

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

**Preterm Erken Membran Ruptürü (PEMR)
Nedeniyle Erken Doğan Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
(ÇDDA) Bebeklerde Solunum Destek Gereksinimi
Diğer ÇDDA Bebeklerden Farklı Olabilir mi?**

Dr. Batuhan KÜÇÜKALİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2020

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

**Preterm Erken Membran Ruptürü (PEMR)
Nedeniyle Erken Doğan Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
(ÇDDA) Bebeklerde Solunum Destek Gereksinimi
Diğer ÇDDA Bebeklerden Farklı Olabilir mi?**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Batuhan KÜÇÜKALİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nuray DUMAN

TEŞEKKÜR

Hayat arkadaşım Elif Tuğçe Tunca Küçükali'ye, tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme,

Asistanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında bana hep destek olan danışman hocam Prof. Dr. Nuray DUMAN'a ve yenidoğan bilim dalı olarak desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Hasan Özkan ve Doç. Dr. Funda Tüzün'e,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca beraber keyifle çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

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

Dr. Batuhan Küçükali

İçindekiler

TEŞEKKÜR	3
TABLO LİSTESİ	6
KISALTMALAR	7
ÖZET	9
ABSTRACT	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 Prematürite ve Tanımlar.....	14
2.2 Prematürite İnsidansı ve Etiyolojisi	14
2.3 Antenatal Kortikosteroid Kullanımı	15
2.4 Preterm Erken Membran Ruptürü	15
2.4.1 PEMR Tanımı ve Prevalansı	15
2.4.2 PEMR Patogenezi.....	15
2.4.3 PEMR Risk Faktörleri.....	16
2.4.4 PEMR Klinik Bulguları.....	16
2.4.5 PEMR Yönetimi.....	17
2.4.6 PEMR'nin Klinik Sonuçları	18
2.5 Yenidoğanda Solunum Desteği	18
2.5.1 Yüksek Akımlı Nazal Kanül.....	19
2.5.2 Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı.....	19
2.5.3 Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon.....	19
2.5.4 İnvaziv olmayan yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (nHFO)	20
2.5.5 Bilevel nazal CPAP	20
2.5.6 İnvaziv Mekanik Ventilasyon.....	20
2.6 Prematüre Bebeğin Sorunları.....	23
2.6.1 Respiratuvar Distres sendromu.....	24
2.6.2 Patent Duktus Arteriyozus	25
2.6.3 Bronkopulmoner Displazi.....	26
2.6.4 Yenidoğan Sepsisi	28
2.6.5 Nekrotizan Enterokolit.....	30
2.6.6 İntraventriküler Hemoraji ve Periventriküler Lökomalazi.....	32
2.6.7 Prematüre Retinopatisi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34

4. BULGULAR	37
4.1 Maternal ve Neonatal Klinik Özellikler	37
4.2 Solunum Destek Parametreleri	38
4.3 Morbidite ve Mortalite Verileri	42
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKÇA	58
8. EKLER	67
EK1: Veri Kayıt Formu	67
EK2: Etik Kurul Onayı	68



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Doğum kilosuna göre prematüre yenidoğan sınıflaması

Tablo 2. Prematüre doğum etiyojisi

Tablo 3. Bronkopulmoner Displazi Tanı Kriterleri

Tablo 4. EMA sepsis skorlaması

Tablo 5. NEK Modifiye Bell evreleme kriterleri

Tablo 6. USG'ye göre Papile Evrelemesi

Tablo 7. De Vries PVL Sınıflaması

Tablo 8. ICROP ROP Evrelemesi

Tablo 9. Maternal Özellikler

Tablo 10. Neonatal Klinik Özellikler

Tablo 11. Surfaktan tedavisi, ventilasyon, oksijen ve hastane yatış süreleri

Tablo 12. Ventilasyon parametrelerinin uzamış PEMR'ye göre katagorize edilerek yapılan analiz sonuçları

Tablo 13. Hastaların morbidite ve mortalite verileri

Tablo 14. Uzamış PEMR saptanan bebeklerin histolojik ve/veya klinik koryoamniyonit tanısına göre kategorize edilmiş morbidite ve mortalite verileri

Tablo 15. Erken ve geç sepsis için uzamış PEMR ile birlikte görülebilen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

Tablo 16. RDS, BPD ve solunum destek ihtiyacı verilerinin uzamış PEMR ile eşlik edebilecek bilinen risk faktörleriyle lojistik regresyon analizi

KISALTMALAR

PEMR: Preterm erken membran rüptürü

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı

DDA: Düşük doğum ağırlıklı

SGA: Gestasyon haftasına göre küçük (Small for gestational age)

AGA: gestasyon haftasına uygun (Appropriate for gestational age)

LGA: Gestasyon haftasına göre büyük (Large for gestational age)

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

IVH: İntraventriküler kanama

NEK: Nekrotizan enterokolit

GBS: Grup B Streptokok

NIPPV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon

CPAP: Devamlı pozitif havayolu basıncı

ROP: Prematüre retinopatisi

BPD: Bronkopulmoner displazi

PVL: Periventriküler lökomalazi

HFNC: Yüksek akımlı nazal kanül

NIV-NAVA: Noninvasive neurally adjusted ventilatory assist

nHFO: İnvaziv olmayan yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon

HFV: Yüksek frekanslı ventilasyon

PEEP: Ekspirium sonu pozitif basınç

SIMV: Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon

A/C: Asist/Kontrol ventilasyon

PSV: Basınç destekli ventilasyon

PDA: Patent duktus arteriyozus

PC: Basınç kontrollü

Pins: Pozitif inspiratuvar basınç

PRVC: Basınç-düzenlemeli volüm kontrollü ventilasyon

HFOV: Yüksek frekanslı osilatör ventilatör

HFJV: Yüksek frekanslı jet ventilatör

HsPDA: Hemodinamik anlamlı PDA

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

EMA: European Medicines Agency

ICROP: International Classification for Retinopathy of Prematurity

VG+HFOV: Volüm garantili yüksek frekanslı osilatuvar ventilasyona

MAP: Ortalama hava yolu basıncı

AMP: Amplitüd

FiO₂: Fraksiyone oksijen yüzdesi

V_{Thf}: Yüksek frekanslı tidal volüm

ÖZET

Giriş ve Amaç: Uzamış preterm erken membran rüptürünün (PEMR) çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde morbidite ve mortaliteyi nasıl değiştirdiği ile ilgili çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Bu bebeklerin solunum destek gereksinimlerinin diğer ÇDDA bebeklerden farkı ile ilgili ise veriler çok yetersizdir. Çalışmanın amacı, uzamış PEMR'nin solunum destek gereksinimi ve prematüritenin major morbiditeleri üzerine etkilerini araştırmak üzere ÇDDA bebeklerin uzamış PEMR'ye göre kategorize edilerek karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya 01.01.2014 – 01.01.2019 tarihleri arasındaki beş yıllık sürede Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde doğan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde taburculuğa (ya da mortaliteye) kadar izlenmiş olan çok düşük doğum ağırlıklı (1500 gram) bebekler alınmıştır. Bu bebeklerin verileri yazılı ve elektronik kayıtlardan incelenmiş, uzamış PEMR tanısı (>18 saat) olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmıştır. İki grubun maternal ve neonatal klinik özellikleri ile uygulanan solunum destekleri yanında önemli morbidite (RDS, BPD, NEK, ROP, IVH, PVL, hava kaçağı, erken ve geç yenidoğan sepsisi) ve mortaliteleri kaydedilmiştir. Veriler standart istatistik yöntemler ile karşılaştırıldıktan sonra anlamlı çıkan sonuçlar çoklu değişken lojistik regresyon modeli ile de analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 203 ÇDDA bebeğin 50'sinde (%24) uzamış PEMR saptanmıştır. İki grup arasında gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, çoğul gebelik, cinsiyet, Apgar skorları, doğum odası canlandırma gereksinimi açısından fark saptanmamıştır. Uzamış PEMR grubunda daha fazla koryoamniyonit ve antenatal steroid uygulaması saptanmıştır. İki grup arasında surfaktan, invaziv, non invaziv ventilasyon gereksinimi, oksijen, ventilasyon ve hospitalizasyon süreleri açısından fark görülmemiştir. Morbiditeler açısından yalnızca pnömotoraks uzamış PEMR saptanmayan grupta daha fazla görülmüş, diğer tüm morbiditeler ve mortalite açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Yoğun bakımdaki ilk saat ve hayatın ilk 10 günündeki ventilasyon gereksinimleri ile kullanılan en yüksek oksijen ve basınç düzeyleri karşılaştırıldığında; uzamış PEMR olmayan grupta ilk on günlük süreçte invaziv olmayan ventilasyonda daha fazla bebekte 6 cmH₂O üzeri PEEP ve %30 üzeri FiO₂ kullanıldığı görülmüştür. Logistik regresyon analizi yapıldığında; uzamış PEMR'nin mortalite, erken ve geç yenidoğan sepsisi, RDS ve BPD üzerine tek başına etkili olmadığı gösterilmiştir. Doğum ağırlığı tek başına mortalite ve BPD ile, gestasyonel hafta ise RDS ile ilişkilendirilmiştir. Uzamış PEMR tek başına ilk bir saatteki invaziv mekanik ventilasyon

ihtiyacında ve yüksek FiO2 ihtiyacında ve aynı zamanda en yüksek ihtiyaç duyulan invaziv olmayan PEEP basıncı ile en yüksek FiO2 ihtiyacında azalma sağlamaktadır.

Sonuç: Uzamış PEMR'nin, mortalite, RDS ve BPD sıklığı üzerinde bir etkisi olmamasına rağmen ilk bir saatlik ve ilk on günlük süreçteki solunum destek ihtiyaçları üzerinde diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uzamış preterm erken membran rüptürü, solunumsal etkilenme, Mekanik ventilatör parametreleri, RDS, BPD



ABSTRACT

Introduction and Purpose: Preterm prelabor rupture of membranes (PPROM)'s effects on very low birth weight (VLBW) has contradictory reports. Newborns that is affected by PPRM may have different respiratory support need but data is not enough to make conclusions. The aim of this study to find out PPRM's effects on respiratory support requirement and prematurity major morbidities by compering VLBW newborns that is categorized by PPRM.

Study Format: Retrospective, cross-sectional design

Materials and Method: Very low birth weight newborns that born in Dokuz Eylül University Medical Faculty and treated in neonatal intensive care unit between 01.0.2014 and 31.12.2018 added to the study. Prelabor rupture of membranes latency period limit for prolonged PPRM has been defined for 18 hours. Prolonged PPRM group and others compared with each other for mechanical ventilation parameters and duration and major morbidities of premature infants. We used standart statistics for analyses and multivariable logistic regression analyses for the significant results.

Results: 203 newbors included into study. 50 (%24) of them had prolonged PPRM. There was no diffrence for gestational age, birth weight, multiparity, APGAR scores, gender, delivery room resisutation requirement between two groups. Antenatal korticosteroids and chorioamnionitis was detected more on prolonged PPRM group. There was no diffrence between two groups for surfactant therapy, invazive/non-invazive mechanical ventilation, FiO₂ and hospitalization durations. Only pneumothorax in major morbidites was significantly higher on non-PPROM group other major morbidities had no diffrence between two groups. We compared the ventilation parameters and FiO₂ levels for first hour after delivery room care and the maximum ventilation parameters and FiO₂ levels for first ten days that has been used for at least 3 hours persistantly. Non-Prolonged PPRM group had more cases that required more than 6 non-invasive PEEP pressure and more than %30 FiO₂ level needed for first ten days. Multivariate logistic regression analyses signify that Prolonged PPRM is not associated with mortality, early and late neonatal sepsis, RDS and BPD. Birth weight is independently associated with mortality and BPD. Gestational age has independent effect on RDS. Prolonged PPRM has independent effect on invasive mechanical ventilation support and high FiO₂ concentration that needed at first hour after delivery and peak FiO₂ and non-invasive mechanical ventilation PEEP pressure that is needed for at least 3 hours.

Conclusion: Prolonged PPRM has no effect on mortality, BPD and RDS but it has independent positive effects on first hour and first ten days peak ventilation support parameters and FiO₂ levels.

Keywords: PPRM, Respiratory outcome, mechanical ventilation parameters, RDS, BPD



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematürite, bebek ve süt çocuğu morbidite ve mortalitesinin gelişmiş ülkelerdeki en sık sebebidir ve günümüzün en büyük sorunlarından biridir. Bu mortalite ve morbiditelerin başında solunum sistemi etkilenmeleri yer almaktadır. Prematüritenin solunum sistemi üzerine etkileri ve bu etkilenmeye bağlı oluşan mortalite ve morbiditelerin yönetimine yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır ancak bu konuda hala aydınlatılamayan birçok alan mevcuttur. Özellikle prematüritenin en sık tanımlanabilir sebebi olan erken membran rüptürünün solunum sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili görüş ayrılıkları devam etmektedir. Erken membran rüptürü uterus kontraksiyonlarından önce amniyotik membranların yırtılması olarak tanımlanmaktadır. Preterm erken membran rüptürü (PEMR) ise bu durumun 37+0 gestasyonel haftadan önce gerçekleşmesidir. PEMR nedeniyle prematüre doğan bebekler PEMR olmayan prematüre bebekler ile solunum destek ihtiyacı, ventilasyon parametreleri ve uzun dönem solunumsal sonuçlar (Bronkopulmoner displazi) açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olup olmadığı net değildir. PEMR'nin uzamış inflamatuvar süreç nedeniyle diğer erken doğum faktörlerine göre solunum sistemi üzerine erken dönemde koruyucu olduğu düşünülse de RDS'de anlamlı azalmaya neden olup olmadığına yönelik fikir ayrılığı devam etmektedir. PEMR'li yenidoğanlara yönelik solunum destek stratejisi belirlenmesi amacıyla herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Bu çalışmada PEMR nedeniyle erken doğan yenidoğanlar ile PEMR olmadan erken doğan yenidoğanlar, solunumsal destek ihtiyacı ve solunum destek parametreleri açısından karşılaştırılacak ve PEMR'nin solunum fizyolojileri üzerine etkileri anlaşılmasına çalışılarak, PEMR saptanan olguların yönetiminde solunum destek stratejisi geliştirilmesine olanak ve katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prematürite ve Tanımlar

Prematürite 37. gestasyonel haftanın doldurulmasından önce doğum eyleminin gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Yenidoğanlar; gestasyon yaşı (preterm, geç preterm, term, post term), doğum ağırlığı (aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA), çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), düşük doğum ağırlıklı (DDA) gibi ve gestasyon yaşı ile doğum ağırlığının ilişkisi (gestasyon haftasına göre küçük (SGA; small for gestational age), gestasyon haftasına uygun (AGA; appropriate for gestational age), gestasyon haftasına göre büyük (LGA; large for gestational age)) temel alınarak sınıflandırılabilir.¹

Tablo 1. Doğum ağırlığına göre prematüre yenidoğan sınıflaması

Tanım	Doğum Ağırlığı
Düşük doğum ağırlığı	<2500 gram
Çok düşük doğum ağırlığı	<1500 gram
Aşırı düşük doğum ağırlığı	< 1000 gram

2.2 Prematürite İnsidansı ve Etiyolojisi

Prematürite insidansı dünya genelinde yüzde 11 olarak tahmin edilmektedir. Bu bebeklerin yüzde 84'ü 32-36 gestasyonel hafta(GH) aralığında, yüzde 10'u 28-31+6 GH aralığında ve yüzde 5'i ise 28 gestasyonel haftanın altında doğmaktadır.² Prematüre doğumlar her geçen gün artmaktadır. Bu artışın sebebinin ise çoğul gebeliklerdeki artış olduğu düşünülmektedir.³ Ayrıca prematürite ve düşük doğum ağırlığının etnik gruplara göre değişiklik gösterdiği ve azınlık popülasyonlarında daha sık görüldüğü saptanmıştır.⁴

Prematüre doğum etiyojisine bakıldığında doğumların %50'sinin erken doğum eylemi ve %30'unun preterm erken membran rüptürü nedeniyle gerçekleştiği; kalan %20'lik kısmın ise maternal veya fetal sorunlar nedeniyle müdahale ile gerçekleştiği saptanmıştır.⁵

Tablo 2. Prematüre doğum etiyojisi

Etiyoloji	Sıklık (Yüzde)
Erken doğum eylemi	30-50
Preterm erken membran rüptürü	5-40

Tablo 2. Prematüre doğum etiyojisi (Devamı)

Etiyoloji	Sıklık (Yüzde)
Çoğul gebelik	10-30
Preeklampsi/Eklampsi	12
Antepartum kanama	6-9
İntrauterin büyüme kısıtlılığı	2-4
Diğer sebebler	8-9

2.3 Antenatal Kortikosteroid Kullanımı

Bir ile yedi gün içinde prematüre doğum riski olan 23+0 ile 33+6 gestasyonel haftalık gebelere uygulanan kortikosteroid tedavisinin doğacak çocukta Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) insidansını ve şiddetini azalttığı⁶, dolaşım sistemi stabilitesini artırarak intraventriküler kanama (IVH) ve nekrotizan enterokolit (NEK) oranlarını azalttığı gösterilmiştir.⁷ 34 gestasyonel hafta ve üzerindeki gebeler için rutin antenatal kortikosteroid uygulaması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.⁸

Tedavide betametazon (24 saat arayla, 12 mg/doz, intramuskuler olarak, toplam 2 doz) tercih edilmekte olup betametazonun bulunamaması halinde deksametazon (12 saat arayla, 6mg/doz, intramuskuler, toplam 4 doz) kullanılmaktadır.⁹ Bu koruyucu etkinin ilk 24 saat bitimi ile 7 gün aralığında en yüksek seviyede olduğu kanıtlanmıştır.¹⁰

2.4 Preterm Erken Membran Ruptürü

2.4.1 PEMR Tanımı ve Prevalansı

Erken membran ruptürü, uterin kontraksiyonlar başlamadan membranların yırtılması olarak tanımlanmaktadır. Preterm erken membran ruptürü ise bu durumun 37+0 GH'dan önce gerçekleşmesi olarak adlandırılmaktadır. PEMR tüm gebeliklerin %3'ünde görülmektedir. Gestasyonel haftalara göre bakıldığında ise 27 GH öncesinde %0.5, 27-34 GH arasında %1 ve 34-37 GH aralığında da yine %1 oranında görülmektedir.¹¹

2.4.2 PEMR Patogenezi

PEMR patogenezi tamamen anlaşılabilmiş değildir. Fetal membranların ekstraselüler membran proteinlerinden oluştuğu (kollajenler, fibronektin, laminin, vb) ve membranı yıkan matriks metalloproteazlarının doku inhibitör faktörleriyle engellenerek membranın bütünlüğünün korunduğu bilinmektedir.¹² Bu sistemi farklı yollarla bozan subklinik veya

belirgin enfeksiyonlar, inflamasyon, mekanik stres ve kanamanın ortak sonucu olarak membran rüptürü görülmektedir.¹³

2.4.3 PEMR Risk Faktörleri

Annenin fizyolojik ve genetik faktörleri ile çevresel faktörlerin PEMR için risk oluşturduğu düşünülmektedir, ancak çoğu hasta için risk faktörü saptanamamıştır. Daha önce PEMR'li bir gebelik geçirmek sonraki gebeliklerde PEMR riskini PEMR öyküsü olmayanlara göre 2,5 kat arttırmakla birlikte 28 GH altı prematüre doğum riskini de arttırmaktadır.¹⁴

Genital sistem enfeksiyonları PEMR için en sık saptanabilir risk faktörüdür. Bu birliktelik PEMR'li annelerin membran bütünlüğü sağlam annelere göre amniotik sıvılarında patojen mikroorganizma saptanma oranının daha yüksek oluşu, daha fazla histolojik koryoamniyotit saptanması ve PEMR'nin özellikle bakterial vajinosiz olmak üzere alt genital yol enfeksiyonları olan annelerde daha sık saptanması ile açıklanabilir.¹² Alt genital sistemde kolonize olan birçok mikroorganizma fosfolipaz üreterek prostaglandin üretimini tetikler ve uterin kontraksiyonların başlamasına neden olur. Alt genital sistemdeki bu bakteriyel invazyon aynı zamanda immün yanıtı ve çok sayıda inflamatuvar mediatörün salınımına neden olur. Bu inflamatuvar mediatörler de fetal membranlarda zayıflama ve PEMR gelişmesi ile sonuçlanır.¹² Annenin bu enfeksiyonlara karşı verdiği immün ve inflamatuvar yanıtın genetik regülasyonunun PEMR duyarlılığında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

İlk trimesterde saptanan antepartum kanamaların düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı seviyede PEMR riskini arttırdığı saptanmıştır.¹⁵ Birden fazla trimesterde kanama olması ise PEMR riskini 3-7 kat arttırmaktadır.^{16 17} Bu risk artışının desiduadaki yüksek faktör 3 (Doku faktörü) konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Yüksek faktör 3 konsantrasyonu, trombinin desidual proteaz ile aktifleşen reseptörlerine bağlanarak matriks metalloproteazlarının üretimini arttırmakta ve bu artışın da membran yıkımına neden olduğu savunulmaktadır.

Sigara içiciliğinin PEMR riskini sigara içmeyenlere oranla 2-4 kat arttırdığı saptanmıştır ancak bu risk artışına neden olan mekanizma aydınlatılamamıştır.^{18 19}

2.4.4 PEMR Klinik Bulguları

PEMR'nin klinik prezentasyonu berrak veya sarı renkli sıvının vajinadan ani boşalması olarak nitelendirilmektedir, ancak bazı hastalarda boşalma olmayabilir. Devamlı veya aralıklı az miktarda akıntı şeklindeki başvurulara da sık rastlanmaktadır.

Fizik muayene için eğer doğum eylemi başlamamışsa serviks ve vajina muayenesinin steril spekulum ile yapılması gerekmektedir. El ile muayeneden intrauterin enfeksiyon riskinin azaltmak ve membran rüptürü ile doğum arasındaki sürenin azalmasını engellemek için kaçınılmalıdır.^{20 21} Fizik muayenede amniyon sıvısının servikal açıklıktan akışı patognomonik bulgudur.

Ultrasonografik bakıda birçok hastada amniyon sıvısının servikal açıklıktan akışına bağlı oligohidramniyoz görülmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda PEMR sonrasında oligohidramniyoz %67 hastada saptanmıştır.²²

2.4.5 PEMR Yönetimi

PEMR yönetimi kadın doğum hekimleri için hala tartışmalı bölümleri bulunan, hastaya özel karar verilmesi gereken ve tekrar tekrar kar/zarar değerlendirmesi ile ilerlenerek yapılması gereken zorlu bir süreçtir. Genel olarak 23. gestasyonel haftadan önce ve sonra farklı yaklaşımlar bulunmaktadır.

PEMR yönetimi için en önemli karar doğumun ne zaman indüklenmesi gerektiğinin belirlenmesidir. 23 ile 34. gestasyonel haftalar arasında membran rüptürü sonrası fetüs stabil durumdaysa doğumun bekletilmesi, gestasyonel haftaya bağlı prematürite sorunlarında belirgin azalma sağlamaktadır.^{23 24} 34 ile 37. gestasyonel haftalar için ise tam uzlaşma sağlanamamış olup PEMR ve prematürite riskleri göz önünde bulundurularak kar/zarar değerlendirilmesi yapılmalı ve karar verilmelidir. PEMR'li annelerde intrauterin enfeksiyon, plasenta yırtılması veya fetal iyilik halinden şüphe duyulması halinde ise müdahale kararı verilmesi en doğru seçenektir.²⁵

Komplikasyon gelişmeyen PEMR vakalarında en az 34. gestasyonel haftaya kadar beklenmesi gerektiğine karar verilmiş; 37. gestasyonel haftaya kadar beklemenin de doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmüştür ancak net bir karara varılamamıştır.

PEMR sonrası acil müdahale uygulanmadan yakın takip planlanan hastalara antenatal kortikosteroid uygulaması, neonatal ciddi morbidite (respiratuvar distress sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit) ve mortalitede azalmayı, annede veya bebekte enfeksiyon riskini arttırmadan sağlamaktadır.⁷

PEMR ile izlenen hastalara cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların taraması yapılmalıdır.²⁶ Grup B Streptokok (GBS) kolonizasyonunun veya enfeksiyonun sık olduğu toplumlarda GBS

taraması yapılması önerilmektedir. Bakteriyal vajinosiz ve Trichomonas vaginalis taraması yapılması tetkiklerin yeterli sensivite ve spesifitede olmaması nedeniyle tartışmalıdır.²⁷

34. gestasyonel haftadan önce PEMR tanısı alan tüm annelere azitromisin ve ampisilin içeren profilaktik antibiyotik tedavisinin 7 gün boyunca verilmesi tedavinin, koryoamniyonit, neonatal enfeksiyonlar ve neonatal intraventriküler kanamalar için anlamlı derecede etkili olduğunu göstermiştir.²⁸

Acil müdahale ihtiyacı olmayan fetal iyilik halinin korunduğu ve izlem planlanan hastalara 48 saati geçmeyecek şekilde tokolitik uygulanabilir.

34. gestasyonel haftadan önce PEMR tanısı alan tüm annelerin yatırılarak izlenmesi, annenin günde 4-6 defa kalp tepe atımı, vücut sıcaklığı ve kan basıncı ölçümleri, günlük NST, haftada iki defa tam kan sayımı, serviksin görsel olarak değerlendirilmesi ve ultrasonografik değerlendirme yapılması önerilmektedir.²⁹

2.4.6 PEMR'nin Klinik Sonuçları

PEMR'nin klinik önemi yenidoğanda oluşturduğu risklerden kaynaklanmaktadır. En önemli sorunlar prematüriteye bağlı gelişmektedir. PEMR'li bebekler intrauterin enfeksiyona bağlı yenidoğan sepsisi, nörogelişimsel gerilik ve özellikle serebral palsy riski taşımaktadır. Plasental yırtılmaya, umbilikal kord basısı veya prolapsusuna bağlı asfiksi ve ani intrauterin ölüm gerçekleşebilmektedir. Oligohidramniyoza bağlı pulmoner hipoplazi, uzuv kısıtlanmasına bağlı deformiteler genellikle 23. gestasyonel hafta öncesinde PEMR gelişen olgularda saptanmaktadır. PEMR'nin pulmoner maturasyon üzerine etkisi için ise birçok karşıt görüş ve çalışma bulunmakta olup net bir sonuca varılamamıştır.³⁰

PEMR'li anneler için klinik sonuçlara bakıldığında ise neredeyse üçte birinde potansiyel ciddi enfeksiyonlarla karşılaşmaktadır.³¹

2.5 Yenidoğanda Solunum Desteği

Doğum salonu yönetimi sonrasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklere sıklıkla oksijen tedavisi uygulanmaktadır. Oksijen tedavisi solunum destek cihazları ile yapılmalıdır, yüz maskesi veya hood kullanılması önerilmemektedir. Hood ile oksijen tedavisi bebeğin nazal kanülü tolere edemediği durumlarda kullanılabilir. Maske ile oksijen tedavisi ise genellikle doğum salonunda veya yenidoğan yoğun bakım ünitesi koşullarında endotreakeal entübasyon öncesi veya apne müdahalesi sırasında kullanılmaktadır. Oksijen nemlendirilerek ve konsantrasyonu ölçülerek verilmelidir. Sırasıyla nazal aralıklı pozitif

basınçlı ventilasyon (NIPPV), devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP), düşük veya yüksek akımlı nazal kanül veya endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon ile oksijen tedavisi verilebilir.

Vücudumuzdaki tüm organ ve dokuların hücresel fizyoloji ve işlevine göre oksijen gereksinimleri değişiklik göstermektedir. Dokuların oksijen ihtiyacının karşılanamaması ile sonuçlanan hipoksi; artmış mortalite ile ilişkili iken, hiperoksi ise toksik oksijen radikallerinin ve ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.^{32 33} Özellikle sınırlı antioksidan savunma sistemlerine sahip prematüre bebeklerde bu durum, IVH, prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD), periventriküler lökomalazi (PVL) gibi ciddi hastalıkların artışı ile ilişkilidir.³⁴ Hipoksi ve hiperoksinin potansiyel zararlarından korumak için oksijen kullanımının saturasyon hedefi %90-94 arasında olacak şekilde düzenlenmesi gerektiği saptanmıştır.³⁵

2.5.1 Yüksek Akımlı Nazal Kanül

Yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) tedavisinin teorik olarak yüksek akımı sayesinde nazofaringeal ölü boşluktaki havayı nemli, sıcak ve oksijenize gaz ile yenilediği ve havayoluna pozitif basınçta bulunduğu düşünülmektedir.³⁶ HFNC tedavisinin devamlı pozitif basınçlı ventilasyon yerine kullanımı artmakla birlikte CPAP'ın prematüre bebeklerde HFNC'ye üstün olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcut olup, ilk tercih olarak CPAP önerilmektedir.³⁷

HFNC prongları CPAP pronglarına göre daha kısa ve geniştir. Bu nedenle HFNC'de nazal travmanın CPAP'a göre daha az olduğu düşünülmektedir. Ancak HFNC, CPAP'ta olduğu gibi sabit bir basınç uygulamaz, havayoluna uyguladığı basınç değişkendir.³⁸ Nadiren yüksek akıma bağlı travmatik hava diseksiyonuna yol açtığı bildirilmiştir.³⁶

2.5.2 Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı

CPAP faringeal havayolunda pozitif basınç ve destek oluşturarak üst havayolu kolapsını ve tıkanıklığını engeller ve akciğer rekrutmanını sağlar. RDS ve apne açısından riskli olan 32. gestasyonel haftanın altındaki tüm prematürelerde endotrakeal entübasyona alternatif invazif olmayan solunum destek yöntemi olarak tercih edilmelidir.^{39 40} CPAP başlangıç basıncı olarak 5-6 cm H₂O olarak başlanıp gerekli görüldükçe artırılması önerilmektedir.

2.5.3 Nazal Aralıklı Pozitif Basınçlı Ventilasyon

Nazal aralıklı pozitif Basınçlı ventilasyon endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyabilecek hastalara uygulanabilecek bir solunum destek yöntemidir.

Prematüre RDS ve apnesinde, ekstübasyon sonrası solunum destek ihtiyacında kullanılmaktadır.^{41 42} NIPPV CPAP'a aralıklı olarak senkronize veya senkronize olmayan biçimde inspiratuvar basınç uygulamasının eklendiği bir ventilasyon modudur.⁴³ Bu ventilasyon modları hasta ventilatör asenkronizasyonu oluşturmaya rağmen senkronize olan ventilasyon modları hala tam olarak geliştirilerek onay almadıkları için nadir merkezler dışında kullanılmamaktadır.⁴⁴

NIPPV solunum desteğinin CPAP'a üstünlüğü net olarak kanıtlanmış değildir. Bu nedenle NIPPV birinci basamak yerine CPAP desteğinin yetersiz kaldığı ve endotrakeal entübasyona gidişi engellemek amacıyla bir ara basamak olarak kullanılması önerilmektedir.⁴⁵ NIPPV ventilasyon modu tepe basınçlar 10-25 cm H₂O, frekans 10-60, inspirium zamanı ise 0.3-0.5 saniye şeklinde geniş ayar seçeneklerine sahiptir.⁴³

Noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) senkronize çalışan NIPPV solunum destek yöntemidir. Etkinliği ve rutin uygulanabilirliği açısından çalışmalar devam etmektedir.⁴³

2.5.4 İnvaziv olmayan yüksek frekanslı osilatuvar ventilasyon (nHFO)

nHFO pahalı ventilatörler gerektiren nazal kanül vasıtasıyla uygulanan bir solunum destek yöntemidir. Faydalı olduğuna dair çalışmalar olduğu kadar CPAP'tan üstün olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle sadece araştırma amaçlı kullanımı önerilmektedir.⁴⁶

2.5.5 Bilevel nazal CPAP

Bilevel nazal CPAP, CPAP'ın uzun inspiratuvar zamanı ile düşük frekansta iki farklı basınç uygulandığı bir solunum destek modudur. Bu modun CPAP'a üstünlüğü gösterilemediği için kullanılması önerilmemektedir.⁴³

2.5.6 İnvaziv Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon 1960 yıllarından itibaren kullanılmakta olan solunum destek yöntemlerinden biridir. Özellikle antepartum kortikosteroidler ve surfaktan tedavileriyle birlikte 30. gestasyonel haftadan önce doğan bebeklerin mortalitesinde ciddi düşüş sağlanmasındaki en önemli adımlardan biridir. Hayat kurtarıcı olmasına rağmen bronkopulmoner displazi gibi uzun dönem sorunlara neden olabilmektedir. Apneik veya solunum depresyonundaki bebeklerin dakika ventilasyonunu sağlaması, akciğer rekrutmanı

sağlayarak hava değişimini arttırması ve solunum iş yükünü azaltması invaziv mekanik ventilasyonun en önemli faydalarındandır.

İnvaziv mekanik ventilatör endikasyonu ise solunum yetmezliği gelişmesidir. Solunum yetmezliği, arteriyal parsiyal karbondioksit değerinin 60-65'in üstünde olması ile asidozun (pH <7.2) saptanması, hipoksemi (arteriyal oksijen basıncının 50'nin altında olması veya solutulan havanın oksijen fraksiyonunun 40 geçmesi), ağır apne atakları olarak tanımlanmaktadır.

İnvaziv mekanik ventilasyon, iki ana grupta kategorize edilmiştir. Konvansiyonel mekanik ventilasyon; aralıklı olarak tidal volüme benzer belirli bir volüm değişimi olarak tanımlanmaktadır. Dakika ventilasyon, frekans ve tidal volüm ile oluşturulur. Bu ventilasyon sistemi soluğun nasıl başladığı, verilecek havanın nasıl kontrol edildiği ve soluğun nasıl sonlandırıldığına göre farklı modlarda sağlanmaktadır. Yüksek frekanslı ventilasyon (HFV) ise anatomik ölü boşluk benzeri boyutta küçük volümde havanın çok hızlı bir şekilde verilmesi temeline dayanmaktadır.

2.5.6.1 Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon

Yenidoğanlarda en sık kullanılan invaziv mekanik ventilasyon sistemidir. Zaman döngülü basınç limitli mekanik ventilatörler inspiratuvar hava akımının basınçla veya volümle kontrol edilmesine göre ve soluğun başlangıcının zorunlu veya hasta tetiklemeli olmasına göre farklı modlara ayrılır. Ayrıca bu ventilasyon sisteminde ekspirium sonu pozitif basınç (PEEP), inspiryum süresi ve ekspiryum süresi ayarlamaları hekim tarafından yapılmaktadır.

Soluk başlangıç senkronizasyonunun (soluk başlangıcının hasta tetiklemeli olması), hastanın konforunu arttırmakla birlikte, ortalama havayolu basıncı ve sedasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸ Senkronizasyonun aralıklı desaturasyonları ve her solukta dışarı verilen havanın değişkenliğini azalttığı kanıtlanmıştır.^{49 50} Tüm bu pozitif özelliklerine rağmen senkronizasyonun yenidoğan mortalitesi veya bronkopulmoner displazi üzerinde koruyucu etkisi gösterilememiştir.⁵¹ Bazı uzmanlar özellikle 28. gestasyonel haftanın altında olan ve akciğer hasarına daha duyarlı hastalarda senkronize ventilasyonun akciğer koruyucu olduğunu ve invaziv mekanik ventilasyon süresini azalttığını iddia etmektedir.⁵²

Senkronize olan modlar senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV), Asist/Kontrol ventilasyon (A/C) ve basınç destekli ventilasyon (PSV)'dur. SIMV klinisyenin ayarladığı kadar spontan solunumu senkronize bir şekilde destekleyen mekanik ventilasyon modudur. A/C modu hasta tarafından oluşturulan ve klinisyen tarafından ayarlanan tetik eşliğini geçen tüm solunum

abalarını destekleyen ve minimum solunum sayısının ayarlandığı mekanik ventilasyon sistemidir. PSV ise A/C modunda olduğu gibi eőięi geçen tüm solunum çabalarını destekler ancak her soluğun sonlanımı, hastanın inspiratuvar tepe akımının belirli bir kısmına ulaşıldığında gerçekleşir. Böylece inspiryum ve ekspiryum süreleri ile frekans hasta tarafından ayarlanmaktadır. İnvaziv mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan solunum yetmezliği olan yenidoğanlar için PSV modunun tek başına kullanılması için yeterli araştırma ve tecrübe yoktur. Buna rağmen PSV ve SIMV modlarının beraber kullanımının tek başına SIMV moduna göre ortalama hava yolu basıncını ve zorunlu ventilatör hızını azaltarak solunum iş yükünü hafiflettiği ve dakika ventilasyonu arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur.^{53 54} PSV+SIMV modu ile ciddi morbidite (sepsis, patent duktus arteriyozus (PDA), evre 3-4 IVK, nekrotizan enterokolit, evre 3 ROP) ve mortalitede farklılık saptanmazken hayatın 28. gününde mekanik ventilasyon ihtiyaını azalttığı gösterilmiştir.⁵⁵

Basıncı kontrollü (PC) ventilasyon modu senkronize invaziv mekanik ventilasyon modları olan SIMV, A/C, PSV ile birlikte kullanılabilir. PC-SIMV, PC A/C, PC-PSV modları basınç kontrollü modlar olup, klinisyen tarafından ayarlanan pozitif inspiratuvar basınç (Pins) kullanır. Bu ventilasyon modunun avantajlarına bakıldığında gaz değişimi için optimal Pins ve ortalama hava yolu basıncı ayarlanabildiği için barotravmadan ve kronik akciğer hasarından korunmada faydalı olabilmekte, kolay kullanılabilir ve kısıtlı btye uygun ventilatörler tarafından uygulanabilmektedir. Dezavantajı ise her inspiryumda tidal volümde deėiőkenlik gösteriyor olmasıdır. Yapılan çalışmalarda hastaların tüm ekspiryum volümleri değerlendirildiğinde %25’inde istenenden fazla, %36’sında ise istenenden düşük ekspiryum volümü oluşturduğu gözlenmiştir. Bu da akciğerde volütravma ve atelektotravmaya neden olmaktadır.⁵⁶ özellikle akciğer kompliyansının hızlıca deėiőtiėi prematürelerde bu sorun çok daha ciddi akciğer hasarı yaratmaktadır. Volüm kontrollü ventilasyon, akciğer kompliyansındaki deėiőikliklere otomatik olarak Pins’de azalma ile yanıt verdiği için daha sık tercih edilen bir mekanik ventilasyon modu olmuştur. Yapılan alıőmalar üçüncü düzey yoğun bakımların %50’sinde basınç kontrollü ventilasyonun yerini volüm kontrollü ventilasyonun aldığını göstermektedir.⁵⁷ Volüm kontrollü ventilasyon, volüm garantili ventilasyon ve basınç-düzenlemeli volüm kontrollü ventilasyon (PRVC) olarak 2 farklı şekilde kullanılabilir. Özellikle volüm garantili ventilasyon SIMV, A/C, PSV ventilasyon modlarıyla beraber kullanılabilir. Solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda en sık kullanılan mekanik ventilatör modudur. Volüm kontrll ventilasyonun avantajlarına bakıldığında efektif gaz değişimini yüksek volümlü mekanik solukları azaltarak gerçekleőtirebilmektedir, ⁵⁸ hastanın

tetiklediği soluklarda daha düşük Pins ile hedeflenen tidal volüme ulaşabildiği,⁵⁹ hedeflenen tidal volümü daha az varyasyonla sağladığı ve hipokapni insidansını azalttığı görülmüştür.⁵⁶ Yapılan çalışmalar volüm hedefli ventilasyon stratejilerinin basınç limitli ventilasyonlardan daha üstün olduğunu ve daha düşük mortalite, BPD, pnömotoraks , mekanik ventilasyon süresi ve hipokarbi ile PVL ve IVK riskinde azalma ile ilişkilendirildiğini saptamıştır.⁶⁰

2.5.6.2 Yüksek Frekanslı Ventilasyon (HFV)

Yenidoğanlarda kullanılabilen iki farklı yüksek frekanslı ventilasyon ventilasyon modu mevcuttur. Yüksek frekanslı osilatör ventilatör (HFOV) küçük volümlerde havayı dakikada 600-900 aralığında osile ederek hem pozitif hem negatif basınç dalgalanmaları ve hava karışımını sağlamaktadır. Bu ventilasyon modunda, klinisyen amplitüd, frekans, ortalama hava yolu basıncını ve fraksiyone oksijen konsantrasyonunu ayarlar. HFOV yenidoğanda en fazla kullanılan ve araştırılan HFV modudur.

Yüksek frekanslı jet ventilatör(HFJV) ise zaman sikluslu basınç limitli aralıklı olarak konvansiyonel solukların olduğu, yüksek frekanslı jet solukların özel bir endotrakeal adaptör aracılığıyla verildiği devamlı PEEP uygulaması olan ventilasyon modudur. Aralıklı konvansiyonel solukların atelektaziye engellediği düşünülmektedir.

HFOV'nin hayvan çalışmalarında konvansiyonel ventilasyona göre daha az akciğer hasarına neden olduğuna dair çalışmalar olsa da bir çok çalışma yenidoğanlarda mortalitede, BPD'de anlamlı azalmayı sağlamadığını göstermiştir.^{61 62 63} HFJV için ise birçok çalışmada konvansiyonel mekanik ventilasyona göre anlamlı faydası saptanamamıştır, hatta kistik PVL, grade 4 IVK ve ölümle daha fazla ilişkilendirilmiştir. ⁶⁴ Bu bilgiler ışığında HFV'nin rutin olarak kullanımından ziyade konvansiyonel ventilasyonun PIP 28-30 cm H₂O veya ortalama hava yolu basıncının 12cm H₂O veya daha fazla olmasına rağmen yeterli gaz değişimi sağlanamadığında daha iyi bir ventilasyon ve oksijenizasyon sağlayabilecek alternatif bir ventilasyon modu olarak kullanılması önerilmektedir.

2.6 Prematüre Bebeğin Sorunları

Prematürite süt çocukluğu dönemi ölümlerinin %30 kadarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu mortalitenin yanında çocuklardaki morbiditelerin de önemli bir kısmından sorumludur. Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığıyla ters orantılı olarak mortalite ve morbiditede belirgin artış görülmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin major sorunları; RDS, ROP, PDA, BPD, yenidoğanın erken ve geç sepsisi, NEK, IVH ve PVL olarak tanımlanmıştır.

2.6.1 Respiratuvar Distres sendromu

Respiratuvar distres sendromu, eski adıyla hiyalen membran hastalığı akciğer immatüritesi ve buna bağlı akciğerde sürfaktan eksikliği ile karakterize prematüre bebeklerin en önemli ve en sık sorunlarından biridir.

Sürfaktanın akciğerde üretimi yirminci gestasyonel haftadan sonra başlamaktadır.⁶⁵ Alveolar yüzey gerilimi sürfaktan sayesinde azalır ve alveolar genişleme sağlanmış olur. Prematüre doğan bebeklerde sürfaktanın hem miktarı azdır hem de term bebeklere göre protein ve lipid kompozisyonu farklı olduğu için kalitesi ve aktivitesi düşüktür.⁶⁶ Bu durum akciğerde düşük kompliyans ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmayla sonuçlanır. Atelektaziler, pulmoner ödem ve inflamasyon da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Gaz değişiminde azalma ile sonuçlanan bu durum aynı zamanda ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle hipoksemiye de neden olur.

RDS insidansı gestasyonel haftayla ters orantılı olarak artmaktadır.⁶⁷ RDS bulguları doğumdan dakikalar sonra veya ilk birkaç saat içinde başlar ve tedavi edilmezse 48 saat içinde giderek kötüleşir. Takipne, burun kanadı solumu, inleme, siyanoz, interkostal ve subkostal çekilmeler RDS bulguları arasında yer alır. Bu bulguların yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları ve siyanotik konjenital kalp hastalıklarında da görülebildiği unutulmamalıdır. Laboratuvar da kan gazında solunum yetmezliği bulguları saptanabilir. Radyolojik olarak ise akciğer grafisinde düşük akciğer volümü ve klasik difüz retikülogranüler hava bronkogramları görülen buzlu cam görüntüsü tanıyı destekleyicidir.

RDS'yi önlemede veya şiddetini azaltmada antenatal kortikosteroid tedavisi, pozitif basınçlı ventilasyon stratejilerinin erken kullanımı ve sürfaktan tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir.⁶⁸ Özellikle solunum yetmezliği olmayan RDS vakalarında veya RDS riski taşıyan prematüre bebeklerde nCPAP tedavisi, endotrakeal entübasyon, sürfaktan tedavisi ve invaziv mekanik ventilasyondan önce tercih edilmelidir.^{68 69} nCPAP'ın başarısız olduğu durumlarda ($P_h < 7.2$ veya $FiO_2 > 0.4$) sürfaktan tedavisi uygulanması önerilmektedir.⁷⁰ Profilaktik sürfaktan tedavisi kullanımı gereksiz entübasyon ve sürfaktan kullanıma yol açabileceği için yerini, doğum salonunda profilaktik nCPAP uygulaması ile stabilizasyonun sağlanması ve erken kurtarıcı sürfaktan stratejisine bırakmıştır.⁷¹ Profilaktik sürfaktan kullanımı antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelerde veya doğum salonunda stabilizasyon sırasında endotreakeal entübasyona ihtiyaç duyan prematürelerde uygulanabilir.⁷⁰ İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisine

rağmen respiratuvar asidoz (arteriyal pH <7.2 ve PaCO₂ >60-65 mmHg), hipoksemi (PaO₂ <50 mmHg) ve tekrarlayan apne durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekir. RDS tedavisinde normoterminin sağlanması, sıvı yönetiminde fazla sıvıdan kaçınmak, dolaşım stabilitesini korumak ve erken dönemde beslenmenin başlanması da destekleyici tedaviler içerisinde yer almaktadır. İntravenöz mayinin fazla verilmesi PDA, NEK ve BPD riskini arttırdığı için kaçınılmalıdır.⁷² Sıvı balansının negatifte tutulması önerilmektedir ancak rutin diüretik kullanımını destekleyen kanıt yoktur.⁷³

Solunum desteği sağlanırken kullanılan oksijen miktarı sınırlı antioksidan sistemine sahip bu özel grupta önem teşkil etmektedir. Doku oksijenasyonunun sağlanamaması mortalitede artış ile ilişkilendirilirken, hiperoksinin ise reaktif oksijen radikallerinin artışı ve buna bağlı olarak ROP, BPD, İVH, PVL gibi ciddi hastalıklarda artış ile ilişkilendirilmiştir.³³ Bu nedenle oksijen saturasyonu hedefinin %90 ile %94 aralığında olması gerektiği önerilmektedir.³⁵

İnvaziv mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olan tüm bebeklerde normokarbi hedeflenmelidir. Hem hipokarbinin hem de hiperkarbinin BPD, PVL ve İVH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir.⁷⁴ İnvaziv mekanik ventilasyon süresince volüm garantili senkronize ventilasyon modları kullanılması invaziv mekanik ventilasyon süresini, pnömotoraksı, hipokarbiyi, evre 3-4 İVH, BPD sıklığını ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir ve öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir.⁷⁰ Ekstübasyonu tolere edemeyen veya uzun süredir invaziv mekanik ventilasyon desteğinde izlenen vakalarda ciddi kısa ve uzun dönem yan etkileri göz önünde bulundurularak, vaka bazında kortikosteroid tedavisi düşünülebilir.³⁵

2.6.2 Patent Duktus Arteriyozus

Duktus arteriyosuz ana pulmoner arterden kanın akciğerleri atlayarak aort ile sistemik dolaşıma geçmesini sağlayan fetüs için önemli bir vasküler bağlantıdır. Bu bağlantı doğumdan hemen sonra daralır ve kapanır. Bu vasküler yapının kapanmaması PDA olarak adlandırılır ve özellikle respiratuvar distres sendromu olan prematürelde görülmektedir. Duktusun fetal dönemde açık kalması düşük arteriyal oksijen içeriği, prostoglandin ve nitrik oksit gibi vazodilatörler ile sağlanmaktadır. Doğum ile pulmoner vasküler resistansta azalma ve plasentadan ayrılma nedeniyle sistemik vasküler resistansta artış görülür. Sol ventriküler kardiyak debinin de artışıyla duktus akımı soldan sağa döner. Sistemik oksijen seviyelerinin yükselmesi, plasentanın ayrılması sonucu üretimi azalan ve akciğer klirensi artan dolaşımdaki prostaglandin E2 seviyesinin azalması ile vazodilatör etkinin azalması duktusun konstrikte

olmasını sağlar. Bu sistemin prematüriteye bağlı olarak gecikmesi duktusun açık kalması ile sonuçlanır.

Duktus arteriyozus sistemik dolaşımdaki kanı pulmoner dolaşıma yönlendirerek çalma fenomenini oluşturur. Sistemik kan basıncında düşme ve perfüzyon bozukluğu ile bu durumu açıklayacak ekokardiyografik bulgular varlığında hemodinamik anlamlı PDA (HsPDA) tanımlanır. HsPDA'nın tanımında yer alan ekokardiyografik bulgular duktus çapının 1,5-2mm'den büyük olması, artan veya pulsatil akım paterni, diyastol sonu hızın $>20\text{cm/sn}$, inen aortada diyastolde ters akım olması ve orta serebral arter, renal arter, süperior mezenterik arterde akımın görülmemesi ya da akımın ters olması olarak kabul edilir.

PDA sıklığı gestasyonel doğum haftası ve doğum kilosuyla ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir. RDS, surfaktan tedavisi, asfiksi, intravenöz sıvı fazlalığı, sepsis, koryoamniyonit, fototerapi, SGA, konjenital kalp hastalıkları ve antenatal kortikosteroid tedavisinin tamamlanamaması diğer önemli risk faktörleridir. Prematüre bebeklerde yapılan çalışmalarda PDA insidansının %29-80 olduğu saptanmıştır. HsPDA'da indometazin, ibuprofen ya da parasetamol tedavisi kullanılmaktadır⁷⁵. Tedaviye dirençli vakalarda cerrahi ligasyon yapılmaktadır.

2.6.3 Bronkopulmoner Displazi

Prematüre bebeğin kronik akciğer hastalığı olarak bilinen BPD'nin klasik tanımı, 2001 yılında National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) BPD tanımı ve şiddetiyle ilgili konsensusuyla belirlenmiştir⁷⁶. Bu tanımlamaya yeni invaziv olmayan mekanik ventilasyon modları, BPD şiddetinin gruplanması ve değişmesi ve erken dönemde kaybedilen bebeklerin sınıflamaya alınması, pulmoner parankimal hastalığın radyolojik bulgularının tanımlanmasını kapsayan bir revizyon 2016 yılında yayınlanmıştır, ancak hem güncel literatürde hem de çalışma verilerimizi karşılaştırmak amacıyla değerlendirilen eski çalışmalarda 2001 yılına ait tanımlama kullanılması nedeniyle bu çalışmada da 2001 yılı konsensusu baz alınmıştır⁷⁷. Bu tanıma göre BPD, doğumda gebelik yaşı 32 gestasyonel haftanın altında olan prematüreler için postmenstrüel 36. gestasyonel haftada ve gebelik yaşı 32 gestasyonel hafta veya üzeri olan prematüreler için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşmesi durumunda taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır;

Tablo 3. Bronkopulmoner Displazi Tanı Kriterleri

Değerlendirme zamanı	Gebelik yaşı <32 Hafta	Gebelik yaşı ≥32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	• En az 28 gün ≥%21 O₂ gereksinimi • PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmaması	• En az 28 gün ≥%21 O₂ gereksinimi • Postnatal (PN) 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	• PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O₂ gereksiniminin olması	• PN 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	• PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	• PN 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

BPD insidansının azaldığına dair çalışmalar olduğu kadar değişmediğini saptayan çalışmalar da mevcuttur^{78 79}. BPD oranlarının merkezden merkeze fark göstermesine, farklı prematürite risk faktörleri, BPD tanımındaki farklılıklar ve günlük pratikteki farklılıkların (invaziv olmayan ventilasyonun kullanımı, hedef oksijen saturasyonun seviyesi vb.) neden olduğu düşünülmektedir.

BPD patofizyolojisine bakıldığında yıllar içerisinde değişiklik gösterdiği görülmektedir. Sürfaktan ve antenatal kortikosteroid tedavileri öncesinde 1980’li yıllarda “eski” BPD olarak adlandırılan hava yolu hasarı, inflamasyon ve parankimal fibrozis görülürken, özellikle 28 gestasyonel haftanın altında doğan ve surfaktan ile tedavi edilen prematürelde ise “yeni” BPD olarak tanımlanan, septasyonları azalan ve daha büyük ve az sayıda alveolden oluşan alveoller, pulmoner vasküler yapıda disregülasyon, interstisyumda kalınlaşma ve elastik doku formasyonunda artış görülmektedir⁸⁰. Bazı ağır BDP gelişen prematürelde de “eski” BPD patolojisi görülebilmektedir.

BPD etiyolojisi multifaktöriyeldir ve hem antenatal hem de postnatal faktörler etiyolojide yer almaktadır. Prematürite, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve maternal sigara içiciliği önemli antenatal riskler arasındadır. İnvaziv mekanik ventilasyon özellikle volütravma, oksijen toksisitesi, postnatal sepsis, geç surfaktan uygulamasına veya nitrik oksit tedavisine yanıt vermeyen geç surfaktan eksikliği ve anjiogenezde bozulma literatürde kabul edilmiş postnatal risk faktörleri içerisinde yer almaktadır. Genetik faktörlerin ve PDA'nın rolü için ise görüş birliği sağlanamamıştır. Antenatal enfeksiyonlar için yapılan çalışmaların dizaynlarındaki farklılıklar, hastaların doğum ağırlıkları ya da doğum haftaları arasındaki farklılıklar, tedavi yaklaşımlarının farkı ve BPD ile koryoamniyonit tanısındaki farklılıklar çalışmalarda önemli derecede heterojeniteye neden olmaktadır ve görüş ayrılıkları devam etmektedir.

BPD'yi önlemede antenatal kortikosteroid tedavisi, barotravmayı ve volütravmayı azaltmak, yüksek oksijen tedavisinden kaçınmak, postnatal enfeksiyonların engellenmesi, sıvı kısıtlamaları, vitamin A ve kafein tedavisi kullanılmaktadır. Seçilmiş vakalarda postnatal kortikosteroid tedavisinin uygulanması da BPD riskini azaltmaktadır. Diüretik tedavi için ise güçlü kanıt düzeyi olmasa da BPD'yi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur⁸¹. Bazı çalışmalar anne sütünün formüla mamalara göre BPD insidansında azalma sağladığını göstermektedir⁸².

BPD'nin uzun dönem etkileri arasında, akciğer enfeksiyonlarına yatkınlık, pulmoner hipertansiyon ve hem motor hem de bilişsel fonksiyonları etkileyen nörogelişimsel gerilik yer almaktadır.

2.6.4 Yenidoğan Sepsisi

Yenidoğan sepsisi, kültürde patojenik bakterilerin izole edilmesi ve klinik sepsisle uyumlu bulguların görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkan sepsis erken yenidoğan sepsisi olarak adlandırılırken, ilk 72 saatten sonra ortaya çıkan sepsis geç yenidoğan sepsisi olarak tanımlanmıştır. Erken yenidoğan sepsisinde vertikal geçiş görülmektedir ve annesinde koryoamniyonit görülen bebeklerde sepsis riski 1 ile 4 kat artmıştır. Geç yenidoğan sepsisi ise vertikal olarak geçiş yapan mikroorganizmaların önce kolonize olması, sonra enfeksiyona neden olması ile ya da çevresel faktörlerden veya bakım sağlayan kişilerden kaynaklanmaktadır.

Sepsis riski gestasyonel doğum haftası ve doğum kilosuyla ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir⁸³. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kültürde mikroorganizmanın izolasyonu ile desteklenmiş erken yenidoğan sepsisi doğum ağırlığı 501-750 gram bebeklerde

%2,2 görülürken, 1251-1500 gram aralığındaki bebeklerde %0,8 olarak saptanmıştır. Geç yenidoğan sepsisinde doğum ağırlığı 501-750 gram bebeklerde %43, 1251-1500 gram bebeklerde ise %7 oranında kültür destekli sepsis görülmektedir. Ülkemiz verilerinde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4-14,1 aralığında bildirilmiştir⁸⁴. ABD ile ülkemiz verileri arasındaki en büyük fark annelerde rektal ya da vajinal grup B streptokok kolonizasyonunun %2-10,6 oranında saptanmasıdır⁸⁵. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde geç yenidoğan sepsisi insidansı azalırken erken yenidoğan sepsis insidansı sabit kalmıştır⁷⁸. Erken yenidoğan sepsisi risk faktörleri; prematüre doğum, annede Grup B Streptokok kolonizasyonu, 18 saati aşan uzamış erken membran rüptürü ve intrapartum ateş olarak saptanmıştır. Geç yenidoğan sepsisi için ise; fetal distres ve asfiksi, düşük APGAR skoru ve resüsitasyon uygulanma ihtiyacı olması, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan invaziv işlemler (sık kan alınması, kateter ya da sonda takılması vb.), mekanik ventilasyon, uzun süreli parenteral beslenme ve mide asiditesinin azaltılması olarak bildirilmiştir⁸⁶. Uzamış antibiyotik kullanımı; NEK, geç neonatal sepsis ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir⁸⁷.

Yenidoğan sepsisi için patojen bakterin izolasyonu tanının konulmasında altın standart olarak değerlendirilmektedir. Kültür izolasyonu septik vakalarda dahi %10 kadar yanlış negatif sonuçlanabilmektedir⁸⁸. Bu nedenle patojen izolasyonunun yanında tanı için klinik ve laboratuvar bulguların beraber değerlendirildiği Töllner, European Medicines Agency (EMA) skorlamaları gibi bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Tablo 4. EMA sepsis skorlaması

Klinik bulgular	
Vücut ısı: >38,5°C veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem	Non-spesifik: İrritabilite Letarji Hipotonisite

Tablo 4. EMA sepsis skorlaması (Devamı)

Laboratuvar bulguları
Lökosit sayısı: <4000/ mm ³ veya >20.000/mm ³
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2
Trombosit sayısı: <100.000/ mm ³
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L

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

Yenidoğan sepsisi birçok yönüyle spesifik olmayan bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle ayrııcı tanı iyi yapılmalı ve sepsis olmayan bebeklerin gereksiz tedavi alması önlenmelidir. Sepsis düşünülen bebeklerde hızlı bir şekilde uygun kültür örnekleri alınmalı ve olası etkenler ve riskler göz önüne alınarak ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Klinik bulgular ve kültür ile laboratuvar tetkiklerinin sonuçları değerlendirilerek uygun tedavi değişiklikleri planlanmalıdır.

2.6.5 Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, yenidoğanın en sık görülen gastrointestinal acil durumudur. NEK, transmural inflamasyon, enterik mikroorganizmaların invazyonu ve kas dokusunda veya portal venöz sistemde barsak gazı görülmesiyle ilişkilendirilen barsak mukozasının iskemik nekrozu ile kendini gösterir⁸⁹. Terminal ileum ve kolon vakaların çoğunda tutulmaktadır ancak ağır vakalarda tüm gastrointestinal sistem tutulumu görülebilir. En önemli histolojik bulguları mukozal ödem, kanama ve transmural nekrozdur.

Vakaların çok büyük bir kısmı prematüre bebeklerde görülmektedir. İntestinal ve immünolojik immatürite, mikrobiyal disbiyozise neden olan anne sütü dışındaki enteral beslenme, barsak mukoza hasarına neden olan tedaviler, dolaşım instabilitesi ve anemi ile aşırı inflamatuvar yanıt NEK'in multifaktöriyel sürecini oluşturmaktadır⁹⁰. Prematürite, uzun süre antibiyotik kullanımı, anne sütü yerine formula mama ile beslenme ve gastrointestinal sistem aktivitesini azaltan ilaçlar NEK risk faktörleri olarak bilinmektedir.

NEK insidansı tanı koymadaki, özellikle şüpheli NEK (Bell evre 1) tanısındaki tutarsızlıklardan dolayı net olarak bilinmemektedir⁹¹. Gestasyonel yaşı 32 hafta altında olan prematürelde NEK insidansı farklı yenidoğan yoğun bakım merkezlerinde %2-%7,5 aralığında saptanmıştır⁹².

Bell evreleme kriterleri, NEK'in klinik tanısında en sık kullanılan sistemik, radyolojik ve laboratuvar bulgularını birleştiren tanı ve evreleme yöntemidir⁹³. NEK tanısı ve evrelemesi aşağıdaki şekilde tanımlanır;

Tablo 5. NEK Modifiye Bell evreleme kriterleri

EVRE	NEK	SİSTEMİK BULGULAR	BATIN BULGULARI	RADYOLOJİK BULGULAR
1A	Şüpheli	Apne, bradikardi, letarji, vücut ısısı instabilitesi	Gastrik reizüdü, abdominal distansiyon, kusma, gaytada gizli kan	Normal veya intestinal dilatasyon, hafif ileus
1B	Şüpheli	Evre 1A ile benzer	Aşık kanlı gayta	Evre 1A ile benzer
2A	Kesin, hafif hasta	Evre 1A ile benzer	Evre 1A bulgularıyla beraber barsak seslerinin duyulmaması ± abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömatozis intestinalis
2B	Kesin, orta şiddette hasta	Evre 1A bulgularıyla beraber metabolik asidoz ve trombositopeni	Evre 2A bulgularıyla beraber barsak seslerinin olmaması, abdominal hassasiyet ± abdominal selülit, sağ alt kadranda kitle	Evre 2A bulgularıyla beraber asit görülmesi
3A	İleri seviye, ağır hasta, perforasyon yok	Evre 2B bulgularıyla beraber hipotansiyon, bradikardi, ağır apne, solunumsal ve metabolik asidoz, dissemine intravasküler koagulopati ve nötropeni	Evre 2B bulgularıyla beraber peritonit bulguları, belirgin ve abdominal distansiyon	Evre 2A bulgularıyla beraber asit görülmesi
3B	İleri seviye, ağır hasta, perforasyon var	Evre 3A ile benzer	Evre 3A ile benzer	Evre 3A bulgularıyla beraber pnömoperitonyum

NEK yönetiminde destekleyici tedavi, ampirik antibiyotik tedavisi, sık aralıklarla fizik muayene, yakın laboratuvar ve radyolojik izlem ve cerrahi tedaviler yer almaktadır. NEK'in

yıllar içerisinde mortalitesinde düşüş görülse de yenidoğan yoğun bakımdaki ölümlerin %10'undan sorumludur⁹⁴. NEK'in akut komplikasyonlarının yanında uzun dönemde striktürlere, intestinal yetmezliğe (kısa barsak sendromu) ve adhezyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır.

2.6.6 İntraventriküler Hemoraji ve Periventriküler Lökomalazi

İntraventriküler hemoraji ve germinal matriks kanamaları ortak adıyla IVH, preterm bebeklerdeki beyin hasarının en önemli sebebidir. Prematüre bebeklerde hücrel ve vasküler açıdan zengin germinal matrikste yer alan ve direkt olarak venöz sistemle bağlantılı kapiller yataklar kanamanın odak noktasını oluşturmaktadır. Kanamanın patogeneğinde germinal matriksin kırılgan olması, beyin kan akımındaki düzensizlikler yer almaktadır. Gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artan IVH'nın diğer risk faktörleri; neonatal transport, hipoksi, hiperkapni, hipokapninin eşlik ettiği solunum distresi, arteriyal kan basıncındaki ani değişiklikler, mekanik ventilasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon ve sistemik hipotansiyon olarak belirlenmiştir.

Klinik olarak 3 farklı şekilde kendini gösterebilir. En sık tip olan ani değişen tip saatler veya günler içerisinde gelişir ve spesifik olmayan bulgular (hipotoni, letarji, azalmış spontan hareketler) ile karakterizedir. Sessiz tip ise %25-50 aralığında görülür ve rutin tarama olarak yapılan transfontanel ultrasonografik görüntülemelerde saptanır. Katastrofik tipte ise dakikalar ve saatler içerisinde koma, solunum düzensizliği, jeneralize nöbetler, bradikardi, metabolik asidoz ve uygunsuz ADH salınımı tablosuyla karşımıza çıkar. Tanı ve evrelemede öncelikle ultrasonografik görüntüleme tercih edilmektedir.

Tablo 6. USG'ye göre Papile Evrelemesi⁹⁵

Evre 1	Germinal matriks kanaması (Ventrikül içinde kanama yok veya minimal kanama var)
Evre 2	İntraventriküler kanama (Ventrikülün %10-%50'sini dolduran)
Evre 3	Ventrikül genişlemesi yapan IVK (Ventrikülün %50'sinden fazlasını dolduran)
Evre 4	Periventriküler ekodansite

Periventriküler lökomalazi, diffüz periventriküler beyaz cevher hasarı veya fokal nekrotik lezyonlar ile tanımlanır ve preterm bebeklerde bilişsel, davranışsal, motor ve duyuşsal kayıpların en sık sebeplerinden biridir. PVL tanısında da ultrasonografik görüntülemeler kullanılmaktadır. De Vries sınıflaması ile evrelenmektedir⁹⁶.

Tablo 7. De Vries PVL Sınıflaması

Grade 1 ve 2	Kalıcı kistlere dönüşebilen veya kaybolan ekojeniteler
Grade 3	Çoklu beyaz cevher kistleri
Grade 4	Laküner enfark alanları ve çoklu beyaz cevher kistleri

2.6.7 Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi, retina vaskülaritesi tamamlanmamış prematürelerde retinanın vasküler proliferasyonu ile giden ve çocukluk çağında ağır görme bozukluğuna neden olan önemli prematüre sorunlarından biridir. Prematürite en önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir. Düşük doğum ağırlığı, bir haftadan uzun solunum desteği ihtiyacı ve oksijen tedavisi, surfaktan tedavisi, kan transfüzyonları, düşük kalori alımı, hiperglisemi ve insülin tedavisi yüksek ROP insidansı ile ilişkilendirilmiştir⁹⁷. International Classification for Retinopathy of Prematurity (ICROP) hastalığının tanısının ve şiddetinin belirlenmesinde ortak bir dil oluşturmuştur⁹⁸. Bu sınıflamada lokalizasyon belirlemek amacıyla merkezde optik diskin olduğu 3 ayrı zon, hastalığın ciddiyetini belirlemek amacıyla 1’den 5’e kadar evre ve damarlardaki tutulumu gösteren “plus” kullanılır.

Hastalık vasküler proliferasyon dikkate alınarak 5 evrede tanımlanır.

Tablo 8. ICROP ROP Evrelemesi

Evre 1	Vasküler ve avasküler retinayı ayıran düz ve beyaz hat
Evre 2	Vasküler ve vasküler aralıktan vitreousa sarkan kabarık fibröz doku görülmesi
Evre 3	Sırtta ve genellikle vitreous’a uzanan fibrovasküler proliferasyon
Evre 4A	Kısmi retinal ayrılma (makula tutulumu olmadan)
Evre 4B	Kısmi retinal ayrılma (makula tutulumu olan)
Evre 5	Tam retinal dekolman

Tedaviye, hastalığın şiddetinin ve yayılımının göstergesi olan tip 1 ROP gelişimiyle başlanır. Tip 1 ROP ise; herhangi bir evrede ROP ve zon 1’i kapsayan “plus” hastalık, zon 1’de “plus” hastalık olmayan evre 3 ROP, evre 2 veya 3 ROP ve zon 2’de “plus” hastalık olması olarak tanımlanmaktadır. Tedavide kriyoterapi, lazer ile fotokoagülasyon, bevacizumab (Anti-VEGF) ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif kohort dizaynda planlanan bu çalışmada 01.01.2014 – 01.01.2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde doğan 1500 gram ve altında doğum ağırlığına sahip tüm ÇDDA prematüre bebekler değerlendirmeye alınmıştır. Bu bebekler ve annelerine ait hasta dosya kayıtları (Hekim ve hemşire günlük izlem formları, kan gazı ve ventilasyon parametreleri izlem formları dahil) ve elektronik kayıtların tümü incelenmiştir. Çalışmayı yürütmek ve hasta verilerine ulaşmak için “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul” onayı ve hastane başhekimliğinden arşiv kayıtlarını inceleme için gerekli izin alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 1500 gram ve altında doğan ÇDDA bebekler
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde taburculuğa (ya da mortaliteye) kadar izlenen ÇDDA bebekler

Dışlanma kriterleri:

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

Kayıtları incelenen hastaların önceden belirlenen özellikleri Veri Kayıt Formu (Ek1) oluşturularak kaydedildi. Özetle; maternal klinik özellikler (yaş, hastalık, uzamış PEMR varlığı, PEMR süresi, koryoamniyonit varlığı, antenatal steroid, doğum şekli, çoğul gebelik), neonatal klinik özellikler (gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, Apgar skorları, en az PPV gerektiren doğum odası canlandırma gereksinimi, major morbiditeler, hospitalizasyon süresi ve mortalite) ve solunum destek gereksinimleri (oksijen desteği/invaziv-noninvaziv ventilasyon gereksinimi ve süreleri, uygulanan başlangıç ve maksimum ventilasyon parametreleri) kaydedildi.

Hastaların gestasyonel yaşına göre doğum kilosu, boy ve baş çevresi persentilleri kliniğimizde rutin olarak kullanılmakta olan INTERGROWTH-21 doğum vücut eğrileri standartlarına göre değerlendirilmiştir.

Morbidite olarak değerlendirilen RDS, PDA, İVK, erken ve geç neonatal sepsis, NEK, PVL, BPD ve ROP tanı ve izlemi için uluslararası tanımlamalara da uygun olan Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberlerindeki önerilere uyulmuştur.

Doğum sonrası hayatın ilk günü içinde surfaktan tedavisi alan bebekler RDS olarak değerlendirilmiştir. Kayıtlarda RDS tanısı ile invaziv olmayan ventilasyon uygulanan ve surfaktan verilmeden izlenen bebekler, olası RDS dışı nedenler göz önüne alınarak dışlanmıştır.

PDA değerlendirmesi ekokardiyografi bulgularına göre yapılmıştır. HsPDA tanısı için medikal ya da cerrahi kapatma tedavisi uygulanan bebekler kabul edilmiştir.

Erken sepsisli olgular; hayatın ilk üç günü içinde alınan kan kültüründe üreme olan bebekler olarak kabul edilmiştir.

Geç sepsis ise; hayatın ilk üç gününden sonra alınan kültürlerde Koagülaz negatif stafilokok veya diğer patojenlerin izole edilmesi olarak tanımlanmıştır. Koagülaz negatif stafilokok üreyen olguların enfeksiyon olarak kabul edilmesi için; enfeksiyonunun sistemik bulgularının varlığı ya da intravenöz antibiyotik tedavi süresinin 5 ya da daha fazla gün sürmesi kriteri kabul edilmiştir.⁹⁹

İVK için Papile, PVL için De Vries evrelemeleri, NEK için ise Modifiye Bell Skorlama sistemi kullanılmıştır.^{100 95 96} ROP için ICROP sınıflaması kullanılmıştır.⁹⁸

Hastanemizde tüm prematüre doğumlarda plasentanın patolojik incelemesi rutin olarak yapılmaktadır. Koryoamniyonit tanısı klinik ve histolojik olarak iki şekilde kaydedilmiştir. Kliniği olmadan plasenta patolojisinde koryoamniyonit saptanan anneler histolojik koryoamniyonit olarak kaydedilirken klinik koryoamniyonit tanısı konanlar plasenta histolojisinden bağımsız olarak klinik koryoamniyonit olarak kaydedilmiştir. Klinik koryoamniyonit; annede ateş yüksekliği ($>38.0^{\circ}\text{C}$) ile birlikte başka sebeplerle açıklanamayan akut faz yanıtı (CRP >10 mg/L ya da beyaz küre >16.000 μL), fetal veya maternal taşikardi, uterusda hassasiyet ve kötü kokulu akıntı bulgularının varlığı olarak tanımlanmıştır.

Hastaların doğum odası ve yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki solunum destekleri Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberlerine uygun şekilde DEÜ YYBÜ ÇDDA Bebek Solunum Desteği Protokolüne göre standart olarak uygulanmıştır. Buna göre; 32 hafta altında doğan tüm preterm bebeklere doğum odasında T parça canlandırıcı ile 5-6 cmH₂O basınçla proflaktik nCPAP uygulanmaktadır. Buna rağmen FiO₂ gereksinimi %30-40'ı geçen bebeklerde 1-2 cmH₂O basınç artışı ve nIPPV moduna geçiş ile FiO₂ gereksinimi düşürülemez ise LISA ile surfaktan tedavisi uygulanmaktadır. Canlandırma sırasında entübe edilmesi gerekenler ile nIPPV altında solunum yetmezliği geliştiği için entübe edilen bebeklere surfaktan uygulanarak tüm solunumların senkronize şekilde desteklendiği AC-PC modunda volüm garantili ventilasyon uygulanmaktadır. İnvaziv ventilasyonda iken yüksek basınç ve oksijen gereksinimi olan bebeklere volüm garantili yüksek frekanslı osilatuar ventilasyona (VG+HFOV) geçilmektedir. İnvaziv ventilasyondaki bebekler belirli bir protokol dahilinde

ventilatörden ayrılma sürecine alınmakta ve ekstubasyon kriterleri karşılandığında önce nIPPV ardından nCPAP ile noninvaziv ventilasyona alınarak takiben spontan solunuma geçilmektedir.

İnvaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan tüm bebeklerin uygulanan oksijen ve ventilasyon parametreleri saatlik olarak günlük hemşire gözlem formuna kaydedilmektedir. Kan Gazı ve Ventilasyon İzlem Formuna ise alınan tüm kan gazları ve buna göre ventilasyon parametrelerinde yapılan değişimler kaydedilmektedir. Veri Kayıt Formuna kaydedilen “Başlangıç” solunum destek parametreleri olarak; bebeğin yenidoğan yoğun bakıma geldiği ilk saat içinde en uzun süre uygulanan ventilasyon modu, FiO₂, PEEP, Pins, eğer VG+HFO modunda ise FiO₂, MAP, AMP, VThf, değerleri kaydedilmiştir. “Maksimum” solunum destek parametreleri olarak ise; yoğun bakım sürecinin ilk on günü içerisinde ardışık olarak en az 3 saat süreyle uygulanan en yüksek FiO₂, PEEP ve Pins ile HFO modunda ise FiO₂, MAP, AMP, VThf değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm bebekler uzamış PEMR olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılarak yukarıdaki tüm veriler açısından karşılaştırılmıştır. Uzamış membran rüptürü olan (> 18 saat) bebeklerin membran rüptürü ile doğum arasında geçen süreleri ayrıca not edilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS v.24 ve Medcalc programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Chi square ve Fisherin kesin testi kullanılmıştır. Devamlı verilerin normal dağılımı için Levene testi kullanılmış ve normal dağılımlı veriler T testi ile, normal dağılımı olmayan veriler Mann-Whitney-U ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 değeri kabul edilmiştir. Olası eşlik eden değişkenlerin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

01.01.2014 – 01.01.2019 tarihleri arasında DEU Hastanesinde 1500 gr ve altında doğan 209 bebekten, iki bebek sevk edildiği, dört bebek ise major konjenital anomalisi saptandığı için dışlanmış ve toplam 203 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların tümünün maternal ve neonatal klinik özelliklerine ulaşılırken, 158 tanesinin tüm solunum destek parametrelerine hekim ve hemşire günlük izlem formları ve kan gazı/ventilasyon izlem formları üzerinden ulaşılabilmiştir.

4.1 Maternal ve Neonatal Klinik Özellikler

Maternal veriler incelendiğinde; annelerin %24,6'sında uzamış preterm erken membran rüptürü olduğu (>18 saat) (n:50), bu bebeklerdeki PEMR süresinin minimum 18 saat, maksimum 4 hafta (672 saat) olduğu, ortalama PEMR süresinin 5,5 gün (132 saat), median sürenin ise 58,5 saat olduğu saptandı. PEMR süresi 2 gün veya daha kısa olan 19 (%41,3), 2 ila 7 gün arasında olan 18 (%39,1), 7 günden uzun olan ise 9 (%19,6) bebeğin olduğu görüldü. Gebelerin %26,6'sında (n:54) preeklampsi mevcuttu. Annelerin. Gebelerin %69'una antenatal kortikosteroid tedavisinin başlandığı, ancak %54,7'sinde kürün tamamlanabildiği görüldü. Beş adet üçüz, 30 adet ikiz doğum olacak şekilde 35 annede çoğul gebelik olduğu belirlendi.

Tablo 9. Maternal Özellikler

Klinik özellikler	Uzamış PEMR grubu	Uzamış PEMR olmayan grup	P değeri
Vaka sayısı (n, %)	50 (24)	153 (76)	
NSVY doğum (%)	16	17	0,870
Çoğul gebelik (%)	24	29,4	0,460
Antenatal kortikosteroid (Tam Kür,%)	72	49	0,005*
Histolojik koryoamniyonit (%)	30	11,7	0,018*
Klinik koryoamniyonit (%)	18	4	0,009*
Antenatal antibiyotik (%)	76	-	-

Yenidoğanların klinik özellikleri değerlendirildiğinde; ortalama gestasyon yaşı $27,8 \pm 2,5$, ortalama doğum ağırlığı 976 ± 308 gramdır. Ortalama gestasyon yaşı, uzamış PEMR'si olan vakalarda $27,2 \pm 2,3$ hf iken olmayan vakalarda $28,1 \pm 2,6$ hf saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,073$). Ortalama doğum ağırlığı, uzamış PEMR saptanan grupta 984 ± 312 gram iken olmayan grupta 973 ± 308 gramdır ve iki grup arasında benzerdir. Bebeklerin %25,1'i SGA, %70,9'u AGA, %3,9'u LGA olarak değerlendirilmiştir. Uzamış

PEMR olan ve olmayan grup arasında gestasyon haftasına göre doğum ağırlıklarında istatistiksel fark yoktur. Doğum ağırlığına göre hastalar sınıflandırıldığında; 6 (%3) bebeğin 500 gram altında olduğu ve hiçbirinde uzamış PEMR saptanmadığı, 76 (%49,7) uzamış PEMR'si olmayan ve 27 (%54) uzamış PEMR olan toplam 103 (%50,7) bebeğin 501-1000 gram aralığında olduğu, 71 (%46,4) uzamış PEMR'si olmayan ve 23 (%46) uzamış PEMR saptanan toplam 94 (%46,3) bebeğin 1001-1500 gram aralığında olduğu görülmüştür. Uzamış PEMR'si olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur.

Bebeklerin %47'si erkek, %53'ü kızdır ve 169'u (%83,3) sezaryen ile dünyaya gelmiştir. Tüm bebeklerin %48,8'ine pozitif basınçlı ventilasyon veya neonatal resüstasyon programının daha üst basamaklarını gerektiren neonatal canlandırma uygulanırken, Apgar skorları 1. dakika ortanca değeri 6, 5. dakika ortanca değeri 8 olarak saptanmıştır. İki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Neonatal klinik özellikler

Klinik özellik	Uzamış PEMR olan grup	Uzamış PEMR olmayan grup	P değeri
Hasta sayısı	50	153	
Gestasyonel yaş (hafta), ortalama (Standart sapma)	27,2 ± 2,3	28,1 ± 2,6	0,073
Doğum ağırlığı (gram), ortalama (Standart sapma)	984 ± 312	973 ± 308	0,838
Erkek cinsiyet (%)	44	47,1	0,706
Pozitif basınçlı ventilasyon veya daha ileri resüstasyon (%)	44	50,3	0,437
APGAR 1. dakika ortalama, (standart sapma)	5,48 ± 2,396	5,06 ± 2,493	0,287
APGAR 5. Dakika ortalama, (standart sapma)	7,42 ± 1,69	7,10 ± 1,759	0,268

4.2 Solunum Destek Parametreleri

Tüm bebeklerin %60,6'sına surfaktan tedavisi uygulanmıştır. Bu bebeklerin 40 (%32,5) tanesine tek doz, 83 (%67,5) tanesine ise çoklu dozlarda surfaktan uygulanmıştır. Surfactan tedavisi uygulanması ve tek doz ile çoklu doz uygulanması açısından uzamış PEMR'si olan ve olmayan grup benzerdir (p=0.814). Uzamış PEMR olan grupta ortalama 15,7 gün invaziv

mekanik ventilasyon, 19,9 gün invaziv olmayan mekanik ventilasyon, 26,9 gün toplam ventilasyon süresi olduğu görülmüştür. Uzun PEMR olmayan grupta ise ortalama 13,7 gün invaziv mekanik ventilasyon, 17 gün invaziv olmayan mekanik ventilasyon, 23,4 gün toplam ventilasyon süresi saptanmıştır. İnvaziv/noninvaziv mekanik ventilasyon ve toplam ventilasyon süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Oksijen tedavisi uzun PEMR olan grupta ortalama 29,6 gün, olmayan grupta ise ortalama 32,8 gün süreyle uygulanmıştır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bebeklerin hastanede ortalama yatış sürelerine bakıldığında uzun PEMR olan grupta 45,9 gün iken olmayan grupta 42,2 gün olarak saptanmıştır.

Tablo 11. Sürfaktan tedavisi, ventilasyon, oksijen ve hastane yatış süreleri

	Uzun PEMR olan grup	Uzun PEMR olmayan grup	P değeri
Sürfaktan tedavisi(%)	62	60,1	0,814
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı (%)	62	72,5	0,158*
Total ventilasyon mekanik ventilasyon süresi(ortanca)	14	24,5	0,557
Oksijen tedavi süresi (ortanca)	31	42	0,596
Hastanede yatış süresi (ortanca)	44,5	50	0,536
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (ortanca)	9,5	10	0,316
İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon süresi (ortanca)	14	21	0,330

*P değeri chi square yöntemiyle elde edilmiştir. Diğer tüm P değerleri Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 203 vakadan 158'inin yoğun bakım sürecindeki detaylı solunum destek parametrelerine ulaşılmış ve başlangıç (yoğun bakımdaki ilk saat parametreleri) ve maksimum (hayatın ilk 10 günü içindeki ardışık en az 3 saat süreli en yüksek değerler) parametreler olarak kaydedilmiştir.

Başlangıç solunum destek parametreleri:

Uzun PEMR olan hastaların doğum salonunda neonatal resüsitasyon programına ve Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberine uygun şekilde stabilizasyonu sağlandıktan sonra prematüre yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri ilk saatte 9'u (%25,7) nCPAP, 15'i (%42,9) nIPPV, 5'i (%14,3) entübe PC/AC, 3'ü (%8,6) entübe VG+HFO modunda solunum destek ihtiyacı duyarken 3'ü (%8,6) herhangi bir solunum destek ihtiyacı göstermemiştir.

Uzamış PEMR olmayan gruptaki bebeklerin ise 38'i (%30,9) nCPAP, 26'sı (%21,1) nIPPV, 48'i (%39) entübe PC/AC, 10'u (%8,1) entübe VG+HFO modunda solunum destek ihtiyacı duyarken yalnızca biri (%0,8) herhangi bir solunum destek ihtiyacı göstermemiştir. Başlangıç ventilasyon modlarının uzamış PEMR olan ve olmayan gruplara dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,02$). Başlangıçta sağlanan solunum desteği invaziv veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon şeklinde 2 ayrı grupta incelendiğinde; uzamış PEMR olan vakaların 24'ü (%68,6) invaziv olmayan, 8'i (%22,9) invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarken, uzamış PEMR olmayan grupta 64'ü (%52) invaziv olmayan, 58'i (%47,2) invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuş ve uzamış PEMR olmayan vakalara istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı görülmüştür ($p=0,003$).

Yenidoğan yoğun bakımın ilk saatinde invaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan hastaların ortalama PEEP değerleri uzamış PEMR olmayan grupta $6,57 \pm 0,89$ cmH₂O iken, olan grupta $6,37 \pm 0,87$ cmH₂O olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,363$). İnvaziv olmayan mekanik ventilasyonda inspiratuvar basınç (Pins) uygulanan hastaların ortalama Pins değeri uzamış PEMR olmayan grupta $18,92 \pm 2,39$ cmH₂O iken, olan grupta $18,73 \pm 1,53$ cmH₂O olarak saptanmıştır ve iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,785$).

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin başlangıç basınç değerlerine bakıldığında; PC/AC modunda olan hastaların ortalama PEEP ve Pins değerleri sırasıyla uzamış PEMR olmayan grupta $5,76 \pm 0,5$ ve $18,56 \pm 3,14$ cmH₂O, uzamış PEMR olan grupta ise sırasıyla $5,5 \pm 0,5$ ve $16,8 \pm 3,11$ cmH₂O olarak belirlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,277$, $p=0,239$). Başlangıç ventilasyon modu VG+HFO olan entübe hastaların ortalama hava yolu basıncı (MAP) ve amplitüd (AMP) değerleri vaka sayısının azlığı nedeniyle değerlendirilmemiştir.

Hastaların başlangıçta fraksiyone oksijen yüzdesi (FiO₂) uzamış PEMR olmayan grupta ortalama %32 iken uzamış PEMR olan grupta ise %28 olarak kullanılmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,07$). Başlangıçtaki FiO₂ ihtiyacı %21-30 ile %31-100 olarak iki ayrı grupta incelendiğinde ise; uzamış PEMR olmayan grupta %35 (n=43) vakanın, uzamış PEMR olan grupta ise %17,1 (n=6) vakanın %30'un üstünde FiO₂ ihtiyacının olduğu görülmüştür. Uzamış PEMR olmayan grupta %30'un üzerinde FiO₂ ihtiyacı olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazladır ($p=0,044$).

Maksimum Solunum Destek Parametreleri:

Vakaların ilk 10 günlük izlemlerinde hem invaziv hem de invaziv olmayan mekanik ventilasyon modları ve bu modlarda en az 3 saat boyunca ihtiyaç duydukları en yüksek FiO₂, PEEP, Pins, MAP, AMP değerleri uzamış PEMR olan ve olmayan iki grup halinde değerlendirildiğinde;

Maksimum ihtiyaç duyulan invaziv olmayan PEEP ve Pins değerlerinin ortalaması sırasıyla uzamış PEMR olmayan grup için $7,3 \pm 0,9$ ve $20,94 \pm 2,1$ cmH₂O, uzamış PEMR olan grup için ise sırasıyla $6,88 \pm 1$ ve $20,6 \pm 2,34$ cmH₂O olarak ölçülmüştür. İki grubun invaziv olmayan ventilasyon modunda kullandıkları maksimum PEEP ve Pins değerleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,052$, $p=0,528$). İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon PEEP değeri 6 cmH₂O ve altı ile 6 cmH₂O üstü olarak 2 ayrı grupta değerlendirildiğinde ise; uzamış PEMR olan grupta %53,8 (n=14), olmayan grupta ise %75,5 (n=71) olguda maksimum PEEP değerinin 6 cmH₂O üstünde kullanıldığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,031$).

Hastaların invaziv mekanik ventilasyon modunda maksimum PEEP ve Pins ihtiyaçlarının ortalamaları uzamış PEMR olmayan grupta sırasıyla $5,95 \pm 0,61$ ve $20,6 \pm 3,4$ cmH₂O iken uzamış PEMR olan grupta sırasıyla $5,8 \pm 0,67$ ve $21,2 \pm 2,6$ cmH₂O olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,454$, $p=0,61$). İnvaziv mekanik ventilasyon sırasında 10 gün içerisinde HFO modunda izlenen hastaların maksimum MAP ve AMP kullanımları ortalaması uzamış PEMR olmayan grupta sırasıyla $11,79 \pm 1,8$ ve $24,18 \pm 7,95$ iken uzamış PEMR olan grupta sırasıyla $11 \pm 1,54$ ve $22,72 \pm 4,02$ olarak ölçülmüş ve iki grup arasında fark görülmemiştir ($p=0,199$, $p=0,558$). Hastaların 10 günlük takipleri boyunca maksimum FiO₂ ihtiyaçlarının ortalamaları alındığında uzamış PEMR olmayan grupta %54 iken PEMR olan grupta %41 olarak ölçülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark mevcuttur ($p=0,029$). Maksimum FiO₂ ihtiyacı %21-30 ile %31-100 aralığı şeklinde 2 ayrı grupta değerlendirildiğinde; uzamış PEMR olmayan grupta %30'un üzerinde FiO₂ ihtiyacı olan %67,5 (n=83) vaka varken uzamış PEMR olan grupta %48,6 (n=17) vakanın olduğu görülmüş ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,041$).

10 günlük izlemi sırasında entübe olarak HFO modunda izlenen 47 uzamış PEMR olmayan, 11 uzamış PEMR olan vakanın maksimum ihtiyaç duyulan yüksek frekanslı tidal volüm (V_{Thf}) değerleri ortalamaları uzamış PEMR olmayan vakalarda $1,7 \pm 0,26$, olan vakalarda $1,79 \pm 0,35$ olarak hesaplanmış ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,352$).

Tablo 12. Ventilasyon parametrelerinin uzamış PEMR'ye göre katagorize edilerek yapılan analiz sonuçları

Ventilasyon Parametresi	PEMR olan grup	PEMR olmayan grup	P değeri
İlk saat invaziv olmayan PEEP değeri ortalaması (Standart sapma)	6,375±0,87	6,570±0,89	0,363
İlk saat invaziv olmayan Pins değeri ortalaması (Standart sapma)	18,733±1,53	18,923±2,39	0,785
İlk saat invaziv PEEP değeri ortalaması (Standart sapma)	5,5±0,50	5,760±0,50	0,277
İlk saat invaziv Pins değeri ortalaması (Standart sapma)	16,8±3,11	18,563±3,14	0,239
En yüksek invaziv olmayan PEEP değeri ortalaması (Standart sapma)	6,885±1,03	7,303±0,94	0,052
En yüksek invaziv olmayan Pins değeri ortalaması (Standart sapma)	20,6±2,34	20,945±2,10	0,528
En yüksek invaziv PEEP değeri ortalaması (Standart sapma)	5,8±0,67	5,958±0,61	0,454
En yüksek invaziv Pins değeri ortalaması (Standart sapma)	21,2±2,61	20,625±3,40	0,610
İlk saat FiO2 ihtiyacı ortalaması (median)	28,2 (21)	32,11 (30)	0,07*
En az 3 saat kullanılan en yüksek FiO2 ihtiyacı (median)	41,34 (30)	54,76 (60)	0,029*

*normalizasyonları uygun olmadığı için Mann-Whitney U testi ile elde edilen p değerleri verilmiştir.

4.3 Morbidite ve Mortalite Verileri

Hastalarımızın %64'ünde surfaktan gereksinimi olan RDS saptanmıştır. Bu oran uzamış PEMR saptanan ve saptanmayan grupta sırasıyla %64, %64,1 olacak şekilde benzer saptanmıştır. Kaybedilen bebekleri çıkartarak BPD açısından bakılacak olursa, uzamış PEMR'si olan grupta %37,5 (n=15) iken olmayan grupta %33,3 (n=39) BPD saptanmıştır ve iki grup arasında fark yoktur (p= 0.632). Yalnızca orta-ağır BPD değerlendirildiğinde de uzamış PEMR olan grupta %25 (N=10), olmayan grupta ise %18,8 (n=22) olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,401).

Hastalarımızın %24,4'ünde (N=47) en az evre 1 intraventriküler hemoraji saptanmıştır. IVH grade 1, grade 2, grade 3, grade 4 olarak olgular içerisinde sırasıyla %55,3 (n=26), %21,3 (n=10), %4,3 (n=2), %19,1 (n=9) oranında görülmüştür. Uzamış PEMR olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı dağılım farkı yoktur. İleri evre (Evre 3-4) IVH uzamış PEMR grubunda %6 (n=3), uzamış PEMR olmayan grupta %5,2 (n=8) ile benzer saptanmıştır(p=0,834).

Olguların %15,8'inde (n=32) en az evre 1 NEK saptanmıştır. NEK evre 1, evre 2, evre 3 dağılımı sırasıyla %68,8 (n=22), %12,5 (n=4), %18,8 (n=6) olmuştur. Uzamış PEMR olan (%10) ve olmayan (%17,6) gruplar NEK gelişmesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,198). Uzamış PEMR olan grupta NEK saptanan 5 hasta olması nedeniyle evrelere göre ileri istatistik yapılmamıştır.

Klinik olarak anlamlı PDA vakalarımızın %31,9'unu (n=60) oluşturmaktadır. Bu vakalardan 9'una (%15) cerrahi ligasyon uygulanmıştır. Uzamış PEMR olan (n=15, %33,3) ve olmayan (n=45, %31,5) gruplar karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı PDA saptanması açısından fark görülmemiştir (p=0,815).

Hastalarımızın %9,3'ünde (n=19) pnömotoraks gelişmiştir. Uzamış PEMR grubunda pnömotoraks görülen yalnızca bir olgu bulunmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,04).

ROP değerlendirmesi yapılan vakalarımızın %23,5'inde (n=38) en az evre 1 ROP saptanmıştır. Uzamış PEMR olan ve olmayan gruplarda sırasıyla bu oran %30 (n=12), %19,7 (n=24) olarak belirlenmiştir. Uzamış PEMR grubuyla uzamış PEMR olmayan grup arasında fark yoktur (p>0,05). Tedavi edilen ROP vakalarına bakıldığında ise sadece 5 (toplam vakalar içinde %3) vakanın tedavi ihtiyacı duyduğu ve bu vakaların hepsinin uzamış PEMR saptanmayan grupta olduğu görülmüştür.

Transfontanel ultrasonografi ile PVL saptanan 16 (%8,3) olgu bulunmaktadır. Bu olguların dağılımı uzamış PEMR olan (%13) ve olmayan (%6,8) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,18).

Erken sepsis olarak değerlendirilen olgular %6,9 (n=14)'tür. Uzamış PEMR olan grupta %12 (n=6), olmayan grupta %6 (n=8) erken sepsis saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,101).

Geç sepsis Uzamış PEMR olan grupta %46,8 (n=23), olmayan grupta ise %32,5 (n=50) olarak saptanmıştır. İki grup arasında fark yoktur (p=0,073).

Major morbiditeler orta-ağır BPD, evre 2 ve üzeri NEK, evre 3 ve üzeri ROP, evre 3 ve üzeri İVH, kistik PVL, mikroorganizmanın izole edildiği erken ve geç yenidoğan sepsisi olarak tanımlandığında ve kaybedilen bebeklerin de dahil olduğu 203 olguda 72 (%47,1) uzamış PEMR saptanmayan, 28 (%56) uzamış PEMR saptanan olgu ile toplamda 100 (%49,3) vakada

en az bir major morbidite saptanmıştır. Kaybedilen bebekler çıkartıldığında 155 olguda sepsis dahil major morbiditeler 58 (%50) uzamış PEMR olmayan grupta, 25 (%64,1) uzamış PEMR olan grupta toplamda 83 (%53,5) yaşayan bebekte en az bir major morbidite görülmüştür.

Sepsis dışlanarak tanımlanan major morbiditeler için ise kaybedilen bebekler dahil olacak şekilde değerlendirildiğinde 203 olgu içerisinde 41 (%26,8) uzamış PEMR olmayan olgu, 14 (%28) uzamış PEMR olan olgu ile toplamda 55 (%27,1) vakada en az bir major morbidite saptanmıştır. Kaybedilen bebekler çıkartılarak sepsisin dışlandığı major morbiditeler 155 olgu içerisinde (%25,9) uzamış PEMR olmayan olgu, 12 (%30,8) uzamış PEMR olan olgu ile toplamda 42 (%27,1) yaşayan bebekte en az bir major morbidite gözlenmiştir. PEMR olan olgular ile PEMR olmayan olguların sepsis dahil veya sepsis hariç en az bir morbiditesi hem kaybedilen olgularla hem de kaybedilen olgular dışlanarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin 11'i uzamış PEMR'li olmak üzere 48'i (%23,6) kaybedilmiştir. Uzamış PEMR'li (%22,9) grupta uzamış PEMR'si olmayan (%24,2) grup arasında mortalite yönünden anlamlı fark yoktur ($p=0.752$). Kaybedilen bebeklerin 5'inde (%10,4) mortalite ilk 12 saatte meydana gelmiştir. Mortalite nedeni olarak RDS %60,4 ($n=29$), sepsis ve çoklu organ disfonksiyonu %27,1 ($n=13$), İntraventriküler hemoraji %10,4 ($n=5$), kalp yetmezliği %2,1 ($n=1$) olarak belirlenmiştir.

Tablo13. Hastaların morbidite ve mortalite verileri

Klinik özellik	PEMR olan grup	PEMR olmayan grup	P değeri
Vaka sayısı	50	153	
RDS (%)	64	64,1	0,995
Pnömotoraks (%)	2	11,8	0,04*
HsPDA (%)	33,3	31,5	0,815
NEK (%)	10	17,6	0,198

Tablo13. Hastaların morbidite ve mortalite verileri (Devamı)

Klinik özellik	PEMR olan grup	PEMR olmayan grup	P değeri
İVK (%)	18	24,8	0,386
IVK evre1 (%)	8	14,3	
IVK evre 2 (%)	4	5,2	
IVK evre 3 (%)	2	0,6	
IVK evre 4 (%)	4	4,5	
PVL (%)	12	6,5	0,213
Erken yenidoğan sepsisi (%)	12	6	0,101
Geç yenidoğan sepsisi (%)	46,8	32,5	0,073
BPD (%)	20	14,4	0,344
ROP (%)	30	19,7	0,098
Tedavi uygulanan ROP (%)	0	3,2	0,336
Sepsis dışında herhangi bir major morbidite (Kaybedilen vakalar hariç) (n=155) (%)	56	47,1	0,272
Kaybedilen vakalar hariç majör morbiditeler (sepsis dahil, n=155, %)	64,1	50	0,127
Mortalite	22	24,2	0,752

Uzamış PEMR vakaları histolojik ve/veya klinik koryoamniyotit açısından kategorize edildiğinde koryoamniyotitli grubun prematürenin majör morbiditelerinden sadece PVL ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Erken yenidoğan sepsisi ve geç neonatal sepsis açısından gruplar arasında anlamlı saptanmamıştır (Tablo 14).

Erken ve geç yenidoğan sepsisinin uzamış PEMR ile olan ilişkisinde uzamış PEMR'ye eşlik edebilecek değişkenlerin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analize göre uzamış PEMR hem erken hem de geç yenidoğan sepsisinde anlamlı fark yaratmamıştır. Geç neonatal sepsis için ise diğer değişkenlerden bağımsız olarak sadece doğum ağırlığı etkili olarak belirlenmiştir (Tablo 15).

Çalışmamızın en önemli solunum parametreleri olan ilk saatteki invaziv mekanik ventilasyon ve %30'un üstünde FiO2 ihtiyacının uzamış PEMR, GH, DA, antenatal kortikosteroid, çoğul gebelik ve cinsiyetin ortak riskleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde uzamış PEMR ve gestasyonel yaş tek başlarına etkili saptanmışlardır. RDS için ise gestasyonel yaş tek başına etkiliyken uzamış PEMR'nin anlamlı etki yaratmadığı görüldü. En yüksek ihtiyaç duyulan ventilatör parametrelerinden %30 üzerinde FiO2 ihtiyacı

ve 6 cmH₂O üzerinde invaziv olmayan PEEP basıncı için uzamış PEMR ve gestasyonel yaş tek başlarına etkili bulunmuştur. BPD için sadece doğum ağırlığı tek başına anlamlı farka neden olmuştur. Uzamış PEMR'nin bu analiz ile mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (Tablo 16).

Tablo14. Uzamış PEMR saptanan bebeklerin histolojik ve/veya klinik koryoamniyonit tanısına göre kategorize edilmiş morbidite ve mortalite verileri

Klinik Özellikler	Koryoamniyonit olan grup	Koryoamniyonit olmayan grup	P değeri
Vaka sayısı	23	27	
RDS (%)	73,9	55,6	0,178
HsPDA (%)	38,1	29,2	0,526
NEK (%)	13	7,4	0,508
NEK evre 1 (%)	4,3	0	
NEK evre 2 (%)	4,3	0	
NEK evre 3 (%)	4,3	7,4	
İVK (%)	21,5	14,8	0,506
IVK evre1 (%)	4,3	11,1	
IVK evre 2 (%)	8,6	0	
IVK evre 3 (%)	4,3	0	
IVK evre 4 (%)	4,3	3,7	
PVL (%)	21,7	3,7	0,05*
Erken yenidoğan sepsisi (%)	69,6	37	0,22
Geç yenidoğan sepsisi (%)	84,2	65,2	0,163
BPD (%)	30,4	11,1	0,089
ROP (%)	38,9	31,8	0,641
Sepsis dışında herhangi bir major morbidite (Kaybedilen vakalar hariç) (n=39) (%)	70,6	59,1	0,458
Mortalite	26,1	18,5	0,520

Tablo15. Erken ve geç sepsis için uzamış PEMR ile birlikte görülebilen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

Bağımlı değişkenler	Erken sepsis	Geç sepsis
Vaka sayısı	14/203	71/198
PEMR	OR 2,419 (0,681-8,588) P=0,172	OR 1,95 (0,921-4,135) P=0,081
Gestasyonel hafta	OR 0,877 (0,580-1,326) P=0,534	OR 1,032 (0,844-1,263) P=0,756
Doğum ağırlığı	OR 1 (0,997-1,003) P=0,976	OR 0,998 (0,996-0,999) P=0,009*
Antenatal kortikosteroid	OR 0,1,178 (0,308-4,509) P= 0,881	OR 0,642 (0,309-1,333) P=0,642
Çoklu Doğum	OR 5,982 (0,851-49,394) P=0,097	OR 0,815 (0,395-1,681) P=0,579
Erkek cinsiyet	OR 2,980 (0,851-10,432) P=0,88	OR 0,626 (0,331-1,181) P=0,148

Tablo16. RDS, BPD ve solunum destek ihtiyacı verilerinin uzamış PEMR ile eşlik edebilecek bilinen risk faktörleriyle lojistik regresyon analizi

Sonuçlar	İlk saatte invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	İlk saatte %30'un üzerinde FiO2 ihtiyacı	RDS	Maksimum FiO2 ihtiyacının %30'un üzerinde olması	Maksimum invaziv olmayan PEEP basıncının 6 cmH2O'nun üzerinde olması	BPD	Mortalite
Vaka sayısı		49/158	73/203	100/158	85/120	32/203	48/203
Uzamış PEMR	OR 0,104 (0,030-0,360) P=0,000*	OR 0,232 (0,080-0,672) P=0,007*	OR 1,327 (0,608-2,897) P=0,447	OR 0,161 (0,056-0,464) P=0,001*	OR 0,147 (0,044-0,489) P=0,002*	OR 0,639 (0,251-1,626) P=0,348	OR 1,266 (0,499-3,213) P=0,620
Gestasyonel yaş	OR 0,506 (0,370-0,692) P=0,000*	OR 0,682 (0,531-0,876) P=0,03*	OR 0,739 (0,601-0,908) P=0,04*	OR 0,549 (0,418-0,722) P=0,000*	OR 0,620 (0,45-0,842) P=0,002*	OR 0,941 (0,722-1,226) P=0,651	OR 0,802 (0,622-1,034) P=0,089
Doğum ağırlığı	OR 0,999 (0,997-1,001) P=0,609	OR 1,001(0,999-1,003) P=0,350	OR 1 (0,998-1,001) P=0,678	OR 1,000 (0,998-1,002) P=0,796	OR 1,002 (1,000-1,004) P=0,123	OR 0,997 (0,995-1) P=0,024*	OR 0,997 (0,995-0,999) P=0,004*
Antenatal Kortikosteroid	OR 1,815 (0,706-4,665) P=0,216	OR 0,547(0,231-1,291) P=0,168	OR 1,069 (0,514-2,224) P=0,859	OR 0,488 (0,195-1,224) P=0,126	OR 1,507 (0,522-4,348) P=0,448	OR 1,271 (0,508-3,182) P=0,608	OR 1,720 (0,730-4,055) P=0,215
Çoğul gebelik	OR 1,171 (0,450-3,046) P=0,747	OR 0,874(0,384-1,986) P=0,747	OR 0,912 (0,434-1,916)	OR 0,810 (0,312-2,105) P=0,665	OR 2,723 (0,964-7,693) P=0,059	OR 1,411 (0,536-3,719) P=0,486	OR 1,093 (0,444-2,688) P=0,847
Erkek Cinsiyet	OR 1,227 (0,521-2,891) P=0,640	OR 1,533(0,729-3,221) P=0,260	OR 2,319 (1,214-4,431) P=0,011*	OR 3,291 (1,406-7,705) P=0,006*	OR 0,964 (0,393-2,367) P=0,964	OR 1,212 (0,538-2,729) P=0,642	OR 1,890 (0,882-4,052) P=0,102

5. TARTIŞMA

Preterm erken membran rüptürü, patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış, fetal ve neonatal etkileri konusunda net bilgilere ulaşılamamış, zamanından önce gerçekleşen doğumlarda sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Prematüre bebeklerin yönetiminde tüm maternal ve fetal özellikleri dikkate alarak yaklaşımlar belirlenmesi neonatal sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. PEMR'nin ÇDDA bebeklerde prematürite sorunlarını nasıl değiştireceğini, PEMR olmayan bebeklere göre ne gibi avantaj ya da dezavantajlara sahip olabileceğini öngörmek bu bebeklerin yönetiminde önemli faydalar sağlayacaktır.

Prematürite sorunları arasında solunum sistemi problemleri oldukça önemli morbidite ve mortalite potansiyeline sahiptir. PEMR'nin prematüritenin solunum sistemi sorunlarını nasıl etkilediği konusunda bugüne dek yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir görüşe göre; PEMR akciğer enflamasyonunu proinflatuvar sitokinler yoluyla tip 2 alveolar hücreleri etkileyerek artırır ve bu sayede akciğer maturasyonunu hızlandırır, surfaktan protein ve lipidlerinin üretimini artırır ve akciğer kompliyansını artırarak RDS gelişimini önler. Diğer bir görüşe göre ise; PEMR'nin, RDS'den koruyuculuğu yoktur, enflamasyonun uzun dönem etkileri ile kompleks alveolar/vasküler yapıyı bozarak daha basit vasküler yapı ve az sayıda ama daha büyük alveol oluşumu, büyüme faktörlerinin (VEGF, Anjiopietin-1 vb.), mezenkimal yapı proteinlerinin (elastin), akciğerdeki sinyal yolları ve düzenleyicilerin disregülasyonu ile BPD riskini artırır¹⁰¹. Patofizyolojisi ve sonuçları netleşmeyen bu durum klinikte karşımıza bu bebeklerin solunum destek gereksinimlerinin öngörülmesinde ve uygulanacak ventilasyon stratejilerinin belirlenmesinde yetersizliğe neden olmaktadır. PEMR olan prematüre bebeklerin ihtiyaç duyacakları solunum desteklerinin optimal olarak düzenlenmesi, uygun ventilasyon stratejileri ile yönetilmeleri sadece solunum sistemi üzerine değil, tüm major morbiditeler ve mortalite üzerinde de etkili olacaktır^{34 54 60}.

Bu çalışma ile beş yıllık sürede Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde doğmuş toplam 203 ÇDDA bebek retrospektif olarak yazılı ve elektronik belgeleri üzerinden değerlendirilmiş ve olguların yaklaşık dörtte birinde uzamış PEMR (>18 saat) olduğu görülmüştür. Uzamış olmayan PEMR varlığı ve süresi ile ilgili kayıtların güvenli olmama olasılığı ve uzamış PEMR varlığının sonuçları daha anlamlı değiştirme potansiyeli göz önüne alınarak ÇDDA olgularına ait veriler uzamış PEMR olan ve olmayan olgular üzerinden karşılaştırılmıştır. Primer amaç uzamış PEMR varlığının solunum destek parametreleri üzerine etkilerini değerlendirmek olsa da ÇDDA bebeklerdeki tüm önemli morbiditeler ve mortalite üzerine etkileri de karşılaştırılmıştır.

İki grup arasında mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli belirleyiciler olarak gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, doğum şekli ve çoğul gebelik açısından fark olmaması karşılaştırma yapılabilmesi için oldukça önemlidir. Ancak uzamış PEMR varlığının doğal sonucu olarak ve önceki çalışmalara benzer şekilde bu grupta histolojik ve klinik koryoamniyonit daha fazladır ve bu gebelere olasılıkla daha erken hastaneye başvurdıkları ve daha yakın izlendikleri için istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla antenatal steroid tedavisi uygulanmıştır¹⁰¹. Yine bu gebelere güncel rehberlerin önerileri doğrultusunda yüksek oranda antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Diğer gebelerin antibiyotik kullanım bilgileri çok güvenilir olarak elde edilemediği için karşılaştırma yapılamamış olsa da daha az olması beklenmektedir. Solunum destek gereksinimi ve diğer morbiditeler üzerine koryoamniyonit varlığının genellikle olumsuz, antenatal steroid ve antibiyotik kullanımının ise olumlu etki etmesi beklenmektedir¹⁰². Bu nedenle uzamış PEMR'nin diğer faktörlerden bağımsız şekilde etkilerini değerlendirmek üzere farklı istatistiksel testler de yapılmıştır.

Doğum odasından başlayarak 1. ve 5. dk Apgar skorları ve en az PPV gerektiren canlandırma uygulaması ile surfaktan tedavi gereksinimi, yoğun bakım süresince uygulanan oksijen tedavi süresi, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve süreleri ile hospitalizasyon süresi her iki grupta benzer bulunmuştur.

Khanal ve arkadaşlarının¹⁰³ araştırmalarının tersine doğum salonunda stabilizasyonu sağlandıktan sonra yoğun bakım ünitesine kabul edildiklerinde uzamış PEMR grubunda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının anlamlı derecede daha az olduğu saptanmıştır. Bu durum yıllar içerisinde PEMR'nin antenatal yönetiminde olan değişiklikler, özellikle antenatal kortikosteroid ve antibiyotik tedavilerinin kılavuzlara uygun şekilde ile açıklanabilir. PEMR'nin ayrıca inflamasyonun etkisi ile akciğer maturasyonunu arttırarak da invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı düşünülebilir. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını PEMR ile beraber etkileyebilecek antenatal kortikosteroid, çoğul gebelik, erkek cinsiyet, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı gibi etkenler lojistik regresyon ile değerlendirildiğinde, PEMR tek başına invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesindeki ilk saatte ve hayatın ilk 10 günlük izleminde en az 3 saat süreyle ihtiyaç duyulan %30 üzeri FiO2 gereksinimi üzerine de uzamış PEMR varlığı anlamlı şekilde koruyucu etkiye sahiptir. Yine invaziv olmayan ventilasyon sırasında 6 cmH2O üzeri maksimum PEEP kullanılan vaka sayısı uzamış PEEP grubunda anlamlı şekilde daha düşüktür. Uzamış PEMR varlığı RDS üzerine olumlu ya da olumsuz bir etki göstermemiştir. Surfaktan kullanımı açısından da iki grup arasında bir fark yoktur. Uzamış PEMR varlığının diğer faktörlerden

bağımsız şekilde daha az invaziv mekanik ventilasyon ve daha düşük solunum destek gereksinimi üzerine olan bu etkilerinin patofizyolojik mekanizmalarını açıklamak için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Mekanik ventilasyon parametrelerine ve BPD ile mortalite üzerine tek başına etkili diğer parametreler ise Hanke ve arkadaşlarının¹⁰¹ çalışmasıyla uyumlu olacak şekilde gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın ikincil hedefi uzamış PEMR'nin prematüre bebeğin mortalite ve morbiditelerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir. Mortalite iki grup arasında benzer bulunmuştur. Yine ülkemizden yapılan Satar ve arkadaşlarının¹⁰⁴ çalışmasında da benzer bir sonuç bulunmuştur. Mortalite nedenleri de literatürdeki güncel çalışmalarla uyumludur. Logistik regresyon analizinden de görüleceği ve beklenildiği gibi mortalitenin asıl belirleyicisi doğum ağırlığı olmuştur.

Pnömotoraks hariç tüm önemli morbiditeler iki grup arasında benzer bulunmuştur. Hanke ve arkadaşlarının¹⁰¹ çalışmasının aksine bizim çalışmamızda pnömotoraks PEMR olan grupta daha az görülmüştür. Bu sonuç aslında uzamış PEMR grubunda daha az invaziv mekanik ventilasyon ve daha düşük PEEP basınçları kullanımı ile uyumludur.

Solunumsal açıdan önemli sorunlardan biri olan RDS için ayırıcı tanının geniş olması, klinik ve radyolojik bulguların spesifitesinin düşük olması nedeniyle surfaktan gereksinimi olan vakalar RDS olarak kabul edilmiştir. Kachikis ve arkadaşlarının¹⁰⁵ yaptığı çalışmayla uyumlu olacak şekilde bu çalışmada da RDS için PEMR ve PEMR olmayan grupta anlamlı fark saptanmamıştır. Kachikis ve arkadaşları¹⁰⁵ çalışmasında pnömoni, neonatal sepsis ve tedavi gerektiren PDA için PEMR grubunda anlamlı fark yakalasa da çoklu değişken analizlerinde bu anlamlı farkın kaybolduğunu ve hem BPD gelişimi ve ağırlığı hem de RDS riski için PEMR'nin fark yaratmadığını söylemektedir ve bu bulgular çalışmamız ile benzer nitelik taşımaktadır. Sims ve arkadaşları¹⁰⁶ ile Jahromi ve arkadaşlarının¹⁰⁷ yaptığı çalışmada ise PEMR'nin RDS sıklığında belirgin azalma sağladığı saptanmıştır, ancak çalışmaya dahil edilen bebeklerin hem doğum ağırlığı hem de ortalama gestasyonel haftası bu çalışmadan çok daha yüksektir, bu nedenle bu konuda çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. BPD açısından ise uzamış PEMR olan ve olmayan grup değerlendirildiğinde, orta-ağır BPD PEMR grubunda bir miktar daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak hem BPD gelişimi hem de ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular da Kachikis ve arkadaşlarının¹⁰⁵ ve Zanardo ve arkadaşlarının¹⁰⁸ çalışmalarını desteklemektedir. Hanke ve arkadaşları ise tüm eşlik eden risk faktörlerinden bağımsız olarak BPD riskinde artışa neden olduğunu göstermiştir.

Literatürdeki karışt görüşlerin en büyük sebebinin PEMR vakalarının antenatal yönetimindeki farklar ve çalışmalara dahil edilen vakaların sayısında veya özelliklerinde kısıtlılıklar olması olduğu düşünülmüştür.

Hastalarımızın diğer önemli morbiditelerine bakıldığında ise PEMR'nin intraventriküler kanama gelişimi veya ağırlığı üzerine etkili olmadığı Chevallier ve arkadaşlarının¹⁰⁹ çalışmalarına benzer şekilde görülmüştür. NEK açısından yapılan değerlendirmede ise PEMR grubunun NEK gelişimi açısından riskli olmadığı saptanmıştır. PEMR grubunda NEK olan hasta sayısının çok az olması (n=5) nedeniyle ileri istatistiksel inceleme yapılmamıştır. Uzamış PEMR grubunda ROP açısından fark saptanmamıştır ve tedavi ihtiyacı olan ROP vakalarına bakıldığında PEMR grubunda hiç vaka olmadığı görülmektedir. Pinto ve arkadaşlarının¹¹⁰ bulgularının tersine PEMR olan grupta erken sepsiste anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun erken neonatal sepsis tanısı ve kriterlerindeki bölgesel uygulama, vaginal kolonizasyon ve antenatal bakımdaki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Geç sepsis de uzamış PEMR grubunda daha fazla bebekte görülse de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kuppala ve arkadaşlarının⁸⁷ yaptığı çalışmada ampirik başlanan antibiyotik tedavisi ve tedavi süresinin geç yenidoğan sepsisi, NEK riskinde ve mortalitede artışla sonuçlandığı saptanmıştır. Bu durum PEMR vakalarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da artmış geç yenidoğan sepsisi sıklığını açıklayabilir. Ayrıca PEMR'nin immün sisteme olan etkileri de etkili olabilir. Kunzmann ve arkadaşları¹¹¹ tarafından yapılan çalışmada antenatal inflamasyonun immün yanıt üzerine negatif etkisi olduğu ve immün tolerans gelişmesine yol açtığı görülmüştür. İmmün toleransın da uzun dönemde enfeksiyona yatkınlığa neden olabileceği gösterilmiştir. Imterat ve arkadaşları¹¹² prematüre doğan çocuklarda PEMR saptanan grupta taburculuk sonrası uzun dönemde solunum sistemi ilişkili hastane yatışlarının daha fazla olduğunu saptamıştır. Bu çalışmalar PEMR ile geç sepsis arasındaki ilişkiyi inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunun göstergesidir.

Romero-Guzman ve arkadaşlarının¹¹⁴ yaptığı çalışmada da olduğu gibi uzamış PEMR koryoamniyonite göre kategorize edildiğinde, koryoamniyonitin PVL ile ilişkilendirildiği saptanmıştır.

Major morbiditeler Hanke ve arkadaşlarının¹⁰¹ çalışmasındaki verilerle uyumlu oranlarda saptanmıştır. PEMR grubunda en az bir major morbidite açısından hem sepsisin olduğu hem de sepsisin dışlandığı değerlendirmede herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular Pinto ve arkadaşları¹¹⁰ ile Hanke ve arkadaşlarının¹⁰¹ çalışmasıyla örtüşmektedir.

Dehaene ve arkadaşları¹¹³ ise yaptıkları çalışmada PEMR'si olan bebeklerin, spontan erken doğum eylemi nedeniyle prematüre doğan bebeklere göre daha az major morbiditeye yakalandıklarını saptamış ancak net açıklamalar yapabilmek için daha geniş çaplı çalışmaya ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; güncel kılavuzlara göre yönetilmiş uzamış PEMR varlığının bağımsız bir faktör olarak ÇDDA bebeklerde özellikle ilk saatlerde invaziv mekanik ventilasyon gereksinimini ve yüksek FiO2 ihtiyacını azalttığı, ilk on gün için en yüksek FiO2 oranında ve invaziv olmayan yüksek PEEP ihtiyacında azalma sağladığı, ancak surfaktan ihtiyacı olan RDS ve BPD sıklığı üzerine etkisi olmadığı ve diğer major morbiditelerde artışa yol açmadığı gösterilmiştir. Bu etkilerin doğruluğu ve patofizyolojik mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için daha fazla vaka ile prospektif çalışmalara gerek vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) 01.01.2014 – 31.12.2018 tarihleri arasında DEU hastanesinde 1500gr ve altında doğan 203 bebek çalışmamıza dahil edilmiştir.
- 2) Annelerin %24,6'sında uzamış erken membran rüptürü olduğu (>18 saat) (n:50), ortalama uzamış PEMR süresinin 5,5 gün (132 saat), median sürenin ise 58,5 saat olduğu saptandı.
- 3) Bebeklerin %48,8 'ine neonatal canlandırma uygulanmıştır.
- 4) APGAR skorları 1. dakika ortanca değeri 6, 5. dakika ortanca değeri 8 olarak saptanmıştır.
- 5) Bebeklerin ortalama gestasyon yaşı $27.8 \pm 2,5$, ortalama doğum ağırlığı 976 ± 308 gramdır.
- 6) Ortalama gestasyon yaşı, uzamış PEMR'si olan vakalarda $27,2 \pm 2,3$ hf iken olmayan vakalarda $28,1 \pm 2,6$ hf saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,073$)
- 7) Uzamış PEMR saptanan grubun ortalama doğum ağırlığı 984 ± 312 gram iken uzamış PEMR'si olmayan grubun ortalama doğum ağırlığı 973 ± 308 gramdır ve aralarında anlamlı istatistiksel fark yoktur.
- 8) Uzamış PEMR saptanan vakalarda ortalama 26,9 gün toplam ventilasyon süresi olduğu görüldü. Uzamış PEMR olmayan grupta ise ortalama 23,4 gün toplam ventilasyon süresi olduğu saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,392$).
- 9) PEMR saptanan grupta ortalama 29,6 gün, uzamış PEMR saptanmayan grupta ise ortalama 32,8 gün oksijen tedavisi uygulanmıştır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,533$).
- 10)Başlangıçta uzamış PEMR olan vakaların 24 (%68,6)'ü invaziv olmayan, 8 (%22,9)'i ise invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarken, uzamış PEMR olmayan grupta 64 (%52)'ü invaziv olmayan, 58 (%47,2)'i invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymakta ve uzamış PEMR olmayan vakaların daha fazla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,003$).
- 11)Başlangıçta, invaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan hastaların ortalama PEEP değerleri uzamış PEMR olmayan grupta $6,57 \pm 0,89$ iken, uzamış PEMR olan grupta $6,37 \pm 0,87$ olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,363$).
- 12)İnvaziv olmayan mekanik ventilasyonda inspiratuvar basınç uygulanan hastaların uzamış PEMR olmayan grupta ortalama Pins değeri $18,92 \pm 2,39$, uzamış PEMR olan grupta ise $18,73 \pm 1,53$ olarak saptanmıştır ve iki grup arasında fark yoktur ($p=0,785$).
- 13)İlk mekanik ventilasyonu PC/AC modunda olan hastaların ortalama PEEP ve Pins değerleri sırasıyla uzamış PEMR olmayan grupta $5,76 \pm 0,5$, $18,56 \pm 3,14$ uzamış PEMR olan grupta ise sırasıyla $5,5 \pm 0,5$, $16,8 \pm 3,11$ olarak belirlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,277$, $p=0,239$).
- 14)Başlangıçta, uzamış PEMR olmayan grupta %35 (n=43) vakanın, uzamış PEMR olan grupta ise %17,1 (n=6) vakanın %30 'un üstünde FiO2 ihtiyacının olduğu görülmektedir. Bu da istatistiksel olarak uzamış PEMR olmayan grubun %30'un üzerinde FiO2 ihtiyacının daha çok olduğunu göstermektedir ($p=0,044$).

- 15) Maksimum ihtiyaç duyulan invaziv olmayan PEEP ve Pins değerlerinin ortalaması sırasıyla uzamış PEMR olmayan grup için $7,3 \pm 0,9$, $20,94 \pm 2,1$ uzamış PEMR olan grup için ise sırasıyla $6,88 \pm 1$, $20,6 \pm 2,34$ olarak ölçülmüştür ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,052$, $p=0,528$).
- 16) Maksimum İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon PEEP değeri 6 ve altı PEEP ile 6'nın üzerinde PEEP kullanım ihtiyacı açısından 2 ayrı grupta değerlendirilirse eğer, uzamış PEMR olan grupta %53,8 ($n=14$), uzamış PEMR olmayan grupta ise %75,5 ($n=71$) olguda maksimum invaziv olmayan PEEP değerinin 6'nın üstünde olacak şekilde solunum desteği ihtiyacı olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,031$).
- 17) Hastaların invaziv mekanik ventilasyon modunda maksimum PEEP ve Pins ihtiyaçlarının ortalamaları uzamış PEMR olmayan grupta sırasıyla $5,95 \pm 0,61$, $20,6 \pm 3,4$ iken uzamış PEMR olan grupta sırasıyla $5,8 \pm 0,67$, $21,2 \pm 2,6$ olarak saptanmış ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,454$, $p=0,61$).
- 18) İnvaziv mekanik ventilasyon sırasında 10 gün içerisinde HFO modunda izlenen hastaların maksimum MAP ve AMP kullanımları ortalaması uzamış PEMR olmayan grupta sırasıyla $11,79 \pm 1,8$, $24,18 \pm 7,95$ iken uzamış PEMR olan grupta sırasıyla $11 \pm 1,54$, $22,72 \pm 4,02$ olarak ölçülmüştür ve iki grup arasında fark görülmemiştir ($p=0,199$, $p=0,558$).
- 19) Maksimum FiO₂ ihtiyaçlarının ortalamaları alındığında uzamış PEMR olmayan grup %54,7 iken uzamış PEMR olan grupta ise %41,3 olarak ölçülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark mevcuttur ($p=0,017$).
- 20) Maksimum FiO₂ ihtiyacı %21-30 ile %31-100 aralığı şeklinde 2 ayrı grupta değerlendirilirse eğer uzamış PEMR olmayan grupta %30'un üzerinde FiO₂ ihtiyacı olan %67,5 ($n=83$) vaka varken uzamış PEMR olan grupta ise %48,6 ($n=17$) vakanın böyle bir ihtiyacı olduğu görülmüş ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,041$).
- 21) Maksimum ihtiyaç duyulan yüksek frekanslı tidal volüm (V_{Thf}) değerleri ortalamaları uzamış PEMR olmayan vakalarda $1,7 \pm 0,26$, uzamış PEMR olan vakalarda $1,79 \pm 0,35$ olarak hesaplanmış ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,352$).
- 22) Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin 11'i uzamış PEMR'li olmak üzere 48 (%23,6)'i kaybedilmiştir. PEMR'li (%22,9) grupla uzamış PEMR'si olmayan (%24,2) grup arasında mortalite yönünden anlamlı fark yoktu ($p=0,752$).
- 23) Hastalarımızın %64'ünde surfaktan gereksinimi olan RDS saptanmıştır. Bu oran uzamış PEMR saptanan ve saptanmayan grupta sırasıyla %64, %64,1 olacak şekilde benzer saptanmıştır.
- 24) BPD uzamış PEMR'si olan grupta %37,5 ($n=15$) iken uzamış PEMR olmayan grupta %33,3 ($n=39$) BPD saptanmıştır ve iki grup arasında fark yoktur ($p=0,632$).
- 25) BPD orta-ağır bir grupta, hafif veya BPD olmaması bir grupta olacak şekilde değerlendirildiğinde de uzamış PEMR olan grupta orta-ağır BPD saptanan %25 ($N=10$), uzamış PEMR olmayan grupta ise %18,8 ($n=22$) olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,401$).

- 26) Hastalarımızın %24,4 (N=47)'ünde en az evre 1 intraventriküler hemoraji saptanmıştır. IVH grade 1, grade 2, grade 3, grade 4 IVH saptanan olgular içerisinde sırasıyla %55,3 (n=26), %21,3 (n=10), %4,3 (n=2), %19,1 (n=9)'dir. Uzamış PEMR olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı dağılım farkı yoktur.
- 27) En az evre 1 NEK saptananlar ise olgularımızın %15,8 (n=32)'ini oluşturmaktadır. NEK evre 1, evre 2, evre 3 NEK saptanan olgular içerisinde sırasıyla %68,8 (n=22), %12,5 (n=4), %18,8 (n=6)'dır.
- 28) Uzamış PEMR olan (%10) ve uzamış PEMR olmayan (%17,6) gruplar NEK olup olmama açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,198).
- 29) Klinik olarak anlamlı PDA vakalarımızın %31,9 (n=60)'unu oluşturmaktadır. Bu vakalardan 9 (%15)'una cerrahi ligasyon uygulanmıştır. Uzamış PEMR olan (n=15, %33,3) ve uzamış PEMR olmayan (n=45, %31,5) gruplar karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı PDA saptanması açısından fark görülmemiştir (p=0,815).
- 30) ROP değerlendirmesi yapılan vakalarımızın %23,5 (n=38)'ünde en az evre 1 ROP saptanmıştır. Uzamış PEMR olan ve olmayan gruplarda farklılık saptanmamıştır.
- 31) ROP tedavisi alan 5 hasta bulunmaktadır ve tüm hastalar uzamış PEMR olmayan grupta yer almaktadır.
- 32) PVL saptanan 16 (%8,3) olgu bulunmaktadır. Bu olguların dağılımı uzamış PEMR olan (%13) ve uzamış PEMR olmayan (%6,8) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,18).
- 33) Erken sepsis olarak değerlendirilen olgular %6,9 (n=14)'tür. Uzamış PEMR olan grupta %12 (n=6), olmayan grupta %6 (n=8) erken sepsis saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,101).
- 34) Geç sepsis Uzamış PEMR olan grupta %46,8 (n=23), olmayan grupta ise %32,5 (n=50) olarak saptanmıştır. İki grup arasında fark yoktur (p=0,073).
- 35) Majör morbiditeler sepsis dahil olacak şekilde, kaybedilen bebeklerin de dahil olduğu 203 olguda 72 (%47,1) uzamış PEMR saptanmayan, 28 (%56) uzamış PEMR saptanan olgu ile toplamda 100 (%49,3) vakada en az bir majör morbidite saptanmıştır. Kaybedilen bebekler çıkartıldığında 155 olguda sepsis dahil majör morbiditeler 58 (%50) uzamış PEMR olmayan grupta, 25 (%64,1) uzamış PEMR olan grupta toplamda 83 (%53,5) yaşanan bebekte en az bir majör morbidite görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur.
- 36) Sepsis dışlanarak tanımlanan majör morbiditeler için ise kaybedilen bebekler dahil olacak şekilde değerlendirildiğinde 203 olgu içerisinde 41 (%26,8) uzamış PEMR olmayan olgu, 14 (%28) uzamış PEMR olan olgu ile toplamda 55 (%27,1) vakada en az bir majör morbidite saptanmıştır. Kaybedilen bebekler çıkartılarak sepsisin dışlandığı majör morbiditeler 155 olgu içerisinde 30 (%25,9) uzamış PEMR olmayan olgu, 12 (%30,8) uzamış PEMR olan olgu ile toplamda 42 (%27,1) yaşayan bebekte en az bir majör morbidite gözlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur.
- 37) Uzamış PEMR vakaları histolojik ve/veya klinik koryoamniyotit açısından kategorize edildiğinde koryoamniyotitli grubun prematürenin majör morbiditelerinden sadece PVL ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

- 38)Uzamış PEMR hem erken hem de geç yenidoğan sepsisinde anlamlı fark yaratmamıştır. Geç neonatal sepsis için ise diğer değişkenlerden bağımsız olarak sadece doğum ağırlığı etkili olarak belirlenmiştir.
- 39)ilk saatteki invaziv mekanik ventilasyon ve %30'un üstünde FiO2 ihtiyacının uzamış PEMR, GH, DA, antenatal kortikosteroid, çoğul gebelik ve cinsiyetin ortak riskleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde uzamış PEMR ve gestasyonel yaş tek başlarına etkili saptanmışlardır.
- 40)Lojistik regresyon analizinde RDS için ise gestasyonel yaş tek başına etkiliyken uzamış PEMR'nin anlamlı etki yaratmadığı görüldü.
- 41)Lojistik regresyon analizinde en yüksek ihtiyaç duyulan ventilatör parametrelerinden %30 üzerinde FiO2 ihtiyacı ve 6 cmH2O üzerinde invaziv olmayan PEEP basıncı için uzamış PEMR ve gestasyonel yaş tek başlarına etkili bulunmuştur.
- 42)Lojistik regresyon analizinde BPD için sadece doğum ağırlığı tek başına anlamlı farka neden olmuştur.

7.KAYNAKÇA

1. Blackmon LR, Batton DG, Bell EF, et al. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004. doi:10.1542/peds.2004-1915
2. Organization. WH. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.*; 2012. doi:http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503433_eng.pdf
3. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final data for 2015. *Natl Vital Stat Reports*. 2017.
4. Teitler JO, Reichman NE, Nepomnyaschy L, Martinson M. A cross-national comparison of racial and ethnic disparities in low birth weight in the United States and England. *Pediatrics*. 2007. doi:10.1542/peds.2006-3526
5. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002. doi:10.1016/S0140-6736(02)11476-0
6. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972.
7. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3
8. Haviv HR, Said J, Mol BW. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):37-42. doi:10.1016/j.siny.2018.10.001
9. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2019;3(11):769-780. doi:10.1016/S2352-4642(19)30292-5
10. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DAPM, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):49.e1-49.e7. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.035
11. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005. doi:10.1016/j.ogc.2005.03.003
12. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*. 1998. doi:10.1056/NEJM199803053381006
13. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta*. 2016. doi:10.1016/j.placenta.2016.03.015
14. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 1999. doi:10.1016/S0002-9378(99)70111-0

15. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010. doi:10.1097/AOG.0b013e3181da8d38
16. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol.* 1993. doi:10.1093/ije/22.3.495
17. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology.* 1998. doi:10.1097/00001648-199805000-00011
18. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990. doi:10.1016/S0002-9378(11)90686-3
19. Williams MA, Mittendorf R, Stubblefield PG, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR. Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol.* 1992. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116385
20. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000. doi:10.1067/mob.2000.106765
21. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: The risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol.* 1983. doi:10.1016/0002-9378(83)90819-0
22. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: Impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.097
23. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2017. doi:10.1016/j.jpeds.2016.11.074
24. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol.* 2009. doi:10.1016/j.ajog.2009.07.045
25. Roos C, Schuit E, Scheepers H, et al. Predictive Factors for Delivery within 7 Days after Successful 48-Hour Treatment of Threatened Preterm Labor. *Am J Perinatol Reports.* 2015. doi:10.1055/s-0035-1552930
26. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015. doi:10.1097/00019048-200206000-00012
27. Core La BQ, Mastrobattista JM, Bishop K, Newton ER. Gram-stain diagnosis of bacterial vaginosis after rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2000. doi:10.1055/s-2000-13442
28. ACOG. Prelabor Rupture of Membranes - Practice Bulletin. *Obstet Gynecol.* 2018. doi:10.1097/AOG.0000000000002455
29. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for

- preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. doi:10.1002/14651858.CD008053.pub3
30. Shimokaze T, Akaba K, Banzai M, Kihara K, Saito E, Kanasugi H. Premature rupture of membranes and neonatal respiratory morbidity at 32-41 weeks' gestation: A retrospective single-center cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015. doi:10.1111/jog.12689
 31. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986. doi:10.1016/0002-9378(86)90257-7
 32. Stenson BJ. Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProm Trials. *Neonatology*. 2016. doi:10.1159/000444913
 33. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2013. doi:10.1159/000356561
 34. Kapadia VS, Lal C V., Kakkilaya V, Heyne R, Savani RC, Wyckoff MH. Impact of the Neonatal Resuscitation Program–Recommended Low Oxygen Strategy on Outcomes of Infants Born Preterm. *J Pediatr*. 2017. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.074
 35. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019. doi:10.1159/000499361
 36. Yoder BA, Manley B, Collins C, et al. Consensus approach to nasal high-flow therapy in neonates. *J Perinatol*. 2017. doi:10.1038/jp.2017.24
 37. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, et al. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med*. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1603694
 38. Collins CL, Barfield C, Horne RSC, Davis PG. A comparison of nasal trauma in preterm infants extubated to either heated humidified high-flow nasal cannulae or nasal continuous positive airway pressure. *Eur J Pediatr*. 2014. doi:10.1007/s00431-013-2139-8
 39. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999. doi:10.1542/peds.103.2.e24
 40. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AAE. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics*. 2004. doi:10.1542/peds.2003-0572-L
 41. Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: Review of literature and evidence-based guidelines. *J Perinatol*. 2010. doi:10.1038/jp.2009.165
 42. Paoli A, Davis P, Lemyre B. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2007;92(1):70-75. doi:10.1111/j.1651-2227.2003.tb00472.x

43. Cummings JJ, Polin RA. Noninvasive respiratory support. *Pediatrics*. 2016. doi:10.1542/peds.2015-3758
44. De Waal CG, Van Leuteren RW, De Jongh FH, Van Kaam AH, Hutten GJ. Patient-ventilator asynchrony in preterm infants on nasal intermittent positive pressure ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019. doi:10.1136/archdischild-2018-315102
45. Bourque SL, Roberts RS, Wright CJ, et al. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure to Prevent Primary Noninvasive Ventilation Failure in Extremely Low Birthweight Infants. *J Pediatr*. 2020;216:218-221.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.064
46. Zhu XW, Zhao JN, Tang SF, Yan J, Shi Y. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: A preliminary report. *Pediatr Pulmonol*. 2017. doi:10.1002/ppul.23755
47. Klotz D, Schneider H, Schumann S, Mayer B, Fuchs H. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: A randomised controlled crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018. doi:10.1136/archdischild-2017-313190
48. Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatr*. 1996. doi:10.1016/S0022-3476(96)70354-2
49. Firme SRE, McEvoy CT, Alconcel C, Tanner J, Durand M. Episodes of hypoxemia during synchronized intermittent mandatory ventilation in ventilator-dependent very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol*. 2005. doi:10.1002/ppul.20239
50. Cleary JP, Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP. Improved oxygenation during synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates with respiratory distress syndrome: A randomized, crossover study. *J Pediatr*. 1995. doi:10.1016/S0022-3476(95)70460-4
51. Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A, Murthy V, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.CD000456.pub5
52. Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2008. doi:10.1038/jp.2008.49
53. Osorio W, Claire N, D'Ugard C, Athavale K, Bancalari E. Effects of pressure support during an acute reduction of synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *J Perinatol*. 2005. doi:10.1038/sj.jp.7211303
54. Guthrie SO, Lynn C, LaFleur BJ, Donn SM, Walsh WF. A crossover analysis of mandatory minute ventilation compared to synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Perinatol*. 2005. doi:10.1038/sj.jp.7211371
55. Reyes ZC, Claire N, Tauscher MK, D'Ugard C, Vanbuskirk S, Bancalari E. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics*. 2006. doi:10.1542/peds.2005-2923

56. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: Stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol*. 2004. doi:10.1002/ppul.20063
57. Klingenberg C, Wheeler KI, Owen LS, Kaarensen PI, Davis PG. An international survey of volume-targeted neonatal ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011. doi:10.1136/adc.2009.181081
58. Herrera CM, Gerhardt T, Claure N, et al. Effects of volume-guaranteed synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants recovering from respiratory failure. *Pediatrics*. 2002. doi:10.1542/peds.110.3.529
59. McCallion N, Lau R, Morley CJ, Dargaville PA. Neonatal volume guarantee ventilation: Effects of spontaneous breathing, triggered and untriggered inflations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008. doi:10.1136/adc.2007.126284
60. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi:10.1002/14651858.CD003666.pub4
61. Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson JJ. High-frequency oscillatory ventilation: Effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. doi:10.1164/ajrccm.162.5.9912145
62. Cools F, Askie LM, Offringa M, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2010. doi:10.1016/S0140-6736(10)60278-4
63. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. doi:10.1002/14651858.CD000104.pub4
64. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics*. 1996.
65. Frank L, Ilene Sosenko RS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr*. 1987. doi:10.1016/S0022-3476(87)80279-2
66. Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: Indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1976. doi:10.1016/0002-9378(76)90782-1
67. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010. doi:10.1542/peds.2009-2959
68. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*. 2013. doi:10.1159/000349928
69. Carlo WA, Polin RA, Papile LA, et al. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014. doi:10.1542/peds.2013-3442

70. H. O, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman G. RESPIRATUVAR DISTRES SENDROMU ve SURFAKTAN. *TürkNeonatolojiDerneğiRehberleri 2018Güncellemeleri*. 2018:1-24.
71. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. doi:10.1002/14651858.cd001456.pub2
72. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. doi:10.1002/14651858.CD000503.pub3
73. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. doi:10.1002/14651858.cd001454.pub3
74. Ambalavanan N, Carlo WA, Wragge LA, et al. PaCO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015. doi:10.1136/archdischild-2014-306802
75. Köksal Canan Aygün Doç Nurdan Uraş N. *PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERİOSUS'A YAKLAŞIM REHBERİ 2016 TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ*.
76. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. ; 2001. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
77. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. In: *Journal of Pediatrics*. ; 2018. doi:10.1016/j.jpeds.2018.01.043
78. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015. doi:10.1001/jama.2015.10244
79. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics*. 2010. doi:10.1542/peds.2009-3456
80. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2000. doi:10.1542/peds.106.6.1452
81. Greenberg RG, Gayam S, Savage D, et al. Furosemide Exposure and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *J Pediatr*. 2019. doi:10.1016/j.jpeds.2018.11.043
82. Patel AL, Johnson TJ, Robin B, et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017. doi:10.1136/archdischild-2016-310898
83. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK. Early-onset neonatal sepsis: Rate and organism pattern between 2003 and 2008. *J Perinatol*. 2011. doi:10.1038/jp.2011.40
84. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J*

Paediatr Child Health. 2010. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01718.x

85. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege Tıp Derg*. 2007. doi:10.19161/etd.39580
86. SATAR Ayşe Engin ARISOY Doç İstemi Han ÇELİK Yenidogan M. *YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2018 GÜNCELLEMESİ TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ*; 2018.
87. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011. doi:10.1016/j.jpeds.2011.05.033
88. Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates. *J Clin Microbiol*. 1989. doi:10.1128/jcm.27.5.1068-1071.1989
89. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011. doi:10.1056/NEJMra1005408
90. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr*. 2017. doi:10.1186/s12887-017-0847-3
91. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000Research*. 2015.
92. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018. doi:10.1136/archdischild-2017-313880
93. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978. doi:10.1097/00000658-197801000-00001
94. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: A prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015
95. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978. doi:10.1016/S0022-3476(78)80282-0
96. Vries LSD, Dubowitz V, Lary S, et al. PREDICTIVE VALUE OF CRANIAL ULTRASOUND IN THE NEWBORN BABY: A REAPPRAISAL. *Lancet*. 1985. doi:10.1016/S0140-6736(85)90237-5
97. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000. doi:10.1159/000027482
98. Quinn GE. The international classification of retinopathy of prematurity revisited: An international committee for the classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005. doi:10.1001/archopht.123.7.991
99. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among

- infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012. doi:10.1542/peds.2011-3028
100. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*. 2003. doi:10.1016/S1084-2756(03)00123-4
 101. Hanke K, Hartz A, Manz M, et al. Preterm prelabor rupture of membranes and outcome of very-low-birth-weight infants in the German Neonatal Network. *PLoS One*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0122564
 102. Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, Stritzke A, Joseph KS. Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis. *BMC Pediatr*. 2017. doi:10.1186/s12887-017-0878-9
 103. Khanal S, Zhang W, Shrestha NR, Dahal GR. A comparative study of outcome of preterm neonate with and without history of preterm premature rupture of membrane. *Nepal Med Coll J*. 2009.
 104. Satar M, Turhan E, Yapicioglu H, Narli N, Ozgunen FT, Çetiner S. Cord blood cytokine levels in neonates born to mothers with prolonged premature rupture of membranes and its relationship with morbidity and mortality. *Eur Cytokine Netw*. 2008. doi:10.1684/ecn.2008.0118
 105. Kachikis A, Walker CL, McAdams RM, Gyamfi-Bannerman C, Adams Waldorf KM. Phenotypic overlap in neonatal respiratory morbidity following preterm premature rupture of membranes versus spontaneous preterm labor. *J Matern Neonatal Med*. 2019. doi:10.1080/14767058.2019.1651280
 106. Sims EJ, Vermillion ST, Soper DE. Preterm premature rupture of the membranes is associated with a reduction in neonatal respiratory distress syndrome. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 2002. doi:10.1067/mob.2002.126203
 107. Jahromi BN, Ardekany MS, Poorarian S. Relationship between duration of preterm premature rupture of membranes and pulmonary maturation. *Int J Gynecol Obstet*. 2000. doi:10.1016/s0020-7292(99)00194-0
 108. Zanardo V, Vedovato S, Cosmi E, et al. Preterm premature rupture of membranes, chorioamnion inflammatory scores and neonatal respiratory outcome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2010. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02358.x
 109. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 2017. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.002
 110. Pinto S, Malheiro MF, Vaz A, Rodrigues T, Montenegro N, Guimarães H. Neonatal outcome in preterm deliveries before 34-week gestation—the influence of the mechanism of labor onset. *J Matern Neonatal Med*. 2019. doi:10.1080/14767058.2018.1481038
 111. Kunzmann S, Collins JJP, Kuypers E, Kramer BW. Thrown off balance: The effect of antenatal inflammation on the developing lung and immune system. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.008
 112. Imterat M, Wainstock T, Sheiner E, Landau D, Yaretski AS, Walfisch A. Preterm

- prelabor rupture of membranes prior to early preterm delivery elevates the risk of later respiratory-related hospitalizations in the offspring. *Pediatr Pulmonol.* 2020. doi:10.1002/ppul.24649
113. Dehaene I, Scheire E, Steen J, et al. Obstetrical characteristics and neonatal outcome according to aetiology of preterm birth: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* July 2020. doi:10.1007/s00404-020-05673-5
114. Romero-Guzmán GJ, López-Muñoz F. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. *Rev Neurol.* 2017. doi:10.33588/rn.6502.2017002



8.EKLER

EK1: Veri Kayıt Formu

Adı Soyadı:	Protokol numarası:	Gestasyonel hafta:			
Doğum Tarihi:	İkiz eşi ise ikiz eşinin protokol numarası:	Doğum şekli:			
Antenatal Özellik:	Tokolitik:	Antibiyotik Kullanımı:			
PEMR, varsa süresi:	Korioamnionit:	Preeklampsi:			
Antenatal steroid:	GDM:	Diğer:			
Doğum ağırlığı:	APGAR:				
Doğum salonu yönetimi:	Süfaktan uygulaması	Var:	Yok:		
	Nazal CPAP ihtiyacı	Var:	Yok:		
	Entübasyon	Var:	Yok:		
	Hipoglisemi	Var:	Yok:		
	Resüsitasyon ihtiyacı	Var:	Yok:		
Doğum sonrası izlemi:	Mekanik ventilasyon (MV)	Var:	Yok:		
	İnvaziv MV	Var:	Yok:	Süresi:	
	İnvaziv MV modu	Mod:	Yok:		
	Non-invaziv MV	Var:	Yok:	Süresi:	
	Non-İnvaziv MV modu	Mod:	Yok:		
	Başlangıç MV Modu	Mod:	Yok:		
	Başlangıç PEEP	Var: ...cmH20	Yok:		
	Başlangıç PIP	Var: ...cmH20	Yok:		
	Stabilizasyon sonrası MV Modu	Mod:	Yok:		
	Stabilizasyon sonrası PEEP	Var: ...cmH20	Yok:		
	Stabilizasyon sonrası PIP	Var: ...cmH20	Yok:		
	İnvaziv Maksimum PEEP	Var: ...cmH20	Yok:		
	İnvaziv Maksimum PIP	Var: ...cmH20	Yok:		
	Non-invaziv Maksimum PEEP	Var: ...cmH20	Yok:		
	Non-invaziv Maksimum PIP	Var: ...cmH20	Yok:		
	Tidal Volüm	Var: ...ml/kg	Yok:		
	Başlangıç Fio2	Var: ...%	Yok:		
	Stabilizasyon sonrası Fio2	Var: ...%	Yok:		
	Maksimum Fio2	Var: ...%	Yok:		
	HFO	Var:	Yok:		
	MAP	Var: ...cmH20	Yok:		
	VThf	Var: ...ml/kg	Yok:		
	Amp	Var:	Yok:		
	Frekans	Var:	Yok:		
	Kafein kullanımı	Var:	Yok:		
	Apne	Var:	Yok:		
	Hava kaçağı sendromu	Var:	Yok:		
	Surfaktan ihtiyacı	Sayısı:	Yok:		
Ek sorunlar:					
ROP	Yok:	Evre1:	Evre2:	Evre3:	Evre4:
BPD		Yok:	Hafif:	Orta:	Ağır:
HİE		Yok:	Hafif:	Orta:	Ağır:
PVL		Yok:	Diffüz:	Kistik:	
Toplam mekanik ventilatörde kalma süresi:					
Oksijen desteği ihtiyacı (gün):					
Toplam yatış süresi:					

EK2: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr.Nuray DUMAN

Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5068-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematür Erken Membran Ruptürü (PEMR) Nedeniyle Erken Doğan Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) Bebeklerde Solunum Destek Gerekisini Diğer ÇDDA Bebeklerden Farklı Olabilir Mi?
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNİVAN/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Nuray DUMAN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/28-30	Tarih:18.11.2019
	Prof.Dr.Nuray DUMAN'ın sorumlusu olduğu "Prematür Erken Membran Ruptürü (PEMR) Nedeniyle Erken Doğan Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) Bebeklerde Solunum Destek Gerekisini Diğer ÇDDA Bebeklerden Farklı Olabilir Mi?" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Av.Esra FİRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu