



T.C.

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE RAT MODELLERİNDE UYGULANAN YÜKSEK DOZ
KAFEİN SİTRATIN İNTRAKRANİYAL KANAMAYA NEDEN OLUP
OLMADIĞINI ARAŞTIRMAK**

Dr. Kazım DARKA

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOKAT-2022



T.C.

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE RAT MODELLERİNDE UYGULANAN YÜKSEK DOZ
KAFEİN SİTRATIN İNTRAKRANİYAL KANAMAYA NEDEN OLUP
OLMADIĞINI ARAŞTIRMAK**

**Dr. Kazım DARKA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi
Ergün SÖNMEZGÖZ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOKAT-2022

TEŞEKKÜR

Tez yapım aşamalarında desteğini esirgemeyen, bilimsel literatüre katkıda bulunma yolunda kılavuz olan, tez hocam sayın Öğretim Üyesi Dr. Ergün SÖNMEZGÖZ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe, fedakarlık anlamında cömert davranıp; baba şefkatiyle gece gündüz eğitime devam eden sayın Öğretim Üyesi Dr. Erhan KARAASLAN'a,

Araştırmayı hiç bırakmayan bir doktor olmamızı isteyen ve şefkatli yüreğiyle kalplerimizde güzel anlar biriktiren sayın Doç. Dr. Ali GÜL'e,

Hem hocalık hem abilik yapan; çalışmaktan büyük keyif aldığım, her konuda desteğini esirgemeyen sayın Öğretim Üyesi Dr. Arif İsmet ÇATAK'a,

Doktorluk mesleğinde şüphe ve hasta takibinin önemini her seferinde öğretmeye çalışan, eğitimimiz boyunca yorulmadan, sıkılmadan eğitimimiz için çaba sarf eden sayın Öğretim Üyesi Dr. Tuba KASAP'a,

Bilgisi ve kıbarlığıyla gönlümüzde ayrı bir yeri olan; yenidoğan konusunda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Şahin TAKÇI'ya,

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personelimize,

Beni, bugünlere getirmekte sayısız fedakarlık yapan, ayaklarımızın üzerinde durmamızı sağlayan, maddi ve manevi desteğini büyük bir keyifle yapan, Annem ve Babama,

Eğitim hayatım boyunca rehberim olup maddi manevi desteğini hiç kesmeyen canım Ablalarıma,

Her zaman, benim iyi bir insan ve iyi bir doktor olmam için gece gündüz yanımda olan; benimle birlikte asistanlık sürecinde yorulmasına rağmen en büyük destekçim olan hayat arkadaşım Dr. Aysen DARKA'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kazım DARKA

ÖZET

PREMATÜRE RAT MODELLERİNDE UYGULANAN YÜKSEK DOZ KAFEİN SİTRATIN İNTRAKRANİAL KANAMAYA NEDEN OLUP OLMADIĞINI ARAŞTIRMAK

Amaç: Bu çalışmanın amacı prematüre apnesi tedavisi için kullanılan kafein sitratın prematüre yenidoğanlarda yüksek doz (100 mg/kg) kullanılması halinde intrakranial kanama (İKK) riski oluşturup oluşturmadığını belirlemeye çalışmaktır. Çalışma prematüre rat modellemesi ile yapılmıştır.

Yöntem ve Bulgular: Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi ve bünyesinde bulunan Deneysel Tıp Araştırma Birimi Merkezi'nde yapılmıştır. Wistar Albino cinsi ratlar ile 3 grup halinde yapılmış olup; 1. grup 8, 2. grup 8, 3. grup 8 adet rattan oluşmaktadır. İlk grup kontrol grubunu oluşturup herhangi bir ilaç verilmemiştir. İkinci grup normal doz (20 mg/ kg) kafein sitrat, üçüncü grup ise yüksek doz (100 mg/ kg) kafein sitrat verilen grup olarak belirlenmiştir. Yavru ratlara doğumdan hemen sonra konjenital intrakranial kanama ekartasyonu açısından beyin tomografisi çekilmiştir. Orogastrik sonda yardımı ile sırasıyla 2. ve 3. gruba normal doz (20 mg/kg) ve yüksek doz (100 mg/kg) kafein sitrat verilmiştir. 3 ayrı grupta bulunan her bir ratın tamamına, ilk beyin tomografisi çekiminden sonraki 2. saatin sonunda kontrol beyin tomografisi çekilip ksilazin (1mg/kg) ve yüksek doz ketamin (20 mg/kg) intraabdominal uygulanıp feda edilmiştir. Beyin tomografisi görüntülemesinde saptanamayacak kadar küçük boyutta intrakranial kanama olabileceği için feda edilen ratlara, sonrasında beyin dokusu patolojisi de yapılmıştır. Feda edilen ratlar beyin dokusu patolojisi yapılması için Tıbbi Patoloji birimine teslim edilmiştir. Tıbbi patoloji biriminde görevli uzman patolog doktor tarafından beyin dokuları blok haline getirip; hematoxilen-eosin boyası ile boyanarak, mikroskopik düzeydeki kanamalar araştırılmıştır. Beyin tomografisi görüntüleri intrakranial kanama açısından uzman radyolog doktor tarafından değerlendirilmiştir. Kontrol grubu, normal doz (20 mg/kg), yüksek doz (100 mg/kg) kafein sitrat verilen grup olarak belirlenen ve her birinde 8 adet ratın olduğu tüm yavru ratların her iki beyin tomografisi ve beyin dokusu patolojisinde intrakranial kanama saptanmamıştır.

Sonuç: Prematüre apnesi tedavisinde kullanılan Kafein Sitrat'ın deneysel ortamda prematüre ratlarda yüksek dozda (100 mg/kg) intrakranial kanamaya neden olmadığı

görülmüş olup; insanlarda olası yüksek doz verilmesi halinde intrakranial kanamaya neden olup olmayacağı hakkında ipucu sağlamaktadır.

Herhangi bir nedenle Kafein Sitrat'ın, yüksek dozlarda (100 mg/ kg) kullanımında intrakranial kanamaya neden olup olmayacağı hakkında daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Kafein sitrat, Prematürite, Rat, Deneysel

Destekleyen kuruluş: 30. 05. 2021 tarihli BAP numarası: 2021- 50



ABSTRACT

TO RESEARCH IF HIGH DOSE CAFFEINE CITRATE APPLIED IN MODELS OF THE PREMATURE RAT CAN CAUSE INTRACRANIAL BLEEDING

Aim: The aim of this study is to determine whether caffeine citrate, which is used for the treatment of apnea of prematurity, poses a risk of intracranial hemorrhage (ICC) if high dose (100 mg/kg) is used in premature newborns. The study was carried out with premature rat modeling.

Methods and Results: This study was carried out in Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital and Experimental Medicine Research Unit Center. It was made with Wistar Albino rats in 3 groups; 1st group consists of 8 rats, 2nd group 8, 3rd group consists of 8 rats. The first group constituted the control group and no medication was given. The second group was determined as the normal dose (20 mg/kg) caffeine citrate, and the third group was determined as the high dose (100 mg/kg) caffeine citrate group. Brain tomography was performed on the baby rats immediately after birth in order to exclude congenital intracranial hemorrhage. Normal dose (20 mg/kg) and high dose (100 mg/kg) caffeine citrate were given to the 2nd and 3rd groups, respectively, with the help of an orogastric tube. At the end of the 2nd hour after the first brain tomography, control brain tomography was taken and xylazine (1mg/kg) and high-dose ketamine (20mg/kg) were administered intraabdominal to each rat in 3 different groups and sacrificed. Since intracranial hemorrhage may be too small to be detected in brain tomography imaging, brain tissue pathology was also performed on the sacrificed rats. The sacrificed rats were delivered to the Medical Pathology unit for brain tissue pathology. Brain tissues are made into blocks by the specialist pathologist doctor working in the medical pathology unit; Bleeding at microscopic level was investigated by staining with hematoxylin-eosin dye. Brain tomography images were evaluated by a specialist radiologist in terms of intracranial bleeding. Intracranial hemorrhage was not detected in both brain tomography and brain tissue pathology of all baby rats in the control group, normal dose (20 mg/kg), high dose (100 mg/kg) caffeine citrate group, and 8 rats each.

Conclusion: It was observed that Caffeine Citrate, which is used in the treatment of apnea of prematurity, did not cause intracranial bleeding at high doses (100 mg/kg) in premature rats in the experimental environment; It provides a clue as to whether it will cause intracranial hemorrhage in humans if given high doses.

More randomized controlled studies are needed to determine whether Caffeine Citrate for any reason will cause intracranial bleeding in high doses (100 mg/kg)

Keywords: Caffeine citrate, Prematurity, Rat, Experimental, High Dose

Supporting organization: BAP number 2021-50 dated 30. 05. 2021



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Prematürite.....	4
2.2. Prematüre Doğumun Saptanabilir Nedenleri.....	4
2.3. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri.....	5
2.4. Prematüre Yenidoğanın Sorunları.....	6
2.4.1. Prematüre Anemisi.....	6
2.4.2. Asfiksi.....	7
2.4.3. Apne.....	8
2.4.4. Hipoglisemi.....	10
2.4.5. Hipotermi.....	11
2.4.6. Germinal Matriks ve İntraventriküler Kanama.....	12
2.4.7. Respiratuar Distres Sendromu.....	18
2.4.8. Bronkopulmoner Displazi.....	19
2.4.9. Patent Duktus Arteriozus.....	21
2.4.10. Nekrotizan Enterokolit.....	23
2.4.11. Prematüre Retinopatisi.....	26
2.4.12. Pulmoner Hava Kaçakları.....	28

2.4.13. Persistan Pulmoner Hipertansiyon.....	29
2.4.14. Neonatal Sepsis.....	30
2.4.15. Prematüre Osteopenisi.....	31
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	33
3.1. Çalışmaya Katılan Grupların Seçimi ve Özellikleri.....	33
3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler.....	34
3.3. Radyolojik Görüntüleme.....	34
3.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	35
3.5. DeneySEL Yapım Aşamaları.....	36
3.6. İstatiksel Analiz.....	37
3.7. Kullanılan İlaçlar ve Uygulama Yolu.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. Cinsiyet ve Doğum Ağırlığı.....	39
4.2. Radyolojik Görüntüleme Bulguları.....	41
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	43
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	53
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER.....	68

KISALTMALAR LİSTESİ

BPD	: Bronkopulmoner Displazi
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
MR	: Manyetik Rezonans
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
PDE	: Fosfodiesteraz
CYP	: Sitokrom
CO ₂	: Karbondioksit
O ₂	: Oksijen
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VP	: Ventrikülo Peritoneal
USG	: Ultrasonografi
PVHİ	: Periventriküler Hemorajik İnfarkt
PWMİ	: Periventriküler Beyaz Madde Hasarı
PHVD	: Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon
NIRS	: Near-Infrared Spektroskopi
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
IM	: İntra Müsküler

C/S	: Sezaryen
PBV	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
EKO	: Ekokardiyografi
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör - Alfa
IL-10	: İnterlökin -10
ICROP	: International Classification of Retinopathy of Prematurity
iNO	: İnhaler Nitrik Oksit
ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
TTN	: Yenidoğan Geçici Takipnesi
MAS	: Mekonyum Aspirasyon Sendromu
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
NSAİ	: Non-steroidal Anti İnflamatuar
DEXA	: Dual Enerjili X-ray Absorbsiyometre
DETAB	: Deneysel Tıp Araştırma Birimi
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
HADYEK	: Hayvan Deneyleri Etik Kurulu
NSMDA	: Nöro-Sensöri Motor Gelişim Anketi
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GM	: Germinal Matriks
IUGR	: İntrauterin Gelişim Geriliği
İVK	: İntraventriküler Kanama
İKK	: İntrakranial Kanama
H&E	: Hematoksilen Eosin

CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PPHT	: Persistan Pulmoner Hipertansiyon
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
TND	: Türk Neonatoloji Derneği



RESİMLER LİSTESİ

Resim No

Resim 1. Yavru ratların, beyin BT görüntülemesinin eş zamanlı yapılması.....	35
Resim 2. Orogastrik sonda yardımı ile yavru ratlara kafein sitrat verilmesi.....	38
Resim 3. Kontrol grubu ratların kafein sonrası beyin BT görüntüleri.....	42
Resim 4. Normal doz grubu ratların kafein sonrası beyin BT görüntüleri.....	42
Resim 5. Yüksek doz grubu ratların kafein sonrası beyin BT görüntüleri.....	43
Resim 6. Dişi rat, Kontrol grubu, H&E boyama, X100 beyin doku patolojisi.....	44
Resim 7. Erkek rat, Kontrol grubu, H&E boyama, X100 beyin doku patolojisi.....	44
Resim 8. Dişi rat, Normal doz grubu, H&E boyama, X40 beyin doku patolojisi.....	45
Resim 9. Erkek rat, Normal doz grubu, H&E boyama, X40 beyin doku patolojisi...	45
Resim 10. Dişi rat, Yüksek doz grubu, H&E boyama, X100 beyin doku patolojisi..	46
Resim 11. Erkek rat, Yüksek doz grubu, H&E boyama, X40 beyin doku patolojisi.	46

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No

Tablo 1. Apgar skoru.....	7
Tablo 2. Kranial BT'ye göre İVK evrelemesi.....	14
Tablo 3. Kranial USG' ye göre İVK evrelemesi.....	14
Tablo 4. BPD sınıflaması.....	20
Tablo 5. Modifiye Bell Evrelemesi.....	24
Tablo 6. ROP risk faktörleri.....	26
Tablo 7. Grupların cinsiyete göre dağılımı.....	39
Tablo 8. Grupların cinsiyete göre dağılım grafiği.....	40
Tablo 9. Vücut ağırlığının nitel değişkenlere göre dağılımı.....	40
Tablo 10. Grup ve Cinsiyete göre vücut ağırlığı değişkeni dağılımı.....	41
Tablo 11. Cinsiyet ve Gruba göre vücut ağırlığı değişkeni dağılımı.....	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik süresinin normal zamanı 38 ile 42 hafta arasındır. Prematüre doğum, 37. gebelik haftası ya da annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 259 gün geçmeden doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır(1).

Her yıl gebeliğin 37. haftası dolmadan yani prematüre olarak dünyaya gelen birçok çocuk olmakla birlikte bu sayı her geçen gün giderek artmaktadır. Birçok çocuk erken doğum komplikasyonları nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Yaşayan hastaların bir kısmında da öğrenme zorluğu, görme ve işitme problemi gibi sorunlar görülmektedir(2). Avrupa'daki doğumların % 5-9'u, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki doğumların % 12'den fazlası prematüre doğumdur(3, 4). Türkiye Nüfus Ve Sağlık Araştırması'nın 2013 yılındaki verilere göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oranı % 10 olarak görülmüştür(5).

Prematüre bebekler, doğum sonrası ciddi problemlerle yüzleşmektedir. Bu sorunlar; apne, respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), sepsis olarak sayılabilir(6).

Prematüre apnesi 20 saniyeyi geçen ve genelde bradikardi (kalp tepe atımının dakikada 100'ün altında olması) ile siyanozun eşlik ettiği geçici solunum durmasıdır. Gebelik yaşı ile ters orantılı olarak apne sayısı artmaktadır. Gebelik yaşı 32 haftadan düşük olan bebeklerde patolojik apne sıklığı %50'den fazla olarak görülmektedir(6). Normal sıcaklığın sağlanması, baş ve boyuna uygun pozisyon verilmesi, nazal açıklığın korunması ve oksijen desteği verilmesi gibi önlemler apne sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir. Semptom gösteren apnelere medikasyon uygulanması ve mekanik ventilatör desteği verilmesi tedavi amacıyla kullanılabilir. İlaç tedavisinde metilksantinler (aminofilin, teofilin ve kafein) tercih edilir. Metilksantinler merkezi sinir sisteminin CO₂ 'e olan hassasiyetini yükseltir. Ek olarak solunum kaslarının çalışmasının güçlendirerek ventilasyonun iyileşmesine katkı sağlar(7).

Kafein, uzun yarılanma ömrü, geniş terapötik indeksi ve daha nadir yan etki profiline sahip olduğu için teofilin ve aminofiline kıyasla daha sık tercih edilmektedir(8). Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi, antenatal steroid uygulanması, sürfaktan kullanımının sıklaşması, mekanik ventilasyon kullanımının artması sayesinde doğum kilosu 1000 gram altı ve 28. gestasyonel haftadan küçük doğan prematüre bebeklerin hayatta kalma oranında ciddi artış sağlamıştır(9). Prematüre bebek sayısının artışına bağlı olarak, uzun dönemde prematüriteye bağlı problemlerde artış görülmüştür.

İstenmeyen etkilerden başlıca; nörogelişimsel problemler, düşük vücut ağırlığı ve kısa boy, obezite, tip II diyabet, kardiyovasküler sorunlar, solunum sistemi sorunları, hipertansiyon ve yüksek kan basıncı örnek verilebilir(10).

Prematüre bebeklerin önemli sorunlarından biri de solunum apnesidir. Metilksantinler erken doğmuş bebeklerde en sık kullanılan ilaçlardır. Erken kafein başlanması çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde tedavi gerektiren BPD ve PDA insidansında azalma, daha kısa mekanik ventilasyon süresi de dahil olmak üzere neonatal morbiditede azalma ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir(11). Kafein, merkezi sinir sistemini ve kardiyovasküler sistemi uyarır; katekolamin sekresyonunu artırır, diüretik etkiye sahiptir ve glikoz homeostazını değiştirir. Kafein bu etkiyi A1 ve A2a reseptörünün antagonisti olarak işlev görerek yapar. Böylece noradrenalin, dopamin, serotonin, asetilkolin, glutamin ve gamaaminobütirik asit gibi birçok nörotransmitteri modüle etme görevini üstlenir. Ayrıca bronkodilatasyona yol açan siklik adenosin 3', 5' monofosfatı ve siklik guanozin monofosfatı artırır. Ek olarak, kafein periferik kemoreseptör aktivitesini artırır, böylece apneyi sonlandırabilir ve normal solunumu başlatabilir. Kafein ayrıca immatür akciğerde anti inflamatuvar etkiye sahip olabilir(12).

Bir metanalize göre kafein teofiline göre daha iyi enteral absorpsiyon, daha geniş terapötik indeks, daha uzun yarılanma ömrü ve daha az yan etki gibi bazı terapötik avantajları ile solunum apnesi üzerinde teofilin kadar etkili olduğunu ortaya koyulmuştur(13). Bir hayvan çalışmasında, adenosin A1 reseptör aktivasyonunun hipoksiye bağlı periventriküler beyaz cevher hasarına katkıda bulunduğunu bulmuştur(14). Başka bir çalışmada ise hipoksiye maruz kalmış neonatal yavrularda kafein uygulamasına bağlı artmış miyelinasyon ve azalmış ventrikülomegali tespit edilmiştir(15).

Tüm bu olumlu etkilerin yanında olumsuz etkiye sahip olabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcuttur. Hayvan çalışmaları, büyüyen beyinde kafein sitrata maruz kalmanın uzun vadeli sonuçları hakkında endişeleri de beraberinde getirmiştir. Yapılmış bir çalışmada kemirgenlerde hamilelik ve emzirme döneminde annenin kafein tüketiminin yavrularının nöral gelişimi ve yetişkin davranışları üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini; ayrıca neonatal farelerde doğum sonrası kafein tedavisinin astrositogeneizde değişiklik ile ilişkili olduğu görülmüştür(16). Başka bir çalışma, 20 mg/kg kafein sitrat yükleme dozunun uygulanmasından 1 saat sonra serebral oksijenasyonda ve serebral kan akış hızlarında önemli bir azalma olduğunu ortaya koymuştur(17). Dikkat çekici diğer çalışmada ise 20 mg/kg ve 80 mg/kg olarak 2 ayrı pozolojide verilen kafein sitrat ile yapılmış olup; kranial MR

görüntüleme 80 mg/kg kafein sitrat alan yenidoğanlarda serebellar kanama insidansında istatistiksel anlamlı artış bulunmuştur(116).

Hayvan çalışmalarındaki endişe verici sonuçların görülmesi nedeniyle yüksek doz kafein sitratın intrakranial kanamaya neden olup olmadığı araştırdık. Yüksek doz (100 mg/kg) kafein sitratın yenidoğan bebeklerde uygulanması mümkün olmadığı için yenidoğan rat modellemesini tercih ettik. Ayrıca yenidoğan bebeklerin herhangi bir nedenle yüksek doz kafein sitrata (100 mg/kg) maruz kalması durumunda intrakranial kanama oluşma riskini tahmin etmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Normal gebelik haftası, gebeliğin son adetinden doğuma kadar geçen zaman olarak bilinir ve 40 haftadır. Ortalama süre 38 ile 42 hafta arası değişmektedir. 37 haftalıktan önce doğum olmuşsa prematüre adı verilir. Prematüre bebekler doğum haftasına veya kilosuna göre üç gruba ayrılmaktadır(6).

Doğum haftasına göre;

- İleri seviyede prematüre bebekler (22-32 gebelik haftası)
- Orta seviyede prematüre bebekler (32+1-36+7 gebelik haftası)
- Sınırdaki prematüre bebekler (37+1-37+7 gebelik haftası)

Doğum tartısına göre;

- 1500- 2500 gram bebekler düşük doğum ağırlıklı bebekler (DDA)
- 1000- 1500 gram bebekler çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (ÇDDA)
- 1000 gram ve altı bebekler ise aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (ADDA) olarak adlandırılır(6, 18).

Ülke gelişmişlik düzeyi arttıkça düşük doğum ağırlıklı bebek doğma olasılığı azalmaktadır. Prematüre bebek sayısı arttıkça morbidite ve mortalitenin artması nedeniyle sınıflama önemlidir(6).

2.2. Prematüre Doğumun Saptanabilir Sebepleri

Fetal:

- Fetal distres
- Çoğul gebelik
- Eritroblastozis fetalis
- Non immün hidrops

Plasental:

- Plasental disfonksiyon
- Plasenta previa
- Abrupsio plasenta

Uterin:

- Bikornuat uterus
- Serviks yetersizliği

Maternal:

- Preeklampsi
- Kronik hastalıklar (siyanotik kalp hastalığı, renal hastalık)
- Enfeksiyon olması (idrar yolu enfeksiyonu, grup B streptokok)
- İlaç bağımlılığı
- Sık doğum

Diğer:

- Erken membran rüptürü
- Polihidramnion
- İyatrojenik
- Travma(6, 19).

2.3. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri

- ☐ Emme, yutma ve nefes alma koordinasyonu gebeliğin 34-36. haftasına kadar tam anlamıyla gelişmemiştir. Buna bağlı olarak enteral beslenmeyi bebek 34 haftalık olana kadar orogastrik sonda ile yapmak gerekir.
- ☐ Vücut sıcaklığının normal aralıkta tutulma yeteneği zayıftır ve hipotermiye eğilim vardır.
- ☐ 26 haftadan önce doğan bebeklerde solunum sıkıntısına neden olarak akciğer dokusunun yapısal olarak tam gelişmemiş olmasının dışında sürfaktan eksikliği de olabilir.
- ☐ Apne ve bradikardiye en büyük neden olan etken immatür solunum sistemidir.
- ☐ Duktus arteriozusta açıklık olmasına bağlı olarak soldan sağa şant gelişmesi pulmoner gaz değişiminin daha da bozulmasına sebep olur.
- ☐ İntraventriküler kanamalara (İVK) eğilim beyin damarlarının tam gelişmemiş olmasına bağlı olarak artar.
- ☐ Böbreklerdeki glomerülotübüler denge bozukluğu, sıvı elektrolit dengesizlikleri olarak sonuçlanır.
- ☐ Enfeksiyonlara yakalanma oranı artmıştır.

- Glikojen, kalsiyum, demir depolarının yetersiz olması, doğum sonrası dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, erken anemiye sebep olur(6, 20).

2.4. Prematüre Yenidoğanların Sorunları

Prematüre bebeklerin sorunları, düşük gebelik haftası ile artar ve sistemlerin tamamını ilgilendirir. Prematüre bebeklerde sık saptanan sorunlardan başlıcaları şunlardır:

- **Solunum:** Respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), hava kaçağı sendromları (pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner interstisyel amfizem, pnömoperikardiyum, pnömopertitoneum), konjenital pnömoni, pulmoner konjesyon, pulmoner hipoplazi, apne.
- **Kardiyovasküler:** Patent duktus arteriyozus (PDA), hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi (apne ile), konjenital malformasyonlar.
- **Gastrointestinal:** Nekrotizan enterokolit (NEK), gastrointestinal fonksiyon bozukluğu, hiperbilirubinemi (direkt ve indirekt), gastrointestinal perforasyon.
- **Santral sinir sistemi:** İntraventriküler kanama (İVK), konvülziyon, prematüre retinopatisi (ROP), kernikterus, periventriküler lökomalazi (PVL), hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), sağırılık, hipotoni, konjenital malformasyon.
- **Renal:** Hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, renal tübüler asidoz, glukozüri, ödem.
- **Diğerleri:** Enfeksiyonlar (konjenital, perinatal, nazokomiyal, bakteriyal, viral, mantar, protozoal)(20).

2.4.1. Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi, sıklıkla gebelik haftası 32 hafta altında olan prematüre yenidoğanlarda 3-12. haftadan itibaren görülen eritropoetin konsantrasyonun düşüklüğü ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır(6). Kan örneklerinin gereksiz sık veya fazla alınması , büyümenin hızlı olması, kan kaybı, eritrositlerin yarı ömrünün kısa olması, hipoksiye cevap olarak eritropoetin sentezi yetersizliği sebebiyle anemiye yatkınlık görülür.

Semptomlardan bazıları: beslenmenin bozulması, taşikardi, taşipnedir(6, 20).

Aneminin önüne geçmek için gerek yok ise kan alınmaması, umbilikal kordun en az 30 saniye geç klempllenmesi, prematüre bebeklere doğumdan sonraki 4-6. haftadan itibaren demir (2-3 mg/kg/gün) veya demir içeriği zengin formüllerin verilmesi önerilir. Lüzum halinde eritrosit transfüzyonu yada eritropoetin verilebilir. Transfüzyon ihtiyacını mümkün olduğu kadar azaltmak hedeflenir(6, 20).

2.4.2. Asfiksi

Asfiksi; canlıdaki oksijenizasyon bozukluğu olarak tanımlanır. Klinikte hipoksi, iskemi nedeniyle hiperkapni ve asidoz eşlik eder. Görülme oranı % 0,2-0,4 olup prematürelerde oranı artmaktadır(6). Ağır nörolojik sonuçlar doğurabilir. En çok zararı santral sinir sistemine vermekte olup nörolojik sekel gelişmesi asfiksinin süresiyle doğru orantılı olarak artmaktadır(21).

Apgar skoru, doğumda bebeği acil olarak değerlendirmek ve canlandırma ihtiyacını belirlemek adına geliştirilmiş bir skora sistemidir. Beşinci dakikadaki Apgar skoru birinci dakikadaki Apgar skoruna nazaran mortalite ve nörolojik hasarın belirlenmesinde daha kıymetlidir(21).

Asfiksi; prematüre bebeklerde İVK ve/veya PVL oluşmasında etyolojik faktörler arasında önemli bir etkindir(21).

Apgar skoru **Tablo 1**'de gösterilmiştir(6).

Tablo 1. Apgar skoru

	0	1	2
Görünüm	Soluk	Gövde pembe, Kollar- bacaklar soluk	Tüm vücut pembe
Nabız	Yok	<100	>100
Refleks yanıt	Yok	Yüz buruşturma	Oksürük, ağlama
Tonusite	Genel hipotoni	Kol ve bacaklarda fleksiyon	Aktif hareketli
Solunum	Yok	Yavaş, düzensiz, cılız ağlama	Düzenli ağlıyor

2.4.3. Apne

Apne, prematüre bebeklerde solunum kontrol mekanizmalarının tam gelişmemesine bağlı olarak daha sık gözükmetedir(22). Prematürelerde tekrarlayan solunum apneleri klinik olarak ciddi bir sorundur. Apne ile prematüre bebeklerin % 30-40'ında görülebilen periyodik solunum ayırt edilmelidir. Periyodik solunumda bradikardi ve siyanoz görülmeyip; solunum 5-10 saniye boyunca durmaktadır. Sebebi net olarak bilinmemekle birlikte solunum merkezi ve interkostal kasların tam olarak gelişmemesi neden olarak ileri sürülmektedir(6).

Apne, 15-20 saniyeyi aşan; genelde bradikardinin (nabzın 100 atım/dakikanın altında) ve siyanozun eşlik ettiği geçici solunum durması olarak tanımlanır(6). Apne, sıklıkla ilk haftada gözükür.

Santral, obstrüktif ve mikst olarak 3 tipi bulunur ve en sık görülen tipi mikst tiptir. Prematüre bebeklerde apneye sebep olan nedenler:

- **Merkezi sinir sistemi:** Asfiksi, ödem, hemoraji, konvülziyon, malformasyon, ilaç
- **Solunum sistemi:** RDS, pnömoni, diyafram hernisi, pnömotoraks, üst hava yolu obstrüksiyonları (sekresyon, nazal sonda, boynun hipofleksiyonu-hiperfleksiyonu)
- **Kalp ve dolaşım sistemi:** Soldan sağa şant, konjestif kalp yetmezliği, anemi, şok
- **Metabolik:** Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperamonyemi, organik asidemiler
- **Hipotermi**
- **Gastrointestinal:** Gastrointestinal perforasyon
- **Enfeksiyon:** Sepsis, menenjit, NEK(6).

Apne, 2500 gramdan düşük ağırlıkta hastaların % 25'inde, 1000 gramdan düşük ağırlıkta hastaların % 80' inde saptanmaktadır(23). Tekrarlayan apne sonucu solunum yetmezliği, pulmoner hemoraji, kalp ve akciğer fonksiyon bozukluğu, intrakranial hemoraji, sinir sistemi hasarı ve hatta ani ölüme bile sebep olabilir(24, 25). Bu nedenden dolayı erken ve etkili müdahale yapılması, sekel ve mortalite oranları üzerinde ciddi oranda azalma sağlayabilir(26, 27). Prematüre apnesi tedavisinde vücut sıcaklığının normal değerde tutulması, baş ve boynun uygun pozisyonda olması, nazal açıklığın korunması ve oksijen desteğinin sağlanması önemlidir. Semptomatik apnede ise ilaç ve mekanik ventilasyon desteği kullanılabilir. İlaç tedavisinde metilksantinler (aminofilin, teofilin ve kafein) kullanılmaktadır. Kafeinin yarılanma ömrünün uzun olması, terapötik indeksinin geniş olması ve yan etki profilinin göreceli az olması sebebiyle teofilin ve aminofiline göre daha sık tercih edilir(8, 28-30). Metilksantinlerin etki mekanizması, merkezi kemoseptörlerin CO₂'ye olan duyarlılığını artırır; hücre içindeki siklik adenosin monofosfatın (cAMP) yıkılmasını engeller; hücre içi cAMP'ın birikimini artırır. Buna bağlı olarak diyafram kasılması uyarılıp, kardiyak outputu artırır ve solunum merkezini uyarır(7, 31). Hidrofobik yapısı sayesinde, kan-beyin bariyerinin de içinde bulunduğu tüm bariyerleri kolayca aşar(32).

Diğer mekanizma ise metilksantinlerin gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörleri, fosfodiesteraz (PDE) ve kalsiyum salınmasının engellenmesi ile olabilir; ancak bu etkileri çok yüksek (toksik) düzeylerde görülmesi nedeniyle normal dozlarda görülmesi olası gözükmemektedir(33, 34).

Kafein ve teofilin, kafeinin primer metabolizmasının % 95'inden fazlasının oluşumunu sağlayan sitokrom P450 (CYP) 1A2'nin substratlarıdır(35, 36). Kafein, paraksantin, thobromin ve teofilin asıl olarak hepatik N- demetilasyona uğrar(37). Teofilin (1,3- dimetilksantin), kafein ile yakın ilişkilidir; ve paraksantin yoluyla kafeinin CYP1A2 aracılı metabolizmasının bir ürünü olan 1-metilksantin ortaya çıkmasına neden olarak N- demetilasyona uğrar(38, 39).

Birçok çalışmada, prematüre hastalarda metilksantinlerin faydalarını ve zararlarını kıyaslamıştır. Eldeki veriler aminofilin ve teofilinin, kafeine göre daha fazla yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir(40). Metilksantinlerin yan etkilerinden iyi bilinenlere örnek olarak: taşikardi, kardiyak aritmi, nöbet, gıda intoleransı, artan metabolik hız ve O₂ tüketiminde artış sayılabilir. Günümüzde genel kabul görmüş kafein dozlarında bu tip

istenmeyen etkiler çok az görülür(7). Kafeinin potansiyel olarak diğerler metilksantinlere göre birçok üstünlüğü mevcuttur.

Üstünlükleri:

- Yüksek dozlarda daha güvenlidir,
- Yan etki profili daha azdır,
- Oral yolla verildiğinde emilimi daha iyidir,
- Diğer metilksantinlere göre daha fazla süre yarılanma ömrü vardır.
- Teofiline yanıt alınamayan ve apne atakları gelişen hastalarda da etkilidir(41, 42).

Buna benzer sebeplerden dolayı gelişmiş ülke merkezlerinde prematüre apnesi tedavisinde kafein sitrat 1970' lerden beri kullanılmaktadır(43).

Yapılan bir çalışmada prematüre apnesi tedavisinde uygulanan Kafein Sitrat'ın:

- Oksijen ihtiyacının süresini kısalttığı,
- Sürekli pozitif hava yolu basıncını (CPAP) ve mekanik ventilasyon ihtiyacının süresini kısalttığını,
- BPD gelişme ihtimalini azalttığı,
- PDA oranında düşüş sağladığı görülmesinin yanında;
- Nekrotizan enterokolit riskini de yükseltmemesi ayrıca güven veriyordu(43).

Mevcut çalışmada, uzun dönem veriler incelendiğinde kafein tedavisinin, çok düşük doğum ağırlığına sahip 18-21 aylık düzeltilmiş yaştaki bebeklerin nörogelişimsel gerilikleri olmadan yaşama oranlarını arttırdığı görülmüştür(43).

2.4.4. Hipoglisemi

Hipoglisemi, yenidoğan bebeklerde en sık görülen metabolik sorunlardan biridir. Sağlıklı yenidoğan bebeklerin birçoğunda, hayatının ilk saatlerinden itibaren kan glukozunda düşüş gözlenir(44). Göbek kordonunun klemplenmesi nedeniyle glukozun bebeğe geçişi sonlanır, fakat insülinin etkisini tam olarak sonlanmaz. Bu durumun nedeni ise, yenidoğan bebeklerde insülin salgılanmasında baskılanma için gereken glukoz seviyesinin daha düşük seviyelerde olmasıdır. Salgılaması devam eden fetal insülin, hayatın ilk saatlerinde kan glukozunda düşüşe neden olur. Sağlıklı yenidoğan

bebeklerde, kandaki glukoz, doğum sonrası 2. saatte en düşük seviyede iken normal seviyeye (70-100 mg/dL) gelmesi 2-3 günü bulabilir (sıklıkla 24-48 saat) ve yenidoğanın geçici hipoglisemisi olarak tanımlanır(45).

Hipogliseminin tanımı, yenidoğan hasta grubunda en karmaşık ve tartışmaya açık konulardan biri olarak görülmektedir(44). Ortak karar olmasa da kan şekeri için 47 mg/dL hipoglisemi sınırı olarak görülmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi ise hipoglisemi tanımını ilk 4 saatte belirti göstermeyen yenidoğanlarda plazma glukoz değerinin 25 mg/dl, 4-24. saatlerinde 35 mg/dl'nin altında olması olarak belirtmiştir. İlk 24 saatte semptom gösteren hastalarda plazma glukoz değeri için 40 mg/dl, 24 saatten sonra 50 mg/dl, 48. saatten sonra 60 mg/dl sınır değer olarak kabul edilir; bu değerlerin altında ise hipoglisemi denilir(46).

Prematüre bebeklerin kas kitlesi, glikojen deposu, yağ tabakası daha az olmasından dolayı; glukoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin yeterli değildir. Bu sebeple zamanında doğan yenidoğan bebekler ile kıyaslandığında daha sık hipoglisemi görülür(18).

Hipoglisemi süt çocuğu ve çocukluk çağında klasik semptomlarla görülebilirken yenidoğanlarda klinik bulgu vermeyebilir. Neonatal dönemde hipogliseminin bulguları olarak bradikardi, hipotansiyon, hipotoni, anormal ağlama, beslenme güçlüğü, tremor, nöbet, takipne, apne, siyanoz, taşikardi sayılabilir ve diğer hastalık bulgularıyla karışma ihtimali vardır bundan dolayı ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir(6).

2.4.5. Hipotermi

Hipotermi yenidoğan yaş grubunda önemli bir diğer morbidite ve mortalite nedenidir. Normal vücut sıcaklığı yenidoğan bebeklerde rektal yolla ölçülen vücut sıcaklığının 36°C'nin altında olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hafif hipotermiyi vücut sıcaklığının 34-36°C arası olması, orta hipotermiyi 32-34°C arası olması, ağır veya şiddetli hipotermiyi 32°C ve altı olarak sınıflandırır(47). Prematüre yenidoğanlar için normal vücut sıcaklığının kabul görmüş değeri henüz yoktur(48). Özellikle prematüre yenidoğanlarda vücut sıcaklığının rektal yol ile ölçümü intrakranial kanamaya veya kan basıncında ani değişimlere neden olabileceğinden yenidoğan yoğun bakım merkezlerinde tercih edilmemektedir. Koltuk altı veya vücut yüzey sıcaklığı ölçümü tercih edilmektedir(49).

Prematüre yenidoğanların ciltlerindeki gelişim düzeyi gebelik yaşına göre değişmektedir. Stratum korneum tabakası epidermisin en dış tabakası olup; su kaybı ve

dış çevreden patojen girişinin engellenmesi adına önemli bir engeldir. Stratum korneum'un 32-34. hafta öncesinde tam olgunlaşmamış olması nedeniyle 32-34. haftadan önce dünyaya gelen yenidoğanlarda ısı regülasyonu bozukluğu daha çok saptanır(50).

Prematüre bebeklerde vücut yüzeylelerinin vücut ağırlıklarına oranla geniş olması, kahverengi yağ dokusunun daha az olması ve glikojen depolarının azlığı sebebiyle zamanında doğan bebeklere kıyasla hipotermiye daha meyillidir. Hipotermi gelişmesi sonucu; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, apne, şok, pıhtılaşma bozukluğu ve İVK gelişme ihtimali vardır. Bu sebeple vücut sıcaklığının normal aralıkta tutulabilmesi için prematüre bebeklerin bakımının küvözlerde yapılması gerekmektedir(18).

2.4.6. Germinal Matriks (GM) ve İntraventriküler Kanama (İVK)

Germinal matriks, nöroglial öncül hücreleri içeren, hızla çoğalan, kanlanmanın fazla olduğu, geniş, düzensiz, fragil, immatür kapiller ağdan zengin bir alandır. Fetal ventriküler sistemin komşusu olan bu yapı, 36. gebelik haftasında kaybolmaktadır. İntraventriküler kanama riski, gebelik yaşı ile ters orantılı olup ileri prematüre bebekler için önemli bir problemdir. İntraventriküler kanamaların (İVK) yaklaşık %50' si doğum sonrası ilk 6 saatte gerçekleşirken, doğum sonrası 5. günden sonra gerçekleşmesi nadir görülür. Multifaktöriyel etyolojiye sahip olup; germinal matrikste başlar ve lateral ventriküllere uzanıp İVK'ya neden olur(51).

30. gebelik haftasından önce doğmuş prematüre bebeklerde İVK sıklığı %10–20 iken, 750 gram altı doğan bebeklerde ciddi İVK %35–45'lere kadar çıkmaktadır. Bu hastaların da ortalama %50'sinde posthemorajik ventriküler dilatasyon görülürken, %20–40'ında kalıcı ventriküloperitoneal (VP) şant ihtiyacı doğmaktadır(51).

GM/İVK' nın % 50'si ilk 24 saatte, % 70'i ilk 72 saatte gelişir. Kanamaların %90'ı ilk 7 günde görülür(53). İVK patogeneğinde serebral kan akımı değişiklikleri önemlidir. Serebral otoregülasyon sayesinde serebral kan akımında kritik değişiklikler görülmesi pek beklenmez. Fakat prematüre yenidoğanlarda, bu kompensatuar mekanizma tam olarak gelişmemiştir. Buna bağlı olarak kan basıncındaki ani değişimler beyin üzerinde direkt etki etmektedir. Gebelik haftasının düşük olması, doğum

ağırlığının az olması, hipotansiyon görülmesi, serebral otoregülasyonu bozar. Prematüre yenidoğanlarda sık görülen hiperkarbi, hipoksi, hipoglisemi serebral vazodilatasyona sebebiyet verir ve bu durumda İVK riski artar(51).

Prematüre yenidoğanlarda anatomik ve hemodinamik anlamda yatkınlık olmasına rağmen, bazı yüksek riskli hastalarda İVK gelişmediği de bilinmektedir. Klinik olarak daha stabil seyreden bazı prematüre bebeklerde ise ciddi İVK görülebilmektedir. Erkek cinsiyete sahip olan bebeklerde, Evre III–IV İVK’nın daha sık olduğunu; ikizlerden birinde İVK gelişmesi durumunda diğer ikizde de riskin arttığını bildiren bir çalışma, kanamaya neden olabilecek genetik yatkınlık ihtimalini ortaya çıkarmıştır. Patogenezinde pıhtılaşma ve inflamasyon ile ilişkili genlerin üzerinde durulmaktadır. Faktör V Leiden genindeki polimorfizm, beklenmeyen bir zamanda görülen İVK ile ilişkili olduğu görülmüştür. MTHFR 677C>T polimorfizminin, doğum sonrası 5. dakikadaki Apgar skoru düşüklüğünün, İVK riskini artırdığı; IL-6-177CC genotipinin ise evre III–IV İVK ile bağlantılı olduğu görülmüştür(51).

İVK açısından en önemli risk faktörü, çok düşük gebelik haftasıdır. 32. gebelik haftasından küçük prematüre bebekler yüksek riskli grubu oluşturur. Kız cinsiyet, siyah ırk ve antenatal steroid kullanımı daha az risk oluştururken; mekanik ventilasyon, respiratuar distres, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA daha fazla risk etmenidir. Serebral kan akımının dalgalanması ve arteriyel kan basıncındaki artışlar İVK ile yakın ilişkidir. Serebral kan akımı artışına neden olan faktörlerden başlıcaları: serebral otoregülasyonun bozulması, hızlı sıvı replasmanı, hiperkarbi, hematokrit düzeyinde düşme ve hipoglisemidir(51).

USG, tanıda ilk tercih olup taşınabilir ve ucuz olması, non-iyonize radyasyon içermesi önemli avantajları iken; serebellum, beyaz ve gri cevherdeki küçük kanamaları ayırt edememesi dezavantajlarıdır(51).

Papile tarafından 1978 yılında BT bulgularına göre İVK evreleme sistemi geliştirilmiştir (**Tablo 2**). Bu sistem 2008 yılında Volpe tarafından USG bulgularına revize edilmiştir(51) (**Tablo 3**).

Tablo 2. Kranial BT' ye göre İVK evrelemesi:

Evre I : Germinal matriks kanaması

Evre II : Kanamanın lateral ventrikülün %50'sinden azını doldurması

Evre III: Kanama lateral ventrikülü doldurup genişletmesi

Evre IV: İntraparankimal kanama

Tablo 3. Kranial USG' ye göre İVK evrelemesi:

Evre I: Germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama yok veya minimal)

Evre II: Parasagittal kesitte ventrikülün %10–50'sini dolduran İVK

Evre III: Ventrikülün %50'den fazlasını dolduran ve ventrikül genişlemesi yapan İVK

Evre IV: Periventriküler ekodansite.

Önceden evre IV olarak sınıflandırılan kanama, bugün için periventriküler hemorajik infarkt (PVHİ) olarak sınıflandırılmaktadır. Evre I ve II, hafif; evre III ve PVHİ, ileri evre olarak tanımlanmaktadır(51).

32. gebelik haftasından önce doğan tüm prematüre bebekler ve 32. gebelik haftasından sonra doğup klinik anlamda stabil seyretmeyen, nörolojik bulgulara sahip tüm yüksek riskli bebeklere kranial ultrasonografi ile tarama yapılması önerilmektedir. Birçok klinikte bu zamanlama değişkenlik göstermekle birlikte genel uygulama doğum sonrası 1, 3, 7, 15, 30. günler ile taburculuk öncesi olarak yapılmaktadır(51).

USG serebellum, gri ve beyaz cevherdeki küçük kanamaları göstermede yeterli olmayabilir. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) hastalarda kanama evreleri düşük olsa bile, sadece USG ile takibi hasarların görülmemesine neden olabilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR), beyaz cevher hasarını görüntülemeye altın standart kabul edilir. Hastaların çoğunun transport için stabil olmayışı, görüntüleme süresinin uzun olması, anestezi ihtiyacı bulunması ayrıca pahalı oluşundan dolayı her vakada uygulanmasını güçleştirir. MR çekilemeyen hastalara İKK açısından BT görüntüleme çekilebilir. İyonize radyasyon içermesi ve akut dönemde İKK'ları net göstermeyebilmesi başlıca dezavantaj iken; hızlı ve objektif görüntüleme olması başlıca avantajları olarak sayılabilir.(51). İKK varlığı klinik birimlerde, kolay-ucuz olması ve non-iyonize radyasyon içermesi, hasta başında yapılabilir olması nedeniyle genellikle kranial USG ile yapılmaktadır(55).

İVK' da klinik bulgular 3 aşamada görülür:

- **Sessiz tablo:** İVK olan bebeklerin çoğu semptom göstermez, tek bulgu olarak hematokritte düşme görülebilir.
- **Yavaş ilerleyen tablo:** Hipotoni, letarji, hareketlerde azalma, anormal göz hareketleri saptanabilir. Popliteal açındaki daralma da güvenilir muayene bulgusu olarak bilinir.
- **Hızlı ilerleyen tablo:** Koma tablosu saatler içinde gelişebilir. Konvülsiyon, deserebre postür, solunum düzensizliği, fontanel bombeliği, hipotansiyon, bradikardi, hiperglisemi, elektrolit dengesizliği görülebilir(53, 54).

İVK'dan korunmanın en iyi yolu prematüre doğumun önlenmesidir. Günümüzde prematüre doğumu tamamen engellemek henüz mümkün olmadığı için, prematüre doğum olması durumunda hastanın yenidoğan yoğun bakım birimi olan merkeze anne karnında tranferini sağlamak, fetal dönemde inflamasyona engel olmak, ideal doğum şartlarını sağlamak yapılması gereken ilk önlemlerdir. İVK'yı engelleyebilecek etkinliği saptanmış tek farmakolojik ajan antenatal steroidlerdir. Araştırmalarda antenatal steroidlerin, İVK sıklığını tüm evrelerde azalttığı görülmüştür(52). Profilaktik indometazin kullanımının İVK sıklığını azalttığı saptanmış olsa da, mortalite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları net olarak bilinmediği için rutin kullanımı önerilmemektedir(51). Doğum sonrası İVK oluşmasını önlemek adına hemodinami yönetimini dikkatli yapmak, serebral kan akımında ani değişikliklerden kaçınmak,

mekanik ventilasyonda doğru tercihlerde bulunmak, kanama bozukluklarını düzeltmek önem arz eder. Geç kord klemplenmesi ve milking yönteminin İVK görülme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar olsa da, ciddi İVK sıklığı üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır. İVK olan prematüre yenidoğanlarda nöronal hasarı azaltmaya için mezenkimal kök hücre ve eritropoetin tedavileri üzerine çalışmalar devam etmektedir(51).

İntraventriküler kanamada komplikasyonlar:

- Periventriküler hemorajik infarkt (PVHI),
- Posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD),
- Periventriküler lökomalazi,
- Serebellar hemoraji benzeri görülebilmektedir(51).

Periventriküler hemorajik infarkt genelde taraflı oluşur; kanama bölgesinde 2. veya 3. günde gelişmektedir. 1500 gram altında doğanlarda %4 sıklıkla görülürken, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sıklığı %15–30’dur. Tek taraflı vakalarda spastik hemiparezi görülürken, bilateral olan vakalarda spastik dipleji, tetrapleji gelişebilmektedir. Nöronal ve glial migrasyon etkilenecek gri cevher gelişimi olumsuz etkilenir. Hasar boyutu mortaliteyi artırmaktadır. Vakaların %60’ında serebral palsi, %50’sinde kognitif sorunlar, %25’inde görme alanı defektleri, %20’sinde epilepsi görülmektedir ve bu hastaların %30–40 kadarı mortal seyretmektedir(51).

Posthemorajik ventriküler dilatasyon, intraventriküler kanamanın en önemli komplikasyonlarından birisidir. Kanama sonrası 1–3 hafta içinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda geçici olup kendiliğinden iyileşirken; çoğu vakada geçici veya kalıcı cerrahi girişim ihtiyacı doğar. İVK öyküsü olan çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere bebeklerin 1/3’ünde posthemorajik hidrosefali gelişmektedir. Post hemorajik ventriküler dilatasyon, prematüre yenidoğanlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Seri USG taramaları ile erken tanı ve tedavi, hasarın minimum düzeye indirilmesinde etkilidir.

Papile evreleme sistemine göre, evre I-II İVK'da haftada en az bir defa, dört hafta boyunca ve taburculuk öncesi; evre III- IV İVK'da taburculuk dönemine kadar haftada iki kez kranial ultrason ile izlem önerilmektedir.

İVK'sı olan prematüre yenidoğanlarda seri baş çevresi ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Baş çevresinde doğum sonrası 26–32. haftadaki bebeklerde günde 1 mm; doğum sonrası 32–40. haftadaki bebeklerde günde 0,7 mm artış olması beklenmektedir. Bu değerler sağlıklı büyümenin bir göstergesidir. Baş çevresinin ısrarla 2 mm/gün'den fazla artması ise anormal bir büyüme göstergesidir. Fakat 2 mm'lik bu küçük farkı saptamak zor olabileceği için iki günde toplamda 4 mm'lik artış olması anlamlı kabul edilip tedavi açısından karar vermekte faydalıdır. Bir hafta sürede 14 mm artış olması kesin bir ifadeyle anormal kabul edilmektedir(51).

Cerrahi girişim tipleri ve yapılma zamanı hala net değildir. Mid-koronal düzeyde medialden lateral kenara kadar olan lateral ventrikül genişliği, o hafta için belirlenen eğride 97. persentilin 4 mm üzerinde olması, girişim endikasyonu olarak kabul edilir(51).

Ciddi İVK'sı olan prematüre bebeklerin %30–50 kadarında PHVD gelişmektedir ve bazı bebeklerde kendiliğinden gerilemektedir. Vakalarda %25 oranında VP şant ihtiyacı doğmaktadır. İntraventriküler kanamanın seyrinde kanamanın ağırlığı, parankim hasarı, nöbet ve şant varlığı önemli yer tutar. Klinik olarak ana belirleyici unsur periventriküler hemorajik infarkt ve bu infarktın ciddiyetidir(51).

Evre I İVK'da %6,8, evre II İVK'da %8,1 oranında serebral palsy görülürken ventriküler dilatasyon, kistik veya ekodens periventriküler lökomalazi varlığında bu oranlar %8,1 ve %12,2'ye yükselmektedir. Evre III-IV İVK'da serebral palsy görülme oranı %50'nin üzerinde olup, vakaların %75'inde özel eğitim gereksinimi oluşmaktadır(51).

Posthemorajik ventriküler dilatasyon gelişen hastaların %60 kadarı kendiliğinden veya tedavi ile stabil hale gelirken, %5'inde aylar sonrası ilerleyici hidrosefali görülebilmektedir. Bu nedenle 1 yıla kadar izlem önerilmektedir. Ekodens lezyon veya

kistin eşlik etmediği PHVD vakalarda serebral palsy görülme oranı %40 iken, parankimal infarkt varlığında bu oran %90'lara çıkmaktadır(51).

Periventriküler/intraventriküler kanama sonucu; morbidite, mortalite ve uzun dönemde nörogelişimsel sorun oluşabildiği için, görülme oranı ve riskini artıran durumların açıklanması, önlemek amaçlı çalışmalar ve ileri dönem planlaması fazlasıyla önem arz etmektedir (56).

2.4.7. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar distres sendromu, hiyalen membran hastalığı olarak bilinmektedir ve yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak bilinir(57). RDS gelişme ihtimali gebelik haftası ile ters orantılıdır(58). Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yılları arasında yaptığı veri analizine göre RDS insidansı 32 haftadan küçük prematüre yenidoğanlarda % 70,3 olarak bulunup sürfaktan kullanılma oranı % 58,7 olarak saptanmıştır. 28 hafta ve altı prematüre yenidoğanlarda ise bu oranlar sırayla % 86,5 ve % 78,8 olarak görülmüştür(59).

Sürfaktan, içerik olarak % 90 lipid ve % 10 protein içeren bir fosfolipid karışımıdır. Alveol yüzey gerilimini azaltıp; alveollerin açık kalmasını sağlar. Sürfaktan eksikliğine neden olarak, sentezlenmesinde görevli enzimlerin immatür olması veya tip II pnömositlerin (sürfaktan üreten hücrelerin) işlevlerindeki bozukluk sayılabilir. RDS'de sürfaktan eksikliği nedeniyle yaygın ilerleyici atelektaziler, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu, buna bağlı olarak da solunum sıkıntısı gelişir.

Klinikte RDS, doğum sonrası ilk 4-6 saatte görülen takipne, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler, siyanoz, ekspiryumda hırıltı ve inleme ile kendini gösterir. Akciğer grafisinde spesifik olarak yaygın retikülogranüler görünüm, buzlu cam görünümü ve hava bronkogramları ile tanı konulur. Ek olarak akciğerlerde havalanma azlığı ve yaygın olarak atelektazi oluşumu görülebilmektedir(60). Doğum sonrası 1-3. günlerde klinik kötüleşir. Daha sonra ise endojen sürfaktan üretimi artışı, spontan diürezin olması, pulmoner ödemin atılması, akciğerlerdeki gaz alışverişinin düzelmesi ve oksijen ihtiyacının azalması ile klinikte düzelme gözlenir. Komplikasyon gelişmemesi halinde 3-5 gün içerisinde klinik düzelme beklenir(61).

RDS nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar: PDA, İVK, pulmoner kanama, pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium,

subkutan amfizem, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), pulmoner hipertansiyon (PHT), sepsis, pnömoni ve ölüm olarak sayılabilir.

RDS oluşma ihtimalini artıran etkenlerden en önemlisi prematüre doğum olmasının yanında; ailesel yatkınlık, perinatal asfiksi, erkek cinsiyet, beyaz ırk, ikiz eşinden ikincisi olarak doğmak, sezaryen ile doğum, diyabetik anne bebeği ve gebelikte intrahepatik kolestaz gelişmesi sayılabilir(61, 62).

RDS tedavisinde amaç solunum yetersizliğinin kontrol etmek ve eksik olan sürfaktanı yerine koymaktır. Bunun yanında kardiyovasküler ve beslenme desteği sağlamak; hipotermi, hipoksi, hiperkarbi, asidoz, enfeksiyonları engellemek amaçlanır. Ayrıca ventilasyon ve oksijenizasyonun yeterli düzeyde sağlanması adına sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve pozitif basınçlı ventilasyon öneriler arasındadır(61, 63).

Doğum öncesi dönemde steroid kullanılması sayesinde yenidoğan bebeklerde mortalite ve RDS ihtimali azalır; intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK) oluşma ihtimali de azalmaktadır. Ayrıca mekanik ventilasyon ihtiyacının neden olduğu ve ilk 48 saatte gelişen sepsisin oluşma riski de azalmaktadır(59).

Antenatal steroid kullanımı prematüre doğum riski olan 23^{1/7} hafta ile 34^{6/7} hafta arasındaki tüm gebelere önerilmektedir.

Antenatal steroid tedavisi;

- İlk olarak 24 saat arayla 12 mg betametazon IM (toplam 2 doz),
- Yapılamamışsa 12 saat arayla 6 mg deksametazon IM (toplam 4 doz) uygulanması olarak tanımlanır.

Tek doz tedavinin anneye ve kısa vaadede fetüse aşık olumsuz bir etkisinin bulunmadığı saptanmıştır. Tedavide en etkili olan zamanlama ise steroid tedavisinin ilk uygulandığı zamandan sonraki 24 saat ile 7. gün aralığıdır(59).

RDS' nin engellenmesinde en kritik faktör, prematüre doğumun engellenmesi; gereksiz ve uygunsuz zamanlama ile yapılan elektif C/S eyleminden kaçınılmasıdır(59).

2.4.8. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

BPD kavramını ilk olarak kullanan Northway, 1967'de prematüre yenidoğanlarda mekanik ventilasyon ve yüksek oranda oksijen tedavisi neticesinde oluşan akciğer hasarını tanımlamıştır(64). Özellikle son 30 yılda, ileri düzey yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kurulmasına bağlı olarak antenatal steroid ve surfaktan tedavilerinin sıkça

yapılması, mekanik ventilasyon kullanımındaki yaygınlaşma sonucu doğum kilosu 1000 gram altı ve 28. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerin sağ kalımında önemli artış görülmüştür(9).

Bronkopulmoner displazi, prematüre doğuma bağlı kronik akciğer hastalığı olarak bilinen ve tipik olarak postmenstrüel 36 hafta geçmesine rağmen oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak bilinir. Taburcu olmayı başarabilmiş yenidoğan bebeklerden çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sırasıyla yaklaşık %10'unu ve %40'ını etkiler. Günümüzce kullanılan tanımlama ve sınıflandırma sistemi, 2001 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından BPD şiddetinin esas alınıp yayınladığı kriterlere göre yapılmıştır.

Tanım olarak, 28 günden uzun süre boyunca % 21'den fazla oranda oksijene ihtiyaç duyan hastaları kapsamaktadır(65).

BPD sınıflandırması **Tablo 2'**de verilmiştir (66).

Tablo 4. BPD sınıflaması

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 gh	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 + PM36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

BPD kliniğinde akciğer hastalığına dair obstrüktif tipte bulgular görülür. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği bulguları gözlemlenebilir. BPD tedavisinin asıl amacı, olgunlaşmamış akciğer dokusunu mekanik ventilasyon ve yüksek oksijene maruziyet nedeniyle oluşabilecek zararlardan korumayı hedefler. Gelişen mekanik ventilasyon stratejileri sayesinde gaz değişimini yeterli düzeyde tutan en az basınçlar ve hacimler uygulanmalıdır. Oksijen saturasyonu hedef olarak % 90-94 düzeyinde olmalıdır(59, 66).

Sürfaktan verilmesi, hastalarda RDS ile ilgili ölüm oranını düşürmüş olup BPD oranında düşüş sağlamamıştır. Bu durumun nedeninin daha düşük gebelik haftasına sahip prematüre bebeklerin yaşama oranının artması olarak düşünülmektedir(65, 67).

BPD görülme oranı doğum ağırlığı azaldıkça artar. 500-600 gr doğum ağırlığı olan prematüre bebeklerde % 60'dan fazla saptanmıştır(68). Yatkınlık oluşturan birçok etken mevcuttur. Bunlardan bazıları; genetik yatkınlık, akciğerlerin tam gelişmemiş olması, oksijenin toksik etkisi, barotravma, volütravma, aşırı volüm yüklenmesi, malnutrisyon, enfeksiyon, inflamasyon, PDA, akciğer ödemi, A vitamini eksikliği, selenyum eksikliğidir(69).

BPD tedavisi genel olarak sıvı kısıtlaması, uygun beslenmeyi sağlamak, diüretik ve bronkodilatör kullanılması içerir. BPD gelişmesinde, artmış inflamatuvar yanıtla bağlı olarak akciğerde hasar olduğu düşünüldüğü için kullanılan deksametazon hiperglisemi, hipertansiyon, intestinal perforasyon, uzun dönemde nörogelişimsel bozukluk ve serebral palsi oranını artırması sebebiyle kullanılması çekincelidir; güncel kullanımda TND öneri olarak ağır BPD gelişme riski olan hastalarda en düşük kümülatif doz ve sürede kullanılmasını önermektedir(65, 67).

BPD, kötü nörogelişimsel gelişme adına ciddi bir risk faktörüdür; BPD tanısı alan prematüre hastalarda serebral palsi, sensörinöral ve diğer motor fonksiyon kusurlarının görülme oranı artmıştır. Fakat nörogelişimsel sorunların BPD'ye veya postnatal steroid uygulanmasına bağlı olup olmadığı konusu henüz net değildir(70).

2.4.9. Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Patent duktus arteriozus konjenital kalp hastalıkları arasında % 10-15 görülme oranı ile 2. sırada yer alır(6). Prematüre yenidoğanlarda ise ilk sırada gelmektedir(71).

Duktus arteriozus, intrauterin dönemde patolojik olmayan bir yapıdır. Gebelik sürecinde 6. haftadan sonra sağ ventrikül yükünün büyük kısmını karşılayacak derecede olgunlaşmıştır. Bu zaman diliminde pulmoner vasküler direnç yüksek olmasından dolayı, sağ ventrikülden çıkan kan, akciğerlere gitmeden duktus arteriozus vasıtasıyla inen aortaya gitmektedir. Böylece sağ ventrikül volümünün sadece %10'u pulmoner vasküler yatağa taşınırken, duktustaki mevcut akım ventriküler volümün ortalama % 55-60'ına denk gelir. Akciğerler doğumla birlikte işlevsel hale gelir ve duktus arteriozusa ihtiyaç kalmaz. Bu sebeple doğum sonrası 12-29. saatlerde, yaklaşık olarak 15. saatte fonksiyonel olarak kapanmış olur. Miad doğan yenidoğanların ortalama yarısında duktus arteriozus kasılması ile fonksiyonel hemodinamik kapanma hayatın ilk 24 saatinde gerçekleşir. Fonksiyonel kapanma, yenidoğanların % 90'ında 48. saatinde, tamamına yakınında ise 72. saatinde tamamlanır. Duktus, doğum sonrası 72. saat olmasına rağmen henüz kapanmamışsa PDA'dan bahsedilebilir. Duktusun kapanmaması sonucu aortadan pulmoner artere şant gelişmektedir(19, 72). Prematüre yenidoğanlarda endojen prostoglandin E₂ fazladır, duktusun prostoglandin ile vazodilatasyon cevabı yüksek, oksijene duyarlılığı düşüktür; ayrıca duktal medial kas tonusu zayıftır. Bu sebeple prematüre yenidoğanlarda, miad yenidoğanlara kıyasla PDA daha sık görülmektedir. Risk faktörleri içerisinde; doğum öncesi steroid kullanılmaması, koryoamnionit öyküsü, furosemid kullanımı (prostoglandin sentezinde artış yapar), yüksek volüm verilmesi, RDS, fototerapi, perinatal asfiksi, sepsis sayılabilir.

PDA sebebiyle oluşan klinik bulgular ise hipotansiyon ve pulmoner konjesyondan dolayı oluşur. Hiperdinamik prekordiyum, nabız basınç aralığının genişlemesi, periferik nabızlarda dolgunluk, solunum desteği artışı, metabolik asidoz, hipotansiyon ve hepatomegali gözlemlenebilir(19, 20, 72).

PDA tanısı koymak için gereken kriterler:

- Akciğer grafisi: Sol atrium ve sol ventrikülden büyümenin görülmesi, ileri evre olgularda kardiyomegali, pulmoner konjesyon sonucu akciğer parankiminde silikleşme görülür.
- Elektrokardiyografi: PDA'nın ilk zamanlarında faydalı değildir. Orta büyüklükteki şantın haftalarca kalması durumunda, yüklenme nedeniyle sol ventrikül hipertrofinin ve sol atrium genişlemesinin bulguları görülebilir.

- Ekokardiyografi ve Doppler alışmaları: PDA'dan şüphelenilen hastaya ekokardiyografik yapıldığında, PDA haricinde yapısal konjenital kalp anomalilerinin eşlik edip etmediğini tespit etmek gerekmektedir.

Ekokardiyografi, PDA tanısı koymada klinik bulgulara kıyasla daha hassas ve spesifiktir. EKO yapılan hastalarda sol atriyum ve ventrikül ile pulmoner arter genişlemesi saptanabilir. Duktus apı EKO ile ölçölür ve doppler USG ile ana pulmoner arterde diastolik geri akım belirlenir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı için duktus çapının 1.5-2 mm ve fazlası olarak ölçölmesi, inen aortada diastolik retrograd akımın görölmesi yeterlidir(72).Medikasyon yada cerrahi tedavide amaç duktusun kapatılmasıdır.

Medikasyonda; indometazin, ibuprofen ve prostoglandin antagonistleri tercih edilir. Cerrahi tedavide ise duktus ligasyonu uygulanabilir(19, 72).

2.4.10. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit, bağırsaklarda tümüyle ya da kısmi iskemi gelişmesi sonucu görölün ve prematüre yenidoğanlarda en sık saptanan gastrointestinal sistem hastalığıdır(73). En sık etkilenen kısım bağırsaklardaki terminal ileum bölgesidir(74). Prematüre doğum, NEK oluşumu için en başta gelen risk faktörüdür. Prematüritelere bağışıklık sistemi ve antioksidan sisteminin zayıf olması, intestinal mukoza dolaşımının yetersiz olmaması, bağırsak maturasyonunun tam olmaması sebebiyle NEK gelişimi daha fazla gözükmetedir(75, 76).

Tablo 5. Modifiye bell evrelemesi

	İntestinal bulgular	Sistemik bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre 1A (NEK şüphesi)	Rezidü içerik, Hafif gergin batin, Bulantı	Isı düzensizliği, Apne, Bradikardi	Normal veya bağırsakta hafif gergin görünüm	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik
Evre 1B (NEK şüphesi)	Rektumdan parlak kırmızı renkte hemoraji	Isı düzensizliği, Apne, Bradikardi, Letarji	Normal veya bağırsakta hafif gergin görünüm	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik
Evre 2A (Kesin NEK) Hafif vaka	Rezidü içerik, Hafif gergin batin, GGK pozitifliği, Bağırsak seslerinin alınamaması, Batında hassasiyet	Isı düzensizliği, Apne, Bradikardi, Letarji	Bağırsaklarda genişleme, İleus, Pnömatosis İntestinalis	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik 7-10 Gün boyunca
Evre 2B (Kesin NEK) Orta vaka	Rezidü içerik, Bağırsak seslerinin alınamaması, Batında hassasiyet, Batında selülit veya sağ alt kadranda kitle	Isı düzensizliği, Apne, Bradikardi, Letarji, Hafif metabolik asidoz	Bağırsaklarda genişleme, İleus, Pnömatosis intestinalis, Portal vende gaz, Asit	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik 14 Gün, Asidoz için Bikarbonat
Evre 3A (Kesin NEK)	Bağırsak seslerinin alınamaması, Batında hassasiyet, Batında selülit veya sağ alt kadranda kitle, Jeneralize peritonit	Trombositopeni, Hipotansiyon, Belirgin apne, Bradikardi, Metabolik ve solunumsal Asidoz, DİK, Nötropeni	Bağırsakta genişleme, İleus, Pnömatosis İntestinalis, Portal vende gaz, Belirgin asit	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik 14 Gün, Asidoz için Bikarbonat, 200 cc/kg/gün sıvı, İnotrop ajanlar
Evre 3B (Kesin NEK) Bğırsak perforasyon	Bağırsak seslerinin alınamaması, Batında hassasiyet, Batında selülit veya sağ alt kadranda kitle, Jeneralize peritonit	Hipotansiyon, Belirgin apne, Bradikardi, Metabolik ve solunumsal asidoz	Bağırsakta genişleme, İleus, Pnömatosis İntestinalis, Portal vende gaz, Belirgin asit Pnömoperitoneum	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik 14 Gün, Asidoz için Bikarbonat, 200 cc/kg/gün sıvı, İnotrop ajanlar Cerrahi

NEK oluşmasında altta yatan süreçler tam olarak anlaşılamadığı için henüz kesin tedavisi yoktur. NEK gelişen bebeğin semptomatik tedavisinde hızlı tanı alması ve stabil hale gelmesi ilk aşama hedeftir. NEK tedavisinde amaç, hastalığı ağırlaştıran faktörlerin azaltılmasına, enfeksiyon tedavisine, solunum ve kardiyovasküler sistemlerin desteklenmesine yöneliktir(79).

Kan basıncı yakın izlenmeli, tüm enteral beslemeler ve ilaçlar kesilmeli, mideye nazogastrik sonda ile gastrointestinal sistemin dekompresyonu yapılmalıdır. Hipotansiyon için izotonik sıvılarla hızlı şekilde hacim genişletilmesi ayrıca kan şekeri düzeylerinin sık izlenmesi önerilir. Ampisilin ve bir aminoglikozid içeren geniş spektrumlu antibiyotikler kültürler alınır alınmaz başlanmalıdır. Koagülaz negatif stafilokoktan kaynaklanan enfeksiyonların artan prevalansı nedeniyle ampisilin yerine vankomisin tercih edilebilir(79).

Cerrahi müdahale endikasyonları arasında peritonda serbest hava ve bağırsak perforasyonu belirtileri yer alır. Cerrahi müdahale sıklıkla bağırsak dekompresyonunun devam etmesine olanak sağlamak için nekrotik bağırsak bölgelerinin rezeksiyonu ile sonuçlanır(79).

Anne sütü (kendi annesi ya da donör anne farketmeksizin) formül mamalar ile kıyaslandığında NEK gelişme insidansını 10 kata kadar azaltır. Anne sütünün koruyucu etkisi: anti-inflamatuar bileşenler (IL-10), büyüme faktörleri, eritropoietin, lizozim, immünoglobulinler ve ayrıca bağırsak mikroflorasını modüle eden pre ve probiyotikler ile ilişkilendirilmiştir. Fakat sadece anne sütü ile beslenen hastalarda da NEK gelişebiliyor olmasından dolayı tek başına NEK'i önlemek için yeterli olmadığını göstermektedir(79).

Nekrotizan enterokolit gelişmesini önleme stratejileri başlıca(79):

Etkinliği kanıtlanmış önlemler:

- Emzirme (anne sütüyle)
- Trofik beslenme
- Doğum öncesi steroid uygulanması
- Enteral antibiyotik uygulaması

Etkinlik adına sınırlı veri olan önlemler:

- Beslemelerin dikkatli yapılması
- Sıvı kısıtlaması
- İmmünoglobulinler
- L-arginin
- Çoklu doymamış yağ asitleri
- Probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotikler

Etkinliği kanıtlanmış önlemler:**Etkinlik adına sınırlı veri olan önlemler:**

- Büyüme faktörleri ve eritropoietin

2.4.11. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi, prematürelere retinal damarların anormal çoğalmasına bağlı olarak gelişen ve patogenezi net belirlenemeyen fizyopatolojik bir hadisedir(81). Gelişmekte olan ülkelerde görme kaybına neden olan en önemli sebeplerdendir(82).

ROP oluşumunda rol alan risk faktörleri **Tablo 6**'da sunulmuştur(81).

Tablo 6. ROP risk faktörleri

Gebelikteki yaşı ve doğum kilosunun az olması
Oksijen tedavisinin süresi ve yoğunluğu
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuar sorunlar
Hiperoksi/hipoksi olması, hiperkapni/hipokapni varlığı
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
7 günü geçen mekanik ventilatör tedavisi
Bronkopulmoner displazi
Sepsis, menenjit, sistemik fungal enfeksiyonlar
İntrakranial hemoraji
Kan transfüzyonu yapılması, kan değişimi yapılması
Hiperglisemi gelişmesi/ insulin tedavisi
Prematüre anemisinde tedavi amaçlı erken eritropoetin kullanılması
Çoğul gebelik

ROP sınıflaması son olarak 2005 yılında güncellenen ICROP' a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaktadır. Uluslararası sınıflama sistemi 3 klinik parametreyi baz alır(83):

- Yerleşimi (zon)
- Damarsal proliferasyon derecesi (evre)
- Yayılma derecesi (saat kadranı).

ROP gelişen hastada, retina optik sinirin merkezde olduğu 3 zona bölünür: (83)

- Zon 1: Merkez optik disk olup, yarıçapı disk makula uzaklığının 2 katı olan dairesel bir alan.
- Zon 2: Zon 1 sınırından başlayan, nazal bölgede ora serrataya, temporal bölgede anatomik ekvatora uzanan dairesel alan.
- Zon 3: Temporal ora serratada biten yarımay şeklinde alan.

ROP damarsal proliferasyona göre 5 evreye ayrılmaktadır(81):

- Evre 1: Retinanın damarlanmış ve damarlanmamış bölgeleri arasında demarkasyon hattı oluşması
- Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık hat oluşması
- Evre 3: Sırtta retina dışı fibrovasküler damarlanmanın başlaması
- Evre 4A: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)
Evre 4B: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)
- Evre 5: Total retinal dekolman olması.

Yayılım derecesi: Retina yüzeyi 30°' lik saat kadranı benzeri sektörlere bölünür. Böylece hastalığın yayılımı belirlenir. Sektörler arası hastalık evreleri değişkenlik görülebilir. Plus veya artı hastalık: Retina arkasındaki kutupta arteriol kıvrımlaşmasının artışı ve venüllerin dilatasyonu şeklinde tanımlanır. Artı hastalık olması ROP'un ağırlığını gösterir ve vitreus bulanıklığı, iris damarlarının genişlemesi, pupil reaksiyonlarında azalma eşlik edebilir. Preplus hastalık: Artı hastalığı tanımlamada yeterli olmayan seviyede dilatasyon ve kıvrılmış damar yapısının olmasıdır(81).

Türk Neonatoloji Derneği Klavuzları Türkiye'deki ROP insidans çalışmalarını da göz önünde tutarak; 32. gebelik haftası yada daha düşük doğanlar, doğum ağırlığı 1500 gramdan düşük olan hastalar, gebelik haftası 32 hafta üzeri veya doğum ağırlığı 1500 gram üzerinde olup kardiyopulmoner destek tedavisi almış veya takip eden hekimin ROP gelişimi açısından riskli bulduğu prematüre bebeklerin taranmasını önermektedir. İlk göz muayenesi, 25. gebelik haftasından önce doğan hastalarda doğum sonrası 6. haftada, 25-27. gebelik haftasında doğan hastalarda doğum sonrası 30. haftada, 27. gebelik haftasının üzerinde doğan hastalarda ise doğum sonrası 4. hafta sonunda yaptırılmasını önerilir(81).

Retina muayenesinin ROP hakkında tecrübeli bir göz hekimince binoküler indirekt oftalmoskop ile yapılması, hastanede kaldığı süre boyunca yenidoğan ünitesinde yapılması önerilmektedir(81).

Prematüre retinopatisinin standart tedavisi lazer fotokoagülasyondur. Ek olarak Bevacizumab, Ranibizumab gibi anti-VEGF ajanları da tedavi amacıyla kullanılabilir. Retina dekolmanı görülen hastalarda ise vitreoretinal cerrahi gerekir(81, 84).

2.1.12. Pulmoner Hava Kaçakları

Havanın, akciğer dokusundan alveol dışı alana geçmesi pulmoner hava kaçağı olarak tanımlanır. Pulmoner hava kaçağı sendromları: pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum ve pulmoner intersitisyel amfizem olarak sınıflandırılır. Pulmoner hava kaçaklarına, dengesiz alveoler havalanmaya bağlı hava hapsi gelişmesi sonucu alveollerin fazlaca gerilmesi ve yırtılmasının neden olduğu düşünülür(85).

Pnömotoraks, en çok saptanan pulmoner hava kaçağı sendromudur. Pnömotoraks, parietal ve visseral plevra arası boşluğa hava kaçağı olması ve buna bağlı akciğer

kollapsı oluşmasıyla gelişir. Yenidoğan döneminde diğer yaşam dönemlerine kıyasla çok daha fazla rastlanmaktadır ayrıca genelde ilk 3 günde görülme ihtimali yüksektir(86). Risk faktörlerinden bazıları: prematüre doğum haftası, solunum yetersizliği, akciğer anomalisi, mekanik ventilasyon öyküsü ve resüsitasyon olarak sayılabilir(50).

Pnömotoraks gelişmesinin önüne geçmek adına mekanik ventilatör tedavisine dikkat etmek (basıncın düşük, inspirasyon süresinin kısa, frekansın yüksek ve PEEP basıncının normal aralıkta olması) ve permisif hiperkapni uygulanması başarıya yaklaştırmaktadır. Bunun yanında, sürfaktan kullanılmasının yaygınlaşmasıyla pnömotoraks vakalarında düşüş saptanmıştır(86, 87). Yenidoğanlarda % 1-2 sıklıkta pnömotoraks gelişmesine rağmen bunların sadece % 10'unda semptomatiktir(88). Asemptomatik vakalarda etkilenmiş olan bölgede hiperrezonans, zayıf solunum seslerinin olması ve takipne olması dışında bulgu görülmezken, semptom gösteren hastalarda ayrıca ciddi solunum sıkıntısı, siyanoz, irritabilite, apne gözlemlenebilir. Klinik, değişken olup çok hafif bulgulardan ani kötüleşme sonucu ağır solunum sıkıntısına kadar farklılık gösterebilir(19). Pnömotoraksta kesin tanı akciğer grafisi sayesinde konulur. Pnömotoraks gelişen tarafta akciğer kollapsı görülür.

Radyolojik incelemenin geç yapılması durumunda veya acil hallerde, fiberoptik ışık kaynağı vasıtasıyla translüminasyon yapılması tanı konulmasına yardım edilebilir(71). Tek taraflı ve % 15-20'den az alanda pnömotoraks gelişmesi durumunda klinik takip ve oksijen tedavisi yeterliyken yine tek taraflı fakat % 20'den fazla alanda etkili ve klinik kötüleşme varsa göğüs tüpü takılıp kapalı su altı drenaj yapılması gereklidir. Tansiyon pnömotoraks ise acil bir klinik tablodur, süratle iğne aspirasyonu ve/veya toraks tüp drenajı uygulamak gereklidir(86).

2.1.13. Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHT)

Doğum sonrası pulmoner damar direncinin düşmemesine, fetal dolaşımın devam etmesine, foramen ovaleden ve duktus arteriozusta sağdan sola şantın sonlanmamasına bağlı oluşan, pulmoner vasküler akımının sistemik dolaşıma geçmesi neticesinde ortaya çıkan sistemik arteriyel hipoksiye, persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT) denilir(89). PPHT, gelişme sebebine göre akut ve kronik olarak adlandırılır; akut nedenler de kendi içinde geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak sınıflandırılır. Akut geri dönüşümlü PPHT sebepleri; RDS, TTN, pnömoni, MAS, konjenital diyafragma hernisi, annede

diyabetes mellitus, polistemi, hipoksi, atrioventriküler malformasyon, pulmoner vazoreaktivite, antenatal selektif seratonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) ve non steroidal antiinflamatuvara (NSAİ) maruziyet olarak sayılırken; geri dönüşümsüz olanlar alveolar kapiler displazi, pulmoner interstisyel lenfanjektazi ve surfaktan protein eksikliğidir. Kronik PPHT sebeplerinden bazıları: BPD, konjenital diyaframa hernisi, atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, PDA, genetik anomaliler şeklindedir(90).

PPHT'da pulmoner vasküler yapılarda mediatörler vasıtasıyla oluşan vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon dengesinde vazokonstriksiyon lehine bozulma görülür. Vazokonstriksiyon yapan etmenlerden başlıca: fetal akciğer sıvısı, düşük oksijen basıncı, vazoaaktif faktörler olarak bilinir(91, 92).

Akciğerlerde parankim hastalıklarına bağlanamayacak derecede ağır hipoksemi gelişmesi durumunda akla PPTH gelmesi gerekir(93). Tanıda altın standart, EKO yapılmasıdır. Kardiyak üfürüm, siyanoz, kapiller dolum zamanının uzaması, metabolik asidoz ve laktat seviyesinde yükselme görülebilir(94).

Tedavide genellikle ilk aşama, oksijenizasyonun ve ventilasyonun düzenlenmesidir. Gerekirse hasta entübe edilip yüksek frekansla ventilasyonun sağlanması önerilir. Sonraki aşamada altta yatan esas nedenin tedavisi, inotropik ajan, sedasyon ve analjezi, spesifik pulmoner vazodilatör ve gerekirse ekstrakorporyal membran oksijenizasyonu (ECMO) uygulanabilir. İn hale nitrik oksit (iNO), sildenafil, milrinon, inhale prostoglandinler ve magnezyum sülfat esasen kullanılabilecek pulmoner vazodilatatörlerdir(93, 95). Yenidoğan yaş grubunda etkinliği ispatlanmış, onay alan tek pulmoner vazodilatatör iNO'tır(96, 97). iNO bulunamaması halinde sildenafil kullanılması önemli yan etkiye neden olmadan mortaliteyi düşürdüğü görülmüştür, bu sebeple iNO bulunulmayan durumlarda sildenafil kullanımı ön plana çıkmaktadır(98).

2.1.14. Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis, miad ve prematüre doğan yenidoğanlar için önemli derecede morbidite ve mortalite sebebidir. Yüksek ateş, hipotermi, siyanoz, apne, solunum sıkıntısı, beslenme bozukluğu, letarji, irritabilite, hipotoni, konvulziyon, koagülopati, batın distansiyonu, sarılık benzeri non spesifik belirtiler olabilir. Kan ve diğer steril vücut sıvı kültürleri alınıp derhal antibiyoterapi başlanması gereklidir(99).

Miad doğan bebeklerde bakteri enfeksiyonlarına genelde ateş eşlik ederken; prematüre bebekler özellikle ilk iki gün içerisinde vücut sıcaklığını kontrol etmekte zorluk yaşadıklarından dolayı daha çok hipotermi görülür(100). Başlangıç zamanı baz alınarak erken (yaşamın ilk 3 günü içinde) ve geç (yaşamın ilk 3 gününden sonra) başlangıçlı sepsis olarak ikiye ayrılır(101). Antibiyotik seçiminde ve etkenin belirlenmesinde bu sınıflandırma önemli yer tutar. Erken başlangıçlı sepsis, doğum sonrası ilk 3 günde görülür, daha sık olarak anne karnındaki dönemde, anneye ait genitoüriner sistem etkenlerinden dikey geçiş nedeniyle görülen sepsistir. Geç başlangıçlı sepsis ise doğum sonrası ilk 3 günden sonra gelişen, kazanılmış patojenlere bağlı oluşan; daha sinsi seyreden sepsis türüdür(102).

Klinik ve laboratuvar bulguları sepsisle uyumlu olup kültür ile doğrulanırsa kanıtlanmış sepsis; klinik ve laboratuvar bulguları sepsisle uyumlu olup etken gösterilemez ise klinik sepsis; risk faktörü olması (klinik bir bulgu olup olmadan) veya gözlemsel olarak sepsisi düşündürmesi durumunda şüpheli sepsis olarak tanımlanır(103).

Erken neonatal sepsiste en sık etken olarak: grup B Streptokoklar ve gram negatif enterik basiller (E. Coli) görülürken; geç neonatal sepsiste en sık etken koagülaz negatif stafilokoklar, stafilokok aureus, kandida türleri ve gram negatif enterik basiller görülür(104, 105).

2.1.15. Prematüre Osteopenisi

Prematüre osteopenisi, prematüre yenidoğanlarda kemik mineralizasyonunda azalma olmasının radyolojik olarak gösterilmesidir. Osteopeni gelişmesindeki en önemli sebep doğum sonrasında görülen kalsiyum ve fosfor eksikliğidir(21). Prematüre osteopenisi gelişmesinde risk faktörlerinden başlıcaları: prematürite, düşük doğum ağırlığı, maternal D vitamini eksikliği, güçlendirilmemiş anne sütü kullanımı, uzun süreli parenteral beslenme, aminoglikozit, kafein, furosemid, steroid kullanımı ve BPD benzeri kronik rahatsızlıklar olarak sıralanabilir(19).

Klinik bulguların başlangıç zamanı genellikle 3-12. haftalar arasında değişmektedir(21). Rikets bulguları belirgin değilse; kırık gelişene kadar semptom görülmeyebilir. Bu sebeple risk barındıran yenidoğanların osteopeni yönünden taranması uygundur(106). Vakalarda klinik bulgu olarak: kilo alım azlığı, ön fontanelde

genişlik, kraniotabes, baş çevresi büyümesi, frontal bölge belirginliği, el bileği ve kostokondrial eklem genişleşmesi, diş çıkarmanın gecikmesi, solunum sorunları, ventilatörden ayrılmada güçlük ve diğer kemiklerde kırık olması görülebilir(106, 107).

Prematüre osteopenisi tanısı koymak için klinik ve radyolojik bulguların yanında biyokimyasal tahliller ve kemik mineralizasyonu ölçümü gereklidir. Serum kalsiyum ve fosforu düşükse, alkalen fosfataz yüksek ise prematüre osteopenisi açısından şüphe duymak gereklidir. P <3.5 mg/dl ya da alkalen fosfataz >800 IU/L ise ciddi osteopeni denilebilir. Alkalen fosfataz >900 IU/L olması durumunda ise duyarlılık çok yüksek denilebilir(108). Direkt grafi tanı koymak için tam anlamda yeterli olmayabilir, tümüyle normal değerlendirilebilir. Kemik mineralizasyonu ölçümü yapılması için dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) hem prematüre hem miad yenidoğanlarda uygulanması makul bir tarama yöntemi olarak kabul edilir(109).

Prematüre osteopenisinde oluşmasını önlemek, tedavi etmekten daha kritiktir. Enteral besleme alan prematüre yenidoğanlara anne sütü güçlendirici formüllerin eklenmesi, formül mama kullananlara prematüre maması verilmesi, parenteral beslenme verilen hastalara TPN (total parenteral nutrisyon) içeriğine yeterli kalsiyum ve fosfor eklenmesi prematüre osteopenisinin gelişmemesi adına faydalıdır. D vitamini doz olarak bir günde 400-800 IU olması yeterlidir. Yapılmış bir çalışmada D vitamini 800 IU/ gün düzeyinde alımının fayda sağlamadığı belirtilmiştir(106).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınan Grupların Seçimi ve Özellikleri

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi bünyesinde bulunan DETAB merkezinden temin edilen Wistar Albino cinsi ratlar ile yapılmıştır. Bir günlük Wistar Albino rat yavrusu, insanda 22-24. gebelik haftasına, üç günlük olduğunda 28-32. gebelik haftasına denk geldiğinden, bir günlük rat yavruları ile çalışma yapıldı(110). 3 adet gebe rat çalışma için DETAB merkezinden temin edilmiş olup aynı ortam koşullarında (12 saat aydınlık-12 saat karanlık, 23 °C oda sıcaklığı) üremeleri sağlandı. Anne ratlar, standart %21 protein içeren Pellet fare yemi ile beslendi. 3 grup olarak belirlenen ratlar her grupta 8 adet yavru rattan oluşmaktaydı. Gebe ratlar aynı koşullarda (sıcaklık, nem, beslenme, ışık, ses ve yaşam alanı) gebelik süreci geçirdi.

1. grup olarak belirlenen grupta 4 erkek, 4 dişi olup; en düşük ağırlık 5,122 gram iken en yüksek ağırlık 5,365 gram olarak ölçüldü. Bu grup kontrol grubu olarak kabul edildi ve herhangi bir ilaç kullanılmadı. Yavru ratların beslenmesi ve ısı kaybının engellenmesi anneleri tarafından sağlandı.
2. grup olarak bilinen grupta 5 erkek, 3 dişi olup en düşük ağırlık 5,224 gram iken en yüksek ağırlık 5,852 gram olarak ölçüldü. Bu grup normal doz (20 mg/ kg) kafein sitrat uygulanan grup olarak kaydedildi. Yavru ratların beslenmesi ve ısı kaybının engellenmesi anneleri tarafından sağlandı.
3. grup olarak bilinen grupta 3 erkek, 5 dişi olup en düşük ağırlık 5,205 gram iken en yüksek ağırlık 5,988 gram olarak ölçüldü. Bu grup yüksek doz (100 mg/ kg) kafein sitrat uygulanan grup olarak kaydedildi. Yavru ratların beslenmesi ve ısı kaybının engellenmesi anneleri tarafından sağlandı.

Çalışmamızda gruplar randomize olarak belirlenmiş olup; 1. doğum yapan annenin yavrularının tamamı kontrol grubunu, 2. anneden doğan yavruların tamamı normal doz (20 mg/ kg) grubunu, 3. anneden doğan yavruların tamamı yüksek doz (100 mg/ kg) grubunu oluşturdu.

Tüm yavrular anneleri gibi eşit şartlarda (sıcaklık, nem, beslenme, ışık, ses ve yaşam alanı) yaşamını sürdürdü.

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde DETAB Etik Kurulu'nun 7 Mayıs 2021 tarihli HADYEK-04 numaralı kararıyla onay aldı.

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 30. 05. 2021 tarihinde BAP numarası: 2021- 50 olarak kabul edildi ve gerekli destek sağlandı.

3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Cinsiyet: Her bir ratın cinsiyeti DETAB merkezinde görevli veteriner hekim yardımıyla belirlendi.

1. grupta; 4 erkek, 4 dişi
2. grupta; 5 erkek, 3 dişi
3. grupta; 3 erkek, 5 dişi bulunmaktadır.

Vücut Ağırlığı: Her bir rat Denver Instrument TP- 214 markalı(menşei ülke Almanya) terazi ile tartılmıştır. Denver Instrument TP- 214 isimli tartı cihazında “Hold” özelliği olmaması nedeniyle ölçümler ortalama değerler olarak kabul edilmiştir. (Hold özelliği bulunan terazilerde hareketli cisimler tartılsa bile kesin değer vermektedir)

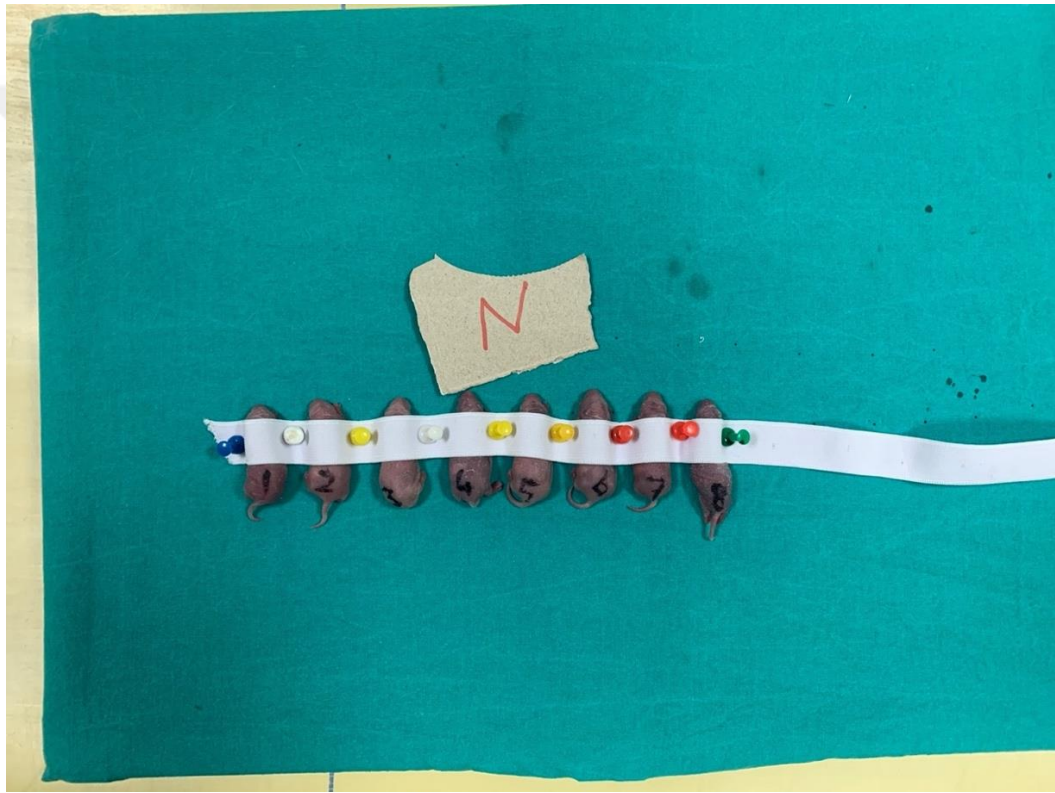
1. grup tartıları: 5,185 gram; 5,284 gram; 5,122 gram; 5,365 gram; 5,217 gram; 5,258 gram; 5,235 gram; 5,125 gram
2. grup tartıları: 5,418 gram; 5,852 gram; 5,622 gram; 5,324 gram; 5,224 gram; 5,355 gram; 5,522 gram; 5,655 gram
3. grup tartıları: 5,685 gram; 5,988 gram; 5,744 gram; 5,257 gram; 5,654 gram; 5,205 gram; 5,487 gram; 5,856 gram olarak ölçülmüştür.

3.3. Radyolojik Görüntüleme

Çalışmamızdaki ratların tamamına aynı beyin tomografisi cihazı ile görüntüleme yapılmıştır. Çalışmada 128 kesitli (Optima CT660,2016, GE, Tokyo,

Japonya) BT cihazı kullanılarak aksiyel planda 1,25 mm kesit kalınlığının helikal taramasından 0.625 mm kesit kalınlığında aksiyel, koronal, sagittal reformat görüntüler oluşturulmuştur. Beyin parankimi penceresinde yapılan BT çekimi için parametreler; tüp akımı: 150 mA, tüp gerilimi: 120 kV, field of view(FOV) : 16 cm, window width(WW) : 30 ve window level(WL) : 120 alınmıştır. Görüntüler 10 yıllık tecrübeye sahip radyolog tarafından yorumlanmıştır.

Beyin tomografisi çekimi sırasında yavru ratların hareketlerini azaltmak amacıyla elastik bandaj ve raptiye kullanılarak mekanik sabitleme yapılmıştır.



Resim 1. Yavru ratların, beyin BT görüntülemesinin eş zamanlı yapılması

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Beyin BT görüntülemesinde saptanamayacak kadar küçük boyutta İKK'lar olabileceği için feda edilen ratlara sonrasında beyin dokusu patolojisi de yapılmıştır.

Çalışmamızdaki ratların tamamının beyin dokusunun blok haline getirilmesi, LEICA RM 2245 (menşei ülke Amerika) isimli mikrotom cihazı ile yapılmıştır. Tüm ratların doku örnekleri 3 mikron kalınlığında blok haline getirilmiştir. Blok

haline getirilen preparatların tamamı Hematoksilen- Eosin (H&E) boyası ile boyanmıştır.

Çalışmamızdaki ratların tamamının beyin doku örnekleri NIKON ECLIPSE 80i (2003, Japonya) cihazı kullanılarak incelenmiştir. Mikroskopta X1-X100 büyütmelemleri kullanılarak değerlendirme uzman patoloğ tarafından yapılmıştır.

3.5. Deneysel Çalışma Yapım Aşamaları

Aynı şartlarda üreyen 3 adet anne rattan doğan, her biri 8 adetden oluşan Wistar Albino cinsi 24 rat ile yapılmıştır. Gruplar, aynı anneden doğan ratlar, aynı grupta olacak şekilde belirlenmiş olup; randomize 3 gruba ayrılmıştır. Ratlar doğumdan hemen sonra konjenital İKK'nın ekartasyonu için beyin BT çekilmiştir. Beyin BT çekimi sırasında ratların hareket etmelerini azaltmak amacı ile mekanik stabilizasyon sağlayan elastik bandaj ve raptiye kullanılmıştır. Her grup ayrı olarak beyin BT çekilmiş olup; gruplara kendi arasında aynı anda beyin BT çekimi yapılmıştır. Kontrol grubu olarak belirlenen 1. gruba herhangi bir ilaç uygulanmamıştır. Normal doz grubu olarak belirlenen 2. gruba ilk beyin BT çekiminden hemen sonra 20 mg/kg dozda orogastrik sonda ile kafein sitrat uygulanmıştır. Yüksek doz grubu olarak belirlenen 3. gruba ilk beyin BT çekiminden hemen sonra 100 mg/kg dozda orogastrik sonda ile kafein sitrat uygulanmıştır.

Kafein sitrat uygulanan tüm ratlar, 2 saat boyunca her biri kendi annesinin yanında kalmıştır. Yavru ratların beslenmesi ve vücut sıcaklığını koruma görevi bu süre zarfında anne rat tarafından sağlanmıştır.

Ratlarda, kafein sitrat kanda $T_{1/2}$: 1.9 saat, T_{max} : 1 saat olup; bu değerler göz önüne alınarak kontrol beyin BT kafein sitrat uygulamasından 2 saat sonra çekilmiştir(121). ($T_{1/2}$: yarılanma süresi, T_{max} : maksimum konsantrasyon zamanı)

Postnatal 2. saatin sonunda yavru ratlar 3 grup halinde kontrol beyin BT çekilmesi amacıyla anne yanından ayrılmıştır. Kontrol beyin BT çekilmesinin ardından tüm yavru ratlar intraabdominal yolla 1 mg/kg ksilazin ve 20 mg/kg ketamin uygulanıp feda edilmiştir. Ratlara, İKK' ya neden olması ihtimali göz önüne alınarak servikal dislokasyon yerine yüksek doz anestezi madde ile feda etme, yöntem olarak seçilmiştir. Tüm beyin BT görüntülemeleri uzman radyolog tarafından İKK varlığı açısından değerlendirilmiştir.

Feda edilen ratlar gruplar halinde %10 formaldehit içerikli taşıma kaplarında beyin dokusu patolojisi yapılması için Tıbbi Patoloji birimine teslim edilmiştir. Tıbbi Patoloji bölümünde beyin dokuları blok haline getirilerek, H&E boyama yapılmıştır. Beyin dokusu patolojisi, beyin BT görüntülerinde saptanamayacak düzeyde İKK olabileceği ihtimaline karşı yapılmıştır. Beyin dokuları blok haline getirilip, mikroskopik düzeyde İKK varlığı açısından uzman patoloğ tarafından değerlendirilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama, ortanca, minimum, maximum ve standart sapma olarak özetlendi.

Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare test istatistiği kullanıldı.

Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Saptanan sonuçlar arasındaki farklılık için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel analiz, ticari yazılım (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY) kullanılarak yapıldı.

3.7. Kullanılan İlaçlar ve Uygulama yolu

- **Kafein Sitrat:** Ratlara deneysel çalışma yapılması amacıyla orogastrik sonda yardımı ile kafein sitrat etken maddeli PEYONA 20 mg/ml

infüzyonluk ve oral çözelti (Chiesi, İstanbul) ağız yoluyla uygulanmıştır.
(Resim 2)

- **Ksilazin Hidroklorür:** Birinci ve ikinci beyin BT görüntülemesi tamamlanan yavru ratların feda edilmesi için 1 mg/ kg dozda intraperitoneal yoldan Xylazin Bio %2 flakon (Bioveta, Çek Cumhuriyeti) uygulanmıştır.
- **Ketamin Hidroklorür:** Birinci ve ikinci beyin BT görüntülemesi tamamlanan yavru ratların feda edilmesi için 20 mg/ kg dozda intraperitoneal yoldan Ketalar 500 mg flakon (Phizer ruhsatıyla Zentiva, Lüleburgaz, Kırklareli) uygulanmıştır.
- **Formaldehit %10:** Feda edilen tüm ratlar %10 formaldehit solüsyonu (Net kimyasal, Ankara) içeren taşıma kabında beyin dokularının blok haline getirilmesi amacıyla Tıbbi Patoloji birimine teslim edildi.



Resim 2. Orogastrik sonda yardımı ile yavru ratlara kafein sitrat verilmesi

4. BULGULAR

4.1. Cinsiyet ve Doğum Ağırlığı:

Çalışmamız 3 adet gebe rattan doğan toplam 24 adet Wistar Albino cinsi rat ile yapılmıştır. Her bir anne rat 8 adet yavru rat doğurmuş olup; her grup aynı anneden doğan ratlar olarak belirlendi ve randomize şekilde gruplara ayrıldı.

- Kontrol grubu: 4 erkek, 4 dişi
- Normal doz (20 mg/ kg) grubu: 5 erkek, 3 dişi
- Yüksek doz (100 mg/ kg) grubu: 3 erkek, 5 dişiden oluşmaktadır.

Gruplar arasında cinsiyet olarak anlamlı fark görülmedi. (**Tablo 7**)

Tablo 7. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

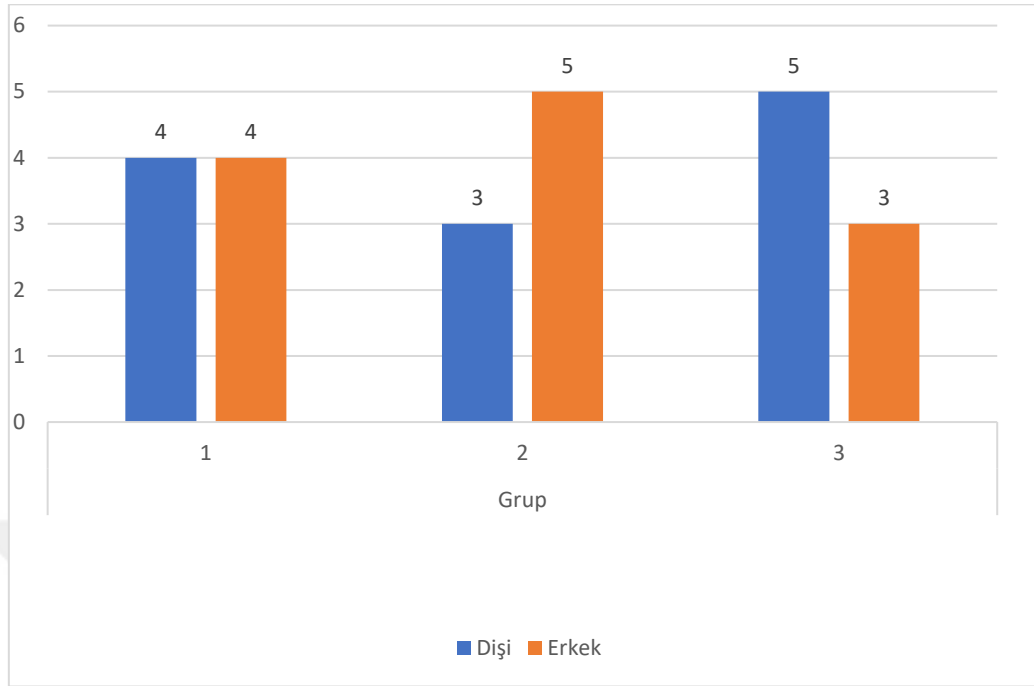
Cinsiyet	Grup												χ^2	p
	1			2			3			Toplam				
	n	K %	S %	n	K %	S %	n	K %	S %	n	K %	S %		
Dişi	4	50,0	33,3	3	37,5	25,0	5	62,5	41,7	12	50,0	100,0	1,000	0,607
Erkek	4	50,0	33,3	5	62,5	41,7	3	37,5	25,0	12	50,0	100,0		
Toplam	8	100,0	33,3	8	100,0	33,3	8	100,0	33,3	24	100,0	100,0		

Pearson ki-kare testi kullanıldı. K%: Kolon yüzdesi, S%: Satır yüzdesi

Gruplar arasında cinsiyet farkı yoktur (p=0,607)

p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi, 1: kontrol grubu, 2: normal doz grubu 3: yüksek doz grubu

Tablo 8. Grupların cinsiyet dağılım grafiği



Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından, kontrol grubu ve yüksek doz kafein sitrat kullanılan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. p değeri: 0.008 olup anlamlı kabul edildi. (**Tablo 9**)

Tablo 9. Vücut ağırlığının nitel değişkenlere göre dağılımı

		Ağırlık		z, χ^2	p
		Ort $\pm$ SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Grup	1	5,22 $\pm$ 0,08	5,23[5,16-5,27] (a)	9,695	0,008
	2	5,5 $\pm$ 0,21	5,47[5,34-5,64] (ab)		
	3	5,61 $\pm$ 0,28	5,67[5,37-5,8] (b)		
Cinsiyet	Dişi	5,49 $\pm$ 0,28	5,45[5,26-5,71]	0,866	0,386
	Erkek	5,4 $\pm$ 0,23	5,29[5,22-5,64]		

Mann Whitney U testi ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı.

p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi Ort: ortalama, SS: Standart sapma

Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Normal doz grubu, Grup 3: Yüksek doz grubu

Gruplar kendi arasında erkek ve dişi olarak ayrı ayrı gruplara bölündükten sonra, doğum ağırlığı açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 10)

Tablo 10. Grup ve Cinsiyete göre vücut ağırlığı değişkeni dağılımı

Grup	Cinsiyet	Ağırlık		Z	p
		Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
1	Dişi	5,19±0,08	5,18[5,12-5,26]	0,866	0,386
	Erkek	5,26±0,08	5,24[5,2-5,31]		
2	Dişi	5,43±0,08	5,42[5,36-5,52]	0,447	0,655
	Erkek	5,54±0,26	5,62[5,32-5,66]		
3	Dişi	5,75±0,19	5,74[5,69-5,86]	1,938	0,053
	Erkek	5,37±0,25	5,26[5,21-5,65]		

Mann Whitney U testi kullanıldı.

Ort: ortalama, SS: Standart sapma

$p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi

Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Normal doz grubu, Grup 3: Yüksek doz grubu

Tablo 11. Cinsiyet ve Gruba göre vücut ağırlığı değişkeni dağılımı

Cinsiyet	Grup	Ağırlık		F	p
		Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Dişi	1	5,19±0,08	5,18[5,12-5,26] (a)	9,118	0,010
	2	5,43±0,08	5,42[5,36-5,52] (ab)		
	3	5,75±0,19	5,74[5,69-5,86] (b)		
Erkek	1	5,26±0,08	5,24[5,2-5,31]	3,087	0,214
	2	5,54±0,26	5,62[5,32-5,66]		
	3	5,37±0,25	5,26[5,21-5,65]		

Kruskal Wallis testi kullanıldı. (ab): Kolon olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.

Ort: ortalama, SS: Standart sapma

$p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi

Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Normal doz grubu, Grup 3: Yüksek doz grubu

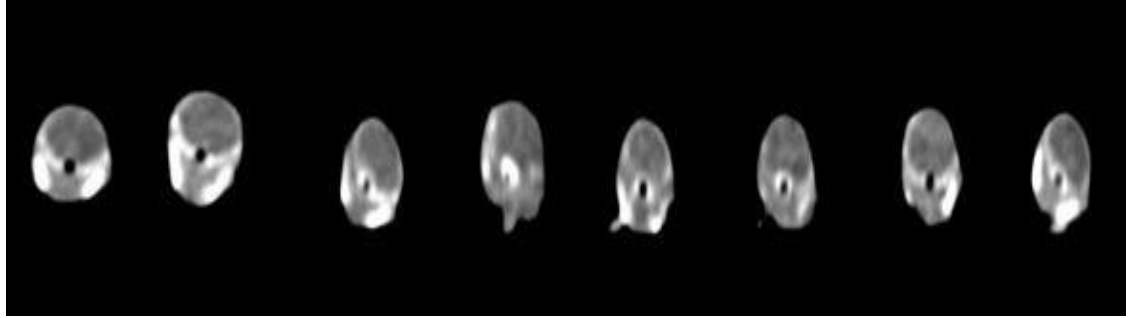
4.2. Radyolojik Görüntüleme Bulguları:

Beyin BT çekilen ratların tümünde aynı cihaz kullanılmış olup aynı şartlarda çekim yapılmıştır. Çalışmamızda 128 kesitli (Optima CT660, 2016, GE, Tokyo,

Japonya) BT cihazı kullanılarak aksiyel planda 1,25 mm kesit kalınlığının helikal taramasından 0,625 mm kesit kalınlığında aksiyel, koronal ve sagittal reformat görüntüler oluşturulmuştur. Beyin parankimi penceresinde yapılan BT çekimi için parametreler; tüp akımı: 150 mA, tüp gerimi: 120 kV, field of view (FOV): 16 cm, window width (WW): 30 and window level (WL): 120 alınmıştır.

Görüntüler on yıllık iş tecrübesine sahip radyolog tarafından değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu, normal doz (20 mg/kg) kafein sitrat ve yüksek doz (100 mg/kg) kafein sitrat uygulanan gruplardaki ratların tamamının ilk ve postnatal 2. saatlerinin sonundaki beyin BT görüntülemesinde İKK ile uyumlu görünüm saptanmamıştır.



Resim 3. Kontrol grubu ratların kafein sonrası beyin BT görüntüleri



Resim 4. Normal doz grubu ratların kafein sonrası beyin BT görüntüleri.



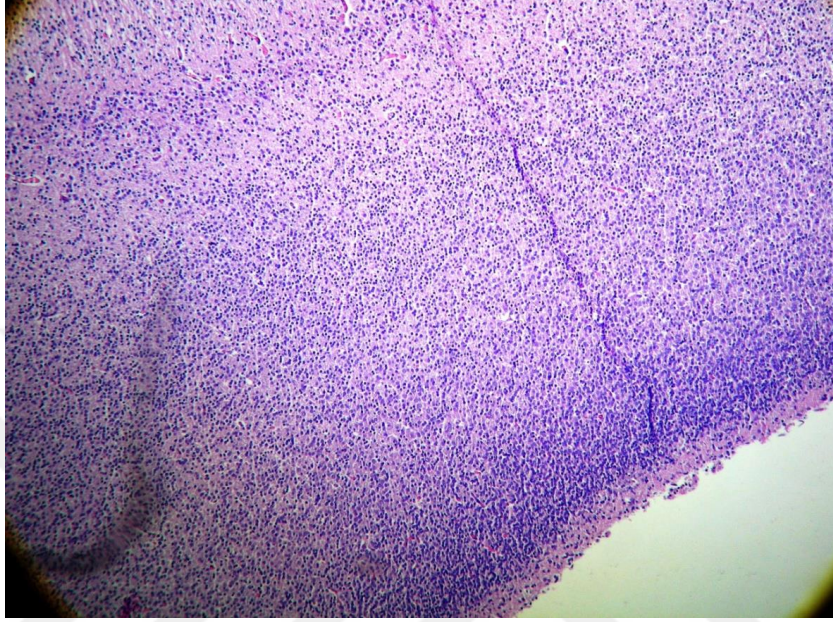
Resim 5. Yüksek doz grubu ratların kafein sonrası beyin BT görüntüleri

4.3. Histopatolojik Bulgular:

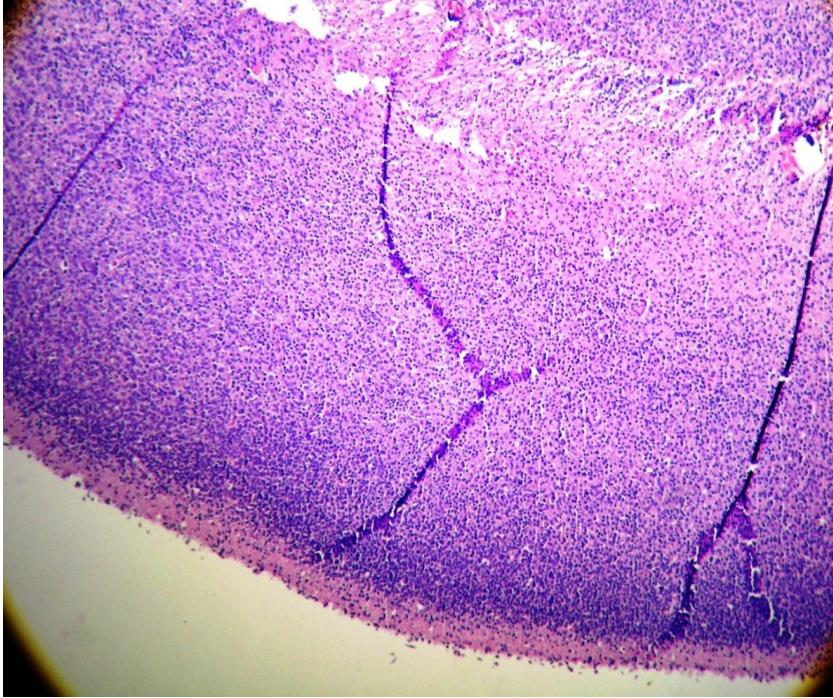
Çalışmamızdaki ratların tamamının beyin dokusunun blok haline getirilmesi, LEICA RM 2245(Amerika) isimli mikrotom cihazı ile yapılmıştır. Tamamının doku örnekleri 3 mikron kalınlığında blok haline getirilmiştir. Blok haline getirilen preparatların tamamı Hematoksilen- Eosin(H&E) boyası ile boyanmıştır.

Çalışmamızdaki ratların tamamının beyin doku örnekleri NIKON ECLIPSE 80i(2003, Japonya) cihazı kullanılarak incelenmiştir. Mikroskop'ta X1-X100 büyütmeleeri kullanılarak değerlendirme uzman patolog tarafından yapılmıştır.

- 1. grup olan kontrol grubundaki ratların tamamına herhangi bir ilaç kullanılmamış olup; tümünün beyin dokusu incelemesinde kanama odağı saptanmamıştır.

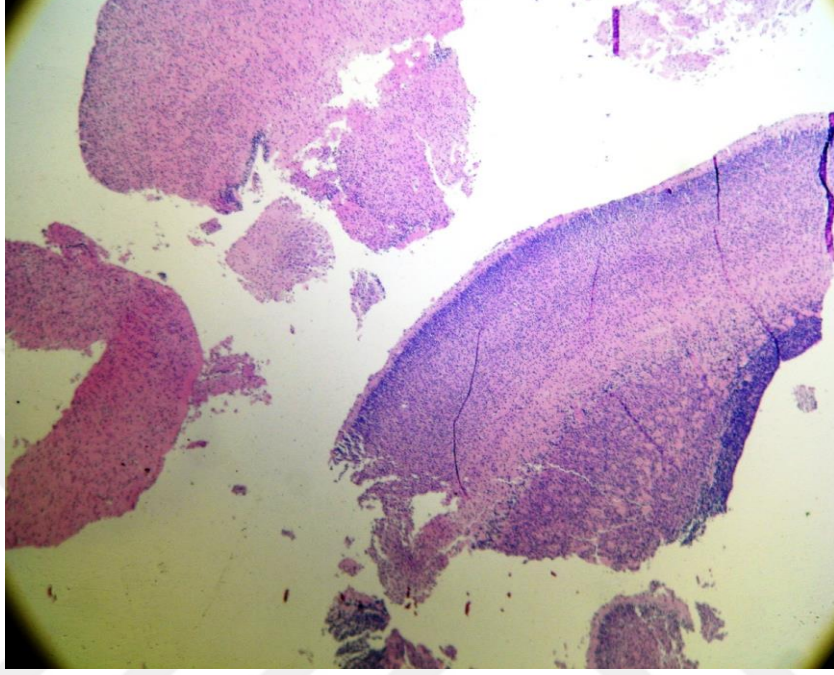


Resim 6. Dişi rat, Kontrol grubu, H&E boyama, X100 beyin doku patolojisi

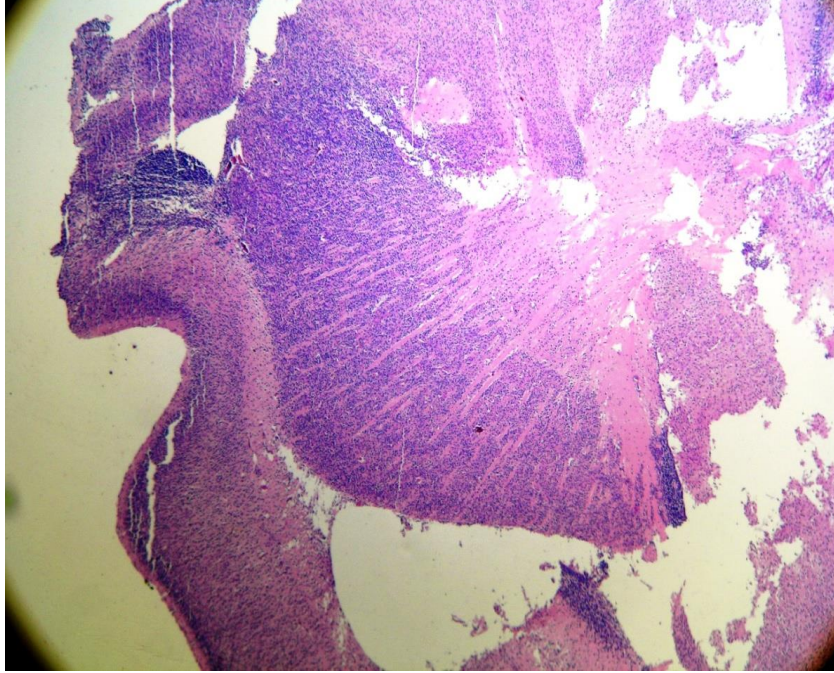


Resim 7. Erkek rat, Kontrol grubu, H&E boyama, X100 beyin doku patolojisi

- 2. grup olan normal doz kafein sitrat (20 mg/ kg) uygulanan gruptaki ratların tamamının beyin dokusu incelemesinde kanama odağı saptanmamıştır.

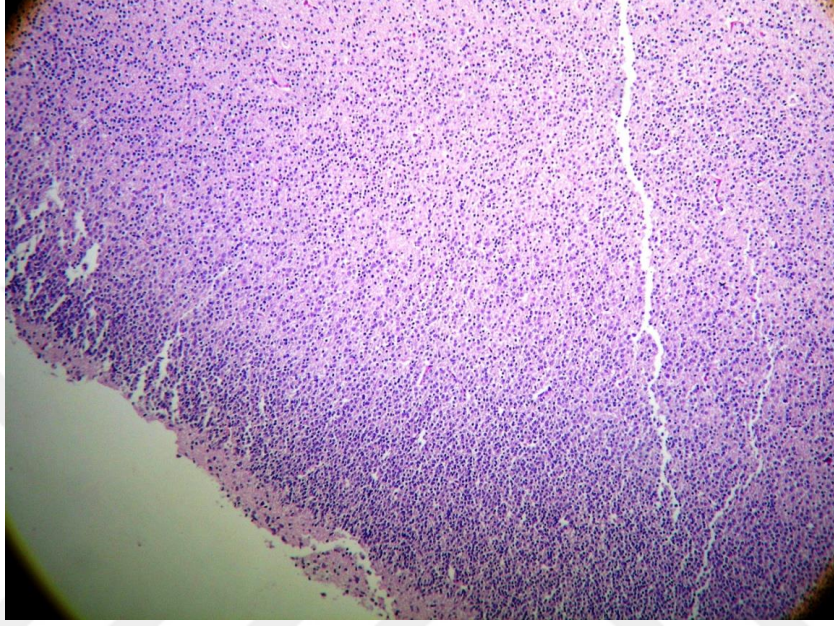


Resim 8. Dişi rat, Normal doz grubu, H&E boyama, X40 beyin doku patolojisi

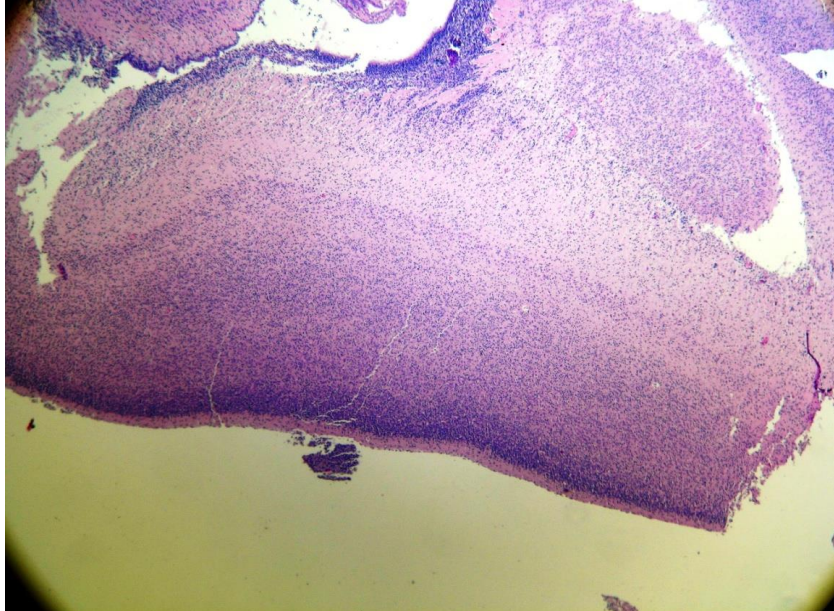


Resim 9. Erkek rat, Normal doz grubu, H&E boyama, X40 beyin doku patolojisi

- 3. grup olan yüksek doz kafein sitrat (100 mg/ kg) uygulanan gruptaki ratların tamamının beyin dokusu incelemesinde kanama odağı saptanmamıştır.



Resim 10. Dişi rat, Yüksek doz grubu, H&E boyama, X100 beyin doku patolojisi



Resim 11. Erkek rat, Yüksek doz grubu, H&E boyama, X40 beyin doku patolojisi

Yapılan çalışmada prematüre olarak kabul ettiğimiz Wistar Albino cinsi yenidoğan ratlara konjenital İKK ekartasyonu açısından çekilen 1. beyin BT görüntülemesinin tamamında kanama odağı saptanmamıştır.

1. Grup: Kontrol grubu olarak oluşturduğumuz grupta postnatal 2. Saatin sonunda çekilen beyin BT görüntüsünde kanama odağı saptanmamış olup; beyin patolojisinin incelemesinde de kanama odağı görülmemiştir.
2. Grup: Normal doz kafein sitrat (20 mg/ kg) verilen grupta postnatal 2. Saatin sonunda çekilen beyin BT görüntüsünde kanama odağı saptanmamış olup; beyin patolojisinin incelemesinde de kanama odağı görülmemiştir.
3. Grup: Yüksek doz kafein sitrat (100 mg/ kg) verilen grupta postnatal 2. Saatin sonunda çekilen beyin BT görüntüsünde kanama odağı saptanmamış olup; beyin patolojisinin incelemesinde de kanama odağı görülmemiştir.

4. TARTIŞMA

Apne, 15-20 saniyeyi aşan; genelde bradikardinin (nabzın 100 atım/dakikanın altında) ve siyanozun eşlik ettiği solunumun geçici durması olarak tanımlanır ve ilk haftada daha sık görülür(6). Prematüre bebeklerde solunum kontrol mekanizmalarının tam olarak gelişmemesine bağlı olarak apne daha sık görülmektedir(22).

3 tipi bulunur: santral, obstruktif ve mikst tip olup; en sık görülen tipi mikst tiptir(6).

Prematüre apnesinin tekrarlaması sonucu; solunum yetmezliği, pulmoner hemoraji, kalp ve akciğer fonksiyon bozukluğu, intrakranial hemoraji, sinir sistemi fonksiyon bozukluğu ve ani ölüme bile yol açabilir(24,25).

Prematüre apnesi tedavisinde vücut ısının normal değerinde tutulması, baş ve boynun uygun pozisyonunda olması, nazal açıklığın korunması ve oksijen desteğinin sağlanması önemlidir. Eğer apne semptomatik ise ilaç tedavisi ve mekanik ventilasyon desteği kullanılabilir. Prematüre apnesini önlenmek için ilaç tedavisinde metilksantinler (aminofilin, teofilin ve kafein) tercih edilir. Metilksantinler merkezi sinir sisteminin CO₂ hassasiyetini yükseltir. Ek olarak solunum kaslarının çalışmasının güçlendirerek ventilasyonun iyileşmesine katkı sağlar(7).

Birçok çalışmada, prematüre yenidoğanlarda metilksantinlerin faydalarını ve zararlarını kıyaslamıştır. Metilksantinlerin yan etkilerinden iyi bilinenlere örnek olarak: taşikardi, kardiyak aritmi, nöbet, gıda intoleransı, artan metabolik hız ve O₂ tüketiminde artış sayılabilir. Kafeinin, aminofilin ve teofiline göre daha az yan etkisinin olduğu gösterilmiştir(40). Kafein, uzun yarılanma ömrü, geniş terapötik indeksi ve daha az yan etki profili olması nedeniyle aminofilin ve teofiline göre daha sık tercih edilmektedir(8, 28-30).

Kafeinin, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre apnesi tedavisinde sıkça kullanılıyor olması nedeniyle olası yan etkileri akla gelmiştir. Çalışmamızda özellikle yüksek dozda (100 mg/kg) kullanımına bağlı gelişebilecek olumsuz durumlar arasında intrakranial kanama açısından risk oluşup oluşmadığını araştırmayı amaçladık. Yüksek dozda (100 mg/kg) insan çalışması etik olarak uygun olmadığından 1 günlük Wistar Albino cinsi ratlar ile deneysel hayvan çalışması yaptık.

Atik A. ve ark. prematüre yenidoğanlarda kafeinin, solunum desteğinin süresini kısalttığını, yaşama şansını artırdığını, serebral palsy ve bilişsel gecikme insidansını düşürdüğünü söylemekle birlikte; özellikle hücresel ve moleküler seviyelerde, kafeinin gelişen beyin üzerinde kısa ve uzun vadeli etkileri ile ilgili çok az kanıt olduğunu belirtmektedir. Deneysel verilere göre, kafeinin gelişmekte olan beyinde zararlı veya faydalı etkilerini gösteren çalışmalar çelişkilidir. Deneysel çalışmaların çoğu, doz veya uygulama süresinden bağımsız olarak kafeinin gelişmekte olan beyinde zararlı değişikliklere yol açtığını ileri sürmektedir. Bu nedenden dolayı, prelinik çalışmalarda, özellikle hayvan modellerini kullanarak, kafeinin gelişmekte olan beyin üzerine etkilerinin acil değerlendirilme ihtiyacı olduğunu söylemişlerdir(40). Biz de çalışmamızda prematüre rat modellemesi kullanarak; kafein sitratın yüksek dozda (100 mg/kg) kullanımına bağlı olarak intrakranial kanamaya etkisi olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Yazdani ve ark. gelişen merkezi sinir sistemine, kafeinin etkisini araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, emzirme döneminde yenidoğan ratlarda, kafein alımının büyüyen beyincikteki doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerini etkileyip etkilemeyeceğini incelemiştir. Yavrularda doğumdan 10. güne kadar anne sütü yoluyla kronik kafeine maruz kalması sonucu beyincik ağırlığında bir azalmaya, doymuş yağ asitlerinde önemli bir artışa ve tekli doymamış yağ asitlerinde bir artışa neden olduğunu görmüştür. Ek olarak, çoklu doymamış yağ asitlerinin bazılarında hafif bir artış olmuştur(111).

Staphane ve ark. ise yenidoğan sıçanlarda beyindeki astrositlerin (tip 1 astrositler, Oligodendrositler ve tip 2 astrositler) kültür ortamına kafein eklenmesi sonucu glial hücre gelişimi ve hyaluronik asit salgılanması üzerindeki etkisini araştırmıştır. Primer glial hücre kültürlerinde, 20 mg/L kafeinin hücre sayısı veya hyaluronik asit sekresyonu üzerinde görünür bir etkisi yokken, 50 mg/L kafeinin hyaluronik asit üreten hücre sayısında önemli bir azalma olduğunu görmüştür. Sonuç olarak beyinde yüksek konsantrasyonda bulunan kafeinin, çoğalan glial hücrelerin (astrositler ve oligodendrositler) sayısını ve miyelinasyon başlangıcını etkileyebilecek hücre dışı matrisin bileşimi üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir(112). Bu çalışmalar sonucu kafein sitratın, özellikle de yüksek dozda kullanımı sonucu, henüz tam gelişmemiş santral sinir sistemi üzerine bilinmeyen etkilerinin olup olmadığı aklı gelmiştir.

Desfrere ve ark. yaptığı çalışmada, farelerin postnatal 3. ve 10. günlerindeki beyin yapılarının insan yenidoğanların 24. ve 38. haftadaki beyin gelişimini taklit ettiği kabul edilmiştir. Bu kabul üzerine postnatal 3. günden postnatal 7.güne kadar kafein sitrat 10 mg/kg

uygulanmış olup; farelerde subventriküler bölgede ve dentat girusta hücre proliferasyonunda bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada doğum sonrası kafeine maruz kalmanın, astrositogenezisin bir belirteci olan GFAP ve S100 ekspresyonunda geçici ve doza bağlı bir azalmaya neden olduğunu öne sürmektedir(16).

Yine bir başka olumsuz etki belirten diğer çalışma ise Kang ve ark. ratlarda yaptığı çalışmada 50 mg/kg kafein sitrat uygulanmasını takiben yenidoğan sıçanlarda kaspaz-3'e bağımlı nöronal hücre apoptozisine neden olabileceğini öne sürmektedir. TUNEL boyama yöntemi ile yapılan çalışmada özellikle parietal korteks, temporal korteks, kaudat çekirdek, putamen, dentat girus, talamus, hipotalamusta TUNEL boyalı hücre sayısında artma görülmüştür. Bu boyalı hücelere apoptozisin arttığını ispatlar niteliktedir(113).

Black ve ark. 2008 yılına ait çalışmada da benzer şekilde, sıçanlarda yüksek doz kafeinin (100 mg/kg) uygulanmasının postnatal 3. günde serebral korteks ve kaudat çekirdek dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde apoptozda bir artışa neden olduğu görülmüştür(114).

Pan ve Chen'in yaptığı 2007 yılına ait bir çalışmada kafein sitrata (20 mg/kg) maruz kalan yenidoğan sıçanlarda kafeinin, adenosin ile ilişkili olan beyin bölgelerini etkileyerek davranışsal bozukluklara (hiperaljezi, kaygı bozukluğu, öğrenme bozukluğu) neden olduğu saptanmıştır(115). Bu çalışma, kabul görmüş dozlarda bile gelişen beyin üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini savunmaktadır.

Çalışmamızda kafein sitratın, yüksek dozlarda intrakranial kanamaya neden olup olmadığını araştırdığımız için; çarpıcı bir şekilde serebellar kanama insidansında artış tespit eden yakın zamanlı yapılmış çalışmayı inceledik. McPherson ve ark. 2015 yılında yaptığı çalışmada, toplam 74 adet prematüre yenidoğana randomize olarak standart (20 mg/kg) ve yüksek (80 mg/kg) doz kafein sitrat verilmiştir. Her iki grup arasında gebelik yaşı, cinsiyet, doğum ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına karşın; yüksek doz (80 mg/kg) kafein sitrata maruz kalan bebeklerin anne yaşı, standart (20 mg/kg) doza maruz kalan gruba göre yüksek olarak bulunmuştur. Kraniyal ultrason ile değerlendirildiğinde intraventriküler kanama veya periventriküler lökomalazi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiş olup; beyin MR görüntülemesinde yüksek doz (80 mg/kg) kafeine maruz kalan bebeklerde, standart doz (20 mg/kg) kafeine maruz kalan bebeklere kıyasla serebellar kanama insidansında artış görülmüştür. 74 adet bebekten çeşitli nedenlerden dolayı toplam 58 adet bebek çalışmaya katılabilmektedir. Yüksek doz (80 mg/kg) kafein sitrat alan 28 bebeğin 10'unda, standart doz (20 mg/kg) kafein sitrat alan 30 bebeğin 3'ünde serebellar kanama

saptanmıştır(yüksek doz grubu: %36, normal doz grubu: %10, p : 0.02). Mevcut çalışmada beyin MR sonuçlarına göre her iki grup arasında beyaz ve gri cevher hasarı olarak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(116). Aynı çalışmanın devamını yapan McPherson ve ark. 2022 çalışmasıyla sonuçları paylaşmış olup; önceki çalışmaya katılan 74 adet prematür bebeğin 5 yıl sonunda kontrole çağırılarak bilişsel ve nörogelişimsel durumlarını test etmiştir. 74 bebeğin hayatta kalan kısmında yapılabilen çalışmaya 21 adet yüksek doz (80 mg/kg), 24 adet standart doz (20 mg/kg) kafein sitrat alan hasta katılabilmektedir. Her iki grup karşılaştırıldığında benzer oranda genel, sözel veya sözel olmayan bilişsel puanlama almıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(117). Bu sonuçlar ile serebellar kanama saptanan olgular ile saptanmayan olgular kıyaslanmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bir diğer geniş çapta yapılan araştırmayı ise Firman ve ark. 2019 yılında yapmış olup; 28. gebelik haftasından önce doğmuş toplam 218 yenidoğan ile yapılmıştır. Yüksek doz (80 mg/kg) kafein sitrat alan 158 yenidoğan ve standart doz (20 mg/kg) kafein sitrat alan 60 yenidoğan karşılaştırılmıştır. Kranial USG ile yapılan kontroller (5-7. gün, 28. gün, postnatal 34-36. hafta) sonucu serebellar kanama da dahil olmak üzere intrakranial kanama açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışma, 2 yıl sonra kontrole çağırılan hastaları nörogelişimsel anlamda karşılaştırmıştır. Yüksek doz (80 mg/kg) kafein sitrat alan 86 yenidoğan ve standart doz (20 mg/kg) kafein sitrat alan 42 yenidoğan karşılaştırılmıştır. NSMDA VE Bayley-III ölçekleri kullanılarak yapılan çalışmada gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(118). Bizim çalışmamızda da yüksek doz kafein sitrat (100 mg/kg) maruziyeti sonucu beyin BT ve beyin patolojisi sonuçlarında intrakranial kanamaya dair bulgu saptanmadı.

Yüksek doz kafein sitratın, olumlu etkisinin olduğunu savunan bir çalışma Back ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmada postnatal 3. ve 12. günler arası hipoksik ortama (%10 oksijen) maruz bırakılan yavru farelere, deney grubuna kafein sitrat (300 mg/L) verilip; kontrol grubuna verilmemiştir. Kafein sitrat verilen gruptaki farelerde ventrikülomegalinin azaldığı ve serebral miyelinizasyonda artış olduğu dolayısıyla Periventriküler Beyaz Cevher Hasarı'nı (PWMI) azalttığı saptanmıştır(119).

Yüksek dozun faydası olsa da; temkinli yaklaşılması gerektiğini savunan bir çalışma ise Yang ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışma olup; kafein sitratın yüksek doz idame tedavisinin, düşük doz idame tedavisinden daha etkili ve daha güvenli olduğunu göstermişlerdir. Fakat yüksek doz rejimin minimal yan etkileri de düşünüldüğünde, kafein sitrat idame dozunun 20 mg/kg/gün olarak kullanılmasının kabul gördüğünü belirtmişlerdir.

Aynı çalışma erken ve yüksek doz kafein sitrat tedavisinin intraventriküler kanama ve beyin hasarı üzerindeki uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarını anlamak için daha büyük ölçekte çalışmaya ihtiyaç olduğunu söylemektedir(120).

Bizim çalışmamız 3 grupta her biri 8 adet rattan oluşmak üzere, kontrol grubu, normal doz (20 mg/kg) grubu, yüksek doz (100 mg/kg) grubu olarak yapılmıştır. Konjenital intrakranial kanama ekartasyonu için doğumdan hemen sonra beyin BT çekilmiştir. İlk beyin BT görüntülemelerinin tamamında intrakranial kanama düşündüren bulgu saptanmamıştır. Kafein sitrat verilmeyen ve verilen gruplar ilaç verilmesinden 2 saat sonra kontrol beyin BT çekilmiştir. İkinci beyin BT görüntülemelerinin tamamında intrakranial kanama düşündüren bulgu saptanmamıştır. Beyin BT görüntülemesi yapılan ratların tamamına beyin dokusu patolojisi yapılmış olup; ratların beyin patolojilerinin tamamında intrakranial kanama görülmemiştir.

Çalışılan deney sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bilgi sağlayacak minimum denek ile yapıldığı için; daha fazla denek kullanımında farklı sonuçlar görülme ihtimali vardır.

Bununla birlikte, çalışmamızda ratların ek hastalıkları (solunum sıkıntısı, NEK, BPD, PDA, RDS, hidrosefali) olmadığı varsayıldığı için; ek hastalıkları bulunan prematüre insan yenidoğanlar adına kısıtlı veri sunabilmektedir.

Yaptığımız çalışmada herhangi bir nedenle yüksek doz kafein sitrat verilmesi halinde insan yenidoğanların intrakranial kanama açısından riskini tahmin etmeyi amaçladık. Günümüzde hala yenidoğan bebeklerde, kafein sitratın yüksek dozlarda verildiğinde potansiyel yarar ve zararları kesinlik kazanmamıştır.

Yüksek dozda kafein sitratın, gelişmekte olan beyin dokusu üzerine etkilerini anlamak için daha fazla randomize, kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

5. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda gruplar arası vücut ağırlıkları kıyaslandığında kontrol grubu ve yüksek doz kafein sitrat kullanılan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. p değeri: 0.008 olup anlamlı kabul edildi. (**Tablo 9**)
2. Gruplar arasında cinsiyet olarak anlamlı fark görülmedi. p değeri: 0.607 (**Tablo 7**)
3. Gruplar kendi arasında erkek ve dişi olarak ayrı ayrı gruplara bölündükten sonra, doğum ağırlığı açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo 10**)
4. Konjenital İKK'nın ekartasyonu amaçlanarak çekilen ilk beyin BT görüntülemesinin tamamında İKK düşündürür bulgu saptanmadı.
5. Kafein sitratın İKK açısından etkisinin öğrenilmesini amaçlayan ikinci beyin BT görüntülemesinin tamamında İKK düşündürür bulgu saptanmadı.
6. Beyin BT'de saptanamayacak kadar küçük İKK olabileceği ihtimaline karşı yapılan; ratların beyin dokusu patolojilerinin tamamında İKK düşündürür bulgu saptanmadı.
7. Deneyimizde, ratların ek hastalığı yok varsayıldığı için; ek hastalığı bulunan prematüre yenidoğanlarda, kafein sitratın yüksek dozlarda etkinliğini göstermekte yetersiz kalabilir.
8. Bu çalışmada kafein sitratın, verilmesinden 2 saat sonra İKK açısından etkileri değerlendirilmiştir. Kafein sitratın uzun dönemde İKK'ya yol açıp açmadığı konusunda beyin BT ve Beyin parankim dokularının patolojik değerlendirmelerinin daha geç dönemdeki bulguları farklı olabilir.
9. İnsan yenidoğan bebeklerde, genel kabul gören doz (20 mg/kg) dışında; yanlışlıkla yüksek dozda kafein sitrat (100 mg/kg) verilmesi halinde, özellikle prematüre yenidoğan bebeklerde, İKK açısından risk oluşup oluşmadığına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

- 10.** Kafein sitratın yüksek dozlarda kullanımının özellikle gelişmekte olan beyin dokusu üzerine sonuçlarının halen netlik kazanmaması nedeniyle; daha fazla randomize, kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet, 2012; 379(98):2162-72.
2. World Health Organization. Preterm birth 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> February 03, 2016.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet, 2008; 371:75-84.
4. PeriStats. March of Dimes. <http://www.marchofdimes.com/Peristats/> 2011.
5. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. Erişim: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf 2014.
6. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2010:367-493.
7. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? PediatrPulmonol, 2008; 43(10):937-944.
8. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev, 2010; 20(1):273.
9. Jobe AH. The new BPD. NeoReviews, 2006; 531-545.
10. Kaczmarczyk K, Wiszomirska I, Szturmowicz M, et al. Are preterm-born survivors at risk of long-term respiratory disease? Ther Adv Respir Dis, 2017; 11:277-287.

11. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, Herring A, Laughon MM, Carlton D, Hunt CE. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014 164:992–998.e3.
12. Bancalari E. Caffeine for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2179–2181.
13. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1): CD000273.
14. Rivkees SA, Wendler CC. Adverse and protective influences of adenosine on the newborn and embryo: implications for preterm white matter injury and embryo protection. *Pediatr Res*. 2011;69:271–278.
15. Turner CP, Yan H, Schwartz M, Othman T, Rivkees SA. A1 adenosine receptor activation induces ventriculomegaly and white matter loss. *Neuroreport*. 2002;13:1199–1204.
16. Desfrere L, Olivier P, Schwendimann L, Verney C, Gressens P. Transient inhibition of astrocytogenesis in developing mouse brain following postnatal caffeine exposure. *Pediatr Res*. 2007;62:604–609.
17. Tracy MB, Klimek J, Hinder M, Ponnampalam G, Tracy SK. Does caffeine impair cerebral oxygenation and blood flow velocity in preterm infants? *Acta Paediatr*. 2010;99:1319–1323.
18. Yiğit Ş. Kısım 6: Yenidoğan Hastalıkları. (Editör Yurdakök M.) *Yurdakök Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2018:73-76.
19. Kliegman R. *Nelson Pediatri*. (Ceviri Ed. Akçay T.) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2015:555-592.

20. Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, et al. Current Pediatri Tanı ve Tedavi. (Çeviri Ed. Sarılioğulları F.) 20. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013:30-42.
21. Gleason CA, Devaskar SU. Avery's Diseases of The Newborn 9th edition. Elsevier Saunders, 2012:31-32.
22. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: From cause to treatment. European Journal of Pediatrics, 2011; 170(9):1097-1105.
23. Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going?, Pediatric Neurology, 2009; 40(3):189-196.
24. Spriet LL. Exercise and sport performance with low doses of caffeine. Sports Medicine, 2014; 44:175-184.
25. Ulanovsky I, Haleluya NS, Blazer S, et al. The effects of caffeine on heart rate variability in newborns with apnea of prematurity. Journal of Perinatology, 2014; 34(8):620-623.
26. Francart SJ, Allen MK, Stegall-Zanation J. Apnea of prematurity: caffeine dose optimization. J Pediatr Pharmacol Ther, 2013; 18(1):45-52.
27. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. Journal of the American Medical Association, 2012; 307(3):275-282.
28. Bhatt-Mehta V, Schumacher RE. Treatment of apnea of prematurity. Paediatr Drugs, 2003;5:195-210.
29. Johnson PJ. Caffeine citrate therapy for apnea of prematurity. Neonatal Network, 2011; 30(6):408-412.

30. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, et al. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy*, 2000; 20:644-652.
31. Yokoba M, Katagiri M, Ichikawa T, et al. Aminophylline increases respiratory muscle activity during hypercapnia in humans. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015; 30:96-101.
32. Lachance MP, Marlowe C, Waddell WJ. Autoradiographic disposition of [1-methyl-¹⁴C]- and [2-¹⁴C] caffeine in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1983; 71(2):237-241.
33. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 1999; 51(1):83-133.
34. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci*, 2004; 61(7-8):857-872.
35. Gu L, Gonzalez FJ, Kalow W, et al. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics*, 1992; 2(2):73-7.
36. Kalow W, Tang BK. The use of caffeine for enzyme assays: a critical appraisal. *Clin Pharmacol Ther*, 1993; 53(5):503-14.
37. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*, 2000; 39(2):127-53.
38. Ha HR, Chen J, Freiburghaus AU, et al. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450. *Br J Clin Pharmacol*, 1995; 39(3):321-6.

39. Robson RA, Miners JO, Matthews AP, et al. Characterisation of theophylline metabolism by human liver microsomes: inhibition and immunochemical studies. *Biochem Pharmacol*, 1988; 37(9):1651-9.
40. Atik A, Harding R, Matteoa R. Caffeine for apnea of prematurity: Effects on the developing brain. *NeuroToxicology*, 2017; 58:94-102.
41. Philip RK, Ismail A, Murphy B, et al. Caffeine treatment for apnea of prematurity and the influence on dose-dependent postnatal weight gain observed over 15 years. *J Caffeine Adenosine Res*, 2018; 8(3):99-106.
42. Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate - Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatrics and Neonatology*, 2017; 58(5):391-397.
43. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 357(19):1893-1902.
44. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*, 2000; 105:1141-5.
45. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr*, 2015; 166:1520-5.
46. Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, ve ark. Yenidoğanda hipoglisemiye yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşım raporu. *Türk Pediatri Arşivi*, 2018; 53:224-233.
47. WHO. Thermal Control of the Newborn: a Practicle Guide. (Maternal Health and Safe Motherhood Programme) Geneva; WHO, 1993:15-31.

48. McChall EM, Alderdice F, Halliday HL, et al. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 17;(3):421.
49. Hazan J, Maag U, Chessex P. Association between hypothermia and mortality rate of premature infants: Revisited. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164:111-2.
50. Çalışır H, Güler F. Riskli yenidoğanların cilt bakımında kanıta dayalı uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*, 2011; 3(2):100-10.
51. Özek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55(3):215-221. Published 2020 Sep 23.
52. Takenouchi T, Perlman JM. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant. In: Perlman JM, Polin RA, editors. 1st edition. *Neurology, neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p.27–45.
53. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. *İst Tıp Fak Derg*, 2011; 74:2.
54. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5th edition. Philadelphia: Saunders Co, 2008:481-588.
55. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002; 87:37-41.
56. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant:current concepts. *Clin Perinatol*, 2002; 29:745-763.
57. Grenoough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratuar support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; (1):456.

58. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*, 2012; 29(2):95- 100.
59. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman GK. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distress sendromu ve sürfaktan tedavi rehberi. *Turk Pediatri Ars*, 2018; 53(1):45-54.
60. Martin RJ, Fanaroff AA. The preterm lung and airway: past, present, and future. *Pediatr. Neonatol*, 2013; 54(4):228-234.
61. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev*, 2014; 35:417-429.
62. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev*, 2013; 14:27-29.
63. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care*, 2003; 48:279-86.
64. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*, 1967; 276:357-368.
65. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*, 2008; 358:1700-1711.
66. Arsan S, Toygar AK, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. *Turk Pediatri Ars*, 2018; 53(1):138-150.
67. Pfister RH, Goldsmith JP. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*, 2010; 37:273-293.

68. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*, 2001; 107(1):1.
69. Davis, PG, Thorpe K, Roberts R, et al. Evaluating “old” definitions for the “new” bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, 2002; 140:555-560.
70. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics*, 2008; 121:73-81.
71. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:222-355.
72. Köksal N, Aygün C, Nurdan Uras N. Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebekte patent duktus arteriozus tanı ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Ars*, 2018; 53(1):76-87.
73. Ceylan A, Arslan Ş, Ercan K. Nekrotizan enterokolit: patogenezi, tanısı, tedavisi ve yeni görüşler. *Van Tıp Dergisi*, 1998; 5:188-193.
74. Claud EC. Neonatal Necrotizing Enterocolitis- Inflammation and Intestinal Immaturity. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2009; 8:248-259.
75. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr. Clin. North Am*, 1996; 409-432.
76. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, et al. Short bowel syndrome in the Nicu. *Clin Perinatol*, 2013; 40:10.1016.
77. Kosloske A. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica*, 1994; 21(2):205-18.

78. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, et al. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. World J Gastroenterol United States, 2008; 14:2142-2161.
79. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. Arch Gynecol Obstet, 2005; 271:26-32.
80. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am, 1986; 33:179-201.
81. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, ve ark. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre retinopatisi uzlaşısı rehberi. Turk Pediatri Ars, 2018; 53(1):151-160.
82. Karna P, Muttineni J, Angell L, et al. Retinopathy of prematurity and risk faktörleri: A prospektive cohort study. BMC Pediatr, 2005; 5:18.
83. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol, 2005; 123(7):991-9.
84. Stahl A, Göpel W. Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. Dtsch Arztebl Int, 2015; 112:730-735.
85. Alan S, Arsan S. Prematüre anemisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2014; 214-224.
86. Apiliogullari B, Sunam GS, Ceran S, et al. Evaluation of Neonatal Pneumothorax. J Int Med Res, 2011; 39:2436-2440.
87. Narlı N. Hava kaçakları. Türkiye Klin Pediatr Bilim Derg, 2013; 9:44-51.

88. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*, 2011; 23:167-172.
89. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M. Persistan pulmoner hipertansiyon. *Güncel Pediatr Derg*, 2006; 20(3):105-108.
90. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015; 20(4):262-71.
91. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*, 2010; 90:1291-1335.
92. Pandya KA, Puligandla PS. Pulmonary hypertension management in neonates. *Semin Pediatr Surg*, 2015; 24:12-16.
93. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med*, 2010; 11:79-84.
94. Bendapudi P, Rao GG, Geenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev*, 2015; 16:157-161.
95. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr*, 2013; 1:23.
96. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, et al. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr*, 2002; 140:306-310.
97. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane database Syst Rev*, 2017; 1:399.

98. Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 8:5494.
99. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 1991; 18(2):361-81.
100. Hofer N, Muller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. *Pediatr Int*, 2012; 54(4):486-90.
101. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*, 2005; 116(3):595-60.
102. Itoh K, Aihara H, Takada S, et al. Clinicopathological differences between early-onset and late-onset sepsis and pneumonia in very low birth weight infants. *Pediatr Pathol*, 1990; 10(5):757-68.
103. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Pediatri Ars*, 2018; 53(1):88-100.
104. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2002; 110(21):285-91.
105. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, et al. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet*, 1995; 346:1449-1454.
106. Sharp M. Bone disease of prematurity. *Early Hum Dev*, 2007; 83:653-658.
107. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002; 86:82-5.

108. Schanler RJ, Garza C, Smith EO. Fortified mothers milk for very low birth weight infants: results of macromineral balance studies. *J Pediatr*, 1985; 107:767-774.
109. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA. Validation and application of dual-energy xray absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. *Am J Clin Nutr*, 1993; 58:839-845.
110. Yossuck P, Kraszpulski M, Salm AK. Perinatal corticosteroid effect on amygdala and hippocampus volume during brain development in the rat model. *Early Hum Dev* 2006;82(4):267–72.
111. M. Yazdani, K. Ide, M. Asadifar, S. Gottschalk, F. Joseph Jr., T. Nakamoto Effects of caffeine on the saturated and monounsaturated Fatty acids of the newborn rat cerebellum *Ann. Nutr. Metab.*, 48 (2) (2004), pp. 79-83
112. Marret, S., Delpech, B., Girard, N. et al. Caffeine Decreases Glial Cell Number and Increases Hyaluronan Secretion in Newborn Rat Brain Cultures. *Pediatr Res* 34, 716–719 (1993).
113. S.H. Kang, Y.A. Lee, S.J. Won, K.H. Rhee, B.J. Gwag Caffeine-induced neuronal death in neonatal rat brain and cortical cell cultures *Neuroreport*, 13 (15) (2002), pp. 1945-1950.
114. A.M. Black, S. Pandya, D. Clark, E.A. Armstrong, J.Y. Yager Effect of caffeine and morphine on the developing pre-mature brain *Brain Res.*, 1219 (2008), pp. 136-142.
115. Pan, HZ., Chen, HH. Hyperalgesia, low-anxiety, and impairment of avoidance learning in neonatal caffeine-treated rats. *Psychopharmacology* 191, 119–125 (2007).
116. McPherson, C., Neil, J., Tjoeng, T. et al. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatr Res* 78, 198–204 (2015).

117. McPherson, C., Lean, R.E., Cyr, P.E.P. et al. Five-year outcomes of premature infants randomized to high or standard loading dose caffeine. *J Perinatol* (2022).
118. Firman, B., Molnar, A. and Gray, P.H. (2019), Early high-dose caffeine citrate for extremely preterm infants: Neonatal and neurodevelopmental outcomes. *J Paediatr Child Health*, 55: 1451-1457.
119. Back, S.A., Craig, A., Ling Luo, N., Ren, J., Akundi, R.S., Ribeiro, I. and Rivkees, S.A. (2006), Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. *Ann Neurol.*, 60: 696-705.
120. Yang L, Yu X, Zhang Y, Liu N, Xue X, Fu J. Encephalopathy in Preterm Infants: Advances in Neuroprotection With Caffeine. *Front Pediatr.* 2021;9:724161. Published 2021 Oct 1.
121. Parente, Ryan M., et al. "Pharmacokinetic, pharmacological, and genotoxic evaluation of deuterated caffeine." *Food and Chemical Toxicology* 160 (2022): 1127.

8. EKLER

8.1. Ek

T.C
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 51879863- 35
Konu :Karar

07.05.2021

Sayın: Dr.Öğrt.Üyesi Ergün SÖNMEZGÖZ

HADYЕК'na değеrlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz “PREMATÜRE RAT MODELLERİNDE UYGULANAN YÜKSEK DOZ KAFEİN SİTRATIN İNTRAKRANİAL KANAMAYA NEDEN OLUP OLMADIĞINI ARAŞTIRMAK” başlıklı 2021 HADYЕК-04 nolu projeniz kurulumuz tarafından değеrlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr.  Gülsüm KURT
HADYЕК Bşk.

8.2. Ek



 **İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI (B)
CERTIFICATE OF ANIMAL USE IN EXPERIMENTAL RESEARCH (B)

Ergün Pönmeçgöz

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun düzenlediği 80 saatlik
Laboratuvar Hayvanları kursunu tamamlamış ve kurs sınavında başarılı olmuştur.

*has completed the 80-hour Experimental Animals course and passed the examination which is organized
by the Animal Research Committee of İnönü University Medical School*

04-12 Mayıs 2013 / May 04-12, 2013

Malatya, TÜRKİYE

Sertifika / Certificate No: 510

Doç. Dr. M. Arif ALADAĞ
İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanı
İnönü University, Head of Animal Research Ethic Committee

Prof. Dr. Cemil ÇELİK
İnönü Üniversitesi Rektörü
İnönü University Rector