



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**1500 GRAM ALTI VE/VEYA 32 GESTASYONEL HAFTANIN
ALTINDA DOĞAN PREMATÜRELERDE KAFEİN
TEDAVİSİNİN MORBİDİTE VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba GÜRCAN PAMUKÇU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**1500 GRAM ALTI VE/VEYA 32 GESTASYONEL
HAFTANIN ALTINDA DOĞAN PREMATÜRELERDE
KAFEİN TEDAVİSİNİN MORBİDİTE VE MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba GÜRCAN PAMUKÇU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pelin DOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PREMATÜRİTENİN TANIMI.....	3
2.2. PREMATÜRİTE İNSİDANSI.....	3
2.3. PREMATÜRİTENİN RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.4. PREMATÜRİTE APNESİ	4
2.4.1. Tanımı ve Tipleri	4
2.4.2. İnsidansı.....	4
2.4.3. Patogenezi	4
2.4.4. Klinik ve Tanısı	5
2.4.5. Kısa ve Uzun Vadede Sonuçları	5
2.4.6. Tedavisi	6
2.4.6.1 Kafein.....	7
2.4.6.2. Etki mekanizması.....	7
2.4.6.3. Farmakokinetiği.....	8
2.4.6.4. Terapötik etkileri.....	8
2.4.6.5. Dozu.....	9
2.4.6.6. Tedavi başlama zamanı	9
2.4.6.7. Tedavi Süresi ve tedavinin kesilme zamanı	10
2.4.6.8. Yan etkileri	10
2.5. PREMATÜRELERİN DİĞER İLİŞKİLİ MORBİDİTELERİ	10

2.5.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS).....	10
2.5.2. Patent Duktus Arteriozus (PDA)	12
2.5.3. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	13
2.5.4. Prematüre Retinopatisi (ROP).....	14
2.5.5. İntraventriküler Hemoraji (İVH)	16
2.5.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	17
3.GEREÇ ve YÖNTEMLER	20
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında ve asistanlık sürecimde bana yol gösteren, bilgi ve tecrübeleri ile yardımını esirgemeyen, değerli vaktini ayırarak her daim yanımda olan, disiplini ve yaklaşımıyla bana örnek olan tez danışmanım saygıdeğer Doç. Dr. Pelin DOĞAN hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Doç. Dr. Arzu EKİCİ, Doç. Dr. Özlem KARA, Doç. Dr. Sevil YILDIZ, Doç. Dr. Eren ÇAĞAN' a

Asistanlığımız süresince her türlü sorunuzla ilgilenen, bizlere içtenlikle yaklaşarak yol gösteren, başasistanlarımız Uzm. Dr. Nevin KILIÇ ve Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI' ya,

Eğitimim süresince her daim tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Okan AKACI, Uzm. Dr. Havva Hasret DEMİR, Uzm. Dr. Bilgen IŞIK, Uzm. Dr. Hamide MELEK ve tüm pediatri uzmanlarımıza,

Asistanlık sürecinde, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, yorucu ve uzun çalışma şartları altında omuz omuza çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni fedakârlıkla, emekle büyütüp bugünlere getiren, en zor anlarımda hep yanımda olan, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama, canım kardeşime, eşim sayesinde hayatıma giren desteklerini, yardımlarını esirgemeyen aileme,

Her zaman beni destekleyen, asistanlık sürecimde yanımda olan ve bana mutluluk, moral ve motivasyon katan, hayatımın her anını paylaşmak istediğim sevgili eşim Hasan PAMUKÇU' ya,

Doğduğu günden beri hayatımın anlamı olan, en büyük neşe ve motivasyon kaynağım, biricğim, canım oğlum Batuhan PAMUKÇU' ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba GÜRCAN PAMUKÇU

KISALTMALAR

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA: Gestasyon Haftasına Göre Normal
BPD: Bronkopulmoner Displazi
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
CPAP: Kontrollü Sürekli Pozitif Hava Yolu
CDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA: Düşük Doğum Ağırlıklı
EKO: Ekokardiyografi
GABA: Gamma Aminobütirik Asit
GH: Gestasyon Haftası
HFO: Yüksek Frekanslı Ventilasyon
İVH: İntraventriküler Hemoraji
LGA: Gestasyon Haftasına Göre Büyük
MV: Mekanik Ventilasyon
NEK: Nekrotizan Enterokolit
PBV: Pozitif Basıncı Ventilasyon
PDA: Patent Duktus Arteriosus
RDS: Respiratuar Distres Sendromu
ROP: Prematüre Retinopatisi
SGA: Gestasyon Haftasına Göre Küçük
TND: Türk Neonatoloji Derneği
TPN: Total Parenteral Nutrisyon
USG: Ultrasonografi
YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Modifiye Bell Kriterleri.....	14
Tablo 2: Volpe'ye göre İVH Sınıflaması ve Kranial USG Bulguları.....	16
Tablo 3: Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması	18
Tablo 4: Kafein alan ve almayan hastaların demografik veriler ile karşılaştırılmaları	25
Tablo 5: Erken ve geç kafein başlanan hastaların demografik veriler ile karşılaştırılmaları	26
Tablo 6: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların demografik veriler ile karşılaştırılmaları	28
Tablo 7: Kafein alan ve almayan hastaların beslenme verilerinin karşılaştırılması ...	29
Tablo 8: Erken ve geç kafein başlanan hastaların beslenme verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 9: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların beslenme verilerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 10: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların beslenme verilerinin genelleştirilmiş doğrusal modeller analizine göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 11: Kafein alan ve almayan hastaların solunum verilerinin karşılaştırılması...	32
Tablo 12: Erken ve geç kafein alan hastaların solunum verilerinin karşılaştırılması .	33
Tablo 13: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların solunum verilerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 14: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların solunum verilerinin genelleştirilmiş doğrusal modeller analizine göre karşılaştırılması.....	34
Tablo 15: Kafein alan ve almayan hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmaları	35
Tablo 16: Kafein alan ve almayan hastaların eşlik eden morbiditelere göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmaları	36
Tablo 17: Erken ve geç kafein alan hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmaları	36
Tablo 18: Erken ve geç kafein alan hastaların eşlik eden morbiditelere göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmaları	37

Tablo 19: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmaları.....	38
Tablo 20: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların eşlik eden morbiditelere göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmaları.....	39



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması.....	24
---	----



ÖZET

Amaç: Prematüre apnesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen tanılardan biridir. Tedavisinde kafein sitrat sık olarak kullanılmasına rağmen, tedavinin başlanma zamanı ve optimum dozu için fikir birliği sağlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı, prematüre bebeklerde kullanılan kafein tedavisinin dozaj ve tedavi zamanlamasının neonatal morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2018-1 Ocak 2022 tarihleri arasında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) yatan 1500 gram altı ve/veya 32 GH altında doğan prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi. Veriler bu olguların dosyaları ve bilgisayar sisteminde kayıtlı epikrizleri üzerinden incelenerek retrospektif olarak toplandı. Kafein tedavisi başlanma zamanına göre; erken kafein postnatal ilk 24 saat içerisinde tedavi başlanması, geç kafein postnatal ilk 24 saat sonrasında tedavi başlanması şeklinde tanımlandı. Verilen kafein dozuna göre; prematürelerde önerilen standart doz olan 5 mg/kg/gün olarak tedavi başlanan hastalar düşük doz, 10 mg/kg/gün olarak tedavi alan hastalar yüksek doz şeklinde tanımlandı. Kafein alan ve almayan hastalar, erken ve geç kafein tedavisi başlanan hastalar, düşük ve yüksek doz kafein tedavisi alan hastalar şeklinde gruplandırıldı. Hastaların demografik verileri, eşlik eden morbiditeleri, solunum ve beslenme verileri, YDYBÜ yatış süresi ve mortalite verileri kaydedildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 28.0 paketi kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler elendikten sonra 363 prematüre bebek dahil edildi. Dahil edilen bebeklerin %19'u (n=69) kafein tedavisi almamış, %81'i (n=294) kafein tedavisi almıştı. Kafein tedavisi alan bebeklerin de %86,4'üne (n=254) erken, %13,6'sına (n=40) geç dönemde kafein başlandı. Kafein tedavisi alan hastaların %86'sı (n=253) düşük, %14'ü (n=41) yüksek doz kafein aldı. Çalışmaya dahil edilen 363 bebeğin %52,9'u (n=192) erkek iken %47,1'i (n=171) kız idi. Gestasyonel yaş ortalamaları 27,76±2,87 hafta olup doğum ağırlığı ortalamaları 1018,93±346,15 gramdı. Kafein alan ve almayan hastalar kıyaslandığında alan grupta doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, 1. ve 5. dakika APGAR skoru daha düşük saptandı. Kafein alan grupta total parenteral nutrisyon (TPN) alma süresi ve tam enteral

beslenmeye geçiş daha uzun, taburculuk persantili daha dūşük saptandı. Erken ve geç doz kafein karşılaştırıldığında doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, 1. ve 5. dakika APGAR skoru erken kafein alan grupta daha dūşük saptandı. Erken kafein başlanan hasta grubunda geç başlanan gruba göre nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji (İVH), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriozus (PDA), sepsis açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Erken kafein alan hasta grubunun taburculuk persantili daha dūşük tespit edildi. Yüksek doz kafein ile dūşük doz kafein karşılaştırıldığında gestasyonel hafta yüksek dozda dūşük saptandı. Yüksek doz kafein alan hasta grubunda TPN alma süresinde uzama ve tam enteral beslenmeye geçişte gecikme tespit edildi. Her iki grup arasında İVH, RDS, PDA, NEK, ROP gibi morbiditeler açısından anlamlı fark saptanmadı. Yüksek doz alan hasta grubunda BPD insidansı yüksek saptandı. Yüksek doz alan hasta grubunda hastane yatış süresi daha uzun saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada yüksek doz kafeinin TPN alma süresinde uzama ve tam enteral beslenmeye geçişte gecikmeye sebep olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz kafein tedavisinin morbiditeler üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı ve BPD insidansında artışa sebep olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla yüksek doz kafeinin etkinliği ve güvenliğinin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Erken ve geç kafein tedavisi arasında morbidite ve mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Prematüre apnesinin tedavisinde kullanılan kafeinin en etkin başlama zamanı ve uygulama dozunun belirlenip morbidite ve mortalite ile ilişkisini değerlendirebilmek için daha kapsamlı ve seçilmiş hasta gruplarına odaklanan prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prematüre, kafein, morbidite, enteral beslenme

ABSTRACT

Objective: Premature apnea is one of the most commonly diagnosed conditions in neonatal intensive care units. Although caffeine citrate is frequently used in its treatment, there is no consensus on the timing of treatment initiation and the optimal dose. The aim of this study is to evaluate the effects of caffeine therapy's dosage and timing on neonatal morbidity and mortality in premature infants.

Materials and Methods: Premature infants born with a birth weight below 1500 grams and/or gestational age under 32 weeks, who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between January 1, 2018, and January 1, 2022, were included in the study. Data were retrospectively collected from the medical records and epicrises stored in the hospital's computer system. Based on the timing of caffeine therapy initiation, early caffeine therapy was defined as treatment initiation within the first 24 hours of postnatal life, and late caffeine therapy was defined as treatment initiation after the first 24 hours. Based on the administered dose of caffeine, patients who received the standard recommended dose of 5 mg/kg/day for preterm infants were classified as receiving a low dose, and those who received 10 mg/kg/day were classified as receiving a high dose. Patients were grouped into those who received caffeine and those who did not, early and late caffeine therapy initiation, and low and high caffeine dose therapy groups. The patients demographic data, comorbidities, respiratory and nutritional data, NICU length of stay, and mortality data were recorded. All statistical analyses were performed using the IBM SPSS 28.0 package.

Results: After excluding infants based on the exclusion criteria, 363 premature infants were included in the study. Of these, 19% (n=69) did not receive caffeine therapy, while 81% (n=294) did. Among the infants who received caffeine, 86.4% (n=254) were started on early caffeine therapy, and 13.6% (n=40) received late caffeine therapy. Additionally, 86% (n=253) of the infants in the caffeine group received a low dose, and 14% (n=41) received a high dose of caffeine. Of the 363 infants included in the study, 52.9% (n=192) were male, and 47.1% (n=171) were female. The average gestational age was 27.76 ± 2.87 weeks, and the average birth weight was 1018.93 ± 346.15 grams. When comparing infants who received caffeine

therapy with those who did not, the group that received caffeine had lower birth weights, gestational ages, and lower 1-minute and 5-minute APGAR scores. In the group that received caffeine, the duration of total parenteral nutrition (TPN) administration and the transition to full enteral feeding were longer, and the discharge percentile was found to be lower. When early and late caffeine groups were compared, birth weight, gestational age, and 1-minute and 5-minute APGAR scores were lower in the early caffeine group. No significant differences were found between the early and late caffeine groups regarding necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH), retinopathy of prematurity (ROP), patent ductus arteriosus (PDA) or sepsis. The discharge percentile was found to be lower in the patient group that received early caffeine therapy. Comparing high-dose and low-dose caffeine groups, gestational age was found to be lower in the high-dose group. The high-dose caffeine group also showed prolonged TPN administration and delayed transition to full enteral feeding. However, no significant differences were observed between the two groups in terms of IVH, RDS, PDA, NEC, or ROP morbidities. The incidence of BPD was higher in the high-dose group, and the length of hospital stay was also longer in this group.

Conclusion: This study demonstrated that high-dose caffeine is associated with a prolonged duration of total parenteral nutrition (TPN) and delayed transition to full enteral feeding. It was also shown that high-dose caffeine therapy does not have a positive effect on morbidities and may increase the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Therefore, the efficacy and safety of high-dose caffeine should be re-evaluated. No significant differences were found between early and late caffeine therapy in terms of morbidity and mortality. To determine the most effective timing and dosage of caffeine therapy in the treatment of apnea of prematurity and to evaluate its relationship with morbidity and mortality, more comprehensive, prospective, randomized controlled trials focusing on selected patient groups are needed.

Key words: Premature, caffeine, morbidity, enteral feeding

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yılda yaklaşık 15 milyon preterm doğum meydana gelmektedir. Prematürite neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Günümüzde kadın doğum alanındaki ilerlemeler, çoğul gebelikler ve yardımcı üreme tekniklerinin artması sebebiyle prematürite doğumlarında artış devam etmektedir. Bunlarla birlikte neonatoloji alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler, modern yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kurulması, sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi prematüre bebeklerin sağkalım oranlarını arttırmaktadır. Prematüre doğan bebek sayısındaki artışa paralel olarak, prematürite ile ilişkili morbiditeler ve mortalitede artış görülmektedir.

Prematüre apneleri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen tanılardan biridir ve 28 gebelik haftasından önce doğan bebeklerin hemen hepsinde görülmektedir. Merkezi sinir sisteminin immatüritesi nedeniyle ortaya çıkan solunum duraklamaları ile karakterizedir. Apne, bradikardi ve oksijen desatürasyonu gibi klinik bulgulara yol açabilir ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin uzamasına neden olabilir.

Prematüre apnesinin tedavisinde kafein sitrat, en yaygın kullanılan farmakolojik ajandır. Kafein, adenosin reseptör antagonistidir ve santral sinir sisteminde uyarıcı etki göstererek solunum merkezi aktivitesini artırır. Kafein tedavisinin, apne ataklarını azaltma, ekstübasyon başarısızlığını önleme, ventilasyon desteği gereksinimini azaltma, bronkopulmoner displazi ve tedavi gerektiren patent duktus arteriozus sıklığını azaltma ve nörolojik gelişimi iyileştirme gibi faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Prematürelerde kafein tedavisi sık olarak kullanılmasına rağmen, farklı yenidoğan ünitelerinde optimal yükleme ve idame dozu hakkında değişkenlikler mevcuttur. Kafein tedavisinin başlanma zamanı, optimum kafein dozu fayda ve riskler açısından araştırılmaya devam etmektedir. Farklı kafein dozlarını karşılaştıran birkaç çalışma, olumsuz yan etkilere neden olmadan daha yüksek dozlarda kafein vermenin yararlarını gösterse de meta-analizlerin sonuçları yetersiz bulunmaktadır. Kafeinin optimal dozajı ve tedaviye başlama zamanı konusundaki belirsizlikler, bu tedavinin

prematüre bebeklerdeki uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkilerini tam olarak anlamayı zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda 1500 gram altı veya 32 gestasyon haftasının altında doğan prematürelerde kafeinin başlama zamanının, uygulanan kafein dozunun demografik özellikler, solunum verileri, beslenme verileri ve neonatal morbidite ve mortalite ile olan sıklık ilişkileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, prematüre bebeklerde kullanılan kafein tedavisinin dozaj ve tedavi zamanlamasının neonatal morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Elde edilecek bulgular, klinik uygulamalarda kafein tedavisinin optimizasyonuna katkıda bulunarak, prematüre bebeklerin sağkalım ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedeflemektedir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTENİN TANIMI

Gestasyon haftası (GH), annenin son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Normal gebelik haftası 37 ile 42 hafta arasındadır. 37 gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak adlandırılmaktadır. Prematüre bebekler gestasyon haftalarına ve doğum kilolarına göre sınıflandırılmaktadır. Gestasyon haftalarına göre sınıflandırıldığında; 28 GH altında doğan bebekler ileri derecede preterm, 28 GH ile 32 GH arasında doğan bebekler erken preterm, 32 GH ile 34 GH arasında doğan bebekler orta preterm, 34 GH ile 37 GH arasında doğan bebekler geç preterm şeklinde tanımlanmaktadır. Doğum kilolarına göre ise; 2500 gram altında doğanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gram altında doğanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1.000 gram altında doğanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak sınıflandırılmaktadır (1).

2.2. PREMATÜRİTE İNSİDANSI

Tüm dünyada yılda ortalama 15 milyon prematüre doğum gerçekleşmektedir. Bu da dünya genelindeki doğumların yaklaşık % 11 ini oluşturmaktadır (2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknoloji ve klinik uygulamalarda ilerleme olmasına rağmen prematürelerin mortalite ve morbidite riski hala yüksek seyretmektedir. Dünyada her yıl 5 yaşından küçük 1 milyon çocuk prematüriteye bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (3).

2.3. PREMATÜRİTENİN RİSK FAKTÖRLERİ

Preterm doğumların yaklaşık üçte ikisi spontan preterm doğum olarak gerçekleşmektedir. Kalan grubu ise maternal ya da fetal sorunlar nedeniyle gerçekleştirilen doğumlar oluşturmaktadır (4). Preterm doğum multifaktöriyel etyolojiye sahiptir ancak olguların birçoğunda kesin neden bulunamamaktadır. Çoğul gebelik, maternal enfeksiyonlar, düşük sosyoekonomik düzey, erken membran rüptürü, yardımcı üreme teknikleri, preeklampsi, genç ya da ileri anne yaşı, annenin sigara ya da alkol kullanması, konjenital fetal anomaliler, gebelikte beslenme yetersizliği, oligohidramnios ya da polihidramnios, uterus anomalileri, servikal yetmezlik gibi sebepler preterm doğum için risk faktörlerindendir (5).

2.4. PREMATÜRİTE APNESİ

2.4.1. Tanımı ve Tipleri

Apne, nefes almanın durması olarak tanımlanır. Özellikle prematüre bebeklerde, 5 ile 10 saniye süren kısa solunum duraklamaları yaygındır ve bu durum normal kabul edilir. Prematüre apnesi ise 20 saniyeden uzun süren solunum duraklaması veya oksijen saturasyonunun düşmesi olarak tanımlanır ve genellikle bradikardi eşlik eder (6). Apne, devam eden inspiratuar eforun varlığına ve üst solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak santral, obstrüktif veya mikst olarak sınıflandırılır. Merkezi apne, solunum ritminin oluşumundan sorumlu olan beyin sapının hasar görmesi veya olgunlaşmamış olması nedeniyle ortaya çıkar. Bu durum, göğüs ve karındaki solunum kaslarının hareketinin eksikliği nedeniyle solunumun durmasına neden olur. Obstrüktif apne, farenks seviyesindeki hava akışının tıkanması nedeniyle meydana gelir. Tıkanmanın nedeni, baş ve boyun pozisyon değişiklikleri gibi birincil mekanik bir olay veya farenks ve larenks dilatatör kaslarına sinirsel uyarının kaybı gibi sinirsel bir olay olabilir. Mikst tip apne ise merkezi apneden önce veya sonra gelen inspiratuar çabalarla birlikte üst solunum yolu tıkanıklığı olmasıdır. Prematürelerde çoğunlukla mikst tip görülür.

2.4.2. İnsidansı

Apne insidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Doğum ağırlığı 2500 gram altındaki bebeklerin % 25'inde, 1000 gram altındaki bebeklerin %80'inde karşımıza çıkmaktadır (7). 28 GH'den önce doğan bebeklerin neredeyse tamamında görülmektedir. GH >28 olan bebeklerde PMA 37 hafta olduğunda, GH <28 doğan prematürelerde ise PMA 43 hafta sonrasına kadar devam eder (8).

2.4.3. Patogenezi

Prematüre bebeklerde hipoksi ve hiperkapniye karşı azalmış bir ventilatuar yanıt vardır. Prematürelerde doğum sonrası hipoksiye karşı bifazik bir yanıt görülür. Bu bifazik yanıt başlangıçta hiperventilasyon ve ardından inspiratuar çabalarda azalma sonrası hipoventilasyon ya da apne şeklindedir. Periferik kemoreseptörlerin uyarılması, hiperventilasyon sonrası görülen hipokapniye sekonder olarak yine apneye sebep olabilir (9). Hiperkapniye yanıt olarak ise solunum sayısını ya da total tidal volümü artırmadan ekspirasyon süresini uzatarak ventilasyon artırılır ve bu da term bebeklerde görülen dakika ventilasyonundan daha az olur. Bu yetersiz hiperkapnik

ventilatuar yanıt apneye sebep olmaktadır (10). Prematüre bebeklerde larinks mukozasının aktivasyonuna aşırı yanıt olması halinde apne görülebilmektedir (11). Prematürelerin solunum kontrol sisteminin bir diğer özelliği ise gamma aminobütirik asit (GABA), prostoglandin, serotonin ve adenzin gibi inhibitör nörotransmitterlere karşı duyarlılığın artmasıdır. GABA ve adenzin arasında solunumun düzenlenmesi amacıyla bir etkileşim olduğu düşünülmektedir. Adenzin reseptörleri GABA içeren nöronlarda bulunur, adenzinin reseptöre bağlanması, GABA salınımı ile ilişkili olabilir ve solunum inhibe olarak apne görülebilir (12). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada aynı cinsiyete sahip ikizler arasında prematüre apnesinin kalıtsallığının % 87 olduğu görülmüştür, bu da apnenin genetik bir zemine bağlı olabileceği ihtimalini gündeme getirmiştir (13). Prematüre bebeklerde santral sinir sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle solunum kontrolünü sağlayamaması ve hava yolu açıklığını koruyamamasına bağlı apne geliştiği düşünülse de kesin patogeneze tam olarak anlaşılamamıştır.

Sepsis, gastroözefageal reflü, RDS, konvulziyon, asfiksi, pnömoni, sekresyon, boynun hiper/hipofleksiyonu gibi üst hava yolu obstruksiyonları, kalp yetmezliği, hipoglisemi, anemi gibi faktörler de apne gelişme ihtimalini artırmaktadır (14).

2.4.4. Klinik ve Tanısı

Prematüre apnesi genellikle doğumdan sonraki ilk hafta içinde, 2-7 günler arasında ortaya çıkmaktadır. Solunum duraklamalarına çoğunlukla bradikardi ve hipoksemi eşlik etmektedir. Tanı kardiyak ve pulse oksimetri monitörlerinden elde edilen kardiyorespiratuar kayıtların incelenmesi ile konulmaktadır. Prematüre apnesi, preterm bebeklerde apnenin en sık nedeni olmasına rağmen, bir dışlama tanısıdır. Prematüre apnesi tanısı konulmadan önce anemi, sepsis, hipoglisemi, konvulziyon, nekrotizan enterokolit, üst solunum yolu konjenital anomalileri gibi apnenin diğer nedenlerinin de göz önünde bulundurulması ve ortadan kaldırılması gerekmektedir.

2.4.5. Kısa ve Uzun Vadede Sonuçları

Prematürelerde desatürasyon ve bradikardi epizodları sıklıkla apne ile birlikte görülmektedir. Uzun apne, hipoksi ve bradikardi sistemik kan basıncında azalmaya ve serebral hipoperfüzyona neden olabilir; bu da immatür beyin dokusunda hipoksik iskemik zedelenmeye yol açabilir (15). Uzun süreli apne epizodları aynı zamanda respiratuar asidoza sebep olarak bebeğin asit baz dengesini etkileyebilir. Apne olan

bebeklerde emme, yutma ve nefes alma koordinasyonundaki zorluklara sekonder olarak yetersiz beslenme ve kilo alma sorunları karşımıza çıkabilmektedir. Sık ve şiddetli apne atakları olan bebeklerde yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonu sürdürmek için invaziv ya da noninvaziv ventilasyon desteği gerekmektedir. Apnenin izlenmesi ve tedavi edilmesi ihtiyacı nedeniyle, bu hastalar da daha uzun süre hastane yatışı gerekmektedir. Bu da hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonların gelişme riskini artırmaktadır.

Prematüre apnesinin uzun dönem sonuçları tartışmalıdır. Uzun dönemdeki etkileri prematürenin sağlık durumu ve apnenin şiddetine bağlıdır. Yapılan bir çalışmada apne yaşanan gün sayısının artmasının, 3 yaşında serebral palsi ve körlük gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Başka bir çalışmada ise, apnenin sıklık ve şiddetinin artması daha yüksek olumsuz sonuç ve ölüm insidansı ile ilişkili bulunmuştur (17). Bu bulguların bir açıklaması, apneyi takip eden çoklu tekrarlayan bradikardi ve hipoksi ataklarının uzun dönemde serebral disfonksiyon ve kardiyovasküler sorunlara neden olabileceğidir. Prematüre apnesi görülen bebeklerde bronkopulmoner displazi ve uzun vadeli solunum sorunları riski de artmaktadır.

Bunların yanı sıra, apnenin şiddeti ve sıklığı azaldıkça ve bebekler yaş aldıkça apne genellikle düzelir ve uzun vadeli olumsuz etkilerden kaçınılabılır. Ancak, prematüre doğumun kendisi de dahil olmak üzere apne görülen bebeklerde nörogelişimsel izlem ve gerekli durumlarda erken müdahale önemlidir.

2.4.6. Tedavisi

Prematüre apnesinin yönetiminde ilk olarak apne riskini artıran faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Buna yönelik olarak ise stabil bir termal ortam sağlanmalı, burun açıklığı sağlanmalı, baş ve boynun aşırı fleksiyonu ve ekstansiyonundan kaçınılmalı, yeterli oksijen desteği sağlanmalı ve apne ilişkili olabilecek diğer altta yatan durumlar belirlenmelidir.

Klinik olarak anlamlı apne varlığında nazal CPAP kullanımı önerilmektedir. Nazal CPAP mikst ve obstrüktif apne sıklığını azaltmaktadır. CPAP, bebeklerin farenksi yoluyla hava yollarına sürekli bir basınç uygulayarak hem farengeal kollapsı hem de alveolar atelektaziyi önler. Böylelikle fonksiyonel rezidüel kapasite artar, solunum iş yükü azalarak oksijenizasyon artar ve bradikardi azalır (18). Düşük akışlı

nazal kanül ya da nemlendirilmiş yüksek akış nazal kanül oksijen desteği sağlamak ve apne tedavisi için kullanılabilir. Ancak oluşturulan pozitif ekspiratuar sonu basıncın miktarı belli değildir. Noninvaziv solunum desteği ve medikal tedaviye rağmen apnesi devam eden hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanır.

Yapılan bazı çalışmalarda dokunsal ve koku stimülasyonunun apne tedavisinde ya da önlenmesinde yararlı olduğu düşünülmektedir. Dokunsal stimülasyon apneye yanıt olarak yapılan en yaygın müdahalelerdendir. Bu uygulama, beyin sapı merkezinde uyarıcı, spesifik olmayan nöronal eylem üreterek çalışır ve bu da solunum çalışmasını teşvik eder (19). Ayrıca bebeklerde yüzüstü yatış pozisyonunun da apneyi azalttığı gösterilmiştir.

Apne tedavisinde kullanılan birincil farmakolojik ajanlar metilksantinlerdir (aminofilin, kafein ve teofilin). Bu ilaçlar güçlü santral sinir sistemi uyarıcılarıdır. Kafein, daha uzun yarı ömrü, daha geniş güvenlik marjı ve daha düşük yan etki sıklığı nedeniyle tercih edilen ajandır (6).

2.4.6.1 Kafein

Metilksantinler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan ilaçlardır (20). Bir metilksantin türevidir olan kafein 1970'lerden beri solunum uyarıcıları olarak prematüre apnesinin tedavisinde kullanılmaktadır (21). Kafein yarı ömrünün daha uzun olması, yan etkisinin daha az olması ve güvenlik aralığının daha geniş olması nedeniyle teofilin ve aminofiline kıyasla daha çok tercih edilmektedir.

2.4.6.2. Etki mekanizması

Kafeinin etkileri birkaç mekanizma üzerinden açıklanabilir. Kafein adenosin A1 ve A2a reseptörlerinin antagonistidir. Adenosin, merkezi sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitterdir ve solunum merkezi üzerindeki etkisiyle solunum hızını artırır. Kafein, adenosin reseptörlerini bloke ederek bu inhibitör etkiyi ortadan kaldırır ve karbondioksit duyarlılığı ile solunum hızını artırır (22). Diğer mekanizma fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırmaktır. cAMP hücresel enerji metabolizması ve kas kasılmasını düzenler, artan cAMP seviyeleri, diyafram kontraktilesini artırarak daha etkin çalışmasını sağlar (23). Kafein ayrıca merkezi sinir sistemini doğrudan uyararak solunum merkezinin daha aktif hale gelmesini sağlar.

2.4.6.3. Farmakokinetiği

Kafeinin oral ya da intravenöz olarak uygulanması biyoyararlanımı tama yakın olduğu için farmakokinetiğini etkilemez. Oral kafein gastrointestinal sistemden hızla tamamen emilir ve en yüksek plazma konsantrasyonuna sıklıkla 1 saatten daha kısa sürede ulaşır (24). Kafein hidrofobik olduğu için hızla dağılım gösterir ve dokularda birikmeden çoğu membranı geçer. Beyne hızla dağılarak preterm yenidoğanların beyin-omurilik sıvısındaki seviyeleri plazma seviyelerine yaklaşır. Kafeinin karaciğerde esas olarak mikrozomal P450 mono-oksijenazlar (CYP1A2) ve kısmen ksantin oksidaz tarafından metabolize edilir ve demetilasyon ile biyotransformasyonu sağlanır. Demetilasyon süreci doğum sonrası yaşa bağlıdır ve doğum ağırlığı veya gestasyon haftasından bağımsız olarak dört ayda olgunlaşır (25). Bu nedenle, prematüre yenidoğanda kafein metabolizması, olgunlaşmamış hepatik enzim sistemi ile sınırlıdır. Kafein esas olarak böbrek atılımı ile elimine edilir. Eliminasyonu böbrek fonksiyonlarının tam olgunlaşmamış olması nedeniyle prematüre ve term yenidoğanlarda, daha büyük çocuklar ve yetişkinlere kıyasla daha yavaştır. Kafeinin yarılanma ömrü yenidoğanlarda yaklaşık 101 saat iken yetişkinlerde 3-6 saat arasında değişmektedir (26).

2.4.6.4. Terapötik etkileri

Kafein prematüre apnesi ile ilişkili semptomları azaltmanın yanı sıra, ekstübasyonu kolaylaştırmakta ve mekanik ventilatör ihtiyacını azaltmaktadır (27). Bugüne kadar prematürelerde kafein üzerine yapılan en büyük çalışma olan Prematüre Apnesi için Kafein (CAP) çalışması kafein tedavisinin BPD insidansını azalttığını, PDA tedavi ihtiyacını azalttığını, ROP şiddetini azalttığını ve 18. ayda nörolojik sekel olmaksızın sağkalımı artırdığını ortaya koymuştur (23). Kafeinin PDA üzerindeki yararlı etkileri, diüretik ve prostaglandin antagonistik özelliklerinin yanı sıra kardiyak indeks, inme hacmi ve kalp atış hızındaki artış dahil olmak üzere olumlu hemodinamik değişikliklere bağlanabilir (28). 11 yaşına kadar takip edilen bir alt grupta, kafein tedavisi gören çocuklarda akciğer fonksiyonlarında iyileşme gözlemlenmiştir (29). CAP çalışmasında kafeinin, tedavinin başlamasından sonraki ilk üç hafta boyunca kilo alımını azaltma gibi potansiyel olumsuz bir etkisi olmuştur, ancak eve ilk taburculuktan önceki ölüm oranları, ultrasonografik beyin hasarı belirtileri ve NEK üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

2.4.6.5. Dozu

Prematüre apnesi tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan standart kafein sitrat dozu, 20 mg / kg'lık bir yükleme dozu ve ardından 5-10 mg/kg günlük idame dozudur (24). Standart doz kafeinin yararlı etkileri, yüksek doz kafeinin araştırılmasına da yol açmıştır. Yapılan bir pilot, randomize, çift kör çalışmada, kafein sitratın iki farklı doz rejimi (yükleme dozu 20 mg/kg; idame dozu 10 mg/kg ile yükleme dozu 40 mg/kg; idame dozu 20 mg / kg) karşılaştırılmış ve yüksek doz kafein kullanımı ekstübasyon başarısızlığında önemli bir azalma ve daha az apne atağı ile ilişkilendirilmiştir (30). Yapılan başka bir çalışmada ise 25 ile 50 mg/kg 'lık yükleme dozunda kafein uygulamasının mezenterik ve serebral kan akış hızlarında bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Oysa ki standart dozlar ile yapılan CAP çalışmasında mezenterik akış hızlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Başka bir çalışma, 4 saatte kısmi iyileşme ile 20 mg / kg kafein sitrat yükleme dozunun uygulanmasından 1 saat sonra serebral oksijenasyonda ve serebral kan akış hızlarında önemli bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (32).

2.4.6.6. Tedavi başlama zamanı

Kafein tedavisine başlamak için en uygun zaman ile ilgili ayrıntılı bir öneri yoktur. Birçok çalışma, yaşamın ilk birkaç gününde kafeinin daha erken başlatılmasının, daha geç başlatılmasına kıyasla, prematüre bebeklerde iyileşmiş solunum sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu iyileşmeler arasında BPD riskinin azalması ve ventilasyon veya CPAP tedavisi ile solunum desteği süresinin kısalması bulunmaktadır (33–36). Kanada' da yapılan büyük bir çok merkezli kohort çalışmasında yaşamın ilk 2 gününde erken kafein alan bebeklerin, geç kafein alanlara kıyasla, invaziv mekanik ventilasyon ile noninvaziv solunum desteği ihtiyacının daha az olduğu, BPD riskinin azaldığı ve cerrahi tedavi gerektiren PDA sıklığının azaldığı sonucuna varılmıştır (34). Yapılan başka bir çalışmada ise erken kafein tedavisinin NEK riskini artırdığı bildirilmiştir (36). Buna karşılık, erken kafein başlatılmasının etkilerini değerlendiren diğer çalışmalardan hiçbiri, erken kafein maruziyeti ile NEK arasında bir ilişki bulamamıştır (33–35). Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir prospektif randomize kontrollü çalışmada ilk 24 saat içinde başlanan kafein tedavisinin, 72. saatte başlanan kafein tedavisine kıyasla, BPD, IVH, ROP ve PDA

gibi morbiditeleri etkilemeden NEK gelişimi için bir risk oluşturabileceği ve mezenterik doku oksijenasyonunu bozabileceği belirtilmiştir (37).

2.4.6.7. Tedavi Süresi ve tedavinin kesilme zamanı

Prematürelerde apne 34 haftalık gebelikten sonra yaygın olmadığından, kafein tedavisi, PMA 34 ile 36 hafta olana ve en az 8 gün boyunca herhangi bir apne atağı olmayana kadar devam etmelidir (38). Daha sonra taburcu olana kadar ya da kafeini bıraktıktan sonra en az 10 gün boyunca kardiyorespiratuar izleme devam edilmesi gerekmektedir. Prematürelerde kafeinin yarılanma ömrü yaklaşık 100 saat olduğu için elimine edilmesi 7 gün kadar sürmektedir (39).

2.4.6.8. Yan etkileri

Metilksantinlerin iyi bilinen yan etkilerinden bazıları taşikardi, kardiyak aritmiler, gıda intoleransı, artan metabolik hız, artan O₂ tüketimi ve nöbetlerdir. Güncel terapötik kafein dozu ile bu yan etkiler nadir görülmektedir.

Günümüzde prematüre bebekler için kafein tedavisinin optimal zamanlaması ve dozu konusunda üzerinde anlaşmaya varılmış bir protokol yoktur. Ülkemizde TND tarafından doğum ağırlığı <1250 gram, GH <28 olan ve BPD riski taşıyan prematürelere yaşamın ilk günü 20 mg/kg yükleme dozu ile başlanarak postmenstrual 36. haftaya kadar 5-10 mg/kg/gün dozunda kafein sitrat kullanımı önerilmektedir (40).

2.5. PREMATÜRELERİN DİĞER İLİŞKİLİ MORBİDİTELERİ

Prematüre bebeklerde organların immatüritesine bağlı tüm sistemler etkilenebilmektedir. Erken dönemde patent duktus arteriosus (PDA), respiratuar distres sendromu (RDS), apne, sepsis, intraventriküler hemoraji (İVH), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), beslenme sorunları, hipoglisemi gibi morbiditeler sık görülmektedir. Bu morbiditeler uzun hastanede kalış sürelerine, yeniden hastaneye yatış riskine ve uzun dönemde nörogelişimsel sorunlar, bilişsel gerilik gibi kötü sonuçlara yol açmaktadır.

2.5.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar distres sendromu (RDS), prematürelerde görülen akciğer immatüritesi ve yeterli sürfaktan üretiminin olmamasına bağlı alveolar kollaps ve oksijen değişiminin bozulmasıyla karakterize olan ciddi bir solunum problemidir. Prematürelerde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir ve acil tıbbi müdahale gerektirir (41).

RDS'nin patofizyolojisi sürfaktan eksikliğine dayanır. Sürfaktan, akciğerlerde alveoller arasındaki yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Prematüre bebeklerde sürfaktan üretimi yetersiz olduğu için, alveoller her ekspirasyonda kollabe olur ve inspirasyonda yeniden açılmaları için büyük bir çaba gerekir. Bu süreç akciğer dokusunda hasara ve inflamasyona yol açarak hyalin membran oluşumunu tetikler. Sonuç olarak, ventilasyon perfüzyon oranı bozulur ve hipoksemi gelişir. Erkek cinsiyet, maternal diyabet, çoğul gebelik, perinatal asfiksi, genetik faktörler, indüklenmiş sezeryan RDS gelişimini artıran faktörler arasındadır. Antenatal steroid, preeklampsi, fetal distres, hipertiroidi, tokolitik ajan kullanımı gibi faktörler ise RDS riskini azaltır (42).

Klinik belirtiler doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve 48 saat içinde şiddetlenir. Fizik muayenede takipne, inleme, subkostal ve interkostal retraksiyonlar, apne, siyanoz, burun kanadı solunumu görülür. Tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile beraber konulur. Akciğer grafisinde tipik olarak hava bronkogramları, buzlu cam görünümü ve yaygın retikülogranüler görünüm izlenir. Arteriyel kan gazında hipoksemi, solunumsal asidoz olması ise tanıyı destekler (43).

RDS yönetimi antenatal dönemden başlamaktadır. Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23-34 hafta arasındaki tüm gebelere önerilmektedir. Ayrıca bu tedavi ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak intrakranial kanama ile nekrotizan enterokolit gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacında ve ilk 48 saatte sepsis gelişme oranında azalma olur (44). Doğum sonrası yaklaşımda ise amaç eksik olan sürfaktanı yerine koymak ve yeterli oksijenlenme ile ventilasyonu sağlamaktır. Gebelik yaşı ≤ 32 hafta ve spontan solunumu olan prematüre bebeklerde doğum salonunda erken dönemde nazal kontrollü sürekli pozitif hava yolu (CPAP) uygulanması önerilmektedir. Bu uygulama hastayı güvenli stabilize ederek mekanik ventilatör ve sürfaktan ihtiyacını azaltmaktadır. Ekzojen sürfaktan tedavisinin ise RDS sıklığı ve şiddetini azaltmanın yanında BPD, pnömotoraks, solunum desteği gereksinimi, hava kaçağı riski ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (45). RDS belirtileri gösteren bebeklerde, oksijen gereksinimi arttığında sürfaktan tedavisi doğru dozda ve yöntemle verilmelidir.

2.5.2. Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Patent duktus arteriozus yenidoğanlarda görülen kardiyak sorunlar arasında en sık olanıdır (46). PDA, fetal dönemde akciğerlerin fonksiyonel olmaması nedeniyle pulmoner arterden aorta kan akışını sağlayan duktus arteriozusun doğum sonrası kapanmaması durumudur. Normalde, doğumdan hemen sonra artan oksijen seviyeleri ve azalan prostaglandin seviyeleri nedeniyle duktus arteriozus kapanır. Ancak PDA varlığında bu kapanma gerçekleşmez ve aorta ile pulmoner arter arasında anormal bir kan akışı olur. Bu durum, pulmoner hipertansiyon ve sol kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabilir (47). Prematürelde doğum kilosu azaldıkça ve gestasyon haftası küçüldükçe PDA gelişme riski artar (48). Koryoamniyonit, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, ilk günlerde yüksek miktarda intravenöz sıvı uygulaması, sepsis, MV ihtiyacı, antenatal steroidlere maruz kalmama, perinatal asfiksi ve genetik PDA için önemli risk faktörlerindendir (49).

PDA'nın klinik belirtileri geniş bir yelpazede olabilir ve PDA'nın büyüklüğüne, hastanın yaşına ve genel sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Yaşamın ilk günlerinde artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle klinik bulgu olmayabilir. Pulmoner vasküler direncin düşmesi ile PDA bulguları gelişebilir. Takipne, taşikardi, beslenme intoleransı, apne, desaturasyon, hipotansiyon, hepatomegali, oligüri, metabolik asidoz gibi genel bulgulara ek olarak kalpte üfürüm, sıçrayıcı periferik nabızlar, oskültasyonda apeks vurusunda belirginleşme, geniş nabız basıncı görülebilir (50). PDA'nın teşhisi genellikle fizik muayene ve ekokardiyografi (EKO) gibi görüntüleme yöntemleri ile konulur. Kalpte üfürüm tespit edilmesi halinde ileri tetkiklere başvurulur. EKO ile duktus arteriozusun açık kalıp kalmadığı ve kan akışı ile hemodinamik anlamlılık değerlendirilir. Duktus arteriosus çapının $>1,4$ mm/kg vücut ağırlığı olması anlamlı kabul edilir (51). Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından 28 GH ve/veya 1000 gram altında doğan bebeklerde doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde tarama amaçlı, daha büyüklerde ise klinik olarak PDA düşünüldüğünde EKO yapılması önerilir.

Tedavide hemodinamik anlamlı olarak değerlendirilen hastalarda indometazin veya ibuprofen gibi prostoglandin sentez inhibitörleri kullanılmaktadır. Medikal tedaviye yanıtız ya da tedavinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon önerilmektedir (52).

2.5.3. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit yenidoğan bebeklerdeki en önemli gastrointestinal acil problemlerden biridir. Bu hastalık, bağırsak duvarının inflamasyonu ve nekrozu ile karakterizedir ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde % 3-15 sıklığında görülmekte ve etkilenen bebeklerin >% 90'ını 32 GH altındaki prematürel oluşturmaktadır (53). TND'nin verilerine göre ÇDDA bebeklerde görülme sıklığı %9.1'dir (54).

NEK'in kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, genellikle birkaç faktörün kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Prematüre bebeklerdeki immün sistemin yetersizliği, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler ve beslenme yöntemleri gibi faktörlerin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkar (53). Hipoksik-iskemik olaylar, bağırsak duvarına zarar vererek bakteriyel translokasyon ve inflamasyonu tetikler (55). Formula ile beslenme, kan transfüzyon öyküsü, perinatal asfiksi, PDA, hipotansiyon ve inotrop desteği alması, intrauterin büyüme geriliği, koryoamniyonit gibi faktörler NEK gelişme riskini artırırken; anne sütü ile beslenme ve antenatal steroid uygulanması ise NEK riskini azaltmaktadır (56).

NEK tanısı klinik, laboratuvar bulgular ve radyolojik incelemelerle konur. Klinikte tipik olarak batın distansiyonu, safralı kusma, gastrik rezidü miktarında artış, beslenmeyi tolere edememe, gaytada kan görülürken; ileri dönemde apne, hipotermi, letarji, bradikardi, şok gibi sistemik bulgular da görülebilir. Laboratuvarda tanı koydurucu bir test yoktur, daha çok hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve izlemde kullanılır. Radyolojik olarak abdominal grafilerden yararlanılır. Grafide portal vende gaz, pnömatozis intestinalis, pnömoperitonyum görülmesi tanı koydurucudur. NEK'in evrelemesinde Modifiye Bell Kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1) (57).

Tedavide amaç, enfeksiyonun kontrol altına alınması, bağırsak perforasyonunun önlenmesi ve beslenmenin düzenlenmesidir. İlk olarak enteral beslenme durdurulur ve gastrik dekompresyon uygulanır. Sıvı elektrolit dengesi sağlanarak total parenteral beslenme başlanır. Umbilikal kateteri mevcutsa çıkarılır. Hastanın vital bulguları ve batın muayenesi yakın takip edilir. Hastalığın ilk evresi sırasında 6-12 saatte bir seri radyografik inceleme yapılır ve kliniğine göre ilerleyen dönemde tekrarlanır. Kültür için uygun örnekler alındıktan sonra ampirik olarak antibiyoterapisi başlanır. Tıbbi tedaviye yanıt alınamayan, dirençli trombositopenisi

devam eden, fiks barsak ansları olan, batin muayenesinde kitle palpe edilen hastalar cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidir. Radyografide intestinal perforasyonu gösteren pnömoperitonyum varlığı acil cerrahi endikasyonudur (58).

Tablo 1: Modifiye Bell Kriterleri.

Evre		Abdominal bulgular	Sistemik bulgular	Radyolojik bulgular
řüpheli NEK	1A	Kusma Gaitada gizli kan Batin distansiyonu	Letarji Isı düzensizlikleri Apne	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	1B	IA ile aynı bulgular Gaitada aşık ar kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
Kesin NEK	2A	Batin distansiyonu Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis
	2B	Batında distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Palpabl bağırsak ansları	Apne Letarji Isı düzensizliği Metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit
İleri NEK	3A	Batında distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Saę alt kadranda kitle Yaygın peritonit	Ciddi apne Hipotansiyon Miks asidoz Koagülopati Nötropeni	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit
	3B	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitonyum

2.5.4. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi (ROP), retinal vaskülarizasyonu tamamlanmamış preterm bebeklerin retinasında ortaya çıkan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen gelişimsel vasküler proliferatif bir bozukluktur. Dünyada ve ülkemizde yenidoğan

bakımındaki gelişmelerin artması ile birlikte GH ve doğum ağırlığı çok daha düşük prematüre bebeklerin yaşama şansı artmıştır. Bu da görme sorunlarına ve körlüğe neden olabilen ROP'un daha sık bir sorun olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır (59).

ROP gelişiminde en önemli risk faktörleri GH ve doğum ağırlığının düşük olmasıdır. Oksijen tedavisi alması, hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler, anemi, kan transfüzyon öyküsü, uzun süren mekanik ventilatör tedavisi, hiperkapni/hipokapni, hiperoksi/hipoksi, metabolik asidoz/alkaloz gibi kan gazında ani dalgalanmalar, sepsis, PDA, BPD, İVH, RDS, çoğul gebelik, hiperglisemi, sistemik mantar enfeksiyonları, postnatal tartı alımının yavaş olması ise diğer risk faktörlerindendir (60).

ROP; International Classification of Retinopathy of Prematurity Third Edition (ICROP-3)'a göre sınıflandırılmaktadır (61). Burada hastalığın lokalizasyonu ve vasküler proliferasyon derecesine göre şiddetinin evrelemesi yapılır:

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran ince demarkasyon hattı

Evre 2: Sırt (ridge); demarkasyon hattı üzerinde yüzeyden kabarık yapı oluşması

Evre 3: Sırtta ekstra retinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

Evre 4A: Makula tutulumu olmadan parsiyel retina dekolmanı

Evre 4B: Makula tutulumu ile birlikte parsiyel retina dekolmanı

Evre 5: Total retinal ayrılma

Ülkemizde yapılan insidans çalışmaları göz önüne alındığında TND 34 GH önce doğan veya doğum ağırlığı 1700 gram ve altında olan tüm prematüreler ile gebelik yaşı 34 hafta ve üzeri, doğum ağırlığı 1700 gram üstü olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanan veya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranmasını önermektedir. Hastaların ilk oftalmolojik muayenelerinin <27 GH olan prematürelerde postmenstrual 30-31. haftada, GH≥27 olan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılması önerilmektedir. Kontrol muayeneler ile izlemin sıklığı, tedavi kararı belirlenir. Tedavide hastalığın şiddetine göre lazer fotokoagülasyon, Bevacizumab, Ranibizumab gibi anti-VEGF ajanları, vitreoretinal cerrahi yapılabilir (59).

2.5.5. İntraventriküler Hemoraji (İVH)

Prematürelerde en sık karşılaşılan komplikasyonlardan olan intraventriküler hemoraji beyin hasarının önemli bir nedenidir. Sıklığı doğum haftası ile ters orantılı olup 32 GH ve 1500 gram altı doğan bebeklerde insidansı %20-25 olarak bildirilmektedir (62). Hipoksik zor doğum öyküsü, hiperkarbi, hipotansiyon, aşırı volüm yükü verilmesi, kan basıncında hızlı artışlar, mekanik ventilatördeki ani basınç değişiklikleri gibi durumlar İVH riskini artırmaktadır (63). Antenatal steroid uygulanması ise riski azaltmaktadır.

İVH genellikle yaşamın ilk günlerinde görülmekle birlikte, vakaların büyük çoğunluğu ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Sıklığı postnatal 1. günde yaklaşık %50, 2. günde %25, 3. günde %15 ve 4. günden sonrasında %10'dur (62). Klinik olarak 3 farklı şekilde karşımıza gelebilir. En sık olan sessiz tablodur. Sessiz tabloda hasta asemptomatiktir ve kranial ultrasonografi (USG) taramalarında rastlantısal olarak görülmektedir. Akut tablo kademeli olarak ilerler ve hipotoni, letarji, aktivitede azalma görülebilir. Hızlı ilerleyen tabloda ise saatler içerisinde koma tablosu gelişebilir. Solunum düzensizliği, apne, bradikardi, hipotansiyon, desebre postür, konvulziyon gibi bulgular görülebilir (64).

İVH tanısında ve taramasında kranial USG kullanılmaktadır. USG görüntülerinden yararlanılarak Volpe ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflama tanı ve takipte kullanılmaktadır (Tablo 2) (62).

Tablo 2: Volpe'ye göre İVH Sınıflaması ve Kranial USG Bulguları

Evre	Parasagittal kranial ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre 1	Germinal matriks kanaması. Ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur.
Evre 2	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre 3	Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

Yenidoğan yoğunbakım ünitelerindeki her prematüre bebek İVH açısından taranmalıdır. Ülkemizde <28 GH doğan prematürelerde ilk 24 saatte içinde sonrasında 3, 7, 14. günlerde ve sonrasında iki haftada bir kranial USG ile tarama önerilmektedir. 28-32 GH doğan prematüreler için ise 3,7,14 ve 28. günlerde tarama önerilmektedir (65).

İVH'nın tedavisi destek tedavi, komplikasyonların erken tespit ve tedavi edilmesi ve uzun dönemde nörogelişimsel problemlerin erken tanınması ve erken müdahale yöntemleriyle nöroplastisitenin desteklenmesi ilkelerine dayanmaktadır. Kanama tespit edildikten sonra destek tedavi ilkelerine uyulmalıdır. Bu ilkeler hipotermiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipokarbi ve hiper karbiden, hipotansiyon ve hipertansiyondan, sıvı-elektrolit ve kan gazı parametrelerinin dengesizliklerinden kaçınılması, ağrının tespit ve tedavisi olarak özetlenebilir. Konvulziyon durumunda ise antiepileptik verilmesi önerilmektedir (62).

2.5.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi, prematüre bebeklerde en sık görülen kronik akciğer hastalıklarından biridir. BPD, genellikle uzun süreli mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi gerektiren ÇDDA bebeklerde gelişir ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. İlk olarak 1967 yılında Northway ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 50 yıl içinde farklı araştırmacılar tarafından yeni tanımlar geliştirilmiştir. 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, "NIH") Çalıştayı'nda önerilen ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir (66).

Tablo 3: Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması

	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı >32 hafta
Değerlendirme Zamanı	Postmenstruel 36. haftasında veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28.gün-<56.gün veya taburculuk esnasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

BPD' nin patofizyolojisi multifaktöriyel olup prenatal, perinatal ve postnatal faktörlerin birleşimi sonucu gelişir. İmmatür akciğer dokusu üzerine intrauterin enfeksiyon, mekanik ventilatöre bağlı barotravma, volütravma gibi faktörler eklenmesi ile oksidatif stres ve enflamasyona bağlı akciğer dokusunda yapısal hasar meydana gelmektedir (67). Düşük gebelik haftası, ÇDDA, annenin gebelikte sigara içmesi, koryoamniyonit, preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı, PDA varlığı, enfeksiyonlar, genetik faktörler BPD gelişme riskini artırmaktadır (66).

BPD tedavisinde uygulanan genel önlemler sıvı kısıtlaması, etkin mekanik ventilasyon, oksijen desteği ve yeterli beslenmenin sağlanmasıdır. İlaç tedavisi olarak kafein, kortikosteroidler, A vitamini, inhale steroid kullanılabilir. Doğum ağırlığı 1250 gramın ve gebelik haftası 28 haftanın altında olan prematürelde doğumdan sonraki

ilk günde başlanarak, doğum sonrası 36. haftaya kadar kafein sitrat kullanımı önerilmektedir. Geç sistemik steroid tedavisi ise akut ciddi yan etkileri göz önüne alınarak, en az 2 haftadır $>40\%$ FiO₂ ile ventilatöre bağımlı durumdaki, geç neonatal sepsis, PDA, İVH gibi durumların ekarte edilmiş olduğu, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve ağır BPD adayı olan prematüre bebeklerde, ekstübasyon için mümkün olan en düşük kümülatif dozda ve sürede verilmesi önerilmektedir (40).



3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu uzmanlık tezi için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 09.03.2022 tarihinde 2011 KAEK-25 2022/03-23 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamıza 1 Ocak 2018-1 Ocak 2022 tarihleri arasında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) yatan 1500 gram altı ve/veya 32 GH altında doğan prematüre bebekler dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak majör konjenital anomalileri olanlar, kromozomal bozukluğu genetik olarak belirlenen dismorfik bebekler, konjenital kalp hastalığı olanlar, eksik laboratuvar ve klinik verilerine sahip olanlar ile ailesinden onam alınamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Altiva Web veri tabanında bulunan günlük vizit notu, epikrizler, laboratuvar ve radyolojik sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Kriterlere uyan yenidoğanlar için hasta veri formu dolduruldu. Veriler hastaların aile onamları alınarak kullanıldı.

Demografik veriler cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, gestasyonel hafta, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, parite, annenin yaşı, bebek sayısı, preeklampsi, koryoamniyonit gibi maternal hastalık, erken membran rüptürü, geç kord klempleme yapılması, antenatal steroid varlığı, intrauterin gelişme geriliği; eşlik eden morbiditeler açısından RDS, BPD, apne, NEK, İVH, PDA, ROP, pulmoner kanama, pulmoner hipertansiyon, sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni varlığı, şiddeti ve evreleri ile uygulanan tedavileri; kafein ihtiyacı ve başlanma zamanı ile dozu, beslenme verilerinde total parenteral nutrisyon (TPN) başlanma günü, TPN alma süresi, full enteral beslenmeye ulaşma zamanı; solunum parametrelerinde oksijen tedavisi alma süresi, invaziv/noninvaziv mekanik ventilasyon süresi, yüksek frekanslı ventilasyon (HFO) ihtiyacı, taburculuk kilosu ve persantili, YDYBÜ' de yatış süresi ve mortalite verileri kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar kafein tedavisi alıp almadığına göre gruplandırıldı. Ünitimizde rutin olarak doğum ağırlığı 1250 gram altı olan ya da en az 20 saniye süren veya daha kısa sürüp bradikardi, siyanoz, solukluğun eşlik ettiği ani solunum durması şeklinde tanımlanan apnesi olan hastalara kafein tedavisi başlandı. Kafein tedavisi

başlanma zamanına göre; erken kafein postnatal ilk 24 saat içerisinde tedavi başlanması, geç kafein postnatal ilk 24 saat sonrasında tedavi başlanması şeklinde tanımlandı. Verilen kafein dozuna göre; prematürelerde önerilen standart doz olan 5 mg/kg/gün olarak tedavi başlanan hastalar düşük doz, 10 mg/kg/gün olarak tedavi alan hastalar yüksek doz şeklinde tanımlandı.

Gestasyon haftası annenin son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Doğum kilosu olarak doğum sonrası bebeğin ilk ölçülen vücut ağırlığının gram cinsinden ölçümü alındı.

Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre belirlenen eğride 10 persantil altında olanlar yaşa göre küçük (SGA), 10-90 persantil olanlar yaşa göre normal (AGA), 90 persantil üzerinde olan bebekler yaşa göre büyük (LGA) olarak tanımlandı.

1 ve 5. Dakika APGAR skorları doğum sonrası 1. ve 5. Dakikalarda değerlendirilen bebeğin kas tonusu, kalp atımı, refleks yanıtı, cilt rengi ve solunum bulgularının 0-2 arası puanlanarak toplanması ile elde edilen skor olarak alındı.

Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23 ile 35 GH arasındaki gebelere antenatal dönemde 24 saat arayla 12 mg betametazon intramusküler (toplam 2 doz) ya da 12 saat arayla 6 mg deksametazon intramusküler (toplam 4 doz) uygulanması olarak tanımlandı. Son dozun üzerinden 24 saat geçmiş olması tam uygulanmış, 24 saat geçmeyen ya da tek doz uygulananlar eksik uygulanmış kabul edildi.

Geç kord klempleme doğum sonrası bebeğin klinik durumu uygun ise 30-60 saniye kord klemplenmesinin geciktirilmesi işlemi olarak alındı. Milking, doğum sonrası kordonda kalan kanın sıvazlanarak bebeğin dolaşımına katılması olarak alındı.

İnvaziv mekanik ventilasyon süresi, entübe halde basınç kontrollü, hacim kontrollü ya da HFO modlarında mekanik ventilatör ihtiyacı gün cinsinden değerlendirilmeye alındı.

Noninvaziv mekanik ventilasyon süresi, nazal CPAP ya da nazal İMV solunum desteği ihtiyacı gün cinsinden değerlendirmeye alındı.

Oksijen alma süresi ventilatör desteği olmaksızın küvöz içi ya da hood ile serbest oksijen aldıkları gün sayısı olarak kaydedildi.

Apne, en az 20 saniye süren ya da daha kısa sürüp bradikardi, siyanoz, solukluk ya da belirgin hipotoninin eşlik ettiği ani solunum durması olarak tanımlandı.

YDYBÜ yatış süresi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde doğduklarından itibaren taburcu edildikleri zamana kadar geçen gün olarak kaydedildi.

Mortalite, yenidoğan bebeklerin yoğun bakımda yatışları süresince ex olma durumu olarak kaydedildi.

Tüm hastalara doğum sonrası ilk 24 saatinden başlayarak, 48 ve 72. saatlerde Pediyatrik Kardiyolog tarafından EKO ile PDA taraması yapıldı. PDA tanısı TND PDA Rehberinde belirtilen kriterlere göre konuldu. Tüm bebeklere TND IVH Rehberinde önerildiği zamanlarda kranial USG taraması yapılarak IVH tanısı konuldu ve Papile ve Volpe sınıflamasına göre evrelendirildi. NEK tanısı TND Rehberinde önerildiği üzere Modifiye Bell kriterlerine göre klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilip evrelendirildi. BPD tanısı TND BPD Kılavuzunda belirtilen kriterlere göre konularak hafif-orta ve ağır BPD olmak üzere sınıflandırıldı. RDS ve pnömotoraks tanısı akciğer grafisi ve klinik ile konuldu. ROP tanı ve evrelemesi TND ve Türk Oftalmoloji Derneği Prematüre Retinopatisi Kılavuzunda belirtildiği üzere güncel ICROP-3'e göre yapıldı. TND Enfeksiyon Rehberinde belirtilen kriterlere göre erken ve geç sepsis tanısı konuldu. Tüm bu morbiditelerde yukarıda bahsedilen kılavuzlara uygun ve ünite protokollerine göre tedavi ve izlem gerçekleştirildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum- maksimum); nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi, normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta değişkenlerinin etkisini arındırmak amacıyla ikili lojistik regresyon analizi ve genelleştirilmiş doğrusal modeller analizleri gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma 1 Ocak 2018–1 Ocak 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yürütülmüştür. Belirtilen tarihler arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan 32 GH altında ve/veya 1500 gram altında doğan 395 bebek taranmıştır. 4 kromozomal anomali, 15 gastroşizis, diyafragma hernisi, ileal atrezi, meningomyelosel gibi majör konjenital anomali, 6 konjenital kalp hastalığı tanısı olan ve laboratuvar ile klinik verileri eksik olan 7 hasta dışlama kriterlerine göre çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler elendikten sonra 363 prematüre bebek dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %19'u (n=69) kafein tedavisi almamış, %81'i (n=294) kafein tedavisi almıştır. Kafein tedavisi alan bebeklerin de %86,4'üne (n=254) erken, %13,6'sına (n=40) geç dönemde kafein başlanmıştır. Kafein tedavisi alan hastaların %86'sı (n=253) düşük, %14'ü (n=41) yüksek doz kafein almıştır. Çalışmaya dahil edilen 363 bebeğin %52,9'u (n=192) erkek iken %47,1'i (n=171) kız idi. Gestasyonel yaş ortalamaları $27,76 \pm 2,87$ hafta olup doğum ağırlığı ortalamaları $1018,93 \pm 346,15$ gramdı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı akış şeması şekil 1'de gösterilmektedir.



Kafein tedavisi alan ve almayan hastaların demografik verileri ve bunların istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Kafein alan ve almayan hastaların demografik veriler ile karşılaştırılmaları

DEMOGRAFİK VERİLER		Kafein alan (n= 294)	Kafein almayan (n= 69)	P
Gestasyonel Yaş (hafta)	Median (IQR)	27 (25-29)	31 (30-32)	<0,001*
Doğum Ağırlığı (gram)	Median (IQR)	875 (700-1125)	1370 (1195-1590)	<0,001*
Cinsiyet n (%)	Erkek	152 (%51,7)	41 (%59,4)	0,3**
	Kız	142 (%48,3)	28 (%40,6)	
Doğum Şekli n (%)	Normal doğum	24 (%8,2)	6 (%8,7)	0,9**
	Sezeryan	270 (%91,8)	63 (%91,3)	
ANS n (%)	Yok	149 (%50,7)	36 (%52,2)	0,6**
	Eksik	63 (%21,4)	11 (%15,9)	
	Tam	82 (%27,9)	22 (%31,9)	
APGAR 1. Dakika	Median (IQR)	6 (4-7)	8 (6-8)	<0,001*
APGAR 5. Dakika	Median (IQR)	7 (6-8)	9 (8-9)	<0,001*
Maternal Hastalık n (%)	Yok	205 (%69,7)	54 (%78,3)	0,5**
	Koryoamnionit	15 (%5,1)	3 (%4,3)	
	Preklampsi	50 (%17)	9 (%13)	
	Diğer	24 (%8,2)	3 (%4,3)	
EMR n (%)		56 (%19)	12 (%17,4)	0,7**
SGA n (%)		34 (%25,2)	7 (%17,9)	0,4**
Geç Kord Klempleme n (%)		97 (%33,3)	26 (%39,4)	0,007**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi ANS: Antenatal Kortikosteroid, EMR: Erken Membran Ruptürü, IQR: Çeyrekler arası aralık, SGA: Gestasyon Haftasına Göre Küçük				

Gestasyonel hafta açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Kafein tedavisi alan hastaların gestasyonel haftası, kafein tedavisi almayan hastaların gestasyonel haftasına göre anlamlı olarak düşüktür ($p<0,001$). Doğum ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmektedir. Kafein tedavisi alan hastaların doğum ağırlığı, kafein tedavisi almayan hastaların doğum ağırlığına göre anlamlı olarak düşüktür ($p<0,001$). 1. ve 5. dakika APGAR skorları karşılaştırıldığında kafein tedavisi alan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arasında geç kord klempleme açısından anlamlı bir farklılık görülmektedir. Kafein alan grupta geç kord klempleme oranı almayan gruba göre daha düşüktür ($p=0,007$).

Cinsiyet, SGA, doğum şekli, ANS uygulaması, maternal hastalık ve EMR açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı değişkenlerine göre düzeltildikten sonra yapılan regresyon analizinde 1. ve 5. dakika APGAR skoru ile geç kord klempleme açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,19$ ve $p=0,25$).

Erken ve geç kafein tedavisi başlanan hastaların demografik verileri ve bunların istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Erken ve geç kafein başlanan hastaların demografik veriler ile karşılaştırılmaları

DEMOGRAFİK VERİLER		Erken kafein (n= 254)	Geç kafein (n= 40)	P
Gestasyonel Yaş (hafta)	Median (IQR)	27 (25-28)	30 (29-31)	$<0,001^*$
Doğum Ağırlığı (gram)	Median (IQR)	832,5 (670-1030)	1260 (1065-1500)	$<0,001^*$
Cinsiyet n (%)	Erkek	131 (%51,6)	21 (%52,5)	$0,9^{**}$
	Kız	123 (%48,4)	19 (%47,5)	
Doğum Şekli n (%)	Normal doğum	23 (%9,1)	1 (%2,5)	$0,2^{**}$
	Sezeryan	231 (%90,9)	39 (%97,5)	
ANS n (%)	Yok	137 (%53,9) ^a	12 (%30) ^b	$0,02^{**}$
	Eksik	52 (%20,5)	11 (%27,5)	
	Tam	65 (%25,6) ^a	17 (%42,5) ^b	
APGAR 1. Dakika	Median (IQR)	5 (4-7)	7 (5,5-8)	$<0,001^*$
APGAR 5. Dakika	Median (IQR)	7 (6-8)	8 (8-9)	$<0,001^*$
Maternal Hastalık n (%)	Yok	181 (%71,3)	24 (%60)	$0,2^{**}$
	Koryoamnionit	14 (%5,5)	1 (%2,5)	
	Preklampsi	39 (%15,4)	11 (%27,5)	
	Diğer	20 (%7,9)	4 (%10)	
EMR n (%)		46 (%18,1)	10 (%25)	$0,2^{**}$
SGA n (%)		30 (%24)	4 (%40)	$0,3^{**}$
Geç Kord Klempleme n (%)		79 (%31,5)	18 (%45)	$0,02^{**}$
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi ANS: Antenatal Kortikosteroid, EMR: Erken Membran Ruptürü, IQR: Çeyrekler arası aralık, SGA: Gestasyon Haftasına Göre Küçük				

Erken zamanda kafein alan bebeklerde gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, 1. dk ve 5. dk APGAR skoru geç zamanda kafein tedavisi başlanan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasında geç kord klempleme açısından anlamlı farklılık bulunurken geç kafein başlanan grupta geç kord klempleme olması oranı erken zamanda kafein başlanan gruba göre daha yüksektir ($p=0,02$). ANS uygulanması açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Erken kafein başlanan grupta ANS uygulanmamış olma oranı (%53,9) geç kafein başlanan gruba (%30) göre daha yüksektir. ANS tam doz uygulanma oranı %42,5 ile geç kafein başlanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyet, doğum şekli, SGA, maternal hastalık ve EMR açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı değişkenlerine göre düzeltildikten sonra yapılan regresyon analizinde 1. ve 5. dakika APGAR skoru ile geç kord klempleme açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların demografik verileri ve bunların istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların demografik veriler ile karşılaştırılmaları

DEMOGRAFİK VERİLER		Düşük doz (n=253)	Yüksek doz (n=41)	P
Gestasyonel Yaş (hafta)	Median (IQR)	27 (25-29)	26 (24-28)	0,02*
Doğum Ağırlığı (gram)	Median (IQR)	900 (695-1130)	800 (730-1010)	0,4*
Cinsiyet n (%)	Erkek	132 (%52,2)	20 (%48,8)	0,7**
	Kız	121 (%47,8)	21 (%51,2)	
Doğum Şekli n (%)	Normal doğum	21 (%8,3)	3 (%7,3)	1,0**
	Sezeryan	232 (%91,7)	38 (%92,7)	
ANS n (%)	Yok	136 (%53,8) ^a	13 (%31,7) ^b	0,02**
	Eksik	53 (%20,9)	10 (%24,4)	
	Tam	64 (%25,3) ^a	18 (%43,9) ^b	
APGAR 1. Dakika	Median (IQR)	6 (4-7)	5,5 (5-7)	0,1*
APGAR 5. Dakika	Median (IQR)	7 (6-8)	7 (7-8)	0,9*
Maternal Hastalık n (%)	Yok	180 (%71,1)	25 (%61)	0,2**
	Koryoamnionit	10 (%4)	5 (%12,2)	
	Preklampsi	43 (%17)	7 (%17,1)	
	Diğer	20 (%7,9)	4 (%9,8)	
EMR n (%)		48 (%19)	8 (%19,5)	0,9**
SGA n (%)		27 (%24,3)	7 (%29,2)	0,2**
Geç Kord Klempleme n (%)		86 (%34,4)	11 (%26,8)	0,6**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi ANS: Antenatal Kortikosteroid, EMR: Erken Membran Ruptürü, IQR: Çeyrekler arası aralık, SGA: Gestasyon Haftasına Göre Küçük				

Gestasyonel hafta açısından düşük ve yüksek doz kafein tedavisi başlanan gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Yüksek doz kafein başlanan bebeklerde gestasyonel hafta, düşük doz kafein başlanan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,02$). ANS uygulanması açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Düşük doz kafein başlanan grupta ANS uygulanmamış olma oranı (%53,8), yüksek doz kafein başlanan gruba (%31,7) göre daha yüksektir. ANS tam doz uygulanma oranı %43,9 ile yüksek doz kafein başlanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, 1. ve 5. Dakika APGAR skoru, SGA, geç kord klempleme uygulanması, maternal hastalık ve EMR açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Kafein tedavisi alan ve almayan hastaların beslenme özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Kafein alan ve almayan hastaların beslenme verilerinin karşılaştırılması

BESLENME VERİLERİ		Kafein alan (n=294)	Kafein almayan (n=69)	P
TPN başlanma günü (gün)	Median (IQR)	1 (1-2)	2 (1-2)	0,004*
TPN alma süresi (gün)	Median (IQR)	11 (7-20)	7 (6-10)	0,002*
Full enteral beslenmeye geçiş süresi (gün)	Median (IQR)	14 (10-22)	9 (7-14)	<0,001*
Taburculuk kilosu 10 persantilin altında olanlar n (%)		157 (%53,5)	10 (%14,3)	0,05**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi IQR: Çeyrekler arası aralık, TPN: Total Parenteral Nutrisyon				

TPN başlanma günü açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Kafein alan bebeklerin TPN başlangıç günü, almayan gruba göre belirgin olarak düşüktür (p=0,004). Kafein tedavisi alan bebeklerde TPN alma süresi ve full enteral beslenmeye geçiş süresi anlamlı olarak daha uzundur. Taburculuk kilosuna göre gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Kafein tedavisi alan bebeklerde taburculuk kilosuna göre persantillerine bakıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Kafein alan ve almayan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan genelleştirilmiş doğrusal modeller analizinde TPN başlanma günü, TPN alma süresi, full enteral beslenmeye geçiş günü ve taburculuk persantilleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Erken ve geç kafein tedavisi başlanan hastaların beslenme özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Erken ve geç kafein başlanan hastaların beslenme verilerinin karşılaştırılması

BESLENME VERİLERİ		Erken kafein (n=254)	Geç kafein (n=40)	P
TPN başlanma günü (gün)	Median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,2*
TPN alma süresi (gün)	Median (IQR)	11 (7-20)	10 (7-15)	0,5*
Full enteral beslenmeye geçiş süresi (gün)	Median (IQR)	15 (9-23)	14 (10-17)	0,3*
Taburculuk kilosu 10 persantilin altında olanlar n (%)		160 (%62,9)	5 (%12,5)	0,02**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi IQR: Çeyrekler arası aralık, TPN: Total Parenteral Nutrisyon				

Taburculuk kilosu persantillerine göre gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Erken dönemde kafein başlanan grupta taburculuk persantilleri belirgin olarak düşük saptanmıştır. TPN başlanma günü, TPN alma süresi, full enteral beslenmeye geçiş süresi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Erken ve geç dönemde kafein tedavisi başlanan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan genelleştirilmiş doğrusal modeller analizinde TPN başlanma günü, TPN alma süresi, full enteral beslenmeye geçiş günü ve taburculuk persantilleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların beslenme özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların beslenme verilerinin karşılaştırılması

BESLENME VERİLERİ		Düşük doz (n=253)	Yüksek doz (n=41)	P
TPN başlanma günü (gün)	Median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	<0,001*
TPN alma süresi (gün)	Median (IQR)	10 (6-19)	16 (9-28)	0,007*
Full enteral beslenmeye geçiş süresi (gün)	Median (IQR)	14 (9-20)	19 (14-27)	0,003*
Taburculuk kilosu 10 persantilin altında olanlar n (%)		148 (%58,5)	12 (%29,2)	0,3**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi IQR: Çeyrekler arası aralık, TPN: Total Parenteral Nutrisyon				

TPN başlanma günü açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Düşük doz kafein tedavisi alan bebeklerin TPN başlangıç günü yüksek doz tedavi alan hastalardan belirgin olarak yüksektir ($p<0,001$). TPN alma süresi ve full enteral beslenmeye geçiş süresi, yüksek doz kafein tedavisi alan hastalarda düşük doz tedavi alan hastalara göre belirgin fazla bulunmuştur. Taburculuk persantilleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 10: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların beslenme verilerinin genelleştirilmiş doğrusal modeller analizine göre karşılaştırılması

BESLENME VERİLERİ		Düşük doz (n=253)	Yüksek doz (n=41)	P*
TPN başlanma günü (gün)	Median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,09
TPN alma süresi (gün)	Median (IQR)	10 (6-19)	16 (9-28)	0,002
Full enteral beslenmeye geçiş süresi (gün)	Median (IQR)	14 (9-20)	19 (14-27)	0,03
*Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller Analizi IQR: Çeyrekler arası aralık, TPN: Total Parenteral Nutrisyon				

Düşük ve yüksek doz kafein alan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan genelleştirilmiş doğrusal modeller analizinde TPN alma süresi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. Yüksek doz kafein alan grupta TPN alma süresi düşük doz ile tedavi edilen gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,002$). Full enteral beslenmeye geçiş karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Yüksek doz kafein tedavisi alan grupta full enteral beslenmeye geçiş süresi ortalama değeri 19 gün; düşük doz kafein ile tedavi edilen grupta 14 gün saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). TPN başlanma günü karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Kafein tedavisi alan ve almayan hastaların solunum parametrelerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Kafein alan ve almayan hastaların solunum verilerinin karşılaştırılması

SOLUNUM VERİLERİ		Kafein alan (n=294)	Kafein almayan (n=69)	P
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	5 (1-27)	0 (0-2)	<0,001*
Noninvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	8 (1-21)	2 (0-5)	<0,001*
Oksijen alma süresi (gün)	Median (IQR)	3 (0-16)	1 (0-3)	0,009*
HFO ventilasyon ihtiyacı n (%)		69 (%23,5)	5 (%7,2)	0,003**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi HFO: Yüksek Frekanslı Ventilasyon, IQR: Çeyrekler arası aralık				

İnvaziv mekanik ventilasyon süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Kafein tedavisi alan bebeklerin invaziv mekanik ventilasyon süreleri, kafein tedavisi almayan hastalara göre belirgin olarak yüksektir ($p<0,001$). Noninvaziv mekanik ventilasyon süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Kafein tedavisi alan bebeklerin noninvaziv mekanik ventilasyon süreleri, kafein tedavisi almayan hastalara göre belirgin olarak yüksektir ($p<0,001$). Oksijen alma süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Kafein tedavisi alan bebeklerin oksijen alma süreleri, kafein tedavisi almayan hastalara göre belirgin olarak yüksektir. HFO ventilasyon ihtiyaçları bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Kafein tedavisi alan hastaların HFO ventilasyon ihtiyaç oranları (%23,5), kafein tedavisi almayan bebeklerinkinden (%7,2) belirgin olarak yüksektir ($p=0,003$).

Kafein tedavisi alan ve almayan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan genelleştirilmiş doğrusal modeller analizinde invaziv-noninvaziv mekanik ventilasyon süresi, oksijen alma süresi ve HFO ihtiyacı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Erken ve geç kafein tedavisi alan hastaların solunum parametrelerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Erken ve geç kafein alan hastaların solunum verilerinin karşılaştırılması

SOLUNUM VERİLERİ		Erken kafein (n=254)	Geç kafein (n=40)	P
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	6 (2-30)	1 (0-5)	<0,001*
Noninvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	8 (1-23)	8,5 (4,5-14)	0,6*
Oksijen alma süresi (gün)	Median (IQR)	3 (0-18)	6 (1-12)	0,3*
HFO ventilasyon ihtiyacı n (%)		66 (%26,1)	3 (%7,5)	0,01**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi HFO: Yüksek Frekanslı Ventilasyon, IQR: Çeyrekler arası aralık				

İnvaziv mekanik ventilasyon süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Erken dönemde kafein başlanan bebeklerin invaziv mekanik ventilasyon süreleri, geç zamanda kafein başlanan hastalara göre belirgin olarak yüksektir ($p<0,001$). HFO ventilasyon ihtiyaçları bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Erken kafein başlanan hastaların HFO ventilasyon ihtiyaç oranı (%26,1), geç kafein başlanan bebeklerinkinden (%7,5) belirgin olarak yüksektir ($p=0,01$). Noninvaziv mekanik ventilasyon süreleri ve oksijen alma süreleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Erken ve geç dönemde kafein tedavisi başlanan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan genelleştirilmiş doğrusal modeller analizinde invaziv-noninvaziv mekanik ventilasyon süresi, oksijen alma süresi ve HFO ihtiyacı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların solunum parametrelerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların solunum verilerinin karşılaştırılması

SOLUNUM VERİLERİ		Düşük doz (n= 253)	Yüksek doz (n=41)	P
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	5 (1-25)	5 (2-36)	0,3*
Noninvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	6 (1-19)	23 (14-30)	<0,001*
Oksijen alma süresi (gün)	Median (IQR)	2 (0-15)	9,5 (5,5-22)	<0,001*
HFO ventilasyon ihtiyacı n (%)		61 (%24,1)	8 (%20)	0,6**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi HFO: Yüksek Frekanslı Ventilasyon, IQR: Çeyrekler arası aralık				

Yüksek doz kafein başlanan hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon süresi ve oksijen alma süresi, düşük doz kafein ile tedavi edilen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İnvaziv mekanik ventilasyon süreleri ve HFO ventilasyon ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 14: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların solunum verilerinin genelleştirilmiş doğrusal modeller analizine göre karşılaştırılması

SOLUNUM VERİLERİ		Düşük doz (n= 253)	Yüksek doz (n=41)	P*
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	5 (1-25)	5 (2-36)	0,8
Noninvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	Median (IQR)	6 (1-19)	23 (14-30)	<0,001
Oksijen alma süresi (gün)	Median (IQR)	2 (0-15)	9,5 (5,5-22)	0,02
Yüksek frekanslı ventilasyon ihtiyacı n (%)		61 (%24,1)	8 (%20)	0,3
*Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller Analizi IQR: Çeyrekler arası aralık				

Düşük ve yüksek doz kafein tedavisi alan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan genelleştirilmiş doğrusal modeller analizinde yüksek doz kafein başlanan hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon süresi ve oksijen alma süresi, düşük doz kafein ile tedavi edilen gruba göre anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p=0,02$). İnvaziv mekanik ventilasyon süreleri ve HFO ventilasyon ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 14).

Kafein tedavisi alan ve almayan hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Kafein alan ve almayan hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmaları

MORBİDİTELER	Kafein alan (n=294)	Kafein almayan (n=69)	P
RDS n (%)	228 (%78,6)	26 (%37,7)	<0,001**
PDA n (%)	150 (%51)	6 (%8,7)	<0,001**
BPD Orta ve Ağır n (%)	66 (%22,4)	3 (%4,3)	<0,001**
Pulmoner Kanama n (%)	32 (%11)	2 (%2,9)	0,04**
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	42 (%14,3)	1 (%1,4)	0,003**
VİP n (%)	40 (%13,7)	0 (%0)	0,001**
İVH Evre 2-3 n (%)	65 (%22,1)	0 (%0)	<0,001**
NEK Evre 2-3 n (%)	17 (%5,8)	3 (%4,3)	0,8**
Kültür pozitif sepsis n (%)	91 (%31)	9 (%13)	0,3**
ROP Evre 2 ve üstü n (%)	45 (%15,4)	0 (%0)	<0,001**
Yoğun bakım yatış süresi (gün) Median (IQR)	48,5 (21,5-79)	27,5 (20-34,5)	<0,001*
Mortalite n (%)	96 (%32,8)	8 (%11,6)	<0,001**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi BPD: Bronkopulmoner Displazi, IQR: Çeyrekler arası aralık, İVH: İntraventriküler Hemoraji, NEK: Nekrotizan Enterokolit, PDA: Patent Duktus Arteriozus, RDS: Respiratuar Distress Sendrom, ROP: Prematüre Retinopatisi, VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni			

Kafein tedavisi alan ve almayan grup eşlik eden morbiditeler açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark görülmektedir. Kafein alan grupta RDS, PDA, BPD, pulmoner kanama, pulmoner hipertansiyon, VİP, İVH, ROP, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite oranı kafein almayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır.

Gruplar NEK ve sepsis açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 16: Kafein alan ve almayan hastaların eşlik eden morbiditelere göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmaları

MORBİDİTELER	Kafein alan (n=294)	Kafein almayan (n=69)	P*
RDS n (%)	228 (%78,6)	26 (%37,7)	0,05
PDA n (%)	150 (%51)	6 (%8,7)	0,003
BPD Orta ve Ağır n (%)	66 (%22,4)	3 (%4,3)	0,05
Pulmoner Kanama n (%)	32 (%11)	2 (%2,9)	0,8
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	42 (%14,3)	1 (%1,4)	0,3
*İkili Lojistik Regresyon Analizi BPD: Bronkopulmoner Displazi, PDA: Patent Duktus Arteriozus, RDS: Respiratuar Distress Sendrom			

Kafein alan ve almayan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan lojistik regresyon analizinde PDA ve BPD açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Kafein alan grupta BPD ve PDA sıklığı daha yüksek saptanmıştır. RDS, pulmoner kanama ve pulmoner hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 16)

Erken ve geç kafein tedavisi alan hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Erken ve geç kafein alan hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmaları

MORBİDİTELER	Erken kafein (n=254)	Geç kafein (n=40)	P
RDS n (%)	202 (%80,2)	26 (%68,4)	0,1**
PDA n, (%)	133 (%52,4)	17 (%42,5)	0,2**
BPD Orta ve Ağır n (%)	62 (%24,4)	4 (%10)	0,04**
Pulmoner Kanama n (%)	30 (%11,9)	2 (%5)	0,3**
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	40 (%15,8)	2 (%5)	0,07**

VİP n (%)	37 (%14,7)	3 (%7,5)	0,2**
İVH Evre 2-3 n (%)	60 (%23,6)	5 (%12,5)	0,1**
NEK Evre 2-3 n (%)	16 (%6,3)	1 (%2,5)	0,5**
Kültür pozitif sepsis n (%)	83 (%32,6)	8 (%20)	1,0**
ROP Evre 2 ve üstü n (%)	43 (%16,9)	2 (%5)	0,05**
Yoğun bakım yatış süresi (gün) Median (IQR)	50 (13-81)	42,5 (29-60,5)	0,5*
Mortalite n (%)	95 (%37,5)	1 (%2,5)	<0,001**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi BPD: Bronkopulmoner Displazi, IQR: Çeyrekler arası aralık, İVH: İntraventriküler Hemoraji, NEK: Nekrotizan Enterokolit, PDA: Patent Duktus Arteriozus, RDS: Respiratuar Distress Sendrom, ROP: Prematüre Retinopatisi, VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni			

Erken ve geç kafein tedavisi başlanan hastalar morbiditeler bakımından karşılaştırıldığında BPD ve mortalitede anlamlı fark bulunmuştur. Erken kafein alan grupta BPD oranı (%24,4), geç kafein alan gruba göre (%10) anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,04). RDS, PDA, pulmoner kanama, pulmoner hipertansiyon, VİP, İVH, NEK, sepsis, ROP, yoğun bakım yatış süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 18: Erken ve geç kafein alan hastaların eşlik eden morbiditelere göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmaları

MORBİDİTELER	Erken kafein (n=254)	Geç kafein (n=40)	P*
RDS n (%)	202 (%80,2)	26 (%68,4)	0,4
PDA n (%)	133 (%52,4)	17 (%42,5)	0,2
BPD Orta ve Ağır n (%)	62 (%24,4)	4 (%10)	0,1
Pulmoner Kanama n (%)	30 (%11,9)	2 (%5)	0,5
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	40 (%15,8)	2 (%5)	0,9
VİP n (%)	37 (%14,7)	3 (%7,5)	0,8
*İkili Lojistik Regresyon Analizi BPD: Bronkopulmoner Displazi, PDA: Patent Duktus Arteriozus, RDS: Respiratuar Distress Sendrom, VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni,			

Erken ve geç kafein tedavisi başlanan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak yapılan lojistik regresyon analizinde RDS, PDA, BPD, VİP, pulmoner kanama ve pulmoner hipertansiyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 18).

Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmaları

MORBİDİTELER	Düşük doz (n=253)	Yüksek doz (n=41)	P
RDS n (%)	196 (%78,4)	32 (%80)	0,8**
PDA n (%)	126 (%49,8)	24 (%58,5)	0,3**
BPD Orta ve Ağır n (%)	51 (%20,2)	15 (%36,6)	0,02**
Pulmoner Kanama n (%)	27 (%10,7)	5 (%12,5)	0,8**
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	35 (%13,8)	7 (%17,5)	0,5**
VİP n (%)	32 (%12,6)	8 (%20,5)	0,2**
İVH Evre 2-3 n (%)	59 (%23,3)	6 (%14,6)	0,2**
NEK Evre 2-3 n (%)	14 (%5,5)	3 (%7,3)	0,7**
Kültür pozitif sepsis n (%)	71 (%28)	20 (%49)	1,0**
ROP Evre 2 ve üstü n (%)	37 (%14,6)	8 (%19,5)	0,4**
Yoğun bakım yatış süresi (gün) Median (IQR)	43 (16-77)	72 (50-88)	<0,001*
Mortalite n (%)	89 (%35,2)	7 (%17,5)	0,03**
*Mann Whitney U Test, **Ki-kare Testi BPD: Bronkopulmoner Displazi, IQR: Çeyrekler arası aralık, İVH: İntraventriküler Hemoraji, NEK: Nekrotizan Enterokolit, PDA: Patent Duktus Arteriozus, RDS: Respiratuar Distress Sendrom, ROP: Prematüre Retinopatisi, VİP: Ventilatör ilişkili Pnömoni			

BPD açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmektedir. Yüksek doz kafein alan grupta BPD oranı (%36,6), düşük doz kafein alan gruba göre (%20,2) anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,02). Yoğun bakımda yatış süreleri karşılaştırıldığında yüksek doz kafein alan grupta düşük doz alan hastalara göre süre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p<0,001). Her iki grup arasında mortalite bakımından anlamlı

fark saptanmıştır. RDS, PDA, pulmoner kanama, pulmoner hipertansiyon, VİP, İVH, NEK, sepsis, ROP karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 20: Düşük ve yüksek doz kafein ile tedavi edilen hastaların eşlik eden morbiditelere göre lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmaları

MORBİDİTELER	Düşük doz (n=253)	Yüksek doz (n=41)	P*
RDS n (%)	196 (%78,4)	32 (%80)	0,5
PDA n (%)	126 (%49,8)	24 (%58,5)	0,6
BPD Orta ve Ağır n (%)	51 (%20,2)	15 (%36,6)	0,03
Pulmoner Kanama n (%)	27 (%10,7)	5 (%12,5)	0,8
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	35 (%13,8)	7 (%17,5)	0,9
VİP n (%)	32 (%12,6)	8 (%20,5)	0,3
*İkili Lojistik Regresyon Analizi BPD: Bronkopulmoner Displazi, PDA: Patent Duktus Arteriozus, RDS: Respiratuar Distress Sendrom, VİP: Ventilatör ilişkili Pnömoni			

Yüksek ve düşük doz kafein alan grup arasında gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı yok sayılarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. BPD yüksek doz kafein alan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,032). RDS, PDA, VİP, pulmoner kanama ve pulmoner hipertansiyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 20).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk defa yüksek doz kafein tedavisinin düşük doz kafein tedavisine kıyasla TPN alma süresini uzattığını ve tam enteral beslenmeye geçişte anlamlı bir gecikmeye sebep olduğunu tespit ettik. Kafein alan hasta grubunda almayan gruba göre TPN alma süresi ve tam enteral beslenmeye geçişte uzama olduğunu ve taburculuk persantilinin daha düşük olduğunu saptadık. Erken kafein alan hasta grubunda taburculuk persantilinin daha düşük olduğunu tespit ettik. Yüksek doz ve düşük doz kafein tedavisi arasında RDS, PDA, NEK, İVH, ROP, sepsis gibi morbiditeler açısından fark olmadığını tespit ettik. Erken ve geç kafeini karşılaştırdığımızda ise neonatal morbiditelerin görülme sıklığı açısından fark saptamadık.

Enteral beslenme, prematürelerin ilk mikrobiyolojik programlanmasına, mukozal büyüme faktörlerinin ve lokal hormonların salınımını artırarak gastrointestinal, immünolojik ve metabolik sistemin gelişmesine katkı sağlamaktadır (68). Dolayısıyla prematüre bebeklerde enteral beslenmenin mümkün oldukça devamlılığını sağlamak olgunlaşmamış gastrointestinal sistemin gelişmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca yeterli beslenme akciğer gelişimi ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynamaktadır (69). Tam enteral beslenmeye ulaşma zamanı bebeğin doğum ağırlığı, gestasyonel haftası, eşlik eden morbiditeler ve beslenme toleransına göre her preterm için farklılık gösterebilmektedir. Beslenme intoleransı, prematürelerde gastrointestinal sistemin immatüritesine bağlı sık görülen bir sorundur. Beslenme intoleransı; enteral beslenme hızının yavaşlamasına, TPN alma süresinin artmasına, yeterli büyümenin sağlanamamasına ve dolayısıyla hastane yatış süresinin uzamasına neden olabilmektedir (70). TPN alma süresinin uzaması ise metabolik dengeyi bozmakta ve enfeksiyon, kolestaz gibi komplikasyon riskini artırmaktadır (71). Yapılan deneysel çalışmalarda yetersiz beslenmenin hiperoksinin neden olduğu alveolar hasarı şiddetlendirdiği ve insanlarda akciğer amfizeminin gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (72). Buna istinaden yeterli enteral beslenmenin sağlanamayıp tam enteral beslenmeye geçişin uzamasını BPD insidansının artışıyla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (73–75). Lee ve arkadaşları ise TPN alma süresinin artması ve tam enteral beslenmeye geçişteki uzamanın postnatal büyüme geriliğini

arttırdığını belirtmişlerdir (76). Kafein ve beslenme intoleransı ilişkisi için yapılan çalışmalar incelendiğinde yakın zamanda <36 GH olan 284 prematürenin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada kafein dozları <5 mg/kg, 5-7 mg/kg ve 7-10 mg/kg olarak gruplandırılmış ve yüksek doz verilen grupta beslenme intoleransının daha fazla olduğu görülmüştür (77). Yang ve arkadaşları 13 YYBÜ üzerinde retrospektif çok merkezli kontrollü bir çalışma yürütmüştür. <34 GH doğan 566 prematürenin dahil edildiği çalışmada postnatal 24 saat içinde tüm preterm bebeklere intravenöz olarak 20 mg/kg kafein sitrat yüklemesi yapılmış ve idame dozu yüksek doz grubunda 10 mg / kg ve düşük doz grubunda 5 mg / kg olarak belirlenmiştir. Yüksek doz kafein alan prematürelere beslenme intoleransı insidansını, düşük doz grubundakinden anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (78). Mcpherson ve arkadaşlarının 74 prematüreyi dahil ederek yaptıkları pilot randomize kontrollü bir çalışmada ise yüksek doz kafein ile düşük doz kafein alan hastalar arasında TPN alma süresi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (79). Gounaris ve arkadaşları 2020 yılında kafeinin gastrik motilite üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla 22 prematüreyi dahil ederek randomize kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında kafeini 20 mg/kg yükleme sonrası 5 mg/kg idame doz olarak uygulamışlardır. Kafein uygulaması sırasında 4 yenidoğanda artmış gastrik rezidü, 1 yenidoğanda regürjitasyon ve 1 yenidoğanda abdominal distansiyon saptamışlardır. Kafein tedavisinin mide boşalma süresini istatistiksel anlamlı olarak uzattığını göstermişlerdir (80). Başka bir retrospektif çalışmada ise kafein alan yenidoğanların %10' unda beslenme intoleransı geliştiği görülmüştür (81). Bu çalışmada yüksek doz kafein alan hastalarda tam enteral beslenmeye geçiş süresi gecikmiş ve TPN alma süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda yine bu çalışmada yüksek doz kafein tedavisi alan hasta grubunda BPD insidansının arttığı görülmüştür. Yüksek doz alan grupta ciddi beslenme problemleri dikkat çekmektedir. Yeterli enteral beslenmenin sağlanması daha az metabolik komplikasyon, daha az tıbbi komplikasyon, ilerlemiş nöromotor gelişim ile ilişkilidir. Bu nedenle enteral beslenmenin zamanında ve uygun bir şekilde sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız yüksek doz kafeinin tam enteral beslenmeye geçişi geciktirdiğini gösteren ilk çalışmadır. Bu konu ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Mide içeriğinin özefagusu geçişi olarak tanımlanan gastroözefageal reflü prematürelerde sık görülmektedir. En önemli mekanizması, alt özofagus sfinkterinin geçici olarak gevşemesidir (82). Ayrıca prematürelerde mide boşalmasının daha yavaş olması ve özefagus motilitesinin olgunlaşmamış olması da reflüye sebep olmaktadır. Prematürelerde reflüye bağlı olarak sık kusma, aspirasyon pnömonisi, gelişme geriliği ve solunum semptomlarının alevlenmesi görülebilmektedir. Bu da mekanik ventilatör ihtiyacında artma, hastane yatış süresinde uzamaya sebep olabilmektedir. Welsh ve arkadaşları 2015 yılında prematüre ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada kafeinin yenidoğan ratlarda riyanodin reseptörlerini içeren bir mekanizma yoluyla alt özofagus sfinkter tonusunu azalttığını, mide ve barsak tonusunu azalttığını ve mide boşalma süresini geciktirdiğini göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada kafeinin kandaki düzeyini prematüre bebeklerde kullanılan terapötik kan seviyeleri ile benzer bulmuşlardır (83). Di Fiore ve arkadaşlarının reflünün kardiyorespiratuvar olaylar üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında ise kafein alan ve almayan grup arasında reflü olayları açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır (84). Bozzetti ve arkadaşları ise kafein tedavisinin prematürelerde tam enteral beslenmeye ulaşma süresini artırdığını bulmuşlardır (85). Benzer şekilde Huang ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada kafein kullanımının beslenme intoleransı için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (86). Bu çalışmada literatürle benzer şekilde kafein alan grupta beslenme süresinin uzadığı, TPN alma süresinin daha fazla olduğu ve tam enteral beslenmeye geçişin daha uzun olduğu görülmüştür. Ayrıca kafein alan hasta grubunda taburculuk persantili daha düşük saptanmıştır. Bunun sebebinin reflüye ve tam enteral beslenmedeki gecikmeye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Schmidt ve arkadaşlarının doğum ağırlığı 500 ila 1250 gram arasında değişen 2006 prematüreyi dahil ederek yaptıkları randomize plasebo kontrollü, çok merkezli kafein çalışmasında kafeinin BPD sıklığını azalttığını, mekanik ventilatörde kalma süresini kısalttığını göstermişlerdir (23). Yine aynı çalışmada kafein ile plasebo grubu arasında NEK ve İVH gelişim riski açısından fark saptanmamıştır. Liu ve arkadaşlarının kafein ile plaseboyu karşılaştırdıkları bir çalışmada BPD, NEK, ROP, sepsis, pnömoni sıklığı anlamlı farklılık göstermemiş fakat kafein uygulamasının prematüre apnesi insidansı ve mekanik ventilasyon süresini azalttığını saptamışlardır

(87). Kafein kullanımının mezenterik kan akışını azaltarak NEK gelişimine sebep olabileceği de bilinmektedir (6). Atık ve arkadaşları prematürelde kafeinin, yaşam şansını artırdığını, solunum desteği ihtiyacını azalttığını, serebral palsy ve bilişsel gecikme insidansını düşürdüğünü göstermişlerdir (88). 11 randomize kontrollü çalışmanın ele alındığı bir metanalizde 4375 ÇDDA prematüre bebek profilaktik kafein kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar profilaktik kafein kullanımının kontrol grubuna kıyasla daha düşük apne insidansı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve oksijen tedavi süresi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca profilaktik kafein kullanımında BPD, ROP ve PDA insidansının azaldığı gösterilmiştir (89). Bu çalışmada literatürde beklenenin aksine kafein alan grupta mekanik ventilatörde kalma süresi, RDS, BPD, İVH, ROP, PDA görülme sıklığında artış bulunmuştur. Lojistik regresyon analizinde doğum ağırlığı ve gestasyonel haftadan bağımsız olarak bakıldığında yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kafein alan grupta BPD sıklığının artmış olarak saptanması PDA' ya sekonder gelişme olarak da yorumlanabilir. PDA' nın soldan sağa şantı arttırarak pulmoner ödem ve kanamaya yol açtığı bilinmektedir. Bu da mekanik ventilasyon ve oksijen desteği ihtiyacının artmasına sebep olmaktadır. Artan mekanik ventilasyon ihtiyacı akciğerlerin mikrovasküler yapısında hasar ve disfonksiyona yol açarak alveol gelişimini engeller ve BPD' de görülen karakteristik bozulmuş alveolar yapının gelişmesine yol açar (90). Aynı zamanda kafein alan hasta grubunun enteral beslenmesinin gecikmesi de BPD' ye zemin hazırlamış olabilir (73,75). Ünitimizde TND' nin önerdiği şekilde <1250 gram doğan prematürelere hemen kafein tedavisi başlanmaktadır (40). Dolayısıyla daha yüksek doğum ağırlığı olan ve solunumu stabil olan hastalara kafein tedavisi uygulanmaması da sonucu etkilemiş olabilir. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle uygun randomizasyon sağlanamamıştır. Bu konu ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dobson ve arkadaşları doğum ağırlığı <1500 gram olan bebeklerde erken (postnatal ilk 3 gün) ve geç kafein (72 saat sonrası) tedavisinin neonatal sonuçlarını retrospektif olarak incelemiş ve erken kafein alan grupta BPD, PDA, ROP oranlarının anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (33). 32 GH altında doğan prematürelde yapılan prospektif bir kohort çalışması, kafeinin erken başlamasının (postnatal ilk 24 saat) IVH ile PDA insidansını azalttığını göstermiştir fakat BPD

insidansı ve şiddeti arasında fark saptamamıştır (91). Bir başka çalışmada ise erken ve geç kafein arasında BPD harici morbidite açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Beş retrospektif çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, erken kafein tedavisinin NEK prevalansını artırmadan BPD, IVH, ROP, PDA ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (92). Taha ve arkadaşları, doğum ağırlığı <1250 g olan bebeklerde erken (postnatal ilk 2 gün) ve geç (3–10 gün) kafein tedavisinin neonatal sonuçlarını retrospektif olarak incelemiş ve erken kafein grubunda BPD ve BPD ile ilişkili mortalite, şiddetli IVH ve PDA oranlarının anlamlı derecede azaldığını, fakat NEK insidansının anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (36). Özkan ve arkadaşlarının erken kafein ve NEK ilişkisini görmek için yakın zamanda yaptıkları prospektif bir çalışmada kafein tedavisine postnatal ilk 24 saatte başlamanın NEK açısından risk oluşturduğunu saptamışlardır (37). Bu çalışmada ise mortalite açısından karşılaştırıldığında literatürün aksine erken kafein grubunda mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farkın erken kafein tedavisi alan grubun doğum ağırlığı, doğum haftasının daha düşük olması ve buna sekonder morbiditelerin daha ağır seyretmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yine literatürden farklı olarak erken kafein tedavisinin NEK üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür. Erken ve geç kafein tedavisi arasında PDA, RDS, İVH, ROP, BPD bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Erken kafein tedavisinin ventilasyon ihtiyacı ve oksijen süresi ile ilişkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında prospektif bir kohort çalışmasında postnatal 24 saat içinde başlanan kafein tedavisinin invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (91). Bu çalışmada literatürden farklı olarak invaziv ventilasyon ve HFO ihtiyacının erken kafein tedavisi alan grupta daha yüksek olduğu tespit edilse de lojistik regresyon analizinde doğum ağırlığı ve gestasyonel haftadan bağımsız olarak bakıldığında her iki grup arasında invaziv/noninvaziv ventilasyon ihtiyacı ve oksijen süresi açısından farklılık tespit edilmemiştir.

Kafeinin yüksek ve düşük doz başlanması morbiditeye etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur ancak net fikir birliği sağlanamamıştır. Hoecker ve arkadaşlarının çalışmasında 25 mg/kg kafein sitrat yükleme dozu sonrasında prematürelde serebral ve mezenter arterlerdeki kan akış hızının %20 oranında azaldığı gösterilirken 10 mg/kg yükleme dozu sonrası ise serebral hemodinamde bir farklılık gözlenmemiştir (31). Bir retrospektif tek merkezli çalışmada, postnatal ilk 24

saat içinde uygulanan kafein sitratı, 20 mg / kg'lık bir yükleme dozu sonrası 10 mg/kg idame dozunun, 6 mg/kg idame dozuna kıyasla toplam mekanik ventilasyon süresi ve orta-şiddetli BPD insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirmişlerdir (93). 32 GH altında doğan 120 prematürenin alındığı başka bir çalışmada yüksek doz kafein tedavisi (40 mg / kg yükleme dozu ve 20 mg / kg idame dozu), düşük doz kafeine (yükleme dozu 20 mg / kg ve 10 mg / kg idame dozu) kıyasla ekstübasyon başarısızlığı, apne oranları ve görülen apne günlerinde belirgin bir azalma saptanmıştır (30). Bunların aksine başka bir klinik çalışma, 78 preterm bebekte apneyi tedavi etmek için iki farklı kafein dozunu karşılaştırmış ve gruplar arasında apne sıklığı veya toplam gün sayısı açısından anlamlı bir fark saptamamışlar; ayrıca benzer yan etki oranı bulmuşlardır. Çalışmaları sonucunda apneyi önlemek için yüksek doz kafein kullanımını desteklememişlerdir (94). Yang ve arkadaşları 10 mg/kg ve 5 mg/kg'lık 2 farklı kafein dozunu karşılaştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında İVH, NEK, ROP, pulmoner kanama açısından farklılık saptamamışlardır (78). Firman ve arkadaşları 2011 ve 2013 yılları arasında 28 gebelik haftasından önce doğan 218 prematüre bebeği değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada yüksek (80 mg/kg) ve düşük doz (20 mg/kg) kafein alan gruplar arasında BPD, İVH, NEK, ROP açısından farklılık saptamamışlardır (95). İki grup arasında BPD insidansında bir farklılık olmamasını yüksek doz grubunun daha düşük doğum ağırlığına sahip olması ve daha fazla solunum müdahalesi gerektirmesi ile ilişkilendirmişlerdir, bu da BPD için risk faktörleridir. Dolayısıyla, yüksek doz kafein sitratın potansiyel faydalarının, bu grubun daha küçük ve daha hasta olması nedeniyle maskelenmiş olabileceğini düşünmüşlerdir. Yapılan başka bir çalışmada müdahale grubuna yüksek dozda oral kafein sitrat rejimi (40 mg / kg / gün yükleme dozu ve 20 mg / kg / gün idame dozu) verilirken, kontrol grubundaki bebeklere daha düşük dozda oral kafein tedavisi başlanmış (yükleme dozu 20 mg / kg / gün ve idame dozu 10 mg / kg / gün) ve iki grup arasında apne sıklığı, İVH, BPD, ROP, NEK, mekanik ventilasyon süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (30). Salemi ve arkadaşlarının düşük ve yüksek doz kafeini karşılaştırdıkları retrospektif çalışmalarında yüksek doz alan grupta hastane yatış süresini istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlardır (96). Bu çalışmada literatüre benzer şekilde yüksek doz kafein alan grupta hastane yatış süresi istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu şekilde bu çalışmada da yüksek doz

ile düşük doz tedavi başlanan gruplar arasında NEK, İVH, PDA, pulmoner hipertansiyon, sepsis, RDS, VİP açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürden farklı olarak BPD insidansı yüksek doz alan grupta daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamız retrospektif olup yüksek doz kafeine geçilen hasta grubunu sıklıkla kliniği daha kötü, daha sık apne atakları geçiren prematüreler oluşturmaktadır. Dolayısıyla uygun randomizasyon sağlanamamış olabilir. Diğer taraftan yüksek doz kafein tedavisinin bebeklerde gastroözefageal reflüyü artırıp mikroaspirasyonlara sebep olarak akciğer dinamiğini kötüleştirip BPD' yi tetiklediği şeklinde de speküle edilebilir. Ayrıca yüksek doz kafein alan grubun tam enteral beslenmesindeki gecikme akciğer gelişimini ve işlevini etkileyerek BPD şiddetini artırmış olabilir. Düşük ve yüksek doz kafein tedavisinin ve reflünün BPD ile ilişkisini araştıran prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Yang ve arkadaşlarının 34 GH altında olan prematürelerde yüksek (20 mg/kg yükleme sonrası 10mg/kg idame) ve düşük doz (20 mg/kg yükleme sonrası 5 mg/kg idame) kafein tedavisi sonrası invaziv/noninvaziv ventilasyon ihtiyaçlarını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında yüksek doz grubunda noninvaziv ventilasyon süresi ve toplam oksijen ihtiyacı süresinin daha kısa olduğunu bulmuşlardır (78). 80 mg/kg kafein dozu ile 20 mg/kg'lık kafein dozunun karşılaştırıldığı retrospektif başka bir çalışmada ise hayatta kalma oranı, toplam invaziv-non invaziv mekanik ventilasyon süresi, eve oksijenle taburcu edilen bebeklerin yüzdesi gibi solunum sonuçları iki grup arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (95). Wan ve arkadaşları 30 GH altında doğan 111 prematüreyi kafein dozuna göre 20 mg/kg yükleme dozu sonrası idamesi 10 mg/kg yüksek doz ve 5 mg/kg düşük doz olacak şekilde rasgele atamıştır. 54 bebek yüksek doz, 57 bebek düşük doz kafein ile tedavi edilmiştir. Gruplar arasında ekstübasyon başarısızlığı, invaziv ventilasyon süresi, ekstübasyon öncesi ventilasyon süresi ve apne gün sayısı yüksek doz grubunda düşük doz grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca, gruplar arasında taşikardi, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon açısından fark saptamamışlardır. Yüksek bir idame dozu kafeinin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu dile getirmişlerdir (97). 13 randomize klinik çalışmanın incelendiği bir meta-analiz (n=1.515 hasta), yüksek kafein dozunun (günde 10-20 mg / kg) düşük dozlardan (günde 5-10 mg / kg) daha fazla etkili olduğunu ve yüksek dozların mekanik

ventilatörden ayrılma ile daha yakından ilişkili olduğunu ancak yüksek doz grubunda taşikardinin daha sık görüldüğünü bulmuştur (98). Bu çalışmada literatürden farklı olarak yüksek doz alan grupta noninvaziv ventilasyon ihtiyacı ve oksijen alma süresi daha uzun tespit edildi. Çalışmamızda yüksek doz kafeine geçilen hasta grubunu kliniğini daha anstabil, akciğer dinamiği daha kötü, daha fazla solunum müdahalesi gerektiren hastalar oluşturmaktadır. Yüksek doz tedavi alan grupta daha uzun süre TPN ihtiyacı olmuştur. İmmun sistem maturasyonu tamamlanmamış olan prematürelerde yapılan her girişim sepsis riskini artırmakta ve beraberinde genel durumunda kötüleşme, solunum problemlerinde artma ve mekanik ventilatör süresinde uzamaya sebep olabilmektedir.

Çalışmalar incelendiğinde yüksek doz ile düşük doz arasında antenatal steroid kullanımı, koryoamniyonit, doğum şekli veya 1. ve 5. dakika Apgar skorları gibi perinatal faktörlerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (93). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek doz grubunda erkek cinsiyet oranı %58,5, düşük doz grubunda %58,4 ile benzer oranlarda bulunmuştur. her iki grup için doğum ağırlığı, doğum şekli, maternal hastalık açısından farklılık saptanmamıştır (78). Firman ve arkadaşlarının aşırı preterm bebeklerde yüksek doz ile standart yükleme dozunu karşılaştırdıkları retrospektif çalışmalarında yüksek doz grubunda ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftasını daha düşük bulmuşlardır. Diğer maternal ve perinatal faktörleri iki grup arasında benzer saptamışlardır (95). Bu çalışmada da demografik verilerin literatürle uyumlu olduğu görüldü. Yüksek doz kafein başlanan grubun ortalama doğum haftası, düşük doza göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Erken ve geç kafein tedavisi için yapılan prospektif bir kohort çalışmasında demografik veriler incelendiğinde doğum ağırlığı, gestasyon haftası, APGAR skoru, doğum şekli, cinsiyet, maternal hastalık açısından farklılık saptanmamıştır (91). Bu çalışmada literatürden farklı olarak erken kafein alan grupta doğum ağırlığı, gestasyon haftası daha düşük bulunmuştur. Literatür incelendiğinde kafein ve plaseboyu karşılaştıran çalışmaların prospektif olması nedeniyle daha dengeli bir hasta dağılımının olduğu görülmüştür (23,99). Bu çalışmada kafein alan ve almayan hastalar demografik veriler ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kafein alan grupta doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada yüksek doz kafeinin TPN alma süresinde uzama ve tam enteral beslenmeye geçişte gecikmeye sebep olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz tedavide noninvaziv ventilasyon ihtiyacı ve oksijen alma süresinin arttığı, daha uzun hastane yatış süresi olduğu tespit edilmiştir. Yüksek doz kafein tedavisinin morbiditeler üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı ve BPD insidansında artışa sebep olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla yüksek doz kafeinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili çok daha fazla prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Kafein alan hasta grubunda almayan gruba göre TPN alma süresi ve tam enteral beslenmeye geçişte uzama olduğu ve taburculuk persantilinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Erken ve geç kafein tedavisi arasında morbidite ve mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Erken kafein alan hasta grubunda taburculuk persantilinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Prematüre apnesinin tedavisinde kullanılan kafeinin en etkin başlama zamanı ve uygulama dozunun belirlenip morbidite ve mortalite ile ilişkisini değerlendirebilmek için daha kapsamlı ve seçilmiş hasta gruplarına odaklanan prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Yapılan bu çalışmada bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk defa yüksek doz kafein tedavisinin, standart düşük doz kafein tedavisine kıyasla TPN alma süresinde uzama ve tam enteral beslenmeye geçişte belirgin gecikmeye sebep olduğu gösterilmiştir. Tam enteral beslenmenin gecikmesi yeterli büyümenin sağlanamamasına, TPN alma süresinin uzamasına ve buna sekonder metabolik dengenin bozulmasına, enfeksiyon riskinin artmasına, mekanik ventilatör ihtiyacının artmasına ve hastane yatış süresinin uzamasına sebep olmaktadır. Uygun enteral beslenme yeterli büyümeyle, TPN ilişkili daha az tıbbi komplikasyonla, daha az metabolik bozuklukla ve yeterli nöromotor gelişim ile ilişkilidir. Bu nedenle, enteral beslenmenin zamanında ve uygun bir şekilde başlatılması büyük önem taşımaktadır. Yüksek doz kafein ile tedavi edilen hasta grubunda noninvaziv ventilasyon ihtiyacı ve oksijen alma süresinin arttığı, hastane yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. İVH, ROP, RDS, NEK, PDA gibi morbiditeler açısından yüksek ve düşük doz kafein tedavisi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kafeinin en etkin başlama zamanı ve uygulama dozunun belirlenmesi ve bunun morbidite ve mortalite ile ilişkisini değerlendirebilmek için daha kapsamlı ve seçilmiş hasta gruplarına odaklanan prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 15 Kasım 2013;10(Suppl 1):S1.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, vd. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, vd. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 31 Ocak 2015;385(9966):430-40.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 05 Ocak 2008;371(9606):75-84.
5. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, vd. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. Mart 2014;121 Suppl 1:101-9.
6. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. Ocak 2016;137(1).
7. Robertson CMT, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going? *Pediatr Neurol*. Mart 2009;40(3):189-96.
8. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, vd. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 02 Mayıs 2001;285(17):2199-207.
9. Cardot V, Chardon K, Tourneux P, Micallef S, Stéphan E, Léké A, vd. Ventilatory response to a hyperoxic test is related to the frequency of short apneic episodes in late preterm neonates. *Pediatr Res*. Kasım 2007;62(5):591-6.
10. Darnall RA. The role of CO2 and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol*. 31 Ekim 2010;173(3):201-12.
11. Praud JP. Upper airway reflexes in response to gastric reflux. *Paediatr Respir Rev*. Aralık 2010;11(4):208-12.
12. Zaidi SIA, Jafri A, Martin RJ, Haxhiu MA. Adenosine A2A receptors are expressed by GABAergic neurons of medulla oblongata in developing rat. *Brain Res*. 03 Şubat 2006;1071(1):42-53.
13. Bloch-Salisbury E, Hall MH, Sharma P, Boyd T, Bednarek F, Paydarfar D. Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics*. Ekim 2010;126(4):e779-787.
14. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric*. İçinde: 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010. s. 367-493.
15. Pichler G, Urlesberger B, Müller W. Impact of bradycardia on cerebral oxygenation and cerebral blood volume during apnoea in preterm infants. *Physiol Meas*. Ağustos 2003;24(3):671-80.
16. Janvier A, Khairy M, Kokkoti A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol*. Aralık 2004;24(12):763-8.

17. Pillekamp F, Hermann C, Keller T, von Gontard A, Kribs A, Roth B. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - implications for neurodevelopment. *Neonatology*. 2007;91(3):155-61.
18. Pantalitschka T, Sievers J, Urschitz MS, Herberts T, Reher C, Poets CF. Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Temmuz 2009;94(4):F245-248.
19. Gaugler C, Marlier L, Messer J. [Sensory stimulations for the treatment of idiopathic apneas of prematurity]. *Arch Pediatr*. Mayıs 2007;14(5):485-9.
20. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. Haziran 2006;117(6):1979-87.
21. Aranda JV, Gorman W, Bergsteinsson H, Gunn T. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr*. Mart 1977;90(3):467-72.
22. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 08 Aralık 2010;(12):CD000140.
23. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, vd. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 18 Mayıs 2006;354(20):2112-21.
24. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatr Drugs*. 2001;3(1):61-79.
25. al-Alaiyan S, al-Rawithi S, Raines D, Yusuf A, Legayada E, Shoukri MM, vd. Caffeine metabolism in premature infants. *J Clin Pharmacol*. Haziran 2001;41(6):620-7.
26. Charles BG, Townsend SR, Steer PA, Flenady VJ, Gray PH, Shearman A. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. Aralık 2008;30(6):709-16.
27. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 08 Aralık 2010;(12):CD000139.
28. Soloveychik V, Bin-Nun A, Ionchev A, Sriram S, Meadow W. Acute hemodynamic effects of caffeine administration in premature infants. *J Perinatol*. Mart 2009;29(3):205-8.
29. Doyle LW, Ranganathan S, Cheong JLY. Neonatal Caffeine Treatment and Respiratory Function at 11 Years in Children under 1,251 g at Birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Kasım 2017;196(10):1318-24.
30. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. Temmuz 2015;174(7):949-56.
31. Hoecker C, Nelle M, Beedgen B, Rengelshausen J, Linderkamp O. Effects of a divided high loading dose of caffeine on circulatory variables in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Ocak 2006;91(1):F61-4.
32. Tracy MB, Klimek J, Hinder M, Ponnampalam G, Tracy SK. Does caffeine impair cerebral oxygenation and blood flow velocity in preterm infants? *Acta Paediatr*. Eylül 2010;99(9):1319-23.

33. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, vd. Trends in Caffeine Use and Association between Clinical Outcomes and Timing of Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr.* Mayıs 2014;164(5):992-998.e3.
34. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, vd. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.* Ocak 2015;169(1):33-8.
35. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol.* Şubat 2013;33(2):134-40.
36. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, vd. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Kasım 2014;27(16):1698-702.
37. Ozkan H, Cetinkaya M, Cakir SC, Saglam O, Koksall N. Effects of Different Onset Times of Early Caffeine Treatment on Mesenteric Tissue Oxygenation and Necrotizing Enterocolitis: A Prospective, Randomized Study. *Am J Perinatol.* Ocak 2023;40(1):28-34.
38. Darnall RA, Kattwinkel J, Nattie C, Robinson M. Margin of safety for discharge after apnea in preterm infants. *Pediatrics.* Kasım 1997;100(5):795-801.
39. Doyle J, Davidson D, Katz S, Varela M, Demeglio D, DeCristofaro J. Apnea of prematurity and caffeine pharmacokinetics: potential impact on hospital discharge. *J Perinatol.* Şubat 2016;36(2):141-4.
40. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatri Ars.* 25 Aralık 2018;53(Suppl 1):S138-50.
41. Goldsmith JP, Karotkin E. Assisted Ventilation of the Neonate. Elsevier Health Sciences; 2016. 658 s.
42. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle D. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 7th ed., 25th anniversary ed. New York: McGraw-Hill; 2013. 1113 s.
43. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant [Internet]. 9th ed. St. Louis, Mo.: Mosby/Elsevier; 2011 [a.yer 07 Haziran 2024]. 1 s. Erişim adresi: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20090393423>
44. Ozkan H, Erdeve O, Kanmaz Kutman HG. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu Ve Sürfaktan Tedavi Rehberi. *Turk Pediatri Ars.* 22 Şubat 2019;53(sup1):45-54.
45. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* Ocak 2014;133(1):156-63.
46. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation.* Mart 1971;43(3):323-32.
47. Rudolph AM. Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.

48. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. Nisan 2006;117(4):1113-21.
49. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol*. Haziran 2018;42(4):235-42.
50. Koksall N, Aygun C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi. *Türk Pediatri Ars*. 22 Şubat 2019;53(sup1):76-87.
51. Mitra S, Rønnestad A, Holmstrøm H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants--where do we stand? *Congenit Heart Dis*. 2013;8(6):500-12.
52. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. Şubat 2001;6(1):63-73.
53. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 20 Ocak 2011;364(3):255-64.
54. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, vd. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
55. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol*. Kasım 2007;27(11):661-71.
56. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatr Rev*. Ekim 2019;40(10):517-27.
57. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, vd. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. Ocak 1978;187(1):1-7.
58. Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol*. Mart 2004;31(1):157-67.
59. Koç E, Ovalı H, Baş A, Özdek Ş. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. 2021 [a.yer 13 Haziran 2024]; Erişim adresi: <https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/01e07455-c18b-436a-aa03-bab5ddd3b414/turkiye-premature-retinopatisi-rehberi-2021-guncellemesi>
60. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. Aralık 2018;102(12):1711-6.
61. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, vd. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. Ekim 2021;128(10):e51-68.
62. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. İçinde: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, vd., editörler. *Volpe's Neurology of the Newborn (Sixth Edition)* [İnternet]. Elsevier; 2018 [a.yer 24 Haziran 2024]. s. 637-698.e21. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323428767000247>

63. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*. Temmuz 2018;22(4):690-717.
64. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, vd. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr*. Mart 2016;17(3):260-9.
65. Çizmeci MN, Akın MA, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turk Arch Pediatr*. Eylül 2021;56(5):499-512.
66. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. Haziran 2001;163(7):1723-9.
67. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. Nisan 2018;196(2):129-38.
68. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*. 02 Şubat 2020;12(2):395.
69. Jobe AH. Let's feed the preterm lung. *J Pediatr (Rio J)*. Haziran 2006;82:165-6.
70. Viswanathan S, Jadcherla S. Feeding and Swallowing Difficulties in Neonates: Developmental Physiology and Pathophysiology. *Clin Perinatol*. Haziran 2020;47(2):223-41.
71. Lucchini R, Bizzarri B, Giampietro S, De Curtis M. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 01 Ekim 2011;24(sup1):72-4.
72. Mataloun MMGB, Leone CR, Mascaretti RS, Dohnikoff M, Rebello CM. Effect of postnatal malnutrition on hyperoxia-induced newborn lung development. *Braz J Med Biol Res*. Temmuz 2009;42(7):606-13.
73. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*. 03 Şubat 2011;11(1):7.
74. Nobile S, Noviello C, Cobellis G, Carnielli VP. Are Infants with Bronchopulmonary Dysplasia Prone to Gastroesophageal Reflux? A Prospective Observational Study with Esophageal pH-Impedance Monitoring. *J Pediatr*. Ağustos 2015;167(2):279-285.e1.
75. Ding L, Wang H, Geng H, Cui N, Huang F, Zhu X, vd. Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Using Postnatal Risk Factors. *Front Pediatr [Internet]*. 26 Haziran 2020 [a.yer 14 Eylül 2024];8. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2020.00349/full>
76. Lee SM, Kim N, Namgung R, Park M, Park K, Jeon J. Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. *Sci Rep*. 27 Şubat 2018;8:3729.
77. Hussain I, Kumar M, Ali A, Naz F, Khan WA, Salat MS, vd. Dose–Response Study of Caffeine on Postnatal Weight Gain in Premature Neonates—A Retrospective Cohort Study. *Dose Response*. 13 Nisan 2024;22(2):15593258241247185.

78. Yang Yang. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因对辅助通气早产儿的疗效评估：一项初步多中心研究. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 15 Mart 2022;24(3):240-8.
79. McPherson C, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TE. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatric research*. Ağustos 2015;78(2):198.
80. Gounaris AK, Grivea IN, Baltogianni M, Gounari E, Antonogeorgos G, Kokori F, vd. Caffeine and Gastric Emptying Time in Very Preterm Neonates. *Journal of Clinical Medicine*. Haziran 2020;9(6):1676.
81. Xu JL, Wang RQ, Chen DM. [Comparison of caffeine citrate and aminophylline for treating primary apnea in premature infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 01 Kasım 2014;16(11):1129-32.
82. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, vd. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut*. Ekim 2002;51(4):475-9.
83. Welsh C, Pan J, Belik J. Caffeine impairs gastrointestinal function in newborn rats. *Pediatr Res*. Temmuz 2015;78(1):24-8.
84. Di Fiore J, Arko M, Herynk B, Martin R, Hibbs AM. Characterization of Cardiorespiratory Events following Gastroesophageal Reflux (GER) in Preterm Infants. *J Perinatol*. Ekim 2010;30(10):683-7.
85. Bozzetti V, Paterlini G, DeLorenzo P, Meroni V, Gazzolo D, Van Bel F, vd. Feeding tolerance of preterm infants appropriate for gestational age (AGA) as compared to those small for gestational age (SGA). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 01 Kasım 2013;26(16):1610-5.
86. Huang X, Chen Q, Peng W. [Clinical characteristics and risk factors for feeding intolerance in preterm infants]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 01 Temmuz 2018;43(7):797-804.
87. Liu S, Zhang X, Liu Y, Yuan X, Yang L, Zhang R, vd. Early application of caffeine improves white matter development in very preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol*. Ekim 2020;281:103495.
88. Atik A, Harding R, De Matteo R, Kondos-Devic D, Cheong J, Doyle LW, vd. Caffeine for apnea of prematurity: Effects on the developing brain. *Neurotoxicology*. Ocak 2017;58:94-102.
89. Miao Y, Liu W, Zhao S, Li Y, Jiang H, Wang A, vd. Effect of prophylactic caffeine in the treatment of apnea in very low birth weight infants: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Aralık 2023;36(1):2214659.
90. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, vd. Growth of Pulmonary Microvasculature in Ventilated Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Ocak 2006;173(2):204-11.
91. Borszewska-Kornacka MK, Hożejowski R, Rutkowska M, Lauterbach R. Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: Results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 20 Aralık 2017;12(12):e0189152.

92. Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* Aralık 2015;30(12):1828-35.
93. Lamba V, Winners O, Fort P. Early High-Dose Caffeine Improves Respiratory Outcomes in Preterm Infants. *Children (Basel).* 13 Haziran 2021;8(6):501.
94. Mohd Kori AM, Van Rostenberghe H, Ibrahim NR, Yaacob NM, Nasir A. A Randomized Controlled Trial Comparing Two Doses of Caffeine for Apnoea in Prematurity. *Int J Environ Res Public Health.* 23 Nisan 2021;18(9):4509.
95. Firman B, Molnar A, Gray PH. Early high-dose caffeine citrate for extremely preterm infants: Neonatal and neurodevelopmental outcomes. *J Paediatr Child Health.* Aralık 2019;55(12):1451-7.
96. Salemi LA, Sahlstrom AL, Lim SY, Johnson PN, Dannaway D, Miller JL. Evaluation of the Use of Caffeine Citrate Maintenance Doses >5 mg/kg/day in Preterm Neonates for Apnea of Prematurity. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(6):608-14.
97. Wan L, Huang L, Chen P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* Ekim 2020;55(10):2635-40.
98. Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and Safety of Different Maintenance Doses of Caffeine Citrate for Treatment of Apnea in Premature Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 24 Aralık 2018;2018:9061234.
99. Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N. Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants. *Pediatrics & Neonatology.* 01 Ekim 2016;57(5):408-12.