

TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE 2014 - 2018
YILLARI ARASINDA İZLENEN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM
AĞIRLIKLİ BEBEKLERDE MORTALİTE VE MORBİDİTE
SONUÇLARI VE ÖNCEKİ SONUÇLARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Yağmur Damla AKÇURA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2019

TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE 2014 - 2018
YILLARI ARASINDA İZLENEN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM
AĞIRLIKLİ BEBEKLERDE MORTALİTE VE MORBİDİTE
SONUÇLARI VE ÖNCEKİ SONUÇLARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yağmur Damla AKÇURA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nuray DUMAN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve zor zamanlarımda desteğini hep arkamda hissettiğim danışman hocam Prof.Dr.Nuray DUMAN'a, en yoğun zamanlarında bile yardım isteklerimi geri çevirmeyen hocam Doç.Dr.Funda TÜZÜN'e, tez çalışmamda katkısı bulunanUzm. Dr. Burak DELİLOĞLU'na, Uzm.Dr.Can AKYILDIZ'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Hayat arkadaşım Can AKÇURA'ya,

Asistanlık hayatımın her aşamasında, hayatımda zorlandığım her dönemde bana gösterdikleri sabırla örnek olan annem, babam, kardeşlerim ve kardeş kadar yakın olabilmeyi başardığımız arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda çalışan tüm hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim.

Dr. Yağmur Damla AKÇURA

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	1
ABSTRACT	4
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1.Prematürite ve Tanımlar	7
2.2.Antenatal Steroid Kullanımı	8
2.3.Natal Dönem	8
2.3.1.Doğum Odası Bakımı ve Resüsitasyon.....	8
2.4.Postnatal Dönem ve Prematüre Bebeğin Sorunları.....	11
2.4.1.Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)	11
2.4.2.Yenidoğanda Oksijen Tedavisi.....	13
2.4.3.Yenidoğanlarda Solunum Desteği Esnasında Rastlanan Komplikasyonlar	14
2.4.4.Hava Kaçağı Sendromları	14
2.4.5.Patent Duktus Arteriyozus (PDA).....	15
2.4.6.Bronkopulmoner Displazi (BPD)	16
2.4.7.Sepsis.....	18
2.4.8.Beslenme ve Nekrotizan Enterokolit (NEK).....	21
2.4.9.Periventriküler / İntraventriküler Kanama ve Periventriküler Lökomalazi (PVL)	23
2.4.10.Prematüre Retinopatisi (ROP)	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR	28
4.1.Maternal ve Neonatal Klinik ve Demografik Özellikler	28
4.2.Morbidite ve Mortalite Verileri	31
4.3.Mortalite Gelişen Olguların Özellikleri	34
4.4.2014 - 2018 Yılları Arasında İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerdeki Mortalite Ve Morbidite Sonuçlarının Önceki Sonuçlarla Karşılaştırılması	38
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇLAR.....	48
7.KAYNAKLAR.....	52
8.EKLER.....	57
8.1 Ek 1 Veri Kayıt Formu	57
8.2 Ek 2 Etik Kurul Onayı.....	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri.....	16
Tablo 2. EMA sepsis skorlaması	19
Tablo 3. Modifiye Bell kriterleri	22
Tablo 4. Maternal klinik özellikler	28
Tablo 5. Hastaların Natal ve Postnatal Klinik Özellikleri (Ortalama $\pm$ SD).....	29
Tablo 6. Hastaların Natal ve Postnatal Klinik Özellikleri (Ortanca- IQR)	30
Tablo 7. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşlara göre hastaların dağılımı.....	31
Tablo 8. Mortalite ve morbidite sıklıkları	32
Tablo 9. Doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları	33
Tablo 10. Gestasyonel yaşa göre mortalite oranları	33
Tablo 11. Yaşayanlarda <u>doğum ağırlığına göre</u> major morbidite oranları (sepsis dahil)....	33
Tablo 12. Yaşayanlarda <u>gestasyonel yaşa göre</u> major morbidite oranları (sepsis dahil)...	34
Tablo 13. Yaşayanlarda <u>doğum ağırlığına göre</u> major morbidite oranları (sepsis hariç) ...	34
Tablo 14. Yaşayanlarda <u>gestasyonel yaşa göre</u> major morbidite oranları (sepsis hariç)...	34
Tablo 15. Mortalite gelişen olguların natal ve postnatal klinik özellikleri	35
Tablo 16. Mortalite gelişen olgulardaki morbiditeler	35
Tablo 17. Mortalite gelişen olgularda <u>doğum ağırlığına göre</u> major morbidite oranları (sepsis dahil)	36
Tablo 18. Mortalite gelişen olgularda <u>gestasyonel yaşa göre</u> major morbidite oranları (sepsis dahil)	36
Tablo 19. Mortalite gelişen olgularda <u>doğum ağırlığına göre</u> major morbidite oranları (sepsis hariç).....	36
Tablo 20. Mortalite gelişen olgularda <u>gestasyonel yaşa göre</u> major morbidite oranları (sepsis hariç).....	37
Tablo 21. Mortalite gelişen olgularda mortalite nedenleri	37
Tablo 22. Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımı	38
Tablo 23. Gestasyonel yaşa göre hastaların dağılımı.....	38
Tablo 24. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	39
Tablo 25. Hastaların postnatal klinik özellikleri	40
Tablo 26. Morbidite verilerinin karşılaştırılması	40
Tablo 27. Mortalite verilerinin <u>doğum ağırlıklarına göre</u> karşılaştırılması	41
Tablo 28. Mortalite verilerinin <u>gestasyonel yaşa göre</u> karşılaştırılması	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Geniştirilmiş Apgar skorlaması	9
Şekil 2. Yenidoğan canlandırması basamakları.....	10



KISALTMALAR

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı

AGA: Appropriate for Gestational Age (Gestasyon Haftasına Göre Normal Doğum Ağırlığı)

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BPD: Bronkopulmoner Displazi

CPAP: Continuous positive airway pressure (Sürekli pozitif havayolu basıncı)

ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı

ECMO: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyon

EUBG: Ekstrauterin Büyüme Geriliği

HsPDA: Hemodinamik Olarak Anlamlı PDA

ICROP: Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırılması

İKK: İntrakraniyal Kanama

İM: İntramusküler

İVK: İntraventriküler Kanama

LGA: Large for Gestational Age (Gestasyon Haftasına Göre Yüksek Doğum Ağırlığı)

MAP: Mean Airway Pressure (Ortalama Havayolu Basıncı)

MV: Mekanik Ventilasyon

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NİV: Non İnvaziv Ventilasyon

NSVY: Normal Spontan Vajinal Yolla Doğum

PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon

PDA: Patent Duktus Arteriyozus

PEEP: Positive End Expiratory Pressure (Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı)

PVL: Periventriküler Lökomalazi

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

ROP: Prematüre Retinopatisi

SGA: Small for Gestational Age (Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı)

SP: Serebral Palsi

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE 2014 - 2018 YILLARI ARASINDA İZLENEN ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL (ÇDDA) BEBEKLERDE MORTALİTE VE MORBİDİTE SONUÇLARI VE ÖNCEKİ SONUÇLARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç:Perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler sonucu tüm dünyada prematüre bebeklerin yaşam oranı artmış ancak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin morbidite ve kronik hastalık oranı da artmıştır.

Bu çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde son beş yıl içinde izlenmiş olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde morbidite, doğum ağırlığı ve gebelik yaşına özgü mortalite ve bakım uygulamalarını içeren yenidoğan sonuçlarını göstermek ve bu sonuçları ünitemizin 1996-2000 yılları arasındaki verilerini inceleyen önceki çalışmamızın sonuçlarıyla ve ayrıca ülkemiz ve gelişmiş ülke verileriyle karşılaştırmaktır. Böylece mevcut uygulamalarımızın sonuçlarını değerlendirmek ve geliştirilmesi gereken alanları belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışma Düzeni:Retrospektif kesitsel çalışma

Hastalar ve Yöntem:Çalışmaya 01.01.2014 – 31.12.2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde taburculuğa (ya da mortaliteye) kadar izlenmiş olan bebekler ve başka bir merkezde doğup yaşamın ilk günü içinde merkezimize sevk edilip izlemine ünitemizde tamamlayan bebekler dahil edilmiştir. Herhangi bir nedenle izlemi tamamlanmadan başka bir merkeze sevk edilen bebekler ve major konjenital anomalili bebekler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmadaki hastaların maternal özellikler olarak; preeklampsi, koryoamnionit, erken membran rüptürü (EMR) varlığı, antenatal steroid verilip verilmediği, tek ya da çoğul gebelik durumu kaydedilmiştir. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri olarak; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, Apgar skoru, doğum odası resüsitasyonu varlığı, doğum şekli, surfaktan verilip verilmediği, postnatal steroid verilme durumu, yatışı süresince invaziv ve invaziv olmayan ventilasyon süresi, oksijen tedavi süresi, total parenteral beslenme süresi, hava kaçağı sendromu varlığı, hastanede yatış süresi ve taburculuktaki vücut ağırlığı kaydedilmiştir. Tüm mortalite ve majör morbidite verileri (RDS, BPD, ROP, PDA,

NEK, İVK, PVL, erken ve geç neonatal sepsis) kaydedilmiştir. Tüm veriler hasta başı dosya ve elektronik kayıtlardan toplanmış, kayıtlardaki notlar ardışık ölçümler, muayene notları ve laboratuvar sonuçları ile birlikte yeniden değerlendirilmiştir.

Bulgular:Çalışmaya 203 bebek dahil edilmiştir. Ortalama doğum ağırlığı 976 gr $\pm$ 308 gr ve ortalama gestasyonel yaş 27.8 $\pm$ 2.5 hafta saptanmıştır. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa göre dağılımda bebeklerin %26.1'inin 501- 750 gr arasında ve %45.3'ünün 28-31 hafta arasında olduğu görülmüştür. Antenatal steroid %69 gebeye uygulanmıştır. Sezaryen doğum oranı %83.3 saptanmıştır. Bebeklerin %53.7'si RDS tanısı almış, hava kaçağı sendromu 23 bebekte (%11.3), hemodinamik anlamlı PDA 60 (%30.7) bebekte görülmüştür. Ciddi İVK (>grade 2) %5.6, kistik PVL %5.6, orta-ağır BPD %20.6, ROP (>stage 2) %2.4, NEK (> grade 2) %2.9, erken sepsis %6.8, geç sepsis %39.6 oranlarında saptanmıştır. Ortalama hastanede yatış süresi yaşayanlarda 53.4 $\pm$ 24.3 gün ölenlerde 9.9 $\pm$ 15.5 gün olarak saptanmıştır. Taburculuğa kadar geçen süre içinde toplam mortalite oranı %23,6 olarak saptanmıştır. Sağ kalım oranları doğum ağırlığı <501 gr olanlarda %16.7, 501-750 gr olanlarda %49.1, 751-1000 gr olanlarda %82, 1001-1250 gr olanlarda %93.5, 1251-1500 gr olanlarda %91.7 saptanmıştır. Mortalite oranı erkeklerde kızlardan yüksek olarak görülmüştür (%30, %17). Bu sonuçlar ünitemizin 1996-2000 yılları arasındaki verilerini inceleyen benzer çalışması ile karşılaştırıldığında; son çalışmadaki bebeklerin önceki çalışmadaki bebeklere göre doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ortalamalarının daha düşük olduğu, yine doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş dağılımlarına bakıldığında, anlamlı şekilde son grupta küçük bebeklerin daha fazla, büyük bebeklerin daha az oranda olduğu görülmüştür. Diğer demografik ve natal özellikler karşılaştırıldığında; son grupta önceki gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olacak şekilde antenatal steroid kullanımı, SGA oranı, doğum odasında endotrakeal entubasyon gereksinimi ve 5.dakikada <6 Apgar skorlu bebek oranı yüksek saptanmıştır. Çoklu doğum, doğum şekli ve cinsiyet iki grup arasında benzerdir. Grupların postnatal klinik özellikleri karşılaştırıldığında son grupta ilk gruba göre; RDS tanılı, sürfaktan verilen ve ventilatör desteği alan hasta sayısının daha fazla, ventilatörde kalış süresi ve yaşayan hastalarda hastanede yatış süresinin daha uzun, hava kaçağının daha fazla olduğu görülmüştür. Taburculukta büyüme geriliği, TPN süresi ve mortalite gelişen hastalarda hastanede yatış süresi iki grup arasında benzer saptanmıştır. Major morbidite verileri karşılaştırıldığında bronkopulmoner

displazi ve NEK (>Evre 2) oranları son grupta fazla iken ROP (> Evre 2), İVK (> Evre 2) ve PVL oranları benzer olarak saptanmıştır. Sağkalım oranları iki grup arasında benzerdir. Mortalite verileri doğum ağırlıklarına ve gestasyonel yaşa göre karşılaştırıldığında özellikle küçük bebeklerde son grupta daha düşük mortalite oranları görülse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Major morbidite olmaksızın sağkalım oranının son grupta ilk gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Sonuç: 1996-2000 ve 2014-2018 verileri karşılaştırıldığında; ünitemizde giderek daha riskli bebeklere bakım verildiği, son dönemde doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş olarak daha küçük bebeklerin izlenmesine karşılık sağ kalım oranlarının değişmediği, major morbiditelerden BPD ve NEK oranlarının daha yüksek olduğu, ROP, İVK ve PVL oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Mortalite ve morbidite verileri gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında özellikle küçük gestasyonel haftalarda mortalite oranlarında iyileşmeye gereksinim olduğu, majör morbidite oranlarının ise genel olarak yüz güldürücü olduğu görülmüştür. Bu şekilde düzenli iç denetimler yapılarak klinik sonuçların seyrinin izlenmesi ve gelişmiş ülke verileri ile kıyaslanması mevcut uygulamaların gözden geçirilmesine ve kalitenin iyileştirilmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, mortalite, morbidite

ABSTRACT

ASSESSMENT AND COMPARISON OF THE MORTALITY AND MORBIDITY RATES OF VERY LOW BIRTH WEIGHT (VLBW) INFANTS FOLLOWED BETWEEN YEARS 2014-2018 IN DOKUZ EYLUL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT WITH PREVIOUS RESULTS

Introduction and Purpose: Due to developments in perinatal and neonatal care, the survival rates of premature infants increased globally, but the morbidity and chronic disease rates of very low birth weight infants also increased.

The aim of this study is to indicate the neonatal results of very low birth weight infants followed during the last five years in Dokuz Eylul University Neonatal Intensive Care Unit including their morbidities, birth weights, gestational age related mortalities and care applications; and to compare these results with the results of our previous study which analyzed the results between years 1996 and 2000 and also to compare our results with nationwide data and with data from developed countries. Thus, evaluation of our current applications and determination of areas which require development were intended.

Study Format: Retrospective sectional study

Patients and Method: Infants born in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine between dates **01.01.2014** and **31.12.2018** and followed in the Neonatal Intensive Care Unit until discharge (or mortality) and infants born in another unit and referred to our unit within his/her first day and completed his/her follow-up in our unit were included in the study. Infants referred to another unit without completing follow-ups and infants with major congenital anomalies were excluded. Preeclampsia, chorioamnionitis, presence of early membrane rupture (EMR), application of antenatal steroids, singularity / plurality of pregnancy were recorded as maternal properties of the infants included in the study. Gestational age, birth weight, Apgar score, presence of resuscitation in the delivery room, duration of invasive and non-invasive mechanical ventilation throughout stay in hospital, duration of oxygen treatment, duration of total parenteral nutrition, presence of air leakage syndrome, duration of hospital stay, weight at discharge were recorded as demographic and

clinical properties of infants in the study. All mortality and major morbidity data (RDS, BPD, ROP, PDA, NEC, IVH, PVL) were recorded. All data were obtained from patient files and electronic data, and notes in these data were re-evaluated with consecutive measurements, examination notes and laboratory results.

Results: 203 infants were included in the study. The mean birthweight was found to be 976gr (400- 1500 gr) and mean gestational age was recorded as 27.8 weeks (22-32 weeks). The distribution of birthweight and gestational age of the infants indicated that 26.1% of the infants were between 501- 750 gr and 45.3% of the were between 28-31 weeks. Antenatal steroid was applied to 69% of the pregnant. The rate of Caesarean section was determined as 83.3%. 53.7% of the infants were diagnosed with RDS, air leakage syndrome was seen in 23 infants (11.3%), and hemodynamically significant PDA was seen in 60 infants (31.9%). The rates of some conditions was determined as follows: severe IVH (>Stage 2) 5.6%, PVL 8.3%, intermediate-severe BPD 20.6%, ROP (>Stage 2) 2.4%, NEC (>Stage 2) 2.9%, early sepsis 6.8%, and late sepsis 39.6%. The mean duration of hospitalization was determined as 53.4 ± 24.3 days in survivors, and 9.9 ± 15.5 days in mortal patients. The total rate of mortality till discharge was found to be 23.6%. Survival rate of infants with birthweights <501gr was 16.7% , the same rate was found to be %49.1 for infants with birthweights between 501-750gr, 82% for infants with birthweights between 751-1000gr, 93.5% for infants with birthweights between 1001-1250gr, and 91.7% for infants with birthweights between 1251-1500gr. Mortality rate of males was found to be higher in male patients than female patients (30% and 17% respectively). When comparing these results with the similar study evaluating data from our unit between years 1996 and 2000; it was seen that in the last study, the average birth weights and gestational ages of infants were lower. Also, when analyzing the distribution of birth weights and gestational ages, it was significantly clear that in the last study, small infants were more in number and big infants were less in number. When comparing other demographic and natal properties, in the last group, application of antenatal steroids, rate of SGA, need of endotracheal intubation in the delivery room, rate of infants with an APGAR score of <6 in the fifth minute were higher and these results were statistically significant. Multiparity rates, form of birth and gender were similar among two groups. When the postnatal clinical properties of the two groups were compared, the infants with RDS, infants applied surfactant and

infants that received ventilator support were higher in number in the last group. The duration of ventilator support and the duration of hospital stay among survivors were longer in the last group. Air leakage syndrome was seen more in the last group; and though the rates of survival were similar, the rate of survival without any major morbidity was smaller in the last group. Growth retardation in discharge, duration of TPN and duration of hospital stay among mortal patients were similar in two groups. When comparing major morbidity data of the two groups, it was seen that the rates of bronchopulmonary dysplasia and NEC (>Stage 2) were higher in the last group, while the rates of ROP (>Stage 2), IVH (>Stage 2) and PVL were similar among the two groups. When comparing the mortality data with birth weights and gestational age, lower mortality rates were seen among infants in the last group, however this was not statistically significant.

Conclusion: Comparing data from 1996-2000 with data from 2014-2018, it was understood that more and more risky infants were given care in our country. Given that infants with less birth weight and smaller gestational age were followed recently; rates of survival stayed the same, and the rates of BPD and NEC as major morbidities were higher. Nevertheless, these rates were observed as similar or lower when comparing these rates with nationwide data and data from developed countries.

Keywords: very low birth weight infants, mortality, morbidity

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve ülkemizdeki perinatal ve neonatal bakım alanındaki olumlu gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranı yükselmiş, ancak beraberinde bu bebeklerde görülen morbidite ve kronik hastalık oranı da artmıştır. Perinatal risk faktörleri ve yenidoğan döneminde karşılaşılan sorunlar ileri dönemde nörolojik ve gelişimsel gerilik ve problemlerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Bu yüzden oluşabilecek morbiditeleri önleyebilmek ya da oluşmuş olanı en az sekelle yönetebilmek yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin amaçlarının başında gelmektedir.

Prematüre bebeklerde akut dönemde karşılaşılan önemlimorbiditeler, respiratuardistres sendromu (RDS), patent duktus arteriyozus (PDA), intraventriküler kanama(İVK) erken ve geç başlangıçlı sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), periventriküler lökomalazi (PVL), bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi(ROP)'dir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Prematürite ve Tanımlar

Gestasyon yaşı, son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süre olarak tanımlanır. Tamamlanmış hafta olarak ifade edilir. Gestasyon yaşı tayini, bebeğin değerlendirilmesi, yüksek riskli bebeklerin ve komplikasyonların öngörülebilmesi için çok önemlidir. ¹

Yenidoğanlar gestasyon yaşı (preterm, geç preterm, term, post term), doğum ağırlığı (aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA), çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), düşük doğum ağırlıklı (DDA), vs) ve gestasyon yaşı ile doğum ağırlığının ilişkisi (gestasyon haftasına göre küçük(SGA, small for gestational age), gestasyon haftasına uygun (AGA, appropriate for gestational age), gestasyon haftasına göre büyük (LGA, large for gestational age)) temel alınarak sınıflandırılabilir.¹

Prematüre doğum 37. gestasyonel yaş öncesinde gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanır. Prematüre bebek, immatüritesi nedeniyle perinatal, natal ve postnatal dönemde birçok morbiditeyle karşılaşmaktadır.Doğum salonunda resüsitasyon gereksinimi ve ardından gelişebilecek akut ve kronik hastalıkların tedavi ve izlemi için yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve bu bebeklerin bakımı için eğitim ve deneyime sahip personeli olan bir hastanede doğum gerekmektedir.

2.2.Antenatal Steroid Kullanımı

Prematüre bebeklerin erken dönem mortalite ve morbiditelerini azaltmada en etkili yöntemin fetal matürasyon hızını arttıran antenatal steroid uygulaması olduğu kabul edilmektedir.

Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak intrakraniyal kanama (İKK) ile nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacında ve ilk 48 saatte sepsis gelişme oranında azalma olur.²

Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23^{1/7} hafta ile 34^{6/7} hafta arasındaki tüm gebelere önerilmektedir. Önerilen tedavi şemaları öncelikle 24 saat arayla 12 mg betametazon intramusküler (İM) (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon İM (toplam 4 doz) uygulamasıdır. Tek kürlük tedavinin gebeye ve kısa dönemde fetüse belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Tedavinin en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır. Ancak kür tamamlanamayacaksa bile gebede bir kontrendikasyon yok ve doğum kaçınılmaz değilse steroid tedavisine başlanması önerilmektedir. 14. günden itibaren tedavinin etkinliği azalmaktadır.³

2.3.Natal Dönem

2.3.1.Doğum Odası Bakımı ve Resüsitasyon

Doğum sonrasında tüm yenidoğanların yaklaşık %10'u solunumun başlatılması için desteğe ihtiyaç duyarken, yaklaşık %1 inde ise daha ileri resüsitasyon gereklidir. ⁴

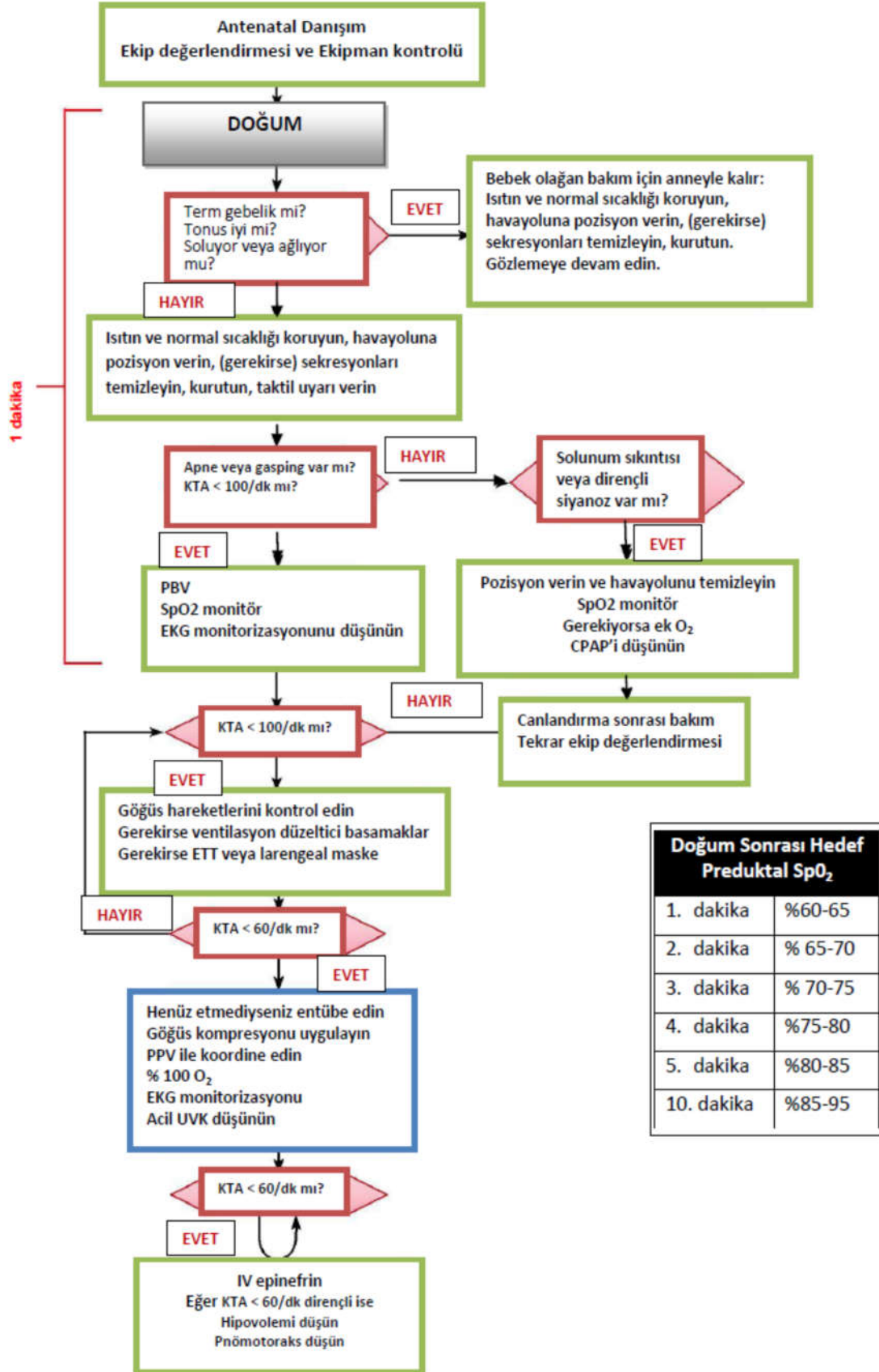
Apgar skorlaması bir bebeğin durumunun 0 – 10 arasındaki bir ölçek ile sayısal olarak değerlendirilmesidir. Puanlamalar doğumdan sonraki 1 ve 5. dakikalarda kaydedilir ve sağlık kayıtlarının kalıcı bir parçasıdır. Puanın 7 – 10 arasında olması normaldir. 4 – 7 olması bazı canlandırmagirişimlerini gerektirir ve <3 olması ise acil canlandırma gerektirir. Apgar skoru asıl olarak canlandırma gereksinimini belirlemek için değil doğumdan itibaren uygulanmaya başlanan canlandırma basamaklarına yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Düşük değerler, uygulamaların yetersizliğini ve nedenin araştırılmasını gerektirir. Amerikan Pediatri

Akademisi Apgar skorunun 5. dakikada 7'nin altında olması durumunda, Apgar'ın postnatal 20. dakikaya kadar her 5 dakikada bir tekrarlanmasını önermektedir ve düşük bulunmasının serebral palsi riski açısından fikir verici olduğunu vurgulamaktadır. Bu puanlar sadece yenidoğan ünitesinde kalış sırasında değil, daha sonraki çocuk sağlığı izleminde de önemlidir, çünkü doğumdaki klinik durumun sonraki tanısal değerlendirmelerde önemlidir.⁵

BULGU	0	1	2	1 dakika	5 dakika	10 dakika	15 dakika	20 dakika
Renk	Mor ya da soluk	Akrosiyanoz	Tümüyle Pembe					
Kalp Atım Hızı	Yok	<100/dk	>100/dk					
Refleks irritabilite	Yanıt yok	Yüz buruşturma	Ağlama					
Kas tonusu	Gevşek	Hafif fleksiyon	Aktif hareket					
Solunum	Yok	Zayıf ağlama, hipoventilasyon	İyi, ağlama					
T O P L A M								
YORUMLAR				1	5	10	15	20
				Dakika				
				Oksijen				
				PBV				
				Entubasyon				
				Göğüs kompresyonu				
				Adrenalin				

Şekil 1.GenişletilmişApgarskorlaması

Uluslararası Neonatal Resüsitasyon Programı(NRP)basamakları ILCOR-2015 önerilerine göreTC. Sağlık Bakanlığı tarafındanülkemize adapte edilen güncel şekli (2017) ile aşağıdaki şemada gösterilmiştir.



Şekil 2.Yenidoğan canlandırması basamakları⁶⁷

Canlandırma sırasında uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanan, entübasyon ve/veya göğüs kompresyonu ihtiyacı duyan bebekler genellikle ciddi stres altındadırlar ve hemen fark edilmeyen çoklu organ disfonksiyonu söz konusu olabilmektedir. Canlandırma sonrası komplikasyon gelişme olasılığı, canlandırmanın süre ve yoğunluğuna paralel olarak artar. Canlandırma sonrası kordon kanı ya da bebekten alınan kanda pH ve baz açığı bakılması hasarın boyutunu belirlemek için yararlı olabilir.

Bu bebeklerde pulmoner hipertansiyon, pnömoni ve diğer akciğer komplikasyonları, metabolik asidoz, hipotansiyon, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, nöbet ya da apne, hipoglisemi, beslenme sorunları, ısı düzensizlikleri ve enfeksiyonlar gelişebilir.İleri canlandırma gereken bebekler sürekli bakım hizmeti alabileceği bir ortamda izlenmelidir. Bu bakım düzeyinde; ısı denetimi, yaşamsal bulguların (kalp atım hızı, SpO₂ ve kan basıncı) ve komplikasyonların yakından izlemi gerçekleştirilmelidir.⁸

2.4.Postnatal Dönem ve Prematüre Bebeğin Sorunları

Prematüre bebekler surfaktan eksikliğine ek olarak solunum kontrolü ve solunumun mekanik olarak gerçekleştirilmesi ile ilgili immatüriteye bağlı kısıtlılıkları nedeniyle doğum odasında solunum desteğine daha fazla ihtiyaç duyarlar. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi gebelik yaşı ≤32 hafta ve spontan solunumu olan prematüre bebeklere, hastayı güvenli stabilize ederek mekanik ventilatör ve surfaktan ihtiyacını azaltması nedeniyle doğum salonunda erken dönemde kontrollü nazal CPAP sağlanmasını önermektedir.

2.4.1.Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), tedavisinde ciddi gelişmeler elde edilmesine rağmen prematüre bebekler açısından ciddi morbiditeler ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Temel olarak akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Bir fosfolipid karışımı olan surfaktan yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Eksikliğinde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur. RDS klinik olarak, doğum sonrası erken

dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Solunum yetmezliği kan gazı değerleri ile tespit edilebilir ve tanı akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir. Ayırıcı tanısında yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir.⁹

RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artmaktadır.¹⁰

Ekzojen surfaktan tedavisinin RDS'li prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Surfaktan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, RDS şiddetinin, mortalite, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi orta-uzun dönem pulmoner morbiditelerin ve hava-kaçağı riskinin azaldığı gösterilmiştir. Surfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği en çok 30 hafta altı veya 1250 g altı doğum ağırlıklı prematürelere belirgindir.¹¹

Profilaktik surfaktan uygulaması gereksiz entübasyon ve surfaktan kullanımına yol açabilir. Günümüzde antenatal steroid uygulamaları, doğum salonunda profilaktik CPAP ile stabilizasyon ve RDS bulguları olan bebekte erken kurtarma surfaktan tedavilerinin yaygınlaşması ile birlikte profilaktik surfaktan uygulaması gerekliliği neredeyse ortadan kalkmıştır.¹¹

2018'de ülkemiz için ulusal profilaktik surfaktan kullanımı; antenatal steroid tedavisi uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelere veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürlerde önerilir.⁹ Erken kurtarıcı surfaktan tedavisi mekanik ventilasyona olan ihtiyacı ve hava kaçağı riskini azaltır. RDS bulguları gelişen ve surfaktan ihtiyacı ortaya çıkan bebeklerde tedavinin mümkün olan en kısa zamanda (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) uygulanması akciğeri koruma yönünden önerilen güncel stratejidir.¹²

RDS kliniğine yönelik non-invaziv solunum destek tedavisi alan hastalarda ortalama havayolu basıncı (MAP, PEEP) >7 cm H₂O olduğunda surfaktan uygulanması düşünülmelidir. RDS klinik bulguları gerilemeyen ve FiO₂ ihtiyacı ≥%40 seyreden bebekler tekrarlayan surfaktan dozlarına ihtiyaç duyabilirler.⁹

RDS'li prematüre bebekleri NİV ile tedavi etme çabalarına rağmen, aşırı prematüre bebeklerin yaklaşık yarısında izlemde entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmaktadır. Non-invaziv ventilasyon tedavisine rağmen; respiratuvar asidoz (arteryel pH <7.2 ve PaCO₂ >60- 65 mmHg), oksijen tedavisine rağmen devam eden

hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) ve tekrarlayan apne durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekir. İdeal olan akciğer hasarı yapmadan optimal gaz değişimini sağlayan ventilasyon yöntemini uygulayabilmektir. Mekanik ventilasyon, akciğer hasarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır. Tidal volüm hedefli senkronize bir ventilasyonla solunum desteği süresinin daha kısa olduğu ve pnömotoraks, hipokarbi, ağır intrakraniyal kanama, mortalite ve BPD sıklığı gibi yan etkilerin daha az olduğu gösterildiğinden bu solunum desteği yöntemi tercih edilmelidir.¹³¹⁴⁹

Mekanik ventilasyon tedavisi boyunca hem hiperkarbi hem de hipokarbiden kaçınılmalıdır çünkü her iki durum da artmış BPD riski, periventriküler lökomalazi (PVL) ve İKK ile ilişkilidir. Bu nedenle PaCO_2 düzeyinin devamlı izlenmesi gerekmektedir.¹⁵

Mekanik ventilasyonun sonlandırılması; kullanılan ventilasyon yöntemine, ventile edilen bebeğin gebelik haftası, ağırlığı, altta yatan hastalığı, eşlik eden morbiditeleri, solunum çabası ve akciğer gelişimi gibi özellikler göz önüne alınarak her bebek için bireysel olarak ele alınmalıdır. Öncesinde solunum kapasitesini azaltan sedasyonun ortadan kaldırılması ve solunum iş yükünü arttıran akciğer enfeksiyonu, sepsis, metabolik asidoz, anemi, PDA gibi durumların tedavi edilmesi başarılı bir ekstübasyon için gereklidir. Ekstübasyonu hızlandırmak için yeterli solunum çabası olan hastalarda orta derece hiperkarbiye izin verilmeli, gerekli hastalarda kafein kullanılmalıdır. Ekstübasyonu tolere etmeyen ya da uzun süre entübe izlenen hastalarda kortikosteroid kullanımı ekstübasyon şansını ve başarısını arttıracaktır.¹⁶

Deksametazon ya da hidrokortizon kullanımı oksijen gereksinimini, BPD sıklığını azaltmaktadır.¹⁷ Ancak ciddi kısa ve uzun dönem yan etkilerinden dolayı kortikosteroidler seçilmiş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. ÇDDA bebeklerde iki haftadan uzun süren mekanik ventilasyon ihtiyacında, kısa dönem (3-5 gün), düşük doz ($< 0.2 \text{ mg/kg/gün}$) dekzametazon tedavisi kullanılabilir.¹⁸

2.4.2. Yenidoğanda Oksijen Tedavisi

Organ, doku, hatta hücresel fizyoloji ve işleve göre oksijen gereksinimleri değişiklik göstermektedir. Dokuların oksijen ihtiyacının karşılanamaması ile

sonuçlanan hipoksi; artmış mortalite ile ilişkili iken, hiperoksi ise; toksik oksijen radikallerinin ve ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.¹⁹²⁰

Özellikle sınırlı antioksidan savunma sistemlerine sahip prematüre bebeklerde bu durum ROP, BPD, İVK, PVL gibi ciddi hastalıkların artışı ile ilişkilidir.²¹

Yapılan çalışmalar ve bunlardan elde edilen verilerin meta analizinde prematüre bebeklerin canlandırmasında yüksek oksijen kullanımının (>% 65), düşük oksijen (% 21-30) kullanımına herhangi bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.²²

Yenidoğanları hipoksi ve hiperoksinin potansiyel zararlarından korumak için oksijen kullanımı ile ilgili yayınlanan rehberlerde oksijen satürasyon hedeflerinin %90-94 arasında olması gerektiği belirtilmiştir.¹⁸

Düşük oksijen stratejisinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 28 hafta ve altında düşük oksijen kullanımının solunumsal morbiditelerde azalma ve nörogelişimsel iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²¹

2.4.3.Yenidoğanlarda Solunum Desteği Esnasında Rastlanan Komplikasyonlar

Yenidoğanlara invaziv ya da invaziv olmayan yöntemlerle solunum desteği sağlanması mortalite ve morbiditeyi belirgin şekilde olumlu yönde etkilemiştir. Bu yöntemlerin getirdiği riskler ve ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hastadan hastaya değişebilmekte olup doktor, hemşire ve solunum fizyoterapistlerinin bunları tanıyabilecek ve yönetimi konusunda deneyimli olmaları yenidoğanların mekanik ventilasyonda kalış sürelerini kısaltmakta ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır. Bu komplikasyonlar ventilatör kaynaklı akciğer hasarı, hava kaçağı sendromları, havayolu travmaları, endotrakeal tüp komplikasyonları, enfeksiyonlar, nörolojik ve kardiyak komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

2.4.4.Hava Kaçağı Sendromları

Hava kaçağı sendromları arasında pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum ve pnömoperitonyum yer alır.Hava kaçağı görülme sıklığı gebelik yaşı, hipoksemi derecesi, resüsitasyon tekniği, eşlik eden solunum yolu hastalığı, ventilasyon tipi, radyografilerin kalitesi ve yorumlanmasına göre değişebilir.Genellikle yüksek transpulmoner basınçlarla solunum yolu epitelinin hasar görmesi sonucu oluşur. Birkaç hastalık durumu

pulmoner hava kaçağı riskini artırır. Bunlar RDS, mekonyum aspirasyon sendromu, pnömoni, yenidoğanın geçici takipnesi, pulmoner hipoplazi ve konjenital diyafram hernisidir. Tanı, klinik bulgular, fizik muayene bulguları, arteriyel kan gazları, transillüminasyon ve radyografi ile konur.²³

2.4.5. Patent Duktus Arteriosus (PDA)

İntrauterin dönemde fetal dolaşımda plasentada oksijenlenmiş kanın dokulara gitmesini sağlayan şantlardan biri olan duktus arteriyozus, doğumda meydana gelen bir takım hemodinamik ve endokrin değişikliklerle doğum sonrası 48-72 saat içinde doğal olarak kapanır. Prematüre bebeklerde immatür organizasyon nedeniyle bu değişimler daha geç olur. Gestasyon haftası küçüldükçe PDA gelişme ihtimali artar. Duktusun açık kalması kan akımının sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma yönlenmesine neden olur. Bu duktal çalma nedeniyle gelişen kompensatuar mekanizmaların yetersiz kalması klinikte sistemik hipoperfüzyon bulguları ile karşımıza çıkar ve ekokardiyografik bulguların varlığında hemodinamik anlamlı PDA (HsPDA) olarak tanımlanır. Ekokardiyografik olarak ise duktus çapının 1,5-2 mm'den fazla olması, artan ya da pulsatil akım paterni, end-diastolik hızın >20cm/sn, inen aortada diastolde ters akım olması, orta serebral arter, süperior mezenterik arter ve renal arterde akımın olmaması veya ters olması ise PDA'nın hemodinamik olarak anlamlı olmasıyla uyumlu bulgulardır.²⁴

Prematürelerde PDA sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Term bebeklerde PDA'nın insidansı 100,000 canlı doğumda 57 iken, ÇDDA bebeklerdeki genel oran pratik olarak üçte birdir. Prematürelerde yapılan çalışmalarda oranlar %29-80 arasında değişir.²⁵

PDA için bilinen en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Diğer risk faktörleri; RDS ve surfaktan tedavisi, antenatal steroidlere maruz kalmama, perinatal asfiksi, yüksek rakımda doğma, hayatın ilk birkaç gününde fazla intravenöz sıvı yükü, sepsis, konjenital kalp hastalığı, konjenital sendromlar, koryoamnionit, fototerapi ve intrauterin büyüme geriliğidir. PDA yönetimi halen tartışılmaya devam etmekle beraber Türk Neonatoloji Derneği hemodinamik anlamlı olan PDA'lara tedavi verilmesini önermiştir. PDA tedavisinde farmakolojik olarak indometazin, ibuprofen veya parasetamol kullanılmakta olup, farmakolojik tedaviye dirençli PDA'larda cerrahi ligasyon tedavisi yapılmaktadır.²⁶

Tedavi edilmeyen PDA, erken doğmuş bebeklerde, özellikle de 32. haftadan erken doğan ve ÇDDA bebeklerde artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.²⁷

2.4.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Klasik bronkopulmoner displazi (BPD) yaşamın ilk günlerindeki solunum yetmezliğinin primer seyrini (örn. RDS, mekonyum aspirasyon sendromu) izleyen bir neonatal kronik akciğer hastalığıdır. Bazen prematürenin kronik akciğer hastalığı olarak da adlandırılır.

BPD'nin ilk tanımlandığı yıllardan sonra, prematüre bebeklerde başlıcaları RDS için surfaktan tedavisi, daha nazik ve invazif olmayan solunum destek yöntemleri olarak sıralanabilecek çeşitli klinik uygulamaların gündeme gelmesi ile çok düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebekler yaşamaya başlamış ve bunlarda görülen kronik solunum yetmezliği "Yeni BPD" olarak tanımlanmıştır. Daha duyarlı ve geçerli bir klinik tanımlama kabul görene dek, Jobe AH. ve Bancalari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, "NIH") Çalıştayı'nda önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflamasının ülkemizde de kullanılması önerilmiştir.²⁸

Bu tanıma göre BPD, çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g, ADDA) küçük prematüre bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumda gebelik yaşı <32 hafta olan prematüreler için postmenstrüel 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 hafta olan prematüreler için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır:

Tablo 1. Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı ≥32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD		

	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

ÇDDA bebeklerin akciğerleri yapısal ve işlevsel olarak çok immatürdür. Akciğerler surfaktandan yoksun, sıvı ile dolu ve sağlam bir göğüs duvarıyla korunmadığı için hasara açıktır. Doğumdan sonra uygulanan solunum desteği sırasında oluşan akciğer hasarı, BPD gelişiminde en önemli rollerden birine sahiptir. Küçük prematürelde doğum salonunda spontan solunum varsa, düşük O₂ konsantrasyonu (%21-30) ile başlanan ve ölçülebilen “positive end expiratory pressure (PEEP)” (5-8 cmH₂O) ile erken nasal-CPAP uygulanması önerilmektedir. Bu şekilde fizyolojik bir fonksiyonel rezidüel kapasite ve oksijenasyon sağlanmaya çalışılırken, barotravma, volütravma, atelektotravma ve surfaktan inaktivasyonunun en aza indirilmesi mümkün olabilmektedir.²⁹

Prematüre doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, geç surfaktan eksikliği, sepsis, sıvı yüklenmesi, PDA, mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi BPD gelişimi riskini artırırken; prematüre doğumun önlenmesi, doğum sonrası yüksek oksijen ve yüksek basınçlardan kaçınılıp en az invazif olan ventilasyon stratejilerinin uygulanması, enfeksiyonların önlenmesi, A vitamini ve kafein kullanımı BPD gelişimini azaltmaktadır.³⁰

Kortikosteroidler BPD adayı ve BPD tanılı hastalarda en sık kullanılan, üzerinde en çok çalışılan, ancak hala standart bir kullanım rehberi bulunmayan ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar uzun dönemde iyi bilinen olumsuz nörolojik ve pulmoner yan etkilerine karşın, akciğer hasarı nedeniyle MV'den ayrılamayan prematüre bebeklerin ekstübasyonu için bilinen en etkili ilaçlardır.³¹

Erken (ilk 7 gün içinde) Sistemik Steroid Tedavisi

Erken sistemik deksametazon tedavisi ekstübasyonu kolaylaştırmakta, MV'de kalış süresini kısaltmakta ve BPD'yi azaltmaktadır. Kısa dönemde gastrointestinal

perforasyon ve uzun dönemde serebral palsy (SP) gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.³²

Geç (> 7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi

Geç sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların hemen hepsinde deksametazon kullanılmıştır. Sistemik deksametazon kullanımı postmenstrüel 36. haftada BPD, BPD/mortalite sıklığı ve PDA tedavi gereksinimini azaltırken, hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olmaktadır.³³

Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilene göre; geç sistemik deksametazon tedavisi, akut ciddi yan etkileri göz önüne alınarak, en az 2 haftadır >%40 FiO2 ile ventilatöre bağımlı durumdaki, geç neonatal sepsis, PDA, İVK gibi durumların ekarte edilmiş olduğu, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve "ağır" BPD adayı olan prematüre bebeklerde, ekstübasyon için mümkün olan en düşük kümülatif dozda ve sürede verilebilir. Tedavi başlangıcından itibaren 72. saatte hasta hala ekstübe edilemediyse deksametazonun kesilmesi önerilmektedir.³¹

Diğer ilaç tedavileri, kafein, vitamin A, inhale Nitrik oksit, antioksidanlar, makrolid antibiyotikler, diüretikler, bronkodilatörler, anti-reflü ilaçlarıdır. Kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.4.7.Sepsis

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sepsise ait özgül bulguların olmaması ve yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı klinik durumların da benzer bulgulara sahip olması tanının erken konularak hızlı bir şekilde tedavi başlanmasını zorlaştırmaktadır.

Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konur. Tanı koyduracak mükemmel bir belirteç bulunmamaktadır. Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı Töllner, European Medicines Agency (EMA, Tablo 2) gibi skorlamalar tanı için yararlıdır.³⁴ Sepsis olan bebeklerin hızlı bir şekilde tanı almasının yanı sıra sepsis olmayan bebeklerin gereksiz tedavi alması önlenmelidir. Enfeksiyon düşündürülen belirti ve bulguların olduğu bebekte kültür

örnekleri alınır alınmaz belirti ve bulguların başlama zamanı, etkenin edinildiği ortam ve varsa enfeksiyon odağına ilişkin bilgiler temelinde, olası etkenler veya riskler ile olası antibiyotik duyarlılığına göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı ve kültür sonuçları, klinik izlem ve gerektiğinde tekrarlanan laboratuvar tetkikleri ışığında tedavi değişikliği planlanmalıdır. Enfeksiyonların önlenmesi için intrapartum profilaksi, el yıkama, girişimlerde aseptik tekniklerin kullanılması, yoğun bakım ünitesinin uygun dizaynı, izolasyon önlemleri ve özellikle anne sütü kullanımı önemlidir. Tanı ve tedavi protokollerinin kullanımı başarıyı artırmaktadır.³⁵

Tablo 2.EMA sepsis skorlaması

Klinik Bulgular	
Vücut ısısı: >38,5°C veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem	Non-spesifik: İritabilite Letarji Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: <4000/ mm ³ veya >20.000/mm ³	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
Trombosit sayısı: <100.000/ mm ³	
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L	

*6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.

Kanıtlanmış sepsis:Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar

Klinik sepsis:Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar

Şüpheli sepsis:Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren bulguların görülmesi

Erken başlangıçlı sepsis:Yaşamın ilk 3 gününde (<72 saat) saptanan sepsis

Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis³⁵

Prematüre bebeklerde term bebeklere göre sepsis insidansı 3-10 kat daha fazladır. Erken membran rüptürü (>18 saat) ve korioamniyonit varlığında erken başlangıçlı sepsis riski%1-3'tür yani risk 10 kat artmıştır.³⁶

Amerika Birleşik Devletleri'nde annede rektal, vajinal grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu %15-40 arasında bildirilirken ülkemizde %2-10,6 arasında saptanmıştır.³⁷

Erken başlangıçlı sepsis 2500 gram üstünde 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401-1500 gram arasında 10,96 olarak bildirilmiştir.³⁸

Geç başlangıçlı sepsis insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir.³⁹

Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6.4 - 14.1, mortalite %0 -75 arasında bildirilmiştir. Mortalite oranı son yıllarda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir.^{40,41}

Erken neonatal sepsis vajinal doğum sırasında annenin kontamine genital yolundan veya kontamine amniyotik sıvının vertikal geçişinden kaynaklanır. Maternal koryoamniyonit erken neonatal sepsis için en çok bilinen risk faktörüdür. Bunun dışında prematüre doğum, maternal Grup B Streptokok kolonizasyonu, 18 saati aşan erken membran rüptürü, intrapartum maternal ateş yüksekliği diğer risk faktörleridir.⁴²

Geç neonatal sepsis ise başta neonatal kolonizasyon olup daha sonra vertikal geçişle veya sıklıkla hastane kaynaklı olarak horizontal geçiş ile gelişir. Fetal distres, düşük Apgar skoru ve canlandırma, çoğul gebelik, erken başlangıçlı sepsis; sık kan alınması, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişim ihtiyacı özellikle geç başlangıçlı sepsis riskini artırmaktadır.³⁵

Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular bebeklerin çoğunda ilk 24 saat, hemen hepsinde (%90) ilk 48 saat içinde ortaya çıkar. Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulurken, geç sepsiste tutulum çok sistemli ya da pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir.⁴³

Hastalığın kliniğinde apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, emmeme, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama, beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit, peteşi, purpura, sarılık, püstül, apse, omfalit, kutis marmoratus, sklerema, huzursuzluk, hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet ve ısı düzensizliği gibi geniş yelpazede bulgular mevcuttur. Laboratuvar bulgularında kesin tanı için en önemli faktörler kan, BOS, idrar veya trakeal aspirat kültürlerinde etkenin üretilmesidir. Beyaz küre sayısının sepsis için belirleyici değeri çok az olup, kanıtlanmış sepsis vakalarının %50'sinde normal aralıktadır. Nötropeni varlığı nötrofiliden daha değerlidir. Düşük trombosit sayısı, sepsisin özgül olmayan geç belirteci olup bebeklerin %50'sinde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altındadır. C-reaktif protein (CRP), enfeksiyonun 8-60. saatinde pik yapıp, tedaviye yanıt olarak 5-10 günde normale iner ve sıklıkla tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.³⁵

2.4.8. Beslenme ve Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Prematürelerin özellikle ÇDDA bebeklerin enteral beslenmelerine doğum sonrası erken dönemde prematürite, entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren akciğer sorunları, hipotermi, enfeksiyonlar ve hipotansiyon gibi tıbbi sorunlar nedeniyle erken başlanamaz; beslenme çoğunlukla gecikir.⁴⁴

Ayrıca beslenmenin hızlı artırılmasının beslenme intoleransı ve NEK'e sebep olması endişesi ile erken enteral beslenme daha da gecikir. İlk haftalarda erken ve yoğun parenteral beslenme; intrauterin büyüme kısıtlılığını düzeltmek, pozitif nitrojen dengesini sağlamak, postnatal kilo kaybını azaltmak, doğum sonrası büyüme geriliğini önlemek, mortaliteyi azaltmak hatta nörogelişimsel sonuçları iyileştirip BPD ve NEK gibi morbiditeleri önlemek için de çok önemlidir.⁴⁵

Sağlıklı term bebeklerde olduğu gibi prematüre ve hasta term bebeklerde de ideal besin anne sütüdür. Mümkün olduğunca doğumdan sonraki en kısa sürede anne sütünün verilmesi amaçlanmalıdır.

ÇDDA bebeklerin uygun ve yeterli beslenememelerine bağlı postnatal dönemde büyüme geriliği riskleri vardır. Enteral beslenmenin başarısız olduğu durumlarda, erken ve yoğun parenteral beslenmenin uygun protein ve enerji sağlayarak başlanması, bu riskli prematürelere için yaşamsal bir acil durum olarak kabul edilmektedir.⁴⁶

NEK yenidoğan bebeklerde görülen en önemli gastrointestinal acil durumlardan biridir. İntestinal mukozanın iskemik nekrozu ile karakterizedir. Bu nekroz inflamasyon, enterik bakterilerin inflamasyonu ve barsak gazının musküler doku ve portal venöz sisteme geçişi ile ilişkilidir.⁴⁷

Prematürite, mikrobiyal fazla çoğalma, beslenme, bozuk mukozal savunma, intestinal kanalın bozulmuş dolaşımı, mukozal hasara neden olan ilaçlar patogeneze rol oynar. Gastrointestinal sistem ve immün sistemin immatüritesi preterm bebeklerde NEK için zemin hazırlar. İmmatür mukozal bariyer artmış geçirgenlikle bakteriyel translokasyona termlere göre daha fazla izin verir. İnsidansı, doğum ağırlığı ve gebelik yaşı arttıkça azalır. ÇDDA bebeklerde sıklık yaklaşık %6-7 kadardır.⁴⁸

NEK'in klinik bulguları sistemik ve abdominal bulgulardan oluşur. Sistemik bulgular apne, respiratuvar yetmezlik, letarji, beslenmede azalma, ısı instabilitesi gibi spesifik olmayan semptomlardır. Hipotansiyon ve septik şok ciddi olguların çoğunda görülebilir. Hastaların % 20-30'unda bakteriyemi vardır ve bu duruma katkıda bulunur. Abdominal bulgular distansiyon, gastrik retansiyon (beslenme öncesi rezidü), kusma, rektal kanama, enteral beslenme tüpünden safralı drenajdır.⁴⁹

Radyolojik bulgular NEK tanısını doğrular ve progresyonu takipte kullanılır ancak tedavi kararı klinik bulgulara dayanmalıdır. Hastalığın evrelemesinde Modifiye Bell Kriterleri kullanılır (Tablo 3).⁵⁰

Tablo 3.Modifiye Bell kriterleri

Evre	NEK	Sistemik Bulgular	Abdominal Bulgular	Radyolojik Bulgular
1A	Şüpheli	Isı düzensizlikleri, apne bradikardi, letarji	Artmış gastrik rezidü, hafif abdominal distansiyon, kusma, gaitada gizli kan pozitifliği	Normal veya bağırsaklarda hafif dilatasyon, hafif ileus
1B	Şüpheli	Evre 1A ile aynı	Gaytada aşık kan	Evre 1A ile aynı
2A			Evre 1A bulgularına ilaveten barsak seslerinin	İntestinal dilatasyon, ileus,

	Kesin NEK (hafif hasta)	Evre 1A ile aynı	duyulmaması, belirgin abdominal distansiyon ± hassasiyet	pnömatozis intestinalis
2B	Kesin NEK (orta derecede hasta)	Evre 2A ile aynı, ayrıca hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Evre 2A ile aynı, bağırsak sesleri yokluğu, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit ± sağ üst kadranda kitle	Evre 2A ile aynı, ayrıca yaygın pnömatozis, asit ± portal vende gaz
3A	İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon yok)	Evre 2B bulgularına ilaveten hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DİK, nötropeni	Evre 2B bulgularına ilaveten peritonit bulguları, abdomen duvarında ödem, eritem ve endurasyon	Evre 2B bulguları ile aynı, ayrıca belirgin asit, sabit loop
3B	İleri NEK (ciddi hasta, perforasyon)	Evre 3A bulguları ile aynı, şok bulgularında artış	Evre 3A bulgularına ilaveten perforasyon bulguları	Evre 3A bulgularına ilaveten pnömoperitoneum

NEK ayırıcı tanısında rektal kanama, abdominal distansiyon, gastrik retansiyon veya intestinal perforasyon yapan durumlar yer alır. Spontan intestinal perforasyon da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tıbbi tedaviye NEK'ten şüphelenildiği anda acilen başlanmalıdır. Acil yaklaşım destek tedavi, antibiyotik tedavisi ve yakın laboratuvar ve radyolojik takibi kapsar.⁵¹

2.4.9.Periventriküler/İntraventriküler Kanama (İVK) ve Periventriküler Lökomalazi (PVL)

Prematüre bebeklerde görülebilen nörogelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biri intrakraniyal kanamalardır. Yenidoğan döneminde en sık saptanan intrakraniyal kanama periventriküler/intraventriküler kanamalardır (PV/İVK). Prematürelerde aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır. PV/İVK patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rolü üzerinde çalışmalar devam etmekte ve önleme stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. PV/İVK kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık görülür.⁵²

Yenidoğanlarda PV/İVK tanısında hasta başı kolay ve çabuk uygulanabilirliği, ucuz olması ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle öncelikle kraniyal ultrasonografi (USG) incelemesi tercih edilmektedir.⁵²

USG'ye göre Papile evrelemesinde⁵³:

- Evre 1: Germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama yok veya minimal)
- Evre 2: İVK (parasagittal kesitte ventrikülün %10-50'sini doldurur)
- Evre 3: Ventrikül genişlemesi yapan İVK (ventrikülün >%50'sini doldurur)
- Evre 4: Periventriküler ekodansite

Periventriküler lökomalazi (PVL) ise periventriküler beyaz cevherde fokal nekrotik lezyonlar veya diffüz beyaz cevher hasarıyla karakterize olup serebral iskemik enfeksiyon ve fetal sistemik enflamasyon nedeniyle tetiklenir. Özellikle 32. gestasyon haftasından önce doğan preterm bebeklerde bilişsel, davranışsal, motor ve duyu sorunlarının esas nedenidir.⁵⁴

PVL değerlendirilmesinde De Vries sınıflaması kullanılır⁵⁵;

- Grade I ve II: Kaybolan veya kalıcı kistlere dönüşebilen ekojenik alanlar
- Grade III: Multiple beyaz cevher kistleri
- Grade IV (Ciddi PVL): Multiple beyaz cevher kistleri ve laküner enfarkt alanları

2.4.10. Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity) (ROP)

Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity- ROP) immatür retinanın etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen gelişimsel vasküler proliferatif hastalıdır. Çocukluk döneminde görme kaybına ve körlüğe yol açan en önemli nedenlerden birisidir.

ROP gelişiminde pek çok etiyolojik faktör düşünülmüşse de en iyi bilinen risk faktörleri doğum ağırlığı ve gebelik haftasının düşük olmasıdır. Özellikle 1000 g'ın altında ve 29 haftadan erken doğan bebeklerde retinopati sıklığının belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Oksijen tedavisi ROP gelişiminde etkili olan diğer bir önemli risk faktörüdür. Retinopati şiddeti ile oksijen tedavisinin süresi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Ancak oksijen almayan bebeklerde de retinopati görüldüğünden hastalığın gelişiminde tek başına etkili faktör olmadığı düşünülmektedir.⁵⁶

Sınıflandırılmasında ICROP (International Classification of Retinopathy Of Prematurity) kullanılır.⁵⁷ Bu sınıflama, hastalığın lokalizasyonunu belirlemek için merkezde optik disk kalacak şekilde iç içe geçmiş 3 zon; hastalığın ciddiyetini belirlemek için vaskülarize retina ile avasküler retina bileşkesindeki klinik görüntüye göre belirlenen 1 den 5 e kadar 5 evre; damarlardaki dolgunluk ve kıvrımlanma artışını belirten artı (plus) hastalığa göre yapılır.⁵⁸

Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır;

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

Evre 4A: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)

Evre 4B: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Evre 3 hastalarda kriyoterapi, lazer ile fotokoagülasyon ve bevacizumab (anti-VEGF) tedavileri kullanılmakta olup Evre 4-5 olan hastalar cerrahi ile tedavi edilir. Fakat tedavi edilse bile sekeller kalıp katarakt, glokom, şaşılık, ambliyopi, retina dekolmanı gelişebilir.⁵⁹

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektifolarak planladığımız çalışma 01.01.2014 – 31.12.2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 1500 gram ve altında doğan ÇDDA prematüre bebeklerin ve annelerine ait dosyaların kayıtları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Hasta verilerine ulaşmak için DEÜ Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin hasta dosyaları ve hastanenin hasta bilgi sistemi (Probel) kayıtları incelenmiştir. Çalışma için "Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul" onayı ve başhekimlikten arşiv kayıtlarını inceleme için gerekli izin alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 1500 gram ve altında doğan bebekler
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde taburculuğa (ya da mortaliteye) kadar izlenen bebekler
- Başka bir merkezde doğup yaşamın ilk günü içinde merkezimize sevk edilip izlemine ünitemizde tamamlayan bebekler

Dışlanma kriterleri:

- Herhangi bir nedenle izlemi tamamlanmadan başka bir merkeze sevk edilen bebekler.
- Major konjenital anomalili bebekler

Veri kayıt formu (Ek1) oluşturularak kayıtları incelenen hastaların maternal veneonatal dönemdeki ekte belirtilen risk faktörleri ve özellikleri kaydedilmiştir. Hastaların gestasyonel yaşına göre doğum kilosu, boy ve baş çevresi persentilleri kliniğimizde rutin olarak kullanılmakta olan INTERGROWTH-21 doğum vücut eğrileri standartlarına göre değerlendirilmiş, cinsiyete ve haftaya göre persentilleri yeniden hesaplanarak doğruluğu kontrol edilmiştir. Hastaların klinik izlemleri sırasında Intergrowth 21 postnatal büyüme eğrileri kullanılmıştır.⁶⁰ Taburculukta ekstra uterin büyüme geriliği (EUBG), taburculuk sırasındaki vücut ağırlığı persentilinin 10'un altında olması olarak tanımlanmıştır.⁶¹⁶²

Morbidite olarak değerlendirilmiş olan RDS, hsPDA, İVK, erken ve geç neonatal sepsis, NEK, PVL, orta veya ağır BPD,ROP tanı ve takipleri için uluslararası

tanımlamalara da uygun olan Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberlerindeki önerilere uyulmuştur.²⁶³⁵⁹³¹⁵⁸

Doğum sonrası hayatın ilk günü içinde surfaktan tedavisi alan bebekler **RDS** olarak değerlendirilmiştir. Kayıtlarda RDS tanısı ile non invaziv ventilasyon uygulanan ve surfaktan verilmeden izlenen bebekler, olası RDS dışı nedenler göz önüne alınarak dışlanmıştır. **Postnatal steroid tedavisi**, Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerine göre en az 2 haftadır $>40\%$ FiO₂ ile ventilatöre bağımlı durumdaki, geç neonatal sepsis, PDA, İVK gibi durumların ekarte edilmiş olduğu, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve "ağır" BPD adayı olan prematüre bebeklere uygulanmıştır. **PDA** değerlendirilmesinde kokardiyografi bulgularına göre yapılmıştır. HsPDA tanısı için medikal ya da cerrahi tedavi uygulanan bebekler kabul edilmiştir. **Erken sepsisli olgular**; hayatının ilk üç günü içinde alınan kan kültüründe üreme olan bebekler olarak kabul edilmiştir. **Geç sepsis ise**; hayatın ilk üç gününden sonra alınan kültürlerde Koagülaz negatif stafilokok veya diğer patojenlerin izole edilmesi olarak tanımlanmıştır. Koagülaz negatif stafilokok üreyen olguların enfeksiyon olarak kabul edilmesi için; enfeksiyonunun sistemik bulgularının varlığı ya da intravenöz antibiyotik tedavi süresinin 5 ya da daha fazla gün sürmesi kriteri kabul edilmiştir.⁶³

İVK için Papile, **PVL** için De Vriesevremeleri, **NEK** için ise Modifiye Bell Skorlama sistemi kullanılmıştır.⁵⁰⁵³⁵⁵ **ROP** için ICROP sınıflaması kullanılmıştır.⁵⁷

Hava kaçağı sendromları; pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum ve pnömoperitonyum olarak sınıflandırılmıştır.

Plasenta patolojisinde koryoamniyonit tanısı alan, kliniğin de eşlik ettiği anneler **histolojik koryoamniyonit** olarak tanımlanırken, yalnızca koryoamniyonit kliniği olup plasenta patolojisi normal saptanan anneler **klirik koryoamniyonit** olarak tanımlanmıştır.

Doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyon veya sonraki basamakların uygulanması **resüsitasyon** olarak tanımlanmış olup PBV, entübasyon, kardiyak bası ve adrenalin uygulanma gereksinimlerine göre sınıflandırılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS v.24 ve Medcalc programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde(%) ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde **Fisherin kesin testi** kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2014 – 31.12.2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 1500 gr ve altında doğan ve çalışmanın diğer kriterlerini karşılayan 203 bebek dahil edilmiştir. İki bebek doğum sonrası dış merkeze sevk edilme ve dört bebek major konjenital anomali nedeniyle dışlanmıştı.

4.1.Maternal ve Neonatal Demografik ve Klinik Özellikler

Maternal klinik özellikler incelendiğinde; %26.6'sında (n:54) preeklampsi, %16,2'sinde (n:33) histolojik koryoamnionit saptandı. Erken membran ruptürü (>18 saat) %24.6'sında vardı. Antenatal steroid tedavisi oranı %69 (n:140) olup annelerin %54.7'sinin iki doz antenatal steroid alarak kürü tamamladıkları saptandı. Çoğul gebelik 35 annede olup bunlardan 5'i üçüz, 30'u ikiz doğum gerçekleştirmişlerdir (Tablo 4).

Tablo 4. Maternal klinik özellikler

Antenatal Özellikler	N=203	%
Preeklampsi	54	26.6
Koryoamnionit		
- Histolojik	33	16.2
- Klinik	10	4.9
Erken Membran Ruptürü (>18 saat)	50	24.6
Antenatal Steroid Tedavisi	140	69
-Tam kürü tamamlayamayanlar	29	14.3
-Tam kürü tamamlayanlar	111	54.7

Çalışmamıza alınan bebeklerindemografik ve klinik özellikleri ise Tablo 5'te özetlenmiştir. Hastaların ortalama gestasyon yaşları 27.8 ± 2.5 hafta; ortalama doğum ağırlığı 976 ± 308 grolarak saptandı. Gestasyon haftasına göre doğum ağırlıkları değerlendirildiğinde %25.1'i SGA, %70.9'u AGA, %3.9'u LGA idi.

Erkek cinsiyet oranı %47; sezaryen doğum oranı %83 olup; Apgar skorları 1. ve 5. dakika ortanca değerleri sırasıyla 6 ve 8 olarak saptandı. Doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyon veya sonraki basamakların uygulanması resüsitasyon olarak tanımlanıp % 48.8 bebeğe doğum salonunda resüsitasyon uygulandığı görüldü. Olguların %19.7'si tek doz surfaktan, %34'ü ise birden fazla doz surfaktan tedavisi almıştı. İnvaziv mekanik ventilasyon süresinin ortancası 10 (3-28) gün, non-invaziv ventilasyon süresinin ortancası 23.5 (14-32) gün, toplam oksijen destek

süresinin ortancası ise 25 (6-49) gün olarak saptandı. Olguların %12'sine (n:25) tam kür postnatal steroid tedavisi uygulandığı görüldü.

Olguların ortanca TPN süresi 19 (12-28) gün idi. Olguların ortalama taburculukağırlıkları 2245 ± 385 gr, ekstrauterin büyüme geriliği sıklığı ise %38.7 saptandı. Ortanca hastanede yatış süresi 48 (36-67) gün saptandı.

Tablo 5.Hastaların Natal ve Postnatal Klinik Özellikleri(Ortalama $\pm$ SD)

Natal Özellikler	
Gestasyon yaşı (hafta) ^a	27.8 $\pm$ 2.5
Apgar 1.dk ^a	5 $\pm$ 2.4
Apgar 5.dk ^a	7 $\pm$ 1.7
Sezaryen doğum n/N (%)	169/203 (%83)
Erkek cinsiyet n/N (%)	94/203 (%47)
Resüsitasyon varlığı n/N (%)	99/203 (%48.8)
İntrauterin büyüme	
- Doğum ağırlığı (gr) ^a	976 $\pm$ 308
- Doğum ağırlığı persantili ^a	37.4 $\pm$ 29.3
- Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı n/N (%)	
SGA (persantil <10)	51/203 (25.1)
AGA (persantil 10-90)	144/203 (70.9)
LGA (persantil >90)	8/203 (3.9)
Postnatal Özellikler	
Surfaktan tedavisi n/N (%)	
- Almayanlar	80/203 (%39.4)
- Tek doz alanlar	40/203 (%19.7)
- Çok doz alanlar	69/203 (%34)
Ventilasyon desteği alanlar n/N (%)	
- Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon	167/203 (%82.3)
- İnvaziv Mekanik Ventilasyon	142/203 (%70)
- Almayan	36/203 (%17.7)
Ventilasyon ve Oksijen Tedavilerinin Süresi (gün)	
- Non-İnvaziv Ventilasyon ^{*a}	18.4 $\pm$ 13.3
- İnvaziv Mekanik Ventilasyon ^{*a}	16.7 $\pm$ 15.7
- Toplam Oksijen ^{*a}	30.4 $\pm$ 27.3
Postnatal Steroid Tedavisi n/N (%)	25/203 (%12)
TPN aldığı süre (gün) ^{*a}	22.7 $\pm$ 15.4
Ekstrauterin Büyüme ve Gelişme Bilgileri	
- Taburculukta kilosu (gr) ^{*a}	2245 $\pm$ 385 gr
- Taburculuk persantil n/N (%) [*]	60/155 (%38.7)
Yatış süresi (gün) ^{*a}	53.4 $\pm$ 24.3

*Mortalite ile sonuçlananlar hariç

^aOrtalama $\pm$ SD değerleri

Tablo 6.Hastaların Natal ve Postnatal Klinik Özellikleri**Ortanca (interquartile range %25-%75)**

Natal Özellikler	
Gestasyon yaşı (hafta) ^β	28 (26.2-30)
Apgar 1.dk ^β	6 (3-7)
Apgar 5.dk ^β	8 (5-9)
Sezaryen doğum n/N (%)	169/203 (%83)
Erkek cinsiyet n/N (%)	94/203 (%47)
Resüsitasyon varlığı n/N (%)	99/203 (%48.8)
İntrauterin büyüme	
- Doğum ağırlığı (gr) ^β	942 (710-1226)
- Doğum ağırlığı persantili ^β	32.2 (9.9-65.1)
- Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı n/N (%)	
SGA (persantil <10)	51/203 (25.1)
AGA (persantil 10-90)	144/203 (70.9)
LGA (persantil >90)	8/203 (3.9)
Postnatal Özellikler	
Surfaktan tedavisi n/N (%)	
- Almayanlar	80/203 (%39.4)
- Tek doz alanlar	40/203 (%19.7)
- Çok doz alanlar	69/203 (%34)
Ventilasyon desteği alanlar n/N (%)	
- Non-İnvaziv Ventilasyon	167/203 (%82.3)
- İnvaziv Mekanik Ventilasyon	142/203 (%70)
- Almayan	36/203 (%17.7)
Ventilasyon ve Oksijen Tedavilerinin Süresi (gün)	
- Non-İnvaziv Ventilasyon* ^β	23.5 (14-32)
- İnvaziv Mekanik Ventilasyon* ^β	10 (3-28)
- Toplam Oksijen* ^β	25 (6-49)
Postnatal Steroid Tedavisi n/N (%)	25/203 (%12)
TPN aldığı süre (gün)* ^β	19 (12-28)
Ekstrauterin Büyüme ve Gelişme Bilgileri	
- Taburculukta kilosu (gr)* ^β	2335 (2125-2549)
- Taburculuk persantil n/N (%)*	60/155 (%38.7)
Yatış süresi (gün)* ^β	48 (36-67)

*Mortalite ile sonuçlananlar hariç

^βOrtanca (interquartile range %25-%75) değerleri

Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımına bakıldığında; 203 hastanın 6'sı (%3) <501 gr, 53'ü (%26.1) 501-750 gr arasında, 50'si (%24.6) 751-1000 gr arasında, 46'sı (%22.7) 1001-1250 gr arası, 48'i (%23.6) 1251-1500 gr arasındaydı(Tablo 7).

Tablo 7.Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşlara göre hastaların dağılımı

Doğum ağırlığı	n	%	Gestasyonel yaş	n	%
<501 g	6	3,0	22-23 hafta	11	5,4
501-750 g	53	26,1	24-25 hafta	34	16,7
751-1000	50	24,6	26-27 hafta	50	24,6
1001-1250	46	22,7	28-31 hafta	92	45,3
1251-1500	48	23,6	32 hafta ve üzeri	16	7,9
Total	203	100,0	Total	203	100,0

4.2.Morbidite ve Mortalite Verileri

Olguların morbidite ve mortalite durumlarına ilişkin veriler Tablo 8’de görülmektedir. Olguların %53.7’sinde en az bir doz surfaktan gerektiren RDS saptanmıştır.RDS gelişen bebekler doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında; <501 gr, 501-750 gr, 751-1000 gr, 1001-1250 gr ve 1251-1500 gr arasında RDS sıklığı sırasıyla %83.3, %75.4, %60, %41.3 ve %31.2 olarak saptanmıştır.Bebeklerin60’ında (%30.7)ekokardiyografi ile hemodinamik anlamlı PDA gelişmiştir, bu bebeklerin 9’una yatak başı cerrahi PDA ligasyonu uygulanmıştır.Kraniyal ultrasonografi yapılan 193 bebekten 47 (%24.4) olguda İVK gelişmiş olup 26’sında (%13.4) grade 1 kanama saptanmıştır, ciddi İVK oranının (grade3-4) %5.6 olduğu görülmüştür.PVL 16 bebeğin haftalık rutin kraniyal USG’sinde saptanmış olup 11 bebekte kistik PVL ile sonlanmıştır.

Olguların %6.8’inde erken neonatal sepsis; %39.6’sında geç neonatal sepsis saptanmıştır.NEK gelişen 32 bebekten 10’unda (%4.8) Evre ≥ 2 olarak saptanmıştır.

Olguların %34.8’indeBPD gelişmiş olup %20.6’sında orta-ağır BPD saptanmıştır. ROP muayenesi yapılmış olan 162 olgudan 38’inde ROP saptanmış olup 5 olgu laser fotokoagülasyon ile tedavi gerektirmiştir.Hava kaçağı sendromu 23 bebekte saptanmış olup, 4’ünde pulmoner interstisyel amfizem, 19’unda pnömotoraks saptanmıştır.

Doğum odasında en az PBV uygulanarak resüsitasyon 99 (%48) bebeğe yapılmış olup, 9’una (%4.4) sadece PBV, 78’ine (%38.4) PBV + entübasyon, 4’üne (%1.9) PBV + entübasyon + kardiyak bası, 8’ine (%3.9) PBV + entübasyon + kardiyak bası + adrenalin uygulaması gerektirmiştir.

203 olgunun mortalite oranı %23.6 olarak saptanmıştır.Ölen 48 olgunun %10.4'ünde (n=5) ilk 12 saatte mortalite gelişmiştir.

Tablo 8.Mortalite ve morbidite sıklıkları

Özellik	n/N	%
RDS (en az bir doz surfaktan gereken)	109/203	53.7
PDA		
- Hemodinamik anlamlı	60/195	30.7
İVK	47/193	24.4
- Grade 1	26/193	13.4
- Grade 2	10/193	5.2
- Grade 3	2/193	1
- Grade 4	9/193	4.6
Erken Neonatal Sepsis	14/203	6.8
Geç Neonatal Sepsis	71/179	39.6
NEK	32/203	15.8
- Evre 1	22/203	10.8
- Evre 2	4/203	1.9
- Evre 3	6/203	2.9
PVL		
- Kistik	11/193	5.6
BPD	54/155	34.8
- Hafif	22/155	14.1
- Orta	7/155	4.5
- Ağır	25/155	16.1
ROP	38/162	23.5
- Tedavisiz izlem yapılanlar	33/162	20.4
- Tedavi verilenler	5/162	3.1
Mortalite	48/203	23.6

Mortalite verilerinin detaylı analizinde; doğum ağırlığına göre 501 gr altında doğan 6 bebeğin 5'inde (%83.3), 501-750 gram arasında doğan 53 bebeğin 27'sinde (%50.9), 751-1000 gram arası 50 bebeğin 9'unda (%18), 1001-1250 gr arası 46 bebeğin 3'ünde (%6.5), 1251-1500 gram arası 48 bebeğin 4'ünde (%8.3) mortalite saptanmıştır.

Tablo 9.Doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları

	<501 gr	501-750 g	751-1000	1001-1250	1251-1500
Toplam	6	53	50	46	48
Ölen	5	27	9	3	4
%	83.3	50.9	18	6.5	8.3

Hastaların gestasyonel yaşlara göre mortalite oranları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Gestasyonel yaşa göre mortalite oranları

	22-23 hafta	24-25 hafta	26-27 hafta	28-31 hafta	32 hafta ve üzeri
Toplam	11	34	50	92	16
Ölen	9	17	13	8	1
%	81.8	50	26	8.7	6.3

Major morbiditeler kronik akciğer hastalığı (orta-ağır BPD), NEK ($\geq$ Evre 2), ROP ($>$ Evre 2), İVK ($>$ Grade 2), kistikPVL, erken ve geç neonatal sepsis olarak tanımlanmıştır.Ancak ülkemizde ve dünyada yapılmış olan diğer çalışmalarla karşılaştırmak amacıyla sepsis dahil edilmeden de major morbidite tablosu oluşturulmuştur. Buna göre; 203 olgunun 98'inde (%48.2) sepsisin de dahil olduğu major morbidite saptanmıştır.Yaşayan olgulara göre bakıldığında 155 olgunun 82'sinde (% 52.9) major morbidite saptanmıştır. Major morbidite olarak sepsis dışlandığında major morbidite 203 olgunun 49'unda (%24), yaşayan 155 olgunun 37'sinde (%23.8) görülmüştür (Tablo 11,12,13,14).

Tablo 11.Yaşayanlardadoğum ağırlığına göre major morbidite oranları (sepsis dahil)

	<501 gr	501-750 g	751-1000	1001-1250	1251-1500
Toplam	1	26	41	43	44
Majormorbidite gelişen	1	23	30	20	8
%	100	88.5	73.2	46.5	18.1

Tablo 12.Yaşayanlarda gestasyonel yaşa göre major morbidite oranları (sepsis dahil)

	22-23 hafta	24-25 hafta	26-27 hafta	28-31 hafta	32 hafta ve üzeri
Toplam	2	17	37	84	15
Major morbidite gelişen	2	14	28	36	2
%	100	82.4	75.7	42.8	13.3

Tablo 13.Yaşayanlardadoğum ağırlığına göre major morbidite oranları (sepsis hariç)

	<501 gr	501-750 g	751-1000	1001-1250	1251-1500
Toplam	1	26	41	43	44
Major morbidite gelişen	1	17	12	5	2
%	100	65.4	29.2	11.6	4.5

Tablo 14.Yaşayanlarda gestasyonel yaşa göre major morbidite oranları (sepsis hariç)

	22-23 hafta	24-25 hafta	26-27 hafta	28-31 hafta	32 hafta ve üzeri
Toplam	2	17	37	84	15
Major morbidite gelişen	2	9	16	10	0
%	100	52.9	43.2	11.9	

4.3.Mortalite Gelişen Olguların Özellikleri

Mortalite gelişen 48 olgunun beşinde (%10.4) doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde, 26'sında (%54) ilk üç gün içinde mortalite saptanmıştır. İlk yedi gün içinde 35 bebekte, yedinci günden sonra 13 bebekte mortalite gelişmiştir.

Mortalite gelişen olguların natal ve postnatal klinik özellikleri Tablo 15'te verilmiştir. Mortalite gelişen 48 olgunun ortalama gestasyon yaşı 25.8 ± 2.3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 729 ± 262 gr, ortalama yatış süresi 9.9 ± 15.5 gün saptanmıştır. Olguların %89.6'sının doğumda resüsitasyon ihtiyacı olmuştur. Birinci dakika Apgar ortalamaları 3 ± 1.9 , 5. dakika Apgar ortalamaları 5 ± 1.4 saptanmıştır.

Tablo 15.Mortalite gelişen olguların natal ve postnatal klinik özellikleri

	Ortanca (%25-75)	Ortalama (SD)
Antenatal steroid n/N (%)	28/48 (58.3)	
Preeklampsi n/N (%)	21/48 (25)	
EMR n/N (%)	11/48 (22.9)	
Doğumda resüsitasyon n/N (%)	43/48 (89.6)	
Gestasyon yaşı	25(23.5-26.5)	25.8± 2.3 hft
Yatış süresi	13 (6-45.5)	9.9 ± 15.5
Apgar 1.dk	3 (2-4.5)	3 ± 1.9
Apgar 5.dk	5 (5-7.5)	7 ± 1.4
Doğum ağırlığı	663 (616-727)	729 ± 262 gr
NİV süresi (gün)	2 (1.5-6.5)	4.5 ± 4.4
İnvaziv MV süresi (gün)	5 (2-38.5)	9.3 ± 14.8

Mortalite gelişen 48 olgunun 42'sinde RDS saptanmıştır. Ekokardiyografi yapılmış olan 34 olgunun 11'inde PDA saptanmıştır. Kraniyal USG yapılan 38 olgunun 12'sinde İVK saptanmıştır. Olguların 5'inde erken neonatal sepsis, 7'sinde geç neonatal sepsis saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16.Mortalite gelişen olgulardaki morbiditeler

Morbidite	n/N	%
RDS	42/48	87.5
PDA	11/34	32.4
İVK	12/38	31.6
- Grade 1-2	4/38	10.6
- Grade 3	2/38	5.2
- Grade 4	6/38	15.8
Erken Neonatal Sepsis	5/48	10.4
Geç Neonatal Sepsis	7/24	29
NEK	9/48	18.8
- Evre 1	4/48	8.3
- Evre 2	1/48	2.1
- Evre 3	4/48	8.3

Major morbidite olarak sepsis de dahil edildiğinde,mortalite gelişen 48 olgunun 16'sında (% 33.3) major morbidite saptanmıştır. Sepsis dışlandığında ise, mortalite gelişen 48 olgunun 12'sinde (%25) major morbidite saptanmıştır (Tablo17,18,19,20).

Tablo 17.Mortalite gelişen olgulardadoğum ağırlığına göre major morbidite oranları (sepsis dahil)

	<501 gr	501-750 g	751-1000	1001-1250	1251-1500
Toplam	5	27	9	3	4
Major morbidite gelişen	2	8	5	1	0
%	40	29.6	55.6	33.3	

Tablo 18. Mortalite gelişen olgularda gestasyonel yaşa göre major morbidite oranları (sepsis dahil)

	22-23 hafta	24-25 hafta	26-27 hafta	28-31 hafta	32 hafta ve üzeri
Toplam	9	17	13	8	1
Major morbidite gelişen	3	7	4	2	0
%	33.3	41.2	30.8	25	

Tablo 19. Mortalite gelişen olgularda doğum ağırlığına göre major morbidite oranları (sepsis hariç)

	<501 gr	501-750 g	751-1000	1001-1250	1251-1500
Toplam	5	27	9	3	4
Major morbidite gelişen	2	6	4	0	0
%	40	22.2	44.4		

Tablo 20.Mortalite gelişen olgularda gestasyonel yaşa göre major morbidite oranları (sepsis hariç)

	22-23 hafta	24-25 hafta	26-27 hafta	28-31 hafta	32 hafta ve üzeri
Toplam	9	17	13	8	1
Major morbidite gelişen	2	6	2	2	0
%	22.2	35.3	15.4	25	

Mortalite gelişen 48 olgunun %60.4'ünün mortalite nedeninin RDS ya da solunum problemi olduğu görülmüştür(Tablo 21).

Tablo 21.Mortalite gelişen olgularda mortalite nedenleri

Mortalite nedenleri	n	%
Sepsis / Çoklu organ disfonksiyonu	13	27,1
Kalp yetmezliği	1	2,1
RDS / Solunum problemi	29	60,4
İVH	5	10,4
Total	48	100,0

4.4.2014 - 2018 Yılları Arasında İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerdeki Mortalite Ve Morbidite Sonuçlarının Önceki Sonuçlarla Karşılaştırılması

Ünitemizde 1996-2000 yılları arasında yapılmış olan 173 ÇDDA bebeğin dahiledildiği çalışmadaki veriler mevcut verilerle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada yalnızca önceki çalışmada mevcut olan veriler kullanılmıştır. Karşılaştırılan özellikler için kullanılan tanımlar ya da yöntemlerin benzerliği gözden geçirilmiş fark var ise karşılaştırma sırasında vurgulanmıştır. 1996-2000 yılları arasında yapılmış olan çalışmadaki hastalar “İlk Grup” 2014-2018 yılları arasında yapılan mevcut çalışma hastaları ise “Son Grup” olarak tanımlanmıştır. Buna göre;

Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımları karşılaştırıldığında <501 gr, 751-1000 gr, 1001-1250 gr arasında doğan hasta sayıları iki grup arasında istatistiksel olarak benzer, 501-750 gr arası doğmuş olan hastaların sayısı son grupta anlamlı olarak fazla saptandı ($p < 0.0001$).

Gestasyonel yaşa göre hastaların dağılımlarına bakıldığında son grupta küçük gestasyonel haftada doğan bebeklerin sayısında anlamlı yükseklik saptandı ($p < 0.05$). ≥ 28 hafta doğan bebekler ise ilk grupta fazla olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). (Tablo 22,23)

Tablo22.Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımı

	İlk grup %	Son grup %	p değeri
<501 gr	1.2 (n:2)	3 (n:6)	$p = 0.2964$
501-750 gr	4.6 (n:8)	26.1 (n:53)	$p < 0.0001$
751-1000 gr	17.9 (n:31)	24.6 (n:50)	$p = 0.1314$
1001-1250 gr	28.3 (n:49)	22.7 (n:46)	$p = 0.2342$
1251- 1500 gr	48 (n:83)	23.6 (n:48)	$p < 0.0001$

Tablo 23.Gestasyonel yaşa göre hastaların dağılımı

	İlk grup %	Son grup %	p değeri
22-23 hafta	0.6 (n:1)	5.4 (n:11)	$p = 0.0074$
24-25 hafta	6.4 (n:11)	16.7 (n:34)	$p = 0.0022$
26-27 hafta	10.4 (n:18)	24.6 (n:50)	$p = 0.0004$
28-31 hafta	56.6 (n:98)	45.3 (n:92)	$p = 0.0303$
≥ 32 hafta	26 (n:45)	7.9 (n:16)	$p < 0.0001$

İki grup arasındademografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında, antenal steroid verilme oranı, doğum ağırlığı ortalamaları, gestasyonel yaş ortalamaları, SGA

doğum oranı, doğum odasında entübe edilen bebek sayısı, 5. dakikada Apgar<6 olan bebek sayısı son grupta fazla saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı olarak gözlemlendi ($p < 0.05$).SGA tanımı iki grup arasında farklılık içermekteydi. İlk gruptaki olgularda Fentoneğrileri kullanılırken, son grupta INTERGROWTH-21 eğrilerikullanılmıştır.İki grup arasında çoklu doğum, C/S doğum, 1.dakikada Apgar<6 olan bebek sayısı ve cinsiyetlerin dağılımları istatistiksel olarak benzer saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	İlk grup %	Son grup %	p değeri
Antenatal steroid	19	69	p< 0.0001
Çoklu doğum	23	28	p = 0.1575
Doğum ağırlığı (gram)	1218 ± 248	976 ± 308	p< 0.0001
Gestasyonel yaş (hafta)	29.8 ± 2.7	27.8 ± 2.5	p< 0.0001
SGA doğum	15	25.1	p = 0.0206
Doğum şekli			
- C/S doğum	77	83	p = 0.1520
- NSVY doğum	23	17	p = 0.1520
Doğum odasında entübe edilenler	24	44	p< 0.0001
Apgar skoru			
- 1.dakikada <6	45	46.7	p = 0.7564
- 5.dakikada <6	10	30	p< 0.0001
Cinsiyet			
-Erkek	51	47	p = 0.3520
-Kız	49	53	p = 0.3520

Grupların postnatal klinik özellikleri karşılaştırıldığında; RDS tanılı, sürfaktan verilen ve ventilatör desteği alan hasta sayısının son grupta daha fazla olduğu,ventilatörde kalış süresi ve yaşayan hastalarda hastanede yatış süresi daha uzun olan son gruptaki bebeklerde hava kaçağının daha fazla görüldüğü, sağkalım oranları benzer olsa da major morbidite olmaksızın sağkalım oranının son grupta anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü($p<0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25.Hastaların postnatal klinik özellikleri

	İlk grup %	Son grup %	p değeri
RDS	36	53.7	p = 0.0006
Ventilatör desteği	54	70	p = 0.019
Surfaktan	36	53.7	p = 0.009
Ventilatörde kalış süresi (gün)	8.5± 16.4	16.7 ± 15.7	p< 0.0001
Hava kaçağı sendromu	5	11.3	p = 0.0409
Total parenteral beslenme süresi (gün)	19.3± 19.2	22.7 ± 15.4	p = 0.0576
Taburculukta büyüme geriliği	22.5	38.7	p = 0.1287
Hastanede kalış süresi (gün)			
- Ölenlerde	18.9± 30.3	9.9 ± 15.5	p = 0.0846
- Sağkalanlarda	39.9± 20.4	53.4 ± 24.3	p< 0.0001
Sağkalım	82	76.4	p = 0.2558
Major morbidite olmaksızın sağkalım	91	76.2	p = 0.0005

Major morbidite verileri karşılaştırıldığında bronkopulmoner displazi ve NEK (>Evre 2) oranları son grupta fazla olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05). ROP (> Evre 2), IVK (> Evre 2) ve PVL oranları benzer olarak saptandı (Tablo 26).

Tablo 26.Morbidite verilerinin karşılaştırılması

	İlk grup %	Son grup %	p değeri
Major Morbiditeler			
Kronik akciğer hastalığı (BPD)	2	20.6	p< 0.0001
NEK (≥Evre 2)	0	4.8	p = 0.0030
ROP (> Evre 2)	0.6	2.4	p = 0.2015
IVK (>grade 2)	9	5.6	p = 0.3112
PVL	9	5.6	p = 0.3112

Mortalite verileri doğum ağırlıklarına ve gestasyonel yaşa göre karşılaştırıldığında son grupta özellikle küçük bebeklerde daha düşük mortalite oranları görülse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır(Tablo 27,28).

Tablo 27.Mortalite verilerinin doğum ağırlıklarına göre karşılaştırılması

	İlk grup %	Son grup %	p değeri
Mortalite			
500-1500 gr	18 (n:32)	23.6 (n:48)	p = 0.2558
<501 gr	100 (n:2)	83.3 (n:5)	p = 1
501-750 gr	87 (n:7)	50.9 (n:27)	p = 0.0665
751-1000 gr	26 (n:8)	18 (n:9)	p = 0.4150
1001-1250 gr	8 (n:4)	6.5 (n:3)	p = 1
1251- 1500 gr	13 (n:11)	8.3 (n:4)	p = 0.5706

Tablo 28.Mortalite verilerinin gestasyonel yaşa göre karşılaştırılması

	İlk grup %	Son grup %	p değeri
Mortalite			
22-23 hafta	100 (n:1)	81.8 (n:9)	p = 1
24-25 hafta	73 (n:8)	50 (n:17)	p = 0.2972
26-27 hafta	40 (n:7)	26 (n:13)	p = 0.3696
28-31 hafta	14 (n:14)	8.7 (n:8)	p = 0.2625
≥ 32 hafta	4 (n:2)	6.3 (n:1)	p = 1

5.TARTIŞMA

Son yıllarda antenatal, perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sonuçlarında önemli iyileşmelere yol açmıştır. Bu değişimler yapılan değişik çalışmalarla ulusal ve uluslararası veritabanları aracılığı ile aralıklı olarak ortaya konmaktadır. Bunun yanında kliniklerin yerel olarak kendi sonuçlarını dönemsel olarak izlemesi ve uluslararası standartlara göre denetlemesi ve karşılaştırması çok önemlidir⁶⁴. Bu veriler kalite geliştirici adımları atarken, bilgi alışverişinde bulunurken ve önemli kararlar alınırken neonatologlar, perinatologlar ve aileler için çok değerlidir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi uzun yıllardır üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım hizmeti vermekte olup, yatak sayısı kısıtlı olmakla birlikte, özellikle ventilasyon başta olmak üzere yenidoğan yoğun bakım uygulamaları ile ülke düzeyinde yönlendirici merkezlerden biridir. Bu bağlamda uygulamalarının kalitesini izlemek üzere farklı alanlarda verilerini toplamakta ve çalışma kapsamında yayınlamaktadır. Bu çalışmalardan birisi de 1996-2000 yılları arasında 173 ÇDDA bebeğin mortalite ve morbidite sonuçlarının bildirildiği araştırmadır⁶⁵. Yaklaşık 15 yıl aradan sonra bu yeni çalışma ile yenidoğan yoğun bakım uygulamalarında ve ünitemizde yaşanan değişimlerin bu sonuçları nasıl değiştirdiğinin görülmesi ve bu değişimlerin gelişmiş ülke verileri ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Beş yıllık bir süre boyunca (2014-2018) Dokuz Eylül Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 203 ÇDDA bebeğin (Son grup/dönem) mortalite ve morbidite sonuçları detaylı şekilde dökümanite edilmiş ve 1996-2000 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde izlenen 173 ÇDDA bebeğin (İlk grup/dönem) yayınlanmış verileri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda her iki dönem arasında sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. İlk dönem % 82 olan bu oran son dönemde %76.4 olarak gerçekleşmiştir. İlk bakışta son dönemde yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmelere karşın sağkalımda önemli bir değişim olmamış hatta azalmış gibi yorumlanabilecek bu sonuç iki grubun demografik özellikleri detaylı incelendiğinde tam aksibilgiler sunmaktadır. İki grup arasındaki en önemli demografik farklılık mortalite ve morbiditenin asıl belirleyicileri olan ortalama doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşıdır. Son dönemdeki bebekler ilk döneme göre anlamlı şekilde daha düşük ortalama doğum ağırlığına ve gestasyonel yaşa sahiptiler (1218 gr / 976 gr ve

29.8 hf/ 27.8 hf). Yaklaşık 240 gram ve 2 haftaya denk gelen bu farklılık morbidite ve mortaliteyi önemli oranda etkileyici ciddi bir farklılıktır. Ayrıca doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş dağılımlarına bakıldığında; ilk grupta 501-750 gr arası doğum ağırlığına sahip bebek oranı % 4.6 (n:8) iken son grupta % 26.1 (n:53) gibi yaklaşık beş kat gibi anlamlı bir fark göstermektedir. 1250-1500 gr arası doğum ağırlığına sahip bebek oranı ise ilk grupta %48 (n:83) iken son grupta %23.6 (n:48) ile yaklaşık iki kat farklıdır. Gebelik haftalarına göre dağılıma bakıldığında da 28 haftadan küçük tüm kategorilerde son grup bebekler daha fazla iken (%17.4 ve %46.7), 28 hf ve üstündeki gebelik haftası kategorilerinde ilk gruptaki bebeklerin oranı anlamlı şekilde yüksektir (%82.6 ve %53.2). İki grup arasında yalnızca doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı farklılıkları dikkate alındığında bile iki dönem arasında benzer görünen sağkalım oranının aslında önemli bir iyileşme anlamı taşıdığı görülmektedir.

İlk dönemde %18 olan genel ÇDDA bebek mortalite oranı 501 gr altında %100, 501-750 gram arasında %87, 751-1000 gram arasında %26, 1001-1250 gram arasında 8, 1251-1500 gram arasında %13 olarak bulunmuştur. Bu kategorilere göre tüm mortalite oranları son dönemde daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış, ayrıca daha küçük bebeklerin oransal fazlalılığı nedeniyle genel mortalite % 23.6 olarak gerçekleşmiştir. Bu oranlar Türkiye ortalaması ve gelişmekte olan ülke verileriyle benzerdir. Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin her yıl yayınladığı bültende 2018 yılında 62 yenidoğan yoğun bakım ünitesi verilerinin yer aldığı 4977 ÇDDA bebekte ortalama mortalite %22.9 (n=1143) olarak saptanmıştır⁶⁶. Bu ortalamaya katılan merkezler birbirinden çok farklı özelliklere sahiptir ve merkezler arası oranlar büyük oranda değişim göstermektedir, ancak yine de Türkiye ortalamasını yansıtabileceği düşünülmüştür. Arjantin, Brezilya, Şili, Paraguay, Peru ve Uruguay'ın içinde bulunduğu Güney Amerika Yenidoğan Çalışma Grubu'nda (South American Neonatal Network -NEOCOSUR) bulunan 26 üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 2000 - 2011 yılları arasında takip edilmiş olan 11.455 ÇDDA bebekte mortalite % 22.3 saptanmıştır⁶⁷.

Amerikan Ulusal Çocuk ve İnsan Gelişimi Yenidoğan Çalışma Grubu (National Institute of Child Health and Human Development-Neonatal Network- NIH) 2003-2007 verilerine göre ilk 12 saatte ölen bebekler dahil edilmeden, ÇDDA bebeklerde mortalite oranı %18 saptanmıştır. Aynı çalışma grubunun verileri gestasyonel yaşa göre sınıflandırıldığında mortalite 22, 23, 24, 25, 26, 27 ve 28. Gestasyonel haftalarda sırasıyla %94, %74, %45, %28, %16, %12 ve %8 olarak gerçekleşmiştir. Bebeklerin

%11'inde mortalitenin ilk 12 saatte geliştiği bildirilmiştir⁶⁸ . Bu oranlar özellikle son dönem verilerimizle oldukça benzerdir. Vermont Oxford Network (VON) 2000-2009 verilerine göre ise, ÇDDA bebeklerde mortalite 2000 yılında %14.1 iken 2009 yılında %12.5 saptanmıştır. Doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında 2009 yılında mortalite oranları 501-750 gram arasında %36.6, 751-1000 gram arasında %11.7, 1001-1250 gram arasında 5.7, 1251-1500 gram arasında %3.5 olarak saptanmıştır⁶³ . Bu mortalite oranları özellikle küçük bebeklerde bizim sonuçlarımıza göre daha düşüktür.

Kliniğimizde iki dönem arasındaki bebekler diğer natal özellikler açısından karşılaştırıldığında; son grupta ilk gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olacak şekilde SGA oranı, doğum odasında endotrakeal entübasyon gereksinimi ve 5.dakikada <6 Apgar skorlu bebek oranı yüksek saptanmıştır. Bu özellikler son grupta daha riskli bebeklerin izlendiğini doğrulamaktadır. SGA oranlarının son grupta daha fazla olması ise kullanılan farklı standartlar nedeniyle olabilir. Önceki çalışmamızda hastaların persantilleri Lubchenco eğrisine göre hesaplanırken, son grupta INTERGROWTH-21 eğrilerine göre değerlendirilmiştir. İki yöntemi kıyaslayan ve kliniğimizde yürütülen Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada INTERGROWTH-21 standartlarına göre SGA olarak kabul edilen bebeklerin % 24'ü Fenton preterm büyüme çizelgelerine göre AGA olarak değerlendirilmiştir⁶⁹ . Lubchenco ile INTERGROWTH-21 eğrilerini bu anlamda karşılaştıran bir çalışma olmamakla birlikte genel olarak Lubchenco eğrileri Fenton eğrilerine daha çok benzerlik göstermektedir.

Ünitemizde 1996-2000 yıllarında yapılmış olan çalışmada doğum odasında resüsitasyon, doğum odasında entübasyon olarak tanımlanmış olup, bu oran %24 olarak saptanmıştır. 2014-2018 döneminde ise doğum odasında resüsitasyon pozitif basınçlı ventilasyon ve sonraki basamaklar olarak tanımlanmış olup 99 (%48) bebeğe uygulanmıştır. Entübasyon ve sonrası basamakların uygulandığı bebek oranı ise son grupta % 44 olarak saptanmıştır ve ilk gruba göre anlamlı yüksektir. Bu farkın son grupta daha küçük bebek oranı ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Ancak son dönemdeki bu yüksek oran gelişmiş ülke verileri ile kıyaslandığında benzer hatta düşü olduğu görülmüştür. 2003-2007 NIH verilerine göre ÇDDA bebeklerin %67'sine doğum odasında entübasyon, %5'ine adrenalin, %8'ine göğüs kompresyonu uygulanmıştır.

Mortalite ve morbiditeyi etkileyebilecek çoklu doğum, sezaryen doğum ve cinsiyet oranları ise iki grup arasında benzer bulunmuştur. Antenatal steroid uygulaması ise son grupta anlamlı şekilde daha fazladır (%19 ve %69).

Antenatal steroid uygulamasının prematüre bebeklerin sonuçlarını iyileştirmede en etkili perinatal bakımlardan biri olduğu bilinmektedir. Antenatal steroid kullanımının son dönemde önemli oranda yükselmesi bu açıdan büyük önem taşımaktadır. Gelişmiş ülkelerde antenatal steroid uygulamasının %80-90'ın üzerinde bir sıklıkta uygulandığı bildirilirken, ülkemizde ise bu oranlar %12-55 arasında kalmaktadır^{70, 71, 72}. Antenatal steroid uygulama oranımızın son dönemde artmasının daha riskli bebek izlenmesine karşın benzer sağkalım ve morbidite oranlarının sağlanmasında önemli bir katkısı olduğu düşünülmüştür. Ancak gelişmiş ülke oranlarına ulaşılabilmesi için bu konuya özgü çabaların devam etmesi ve perinatologlar ile daha fazla işbirliği yapılması gerekmektedir.

Grupların postnatal klinik özellikleri karşılaştırıldığında son grupta ilk gruba göre; sürfaktan verilen ve ventilatör desteği alan hasta sayısının daha fazla, ventilatörde kalış süresi ve yaşayan hastalarda hastanede yatış süresinin daha uzun, hava kaçağının daha fazla olduğu görülmüştür. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre RDS insidansı 32 hafta altı 3490 prematüre bebekte %70.3 iken sürfaktan kullanım oranı %58.7 olarak belirlenmiştir. Aynı oranlar 28 hafta ve altı 1539 prematüre bebekte sırasıyla %86.5 ve %78.8 olarak bulunmuştur⁹. Ülkemizdeki RDS ve sürfaktan kullanım oranlarının yüksekliğinin 3. düzey perinatal merkezlerde bile oldukça düşük olan antenatal steroid oranıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. 2003-2007 NIH verilerine göre çalışmaya alınan ÇDDA bebeklerde RDS oranı %93 olup bebeklerin %76'sına sürfaktan uygulanmıştır. Ancak son yıllarda antenatal steroid kullanımı yanında noninvaziv ventilasyon desteğinin daha erken ve daha etkin kullanımı ile surfaktan kullanım oranları tüm dünyada giderek düşmektedir.

Kliniğimizde de son yıllarda doğum odasından itibaren etkin noninvaziv ventilasyon kullanılmaktadır. Buna karşın surfaktan kullanımı ile ventilasyon ve hospitalizasyon sürelerinin son dönemde daha fazla olması, bu dönemde daha küçük ve daha riskli bebeklerin izlenmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Son grupta taburculukta büyüme geriliği ve TPN süresi ilk gruba göre daha fazladır, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Son dönemde artmış gibi görünse de taburculukta büyüme geriliği oranı gelişmiş ülke verileri ile

karşılaştırıldığında oldukça yüz güldürücüdür. 2003-2007 NIH verilerine göre çalışmaya alınan ÇDDA bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada ekstrauterin büyüme geriliği %80 olup bizim son dönem taburculukta büyüme geriliği sıklığımızın iki katı oranındadır. Bu oran uyguladığımız enteral ve parenteral beslenme protokollerimizin doğruluğu konusunda cesaret verici olarak değerlendirilmiştir.

Major morbidite verileri iki dönem arasında karşılaştırıldığında orta-ağır BPD ve NEK ($\geq$ Evre 2) oranları son grupta fazla iken ROP ($>$ Evre 2), İVK ($>$ Evre 2) ve PVL oranları benzer olarak saptanmıştır.

Major morbiditelerden BPD ilk grupta % 2, son grupta %20 oranı ile büyük bir farklılık göstermiştir. Ancak burada anormal olan oranın %2 olduğu çok açıktır. İlk dönemde <1000 gr bebeklerdeki düşük sağ kalım oranları ve bebeklerin büyük kısmının 28 hafta ve üzerinde olması düşük BPD oranının nedeni olarak düşünülmüştür. Son dönemdeki %20 BPD oranı gelişmiş ülke oranlarıyla oldukça benzer hatta daha düşüktür. Vermont Oxford Network verilerine göre 2000 yılında BPD oranı %27.1 iken 2009'da %26.1 saptanmıştır. NIH 2003-2007 verilerinde ise BPD oranı %42 saptanmıştır. BPD oranlarımızdaki bu görece düşüklük ünitemizin öncü volüm garantili ventilasyon stratejileri ve noninvaziv ventilasyon uygulamaları ile ilişkilendirilmiştir. Düşük gestasyon yaşlarındaki görece yüksek mortalite oranları da düşük BPD oranlarına katkıda bulunmuş olabilir.

İki dönem arasında anlamlı fark gösteren bir diğer majör morbidite ise NEK olmuştur. Bunun da nedeni yine doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı dağılımı ile açıklanabilecek şekilde ilk grupta hiç ileri evre NEK görülmemesidir. Son dönemde gözlenen %4.8'lik $\geq$ Evre 2 NEK oranı 2003-2007 NIH (%11) oranından düşük, VON oranlarına ise benzerdir (2000 yılında %4.8, 2009 yılında %5.3).

ROP ($>$ Evre 2), İVK ($>$ Evre 2) ve PVL oranları iki dönem arasında istatistiksel farklılık göstermemiştir. 2014-2018 döneminde ROP muayenesi yapılan 162 bebekten $>$ Evre 2 ROP saptanan bebek oranı %2.4 ile, 2003-2007 NIH (%16) ve 2000/2009 VON (%10.5 - %6.8) oranlarından düşüktür. Çalışmamızda son dönemde kraniyal ultrasonografi yapılan 193 bebekte ciddi İVK oranı (grade 3-4) %5.6 saptanmıştır. PVL ise 16 (%8.3) bebekte saptanmış olup, 11 (%5.6) bebekte kistik PVL ile sonuçlanmıştır. Ciddi İVK ($>$ grade 2) oranı NIH verilerine göre %16, Vermont Oxford Network verilerine göre ise %6.2'dir. Bu karşılaştırma sonuçları İVK'nın önemli bir nörogelişimsel belirteç olması nedeniyle yüz güldürücü olarak değerlendirilmiştir.

Sepsis son yıllarda majör morbidite olarak kabul edilmeye başlanmıştır. O nedenle ilk dönem çalışmamızda yer almasa da 2014-2018 yılları arasında erken ve geç sepsis verileri de değerlendirilmiştir. 2003-2007 NIH verilerine göre erken sepsis oranı %2, geç sepsis oranı %36 olarak saptanmıştır. 2000-2009 Vermont Oxford Network verilerinde ise erken sepsis 2000 yılında %1.9 iken 2009'da %1.7'ye gerilemiş, geç sepsis 2000 yılında %21.1 iken 2009'da %15'e gerilemiştir. Benzer tanımlamalarla çalışmamızda erken sepsis %6.8, geç sepsis ise %39.6 oranında saptanmıştır. Her iki oranın görece yüksekliğine koryoamniyonit ve EMR sıklığının fazla olması katkıda bulunsa da asıl hemşire/hasta oranıyla doğrudan ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Major morbidite tanımı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. 1996-2000 yılı verilerimizde major morbidite, kronik akciğer hastalığı (orta-ağır BPD), NEK ($\geq$ Evre 2), ROP ($>$ Evre 2), İVK ($>$ Grade 2), PVL olarak tanımlanmış olup major morbiditesiz sağ kalım %91 olarak saptanmıştır. 2014-2018 arası verilerimizde major morbiditeler aynı tanıma göre yorumlandığında major morbiditesiz sağ kalım %76 saptanmıştır ve iki grup oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Major morbiditesiz sağkalımın son grupta daha düşük saptanmasının nedeni ikinci dönemde üniversitemizin daha riskli bebeklerin refere edildiği bir merkez haline dönüşmesi olarak düşünülmüştür.

Erken ve geç neonatal sepsisin major morbiditelere dahil edildiği VON verilerine göre 2000 yılında major morbiditesiz sağ kalım %53.6, 2009 yılında %58.6, NIH verilerine göre 2003 yılında major morbiditesiz sağ kalım %37, 2007 yılında %36 saptanmıştır. Çalışmamızda major morbiditelere erken ve geç neonatal sepsisin dahiledilmesi durumunda major morbiditesiz sağ kalım %51.8 olmaktadır ve bu oran gelişmiş ülke verileriyle benzerdir.

Sonuç olarak; 1996-2000 ve 2014-2018 verileri karşılaştırıldığında; ünitemizde giderek daha riskli bebeklere bakım verildiği, son dönemde doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş olarak daha küçük bebeklerin izlenmesine karşılık sağ kalım oranlarının değişmediği, major morbiditelerden BPD ve NEK oranlarının daha yüksek olduğu, ROP, İVK ve PVL oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Mortalite ve morbidite verileri gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında özellikle küçük gestasyonel haftalarda mortalite oranlarında iyileşmeye gereksinim olduğu, majör morbidite oranlarının ise genel olarak yüz güldürücü olduğu görülmüştür. Bu şekilde düzenli iç denetimler yapılarak klinik sonuçların seyrinin izlenmesi ve gelişmiş ülke verileri ile kıyaslanması mevcut uygulamaların gözden geçirilmesine ve kalitenin iyileştirilmesine yardımcı olacaktır.

6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya **01.01.2014 – 31.12.2018** tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 1500 gr ve altında doğan ve çalışmanın diğer kriterlerini karşılayan 203 bebek dahil edilmiştir.
- 2) Maternal klinik özellikler incelendiğinde; %26.6'sında (n:54) preeklampsi,%16,2'sinde (n:33) histolojik koryoamnionit saptandı. Erken membran ruptürü (>18 saat) %24.6'sında vardı. Antenatal steroid tedavisi oranı %69 (n:140) olup annelerin %54.7'sinin iki doz antenatal steroid olarak kürü tamamladıkları saptandı. Çoğul gebelik 35 annede olup bunlardan 5'i üçüz, 30'u ikiz doğum gerçekleştirmişlerdir.
- 3) Hastaların ortalama gestasyon yaşları 27.8 ± 2.5 hafta; ortalama doğum ağırlığı 976 ± 308 grolarak saptandı. Gestasyon haftasına göre doğum ağırlıkları değerlendirildiğinde %25.1'i SGA, %70.9'u AGA, %3.9'u LGA idi.
- 4) Erkek cinsiyet oranı %47; sezaryen doğum oranı %83 olup; Apgar skorları 1. ve 5. dakika ortanca değerleri sırasıyla 6 ve 8 olarak saptandı. Doğum odasında pozitif basınçlı ventilasyon veya sonraki basamakların uygulanması resüsitasyon olarak tanımlanıp % 48.8 bebeğe doğum salonunda resüsitasyon uygulandığı görüldü.
- 5) Olguların %19.7'si tek doz surfaktan, %34'ü ise birden fazla doz surfaktan tedavisi almıştı.
- 6) İnvaziv mekanik ventilasyon süresinin ortancası 10 (3-28) gün, non-invaziv ventilasyon süresinin ortancası 23.5 (14-32) gün, toplam oksijen destek süresinin ortancası ise 25 (6-49) gün olarak saptandı.
- 7) Olguların %12'sine (n:25) tam kür postnatal steroid tedavisi uygulandığı görüldü.
- 8) Olguların ortanca TPN süresi 19 (12-28) gün idi. Olguların ortalama taburculukağırlıkları 2245 ± 385 gr, ekstrauterin büyüme geriliği sıklığı ise %38.7 saptandı. Ortancahastanede yatış süresi 48 (36-67) gün saptandı.
- 9) Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımına bakıldığında; 203 hastanın 6'sı (%3) <501 gr, 53'ü (%26.1) 501-750 gr arasında, 50'si (%24.6) 751-1000 gr arasında, 46'sı (%22.7) 1001-1250 gr arası, 48'i (%23.6) 1251-1500 gr arasındaydı.

- 10)Olguların %53.7'sinde en az bir doz surfaktan gerektiren RDS saptanmıştır. RDS gelişen bebekler doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında; <501 gr, 501-750 gr, 751-1000 gr, 1001-1250 gr ve 1251-1500 gr arasında RDS sıklığı sırasıyla %83.3, %75.4, %60, %41.3 ve %31.2 olarak saptanmıştır.
- 11)Bebeklerin 60'ında (%30.7)ekokardiyografi ile hemodinamik anlamlı PDA gelişmiştir, bu bebeklerin 9'una yatak başı cerrahi PDA ligasyonu uygulanmıştır.
- 12)Kraniyal ultrasonografi yapılan 193 bebekten 47 (%24.4) olguda İVK gelişmiş olup 26'sında (%13.4) grade 1 kanama saptanmıştır, ciddi İVK oranının (grade3-4) %5.6 olduğu görülmüştür. PVL 16 bebeğin haftalık rutin kraniyal USG'sinde saptanmış olup 11 bebekte kistik PVL ile sonlanmıştır.
- 13)Olguların %6.8'inde erken neonatal sepsis; %39.6'sında geç neonatal sepsis saptanmıştır.
- 14)NEK gelişen 32 bebekten 6'sında (%2.9) Evre > 2 olarak saptanmıştır.
- 15)Olguların %34.8'inde BPD gelişmiş olup %20.6'sında orta- ağır BPD saptanmıştır.
- 16)ROP muayenesi yapılmış olan 162 olgudan 38'inde ROP saptanmış olup 5 olgu laser fotokoagülasyon ile tedavi gerektirmiştir.
- 17)Hava kaçağı sendromu 23 bebekte saptanmış olup, 4'ünde pulmoner interstisyel amfizem, 19'unda pnömotoraks saptanmıştır.
- 18)Doğum odasında en az PBV uygulanarak resüsitasyon 99 (%48) bebeğe yapılmış olup, 9'una (%4.4) sadece PBV, 78'ine (%38.4) PBV + entübasyon, 4'üne (%1.9) PBV + entübasyon + kardiyak bası, 8'ine (%3.9) PBV + entübasyon + kardiyak bası + adrenalin uygulaması gerektirmiştir.
- 19)203 olgunun mortalite oranı %23.6 olarak saptanmıştır. Ölen 48 olgunun %10.4'ünde (n=5) ilk 12 saatte mortalite gelişmiştir.
- 20)Mortalite verilerinin detaylı analizinde; doğum ağırlığına göre 501 gr altında doğan 6 bebeğin 5'inde (%83.3), 501-750 gram arasında doğan 53 bebeğin 27'sinde (%50.9), 751-1000 gram arası 50 bebeğin 9'unda (%18), 1001-1250 gr arası 46 bebeğin 3'ünde (%6.5), 1251-1500 gram arası 48 bebeğin 4'ünde (%8.3) mortalite saptanmıştır.
- 21)Major morbiditeler kronik akciğer hastalığı (orta-ağır BPD), NEK (>Evre 2), ROP (>Evre 2), İVK (>Grade 2), kistik PVL, erken ve geç neonatal sepsis olarak tanımlanmıştır. Ancak ülkemizde ve dünyada yapılmış olan diğer

alışmalarla karşılaştırabilmek amacıyla sepsis dahil edilmeden de major morbidite tablosu oluşturulmuştur. Buna göre; 203 olgunun 98'inde (%48.2) sepsisin de dahil olduğu major morbidite saptanmıştır. Yaşayan olgulara göre bakıldığında 155 olgunun 82'sinde (% 52.9) major morbidite saptanmıştır. Major morbidite olarak sepsis dışlandığında major morbidite 203 olgunun 49'unda (%24), yaşayan 155 olgunun 37'sinde (%23.8) görülmüştür.

22)Mortalite gelişen 48 olgunun beşinde (%10.4) doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde, 26'sında (%54) ilk üç gün içinde mortalite saptanmıştır. İlk yedi gün içinde 35 bebekte, yedinci günden sonra 13 bebekte mortalite gelişmiştir.

23)Mortalite gelişen 48 olgunun ortalama gestasyon yaşı 25.8± 2.3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 729± 262 gr, ortalama yatış süresi 9.9± 15.5 gün saptanmıştır. Olguların %89.6'sının doğumda resüsitasyon ihtiyaı olmuştur. Birinci dakika Apgar ortalamaları 3 ± 1.9, 5. dakika Apgar ortalamaları 5 ± 1.4 saptanmıştır.

24) Mortalite gelişen 48 olgunun 42'sinde RDS saptanmıştır. Ekokardiyografi yapılmış olan 34 olgunun 11'inde PDA saptanmıştır. Kraniyal USG yapılan 38 olgunun 12'sinde İVK saptanmıştır. Olguların 5'inde erken neonatal sepsis, 7'sinde geç neonatal sepsis saptanmıştır.

25)Major morbidite olarak sepsis de dahil edildiğinde,mortalite gelişen 48 olgunun 16'sında (% 33.3) major morbidite saptanmıştır. Sepsis dışlandığında ise, mortalite gelişen 48 olgunun 12'sinde (%25) major morbidite saptanmıştır.

26)Mortalite gelişen 48 olgunun %60.4'ünün mortalite nedeninin RDS ya da solunum problemi olduğu görülmüştür.

27)nitemizde 1996-2000 yılları arasında yapılmış olan 173 ÇDDA bebeğin dahil edildiği çalışmadaki veriler mevcut verilerle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada yalnızca önceki çalışmada mevcut olan veriler kullanılmıştır. Karşılaştırılan zellikler için kullanılan tanımlar ya da yöntemlerin benzerliği gözden geçirilmiş fark var ise karşılaştırma sırasında vurgulanmıştır. 1996-2000 yılları arasında yapılmış olan çalışmadaki hastalar "**İlk Grup**" 2014-2018 yılları arasında yapılan mevcut çalışma hastaları ise "**Son Grup**" olarak tanımlanmıştır. Buna göre;

28)Doğum ağırlığına göre hastaların dağılımları karşılaştırıldığında <501 gr, 751-1000 gr, 1001-1250 gr arasında doğan hasta sayıları iki grup arasında

istatistiksel olarak benzer, 501-750 gr arası doğmuş olan hastaların sayısının grupta anlamlı olarak fazla saptandı.

29) Gestasyonel yaşa göre hastaların dağılımlarına bakıldığında son grupta küçük gestasyonel haftada doğan bebeklerin sayısında anlamlı yükseklik saptandı ($p < 0.05$). ≥ 28 hafta doğan bebekler ise ilk grupta fazla olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

30) İki grup arasında demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında, antenel steroid verilme oranı, doğum ağırlığı ortalamaları, gestasyonel yaş ortalamaları, SGA doğum oranı, doğum odasında entübe edilen bebek sayısı, 5. dakikada Apgar < 6 olan bebek sayısı son grupta fazla saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı olarak gözlendi ($p < 0.05$). SGA tanımı iki grup arasında farklılık içermektedir. İlk gruptaki olgularda Lubchenco eğrileri, son grupta INTERGROWTH-21 eğrilerine göre tanımlanmıştır. İki grup arasında çoklu doğum, C/S doğum, 1. dakikada Apgar < 6 olan bebek sayısı ve cinsiyetlerin dağılımları istatistiksel olarak benzer saptandı.

31) Grupların postnatal klinik özellikleri karşılaştırıldığında; RDS tanılı, sürfaktan verilen ve ventilatör desteği alan hasta sayısının son grupta daha fazla olduğu, ventilatörde kalış süresi ve yaşayan hastalarda hastanede yatış süresi daha uzun olan son gruptaki bebeklerde hava kaçağının daha fazla görüldüğü, sağkalım oranları benzer olsa da major morbidite olmaksızın sağkalım oranının son grupta anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$).

32) Major morbidite verileri karşılaştırıldığında bronkopulmoner displazi ve NEK ($> \text{Evre 2}$) oranları son grupta fazla olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.05$). ROP ($> \text{Evre 2}$), IVK ($> \text{Evre 2}$) ve PVL oranları benzer olarak saptandı.

33) Mortalite verileri doğum ağırlıklarına ve gestasyonel yaşa göre karşılaştırıldığında son grupta özellikle küçük bebeklerde daha düşük mortalite oranları görülse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362-1364. doi:10.1542/peds.2004-1915
2. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. March 2017. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3
3. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD003935. doi:10.1002/14651858.CD003935.pub4
4. Martin JA, Kung H-C, Mathews TJ, et al. Annual Summary of Vital Statistics: 2006. *Pediatrics*. 2008;121(4):788-801. doi:10.1542/peds.2007-3753
5. NEWBORN AAOPCOFA, PRACTICE ACOOAGCOO. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-822. doi:10.1542/PEDS.2015-2651
6. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation. *Circulation*. 2015;132(16 suppl 1):S204-S241. doi:10.1161/CIR.0000000000000276
7. T.C.Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Canlandırma Programı Kılavuzu.; 2017.
8. Oygür N, Önal E ZA. No Title. *Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehb*. 2016.
9. Özkan H, Erdeve Ö KKG. No Title. *Türk Neonatoloji Derneği Respir Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehb*. 2018.
10. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology*. 2017;111(4):331-336. doi:10.1159/000451021
11. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD000510. doi:10.1002/14651858.CD000510.pub2
12. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;11:CD001456. doi:10.1002/14651858.CD001456.pub2
13. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003666. doi:10.1002/14651858.CD003666.pub4
14. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, Yesilirmak CD, Kumral A, Ozkan H. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2012;38(8):1358-1364. doi:10.1007/s00134-012-2601-5
15. Ambalavanan N, Carlo WA, Wragge LA, et al. PaCO₂ in Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomised Trial (SUPPORT). *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):F145-F149. doi:10.1136/archdischild-2014-306802
16. DORUM BA, KÖKSAL N. Mekanik Ventilasyondan Ayırma. *Türkiye Klin Pediatr Sci - Spec Top*. 2018;14(3):278-284. <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-mekanik-ventilasyondan-ayirma-82325.html>. Accessed April 13, 2019.
17. Renault A, Patkaï J, Dassieu G, El Ayoubi M, Canouï-Poitaine F, Durrmeyer X.

- Hydrocortisone use in ventilated extremely preterm infants decreased bronchopulmonary dysplasia with no effects on neurodevelopment after two years. *Acta Paediatr.* 2016;105(9):1047-1055. doi:10.1111/apa.13487
18. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111(2):107-125. doi:10.1159/000448985
 19. Stenson BJ. Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProM Trials. *Neonatology.* 2016;109(4):352-358. doi:10.1159/000444913
 20. Saugstad OD, Aune D. Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies. *Neonatology.* 2014;105(1):55-63. doi:10.1159/000356561
 21. Kapadia VS, Lal C V., Kakkilaya V, Heyne R, Savani RC, Wyckoff MH. Impact of the Neonatal Resuscitation Program–Recommended Low Oxygen Strategy on Outcomes of Infants Born Preterm. *J Pediatr.* 2017;191:35-41. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.074
 22. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation. *Circulation.* 2015;132(18 suppl 2):S543-S560. doi:10.1161/CIR.0000000000000267
 23. TEKİN N. Solunum Desteği Esnasında Rastlanan Komplikasyonlar. *Türkiye Klin Pediatr Sci - Spec Top.* 2018;14(3):298-304. <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-solunum-destegi-esnasinda-rastlanan-komplikasyonlar-82328.html>. Accessed April 13, 2019.
 24. Wu T, Noori S. Patent Duktus Arteriozus. In: Ovalı F, Dağoğlu T, eds. *Neonatoloji*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018:663-670.
 25. Moore P, Brook M. Patent Ductus Arteriosus and Aorticopulmonary Window. In: Allen H, Driscoll D, RE S, Feltes T, eds. *Moss and Adams' Heart Disease*. 8th ed. Philadelphia, ABD: Wolters Kluwer Lipincott Williams&Wilkins; 2013:722-745.
 26. Köksal N, Aygün C, Uras N. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriozus'a Yaklaşım Rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği.* 2016.
 27. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):e138-e144. doi:10.1542/peds.2008-2418
 28. JOBE AH, BANCALARI E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
 29. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD001243. doi:10.1002/14651858.CD001243.pub3
 30. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD000501. doi:10.1002/14651858.CD000501.pub4
 31. Arsan S, Toygar A, Oğuz S. Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği.* 2018.
 32. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia – Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):290-295. doi:10.1016/j.siny.2017.07.003
 33. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. In: Doyle LW, ed.

- Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014:CD001145. doi:10.1002/14651858.CD001145.pub3
34. Tomasi P, Herold R, Botgros R, et al. *United Kingdom Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis EMA London.*; 2010. www.ema.europa.eu. Accessed May 14, 2019.
 35. Satar M, Arısoy A, Çelik İ. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2018.
 36. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):155-165. doi:10.1016/j.clp.2014.10.011
 37. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege J Med*. 2007;46(3):151-154.
 38. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-826. doi:10.1542/peds.2010-2217
 39. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257-63. doi:10.1136/archdischild-2014-306213
 40. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. https://www.researchgate.net/publication/249998388_Nosocomial_infections_in_neonatal_units_in_Turkey_epidemiology_problems_unit_policies_and_opinions_of_healthcare_workers. Accessed April 13, 2019.
 41. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(6):337-342. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01718.x
 42. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-e1163. doi:10.1542/peds.2010-3464
 43. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr*. 54(5):449-457. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23427506>. Accessed April 13, 2019.
 44. Wang L-Y, Luo H-J, Hsieh W-S, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia and increased risk of feeding desaturation and growth delay in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):165-173. doi:10.1002/ppul.21171
 45. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2018.
 46. Prince A, Groh-Wargo S. Nutrition Management for the Promotion of Growth in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):659-668. doi:10.1177/0884533613506752
 47. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. 2011. doi:10.1056/NEJMra1005408
 48. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):143-151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093960>. Accessed April 6, 2019.
 49. Sankaran K, Puckett B, Lee DSC, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(4):366-372. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448426>.

- Accessed April 13, 2019.
50. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8(6):449-459. doi:10.1016/S1084-2756(03)00123-4
 51. Choi YY. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. *Korean J Pediatr.* 2014;57(12):505. doi:10.3345/KJP.2014.57.12.505
 52. Volpe J. Intracranial hemorrhage. In: *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders; 2008:481-588.
 53. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-534. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305471>. Accessed April 13, 2019.
 54. Yıldız E, Tatlı P. Yenidoğan Konvülziyonları. In: Ovalı F, Dağoğlu T, eds. *Neonatoloji.* 3rd ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2018:841-857.
 55. de Vries LS, Dubowitz LM, Dubowitz V, et al. Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby: a reappraisal. *Lancet (London, England).* 1985;2(8447):137-140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2862328>. Accessed April 13, 2019.
 56. Acunaş B, AY B, Uslu S. Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği.* 2018.
 57. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2005;123(7):991-999. doi:10.1001/archophth.123.7.991
 58. Koç E, Baş A, Özdek Ş. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi. 2016.
 59. Karaçorlu M, Muslubaş S, Hocaoglu M. Göz Hastalıkları. In: Ovalı F, Dağoğlu T, eds. *Neonatoloji.* 3rd ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2018:1235-1249.
 60. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet.* 2016;387(10021):844-845. doi:10.1016/S0140-6736(16)00384-6
 61. Giuliani F, Cheikh Ismail L, Bertino E, et al. Monitoring postnatal growth of preterm infants: present and future1–3. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):635S-647S. doi:10.3945/ajcn.114.106310
 62. Villar J, Giuliani F, qar Bhutta ZA, et al. *Postnatal Growth Standards for Preterm Infants: The Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21 St Project.* Vol 3.; 2015. doi:10.1016/S2214-109X(15)00163-1
 63. Horbar JD, Morrow KA, Badger GJ, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012;129(6):1019-1026. doi:10.1542/peds.2011-3028
 64. Horbar JD, Plsek PE, Leahy K, NIC/Q 2000. NIC/Q 2000: establishing habits for improvement in neonatal intensive care units. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 2):e397-410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671159>. Accessed June 10, 2019.
 65. Duman N, Kumral A, Gülcan H, Özkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. *J Matern Neonatal Med.* 2003;13(1):54-58. doi:10.1080/jmf.13.1.54.58
 66. *TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ.* www.neonatoloji.org.tr. Accessed June 10, 2019.
 67. Grandi C, González A, Zubizarreta J, Red Neonatal NEOCOSUR. Factores

- perinatales asociados a la mortalidad neonatal en recién nacidos de muy bajo peso: estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):426-433. doi:10.5546/aap.2016.426
68. Manuscript A, Stoll BJ, Hansen NI, et al. NIH Public Access. 2015;126(3):443-456. doi:10.1542/peds.2009-2959.Neonatal
69. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(17):2252-2257. doi:10.1080/14767058.2017.1339270
70. Taeusch H, Ballard R, Gleason C. Care of the extremely low-birth-weight infant. In: Philadelphia, ed. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Saunders; 2005:410-426.
71. Armangil¹ D, Yiğit² Ş, Tekinalp² G, Durukan³ T, Yurdakök² M, Korkmaz A. *Antenatal Kortikosteroidlerin Neonatal Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkileri*. Vol 50.; 2007. http://www.cshd.org.tr/uploads/pdf_CSH_244.pdf. Accessed June 10, 2019.
72. Bülbül A, Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ş, Kliniği Y, et al. Antenatal Steroid Uygulamasının Erken Dönem Prematüre Sorunları Üzerine Etkisi. *Med Bull Şişli Etfal Hosp*. 2014;1(1):48. doi:10.5350/SEMB2014480101

8.EKLER

8.1.Ek 1 Veri Kayıt Formu

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Morbidite Ve Mortalite

Hasta Tarama Formu

Hastanın Özellikleri ve Risk Faktörleri

DEMOGRAFİK: DT:			
Adı:			
Hasta No			
PRENATAL			
Preeklampsi/ Eklampsi	YOK (0)	Var (1)	
Koryoamniyonit	YOK (0)	Var (1) ☐ Klinik ☐ Histopatolojik	
EMR (>18sa)	YOK (0)	Var (1)	
Annede antibiyotik kullanımı	YOK (0)	VAR (1) (.....gün)	
AntenatalSteroid	YOK(0)	TEK(1)	ÇOK(2)
Cinsiyet	KIZ (0)	ERKEK (1)	
NATAL			
Gestasyon Yaşı			
Doğum Ağırlığı	gram persantil		
	SGA (0)	AGA(1)	LGA(2)
APGAR			
Resüsitasyon	YOK (0)	VAR (1)	
Resüsitasyon			

varsa şekli			
Doğum Şekli	NSVY (0)	C/S (1)	
Bebek sayısı	Üçüz:	İkiz:	Tek:
POSTNATAL			
Sürfaktan	YOK(0)	TEK(1)	ÇOK(2)
Nazal CPAP/NIIPV	YOK(0)	VAR(1) (.....gün)	
İnvaziv mekanik ventilasyon	YOK(0)	VAR(1) (.....gün)	
Hava kaçağı sendromu	YOK(0)	VAR(1) Tipi:	
O2 tedavi süresi	gün		
TPN aldığı süre	gün		
Taburculukta vücut ağırlığı	gram	persantil	
Hastanede yatış günü	gün		

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Morbidite Ve Mortalite

Hasta Tarama Formu

MORBİDİTELER		
RDS	YOK(0)	VAR(1)
ROP	YOK(0)	VAR(1) Evre:
PDA	YOK(0)	VAR(1) Anlamlı/Anlamsız
Anlamlı PDAda ligasyon	YOK(0)	VAR(1)
Erken Sepsis (< 72 saat)	YOK(0)	VAR(1)
Erken sepsis kültürde üreme	YOK(0)	VAR(1)
Geç Sepsis (>72 saat - 30 gün)	YOK(0)	VAR(1)
Geç sepsis kültürde üreme	YOK(0)	VAR(1)
NEK	YOK(0)	VAR(1) Evre:
IVH	YOK(0)	VAR(1) Evre:
BPD	YOK(0)	VAR(1) Evre:
PVL	YOK(0)	VAR(1) Evre:
MORTALİTE	YOK(0)	VAR(1) Nedeni:
İlk 12 saatte mortalite	YOK(0)	VAR(1)

EK NOTLAR:

8.2.Ek 2 Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/04-43	Tarih:20.02.2019				
	Prof.Dr. Nuray DUMAN'ın sorumlusu olduğu "Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2014-2018 Yılları Arasında İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) Bebeklerde Mortalite ve Morbidite Sonuçları ve Önceki Sonuçlarla Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Can SEVİNÇ (Başkan)	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu