ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENMİŞ OLAN ≥24 HAFTA VE <32 HAFTA ARASI DOĞAN PREMATÜRELERDE MORTALİTE VE MORBİDİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şengül CAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömer ERDEVE

ANKARA
2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Şengül Can	**Sınav tarihi:** 22 /07/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Ömer Erdeve	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenmiş Olan ≥24 Hafta ve <32 Hafta Arası Doğan Prematürelerde Mortalite ve Morbiditenin Değerlendirilmesi
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☑ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Saadet Arsan
Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ahmet Yağmur Baş
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Yenidoğan Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ömer Erdeve
Yenidoğan Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yoluma ışık tutan, hastalara yaklaşımı, çalışma ahlakı ve iş disiplini adına çok şey öğrendiğim, çocuk hekimi olmanın bir meslekten çok daha fazlası olduğunu farketmemi sağlayan en başta sevgili anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Saadet Arsan'a ve tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim ve tez süresi boyunca bana destek veren, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Ömer Erdeve'ye,

Tez süresince yardımlarını esirgemeyen, deneyimlerinden, bilgisinden ve titiz çalışmasından çok şey öğrendiğim büyük bir sabır ve anlayışla bana destek veren Doç. Dr. Emel Okulu'ya,

Tez çalışmamın istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Nazmiye Kurşun'a ve arkadaşım Furkan Bardak'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca yıllarımı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, bize her zaman destek olan uzmanlara, özverili hemşirelerimize, sekreterlerimiz ve güleryüz ve selamı esirgemeyen yardımcı personellerimize, tüm yardımları ve destekleri için,

Anlayışı, desteği, sabrı, enerjisi ve sevgisiyle bu süreçte hep yanımda olan sevgili Ramazan Duman'a,

Tüm yardımları ve destekleri için canım kuzenlerim Özlem ve Özge Doğan'a,

Bugünlere gelmemde hakları ödenmeyecek kadar çok olan, üzerimde büyük emekleri olan, her zaman bana destek olan, beni ben yapan, kızları olmaktan hep gurur duyduğum ve her konuda örnek aldığım sevgili annem Nurgül Can'a ve babam Salih Can'a, biricik kardeşim Emre Can'a sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Şengül CAN

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY ..... **ii**

ÖNSÖZ ..... **iii**

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xi**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **xii**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (RDS) **2**

2.1.1. Etyoloji **2**

2.1.2. Patogenez **3**

2.1.3. Klinik Bulgular ve Tanı **3**

2.1.4. Respiratuvar Distres Sendromunun Önlenmesi **4**

2.1.4.1. Prenatal Bakım **4**

2.1.4.2. Antenatal Steroid Uygulanması **4**

2.1.5. Respiratuvar Distres Sendromunda Tedavi **5**

2.1.6. Doğum Salonu Müdahaleleri **6**

2.1.6.1. Göbek Kordonu Klemplenmesi **6**

2.1.6.2. Doğum Salonu Canlandırması **6**

2.1.6.3. Hipoterminin Önlenmesi **7**

2.1.7. Surfaktan Tedavisi **7**

2.1.7.1. Surfaktan Preperatları **7**

2.1.7.2. Surfaktan dozu ve uygulanması **8**

2.1.7.3. Surfaktan Uygulama Zamanlaması ve Yöntemi **9**

2.1.8. RDS'de Oksijen Desteği **11**

2.1.9. RDS'de Solunum Desteği **12**

2.1.10. RDS'de Diğer Medikal ve Destekleyici Tedaviler **13**

2.1.10.1. Antibiyotik tedavisi **13**

2.1.10.2. Sıvı, Isı, Beslenme Yönetimi **14**

2.1.10.3. RDS'de Kan Basıncı ve Perfüzyon Yönetimi **14**

2.1.10.4. RDS'de Ağrı Yönetimi ve Sedasyon **15**

2.2. PATENT DUKTUS ARTERİOZUS **15**

2.2.1. Duktus Arteriozus 15
2.2.2. PDA Tanımı ve Prematürelerdeki Sıklığı 18
2.2.3. PDA İçin Risk Faktörleri 18
2.2.4. Prematürede PDA nın Önemi ve Dolaşıma Etkileri 20
2.2.4.1. PDA ve Soldan Sağa Şant Fizyolojisi 20
2.2.4.2. PDA'nın Sistemik ve Pulmoner Dolaşıma Etkisi 20
2.2.4.3. PDA'da Klinik Belirti, Bulgular ve Terminolojisi 21
2.2.5. PDA Tanı Yöntemleri 23
2.2.6. Prematürelerde PDA Taraması 24
2.2.7. PDA Tedavisi 25
2.2.7.1. Konservatif Tedavi 26
2.2.7.2. Farmakolojik Tedavi 26
2.2.7.2.1. İndometazin 27
2.2.7.2.2. İbuprofen 28
2.2.7.3. Farmakolojik Tedavinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları 29
2.2.7.4. Diğer Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar 29
2.2.8. PDA'da Cerrahi Ligasyon 30
2.3. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ 30
2.4. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ 33
2.5. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT 36
2.6. İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA 39
2.7. SEPSİS 41
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 47
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ 47
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri: 47
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri: 47
3.2. YÖNTEM 47
3.2.1. Olgu Verilerinin Kaydı 47
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 48
3.4. ETİK ONAY 49
3.5. MALİ DESTEK 49
4. BULGULAR 50
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER 50

4.2. MORTALİTE VE MORBİDİTE DEĞERLENDİRMESİ 53
4.2.1. Respiratuvar distres sendromu 53
4.2.2. Patent ductus arteriosus (PDA) 57
4.2.3. Nekrotizan enterokolit (NEK) 62
4.2.4. İntraventriküler kanama (İVK) 64
4.2.5. Bronkopulmoner displazi (BPD) 66
4.2.6. Prematüre retinopatisi (ROP) 70
4.2.7. Nozokomiyal sepsis 73
4.2.8. Taburculuk ve Rehospitalizasyon 76
4.2.9. Mortalite 76
5. TARTIŞMA 83
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 92
7. ÖZET 95
8. SUMMARY 97
9. KAYNAKLAR 99

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAP : American Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Kadın Doğum Doktorları Birliği)

ADBG : Ayakta direkt batın grafisi

ADDA : Aşırı düşük doğum ağırlığı

AGA : Appropriate for gestational age (Gebelik haftasına göre uygun)

ANP : Atrial natriüretik peptid

ANS : Antenatal steroid

AÜTF : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

BNP : Brain natriüretik peptid

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BPD : Bronkopulmoner displazi

BT : Bilgisayarlı tomografi

COX : Siklooksijenaz

CPAP : Continuous positive airway pressure (Sürekli pozitif hava yolu basıncı)

CRP : C Reaktif Protein

C/S : Ceserean Section (Sezaryen)

ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlığı

DA : Duktus arteriozus

EDE : Erken doğum eylemi

EKG : Elektrokardiyogram

EKO : Ekokardiyografi

EMA : European Medicines Agency (European Medicines Agency)

EMR : Erken membran rüptürü

EPIPAGE : Épidémiologique sur les petits âges gestationnels

FiO_2 : Fraction of inspired oxygen (Solunan oksijen yoğunluğu)

GBS : Grup B Streptokok

HAPDA : Hemodinamik açıdan anlamlı patent duktus arteriozus

HFOV : High frequency oscillatory ventilation (Yüksek frekanslı osilatör ventilasyon)

HHHFNC : Isıtılmış-nemlendirilmiş-yüksek akımlı nazal kanül

ICROP : International Classification of Retinopathy of Prematurity (Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması)

ILCOR : International Liaison Committee on Resuscitation (Uluslararası Resüsitasyon Komitesi)

iNO : İnhale nitrik oksit

INSURE : Intubate-Surfactant-Extubate (Entübe et, surfaktan ver, ekstübe et)

İM : İntramuskuler

İUGG : İntrauterin gelişme geriliği

İV : İntravenöz

İVK : İntraventriküler kanama

KNS : Koagülaz negatif Stafilokok

LA/Ao : Sol atriyum/aorta oranı

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

LISA : Less invasive surfactant administration (Daha az invazif surfaktan uygulaması)

MAP : Mean airway pressure (Ortalama hava yolu basıncı)

MRI : Manyetik rezonans görüntüleme

MIST : Minimally invasive surfactant therapy (Minimal invazif surfaktan uygulaması)

MV : Mekanik ventilasyon

NCPAP : Nasal continious positive airway pressure (Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı)

NEK : Nekrotizan enterokolit

NIH : National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)

NIPPV : Nasal intermittent positive pressure ventilation (Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon)

NIRS : Near Infrared Spectroskopi

NKS : Nozokomiyal sepsis

NO : Nitrik oksit

NRP : Neonatal resusitasyon programı

$PaCO_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı

PaO_2 : Parsiyel oksijen basıncı

PDA : Patent duktus arteriosus

PDD : Pulmoner damar direnci

PEEP : Positive end expiratory pressure (Ekspirasyon sonu pozitif basınç)

PEMR **:** Prematür erken membran rüptürü

PIP **:** Peak inspiratory pressure (Tepe inspirasyon basıncı)

PG **:** Prostaglandin

PHT **:** Pulmoner hipertansiyon

PM **:** Postmenstruel

POX **:** Peroksidaz

PVL **:** Periventriküler lökomalazi

RDS **:** Respiratuvar distres sendromu

ROP **:** Retinopathy of prematurity (Prematüre retinopatisi)

SAT **:** Son adet tarihi

SGA **:** Small for gestational age (Gebelik haftasına göre küçük)

USG **:** Ultrasonografi

VATS **:** Video-assisted torakoskopik cerrahi

YYBÜ **:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. A. RDS'de akciğer grafisinde buzlu-cam görünümü B. RDS'de akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları 4

Şekil 2.2. RDS'de solunum desteği ve surfaktan tedavisi algoritması 10

Şekil 2.3. A. ROP'u Sınıflandırmada Zon ve Kadranlar B. ROP Sınıflamasında Evreler 34

Şekil 4.1. Haftalara göre hasta dağılımı 50

Şekil 4.2. Gestasyon haftalarına göre surfaktan kullanımı ile giden RDS görülme oranları 55

Şekil 4.3. Doğum ağırlıklarına göre surfaktan kullanımı ile giden RDS görülme oranları 55

Şekil 4.4. Gestasyon haftalarına göre PDA görülme oranları (EKO ile değerlendirilebilen hastalarda) 58

Şekil 4.5. Doğum ağırlıklarına göre PDA görülme oranları (EKO ile değerlendirilebilen hastalarda) 59

Şekil 4.6. NKS ataklarında etkenler 73

Şekil 4.7. Doğum ağırlığına göre mortalite ve morbidite subgrup analizi 79

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. RDS gelişimini etkileyen faktörler 2

Tablo 2.2. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri 11

Tablo 2.3. Duktus arteriozus'un kendiliğinden kapanma oranları..... 17

Tablo 2.4. Prematürelerde PDA gelişimi için risk faktörleri..... 19

Tablo 2.5. BPD Sınıflaması 31

Tablo 2.6. Gebelik yaşına göre ilk ROP muayenesi zamanı 35

Tablo 2.7. NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri)..... 38

Tablo 2.8. İntraventriküler Kanama Risk Faktörleri..... 40

Tablo 2.9. İVK ağırlığının ultrasonografi ile evrelendirilmesi..... 41

Tablo 2.10. Yenidoğan sepsisinin özellikleri..... 44

Tablo 2.11. EMA Sepsis Skorlaması 45

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri 52

Tablo 4.2. RDS sıklığı 54

Tablo 4.3. RDS olan hastalarda demografik ve klinik bulgular 56

Tablo 4.4. PDA sıklığı 58

Tablo 4.5. PDA olmayan ve orta-büyük PDA grubunun karşılaştırılması 59

Tablo 4.6. PDA olan hastalarda medikal ve konservatif yaklaşımın karşılaştırması..... 60

Tablo 4.7. PDA olan hastalarda demografik ve klinik bulgular 61

Tablo 4.8. NEK sıklığı..... 62

Tablo 4.9. NEK olan hastalarda demografik ve klinik bulgular..... 63

Tablo 4.10. İVK sıklığı..... 64

Tablo 4.11. Ciddi İVK olan hastalarda demografik ve klinik bulgular 65

Tablo 4.12. BPD sıklığı 67

Tablo 4.13. BPD riskinin değerlendirilmesi 67

Tablo 4.14. BPD olan hastalarda demografik ve klinik bulgular 68

Tablo 4.15. BPD olan ve/veya ölen hastalarda demografik ve klinik bulgular 69

Tablo 4.16. ROP olan hastalarda demografik ve klinik bulgular 71

Tablo 4.17. ROP olan ve/veya ölen hastalarda demografik ve klinik bulgular 72

Tablo 4.18. NKS ataklarında etkenler dağılımı 74

Tablo 4.19. NKS olan hastalarda demografik ve klinik bulgular 75

Tablo 4.20. Ölen hastalarda demografik ve klinik bulgular 77

Tablo 4.21. Doğum ağırlığına göre mortalite ve morbidite subgrup analizi 78

Tablo 4.23. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı için ROC analizi verileri 82

Tablo 5.1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin iki ayrı dönemde elde edilen verilerinin karşılaştırılması 89

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre doğumlar; gestasyon haftasına göre gebeliğin 37 haftadan önce sonlanması ya da annenin son adet tarihinden (SAT) sonraki 259. günden erken olan doğumlar ile meydana gelmekte olup, perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir (1).

Prematüreler gebelik haftasına göre;

Geç preterm: 34-37 hafta arası doğanlar,

Hafif preterm: 32-33 hafta arası doğanlar,

Çok küçük preterm: 28-31 arası doğanlar,

Ekstrem küçük preterm: <28 hafta arası doğanlar olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) kurulması, teknik donanımın sağlanması, ekip oluşturulması, destek tedavilerinin devreye girmesi sonucu riskli yenidoğanların özellikle çok küçük ve ekstrem küçük prematürelerin yaşatılma oranları artmıştır. Prematüre bebeklerin farklı fizyolojik ve anatomik özellikleri nedeniyle postnatal (PN) yaşamda ciddi sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu sorunlar: respiratuar distres sendromu (RDS), patent ductus arteriozus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP) ve sepsis şeklinde sıralanabilir. Prematüre bir bebeğin hayatta kalabilmesi için solunum işlevlerini yerine getirebilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Ocak 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ'nde izlenen 24-32 hafta arası doğan preterm infantların, mortalite ve morbidite oranlarının ve altta yatan risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Bunlara ek olarak, bu verilerle daha önceden bildirilen benzer veriler ile karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (RDS)

RDS, prematüre yenidoğanların en sık görülen hastalığıdır. Tedavisinde ciddi gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, prematüre bebekler açısından ciddi morbiditeler ve ölüme sebep olabilecek bir hastalıktır.

2.1.1. Etyoloji

Temelinde alveolar surfaktan eksikliği yer alır ve bu durum akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eder. Surfaktan, bir fosfolipid karışımıdır ve yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Eksikliği durumunda yaygın atelektaziler gelişir ve böylece ventilasyon perfüzyon dengesi ve gaz değişimi bozulur (3-5). RDS görülme sıklığı gestasyonel yaş azaldıkça artar (6). Surfaktan eksikliğine katkıda bulunan bazı risk faktörleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir. En önemlileri, gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır. Erkek cinsiyet, annede diyabet öyküsü ve perinatal asfiksi ise diğer risk faktörlerindendir (7,8) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. RDS gelişimini etkileyen faktörler

Riski artıran faktörler	**Riski azaltan faktörler**
- Prematürite	- Kronik intrauterin stres
- Erkek cinsiyet	- Uzamış EMR
- Koryamniyonit	- Maternal hipertansiyon
- Perinatal asfiksi	- IUGG veya SGA olmak
- Maternal diabet	- Kortikosteroidler
- Hidrops fetalis	- Tiroid hormonu
- Doğum eylemi başlamadan CS yapılması	- Tokolitik ajanlar
- Ailesel yatkınlık	- Narkotik/kokain kullanımı

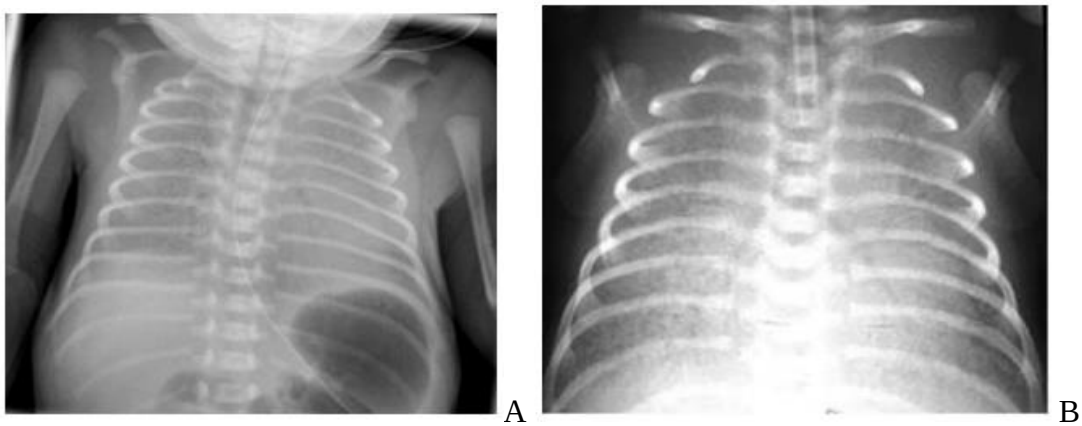
EMR: Erken membran rüptürü, **IUGG:** İntrauterin gelişme geriliği, **SGA:** Gebelik yaşına göre küçük **C/S:** Ceserean Section (Sezaryen)

2.1.2. Patogenez

RDS gelişmesinin nedeni, surfaktan üretimi veya döngüsünde yetersizliktir. Surfaktan sentezi dinamik bir süreçtir. Proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını tetikleyebilecek; hipotermi, hipovolemi, hipoksi, hiperoksi, asidoz, barotravma ve volütravma gibi pek çok faktör alveol epitel hücresi hasarına, dolayısıyla surfaktan sentez ve işlevinde azalmaya neden olur. Endotel geçirgenliği artar. Kompleman sistemi uyarılır. Bu uyarılma sonucu fibrin gibi plazma proteinlerinin alveol boşluğuna geçmesi, surfaktan inaktivasyonu ve eksikliğine neden olur. Surfaktan eksikliği neticesinde akciğer esnekliği azalır, alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon oranında dengesizlik meydana gelir. Bunların neticesinde ortaya çıkan hipoksemi ve sistemik dolaşım bozukluğu ile laktik asidoz gelişir. Hipoksemi ve asidoz gelişimi ile, pulmoner vazokonstrüksiyon ortaya çıkar ve buna ikincil pulmoner dolaşım bozukluğu görülür. Bu durum ise duktus ve foramen ovale düzeyinde, akciğer içinde sağdan sola şantların oluşmasını kolaylaştırır (7).

2.1.3. Klinik Bulgular ve Tanı

RDS'nin kliniğinde, doğum sonrası erken dönemde, hemen sonra ya da ilk saatlerde gelişen takipne (solunum sayısı>60/dk), interkostal ve subkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları vardır. Fizik muayenede bu bulgulara ek olarak, akciğer havalanmasında azalma, ral, apne, bradikardi, hipotansiyon, solukluk ve ödem görülebilir (7). RDS'nin tanısı kan gazı değerleri, akciğer grafisindeki buzlu cam hava bronkogramları görüntüsü ve yaygın retikulogranüler görüntü (Şekil 2.2.A-B), ile desteklenir. Pnömoni, hava kaçağı sendromları, yenidoğanın geçici takipnesi, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar ayırıcı tanılar arasında yer almaktadır (3-6) Kan gazında alveoler hipoventilasyonun göstergesi olarak hipoksi ve hiperkarbi görülür. Birçok olguda respiratuvar asidoz ve metabolik asidoz birlikte görülmektedir (1,2). Tanı, klinik bulgular yanında, prematürelik, solunum yetmezliği yapan diğer nedenlerin dışlanması ve radyolojik bulguların birleştirilmesiyle konulmaktadır (7,8).



Şekil 2.1. A. RDS'de akciğer grafisinde buzlu-cam görünümü B. RDS'de akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları

2.1.4. Respiratuvar Distres Sendromunun Önlenmesi

2.1.4.1. Prenatal Bakım

RDS'nin önlenmesine yönelik girişimler, perinatal dönemden itibaren başlamaktadır. Bebek ne kadar prematüre doğarsa, RDS veya diğer solunum sistemi sorunlarının gelişme ihtimali de o kadar yüksek olmaktadır. Erken doğum eylemi (EDE) durdurulamıyorsa RDS riski olan prematürelerin doğumu, uygun stabilizasyon ve noninvaziv ventilasyon, entübasyon, surfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon gibi gerekebilecek solunum destek tedavisi imkanlarını sunabilecek merkezlerde gerçekleşmelidir (9). Gebenin ve fetusun şartları uygun ise in-utero (maternal) nakil edilmelidir. Erken doğum eylemini (EDE) durdurmak, antenatal steroid kullanımı ve maternal nakil için zaman kazanmak adına gebeye endikasyonlar dahilinde tokolitik ajanlar ve erken membran rüptürü (EMR) varlığında antibiyotik başlanabilir (10-12).

2.1.4.2. Antenatal Steroid Uygulanması

Antenatal steroid uygulaması, erken doğum tehdidi bulunan $23^{1/7}$ hafta ile $34^{6/7}$ hafta arasındaki tüm gebelere yapılmalıdır. Önerilen tedavi şemaları öncelikle 12 mg betametazon intramuskuler (İM), 24 saat arayla toplam 2 doz şeklinde ya da 6

mg deksametazon İM 12 saat arayla toplam 4 doz olarak uygulamasıdır. Tek kürlük tedavi uygulumasının maternal ve kısa dönemde fetal belirgin bir olumsuz etkiye sebep olmadığı gösterilmiştir. Steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zaman tedavinin en etkin olduğu dönemdir. Gebede bir kontrendikasyon yok ve doğum kaçınılmaz değilse kür tamamlanamayacaksa bile steroid tedavisine başlanmalıdır. Steroid tedavisinin 14. gününden itibaren tedavinin etkinliği azalır. Erken doğum eylemi tehdidi 1-2 hafta sonra tekrarlayan gebede kürün tekrarlanması konusunda tartışmalar devam etmekle birlikte; Dünya Sağlık Örgütü, erken doğum tehdidi steroid kürünün uygulamasından 1-2 hafta sonra ancak gebeliğin 34. haftasından önce tekrarlar ise, ikinci bir kür veya tek doz kurtarıcı steroid uygulamasını önermektedir. Tekrarlanan tek kür ile RDS ve ilişkili kısa dönem sağlık problemlerinin azalması sağlanabilir bununla birlite kurtarıcı dozun doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceği bilinmelidir. Yine antenatal steroidlerin (ANS) neonatal mortaliteyi azalttığı, RDS riskinin azalmasına ilaveten intrakraniyal kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacında ve ilk 48 saatte sepsis gelişme oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (13,14).

2.1.5. Respiratuvar Distres Sendromunda Tedavi

RDS gelişme riski olan prematüre bir bebeğe yaklaşım doğum salonundan itibaren başlar. Göbek kordonun klemplenmesi, doğum salonunda canlandırma ve hipotermiden kaçınma en önemli doğum salonu müdahaleleridir. Yüksek riskli bir prematüre bebeğin canlandırması için birden fazla takım elemanı, güncel Neonatal Resusitasyon Programı (NRP) sertifikası bulunan sağlık personeli, aktif olarak hazır bulunmalıdır. Doğum öncesi roller tanımlanmalı ve canlandırmanın uyum içinde uygulanması sağlanmalıdır. Doğum öncesi prenatal dönem ile ilgili bilgi alınmalı ve riskler önceden tanımlanmalıdır. Her ünitenin prematüre bebek canlandırmasında gerekebilecek malzemeler yazılı ve (NRP ile uyumlu) kontrol edilmiş bir liste olarak bulunmalıdır (15,16).

2.1.6. Doğum Salonu Müdahaleleri

2.1.6.1. Göbek Kordonu Klemplenmesi

ILCOR-2015, resusitasyon ihtiyacı olmayan tüm term ve preterm bebeklerde göbeğin en erken 30 saniye sonra klemplenmesini önermektedir. Resusitasyon gerektirenlerde ise kordonun klemplenme zamanı henüz net değildir (15).

RDS riski olan bir prematüre bebekte resusitasyonun ilk basamağı, plasental transfüzyondur. Kordun geç klemplenmesi hematokrit değerinin daha yüksek olmasını, daha az transfüzyon ihtiyacını, daha yüksek kan basıncı değerlerini, daha az oranda NEK ve İVK gelişmesini sağladığı için mümkün olduğu durumlarda bebek en az 30 saniye (120 saniyeye kadar uzatılabilir) anne seviyesi ya da bu seviyenin altında tutularak plasento-fetal transfüzyona izin verilmelidir (17,18). Maternal kanama olması veya prematüre bebeğin resusitasyon ihtiyacı gibi acil durumlarda kordun göbek hizasından 20 cm uzaklıktan 2-4 kez sağılması da aynı etkiyi gösterebilir (19).

2.1.6.2. Doğum Salonu Canlandırması

Doğum salonunda yenidoğanların yaklaşık % 5-10'ununda çeşitli düzeylerde, %1'inde ise yoğun düzeyde canlandırma gereksinimi olmaktadır. İntrauterin dönemde fetüsün arteryel oksijen basıncı 15 ila 30 mmHg arasındadır ve bu % 45-55 oksijen satürasyonuna denk gelir. Bu değerler, doğumu takiben doğumdaki diğer risk faktörlerine de bağlı olarak akciğerlerin yapısı ve dolaşımı ile kademeli olarak artar. Nabız oksimetresi bebeğin sağ bileğine takılarak saturasyon ve kalp tepe atımı takip edilebilir. Birçok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekte yaklaşık %21-30 oksijen kullanılarak geçiş hedef saturasyonları sağlanabilir. Resüsitasyonda kullanılacak oksijenin % 100 oda havası olmasından kaçınılmalı, karıştırıcı ile kontrol edilerek verilmelidir (23). Gestasyonel yaşı 32 haftadan küçük ve spontan solunumu olan prematürelerin önemli bir kısmında erken dönemde nazal prong veya maske ile uygulanacak 5 cm H_2O basınçlarla başlanan sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), oksijen ihtiyacı olmaksızın normal saturasyon geçişini sağlayabilir ve

hastanın mekanik ventilatör ve surfaktan ihtiyacını azaltır (24). Ara yüz olarak CPAP uygulamasında hangi tür cihazın kullanıldığı fark oluşturmamaktadır. Yenidoğan yoğun bakım izleminde kısa binazal prongların diğer arayüzlere göre üstünlüğü gösterilmiştir. Bunun yanında güncel son yayınlarda burun maskesinin de binazal prong kadar etkili ve güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir T-parçalı cihaz kullanılması güvenli-kontrollü CPAP verilmesi ve solunum destek tedavisi uygulanmasına yardımcı olur (6,38). Aşırı prematüre bebekler akciğerleri immatür olması nedeniyle doğumdan sonra solunumu etkili biçimde başlatmakta zorluk yaşarlar ve bu sebepten solunum desteğine ihtiyaç duyabilirler. CPAP uygulaması yapılırken pozitif basınçlı ventilasyondan kaçınılmalıdır. Apne ve bradikardi durumunda ise pozitif basınç uygulaması tercih edilmelidir. Düşük ve yüksek tidal volümlerin immatür akciğere zarar verebileceği akılda tutulmalı ve ihtiyaç halinde kontrollü ventilasyon uygulanmalıdır (15,16,24).

2.1.6.3. Hipoterminin Önlenmesi

Prematüre bir bebeğe doğum salonunda müdahale edilirken, ısı kaybının önlenmesi ve hipotermiden kaçınmanın sağkalımı etkilediği bilinmektedir. Gestasyon yaşı yirmisekiz haftanın altındaki prematürelerde doğum salonu bakımı ve sonrasında yoğun bakıma nakli sırasında radyant ısıtıcı altında polietilen torba veya örtü kullanımı hipotermiyi azaltmaktadır (25).

2.1.7. Surfaktan Tedavisi

2.1.7.1. Surfaktan Preperatları

RDS'de en etkin tedavi yöntemi eksik olan surfaktanın ekzojen olarak yerine konulmasıdır. Surfaktan, ilk kez 1980'de Fijuwara ve arkadaşları tarafından tedavi amaçlı kullanılmış ve bundan sonra yenidoğanın solunum sistemi bakımında yerini almıştır (25). RDS'li prematüre bebeklerde ekzojen surfaktan tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Çalışmalarda plasebo ile ekzojen surfaktan tedavisi karşılaştırıldığında, RDS şiddetinin, mortalite, bronkopulmoner displazi

(BPD) gibi orta-uzun dönem pulmoner morbiditelerin ve hava-kaçağı riskinin azaldığı gösterilmiştir. Türkiye'de 3 adet doğal surfaktan bulunmaktadır ve özellikleri Tablo 2.2'de belirtilmiştir. RDS'li bebeklerde hayvan kaynaklı doğal surfaktanlar tercih edilmelidir bunların daha etkili olduğu gösterilmiştir. Doğal surfaktanların mortaliteyi ve hava kaçaklarını önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle 30 hafta altı veya 1250 g altı doğum ağırlıklı prematürelerde surfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği oldukça belirgindir. Surfaktan preparatları arasında RDS tedavi etkinliği, BPD ve uzun dönem nörogelişim açısından fark yoktur (26).

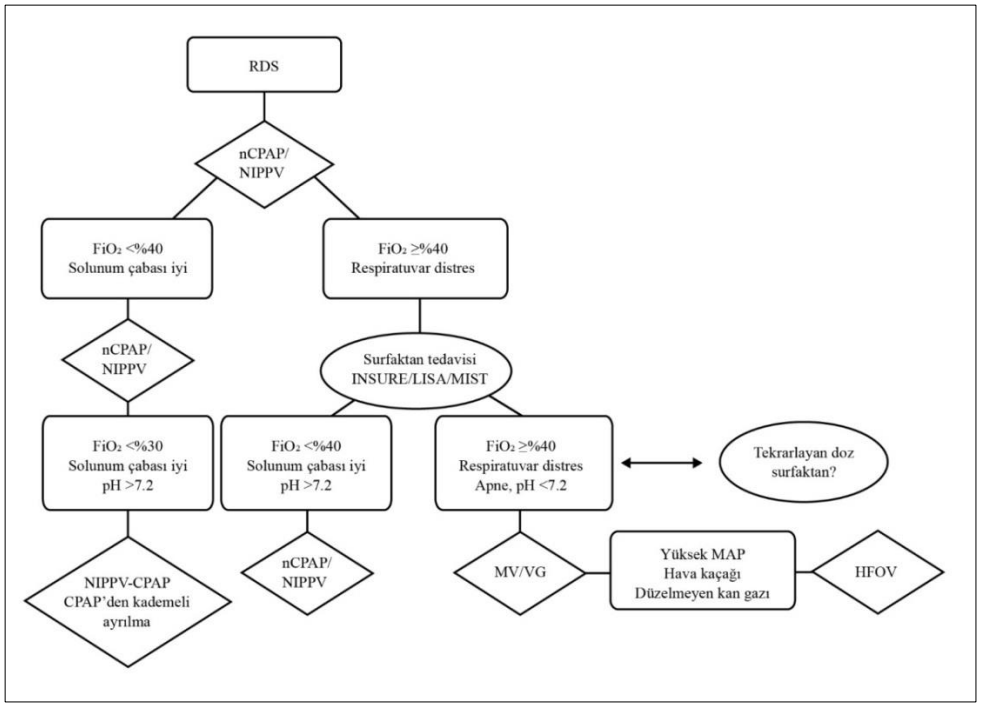
2.1.7.2. Surfaktan dozu ve uygulanması

Türkiye'deki ticari surfaktan preperatların önerilen başlangıç dozları Tablo 2.2'de özetlenmiştir. Poraktant alfa 100 mg/kg dozuna veya 100 mg/kg beraktantla kıyaslandığında poraktant alfanın 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulanması daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkinin farklı surfaktan preparatlarının uygulanmasına mı ya da doza mı bağlı olduğu henüz netleşmemiştir (27). Surfaktan uygulaması steril yöntemlere dikkat edilerek yapılır. Özellikle stabil olmayan hastada pozisyon verilirken klinik durum ağırlaştırılabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Surfaktan uygulamasının daha etkili olduğu pozisyona dair yeterli veri yoktur. Üç farklı surfaktan uygulama pozisyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlik ve yan etki bakımından pozisyon ile ilişkili bir fark saptanmamıştır (28). İşlem esnasında ve sonrasında hasta monitörize edilmeli; apne, desaturasyon, bradikardi, taşikardi, endotrakeal tüpte tıkaç, volütravma, surfaktan reflüsü, pulmoner hemoraji, hiperventilasyon riski, surfaktanın tek akciğere gitmesi ve patent duktus arteriosus (PDA) tedavi ihtiyacında artış açısından hasta takip edilmelidir. Hastanın kliniği izin veriyorsa surfaktan uygulaması sonrası 1-6 saat trakeal aspirasyon yapılmamalıdır. Tedaviye yanıt; hastanın solunum iş yükünde azalma, FiO_2 ihtiyacında azalma, solunum destek tedavisinde tepe inspirasyon basıncı (PIP), ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP), ortalama hava yolu basıncında (MAP) azalma, kan gazı değerlerindeki ve radyolojik görüntülemelerdeki (akciğer direkt grafisi, ultrasonografi) düzelme ile değerlendirilir.

2.1.7.3. Surfaktan Uygulama Zamanlaması ve Yöntemi

Doğum salonunda erken CPAP kullanımı, surfaktan ve entübasyon gerektiren ileri solunum destek tedavisi ihtiyacını azaltır. Bunun yanında profilaktik surfaktan uygulaması gereksiz surfaktan kullanımı ve entübasyona yol açabilir. Profilaktik surfaktan uygulaması gerekliliği; antenatal steroid uygulamaları, doğum salonunda profilaktik CPAP ile hastanın stabilizasyonu ve RDS bulguları olan bebekte erken kurtarma surfaktan tedavilerinin yaygınlaşması ile birlikte neredeyse ortadan kalkmıştır (29). Profilaktik surfaktan uygulaması; 26 gestasyon haftasından küçük prematürelerde, antenatal steroid tedavisi uygulanmamış veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gerekiyorsa önerilir. Mekanik ventilasyona olan ihtiyacı ve hava kaçağı riskini erken kurtarıcı surfaktan tedavisi azaltır. RDS bulguları gelişen ve surfaktan ihtiyacı ortaya çıkan bebeklerde tedavinin doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır. Bu, akciğeri koruma yönünden önerilen güncel stratejidir (30). Surfaktan tedavisi için eşik bir FiO_2 değeri, literatürde net olarak belirlenememiştir. RDS bulguları olan bebeklerde FiO_2 ihtiyacının >%30 olması noninvaziv solunum desteği (NİSD) başarısızlığını ve RDS şiddetini öngörmede önemli bir belirteçtir. Fakat Türkiye koşulları göz önünde bulundurulduğunda FiO_2 ihtiyacının ≥%40 olduğu durumda surfaktan uygulanması önerilmektedir (31). Surfaktan tedavisi ve noninvaziv solunum desteği uygulamaları ile ilgili yapılması gerekenler Şekil 2.3'teki algoritmada belirtilmektedir. RDS'ye yönelik noninvaziv solunum desteği alan hastalarda ortalama havayolu basıncı (MAP, PEEP) 7 cm H_2O'nun üstüne çıktığında surfaktan uygulanması düşünülmelidir. FiO_2 ihtiyacı %40 ve üzeri seyreden ve RDS klinik bulguları gerilemeyen bebekler tekrarlayan surfaktan dozları açısından değerlendirilmelidir. CPAP ile birlikte gerektiğinde erken kurtarıcı surfaktan uygulanması RDS'nin optimal tedavisidir. Tekrarlayan surfaktan dozlarına ihtiyacın azalmasında, Poraktant alfanın 200 mg/kg başlangıç dozunda kullanılması etkindir (27). Türkiye'de bulunan ticari surfaktan preperatlarının önerilen maksimum tekrar doz sayısı ve tekrarlama aralıkları birbirinden farklıdır (Tablo 2.2). İlk tercih edilen surfaktan tipine göre tekrarlayan surfaktan tedavisinin zamanına ve maksimum tekrar sayısına karar verilmelidir.

Surfaktan tedavisi deneyimli bir ekip tarafından uygulanmalıdır. Birçok prematüre bebek surfaktan uygulaması sonrası ekstübasyonu tolere edebilir. Daha sonrasında CPAP veya nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile solunum desteği verilebilir. Bu sebepten surfaktan uygulama yöntemi olarak INSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi kullanılabilir (29). Ayrıca entübasyon uygulanmadan spontan solunum sırasında daha ince bir kateter ile surfaktan uygulanması alternatif bir yöntemdir. LISA (Less Invasive Surfactant Administration) diye anılan, Kribs ve ark. tarafından geliştirilen yöntemde endotrakeal tüp yerine esnek bir kateter Magill forsepsi ile trakeaya yerleştirilir ve sonrasında surfaktan uygulanır (32). Diğer bir yöntem ise surfaktan uygulamak için rijid bir 16G vasküler kateterin kullanıldığı, MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy) olarak anılan, Dargaville ve ark. tarafından geliştirilen yöntemdir (33). Hem LISA hem de MIST yöntemlerinde surfaktan uygulanırken noninvaziv solunum desteği (NISD) uygulamasına ara verilmemektedir. Daha az invaziv surfaktan uygulamaları ile ilgili yapılan metaanalizlerde yöntemin ilk 72 saatte mekanik ventilasyona olan ihtiyacı azalttığı ortak sonuçtur ve fakat BPD/ölüm oranları ile ilgili; mevcut çalışmalardaki yöntemler ve hastalar homojen olmadığı için farklı sonuçlar vardır (34,35).



Şekil 2.2. RDS'de solunum desteği ve surfaktan tedavisi algoritması

Tablo 2.2. Ülkemizde bulunan surfaktan preparatları ve özellikleri

Surfaktan	**Kaynak**	**Fosfolipid Konsantrasyonu**	**Protein konsantrasyonu**	**Başlangıç dozu**	**Tekrarlayan doz şeması**
Poraktant alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılması	76 mg/ml	1 mg/ml (0.45 mg/ml Surfaktan B proteini ve 0.55 mg/ml surfaktan protein C)	1.25-2.5 ml/kg	1.25 ml/kg 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
Beraktant (Survanta)	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması DPPC, palmitik asit ve tripalmitin takviyesi	25 mg/ml	<1 mg/ml (Surfaktan B ve C)	4 ml/kg	4 ml/kg, en erken 6 saatte bir, maksimum 3 tekrar. İlk 48 saatte toplam 4 doz
Kalfaktant (Infasurf)	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	35 mg/ml	0.7 mg/ml (0.26 mg/ml surfaktan protein B ve 0.44 mg/ml surfaktan protein C)	3 ml/kg	3 ml/kg, 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

2.1.8. RDS'de Oksijen Desteği

Prematüre bebeklerde hedef oksijen saturasyonun %90-94 aralığında olması önerilmektedir. Düşük hedef saturasyon (%85-89) aralığında izlenen bebeklerde ölüm riskinin arttığını mevcut en güncel NeOProM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis) meta-analizi göstermektedir. Ancak bunun yanında 18-24. ay nörogelişimsel sonuçlar yüksek hedef saturasyon (%91-95) grubu ile karşılaştırıldığında engellilik açısından fark olmadığı yönündedir. Ayrıca düşük hedef saturasyonlar ile izlenen hastalarda oksidatif hasar ile ilişkili olabilecek görme hasarı sıklığında ve BPD de bir azalma olmadığı gösterilmiştir. Cerrahi gerektiren NEK ve ölüm sıklığında ise artış olduğu rapor edilmiştir. Beş çalışmanın meta-analizinde, düşük hedef saturasyon değerlerinin mortalite riskini arttırdığı fakat ölüm/engellilik bileşik sonucunu ve körlük dâhil tek başına major engellilik oranlarını artırmadığı gösterilmiştir (36,37). Postnatal dönemde oksijen saturasyonundaki dalgalanmalar önlenmeli ve FiO_2 hızla azaltılarak özellikle

surfaktan sonrası oluşabilecek hiperoksiden kaçınılmalıdır. Prematüre bebekleri hipoksi ve hiperoksinin zararlı etkilerinden korumak açısından saturasyonu hedef aralıkta tutmak oldukça önemlidir.

2.1.9. RDS'de Solunum Desteği

RDS'li aşırı prematüre bebeklerin yaklaşık yarısında izlemde entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmaktadır. Respiratuvar asidoz (arteryel pH 60- 65 mmHg) noninvaziv ventilasyon tedavisine rağmen devam ediyorsa, hipoksemi (PaO_2<50 mmHg) oksijen tedavisine rağmen devam ediyorsa ve tekrarlayan apne olması durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekir. Akciğer hasarı yapmadan optimal gaz değişimini sağlayan ventilasyon yöntemini uygulayabilmek amaçlanmalıdır. Akciğer hasarını önlemek adına mümkün olan en kısa sürede MV sonlandırılmalıdır. Solunum desteğinin etkin olabilmesi için tüm solunum döngüsü boyunca alveollerin açık tutulması gerekli ve önemlidir. RDS klinik seyri boyunca özellikle surfaktan tedavisi sonrasında akciğerde komplians değişiklikleri belirgin olur ve ventilatör ayarlarında hızlı değişiklikler yapmak gerekebilir. Tidal volüm hedefli senkronize bir ventilasyonla solunum desteği yöntemi tercih edilmelidir. Böylece MV süresinin daha kısa olduğu ve hipokarbi, pnömotoraks, ağır intrakraniyal kanama, BPD sıklığı ve mortalite gibi yan etkilerin daha az olduğu gösterilmiştir (39,40). Başlangıç tidal volümü 4-6 ml/kg olarak ayarlanmalıdır. Etkin ventilasyon için gereken basınç çok yüksek olduğunda yüksek frekanslı osilatuvar ventilasyon (HFOV) seçilebilir. Prematüre bebeklerde pulmoner disfonksiyon varlığında konvansiyonel MV ve elektif HFOV tedavilerinin karşılaştırıldığı meta-analizde; HFOV uygulanan hastalarda hava kaçağı riskinin artmış fakat BPD sıklığında tutarlı olmayan bir düşüş olduğu rapor edilmiştir. RDS'nin primer tedavisinde HFOV kullanılan bir randomize kontrollü çalışmada ise 11-14 yaşlarında nörogelişimsel açıdan bir fark yaratmadığı bunun yanında küçük hava-yolu fonksiyonlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (41). Mekanik ventilasyon tedavisi boyunca $PaCO_2$ düzeyi devamlı ve noninvaziv şekilde izlenmesi önemlidir. Çünkü hem hipokarbi hem de hiperkarbi olması durumunda artmış BPD riski, periventriküler lökomalazi (PVL) ve İVK riski vardır. Ventilatörden ayırma süreci

başlatılmasında spontan solunum çabası varlığı ve etkin gaz değişimi sağlanması önemlidir. Akciğer kompliansı iyileştikçe, uygulanan PIP değeri azaltılır ve ventilatörden ayrılma süreci otomatik olarak başlatılmış olur. Konvansiyonel MV tedavisinde ihtiyaç duyulan MAP 7-8 cm H_2O olduğunda ve HFOV da 8-9 cm H_2O olduğunda ekstübasyon düşünülmelidir.

Kafein prematüre apnesi tedavisinde etkindir. Ayrıca ekstübasyon başarısına katkıda bulunur, BPD'yi önler, PDA tedavisine ihtiyacı azaltır. Tüm bunlara ilaveten 18. ayda nörolojik sekel olmaksızın sağ kalımı arttırdığı saptanmıştır. Ancak 5 yaşta bu anlamlı farklılık ortadan kalkmaktadır. Kafeinin geç başlanmasının erken başlanmasına göre BPD sıklığını arttırdığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar vardır. Kafein tedavisi güvenli bir tedavidir ve birçok olumlu etkisi bilinmektedir. Bu sebeplerden doğrudan kanıtı olmamasına rağmen kafein tedavisi <1250 gr prematüre bebeklere MV'ye ihtiyacı azaltmak amacı ile rutin olarak verilebilir. Önerilen kafein sitrat dozu 20 mg/kg yükleme ve 5-10 mg/kg idame şeklindedir (42-44) Yapılan çalışmalarda yüksek $PaCO_2$ düzeylerinin; İVK, BPD sıklığı, artmış ölüm ve kötü nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. $PaCO_2$ düzeyinin optimize edilmesi ($PaCO_2$ 45-60 mmHg), kısa dönem olası kötü yan etkilerden korunmak amacı ile önerilir (45).

2.1.10. RDS'de Diğer Medikal ve Destekleyici Tedaviler

2.1.10.1. Antibiyotik tedavisi

RDS kliniği olan hastada sepsis ekarte edilene kadar profilaktik antibiyotikler başlanabilir. Profilakside ilk seçenek aminoglikozid ile kombine edilerek penisilin ya da ampisilinin verilmesi şeklinde olmalıdır. Antibiyoterapi altındaki bebeklerde sepsis ekarte edilir edilmez antibiyotikler kesilmelidir (46). İnvaziv mantar enfeksiyonlarının %5'in üzerinde görüldüğü ünitelerde flukonazol ya da nistatin ile profilaktik antifungal tedavinin etkin olduğu bilinmektedir (47).

2.1.10.2. Sıvı, Isı, Beslenme Yönetimi

Prematürelerin vücut ısısının 36.5-37.5°C arasında olması amaçlanmalıdır. Plastik/poliüretan torbalar özellikle 30 hafta altı bebekler için kullanılabilir. Servo-kontrollü küvözler deri ısısının 36.5°C'ta tutulmasını sağlayarak neonatal mortaliteyi azaltır. Küvöz içi nem başlangıçta %60-90 aralığında olabilir (48). Küvöz içindeki prematüre için intravenöz sıvı tedavisine 70-80 ml/kg/gün olarak başlamak yeterlidir. Çok immatür bazı bebeklerde daha fazla sıvı ile başlamak gerekebilir. Sıvı ve elektrolit ihtiyacı serum düzeyleri ve vücut ağırlığına bakılarak her bebek için bireysel olarak ayarlanmalıdır. Doğumdan itibaren klinik durumu stabil olan minimal enteral beslenme sütü 0.5-1 ml/öğün olarak bütün prematürelere başlanmalıdır. Prematüreler için en iyi besin kendi anne sütüdür. Sonraki günlerde klinik durum göz önünde bulundurularak 20- 30 ml/kg/ gün artışlar yapılması uygundur (49).

2.1.10.3. RDS'de Kan Basıncı ve Perfüzyon Yönetimi

Uzamış kapiller dolum zamanı, oligüri veya asidoz gibi bulguların varlığında doku perfüzyonunun azaldığı düşünülmelidir. Böyle durumlarda arteriyel hipotansiyonun inotroplarla tedavi edilmesi gerekir. Sistemik vasküler direnç düşük ise dopamin, kardiyak debi düşük ise dobutamin ilk seçilen inotrop olabilir. Epinefrin ve hidrokortizon ise tedaviye dirençli vakalarda kullanılabilir (50).

Prematürelerin hemoglobin düzeylerinin, özellikle solunum destek tedavisi alanlarda normal limitler içinde tutulmasına dikkat edilmelidir. Bu limitler ilk haftada 12 g/dl, ikinci haftada 11 g/dl, üçüncü haftada 10 g/dl ve üçüncü haftadan sonra 9 g/dl üzerinde olmalıdır. Solunum desteğine ihtiyaç olmayan veya solunum desteği minimal olan hastalarda ise hemoglobin düzeyi bu değerlerin 1.5-2 g/dl altı olduğunda transfüzyon düşünülebilir. Prematüre bebeklerde optimal eritrosit transfüzyon sınırları için çalışmalar devam etmektedir (51) Ayrıca PDA'sı olan ve bu durum ciddi hemodinamik bozukluğa yol açan prematüre bebeklerde uygun medikal tedavi açısından değerlendirilmelidir (52).

RDS tedavisinde inhale nitrik oksitin (iNO) yeri yoktur. Ancak pulmoner hipertansiyon varlığında ciddi hipoksemide kullanılabilir (53).

2.1.10.4. RDS'de Ağrı Yönetimi ve Sedasyon

Ventile edilen stabil hastalarda rutin sedasyona gerek yoktur. RDS tedavisi gören prematüre bebeklerde mümkün olduğunca ağrılı girişimlerden kaçınılmalıdır. Hastaların ağrı ölçekleriyle izlemlerinin yapılması önemlidir. Ağrı kontrolü için gerektiğinde şekerli solüsyonlar, emzik gibi nonfarmakolojik tedavilerden yararlanılabilir. Çok ağrılı işlemler gerektiği durumlarda da parasetamol ve opioid analjezikler kullanılabilir (54).

2.2. PATENT DUKTUS ARTERİOZUS

2.2.1. Duktus Arteriozus

Duktus arteriozus (DA), pulmoner arteri, proksimal inen aortaya sol pulmoner arterle kesişim bölgesinden bağlayan musküler yapıda bir arterdir. DA, intrauterin dönemde fizyolojik olarak gereklidir ve sağ ventrikül yükünün çoğunu, gebeliğin altıncı haftasından itibaren taşıyabilir. Bu dönemde pulmoner damar direnci (PDD) yüksektir ve böylece sağ ventrikülden çıkan kan, akciğerlere gitmeden DA yoluyla inen aortaya iletilir. Bu sayede pulmoner damar yatağına ulaşan kan volümü sağ ventikül debisinin ancak %10'u, duktustaki akım ise ventriküler debinin yaklaşık %55-60'ı kadar olur. Bu dönemde ventriküllerin toplam iş yükünün azaltılması, DA'ın asıl görevidir ve görece pasif bir oluşumdur (55,56)

DA'yı intrauterin dönemde açık tutan faktörler: PG'ler, nitrik oksit (NO) ve görece hipoksik bir ortam olmasıdır. İntrauterin dönemde DA dokusu tarafından üretilen prostaglandin E_1 (PGE_1), PGE_2 ve I_2 üretilir ve vazodilatör etki gösterirler. NO da DA'da vazodilatör etki yapar. İntrauterin dönemde PGE_2 ve NO birbiriyle ters ilişkilidir. Prostaglandinler inhibe olduğunda NO sentetaz 3 aktive olarak NO düzeylerini arttırır; PG'ler aktive olduğunda ise daha yavaş çalışarak NO düzeyleri

düşer. Böylelikle DA'da dengeli bir vazodilator etki olur (57). Ayrıca intrauterin dönemde DA'daki PaO_2 18-28 mm Hg'dır PaO_2 düzeyinin düşük olması da DA'nın açık kalmasında etkendir.

Doğumdan sonra PDD düşer ve akciğer kanlanması artar. Erişkin tipi dolaşım başladığından artık kanın akciğere gönderilmesi gereklidir. Bu durumda DA'ya gerek kalmaz. Term bir bebekte çeşitli karmaşık mekanizmalarla bu kapanma anatomik ve fizyolojik olmak üzere iki basamakta gerçekleşir. Bu mekanizmalar:

- Doğumdan sonra kandaki oksijen saturasyonunun artar
- Dolaşımdaki O_2 düzeyinin ani artmasına bağlı lokal PG metabolizması etkilenir ve PG üretimi azalır.
- Plasentadan salınan PG'ler artık bulunmaz.
- Akciğer kanlanmasının artmasıyla PG'lerin metabolizması hızlanır ve böylece kandaki düzeyleri düşer. Düşen PGE_2 düzeyleri DA kapanmasındaki en önemli etkendir.
- İlk nefesle birlikte akciğerden bradikinin salınması da etkendir.

Prematüre bebekte ise DA'nın kapanamamasının çeşitli sebepleri vardır:

- Prematürelerde DA'nın kapanması için gereken hipoksik ortam sağlanamaz. Çünkü zaten ince duvarlı olan DA, damar duvarının beslenme ve oksijenlenmesi için vazo vazorumlara ihtiyaç duymaz. Doku, gerekli oksijen ve besinleri lümenden direkt alabilir.
- Musküler düz kas hücrelerindeki oksijenle artan Ca^{++} duyarlılığı prematürelerde görece azdır.
- Duktus arteriozus yapısında bulunan K^+ ve Ca^{++} kanalları immatür olduğundan O_2'ye bağlı duktal konstriksyonun etkisi azalır.
- Prostaglandinlere özellikle de PGE_2'ye duyarlılık erken gestasyonel dönemde daha fazladır. Doğum yaklaştıkça da DA dokusu PG'lere daha az duyarlı hale gelir.
- NO ve Endotelin-1'e duyarlılık artmıştır.

- Prematüre bebekte akciğerler immatür olduğundan PG seviyeleri daha yavaş düşer.
- Bazı genetik faktörler de bu kapanmamaya etki eder. Artan gestasyonel yaş ile birlikte Ca^{++} ve K^{+} kanalları ve endotelin sinyal yolakları gibi O_2'ye bağlı konstriksyonu düzenleyen; kontraktil proteinlerin maturasyonunu sağlayan, NO ve PG sinyal yolaklarını kontrol eden genlerin ekspresyonu artar. Prematürelerde ise tüm bu yolaklarda yetersizlik söz konusudur. Böylece DA'nın kendiliğinden kapanıp kapanmaması ve PG sentaz inhibitörlerine yanıt etkilenir. Tüm bunlara ek olarak DA'nın kapanmaması prematürelikle ilişkilendirilse de, DA'nın açık kalması her prematüre bebekte söz konusu değildir. Bu durum, genetik faktörlerin ve genlerdeki polimorfizmin DA kapanmasındaki etkisini ortaya koyar (57)

Reopening: Term bebeklerde DA'nın kasılıp kapanmasını takiben birtakım histolojik değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler yeniden açılmayı engeller. Ancak; prematürelerde DA, spontan ya da tedavi ile kapansa da tekrar açılabilir (58) Yeniden açılma riski gebelik haftasıyla ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır (59) Narayanan'ın 143 bebek üzerinde yaptığı çalışmadaki spontan kapanma oranları tabloda belirtilmiştir (60).

Tablo 2.3. Duktus arteriozus'un kendiliğinden kapanma oranları

Gebelik Haftası	**4. günde kapanma (%)**	**7. günde kapanma (%)**	**Taburculukta kapanma (%)**
Term	100	100	100
≥30 hafta	90	98	98
27-28 hafta	22	36	-
25-26 hafta	20	32	-
24 hafta	8	13	-
Doğum Ağırlığı			
1000-1500 g	35	64	94
<1000 g	21	34	-

2.2.2. PDA Tanımı ve Prematürelerdeki Sıklığı

Duktus arteriozusun PN 72. saatte hala kapanmamış olmasına PDA denir. Patent duktus arteriozus bazı hemodinamik değişikliklere ve prematüre morbiditelerinde artışa sebep olabilir. PDA prematürede birçok olumsuz sonuçla ilişkilendirildiği halde, PDA'nın tedavi edilmesi bu olumsuz sonuçların sıklığında bir azalma sağlamamıştır (55).

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası düştükçe PDA riski artar. Term bebeklerde PDA görülme sıklığı yaklaşık 100,000 canlı doğumda 57 iken, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde her 3 bebekten birinde PDA görülür (58) Prematürelerde yapılan çalışmalarda %29 ila 80 arasında değişen değerlerde PDA sıklığı bulunmuştur. Haftalara göre bakıldığında 28 gestasyon haftasının altındaki prematürelerde %60- 70 oran bulunurken; 32 hafta üzeri prematürelerde bu oran %20 olarak saptanmaktadır. Doğum ağrılığına göre bakıldığında ise 1000 gr altı bebeklerde PDA sıklığı %40-55 bulunurken, 1500 gr üzeri bebeklerde bu oran %30 olarak bildirilmektedir. Duktus arteriozus, 28 haftanın altındaki prematürelerin sadece %10–15'inde 1-3 gün içinde, %30'unda ise PN 7. günde kapanır (61).

2.2.3. PDA İçin Risk Faktörleri

PDA için erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı bilinen en önemli iki risk faktörüdür. Yüksek rakımda doğma ve perinatal asfiksi de PDA ile ilişkilendirilmektedir. Prematürelerde PDA riskini arttırdığı bilinen ya da düşünülen diğer faktörler: Antenatal kortikosteroidlere uygulanmamış olan prematürelerde ve/veya RDS düşünülerek surfaktan verilmiş bebeklerde PDA' nın kendiliğinden kapanması diğer bebeklere kıyasla daha azdır. Almamış bebekler PDA açısından riskli kabul edilirler (62). Ayrıca çalışmalarda koryamniyonit varlığının da PDA riskini 1.43 kat arttırdığı gösterilmiştir. ANS kullanımı, koryamniyonit varlığında da PDA riskini azaltır. Fakat koryoamnionit varlığında, siklooksijenaz inhibitörleri ile PDA tedavisine verilen yanıt da azalır (63). PDA kapanmasını etkileyen bir diğer faktörün fototerapi olduğu düşünülmektedir, fakat eski yayınlar bunu desteklese de son zamanlarda yapılan çalışmalar bu fikri desteklememektedir. Postnatal dönemdeki

sıvı yönetiminin de PDA gelişimini etkilediği öne sürülmektedir. Günümüzdeki mevcut bilgiler ışığında PDA'sı olan hastada sıvı kısıtlaması önerilmemekle birlikte, hastanın vital bulguları, idrar çıkışı ve biyokimyasal değerleri takip edilerek uygun sıvı yönetimi yapılması önerilir. Yeni çalışmalar 170 ml/kg'dan fazla sıvı verilmesinin PDA açısından riskli olduğunu belirtmektedir (64). Sepsis; hem PDA'nın kapanmasını geciktiren, hem farmakolojik tedaviye yanıtı azaltan, hem de kapanmış PDA'nın tekrar açılmasına neden olabilen bir etmendir. İntrauterin gelişme geriliği olan prematürelerde plasental yetmezliğe bağlı gelişen artmış pulmoner kan akımı ve duktal çalma belirleyicileri daha erken ortaya çıkar. Burdan yola çıkarak, SGA prematürelerin PDA açısından daha riskli olduğu ve dolayısıyla erken ekokardiyografik değerlendirme yapılması gerekliliği akılda tutulmalıdır (65). Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan ilaçların bir kısmı PG sentezini etkileyerek DA'nın açık kalmasına sebep olabilir (27). Furosemid bu ilaçlar arasında en sık kullanılan ve en iyi bilinendir. Nitrik oksit (NO) duktus dokusuna direkt olarak vazodilatör etki yapar. Nitrogliserin ve nitroprusid de NO öncüsü olarak vazodilatör etki yapabilir. NO, pulmoner hipertansiyon (PHT) tedavisinde kullanılmaktadır. NO'nun PDA gelişme ihtimalini arttırma riski olsa da, NO tedavisi alan yenidoğanlarda artmış PDA sıklığı bildirilmemektedir. PHT tedavisinin bir başka ilacı olan sildenafil bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve duktusa belirgin vazodilatör etki gösterir. Bunlara ek olarak YYBÜ'de sıklıkla kullanılan heparin ve gentamisin gibi ilaçların da DA dokusunda vazodilatör etki gösterdiği bilinmektedir fakat henüz bu ilaçların PDA ile ilişkisi konusunda klinik çalışma bulunmamaktadır (27). Prematürelerde PDA gelişimi için risk faktörleri Tablo 2.4'te görülmektedir. Ayrıca bazı genetik faktörlerin de DA kapanmasını etkilediği yönünde çalışmalar vardır.

Tablo 2.4. Prematürelerde PDA gelişimi için risk faktörleri

Erken gebelik haftası	İntrauterin büyüme geriliği
Düşük doğum ağırlığı	Genetik faktörler
Antenatal steroidlere maruz kalmama	İlaçlar
Koryamniyonit	Perinatal asfiksi
Yüksek miktarda intravasküler sıvı (>170 ml/kg)	Yüksek rakımda doğma
Sepsis	RDS

2.2.4. Prematürede PDA nın Önemi ve Dolaşıma Etkileri

2.2.4.1. PDA ve Soldan Sağa Şant Fizyolojisi

Doğumdan sonra düşen PDD ve artan sistemik damar direnci ile duktustaki şantın yönü intrauterin dönemden farklı olarak soldan sağa yönünde değişir. Fakat büyük bir PDA varlığında, her iki sistemdeki basınç eşitlenme eğiliminde olur. Sistemik vasküler direnç doğumdan sonra çok fazla değişmez, bu durumda PDD'deki değişiklikler PDA'daki akımı belirler (56,66,67). Duktus arteriozusun çapı ve uzunluğu akıma karşı gösterilen direnci belirler. Aorta ile PA arasındaki basınç farkı ve sistemik ve pulmoner damar direnci duktustaki akımın yönünün belirlenmesini etkileyen faktörlerdir.

2.2.4.2. PDA'nın Sistemik ve Pulmoner Dolaşıma Etkisi

Duktal çalma ile duktustan akciğerlere kanın gitmesi, sistemik dolaşıma giden kan volümünü etkileyeceğinden böbrekler, barsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona neden olabilir. Postnatal ilk haftada gelişen bu durum, etkisini uzun dönem sürdürecek olan BPD, İVK ve NEK gibi sorunlara yol açabilir (68). PDA çapı arttıkça, akciğer ve sistemik dolaşımdaki basınçlar birbirine yaklaşır ve hatta eşitlenebilir. Küçük pulmoner arterlerde yüksek basınç ve akımdan kaynaklı, doğumdan sonraki dönemde medial tabakadaki düz kas hücreleri hızlı regrese olamaz ve buna bağlı da PDD daha yavaş düşer (56,66). Özellikle orta ve geniş PDA varlığında pulmoner venöz basınç artar. Buna bağlı olarak hem venöz hem de arteriyel uçta kapiller geçirgenlik artar ve pulmoner ödem gelişebilir. Pulmoner ödeme bağlı olarak da akciğer kompliansı azalır ve MV ve O_2 gereksiniminde artış söz konusu olur (56,66,69). Duktustan akciğere gelen artmış kan akımı pulmoner ödemin yanında pulmoner kanamaya da neden olabilir. Yapılan çalışmalarda pulmoner kanama olan hastalarda pulmoner kan akımının daha fazla olduğu ve PDA ortalama çapının daha büyük olduğu gösterilmiştir (70). PDA ile BPD gelişimi arasında neden- sonuç ilişkisi olup olmadığına dair kesin kanıt olmamakla birlikte, kısa dönemde PDA'nın akciğer mekaniklerini ve pulmoner dolaşımı etkilediği bilinmektedir (71). Ve fakat, daha yakın zamanda yapılan, PDA'nın taranıp, erken

tedavi edildiği çalışmalarda; PDA ile BPD gelişimi arasındaki ilişki, gestasyonel yaşa bağlı olduğu, bununla birlikte bire-bir neden sonuç ilişkisi taşımadığı bilgisi yer almaktadır. Bu demektir ki; yeni çalışmalara göre, daha küçük bebeklerde hem PDA hem de BPD gelişmektedir (72-74).

PDA'nın serebral ve sistemik dolaşıma etkileri; immatür damar sisteminin ve miyokardın artmış hacim yüküne yeterli kompansatuvar cevap oluşturamaması sonucunda ortaya çıkar. Pulmoner kan akımı sistemik akımının yaklaşık %50'sinden fazla olacak şekilde arttığında, hemodinamide bir paradoks meydana gelir. Sol ventrikül atım hacmi artarken sistemik kan akımında ise artış olmaz ve bu, kalp yetmezliği gelişimesine sebep olur. Hem sempatik sinir sistemi hem de renin-angiotensin sistemi aktive olur. Beyin perfüzyonunu azalır, abdominal aortada kan akımı azalır; barsaklara, karaciğere ve böbreklere giden akım düşer. Sonuç olarak böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği ve NEK riskinde artış görülebilir (58,67). Tüm ince barsak ve sağ kolonun kanlanmasını süperior mezenterik arter sağlamaktadır. Bu sebepten süperior mezenterik arterde meydana gelen akım değişikliklerinin kompanzasyonu pek mümkün değildir. Prematüre bebeklerde duktal çalma olması durumunda, postprandiyal dönemde mezenterik kan akımı yeterince artamaz ve hatta kan akımı azalabilir. Bunun sonucunda hastada, beslenme intoleransından NEK'e uzanan geniş bir klinik görülebilir (56,67). Duktal çalmaya bağlı olarak, akut böbrek yetmezliği gelişme riski de vardır. Son olarak; orta ya da geniş PDA'sı olan prematüre bebeklerde, PDA'sı olmayanlara kıyasla mortalite oranı da artmıştır (56,73).

2.2.4.3. PDA'da Klinik Belirti, Bulgular ve Terminolojisi

PDA'nın klinik bulguları, RDS'nin iyileşme döneminde PDD'nin düşmesiyle başlar ve hastalığa özgül değildir. En erken belirti ve bulgular sıklıkla artan solunum destek ihtiyacı ve alveolar ödeme bağlı gelişen $PaCO_2$ düzeylerinde yükselmedir (56). Bulgulardan bir diğeri ise ilk 24-72 saatler arasında duyulan sistolik üfürümdür. Üfürümün şiddeti ve süresi soldan-sağa şantın miktarı ile doğru orantılıdır. Genellikle 2-3. interkostal aralıkta, sol sternal kenar boyunca duyulur. Şantın çok

büyük olduğu durumlarda apekste 3. kalp sesi duyulabilir, bu diastol sırasında ventriküllerin hızlı dolumuna bağlı duyulur. Apikal vuru sola doğru yer değiştirme ve hiperaktif prekordiyum görülür. Nabız basıncı genişler. En iyi palmar ve ön kol nabızlarında olmak üzere periferik nabızlar daha güçlü alınır. Sol kalp yetmezliği bulguları özellikle Şant çok büyükse ortaya çıkar. Takipne, akciğerde raller, taşikardi, ilerleyen vakalarda apne ve ağır bradikardi görülebilir. Sistolik-diastolik hipotansiyon ve metabolik asidoz görülebilir. Hepatomegali ise geç ortaya çıkan bir bulgudur ve sol kalp yetmezliğine bağlı gelişir. PDA'yı göstermede ilk 4 günde klinik bulgular çok özgül değildir. Ekokardiyografi ile büyük PDA'sı olduğu gösterilmiş birçok bebek asemptomatik olabilir. Bunun yanında PN 1. günde ölçülen düşük kan basıncı değerleri geniş PDA gelişimini göstermede en tutarlı klinik bulgu olduğu kabul edilebilir (69,75).

PDA terminolojisinde kullanılan 3 temel tanımlama vardır: Klinik PDA, semptomatik PDA, hemodinamik açıdan anlamlı PDA (HAPDA). Klinik belirgin PDA tanısı; klinik belirti ve bulgulardan en az birinin varlığında, mümkünse ekokardiyografi ile kanıtlanmış PDA varlığında koyulur. Klinik ve ekokardiyografik bulguların korelasyonunu gösteren çalışmalarda oldukça düşük duyarlılık ve özgüllük belirtilmektedir (76). PDA bebeğin klinik durumunu etkilemeye başladığında klinik PDA'dan bahsedilir. Pulmoner hiperperfüzyon ve/veya sistemik hipoperfüzyon gelişmesiyle hipotansiyon, MV'den ayrılmada güçlük, solunumsal parametrelerde kötüleşme, tekrarlayan apne atakları, pulmoner hemoraji gibi belirtiler ortaya çıkar (75). PDA'nın en özgül bulgusu, ilk haftada meydana gelen pulmoner hemorajidir. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA tanısı ise, PDA'daki yüksek hacimli akım ekokardiyografik değerlendirmeyle gösterilerek koyulur. HAPDA'yı tanımlamanın esas amacı; özellikle 28 haftadan küçük bebeklerde büyük PDA'ları pulmoner hemoraji, İVK, ölüm ya da ciddi morbiditeyle ilişkilendiren yayınların olmasıdır. Bu komplikasyonları önlemek için neonatologlar PDA'yı kapatmayı düşünmeleridir (56,70,72).

2.2.5. PDA Tanı Yöntemleri

PDA tanısında kullanılan yöntemler; akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve doppler ultrasonografi, troponin-T, atrial natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), N-terminal pro-BNP gibi biyobelirteçler olarak sıralanabilir. Amino-terminal pro-B-tip natriüretik peptid, Nötrofil jelatinaz-ilişkili Lipokalin, Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein kullanılabilecek diğer biyobelirteçlerdir. Ayrıca Near Infrared Spectroskopi (NIRS), Perfüzyon indeksi, trombosit sayısı, faz kontrast manyetik rezonans görüntüleme, speckle tracking echocardiography kullanılabilen diğer yöntemlerdir.

Akciğer grafisinde, sol ventrikül ve sol atriumda genişleme, kardiyomegali özellikle ilerlemiş vakalarda görülebilir. Ayrıca pulmoner konjesyona bağlı akciğer sahalarında flulaşma izlenebilir. EKG'de özellikle ileri evrelerde, yüklenmeye bağlı sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrial genişlemeye ait bulgular izlenir.

PDA tanısı koymakta ekokardiyografi, duktal şantın büyüklüğünü ve mevcut şantın bebek için klinik önemini gösteren altın standart yöntemdir. Ayrıca olası konjenital kalp hastalıklarının ekartasyonunda da EKO önem arz eder. EKO'da hastanın hemodinamisini değerlendirmekte özgül ve duyarlılığı yüksek tek bir parametre olmadığından; HAPDA tanısı için çok sayıda parametre değerlendirilerek karar verilir. Ekokardiyografik ölçümlerle; PDA'nın ve büyüklüğünün görüntülenmesi, sol kalpte yüklenme olup olmadığı ve artmış pulmoner kan akımının gösterilmesi, duktal çalmaya bağlı sistemik hipoperfüzyonun varlığının gösterilmesi önemlidir. Değerlendirme için kullanılan parametreler ise; PDA'nın çapı, duktustaki akım ve doppler ile bu akımın paterninin belirlenmesi, sol ventrikül büyüklüğü, sol atrium: aort kökü oranı (La:Ao oranı), inen aortada retrograd diastolik akım ve akım hızı, transmitral pasif ve aktif akım (E ve A dalgaları), PDA'daki şantta end diastolik: tepe sistolik akım hızı oranı, miyokardiyal akım hızı ve miyokardiyal fonksiyon indeksi, PDA: Sol pulmoner arter oranı, antegrad pulmoner arter diastolik akım hızı, duktus arteriozus tepe sistolik akım hızı, duktus arteriozusda diastol sonu akım hızı ve inen aortada akım hızı olarak belirtilebilir (69,77,78). Çapı <1.5 mm olan PDA'lar küçük kabul edilir. Çapı ≥1.5 mm olan PDA'ların orta ya da geniş olduğu kararı duktustaki şantın hacmine göre karar verilir. La:Ao oranı sol kalp

ölçümleri esnasında en sık kullanılan parametredir. HAPDA için kullanılan La:Ao sınırları 1.15-1.70 arasında değişmekle birlikte, parasternal uzun akstan yapılan değerlendirmelerde La:Ao oranının >1.4 olması sol atriumdaki genişleme ve HAPDA'yı göstermekte anlamlıdır (69). İnen aortada retrograd diastolik akım ve akım hızı ölçümü ile geniş PDA'nın, soldan sağa şanta neden olduğu görülür. Böylece hem torasik hem de abdominal aortada belirgin bir retrograd diastolik akım oluşur. Bu diastolik akım, total aortik kan akımının %50'sinden fazlası olabilir. Bu durumun kliniğe yansıması "Duktal çalma" olarak tanımlanır (79).

Biyobelirteçler arasında ise kullanımı en pratik olan BNP'dir. BNP ve N-terminal pro-BNP en sık çalışılan belirleyicilerdir ve HAPDA'sı olan prematürelerde plazma ve idrarda düzeyleri yüksek olarak bulunur. Tedavi sonrasında da normal değerlere geriler (80). Diğer biyobelirteçlerin Türkiye'de sık araştırılmıyor olmasının nedeni; maliyet-etkinlik açısından ülkemiz koşullarına uygun olmayışıdır (81).

2.2.6. Prematürelerde PDA Taraması

Prematürelerde PDA taraması; semptom olmasa da ekokardiyografik olarak yapılmalı mı, yoksa sadece kliniği PDA'yı düşündüren bebeklere mi ekokardiyografi yapılmalı konusu hala tartışmalıdır (55,77,82-86). Tüm küçük prematürelere, henüz klinik bulgu vermeden PDA taraması yapılarak tedavi verildiğinde, daha iyi prognoz olduğu savunulmaktadır (82). Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde, geniş PDA'lar bile yaşamın ilk haftasında klinik bulgu vermeyebilir. Bu nedenle ADDA bebekte üfürüm ya da diğer klinik bulgular olmasa da yaşamın ilk döneminde ekokardiyografi ile PDA taraması önerilir (87).

Asemptomatik ÇDDA bebeklerde tarama yapılmasını destekleyen, yakın zamanda yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada, erken ekokardiyografi ile (ilk 3 günde) PDA taraması yapılanlarda, tarama yapılmayanlara oranla taburculuk öncesi mortalite ve pulmoner hemoraji sıklığı daha düşük bulunmuştur. Bunun yanında ağır BPD, NEK ya da İVK açısından ise fark gösterilemiştir. Bu 1500 hastalık çalışma ile 29 haftanın altında doğan bebeklerin asemptomatik de olabilecekleri ve erken dönemde taranmaları görüşü desteklemektedir (73).

PDA özellikle BPD, NEK olmak üzere birçok neonatal morbidite ile ilişkilendirilmekle birlikte, mevcut verilerle, PDA'nın bu durumların çoğunda neden değil, eşlik eden bir durum olduğu görüşü desteklemektedir (68,74). Ayrıca Duktus arteriozus'un farklı zaman ve yöntemlerle kapatılmasının neonatal morbiditeler üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçlarında; bu morbiditelerin PDA'daki soldan sağa şanta mı, PDA tedavisi yöntemlerine mi yoksa prematüreliğin kendisine mi bağlı olduğu net değildir (55,68,74). 2014'de Kluckow ve 2015'de Roze ve ark. yaptığı çalışmalarda; gestasyon yaşı 28 hafta ve altında olan bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisi ile ilgili özellikle pulmoner hemoraji ve mortalite üzerindeki olumlu etkisinin gösterilmiş olması,28 hafta ve altındaki bebeklerde rutin ekokardiyografik taramanın yararlı olacağını düşündürmektedir (73,82).

2.2.7. PDA Tedavisi

Son yıllarda Neonatoloji alanındaki ANS kullanımı, surfaktan tedavisi, düşük hedef O_2 saturasyon değerlerinin uygulanması gibi gelişmeler sayesinde HAPDA sıklığı etkilenmiştir. HAPDA'ya yaklaşımda günümüzde tekrar konservatif tedaviye kayma söz konusudur. Bu eğilimde etkin olan durumlar şu şekilde açıklanabilir:

- 1000 gramın üzerindeki bebeklerde %67 ilk 7 günde ve %94 taburculuk öncesi PDA'nın kendiliğinden kapanması (Tablo 2.3),
- 1000 gramın altındaki bebeklerde %40 PDA'nın kendiliğinden kapanması,
- Tedaviye bağlı oligüri, gastrointestinal sistem kanaması, NEK ve bağırsak perforasyonu gibi yan etkilerin ortaya çıkma riski,
- Tedavi ile NEK, BPD ve nörogelişimsel morbiditelerde azalma olmaması rol oynar (88)

Prematüre bebeklerde PDA tedavisinde 3 yaklaşım söz konusudur. Bunlar; konservatif tedavi, Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi ligasyon olarak sınıflandırılabilir. Güncel yaklaşım olarak birçok merkezde ilk 7-10 gün konservatif tedavi ve 7. günden sonra farmakolojik ajanlar tercih edilmektedir.

2.2.7.1. Konservatif Tedavi

Uygun çevre ısısı ve yeterli oksijenizasyon sayesinde sol ventrikülün yükü azalır. PEEP>5 mbar olması ve kısa inspirasyon süresi (0.35 saniye) ve hematokrit düzeyinin %35-40 aralığında tutulması amaçlanmalıdır. Pulmoner ödem varlığında ve ventilasyon destek gereksinimi arttığında tiazid diüretikleri kullanılabilir. Loop diüretikleri ise renal PGE_2 stimülasyonu ile duktusun açık kalmasına neden olabilirler (89).

PDA tedavisi sırasında kadar aşırı sıvı kısıtlamasından kaçınılmalı, dehidratasyon bulguları oluşturulmamalı ve fakat sıvı yüklemesi de yapılmamalıdır. HAPDA'lı ve pulmoner ödemi olan prematürelerde 110-130 cc/kg/g sıvı verilmesi uygundur. 170 cc/kg/g üstüne çıkılması da PDA insidansını arttıracağından önerilmemektedir. Özellikle uzun süreli sıvı kısıtlaması durumunda prematürenin büyüme ve gelişmesinin olumsuz etkileneceği de hesaba katılmalıdır (90). Bunun yanında semptomatik PDA varlığında beslenme kısıtlanması gerekli değildir. Enteral beslenmeye devam edilmesinin herhangi bir olumsuz etkisi gösterilememiştir fakat volüm fazlalığı ve beslenme intoleransı yönünden prematüreler yakın takip edilmelidir (91).

2.2.7.2. Farmakolojik Tedavi

Duktal açıklığı PGE_2 sağlar. İndometazin ve ibuprofen gibi COX inhibitörleri ise COX 1 ve 2' yi inhibe ederek PG sentezini azaltır. Böylece duktusun kasılması ve kapanması uyarılır (92-94). İndometazin ve ibuprofenin İV uygulamalarının PDA kapanması üzerine etkileri benzerdir. Fakat her iki tedavinin de olası yan etkileri vardır. ROP, sepsis, cerrahi ligasyon oranı, hastanede kalış süresi veya mortalite açısından her iki ilaç benzer etkilere sahipken; indometazin İVK riskini azaltır ve ibuprofen ile de NEK ve geçici renal yetmezlik gelişme riski daha düşüktür (95-97).

Yüksek risk grubundaki hastalarda PDA semptomları gelişmeden, postnatal ilk 12-24 saat içinde uygulanan tedaviye profilaktik tedavi denir. İndometazin ya da ibuprofen ile yapılabilir fakat indometazin özellikle serebral kan akımını

azalttığından, oligüriye sebep olduğundan ve ayrıca O_2 ihtiyacında artışa sebep olduğundan tercih edilmemektedir. Ayrıca BPD, 18-36 ay nörogelişimsel etki ve mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (98, 99). İbuprofen ise PDA ve cerrahi ligasyon ihtimalini azaltırken; BPD, İVK ve mortalite üzerine avantajı gösterilememiştir. Günümüzde profilaktik tedavi; avantajları olmasına rağmen, farmakolojik ajanın potansiyel yan etkileri olması ve uzun vadede sekelsiz hayata ve nörogelişimsel prognoza olumlu etkisinin olmaması nedeniyle önerilmemektedir (94, 100, 101). Erken asemptomatik (pre-semptomatik) tedavi ise erken dönemde, hastanın kliniği ve ekokardiyografi ve gibi tanı metodları kullanılarak uygulanan tedavi yaklaşımıdır. ROP, BPD ve NEK üzerine üstünlüğü yoktur fakat ADDA (<1000 gr) bebeklerde bu tedavi yaklaşımı, semptomatik PDA insidansını ve ek oksijen süresini, pulmoner hemoraji sıklığını az da olsa azalttığı gösterilmiştir (102). En son 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda BPD sıklığı ve MV süresini azalttığından erken semptomatik tedavi önerilmekteydi fakat PDA tedavisinde erken semptomatik (2-5 gün) ve geç semptomatik (10-14 gün) tedavilerin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması açısından yeterli yeni çalışma bulunmamaktadır.

2.2.7.2.1. İndometazin

İndometazinin PDA tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (102). Geçici renal bozukluk, gastrointestinal kanama, fokal Gİ perforasyon olası yan etkiler arasında sayılabilir. İndometazin PG bağımlı renal, mezenterik kan akımını azaltır ayrıca serebral kan akımını ve serebral oksijenizasyonu da azaltır. Trombosit adezyonunu bozar. Renal disfonksiyon ilk dozlardan sonra veya ilacın kesilmesiyle geri döner. İndometazinin Gİ perforasyon, ROP, NEK, BPD, serebral beyaz cevher hasarı gibi neonatal morbiditeleri arttırdığını kanıtlayan herhangi bir randomize kontrollu çalışma bulunmamaktadır. NEK ve gastrointestinal perforasyon insidansının indometazin ve postnatal steroid birlikte uygulandığında arttığı rapor edilmiştir (103). İndometazinin serebral vazokonstriktif etkisine rağmen, Cochrane metaanalizde bilinenin aksine PVL insidansını azalttığı rapor edilmiştir (104). 18. aydaki nörogelişimsel prognoza, profilaktik indometazin uygulamasının herhangi bir etkisi yoktur fakat bunun yanında 4,5-8 yaştaki uzun dönem prognoz üzerine olumlu

etki edebileceği yönünde kanıtlar mevcuttur (95, 105). İndometazin iv yoldan, 0.1-0.2 mg/kg/doz olarak 12-24 saat ara ile aralıklı dozlar şeklinde uygulanır. Kısa kür<3 doz şeklinde uygulanır. 4-6 gün olacak şekilde uzun kür rejimin ise PDA tedavi başarısını arttırmadığı, NEK riskini arttırdığı; İVK, BPD ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (106). Erken ve geç indometazin uygulaması ile ilgili avantaj ve dezavantajlara dair yeterli kanıt sunan çalışmalara ihtiyaç vardır. İndometazinin etkisi İV uygulama sonrasındaki 40. dakikada pik yapar ve 12 saat boyunca devam eder. Renal yan etkileri azaltmak adına indometazinin devamlı infüzyonu, aralıklı bolus infüzyonlarına tercih edilir (107). İndometazin tedavisi sonrası prematürelerin üçte birinde duktal kapanma görülmemiştir. İkinci kür indometazin ile %42, üçüncü kür ile %43 kapanma oranları bildirilmiştir. Üç kür ile kümülatif kapanma oranı ise %90 olarak raporlanmıştır. Fakat ikinci kür indometazin tedavisinden sonra duktal kapanma olmayan vakalar için cerrahi ligasyon akılda tutulmalıdır (108).

2.2.7.2.2. İbuprofen

PDA tedavisinde en sık kulanılan bir diğer COX inhibitörü ibuprofendir. İlk 48 saatte İV, 48 saatten sonra tedavi gereken semptomatik PDA'larda bebek beslenmeyi de tolere ediyorsa oral olarak kullanılır. PDA'yı kapatmada ibuprofenin en az indometazin kadar etkin olduğunu rapor eden Cochrane metaanalizi vardır. Ayrıca ibuprofen kullanarak renal yan etkilerin daha az görüldüğü, NEK gelişme riskinin azaldığı, MV süresinin daha kısa olduğubildirilmiştir. Bunun yanında pulmoner hemoraji insidansı indometazin ile benzer bulunmuştur (94). PDA tedavisinde ibuprofenin başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, ardından 5 mg/kg/gün, 24 saat ara ile 2 doz oral ya da iv olarak verilir. Yüksek doz ibuprofen uygulamasını destekleyen çalışmalar da vardır. Gestasyonel yaşa bağlı ibuprofenin renal klirensi artar, bu nedenle postnatal yaşı 70 saatin üstündeki infantlara yüksek doz ibuprofen tedavisi önerilen çalışmalar da vardır (109).

İbuprofen ya da indometazin ilk seçenek tedavi yaklaşımıdır. İlk dozu takip eden 24. saatte duktus konstrüksiyona uğradı ise diğer dozların verilmesi konusu

düşünülmelidir. İbuprofenin oral kullanımı ilk 48 saatten sonra iv kullanımı kadar etkilidir (110).

2.2.7.3. Farmakolojik Tedavinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Hiperbilirubinemi en olası yan etki olarak sayılabilir. Özellikle ibuprofende daha belirgin olan bu yan etki, farmakolojik ajanın bilirubine bağlanmada albüminle yarışması nedeniyledir ve kern ikterus riskini arttırabilir.

Kontrendikasyonlar ise; kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis varlığı, özellikle intrakranial ya da gastrointestinal aktif kanama varlığı, trombositopeni (<50.000/mm^3) ve/veya koagülasyon bozukluğu, Şüpheli ya da kesin olan NEK varlığı, renal yetmezlik durumu (idrar çıkışı <0.6 ml/kg/saat, kreatinin >1.6 mg/dl olması), gastrointestinal ya da renal anomali varlığı, pulmoner atrezi, fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu gibi duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı olması olarak sıralanabilir.

2.2.7.4. Diğer Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

Bir non selektif COX inhibitörü olan parasetamol da PDA'nın kapatılması tedavisinde kullanılabilir. Prostaglandin sentezininin peroksidaz (POX) komponentini inhibe ederek etki eder. Yapılan gözlemsel çalışmalarda 2-7 gün tedavi süresinde 60 mg/kg/gün IV parasetamol ile %100 duktal kapanma oranı bildirilmiştir (110). Oral parasetamol ve ibuprofen tedavilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada duktal kapanma, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranları her iki ajan için de benzer olarak bulunmuş ve yan etkiler açısından fark bulunamamıştır (110). Ve fakat kullanılan doz, antipiretik ve analjezik dozundan daha yüksek olduğu için hepatatotoksisite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları açısından olası riskler akılda tutulmalıdır. Parasetamolun gelişimi süren beyin üzerinde olumsuz etkileri olduğu bazı hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Ayrıca çocukluk çağı otizm spektrum hastalıkları ile prenatal parasetamol maruziyeti arasında ilişki olduğu da bilinmektedir bu nedenle, PDA tedavisinde parasetamol standart tedavi değildir (111).

2.2.8. PDA'da Cerrahi Ligasyon

Bir veya iki kür medikal tedaviye rağmen semptomatik PDA varlığında veya medikal tedavinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon kurtarıcı tedavi olarak tercih edilebilir. Prematüre bebeklerde cerrahi ligasyon başarısı %100'e yakındır. Semptomatik PDA'ya cerrahi ligasyon yapılması, akciğer hemodinamisini ve kompliansını düzeltir ayrıca MV süresini kısaltır. Profilaktik olarak uygulandığında ise, NEK'i önlemede etkilidir ancak ağır İVK, ROP, BPD ve mortalite sıklığını azaltmaz (112). Ciddi hipotansiyon, tek taraflı vokal kord paralizisi ve skolyoz cerrahi ligasyonun komplikasyonları arasında sayılabilir. Cerrahi ligasyon sonrası hastalarda hipoperfüzyon ve düşük sol ventrikül debisi görülebilir. Ayrıca cerrahi sırasında gelişebilecek serebral O_2 satürasyonundaki değişiklikler ve cerrahi sonrası hemodinamik instabilite gelilmesi olası beyin hasarını arttırabilir. Bu nedenle hastalar postoperatif dönemde yakın takip edilmeli ve gerekli destekler sağlanmalıdır. Cerrahi ligasyon; posterolateral torakotomi ya da video-assisted torakoskopik cerrahi teknikleri ile yapılabilir.

2.3. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ

BPD, Northway ve arkadaşları tarafından ilk kez yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmış ve o dönemde, çoğunlukla RDS kaynaklı entübe edilen, nispeten büyük prematüre bebeklerin fibrozisle karakterli kronik akciğer hasarına sebep olmuştur (113). Son zamanlarda ise erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenen özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde pulmoner vasküler ve alveoler gelişimin yetersiz olması sonucu meydana gelen "yeni" bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (114).

BPD gelişimi prenatal dönemden başlayarak, natal ve postnatal ortaya çıkan birden fazla faktörle ilişkilidir. BPD'nin günümüzde geçerli olan tanımına göre tanı postmenstrüel (PM) 36. haftada koyulmaktadır. Fakat tanı zamanı olan PM 36. haftadan önce önemli solunumsal morbiditeleri geliştirecek ve PM 36. haftada BPD tanısı alabilecek olan prematüre bebekleri öngörerek tedavi uygulandığında, BPD görülme riskinin ve hastalık şiddetinin azalma potansiyeli bulunmaktadır. Hafif ve

orta BPD'lerin taburculuk sonrası ciddi solunum destek ihtiyaçlarının olmaması, uzun dönemde ise ciddi solunumsal morbiditelerinin olmaması yanında "ağır-ölümcül" BPD adayı olan prematüre bebeklerin yakalanması önemlidir. BPD tanısı, klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak koyulur, fakat bunlar özgün bulgular değildir. Başlangıçta solunum sisteminde hiç bulgusu olmayan veya hafif olan veya bebeklerde, birkaç gün - hafta sonra solunumsal işlevlerde ilerleyici bozulma, oksijen ihtiyacında artış ile BPD gelişimi gözlenebilir. Bozulmayı tetkileyen ise surfaktan tedavisi, daha nazik ve invazif olmayan solunum destek yöntemleri kullanılması, akciğer enfeksiyonu veya sepsis ya da PDA'ya bağlı gelişebilecek akciğer kan akımında artış olabilir. Akciğer grafilerindeki bulgular hafif olabilir. Bu durum yeni BPD olarak tanımlanmaktadır (114).

Tablo 2.5. BPD Sınıflaması

	Gebelik Yaşı <32 hafta	**Gebelik Yaşı ≥32 hafta**
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün-< 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O_2 gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O_2 gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O_2 gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O_2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O_2 gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O_2 gereksiniminin olmas
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O_2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O_2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

BPD'ye yaklaşımda esas olan olası akciğer hasarının önlenmesidir. Küçük prematüre bebeklerin akciğerleri işlevsel ve yapısal olarak immatürdür ve hasara açıktır. BPD gelişimindeki en önemli etki; doğum salonunda uygulanan solunum desteği esnasında oluşan akciğer hasarı kaynaklıdır. Bu nedenle, mümkün olan en az solunum desteği ile yeterli gaz alış-verişinin sağlanması BPD'nin önlenmesindeki temel stratejidir. Bunun için kullanılabilecek noninvaziv yöntemler nCPAP ve NIPPV'dir. Son yıllarda ısıtılmış-nemlendirilmiş-yüksek akımlı nazal kanülün (HHHFNC) kullanımı da denenmektedir. Bu hastalar için doğum salonundan itibaren düşük O_2 ve basınç (FiO_2 = %21-30 ve PEEP = 5-8 cmH_2O) ayarları amaçlanmalı, hedef O_2 düzeylerine göre arttırılmalı, PEEP ise 8 cmH_2O'yu geçmeyecek şekilde olmalıdır. nCPAP'ta PEEP≥7 cm H_2O ve FiO_2 gereksinimi >%40 ise entübasyon öncesi NIPPV denenmelidir. Bu şekilde fizyolojik duruma en yakın koşullar αsağlanırken; volütravma, barotravma, atelektotravma engellenebilir ve surfaktan aktivasyonu en iyi şekilde sağlanabilir. Çeşitli düzeylerde solunum desteği, enfeksiyon kontrolü, sıvı tedavisinin yönetimi, uygun kalori ve protein alımını sağlayacak şekilde beslenme ve steroidler BPD yaklaşımında kullanılmaktadır (114). Bazı hastalar için noninvaziv solunum desteği yetersiz kaldığı için entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanmak durumunda kalırlar. İmmatür alveollerin hacim yetersizliği veya aşırı gerilmesine bağlı hasar oluşabileceğinden, eğer invazif ventilasyon gerekiyorsa son yıllarda "tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon" yaygın olarak tercih edilmektedir. HFOV ise, tidal hacim hedefli senkronize ventilasyona stabilizasyon sağlanamayan bebeklerde kurtarıcı yaklaşım olarak denenebilir. BPD ile mekanik ventilasyon ilişkisi iyi bilinmektedir. Entübe izlenen prematüreler içim mümkün olan en kısa zamanda ekstübasyon denenmeli ve MV süresinin kısaltılması amaçlanmalıdır. Tüm noninvaziv solunum desteği yöntemlerinin ekstübasyon başarısını arttırdığı bilinmektedir (115). MV sırasında hipokarbi ve hiperkarbiden kaçınmak gerekir. $PaCO_2$ değerinin 45-60 mmHg arası olması hedeflenmelidir. Prematüre bebeklerde oksidatif hasarı engellemek adına, oksijen satürasyonu hedefleri %90-95 aralığında tutulması amaçlanmalıdır. Böylece BPD ve ROP sıklığında bir azalma olmamasına karşın, mortalitenin daha yüksek olduğu bilinmektedir (116).

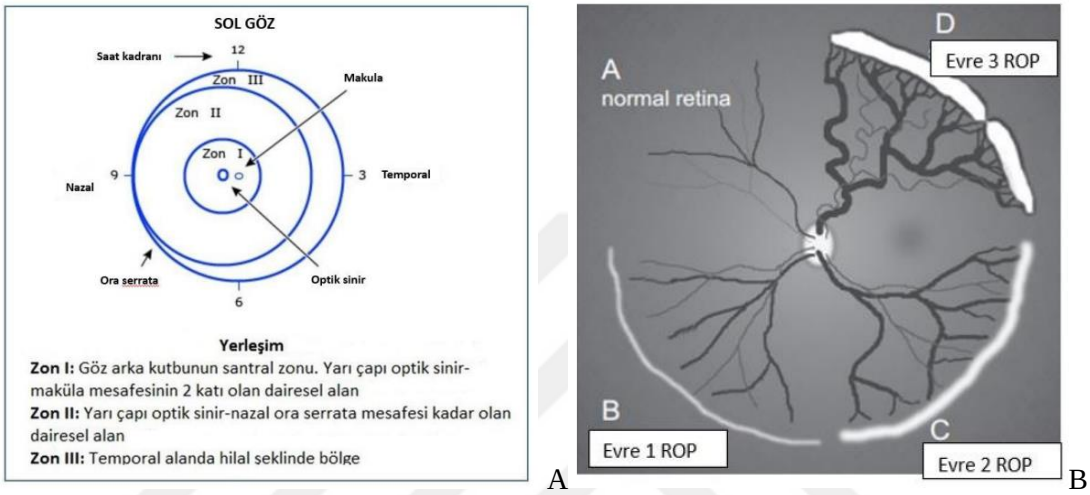
BPD'nin medikal tedavisinde; metilliksantinler (Kafein) ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Kafein, doğum ağırlığı 1250 g altında olan, gebelik yaşı 28 haftanın altında olan ve BPD riski taşıyan prematürelerde postnatal 1. günden başlanarak, PM 36. haftaya kadar kafein sitrat kullanımı önerilir. Kortikosteroidler ise genel olarak enteral veya parenteral yoldan sistemik ya da inhale yolla lokal olarak uygulanabilir. Kortikosteroidler kullanılırken etkinlik durumu ve olası yan etkiler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (117). Erken sistemik steroid tedavisinin erken dönemde en önemlisi gastrointestinal perforasyon olan ve uzun dönemde en önemlisi serebral palsi olan olumsuz yan etkileri nedeniyle kullanımı önerilmez (118).

2.4. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ

ROP, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük prematürelerin immatür retinal damarlarının serbest oksijen radikalleri, hipoksi veya hiperkarbi, enfeksiyon gibi faktörler nedeniyle anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur. Günümüzde süregelen gelişmeler sayesinde yaşama şansının artması ile görme problemleri ve körlüğe neden olabilen ROP ile daha sık karşı karşıya gelmekteyiz. Erken tanı, zamanında ve doğru tedavi uygulanması görme kaybını engeller. ROP sıklığı ve görülme haftası, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermektedir (119).

ROP gelişimine sebep en önemli risk faktörleri gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olmasıdır. Bunların yanında oksijen tedavisinin konsantrasyonu ve süresi, hemodinamiyi bozan kardiyak ve solunumal problemler, hipoksi ya da hiperoksi, hipokapni ya da hiperkapni durumu, asfiksi varlığı, hipotermi, metabolik asidoz varlığı, mekanik ventilatör tedavisinin bir haftadan uzun sürmüş olması, bronkopulmoner displazi varlığı, sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları olması, intrakraniyal kanama olması, kan transfüzyon sayısı, kan değişimi, hiperglisemi varlığı, insülin kullanımı, prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı ve çoğul gebelik sayılabilir (119,120).

Hastalığın sınıflaması ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaktadır. Yerleşim durumu (zon), vasküler proliferasyon derecesi (evre), yayılım derecesi ve plus hastalık varlığı ile yapılmaktadır. Zon, hastalığın yerleşim durumunu belirtmek amacıyla retina optik siniri merkez olacak şekilde önden arkaya 3 bölgeye ayrılmaktadır ki bu en güçlü prognostik öneme sahiptir (121) (Şekil 2.4).



Şekil 2.3. A. ROP'u Sınıflandırmada Zon ve Kadranlar B. ROP Sınıflamasında Evreler

Vasküler proliferasyon durumuna göre 5 evreye ayrılmaktadır. Buna göre; evre 1'de vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı görülür. Evre 2'de sırt (ridge), yüzeyden kabarık yapı vardır. Evre 3'te sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlamamıştır. Evre 4A'da makula tutulumu olmaksızın parsiyel retinal ayrılma, 4B'de ise makula tutulumu ile birlikte parsiyel retinal ayrılma vardır. Total retina dekolmanı ise evre 5 olarak değerlendirilir. Yayılım derecesini belirlemek için ise retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 12'ye bölünür. Böylece hastalığın kaç kadrana yayıldığı belirlenebilir. Retina arka kutbundaki arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon ise plus hastalık olarak tanımlanır. Plus hastalık varlığı ROP'un ilerlediğinin bir göstergesidir. Eğer dilatasyon ya da kıvrımlanma yeterli düzeyde değilse bunu tanımlamak için preplus hastalık tanımı kullanılmaktadır. Eşik hastalık (threshold) ise; zon I veya II'de evre 3 hastalık ve plus hastalık varlığında, ardışık 5 kadranın ya

da ardışık olmayan 8 kadranın tutulumu olarak tanımlanır. Evre 3 ve üzeri ya da plus hastalığın olduğu durumlar "ciddi ROP" olarak ifade edilir. <32 gebelik haftasında doğan tüm prematürelerin taranması gerekmektedir. <27 gebelik haftasında doğan prematürelerin ilk oftalmolojik muayenesi PM 30- 31. haftada, ≥ 27 haftada doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır (122) (Tablo 2.6). Dünya Sağlık Örgütü ilk oftalmolojik muayenenin taburculuk öncesi yapılmasını önermektedir (122).

Tablo 2.6. Gebelik yaşına göre ilk ROP muayenesi zamanı (122)

GY (hafta)	**İlk Muayene Zamanı (hafta)**	**Postmenstrüel Kronolojik**
22*	31	9
23*	31	8
24*	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32**	36	4

* GY <25 hafta olan prematürelerde PM 31. hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk oftalmolojik muayene yapılabilir.

** GY >32 hafta olan prematürelerde ilk muayene PN 4. hafta tamamlandığında yapılır.

İzlemde retinal vaskülarizasyon zon III'de ise 2–3 haftada bir, zon II'de ise en az 2 haftada bir muayene tekrarı gerekir. Zon I'de ise ilerleme durumuna göre haftada en az bir kez olacak şekilde oftalmolojik muayene ile izlenir. Bulgularda kötüye gidiş olursa ya da preplus hastalık olması durumunda muayeneler sıklaştırılmalıdır (122).

Tedavide altın standart yöntem lazer fotokoagülasyondur. Amaç ise avasküler periferik retina alanlarının ablasyonudur. Eşik hastalıkta ya da yüksek riskli eşik öncesi hastalıkta tedavi endikasyonu vardır. Bu durumlar Zon I'de evre 1 veya evre 2 ROP olması ve plus hastalık varlığı, Zon I'de evre 3 ROP olması, Zon II'de evre 2 veya evre 3 ROP ve plus hastalık varlığı olarak sayılabilir (120). ROP tedavisinde; Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept gibi antiVEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu alternatif bir yöntemdir (123).

Retina dekolmanını önlemede lazer veya anti-VEGF ajanlar her zaman yeterli olmayabilir. Subtotal ya da total retina dekolmanı gelişen vakalarda görmeyi korumak ve retinal ayrılmayı önlemek için vitreoretinal cerrahi müdahaleler uygulanmaktadır. Hastalığın seyri değişkendir ve zon I başlangıçlı olması, hastalığın hızlı seyirli olması, plus hastalık varlığı ve dekolman kötü prognoz kriterleri olarak sayılabilir. Prematüre retinopatisinin önlenmesinde en etkili olan, erken doğumların önlenmesidir. Özellikle <28 hafta olan prematürelerde YYBÜ'de oksijen monitorizasyonunun ciddiyetle yapılması, hiperoksiden ve hipoksi-hiperoksi geçişlerinden kaçınmak sıklığı azaltmakta gerekli ve önemlidir. ANS uygulaması, iyi antenatal bakım, doğum salonu uygun yönetimi ve uygun postnatal kilo alımı sağlanması ROP sıklığının azaltılmasında diğer önemli faktörlerdir.

2.5. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

Nekrotizan enterokolit, prematüre bebeklerin yaşam oranlarının artmasıyla daha sık karşılaşılan, enteral beslenme sonrası bağırsağın akut iskemik ve inflamatuar nekrozu olup, YYBÜ"nde izlenen bebeklerde mortalite nedenleri arasında yer alan yüksek mortalite ve morbiditeye sahip önemli bir yenidoğan acilidir. Daha sık karşılaşılmakla birlikte, NEK'e bağlı mortalite oranında değişiklik saptanmamıştır (124, 125). NEK öncellikle çekumu tutar, sağ kolon ve ileuma yayılabilir. Bağırsak duvarında mukoza, submukoza ya da tüm katlarda inflamasyon, lokal ülserasyon ve nekrozla seyreder; fokal, multifokal, panintestinal kanamalar yapabilir (126). NEK patogenezi birçok değişkene bağlı olup, özellikle prematüriteye bağlı yeterince gelişmemiş intestinal motilite, gelişmemiş intestinal bariyer fonksiyonu, mikrobiyal disbiyozis ve immatür mikrobiyota ve immatür immun

mekanizmalar suçlanmaktadır. NEK; inflamasyon sonrasında sepsise doğru ilerleme gösteren kısır bir döngünün meydana geldiği bir süreçtir (125). Prematüritelerde özellikle gestasyon yaşı azaldıkça ve doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda NEK gelişme riski artmaktadır. Diğer risk faktörleri olarak formül mama ile beslenme, PDA varlığı, ANS yokluğu, koryamniyonit, sepsis, konjenital kalp hastalıkları, hipoksik/iskemik olaylar, perinatal asfiksi, 5. dakika APGAR skorunun <7 olması, polistemi, exchange, >5 gün antibiyotik kullanımı, PN ilk 7 günde steroid kullanımı, H_2 bloker kullanımı, indometazin tedavisi, umblikal arteriyel kateterizasyon, MV varlığı ve genetik yatkınlık sayılabilir (127,128). NEK gelişen bebeklerin %90-95'i en az birkez enteral beslenmiştir. Preterm bebekler postnatal 2.-3. Haftalar arasında NEK tanısı alırken termlerde tanı sıklıkla ilk haftadadır (129). NEK gelişen vakalarının yaklaşık %70'inde ilk semptom batın distansiyonudur. Artmış gastrik rezidü miktarı, beslenme intoleransı, safralı kusma, kanlı dışkılama, peritonit bulguları gelişebilir. Ayrıca hastada hiç gastrik semptom olmadan sepsis gibi ısı düzensizlikleri, bradikardi, apne, hipo/hiperglisemi gibi non spesifik bulgularla da ortaya çıkabilir. NEK ilerledikçe batında hassasiyet, batın duvarında eritem veya ekimoz, bağırsak anslarında belirginleşme, intestinal perforasyon, peritonit ve şok tablosu ortaya çıkabilir.

NEK şüphesi varlığında; tam kan sayımı, biyokimya, CRP, vücut sıvılarının kültürü, gaitada gizli kan ve ayakta direkt batın grafisi (ADBG) tetkikleri planlanmalıdır. Trombositopeni, nötropeni ya da lökositoz, periferik yaymada sola kayma, koagülopati veya asidoz hastalığın ciddiyetini gösterir. Nötropeni ve trombosit sayımında ani düşme kötü prognoz göstergesidir Bağırsaktaki bu inflamatuar süreçle ilişkili olarak hiponatremi, hipotansiyon ve asit-baz dengesizliği de görülebilir (124). Ayrıca NEK'li hastalarda hiperglisemiye yatkınlık olur. Bunların yanında NEK tanısı, evrelemesi ve izleminde radyoloji ile en güvenilir bulgular elde edilir. ADBG'de portal vende gaz varlığı ve pnömatozis intestinalis NEK için tanısal radyografik bulgulardır. Dilate bağırsak ansları, gaz azlığı ya da içi gazla dolu sabit bağırsak ansları ise erken radyolojik bulgulardır ve NEK şüphesini arttırır. Abdominal USG, Doppler USG, NIRS (karına ışık tutulduğunda sarı zeminde iskemik bölgeler karanlık görülür) kullanılan diğer tanısal yöntemlerdir.

NEK evrelemesi; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular kullanılarak yapılır (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri)

	İntestinal bulgular	**Sistemik bulgular**	**Radyolojik bulgular**	**Tedavi**
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin residü Hafif distansiyon Bulantı Gaitada gizli kan	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IB (NEK şüphesi)	Rektumdan açık kırmızı kanama	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik Üç gün boyunca kültür
Evre IIA (Kesin NEK) Hafif derecede vaka	Belirgin residü Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün Üç gün boyunca kültür
Evre IIB (kesin NEK) Orta derecede vaka	Belirgin residü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji Hafif metabolik asidoz Hafif trombositopeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK) Sğır derecede vaka Barsaklar sağlam	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat 200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin)
Evre IIIB (İleri NEK) Ağır derecede vaka Barsak perfore	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Üç gün boyunca kültür Asidoz için bikarbonat 200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin) Cerrahi tedavi

NEK şüphesi varlığında enteral beslenmenin kesilmesi, aralıklı aspirasyon yapılması, orogastrik tüp yerleştirilmesi (gastrointestinal basıncın azaltılması için), kan basıncı kontrolü, sıvı ve elektrolit yönetimi, asidoz, anemi ve trombositopeninin düzeltilmesi, total parenteral nutrisyon desteği gibi destek tedavilere başlanır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır (124). İnotrop desteği ve MV gereksinimine hastanın kliniğine göre karar verilmelidir. Evre 1 ve 2 NEK'te destek tedaviler ve antibiyoterapinin düzenlenmesi gerekirken; evre 3 NEK'te cerrahi endikasyon doğar. ADBG'de pnömoperiton olması, parasentezde dışkı veya safra bulunması ve intestinal perforasyon varlığı kesin cerrahi endikasyonlardır. Relatif endikasyonlar ise; yeterli destek ve medikal tedaviye rağmen klinik kötüleşme olması, yaygın pnömatozis varlığı, karın duvarında eritem, portal vende gaz görülmesi, ADBG'de sabit geniş bağırsak ansları olması, abdominal kitle, asit, varlığı şeklinde sıralanabilir (124,125). NEK varlığı yüksek mortalite sebebidir. Özellikle doğum ağırlığı azaldıkça NEK riski ve mortalitesi arttığı bilinmektedir. NEK gelişmesini ve ilerlemesini önlemede etkili stratejiler; gastrointestinal sistemin mikrobiyolojik florasının korunması ve beslenme stratejileri olarak iki ana başlık altında toplanabilir.

2.6. İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA

İVK, diğer adıyla subependimal veya germinal matriks kanaması prematürlerde beyin hasarının en önemli sebeplerindendir (130). Germinal matriks içindeki vasküler yapıda rüptür sonucu; periventriküler veya intraventriküler kanama görülür. İVK sıklığı gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Yaşamın ilk üç günü İVK vakalarının yaklaşık %90'ı görülür ve bunların %20-40'ı ilk hafta içinde artar. Vakaların çoğunu grade1 ve 2 kanamalar oluşturur ve bunlar kendiliğinden geriler. Grade 3 ve 4 kanamaların ise yaklaşık %60'ında serebral palsi ve mental retardasyon gibi kognitif bozukluklar ortaya çıkmaktadır (131). Germinal matriks; nukleus caudatus ile lateral ventrikül ependimal yüzeyi arasındadır. Subependimal germinal matriks; destek dokusundan fakir olan immatür damarlardan zengindir. Kan basıncıdaki ani dalgalanmalar bu frajil ve immatür sisteme ve koroid pleksusa iletilir böylece germinal matriksteki damarlar rüptüre olabilir ve iskemi meydana gelir. İleri evre ve asimetrik İVK olan hastalarda venöz staza bağlı özellikle

ileri evde kanamalarda hidrosefali görülebilir. Periventriküler lökomalazi ise ventrikül çevresindeki beyaz cevherin iskemik nekrozuna bağlı gelişen nonhemorajik simetrik patolojidir. İVK risk faktörleri arasında öncelikle prematürite yer almaktadır. Ayrıca serebral kan akımındaki dalgalanmalar, doğum sırasında venöz basınçtaki artış İVK'ya sebep olan ana patolojilerdir. İVK için olası risk faktörleri Tablo 2.8'de belirtilmektedir (131).

Tablo 2.8. İntraventriküler Kanama Risk Faktörleri

Prenatal	Natal	Postnatal
Maternal koryamniyonit	Doğum şekli	Prematürite-Transport
Hipertansiyon	Prezentasyon	RDS (hipoksi-hiperkapnimekanik ventilasyon)
Antenatal steroid verilmemesi	İntrapartum asfiksi	İnotrop desteği gerektiren hipotansiyon, hipertansiyon
Prenatal asfiksi	Kord klempleme zamanı	Anemi, trombositopeni, Koagülasyon anomalileri
Genetik faktörler		Neonatal resüsitasyon hipotermi

İVK kliniği sessiz olabilir bu durumda USG ve hematokritteki düşüş ile tanı koyulabilir. Olası başlıca klinik bulgular ise konvülziyonlar, apne, bradikardi, hipotoni, letarji, koma, hipotansiyon, kabarık fontanel, hareketlerde azalma, anlamsız göz ve motor hareketler, metabolik asidoz ve anemi olabilir. Bradikardi, apne atakları, solunum düzensizlikleri, stupor koma, metabolik asidoz, ısı dengesinde bozulma, uygunsuz ADH sendromu ve buna bağlı diürezde bozulma ile giden ciddi katastrofik tablo da görülebilir (131,132).

İVK taraması özellikle 32 haftanın altı ve 1500 gramın altı bebeklerde yapılmalıdır. Ülkemiz için; genelde ilk gün USG yapıldıktan sonra 4. günde tekrar edilen tarama ile kanamaların %90'ı saptanabilmektedir. Ultrason taramasında Papille sınıflaması kullanılır (Tablo 2.8) (132). Evrelendirilme, kanamanın ağırlığına göre yapılır ve tedavi planlanır (134). Şiddetli İVK'lar ve/veya periventriküler kistik lezyonlar kötü prognoz göstergesidir (134).

Tablo 2.9. İVK ağırlığının ultrasonografi ile evrelendirilmesi

Sınıflama	Tanımlama
Evre I	Germinal matrikse sınırlı kanama, çok az İVK var veya yok (parasagital kesitte ventrikül alanının < % 10'u)
Evre II	İVK (parasagital kesitte ventrikül alanının % 10-50'si), ventriküler dilatasyon olmadan
Evre III	İVK (parasagital kesitte ventrikül alanının > % 50'si, lateral ventrikülde genişleme ile birlikte)
İntraparankimal lezyon	Periventriküler ekodansite, parankimal kanama

Tedavide en önemli aşama prematüreliğin önlenmesidir. Bunun için riskli gebeliklerin belirlenmesi, gerekirse tokoliz uygulanması, takip ve doğumun bu konuda yeterli merkezlerde yapılması önemlidir. Transport gerekiyorsa mümkünse intrauterin dönemde yapılmalıdır. Prematüre doğum riski olan uygun gebelerde antenatal steroid uygulaması yapılmalıdır. Postnatal dönemde ise asfiksiyi önlemek, asit baz dengesini sağlamak, kan basıncında dalgalanmalardan korumak, hipokapni-hiperkapni ataklarını önlemek, hipotermiden korumak, volüm genişletici kullanırken ve sodyum bikarbonat tedavilerinde İVK riski açısından dikkatli olunmalıdır. Baş çevresi takipleri ve gerekli sıklıklarla görüntülemeler (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) yapılarak hidrosefali progresyonu takip edilmeli; gerektiğinde ventriküler drenaj yapılmalıdır. Nöbet durumunda öncelikle fenobarbital gerekirse diğer antiepileptikler kullanılmalıdır. Profilaktik fenobarbital kullanımı önerilmemektedir (134).

2.7. SEPSİS

Yenidoğan sepsisi, doğumdan sonraki ilk 28 günde enfeksiyona ait sistemik bulguların görüldüğü ve kan kültüründe etkenin üretildiği klinik sendromdur ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsise ait spesifik bulguların olmaması ve nonenfeksiyöz durumların da benzer bulgulara sebep olabilmesi erken tanı ve

tedavi şansını zorlaştırmaktadır. Tanıda klinik ve laboratuar birlikte değerlendirilmeldir. Sepsis olanların hızlı tanı almasının yanında, sepsis olmayanların da ayırt edilip gereksiz tedaviden kaçınılması önemlidir (133,134,136).

Ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermekle birlikte yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında görülür (133). Ülkemizde ise geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4- 14,1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir. Prematüre bebeklerde mortalite daha sık görülebilmektedir (134,135). Erken başlangıçlı sepsis >2500 gram bebeklerde 1000 canlı doğumda 0,57 iken 401-1500 gram arasında 10,96 olarak bildirilmiştir (136). Geç başlangıçlı sepsis insidansı ise 501-750 gram arasında %51,2, <1500 gram bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bildirilmiştir (137).

Kanıtlanmış sepsiste klinik ve laboratuvar bulgular sepsis ile uyumludur ve etken izole edilmiştir; klinik sepsiste ise klinik ve laboratuvar bulgular sepsis ile uyumlu olmasına rağmen etken gösterilemez. Şüpheli sepsis, klinik belirti bulgu olsa da olmasa da bebekte risk faktörlerinin bulunması ya da izlemde sepsis düşündürecek bulguların olmasıdır. Sepsisin postnatal ilk 3 günde ortaya çıkması erken başlangıçlı sepsis, 4-30. günler arasında görülmesi geç başlangıçlı sepsis, 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alırsa da çok geç başlangıçlı sepsis olarak adlandırılır. Prematüre bebeklerde sepsis insidansı term bebeklere göre 3-10 kat daha fazla görülür (136-138).

Erken başlangıçlı sepsis riski, erken membran rüptürü ve korioamniyonit varlığında artar. Erken başlangıçlı sepsis riskini; fetal distres varlığı, düşük APGAR skoru ve canlandırma, çoğul gebelik; geç başlangıçlı sepsis riskini ise sık kan alınması, kateter/sonda takılması, entübasyon, mekanik ventilasyon varlığı gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişim ihtiyacı artırır (136-138).

Erken başlangıçlı sepsiste en sık etkenler grup B streptokok (GBS) ve Eshericia coli (E. coli)'dir. Daha az sıklıkla ise Listeria monocytogenes (L. monocytogenes), diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar etken olarak görülür. Preterm bebeklerde E. coli (%81) daha sık görülürken termlerde GBS (%73)

daha sık etken olarak tespit edilir (136). Geç başlangıçlı sepsiste ise sıklıkla Staphylococcus epidermidis (S. Epidermidis) olmak üzere koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) %53,2-77,9 oranında en sık görülen etken iken; E. coli, klebsiella, pseudomonas türleri gibi gram negatif basillerin ön planda olduğu klinikler mevcuttur. Staphylococcus aureus (S. aureus) ve kandida türleri diğer etkenler arasındadır (137).

Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular sıklıkla ilk 24-48 saatte ortaya çıkar ve genellikle birden çok organ ya da sistem tutulur. Geç sepsiste ise tutulum çok sistemli olabilmesinin yanında pnömoni, artrit, osteomiyelit gibi tek odaklı olabilir. Yenidoğan sepsisinde bulgular; solunum sisteminde apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyon, siyanoz; dolaşım sisteminde taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama; sindirim sisteminde beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit (NEK); kan sisteminde peteşi, purpura, sarılık, kanama; deri bulguları arasında püstül, apse, omfalit, kutis marmaratus, sklerema; merkezi sinir sisteminde huzursuzluk, emmeme, hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet ve ısı düzensizliği şeklinde olabilir. Ayırıcı tanıda ise, yenidoğanın geçici takipnesi, apne, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, RDS, PDA, NEK, hipoksik iskemik ensefalopati, ventrikül içi kanama, konjenital kalp hastalıkları, hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik sorunlar ve doğumsal metabolik hastalıklar gibi yenidoğan dönemine özgü sorunlar düşünülmelidir (Tablo 2.9) (138).

Tablo 2.10. Yenidoğan sepsisinin özellikleri

SEPSİS	Erken Başlangıçlı	Geç Başlangıçlı	Çok Geç Başlangıçlı
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş Yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden	Çevreden
Klinik Özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut, Fokal enfeksiyon Menenjit sık	Sinsi
Ölüm	% 5-20	%5	Düşük
Etkenler	GBS E. coli Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif staf. Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae L.monocytogenes Klebsiella	Koagülaz negatif stafilokok S. aureus Candida E. coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas GBS L. monocytogenes	Koagülaz negatif stafilokok S. aureus Candida E. coli Klebsiella Pseudomonas

Laboratuarda altın standart kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Pozitif kan kültürü tanı koydururken negatif olması sepsis tanısını ekarte ettirmez. Kan kültürünün yanında BOS, idrar, trakeal aspirat gibi tüm vücut sıvılarının kültürleri alınmalıdır. Tam kan sayımı, CRP diğer önemli tetkiklerdir. Tam kan sayımında ötropeni varlığı nötrofiliden daha değerlidir. İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T oranı) yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergedir ve >0,2 olması sepsis için anlamlıdır (139). Bir bebekte lökopeni, nötropeni, İ/T nötrofil >0.2, CRP >1,0 mg/dL, prokalsitonin >2 ng/mL, trombosit sayısı<100.000/mm^3 olması sepsis tanısı için anlamlıdır. Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı Töllner, European Medicines Agency (EMA, Tablo 2.10) gibi skorlamalar tanı için yararlıdır. Klinik kategoride en az 2/6 ve 6 laboratuvar kategorisinde 2/6 pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. EMA skorlaması PN 44. haftaya kadar kullanılabilir (140).

Tablo 2.11. EMA Sepsis Skorlaması

Kinik Bulgular	
Vücut ısısı: >38,5ºC 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
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	

Erken sepsiste ampirik tedavide, ampisilin veya penisilin G ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılmalıdır. Menenjit varlığı ya da riskinde sefotaksim ile daha yüksek bakterisidal BOS ve serum derişimleri sağlanması nedeniyle ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 günken kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür. Geç başlangıçlı sepsis tedavisinde toplum kökenli ise ampisilin ve gentamisin veya 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim vs.) ile 7-10 gün tedavi uygundur. Hastane kaynaklı geç başlangıçlı sepsiste ampirik tedavi ise ünitelerde daha sık görülen patojenlere ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin)/3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim vs.) birlikte başlanmalıdır. Çoğul dirençli Gram negatif sepsis tedavisinde antibiyograma göre bir aminoglikozit

(genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kullanılmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gündür. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B ilk seçenektir. Vankomisin direnci olan Gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid; karbapenem dirençli Acinetobacter baumanni, enterobakter türleri gibi Gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılabilir. Tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra klinik ve laboratuar bulguların normale gelmeye başlaması uygun yanıt olarak değerlendirilir (141).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

2014-2017 yılları arasında AÜTF YYBÜ'de PN ≤7. günden önce yatarak izlenen, 24-$31^{6/7}$ hafta doğan ileri derece prematüre hastalar çalışmaya alınmıştır. Dosyalar taranarak incelenmiş ve elde edilen verilerle bu hastalardaki mortalite ve morbidite durumu değerlendirilmiştir. Araştırma retrospektif olarak yürütülmüştür.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1- ≥24 hafta ve <32 hafta arası doğmuş olmak.

2- Postnatal 0. günden itibaren AÜTF YYBÜ'de izlenmiş olmak veya yaşamın ilk 7 gününde ünitemize sevk edilmiş olmak.

3- 01.01.2014-31.12.2017 tarihleri arasındaki dört yıllık çalışma periyodunda doğmuş olmak.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1- Postnatal 7. günden daha sonra AÜTF YYBÜ'de sevk edilmiş olmak.

2- Prenatal herhangi bir sendromik hastalığı olmak.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Olgu Verilerinin Kaydı

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, doğum bilgileri ve postnatal dönemdeki verileri dosyalar geriye dönük taranarak ve epikrizler incelenerek kaydedilmiştir.

Kaydedilen prenatal özellikler; ANS uygulaması, EMR öyküsü, koryamniyonit öyküsü, preeklempsi/eklempsi ve kronik hastalık (diyabet, kronik hipertansiyon) öyküsüdür. Kaydedilen doğum bilgileri; anne yaşı, çoğul gebelik öyküsü, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli ve hangi merkezde doğduğudur. Postnatal dönem için surfaktan uygulaması, ünitede MV ve NISD'de kalma süreleri, PDA varlığı, PDA çapı ve LA/Ao oranı ve uygulanan tedaviler, cerrahi ligasyon yapılıp yapılmadığı, varsa tedavi esnasında gelişen komplikasyon; İVK varlığı, evresi, uygulanan tedavi; NEK varlığı, evresi, uygulanan tedavi ve varsa gelişen komplikasyon; ROP, evresi, zonu, uygulanan tedavi ve sonuçları; BPD varlığı, evresi, uygulanan tedaviler ve eve O_2 ile taburculuk durumu; nozokomiyal sepsis varlığı ve etkenleri, hastanede kalış süresi, ilk 100 gündeki rehospitalizasyon durumu ve nedenleri, RSV profilaksisi alma durumu ve mortalite durumu kaydedilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli (ölçümle elde edilmiş) verilerin iki grupta karşılaştırılmasında t test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır.

Mortalite ve morbiditeye etki eden risk faktörleri Multivariate Logistik Regresyon analizi ile incelenmiştir. Doğum ağırlığı ve gebelik haftasının mortalite ve morbiditeler için tanı koymadaki gücü ROC analizi ile incelenmiş ve en iyi kesim noktası (cut off) Youden index ile bulunmuştur.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

3.4. ETİK ONAY

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na başvurularak, 12 Kasım 2018'de 18-1212-18 karar numarası ile Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.5. MALİ DESTEK

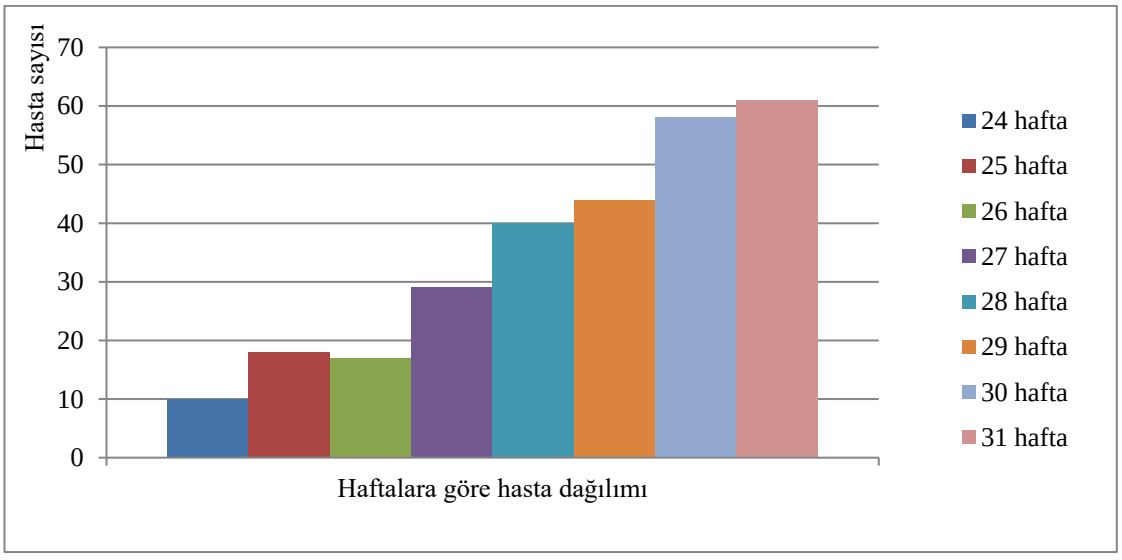
Bu çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır. Kırtasiye masrafları tarafımca karşılanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde, 01.01.2014-31.12.2017 tarihleri arasında doğmuş olup YYBÜ'nde izlenen tüm 24-31$^{6/7}$ arası hastalar ve bu haftalar arası dış merkezlerde doğmuş olup PN 7. günden önce YYBÜ'ye kabul edilen hastalar hastane bilgi işlem sisteminden (Avicenna) geriye dönük tarandı. Taranan 321 hastanın 277'si çalışmaya alındı. Kırk dört hasta çalışmaya alınma kriterlerini sağlayamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Bu 44 hastanın 21'i PN 7. günden sonra YYBÜ'ye kabul edildiğinden, 10 prematürenin ise gestasyonel yaşı 24 haftanın altında olduğundan ve 13'ü de konjenital malformasyonlar ve/veya sendromik olmaları nedeniyle (5 hastada konjenital renal malformasyonlar, 3 hastada hidrops fetalis, 2 hastada akciğere ait malformasyonlar, 1 sakrokoksigeal teratom, 1 aplasia cutis ve 1 özofagus atrezisi olan hasta) çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm prematürelerin %58'i (n=161) erkek, %42'si (n=116) kız cinsiyetindeydi. Tüm bebeklerin ortalama gestasyonel yaş 29±2 hafta (ortanca: 29.4; 24-31$^{6/7}$ hafta) iken hastaların %27'si (n=74) 28 haftanın altında doğan bebeklerdi. Haftalara göre hasta dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Haftalara göre hasta dağılımı

Doğum ağırlıklarının ortalaması 1158 ± 372 g, doğum ağırlıkları ortanca değeri 1150 g (445 g-2230 g) olan hastaların %80.9'u (n=224) ÇDDA (<1500 g) ve genel olarak hastaların %34.2'si (n=95) ADDA (<1000 g) olan bebeklerdi (Tablo 4.2). Hastaların %21'i (n=59) gebelik haftasına göre küçük (SGA), %78'i (n=216) gebelik haftasına göre uygun (AGA) ve sadece 2 hasta gebelik haftasına göre büyük (LGA) idi. %89.2'si (n=247) sezaryen (C/S), %10.8'i (n=30) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğan hastaların sadece %4'ü (n=11) dış merkezden YYBÜ'ye kabul edilmişti. Hastaların %36'sı (n=100) çoğul gebelik sonucu olup anne yaşı ortalaması 31±5 idi Hastaların %56.7'sine (n=157) antenatal steroid uygulaması tam olarak uygulanabilmişken, %10.8'ine (n=30) eksik kür uygulanmıştı. Gebelerin %32.5'inin (n=90) antenatal steroid uygulaması yoktu (Tablo 4.1).

Anne öyküsü incelendiğinde; gebelerin %24.5'inde (68) hipertansiyon ilişkili hastalık, %5.4'ünde (15) diabetes mellitus, %7.9'unda (22) uteral sorunlar, %11.1'inde (31) tiroid ile ilişkili hastalıklar, %22'sinde PEMR (Prematüre erken membran rüptürü), %1.8'inde (5) gebelik kolestazı, %1.4'ünde (4) malignite, %2.1'inde (6) renal sorunlar, %1.8'inde (5) solunum sistemi hastalıkları, %1.8'inde (5) kardiyak hastalıklar, %2.1'inde (6) hematolojik hastalıklar, %0.7'sinde (2) ise romatolojik hastalıklar bulunmaktaydı. Bunun yanında gebelerin %35'inin (97) prenatal öyküsünde önemli bir özellik yoktu. Uteral sorunları olan anne bebeklerinin gestasyonel yaş ortalaması 27,7±2,6 hafta ve doğum ağırlığı ortalaması 1067±372 g iken diğer grupta bu değerler 29,1±1,9 hafta ve 1165±372 gr bulundu (p=0.017). Gebelik haftaları arasındaki fark anlamlı bulunurken, doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.242).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	Hasta sayısı (N=277)	
Gestasyonel yaş, hafta	29 ± 2 (ortanca: 29,4; 24-31.6 hafta)	
<28 hafta, n (%)	74 (26,7)	
24-24$^{6/7}$ hafta	10 (3,6)	35 (16,2)
25-25$^{6/7}$ hafta	18 (6,5)	
26-26$^{6/7}$ hafta	17 (6,1)	
27-27$^{6/7}$ hafta	29 (10,5)	69 (25,0)
28-28$^{6/7}$ hafta	40 (14,4)	
29-29$^{6/7}$ hafta	44 (15,9)	163 (58,8)
30-30$^{6/7}$ hafta	58 (20,9)	
31-31$^{6/7}$ hafta	61 (22,0)	
Doğum Ağırlığı, g	1158 ± 372 (ortanca 1150 g; 445-2230 g)	
<1500 g, n (%)	224 (80,7)	
<500 g	4 (1,4)	
500-749 g	36 (13)	
500-999 g	55 (19,9)	
1000-1499 g	129 (46,5)	
≥1500 g	53 (19,1)	
Cinsiyet, n (%) (Erkek)	161 (58,1)	
Anne yaşı, (yıl)	31 ± 5	
Doğum yeri, n (%)		
Ankara Üniversitesi	266 (96)	
Dış merkez	11 (4)	
SGA, n (%)	59 (21,3)	
AGA, n (%)	216 (78,0)	
LGA, n (%)	2 (0,7)	
Doğum şekli, n (%)		
C/S	247 (89,2)	
NSVY	30 (10,8)	
Çoğul gebelik, n (%)	100 (36)	
İkiz	75 (75)	
Üçüz	21 (21)	
Dördüz	4 (4)	
Antenatal steroid, n (%)		
Yok	90 (32,5)	
Eksik kür	30 (10,8)	
Tam kür	157 (56,7)	

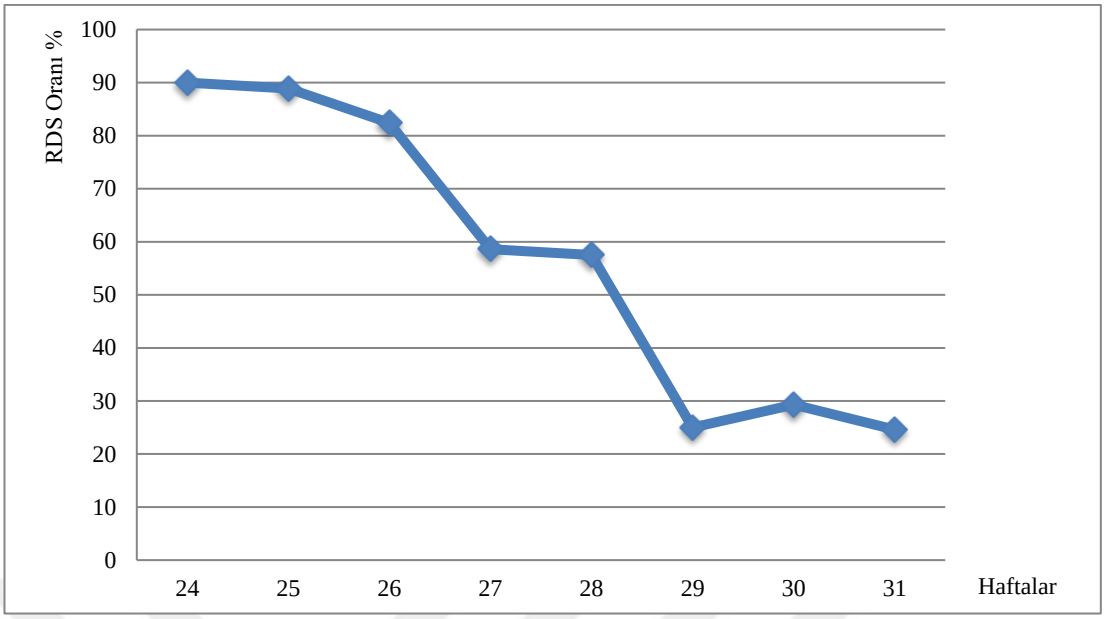
4.2. MORTALİTE VE MORBİDİTE DEĞERLENDİRMESİ

4.2.1. Respiratuvar distres sendromu

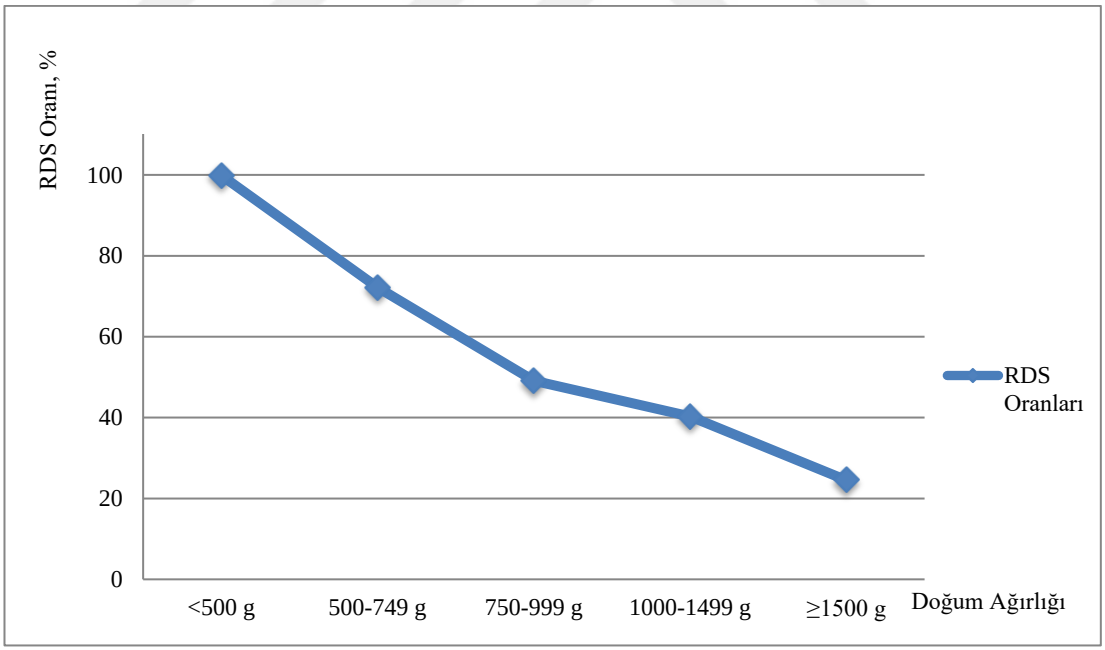
Çalışmaya alınan hastaların %44'ünde (n=122) RDS gelişmişti ve bu hastaların yarısı (n=61) 28 haftanın altında idi. 24-24$^{6/7}$ hafta arası hastaların %86,7'sinde, 27-28$^{6/7}$ hafta arası hastaların %58'inde, ≥29 hafta olan hastaların ise %26.4'ünde surfaktan kullanılmıştı (Şekil 4.2). RDS gelişen hastaların %76.3'üne (n=93) 1 doz, %17.2'sine (n=21) 2 doz, %8.7'sine (n=7) 3 doz ve bir hastaya ise (%0.8) 4 doz surfaktan uygulanmıştı. Hastaların %39'unun (n=108) MV ihtiyacı ve %80.1'inin de (n=222) NISD ihtiyacı olmuştu. MV'de ve NISD'de kalma süresi ortanca değerleri sırasıyla 3 (1-88) ve 4 (1-80) gün idi (Tablo 4.2). RDS olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde; gestasyonel yaşının küçük olması, doğum ağırlığının düşük olması, anne öyküsünde uteral sorunların varlığı, invaziv MV'ye tabi olmak ve invaziv MV'de kalma süresi, PDA, Grade 3-4 (ciddi) İVK, BPD ve NKS oranları RDS olmayan prematürelere göre daha yüksekti. RDS olan hastaların oksijen ile taburculuk durumu da olmayanlara göre daha fazlaydı (p<0,0001) (Tablo 4.3). Multivariate analiz yapıldığında ise gestasyonel yaşının küçük olması (OR=1.506, 95% Cl: 1.164-1.949, p=0.002), invaziv MV varlığı (OR=7.782, 95% Cl: 3.547-17.075, p<0.0001), PDA varlığı (OR=2.663, 95% Cl: 1.131-6.272, p=0.025) RDS için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. RDS varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 28.8 hafta olarak bulundu (AUC:0.738, duyarlılık: %64.8, seçicilik: %77.4). RDS varlığı için doğum ağırlığı eşik değeri 1272 g olarak bulundu (AUC: 0.664, duyarlılık: %78.7, seçicilik: %47.1).

Tablo 4.2. RDS sıklığı

RDS sıklığı, n (%)	122 (44)
24-24$^{6/7}$ hafta	9 (90)
25-25$^{6/7}$ hafta	16 (88,9)
26-26$^{6/7}$ hafta	14 (82,4)
27-27$^{6/7}$ hafta	17 (58,6)
28-28$^{6/7}$ hafta	23 (57,5)
29-29$^{6/7}$ hafta	11 (25,0)
30-30$^{6/7}$ hafta	17 (29,3)
31-31$^{6/7}$ hafta	15 (24,6)
Surfaktan kullanımı, n (%)	122 (44)
1 doz, n	93 (76,3)
2 doz, n	21 (17,2)
3 doz, n	7 (8,7)
4 doz, n	1 (0,8)
Haftalara göre surfaktan kullanımı, n (%)	
24-26$^{6/7}$ hafta	39 (86,7)
27-28$^{6/7}$ hafta	40 (58)
29-31$^{6/7}$ hafta	43 (26,4)
Mekanik ventilasyon tedavisi, n (%)	
Süresi (gün)	108 (39) Ortanca: 3, aralık: 1-88 gün



Şekil 4.2. Gestasyon haftalarına göre surfaktan kullanımı ile giden RDS görülme oranları



Şekil 4.3. Doğum ağırlıklarına göre surfaktan kullanımı ile giden RDS görülme oranları

Tablo 4.3. RDS olan hastalarda demografik ve klinik bulgular

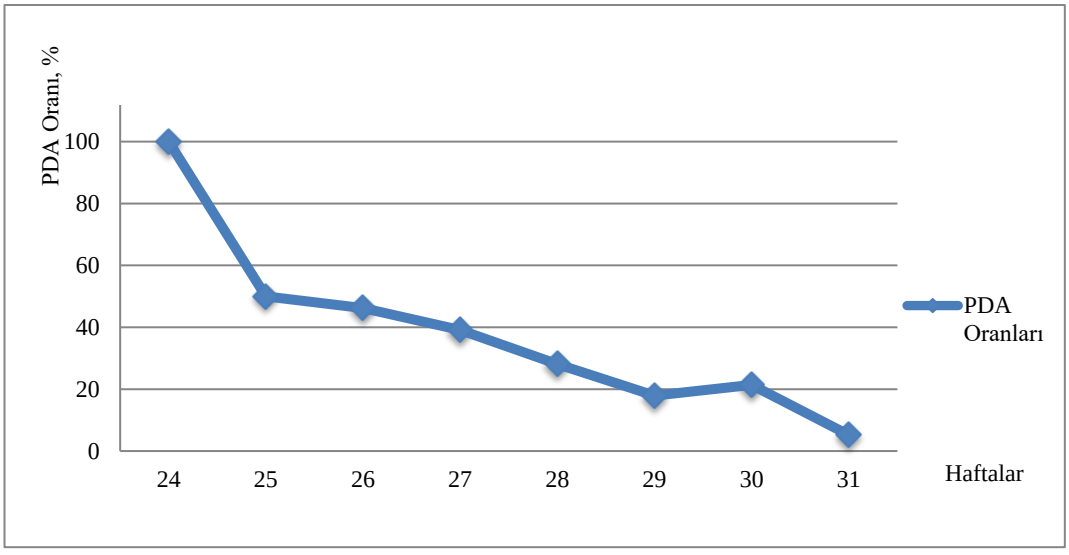
	RDS olan N=122	**RDS olmayan N=155**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	50 (41)	66 (42,6)	0,789
Erkek	72 (59)	89 (57,4)	
Gestasyonel yaş, hafta	28,0±2,2	29,8±1,5	**<0,0001**
Doğum ağırlığı, g	1036±345	1254±366	**<0,0001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	116 (95,1)	150 (96,8)	0,544
DM	6 (4,9)	5 (3,2)	
Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı, n (%)			
AGA	98 (80,3)	120 (77,4)	0,557
SGA	24 (19,7)	35 (22,6)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	17 (13,9)	13 (8,4)	0,140
C/S	105 (86,1)	142 (91,6)	
Anne öyküsü varlığı, n (%)	81 (66,4)	99 (63,9)	0,662
Diabet	7 (5,7)	5 (3,2)	0,892
Gebelik ilişkili HT hastalık	25 (20,5)	43 (27,7)	0,084
Uteral sorunlar	16 (13,1)	6 (3,9)	**0,005**
Tiroid hastalıkları	11 (9,0)	20 (12,9)	0,242
PREM	29 (23,8)	32 (20,6)	0,624
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	48 (39,3)	52 (33,5)	0,319
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	36 (29,5)	54 (34,8)	0,572
Eksik	15 (12,3)	15 (9,7)	
Tam	71 (58,2)	86 (55,5)	
İnvaziv MV günü, gün	4 (1-88)	1 (1-88)	**0,004**
İnvaziv MV varlığı, n (%)	35 (28,7)	87 (56,1)	**<0,0001**
PDA varlığı, n (%)	38 (31,1)	15 (9,7)	**<0,0001**
NEK varlığı, n (%)	14 (11,5)	18 (11,6)	0,972
Ciddi İVK varlığı, n (%)	18 (14,8)	2 (1,3)	**<0,0001**
BPD varlığı, n (%)	35 (28,7)	11 (7,1)	**<0,0001**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	28 (23)	8 (5,2)	**<0,0001**
ROP varlığı, n (%)	9 (10,3)	7 (4,7)	0,099
NKS Varlığı, n (%)	32 (26,2)	25 (16,1)	**0,039**
Rehospitalizasyon, n (%)	15 (12,3)	20 (12,9)	0,880
Hastane yatış süresi, gün	39±29	33±18	0,136

4.2.2. Patent ductus arteriosus (PDA)

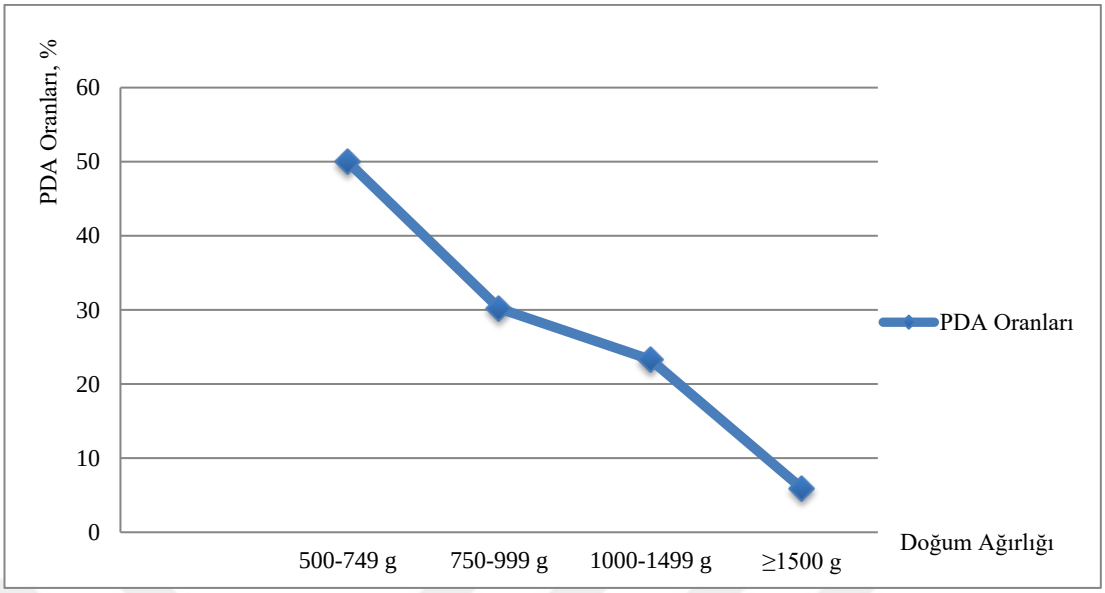
Ekokardiyografik inceleme ile tespit edilen orta ve büyük PDA görülen hastaların oranı %19 (n=53) idi. Ayrıca 4 hastada da küçük PDA vardı. PDA olan hastaların %42'si (n=22) <28 hafta olan hastalardı. Haftalara göre PDA görülme oranları Tablo 4.4'te ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Doğum ağırlıklarına göre PDA görülme oranları ise Şekil 4.3'te bildirilmiştir. PDA çapı ortalaması 2.7±0.9 mm ve LA/Ao değeri ortalaması 1.6±0.3 mm olarak ölçüldü. Hastaların %36'sı (n=20) konservatif izlenirken, %64 (n=33) hastaya medikal tedavi verilmişti. Medikal tedavi verilen hastaların %65'i (n=22) iv tedavi aldı. PDA tedavi komplikasyonu olarak 2 hastada gastrointestinal kanama, 1 hastada beslenme intoleransı, 1 hastada barsak perforasyonu ve 1 hastada renal yetmezlik gelişti. Cerrahi ligasyon hastaların %11.3'üne (n=6) uygulandı ve ortalama uygulanma günü 37 gün idi (Tablo 4.4). PDA olmayan ve orta-büyük PDA'sı olan hastalar karşılaştırıldığında gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, RDS, BPD varlığı ve hastane yatış süreleri arasında fark vardı (Tablo 4.6). PDA'sı olan hastalardan medikal tedavi verilen ve konservatif yaklaşımla izlenen hastalar karşılaştırıldığında ise medikal tedavi verilen hastaların hastane yatış süreleri 56±20 gün ile istatistiksel olarak daha uzundu (p=0.027) (Tablo 4.6). PDA olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde; cinsiyet dağılımları, gestasyonel yaşının azlığı, doğum ağırlığının düşük olması, AGA olmak, anne öyküsünde tiroid hastalığının varlığı, çoğul gebelik varlığı, invaziv MV'ye tabi olmak ve invaziv MV'de kalma süresi ve RDS PDA'yı arttıran risk faktörlerinden olduğu görüldü (Tablo 4.7). PDA olan hastalarda hastane yatış süresi daha uzun (p<0,0001) ve O_2 ile taburculuk oranı da daha fazlaydı (p=0,02). Multivariate analiz yapıldığında ise RDS varlığı (OR=4.809, 95% Cl: 1.234-18.735), anne öyküsünde tiroid hastalığı varlığı (OR=4.644, 95% Cl: 1.301-16.572, p=0.018), çoğul gebelik varlığı (OR=2.946, 95% Cl: 1.056-8.217, p=0.039) ve invaziv MV varlığı (OR=4.380, 95% Cl: 1.275-15.047, p=0.019) PDA için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. PDA varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 29 hafta olarak hesaplandı (AUC: 0.645, duyarlılık: %64.2, seçicilik: %59.4). PDA varlığı için doğum ağırlığı eşik değeri 1245 g olarak bulundu (AUC: 0.619, duyarlılık: %84.9, seçicilik: %44.6).

Tablo 4.4. PDA sıklığı

PDA Sıklığı, n (%) (orta-büyük PDA) *PDA çapı* *LA/Ao*	53 (19) 2.7 ± 0.9 (ortanca: 2,6 mm) 1.6 ± 0.3 (ortanca 1,6)	
	Tüm hasta grubunda PDA sıklığı	**EKO ile değerlendirilebilen hastalarda PDA sıklığı**
24-24$^{6/7}$ hafta *25-25$^{6/7}$ hafta* *26-26$^{6/7}$ hafta*	1 (10) 6 (33,3) 6 (35,3)	1 (100) 6 (50) 6 (46,2)
27-27$^{6/7}$ hafta *28-28$^{6/7}$ hafta*	9 (31) 9 (25)	9 (39,1) 9 (28,1)
29-29$^{6/7}$ hafta *30-30$^{6/7}$ hafta* *31-31$^{6/7}$ hafta*	7 (15,9) 12 (20,7) 3 (4,9)	7 (17,9) 12 (21,4) 3 (5,2)
PDA tedavisi **Konservatif, n (%)** **Medikal, n (%)** *İntravenöz tedavi (ibuprofen/parasetamol)* *Oral tedavi (ibuprofen/parasetamol)*	 20 (36) 33 (64) 22 (65) 12 (35)	
PDA ligasyonu, n (%)	6 (11,3)	



Şekil 4.4. Gestasyon haftalarına göre PDA görülme oranları (EKO ile değerlendirilebilen hastalarda)



Şekil 4.5. Doğum ağırlıklarına göre PDA görülme oranları (EKO ile değerlendirilebilen hastalarda)

Tablo 4.5. PDA olmayan ve orta-büyük PDA grubunun karşılaştırılması

	PDA yok (n=224)	**Orta-büyük PDA (n=53)**		**p**
		Konservatif (n=20)	**Medikal (n=33)**	
Gestasyonel yaş (hafta)	29.1 ± 2	28.5 ± 1.9	28 ± 2.0	**0.008**
Doğum ağırlığı (g)	1186 ± 389	1100 ± 250	1000 ± 272	**0.021**
RDS, n (%)	84 (37,5)	15 (75)	23 (69,7)	**<0.0001**
NEK, n (%)	26 (11,6)	2 (10)	4 (12,1)	0.97
İVK, n (%)	34 (15,2)	4 (20)	8 (24,2)	0.39
BPD, n (%)	27 (12,1)	4 (20)	16 (48,4)	**<0.0001**
ROP, n (%)	9 (4,0)	2 (10)	5 (15,1)	0.09
Nozokomiyal sepsis, n (%)	43 (19,2)	5 (25)	9 (27,2)	0.49
Mortalite, n (%) *<7 gün* *7-14 gün* *>14 gün*	37 (16,5) 22 (9,8) 11 (4,9) 4 (1,8)	3 (15) 0 (0) 1 (5) 2 (10)	4 (12,1) 0 (0) 0 (0) 4 (12,1)	0.8
Hastanede yatış, (gün)	31.7 ± 22.3	43 ± 23.2	56 ± 20	**<0.0001**

Tablo 4.6. PDA olan hastalarda medikal ve konservatif yaklaşımın karşılaştırması

	Medikal Tedavi N=33	**Konservatif Yaklaşım N=20**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	21 (63,6)	9 (45)	0,185
Erkek	12 (36,4)	11 (55)	
Gestasyonel yaş, hafta	28,0±2,0	28,5±1,9	0,367
Doğum ağırlığı, g	1000±272	1100±250	0,190
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	33 (100)	19 (95)	0,377
DM	0 (0)	1 (5)	
Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı, n (%)			
AGA	29 (87,9)	18 (90)	1,000
SGA	4 (12,1)	2 (10)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	4 (12,1)	0 (0)	0,285
C/S	29 (87,9)	20 (100)	
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	20 (60,6)	8 (4)	0,145
ANS varlığı, n (%)	24 (72,7)	14 (70)	0,831
İnvaziv MV varlığı, n (%)	22 (66,7)	13 (65)	0,901
Cerrahi ligasyon, n (%)	6 (18,1)	0 (0)	0,072
RDS varlığı, n (%)	23 (69,7)	15 (75)	0,678
NEK varlığı, n (%)	4 (12,1)	2 (10)	1,000
Ciddi İVK varlığı, n (%)	5 (15,2)	0 (0)	0,144
BPD varlığı, n (%)	15 (42,5)	4 (20)	0,061
Oksijen ile taburculuk, n (%)	8 (24,2)	4 (20)	1,000
ROP varlığı, n (%)	5 (16,7)	2 (11,8)	0,650
NKS varlığı, n (%)	9 (27,3)	5 (25)	0,856
Mortalite, n (%)	4 (12,1)	3 (15)	1,000
Rehospitalizasyon, n (%)	7 (21,2)	3 (15)	0,725
Hastane yatış süresi, gün	56±20 Ortanca:54 (22-102)	43±23 Ortanca:42 (7-114)	**0,027**

Tablo 4.7. PDA olan hastalarda demografik ve klinik bulgular

	PDA olan N=53	**PDA olmayan N=224**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	30 (56,6)	86 (38,4)	**0,016**
Erkek	23 (43,4)	138 (61,6)	
Gestasyonel yaş, hafta	28,2±1,9	29,1±2,0	**0,001**
Doğum Ağırlığı, g	1038±266	1186±389	**0,007**
Doğum Yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	52 (98,1)	214 (95,5)	0,696
DM	1 (1,9)	10 (4,5)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	47 (88,7)	171 (76,3)	**0,048**
SGA	6 (11,3)	53 (23,7)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	4 (7,5)	26 (11,6)	0,392
C/S	49 (92,5)	198 (88,4)	
Anne öyküsü, n (%)	35 (66,0)	145 (64,7)	0,858
Diabet	2 (3,8)	13 (5,8)	0,739
Gebelik ilişkili HT hastalık	9 (17,0)	59 (26,3)	0,101
Uteral sorunlar	5 (9,4)	17 (7,6)	0,773
Tiroid hastalıkları	10 (18,9)	21 (9,4)	**0,048**
PEMR	10 (18,9)	51 (22,8)	0,459
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	28 (52,8)	72 (32,1)	**0,005**
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	15 (28,3)	75 (33,5)	0,261
Eksik	9 (17,0)	21 (9,4)	
Tam	29 (54,7)	128 (57,1)	
İnvaziv MV günü, gün	7 (1-88)	2 (1-44)	**0,023**
İnvaziv MV varlığı, n (%)	35 (66)	73 (32,6)	**<0,0001**
RDS varlığı, n (%)	38 (71,7)	84 (37,5)	**<0,0001**
NEK varlığı, n (%)	6 (11,3)	26 (11,6)	0,953
Ciddi İVK varlığı, n (%)	5 (9,4)	15 (6,7)	0,554
BPD varlığı, n (%)	19 (35,8)	27 (12,1)	**<0,0001**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	12 (22,6)	24 (10,7)	**0,020**
ROP varlığı, n (%)	7 (14,9)	9 (4,8)	**0,022**
NKS varlığı, n (%)	14 (26,4)	43 (19,2)	0,242
Rehospitalizasyon, n (%)	10 (18,9)	25 (11,2)	0,129
Hastane yatış süresi, gün	51±22	32±22	**<0,0001**

4.2.3. Nekrotizan enterokolit (NEK)

Hastaların %11.6'sında (n=32) NEK gelişmişti. Bunların %12.5'i (n=4) evre 3 NEK'e ilerledi. NEK olan hastaların 1'inde sadece pernöz drenaj uygulanırken, 3 hastaya cerrahi uygulanarak ostomi açıldı, bir hasta ise herhangi bir müdahale yapılamadan kaybedildi. Diğer 27 hastada girişimsel müdahale gerektirmeksizin kür sağlandı. NEK tanısı ile takip edilen hastaların 2'si ileostomi ve kısa barsak ile izlendi. İki hastada evre 3 NEK'e bağlı ölümcül komplikasyon gelişti ki bunlardan biri pernöz drenaj uygulanan hasta iken diğeri cerrahi uygulanan 3 hastadan biriydi. Bunun yanında evre 1 NEK tanısı olan hastalardan 3'ü de izlemde kaybedilmişti; bunlardan biri PDA tedavisine bağlı gastrointestinal kanama komplikasyonu nedeniyle diğer ikisi ise sepsis nedeniyle kaybedilmişlerdi (Tablo 4.8). NEK olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde; gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması ve NKS gelişmesi NEK'i arttıran risk faktörlerinden olduğu görüldü (Tablo 4.9). Multivariate analiz yapıldığında ise sadece nozokomiyal sepsis varlığı NEK için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (OR=2.871, 95% Cl: 1.110-7.423, p=0.030). NEK varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 29 hafta olarak hesaplanırken (AUC: 0.648, duyarlılık: %68.8, seçicilik: %68), doğum ağırlığı eşik değeri 1312 g olarak saptandı (AUC: 0.619, duyarlılık: %93.8, seçicilik: %34.7).

Tablo 4.8. NEK sıklığı

NEK, n (%)	32 (12)
NEK evresi	
Evre 1, n (%)	28 (87,5)
Evre 2, n (%)	-
Evre 3, n (%)	4 (12,5)
NEK tedavisi	
Cerrahi	3 (9,3)
Drenaj	1 (3,1)
İzlem	27 (84,4)
Müdahale öncesi ölüm	1 (3,1)
NEK olan mortalite, n (%)	5/32 (15,6)
Evre 1	3
Evre 3	2
Cerrahi uygulananlarda mortalite	1/3 (33)
Drenaj uygulananlarda mortalite	1/1 (100)

Tablo 4.9. NEK olan hastalarda demografik ve klinik bulgular

	NEK olan N=32	**NEK olmayan N=245**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	18 (56,3)	98 (40,0)	0,080
Erkek	14 (43,7)	147 (60,0)	
Gestasyonel yaş, hafta	28,1±2,0	29,1±2,0	**0,006**
Doğum Ağırlığı, g	1023±289	1176±379	**0,026**
Doğum Yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	31 (96,9)	235 (95,9)	1,000
DM	1 (3,1)	10 (4,1)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	27 (84,4)	191 (78,0)	0,404
SGA	5 (15,6)	54 (22,0)	
Doğum Şekli, n (%)			
NSVY	6 (18,7)	24 (9,8)	0,133
C/S	26 (81,3)	221 (90,2)	
Anne Öyküsü, n (%)	20 (62,5)	160 (65,3)	0,754
Diabet	0 (0)	15 (6,1)	0,381
Gebelik ilişkili HT hastalık	11 (34,4)	57 (23,3)	0,092
Uteral sorunlar	3 (9,4)	19 (7,8)	0,716
Tiroid hastalıkları	3 (9,4)	28 (11,4)	1,000
PEMR	4 (12,5)	57 (23,3)	0,164
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	9 (28,1)	91 (37,1)	0,318
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	11 (34,4)	79 (32,2)	0,579
Eksik	5 (15,6)	25 (10,2)	
Tam	16 (50,0)	141 (57,6)	
İnvaziv MV günü, gün	10 (1-33)	3 (1-88)	0,190
İnvaziv MV varlığı, n (%)	15 (46,9)	93 (38)	0,331
RDS varlığı, n (%)	14 (43,8)	108 (44,1)	0,972
PDA varlığı, n (%)	6 (18,8)	47 (19,2)	0,953
Ciddi İVK varlığı, n (%)	3 (9,4)	17 (6,9)	0,713
BPD varlığı, n (%)	13 (40,6)	33 (13,5)	**<0,0001**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	9 (28,1)	27 (11)	**0,007**
ROP varlığı, n (%)	6 (22,2)	10 (4,8)	**0,001**
NKS varlığı, n (%)	15 (46,9)	42 (17,1)	**<0,0001**
Rehospitalizasyon, n (%)	5 (15,6)	30 (12,2)	0,574
Hastane yatış süresi, gün	49±25	34±23	**<0,0001**

4.2.4. İntraventriküler kanama (İVK)

Çalışmaya alınan hastaların %16.6'sında (n=46) İVK görülmüştür. Hastaların %7.2'sinde (n=20) ≥ grade 3 İVK görülmüştür. İVK tedavisi olarak hastalardan üçüne eksternal drenaj uygulanırken bir hastaya tekrarlayıcı boşaltıcı lumbal ponksiyon (LP) yapılmış ve 3 hastaya da ventrikülöperitoneal (VP) şant takılmıştı (Tablo 4.10). Grade 3-4 İVK olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde; gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması, NSVY ile doğmuş olmak, invaziv MV desteği almak ve invaziv MV'de kalma süresi, RDS ve NKS olması ciddi İVK varlığı ile ilişkili olarak saptandı (Tablo 4.11). C/S ile doğum ciddi İVK'dan koruyucu değildir. Multivariate analiz yapıldığında ise NSVY doğmuş olmak (OR=8.298, 95% Cl: 1.212-56.796, p=0.031) ve invaziv MV varlığı olması (OR=16.727, 95% Cl: 1.271-220.108, p=0.032) ciddi İVK için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Grade 3-4 İVK varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 29.1 hafta olarak hesaplanırken (AUC: 0.739, duyarlılık: %90, seçicilik: %56.8), doğum ağırlığı eşik değeri 1002 g olarak saptandı (AUC: 0.740, duyarlılık: %80, seçicilik: %68.1).

Tablo 4.10. İVK sıklığı

İntraventriküler kanama, n (%)	46 (16,6)
İVK EVRESİ **Grade 3-4 İVK, n (%)**	20 (Tüm hastaların %7,2'si)
İVK tedavi, n (%)	
External direnaj	3 (6,5)
Boşaltıcı LP	1 (2,2)
VP-Şant	3 (6,5)

Tablo 4.11. Ciddi İVK olan hastalarda demografik ve klinik bulgular

	Ciddi İVK olan N=20	**İVK olmayan N=257**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	9 (45)	107 (41,6)	0,769
Erkek	11 (55)	150 (58,4)	
Gestasyonel yaş, hafta	27,4±1,9	29,1±2,0	**<0.0001**
Doğum ağırlığı, g	884±256	1179±372	**<0.0001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	19 (95)	247 (96,1)	0,568
DM	1 (5)	10 (3,9)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	15 (75)	203 (79,0)	0,776
SGA	5 (25)	54 (21,0)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	7 (35)	23 (8,9)	**0,002**
C/S	13 (65)	234 (91,1)	
Anne öyküsü, n (%)	16 (80)	164 (63,8)	0,144
Diabet	1 (5)	14 (5,4)	1,000
Gebelik ilişkili HT hastalık	5 (25)	63 (24,5)	0,573
Uteral sorunlar	3 (15)	19 (7,4)	0,420
Tiroid hastalıkları	3 (15)	28 (10,9)	0,741
PEMR	5 (25)	56 (19,5)	0,815
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	11 (55)	89 (34,6)	0,068
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	6 (30)	84 (32,7)	0,805
Var	14 (70)	173 (67,3)	
İnvaziv MV günü, gün	8 (1-50)	3 (1-88)	**0,043**
İnvaziv MV varlığı, n (%)	19 (95)	89 (34,6)	**<0,0001**
RDS varlığı, n (%)	18 (90)	104 (40,5)	**<0,0001**
PDA varlığı, n (%)	5 (25)	48 (18,7)	0,554
NEK varlığı, n (%)	3 (15)	29 (11,3)	0,713
BPD varlığı, n (%)	7 (35)	39 (15,2)	**0,031**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	4 (20)	32 (12,5)	0,308
ROP varlığı, n (%)	2 (20)	14 (6,2)	0,142
NKS varlığı, n (%)	8 (40)	49 (19,1)	**0,040**
Rehospitalizasyon, n (%)	3 (15)	32 (12,5)	0,726
Hastane yatış süresi, gün	38±26	35±23	0,738

4.2.5. Bronkopulmoner displazi (BPD)

Çalışmaya alınan tüm hastalarda BPD görülme oranı %17 (n=46) bulundu. BPD olan hastaların %18'i (n=8) ağır BPD, %26'sı (n=12) orta BPD ve %56'sı (n=26) hafif BPD idi. 20 hastaya İV, 9 hastaya inhaler steroid tedavisi olmak üzere toplam 29 hastaya steroid tedavisi verilmişti. Çalışmaya alınan tüm hastaların %13'ü (n=36) eve O_2 ile taburcu edilmişti (Tablo 4.12). BPD olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde; gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması, invaziv MV'ye tabi olmak ve invaziv MV'de kalma süresi, RDS, PDA, NEK, Grade 3-4 İVK, ROP ve NKS olması BPD ile ilişkili olduğu görüldü. BPD olan hastalarda hastane yatış süresi daha uzun ve O_2 ile taburculuk durumu da daha fazlaydı ($p<0,0001$ ve $p<0,0001$) (Tablo 4.14). BPD olan ve/veya ölen hastalar için risk faktörleri değerlendirildiğinde ise, gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması, invaziv MV'ye tabi olmak ve invaziv MV'de kalma süresi, RDS, PDA, NEK, Grade 3-4 İVK, ROP ve NKS olmasına ek olarak SGA olmak da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (Tablo 4.15) Multivariate analiz yapıldığında ise gestasyonel yaşının küçüklüğü (OR=1.445, 95% Cl: 1.029-2.028, p=0.033), doğum ağırlığının düşük olması (OR=1.009, 95% Cl: 1.001-1.005, p=0.007), invaziv MV varlığı (OR=2.875, 95% Cl: 1.009-8.195, p=0.048), RDS varlığı (OR=3.743, 95% Cl: 1.239-11.306, p=0.019) ve NEK varlığı (OR=3.687, 95% Cl: 1.036-13.121, p=0.044) BPD için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. BPD varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 28.1 hafta olarak hesaplanırken (AUC: 0.799, duyarlılık: %78.3, seçicilik: %76.6), doğum ağırlığı eşik değeri 1052 g olarak saptandı (AUC: 0.766, duyarlılık: %78.3, seçicilik: %68.8).

Tablo 4.12. BPD sıklığı

BPD, n (%)	46 (16,6)
BPD evresi, n	
Hafif	26 (56,5)
Orta	12 (26,1)
Ağır	8 (17,4)
BPD tedavi, n	29 (63,0)
İntravenöz steroid	20 (43,4)
İnhale steroid	9 (19,6)
O_2 ile taburcu, n (%)	36 (78,2) (Tüm hastaların %12,9'u)

Tablo 4.13. BPD riskinin değerlendirilmesi

	BPD yok (n=231)	**BPD var (n=46)**	**p**
Gestasyonel yaş (hafta)	29.3 ± 1.9	27.2 ± 1.8	**<0.0001**
Doğum ağırlığı (g)	1212 ± 371	888 ± 239	**<0.0001**
İnvaziv MV günü (gün)	4.3 ± 4.3	16 ± 17.9	**<0.0001**
Hastane yatış günü (gün)	29.1 ± 17.4	67.4 ± 24.3	**<0.0001**
PDA, n (%)	34 (15)	19 (41)	**<0.0001**
NEK, n (%)	19 (8)	13 (28)	**<0.0001**
İVK, n (%)	30 (13)	16 (35)	**0.001**
ROP, n (%)	6 (3)	10 (22)	**<0.0001**
Nozokomiyal sepsis, n (%)	39 (17)	18 (39)	**0.001**
Mortalite, n (%)	40 (17)	4 (9)	0.1
Rehospitalizasyon, n (%)	26 (11)	9 (20)	0.09

Tablo 4.14. BPD olan hastalarda demografik ve klinik bulgular

	BPD olan N= 46	**BPD olmayan N=231**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	20 (43,5)	96 (41,6)	0,810
Erkek	26 (56,5)	135 (58,4)	
Gestasyonel yaş, hafta	27,2±1,8	29,3±1,9	**<0,0001**
Doğum ağırlığı, g	888±240	1212±371	**<0,0001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	45 (97,8)	221 (95,7)	0,494
DM	1 (2,2)	10 (4,3)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	36 (78,3)	182 (78,8)	0,936
SGA	10 (21,7)	49 (21,2)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	8 (17,4)	22 (9,5)	0,123
C/S	38 (82,6)	209 (90,5)	
Anne öyküsü, n (%)	33 (71,7)	147 (63,6)	0,293
Diabet	0 (0)	15 (6,5)	0,077
Gebelik ilişkili HT hastalık	10 (21,7)	58 (25,1)	0,327
Uteral sorunlar	3 (6,5)	19 (8,2)	0,770
Tiroid hastalıkları	5 (10,9)	26 (11,3)	0,727
PEMR	15 (32,6)	46 (19,9)	0,120
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	14 (30,4)	86 (37,2)	0,381
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	13 (28,3)	77 (33,3)	0,743
Eksik	6 (13,0)	24 (10,4)	
Tam	27 (58,7)	130 (56,3)	
İnvaziv MV günü, gün	12,5 (1-88)	2 (1-25)	**<0,0001**
İnvaziv MV Varlığı, n (%)	34 (73,9)	74 (32)	**<0,0001**
RDS varlığı, n (%)	35 (76,1)	87 (37,7)	**<0,0001**
PDA varlığı, n (%)	19 (41,3)	34 (14,7)	**<0,0001**
NEK varlığı, n (%)	13 (28,3)	19 (8,2)	**<0,0001**
Ciddi İVK varlığı, n (%)	7 (15)	13 (5,6)	**0,031**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	33 (71,7)	3 (1,3)	**<0,0001**
ROP varlığı, n (%)	10 (23,3)	6 (3,1)	**<0,0001**
NKS varlığı, n (%)	18 (39,1)	39 (16,9)	**0,001**
Rehospitalizasyon, n (%)	9 (19,6)	26 (11,3)	0,121
Hastane yatış süresi, gün	67±24	29±17	**<0,0001**

Tablo 4.15. BPD olan ve/veya ölen hastalarda demografik ve klinik bulgular

	BPD+Ölüm N=86	**Diğer N=191**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	38 (32,8)	78 (67,2)	0,602
Erkek	48 (29,8)	113 (70,2)	
Gestasyonel yaş, hafta	27,2±2,1	29,7±1,5	**<0,0001**
Doğum ağırlığı, g	877±300	1284±331	**<0,0001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	83 (96,5)	183 (95,8)	1,000
DM	3 (3,5)	8 (4,2)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	57 (66,3)	161 (84,3)	**0,001**
SGA	29 (33,7)	30 (15,7)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	13 (15,1)	17 (8,9)	0,123
C/S	73 (84,9)	174 (91,1)	
Anne öyküsü, n (%)	61 (70,9)	119 (62,3)	0,164
Diabet	3 (3,5)	12 (6,3)	0,235
Gebelik ilişkili HT hastalık	19 (22,1)	49 (25,7)	0,189
Uteral sorunlar	8 (9,3)	14 (7,3)	0,794
Tiroid hastalıkları	11 (12,8)	20 (10,4)	0,837
PEMR	26 (30,2)	35 (18,3)	0,076
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	29 (33,7)	71 (37,2)	0,580
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	32 (37,2)	58 (30,4)	0,261
Var	54 (62,8)	133 (69,6)	
İnvaziv MV günü, gün	6 (1-88)	2 (1-11)	**<0,0001**
İnvaziv MV varlığı, n (%)	72 (83,7)	36 (18,8)	**<0,0001**
RDS varlığı, n (%)	67 (77,9)	55 (28,8)	**<0,0001**
PDA varlığı, n (%)	22 (25,6)	31 (16,2)	0,067
NEK varlığı, n (%)	16 (18,6)	16 (8,4)	**0,014**
Ciddi İVK varlığı, n (%)	15 (17,4)	5 (2,6)	**<0,0001**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	33 (38,4)	3 (1,6)	**<0,0001**
ROP varlığı, n (%)	10 (22,7)	6 (3,1)	**<0,0001**
NKS varlığı, n (%)	30 (34,9)	27 (14,1)	**<0,0001**
Rehospitalizasyon, n (%)	9 (10,5)	26 (13,6)	0,466
Hastane yatış süresi, gün	40±35	33±15	0,881

4.2.6. Prematüre retinopatisi (ROP)

Hastaların %5.8'inde (n=16) ROP bildirilmişti ve ROP gelişen hastaların %75'ine (n=12) lazer tedavisi uygulanmıştı. ROP tedavi haftası ortalaması 37.3 ±2.1 haftaydı, ortanca tedavi haftası ise 37.0 (34.3-41.5) hafta olarak saptandı. ROP taraması öncesi ölen hastalar ise tüm hastaların %15.5'iydi (n=43). Lazer tedavisi uygulanan hastalardan sadece biri postnatal (PN) 87. günde sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Hastaların hiçbirinde tek göz ya da çift göz körlük bildirilmemişti. ROP olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde; gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması, NSVY ile doğmuş olmak, invaziv MV desteği almış olmak, PDA, NEK, BPD ve NKS olması ROP ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 4.16). ROP olan hastalarda hastane yatış süresi daha uzun, O_2 ile taburculuk durumu ve rehospitalizasyon gerekliliği daha fazlaydı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$). ROP olan ve/veya ölen hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde ise; gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması, NSVY ile doğmuş olmak, invaziv MV desteği almış olmak, PDA, BPD ve NKS olmasına ek olarak SGA olmak, RDS ve Grade 3-4 İVK olması da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.17). Multivariate analiz yapıldığında ise sadece NEK varlığı ROP için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (OR=3.970, 95% Cl: 1.069-14.750, p=0.039). ROP varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 27.2 hafta olarak hesaplanırken (AUC: 0.804, duyarlılık: %62.5, seçicilik: %89.5). ROP varlığı için doğum ağırlığı eşik değeri 1062 g olarak saptandı (AUC: 0.747, duyarlılık: %75, seçicilik: %70.3).

Tablo 4.16. ROP olan hastalarda demografik ve klinik bulgular

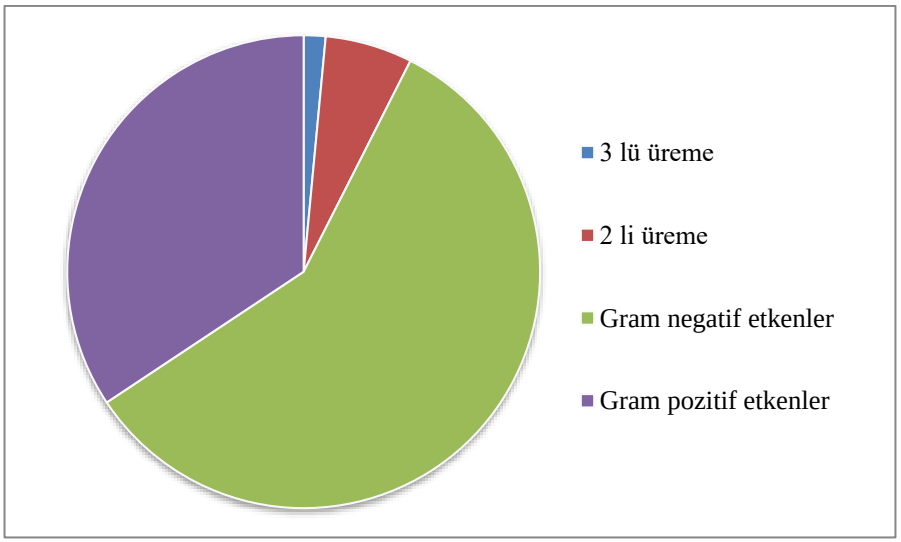
	ROP olan N=16	**ROP olmayan N=219**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	7 (43,8)	89 (40,6)	0,807
Erkek	9 (56,2)	130 (59,4)	
Gestasyonel yaş, hafta	27,2±2,0	29,4±1,7	**<0,0001**
Doğum ağırlığı, g	961±281	1235±348	**0,001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	16 (100)	210 (95,9)	1,000
DM	0 (0)	9 (4,1)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	15 (93,8)	181 (82,6)	0,483
SGA	1 (6,2)	38 (17,4)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	5 (31,2)	19 (8,7)	**0,015**
C/S	11 (68,8)	200 (91,3)	
Anne öyküsü, n (%)	10 (62,5)	141 (64,3)	0,879
Diabet	1 (6,2)	11 (5,0)	0,804
Gebelik ilişkili HT hastalık	1 (6,2)	57 (26,0)	0,090
Uteral sorunlar	3 (18,7)	14 (6,4)	0,087
Tiroid hastalıkları	1 (6,2)	23 (10,5)	1,000
PEMR	6 (37,5)	44 (20,1)	0,083
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	4 (25)	79 (36,1)	0,371
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	4 (25)	66 (30,1)	0,240
Eksik	4 (25)	23 (10,5)	
Tam	8 (50)	130 (59,4)	
İnvaziv MV günü, gün	4 (1-88)	3 (1-44)	0,440
İnvaziv MV varlığı, n (%)	11 (68,8)	57 (26)	**0,001**
RDS varlığı, n (%)	9 (56,2)	78 (35,6)	0,099
PDA varlığı, n (%)	7 (43,8)	40 (18,3)	**0,022**
NEK varlığı, n (%)	6 (37,5)	21 (9,6)	**0,005**
Ciddi İVK varlığı, n (%)	2 (12,5)	8 (3,7)	0,142
BPD varlığı, n (%)	10 (62,5)	33 (15,1)	**<0,0001**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	8 (50)	28 (12,8)	**0,001**
NKS varlığı, n (%)	6 (37,5)	36 (16,4)	**0,045**
Rehospitalizasyon, n (%)	8 (50)	27 (12,3)	**0,001**
Hastane yatış süresi, gün	74±28	37±20	**<0,0001**

Tablo 4.17. ROP olan ve/veya ölen hastalarda demografik ve klinik bulgular

	ROP+Ölüm N=59	**Diğer N=218**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	27 (45,8)	89 (40,8)	0,495
Erkek	32 (54,2)	129 (59,2)	
Gestasyonel yaş, hafta	27,2±2,2	29,4±1,7	**<0,0001**
Doğum ağırlığı, g	881±334	1233±347	**<0,0001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniveristesi	57 (96,6)	209 (95,9)	1,000
DM	2 (3,4)	9 (4,1)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	38 (64,4)	180 (82,6)	**0,003**
SGA	21 (35,6)	38 (17,4)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	11 (18,7)	19 (8,7)	**0,029**
C/S	48 (81,3)	199 (91,3)	
Anne öyküsü, n (%)	40 (67,8)	140 (64,2)	0,609
Diabet	4 (6,8)	11 (5,0)	0,746
Gebelik ilişkili HT hastalık	11 (18,6)	57 (26,1)	0,128
Uteral sorunlar	8 (13,6)	14 (6,4)	0,103
Tiroid hastalıkları	8 (13,6)	23 (10,6)	0,598
PEMR	17 (28,8)	44 (20,2)	0,192
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	21 (35,6)	79 (36,2)	0,927
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	24 (40,7)	152 (69,7)	0,130
Var	35 (59,3)	66 (30,3)	
İnvaziv MV günü, gün	4 (1-88)	3 (1-44)	0,331
İnvaziv MV varlığı, n (%)	52 (88,1)	56 (25,7)	**<0,0001**
RDS varlığı, n (%)	44 (74,6)	78 (35,8)	**<0,0001**
PDA varlığı, n (%)	13 (22)	40 (18,3)	0,523
NEK varlığı, n (%)	11 (18,6)	21 (9,6)	0,055
Ciddi İVK varlığı, n (%)	12 (20,3)	8 (3,7)	**<0,0001**
BPD varlığı, n (%)	13 (22)	33 (15,1)	0,207
Oksijen ile taburculuk, n (%)	8 (13,6)	28 (12,8)	0,885
NKS varlığı, n (%)	21 (35,6)	36 (16,5)	**0,001**
Rehospitalizasyon, n (%)	8 (13,6)	27 (12,4)	0,810
Hastane yatış süresi, gün	11 (1-136)	34 (4-123)	**<0,0001**

4.2.7. Nozokomiyal sepsis

Çalışmaya alınan hastaların %20.6'sında (n=57) NKS bildirilmiştir. Hastalardan 8'i YYBÜ yatışları süresince 2 NKS atağı geçirmişken bir hasta yatışı boyunca 3 sepsis atağı geçirmiş ve toplamda da tüm hastalarda 67 sepsis atağı kaydedilmiştir. PN ilk 3 gününde sepsis etkeni üretilebilen hasta bildirilmemişti. NKS etkeni olarak hastalarda en sık üretilebilen mikroorganizma olan Klebsiella Pneumoniae atakların %24'ünde (n=16) tek başına etken olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla %11.9 (n=8) ile Enterococcus Faecalis ve %10.4 (n=7) Metisiline dirençli Koagülaz negatif Stafilokoklar (MRKNS) takip etmiştir (Tablo 4.2.6) NKS ataklarının %65.7'sinde (n=44) etken gösterilenler üremeler Gram negatif mikroorganizmalara aitti (Şekil 4.6) (Tablo 4.18). NKS olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde; gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması, SGA olmak, invaziv MV desteği almış olmak ve invaziv MV'de kalma süresi, RDS, NEK, Grade 3-4 İVK, BPD ve ROP olması NKS ile ilişkili olduğu görüldü. NKS olan hastalarda hastane yatış süresi daha uzun ve O_2 ile taburculuk durumu da daha fazlaydı ($p<0,0001$ ve $p=0,045$, sırasıyla) (Tablo 4.19). Multivariate analiz yapıldığında ise sadece NEK varlığı NKS için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (OR=2.946, 95% Cl: 1.144-7.585, p=0.025). NKS varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 28.1 hafta olarak hesaplanırken (AUC: 0.659, duyarlılık: %59.6, seçicilik: %74.5). NKS varlığı için doğum ağırlığı eşik değeri 870 g olarak saptandı (AUC: 0.725, duyarlılık: %54.4, seçicilik: %79.5).



Şekil 4.6. NKS ataklarında etkenler

Tablo 4.18. NKS ataklarında etkenler dağılımı

Etken Sınıflaması	Atak Sayısı N=67
Gram negatif, n (%)	
Klebsiella Pneumoniae	16 (23,9)
Serratia Marcescens	5 (7,5)
Acinetobacter Baumannii	4 (6,0)
Stenotrophomonas Maltophilia	4 (6,0)
Enterobacter Cloacae	3 (4,5)
Escherichia Coli	2 (3,0)
Pseudomonas Aeruginosa	2 (3,0)
Klebsiella Oxcytoca	1 (1,5)
Acinetobacter Junii	1 (1,5)
Acinetobacter Pittii	1 (1,5)
Gram pozitif, n (%)	
Enterococcus Faecalis	8 (11,9)
MRKNS	7 (10,4)
Enterococcus Faecium	5 (7,5)
Staphylococcus Aureus	2 (3,0)
Streptococcus Agalactiae	1 (1,5)
İkili üreme, n (%)	
Enterococcus Faecium, Klebsiella Pneumoniae	1 (1,5)
Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae	1 (1,5)
Stenotrophomonas Maltophilia, Klebsiella Pneumoniae	1 (1,5)
Serratia Marcescens, Klebsiella Pneumoniae	1 (1,5)
Üçlü üreme, n (%)	
Enterococcus Faecalis, Serratia Marcescens, Klebsiella Pneumoniae	1 (1,5)

Tablo 4.19. NKS olan hastalarda demografik ve klinik bulgular

	NKS olan N=57	**NKS olmayan N=220**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	27 (47,4)	134 (60,9)	0,065
Erkek	30 (52,6)	86 (39,1)	
Gestasyonel yaş, hafta	28,0±2,2	29,2±1,9	**<0,0001**
Doğum ağırlığı, g	932±298	1216±368	**<0,0001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	57 (100)	209 (95)	0,128
DM	0 (0)	11 (5)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	37 (64,9)	181 (82,3)	**0,004**
SGA	20 (35,1)	39 (17,7)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	7 (12,3)	23 (10,4)	0,693
C/S	50 (87,7)	197 (89,6)	
Anne öyküsü, n (%)	42 (73,7)	138 (62,7)	0,122
Diabet	1 (1,8)	14 (6,4)	0,198
Gebelik ilişkili HT hastalık	18 (31,6)	50 (22,7)	0,438
Uteral sorunlar	5 (8,8)	17 (7,7)	0,943
Tiroid hastalıkları	7 (12,3)	24 (10,9)	0,913
PEMR	13 (22,8)	48 (21,8)	0,646
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	22 (38,6)	78 (35,4)	0,660
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	15 (26,3)	75 (34,1)	0,288
Eksik	9 (15,8)	21 (9,5)	
Tam	33 (57,9)	124 (56,4)	
İnvaziv MV günü, gün	7 (1-88)	2 (1-44)	**0,011**
İnvaziv MV varlığı, n (%)	34 (59,6)	74 (33,6)	**<0,0001**
RDS varlığı, n (%)	32 (56,1)	90 (40,9)	**0,039**
PDA varlığı, n (%)	14 (24,6)	39 (17,7)	0,242
NEK varlığı, n (%)	15 (26,3)	17 (7,7)	**<0,0001**
Ciddi İVK varlığı, n (%)	8 (14)	12 (5,5)	**0,040**
BPD varlığı, n (%)	18 (31,6)	28 (12,7)	**0,001**
Oksijen ile taburculuk, n (%)	12 (21,1)	24 (10,9)	**0,042**
ROP varlığı, n (%)	6 (14,3)	10 (5,2)	**0,045**
Rehospitalizasyon varlığı, n (%)	5 (8,8)	30 (13,6)	0,325
Hastane yatış süresi, gün	46±27	33±22	**<0,0001**

4.2.8. Taburculuk ve Rehospitalizasyon

Çalışmaya alınan tüm hastaların %13'ü (n=36) eve O_2 ile taburcu edilmişti. Taburcu olan 233 hastanın %42'sine (n=98) takiplerinde Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) profilaksisi uygulanırken, %3.8 (n=9) hasta takiplerine devam etmemişti. Hastaların %12.6'sının (n=35) ilk 120 günde çeşitli nedenlerle YYBÜ'ye tekrar yatışı gerçekleşmişti. Hastaların rehospitalize edildiği günlerin ortalaması 68.3±23.9 gün, ortanca değer ise 68 gün (26-113) idi. Tekrar yatış gerektiren durumlar cerrahi nedenler (%31.4 n=11), enfeksiyonlar (%25.7, n=9), solunum yolları problemleri (%17.1, n=6), beslenme problemleri (%17.1, n=6) ve diğer (apne, anemi) (%8.6, n=3) olarak sıralanıyordu.

4.2.9. Mortalite

Çalışmaya alınan hastalardan %15.9'u (n=44) çeşitli nedenlerden kaybedilmişti. Ölüm günü ortanca değeri 6.5 (1-87) gündü. Ölen hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde gestasyonel yaşının küçüklüğü, doğum ağırlığının düşük olması, SGA olmak, invaziv MV desteği almış olmak, RDS, ciddi İVK ve NKS olması mortalite ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 4.20). Multivariate analiz yapıldığında ise gestasyonel yaş (OR=1.379, 95% Cl: 1.008-1.886, p=0.044), gestasyon yaşına göre doğum ağırlığının düşük olması (OR=5.121, 95% Cl:1.374-19.086, p=0.015) ve invaziv MV varlığı (OR=25.390, 95% Cl:5.032-128.116, p<0.0001) mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Mortalite varlığı için gestasyonel yaş eşik değeri 29.1 hafta olarak hesaplanırken (AUC: 0.765, duyarlılık: %81.8, seçicilik: %60.1), doğum ağırlığı eşik değeri 1002 g olarak saptandı (AUC: 0.801, duyarlılık: %77.3, seçicilik: %72.5).

Doğum ağırlığı ve gestasyon haftasına göre mortalite ve morbidite verilerine genel bir bakış oluşturmak adına subgrup analizlerleri ise Tablo 4.21 ve Tablo 4.22'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Ölen hastalarda demografik ve klinik bulgular

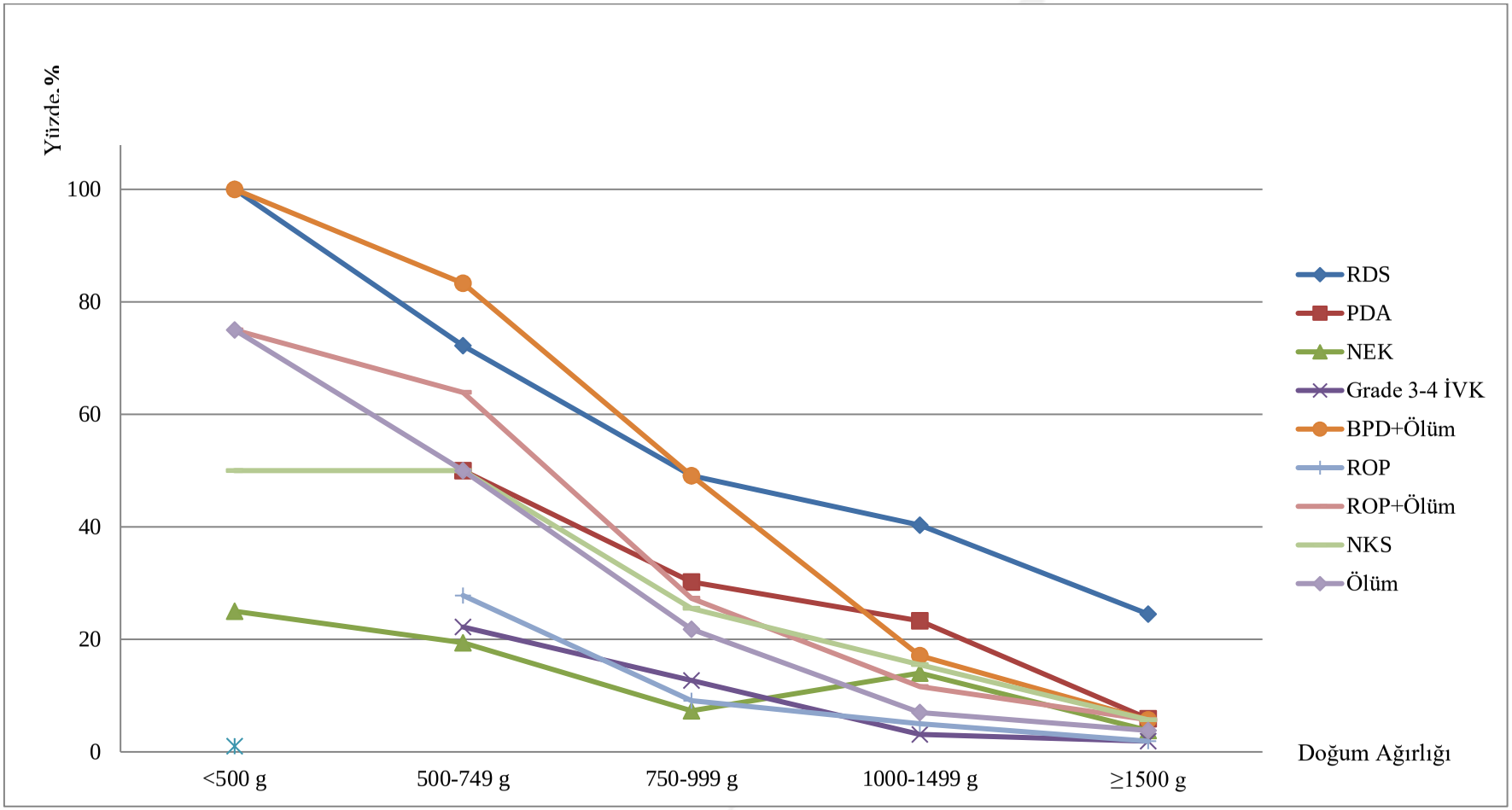
	Ölüm N=44	**Taburcu N=233**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kız	20 (45,5)	96 (41,2)	0,600
Erkek	24 (54,5)	137 (58,8)	
Gestasyonel yaş, hafta	27,1±2,3	29,3±1,8	**<0,0001**
Doğum ağırlığı, g	852 ±346	1216 ±349	**<0,0001**
Doğum yeri, n (%)			
Ankara Üniversitesi	42 (95,4)	224 (96,1)	0,689
DM	2 (4,6)	9 (3,9)	
Gestasyon yaşına göre DA, n (%)			
AGA	24 (54,5)	194 (83,3)	**<0.0001**
SGA	20 (45,5)	39 (16,7)	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	7 (15,9)	23 (9,9)	0,287
C/S	37 (84,1)	210 (90,1)	
Anne yaşı, yıl	30 ±5	31±5	0,388
Anne öyküsü varlığı, n (%)	31 (70,4)	149 (63,9)	0,407
Diabet	3 (6,8)	12 (5,1)	0,726
Gebelik ilişkili HT hastalık	10 (22,7)	58 (24,9)	0,486
Uteral sorunlar	5 (11,4)	17 (7,3)	0,545
Tiroid hastalıkları	7 (15,9)	24 (10,3)	0,385
PEMR	12 (27,2)	49 (21,0)	0,533
Çoğul gebelik varlığı, n (%)	17 (38,6)	83 (35,6)	0,703
Antenatal steroid, n (%)			
Yok	20 (45,5)	70 (30,0)	0,134
Eksik	4 (9,0)	26 (11,2)	
Tam	20 (45,5)	137 (58,8)	
Noninvaziv MV günü, gün	2; (1-35)	4; (1-80)	0,330
İnvaziv MV günü, gün	4,5; (1-50)	3; (1-88)	0,324
İnvaziv MV varlığı, n (%)	42 (95,4)	66 (28,3)	**<0,0001**
RDS varlığı, n (%)	36 (81,8)	86 (36,9)	**<0,0001**
PDA varlığı, n (%)	7 (15,9)	46 (19,7)	0,553
PDA tedavisi, n (%)			
Konservatif	3 (6,8)	17 (7,3)	1,000
Medikal	4 (9,0)	29 (12,4)	
PDA cerrahi ligasyon	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000
NEK varlığı, n (%)	5 (11,3)	27 (11,6)	0,966
Evre 1	3 (6,8)		
Evre 3	2 (4,5)		
Ciddi İVK varlığı, n (%)	11 (25)	9 (3,7)	**<0,0001**
BPD varlığı, n (%)	4 (9,1)	42 (18)	0,141
ROP varlığı, n (%)	1 (2,3)	15 (6,4)	0,132
NKS varlığı	16 (36,3)	41 (17,6)	**0,005**
Hastane yatış süresi, gün	6,5 (1-87)	36 (4-136)	**<0,0001**

Tablo 4.21. Doğum ağırlığına göre mortalite ve morbidite subgrup analizi

Doğum Ağırlığı	RDS n=122	PDA* n=53	NEK n=32	Grade 3-4 İVK n=20	BPD n=46	BPD+Ölüm n=86	ROP n=16	ROP+Ölüm n=59	NKS n=57	Ölüm n=44
<500 g	4 (100)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	4 (100)	0 (0)	3 (75)	2 (50)	3 (75)
500-749 g	26 (72,2)	9 (50)	7 (19,4)	8 (22,2)	15 (41,7)	30 (83,3)	5 (27,8)	23 (63,9)	18 (50)	18 (50)
750-999 g	27 (49,1)	13 (30,2)	4 (7,3)	7 (12,7)	16 (29,1)	27 (49,1)	4 (9,1)	15 (27,3)	14 (25,5)	12 (21,8)
1000-1499 g	52 (40,3)	28 (23,3)	18 (14)	4 (3,1)	13 (10,1)	22 (17,1)	6 (5,0)	15 (11,6)	20 (15,5)	9 (7,0)
≥1500 g	13 (24,5)	3 (5,9)	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	3 (5,7)	1 (1,9)	3 (5,7)	3 (5,7)	2 (3,8)

* EKO ile değerlendirilebilen hastalar analize dahil edilmiştir.

- Rakamlar n, (grup içi %) olarak verilmiştir.



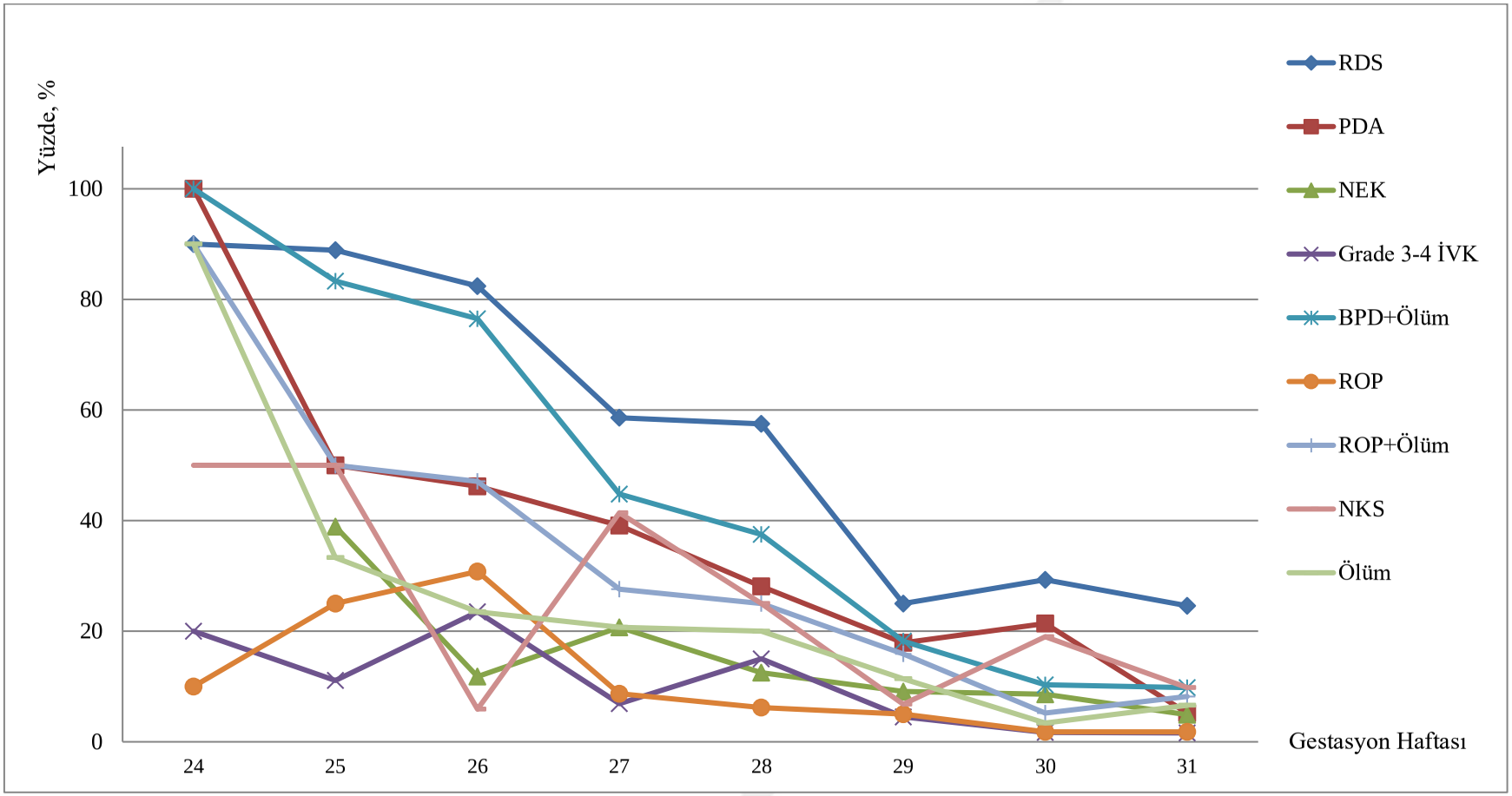
Şekil 4.7. Doğum ağırlığına göre mortalite ve morbidite subgrup analizi

Tablo 4.22. Gestasyon haftasına göre mortalite ve morbidite subgrup analizi

Gestasyon Haftası	RDS N=122	PDA* N=53	NEK N=32	Grade 3-4 İVK N=20	BPD N=46	BPD+Ölüm N=86	ROP N=16	ROP+Ölüm N=59	NKS N=57	Ölüm N=44
24-24$^{6/7}$ hafta	9 (90)	1 (100)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	10 (100)	1 (10)	9 (90)	5 (50)	9 (90)
25-25$^{6/7}$ hafta	16 (88,9)	6 (50)	7 (38,9)	2 (11,1)	11 (61,1)	15 (83,3)	3 (25)	9 (50)	9 (50)	6 (33,3)
26-26$^{6/7}$ hafta	14 (82,4)	6 (46,2)	2 (11,8)	4 (23,5)	9 (52,9)	13 (76,5)	4 (30,8)	8 (47,1)	1 (5,9)	4 (23,5)
27-27$^{6/7}$ hafta	17 (58,6)	9 (39,1)	6 (20,7)	2 (6,9)	8 (27,6)	13 (44,8)	2 (8,7)	8 (27,6)	12 (41,4)	6 (20,7)
28-28$^{6/7}$ hafta	23 (57,5)	9 (28,1)	5 (12,5)	6 (15)	7 (17,5)	15 (37,5)	2 (6,2)	10 (25)	10 (25)	8 (20)
29-29$^{6/7}$ hafta	11 (25)	7 (17,9)	4 (9,1)	2 (4,5)	3 (6,8)	8 (18,2)	2 (5,0)	7 (15,9)	3 (6,8)	5 (11,4)
30-30$^{6/7}$ hafta	17 (29,3)	12 (21,4)	5 (8,6)	1 (1,7)	4 (6,9)	6 (10,3)	1 (1,8)	3 (5,2)	11 (19)	2 (3,4)
31-31$^{6/7}$ hafta	15 (24,6)	3 (5,2)	3 (4,9)	1 (1,6)	2 (3,3)	6 (9,8)	1 (1,8)	5 (8,2)	6 (9,8)	4 (6,6)

* EKO ile değerlendirilebilen hastalar analize dahil edilmiştir.

- Rakamlar n, (grup içi %) olarak verilmiştir.



Şekil 4.8. Gestasyon haftasına göre mortalite ve morbidite subgrup analizi

Tablo 4.23. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı için ROC analizi verileri

		AUC (Eğri Altındaki Alan)	**St. Error**	**95% CI**	**p**
RDS	GY	0,738	0,031	0,677 - 0,799	**<0,0001**
	DA	0,664	0,033	0,600 - 0,728	**<0,0001**
PDA	GY	0,645	0,040	0,566 - 0,724	**0,001**
	DA	0,619	0,037	0,546 - 0,691	**0,007**
NEK	GY	0,648	0,050	0,551 - 0,745	**0,006**
	DA	0,621	0,046	0,530 - 0,712	**0,026**
Grade 3-4 İVK	GY	0,739	0,050	0,641 - 0,838	**<0,0001**
	DA	0,740	0,050	0,643 - 0,838	**<0,0001**
BPD	GY	0,799	0,035	0,730 - 0,868	**<0,0001**
	DA	0,766	0,034	0,699 - 0,833	**<0,0001**
ROP	GY	0,804	0,061	0,683 - 0,924	**<0,0001**
	DA	0,747	0,060	0,629 - 0,865	**0,001**
NKS	GY	0,659	0,043	0,575 - 0,742	**<0,0001**
	DA	0,725	0,037	0,653 - 0,797	**<0,0001**
Ölüm	GY	0,765	0,042	0,684 - 0,847	**<0,0001**
	DA	0,801	0,039	0,725 - 0,877	**<0,0001**

DA: Doğum ağırlığı GY: Gestasyonel yaş

5. TARTIŞMA

Son yıllarda YYBÜ koşullarının iyileştirilmesi ve antenatal bakımda ilerlemelerden kaynaklı, çok erken gebelik haftasında doğmuş ve düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde mortalite oranlarında azalma görülürken bu bebeklerin postnatal yaşamlarındaki ciddi sağlık sorunlarında artış başlamıştır (142). Bu sorunlar; RDS, PDA, NEK, ROP, grade 3-4 İVK, BPD ve sepsis şeklinde sıralanabilir ve prematüre bebeklerin prognozunu önemli ölçüde etkilemektedirler. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbiditelerin riski artmaktadır. Ülkemizdeki YYBÜ'lerde prematüre bebekler için mortalite ve morbidite oranlarının değerlendirilmesi, ileriye dönük mortalite oranlarını düşürmek ve hayatta kalan prematürelerin karşılaşabileceği problemleri azaltmak amacıyla şartların ve uygulamaların iyileştirilmesi için çok önemli ve gereklidir. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ izlenen ≥24 hafta-<32 hafta olan (n=277) prematüre bebek prematüre morbiditeleri ve mortalite açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların %58.1'i erkek cinsiyettedir. Gestasyonel yaş ortalaması 29±2 hafta olup, hastaların %26.7'si <28 gebelik haftasında doğan prematürelerdi. Ortalama doğum ağırlıkları 1158±372 g olarak saptandı. <1000 g olan prematüreler %46.5 iken <1500 g olanlar %80.7 oranında saptandı. Anne yaşı ortalaması 31±5 yaş idi. Çoğul gebelik oranı %36.1 olan hastaların %21.3'ü SGA olan bebeklerdi ve C/S ile doğum oranı %89.2 idi. Hastaların %96'sı AÜTF kadın sağlığı ve hastalalıkları hastanesinde doğan bebeklerdi. ANS kullanımı %56.7 hastada tam kür olmak üzere, %67.5 hastada vardı. Çalışmaya alınan prematürelerde surfaktan kullanımı gerektiren RDS görülme sıklığı %44 saptanmıştır. Hastaların %76.2'sinde tek doz surfaktan kullanımı yeterli olmuştur. Hastaların %39'unun invaziv MV ihtiyacı olmuştur ve ortanca MV de kalma süresi 3 (1-88) gündür.

Hastalarımızda orta-geniş PDA görülme sıklığı % 19.1'dir. Ortalama PDA çapı, LA/Ao oranı sırasıyla 2.7±0.9 mm, 1.6±0.3 olarak belirlenmiştir. PDA'sı olmayan ve orta-büyük PDA grubu karşılaştırıldığında gebelik haftası ve doğum ağırlığı PDA olan grupta daha düşüktür. RDS ve BPD varlığı da yine PDA olan

grupta anlamlı olarak fazla görülmektedir. PDA'sı olan hastaların %37.7'si konservatif yaklaşımla izlenmiştir. Tedavi verilen hastaların ise % 11.3'üne (tüm hastaların %2.2'si) PDA ligasyonu gerekmiştir. Medikal tedavi alan ve konservatif izlenen hastalar karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditelerde anlamlı fark bulunmamakla birlikte, hastane yatış süresi medikal tedavi alanlarda daha uzun bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarda ciddi NEK görülme sıklığı %1.4'tür. Ciddi NEK olan hastaların girişimsel tedavi ihtiyacı (3 hastada cerrahi ostomi açılması ve 1'inde pernöz direnaj) ve 1 hasta müdahale öncesi ölüm olmuştur.

Hastaların % 16.6'sında İVK görülmekle birlikte ≥ grade 3 kanama %7.2 hastada görülmüştür. Ciddi İVK olan hastaların %6.5'una eksternal direnaj,%6.5'una VP-şant takılmıştır, %3.1 hastaya boşaltıcı LP yapılmıştır. Ciddi İVK ile ilişkili demografik ve klinik bulguların değerlendirmesinde NSVY ile doğumun ciddi İVK riskini arttırdığı sonucu yaşam beklentisi olmayan hastaların NSVY ile doğumunun gerçekleştirilmesi ile ilişkili olabilir.

Hastaların % 16.6'sında BPD görülmüş olup %7.2 hastada orta-ağır BPD görülmüştür. BPD olan hastaların % 63'üne steroid tedavisi verilmiştir. BPD olan hastaların %69'u iv, %31'i inhale steroid tedavisi almıştır. Hastaların % 13'ünün taburculukta oksijen ihtiyacı devam ettiğinden eve oksijen ile gönderilmiştir. Bu oranın orta-ağır BPD olan hastaların oranından fazla olması, tedbir amaçlı oksijen tedavisi raporu çıkarılan her hastanın kayda alınmasıyla ilişkili olabilir. Gebelik haftası ve doğum ağrılığı düşük olan, invaziv MV'de daha uzun kalan, PDA, NEK, ciddi İVK, ROP ve NKS olan prematürelerde BPD görülme riskinin arttığı saptanmıştır.

Tarama yapılabilen prematürelerde ROP görülme sıklığı %5.8 olmakla birlikte, tarama öncesi ölüm oranı %15.2'dir. ROP görülen hastaların %75'ine lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. ROP ilişkili körlük saptanmamıştır.

Hastalarımızın %20.6'sı YYBÜ'deki izlemleri süresince en az bir kere ağırlıklı olarak Gram negatif mikroorganizmalarla olmak üzere nozokomiyal sepsis atağı geçirmiştir.

Çalışmamızda sağkalım oranı %84.1 olarak saptanmıştır. Hastane yatış süresi ortanca değeri 33 (1-136) gün olarak belirlenmiştir. Taburculuk sonrası RSV profilaksisi alan hastalarımızın oranı %34.6'dır. Hastalarımızın %96.1'inin taburculuk sonrası izlemleri yenidoğan izlem polikliniğinde gerçekleşmiştir.

Ancel PY. ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı ve 2015'te yayınlanan EPIPAGE-2 adlı çalışmada, 25 ila 31 gestasyon haftalarında doğan prematüreler için sağkalımdaki önemli iyileşmeye ciddi morbiditede önemli bir azalma eşlik etmiştir. 25 haftanın altındaki sağkalım oranları da düşük bulunmuştur. Her ne kadar son derece düşük gebelik haftasında doğan prematürelerde sağkalımda iyileşme mümkün olsa da, uzun dönem sonuçlar ve morbiditeler bu grupta daha sık görülmüştür (149). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 25 gestasyon haftasının altında doğan prematürelerin mortalitesi yüksek bulunmuştur. Bu durum özellikle son derece düşük gebelik haftasında doğan prematüreler için daha ileri çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca Wang D. ve arkadaşlarının 2019'da yayınladığı Kanada ve Fransa verilerini karşılaştıran derlemede; gebelik yaşı arttıkça azalan farkla birlikte, düşük gebelik yaşlarındaki ölüm oranları belirgin farklıdır. Fransa'da çok erken gebelik yaşlarında daha yüksek yenidoğan ölüm oranı bulunmuştur. Helenius K. ve arkadaşlarının 2017'de yayınladığı on merkezli derlemede ise sağkalım oranları gestasyonel yaş arttıkça büyük ölçüde değişmeden kalmıştır ve düşük gestasyonel yaşlarda belirgin farklılıklar göstermiştir (153). Bu fark, etik yaklaşımlardaki ve/veya doğum sonrası yönetimdeki farklılıklarla ilgili olabilir. Ayrıca hem popülasyon farklılıkları hem de ülkeler arası gelişmişlik ve teknoloji farklılıkları bu duruma sebep olabilir (150).

Ursula Kiechl-Kohlendorfer ve arkadaşlarının 2018'de yayınladığı ve Avusturya'da 2011-2016 arasında doğan prematürelerin mortalite ve kısa dönem morbiditelerini değerlendiren çalışmada düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, ANS'lerin tam uygulanmamış olması, erkek cinsiyeti ve çoğul gebelik varlığı, ölüm veya olumsuz kısa dönemli sonuç için önemli risk belirleyicileri olarak saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak düşük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı mortalite ve tüm morbiditelerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun yanında erkek cinsiyet ve çoğul gebelik varlığı sadece

PDA gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır. ANS'lerin eksik uygulanmış ya da hiç uygulanmamış olması ise hastane yatış süresi hariç hiçbir morbidite için risk faktörü olarak saptanmamıştır. Chawla S. ve arkadaşlarının 2018'de yayınladığı büyük çok merkezli derlemede orta derecede erken doğmuş bebeklerde ANS maruziyeti ciddi İVK'yı ve surfaktan kullanımı gerektiren RDS sıklığını azalttığını ortaya koymaktadır (152). Bu fark, hasta sayıları ve gestasyonel yaşlardaki farklı dağılımlarla ilişkili olabilir. ANS'lerin mortalite ve morbidite üzerine etkisini gösterecek daha fazla çalışma yapılması tedavide uygun tavsiyelerde bulunmaya ve rehberler oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Böylece çok erken doğmuş prematürelerin sonuçlarının daha da iyileştirilmesi sağlanacaktır.

Chawla S. ve arkadaşlarının 2018'de yayınladığı çalışmada orta derecede erken doğmuş bebeklerde RDS sıklığını azaltmada ANS maruziyeti önemini vurgulamaktadır. Hiç ANS almamış hastada %26.5 RDS, tam kür ANS alan hastalarda ise %20 ANS bildirilmiştir (152). Kong X. ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı çalışmada ise RDS sıklığı %58.5 olarak belirtilmiştir (148). Bizim çalışmamızda ise RDS %44 saptanmıştır. Bu durum surfaktana ulaşılabilirlik ve artan surfaktan kullanımlarındaki ülkeler arası farklılıklar ile açıklanabilir. Surfaktan kullanımı gerektiren RDS sıklığı, antenatal bakımın iyileştirilmesi ve ANS kullanım oranlarının arttırılmasıyla azalabilir.

EPIPAGE-2 çalışmasında ≥grade 3 İVK %12.9 oranında olup gestasyon haftası düştükçe arttığı görülmüştür (150). Kong X. ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı Çin'deki 15 YYBÜ'de, 2013-2014 yıllarında 24-31 hafta arası doğmuş bebeklerin yaşama ve morbidite oranlarının tanımlandığı çalışmada ise ciddi İVK görülme oranı % 15.4'tür (148). Literatürdeki bu sonuçlar bizim çalışmamıza benzerdir. Bu oranların azaltılması antenatal bakımın iyi yapılandırılması ve her gebe için ücretsiz ve erişilebilir olmalısı ile sağlanabilir. Ayrıca prematürelerin YYBÜ izlemleri süresince gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılması ile azaltılabilir.

Kong X. ve arkadaşlarının 2016'da yayınladığı çalışmada BPD sıklığı %12.5 olarak belirtilmiştir (148). EPIPAGE-2 çalışmasında ciddi BPD oranı %25.6 olarak belirtilmiştir ve gestasyon haftası düştükçe arttığı belirtilmektedir (150). Chawla S. ve arkadaşları ise ANS almamış hastada %6.1, tam kür ANS alan hastalarda ise %8.1

ciddi BPD oranları bildirilmiştir (152). Bizim çalışmamızda ise orta-ağır BPD %7.2 oranında saptanmıştır. Literatürdeki farklılıklar solunum destek tedavisi yaklaşımındaki farklılıkla ilişkili olabilir. BPD oranlarını azaltmak hastanın ihtiyacı olmadıkça invaziv solunum desteğinden kaçınılarak ve NISD prensipleri benimsenerek sağlanabilir.

EPIPAGE-2 çalışmasında gestasyon haftası düştükçe ciddi ROP görülme riskinin arttığı vurgulanmaktadır ve %6 oranında görüldüğü belirtilmiştir (149). Kong X. ve arkadaşları ROP sıklığını %5.4 olarak belirtilmiştir (148). Bizim çalışmamızda ciddi ROP %7.2 olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatüre yakın olmakla birlikte ROP gelişme riskini azaltmak için oksijen solunumsal dalgalanmaların önüne geçilmesi ve saturasyon hedeflerinin daha yakından izlenmesi etkili olabilir.

Clyman ve arkadaşlarının 2018'de yayınladığı PDA-TOLERATE (PDA: TO LEave it alone or Respond And Treat Early) adlı çalışmada ilk haftadan sonra solunum desteği alan orta-geniş PDA'lı erken doğmuş bebeklerin <28 haftalarında, erken medikal tedavi taburculuk sırasında PDA ligasyonlarını veya PDA varlığını azaltmamıştır ve önceden belirlenmiş ikincil sonuçların hiçbirini iyileştirmemiştir (145). Bizim çalışmamızda da orta-geniş PDA'sı olan hastalar medikal tedavi alanlar ve konservatif izlenenler karşılaştırıldığında; medikal tedavi alan hastaların daha uzun süre hastane yatışları olması haricinde anlamlı fark bulunamamıştır. PDA'da medikal tedavi ya da konservatif izlem kararını vermekte; kesin rehberlerin olmaması ve spontan kapanma ihtimalinin olması kesin tedavi rehberlerinin oluşturulamamasına sebep olabilir. Bu konuda daha net ve etkin yaklaşımlar oluşturabilmek için geniş hasta sayılarını içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olabilir.

EPIPAGE-2 çalışmasında gestasyon haftası düştükçe ciddi NEK riskinin arttığını belirtmektedir ve %5.2 oranında NEK saptanmıştır (149). Stensvold HJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer oranlarda NEK varlığı belirtilmekle birlikte gestasyonel yaş ile NEK gelişme riski ters orantılı belirtilmiştir (154). Bizim çalışmamız verileri literatüre göre düşük bulunmuştur. Antenatal bakımın ulaşılabilir

ve iyi yapılandırılmış olması sağlanarak prematüre doğumların azalması sağlanarak NEK gelişme sıklığının azalmasında etkili olabilir.

2003'te Atasay B. ve arkadaşlarının yayınladığı <1500 g hastalarda mortalite ve morbiditenin değerlendirildiği çalışmada 1997-2000 yılları arasındaki Ankara Üniversitesi YYBÜ verileri sunulmuştur (143). Yaklaşık 20 yıl önceki 4 yıllık periyodla çalışmamız karşılaştırıldığında, en önemli gelişmenin iki katından fazla artış gösteren hasta sayısında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile sağkalım oranları arasında ilişki bulunmuştur (Tablo 5.1). Daha düşük gebelik haftasında ve daha küçük doğum ağırlıklı prematüreler takip edilmiş olması yanında mortalite ve morbidite oranlarında dönemler arasında belirgin fark saptanmamıştır. C/S oranının artmış olması daha fazla riskli gebenin takip edilmesiyle ilişkili olabilir. BPD'deki artış ise daha düşük gestasyonel yaştaki prematürelerin sağkalım oranlarının artmasıyla ilişkilendirilebilir. Stoll B. ve arkadaşlarının 2015'te yayınladığı ve 1993-2012 arası verilerin kıyaslandığı çalışmada ise 24 hafta için sağkalım artmakla birlikte aşırı düşük gebelik haftasında doğan prematürelerde de morbidite olmaksızın sağkalım oranları artmıştır (155). Stensvold HJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde önceki 1999-2000 kohortuna kıyasla, canlı doğan bebekler arasında hayatta kalma oranı 2013-2014 kohortuyla benzer bulunmuştur. Preterm yenidoğan bebeklerde yenidoğan morbidite oranları yüksek kalmıştır (154). Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça ölüm oranları arttığından, bu en küçük bebekler için daha güçlü bir çaba ve özen gösterilmelidir. Morbiditelerdeki azalmanın ABD de doğan aşırı erken doğmuş bebekler arasında, anne ve bebek bakımı uygulamalarında değişiklikler ile sağlanıyor olabilir. Çalışmalardaki mevcut bulgular ailelere danışmanlık vermekte ve yeni müdahaleler geliştirmekte değerli olabilir.

Tablo 5.1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin iki ayrı dönemde elde edilen verilerinin karşılaştırılması

	2014-2017 yılları N=277	**1997-2000 yılları N=133**	**p**
Gestasyonel yaş, hafta	29 ± 2	30.3±2.9	**<0.0001**
Doğum ağırlığı, g	1158 ± 372	1175±252	0.28
SGA, n (%) **AGA, n (%)** **LGA, n (%)**	59 (21,3) 216 (78,0) 2 (0,7)	33 (25)	0.42
Dış merkezde doğum, n (%)	11 (4)	51 (29)	**<0.0001**
Doğum şekli, n (%) *C/S* *NSVY*	 247 (89,2) 30 (10,8)	 73 (55) 60 (45)	**<0.0001**
Çoğul gebelik, n (%)	100 (36,1)	59 (44)	0.67
ANS, n (%) ***Yok*** ***Var*** - *Eksik kür* - *Tam kür*	 90 (32,5) 30 (10,8) 177 (56,7)	 59 (44) 74 (56)	0.013
Surfaktan kullanımı, n (%)	122 (44)	33 (25)	**<0.0001**
PDA sıklığı, n (%)	53 (19,1)	22 (16.5)	0.2
PDA LİGASYON, n (%)	6 (2.2)		
NEK, n (%)	32 (11,5)	35 (26)	**<0.0001**
IVK, n (%)	46 (16,6)	13 (9.7)	0.04
BPD, n (%)	46 (16,6)	14 (13)	0.06
O_2 İLE TABURCU, n (%)	36 (12,9)		
ROP **Tarama yapılamadan exitus olan** **Var** **Yok**	 42 (15,2) 16 (5,8) 219 (79)	 9 (8.1)	 0.42
Nozokomiyal sepsis, n (%)	57 (20,6)	34 (25)	0.15
Sağkalım, n (%)	233 (84)	111 (83.5)	0.48

Yurttutan ve arkadaşlarının 2011'de yayınladığı 113 hastalık retrospektif çalışmada prematürelerde mortalite ve morbidite oranları günümüz verilerine kıyasla daha yüksek oranlarda belirtilmiştir. ADDA prematürelerde, mortalitenin düşük seyretmesinin yanında morbiditelerin yüksek oranda eşlik etmesine yönelik tedavi ve takip politikalarının düzenlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (146). Son otuz yılda perinatal ve YYBÜ koşullarındaki iyileşmeler ile ADDA bebeklerin sağkalım oranlarında belirgin bir artış kaydedilmiştir. Öte yandan, prematüre morbiditeleri, artan sağkalım oranları ile daha da yaygınlaşmıştır. Bu hastalıklar ve komorbid durumlar; hem YYBÜ izlemi sırasında hem de taburculuk sonrası takip dönemlerinde bebeğin yaşam kalitesini ve sağlıklı gelişimini etkileyeceği öngörülebilir. (145). ADDA prematürelerde, mortalitenin düşük seyretmesinin yanında morbiditelerin yüksek oranda eşlik etmesine yönelik tedavi ve takip politikalarının düzenlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (146).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından yayınlanan Türkiye'deki yenidoğan merkezlerinde yıllara göre mortalite oranları; gebelik haftalarına göre ve doğum ağırlıklarına göre kategorize edilmiştir. 22-24 hafta, 25- 26 hafta, 27-28 hafta, 29-30 hafta, 31-32 hafta için 2016 yılında sırası ile %78.1, %30.7, %14.7, %10.4 ve %5.1 olarak; 2017 yılında sırası ile %66.3, %34.9, %18, %9.5 ve %5.6 olarak; 2018 yılında sırası ile %64.9, %31.1, %17.2 ve %11.7 ve %4.5 olarak bildirilmiştir (144). Bizim olgularımızda gestasyonel yaş gruplarına göre mortalite oranları incelendiğinde ise 24 hafta, 25 hafta, 26 hafta, 27 hafta, 28 hafta, 29 hafta, 30 hafta ve 31 hafta doğanlar için mortalite oranları sırası ile %90, %33.3, %23.5, %20.7, %20, %11.4, %3.4 ve %6.6 olarak tespit edildi. Bu veriler ile karşılaştırıldığında 22-24 ve 27-28 haftalar arasında görülen mortalite oranlarımız dışındaki diğer gestasyonel yaşlardaki mortalite oranlarımız ülkemiz mortalite oranlarından düşüktür.

Türk Neonatoloji Derneği verilerine doğum ağırlığına göre bakıldığında ise <500 g, 500-749 g, 750-999 g, 1000-1249 g, 1250-1499 g,1500-1999 g, 2000-2499 g olanlar için mortalite oranları sırası ile 2016 yılında %90.9, %53.6, %20.5, %10.2, %8.1, %4.0 ve %3.6; 2017 yılında %85.2, %52.3, %21.4, %13.5, %7.3, %5.0 ve %2.8; 2018 yılında ise %67.5, %51.3, %19.9, %13.0, %6.5, %4.1 ve %2.9 olarak

bulundu (144). Bizim olgularımızda doğum ağırlıklarına göre mortalite oranları incelendiğinde <500 g, 500-749 g, 750-999 g, 1000-1499 g ve ≥1500 g doğanlar için mortalite oranları sırası ile %75, %50, %21.8, %7.0, %3.8 olarak tespit edildi. Bu verilere göre doğum ağırlığı <1000 g olan gruplarda mortalite oranlarının Türkiye ortalaması ile benzerlik gösterdiği, ≥1000 g olan gruplarda ise mortalite oranlarının Türkiye ortalamasının altında olduğunu görmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmaya alınan hastaların %58.1'i erkek cinsiyettedir.
- Gestasyonel yaş ortalaması 29±2 hafta olup, hastaların %26.7'si <28 gebelik haftasında doğan prematürelerdi.
- Ortalama doğum ağırlıkları 1158±372 g olarak saptandı. <1000 g olan prematüreler %46.5 iken <1500 g olanlar %80.7 oranında saptandı.
- Anne yaşı ortalaması 31±5 yaş idi.
- Çoğul gebelik oranı %36.1 olan hastaların %21.3'ü SGA olan bebeklerdi ve C/S ile doğum oranı %89.2 idi.
- Hastaların %96'sı AÜTF kadın sağlığı ve hastalalıkları hastanesinde doğan bebeklerdi.
- ANS kullanımı %56.7 hastada tam kür olmak üzere %67.5 hastada vardı.
- Çalışmaya alınan prematürelerde surfaktan kullanımı gerektiren RDS görülme sıklığı %44 saptandı.
- Hastaların %39'unun invaziv MV ihtiyacı olmuştur ve ortanca MV de kalma süresi 3 (1-88) gündür.
- Orta-geniş PDA görülme sıklığı % 19.1'dir. Ortalama PDA çapı, LA/Ao oranı sırasıyla 2.7±0.9 mm, 1.6±0.3 olarak belirlenmiştir. Medikal tedavi alan ve konservatif izlenen PDA'lı hastalar karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditelerde anlamlı sonuç bulunamamıştır.
- Ciddi NEK (Evre2-3) görülme sıklığı %1.4'tür (n=4). Ciddi NEK olan hastaların girişimsel tedavi ihtiyacı olmuştur ve 1 hastada müdahale öncesi ölüm olmuştur.

- Hastaların % 16.6'sında İVK görülmekle birlikte ≥ grade 3 kanama %7.2 hastada görülmüştür.

- Hastaların % 16.6'sında BPD görülmüş olup %7.2 hastada orta-ağır BPD görülmüştür.

- Gebelik haftası ve doğum ağrılığı düşük olan, invaziv MV'de daha uzun kalan, PDA, NEK, ciddi İVK, ROP ve NKS olan prematürelerde BPD görülme riskinin arttığı saptanmıştır.

- Hastaların % 13'ünün taburculukta oksijen ihtiyacı devam ettiğinden eve oksijen ile gönderilmiştir.

- Tarama yapılabilen prematürelerde ROP görülme sıklığı %5.8 olmakla birlikte, tarama öncesi ölüm oranı %15.2'dir. ROP görülen hastaların %75'ine lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. ROP ilişkili körlük saptanmamıştır.

- Hastalarımızın %20.6'sı YYBÜ'deki izlemleri süresince en az bir kere ağırlıklı olarak Gram negatif mikroorganizmalarla olmak üzere nozokomiyal sepsis atağı geçirmiştir.

- Çalışmamızda sağkalım oranı %84.1 olarak saptanmıştır. Hastane yatış süresi ortanca değeri 33 (1-136) gün olarak belirlenmiştir. Taburculuk sonrası RSV profilaksisi alan hastalarımızın oranı %34.6'dır. Hastalarımızın %96.1'inin taburculuk sonrası izlemleri yenidoğan izlem polikliniğinde gerçekleşmiştir.

- Hastalarımızın %20.6'sı YYBÜ'deki izlemleri süresince en az bir kere ağırlıklı olarak Gram negatif mikroorganizmalarla olmak üzere nozokomiyal sepsis atağı geçirmiştir.

- Taburculuk sonrası RSV profilaksisi verilen hastalarımızın oranı %34.6'dır. Hastalarımızın %96.1'inin taburculuk sonrası izlemleri yenidoğan izlem polikliniğinde gerçekleşmiştir.

- Sonuç olarak hastalarımızın sağkalım oranı %84.1'dir.

- Son otuz yılda perinatal ve yenidoğan yoğun bakım koşullarındaki iyileşmeler ile ADDA bebeklerin sağkalım oranlarında belirgin bir artış kaydedilmiştir (145).

- Sağlık hizmetlerinin etkilerini bilmek için düzenli klinik monitörizasyon gereklidir.

- Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça ölüm ve morbidite oranları arttığından, bu en küçük bebekler için daha güçlü bir çaba ve özen gösterilmelidir.

- Erken doğumlarda ANS kullanımını arttırmak için kalite iyileştirme için iyileştirme yöntemi kullanılmalıdır.

- DM'den prematüre sevkinin az olmasının sebebi hamile sevk ve takibinin yapıldığı üçüncü basamak bir merkez olmamızla ilişkilendirilebilir.

- Bu çalışma, birimimizdeki bakım ve sonuçları sürekli olarak değerlendirmek için bir görünüm sunar ve mevcut kanıtlarla klinik uygulamalarımızı geliştirmek için bir içgörü sağlayabilir. Ayrıca en azından bölgesel bir veritabanı geliştirmek için bir model sunmayı umuyoruz.

- Uzun dönem morbiditelerin de değerlendirilmesi kalite yönetimi açısından önemli olacaktır.

7. ÖZET

Amaç: Prematüre doğum perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebebidir. YYBÜ'lerin yaygınlaşması, teknik donanımlarının sağlanması, ekiplerin oluşturulması, daha az invaziv destek tedavilerinin devreye girmesiyle özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelerin yaşam oranları ülkemizde de artmıştır. Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'de son 4 yıl içerisinde izlenmiş olan ≥24 hafta ve <32 hafta arası doğan prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem-Gereçler: Ocak 2014-Aralık 2017 arasında YYBÜ'de, PN ilk 7 gününde yatırılan, ≥24 - <32 hafta arasında doğan bebekler retrospektif olarak çalışmaya alındı. PN 7. günden sonra sevk edilmiş, konjenital anomalisi veya tekrar yatışı olanlar ana analizde dışlandı.

Bulgular: Çalışma süresince 321 prematüre YYBÜ'ye yatırılmış, çalışma kriterlerine uyan 277 bebek değerlendirilmiştir. Bebeklerin sağkalım oranları %84.1, hastaneye yatış süresi 35.5±23.5 gün, rehospitalizasyon oranı ise %13 olarak belirlenmiştir. Morbiditeler açısından bakıldığında ise RDS %44, PDA %21, PDA ligasyonu %2.2, NEK %12, ROP %7, grade 3-4 İVK %7.2, orta-ağır BPD %7.2, eve O_2 ile taburculuk %13, nozokomiyal sepsis oranı ise %21 saptanmıştır. RSV profilaksisi ise %35 hastaya uygulanmıştır. YYBÜ'de takip edilen bebeklerin çoğunu hastane içi doğumlar oluşturmaktadır. C/S oranının çok yüksek olması gestasyon haftası daha küçük olan hasta grubunun izlendiği ve referans merkez olmamızla ilişkili olabilir. Bunların yanısıra ulaşılabilir olmasıyla RDS tedavisinde surfaktan kullanım oranı yüksektir.

Sonuçlar: Bu çalışmayla ileri derecede prematüre doğan bebeklerimizin erken ve orta dönem sonuçlarını yeni ünitede artmış hasta kapasitesi ile çalışmaya başladıktan sonra güncellemiş olduk. Prematüre bebekler için mortalite ve morbidite oranlarının değerlendirilmesi, ileriye dönük mortalite oranlarını düşürmek ve hayatta kalan prematürelerin karşılaşabileceği problemleri azaltmak amacıyla şartların ve uygulamaların iyileştirilmesi için çok önemli ve gereklidir. Bilimsel verinin

sürekliliği açısından önemsediğimiz bu veriler, ünite koşullarımızın gözden geçirilmesi, prematüre bebeklerin bakımı için yeni stratejiler geliştirmesi, aileleri bilgilendirme ve danışmanlık aşamasında yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: morbidite, mortalite, prematüre, sağkalım

8. SUMMARY

Objective: Premature birth is an important cause of perinatal mortality and morbidity. With the widespread use of NICUs, the provision of technical equipment, the formation of teams, and the introduction of less invasive support therapies, the survival rates of especially low-birth premature births have also increased in our country. The aim of this study was to evaluate the mortality and morbidity outcomes of premature babies born between ≥24 weeks and <32 weeks in the NICU of Ankara University School of Medicine.

Materials and Methods: Babies who were hospitalized in the NICU between January 2014 and December 2017 during the first 7 days of PN and were born between ≥24 - <32 weeks were included in the study. Patients referred for congenital anomaly or re-hospitalization after PN 7 days were excluded from the main analysis.

Results: During the study period, 321 premature NICUs were hospitalized and 277 infants who met the study criteria were evaluated. The survival rate of the infants was 84.1%, the duration of hospitalization was 35.5 ± 23.5 days, and the rehospitalization rate was 13%. In terms of morbidity, RDS 44%, PDA 21%, PDA ligation 2.2%, NEK 12%, ROP 7%, grade 3-4 IVC 7.2%, moderate-severe BPD 7.2%, discharge with home O2 13%, nosocomial sepsis rate 21% were determined. RSV prophylaxis was applied to 35% of the patients. Most of the babies followed in the NICU are in-hospital births. The very high C / S ratio may be related to the fact that the patient group with a smaller gestational week is followed and we are the reference center. In addition, the availability of surfactants in the treatment of RDS is high due to its availability.

Conclusions: In this study, we updated the early and mid-term results of our advanced premature babies with increased patient capacity in the new unit. Evaluation of mortality and morbidity rates for premature infants is very important and necessary for improving conditions and practices in order to reduce prospective mortality rates and reduce the problems that surviving premature children may face. These data, which we care about in terms of continuity of scientific data, will help in

reviewing our unit conditions, developing new strategies for the care of premature babies, informing families and counseling.

Keywords: morbidity, mortality, premature, survival

9. KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 8th ed. Elk Grove Village (IL): AAP; Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017.

2. Raju TN, et al. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) gestations and for late-preterm infants Pediatrics. 2006;118:1207–1214

3. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27 (4):411-415.

4. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. Neonatology. 2017;111 (2):107-125.

5. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. Neonatology. 2017;111 (4):331-336

6. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C,et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. Am J Perinatol. 2012;29 (2):95-100.

7. Hamvas A, Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Pathophysiology and Management of Respiratory Distress Syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1106-1116.

8. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute Respiratory Disorders. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. Avery's Neonatology, 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 554-577.

9. Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. Neonatology. 2015;107 (4):365-371.

10. Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD0089688.

11. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, et al. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;12:CD004733.

12. Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. Int J Gynaecol Obstet. 2016;132 (1):11-16.

13. 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;3:CD004454.

14. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2015;7:CD003935.

15. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation 2015;132 (16 Suppl 1):s204-s241.

16. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2016, p:1-41.

17. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003248.

18. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al. Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. N Engl J Med. 2017;377(25):2445-2455

19. Alan S, Arsan S, Okulu E, et al. Effects of umbilical cord milking on the need for packed red blood cell transfusions and early neonatal hemodynamic adaptation in preterm infants born ≤1500 g: prospective, randomized, controlled trial. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36 (8):e493-e498.

20. Finer N, Leone T. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. Pediatr Res 2009; 65: 375-380. 88

21. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. J Pediatr 2006; 148: 585-589.

22. Saugstad OD. Oxygen saturations immediately after birth. J Pediatr 2006; 148: 569-570.

23. Oei JL, Vento M, Rabi Y, et al. Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102 (1):F24-F30.

24. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for reventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016;6:CD001243.

25. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010; 3: CD004210.

26. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD000144.

27. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animalderived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD010249.

28. Karadag A, Ozdemir R, Degirmencioglu H, et al. Comparison of Three Different Administration Positions for Intratracheal Beractant in Preterm Newborns with Respiratory Distress Syndrome. Pediatr Neonatol. 2016 Apr;57 (2):105-12.

29. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14; (3):CD000510.

30. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD001456.

31. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. Pediatrics. 2016 Jul;138 (1). pii: e20153985.

32. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2011;378:1627.

33. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, et al. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F243.

34. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F17.

35. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. Pediatrics 2013;131:e502.

36. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). J Pediatr 2014;165:240.

37. Saugstad OD, Aune D.Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta- analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Neonatology. 2014;105 (1):55-63.

38. Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS et al. Binasal Prong versus Nasal Mask for Applying CPAP to Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. Neonatology. 2016;109 (4):258-64.

39. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volumetargeted versus pressure-limited ventilation in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD003666.

40. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, et al. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2012;38 (8):1358-64.

41. Cools F, Offringa M, Askie LM.Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3):CD000104.

42. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (12):CD000432.

43. McPherson C, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TE. A pilot randomized trial of high- dose caffeine therapy in preterm infants. Pediatr Res. 2015;78 (2):198-204.

44. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA. 2012;307 (3):275-82.

45. Ambalavanan N, Carlo WA, Wrage LA, et al. $PaCO_2$ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:F145.

46. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet 2017;14390 (10104): 1770-1780.

47. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, et al. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. J Pediatr 2017;185: 129-135.

48. Li S, Guo P, ZouQ, et al. Efficacy and safety of plastic wrap for prevention of hypothermia after birth and during NICU in preterm infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2016;11 (6): e0156960.

49. Harding JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomeld FH. Advances in nutrition of the newborn infant. Lancet 2017;389: 1660-1668.

50. Rabe H, Rojas-Anaya H. Inotropes for preterm babies during the transition period after birth: friend or foe? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102 (6): F547-F550.

51. Nickel RS, Josephson CD. Neonatal Transfusion Medicine: Five Major Unanswered Research Questions for the Twenty-First Century Clin Perinatol 2015;42 (3):499-513.

52. Benita WE, Bhombal S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22 (5): 302-307.

53. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD000509.

54. McPherson C, Inder T. Perinatal and neonatal use of sedation and analgesia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22 (5):314-320.

55. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20:272-7.

56. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. http://www.uptodate.com/contents/ management of patent ductus arteriosus in preterm infants. (ET:15.3.2019)

57. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2010;125:1020-30.

58. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Wolters Kluwer Lipincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ABD, 8. baskı, 2013, pp. 722- 745.

59. Weiss H, Cooper B, Brook M, et al. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. J Pediatr 1995; 127:466- 471.

60. Narayanan M, Cooper B, Weiss H,et al. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. J Pediatr 2000;136:330–7.

61. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. Cardiol Young 2015 23:1-8.

62. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patient ductus arteriosus. J Pediatr 1981;98: 123–126.

63. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. J Pediatr 2010; 157: 745–750 e741.

64. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. J Pediatr 2007; 151: 424- 428.

65. Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus specific genes that regulate vascular tone. Physiol Genomics 2014; 46: 457- 466.

66. Stoller JZ, DeMauro SB, Dagle JM, Reese J. Current perspectives on pathobiology of the ductus arteriosus. J Clin Exp Cardiol 2012; 8: 1-27

67. Vick GW 3rd, Satterwhite C, Cassady G, et al. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. J Pediatr 1982; 101:264.

68. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. JAMA Pediatr 2015;169:863-72.

69. Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? Congenit Heart Dis 2013; 8: 500- 511

70. Marshall DD1, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics 1999;104:1345-50

71. Terek D, Yalaz M, Ulger Z, Koroglu OA, Kultursay N. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. J Res Med Sci. 2014;19:1074-9.

72. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, et al. Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Association between early screening for Patent Ductus Arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. JAMA. 2015;313:2441-2448.

73. Chock VY, Punn R, Oza A, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. Pediatr Res 2014;75:570-575.

74. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2013;37:102-7.

75. Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. Eur J Echocardiography 2011; 12, 715–736.

76. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M.Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. Arch Dis Child 1997;77: F36– F40

77. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? Pediatr Res 2008;63:89-94.

78. Broadhouse KM, Price AN, Druigel H, Cox AJ, Finnemore AE. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. NMR Biomed 2013;26:1135-41

79. Weiss DM, Kaiser JR, Swearingen C, Malik S, Sachdeva R. Association of antegrade pulmonary artery diastolic velocity with spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants. Am J Perinatol. 2015;32(13):1217-24.

80. Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, Hoehn T. Urinary NTproBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. Neonatology 2012;101 (4):260-6

81. Alderliesten T, Lemmers PM, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion index in preterm infants during the first 3 days of life: Reference values and relation with clinical variables. Neonatology 2015;107:258-65.

82. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: A new look at what we thought we knew. Semin Perinatol 2012; 36:130-138.

83. Ibrahım TK, Abdulhaum AA, Chandran Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? Congenit Heart Dis 2013; 8: 500- 512.

84. Sehgal A. Global shortage and rationing of indomethacin: need to refine approach. J Perinatol 2010; 30: 384–387.

85. Olsson KW, Sindelar R. Future benefits of sequential echocardiography: unmasking the indications for treatment of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. Neonatology 2015;108:99

86. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:F505-F510.

87. Bhat R1, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Indian J Pediatr. 2015 Jan;82 (1):53-60. doi: 10.1007/s12098-014-1646-6

88. Bell EF, Acaregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008;1:CD000503

89. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. J Perinatol. 2008;28:123–128

90. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, AttridgeJT, Sanocka U, et al; Ductus Arteriosus Feed or Fast with Indomethacin or Ibuprofen (DAFFII) Investigators. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. J Pediatr. 2013;163:406–11.

91. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a review and overview of randomized trials. Semin Neonatol 2001; 6 (1): 63-73 46.

92. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database SystRev 2011; (7): CD004213

93. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, et al. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. J Matern Fetal Neonatal Med 2013; 26:423.

94. Katakam LI, Cotton MC, Goldberg RN, et al. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treat-ment of patent ductus arteriosus. Am J Perinatol 2010; 27 (5): 425-9

95. Linder N, BelloR, Hernandez A, et al. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? Am J Perinatol 2010; 27 (5): 399-404.

96. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventingmortality and morbidity in preterm infants. EvidBasedChild Health. 2010;5:416–71

97. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, SaigalS, et al. Long- term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. N Engl J Med. 2001;344:1966–72.

98. Cordero L, Nankervis CA, Delooze D, Giannone PJ. Indomethacin prophylaxis or expectant treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants? J Perinatol 2007; 27:158

99. Kanmaz G, Erdeve O, Canpolat FE, et al. Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus. Eur J Clin Pharmacol. 2013 May;69 (5):1075-81. doi: 10.1007/s00228-012-1438-8

100. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N.Ductal Echocardiographic Targeting & Early Closure Trial (DETECT):A randomised placebo controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. Journal of Pediatrics

101. Rajadurai VS, Yu VY. Intravenous indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. J Paediatr Child Health. 1991;27:370-5

102. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. Semin Fetal Neonatal Med. 2011:16;50-60

103. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.Cochrane Database Syst Rev CD000174, 2010

104. Vohr BR, Allan WC, WesterveldM, et al: School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics 111:e340-e346, 2003

105. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, et al: Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. J Pediatr 145:832-834, 2004

106. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Sys Rev. 2007;2:CD003480

107. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1):CD006071. doi: 10.1002/14651858.CD006071.pub2

108. De Carolis MP. Bersani I. De Rosa G. Cota F. Romagnoli C. Ibuprofen lysinate and sodium ibuprofen for prophylaxis of patent ductus arteriosus in preterm neonates. Indian Pediatrics. 2012;49 (1):47-9

109. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer J-M, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharma-codynamic study. Br J Clin Pharmacol 2008;65 (5):629–636

110. Türk Neonatoloji Derneği, Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016

111. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2014 Mar;164 (3):510-4.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.008

112. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. Cochrane Database SystRev 2008; (1): CD00618160

113. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357-368.

114. Bancalari E, Walsh MC. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2011: 1179-1191.

115. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, CD003212.

116. Askie LM, Darlow BA, Davis PG et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, CD011190.

117. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006;354 (20):2112–2121.

118. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia e Who might benefit? Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2017;22:290-295.

119. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. Br J Ophthalmol. 2015;99(10):1311-4.

120. Sun Y, Hellström A, Smith Lois E.H. Retinopathy of prematurity. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn, 10th ed. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Saunders Elsevier, 2015;1767-74.

121. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999

122. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013;131:189-95.

123. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 2013; 97:816-9.

124. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Nekrotizing enterocolitis: old problem with new hope. Pediatr Neonatol 2012; 53: 158-163.

125. Berman L, Moss RL. Nekrotizing enterocolitis: an update. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 16: 145-150.

126. Sherid M, Ehrenpreis ED. Types of colitis based on histology. Dis Mon 2011; 57: 457-489.

127. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RC, Reiss IK, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. BMC Pediatrics. 2017;17 (1):105.

128. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Nekrotizing enterocolitis risk: state of the science. Adv Neonatal Care 2012; 12: 77-87.

129. Patel BK, Shah JS. Nekrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. ISRN Gastroenterol 2012; 2012: 562-594.

130. Kenet G, Kuperman AA, Strauss T, Brenner B. Neonatal IVH–mechanisms and management. Thrombosis Research. 2011;127:S120-S2.

131. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with lowgrade periventricular-intraventricular hemorrhage. JAMA Pediatrics. 2013;167 (5):451-9.

132. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. Clinics in perinatology. 2008;35 (4):777-92.

133. Nizet V, Klein J. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:217-271.

134. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. Turk J Pediatr 2010;52 (1):50-57.

135. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare- associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. J Paediatr Child Health 2010;46 (6):337- 342.

136. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011;127 (5):817-826.

137. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100 (3):F257-263.

138. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continuous disease burden. Turk J Pediatr. 2012; 54 (5):449-457.

139. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. J Perinatol 2008;28 (4):275-281.

140. European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010

141. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. Clin Chim Acta 2015;451 (Pt A):71-77.

142. Chen F, Bajwa NM, Rimensberger PC, et al. Thirteen-year mortality and morbidity in preterm infants in Switzerland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.; 2016;101:F377-83.

143. Atasay B, Günlemez A, Unal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. Turk J Pediatr. 2003 Oct-Dec;45 (4):283-9.

144. Türkiye'deki yenidoğan merkezlerinde yıllara göre mortalite oranları. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni, Sayı 31-2019:26-28

145. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. J Pediatr. 2019;205:41-48.e6.

146. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54 (1):1-15.

147. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R; NICHD Research Network. Neurodevelopmental outcome of extremely low birthweight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. Pediatrics 2008;121 (5): e1167-77.

148. Kong X, Xu F, Wu R, Wu H et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014. BMC Pediatr. 2016;16 (1):174.

149. Ancel PY, Goffinet et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015 Mar;169(3):230-8.

150. Wang D, Yasseen AS, Marchand-Martin et al. A population based comparison of preterm neonatal deaths (22-34 gestational weeks) in France and Ontario: a cohort study. CMAJ Open. 2019 Mar 14;7(1):E159-E166.

151. Kiechl-Kohlendorfer U, Simma B et al. Low mortality and short-term morbidity in very preterm infants in Austria 2011–2016. Acta Paediatr. 2019 Aug;108(8):1419-1426.

152. Chawla S, Natarajan G, Chowdhury D et al. Neonatal Morbidities among Moderately Preterm Infants with and without Exposure to Antenatal Corticosteroids. Am J Perinatol. 2018 Oct;35(12):1213-1221.

153. Helenius K, Sjörs G, Shah PS et al. Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. Pediatrics. 2017 Dec;140(6). pii: e20171264.

154. Stensvold HJ, Klingenberg C et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. Pediatrics. 2017 Mar;139(3). pii: e20161821.

155. Barbara J. Stoll, MD; Nellie I. Hansen, MPH; Edward F. Bell, M et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA. 2015;314(10):1039-1051.