Aneminin doğum ağırlığına göre dağılımı.....	73

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO DİZİNİ	VII
ŞEKİL DİZİNİ	X
İÇİNDEKİLER.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prematüre Tanımı, Sınıflandırılması ve Risk Faktörleri.....	2
2.2. Prematüritenin Erken Dönem Komplikasyonları.....	3
2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu.....	3
2.2.2. Bronkopulmoner Displazi.....	5
2.2.3. Patent Duktus Arteriyozus.....	9
2.2.4. Prematüre Retinopatisi.....	11
2.2.5. Nekrotizan enterokolit.....	15
2.2.6. İntrakraniyal Kanama.....	19
2.2.7. Yenidoğan Sepsisi.....	24
2.2.8. Yenidoğan Pnömonisi.....	28
2.2.9. Yenidoğan Menenjit.....	29
2.2.10. Prematüre Anemisi.....	30
2.2.11. Hiperbilirubinemi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33

3.1 Etik Kurul İzni	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Respiratuar Distres Sendromu.....	40
4.2. Prematüre Retinopatisi.....	43
4.3. Patent Ductus Arteriosus	47
4.4. Bronkopulmoner Displazi.....	51
4.5. Nekrotizan Enterokolit.....	55
4.6. İntrakraniyal Kanama.....	59
4.7. Sepsis.....	63
4.8. Hiperbilirubinemi	67
4.9. Anemi.....	71
4.10. ÇDDA Bebeklerde Mortalitenin Değerlendirilmesi.....	75
5. TARTIŞMA.....	78
6. SONUÇ.....	90
7. KAYNAKÇA.....	91
8. EKLER.....	112

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematürite tüm dünyada neonatal mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Ülkemizde ve dünyada antenatal steroid kullanımı, sürfaktan uygulaması, erken dönemde gelişmiş ventilasyon desteği sağlanması, yakın gebelik takibi, etkin antibiyotik kullanımı gibi perinatal ve neonatal bakım alanlarındaki pozitif gelişmelere paralel olarak prematürelerin yaşam oranları yükselmiştir [1]. Bununla birlikte bu bebeklerde görülen morbidite ve kronik hastalıkların sıklığı artmıştır. Prematüreler kısa ve uzun dönem morbiditeler açısından yüksek risk altındadır. Doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbidite görülme sıklığı artmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı esnasında doğum ağırlığı yüksek olan prematürelere kıyasla çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bronkopulmoner (BPD), sepsis, intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP) gibi morbiditeler daha sık görülmektedir [2].

Prematürelerin erken dönem komplikasyonları çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık görülmesi nedeniyle çalışmamızda Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2013 ve Şubat 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi edilen doğum ağırlığı 1500 gr altında olan prematürelerin erken dönem komplikasyonlarının retrospektif bakış açısıyla değerlendirilerek demografik ve klinik durumlarını özetlemek, morbidite ve mortalite oranlarını incelemek ve bu bebeklerde ortaya çıkan komplikasyonlarla ilişkilendirilebilecek risk faktörleri hakkında inceleme yapmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Tanımı, Sınıflandırılması ve Risk Faktörleri

Doğum zamanı geleneksel olarak son adet tarihinden 40 hafta sonra olarak belirlenir. Ancak gebelerin %4'ü tam olarak 40. haftada doğum yapar. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olarak gruplandırılmaktadır. 37 gebelik haftasından erken doğan bebekler prematüre (preterm), 37-42 gebelik haftası arasında doğan bebekler matüre (term), 42 haftayı tamamlayıp doğanlar postmatüre (postterm) olarak tanımlanır [3].

Prematüre bebekler gebelik haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılmaktadır. Prematüreler gebelik haftasına göre sınıflandırılığında; gebelik haftası 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında olanlar “geç preterm”, 32 hafta ile 33 hafta 6 gün arasında olanlar “orta derecede preterm”, 32 hafta altında olanlar “çok preterm”, 25 hafta altında olan bebekler “ileri derecede preterm” olarak adlandırılır. Doğum ağırlığına göre sınıflandırıldığında; doğum ağırlığı 2500 gr altında olan bebekler “düşük doğum ağırlıklı (DDA)”, 1500 gr altında olan bebekler “çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)”, 1000 gr altında olan bebekler “ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA)” olarak adlandırılmaktadır [4, 5].

Bu sınıflandırmaların dışında intrauterin büyüme özelliklerine göre yenidoğanlar SGA, AGA, LGA olmak üzere 3 grupta sınıflandırılırlar. SGA: gebelik yaşına göre vücut ağırlığı 10 persentilin altında olan bebekler, AGA: gebelik yaşına göre vücut ağırlığı 10-90 persentil aralığında olan bebekler ve LGA: gebelik yaşına göre vücut ağırlığı 90 persentilin üzerinde olan bebekler olarak tanımlanır [6].

Prematüre doğum oldukça sık görülmektedir. Tüm dünyada prematüre doğum oranı %11 olup Dünya genelinde yıllık ortalama 15 milyon prematüre doğum olmaktadır [7]. Preterm doğum oranı yıllar içinde artış göstermiştir. İleri anne yaşı, hipertansiyon, obezite gibi maternal risk faktörlerindeki artış, yardımcı üreme teknikleri kullanımının yaygınlaşması ve çoğul gebelik sıklığında artış, maternal beslenme yetersizliğinin preterm doğum oranının artışına sebep olduğu düşünülmektedir [8, 9]. Preterm doğumların %50'si preterm doğum eylemi, %30'u

erken membran rüptürü nedeniyle, kalan %20'si ise fetal ya da maternal sorunlar nedeniyle erken gerçekleştirilen doğum eylemleridir [9]. Siyahi ırk, 16 yaşından küçük ya da 35 yaşından büyük olmak, düşük sosyoekonomik düzey, sigara, madde kullanımı, yetersiz prenatal bakım, kötü beslenme, annede uterus ya da serviks anomalisi olması, miyom varlığı, diyabet, hipertansiyon, çoğul gebelik, enfeksiyon, vajinal kanama, oligo-polihidroamniyos, fetal anomaliler preterm doğum için risk faktörleridir [10].

2.2. Prematüritenin Erken Dönem Komplikasyonları

Ülkemizde ve Dünyada perinatal ve neonatal bakım alanlarındaki pozitif gelişmelere paralel olarak prematürelerin yaşam oranları yükselmiştir. Bununla birlikte bu bebeklerde görülen morbidite ve kronik hastalıkların sıklığı artmıştır, prematüreler kısa ve uzun dönem morbiditeler açısından yüksek risk altındadır [9]. Doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intrakraniyal kanama,sepsis, anemi gibi morbiditelerin görülme sıklığı artmaktadır [11]. Prematüre bebeklerde erken dönemde görülen komplikasyonlar aşağıda özetlenmiştir.

2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu

Hiyalin membran hastalığı olarak da bilinen respiratuar distres sendromu (RDS), özellikle pulmoner yüzey aktif madde- sürfaktan eksikliğine bağlı olarak doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan solunum sıkıntısı anlamına gelir. RDS ilk olarak 1959'da Avery ve Mead tarafından tanımlanmış olmasına rağmen [12] hala ciddi ve mortalitesi yüksek bir neonatal komplikasyon olmaya devam etmektedir.

Sürfaktan, alveol epitelindeki tip 2 pnömosit olarak isimlendirilen hücreler tarafından sentezlenir; %90 lipid, %10 proteinlerden oluşur [13, 14]. Sürfaktan yüzey gerilimini azaltarak akciğerlerin kompliyansını artırır. Ekspirasyon sonunda alveollerin kollapsını önleyerek fonksiyonel rezidüel kapasiteyi stabilize eder [15].

Akciğerler fonksiyonel olarak en son olgunlaşan organlardan biridir. Prematürelerde sürfaktanın lipid-protein kompozisyonunun miktar ve fonksiyonel olarak yetersiz oluşu sürfaktanın etkinliğini azaltmaktadır [16]. Bu nedenle RDS prematüre bebeklerde sıklıkla görülen bir hastalıktır. İnsidansı ve şiddeti gebelik haftası azaldıkça artmaktadır [17-19].

Prematürite dışında perinatal asfiksi, annede diyabet varlığı, koryoamniyonit, doğum eylemi başlamaksızın sezaryen yapılması, erkek cinsiyet, beyaz ırktan olmak, genetik yatkınlık, çoğul gebelikten sonra doğan bebek olmak, asidoz gibi faktörler RDS riskini artırmaktadır. Antenatal steroid uygulama, kronik intrauterin strese maruz kalmak, preeklampsi, hipertiroidi, erken membran rüptürü, maternal sigara ve narkotik kullanımı, tokolitik ajanlar ve intrauterin büyüme geriliği ise RDS riskini azaltmaktadır [20].

Respiratuar distres sendromu olan bebekte doğumdan itibaren solunum sıkıntısı görülür. Uygun tedavi verilmediği takdirde ilk 2-3 günde solunum sıkıntısı artar. Respiratuar distres sendromu tanısı klinik ve radyolojik bulgulara göre konulur. Solunum sıkıntısının belirteçleri takipne, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal, subkostal retraksiyonlar ve ilerleyici siyanozdur [21]. Akciğer grafisinde asiner atelektaziler, kalp-akciğer sınırının çizilemediği havalanma kaybı görülür. Şiddetli RDS de akciğer, karaciğer dansitesine yakın opak görünümündedir, sadece hava bronkogramları görülebilir. Retikülogranüler görünüm ve diffüz milyer opasiteler (buzlu cam görünümü) ciddi RDS için karakteristiktir [22].



Şekil 2.1:RDS tanılı iki prematürenin ön-arka akciğer grafisinde buzlu cam görüntüsü ve hava bronkogramları

RDS tedavisi, doğum öncesi, perinatal ve doğum sonrası dönemlerde yapılmaktadır [9-11]. RDS ile doğum haftası arasındaki ilişki göz önüne alındığında, RDS'yi önlemenin en etkili yolu doğumu geciktirerek gebelik süresini uzatıp prematür doğumu engellemektir [23].

Antenatal steroid kullanımı RDS riskini azaltmakla birlikte neonatal mortalite, nekrotizan enterokolit, intrakranial kanama riskini de azaltmaktadır [14, 24]. Son yıllarda viabilitenin 22 haftaya kadar düşmesiyle birlikte 23-34 hafta arasındaki tüm preterm eylemlerde antenatal kortikosteroid uygulaması endikedir [25].

Erken Sürekli Pozitif Hava Yolu (CPAP) uygulaması ekspirasyon sonunda alveollerin kollabe olmasını önler, solunum işini azaltır, daha iyi ventilasyon-perfüzyon dengesi sağlar [11]. Erken dönemde CPAP kullanımının ekzojen sürfaktan gereksinimini, entübasyon gereksinimini, mortalite ve bronkopulmoner displaziye azalttığına dair çalışmalar vardır [26].

RDS'de sürfaktan uygulaması oksijenizasyonu artırır solunum desteği gereksinimini, mortaliteyi, pnömotoraks, hava kaçağı riskini, bronkopulmoner displazi riskini azaltır [11]. Yaşamın ilk 2 saati içinde verilen sürfaktan, 2 saatten sonra verilene göre daha etkilidir [27, 28].

RDS'nin doğal seyrinde hasta solunum yetmezliği ile kaybedilebileceği gibi, endojen sürfaktan üretimi ile 3. günden sonra RDS düzelmeye başlayıp, birinci haftanın sonunda semptomlar hafifleyip ortadan kalkabilir [9]. Antenatal steroid ve ekzojen sürfaktan uygulaması mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak azaltmıştır. RDS'de sağ kalım %90'dan fazladır [20].

2.2.2. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi prematürelde görülen sıklıkla bozulmuş pulmoner gelişim ve küçük hava yolu fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği alveoler hipoplazi ile karakterize bebeklik ve çocukluk çağının kronik akciğer hastalığıdır [29].

Bronkopulmoner dispazi ilk olarak Northway ve arkadaşları tarafından 1967’de tanımlanmıştır. Northway ve arkadaşları mekanik ventilasyon ve oksijen gereksinimi olan prematürelde kronik akciğer hastalığı geliştiğini gözlemleyip, kronik akciğer hastalığını gelişimini; RDS (ilk 2-3 gün), rejenerasyon (4-10. günler), kronik hastalığa geçiş (11-30. günler) ve kronik akciğer hastalığı (30 günden sonrası) olarak 4 evrede sınıflandırdılar. Bronkopulmoner displazinin tanımlandığı bu dönemde tanımlamaya dahil olan bebekler daha büyük doğum haftasına sahip prematürel olup, en belirgin bulguları parenkimal fibrozis ve hava yolu hasarıydı [30]. Ancak yenidoğan bakımındaki gelişmeler ile bronkopulmoner displazi risk grubundaki bebeklerin özellikleri değişmiştir. Bu nedenle BPD tanımında revizyona ihtiyaç duyulmuştur ve yeni BPD tanımı oluşturulmuştur [9].

2001 yılında National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) tarafından belirlenen tanı kriterleri aşağıdaki Tablo 2.1’de gösterilmiştir [31].

Tablo 2.1: BPD Tanı Kriterleri

(En az 28 gün %21’den fazla oksijen gereksinimine ek olarak)	Gebelik yaşı < 32 hafta Postkonsepsiyonel 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi erkense)	Gebelik yaşı ≥ 32 hafta Postnatal yaş 28-56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi erkense)
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksiniminin olmaması	Postnatal 28. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksiniminin olmaması
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken <%30 oksijen gereksiniminin olması	Postnatal 28. günde veya taburcu edilirken <%30 oksijen gereksiniminin olması
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken ≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksinimi	Postnatal 28. günde veya taburcu edilirken >%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksinimi

Bronkopulmoner displazi tanılı hastaların ortak özelliği doğumdan sonra en az 28 gün oksijen gereksinimlerinin devam etmiş olmasıdır. Gebelik yaşı 32 haftanın altında doğan prematürelde postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksiniminin olmaması hafif BPD, <%30 oksijen gereksiniminin olması orta BPD, ≥%30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP)

gereksinimi olması ağır BPD olarak tanımlanır. Gebelik yaşı 32 hafta ve üzerinde doğan prematürelerde postnatal 28. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksiniminin olmaması hafif BPD, $< \%30$ oksijen gereksiniminin olması orta BPD, $\geq \%30$ oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya NCPAP) gereksiniminin olması ağır BPD olarak tanımlanır [31].

Gestasyonel yaş ve doğum tartısı azaldıkça bronkopulmoner displazi görülme sıklığı artmaktadır. NICHHD verilerine göre bronkopulmoner displazi sıklığı doğum tartısı 1250-1500 gr arasında olan bebeklerde $\%6$, 1000-1250 gr doğum ağırlıklı bebeklerde $\%14$, doğum ağırlığı 750-1000 gr arasında olan bebeklerde $\%33$, doğum ağırlığı 500-750 gr arasında olanlarda $\%46$ olarak bildirilmiştir [32].

Bronkopulmoner displazi etyolojisi multifaktöriyel olup bu faktörler tek başına ya da sinerjik etki ile BPD etyolojisinde rol oynar. Prematürite, erkek cinsiyet, genetik yatkınlık, patent duktus arteriosus, mekanik ventilasyon kullanımı, akciğer barotravması, hiperoksi, kan transfüzyonu, antenatal ve postnatal enfeksiyonlar, mekonyum aspirasyon sendromu, maternal sigara kullanımı bronkopulmoner displazi riskini artırmaktadır [9, 33]. Bu risk faktörleri yapısal ve biyokimyasal olarak henüz immatür olan akciğerlerde hasara yol açar. Hasar tamir mekanizmaları ve akciğer gelişimi prematüre bebeğin genetik yapısıyla da modifiye edilerek nihayetinde iyileşme ya da bronkopulmoner displazi gelişimi ile sonuçlanır [9].

Hastalığın kliniği değişkendir. Kimi prematürelerde ilk günlerde klinikte hafif düzelme olup sonra tablo ağırlaşır, kimisinde zamanla solunum sıkıntısı artış gösterir. Fizik muayene de değişkenlik göstermektedir. BPD'li bebekler genellikle takipneiktir. Atelektazi ve akciğer ödeminin şiddetine göre değişebilen krepitan raller, vizing, hafif-orta şiddette retraksiyonlar vardır. Sık sık apne atakları, beslenme güçlüğü ve buna bağlı olarak kilo alma hızında yavaşlama gözlemlenir. Akciğer grafisinde yaygın puslu görünüm, kistik gölgeler ve fibrotik değişiklikler görülebilir [9, 29, 34].

BPD'li bebeklerin hastanede yatış süresi uzun olsa da prognozu genellikle iyidir. Hastaların çoğu bir yaşına ulaşmadan oksijenden ayrılır. BPD tanılı hastalar erken çocukluk döneminde egzersiz, allerjen veya üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen astım benzeri fenotipe sahiptir [29]. Büyüme gelişme geriliği, kardiyak ve

solunumsal fonksiyon bozuklukları, pulmoner vasküler direnç artışına bağlı olarak pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir [9, 35, 36].

“Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma, Tedavi ve İzlem Rehberi Önerisi-2014” rehberinde BPD’den korunmak için doğum öncesinde erken doğumun engellenmesi, preterm doğum riski yüksek olan gebelerin RDS yaklaşımı açısından tecrübeli olan ileri merkezlere sevki, antenatal steroid kullanımı, preterm doğum riskini azaltması nedeniyle preterm erken membran rüptürü görülen gebelere koryoamniyonit tedavisi önerilmektedir. Doğum salonunda BPD riski taşıyan bebeklerde solunum eyleminin varlığına bakılmaksızın nazal CPAP uygulanması önerilmektedir. Doğumdan sonra prematürenin non-invazif mekanik ventilasyon ile takip edilmesi ve erken dönemde sürfaktan uygulaması BPD gelişme riskini azaltmaktadır [37, 38]. Ek oksijen gereksinimi olan prematürelde oksijen saturasyonu hedefi %91-95 olmalıdır [39].

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklere rutin olarak yaşamın 48-72. saatlerinde EKO ile PDA taraması yapılmalıdır. PDA soldan sağa şant ile pulmoner ödem gelişimine neden olarak pulmoner hasar oluşturabilmektedir [37]. Yaşamın ilk birkaç gününde fizyolojik kilo kaybı olmamış pulmoner hipertansiyon bulguları olan bebeklerin PDA kapatılma tedavisi ertelenmelidir. Klinik bulgusu olmayan PDA’lı prematürelerin PDA’nın spontan kapanması ihtimali nedeniyle tedavide acele edilmeyip yakın klinik ve seri EKO takibi ile hastanın izlemi önerilmektedir [37].

BPD tedavisinde erken kortikosteroid tedavisinin yararları yan etkilerin önüne geçemediği için önerilmez. Gastrointestinal kanama, perforasyon, hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrofik kardiyomiyopati, büyüme geriliği, nörogelişim geriliğine neden olduğu bilinmektedir [9]. Tedavide 7. günden sonra mekanik ventilasyondan ayrılamayan ve solunum sıkıntısı giderek artan bebekler için sistemik ve inhale kortikosteroid tedavisi önerilebilir [9]. Bronkopulmoner displazi riski taşıyan prematürelde postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar kafein sitrat kullanımı önerilmektedir [40]. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde A vitamini desteği oksijen gereksinimini ve mortaliteyi azaltmaktadır [41].

BPD tanılı bebeklerin sık sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmeleri, solunum fonksiyonlarında bozukluk olması, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği,

beslenme sorunları gibi uzun süreli sağlık sorunları olması nedeniyle taburculuk sonrasında multidisipliner bir sağlık ekibi tarafından takip edilmesi gerekmektedir [42].

2.2.3. Patent Duktus Arteriyozus

Patent duktus arteriyozus intrauterin hayatta ana pulmoner arter ile inen aorta arasındaki geçişi sağlayan duktus arteriozusun doğumdan 72 saat sonra hala kapanmamış olmasıdır. PDA sıklığı doğum haftasının ve tartısının azalması ile artmıştır [43]. PDA prematürelerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Duktus arteriozusun açık kalması prematürelerde soldan sağa şantın sonucu olarak sol kalp yetmezliği, akciğer ödemi, intrakraniyal kanama, uzun seyirli RDS, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit gelişme riskini artırmaktadır [44].

İntrauterin dönemde prostoglandinler, nitrik oksit ve görece hipoksik ortam etkisiyle duktus arteriyozus açık kalır. Doğum ile fetal dolaşım sonlanınca duktus arteriozusun işlevi kalmaz, kapanması gerekir. Doğum ile dolaşımdaki oksijen konsantrasyonundaki artış prostoglandin düzeyinde düşüşe neden olur. Bu düşüş duktus arteriozusun kapanmasında en büyük etkidir [45]. Duktus arteriozus fonksiyonel ve anatomik kapanma olmak üzere iki aşamada kapanır. Fonksiyonel kapanma yaşamın ortalama 15. saatinde gerçekleşir. Parsiyel oksijen basıncındaki artış ve prostoglandin miktarındaki düşüşe bağlı olarak gelişir. Prostoglandinlerin azalması ile vazodilatör etki ortadan kalkar, parsiyel oksijen basıncının artışı ile de güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahip olan endotelin-1 üretimi artar. Bu mekanizmalar ile duktus arteriozus fonksiyonel olarak kapanır [46].

Anatomik kapanma ise 2-3 hafta içinde tamamlanan *remodeling* olayıdır. Doğumdan sonra parsiyel oksijen basıncının artışı ile duktus arteriozus düz kasları kasılır ve boyu kısalır. Buna bağlı olarak vazo vazorumlarda tıkanma ile hipoksi gelişir. Gelişen iskemi nekrotik kaskadı aktifleştirir ve sonucunda fibrozis ile duktus arteriozus, ligamentum arteriozusa dönüşerek kalıcı olarak kapanmış olur [46, 47].

Prematürelerde duktus arteriozusun kapanması matür bebeklere göre daha zordur. Prematürelerde duktus arteriozus daha incedir ve beslenmesi için vazo

vazorumlara ihtiyacı daha azdır; duktus arteriozus kasılsa bile hipoksik ortam sağlanamaz anatomi kapanma mümkün olmaz. Prematüre bebeklerde duktus arteriozus duvarının prostoglandinlere ve nitrik oksite duyarlılığının matürlere oranla daha fazla olması ve prostoglandin katabolizmasının daha yavaş olması nedeniyle fonksiyonel kapanma daha geç gerçekleşir [46].

Klinikte doğumdan sonra 5-10. günler arasında RDS'nin hala iyileşmemiş olması veya ilerlemesi, pulmoner odakta sistolik veya sürekli üfürüm duyulması ve periferik nabızların sıçrayıcı olması tipiktir. Taşikardi, takipne, apne, oksijen ihtiyacında artış, hepatomegali, radyolojik olarak kardiomegali, pulmoner vasküler gölgelenmede artış görülebilir. Klinik ile tanısız değerlendirme sınırlı olduğu için kesin tanı EKO ve doppler görüntüleme ile konulur [48].

Patent duktus arteriozus çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde miyokard disfonksiyonu ile sistemik dolaşımın bozulmasına neden olur. İntraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, pulmoner kanama, prerenal böbrek yetmezliği, nekrotizan enterokolit açısından risk faktörüdür [49-51]. Doğum ağırlığı 1000 gr altında olan veya gestasyonel yaşı 28 hafta altında olan, RDS nedeniyle mekanik ventilasyon desteği alan yüksek riskli prematürelerin erken dönemde EKO ile tanı alıp PDA kapatma tedavisi alması, pulmoner hemoraji ve mortalite riskini azaltmaktadır [52].

Sıvı kısıtlaması akciğer dolaşımındaki yüklenmeyi azaltması nedeniyle PDA yönetiminde sık kullanılmaktadır [9,53]. Pretermelerde >170 ml/kg/gün mayı verilmesinin PDA görülme sıklığını artırdığı bilinmektedir. Günlük ideal mayı miktarının 110-130 ml/kg/gün aralığında olması önerilmektedir [54].

PDA tedavisinde kullanılan, siklooksijenaz (COX) inhibitörü olan indometazinin COX-1'e olan etkisi ile, böbrek fonksiyonlarında bozulma, nekrotizan enterokolit, gastrointestinal perforasyon, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, gibi neonatal morbiditelerde artışa neden olması nedeniyle PDA tedavisinde kullanımı sınırlıdır [55].

İbuprofen de COX inhibitörü olmasına rağmen COX-1 etkinliği düşüktür. Bu nedenle NEK, renal fonksiyon kaybı daha az görülür [56]. İbuprofen kullanımı, NEK

şüphesi, aktif kanama, trombositopeni, renal yetmezlik durumlarında kontraendikedir [57]. Tedavi sırasında hastaların BUN, kreatinin, sodyum değerlerinin, trombosit sayısının takip edilmesi gerekmektedir. İbuprofen tedavisi verilirken enteral beslemeye devam edilmesi önerilmektedir [58].

Parasetamol PDA kapatma tedavisinde güvenli ve düşük maliyetli olan alternatif bir tedavi seçeneğidir. Parasetamol prostoglandin sentetazı inhibe ederek etki gösterir. Yapılan çalışmalarda üç gün boyunca günde 4 defa oral 15mg/kg parasetamol verilmesinin PDA kapamasında %71-83 başarılı olduğu bildirilmiştir [59]. İntravenöz parasetamol kullanımının da PDA kapanmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır [9, 60].

Preterm bebeklerde doğumdan sonra hasta büyüdükçe duktal doku olgunlaşır ve prostoglandinlerin duktus üzerindeki etkinliği azalır. İlaç tedavisi gecikmesi ile ilaç tedavisine yanıt azalır ve cerrahi ligasyon ihtiyacı artar [46].

2.2.4. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi, prematürelerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen, retinanın nörovasküler gelişiminin duraksamasını takip eden patolojik kompanzasyon mekanizmaları ile retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen görme kaybının %10'unu oluşturmaktadır [61].

İlk olarak ABD'de prematürelere verilen kontrolsüz oksijen desteği ile mortalitenin azaldığı, görme kaybı sıklığının arttığı saptanmıştır. Bu bilgidan sonra oksijen kısıtlı olarak verilmeye başlanmış, bu dönemde prematüre retinopatisi oranı azalıp mortalitede artış gözlemlenmesi nedeniyle oksijen kısıtlamasından vazgeçilmiştir. Rutin olarak indirekt oftalmoskop kullanılması ile retinopati tanısının erken evrede konulmasını görme kaybı gelişmeden tedavi edilebilmesi avantajını sağlamıştır. Günümüzde oksijen desteği kontrollü verilse de neonatolojideki gelişmelerle gebelik yaşı küçük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşatılabildiği için prematüre retinopatisi sıklığında beklenen azalma gerçekleşmemiştir [9].

Prematüre retinopatisinin gelişmesinin temelinde tamamlanmamış vaskülarizasyon vardır. Normalde intrauterin 16. haftada retina damarları optik diskten periferde doğru ilerlemeye başlar. Temporal ora serrataya ise 39-41. haftalarda ulaşır. Bu nedenle prematüre bebeklerde retinal vaskülarizasyon tamamlanmamıştır ve gebelik yaşı ne kadar küçükse avasküler alan da o kadar fazladır [62].

Prematüre retinopatisi gelişimi 2 fazda gerçekleşir. Faz 1 doğum ile postmenstrüel 30-32. gebelik haftalarında görülür. Fetusta intrauterin parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) 50mmHg altında iken doğumdan sonra oda havasındaki oksijen göreceli hiperoksiye yol açar. Ayrıca solunum sıkıntısı olan prematürelere kontrolsüz verilen oksijen parsiyel oksijen basıncının aşırı yükselmesine sebep olur, bu da VEGF, eritropoetin gibi anjiyojenik büyüme faktörlerini baskılar ve retinal damarların kaybına veya gelişimlerinin duraksamasına yol açar. Hiperoksi sonucu ortaya çıkan serbest radikaller de endotel hasarına neden olur [3]. Faz 2 ise postmenstrüel 32-34. haftalarda gelişimi devam eden retinanın hipoksik kalması ile başlar. Faz 1 de baskılanmış olan VEGF, eritropoetin ve diğer büyüme faktörleri hipoksiye yanıt olarak artar ve retinada vaskülarizasyona sebep olur. Ancak yeni oluşan damarlar zayıf olup sızıntı ile fibrozis gelişimine neden olur. İlerleyen fibrozis traksiyona ve sonrasında retina dekolmanına neden olur ve körlük ile sonuçlanır. Faz 1 ve faz 2 arasındaki geçiş takvim yaşından bağımsız olarak postmenstrüel 32-37. haftalarda gerçekleşmekte ve özellikle 34-36. haftalarda en yüksek düzeye ulaşmaktadır [9, 62, 63].

Prematüre retinopatisi tedavi edilmediği takdirde kalıcı körlüğe neden olan, çocuk yaş grubundaki görme kaybının önlenabilir nedenlerinden biridir. Körlük dışında, ambliyopi, uyum, konverjans yetmezliği ve şaşılık riskini de artırmaktadır. Bu nedenle prematüre retinopatisine neden olan risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın erken tanı alıp tedavi edilmesi açısından önemlidir [64]. Prematüre retinopatisinde rol alan risk faktörleri; gebelik haftasının ve doğum ağırlığının düşük olması, oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu, hiperoksi-hipoksi, hipokarbi-hiperkarbi, uzun süren mekanik ventilasyon, metabolik asidoz, hipotermi, kilo alım hızının düşük olması, enfeksiyonlar, hiperglisemi ve insülin kullanımı, eritropoetin kullanımı, sürfaktan tedavisi, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi olarak sayılabilir [9, 65, 66].

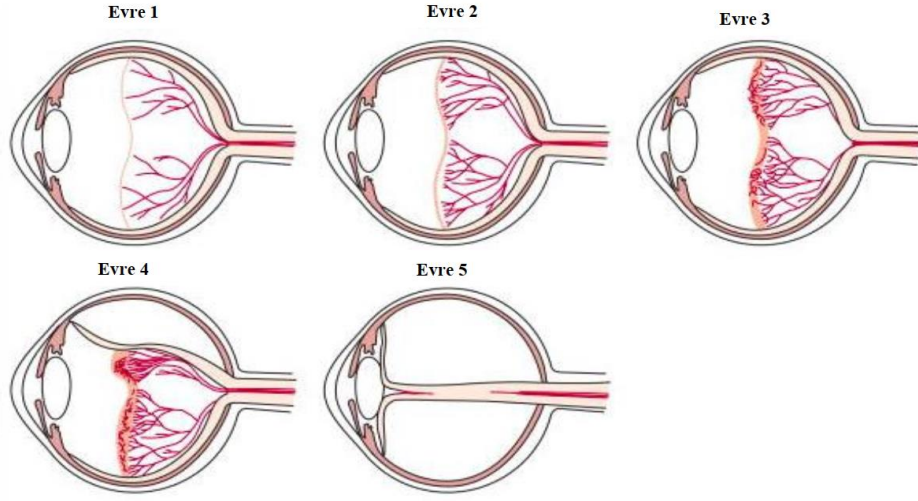
Prematüre retinopatisi ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) sınıflamasında, yerleşim alanı (zon), yayılımı (saat kadrantları), şiddeti (evre), posterior retinadaki damarlarda dilatasyon ve kıvrım varlığına göre plus hastalık varlığı ile tanımlanır [67].



Şekil 2.2: Prematüre Retinopatisinin Yerleşim Alanları [68]

ROP yerleşimi, merkezi optik disk olan iç içe geçmiş 3 bölgeye göre belirlenir. Zon 1; en arkada merkezinde optik sinir olan retinayı, zon 2; orta retinayı, zon 3 ise periferik retinayı temsil eder. ROP şiddeti vasküler proliferasyonun derecesine göre 5 evrede sınıflandırılmaktadır. Evre 1: vasküler ve avasküler retinayı ayıran ince demarkasyon hattı, Evre 2: demarkasyon hattı üzerinde fibröz dokunun kabarıklık oluşturması, Evre 3: ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon, Evre 4: kısmi retina dekolmanı, Evre 5: total retina dekolmanı olarak sınıflandırılır. Plus hastalık: posterior retinadaki damarlarda dilatasyon ve kıvrım artışı ile karakterizedir. Plus hastalık varlığı ağır prematüre retinopatisine ve retina dekolmanı gelişeceğine işaret eder [48, 69]. Agresif prematüre retinopatisi ağır plus hastalık varlığına karşın hafif retinal bulguların gözlenmesi ile karakterize olup hızla tedavi edilmezde evre 5' e ilerleme potansiyeli yüksektir. Bu hastaların 48 saatte bir indirekt oftalmoskop ile muayene edilmesi gerekmektedir. Eşik (threshold) hastalık: zon 1 veya zon 2 de, evre 3 plus hastalığın ardışık 5 saat kadrantında veya 8 farklı kadranda saptanması olarak

tanımlanır. Eşik hastalık saptanan olguların 72 saat içinde tedavi edilmeleri gerekmektedir [9].



Şekil 2.3. Prematüre Retinopatisinin Evreleri [62]

Prematüre retinopatisi tarama kriterleri: Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2018 yılındaki önerilerine göre gebelik haftası 30 ve altında olan veya doğum vücut ağırlığı 1500 gr ve altında olan tüm prematürelerin ROP açısından taranması, gebelik haftası 30 haftanın üzerinde ve doğum tartısının 1500 gr ile 2000 gr arasında olan kardiyopulmoner destek gerektiren hastaların ROP açısından taranması önerilmektedir [70]. Ülkemizde yapılan TR-ROP çalışmasında doğum ağırlığı 1700 gr ve gebelik haftası 34 haftaya kadar olan prematürelerde ROP vakalarının olduğu saptanmıştır [71]. Bu çalışmalar ışığında Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneğinin 2021 yılında yayınlanan Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi Güncellemesinde doğum ağırlığı 1700 gr ve altında olan veya gebelik haftası 34 haftanın altında olan tüm prematürelerin ROP açısından taranması önerilmektedir. Doğum ağırlığı 1700 gr üzerinde veya gebelik haftası 34 hafta ve üzerinde olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış olan veya bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin taranması uygundur [72].

İlk muayene postmenstrüel 31. haftada veya kronolojik yaşı 4. haftasında (hangisi daha ileri tarihli ise) yapılır. Kontrol muayene tarihleri önceki muayene

bulgularına göre belirlenir. Retina vaskülarizasyonunun tamamlanması veya ROP'un gerilemesi ile takip sonlandırılır [48].

Prematüre retinopatisi tedavisinin amacı retina dekolmanının ve fibrozis gelişiminin engellenmesidir. Standart tedavi kriyoterapi veya lazer fotokoagülasyon ile periferik avasküler retinanın ablasyonudur. Cerrahi tedavi ileri evre prematüre retinopatisi vakalarında tercih edilmektedir. İntravitreal anti-VEGF (bevacizumab) uygulaması bir diğer tedavi seçeneğidir [9]. Cerrahi tedaviler skleral çökertme ve vitrektomi olup evre 4 veya 5 prematüre retinopatisinde retina dekolmanını engellemek ve görme keskinliğini korumak için uygulanmaktadır [9].

Prematüre retinopatisinin seyri hastalığın evresine göre değişkenlik gösterip, plus hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz işaretidir [73]. Ayrıca ciddi ROP gelişen hastalarda nörogelişimsel problemlerin 3-4 kat fazla görülüyor olması nedeniyle nörogelişimsel morbiditeler açısından bu hastalar yakın takip edilmelidir [74].

2.2.5. Nekrotizan enterokolit

Nekrotizan enterokolit prematüreleri etkileyen, bağırsakların tam veya kısmi iskemisi ile karakterize, gastrointestinal sistem acillerinden olup önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir [75]. Nekrotizan enterokolit insidansı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %1-5 arasında ve bu hastaların %65-95'ini preterm bebekler oluşturmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %6-10'unda nekrotizan enterokolit görülmektedir [9, 76, 77]. Nekrotizan enterokolit görülme zamanı gebelik haftası ile ters orantılı olup, termelerde ortalama 3-4. günde, gestasyonel yaşı 28 haftadan küçük pretermelerde ortalama 3-4. haftalarda görülmektedir [9].

Nekrotizan enterokolit için en önemli risk faktörü prematüredir. Prematürelerde antioksidan sistemin zayıf olması, intestinal dolaşımın yetersiz olması ve intestinal sistem bariyerinin henüz immatür olması nedeniyle NEK daha sık görülmektedir [78, 79]. Formula ile beslenme, enteral beslenme hacminin hızlı artırılması, perinatal asfiksi, sepsis, bakteriyel kolonizasyon, mikrobiyotanın; antibiyotik kullanımı, sezaryen doğum gibi nedenlerle yetersiz olması, siyanotik kalp

hastalıkları, umbilikal kataterizasyon, annede preeklampsi varlığı, polisitemi, hipotiroidi, genetik yatkınlık gibi pek çok faktör NEK riskini artırmaktadır [80, 81]. Antenatal steroid uygulama ve anne sütü ile beslenme NEK gelişme ihtimalini azaltmaktadır. Anne sütü ile beslenme 32 hafta altındaki prematürelerde NEK gelişme riskini 6 kat, 30 hafta altındaki prematürelerde ise 20 kat azalttığı gösterilmiştir [9, 78, 82, 83].

Beslenme intoleransı, gastrik rezidü, kusma (hastaların bir kısmında safralı), abdominal distansiyon, kanlı dışkılama, karın cildinde eritem veya renk değişikliği gibi gastrointestinal bulgular görülmekle birlikte, letarji, apne, ısı düzensizliği, asidoz, hipoglisemi, hiperglisemi, dolaşım bozukluğu, peritonit, dissemine intravasküler koagülasyon, şok, sepsis gibi sistemik bulgular eşlik edebilir [84]. Hastalığın seyrinin takibi için aralıklı olarak radyolojik görüntüleme yapılması uygun olup, radyolojik görüntülemelerde başlangıçta bağırsak dilatasyonu, bağırsak duvarında kalınlaşma, ileus, pnömatozis intestinalis görülür. Pnömatozis intestinalis NEK için patognomoniktir. İleri evrelerde ise intestinal perforasyon sonucunda pnömoperitoneum ve portal vende hava görülebilir [76, 78, 85, 86].

İlk olarak Bell ve arkadaşları tarafından oluşturulan, daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından düzenlenen, NEK'in intestinal, klinik ve radyolojik bulgularına göre sınıflandırılması ve tedavi yaklaşımını belirten “Modifiye Bell Evrelemesi” Tablo 2.2’de gösterilmiştir [87].

Nekrotizan enterokolit tedavisi tüm hastalarda medikal tedavi ve bazı hastalarda cerrahi müdahaleleri kapsar. Enteral beslenmenin durdurulması NEK yönetiminde oldukça önemlidir. Evre 1 NEK’te 48-72 saat, evre 2 NEK’te 7 gün, evre 3 NEK’te 10-14 gün enteral beslenme durdurularak bağırsaklar dinlendirilmelidir ve beraberinde antibiyotik tedavisi verilmelidir [88]. Enteral beslenme başlayıncaya kadar gastrik dekompresyon önerilmektedir. Dekompresyon ile kaybedilen sıvı potasyum klorür eklenmiş laktatlı ringer veya %0,9 sodyum klorür ile yerine konulmalıdır [89]. Sıvı kayıpları ve elektrolit bozuklukları açısından yakın takip edilip sıvı elektrolit replasmanı yapılmalıdır, uygun total parenteral nutrisyon sağlanmalıdır [90]. Antibiyoterapi kültürler alındıktan sonra gram negatif ve anaerobik bakterileri kapsamalıdır. Örneğin ampisilin + gentamisin (veya

amikasin) + metronidazol veya klindamisin kombinasyonu tercih edilebilir, ancak farklı tedaviler de uygulanabilmektedir [88, 91]. Koagülaz negatif stafilokok, ampisiline dirençli enterokok, metisiline dirençli staphylococcus aureus enfeksiyonlarının yaygın olduğu ünitelerde ampisilin yerine vankomisin; gentamisin direncinin yaygın olduğu ünitelerde gentamisin yerine amikasin kullanılabilir [90]. Evre 1 NEK'te hastalığın seyrine göre antibiyotikler 48-72. saatin sonunda kesilerek enteral beslenme yeniden başlatılabilir. Evre 2 ve üzerindeki NEK'te kültür sonuçları negatif olsa bile antibiyoterapi 10-14 güne tamamlanmalıdır [88]. Pnömoperitonyum varlığı cerrahi tedavi için mutlak endikasyondur [92]. Pnömoperitonyum olmasa da seri fizik muayene bulgularında kötüleşme, vital bulgular da ve laboratuvar ve görüntüleme bulgularında kötüleşme, maksimum medikal desteğe rağmen klinik bozulma devam eden hastalarda cerrahi müdahale gerekmektedir [92, 93].

Nekrotizan enterokolit sepsis, peritonit, bağırsakta striktür, intrakraniyal kanama, enterostomiye bağlı enfeksiyonlar, stoma kenarından herniasyon, prolapsus, kısa bağırsak sendromu, karaciğer yetmezliği, büyüme gelişme geriliği gibi pek çok morbidite gelişimine sebep olabilir [90].

Antenatal kortikosteroid kullanılması, umbilikal kordun geç klemplenmesi, oksijen saturasyonunun %91-95 aralığında tutulması, antibiyotik kullanımının ve H₂ bloker kullanımının sınırlandırılması, beslenmede anne sütünün kullanılması, prematürenin doğum kilosuna uygun olarak anne sütü hacminin belirlenmesi ve kademeli olarak artırılması, eritrosit transfüzyonu esnasında enteral beslenmeye ara verilmesi NEK gelişimini önlemede uygulanması gereken stratejilerdir [90, 94-99].

Tablo 2.2: Modifiye Bell Evrelemesi

EVRE	ABDOMİNAL BULGULAR	SİSTEMİK BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
EVRE IA (NEK ŞÜPHESİ)	Gastrik rezidü Kusma Batin distansiyonu Gaitada gizli kan pozitifliği	Apne Isı düzensizliği Letarji	Normal gaz dağılımı veya hafif-orta intestinal dilatasyon
EVRE IB (NEK ŞÜPHESİ)	Gasrik rezidü Kusma Batin distansiyonu Gaitada aşikar kan	Apne Isı düzensizliği Letarji	Normal gaz dağılımı veya hafif-orta intestinal dilatasyon
EVRE IIA (KESİN NEK)	Batin distansiyonu Abdominal hassasiyet Bağırsak seslerinin kaybolması	Apne Isı düzensizliği Letarji	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis
EVRE IIB (KESİN NEK)	Batin distansiyonu Abdominal hassasiyet Bağırsak seslerinin kaybolması Palpabl bağırsak ansları Abdominal selülit	Apne Isı düzensizliği Letarji Metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Asit Portal vende gaz
EVRE IIIA (İLERİ NEK)	Batin distansiyonu Abdominal hassasiyet Bağırsak seslerinin kaybolması Yaygın peritonit Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle	Ciddi apne Hipotansiyon Nötropeni Miks asidoz Koagülopati	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Belirgin asit Portal vende gaz
EVRE IIIB (İLERİ NEK)	Batin distansiyonu Abdominal hassasiyet Bağırsak seslerinin kaybolması Yaygın peritonit Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle	Ciddi apne Hipotansiyon Nötropeni Miks asidoz Koagülopati	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Belirgin asit Portal vende gaz Pnömoperitonyum

2.2.6. İntrakraniyal Kanama

İntraventriküler kanama yenidoğan döneminde görülen intrakraniyal kanamanın en sık rastlanan türüdür. Germinal matriks kanaması veya subependimal kanama olarak da bilinir. Son yıllardaki neonatal bakımındaki gelişmelere rağmen, nörolojik gelişimi olumsuz etkileyen ve bazen ölümle sonuçlanabilen ciddi bir sorundur [9, 100, 101].

İntraventriküler kanama gebelik haftası ve doğum tartısı düşük olan bebeklerde daha sık görülmektedir. ABD’de düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %20, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %45 oranında intraventriküler kanama geliştiği bildirilmiştir [11]. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde intraventriküler kanama insidansı %7-15 civarındadır [32].

Son yıllardaki neonatal bakımdaki gelişmeler ile ileri evre intraventriküler kanama insidansının azaldığı ve eşlik eden beyaz cevher hasarının azaldığı bildirilmektedir [102-104].

Kaudat nükleus ve talamus arasında yer alan germinal matriks, bazı nöron ve glial hücrelerin üretildiği jelatinöz yapıda ve yoğun vasküler ağa sahip bir katmandır. Germinal matriks gebeliğin 8. haftasında görülmeye başlanıp 12-16. haftalar arasında sellüleritesi ve vasküleritesi artar, 23-26. haftalarda maksimum hacme ulaşır. 36. haftada neredeyse tamamen geriler [9, 105, 106]. Frajilitesi yüksek olan bu yapı prenatal ve postnatal pek çok etken nedeniyle kanayabilmektedir. Serebral kan akımındaki dalgalanmalar, RDS, PDA, hiperkarbi, hipoglisemi, hipotansiyon, asidoz, hematokritte düşme, ağırlı uyaran ile kan basıncında ani artış, hızlı volüm ekspansiyonu, böbrek hasarı, bikarbonat kullanımı, pnömotoraks, sepsis, pozitif basınçlı ventilasyonda yüksek inspirasyon basıncı, düşük APGAR skoru, doğum travması, asfiksi, bebeğin postnatal nakli gibi etkenler germinal matriks kanamasına ve intraventriküler kanamaya neden olmaktadır [11, 107-112].

İntraventriküler kanama genellikle postnatal ilk günlerde gelişir [102]. Transfontanel ultrasonografi ile postnatal 1. günde yaklaşık %50, postnatal 2. günde yaklaşık %25, postnatal 3.günde yaklaşık %15, postnatal 4.gün ve sonrasında yaklaşık %10 intraventriküler kanama geliştiği saptanmıştır [113]. Geç dönemlerde

ortaya çıkan intraventriküler kanamalar hemodinamik bozukluğa sebep olacak hadiseleri ve enfeksiyonları düşündürmelidir [114-116].

İntraventriküler kanama prematürelerde sessiz sendrom, sıçrayıcı bozulma ve katastrofik bozulma olmak üzere 3 klinik sendrom olarak tanımlanmıştır [107]. Sessiz tablo en sık görülen tablo olup klinik bulgu vermez, rutin kraniyal ultrasonografide tespit edilir. Sıçrayıcı bozulmada süreç saatler, günler içinde kademeli olarak ilerler. Bulgular belirsiz olup beslenme bozukluğu, bilinç değişikliği, solunum paterninde bozulma, hipotonisite ve spontan hareketlerde azalma gibi bulgular görülebilir. Katastrofik sendromda genel durum dakikalar saatler içinde hızla bozulur. Hipotansiyon, hipoventilasyon, düzensiz solunum paterni, apne, bradikardi, ısı değişiklikleri, metabolik asidoz, deserebre postür, generalize tonik nöbetler, ön fontanelde bombeleşme, hematokritte ani düşme gibi bulgular görülebilir [9, 102, 104-106, 115, 117-119].

Tanıda transfontanel ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans kullanılabilir. Lomber ponksiyonda incelenen BOS'ta ilk dönemde eritrosit görülür, protein miktarında artış ve glikozda düşme ile karakterizedir. Transfontanel USG iyonize radyasyon içermemesi, aletin portable olması ve yüksek rezolüsyonu nedeniyle intraventriküler hemoraji tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. İntraventriküler hemoraji açısından riskli olan prematürelerde tarama amacıyla 1. ve 4. günlerde yapılan transfontanel ultrasonografi ile kanamaların %90'ı tespit edilmiş olur. Kanamanın ortalama 3-5. günlerde yayılım alanı genişlediği için intraventriküler kanama tespit edildi ise 5 gün sonra görüntülemenin tekrarı uygundur [9, 117].

İntraventriküler kanamanın ağırlığı kanamanın yayılımına, beyaz madde tutulumuna, ventriküler dilatasyon oluşturma durumuna göre belirlenir [102]. Volpe tarafından geliştirilen sınıflamanın kullanılması önerilmektedir [115]. Bu sınıflama parasagittal kraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüme göre 4 evreye ayrılmıştır. evre-1'de germinal matriksteki kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün %10'undan az bir kısmını doldurur. Evre-2'de kanama ventrikülün %10-50'sini doldurmuştur. Evre-3'te posthemorajik ventriküler dilatasyonun eşlik edebildiği ventrikülün %50'sinden daha geniş bir alanı kaplayan hemoraji olarak tanımlanır.

Evre-4'te intraventriküler kanama ile birlikte intraparakimal kanama görülür [102, 113, 115].

Tablo 2.3: Volpe'ye göre İVK sınıflaması ve kranial ultrasonografi bulguları

Parasagittal kranial USG görüntüsü	
Evre-1	Germinal matriks kanaması, İVK yok ya da ventrikülün %10'unu doldurmayan kanama
Evre-2	Ventriküler bölgenin %10-50'sini dolduran kanama
Evre-3	Ventriküler bölgenin %50'sinden daha fazla alanı dolduran kanama Genellikle lateral ventriküller dilatedir.
Evre-4	İntraparakimal kanamanın eşlik ettiği intraventriküler kanama

Germinal matriks kanamaları Brusteın ve Papile'nin sınıflamasına göre 4 evreye ayrılır. Evre-1 subependimal hemoraji ile sınırlı olup; evre-2 hidrosefaliye neden olmayan intraventriküler uzanım gösteren hemoraji; evre-3 hidrosefaliye yol açan intraventriküler hemoraji; evre-4 ise parankime uzanım gösteren hemoraji olarak kategorize edilir [225].

Tablo 2.4: Brusteın ve Papile'nin germinal matriks kanama sınıflaması

Transfontanel USG Bulguları	
Evre-1	Subependimal matrikste sınırlı kanama
Evre-2	İntraventriküler uzanım gösteren, hidrosefaliye yol açmayan kanama
Evre-3	İntraventriküler uzanım gösteren, hidrosefaliye yol açan kanama
Evre-4	Parankime uzanım gösteren hemoraji

İntraventriküler kanamaya yaklaşım öncelikle intraventriküler kanamanın önlenmesi, akut kanama tedavisi ve komplikasyonların tedavisi şeklinde olmalıdır [9].

Germinal matriks ve intraventriküler kanamanın sıklıkla prematürelde görülmesi sebebiyle intraventriküler kanamanın engellenmesinin en etkili yolu prematüre doğumun engellenmesidir [11, 104]. Prematüre doğum engellenemiyorsa postnatal transportu engellemek için doğumun üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım

ünitesi olan bir merkeze inutero nakli intraventriküler kanama gelişiminin önlenmesinde önerilmektedir [120-122]. Preterm doğum öncesinde antenatal steroid uygulama intraventriküler kanama sıklığını belirgin ölçüde azaltmaktadır [24, 102, 104, 123]. Ancak yenilenen kortikosteroid kürleri nörolojik gelişimi olumsuz etkilemekle birlikte intraventriküler kanama sıklığını azaltmamaktadır [124, 125]. Tokolitik tedavisi doğumun 48 saate kadar ertelenmesini sağlayarak antenatal kortikosteroidlerin uygulanabilmesi ve hastanın üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazandırır [24]. Yapılan bazı çalışmalarda umbilikal kordun doğumdan sonra 30-60. saniyelerde klemplenmesinin intraventriküler kanama riskini azalttığı gösterilmiştir [126, 127]. Doğumdan sonra hemodinamik stabiliteyi sağlamak için etkin ventilasyon kısa sürede sağlanarak hipoksi, hiperkarbi, hiperoksi, hipokarbi gibi serebrovasküler otonöregülasyonu bozan durumların önüne geçilmelidir [128-130]. Serebral kan akımında ani yükselmelere neden olacak sıvı yüklemeleri, sodyum bikarbonat infüzyonu, inotrop uygulamaları intraventriküler kanama sıklığında artışa neden olabilmektedir [115, 121, 129-131]. Eşlik eden koagülasyon bozukluğu taze donmuş plazma ile düzeltilmelidir. Yaşamın ilk 2 saatinde verilen taze donmuş plazmanın intraventriküler kanama riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur [9]. İntraventriküler hemorajiden korunmada fenobarbital, indometazin, E vitamini, etamsilat tedavisinin etkili olduğu gösterilse de olası yan etkilerinden dolayı rutin profilaktik kullanımı önerilmemektedir [132, 133].

İntraventriküler kanama geliştikten sonra ilerlemesini önleyecek herhangi bir tedavi şekli günümüzde bulunmamaktadır, koruyucu yaklaşımlar bu nedenle çok önemlidir. Serebral hemodinamik bozuklukları önlemek için hipotansiyon, hipertansiyon, hipoksi, hiperoksi, hiperkarbi, hipoglisemi, hipotermi, asidoz, hızlı volüm ekspansiyonu, ağırlı müdahalelerden kaçınılmalıdır. Uzun dönemde nörogelişimsel bozuklukların erken tanınması ve müdahale edilmesi için destek tedavi ve komplikasyonların erken tespit edilerek tedavi edilmesi gerekmektedir [102, 113, 115]. İntraventriküler kanama katabolik bir olay olduğu için hipoglisemiye engelleyecek uygun beslenme desteği sağlanmalıdır. Nöbet gelişmesi durumunda prematürelde güvenli olduğu kanıtlanmış antiepileptik ilaçların verilmesi gerekmektedir [115].

İntraventriküler kanama tanısı ve komplikasyonlarının takibi için nörogörüntüleme önerilmektedir [134]. İyonize radyasyon içermemesi, hasta başında yapılabilir olması, tekrarlanabilir olması nedeniyle transfontanel USG kullanımı önerilmektedir [115, 135].

Türk Neonatoloji Derneğinin preterm bebeklerde kraniyal ultrasonografi ile izlemi protokolü Tablo 2.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5: Türk Neonatoloji Derneğinin preterm bebeklerde kUS tarama protokolü

Gestasyon haftası	İlk 24 saat içinde	72.saatin bitiminde	1.haftanın bitiminde	2.haftanın bitiminde	4.haftanın bitiminde	Sonraki takipler
<28	+	+	+	+	+	34 haftaya ulaşana kadar 2 hafta aralıklarla ve taburculukta
28-32	-	+	+	+	+	taburculukta

kUS: kraniyal ultrasonografi

Türk Neonatoloji Derneği 28 gebelik haftasının altında doğan prematürelere birinci taramanın ilk 24 saat içinde yapılmasını önermektedir. Bu tarama resusitasyon sırasında gelişen kanama ile antenatal kanamanın ayırt edilmesini sağlar. Kanamaların %90'ı ilk 72 saatte olduğu için 72. saatin sonunda ikinci transfontanel USG yapılması önerilmektedir. Sonraki taramaların 1. haftanın bitimi, 2. haftanın bitimi, 34. gestasyon haftasına ulaşana kadar 2 haftada bir ve taburculukta kraniyal USG yapılması önerilmektedir. 28 hafta ile 31 hafta 6 gün arasındaki prematürelere postnatal 72. saatin bitiminde, birinci, ikinci ve dördüncü haftaların bitiminde ve taburculukta kraniyal görüntüleme yapılması önerilmektedir. Taramalardan herhangi birinde evre 1-2 kanama görülmesi halinde haftada bir, evre 3-4 kanama görülmesi halinde haftada en az 2 defa görüntüleme tekrarlanmalıdır. Ayrıca prematürenin takibinde sepsis, menenjit veya kardiyopulmoner hastalık gelişmesi durumunda kraniyal ultrasonografi tekrarlanmalıdır. 32 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde intraventriküler kanama nadir görülmektedir. Bu nedenle rutin tarama önerilmemektedir. Ancak doğumda resusitasyon ihtiyacı, kanama bozukluğu,

hemodinamiyi bozan hadiselerin gelişmesi, sepsis, genel durumda ani bozulma olursa kraniyal ultrasonografi yapılması önerilir [115].

Posthemorajik ventriküler dilatasyon, intraventriküler kanama gelişen prematürelerin ortalama %25'inde görülen, mortalite ve morbitide ile yakın ilişkili en önemli komplikasyondur [9, 115, 136]. Genellikle kanamadan 1-2 hafta sonra gelişmesine rağmen, baş çevresinde artış, ön fontanelde gerginlik, sütürlerde ayrılma, solunum beslenme bozukluğu, gözde batan güneş manzarası, apne, bradikardi ile seyreden hidrocefali kanamadan 3-4 hafta sonra ortaya çıkar [136]. Hidrocefali gelişmesi durumunda hastaya 3 defa lomber ponksiyon yapılmalıdır. Hala ventriküller genişlemeye devam ediyorsa rezervuar veya subgaleal şant veya eksternal ventriküler drenaj kararı verilir. Persistan ventrikülomegali devam ediyorsa bebek 2-2,5kg ağırlığına ulaştığında kültürler negatif ise ventriküloperitoneal şant kararı beyin cerrahisi ile birlikte verilir [115].

Nörogelişimsel problemler gestasyon haftası, kanamanın evresi, eşlik eden morbiditeler ve ventriküloperitoneal şanta gidiş ile yakın ilişkilidir [115]. Evre 1-2 kanamada nörolojik gerilik oranı %20 civarında görülür [137, 138]. Evre-3 kanama gelişen hastaların yaklaşık %30'unda serebral palsy gelişir [138, 139]. Evre-4 intraventriküler kanama görülen hastaların minimum %40'ında hemiparezi görülür [140]. İyi bir rehabilitasyon programı ile Evre-4 intraventriküler hemoraji gelişen prematüreler dahil desteksiz yürüyebilmekte ve hastaların yaklaşık %65'inin normal kognitif fonksiyonlara sahip olduğu unutulmamalı, aileye erken rehabilitasyon ile nöroplastisitenin korunabileceği anlatılmalıdır [113, 115, 140].

2.2.7. Yenidoğan Sepsisi

Neonatal sepsis, yenidoğan dönemindeki bebekte sistemik enfeksiyon bulgularının olması ve alınan kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği klinik bir sendrom olarak tanımlanır [9]. Yaşamın ilk 72 saatinde saptanan sepsise erken başlangıçlı sepsis, 4-30. günler arasında saptanan sepsise geç başlangıçlı sepsis, 30. günden sonra saptanan sepsise çok geç başlangıçlı sepsis denir. Matür yenidoğanlarda erkeklerde daha sık sepsis gelişirken, prematürelerde cinsiyetin

sepsis gelişimi üzerinde etkisi gösterilmemiştir [9]. Prematürelerde ve doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde sepsis gelişme insidansı daha yüksektir. Erken başlangıçlı sepsis doğum tartısı 2500 gr üzerinde olan bebeklerde %0,057 iken, doğum tartısı 1500 gr altında olan bebeklerde %1 olduğu bildirilmiştir [141]. Geç başlangıçlı neonatal sepsis 2500 gr üzerinde doğan yenidoğanlarda %1,6, 1500 gr altında olanlarda %15-25, 500-750 gr ağırlığında doğan bebeklerde %51 olarak bildirilmiştir [142, 143]. Koryoamniyonit ve erken membran rüptürü varlığında erken başlangıçlı sepsis riski 10 kat artmaktadır [144]. Fetal distres, doğum odasında resusitasyon, prematürite, çoğul gebelik, annede Grup B Streptokok kolonizasyonu erken başlangıçlı sepsis riskini artırırken, sık kan alınması, invaziv girişimler, entübasyon uzun süren parenteral beslenme, anne sütünün yetersiz olması, transkütanöz oksijenizasyon izlemi gibi faktörler geç başlangıçlı sepsis riskini artırmaktadır [143, 145, 146].

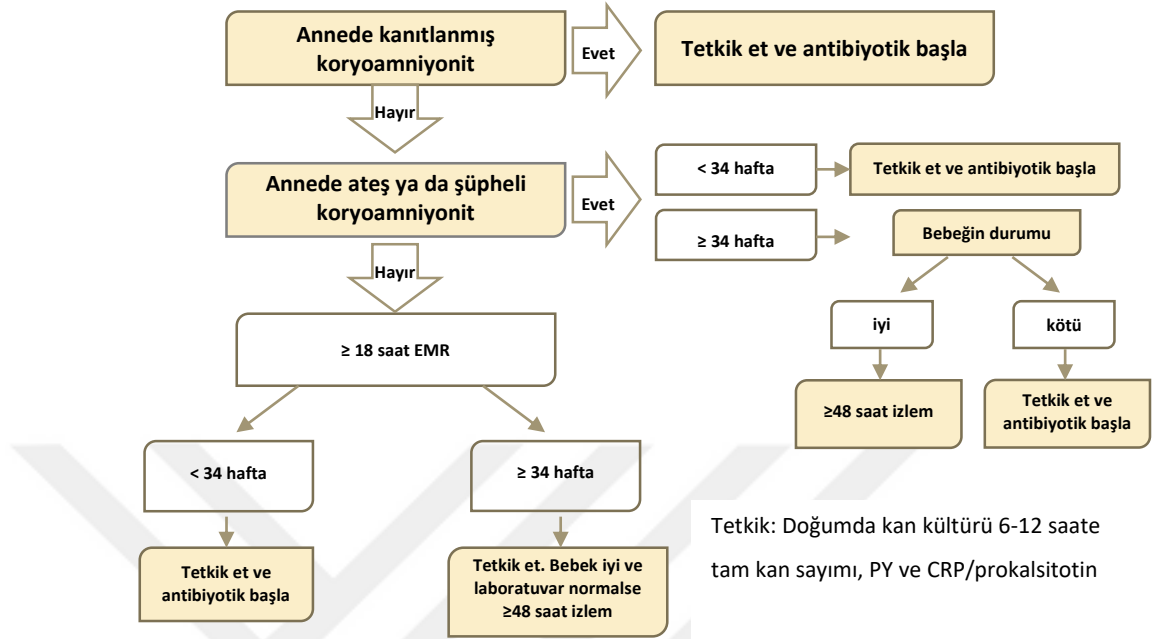
Erken başlangıçlı sepsisin en sık görelen etkenleri Grup B Streptokok ve *Escherichia coli*'dir. Daha az sıklıkta *listeria monocytogenes* ve diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar etkindir [147]. Erken başlangıçlı sepsis görülen term yenidoğanların %73'ünde Grup B Streptokok, pretermilerin %81'inde *E. Coli* etkindir [141]. Geç başlangıçlı sepsiste ise gelişmekte olan ülkelerde koagülaz negatif stafilokoklar en sık görülen etkenlerdir [143].

Erken başlangıçlı sepsiste genellikle multiorgan tutulumu görülürken, geç başlangıçlı sepsiste çok sistemli tutulum ya da tek odaklı tutulum görülebilir [148]. Solunum sistemi tutulumunda apne, takipne, inleme, burun kanadı solunumu, retraksiyon, siyanoz, emmeme görülebilir. Dolaşım sistemi tutulumunda hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum süresinde uzama; hematolojik sistemde kanama, sarılık, peteşi, purpura; gastrointestinal sistemde beslenme intoleransı, batın distansiyonu, kusma, ishal, hepatomegali, sarılık nekrotizan enterokolit; ciltte kutis marmaratus, sklerema, omfalit, püstül, apse; merkezi sinir sisteminde huzursuzluk, ısı düzensizliği, emmeme, uykuya eğilim, nöbet, hipoaktivite ve tonusta azalma gibi bulgular görülebilir [143].

Neonatal sepsis tanısında altın standart kan kültüründe etkenin izole edilmesidir. Pozitif kan kültürü tanı koydururken negatif olması sepsis tanısını dışlamaz. Annenin antibiyotik kullanması, bebeğe kültür alınmadan antibiyotik başlanması, kandaki bakteri yoğunluğunun düşük olması, kültür için alınan kan örneğinin 1 ml'den az olması kültürde üreme olmamasına sebep olabilir [143]. Periferik yaymada immatür nötrofil sayısının toplam nötrofil sayısına oranının 0,2'nin üzerinde olması sepsis için anlamlı kabul edilir [149]. C-reaktif protein (CRP) enfeksiyon başlangıcından 4-18 saat sonra yükselmeye başlayarak 8-60. saatte en yüksek düzeye ulaşır. Tedavi başladıktan 5-10 gün sonra normale inmesi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. 12-24 saat aralıklarla yapılan ölçümlerde CRP artışı gözlenmesi enfeksiyon tanısında yardımcıdır [143, 150]. CRP değerinin ısrarla negatif olması ise enfeksiyon olmadığına işaretler, antibiyotik kullanımı güvenle sonlandırılabilir [151]. Prokalsitonin endotoksin ile karşılaştıktan 4 saat sonra yükselmeye başlar ve 6-8.saatlerde maksimum düzeye ulaşır. Prokalsitonin 72. saatten sonra 2-2,5 ng/ml üzerinde ise enfeksiyon düşünülmelidir [152]. İnterlökin-1, interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktör-a gibi sitokinler neonatal sepsis başlangıcında klinik bulgular oluşmadan, diğer akut faz reaktanları henüz yükselmemişken yükselir. Bu nedenle sepsisin erken tanısında kullanışlıdır [9].

Erken ya da geç başlangıçlı sepsis için klinik belirtisi olan bir yenidoğanda tam kan sayımı, idrar, kan, BOS kültürleri, CRP, prokalsitonin, solunum sıkıntısı varsa akciğer grafisi çekilerek antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Bebeğin genel durumu iyi ve yapılan tetkikler normalse sepsis tanısı dışlanarak tedavi 48. saatinde sonlandırılmalıdır. Bebeğin genel durumu iyi olmamakla birlikte kültürde üreme yoksa klinik sepsis olarak kabul edilerek antibiyoterapi 7-10 güne tamamlanmalıdır. Kültürde de üreme var ise kanıtlanmış sepsistir ve tedavinin 7-10 güne tamamlanması, menenjit tespit edildiyse tedavinin 14-21 güne tamamlanması önerilmektedir [143].

Belirtisi olmayan, ancak prematürite, koryoamniyonit, erken membran rüptürü (>18 saat), intrapartum GBS için antibiyotik profilaksisi almış olması gibi erken sepsis risk etmeni bulunan bebeklere yaklaşım Şekil 2.4.te özetlenmiştir [143].



Şekil 2.4: Asemptomatik, erken sepsis risk etmeni bulunan bebeğe yaklaşım [143]

Annede kanıtlanmış koryoamniyonit varlığında tetkikler alınıp antibiyotik başlanmalıdır. Annede ateş ya da şüpheli koryoamniyonit varsa, bebek 34 haftadan küçükse tetkikler alınıp antibiyotik başlanmalı, bebek 34 hafta ve üzerinde doğdu ise bebeğin genel durumuna göre antibiyoterapi kararı alınmalıdır. Bebeğin genel durumu iyi ise 48 saat izlenmeli, genel durumu iyi değilse tetkik alınarak antibiyoterapi başlanmalıdır. 18 saat ve üzerinde EMR öyküsü var ise 34 hafta altındaki prematürelere tetkik sonrasında antibiyotik tedavisi başlanmalı, bebek 34 hafta ve üzerinde ise tetkikler alınarak bebek gözlemlenmelidir [143].

Erken neonatal sepsiste Türk Neonatoloji Derneği ampirik tedavide ampisilin gentamisin, menenjit varlığında ampisilin sefotaksim kullanılmasını önermektedir. Geç neonatal sepsisin tedavisinde ise toplum kaynaklı sepsis ise ampsilinin yanında gentamisin ya da 3. kuşak sefalosporin; hastane kaynaklı ise vankomisin ile birlikte gentamisin ya da amikasin, fulminan gidiş ya da gram negatif sepsis şüphesi var ise vankomisin ile birlikte 3. kuşak sefalosporin tedavisi başlanmasını önermektedir [143].

2.2.8. Yenidoğan Pnömonisi

Yenidoğan ve fetusta görülen akciğer enfeksiyonu olarak tanımlanan yenidoğan pnömonisinin insidansı term bebeklerde %1'in altında iken, pretermelerde %10 civarındadır [153, 154]. Doğumu takiben ilk 72 saatte ortaya çıktı ise erken başlangıçlı pnömoni denir. Erken başlangıçlı pnömonide risk faktörleri maternal koryoamniyonit, ateş, EMR, prematürite, fetal taşikardidir. Yaşamın 72. saatinden sonra ortaya çıkan pnömoniye geç başlangıçlı neonatal pnömoni denir. Genellikle enfekte kişi ya da aletlerden bulaş ile ortaya çıkar [9]. Mekanik ventilasyon, mide içeriğinin aspirasyonu, uzamış hastanede yatış süresi, hava yolu anomalileri, prematürite risk faktörleridir [143].

Erken başlangıçlı neonatal pnömonide en sık etken grup B streptokok başta olmak üzere E.coli, S. Pneumoniae, S aureus ve Klebsiella suşlarıdır [153]. Geç başlangıçlı neonatal pnömonide respiratuar sinsityal virüs, parainfluenza, adenovirus, enteroviruslar, rhinoviruslar gibi respiratuar virüsler, S. Aureus, S. Pneumoniae ve gram negatif çomaklar, kandida suşları etken olabilir [153, 155, 156].

Erken başlangıçlı neonatal pnömonide doğumda veya sonrasında respiratuar distres gözlenir. Prematürelerde pnömoni klinik olarak RDS'den ayırt edilemediği gibi aynı anda da görülebilir [9]. Pnömoni kliniğinde apne, takipne, dispne, retraksiyonlar, inleme, taşikadi, dolaşım bozukluğu, letarji, septik şok gelişebilir. Geç neonatal pnömonide ventilatör desteği ve oksijen gereksiniminde artış, trakeal sekresyonlarda artış ve pürülan nitelik, beslenme intoleransı uyarıcı olmalıdır [153, 155].

Solunum sıkıntısı olan her yenidoğan pnömoni ve sepsis açısından araştırılmalı, akciğer grafisi, hemogram, CRP, prokalsitonin, kan kültürü alınmalıdır. Akciğer grafisinde hava bronkogramları, bilateral alveoler tutulum ve bazen de yama tarzı infiltrasyonlar görülebilir. Akciğer grafisindeki lobar tutulum daha çok atelektaziye düşündürür. Apse ve pnömatosel nadir görülmekle birlikte, sıklıkla stafilokok enfeksiyonlarını düşündürür. Grup B streptokok enfeksiyonları grafide RDS ile benzer görünüm oluşturur. Plevral efüzyon pnömonilerin 2/3'ünde görülür ve erken başlangıçlı pnömoni ile RDS ayırımında önemlidir [143, 153, 155].

Erken başlangıçlı neonatal pnömonide ampisilin ile birlikte gentamisin gibi bir aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin, geç başlangıçlı neonatal pnömoni veya S. Aureus enfeksiyonu düşünülüyorsa vankomisin ile birlikte aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin tedavisi önerilmektedir [9, 143].

2.2.9. Yenidoğan Menenjit

Yenidoğan menenjit ciddi mortalite ve morbiditeye sahip bir yenidoğan problemi olup gelişmiş ülkelerde insidansı %0,025, mortalite oranı %10-15'tir [157]. Pretermelerde mortalite 2 kat fazladır [143].

Yenidoğan menenjitine neden olan patojenler doğum haftası ve postnatal yaşa göre farklılık gösterir. Erken menenjitlerin %70'inden GBS ve E. Coli sorumludur. E. Coli çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda erken başlangıçlı menenjit ve sepsisin en sık nedenidir [157]. Geç başlangıçlı neonatal menenjit gelişen çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda ise koagülaz negatif stafilokoklar, S. Aureus, E.coli ve Klebsiella izole edilmektedir [158].

Menenjit çoğunlukla etkenin primer kandan ya da osteomyelit gibi bir odakta sekonder hematogen yolla santral sinir sistemine yayılımı ile oluşur ya da travma, cerrahi işlemler, konjenital defektler nedeniyle merkezi sinir sisteminin primer enfeksiyonu olarak görülür [9, 157]. Klinikte sepsis ile benzer semptomlar görülür. Term yenidoğanlarda ateş, huzursuzluk, emmeme, kusma, hipoaktivite, letarji, solunum sıkıntısı, apne, fontanelde gerginlik görülür. Pretermelerde ise solunum sıkıntısı ve apne saptanmaktadır. Konvülsiyon, ense sertliği, pulsatil fontanel geç bulgulardır [9, 145].

Lomber ponksiyon ile etkenin izole edilmesi antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi ve tedavinin başarısı için önemlidir. Bakteriyemi olarak değerlendirilen bazı hastalarda menenjit atlanabilmektedir. Kan kültürü pozitif olan yenidoğanların %30'un BOS kültürünün de pozitif olduğu saptanmıştır [157]. Bu nedenle klinik neonatal sepsis şüphesi olan bebeklerden kontraendikasyon yok ise antibiyoterapi öncesinde BOS kültürü alınması önerilmektedir. Geç neonatal sepsis

ile takip edilen hastada antibiyotiğe yanıt alınamadıysa BOS incelemesi yapılmalıdır [9, 145, 157, 159].

Yenidoğan menenjitinin BOS laboratuvar özellikleri:

- Patojenin kültürde üremesi ya da gram boyamada görülmesi
- Beyaz küre sayısının mm^3 'te 20-30 hücrenin üzerinde olması
- Protein derişiminin prematürelde $>150\text{mg/dl}$, matürlerde $>100\text{mg/dl}$ 'nin üzerinde olması
- Glukoz derişiminin prematürelde $<20\text{mg/dl}$, matürlerde $<30\text{mg/dl}$ olması ya da LP ile eş zamanlı bakılan kan şekerinin %70-80'inden az olması [143]

İntraventriküler hemoraji, travmatik LP, doğuştan enfeksiyonlarda BOS beyaz küre ve protein miktarında değişiklik olabilir, bu nedenle menenjit tanısı için altın standart BOS kültürüdür [157].

Tedaviye erken başlanması mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Erken ve geç neonatal menenjitte ampirik olarak ampicilin, sefotaksim veya vankomisin, sefotaksim ikili tedavisi ya da bu tedavilere ek olarak aminoglikozit eklenmesi önerilmektedir. Gram-negatif basillerde çoklu ilaç direnci varsa meropenem kullanılmalıdır. İntravenöz tedaviye yanıt alınamıyorsa intratekal- intraventriküler gentamisin uygulanabilir [143].

Neonatal bakteriyel menenjitin mortalitesi %20-25 civarındadır. Yaşayan bebeklerin %21-38'inde hafif nörolojik defisitler, %24-29'unda mental retardasyon, işitme kaybı, serebral palsi, körlük, nöbet gibi ağır nörolojik sekeller ve hidrosefali saptanmaktadır [9, 143]. Taburcu olurken göreceli olarak sağlıklı görünen bebeklerde zamanla nörolojik hasarın belirtileri belirgin hale gelir. Bu nedenle menenjit öyküsü olan hastaların düzenli olarak nörolojik muayeneleri tekrarlanmalıdır [160].

2.2.10. Prematüre Anemisi

Yenidoğan döneminde hemoglobin ve hematokrit yaşamın sonraki dönemlerine göre daha yüksektir. Hemoglobin ve hematokrit fizyolojik faktörlerin

etkisi ile 1. haftadan 6-12. haftalara kadar azalma eğilimi gösterir. Term bebeklerde genellikle 8-12 haftalarda 9-11 gr/dl olan alt sınıra düşer. Term bebekler hemoglobindeki bu düşüşü iyi tolere eder, tedavi gereksinimi olmaz ve bu duruma yenidoğanın fizyolojik anemisi denir [161]. Prematürelerde ise iyatrojenik flebotomi kayıpları olmasa bile anemi daha hızlı gelişmekte, ortalama 4-8. haftalarda hemoglobin 7-8 gr/dl'lere kadar düşüp; taşikardi, apne, takipne, oksijen ihtiyacında artış, beslenme güçlüğü, kilo alamama gibi semptomlara yol açabilmektedir. Bu nedenle prematürelerde görülen anemi patolojik kabul edilmekte ve çoğunlukla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektirmektedir [161-164]. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça prematüre anemisinin derinliği artmaktadır.

Prematüre anemisine neden olan fizyolojik faktörler: eritrositlerin yaşam sürelerinin doğum haftası ile doğru orantılı azalması [165], eritropoetin ve diğer eritropoetik büyüme faktörlerindeki eksiklik, demir depolarının yetersizliği ve hızlı büyümeye yetersiz yanıt olarak sıralanabilir [162, 166]. Prematüre anemisine yol açan patolojik faktörler ise; flebotomiler, sepsise sekonder oksidatif hemoliz, yeterli kalori, protein, vitamin, eser element alınmaması şeklinde sıralanabilir [166-169].

Prematüre anemisi tedavisinde sıklıkla kırmızı kan hücresi transfüzyonları yapılmaktadır. Demir, folat, B12 vitamini, E vitamini ve eser element desteği önerilmektedir [161, 162, 170]. Prematüre anemisi gelişimini önlemek için ise flebotomi kayıplarının azaltılması, göbek kordonunun sıvazlanması ve geç klemplenmesi önerilmektedir [127, 171-173].

2.2.11. Hiperbilirubinemi

Konjuge olmayan bilirubinin cilt ve sklerada birikmesi nedeniyle gelişen sarılık yenidoğanlarda sıklıkla görülen ve çoğunlukla benign seyreden bir durumdur. Sarılık yaşamın ilk haftasında miadında doğan bebeklerin yaklaşık %60'ında, prematürelerin yaklaşık %80'inde görülmektedir [174].

Prematürelerde eritrosit ömrünün daha kısa olması, karaciğer enzim yetersizlikleri, serum albümin düzeyinin düşük olması, bilirubin bağlama kapasitesinin az olması, bilirubinin albümine bağlanmasını engelleyen ilaçların

kullanılması, kanamalar, gastrointestinal sistemin immatür olması, enteral beslenmede gecikme gibi nedenlerle enterohepatik dolaşımın artması, kan uyuşmazlıkları kanda bilirubin seviyesinin yükselmesine neden olur [175]. Hiperbilirubinemi tedavi edilmediği takdirde sessiz ya da semptomatik nörolojik bulgular artaya çıkabilir. Akut bilirubin ensefalopatisi agresif müdahale ile sıklıkla geri döndürülebilirken, kronik bilirubin ensefalopatisi kalıcı nörolojik sekel bırakır [176]. Term bebeklerle kıyaslandığında prematürelerde kernikterus gelişme riski daha fazladır. Prematürelerde; doğum tartısının 1000 gr altında olması, 5. dk Apgar skorunun 3'ün altında olması, arteriyel kanda 1 saatten uzun süre pH <7,15 olması, arteriyel oksijen basıncının 2 saatten uzun süre <40mm Hg olması, çekirdek vücut sıcaklığının 4 saatten uzun süre <35 °C olması ve sepsis bilirubin nörotoksitesi için birer risk faktörüdür [177].

Hiperbilirubinemi tedavisinin amacı indirekt hiperbilirubinemi ile ilişkili nörotoksiteyi engellemektir. Bu amaçla ilk tercih fototerapidir. İzimmün hemolitik hastalık tedavisinde fototerapiden fayda görülüyorsa intravenöz immunglobulin kullanımı önerilir. Yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi güvenli aralığa düşürülemiyorsa, kernikterus açısından riskli durumlarda kan değişimi yapılmalıdır. Kan değişimi yapılan hastalarda transfüzyon komplikasyonları göz ardı edilmemelidir. Prematüre bebeklerde bilirubin yükünü ve kan değişimi kullanımını azaltmak için enteral beslenmeye erken dönemde başlanması, etkin fototerapi kullanımı, hemoliz, sepsis, hipoalbuminemi olan bebeklerin belirlenmesi gerekmektedir [3, 178, 179].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde Ocak 2013 ve Şubat 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi alan çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) prematürelerin klinik özellikleri retrospektif bakış açısıyla incelendi. Hastaların cinsiyeti, doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğumdaki anne yaşı, 1. ve 5. dk Apgar skoru, entübasyon durumu/süresi, nazal CPAP süresi, O₂ ihtiyacının bittiği gün, TPN alma süresi, hastanede yatış süresi gibi klinik bilgilerin yanı sıra prematürelerde gelişen Respiratuar Distres Sendromu (RDS), Nekrotizan Enterokolit (NEK), Bronkopulmoner Displazi (BPD), Patent Duktus Arteriosus (PDA), İntrakranial kanama (İKK), anemi, sepsis ve hiperbilirubinemi gibi komplikasyonlar hasta arşiv dosyalarına erişilerek kaydedildi. Başka merkezlere sevk edilen hastaların komplikasyon bilgilerine erişilemediği için analizlere dahil edilmedi. Eksitus hastaların büyük çoğunluğu yaşamının ilk günlerinde exitus olduğu için morbiditeler açısından analizlere dahil edilmedi, ancak bu hastalar için mortalite ile ilgili betimsel istatistikler hesaplandı. Çalışmanın başında dosyalarına ulaşılan 159 hastadan exitus (43) hastaların çalışmadan çıkarılması ile geriye kalan 116 hasta için morbiditelerin istatistiksel analizleri yapıldı.

Hastaların doğum ağırlıkları 500-750 gr, 751-1000 gr, 1001-1250 gr, 1251-1500 gr olmak üzere gruplandırıldı. Gebelik haftası grupları 18-22, 23-25, 26-29, 30-33, 34-36 haftalar arası olarak belirlendi. RDS, NEK, BPD, anemi, sarılık, sepsis durumu hastada olup olmamasına göre kategorize edildi. RDS; hastaların klinik ve akciğer grafisi bulgularına göre var ya da yok olarak değerlendirildi. BPD; NICHHD tarafından belirlenen BPD tanımlamasına göre var ya da yok olarak değerlendirildi. Hastaların oftalmolojik muayeneleri hastanemizin Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapılarak; hastalar ROP yok, evre-1, evre-2, evre-3 olarak gruplandırıldı. NEK tanısı Modifiye Bell kriterlerine göre konularak hastalar NEK var ya da yok olarak gruplandırıldı. İKK evrelemesi Radyoloji Anabilim dalı tarafından Burstein ve Papile'nin evrelemesine göre yapıldı; çalışmamızda hastalar İKK yok, grade 1-2 kanama ve grade 3-4 kanama olanlar şeklinde gruplandırıldı. Kültür ile kanıtlanmış sepsis vakaları ve şüpheli sepsis vakaları sepsis var olarak kabul edildi. Vücut

ağırlığı artış hızı, (hastaneden çıkış vücut ağırlığı-doğum ağırlığı)/(hastanede yatış süresi) şeklinde hesaplandı.

Çalışmada İstatistiksel analizler IBM SPSS 25 programı aracılığıyla yapıldı. Betimsel istatistikler verilirken kategorik değişkenler sıklık ve yüzde dağılımı ile, sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler şeklinde sunuldu. İkili bağımsız gruplar arasındaki farkı test etmek amacıyla Mann Whitney U testi, üç veya daha fazla grup dağılımlarını karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi uygulandı. Kategorik verilerin iki değişken arasında dağılımını karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi test etmek için Ki-Kare testi kullanıldı. Ki-Kare testinin varsayımları sağlanmadığı durumda Fisher's Exact test kullanıldı.

Prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkiler Ki-kare testleri aracılığıyla test edildi. Ayrıca, her bir morbiditenin diğeri üzerinde oluşturduğu risk miktarını ölçmek amacıyla risk oranı (rölatif risk) hesaplandı. Risk oranının istatistiksel olarak anlamlılığı bu risk oranına ait güven aralığı üzerinden belirlendi. %95 güven aralığı 1'i içeriyorsa, risk oranı %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamsız, içermiyorsa anlamlı olarak değerlendirildi. Risk oranı,

$$RO = \frac{1. \text{grupta "olay"ın görülme oranı(riski)}}{2. \text{grupta "olay"ın görülme oranı (riski)}} \text{ formülü ile hesaplandı.}$$

İstatistiksel testlerin yorumlanmasında anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak alındı.

3.1 Etik Kurul İzni

Çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirilmiş ve 18.02.2021 tarihinde 83116987-212 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır. Etik kurul izni ektedir (Ek.1).

4. BULGULAR

Ocak 2013 ve Şubat 2021 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan hastalar arasında doğum ağırlıkları 1500 gram altında olan hastaların; doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk Apgar skorları, entübasyon süresi, TPN alma süresi, hastanede yatış süresi, doğum şekli, cinsiyet ve çoğul gebelik durumları kaydedildi. Hastanemizde doğmuş olan çok düşük doğum ağırlıklı 210 bebekten 159'unun arşiv dosyalarındaki bilgilerine ulaşılabildi. Dosyalarına ulaşabildiğimiz hastalardan 116'sı hastanemiz yoğun bakım ünitesinde tedavi edildikten sonra taburcu edilen, 43'ü de (%20,4) eksitus olan bebeklerdi. Çalışmamıza hastanemizden sevk edilen bebekler dahil edilmedi. Bu tarihler arasında hastanede doğmuş, yaşayan ve eksitus tüm bebeklerin %18,2'si normal yolla, %81,8'i sezaryen ile doğmuştu. Bebeklerin %48,4'ü erkek, %51,6'sı kızdı. Doğumların %14,5'inde çoğul gebelik vardı. Hastanemizde doğmuş olan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları $1120 \pm 285,3$ gr, gebelik haftası $29,2 \pm 3,3$ hafta, 1. dk Apgar skoru ortalama olarak $5,2 \pm 2$, 5. dk Apgar skoru $6,4 \pm 2$, ortalama entübe takip edilme süresi $3 \pm 5,2$ gün, ortalama TPN aldıkları süre $15,6 \pm 10,3$ gün, ortalama hastanede yatış süreleri $34 \pm 23,6$ gündü (Tablo 4.1).

Sevk ve eksitus hastalar çıkarıldıktan sonra geriye kalan 116 hasta retrospektif olarak incelendiğinde Tablo 4.2'de görülen demografik ve klinik karakteristiklere ulaşıldı. Buna göre, hastaların %14,5'inin normal doğum, %85,5'inin sezaryen ile doğduğu; %55,2'sinin kız, %44,8'inin erkek; ortalama doğum ağırlığının $1231,9 \pm 183,8$ gr olduğu görüldü. Ayrıca hastaların ortalama olarak $30 \pm 2,32$ haftalık doğdukları, ortalama anne yaşının $28,6 \pm 6,5$ olduğu, 1.dk'daki Apgar skorunun ortalama $5,8 \pm 1,6$ ve 5.dk'daki Apgar skorunun ortalama $7,0 \pm 1,4$ olduğu görüldü. Hastaların %12,9'unun doğum ağırlığı 751-1000 gr arasında, %39,7'sinin 1001-1250 gr, %47,4'ünün 1251-1500 gr arasındaydı. Dosyalarına ulaşabildiğimiz yaşayan hastalar arasında 750 gr altı doğan yoktu. Hastaların %2,5'i 23-25. haftalar arası, %35,3'ü 26-29. haftalar arası, %55,2'si 30-33. haftalar arası, ve %6,9'u 34-36. haftalar arası doğdu. Hastaların %40,5'i entübe edildi ve ortalama entübasyon süresi $2,8 \pm 5$ gün olarak bulundu. Hastalarda ortalama

olarak $14 \pm 14,9$ 'uncu günde anemi, $2,3 \pm 2,8$ 'inci günde sarılık görüldü. Hastalar ortalama $22,6 \pm 21,4$ gün boyunca oksijen desteğine ihtiyaç duydu.

Tablo 4.1: ÇDDA bebeklerin demografik ve klinik karakteristikleri

	n	(%)
Doğum şekli		
C/S	130	(%81,8)
NVY	29	(%18,2)
Cinsiyet		
Erkek	77	(%48,4)
Kız	82	(%51,6)
Çoğul doğum		
Yok	136	(%85,5)
Var	23	(%14,5)
Doğum haftası		
23-25	24	(%15,1)
26-29	51	(%32,1)
30-33	72	(%45,3)
34-36	12	(%7,5)
Doğum ağırlığı		
≤ 500 gr	6	(%3,8)
501-750 gr	14	(%8,8)
751-1000 gr	27	(%17,0)
1001-1250 gr	52	(%32,7)
1251-1500 gr	60	(%37,7)
Doğum ağırlığı(gr)	1120 $\pm$ 285,3	
Doğum haftası	29,2 $\pm$ 3,3	
Apgar-1	5,2 $\pm$ 2	
Apgar-5	6,4 $\pm$ 2	
Anne yaşı	28,3 $\pm$ 6,9	
Entübasyon		
Yok	49	(%34,5)
Var	93	(%65,5)
Entübasyon süresi (gün)	3 $\pm$ 5,2	
TPN süresi (gün)	15,6 $\pm$ 10,3	
Yatış süresi (gün)	34 $\pm$ 23,6	
Anemi görüldüğü gün	13,8 $\pm$ 14,9	
Sarılık görüldüğü gün	2,3 $\pm$ 2,7	

N=159. İstatistikler Ortalama $\pm$ Standart Sapma şeklinde verilmiştir. *Ki-kare testi

Tablo 4.2: Yaşayan ÇDDA hastaların demografik ve klinik karakteristikleri

	n	(%)
Doğum şekli		
NVY	18	(%15,5)
C/S	98	(%84,5)
Cinsiyet		
Erkek	52	(%44,8)
Kız	64	(%55,2)
Çoğul doğum		
Yok	100	(%86,2)
Var	16	(%13,8)
Doğum ağırlığı grupları		
751-1000 gr	15	(%12,9)
1001-1250 gr	46	(%39,7)
1251-1500 gr	55	(%47,4)
Gebelik haftası grupları		
23-25	3	(%2,5)
26-29	41	(%35,3)
30-33	64	(%55,3)
34-36	8	(%6,9)
Doğum ağırlığı (gr)	1231,9±183,8	
Gebelik haftası (hafta)	30±2,3	
Anne yaşı (yıl)	28,6±6,5	
Hastanede yatış süresi (gün)	43,7±18,6	
Apgar - 1 dk	5,8 ± 1,6	
Apgar - 5 dk	7±1,4	
Entübasyon		
Var	47	(%40,5)
Yok	69	(%59,5)
Entübasyon süresi (gün)	2,8 ± 5	
CPAP süresi (gün)	3,2±5,5	
O₂ ihtiyacının bittiği gün	22,6±21,4	
TPN süresi (gün)	15,7±10,2	
Anemi görüldüğü gün	14,07±14,94	
Sarılık görüldüğü gün	2,38±2,81	

N=116, istatistikler Ortalama±Standart Sapma şeklinde verilmiştir. *Ki-kare testi

Hastanede doğan, takip ve taburcu edilen ÇDDA bebeklerde görülen RDS, NEK, BPD, PDA, İKK, anemi, sepsis ve hiperbilirubinemi komplikasyonlarının dağılımı sıklık ve yüzde olarak incelendi (Tablo 4.3). Buna göre RDS hastaların %70,7'sinde, NEK %6,9'unda, PDA %23,3'ünde, anemi %60,3'ünde, sepsis %54,3'ünde, BPD %25,9'unda, pnömoni %19,8'inde görüldü. Hastaların %62,9'unda ROP görülmezken, %24,2'sinde evre-1, %10,3'ünde evre-2, %2,6'sında evre-3 ROP görüldü. Hastaların %86,2'sinde İKK olmazken, %9,4'ünde Grade 1, %1'inde Grade 2, %1,7'sinde Grade 3, %1,7'sinde Grade 4 kanama olduğu tespit edildi.

Tablo 4.3: ÇDDA prematürelere görülen komplikasyonların dağılımı

Prematüre komplikasyonu	n	(%)
RDS	82	(%70,7)
BDP	30	(%25,9)
NEK	8	(%6,9)
PDA	27	(%23,3)
Anemi	70	(%60,3)
Sepsis	63	(%54,3)
Pnömoni	23	(%19,8)
ROP		
Grade-1	28	(%24,2)
Grade-2	12	(%10,3)
Grade-3	3	(%2,6)
Yok	73	(%62,9)
İVK		
Grade-1	11	(%9,4)
Grade-2	1	(%1,3)
Grade-3	2	(%1,7)
Grade-4	2	(%1,7)
Yok	100	(%86,2)
Hiperbilirubinemi	86	(%74,1)

N=116, *Ki-kare testi

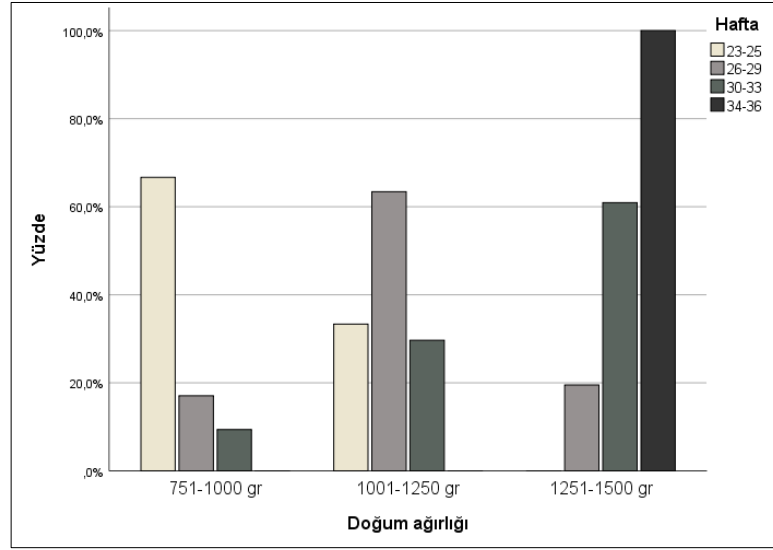
Doğum ağırlığının doğum haftasına göre dağılımı incelendiğinde 23-25. haftalarda doğan hastaların %66,7'sinin ağırlığının 751-1000 gr aralığında, %33,3'ünün ağırlığının 1001-1250 gr aralığında; 26-29. haftalarda doğan hastaların %17,1'sinin ağırlığının 751-1000 gr aralığında, %63,4'ünün ağırlığının 1001-1250 gr aralığında, %19,5'inin ağırlığının 1251-1500 gr aralığında; 30-33 haftalarda doğan hastaların %9,4'ünün ağırlığının 751-1000 gr aralığında, %29,7'sinin ağırlığının 1001-1250 gr aralığında, %60,9'unun ağırlığının 1251-1500 gr aralığında olduğu görüldü. 34-36 haftalar arasında doğan bebeklerin tamamının doğum ağırlığının 1251-1500 gr aralığında olduğu tespit edildi (Tablo 4.4). Hastaların doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.4: Hastaların doğum ağırlığının gebelik haftasına göre frekans ve yüzde dağılımı

Doğum ağırlığı	Doğum Haftası – n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
751-1000 gr	2 (%66,7)	7 (%17,1)	6 (%9,4)	0 (%0)	15 (%12,9)
1001-1250 gr	1 (%33,3)	26 (%63,4)	19 (%29,7)	0 (%0)	46 (%39,7)
1251-1500 gr	0 (%0)	8 (%19,5)	39 (%60,9)	8 (%100)	55 (%47,4)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116 (%100)

$p<0.001$; Fisher exact test istatistiği=31,879

Gebelik haftası arttıkça doğum ağırlığının arttığı görüldü (Şekil 4.1). 23-25 gebelik haftası grubunda doğum ağırlığı 1250 gramdan büyük olan hasta bulunmadı. 26-29 haftada doğanlar grubunda en fazla hasta 1001-1250 gr aralığındaydı, ancak gebelik haftası artınca bu gruba düşen hasta sayısı azaldı ve 34-36 haftalık hastalarda 1250 gr altında doğan bebek görülmedi.



Şekil 4.1: Hastaların doğum ağırlığının gebelik haftasına göre dağılımı

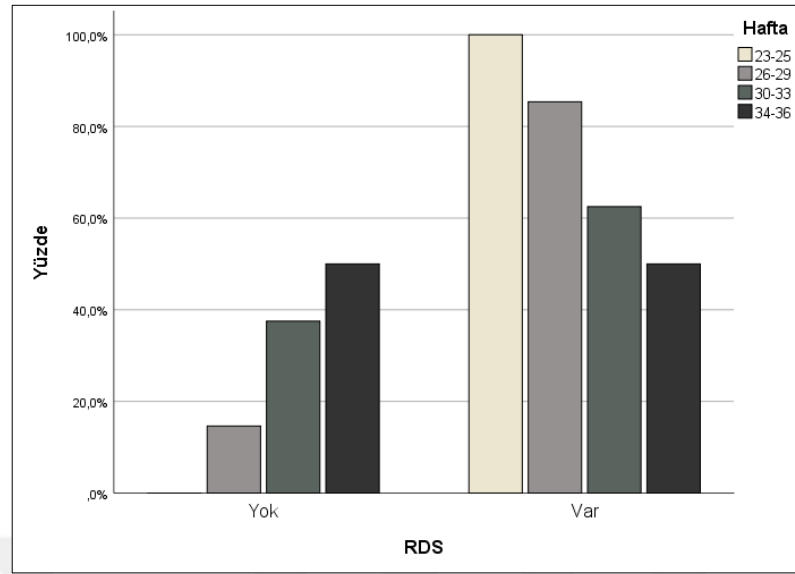
4.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Hastalarda RDS gelişme durumu gebelik haftasına göre incelendiğinde 23-25. haftalar arası doğan hastaların %100'ünde (3 hasta), 26-29. haftalar arası doğan hastaların %85,4'ünde (35 hasta), 30-33. haftalar arası doğan hastaların %62,5'inde (40 hasta) ve 34-36. haftalar arası doğan hastaların %50'sinde (4 hasta) RDS geliştiği görüldü. RDS tanısı ve gebelik haftası arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,002$) (Tablo 4.5). Şekil 4.2 incelendiğinde, gebelik haftasının 23-25 grubunda tüm hastalarda RDS olduğu, hastaların büyük bir kısmının 26-29 ve 30-33. hafta gruplarına ait olduğu, en büyük gebelik haftası grubunda hasta sayısının daha az ve RDS görülen ve görülmeyen hasta sayısının eşitlendiği görüldü. Gebelik haftası arttıkça RDS görülme riskinin azaldığı belirlendi (Şekil 4.2).

Tablo 4.5: Hastalarda RDS gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı

RDS	Doğum Haftası - n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
Yok	0 (%0)	6 (%14,6)	24 (%37,5)	4 (%50)	34 (%29,3)
Var	3 (%100)	35 (%85,4)	40 (%62,5)	4 (%50)	82 (%70,7)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116 (%100)

$p=0,02$; Fisher exact test istatistiği=8,96



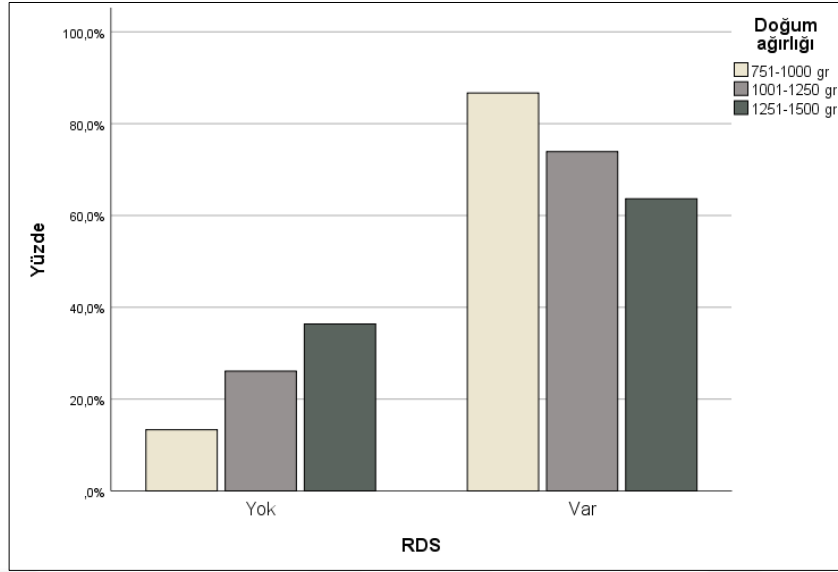
Şekil 4.2: RDS görülme sıklığının doğum haftasına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalardan doğum ağırlığı 751-1000 gr arasında olanların %86,7'sinde, 1001-1250 gr arasında olanların %73,9'unda, 1251-1500 gr arasında olanların da %63,6'sında RDS görüldü. RDS tanısı ile doğum tartısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastalarda RDS gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

RDS	Doğum ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	2 (%13,3)	12 (%26,1)	20 (%36,4)	34 (%29,3)
Var	13 (%86,7)	34 (%73,9)	35 (%63,6)	82 (%70,7)
Toplam	15 (%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

p =0,193; Fisher exact test istatistiği=3,209



Şekil 4.3: RDS görülme yüzdesinin doğum ağırlığına göre dağılımı

Hastalarda doğum haftası, anne yaşı, vücut ağırlığı artış hızı, 1. dk Apgar ve 5. dk Apgar skoru, entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, TPN süresi ve hastanede yatış sürelerinin RDS tanısı alan ve almayan hastalara göre karşılaştırılması Tablo 4.7’de verilmiştir. Buna göre, RDS tanısı almış bebeklerin doğum haftasının, RDS tanısı almamış bebeklerin doğum haftasından daha küçük olduğu görüldü ($p<0,001$). Ancak doğum ağırlığı bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,189$). Ayrıca, RDS tanısı almamış bebeklerin, tanı almış bebeklere kıyasla doğum ağırlığına daha erken ulaştığı tespit edildi ($p=0,002$). Vücut ağırlığı artış hızının da RDS’li hastalarda daha düşük olduğu görüldü ($p=0,049$). RDS tanısı almamış bebeklerin diğer bebeklere kıyasla Apgar-1 ve Apgar-5 skorları daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$). Entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi ve oksijen ihtiyacı duyulan gün sayısı RDS tanılı bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). TPN süresinin RDS tanısı almış hastalarda daha uzun olduğu görüldü ($p=0,008$). RDS tanılı bebeklerde hastanede yatış süresinin ortancası 45 (13-93) gün iken, RDS tanısı almayan bebeklerde ortalama yatış süresi 31 (11,65) gün idi. RDS’li bebeklerin hastanede daha uzun süre kaldığı görüldü ($p<0,001$).

Tablo 4.7: Hastaların klinik değerlerinin RDS tanısı almalarına göre karşılaştırılması

	RDS		
	Yok	Var	p-değeri*
Doğum haftası	31,5 (28-35)	30 (25-36)	<0,001
Doğum ağırlığı (gr)	1315 (885-1480)	1217 (800-1490)	0,189
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	21,2 (3,3-43,0)	18,7 (6,0-34,8)	0,049
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	7 (1-18)	10 (1-22)	0,002
Apgar-1	7 (3-8)	6 (0-8)	0,001
Apgar-5	8 (5-9)	7 (2-9)	<0,001
Anne yaşı	30 (18-48)	27 (16-40)	0,239
Entübasyon süresi (gün)	0 (0-3)	2 (0-31)	<0,001
Mekanik ventilasyon süresi	1 (0-25)	8,5 (0-44)	<0,001
O2 ihtiyacının bittiği gün	5 (0-55)	21 (2-81)	<0,001
TPN süresi (gün)	10 (4-43)	15 (0-58)	0,008
Yatış süresi (gün)	31 (11-63)	45 (13-93)	<0,001

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. *Mann-Whitney U Test

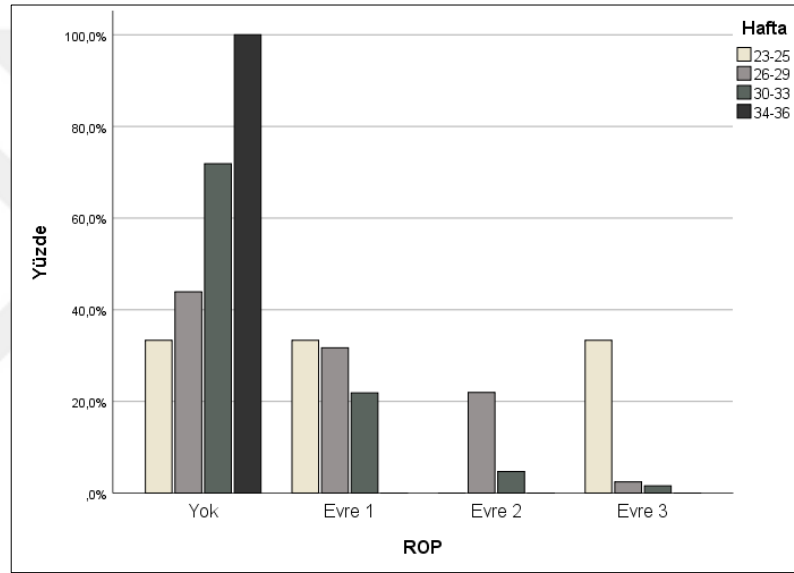
4.2. Prematüre retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi (ROP) evreleri gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde 23-25. haftalar arasında doğan hastaların %33,3'ünde Evre 1, %33,3'ünde Evre 3; 26-29. haftalar arasında doğan hastaların %43,9'unda ROP görülmezken, %31,7'sinde Evre 1, %22'sinde Evre 2, %2,4'ünde Evre 3; 30-33. haftalarda doğan hastaların %71,9'unda ROP görülmezken, %21,9'unda Evre 1, %4,6'sında Evre 2, %1,6'sında Evre 3 ROP görüldü. 34-34 haftalar arasında doğan hastalarda ROP'a rastlanmadı (Tablo 4.8). ROP ve gebelik haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,004$). Gebelik haftası arttıkça ROP riskinin azaldığını görüldü (Şekil 4.4).

Tablo 4.8: Hastalarda ROP gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı

ROP	Doğum Haftası - n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
<i>Yok</i>	1 (%33,3)	18 (%43,9)	46 (%71,9)	8 (%100)	73 (%62,9)
<i>Evre 1</i>	1 (%33,3)	13 (%31,7)	14 (%21,9)	0 (%)	28 (%24,1)
<i>Evre 2</i>	0 (%)	9 (%22,0)	3 (%4,6)	0 (%)	12 (%10,3)
<i>Evre 3</i>	1 (%33,3)	1 (%2,4)	1 (%1,6)	0 (%)	3 (%2,6)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116 (%100)

$p=0,004$; Fisher exact test istatistiği=20,925



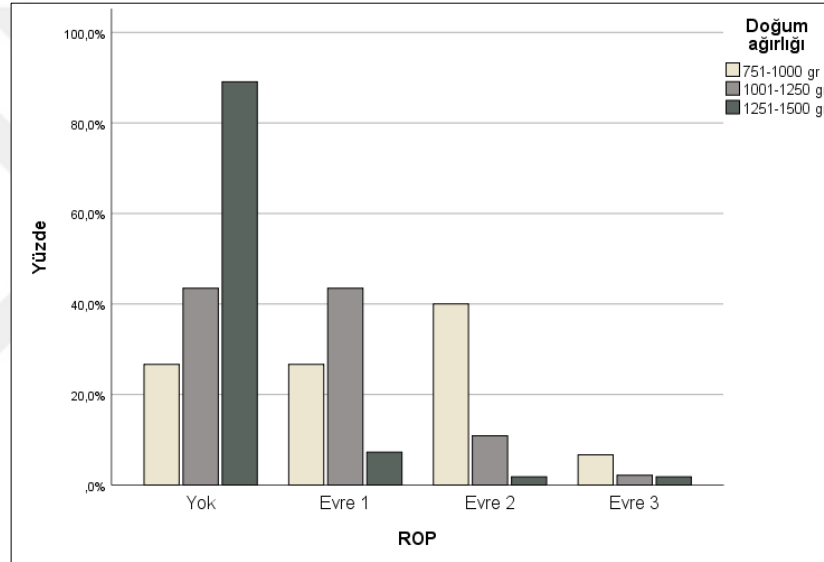
Şekil 4.4: ROP'un doğum haftasına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen bebeklerde ROP gelişimi ve doğum tartısı arasındaki ilişki incelendiğinde doğum ağırlığı 751-1000 gr olan bebeklerin %73,3'ünün, 1001-1250 gr olan bebeklerin %56,5'inin, 1251-1500 gr aralığında olan bebeklerin %10,9'unun ROP tanısı aldığı tespit edildi (Tablo 4.9). ROP ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bebeklerin doğum ağırlığı arttıkça ROP riskinin azaldığı görüldü (Şekil 4.5).

Tablo 4.9: Hastalarda ROP gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

ROP	Doğum Ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	4 (%26,7)	20 (%43,5)	49 (%89,1)	73 (%62,9)
Evre 1	4 (%26,7)	20 (%43,5)	4 (%7,3)	28 (%24,1)
Evre 2	6 (%40)	5 (%10,9)	1 (%1,8)	12 (%10,4)
Evre 3	1 (%6,6)	1 (%2,1)	1 (%1,8)	3 (%2,6)
Toplam	15 (%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

$p<0,001$; Fisher exact test istatistiği=40,686



Şekil 4.5: ROP'un doğum ağırlığına göre dağılımı

Hastaların doğum haftası, doğum tartısı, vücut ağırlığı artış hızı, doğum ağırlığına tekrar ulaştığı gün, Apgar skorları, anne yaşı, entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, anemi günü, TPN ve hastanede yatış süresinin ROP tanısına göre karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Hasta sayısı yeterli olmadığı için ROP evreleri bu testlere dahil edilmedi, hastalığın tüm evreleri “Var” kategorisi altında birleştirildi. ROP tanısı almayan bebeklerin ortalama doğum haftasının (31) ROP tanısı alanların doğum haftasından (29) büyük olduğu belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca, ROP ile doğum

ağırlığı arasında ters orantı olduğu görüldü ($p<0,001$). Entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi ve O₂ ihtiyacı süresi ROP'un görülmediği hastalarda daha düşüktü (sırasıyla $p=0,011$; $p=0,001$; $p=0,011$). Anemi görülme günü, doğum ağırlığına ulaşılan gün ve yatış süresinin de ROP tanısı almamış hastalarda daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,011$; $p=0,045$; $p=0,01$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Hastaların klinik değerlerinin ROP tanısına göre karşılaştırılması

	ROP		p-değeri*
	Yok	Var	
Doğum haftası	31 (25-36)	29 (25-33)	<0,001
Doğum ağırlığı (gr)	1330 (900-1490)	1160 (800-1490)	<0,001
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	19,3 (3,3-43)	19,3 (12,4-29,6)	0,685
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	8 (1-22)	10 (2-21)	0,045
Apgar-1	7 (2-8)	5 (0-8)	0,002
Apgar-5	8 (3-9)	7 (2-9)	0,004
Anne yaşı	28 (16-48)	28 (18-48)	0,938
Entübasyon süresi	0 (0-20)	2 (0-31)	0,002
Mekanik ventilasyon süresi	3 (0-33)	12 (0-44)	0,001
O2 ihtiyacının bittiği gün	11 (1-81)	27 (0-76)	0,003
Anemi günü	0 (0-44)	22 (0-61)	0,002
TPN süresi (gün)	12 (0-43)	17 (8-58)	<0,001
Yatış süresi (gün)	35 (11-93)	54 (30-86)	<0,001

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. *Mann-Whitney U Testi

ROP ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişki Tablo 4.11’de özetlendi. Buna göre, RDS görülen hastalarda ROP gelişmesi riski RDS görülmeyen hastalara göre 3,1 (1,3-7,3) kat daha fazla bulundu. BPD tanısı almış olan hastalarda ROP görülmesi olasılığı BPD tanısı almamış hastalara göre 1,8 (1,1-2,9) kat daha fazla idi. ROP ve İKK arasındaki istatistiksel ilişki de anlamlı bulundu ($p=0,001$) ve İKK gelişen hastalarda ROP görülmesi riskinin İKK gelişmeyen hastaların riskinden 2,4 (1,6-3,6) kat daha yüksek olduğu tespit edildi. Sepsis geçirmiş olmanın ROP tanısı alma riskini 1,7 (1,0-2,9) kat arttırdığı görüldü. Çalışmamızdaki verilere göre PDA, hiperbilirubinemi, pnömoni ile ROP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,365$; $p=0,958$; $p=0,477$).

Tablo 4.11: ROP ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Yok	ROP- n(%) Var	Toplam	p- değeri*	Risk Oranı (GA)**
RDS	44 (%53,7)	38 (%46,3)	82 (%100)	0,001	3,1 (1,3-7,3)
PDA	15 (%55,6)	12 (%44,4)	27 (%100)	0,365	1,2 (0,7-2,1)
BPD	13 (%43,3)	17 (%56,7)	30 (%100)	0,01	1,8 (1,1-2,9)
İKK	4 (%25)	12 (%75)	16 (%100)	0,001	2,4 (1,6-3,6)
Sepsis	34 (%54)	29 (%46)	63 (%100)	0,029	1,7 (1,0-2,9)
Hiperbilirubinemi	54 (%62,8)	32 (%37,2)	86 (%100)	0,958	1,01 (0,6-1,7)
Pnömoni	13 (%56,5)	10 (%43,5)	23 (%100)	0,477	1,2 (0,7-2,1)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

4.3. Patent Ductus Arteriosus (PDA)

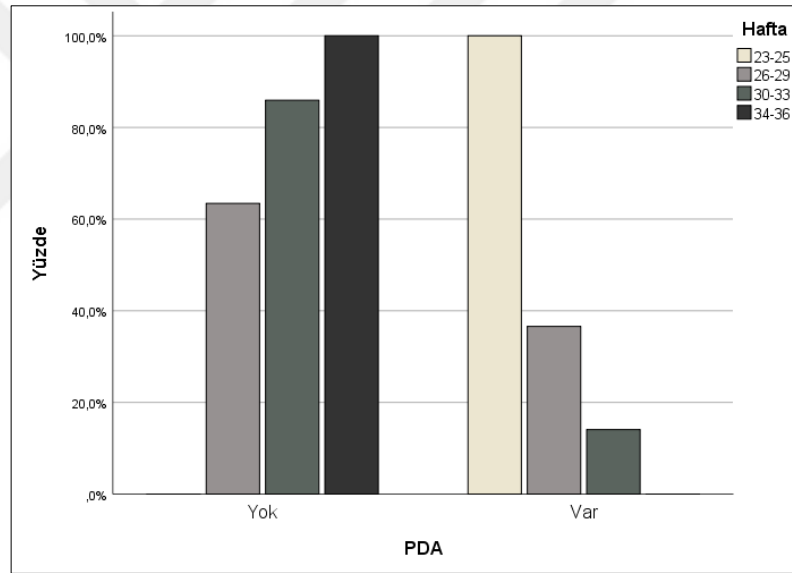
Çalışmaya dahil edilen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin gebelik haftası gruplarına göre PDA görülme dağılımı Tablo 4.12’de sunulmuştur. Buna göre, 23-25 haftalar arasında doğan bebeklerin tümünün ($n=3$), 26-29 haftalar arasında doğan bebeklerin 15’inin (%36,6), 30-33 haftalar arasında doğan bebeklerin 9’unun

(%14,1) PDA tanısı aldığı gözlemlendi. 34-36 haftalar arasında doğan bebeklerde PDA görülmedi. Gebelik haftası arttıkça PDA riski azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.6). PDA tanısı ve gebelik haftası arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.12: Hastalarda PDA gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı

PDA	Hafta - n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
Yok	0 (%0)	26 (%63,4)	55 (%85,9)	8 (%100)	89 (%76,7)
Var	3 (%100)	15 (%36,6)	9 (%14,1)	0 (%0)	27 (%23,3)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116 (%100)

$p<0,001$; Fisher exact test istatistiği=16,53



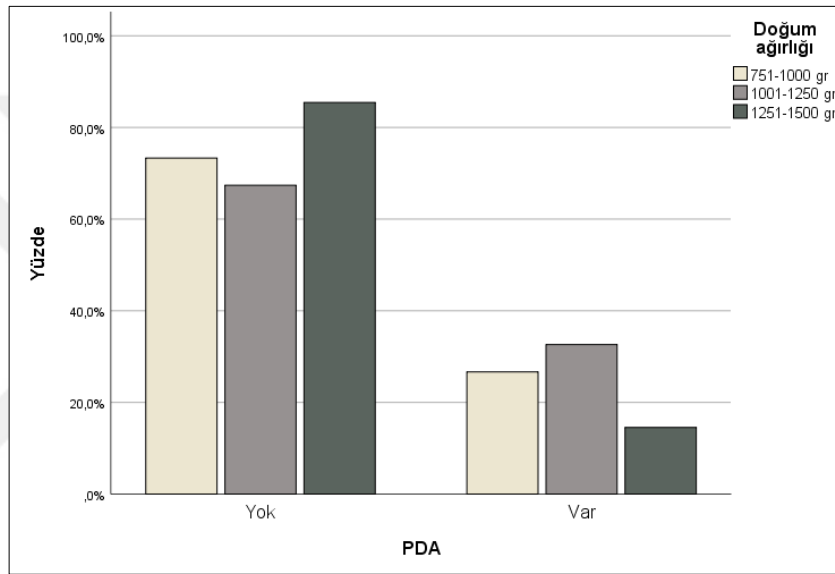
Şekil 4.6: PDA'nın doğum haftasına göre dağılımı

PDA tanılı hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde 751-1000 gr aralığındaki bebeklerin %26'sında, 1001-1250 gr aralığında doğan bebeklerin %32,6'sında, 1251-1500 gr aralığında doğan bebeklerin %14,5'inde PDA görüldüğü belirlendi. PDA tanısının doğum ağırlığı gruplarına göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği tespit edildi ($p=0,09$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Hastalarda PDA gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

PDA	Doğum ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	11 (%73,3)	31 (%67,4)	47 (%85,5)	89 (%76,7)
Var	4 (%26,7)	15 (%32,6)	8 (%14,5)	27 (%23,3)
Toplam	15 (%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

p=0,09; Fisher exact test istatistiği=4,78



Şekil 4.7: PDA'nın doğum ağırlığına göre dağılımı

Hastaların doğum haftası, tartısı, vücut ağırlığı artış hızı, anne yaşı, doğum ağırlığına ulaştığı gün, 1. ve 5.dk Apgar skorları, entübasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, anemi günü, TPN ve hastanede yatış sürelerinin ortalanca değerleri PDA tanısı alan ve almayan hastalara göre Tablo 4.14'te karşılaştırılmıştır. Buna göre, PDA tanısı alan bebeklerin ortalanca doğum haftası 28 (25-32) iken almayan bebeklerin 31 (26-36) haftaydı, aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). PDA tanılı bebeklerin ortalanca doğum ağırlığı (1180 gr), tanı almayan bebeklerden (1265 gr) daha düşüktü. PDA tanılı bebekler doğdukları ağırlığa 10 günde ulaşırken PDA tanısı almayan bebeklerin daha kısa sürede (8 gün) ulaştığı görüldü. PDA'lı bebeklerin vücut ağırlığı artış hızı ortancası 17,7 iken PDA tanısı almayan bebeklerin 19,6 bulundu. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel

olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,042$, $p=0,032$, $p=0,033$). PDA'lı bebekler ve PDA görülmeyen bebeklerin 1. ve 5.dk Apgar skorları, entübasyon süreleri, mekanik ventilasyon süreleri, oksijen desteğine gereksinim duydukları süre, eritrosit süspansiyonu alma tekrarı, TPN süresi ve hastanede yatış süresi istatistiksel olarak birbirinden farklıdır (bkz: Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Hastaların klinik değerlerinin PDA gelişimine göre karşılaştırılması

	PDA		p-değeri*
	Yok	Var	
Doğum haftası	31 (26-36)	28 (25-32)	<0,001
Doğum ağırlığı (gr)	1265 (810-1490)	1180 (800-1450)	0,042
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	19,6 (6-43)	17,7 (3,3-27)	0,032
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	8 (1-19)	10 (2-22)	0,033
Anne yaşı	28 (18-48)	27 (16-37)	0,251
Entübasyon süresi (gün)	0 (0-31)	2 (0-17)	0,001
Mekanik ventilasyon süresi	3 (0-44)	17 (3-42)	<0,001
O2 ihtiyacının bittiği gün	9 (0-81)	33 (2-76)	<0,001
Hiperbilirubinemi günü	1 (0-15)	1 (0-9)	0,923
Fototerapi süresi (gün)	1 (0-5)	1 (0-5)	0,554
Eritrosit süspansiyonu sayısı	0 (0-5)	2 (0-5)	<0,001
TPN süresi (gün)	12 (0-43)	20 (8-58)	<0,001
Yatış süresi (gün)	35 (11-93)	62 (31-86)	<0,001

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. *Mann-Whitney U Testi

PDA ve RDS arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Tablo 4.15'de özetlenmiştir. Buna göre, PDA ve RDS arasındaki ilişki anlamlı bulunurken

(p=0,001), RDS görülen hastalarda PDA gelişmesi riskinin RDS görülmeyen hastalarda PDA gelişmesi riskinden 10,7 (1,5-76,2) kat daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 4.15: PDA ve RDS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	PDA – n(%)			p-değeri*	Risk Oranı (GA)**
	Yok	Var	Toplam		
RDS	56 (%68,3)	26 (%31,7)	82 (%100)	0,001	10,7 (1,5-76,2)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

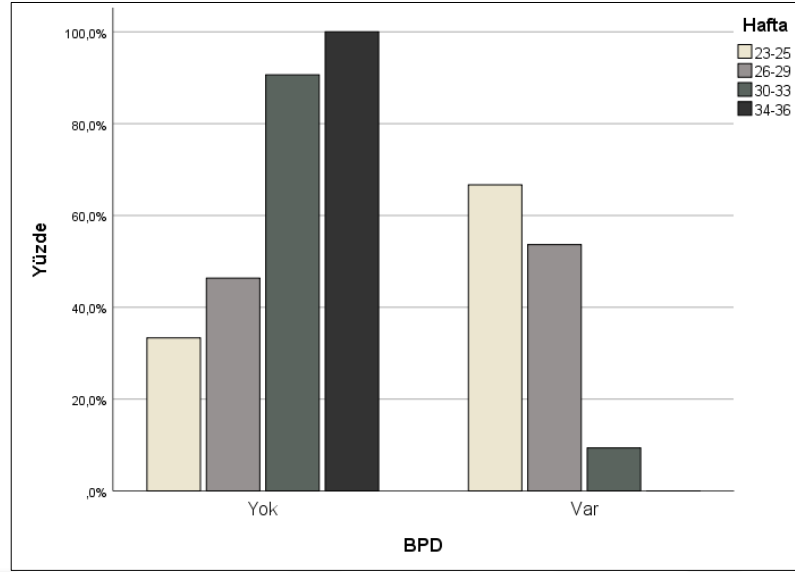
4.4. Bronkopulmoner displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi tanısının doğum haftasına göre dağılımı Tablo 4.16’da gösterilmiştir. Buna göre 23-25. haftalarda doğan bebeklerin %66,7’si, 26-29. haftalarda doğan bebeklerin %53,7’si, 30-33. haftalarda doğan bebeklerin %9,4’ü BPD tanısı aldı. 34-36 haftalar arasında doğan bebeklerde BPD görülmedi (Şekil 4.8). BPD ve gebelik haftası arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo 4.16: Hastalarda BPD gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı

BPD	Doğum Haftası - n (%)				Toplam
	23-25	26-29 hafta	30-33	34-36	
Yok	1 (%33,3)	19 (%46,3)	58 (%90,6)	8 (%100)	86 (%74,1)
Var	2 (%66,7)	22 (%53,7)	6 (%9,4)	0 (%)	30 (%25,9)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116 (%100)

p<0,001; Fisher exact test istatistiği= 29,903



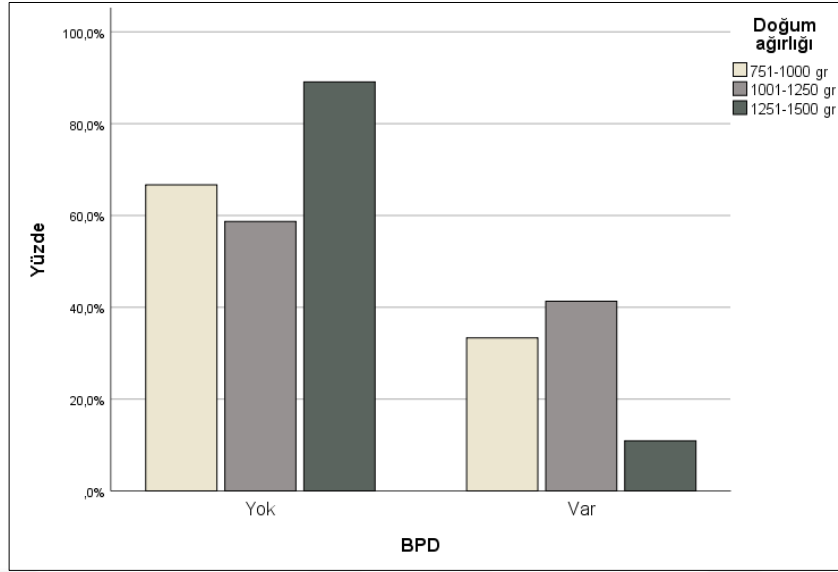
Şekil 4.8: BPD'nin doğum haftasına göre dağılımı

BPD gelişimi ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki Tablo 4.17'de gösterilmiştir. Buna göre, doğum ağırlığı 751-1000 gr arasında olan bebeklerin %33'ü, 1001-1250 gr arasında olan bebeklerin %41,3'ü, 1251-1500 gr arasında olan bebeklerin %10,9'u BPD tanısı almıştır. En yüksek doğum ağırlıklı grupta BPD oranının en az olduğu tespit edildi ve en düşük ağırlıklı grupta BPD görülme oranının doğum ağırlığı 1001-1250 gr arasında olan gruptan daha az olduğu görüldü (Şekil 4.9). BPD ve doğum tartısı arasındaki bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,001$).

Tablo 4.17: Hastalarda BPD gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

BPD	Doğum ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	10 (%66,7)	27 (%58,7)	49 (%89,1)	86 (%74,1)
Var	5 (%33,3)	19 (%41,3)	6 (%10,9)	30 (%25,9)
Toplam	15 (%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

$p=0,001$; Fisher exact test istatistiği=13,015



Şekil 4.9: BPD'nin doğum ağırlığına göre dağılımı

BPD tanısı alan ve almayan bebeklerin klinik değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması Tablo 4.18'da sunulmuştur. Buna göre, BPD tanısı almayan bebeklerin ortanca olarak 31 haftalık doğdukları görülürken, tanı alan bebeklerin 28 haftalık doğdukları görüldü ($p<0,001$). Ayrıca, BPD tanısı almayan bebeklerin doğum ağırlığının ortancasının (1315 gr) BPD'li bebeklere göre (1155 gr) daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Doğum ağırlığına BPD tanısı almayan bebeklerin daha erken ulaştığı görüldü ($p=0,007$). BPD tanılı bebeklerin 1. ve 5. dk Apgar skorları daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,001$; $p=0,015$). Ancak anne yaşı BPD tanı grupları arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p=0,189$). Ayrıca, BPD görülen bebeklerde entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi ve oksijen desteğine ihtiyaç duyulan gün sayısı daha fazla idi ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). BPD tanısı almayan bebeklerde aneminin ilk olarak görüldüğü gün ortancası 12 (0-61) gün iken, BPD'li bebeklerde 20 (0-44) gündü. Eritrosit süspansiyonu tekrarı BPD tanılı bebeklerde ortancası 2 (0-31) iken, tanı almayan bebeklerde 0 (0-5) idi. Bu değişkenler için iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$). TPN süresi ve hastanede yatış süresi de BPD tanısı alan bebeklerde daha yüksekti. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (bkz: Tablo 4.18).

Tablo 4. 18: Hastaların klinik değerlerinin BPD gelişimine göre karşılaştırılması

	BPD		p-değeri*
	Yok	Var	
Doğum haftası	31 (25-36)	28 (25-33)	<0,001
Doğum ağırlığı (gr)	1315 (800-1490)	1155 (880-1490)	<0,001
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	19,6 (6-43)	18,3 (3,3-27,8)	0,135
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	8 (1-19)	10 (5-22)	0,001
Apgar-1	7 (0-8)	5 (1-8)	0,001
Apgar-5	8 (2-9)	7 (3-9)	0,003
Anne yaşı	28 (17-48)	24 (16-40)	0,189
Entübasyon süresi (gün)	0 (0-31)	6 (0-20)	<0,001
Mekanik ventilasyon süresi	3 (0-44)	24 (3-42)	<0,001
O2 ihtiyacının bittiği gün	9 (0-73)	48 (2-81)	<0,001
Anemi günü	12 (0-61)	20 (0-44)	0,002
Eritrosit süspansiyonu sayısı	0 (0-5)	2 (0-5)	<0,001
TPN süresi (gün)	12 (0-43)	19 (6-58)	<0,001
Yatış süresi (gün)	35 (11-79)	64 (34-93)	<0,001

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. *Mann-Whitney U Testi

BPD ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin analizi Tablo 4.19'da verilmiştir. Buna göre, RDS ile BPD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin bulunduğu ($p=0,002$), RDS görülen hastalarda BPD riskinin RDS görülmeyen hastalara göre 5,8 (1,4-23) kat daha fazla olduğu bulundu. PDA görülen hastalarda BPD riski görülmeyen hastalara göre 2,5 (1,4-4,5) kat daha fazla bulundu. BPD riskinin sepsis görülen hastalarda 3,3 (1,5-7,6) kat fazla olduğu tespit edildi.

Tablo 4.19: BPD ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	BPD – n(%)			p- değeri*	Risk Oranı (GA)**
	Yok	Var	Toplam		
RDS	54 (%65,9)	28 (%34,1)	82 (%100)	0,002	5,8 (1,4-23)
PDA	14 (%51,9)	13 (%47,1)	27 (%100)	0,03	2,5 (1,4-4,5)
Sepsis	39 (%61,9)	24 (%38,1)	63 (%100)	0,001	3,3 (1,5-7,6)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

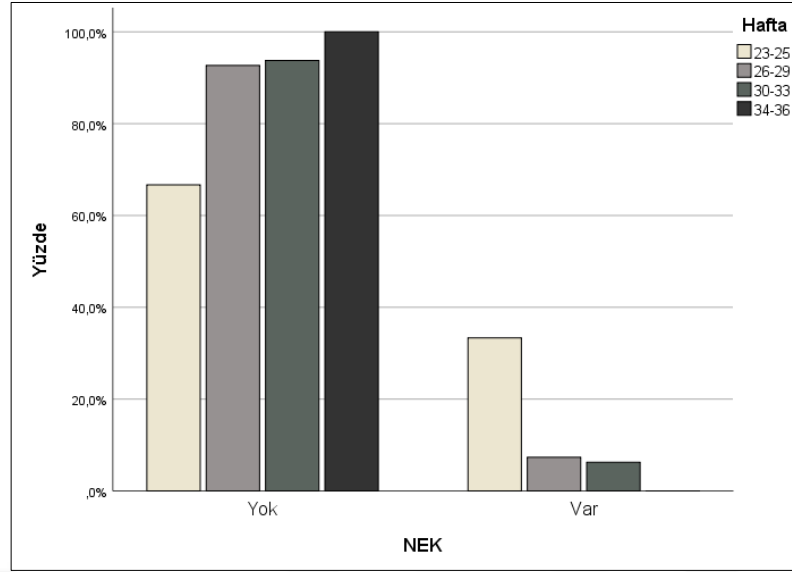
4.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Çalışmaya alınan hastaların NEK gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı incelendiğinde 23-25 haftalar arasında doğan bebeklerin %33'ünde, 26-29 haftalar arasında doğan bebeklerin %7,3'ünde, 30-33 haftalar arasında doğan bebeklerin %6,32'ünde NEK saptandı (Tablo 4.20). 34-36 haftalar arası doğan bebeklerde NEK tanısı alan yoktu. Hastalarda NEK gelişme durumu ile gebelik haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p=0,329).

Tablo 4.20: Hastalarda NEK gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı

NEK	Doğum Haftası - n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
Yok	2 (%66,7)	38 (%92,7)	60 (%93,8)	8 (%100)	108 (%93,1)
Var	1 (%33,3)	3 (%7,3)	4 (%6,2)	0 (%0)	8 (%6,9)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (100)	8 (%100)	116 (%100)

p=0,329; Fisher exact test istatistiği=3,311



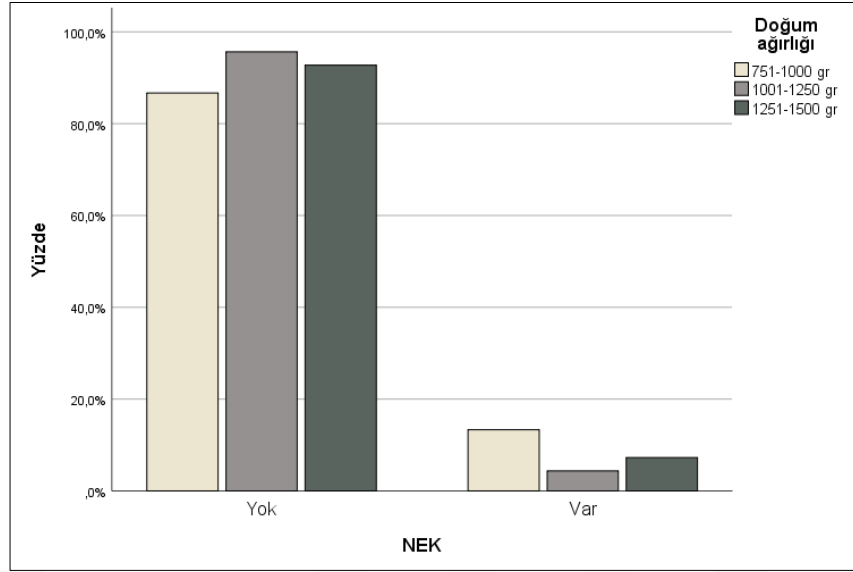
Şekil 4.10: NEK'in doğum haftası gruplarına göre dağılımı

NEK tanısının hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde 751-1000 gr arasında doğmuş bebeklerin %13,3'ünde, 1001-1250 gr arasında doğmuş bebeklerin %4'ünde, 1251-1500 gr arasında doğmuş bebeklerin %7,3'ünde NEK geliştiği görüldü (Tablo 4.21), ancak doğum ağırlığı ve NEK arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,455$).

Tablo 4.21: Hastalarda NEK gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

NEK	Doğum ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	13 (86,7)	44 (95,7)	51 (92,7)	108 (93,1)
Var	2 (13,3)	2 (4,3)	4 (7,3)	8 (6,9)
Toplam	15 (100)	46 (100)	55 (100)	116 (100)

$p=0,455$; Fisher exact test istatistiği=1,708



Şekil 4.11: Hastalarda NEK gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı artış hızı, anne yaşı, doğum ağırlığına ulaştığı gün, 1 ve 5. dk Apgar skorları, entübasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, anemi günü, TPN ve hastanede yatış süreleri NEK tanısı alan ve almayan hastalara göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (bkz: Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Hastaların klinik değerlerinin NEK gelişimine göre karşılaştırılması

	NEK		p-değeri*
	Yok	Var	
Doğum haftası	30 (25-36)	29,5 (25-32)	0,446
Doğum ağırlığı (gr)	1232,5 (800-1490)	1187 (970-1450)	0,496
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	19,7 (3,3-43,0)	17,3 (15,9-20,0)	0,054
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	9 (1-22)	9 (2-19)	0,755
Apgar-1	6 (0-8)	5 (4-8)	0,640
Apgar-5	7 (2-9)	7 (5-8)	0,404
Anne yaşı	28 (16-48)	29 (21-40)	0,727
Entübasyon süresi	1 (0-31)	1 (0-9)	0,879
Mekanik ventilasyon süresi	4 (0-44)	7,5 (1-27)	0,392
O2 ihtiyacının bittiği gün	13 (0-81)	15 (2-73)	0,952
Anemi günü	8 (0-61)	14 (0-38)	0,677
Eritrosit süspansiyonu sayısı	0 (0-5)	0 (0-3)	0,464
TPN süresi	13 (0-58)	20 (8-42)	0,075
Yatış süresi	38 (11-93)	46 (23-77)	0,374

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. *Mann-Whitney U Testi

NEK ve diğer prematüre morbiditelerinin arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlılığı risk oranının %95 güven aralığı ile değerlendirildiğinde hiçbir morbiditenin NEK ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamadı (bkz: Tablo 4.23).

Tablo 4.23: NEK ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	NEK– n(%)			p- değeri*	Risk Oranı (GA)**
	Yok	Var	Toplam		
RDS	76 (%92,7)	6 (%7,3)	82 (%100)	0,781	1,2 (2,6-5,8)
PDA	23 (%85,2)	4 (%14,8)	27 (%100)	0,064	3,2 (0,8-12,3)
BPD	29 (%96,7)	1 (%3,3)	30 (%100)	0,371	0,4 (0,05-3,1)
Sepsis	56 (%88,9)	7 (%11,1)	63 (%100)	0,051	5,8 (0,7-46,3)
Anemi	64 (%91,4)	6 (%8,6)	70 (%100)	0,38	1,9 (0,4-9,3)
Pnömoni	21 (%91,3)	2 (%8,7)	23 (%100)	0,704	1,3 (0,3-6,2)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

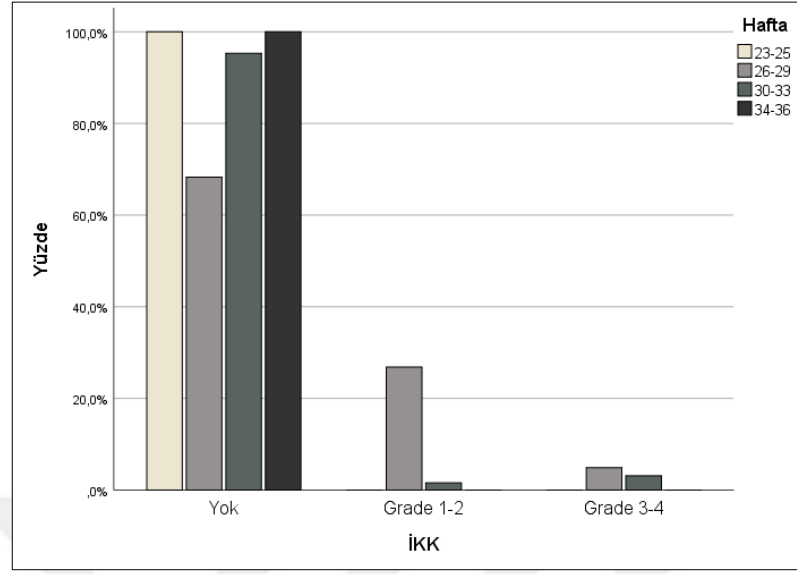
4.6. İntrakraniyal Kanama (İKK)

Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA bebeklerin İKK gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı Tablo 4.24'te verilmiştir. Buna göre, İKK'nın 34-36. haftalarda doğmuş bebeklerde görülmediği tespit edildi. 23-25. haftalarda doğmuş bebeklerde 1 hastada grade 3-4 kanama olduğu görüldü. 26-29. haftalarda doğmuş bebeklerde en fazla grade 1-2 kanama (%26,8) olduğu görüldü. 30-33 haftalarda doğmuş bebeklerin %1,6'sında grade 1-2, %3,1'inde grade 3-4 kanama görüldü. Doğum haftası arttıkça İKK riskinin azaldığı tespit edildi (p=0,002).

Tablo 4.24: Hastalarda İKK gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı

İKK	Doğum Haftası - n (%)				
	23-25	26-29	30-33	34-36	Toplam
Yok	2 (%66,7)	28 (%68,3)	61 (%95,3)	8 (%100)	99 (%85,3)
Grade 1-2	0 (%0)	11 (%26,8)	1 (%1,6)	0 (%0)	12 (%10,3)
Grade 3-4	1 (%33,3)	2 (%4,9)	2 (%3,1)	0 (%0)	5 (%4,3)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116 (%100)

p=0,002; Fisher exact test istatistiği=17,979



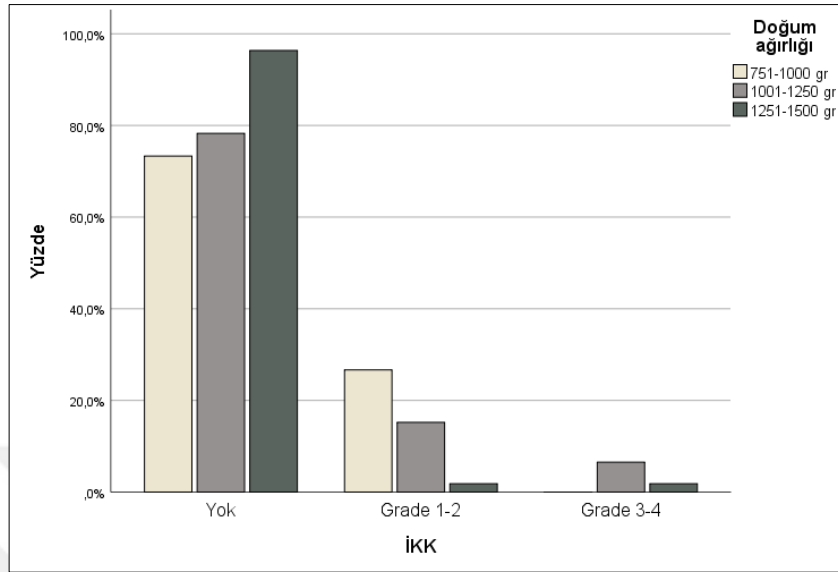
Şekil 4.12: İKK'nın doğum haftasına göre dağılımı

İKK'nın doğum ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde 751-1000 gr ağırlığındaki bebeklerin %66,7'sinde İKK görülmezken, %26,7 oranında grade 1-2 kanama, %6,7'sinde grade 3-4 kanama; 1001-1250 gr ağırlığındaki bebeklerin %78,3'ünde İKK görülmezken %15,2'sinde grade 1-2, %6,5'inde grade 3-4 kanama; 1251-1500 gr ağırlığındaki bebeklerin %96,4'ünde İKK görülmezken %1,8'inde grade 1-2 ve %1,8'inde grade 3-4 kanama görüldü (Tablo 4.25). İKK ve doğum ağırlığı arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulundu ($p=0,007$). Doğum ağırlığının en yüksek olduğu grupta İKK görülme yüzdesi en yüksekti, bu sonuç doğum ağırlığı arttıkça İKK görülme oranının azaldığını gösterdi (Şekil 4.13).

Tablo 4.25: Hastalarda İKK gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

İKK	Doğum ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	10 (%66,7)	36 (%78,3)	53 (%96,4)	99 (%5,3)
Grade 1-2	4 (%26,7)	7 (%15,2)	1 (%1,8)	12 (%10,3)
Grade 3-4	1 (%6,7)	3 (%6,5)	1 (%1,8)	5 (%4,3)
Toplam	15 (%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

$p=0,007$; Fisher exact test istatistiği=11,991



Şekil 4.13: İKK'nın doğum ağırlığına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik değerlerinin İKK seviyelerine göre karşılaştırılması Tablo 4.26'da incelenmiştir. İstatistiksel testlerin yapılabilmesi için İKK gruplarında yeterli sayıda gözlem bulunması gerektiğinden, İKK kategorileri Grade 1-2 ve Grade 3-4 şeklinde gruplandırıldı. Doğum haftası ve doğum ağırlığında İKK grup farklılıklarının anlamlı olduğu görüldü ($p=0,001$; $p=0,013$). Ayrıca, 1. ve 5. dk Apgar skorları İKK olmayan grup ile Grade 1-2 İKK grubu arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ($p=0,001$; $p=0,002$). Entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi ve oksijen ihtiyacının bittiği gün İKK görülmeyen hastalarda ortanca olarak en düşüktü, “yok” ve “grade 1-2” grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$; $p<0,001$; $p=0,01$). Eritrosit süspansiyonu tekrarı, TPN süresi ve hastanede yatış süresi değişkenlerinde İKK seviyelerinden “yok” ve “grade 1-2” arasındaki farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (bkz: Tablo 4.26). İKK seviyeleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında tüm değişkenler için grade 3-4 grubu istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Tablo 4.26: Hastaların klinik değerlerinin İKK seviyelerine göre karşılaştırılması

	İKK			p-değeri*
	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4	
Doğum haftası	30,5 (25-36)	28 (26-30)	28,5 (26-31)	0,001
Doğum ağırlığı	1267 (810-1490)	1127 (800-1275)	1212 (1130-1481)	0,013
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	19,4 (3,3-43,0)	19,1 (16,1-29,6)	17,2 (15,5-19,6)	0,469
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	9 (1-22)	10 (3-17)	13 (10-15)	0,09
Apgar-1	6 (0-8)	5 (1-7)	6 (4-8)	0,001
Apgar-5	7 (2-9)	5 (3-8)	8 (6-9)	0,002
Anne yaşı	28 (16-48)	33 (20-37)	25 (23-28)	0,114
Entübasyon süresi (gün)	0 (0-17)	8 (0-31)	4 (2-13)	0,001
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	3 (0-44)	25 (3-42)	16,5 (5-27)	<0,001
O2 ihtiyacının bittiği gün	11 (0-73)	45 (7-81)	29 (8-48)	<0,001
Hiperbilirubinemi günü	2 (0-15)	1 (0-7)	1 (0-3)	0,468
Fototerapi süresi	1 (0-5)	1 (0-4)	2 (0-2)	0,994
Anemi günü	11 (0-44)	8 (0-61)	18 (0-27)	0,868
Eritrosit süspansiyonu sayısı	0 (0-5)	2 (0-5)	0 (0-1)	<0,001
TPN süresi (gün)	12 (0-58)	23 (10-58)	13 (9-17)	0,01
Yatış süresi (gün)	37 (11-86)	72 (38-93)	47 (35-61)	<0,001

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. * Kruskal-Wallis testi

İKK ve sepsis arasındaki ilişki Tablo 4.27’de analiz edilmiştir. Buna göre, İKK riskinin sepsis görülen hastalarda 3,6 (1,1-12,1) kat fazla olduğu tespit edildi.

Tablo 4.27: İKK ve sepsis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	İKK– n(%)			p- değeri*	Risk Oranı (GA)**
	Yok	Var	Toplam		
Sepsis	50 (%79,4)	13 (%20,6)	63 (%100)	0,02	3,6 (1,1-12,1)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

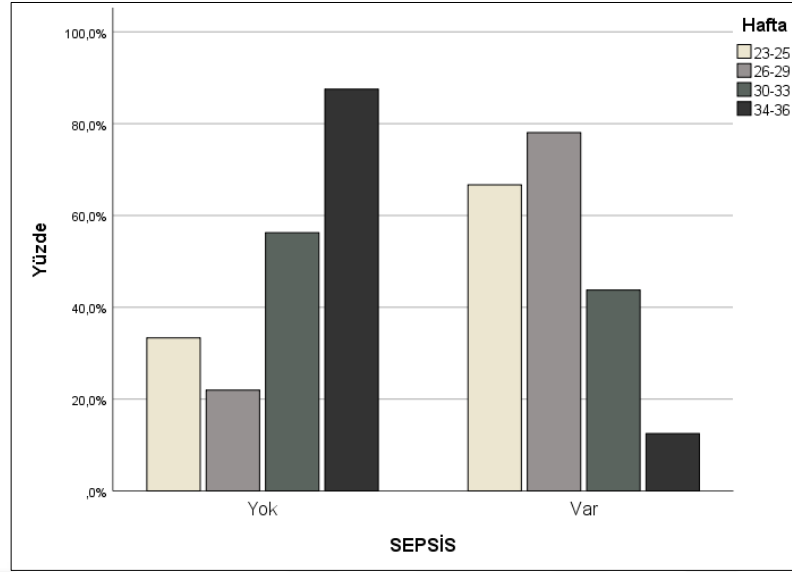
4.7. Sepsis

Çalışmaya dahil edilen hastalarda sepsis gelişiminin gebelik haftasına göre gruplandırılması Tablo 4.28’de verilmiştir. 23-25. haftalar arasında doğan bebeklerin %66,7’sinde, 26-29. haftalar arasında doğan bebeklerin %78’inde, 30-33. haftalar arası doğan bebeklerin %43’ünde, 34-36. haftalar arası doğan bebeklerin %12,5’inde sepsis geliştiği görüldü. En fazla sepsis vakası 26-29. haftalarda doğan bebeklerde görüldü, doğum haftası daha büyük olan bebeklerde vaka oranı giderek düştüğü tespit edildi (Şekil 4.14). Sepsis ve gebelik haftası arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.28: Hastalarda sepsis gelişiminin doğum haftasına göre dağılımı

Sepsis	Doğum Haftası - n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
Yok	1 (%33,3)	9 (%22)	36 (%56,3)	7 (%87,5)	53 (%45,7)
Var	2 (%66,7)	32 (%78)	28 (%43,8)	1 (%12,5)	63 (%54,3)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100,0)	116 (%100)

$p<0,001$; Fisher exact test istatistiği= 18,293



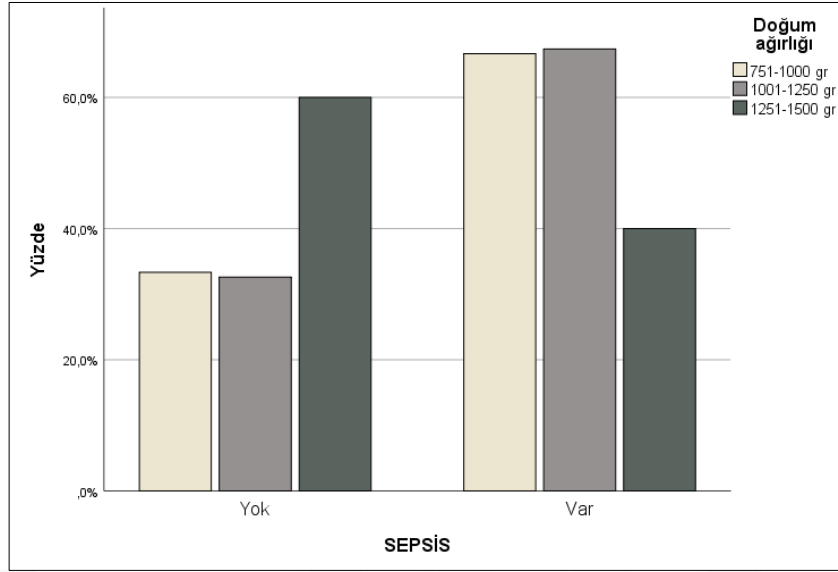
Şekil 4.14: Sepsisin doğum haftasına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalarda sepsis görülmesi ile doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 4.29). 1250 gr üzeri hastalarda sepsis riskinin azaldığı görüldü. 751-1001 gr aralığında doğan bebeklerde %66,7, 1001-1250 gr aralığında doğan bebeklerde %67,4, 1251-1500 gr aralığında doğan bebeklerde ise %40 oranında sepsis görüldü. Doğum ağırlığı arttıkça sepsis tanısı alan bebek sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi ($p=0,013$) (Şekil 4.15).

Tablo 4.29: Hastalarda sepsis gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

Sepsis	Doğum ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	5 (%33,3)	15 (%32,6)	33 (%60)	53 (%45,7)
Var	10 (%66,7)	31 (%67,4)	22 (%40)	63 (%54,3)
Toplam	15 (%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

$p=0,013$; Ki-kare test istatistiği=8,634



Şekil 4.15: Sepsisin doğum ağırlığına göre dağılımı

Hastaların klinik değerlerinin sepsis tanısına göre karşılaştırılması Tablo 4.30'da sunulmuştur. Buna göre sepsis gelişen bebeklerin ortalama olarak 29 (25-36) haftalık doğdukları, sepsis gelişmeyen hastaların ortalama olarak 31 (25-31) haftalık doğdukları ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,001$). Sepsis görülen gruptaki bebeklerde doğum vücut ağırlığının ortancasının (1185 gr) sepsis görülmeyen gruptaki bebeklerin ağırlığından (1330 gr) daha düşük olduğu görüldü ($p=0,005$). Ayrıca sepsis gelişmeyen bebeklerde vücut ağırlığı artış hızı ortalama olarak 20 (6-43) gr/gün iken sepsis gelişen bebeklerde bu değer 18 (3-34) gr/gün'dü, ve aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Sepsis tanısı almayan bebeklerde 1. ve 5. dk Apgar skorlarının daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Sepsis tanısı konan bebeklerin entübe kaldıkları sürenin (2 gün) sepsis tanısı almayan bebeklerin entübasyon süresinden (0 gün) ortalama olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,009$). Mekanik ventilasyon süresi sepsis görülen hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$). Oksijen desteğine sepsis görülen hastalarda (22 gün) görülmeyen hastalara (17 gün) kıyasla daha uzun süre ihtiyaç duyuldu ($p<0,001$). Anemi günü, eritrosit süspansiyonu verilme sayısı, TPN süresi ve hastanede yatış süresi de sepsis hastalarında daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Tablo 4.30: Hastaların klinik değerlerinin sepsis gelişimine göre karşılaştırılması

	Sepsis		p-değeri*
	Yok	Var	
Doğum haftası	31 (25-31)	29 (25-36)	0,001
Doğum ağırlığı (gr)	1330 (810-1485)	1185 (800-1490)	0,005
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	20 (6-43)	18 (3-34)	0,010
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	8 (1-18)	10 (2-22)	0,036
Apgar-1	7 (1-8)	5 (0-8)	<0,001
Apgar-5	8 (3-9)	7 (2-9)	<0,001
Anne yaşı	28 (17-48)	27 (16-48)	0,655
Entübasyon süresi (gün)	0 (0-15)	2 (0-31)	0,009
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	3 (0-35)	11 (0-44)	<0,001
O2 ihtiyacının bittiği gün	7 (0-57)	22 (2-81)	<0,001
Anemi günü	8 (0-44)	18 (0-61)	<0,001
Eritrosit süspansiyonu sayısı	0 (0-3)	1 (0-5)	<0,001
TPN süresi (gün)	10 (0-30)	16 (6-58)	<0,001
Yatış süresi (gün)	33 (11-69)	50 (23-93)	<0,001

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. * Mann-Whitney U Testi

Sepsis ve diğer prematürite komplikasyonları arasındaki ilişki Tablo 4.31’de değerlendirilmiştir. Buna göre, sepsis riski PDA görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre 1,7 (1,3-2,3) kat fazla idi. BPD görülen hastalarda sepsis riski BPD görülmeyen hastalara göre 1,7 (1,3-2,3) kat fazla bulundu. NEK görülen hastalarda sepsis riskinin NEK görülmeyen hastalara göre 1,7 (1,2-2,3) fazla olduğu görüldü. BPD riskinin İKK görülen hastalarda 1,6 (1,2-2,2) kat fazla olduğu bulundu. Anemi görülen hastalarda BPD riskinin anemi görülmeyen hastalara kıyasla 3,1 (1,8-5,2) kat

fazla olduğu tespit edildi. Sepsis ile RDS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,067$; $p=0,329$).

Tablo 4.31: Sepsis ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Sepsis- n(%)			p-değeri*	Risk Oranı (GA)**
	Yok	Var	Toplam		
RDS	33 (%40,2)	49 (%59,8)	82 (%100)	0,067	1,4 (0,9-2,2)
PDA	5 (%18,5)	22 (%81,5)	27 (%100)	0,001	1,7 (1,3-2,3)
BPD	6 (%20)	24 (%80)	30 (%100)	0,001	1,7 (1,3-2,3)
NEK	1 (%12,5)	7 (%87,5)	8 (%100)	0,05	1,7 (1,2-2,3)
İKK	3 (%18,8)	13 (%81,3)	16 (%100)	0,02	1,6 (1,2-2,2)
Anemi	18 (%25,7)	52 (%74,3)	70 (%100)	<0,001	3,1 (1,8-5,2)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

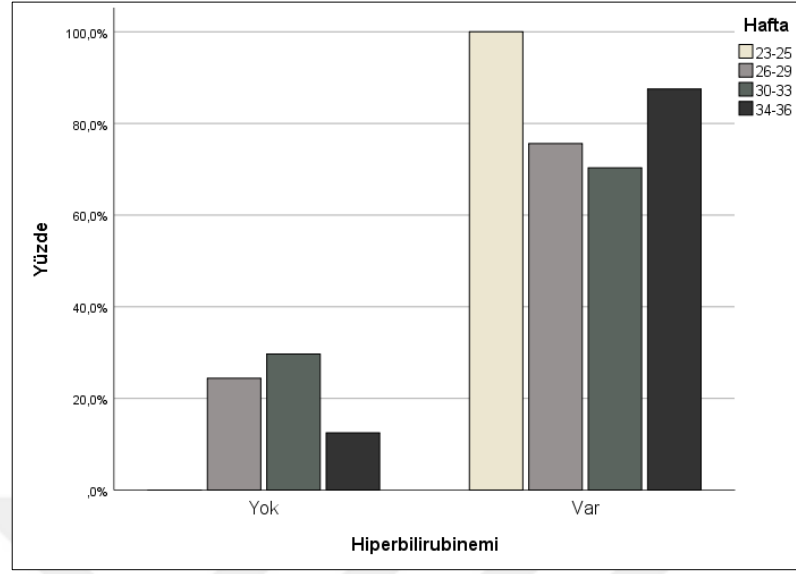
4.8. Hiperbilirubinemi

Hastalarda hiperbilirubinemi gelişimi ve gebelik haftası incelendiğinde 23-25 haftalar arası doğan bebeklerin tümünde, 26-29 haftalar arasında doğan bebeklerin %75,6'sında, 30-33 haftalar arasında doğan bebeklerin %70,3'ünde, 34-36 haftalar arasında doğan bebeklerin %87,5'inde hiperbilirubinemi görüldüğü tespit edildi. Ancak gebelik haftası ve hiperbilirubinemi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p=0,644$) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32: Hastalarda hiperbilirubineminin doğum haftasına göre dağılımı

Hiperbilirubinemi	Doğum Haftası - n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
Yok	0 (%0)	10 (%24,4)	19 (%29,7)	1 (%12,5)	30 (%25,9)
Var	3 (%100)	31 (%75,6)	45 (%70,3)	7 (%87,5)	86 (%74,1)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116 (%100)

$p=0,644$; Fisher exact test istatistiği= 1,569



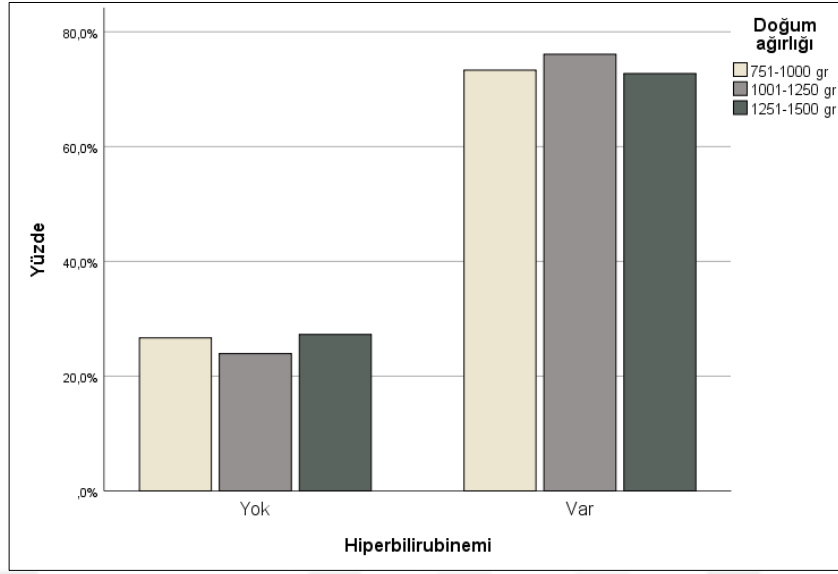
Şekil 4.16: Hiperbilirubineminin doğum haftasına göre dağılımı

Hiperbilirubineminin doğum ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde 751-1000 gr arasında doğan bebeklerin %73,3'ünde, 1001-1250 gr arasında doğan bebeklerin %76,1'inde, 1251-1500 gr arasında doğan bebeklerin de %72,7'sinde hiperbilirubinemi geliştiği görüldü (Tablo 4.33). Ancak, hiperbilirubinemi ile doğum ağırlığı arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,956$).

Tablo 4.33: Hastalarda hiperbilirubinemi gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

Hiperbilirubinemi	Doğum Ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	4 (%26,7)	11 (%23,9)	15 (%27,3)	30 (%25,9)
Var	11 (%73,3)	35 (%76,1)	40 (%72,7)	86 (%74,1)
Toplam	15(%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

$p=0,956$; Fisher exact test istatistiği=0,223



Şekil 4.17: Hiperbilirubineminin doğum ağırlığına göre dağılımı

Hastanemizde doğup takip edilen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğum haftası, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı artış hızı, anne yaşı, doğum ağırlığına ulaştığı gün, 1 ve 5. dk Apgar skorları, entübasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, anemi günü, TPN ve hastanede yatış süresi değişkenlerinin hiperbilirubinemi gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.34’te verilmiştir. Buna göre, doğum ağırlığına ulaştıkları günün ortancası hiperbilirubinemi tanısı konan bebeklerde (10 gün) tanı almayan bebeklere (7 gün) kıyasla daha fazla olduğu görüldü ($p=0,007$).

Tablo 4.34: Hastaların klinik değerlerinin hiperbilirubinemi gelişimine göre karşılaştırılması

	Hiperbilirubinemi		p-değeri*
	Yok	Var	
Doğum haftası	30 (26-34)	30 (25-36)	0,687
Doğum ağırlığı (gr)	1267 (800-1490)	1225 (810-1490)	0,621
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	19,4 (6,5-29,5)	19 (3,3-43)	0,942
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	7 (1-22)	10 (1-21)	0,007
Apgar-1	6 (1-8)	6 (0-8)	0,664
Apgar-5	7 (3-9)	7 (2-9)	0,447
Anne yaşı	29 (20-48)	27 (16-40)	0,656
Entübasyon süresi (gün)	0 (0-15)	1 (0-31)	0,719
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	4 (0-42)	4 (0-44)	0,937
O2 ihtiyacının bittiği gün	13 (2-76)	12 (0-81)	<0,001
Anemi günü	2 (0-61)	11 (0-44)	0,517
Eritrosit süspansiyonu sayısı	0 (0-3)	0 (0-5)	0,096
TPN süresi (gün)	12 (4-58)	14 (0-58)	0,982
Yatış süresi (gün)	38 (11-84)	40 (13-93)	0,574

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. * Mann-Whitney U Testi

Hiperbilirubinemi ve diğer prematüre komplikasyonları arasındaki ilişki Tablo 4.35'te değerlendirilmiştir. Çalışmamızda dikkate aldığımız veriye göre hiperbilirubinemi ile hiç bir komplikasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (bkz: Tablo 4.35).

Tablo 4.35: Hiperbilirubinemi ve diğer prematüre morbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Hiperbilirubinemi – n(%)			p-değeri*	Risk Oranı (GA)**
	Yok	Var	Toplam		
RDS	21 (%26,5)	61 (%74,4)	82 (%100)	0,923	1,01 (0,8-1,2)
PDA	7 (%25,9)	20 (%74,1)	27 (%100)	0,993	0,99 (0,7-1,2)
BPD	8 (%26,7)	22 (%73,3)	30 (%100)	0,907	0,9 (0,7-1,2)
NEK	2 (%25)	6 (%75)	8 (%100)	0,954	1,01 (0,6-1,5)
İKK	6 (%37,5)	10 (%62,5)	16 (%100)	0,252	0,8 (0,5-1,2)
Sepsis	14 (%22,2)	49 (%77,8)	63 (%100)	0,329	1,1 (0,9-1,4)
Anemi	15 (%21,4)	55 (%78,6)	70 (%100)	0,179	1,1 (0,9-1,4)
Pnömoni	5 (%21,7)	18 (%78,3)	23 (%100)	0,614	1,07 (0,8-1,3)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

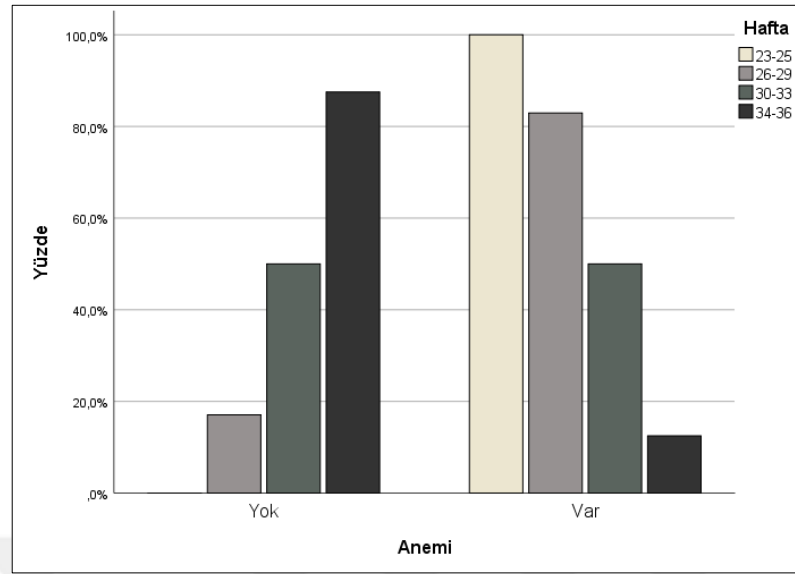
4.9. Anemi

Çalışmaya dahil edilen hastaların anemi tanısının doğum haftasına göre dağılımı Tablo 4.36’da verilmiştir. Buna göre, 23-25. haftalarda doğan bebeklerin tamamında, 26-29. haftalarda doğan bebeklerin %82’sinde, 30-33. haftalarda doğan bebeklerin %50’sinde, 34-36. haftalarda doğan bebeklerin %12,5’inde anemi görüldüğü tespit edildi. Hastalarda anemi gelişmesi durumunun gebelik haftası ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulundu ($p<0,001$). Buna göre daha erken haftalarda doğmuş bebeklerde anemi gelişme durumunun daha sık gözlemlendiği söylenebilir (Şekil 4.18).

Tablo 4.36: Hastalarda gelişen aneminin doğum haftasına göre dağılımı

Anemi	Doğum Haftası - n (%)				Toplam
	23-25	26-29	30-33	34-36	
Yok	0 (%0)	7 (%17,1)	32 (%50)	7 (%87,5)	46 (%39,7)
Var	3 (%100)	34 (%82,9)	32 (%50)	1 (%12,5)	70 (%60,3)
Toplam	3 (%100)	41 (%100)	64 (%100)	8 (%100)	116(%100)

$p<0,001$; Fisher exact test istatistiği=21,002



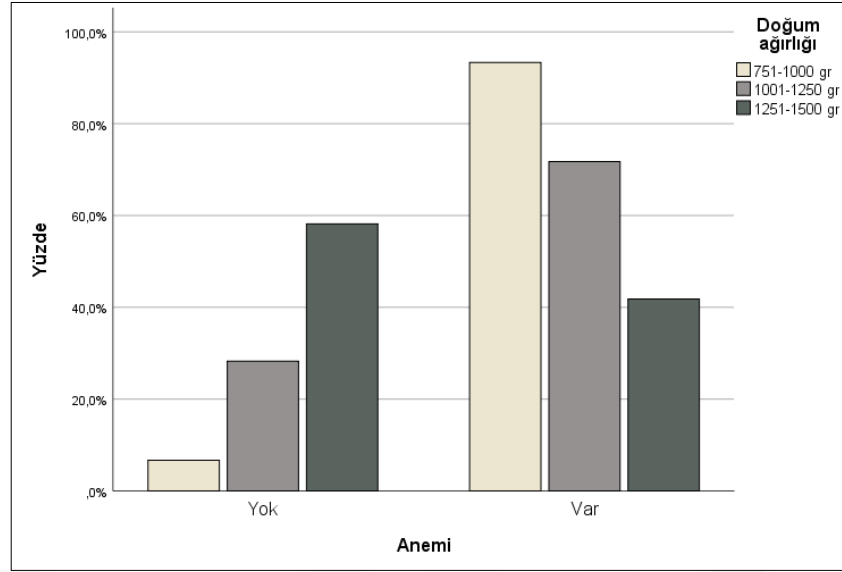
Şekil 4.18: Aneminin doğum haftasına göre dağılımı

Anemi ile doğum ağırlığı ilişkisini gösteren istatistikler Tablo 4.37’de gösterilmiştir. Buna göre, 751-1000 gr aralığında doğan bebeklerin %93,3’ünde, 1001-1250 gr arasında doğan bebeklerin %71,7’sinde, 1251-1500 gr arasında doğan bebeklerin %41,8’inde anemi görüldüğü belirlendi. Doğum ağırlığı düştükçe anemi görülme oranının artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$)(Şekil 4.19).

Tablo 4.37: Hastalarda anemi gelişiminin doğum ağırlığına göre dağılımı

Anemi	Doğum Ağırlığı - n (%)			Toplam
	751-1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	
Yok	1 (%7)	13 (%28,3)	32 (%58,2)	46 (%39,7)
Var	14 (%93,3)	33 (%71,7)	23 (%41,8)	70 (%60,3)
Toplam	15 (%100)	46 (%100)	55 (%100)	116 (%100)

$p < 0,001$; Ki-kare test istatistiği=17,206



Şekil 4.19: Aneminin doğum ağırlığına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik değerlerinin anemi tanısına göre karşılaştırılması incelendiğinde anemi görülen hastaların doğum ağırlığının ortancası 1182 gr, gebelik haftasının ortancası 29 iken, anemi görülmeyen hastaların doğum ağırlığı ortanca olarak 1370 gr, gebelik haftası ortanca olarak 31 olduğu görüldü; gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Vücut ağırlığı artış hızının anemi görülmeyen bebeklerde (20 gr/gün) anemi görülen bebeklere kıyasla (19 gr/gün) daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,016$). Anemi görülmeyen bebekler doğum ağırlığına daha kısa sürede ulaştıkları tespit edildi ($p=0,001$). Anemi gelişen bebeklerin 1. dk Apgar skorunun ortancası 6 (1-8) iken anemi tanısı almayan bebeklerin 7 (3-8) idi. Yine, anemi görülen bebeklerin 5. dk Apgar skoru ortancası 7 (2-9) iken anemi görülmeyen bebeklerin 8 (5-9) idi. Anemili bebeklerin Apgar skorlarındaki bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,004$; $p=0,002$). Anemi gelişen bebeklerde hiperbilirubinemi sonrası daha uzun süre fototerapi aldığı görüldü ($p=0,015$). Anemi görülen bebekler TPN'ye ortanca olarak 17 (5-58) gün ihtiyaç duyarken diğer bebekler 9 (0-24) gün ihtiyaç duyular. Anemi görülen bebeklerin hastanede yatış süreleri ortancası 50 (15-93) gün, anemi görülmeyen bebeklerin 30 (11-62) gündür. Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (bkz: Tablo 4.38).

Tablo 4.38: Hastaların klinik değerlerinin anemi gelişimine göre karşılaştırılması

	Anemi		p-değeri*
	Yok	Var	
Doğum haftası	31 (28-36)	29 (25-35)	<0,001
Doğum ağırlığı (gr)	1370 (900-1490)	1182 (800-1490)	<0,001
Vücut ağırlığı artış hızı (gr/gün)	20 (10,9-29,6)	19 (3,3-43,0)	0,016
Doğum ağırlığına ulaştığı gün	7 (1-18)	10 (2-22)	0,001
Apgar-1	7 (3-8)	6 (1-8)	0,004
Apgar-5	8 (5-9)	7 (2-9)	0,002
Anne yaşı	30 (18-48)	27 (16-48)	0,134
Entübasyon süresi (gün)	0 (0-3)	2 (0-31)	<0,001
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	1 (0-17)	12,5 (0-44)	<0,001
O2 ihtiyacının bittiği gün	6 (0-57)	28 (2-81)	<0,001
Hiperbilirubinemi günü	1 (0-15)	1 (0-9)	0,863
Fototerapi süresi (gün)	1 (0-5)	2 (0-5)	0,015
TPN süresi (gün)	9 (0-24)	17 (5-58)	<0,001
Yatış süresi (gün)	30 (11-62)	50 (15-93)	<0,001

İstatistikler Ortanca ve (Minimum-Maksimum) şeklinde verildi. * Mann-Whitney U Testi

Anemi ve İKK arasındaki ilişki Tablo 4.39’da incelenmiştir. Buna göre, hastalarda anemi görülme riskinin İKK görülen hastalarda 1,5 (1,2-2) kat fazla olduğu tespit edildi

Tablo 4.39: Anemi ve İKK arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Anemi – n(%)			p-değeri*	Risk Oranı (GA)**
	Yok	Var	Toplam		
İKK	2 (%12,5)	14 (%87,5)	16 (%100)	0,017	1,5 (1,2-2)

*Ki-kare testi, **Risk oranı için %95 güven aralığı

4.10. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Mortalitenin Değerlendirilmesi

Ocak 2013- Şubat 2021 tarihleri arasında hastanemizde doğmuş olan çok düşük doğum ağırlıklı 210 bebekten 43'ü exitus oldu. Bu durumda çalışmada dikkate alınan tarihler arasında hastanemizde doğan ÇDDA bebeklerin mortalite oranı %20,4 bulundu.

Doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyete göre yaşam tabloları Tablo 4.40'ta verilmiştir. Buna göre, 23-25 haftalarda doğan bebeklerin %88'i, 26-29 haftalarda doğan bebeklerin %19,6'sı, 30-33 haftalarda doğan bebeklerin %11,1'i, 34-36 haftalarda doğan bebeklerin %38,5'i eksitus oldu. Doğum haftası ve mortalite durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Doğum ağırlığına göre mortalite durumları incelendiğinde 500 gr altı doğan bebeklerin %100'ünün, 501-750 gr aralığında doğan bebeklerin %100'ünün, 751-1000 gr aralığında doğan bebeklerin %46,4'ünün, 1001-1250 gr aralığında doğan bebeklerin %11,5'inin, 1251-1500 gr aralığında doğan bebeklerin %8,3'ünün eksitus olduğu görüldü. Doğum ağırlığı ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi, doğum ağırlığı arttıkça eksitus hastaların oranının düştüğü görüldü ($p<0,001$). Mortalite oranları ve doğum şekli dağılımı incelendiğinde C/S ile doğan bebeklerin %25,2'sinin, NVY ile doğan bebeklerin %40'ının eksitus olduğu belirlendi, ancak bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,117$). Cinsiyet ve mortalite oranları arasındaki ilişki incelendiğinde erkek bebeklerin %33,3'ünün, kız bebeklerin %22,9'unun eksitus olduğu görüldü, ancak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,162$).

Tablo 4.40: ÇDDA bebeklerin doğum haftası, ağırlık, doğum şekli, cinsiyet, çoğul doğum bilgilerine göre mortalitelerinin dağılımı

		Mortalite durumu- n (%)			p-değeri
		Yaşıyor	Exitus	Toplam	
Doğum haftası	23-25	3 (%12,5)	21 (%87,5)	24 (%100)	<0,001**
	26-29	41 (%80,4)	10 (%19,6)	51 (%100)	
	30-33	64 (%88,9)	8 (%11,1)	72 (%100)	
	34-36	8 (%66,7)	4 (%33,3)	12 (%100)	
	Toplam	116 (%73)	43 (%27)	159 (%100)	
Doğum ağırlığı	<=500	0 (%0)	6 (%100)	6 (%100)	<0,001**
	501-750	0 (%0)	14 (%100)	14 (%100)	
	751-1000	15 (%55,6)	12 (%44,4)	27 (%100)	
	1001-1250	46 (%88,5)	6 (%11,5)	52 (%100)	
	1251-1500	55 (%91,7)	5 (%8,3)	60 (%100)	
	Toplam	116 (%73,0)	43 (%27)	159 (%100)	
Doğum şekli	C/S	98 (%75,4)	32 (%24,6)	130 (%100)	0,144*
	NVY	18 (%62,0)	11 (%38,0)	29 (%100)	
	Toplam	116 (%72,0)	43 (%28,0)	159 (%100)	
Cinsiyet	Erkek	52 (%67,5)	25 (%32,5)	77 (%100)	0,136*
	Kız	64 (%78)	18 (%22)	82 (%100)	
	Toplam	116 (%73)	43 (%27)	159 (%100)	
Çoğul doğum	Yok	100 (%73,5)	36 (%26,5)	136 (%100)	0,692*
	Var	16 (%69,6)	7 (%30,4)	23 (%100)	
	Toplam	116 (%73)	43 (%27)	159 (%100)	

*Ki-kare testi, **Fisher exact test

Çalışmaya dahil edilen hastaların eksitus olma zamanları Tablo 4.41’de verilmiştir. Buna göre, eksitus hastaların %41,9’unun 24 saatten az, %25,6’sının 24-72 saat arası, %32,6’sının 72 saatten fazla yaşadktan sonra eksitus olduğu görüldü, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,569).

Tablo 4.41: Eksitus hastaların eksitus olma zamanlarına göre dağılımı

Yatış süresi	n (%)	p-değeri*
24 saatten az	18 (%41,9)	0,448
24 ve 72 saat arası	11 (%25,6)	
72 saatten fazla	14 (%32,6)	

*Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Prematüre doğumlar tüm dünyada %11 oranında gerçekleşirken [186], bu oran Türkiye’de %15 olarak verilmiştir [186]. Perinatal ve neonatal bakım alanlarındaki pozitif gelişmelere paralel olarak prematürelerin sağkalım oranlarını artırmıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, immatür solunum ve bağışıklık sistemleri, ileri seviyede beslenme desteğine ve invaziv prosedürlere daha sık ihtiyaç duymaları gibi sebeplerden dolayı matür bebeklere kıyasla RDS, BPD gibi akciğer hastalıkları, nozokomiyal enfeksiyonlar, NEK, İVK, periventriküler lökomalazi, ROP gibi morbiditelerle ve ölüm ile sık karşılaşmaktadır [180-182]. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve ileri pretermelerde sağkalım oranı 1970’lerin başlarında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kurulması ve perinatal ve neonatal bakımdaki antenatal steroid uygulaması, sürfaktan kullanımı, yeni mekanik ventilasyon tedavileri gibi gelişmeler ile birlikte %50’den %80’lere çıkmıştır [183, 184]. ÇDDA bebeklerin sağkalım oranı gelişmiş ülkelerde %85-90’lar seviyesindeyken [32, 187], gelişmekte olan ülkelerde sağ kalım oranı %66-74’tür [188-190]. 2016-2017 yıllarını dikkate alan Türkiye genelinde çok merkezli yapılan çalışma süresince 3. basamak yenidoğan yoğun bakımlarda takip edilen ÇDDA bebeklerde sağkalımın %78 olduğu belirtilmiştir [186]. ÇDDA bebeklerde morbidite oranları yoğun bakım standartlarının ve yenidoğan yoğun bakımının niteliği hakkında önemli bir göstergedir. Son yıllarda Türkiye’de de yenidoğan yoğun bakımını iyileştirmek için programlar geliştirilmiştir [185].

Bu çalışmanın amacı; hastanemizde doğan ÇDDA bebeklerin demografik ve klinik durumlarını özetlemek, morbidite ve mortalite oranlarını incelemek ve bu bebeklerde ortaya çıkan komplikasyonlarla ilişkilendirilebilecek risk faktörleri hakkında inceleme yapmaktır.

Çalışmamıza Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde Ocak 2013 ve Şubat 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi alan çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) prematüreler hakkında retrospektif bakış

açısıyla hastane kayıtlarından bilgiler kaydederek başladık. 210 ÇDDA bebek arasında bilgilerine ulaşabildiğimiz 167 hastanın içerisinde sevk edilenler ve eksitus olanlar çıkarıldığında kalan 116 hasta için; prematüre komplikasyonları ile doğum ağırlığı, gebelik haftası, 1. ve 5. dk Apgar skorları, anne yaşı, hastanın doğum ağırlığına ulaştığı gün, vücut ağırlığı artış hızı, entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, hastada ilk hiperbilirubinemi görülen gün, fototerapi süresi, hastada anemi görüldüğü gün, eritrosit süspansiyonu tekrar sayısı, TPN süresi ve hastanede yatış süresinde komplikasyon gruplarındaki farkları inceledik. Ayrıca komplikasyonların birbiri ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Hastanemizde doğan tüm ÇDDA hastaların %82,2'sinin (n=139) sezaryen ile doğduğu görüldü. Bu oranın yüksek olmasının nedeninin riskli gebelikler için 3. basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesine sahip olan hastanemizin öncelikli olarak tercih edilmesi olduğu söylenebilir. 2021 yılında Jin Kyu Kim ve ark. Kore'de yaptığı çalışmada sezaryen oranı %78 olarak ifade edilmiştir [191]. Yine bu çalışmaya göre sezaryen oranı gebelik yaşıyla doğru orantılı bulunmuştur. 2019 yılında Türkiye'de 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesi dahil edilerek yapılan kapsamlı bir çalışmada sezaryen doğum oranı %86,8, çoğul gebelik oranı %24,7 olarak verilmiştir [186]. Bizim çalışmamızda çoğul gebelik oranı %13,6 idi.

Hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında %47,3'ünün erkek, %52,7'sinin kız bebek olduğu görüldü. Daha önce Türkiye ve ABD'de yapılmış çalışmalarda da cinsiyet oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir (erkek bebek oranı sırasıyla %47,4 ve %48,0) [186, 192].

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama doğum ağırlıkları $1120 \pm 285,3$ gr, ortalama gebelik haftaları $29,2 \pm 3,3$ hafta olarak bulundu. Bu oranlar Koç ve ark. 2019 tarihli çalışmasında 1137 ± 245 gr ve $29 \pm 2,4$ hafta olarak verilmiştir [186].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastanede yatış süreleri ortalama $43,7 \pm 18,6$ gün olarak bulundu. 2013 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada hastanede ortalama yatış süresi 57 gün olarak verilmiştir [192]. 2021 yılında Almanya Berlin'de Fröhlich ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2013-2018 yılları arasında taburcu edilen ÇDDA prematürelerin ortalama hastanede yatış süresi 60,2 gündür

[193]. Hastanede yatış süresindeki bu farklılık hasta profili farklarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %82'sinde RDS görüldü. Bu oran 2019 yılında Türkiye'de yapılan çok merkezli bir araştırmada %69,9 olarak sunulmuştur [186]. ABD'de 2010 yılında *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NRN)* tarafından ÇDDA bebeklerden 5 yıl boyunca toplanan veri ile yapılan bir çalışmada RDS görülme oranı %93 olarak bulunmuştur [11]. Bu çalışmaya göre düşük gebelik haftasındaki bebeklerde RDS oranının daha yüksek olduğu; 23-25. haftalarda görülme oranının %98, 26-29. haftalarda görülme oranının %90 olduğu verilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oranlar 23-25. haftalarda %100, 26-29. haftalarda %85, 30-33. haftalarda %62, 34-36. haftalarda doğan prematürelde %50 olarak bulundu. 26-30 haftalarda doğmuş prematürelde RDS tedavisinde noninvaziv ventilasyon yöntemlerinden hangisinin daha üstün olduğuna dair 2020 yılında Buyuktiryaki ve ark. nın yaptığı çalışmada NCPAP, BiPAP ve NIPPV yöntemleri karşılaştırılmıştır. NIPPV ve BiPAP yöntemlerinin surfaktan gereksinimini, genel entübasyon oranını, postnatal steroid kullanımını, O₂ desteği süresini ve hastanede yatış süresini azalttığı belirtilmiştir [194]. 2019 yılında Koç ve ark. nın Türkiye'de yürüttüğü çok merkezli çalışmada 500 gr altı doğan bebeklerin tamamında, 501-750 gr arasındaki bebeklerin %94,4'ünde, 751-1000 gr arasındaki bebeklerin %82,4'ünde, 1001-1250 gr doğan bebeklerin %71,2'sinde, 1251-1500 gr arasında doğan bebeklerin %55,4'ünde RDS bulunmuştur [186]. Bizim çalışmamızda RDS görülme oranları 751-1000 gr arasında %86,7, 1001-1250 gr arasında %73,9, 1251-1500 gr arasında ise %63,6'dır. Çalışmamızda RDS ve doğum ağırlığı grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda, RDS görülen hastaların doğum ağırlığının, vücut ağırlığı artış hızının, 1. ve 5. dk Apgar skorlarının RDS gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu; RDS görülen hastalarda entübasyon süresinin, mekanik ventilasyon süresinin, O₂ gereksinimi süresinin, TPN süresinin, doğum ağırlığına ulaştığı sürenin ve hastanede yatış süresinin RDS görülmeyenlere göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %37,1'inde ROP görüldü. 2019 yılında Koç ve ark. nın Türkiye'de gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmada prematürelde ROP görülme oranı %42,3; 2021 yılında Abu Talha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %30 olarak bulunmuştur [196]. Ayrıca ÇDDA bebeklerde ROP risk faktörlerinin gebelik yaşının küçük olması, mekanik ventilatör kullanımı ve sık kan transfüzyonu olarak belirlenmiştir [186, 196]. 2018 yılında Adams ve ark.'nın İsviçre ve ABD'de prematürelere üzerinde yaptığı çalışmada <25 haftalık bebeklerin %31,6'sında, 25-26 haftalık bebeklerin %12,2'sinde, 27-28 haftalık bebeklerin %1,9'unda, 29-31 haftalık bebeklerin %1,9'unda, >31 haftalık bebeklerin %2,9'unda ROP tespit edilmiştir [187]. Bizim çalışmamızda 23-25 haftalık bebeklerin %66,7'sinde, 26-29 haftalık bebeklerin %56,1'inde, 30-33 haftalık bebeklerin %28,1'inde ROP görülürken 34-36 haftalık bebeklerde ROP görülmedi. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak gebelik haftası arttıkça ROP oranının azaldığı görüldü. Koç ve ark.'nın çalışmasında 500 gr altı ÇDDA bebeklerde %50, 501-750 gr doğan bebeklerde %82,9, 751-1000 gr doğan bebeklerde %66,6, 1001-1250 gr doğan bebeklerde %40,4, 1251-1500 gr doğan bebeklerde %20,8 olarak verilmiştir [186]. Bizim çalışmamızda 1000 gr altı bebeklerin %73'ünde, 1000-1500 gr arası doğan bebeklerin %32'sinde ROP tespit edildi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak doğum ağırlığı azaldıkça ROP görülme oranının arttığı tespit edildi. Literatürde ROP için risk faktörleri arasında anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, RDS, BPD, pnömoni, sepsis, İKK, kan transfüzyonunun yer aldığı bilinmektedir [197]. Çalışmamızda ROP gelişen hastalarda doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk Apgar skorları, kilo artış hızlarının ROP görülmeyen hastalara göre daha düşük olduğu görüldü. Bununla birlikte, entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, oksijen desteği aldığı süre, doğum ağırlığına ulaşma süresi, TPN süresi ve hastanede yatış süresi ROP hastalarında daha yüksek bulundu. ROP, ileri seviyelerde mutlaka tedavi edilmesi gereken bir yenidoğan morbiditesidir. Koç ve ark. nın yaptıkları çalışmada ulaştıkları sonuç, gelişmiş ülkelere kıyasla ülkemizde tedavi gerektiren ROP gebelik haftası daha büyük ve doğum ağırlığı daha yüksek bebeklerde görülmektedir [186]. Çalışmamızda ROP riskini İKK'nın 2,4 kat, sepsisin 1,7 kat, BPD'nin 1,8 kat, RDS'nin 3,1 kat artırdığı, PDA, hiperbilirubinemi ve pnömoninin ROP riskini artırmadığı görüldü. Klinger ve

ark.'nın 2010'da İsrail'de yapmış olduğu çalışmada sepsisin ROP görülme riskini 2 kat artırdığı raporlanmıştır [195]. Wu ve ark.'nın 2018 tarihinde Çin'de yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre ROP riskini RDS'nin 2,2 kat, BPD'nin 8,3 kat, sepsisin 2,2 kat, PDA'nın 2,5 kat artırdığı, İKK, pnömoni ve hiperbilirubineminin ROP riskini artırmadığı raporlanmıştır [197].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %23,3'ünde PDA görüldü. Koç ve ark.'nın Türkiye genelinde yaptığı çok merkezli çalışmada PDA insidansı %24,8, Fanaroff ve ark.'nın ABD'de yaptığı çalışmada %29 olarak verilmiştir [32, 186]. Çalışmamızda gebelik haftası ve PDA arasında negatif yönde bir ilişki olduğu tespit edildi. 23-25. haftalar arasında doğan bebeklerin tümü (n=3), 26-29. haftalar arasında doğan bebeklerin 15'i (%36), 30-33. haftalar arasında doğan bebeklerin 9'u (%14) PDA tanısı aldı. 34-36. haftalarda doğan bebeklerde PDA görülmedi. Kim ve ark.'nın 2021 yılında Kore'de yapmış olduğu çalışmada 23-24. haftalarda doğan bebeklerin %48'inde, 25-26. haftalarda doğan bebeklerin %12,1'inde, 27-28 haftalık doğan bebeklerin %36,4'ünde, 29-34 haftalık doğan bebeklerin %17,2'sinde PDA görülmüştür [191]. Bizim çalışmamızda PDA görülme oranları daha düşüktür. Fanaroff ve ark.'nın ABD'de yaptıkları çalışmaya göre 501-750 gr doğan bebeklerin %49'unda, 751-1000 gr doğan bebeklerin %38'inde, 1001-1250 gr doğan bebeklerin %23'ünde, 1251-1500 gr doğan bebeklerin %13'ünde PDA görülmüştür [32]. Bizim çalışmamızda 751-1000 gr doğan bebeklerin %26,7'sinde, 1001-1250 gr doğan bebeklerin %32,6'sında, 1251-1500 gr doğan bebeklerin %14'ünde görülmüştür. Ancak, çalışmamızda doğum ağırlığı gruplarına göre PDA'nın dağılımının anlamlı şekilde değişmediği sonucu bulunmuştur. Literatürde PDA gebelik haftası, doğum ağırlığı, apgar skoru ile negatif; sepsis, mekanik ventilasyon süresi, oksijen gereksinimi süresi, entübasyon süresi ile pozitif yönde ilişkilendirilmiştir [198]. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda PDA görülen bebeklerin doğum haftası, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı artış hızı, 1 ve 5. dk Apgar skorlarının PDA görülmeyen bebeklerden daha düşük olduğu görüldü. Ancak, PDA'lı bebeklerin doğum ağırlığına ulaştığı gün, entübasyon süresi, oksijen desteği aldığı gün sayısı, eritrosit süspansiyon tekrarı, TPN süresi ve hastanede yatış süresi PDA görülmeyen bebeklere göre daha yüksek olduğu bulundu. Çalışmamızda PDA görülme riski RDS'li hastalarda 10,7 kat daha fazla bulundu. 2017 yılında Ngo ve ark. tarafından

Amerika’da yayınlanan çalışmada RDS’nin PDA riskini 5,7 kat artırdığı sonucuna ulaşılmıştır [199].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %25,9’unda BPD görüldü. Türkiye’de yapılan çok merkezli çalışmada bu oran %23,7 olarak verilmiştir [186]. Yine bu çalışmaya göre 22-24. haftalarda doğan hastalarda BPD görülme oranı %69, 25-26. haftalarda doğanlarda %49,8, 27-28. haftalarda doğanlarda %33, 29-30. haftalarda doğanlarda %16, 31-32. haftalarda doğanlarda %8’dir. Bizim çalışmamızda da BPD gelişen hastaların oranının doğum haftası arttıkça azaldığı görüldü; 23-25. haftalarda doğan hastaların %66,7’sinde, 26-29. haftalarda doğan hastaların %53,7’sinde, 30-33. haftalarda doğan hastaların %9,4’ünde BPD tespit edildi. Gebelik haftası arttıkça BPD görülme oranının anlamlı olarak düştüğü tespit edildi, bu sonuç literatürde BPD riskinin gebelik haftası ile negatif ilişkili bulunduğu sonucu ile uyumludur [11, 186]. Benzer şekilde, doğum ağırlığı ile BPD oranı arasında da negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu, doğum ağırlığı arttıkça BPD görülme oranının düştüğü tespit edildi. Çalışmamızda doğum ağırlığı 751-1000 gr arasında olan bebeklerin %33’ü, 1001-1250 gr arasında olan bebeklerin %41,3’ü, 1251-1500 gr arasında olan bebeklerin %10,9’u BPD tanısı aldı. Koç ve ark., ÇDDA bebeklerde BPD oranını 500 gr altında doğan bebekler için %66,7, 501-750 gr aralığındaki bebekler için %69,5, 751-1000 gr aralığındaki bebekler için %37,4, 1001-1250 gr aralığındaki bebekler için %19,3, 1251-1500 gr aralığındaki bebekler için %9,3 olarak vermiştir [186]. BPD için düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşı, eritrosit süspansiyonu tekrar sayısı, mekanik ventilasyon süresinin risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir [200]. Bizim çalışmamızda BPD gelişen hastalarda doğum ağırlığı, 1 ve 5. dk Apgar skorları BPD gelişmeyen hastalara göre daha düşük; hastanın doğum ağırlığına ulaştığı süre, entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, oksijen desteği verilen süre, anemi günü, eritrosit süspansiyon tekrarı, TPN süresi ve hastanede yatış süresinin daha yüksek olduğu görüldü. Prematüre morbiditelerinin BPD üzerinde oluşturduğu riski incelemek amacıyla risk oranı hesaplamaları sonucunda BPD riskinin RDS görülen hastalarda 5,8 kat, PDA görülen hastalarda 2,5 kat, sepsis gelişen hastalarda 3,3 kat fazla olduğu sonucuna ulaşıldı. Eriksson ve ark.’ın çalışmasına göre BPD riskini PDA’nın 1,7 kat, sepsisin 2,7 kat artırdığı raporlanmıştır [201]. Klinger ve ark. nın 2010’da İsrail’de yapmış olduğu çalışmada sepsisin BPD görülme riskini 1,2 kat

artırdığı raporlanmıştır [195]. Çokyaman ve Kavuncuoğlu'nun 2020 yılında Türkiye'de yaptığı çalışmada BPD riskini PDA'nın 4,9 kat, RDS'nin 6,2 kat, sepsisin 2,7 kat artırdığı gösterilmiştir [202].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %6,9'unda NEK görüldü. Koç ve ark.'nın 2019 yılında Türkiye'de yaptığı çok merkezli araştırmada bu oran %9.1, Fanaroff ve ark.'nın 2010 yılında ABD'de yaptığı çalışmada %7'dir [32, 186]. Fanaroff ve ark. NEK görülme oranını 501-750 gr doğan bebeklerde %11, 751-1000 gr doğan bebeklerde %9, 1001-1250 gr doğan bebeklerde %5, 1251-1500 gr doğan bebeklerde %3 olarak sunmuştur [32]. Bizim çalışmamızda 751-1000 gr arasında doğmuş bebeklerin %13,3'ünde, 1001-1250 gr arasında doğmuş bebeklerin %4'ünde, 1251-1500 gr arasında doğmuş bebeklerin %7,3'ünde NEK geliştiği görüldü. Kim ve ark.'nın 2021 yılında Kore'de yaptığı bir çalışmaya göre 23-24 haftalık doğan bebeklerin %17,3'ü, 25-26 haftalık bebeklerin %11'i, 27-28 haftalık bebeklerin %7'si, 29-34 haftalık bebeklerin de %2,7'si NEK tanısı almıştır [191]. Bizim çalışmamızda 23-25 haftalar arasında doğan bebeklerin %33'ünde, 26-29 haftalar arasında doğan bebeklerin %7,3'ünde, 30-33 haftalar arasında doğan bebeklerin %6,32'ünde NEK saptanmıştır. Çalışmamızda NEK ile doğum ağırlığı ve doğum haftası arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Literatürde gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, apgar skorları, entübasyon ihtiyacı ve süresi, mekanik ventilasyon, oksijen gereksinimi süresi, PDA, sepsis, anemi, eritrosit süspansiyonu NEK için risk faktörleri arasındadır [203, 204]. Ancak bizim çalışmamızda bu risk faktörleri NEK gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Bu sonucun nedeni olarak hastanemizde anne sütü ile beslenmeye önem verilmesi ve hastaların NEK açısından yakın takip edilmesi nedeniyle NEK tanısı alan bebek sayısının (n=8) çok az olması söylenebilir. Diğer prematüre morbiditeleri ile NEK gelişimi arasında da ilişki saptanamadı. Ancak literatürde bu ilişkinin anlamlı bulunduğu çalışmalar raporlanmıştır. Örneğin 2008 yılında Gagliardi ve ark. tarafından İtalya'da yayınlanan çalışmada NEK riskinin sepsis görülen hastalarda 5,3 kat, PDA görülen hastalarda 2,2 kat yüksek olduğu raporlanmıştır [203]. 2012 yılında Malezya'da Boo ve Cheah tarafından yapılan çalışmada sepsisin NEK gelişimini 2,08 kat artırdığı sonucuna ulaşılmıştır [205].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %13,8'inde İKK geliştiği görüldü. İKK prematürelde beyin hasarının önemli sebeplerinden biridir. Perinatal bakımdaki gelişmelere rağmen İKK yüksek oranda mortalite ve advers nörolojik gelişimsel sonuçlarla ilişkilendirilmektedir [206]. İKK risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı ve haftası, entübasyon, sepsis, RDS, pnömoni ve mekanik ventilasyon sayılabilir [207]. ABD'de Fanaroff ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre ileri seviye İKK görülme oranı %7'dir [32]. Türkiye'de 2019 yılında çok merkezli olarak yürütülen çalışmanın sonuçlarına göre 1500 gr altı hastalarda İKK insidansı %5.4 olarak verilmiştir [186]. Çalışmamızda Grade 1-2 kanama görülen vakalar (n=12) hastaların %10,3'ünü, Grade 3-4 kanama görülen vakalar (n=4) hastaların %4'ünü oluşturmaktadır. Fanaroff ve ark.'nın çalışmasına göre 501-750 gr doğan bebeklerin %17'sinde, 751-1000 gr doğan bebeklerin %17'sinde, 1001-1250 gr doğan bebeklerin %14'ünde, 1251-1500 gr doğan bebeklerin %13'ünde Grade 1-2 kanama; 501-750 gr doğan bebeklerin %24'ünde, 751-1000 gr doğan bebeklerin %14'ünde, 1001-1250 gr doğan bebeklerin %9'unda, 1251-1500 gr doğan bebeklerin %5'inde Grade 3-4 kanama saptanmıştır [32]. Bizim çalışmamızda 751-1000 gr ağırlığındaki bebeklerin %26,7'sinde grade 1-2 kanama, %6,7'sinde grade 3-4 kanama; 1001-1250 gr ağırlığındaki bebeklerin %15,2'sinde grade 1-2, %6,5'inde grade 3-4 kanama; 1251-1500 gr ağırlığındaki bebeklerin %1,8'inde grade 1-2 ve %1,8'inde grade 3-4 kanama görüldü. Çalışmamızda doğum ağırlığı ve İKK arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu, doğum ağırlığı azaldıkça İKK görülme sıklığının arttığı görüldü. İKK görülmeyen, Grade 1-2 kanama ve Grade 3-4 kanama görülen hastaların oluşturduğu grupları karşılaştırdığımızda doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk Apgar skorları, vücut ağırlığı artış hızı Grade 1-2 kanama görülen grupta en düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamızda hastaların doğum ağırlığına ulaştığı gün, entübasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, eritrosit süspansiyon tekrar sayısı, TPN süresi ve yatış süresi yine grade 1-2 kanama grubunda istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde en yüksekti. Çalışmamızda İKK riskinin sepsis tanısı alan hastalarda 3,6 kat fazla olduğu görüldü. Klinger ve ark. nın 2010'da İsrail'de yapmış olduğu çalışmada sepsisin İKK görülme riskini 2,2 kat artırdığı raporlanmıştır [195]. Linder ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada ise erken

neonatal sepsisin intraventriküler kanama riskini 8,1 kat artırdığı raporlanmıştır [207].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %54,3'ünde sepsis görüldü. Koç ve ark.'nın 2019 yılında Türkiye genelinde yaptığı çalışmada sepsis insidansı %42,4'tür [186]. Gelişmiş ülkelerde bu oran %21 olarak verilmiştir, ve doğum ağırlığı ile gebelik haftası arttıkça sepsis görülme oranı azalmaktadır [208]. Bu sonuç çalışmamızdaki bulgularla uyumludur. Fanaroff ve ark.'nın ABD'de yürüttüğü çalışmada 501-750 gr doğan bebeklerin %44,2'ünde, 751-1000 gr doğan bebeklerin %30'unda, 1001-1250 gr doğan bebeklerin %17'sinde, 1251-1500 gr doğan bebeklerin %7'sinde sepsis geliştiği belirtilmiştir [32]. Bizim çalışmamızda da 751-1001 gr doğan bebeklerde %66,7, 1001-1250 gr doğan bebeklerde %67,4, 1251-1500 gr doğan bebeklerde ise %40 oranında sepsis vakası tespit edildi. Stoll ve ark.'nın ABD'de Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network verisi ile yapmış olduğu çalışmada 22-25. haftalarda doğan bebeklerin %52'sinde, 26-28. haftalarda doğan bebeklerin %26'sında sepsis tespit edilmiştir [11]. Koç ve ark.'nın Türkiye genelinde yürüttüğü çalışmada 22-24. haftalarda doğan bebeklerin %75'inde, 25-26. haftalarda doğan bebeklerin %70'inde, 27-28. haftalarda doğan bebeklerin %49'unda, 29-30. haftalarda doğan bebeklerin %34,9'unda, 31-32. haftalarda doğan bebeklerin %22,7'sinde sepsis geliştiği görüldü [186]. Bizim çalışmamızda 23-25., 26-29., 30-33., 34-36. haftalarda doğan bebeklerde sepsis görülme oranı sırasıyla %66,7; %78; %43; %12,5 idi. Literatürde sepsisin risk faktörleri arasında gestasyonel yaşın küçük olması, TPN süresi, ileri seviye İKK, BPD, mekanik ventilasyon süresi, oksijen desteği süresi ve hastanede yatış süresinin olduğu belirtilmiştir [209, 210]. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan sepsis tanısı alanların doğum ağırlığı, vücut ağırlığı artış hızı, 1 ve 5. dk Apgar skorları tanı almayan bebeklere kıyasla daha düşüktür. Bununla birlikte, entübasyon süresi, oksijen ihtiyacının bittiği gün, anemi günü, eritrosit süspansiyon tekrarı, TPN süresi ve hastanede yatış süresi sepsis vakalarında daha yüksektir. Çalışmamızda sepsis riskini PDA'nın 1,7 kat, BPD'nin 1,7 kat, NEK'in 1,7 kat, İKK'nın 1,6 kat ve aneminin 3,1 kat artırdığı; RDS'nin riski etkilemediği bulundu. Fanaroff ve ark.'nın 1998'de yaptığı çalışmada ise sepsis riskini İKK'nın 1,6 kat, BPD'nin 2,3 kat artırdığı raporlanmıştır [209].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %74,1'inde hiperbilirubinemi görüldü. Miyazono ve ark.'nın 2020 yılında yayınladığı çalışmada bu oran %54; 2001 yılında yayınlanan Narang ve ark.'nın çalışmasında %76,6 olarak verilmiştir [211, 212]. Narang ve ark., 28 haftadan küçük hastalar için hiperbilirubinemi oranını %82,9, 35-36 haftalarda doğan bebekler için %56,9; 750-799 gr doğan bebeklerde %75,3, 1000-1249 gr doğan bebeklerde %78,5, 1250-1499 gr arası doğan bebeklerde %76,7 olarak vermiştir [211]. Bizim çalışmamızda 23-25 haftalık bebeklerin tamamında, 26-29 haftalık bebeklerin %75,6'sında, 30-33 haftalık bebeklerin %70,3'ünde, 34-36 haftalık bebeklerin %87,5'inde hiperbilirubinemi tespit edildi. Ancak, çalışmamızda hiperbilirubinemi ve gebelik haftası arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Hiperbilirubinemi oranlarının tüm gebelik haftası gruplarında birbirine yakın ve gebelik haftası ne olursa olsun bebeklerin yaklaşık %70-90'ında hiperbilirubinemi geliştiği tespit edildi. Benzer şekilde, doğum ağırlığı hiperbilirubinemi durumuna göre farklılık göstermese de, hiperbilirubinemi gelişmeyen hastaların doğum ağırlığına daha kısa sürede ulaştığı sonucuna varıldı. Hiperbilirubineminin tedavisinde probiyotik kullanımının etkisini araştıran Demirel ve ark.'nın çalışmasında probiyotik alan grubun fototerapi süresinin daha kısa olduğu ve beslenme toleransının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir [213].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %60,3'ünde anemi görüldü. Rocha ve ark.'nın 2019 yılında yayınladığı çalışmada bu oran %32 olarak verilmiştir. Çalışmada anemi gelişen hastaların gebelik haftasının (26 ± 2 hafta), gelişmeyen hastalara (27 ± 2 hafta) göre daha küçük olduğu sunulmuştur [214]. Bizim çalışmamızda da anemi tanısı alan bebeklerin doğum haftası $29,17\pm 2,16$ iken; tanı almayan bebeklerinkinin $31,4\pm 1,8$ hafta olduğu görüldü. Buna göre, hastanemizde doğup çalışmamıza dahil edilen bebekler postnatal ileri günlerde anemi tanısı aldı. Anemi ile gebelik haftası ve doğum ağırlığı arasında negatif yönlü bir ilişki vardır. Literatürde anemi düşük gebelik haftası, uzun süreli mekanik ventilasyon, PDA, ileri seviye İKK, 1. ve 5. dk apgar skorları ile ilişkili bulunmuştur [214, 215]. Çalışmamızda anemi gelişen bebeklerde doğum ağırlığı, vücut ağırlığı artış hızı, 1. ve 5. dk Apgar skorları anemi gelişmeyen bebeklere göre daha düşükken; hastaların doğum ağırlığına ulaştığı gün, entübasyon süresi, oksijen desteği aldığı süre, anemi günü, TPN süresi ve yatış süresi daha yüksek bulundu. Çalışmamızda anemi görülme

riski İKK gelişen hastalarda 1,5 kat yüksek bulundu. 2019 yılında Rocha ve ark. tarafından yapılan çalışmada ileri evre İKK'nın anemi riskini 3 kat artırdığı raporlanmıştır [215].

Hastanemizde doğan çok düşük doğum ağırlıklı hastaların tümü (n=210) dikkate alındığında mortalite oranının %20,4 olduğu görüldü. Bu oran 2019 yılında Türkiye'de Koç ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için %22 bulunmuştur [186]. ÇDDA bebeklerde mortalite oranı 2019 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde yapılan çalışmada %23,6 [216]; 2011 yılında Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde yapılan çalışmada %29,1 [217]; 2004 yılında Gülcan ve ark. tarafından İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmada %33,7 [218]; Türkmen ve ark. tarafından 2006 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan %18 [219]; 2006 yılında Yalaz ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ÇDDA prematürelerde mortalite oranı %9,7 saptanmıştır [220]. Isayama ve ark. tarafından 2012 yılında Kanada ve Japonya verileri dikkate alınarak yapılan çok merkezli çalışmada Kanada'da ÇDDA prematürelerde mortalite oranının %10,5; Japonya'da %6,5 olduğu raporlanmıştır. Kanada'da <25 hafta prematürelerde mortalite oranı %52,3; 25-26 haftalık prematürelerde %17,9; 27-28 haftalık prematürelerde %7,3; 29-32 haftalık prematürelerde %1,7; >32 haftalık prematürelerde %1,4 bulunmuştur. Japonya'da ise <25 hafta prematürelerde mortalite oranı %27,1; 25-26 haftalık prematürelerde %9,6; 27-28 haftalık prematürelerde %4,1; 29-32 haftalık prematürelerde %1,4; >32 haftalık prematürelerde % 0,5 bulunmuştur. Bu çalışmada Japonya'da ÇDDA bebeklerde mortalite oranının düşük olmasını Japonyadaki hastalarda NEK, ciddi nörolojik hasar ve sepsisin daha az görülmesine ve ayrıca yaşam sınırında olan prematürelere Japonya'da Kanada'ya göre daha agresif tedaviler uygulanmasına bağlanmıştır. Ancak Japonya'daki hastalarda ROP ve BPD gelişme oranı solunum desteği uygulamalarındaki farklılıklardan dolayı Kanada grubundan daha yüksek bulunmuştur [221]. Bizim çalışmamızda hastane arşivinden bilgilerine ulaşabildiğimiz hastalar (n=159) dikkate alınarak hesaplanan mortalite oranı 23-25 haftalık prematürelerde %87,5; 26-29 haftalık prematürelerde %19,6; 30-33 haftalık prematürelerde %11,1; 34-36 haftalık prematürelerde %33,3 olduğu tespit edildi. Gupta ve ark.'nın 2020 yılında yapmış olduğu çalışmada da gebelik yaşı, doğum

ağırlığı, 1 ve 5. dk apgar skorları yaşayan grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Ancak yaşayan ve eksitus hasta grupları arasında anne yaşı, doğum şekli, cinsiyet bakımından fark olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada ÇDDA prematürelerde mortalite oranı %20,5 bulunmuştur [222]. Çalışmamızda hastaların doğum haftası ve doğum ağırlığı arttıkça mortalite oranının azaldığı görüldü. Fakat hastaların doğum şekli ve cinsiyetinin mortalite ile ilişkisi bulunamadı. Yaşayan ve eksitus hastaların klinik karakteristiklerini karşılaştırdığımızda yaşayan hastaların doğum ağırlıklarının ve haftasının, 1 ve 5. dk Apgar skorlarının, TPN süresinin ve hastanede yatış süresinin eksitus hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ancak anne yaşı, ilk hiperbilirubinemi günü ve anemi görülen gün yaşayan ve eksitus hastalar arasında anlamlı bir farka sahip değildi. Mortalite oranının azalması prematüre bebeklerin temel bakımının geliştirilmesi, enfeksiyonların ve respiratuar distres sendromunun tedavi sürecinin daha iyi yönetilmesi ile mümkün olabilir. Antenatal kortikosteroidler ve kanguru bakım modelinin uygulanması yüksek etkili ve düşük maliyetli bir müdahale sağlayarak ABD ve İngiltere’de 20. yy ortalarından sonra tecrübe edildiği üzere yenidoğan mortalite oranını belirgin şekilde azaltmaktadır [223, 224].

Çalışmamızda dikkate alınan RDS, PDA, ROP, BPD, NEK, sepsis, hiperbilirubinemi, anemi gibi morbiditeler uzun süreli hastane yatışlarına, yatışın tekrarlanmasına sebep olmaktadır [192]. Çalışmamızda da hastane yatış süresi bütün morbidite türleri için tanı konulmuş hastalarda daha uzun bulunmuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastanemizde doğan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin RDS, PDA, ROP, BPD, NEK, sepsis, hiperbilirubinemi, anemi gibi morbiditeleri doğum ağırlığı, hastanın doğum ağırlığına ulaşma süresi, hastanın vücut ağırlığı artış hızı, 1. ve 5. dk Apgar skorları, entübasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, oksijen desteği aldığı süre, eritrosit süspansiyonu tekrar sayısı, TPN süresi, yatış süresi gibi klinik karakteristiklerle değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA prematürelerin %70,7'sinde RDS, %25,9'unda BPD, %6,9'unda NEK, %23,3'ünde PDA, %60,3'ünde anemi, %54,3'ünde sepsis, %19,8'inde pnömoni, %37,1'inde ROP, %13,8'inde İKK, %74,1'inde hiperbilirubinemi görülmüştür. Herhangi bir yenidoğan morbiditesi tanısı alan bebeklerin doğum ağırlığı, Apgar skorları, vücut ağırlığı artış hızı diğer bebeklere göre daha düşükken; entübasyon süresi, doğum ağırlığına ulaştığı süre, TPN süresi ve hastanede yatış süresi daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda mortalite oranı %20,4'tür. Doğum ağırlığı ve haftası arttıkça mortalite oranı azalmıştır. Ancak, eksitus olan hastalarda ölümlerin büyük bir kısmı ilk saatlerde gerçekleşmesi sebebiyle morbiditelerin ölçümleri yapılmadığı için kısıtlı bilgi olması dolayısıyla morbiditelere ilişkin mortalite analizi yapılamamıştır. Çalışmamızın bu yönde genişletilmesi gelecek çalışmalar için mümkündür. Ayrıca, mortalite ve morbiditenin yıllara göre kaydedilmiş bir veri ile genişletilmesi de gelecekte yapılabilecek çalışmalara örnek olabilir. Prematüre morbiditeleri hakkında yapılan çalışmalar morbidite ve mortalite oranlarını en aza indirmeyi amaçlayan stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Çalışmamız, Türkiye'de bugüne kadar yapılmış olan çalışmalara veri zenginliği katacaktır. Ayrıca elde edilen veriler hastanemizde prematüre komplikasyonlarını azaltmaya yönelik yapılabilecek uygulamalara yön verecektir.

7. KAYNAKÇA

1. Acunaş, B., S. Uslu, and A.Y. Baş, *Türk Neonatoloji Derneği yüksek riskli bebek izlem rehberi*. Türk Pediatri Arşivi, 2018. 53(Supp: 1): p. 180-195.
2. Eichenwald, E.C. and A.R. Stark, *Management and outcomes of very low birth weight*. New England Journal of Medicine, 2008. 358(16): p. 1700-1711.
3. Kliegman, R.M., et al., *Nelson textbook of pediatrics*. 2020: Elsevier Health Sciences.
4. Raju, T.N., et al., *Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development*. Pediatrics, 2006. 118(3): p. 1207-1214.
5. Goldenberg, R.L., et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*. The lancet, 2008. 371(9606): p. 75-84.
6. Battaglia, F.C. and L.O. Lubchenco, *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age*. J pediatr, 1967. 71(2): p. 159-63.
7. Blencowe, H., et al., *Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births*. Reproductive health, 2013. 10(1): p. 1-14.
8. Howson, C.P., et al., *Born too soon: preterm birth matters*. Reproductive health, 2013. 10(1): p. 1-9.
9. Yurdakök, M., *Yurdakök pediatri*. 2017: Güneş Tıp Kitabevleri.
10. Martin, R.J., A.A. Fanaroff, and M.C. Walsh, *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine e-book: diseases of the fetus and infant*. 2014: Elsevier Health Sciences.
11. Stoll, B.J., et al., *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2010. 126(3): p. 443-456.
12. Avery, M.E. and J. Mead, *Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease*. AMA journal of diseases of children, 1959. 97(5_PART_I): p. 517-523.

13. Clements, J.A. and M.E. Avery, *Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998. 157(4): p. S59-S66.
14. Boron, W. and E. Boulpaep, *Medical Physiology: a cellular and molecular approach*. 2003. Google Scholar, 2005.
15. Suresh, G.K. and R.F. Soll, *Pharmacologic adjuncts II: exogenous surfactants*. Assisted ventilation of the neonate. United States of América: Saunders-Elsevier Inc, 2011: p. 371-88.
16. Jobe, A.H., *Pharmacology review: why surfactant works for respiratory distress syndrome*. NeoReviews, 2006. 7(2): p. e95-e106.
17. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG educational bulletin. Assessment of fetal lung maturity*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1996. 56: p. 191-198.
18. Copper, R.L., et al., *A multicenter study of preterm birth weight and gestational age—specific neonatal mortality*. American journal of obstetrics and gynecology, 1993. 168(1): p. 78-84.
19. Özkan, H., Ö. Erdeve, and H.G.K. Kutman, *Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi*. Türk Pediatri Arşivi, 2018. 53(Supp: 1): p. 45-54.
20. Gomella, T.L., et al., *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 2013: McGraw-Hill Education Medical New York.
21. Sweet, D.G., H.L. Halliday, and C.P. Speer, *Surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome in 2013*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2013. 26(sup2): p. 27-29.
22. Yurdakök, M., *Pediatric*. Cilt, 2007. 1: p. 1060-73.
23. St Clair, C.M., *Neonatal Respiratory Distress Syndrome as a Function of Gestational Age and the Lecithin/Sphingomyelin Ratio*. 2007.

24. Roberts, D., et al., *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane database of systematic reviews, 2017(3).
25. Wapner, R.J. *Antenatal corticosteroids for periviable birth*. in *Seminars in perinatology*. 2013. Elsevier.
26. Blennow, M. and K. Bohlin, *Surfactant and noninvasive ventilation*. *Neonatology*, 2015. 107(4): p. 330-336.
27. Ramanathan, R., P. Paz, and M. Biniwale, *Non-invasive ventilation and surfactant therapy*. *J Pulmon Resp Med S*, 2013. 13: p. 2.
28. Soll, R. and E. Özek, *Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome*. Cochrane database of systematic reviews, 2009(1).
29. Kliegman, R.M., et al., *Nelson textbook of pediatrics e-book*. 2007: Elsevier Health Sciences.
30. Northway Jr, W.H., R.C. Rosan, and D.Y. Porter, *Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia*. *New England Journal of Medicine*, 1967. 276(7): p. 357-368.
31. Ali, Z., et al., *Bronchopulmonary dysplasia: a review*. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2013. 288(2): p. 325-333.
32. Fanaroff, A.A., et al., *Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2007. 196(2): p. 147. e1-147. e8.
33. Rhodes, P.G., R.T. Hall, and J.C. Leonidas, *Chronic pulmonary disease in neonates with assisted ventilation*. *Pediatrics*, 1975. 55(6): p. 788-796.
34. Collaco, J.M., et al., *Characteristics of infants or children presenting to outpatient bronchopulmonary dysplasia clinics in the United States*. *Pediatric pulmonology*, 2021. 56(6): p. 1617-1625.

35. Hines, D., et al., *Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus*. Acta Paediatrica, 2017. 106(3): p. 366-374.
36. Aoyama, B.C., J.M. Collaco, and S.A. McGrath-Morrow, *Predictors of pulmonary function at 6 years of age in infants with bronchopulmonary dysplasia*. Pediatric pulmonology, 2021. 56(5): p. 974-981.
37. Arsan, S., A. Korkmaz, and S. Oğuz, *Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi*. Türk Pediatri Arşivi, 2018. 53(Supp: 1): p. 138-150.
38. Subramaniam, P., J.J. Ho, and P.G. Davis, *Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(6).
39. Saugstad, O.D. and D. Aune, *Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies*. Neonatology, 2014. 105(1): p. 55-63.
40. Schmidt, B., et al., *Caffeine therapy for apnea of prematurity*. New England Journal of Medicine, 2006. 354(20): p. 2112-2121.
41. Darlow, B.A., P. Graham, and M.X. Rojas-Reyes, *Vitamin A supplementation to prevent mortality and short-and long-term morbidity in very low birth weight infants*. Cochrane database of systematic reviews, 2016(8).
42. Greenough, A., *Bronchopulmonary dysplasia—Long term follow up*. Paediatric respiratory reviews, 2006. 7: p. S189-S191.
43. Koch, J., et al., *Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less*. Pediatrics, 2006. 117(4): p. 1113-1121.
44. Herrman, K., et al., *Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2009. 94(1): p. F48-F50.

45. Sung, S.I., et al., *Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation*. PLoS One, 2019. 14(2): p. e0212256.
46. Hamrick, S.E. and G. Hansmann, *Patent ductus arteriosus of the preterm infant*. Pediatrics, 2010. 125(5): p. 1020-1030.
47. Coceani, F. and B. Baragatti. *Mechanisms for ductus arteriosus closure*. in *Seminars in perinatology*. 2012. Elsevier.
48. Hasanoğlu, E., R. Düğünsel, and A. Bideci, *Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri*. Güneş Kitabevi, 2010.
49. Tauzin, L., et al., *Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants*. Acta Paediatrica, 2012. 101(4): p. 419-423.
50. Noori, S., et al., *Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants*. Pediatrics, 2009. 123(1): p. e138-e144.
51. Dollberg, S., et al., *Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2005. 40(2): p. 184-188.
52. Chock, V.Y., et al., *Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus*. Pediatric research, 2014. 75(4): p. 570-575.
53. Bell, E.F. and M.J. Acarregui, *Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(12).
54. Clyman, R., et al., *Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus*. The Journal of pediatrics, 2013. 163(2): p. 406-411. e4.

55. Fowlie, P.W., P.G. Davis, and W. McGuire, *Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(7).
56. Su, P.H., et al., *Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants*. Pediatrics international, 2003. 45(6): p. 665-670.
57. Koehne, P.S., et al., *Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment*. 2001.
58. Gokmen, T., et al., *Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus*. The Journal of pediatrics, 2011. 158(4): p. 549-554. e1.
59. Özdemir, Ö.M., et al., *Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation*. Pediatric cardiology, 2014. 35(2): p. 276-279.
60. Oncel, M.Y., et al., *Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants*. Neonatology, 2013. 103(3): p. 166-169.
61. Kong, L., et al., *An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2012. 16(6): p. 501-507.
62. Hellström, A., L.E. Smith, and O. Dammann, *Retinopathy of prematurity*. The lancet, 2013. 382(9902): p. 1445-1457.
63. Sapienza, P., et al., *Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life*. The Journal of clinical investigation, 2010. 120(9): p. 3022-3032.
64. Faia, L.J. and M.T. Trese, *Retinopathy of prematurity care: screening to vitrectomy*. International ophthalmology clinics, 2011. 51(1): p. 1-16.
65. Stahl, A., A. Hellström, and L.E. Smith, *Retinopathy of prematurity*, in *Anti-Angiogenic Therapy in Ophthalmology*. 2016, Springer. p. 21-29.

66. Coats, D.K., *Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening*. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2017.
67. Chiang, M.F., et al., *International classification of retinopathy of prematurity*. Ophthalmology, 2021. 128(10): p. e51-e68.
68. Koç, E., et al., *Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi*. Türk Neonatoloji Derneği, Ankara 2016, 2016.
69. Prematurity, I.C.f.t.C.o.R.o., *The international classification of retinopathy of prematurity revisited*. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960), 2005. 123(7): p. 991-999.
70. Fierson, W.M. and A.A.o.P.S.o. Ophthalmology, *Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity*. Pediatrics, 2018. 142(6).
71. Bas, A.Y., et al., *Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units*. British Journal of Ophthalmology, 2018. 102(12): p. 1711-1716.
72. Koç, E., et al., *Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi*. Türk Neonatoloji Derneği, Ankara 2021, 2021.
73. Wu, C., et al., *Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity*. Archives of Ophthalmology, 2010. 128(4): p. 443-447.
74. Schmidt, B., et al., *Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years*. JAMA, 2014. 311(5): p. 523-525.
75. Hackam, D. and M. Caplan. *Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context*. in *Seminars in pediatric surgery*. 2018. Elsevier.
76. Ng, S., *Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate*. Journal of paediatrics and child health, 2001. 37(1): p. 1-4.
77. Çetinkaya, M. and N. Köksal, *Nekrotizan enterokolit*. Güncel Pediatri, 2004. 2(4): p. 146-151.

78. Neu, J., *Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention*. Pediatric Clinics, 1996. 43(2): p. 409-432.
79. Lin, P.W. and B.J. Stoll, *Necrotising enterocolitis*. The Lancet, 2006. 368(9543): p. 1271-1283.
80. Schnabl, K.L., et al., *Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure*. World journal of gastroenterology: WJG, 2008. 14(14): p. 2142.
81. Cetinkaya, M., H. Ozkan, and N. Koksak, *Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants*. Early human development, 2012. 88(11): p. 893-898.
82. Lucas, A. and T. Cole, *Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis*. The Lancet, 1990. 336(8730-8731): p. 1519-1523.
83. Smrcek, J., et al., *Antenatal corticosteroid therapy in premature infants*. Archives of gynecology and obstetrics, 2005. 271(1): p. 26-32.
84. Neu, J., *Necrotizing enterocolitis*. Nutritional Care of Preterm Infants, 2014. 110: p. 253-263.
85. Kliegman, R. and A. Fanaroff, *Necrotizing enterocolitis*. New England Journal of Medicine, 1984. 310(17): p. 1093-1103.
86. Neu, J. and M. Pammi. *Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome*. in *Seminars in perinatology*. 2017. Elsevier.
87. Walsh, M.C. and R.M. Kliegman, *Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria*. Pediatric clinics of North America, 1986. 33(1): p. 179-201.
88. Gupta, A. and A. Paria, *Etiology and medical management of NEC*. Early human development, 2016. 97: p. 17-23.
89. Christian, V.J., E. Polzin, and S. Welak, *Nutrition management of necrotizing enterocolitis*. Nutrition in Clinical Practice, 2018. 33(4): p. 476-482.
90. Ergenekon, E., C. Tayman, and H. Özkan, *Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi*. Türk Pediatri Arşivi, 2021: p. 1-48.

91. Carr, J.P., et al., *Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units*. Journal of paediatrics and child health, 2017. 53(7): p. 680-684.
92. Munaco, A.J., et al., *Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis*. The american surgeon, 2015. 81(5): p. 438-443.
93. Khalak, R., et al., *Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis*. Journal of Perinatology, 2018. 38(12): p. 1644-1650.
94. Gephart, S.M. and C.K. Hanson, *Preventing necrotizing enterocolitis with standardized feeding protocols: not only possible, but imperative*. Advances in Neonatal Care, 2013. 13(1): p. 48-54.
95. Faraday, C., et al., *Characteristics and incidence of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in the UK*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020. 33(3): p. 398-403.
96. Gupta, R.W., et al., *Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2013. 56(4): p. 397-400.
97. Terrin, G., et al., *Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns*. Pediatrics, 2012. 129(1): p. e40-e45.
98. Askie, L.M., et al., *Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(4).
99. Patel, A.L., P.G. Panagos, and J.M. Silvestri, *Reducing incidence of necrotizing enterocolitis*. Clinics in perinatology, 2017. 44(3): p. 683-700.
100. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. Journal of clinical epidemiology, 2011. 64(4): p. 383-394.

101. Owens, R., *Intraventricular hemorrhage in the premature neonate*. Neonatal Network, 2005. 24(3): p. 55-71.
102. Leijser, L.M. and L.S. de Vries, *Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation*. Handbook of clinical neurology, 2019. 162: p. 173-199.
103. Larroque, B., et al., *White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study*. The Journal of pediatrics, 2003. 143(4): p. 477-483.
104. Poryo, M., et al., *Ante-, peri-and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants*. Early human development, 2018. 116: p. 1-8.
105. Corbin, J.G., et al., *Regulation of neural progenitor cell development in the nervous system*. Journal of neurochemistry, 2008. 106(6): p. 2272-2287.
106. Kinoshita, Y., et al., *Volumetric analysis of the germinal matrix and lateral ventricles performed using MR images of postmortem fetuses*. American Journal of Neuroradiology, 2001. 22(2): p. 382-388.
107. Volpe, J.J., *Intracranial hemorrhage*. Neurology of the Newborn, 2001.
108. Ballabh, P., *Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease*. Pediatric research, 2010. 67(1): p. 1-8.
109. Riskin, A., et al., *Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants*. Obstetrics & Gynecology, 2008. 112(1): p. 21-28.
110. Holmes, P., et al., *The effect of variable heart rate decelerations on intraventricular hemorrhage and other perinatal outcomes in preterm infants*. Journal of Maternal-Fetal Medicine, 2001. 10(4): p. 264-268.
111. Adcock, B., et al., *Acute kidney injury, fluid balance and risks of intraventricular hemorrhage in premature infants*. Journal of Perinatology, 2020. 40(9): p. 1296-1300.

112. Noori, S. and I. Seri. *Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. Elsevier.
113. Inder, T.E., J.M. Perlman, and J.J. Volpe, *Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus*, in *Volpe's Neurology of the Newborn*. 2018, Elsevier. p. 637-698. e21.
114. Al-Abdi, S.Y. and M.A. Al-Aamri, *A systematic review and meta-analysis of the timing of early intraventricular hemorrhage in preterm neonates: clinical and research implications*. *Journal of clinical neonatology*, 2014. 3(2): p. 76.
115. Çizmeci, M.N., M.A. Akın, and E. Özek, *Türk Neonatoloji Derneği Germinal Matriks Kanaması-Intraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetimi Rehberi 2021*. *Türk Pediatri Arşivi*, 2021. 53(Supp: 1): p. 5-26.
116. Evans, N. and M. Kluckow, *Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants*. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 1996. 75(3): p. F183-F186.
117. Paneth, N., et al., *Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants*. *American journal of epidemiology*, 1993. 137(11): p. 1167-1176.
118. Christian, E.A., et al., *Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010*. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2016. 17(3): p. 260-269.
119. Raets, M., J. Dudink, and P. Govaert, *Neonatal disorders of germinal matrix*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015. 28(sup1): p. 2286-2290.
120. Osborn, D.A., N. Evans, and M. Kluckow, *Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants*. *Pediatrics*, 2003. 112(1): p. 33-39.
121. Lim, J. and E. Hagen, *Reducing germinal matrix-Intraventricular hemorrhage: perinatal and delivery room factors*. *NeoReviews*, 2019. 20(8): p. e452-e463.

122. Mohamed, M.A. and H. Aly, *Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2010. 95(6): p. F403-F407.
123. Palmer, K.G., et al., *Effect of inborn versus outborn delivery on clinical outcomes in ventilated preterm neonates: secondary results from the NEOPAIN trial*. Journal of Perinatology, 2005. 25(4): p. 270-275.
124. Modi, N., et al., *The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain*. Pediatric research, 2001. 50(5): p. 581-585.
125. Crowther, C.A. and J.E. Harding, *Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(3).
126. Practice, C.o.O., *Committee Opinion No. 543: timing of umbilical cord clamping after birth*. Obstetrics and gynecology, 2012. 120(6): p. 1522-1526.
127. Rabe, H., et al., *Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(9).
128. Oygür, N., E. Önal, and A. Zenciroğlu, *TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ DOĞUM SALONU YÖNETİMİ REHBERİ*. Erişim Adresi: neonatology. org. tr/wp-content/uploads/2016/12/dogum_salonu_yonetimi. docx, 2016.
129. Miller, S., H. Lee, and J. Gould, *Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes*. Journal of Perinatology, 2011. 31(1): p. S49-S56.
130. Oei, J.L., et al., *Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2018. 103(5): p. F446-F454.
131. Vesoulis, Z.A. and A.M. Mathur, *Cerebral autoregulation, brain injury, and the transitioning premature infant*. Frontiers in pediatrics, 2017. 5: p. 64.

132. McCrea, H.J. and L.R. Ment, *The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate*. Clinics in perinatology, 2008. 35(4): p. 777-792.
133. Hunt, R. and E. Hey, *Ethamsylate for the prevention of morbidity and mortality in preterm or very low birth weight infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(1).
134. Lowe, L.H. and Z. Bailey, *State-of-the-art cranial sonography: Part 1, modern techniques and image interpretation*. American journal of roentgenology, 2011. 196(5): p. 1028-1033.
135. Szpecht, D., et al., *Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors*. Child's Nervous System, 2016. 32(8): p. 1399-1404.
136. De Vries, L.S., et al., *Treatment thresholds for intervention in posthaemorrhagic ventricular dilation: a randomised controlled trial*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2019. 104(1): p. F70-F75.
137. Beaino, G., et al., *Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2010. 52(6): p. e119-e125.
138. Payne, A.H., et al., *Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage*. JAMA pediatrics, 2013. 167(5): p. 451-459.
139. Bolisetty, S., et al., *Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants*. Pediatrics, 2014. 133(1): p. 55-62.
140. Cizmeci, M.N., et al., *Periventricular hemorrhagic infarction in very preterm infants: characteristic sonographic findings and association with neurodevelopmental outcome at age 2 years*. The Journal of pediatrics, 2020. 217: p. 79-85. e1.

141. Stoll, B.J., et al., *Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues*. Pediatrics, 2011. 127(5): p. 817-826.
142. Dong, Y. and C.P. Speer, *Late-onset neonatal sepsis: recent developments*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2015. 100(3): p. F257-F263.
143. Satar, M., A.E. Arısoy, and İ.H. Çelik, *Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi*. Türk Pediatri Arşivi, 2018. 53(Supp: 1): p. 88-100.
144. Ericson, J.E. and M.M. Laughon, *Chorioamnionitis: implications for the neonate*. Clinics in perinatology, 2015. 42(1): p. 155-165.
145. Ferrieri, P. and L. Wallen, *Neonatal bacterial sepsis. Dalam: Gleason C, Devaskar S, penyunting. Avery's diseases of the newborn. Edisi 9. 2012, Philadelphia: Elsevier Saunders*.
146. Ozkan, H., et al., *Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen*. Pediatrics International, 2014. 56(1): p. 60-66.
147. Russell, A.B. and R. Kumar, *Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2015. 100(4): p. F350-F354.
148. Satar, M. and F. Özlü, *Neonatal sepsis: a continuing disease burden*. The Turkish journal of pediatrics, 2012. 54(5): p. 449.
149. Schmutz, N., et al., *Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited*. Journal of Perinatology, 2008. 28(4): p. 275-281.
150. Delanghe, J.R. and M.M. Speeckaert, *Translational research and biomarkers in neonatal sepsis*. Clinica chimica acta, 2015. 451: p. 46-64.

151. Arnon, S. and I. Litmanovitz, *Diagnostic tests in neonatal sepsis*. Current opinion in infectious diseases, 2008. 21(3): p. 223-227.
152. Pontrelli, G., et al., *Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis*. BMC infectious diseases, 2017. 17(1): p. 1-12.
153. Barnett, E.D. and J.O. Klein, *Bacterial infections of the respiratory tract*, in *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. 2011, Elsevier. p. 276-296.
154. Nissen, M.D., *Congenital and neonatal pneumonia*. Paediatric respiratory reviews, 2007. 8(3): p. 195-203.
155. Crowley, M., *Neonatal Respiratory Disorders*. U: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ur. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant*. 2015, Philadelphia. Elsevier, Saunders.
156. Apisarnthanarak, A., Holzmann-Pazgal g, Hamvas A et al.: *Ventilator-Associated 410 Pneumonia in Extremely Preterm Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit: 411 Characteristics, Risk Factors, and Outcomes*. Pediatrics, 2003. 112(6): p. 1283-1283.
157. Ku, L.C., K.A. Boggess, and M. Cohen-Wolkowicz, *Bacterial meningitis in infants*. Clinics in perinatology, 2015. 42(1): p. 29-45.
158. Barichello, T., et al., *Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis*. Journal of medical microbiology, 2013. 62(12): p. 1781-1789.
159. Nizet, V. and J. Klein, *Bacterial sepsis and meningitis*. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 2014. 8: p. 217-71.
160. Heath, P.T., I.O. Okike, and C. Oeser, *Neonatal meningitis: can we do better?* Hot Topics in Infection and Immunity in Children VIII, 2012: p. 11-24.
161. Strauss, R.G., *Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment*. Blood reviews, 2010. 24(6): p. 221-225.
162. Widness, J.A., *Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity*. Neoreviews, 2008. 9(11): p. e520-e525.

163. Hasanbegovic, E., et al., *Evaluation and treatment of anemia in premature infants*. Medical Archives, 2016. 70(6): p. 408.
164. Aher, S., K. Malwatkar, and S. Kadam. *Neonatal anemia*. in *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2008. Elsevier.
165. Pearson, H.A., *Life-span of the fetal red blood cell*. The Journal of pediatrics, 1967. 70(2): p. 166-171.
166. Alan, S. and S. Arsan, *Prematüre anemisi*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2014. 57(3).
167. Madsen, L., et al., *Impact of blood sampling in very preterm infants*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2000. 60(2): p. 125-132.
168. Altaş, B., et al., *295 Evaluation of the Efficacy and Safety of Autologous Cord Blood Transfusions in Very Low-Birth-Weight Premature Newborns*. Pediatric Research, 2010. 68(1): p. 152-152.
169. Habif, S., et al., *Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healthy subjects*. Clinical biochemistry, 2001. 34(8): p. 667-671.
170. Yurdakök, M., *Ülkemizde yenidoğan bebek sağlığı sorunu ve öneriler*. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni, 2008. 18: p. 5-9.
171. Aladangady, N., et al., *Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery*. Pediatrics, 2006. 117(1): p. 93-98.
172. Mercer, J.S., et al., *Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2006. 117(4): p. 1235-1242.
173. Mercer, J.S., et al., *Seven-month developmental outcomes of very low birth weight infants enrolled in a randomized controlled trial of delayed versus immediate cord clamping*. Journal of Perinatology, 2010. 30(1): p. 11-16.

174. Slusher, T.M., et al., *Transcutaneous bilirubin measurements and serum total bilirubin levels in indigenous African infants*. Pediatrics, 2004. 113(6): p. 1636-1641.
175. Maisels, M.J., et al., *Hyperbilirubinemia in the newborn infant $\geq$ 35 weeks' gestation: an update with clarifications*. Pediatrics, 2009. 124(4): p. 1193-1198.
176. Hyperbilirubinemia, A.A.o.P.S.o., *Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation*. Pediatrics, 2004. 114(1): p. 297-316.
177. Brown, A.K., et al., *Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia*. Pediatrics, 1985. 75(2): p. 393-441.
178. Alkalay, A.L. and C.F. Simmons, *Hyperbilirubinemia guidelines in newborn infants*. Pediatrics, 2005. 115(3): p. 824-825.
179. Bhutani, V.K., R.J. Wong, and D.K. Stevenson, *Hyperbilirubinemia in preterm neonates*. Clinics in perinatology, 2016. 43(2): p. 215-232.
180. Horbar, J.D., et al., *Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009*. Pediatrics, 2012. 129(6): p. 1019-1026.
181. Payne, N.R., et al., *NICU practices and outcomes associated with 9 years of quality improvement collaboratives*. Pediatrics, 2010. 125(3): p. 437-446.
182. Wirtschafter, D.D., et al., *Nosocomial infection reduction in VLBW infants with a statewide quality-improvement model*. Pediatrics, 2011. 127(3): p. 419-426.
183. Horbar, J.D., et al., *Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth*. Pediatrics, 1993. 92(2): p. 191-196.
184. Iams, J.D., et al., *Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth*. Lancet, 2008. 371(9607): p. 164-75.
185. Kültürsay, N., *The status of women and of maternal and perinatal health in Turkey*. The Turkish journal of pediatrics, 2011. 53(1): p. 5.

186. Koc, E., et al., *Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society*. Plos one, 2019. 14(12): p. e0226679.
187. Adams, M., et al., *Variability of very low birth weight infant outcome and practice in Swiss and US neonatal units*. Pediatrics, 2018. 141(5).
188. Ballot, D.E., T.F. Chirwa, and P.A. Cooper, *Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg*. BMC pediatrics, 2010. 10(1): p. 1-11.
189. Murki, S., et al., *Variability in survival of very low birth weight neonates in hospitals of India*. The Indian Journal of Pediatrics, 2015. 82(6): p. 565-567.
190. Fernández, R., et al., *Survival and morbidity of very low birth weight infants in a South American Neonatal Network*. 2014.
191. Kim, J.K., et al., *Cesarean section was not associated with mortality or morbidities advantage in very low birth weight infants: a nationwide cohort study*. Scientific reports, 2021. 11(1): p. 1-6.
192. Johnson, T.J., et al., *Cost of morbidities in very low birth weight infants*. The Journal of pediatrics, 2013. 162(2): p. 243-249. e1.
193. Fröhlich, M., et al., *Sex-Specific Long-Term Trends in Length of Hospital Stay, Postmenstrual Age at Discharge, and Survival in Very Low Birth Weight Infants*. Neonatology, 2021: p. 1-9.
194. Buyuktiryaki, M., et al., *Comparison of three different noninvasive ventilation strategies as initial respiratory support in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: A retrospective study*. Archives de Pédiatrie, 2020. 27(6): p. 322-327.
195. Klinger, G., et al., *Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants*. Pediatrics, 2010. 125(4): p. e736-e740.
196. Talha, A., *An Assessment of the Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Preterm Very Low Birth Weight Babies*. Saudi J Med, 2021. 6(10): p. 325-330.

197. Wu, T., et al., *Retinopathy of prematurity among very low-birth-weight infants in China: incidence and perinatal risk factors*. Investigative ophthalmology & visual science, 2018. 59(2): p. 757-763.
198. Na, J.Y., et al., *Artificial intelligence model comparison for risk factor analysis of patent ductus arteriosus in nationwide very low birth weight infants cohort*. Scientific reports, 2021. 11(1): p. 1-10.
199. Ngo, S., et al., *Trends in patent ductus arteriosus diagnosis and management for very low birth weight infants*. Pediatrics, 2017. 139(4).
200. Korhonen, P., et al., *Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants*. Early human development, 1999. 54(3): p. 245-258.
201. Eriksson, L., et al., *Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia*. Acta Paediatrica, 2015. 104(3): p. 259-263.
202. Cokyaman, T. and S. Kavuncuoglu, *Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: A 3-year retrospective study*. Northern clinics of Istanbul, 2020. 7(2): p. 124.
203. Gagliardi, L., et al., *Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2008. 47(2): p. 206-210.
204. Patel, R.M., et al., *Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants*. Jama, 2016. 315(9): p. 889-897.
205. Boo, N.-Y. and G. Cheah, *Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units*. Singapore medical journal, 2012. 53(12): p. 826.
206. Çizmecı, M.N., M.A. Akin, and E. Özek, *Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications*. Turkish archives of pediatrics (Online), 2021. 56(5): p. 499-512.

207. Linder, N., et al., *Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study*. Pediatrics, 2003. 111(5): p. e590-e595.
208. Stoll, B.J., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2002. 110(2): p. 285-291.
209. Fanaroff, A.A., et al., *Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants*. The Pediatric infectious disease journal, 1998. 17(7): p. 593-598.
210. Boghossian, N.S., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births*. The Journal of pediatrics, 2013. 162(6): p. 1120-1124. e1.
211. Narang, A., P. Kumar, and R. Kumar, *Neonatal jaundice in very low birth weight babies*. The Indian Journal of Pediatrics, 2001. 68(4): p. 307-309.
212. Miyazono, Y., et al., *Nationwide survey of late-onset hemolysis in very low birthweight infants*. Pediatrics International, 2021. 63(2): p. 172-176.
213. Demirel, G., et al., *Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants*. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2013. 26(2): p. 215-218.
214. Rocha, G., et al., *Early anemia and neonatal morbidity in extremely low birth-weight preterm infants*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2021. 34(22): p. 3697-3703.
215. Jeon, G.W. and J.B. Sin, *Risk factors of transfusion in anemia of very low birth weight infants*. Yonsei medical journal, 2013. 54(2): p. 366-373.
216. Akçura, Y.D., *Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2014-2018 yılları arasında izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve morbidite sonuçları ve önceki sonuçlarla karşılaştırılması*. 2019.

217. Özdemir, Ö., et al., *Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Olgularımızın Değerlendirilmesi*. Van Tıp Dergisi, 2011. 18(2): p. 77-82.
218. Gülcan, H., et al., *İnönü Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm olgularımızın değerlendirilmesi*. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 2004. 11(1).
219. Türkmen, M., et al., *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi*. 2006.
220. Yalaz, M., et al., *Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2006. 49: p. 1-7.
221. Isayama, T., et al., *Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan*. Pediatrics, 2012. 130(4): p. e957-e965.
222. Gupta, S., et al., *Short term outcome and predictors of mortality among very low birth weight infants—a descriptive study*. Indian Journal of Pediatrics, 2021. 88(4): p. 351-357.
223. Lawn, J.E., et al., *'Kangaroo mother care' to prevent neonatal deaths due to preterm birth complications*. International journal of epidemiology, 2010. 39(suppl_1): p. i144-i154.
224. Mwansa-Kambafwile, J., et al., *Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth*. International journal of epidemiology, 2010. 39(suppl_1): p. i122-i133.
225. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. J Pediatr. 1983;103:273–277

8.EKLER



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 262
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 18.02.2021
Toplantı No : 2021/03
Proje No : 21-KAEK-054

18.02.2021

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Erhan KARAARSLAN

Etik Kurulumuzun 18.02.2021 tarihli toplantısında görüşülen 21-KAEK-054 sayılı numaralı "Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerde Görülen Erken Dönem Komplikasyonların Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmamız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmamız bu rapor dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4 maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmamız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafınıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Dr. Öğretim Üyesi Muzaffer KATAR
Başkan