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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ

İLERİ DERECEDE PRETERM YENİDOĞANLARDA PRESEPSİNİN MORBİDİTEYİ ÖNGÖRME YETİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Müge ÜNLÜ

EDİRNE - 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'a ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Prof. Dr. Rıdvan DURAN, Prof. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Karal, Dr. Öğr. Üyesi Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ, Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN'e, çalışmama verdiği laboratuvar desteği için Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Dr. Öğr. Üyesi Canan ERYILDIZ'a, her zaman yanımda olan ve hiçbir zaman desteklerini benden eksik etmeyen canım aileme, yanımda olup bu zorlu süreci benimle paylaşan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

PRETERM YENİDOĞANLAR 3

PRETERM YENİDOĞANLARDA GELİŞEN MORBİDİTELER 7

PRETERM YENİDOĞANLARDA KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ 18

PRESEPSİN VE YENİDOĞAN DÖNEMİNDE KULLANIMI 20

GEREÇ VE YÖNTEMLER 22

BULGULAR 26

TARTIŞMA 38

SONUÇ 41

ÖZET 43

SUMMARY 45

KAYNAKLAR 47

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ADDA **:** Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı

AGA **:** Appropriate-For-Gestational Age (Gebelik haftasına göre uygun ölçülerde)

BPD **:** Bronkopulmoner Displazi

ÇDDA **:** Çok Düşük Doğum Ağırlıklı

CRP **:** C-reaktif Protein

DDA **:** Düşük Doğum Ağırlıklı

EMR **:** Erken Membran Rüptürü

İUBG **:** İntrauterin Büyüme Geriliği

İVF **:** İnvitro Fertilizasyon

İVK **:** İntraventriküler Kanama

LGA : Large- For- Gestational Age (Gebelik haftasına göre büyük)

MNS **:** Mutlak Nötrofil Sayısı

NEK **:** Nekrotizan Enterokolit

NSVY **:** Normal Spontan Vajinal Doğum

PDA **:** Patent Duktus Arteriozus

RDS **:** Respiratuvar Distres Sendromu

sCD14 **:** Çözülebilir CD14

SGA **:** Small-For-Gestational Age (Gebelik haftasına göre küçük)

SNAP-PE **:** Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension

YYBÜ **:** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

İleri derecede preterm yenidoğanlar (≤32 gebelik haftasında doğanlar) patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), erken ve geç sepsis gibi hayatı tehdit edici problemler ile karşı karşıya kalırlar. Bu morbiditelerin ve özellikle mortalitenin öngörülebilmesi için SNAP-PE (Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension) ve CRIB (Clinical Risk Index for Babies) skorları gibi çeşitli skorlama sistemleri riskin belirlenmesi, tedavi gereksinimlerinin daha erken saptanıp gerekli önlemlerin alınmasını sağlamak üzere kullanılmaktadır (1).

CD-14, lipopolisakkarit (LPS) ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) reseptör kompleksidir. Membrana bağlı CD14 (mCD14) ve çözülebilir CD14 (sCD14) olmak üzere 2 formu bulunur. Çözülebilir CD14'ün alt formuna presepsin denir. Presepsin endotoksin sinyal yolağı üzerinden toll-like reseptör-4'ü uyararak ve tirozin protein kinazları aktive ederek TNF-alfa, INF-beta, IL-1-beta, IL-8 ve IL-6 salınımına yol açar. sCD14 düzeyi septik şok ve sepsisli hastalarda; sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmış ve bu yükseklik hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur (2-4).

Presepsinin gerek erken gerekse de geç başlangıçlı neonatal sepsiste güvenilir bir biyobelirteç olduğu öne sürülmektedir. Term ve preterm yenidoğanlar ile yapılan çalışmalarda presepsinin özellikle geç sepsis tanısında belirleyici olduğu (5,6); düzeyinin ise gestasyonel veya postnatal yaştan etkilenmediği saptanmıştır (7). Daha sonra yapılan çalışmalarda presepsinin erken sepsiste aynı oranda etkin olduğu gösterilmiştir (8,9)

Çalışmamızda akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü olan erişkin hastalarda troponin düzeyleri ile birlikte anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenen presepsinin ileri

derecede preterm yenidoğanlarda sık görülen ve inflamatuar mediatörlerin de rol aldığı preterm morbiditelerini ve mortaliteyi öngörebilme yetisini belirlemeyi amaçladık (10).

Yetişkinlerde saptanan morbidite-presepsin ilişkileri ışığında pretermlere özgü morbiditeler ile presepsin ilişkisini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamız, yenidoğanlarda sepsis dışında presepsin ile yapılan ilk çalışma olması açısından özgün olacaktır.

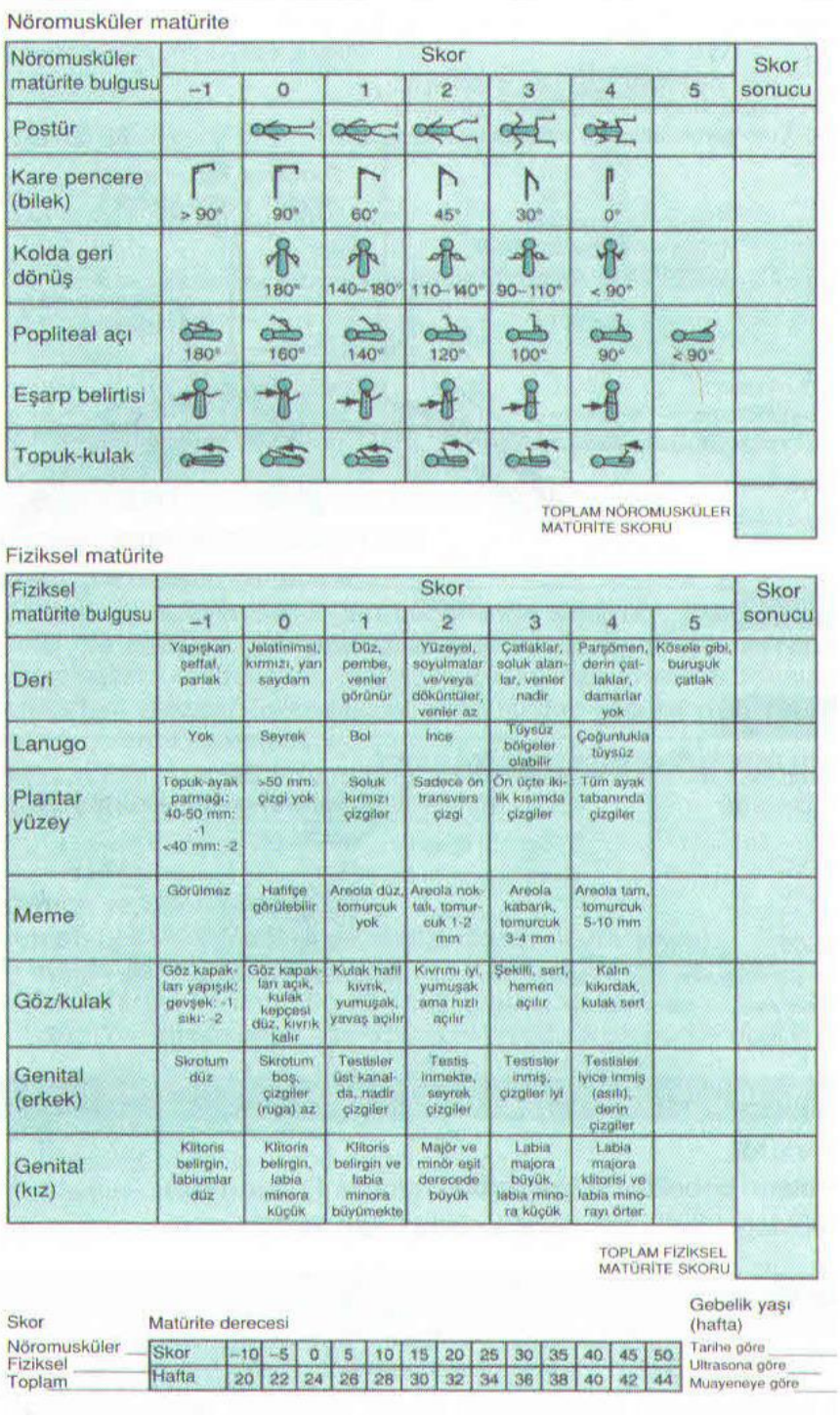
GENEL BİLGİLER

PRETERM YENİDOĞANLAR

Normal gestasyon süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır, 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelen bebeklere "term" ya da "miadında doğan" yenidoğan bebek denir. 42.gebelik haftasından sonra doğanlar ise postterm yenidoğan olarak kabul edilirler (11). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün tanımına göre son adet tarihinden itibaren 37.gebelik haftasından önce doğan tüm canlı doğumlara 'preterm doğum' adı verilmektedir (12).

Bu bebeklerin gebelik yaşlarının belirlenmesinde 11 fizik muayene ve 10 nörolojik muayene bulgusunu kapsayan Dubowitz skorlama sistemi kullanılmıştır (13). Ballard ve ark. (14) 1979 yılında bu sistemden daha az parametre içeren, uygulaması daha kısa süren; hem sağlıklı hem hasta yenidoğanlarda gebelik yaşını doğrulukla belirleyebilecek yeni bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Ancak bu skorlamanın da ileri derecede pretermlerde gebelik yaşını belirlemede yetersiz kalması nedeniyle bu skorlama sisteminin 1991 yılında yeniden düzenlenmesine gerek duyulmuştur. Yeni Ballard skorlaması olarak adlandırılan bu sistem günümüzde en yaygın kabul gören postnatal gebelik yaşı belirleme yöntemidir (Şekil 1) (15). Yeni Ballard skorlaması, özellikle küçük pretermlerin değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir. Bu skorlama ile 20-44 hafta arasındaki bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. 26 gebelik haftasında veya daha önce doğan bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftadan sonra doğanlara ise 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Altı fizik ve altınöromüsküler kriterden oluşur. Elde edilen skora göre o bebeğin gebelik haftası belirlenir. Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olmak açısından preterm doğan bebekler gestasyon

yaşlarına göre ileri derecede preterm (22 ile 32 hafta arası), orta derecede preterm (32 hafta + 1 gün ile 36 hafta + 7 gün arası), sınırda preterm (37 hafta + 1 gün ile 37 hafta + 7 gün arası) yenidoğan olarak adlandırılır (11). Son yıllarda yardımcı üreme teknikleri ile preterm ve çoğul gebelik oranları artmıştır.



Nöromusküler matürite

Nöromusküler matürite bulgusu	Skor −1	0	1	2	3	4	5	Skor sonucu
Postür								
Kare pencere (bilek)	> 90°	90°	60°	45°	30°	0°		
Kolda geri dönüş		180°	140–180°	110–140°	90–110°	< 90°		
Popliteal açı	180°	160°	140°	120°	100°	90°	< 90°	
Eşarp belirtisi								
Topuk-kulak								
							TOPLAM NÖROMUSKÜLER MATÜRİTE SKORU	

Fiziksel matürite

Fiziksel matürite bulgusu	Skor −1	0	1	2	3	4	5	Skor sonucu
Deri	Yapışkan şeffaf, parlak	Jelatinimsi, kırmızı, yan saydam	Düz, pembe, venler görünür	Yüzeyel, soyulmalar ve/veya döküntüler, venler az	Çatlaklar, soluk alanlar, venler nadir	Parşömen, derin çatlaklar, damarlar yok	Kösele gibi, buruşuk çatlak	
Lanugo	Yok	Seyrek	Bol	İnce	Tüysüz bölgeler olabilir	Çoğunlukla tüysüz		
Plantar yüzey	Topuk-ayak parmağı: 40-50 mm: -1 <40 mm: -2	>50 mm: çizgi yok	Soluk kırmızı çizgiler	Sadece ön transvers çizgi	Ön üçte iki-lik kısımda çizgiler	Tüm ayak tabanında çizgiler		
Meme	Görülmez	Hafifçe görülebilir	Areola düz, tomurcuk yok	Areola nok-talı, tomur-cuk 1-2 mm	Areola kabarık, tomurcuk 3-4 mm	Areola tam, tomurcuk 5-10 mm		
Göz/kulak	Göz kapak-ları yapışık: gevşek: -1 sıkı: -2	Göz kapak-ları açık, kulak kepçesi düz, kıvrık kalır	Kulak hafif kıvrık, yumuşak, yavaş açılır	Kıvrımı iyi, yumuşak ama hızlı açılır	Şekilli, sert, hemen açılır	Kalın kıkırdak, kulak sert		
Genital (erkek)	Skrotum düz	Skrotum boş, çizgiler (ruga) az	Testisler üst kanal-da, nadir çizgiler	Testis inmekte, seyrek çizgiler	Testisler inmiş, çizgiler iyi	Testisler iyice inmiş (asılı), derin çizgiler		
Genital (kız)	Klitoris belirgin, labiumlar düz	Klitoris belirgin, labia minora küçük	Klitoris belirgin ve labia minora büyümekte	Majör ve minör eşit derecede büyük	Labia majora büyük, labia mino-ra küçük	Labia majora klitorisi ve labia mino-rayı örter		
							TOPLAM FİZİKSEL MATÜRİTE SKORU	

Skor
Nöromusküler ___
Fiziksel ___
Toplam ___

Matürite derecesi

Skor	−10	−5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Hafta	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

Gebelik yaşı (hafta)
Tarihe göre ___
Ultrasona göre ___
Muayeneye göre

Şekil 1. Yeni Ballard skorlama sistemi (15)

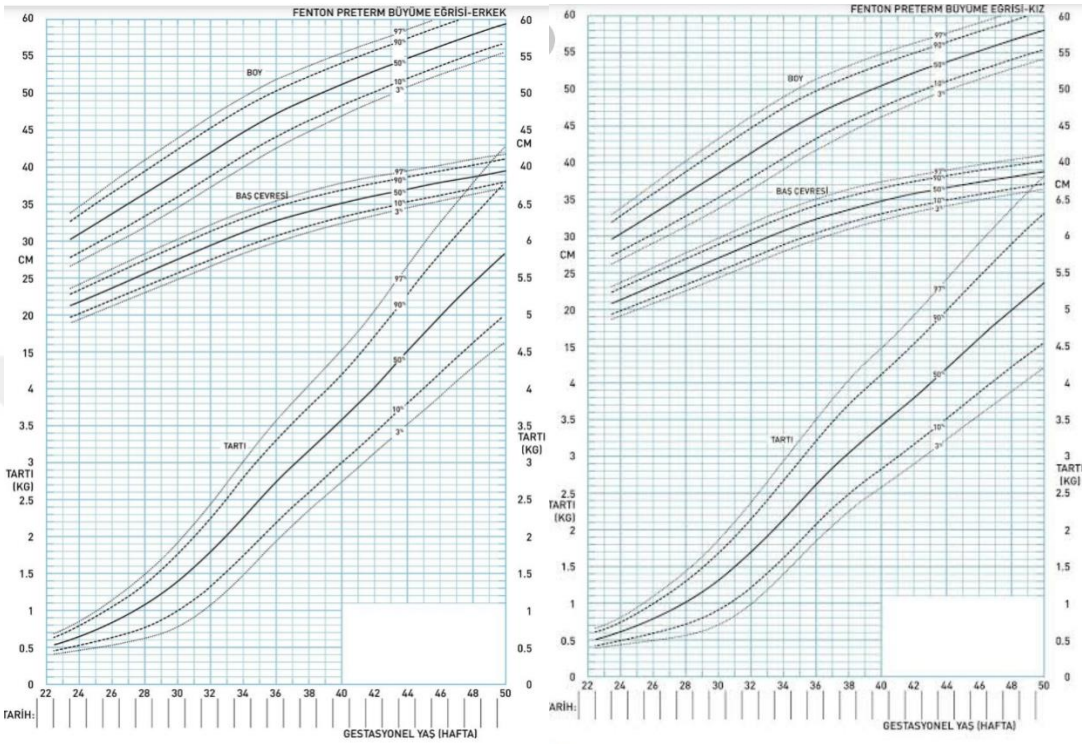
Tüm dünyada preterm doğum oranı % 9,6 olarak bildirilmektedir. Preterm doğumlar, neonatal ölüm, morbidite ve uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir etkendir. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin % 38'i yenidoğan dönemindedir ve preterm doğum % 28'lik bir oranla en önemli yenidoğan ölüm nedenidir. Preterm doğum ile ilişkili morbidite çoğu zaman yaşamın sonraki evrelerine uzanarak önemli fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçlar doğurur (16). Gelişmiş ülkelerde preterm doğumların nedeni % 40-45 oranında preterm eylem, % 25-40 oranında erken membran rüptürü (EMR) ve % 30-35 oranında ise tıbbi gerekliliktir. Tıbbi gereklilikleri sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliği oluşturur. Preterm doğumun saptanabilen nedenleri Tablo 1'de görülmektedir (16).

Tablo 1. Preterm doğumun saptanabilen nedenleri (16)

Fetal	Fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis fetalis, değişik nedenlerle hidrops fetalis
Plasental	Plasenta previa, ablasyo plasenta
Uterus ile ilgili	Uterus anomalileri, servikal yetmezlik
Anneyle ilgili	Preeklampsi, kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı), enfeksiyon (*L. monositogenez, B grubu streptokoklar*, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <17, >35 olması
Diğer	Erken membran rüptürü, polihidroamniyos, ilaç etkisi, düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi

Preterm veya term yenidoğanlar, doğum ağırlıklarının gestasyonel yaşlarına uygun bulunduğu persantillere göre bir tanımlama yapıldığında 3 gruba ayrılırlar; gebelik haftasına göre küçük yenidoğan (small for gestational age: SGA): < 10. persantil, gebelik haftasına göre uygun büyüyen yenidoğan (appropriate for gestational age: AGA): 10-90. persantil ve gebelik haftasına göre büyük yenidoğan (large for gestational age: LGA): > 90. persantil. SGA tanımı için büyüme eğrilerinde 10. persantilin kullanımını öneren ilk yayınlar Lubchenco ve ark. (17) tarafından 1967 yılında, Usher ve ark. (18) tarafından 1969 yılında yapılmış olup; intrauterin büyüme ve gelişmenin bireysel farklılıklar gösterdiği ve gestasyon yaşına uygun

seyretmediğinde fetal ölüme dahi neden olabileceği gösterilmiştir. Günümüzde 2003 yılında oluşturulmuş ve 2013 yılında güncellenmiş olan gestasyon haftasına göre düzenlenmiş, kız ve erkek için ayrı ayrı hazırlanmış Fenton büyüme eğrileri kullanılmaktadır (Şekil 2) (19).



-A- -B-

Şekil 2. Fenton büyüme eğrileri: A (erkek), B (kız) (19)

Simetrik SGA olan yenidoğanlarda hem baş hem de vücut gelişiminde gerileme mevcuttur. Simetrik SGA gebeliğin erken dönemlerinde, genellikle kromozomal anomaliler veya konjenital enfeksiyonlar gibi, intrinsik faktörler nedeniyle başlar (20). Ponderal indeks (Pİ), vücut ağırlığı (gram) ve boy (santimetre) kullanılarak; ((vücut ağırlığı/boyun küpü)x100) şeklinde (gr/cm³) hesaplanır (21). Normal intrauterin büyüme sırasında Pİ 30-37. gebelik haftaları boyunca giderek artar ve sonraki haftalarda sabit kalır. Pİ' nin 10. persantil altında olması fetal malnütrisyonu, 3. persantilin altında olması ise ciddi kaybı gösterir (22). Asimetrik SGA'da ise vücut ağırlığında azalma olmasına rağmen boy ve baş çevresi nispeten korunmuştur. Büyümedeki bu anormallik tipik olarak ikinci trimesterin geç dönemleri veya üçüncü trimesterde görülmekte olup, yalnızca beyin gelişimine izin verip, glikojen ve yağ depolanmasını kısıtlayan ve fetusa besin öğelerinin geçişinde azalmaya neden olan durumlarda olur (20).

PRETERM YENİDOĞANLARDA GELİŞEN MORBİDİTELER

Preterm bebeğin sorunları bebeğin immatürasyonu oranında sık görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri; hipoglisemi, hipotermi, respiratuvar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler hemoraji (İVH), bronkopulmoner displazi (BPD), preterm retinopatisi (ROP), preterm anemisi, preterm apnesi ve sepsistir (16).

Hipotermi

Preterm yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term yenidoğanlara göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların ise % 5-10' unda hipotermi saptanmaktadır (23). Bu nedenle vücut ısılarını korumak için pretermlerin çoğu zaman küvözde bakılmaları gerekir (16).

Hipoglisemi

Yenidoğanlarda başta glikojen depolarının yetersizliği, enteral beslenme sorunları, hastalıkları ve glukoz metabolizmasındaki yetersizlikler özellikle yaşamın ilk iki haftasında hipoglisemiye neden olur. Hipoglisemi tanımı farklı çalışmalarda, yaşamın ilk 3 gününde kan glikoz değerinin preterm yenidoğanlarda 20 mg/dl' nin, term yenidoğanlarda ise 30 mg/dl' nin altında olması, tüm yaş grupları içerisinde 40 mg/dl altında olması şeklinde belirtilmiştir (24,25). Yaşamın 72 saatinden sonra tüm yenidoğan bebeklerde kan şekerinin 70 mg/dl değerinin üzerinde tutulması gereklidir (26). "American Academy of Pediatrics" (AAP, Amerikan Pediatri Akademisi) 2011 yılında doğum sonrası yenidoğanların glukoz düzeylerinin izlenmesi ile ilgili bir protokol yayınlamıştır (27).

Respiratuvar Distres Sendromu

Pretermlerde akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğine bağlı görülen, doğumdan 4-6 saat sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Ayırıcı tanısında yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir. RDS sıklığı tüm yenidoğanlarda % 2-3 iken, doğum ağırlığı < 2500 g olanlarda % 20 olarak bildirilmektedir (16). Preterm doğum en önemli risk faktörüdür. Erkek cinsiyet,

sezaryen ile doğum, asfiksi, annede diyabet, ailesel yatkınlık RDS riskini artıran diğer nedenlerdir. RDS' de akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının temelinde surfaktan eksikliği yatmaktadır. Bunun nedeni azalmış üretim veya salınımdır (16). Klinik belirtiler doğumdan sonra ilk 4-6 saat içinde ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren taşipne, inlemeli solunum, interkostal ve sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, oksijen verilmediğinde siyanozun gelişmesi olarak sıralanabilir. Giderek siyanoz derinleşir, dispne artar; bunu hipotansiyon, düzensiz solunum ve apne izler. RDS postnatal 3. günde zirve yapar daha sonra iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinin başladığı spontan diürezin başlaması, oksijenizasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2-7. günler arasında görülür; genellikle hava kaçağı ve İVK ile ilişkilidir. Tanı klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi ile konur. Grafide tipik olarak ince granüler görünüm ve hava bronkogramları vardır. Daha ağır olgularda yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir. Gebelik yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebeler (erken doğum tehdidi, kanama, EMR) steroid tedavisi almalıdır. Deksametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riski daha düşük olan betametazonun 24 saat arayla 12 mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir. Doğum sonrası RDS tedavisi sürfaktan verilmesini ve bebeğin durumuna ve gereksinimine göre dikkatle uygulanacak yardımlı solunumu da içeren bir genel destek tedavisidir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intraventriküler-periventriküler kanama erken komplikasyonları oluştururken; BPD, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral felç geç komplikasyonlar arasında sayılabilir (28).

Patent Duktus Arteriozus

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda en sık karşılaşılan kardiyovasküler sorundur. Erken doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastaların duktal medial kas dokusunun az olması, oksijen duyarlılığının yetersizliği, endojen prostoglandin E2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla oluşu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (13). Pretermlerde ise PDA etiyolojisinde hipoksi ve immatüritenin birlikte etkinliği ön planda rol oynar. Preterm yenidoğanda PDA görülme sıklığı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Pretermlerde hemodinamik olarak anlamlı PDA, doğum ağırlığı 1000 g' dan az olanlarda % 42, 1000-1500 g arası olanlarda % 21 ve 1500-1750 g arasında olanlarda % 7 oranında görülür. PDA, ÇDDA pretermlerde önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (29,30).

Duktus arteriozus < 28 hafta prematürelerin %10–15'inde 1-3 gün içinde, %30'unda ise 7. günde kapanır. 2015'de yayınlanmış bir çalışmada, ABD'de 2003-2009 yılları arasında doğan 182 bin <32 hafta prematüre bebek incelenmiş; PDA sıklığı < 28 haftalık bebeklerde %27, 29-32 haftalıklarda %11 olarak bulunmuştur. 2003'de PDA tanısı alan <32 hafta prematürelerin oranı %14 iken, 2009'da bu oran %21'e yükselmiştir (31).

PDA için bilinen en önemli iki risk faktörü erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Perinatal asfiksi ve yüksek rakımda doğma da PDA ile ilişkilendirilmiştir. Otuz haftadan küçük doğup, RDS nedeniyle tedavi alan bebeklerde yaşamın 4. gününde PDA sıklığı %65'dir.

Antenatal kortikosteroidlere maruz kalmamış ve/veya RDS nedeniyle surfaktan almış bebeklerde kendiliğinden kapanma daha azdır (32). Antenatal glukokortikoidlere maruz kalmamış prematüre bebekler PDA açısından riskli kabul edilirler.

Preterm yenidoğanlarda PDA tanısı büyük oranda klinik bulgulara dayanır. Kesin tanı için Doppler ile birlikte ekokardiyografi gereklidir. Ekokardiyografik çalışma sırasında PDA'nın hemodinamik açıdan anlamlı olup olmadığını gösteren duyarlı ve özgül tek bir parametre yoktur. Bu nedenle birden çok parametre değerlendirilerek HAPDA olup olmadığına karar verilir. Ekokardiyografi ile DA direkt olarak görüntülenebildiğinden, duktal şantın büyüklüğünü ve bu durumun bebek için klinik önemini gösteren altın standarttır. Pulmoner arter, DA ve inen aortaya Doppler çalışması yapılır. Renkli doppler çalışmalarıyla şant hakkında daha ayrıntılı fikir sahibi olunabilir. Pulsed Doppler ile şanttaki akımın yönü ve hızına ek olarak duktusun her iki tarafındaki büyük damarlardaki diastolik akım paterni ve bu paterndeki farklılıklar da gösterilebilir. Sol kalpte yüklenme bulguları izlenebilir. (29)

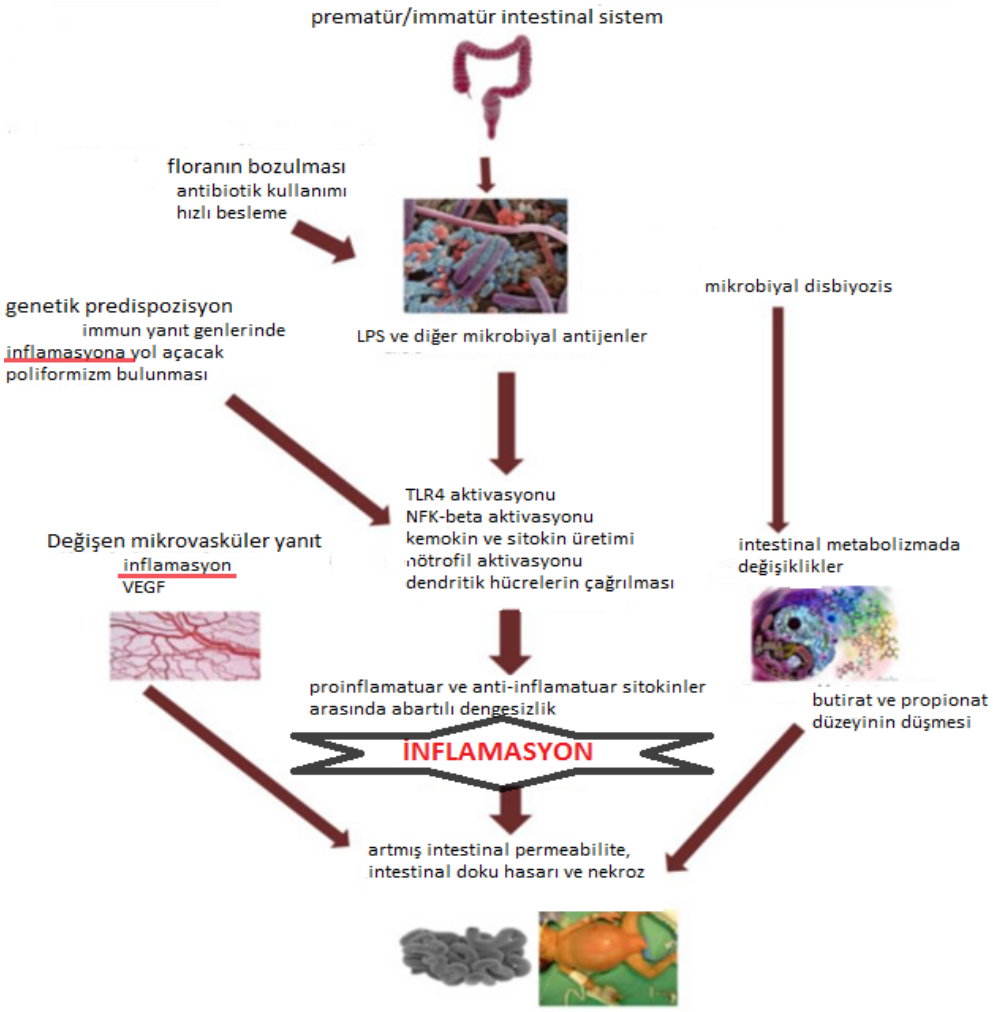
PDA varlığında ilk yapılması gereken sıvı kısıtlamasıdır. Kalp yetersizliğinin tedavisi ve diüretik tedavisi yapılabilir. Ancak diüretik olarak furosemid prostaglandin salınımını artırdığı için kullanılması önerilmemekte olup yerine hidroklorotiazid tercih edilmektedir (29).

Nekrotizan Enterokolit

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki pretermlerin morbidite ve ölümlerinin en önemli gastrointestinal nedeni NEK' dir. YYBÜ' lerine yatışların % 1-5' ini oluşturur. ÇDDA bebeklerin % 5-10' unda görülmektedir. Pretermlik en önemli risk faktörüdür. Gebelik yaşı azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (16). Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Gastrointestinal sistemin olgunlaşmamış olması NEK riskini artırdığı bilinen en önemli faktördür (16). Olgunlaşmama, gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin,

intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşu demektir (33). Bazı araştırmacılar, NEK' in patogenezinde enfeksiyöz ajanların merkezi bir rol üstlendiklerini ve NEK' in, normal veya hasar görmüş bağırsağı tutan bir enfeksiyöz hastalık olduğunu, çeşitli bakterilerin ve virüslerin bu hastalıkta öncelikli ajanlar olduğunu ileri sürmüşlerdir (16). NEK patogenezinden sorumlu başlıca mikroorganizmalar; *Escherichia coli (E. coli), Klebsiella pneumoniae (K. pneumonia), Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus (S. aureus),* koagülaz negatif stafilokoklar (KONS), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Clostridium perfringens, Enterobakter ve Pseudomonas aureginosa (P. aureginosa),* rotavirüs ve coronavirüs'tür. Anne sütüyle beslenme, düşük dozlarda başlama ve yavaş artırılmasının NEK gelişme sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (33).

Olgunlaşmamış gastrointestinal traktta genetik predispozan faktörlerin de etkili olduğu; kemokin ve sitokin üretimi sonucu başlayan inflamatuar sürece bağlı gelişen NEK etiyopatogenezi Şekil 3'de gösterilmiştir (34).



Şekil 3. NEK etiyopatogenezi (34)

Nekrotizan enterokolit genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Pretermlerde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gebelik yaşıyla ters orantılıdır. Klinik belirti ve bulguların sistemik ve intestinal olmak üzere iki ana başlık altında toplanması ve radyolojik bulguların bunlara eklenmesi ile tedavi planının yapılmasına olanak veren NEK evrelemesinden hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede faydalanılır (35). Klinik evreleme ilk defa Bell ve ark. (36) tarafından yapılmış daha sonra Walsh ve Kliegman (37) tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Nekrotizan enterokolit evrelemesi (37)

EVRE	Sistemik bulgular	İntestinal Bulgular	Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Belirgin residü, hafif distansiyon, bulantı, kusma, gaitada gizli kan	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Rektumdan açık kırmızı kanama	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (Kesin NEK)	Isı dengesizliği, apne, bradikardi, letarji, hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet veya sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün, Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat,200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar
Evre IIIB (İleri NEK/ perforasyon)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat-200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar Cerrahi tedavi

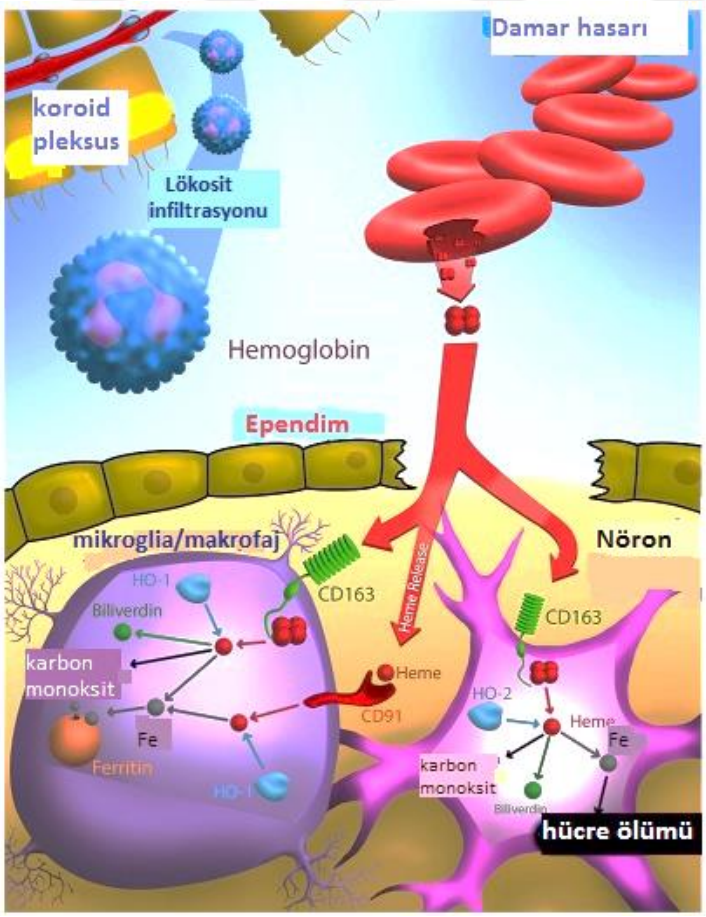
NEK: Nekrotizan Enterokolit **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon.

İntraventriküler Kanama

Germinal matriks damarlarının olgunlaşma eksikliği ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır. IVK' lı olguların %80'inde ependim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisinde

de kanama ortaya çıkmaktadır (38). Doğum ağırlığı 500-750 g arasında doğanlarda %60-70, 1000-1500 g arası preterm yenidoğanlarda %10-20 oranında görülür. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (38). İVK nadiren doğumda görülür. Olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3. gün arasında, %50'si ise ilk gün gerçekleşir (39). Hipoksi, solunum güçlüğü sendromu, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm değişikleri, konvülziyon, basıncı yüksek trakeal aspirasyon gibi durumlar germinal matriks damarlarının kanamasını kolaylaştırır.

IVK, ependimal hasara neden olur ve bu hemoglobinin BOS'tan beyin parankimine girmesini kolaylaştırabilir. Hemoglobin daha sonra, özellikle hemoglobin haptoglobine kompleksleştirildiğinde, CD163 reseptörü yoluyla mikroglia / makrofajlar içine alınabilir. Alternatif olarak, hemoglobinden salınan hem, CD91 reseptörü yoluyla mikroglial hücreler tarafından alınabilir. Mikroglia içerisinde hemoglobin / hem, hem oksijenaz-1 (HO-1) ile demir, karbon monoksit ve biliverdin'e indirgenir. HO-1 indüklenebilir ve intraventriküler kanamadan sonra belirgin şekilde reseptör sayısında artış olur. Mikroglia'da HO-1 tarafından üretilen demir, ferritin azaltılıp demir aracılı hasarı azaltır (Şekil 4) (40).



Şekil 4. İVK etiyopatogenezi (40)

Klinik tablo çok değişken olabilir. Ağır şekilde ani bozulma olur; derin koma, solunum düzensizlikleri, konvülziyonlar, hipotoni olabilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde düşme, fontanelde bombeleşme olur. Bradikardi, hipotansiyon ve ısı dengesizlikleri gelişebilir. İVK' sı olan preterm yenidoğanların % 25-50' sinde belirgin bir klinik bulgu olmayabilir. En değerli bulgu hematokrit düzeyinde düşmedir. Ultrasonografi en kolay tanı aracı olup, riskli bebeklerde 24. saatte yapılmalı ve yedinci günde mutlaka tekrar edilmelidir (38).

Prognoz kanamanın büyüklüğü ile ilişkilidir. İVK sonucunda posthemorajik ventriküler dilatasyon veya periventriküler hemorajik enfarkt, kistik veya difüz PVL, supratentorial gri cevher veya serebellumda hacim kaybı gelişmesi prognozu olumsuz etkiler. Hastada konvülziyonların olmasının da kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Ciddi İVK' da ölüm oranı %50'ye yakın olup, hidrosefali gelişimi %80'e varmaktadır (38). 1978 yılında Papile' nin bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptığı evreleme Tablo 3' te gösterilmiştir (39).

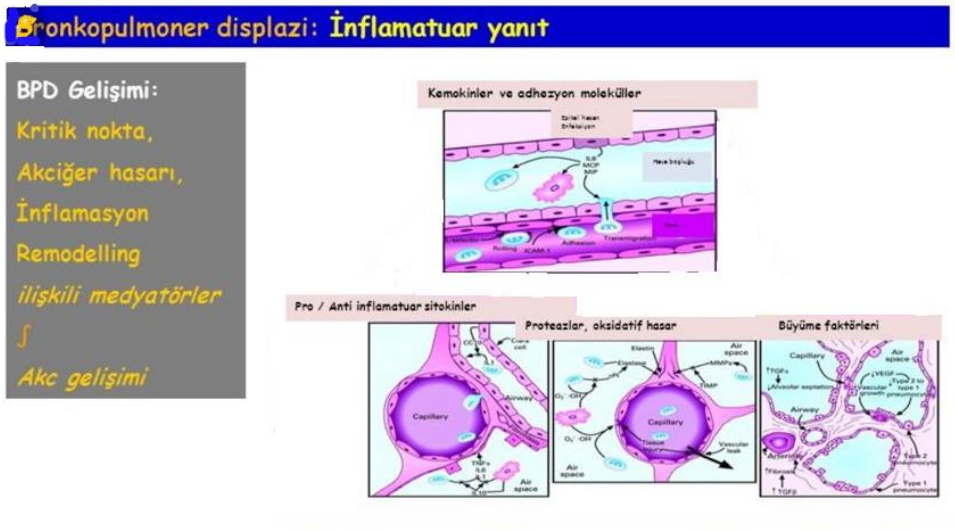
Tablo 3. Papile' in intraventriküler kanama evrelemesi (39)

Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	Kanamanın lateral ventrikülün %50'sinden azını doldurması
Evre 3	Kanamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre 4	İntraparenkimal kanama

Bronkopulmoner Displazi

Günümüzde pretermlerin kronik akciğer hastalığını tanımlarken BPD terimi kullanılmaktadır. Geleneksel olarak BPD, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. BPD sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA pretermlerde % 10, ADDA olanlarda % 40 olarak bildirilmiştir (41).

BPD'nin etiyopatogenezininde akciğer hasarı, inflamasyon ve remodelling kritik rol oynamaktadır (Şekil 5) (42).



Şekil 5. BPD etiyopatogenezi (42)

Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi "National Institute of Health" Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan ölçütlere dayanmaktadır (Tablo 4) (43).

Tablo 4. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (43)

Gebelik yaşı	**≤32 hafta**	**≥32 hafta**
Tanı zamanı: En az 28 gün %21'den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PBV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PBV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi**, NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure"**, PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi olgularının 2/3' ü doğum ağırlığı < 1000 g ve gebelik haftası < 28 hafta olan pretermlerdir (16). Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse

solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatör ilaçlar ve kortikosteroidler sayılabilir (41). Korunmada en önemli faktör pretermliğin ve RDS' nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve postnatal surfaktan kullanımı, daha iyi ventilasyon yöntemlerinin uygulanması ve daha iyi bakım ile ölüm ve BPD' nin şiddeti azalmıştır (43,44).

Preterm Retinopatisi

Düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde gelişmekte olan immatür retinal kan damarlarında, oksijen tedavisi nedeniyle oluşan körlükle sonuçlanabilen ciddi bir göz hastalığıdır. PR görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (45). Etiyolojisinde; retinal damarların gelişmemişliği, oksijen, ağır sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, tekrarlayan apne, İVK, BPD, PDA, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonlarının rolü vardır. Damarlanmanın henüz tamamlanmadığı preterm yenidoğanların retinasında, oksijen tedavisi verilmek zorunda kalanlarda vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklığa neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi olgunlaşma süreciyle artan ve oksijen toksisitesine karşı hücresel korunmayı sağlayan başlıca enzimdir. Pretermlerde bu enzimin eksikliği PR riskini artıran bir diğer faktördür. Vazokonstriksiyon devam ederse geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksiye yanıt olarak "vasküler endothelial büyüme faktörü" salgılanır ve damarlanma artar. Artan damarlanma ile vitreusa ulaşan yeni damarlar meydana gelir. Sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir (16).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2013 önerilerine göre (46) doğum ağırlığı ≤ 1500 gram ve/veya ≤ 30 hafta doğan bebekler ile gestasyon yaşı 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500 –2000 gram olup klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (44). Bununla birlikte Türkiye koşullarında ve ulusal çalışmaların ışığında gebelik haftası seçiminin ≤ 32 hafta doğan bebekler olarak yapılması uygun gözükmektedir (47). Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük olan bebeklerde postkonsepsiyonel 31. haftada, ≥ 27 haftada doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır (48).

Apne ve bradikardi: Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı < 100/dk) ve/veya hipoksemi (PaO_2 < 50mmHg veya SaO_2 < % 85) ile birlikte olan hava girişinin durması durumudur. Preterm yenidoğanlarda solunum merkezinin

baskılanmasına (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu gibi durumlara bağlı olarak) ya da ventilasyon bozukluğuna (solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, fetal dolaşımın devam etmesi) yol açan birçok durumlarda apne kolaylıkla görülebilir. Bunların dışında belirli bir nedene bağlı olmayan apne, pretermin idiyopatik apnesi olarak tanımlanır. Term yenidoğanlar hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Oysa küçük pretermlerde hipoksi apneye yol açabilir. Apne patogeneze göre santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç şekilde görülebilir. Obstrüktif apne pretermlerde ağız ve burun boşluğundaki salgılara, boyun pozisyonuna, gastroözofagial reflüye bağlı gelişebilir ve % 10-20 oranında görülür. Santral apne immatüriteye bağlı olarak solunum merkezinin yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. Genellikle ekspriyum sonunda görülür. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir. Preterm apnesi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Sorunsuz görünen bir pretermde ikinci haftadan sonra başlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı olabilir. Sık ve ağır bradikardinin eşlik ettiği apne serebral dolaşım bozukluğuna neden olabilir (16).

Preterm anemisi: Preterm anemisi genellikle gebelik yaşı < 32 hafta pretermlerde eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle 3-12. haftadaortaya çıkan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (16).

Yenidoğan sepsisi: Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur (49). Anne ve bebek izlemleri ve erken tedaviye bağlı olarak ölüm oranı, ülkeden ülkeye değişmektedir. Genelde % 5-10 olan ölüm oranı, erken başlangıçlı sepsiste bazı ülkelerde % 40’ a kadar çıkmaktadır.

Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkma zamanına göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı sepsis olarak ayrılır (Tablo 5) (50).

Tablo 5. Yenidoğan sepsisinin başlangıç zamanına göre sınıflaması (50)

	Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi	**Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi**	**Çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi**
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal; genellikle anne genital kanalından	Vertikal/ postnatal çevreden	çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli; Çoklu organ tutulumlu	Sinsi/akut, fokal enfeksiyon, menenjit	Sinsi seyirli
Ölüm	% 5-20	% 5	Düşük
Etkenler	GBS, E. Coli, Viridan streptokoklar,Enterokoklar Koagülaz negatif staf. Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Listeria monocytogenes Klebsiella	Koagülaz negatif Stafilokok,S. aureus, Candida,E. Coli, Enterokoklar, Klebsiella,Pseudomonas GBS,L. monocytogenes	Koagülaz negatif Stafilokok, S. aureus, Candida, E. Coli Klebsiella, Pseudomonas

"European Medicines Agency" (EMA) tarafından 2010 yılında klinik sepsis vakalarının objektif olarak tanımlanması için sepsis skorlaması önerildi ve yaygın olarak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılmaktadır (Şekil 6) (50).

Klinik Bulgular	
Vücut ısısı: >38,5°C veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	**Solunumsal:** Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar <1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	**Gastrointestinal:** Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi Sklerem	**Non-spesifik:** İrritabilite Letarji Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: <4000/ mm³ veya >20.000/mm³	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
Trombosit sayısı: <100.000/ mm³	
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L	
6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.	

Şekil 6. EMA sepsis skorlaması (50)

Şüpheli sepsis; bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesi, klinik sepsis; etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamaması, kanıtlanmış sepsis ise etkenin kültürle saptandığı sepsis olarak tanımlanır (50).

PRETERM YENİDOĞANLARDA KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ

Hastalık derecelendirilmesi ve risk belirlenmesi, tedavi gereksinimlerinin daha erken saptanıp gerekli önlemlerin alınmasını sağlamaktadır. Böylece morbidite ve mortalite oranları diğer hastalardan oldukça yüksek olan yoğun bakım hastalarının yaşam şansı arttırılabilmektedir. Hem hastaların hem de ünitelerin morbidite ve mortalite yönünden karşılaştırılmalarını kolaylaştırmak amacıyla skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler sayesinde yoğun bakım gerektiren hasta gruplarını kolaylıkla tanımak, hastalığın derecesi ile mortalite, yoğun bakımda kalış süresi ve tedavi maliyetleri arasındaki ilişkileri belirlemek mümkün olabilmektedir. Bu skorlar bilimsel çalışmalarda hasta gruplarının belirlenmesi, yoğun bakım ünitelerinin performans açısından birbirleri ile kıyaslanması ve değişik zaman dilimleri içerisinde aynı ünitenin performansının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (51).

Skorlama sistemleri hastalık şiddetini tanımlamak için oluşturulmuştur. Prognostik skorlar ile fizyolojik değişkenler ve eşlik eden hastalıklar göz önüne alınarak hasta için bazal bir risk oranı belirlenmesi hedeflenmektedir. Çoğunlukla kritik hastalarda hastalık şiddetini yansıtmak için tercih edilen parametre mortalite riskidir. En iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan prognostik skorlar da mortalite skorlarıdır. Ayrıca taburculuk veya eksitus anına kadar hastalık şiddetinin tanımlanması ve klinik gidişatın gösterilmesi amacıyla organ yetmezliği skorları oluşturulmuştur (52).

Neonatal mortalite, neonatoloji alanındaki teknolojik gelişme ve bilgi birikiminin artmasına paralel olarak belirgin azaltılmış olmasına rağmen; tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemiz için de hâlâ önemli bir sorundur (53). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite riskinin ve buna yol açabilecek hastalıkların ağırlık derecesinin önceden belirlenmesi; hem ailenin sorularına yanıt verme hem de izlemde erken mortalite gibi karşılaşılabilecek ağır durumlara hazırlıklı olma açısından son derece önemlidir (54,55).

Yenidoğan yoğun bakımında hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için genellikle doğum ağırlığı ve Apgar skoru kullanılmıştır. Fakat mortalite ve bu parametreler arasındaki ilişki, kalite değerlendirmesi için yetersiz kalmıştır. Ayrıca, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin hızlı gelişimi, mortalite ve bu değerler arasındaki ilişkiyi istikrarsız hale getirmiştir.

SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology), SNAP-PE (Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension) ve CRIB (Clinical Risk Index for Babies) skorları; 1993 yılında, uygulamaların kalite değerlendirmesini de kapsayarak genişletilmesine olanak sağlayacak şekilde, hastalıkların şiddetinin yeterli duyarlılıkla değerlendirilmesinde kullanılmak üzere önerilmiştir (1).

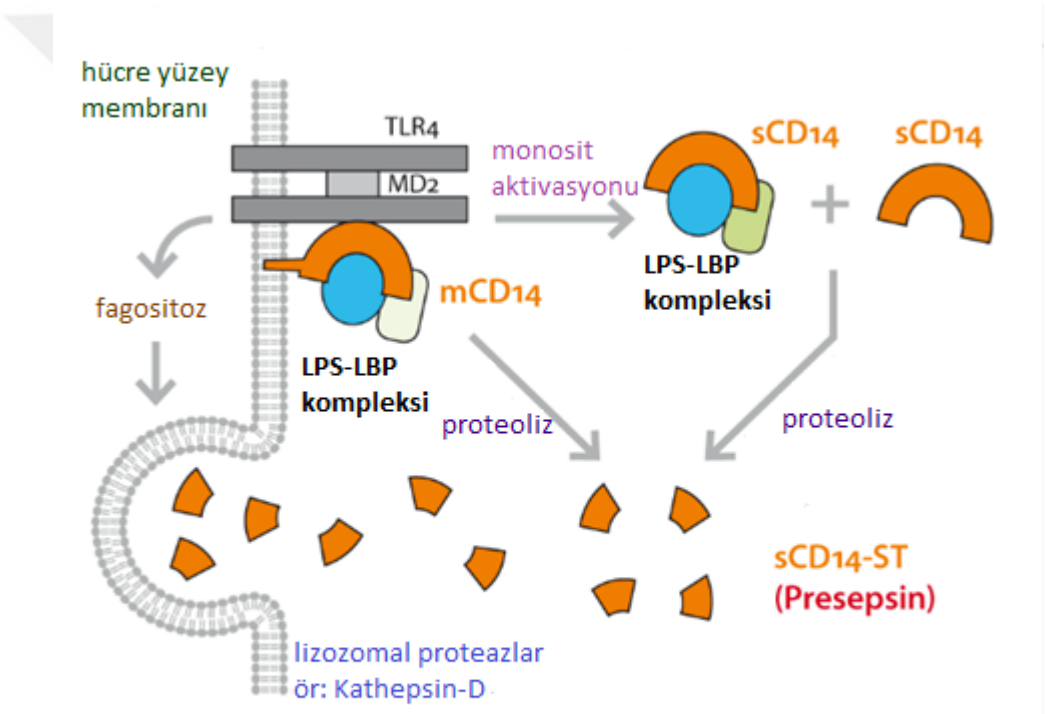
Yaşamın ilk 24 saatinde rutin olarak ölçülen 28 fizyolojik verinin kaydedilen en kötü değerinin kullanıldığı SNAP skoruna doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre küçük (SGA) olma ve düşük Apgar skoru (5. dakikada <7) bilgileri eklenerek SNAP-PE geliştirilmiştir. CRIB'de ise doğum ağırlığı, gebelik haftası ve konjenital malformasyon ile birlikte yaşamın ilk 12 saatindeki baz açığı ve oksijen ihtiyacı bilgileri kullanılır. Bu modeller hastane mortalitesini öngörmede tek başına doğum ağırlığından daha iyi olmasına rağmen her biri belirli kısıtlamalarla karşılaşır (56). SNAP skorlama sisteminden ilk 12 saatte uygulanabilen SNAP-II ve SNAP-PE-II geliştirilmiştir. SNAP-PE-II sadece 9 parametreyi (ortalama kan basıncı, en düşük ısı, PO2/FiO2 oranı, serum pH değeri, konvülsiyon varlığı, diürez miktarı, doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skoru ve SGA varlığı) içermektedir. Bu yeni skorlama sistemleri her doğum ağırlığındaki bebeğe uygulanabilir; kolay, hızlı ve doğrudur (Tablo 6) (57,58).

Tablo 6. SNAP-PE II skorlaması (58)

Parametre	**Bulgu**	**Puan**
Ortalama kan basıncı (mmHg)	≥30 29-20 <20	0 9 19
En düşük ısı	>35.6 35.6-35 <35	0 8 15
PO_2/FiO_2	>2.49 1.00-2.49 0.30-0.99	0 5 16
Serum pH	≥7.20 7.10-7.19 <7.10	0 7 16
Çok sayıda konvülziyon	Yok Var	0 19
Diürez (ml/kg/saat)	≥1 0.1-0.9 <0.1	0 5 18
Doğum ağırlığı (gr)	≤750 750-999 ≥1000	17 10 0
5.dk Apgar skoru	<7 ≥7	18 0
SGA varlığı	Var Yok	12 0

PRESEPSİN VE YENİDOĞAN DÖNEMİNDE KULLANIMI

CD14 monosit ve makrofajların membran yüzeyinde üretilip lipopolisakkarit (LPS) ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) kompleksi olarak görev yapan bir glikoproteindir ve toll-like reseptör 4'ü (TLR4) aktive ederek inflamatuar sinyal yolağını başlatır (Şekil 7) (59). Membrana bağlı CD14 (m CD14) ve çözülebilir CD14 (s CD14) olmak üzere 2 formu bulunur. Çözülebilir CD14'ün alt formuna presepsin denir. Presepsin endotoksin sinyal yolağı üzerinden toll-like reseptör-4'ü uyararak ve tirozin protein kinazları aktive ederek TNF-alfa, INF-beta, IL-1-beta, IL-8 ve IL-6 salınımına yol açar. sCD14 düzeyi septik şok ve sepsisli hastalarda; sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmış ve bu yükseklik hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur (2).



mCD14: membrana bağlı CD14, sCD14: çözülebilir CD14, sCD14-ST: çözülebilir CD14 alt tipi= presepsin, LPS: lipopolisakkarit , LBP: lipopolisakkarit bağlayıcı protein, TLR4: toll-like reseptör-4, MD2: TLR4 ko-proteini

Şekil 7. Presepsinin etki mekanizması (59)

Term ve preterm yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda presepsinin hem erken hem geç sepsis tanısında belirleyici olduğu gösterilmiştir (5,6). Ayrıca presepsin düzeyinin gestasyonel veya postnatal yaştan etkilenmediği saptanmıştır (7).

Yapılan bir çalışmada yaşamın ilk 3 gününde sepsis bulguları gösteren grupta presepsin düzeyi stabil şekilde yüksek seyrederken CRP ve lökosit düzeyinin labil seyrettiği gözlenmiştir.

Bu durum presepsinin sepsis izleminde daha güvenilir bir marker olabileceğini düşündürmektedir (60).

Sepsis dışında presepsinin morbidite ile ilişkisini araştıran yetişkinler üzerinde çalışmalar da yapılmıştır. İnflamatuar bir durum olduğu kabul edilen akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü olan hastalarda troponin düzeyleri ile birlikte presepsin düzeyleri de anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (10).

Bir başka çalışmada ise medikal tedavi altında iyi kontrol edilen hipertansif hastalar ile sağlıklı hastalar karşılaştırılmış olup hipertansif hastalarda presepsin düzeyi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuç hastaların kullandığı ilaçların antiinflamatuar etkisine bağlanmıştır (61).

Kardiyak cerrahi geçirecek hastalardan alınan preoperatif ve postoperatif presepsin düzeylerinin takip edildiği bir başka çalışmada ise cerrahi sonrası kaybedilen veya komplikasyon gelişen hastaların preoperatif presepsin düzeylerinin komplikasyonsuz hastalardan istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptanmış. Bu sonuçlarla presepsinin morbidite ve mortaliteyi öngörebileceği sonucuna varılmıştır (62).

Akut dekompanse kalp yetmezliği gelişen hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan çalışmada ise presepsin düzeyi hasta grupta anlamlı yüksek görülmüştür (63).

Toplum kaynaklı pnömoni ile acile başvuran hastalarla yapılan bir çalışmada ağır pnömonili hastaların presepsin düzeylerinin hafif/orta pnömonili hastaların presepsin düzeylerinden belirgin daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada yatış yapılan ve akut respiratuvar distress sendromu ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişen hastalarda da presepsin düzeylerinin diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (64).

Erken membran rüptürü semptomları ile başvuran hastalarla yapılan çalışmada, 48 saat içinde doğum gerçekleştiren gebelerin presepsin düzeyleri doğumu 48 saatten daha geç olan gebelere göre anlamlı yüksek saptanmış ve presepsinin preterm eylem ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (65).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2017 ve Haziran 2018 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen 32 gebelik haftası ve öncesinde doğan ileri derecede preterm yenidoğanlar çalışmaya alındı. Çalışma protokolü prospektif şekilde düzenlendi.

Çalışma öncesinde TÜTF Dekanlığı Yerel Etik Kurulu' ndan 14.06.2017 tarihli 11/16 sayılı, TÜTF-BAEK 2017/165 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek 1). Etik Kurul onayı alınmış ve ailelere okutularak imzalatılmış olan bilgilendirilmiş onam formu ekte sunulmuştur (Ek 2).

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya alınan yenidoğanların;

1. Çalışma döneminde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi' nde doğmuş ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi' nde yatarak tedavi edilmiş
2. Gebelik haftası $\leq$32 hafta olan ileri derecede preterm yenidoğanlar
3. Major konjenital anomalisi olmayan
4. Ağır kardiyopulmoner sorunu olmayan
5. Ebeveynleri bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu doldurarak onaylamış olanlar çalışmaya dahil edildi.

ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. Çalışma döneminde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğmamış ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmemiş olanlar
2. Gebelik haftası >32 hafta olan ileri derecede preterm yenidoğanlar
3. Major konjenital anomalisi olanlar
4. Ağır kardiyopulmoner yetmezliği olanlar
5. Ebeveynleri çalışma için onam vermemiş olanlar

Çalışma grubunu oluşturacak ileri derece preterm yenidoğanlardan ilk 24 saatte ve postnatal 72.saatinde bir kez kan alınıp CRP, presepsin, hemogram ve kan kültürü çalışıldı.

Takipleri sırasında pretermlere özgü İVK, PDA, NEK, ROP veya BPD tanılarından herhangi birisini alan hastalardan tanı günü bir kez daha kan alınarak tetkikler tekrarlandı. Tüm hastalara ilk 24 saatte SNAPPE skorlaması yapıldı (1).

OLGULARIN SERUM ÖRNEKLERİNİN ÇALIŞTIRILMASI VE VERİLERİN KAYDEDİLMESİ

Standart numune tüplerine alınan serum örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı' nda örneklemeden en fazla yarım saat zarfında santrifüj edilerek, - 80 °C derecede buzdolabında çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında, Nefelometri biriminde serum C-reaktif protein düzeyleri otomatize analizörde nefelometrik yöntemler kullanılarak, presepsin düzeyi mikro ELİSA yöntemi (Human PSPN, SunRed Bio, Shanghai, China) kullanılarak ölçüldü, ng/ml birimi ile kaydedildi.

VERİLERİN TANIMLANMASI

Prenatal dönem verileri

Anne yaşı, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalıp kalmadığı, çoğul gebelik varlığı, annede kronik hastalık varlığı, annede sigara kullanımı, gestasyonel diyabet öyküsü, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, koryoamniyonit, EMR varlığı, antenatal steroid ve MgSO4 uygulanması araştırıldı.

Natal dönem verileri: Doğum şekli (Normal vajinal doğum/ Sezeryan-Seksiyo), 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyetleri, gebelik haftaları (SAT), doğum tartıları, doğum boyu ve doğum baş çevresi, SNAPPE skorları, doğumda canlandırma gereksinimleri ve sürfaktan uygulanıp uygulanmadığı belirlendi.

Postnatal dönem verileri

Herhangi bir evre İVK veya NEK, (NEK Evre 2 ve üzeri), herhangi bir evre ROP, tedavi gerektiren PDA, herhangi bir evredeki BPD, kültür pozitif sepsis varlığı gelişmesi kaydedildi. Kültürlerinde üreme saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Patent duktus arteriozus: Medikal tedavi gerektiren hemodinamik önemi olan PDA tanısı klinik ve ekokardiyografi ile kondu. En önemli tanı yöntemi iki boyutlu ve doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus arteriozus açıklığının >1.5 mm olması ve diyastolik kan akımının görülmesi olarak kabul edildi.

Nekrotizan enterokolit: Walsh ve Kliegman (37) tarafından belirlenen kriterlere göre hastalara NEK tanısı konup evrelemesi yapıldı.

İntraventriküler kanama: Papile ve Munsick'in kriterlerine göre transfontanel ultrasonografi ile tanı konuldu (39).

Bronkopulmoner displazi: Gebelik yaşı ≤32 hafta olan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburculukta oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta, oksijen ihtiyacı %30'un üzerinde ve/veya pozitif basınç gereksinimi mevcut ise ağır BPD olarak sınıflandırıldı (43).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirme yapılırken kategorik değişkenler için yüzde (%) ve frekans; sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Analiz kısmında gruplar birbirleriyle kıyaslanırken kategorik değişkenler için ANOVA testi, sayısal değişkenler için Mann-Whitney Utesti, bağımsız gruplarda iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde *Pearson Ki Kare* testi, normal

dağılım göstermeyen gruplarda üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test etmek için Kruskal-Wallis testi, iki grubun ortalamalarını karşılaştırarak aradaki farkın rastlantısal veya istatiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için *T* testi, bir değişkenin, iki farklı durumda gözlemlenen değerlerinin ortalamalarını karşılaştırmak için Bağımlı Örneklem T testi ve Wilcoxon testi tercih edildi. ANOVA testi sonucu anlamlı bulunan verilerin değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmesi, Pearson Ki-Kare testi sonucu anlamlı bulunan verilerin değerlendirilmesinde Olasılık Oranı kullanıldı. Testler için $p < 0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Belirtilen tüm istatistiksel analizler "Statistical Package for Social Science"(SPSS) 20.0, lisans no: 10240642" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Haziran 2017 ve Haziran 2018 tarihleri arasında doğan, TÜTF YDYBÜ' nde yatırılarak izlenen 52 ileri derecede preterm yenidoğan çalışmaya alındı. Dışlanma kriterlerine uyan (dış merkezden sevk edilenler, konjenital anomalisi olanlar vb.) yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız, 52 ileri derecede preterm yenidoğan ile prospektif yapıldı.

Olguların demografik özelliklerinde 30'u (%57,7) erkek; 22'si (%42,3) kız toplam 52 olgunun ortalama gebelik yaşı 28 $\pm$2,6 olup, 46 hasta (%88,5) sezaryen doğum ile dünyaya gelmiştir. Olguların ortalama doğum ağırlığı 1255 $\pm$ 446 gr olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Olguların antenatal özelliklerinde anne yaşı, erken membran rüptürü, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon, preeklampsi, korioamniyonit, sigara kullanımı vb öyküleri sorgulandı; antenatal steroid alımı, doz sayısı ve $MgSO_4$ dozları da takip edildi. En sık olarak %50 oran ile EMR ve korioamnionit saptanırken; çoğul gebelik oranı %42,3 bulunmuştur. Tüm vakalarda ortalama anne yaşı 29,6 $\pm$ 6; ileri yaş gebelik (>35 yaş) oranı ise %19,2 saptanmıştır (Tablo 7).

Olguların natal özelliklerine bakıldığında 1.dakikada Apgar skorunun ortalama 5,3 $\pm$ 2,8 olduğu, 5.dakikada ise bu skorun 7,2 $\pm$ 2,2 yükseldiği görülmüştür. Postnatal dönemde olguların %19,2'si profilaktik sürfaktan alırken; %15,4'ü ikinci doz kurtarıcı sürfaktana ihtiyaç duymuştur. Olgulara ilk 24 saatte yapılan SNAPPE skorlamasında ortalama 28,3 $\pm$ 25,3 puan almışlardı (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların demografik ve perinatal özellikleri

Demografik özellikler	**Olgular**
Gebelik haftası [ort ±SD, (min-max)]	28 ± 2,6 (23-32)
Sezaryen doğum (n(%))	46 (88,5)
Doğum ağırlığı (gr) [ort ±SD, (min-max)]	1255 ± 446 (490-2175)
Doğum boyu (cm) [ort ±SD, (min-max)]	36,9 ± 4,5 (26-44)
Doğum baş çevresi (cm) [ort ±SD, (min-max)]	26,7 ± 3 (19-31)
Erkek cinsiyet (n%))	30 (57,7)
EMR (n(%))	26 (50)
GDM (n(%))	9 (17,3)
GHT (n(%))	8 (15,4)
Preeklampsi (n(%))	8 (15,4)
Korioamnionit (n(%))	26 (50)
Sigara (n(%))	5 (12)
Vajinal kanama (n(%))	8 (15,4)
İleri yaş (n(%))	10 (19,2)
Antenatal tam doz steroid kullanımı (n(%))	41 (78,8)
$MgSO_4$ kullanımı (n(%))	33 (65)
Yardımlı teknikle üreme (ivf) (n(%))	14 (26,9)
Çoğul gebelik (n(%))	22 (42,3)
Apgar 1.dk (ort ±SD)	5,3 ± 2,8
Apgar 5.dk (ort ±SD)	7,2 ± 2,2
SNAPPE skoru (ort ±SD)	28,3 ± 25,3
Sürfaktan 1 doz uygulama (n(%))	10 (19,2)
Sürfaktan 2 doz uygulama (n(%))	8 (15,4)

EMR: erken membran rüptürü, **GDM:**gestasyonel diabetes mellitus, **GHT:** gestasyonel hipertansiyon, **$MgSO_4$:**magnezyum sülfat kullanımı, **İVF:**invitro fertilizasyon

Tüm olgulardan ilk 24 saat içinde hemogram, CRP, presepsin ve kan kültürü çalışıldı. Yatış anındaki kan kültürlerinde 1 olgunun *Acinetobacter Lwoffii* üremesi gözlenirken 1 olgunun da tanı anı kan kültüründe *Stap.capitis* üremesi oldu. 27 olgu belirtilen tanılardan en az birini aldı ve ilk tanılarını aldıkları gün tetkikleri tekrarlandı (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların 24.saat, 72.saat ve tanı anı laboratuvar değerleri

Parametre	**24.saat (n=52)**	**72.saat (n=46)**	**İlk tanı anı (n=27)**
CRP (mg/dl) [ort ±SD, (min-max)]	0,15 ± 0,07 (0,01-0,55)	0,54 ± 0,94 (0,1-4,7)	0,39 ± 0,72 (0,11-3,94)
Lökosit (/mm^3) [ort ±SD, (min-max)]	10203 ± 5878 (1700-29500)	9439 ± 6802 (2300-32700)	11033 ± 7188 (2300-32700)
MNS (/mm^3) [ort ±SD, (min-max)]	4292 ± 4583 (300-25100)	4454 ± 5106 (100-28700)	5585 ± 6055 (700-28700)
Trombosit (/mm^3) [ort ±SD, (min-max)]	239826 ± 89696 (59000-441000)	233304 ± 231500 (49000-397000)	236351 ± 115265 (6500-438000)
Presepsin (ng/ml) [ort ±SD, (min-max)]	1328 ± 1497 (30-4800)	1202 ± 1474 (30-4910)	1033 ± 1232 (30-4010)

CRP: C-reaktif protein, **MNS:**mutlak nötrofil sayısı

Takipleri boyunca aldıkları pretermlere özgü tanılara göre olgular değerlendirildiğinde %32,4 oranıyla en sık İVK, ikinci sıklıkta %28,8 ile NEK tanısı aldıkları göze çarpmaktadır. Morbidite geliştiren olguların aldıkları tanılar incelendiğinde 17 olguda İVK tanısı; içlerinde 8 olguda evre 1, 7 olguda evre 2 ve 2 olguda evre 3 İVK saptanmıştır. 15 NEK olgusu içinde olguların ağırlıklı evre 2 tanısı aldığı görülmektedir(%24). 5 PDA olgusuna (%17,2) aynı şekilde 5 BPD olgusu eşlik etmektedir. ROP tanısı alan 4 olgu mevcuttur (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların morbiditelere göre dağılımı

Tanı	**Olgular, n(%)**
İVK	17 (58,6)
İVK evre 1	8 (27,6)
İVK evre 2	7 (24,1)
İVK evre 3	2 (7)
PDA	5 (17,2)
NEK	15 (51,8)
NEK evre 1	6 (20,7)
NEK evre 2	7 (24)
NEK evre 3-4	2 (7)
ROP	4 (13,8)
BPD	5 (17,2)

İVK: intraventriküler kanama, **PDA:** patent duktus arteriyozus, **NEK:** nekrotizan enterokolit, **ROP:** prematüre retinopatisi, **BPD:**bronkopulmoner displazi

52 olgunun 36'sı (%69,2) YDYBÜ'den taburcu olurken; 12'si (%23,1) kaybedilmiştir. İki olgunun postmortem kültürlerinde, birinin perion sıvısı, diğerinin BOS ve endotrakeal aspirat kültüründe olmak üzere, Klebsiella pneumoniae üremesi gözlenmiştir. Böylece toplam 4 olguda hemokültür üremesi gözlenmiş ve bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

YAŞAYAN VE KAYBEDİLEN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Yaşayan ve kaybedilen olguların demografik özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet hariç tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sezaryen doğum yaşayan grupta anlamlı daha fazla iken (p=0,020); gebelik haftası ve antropometrik ölçümler (tartı, boy ve baş çevresi) kaybedilen grupta anlamlı olarak daha küçüktü (p<0,001) (Tablo 10).

Yaşayan ve kaybedilen olgular antenatal özellikleri yönünden değerlendirildiğinde anne yaşı, EMR, GDM, GHT, preeklampsi, korioamnionit, sigara kullanımı, magnezyum uygulaması, çoğul gebelik ve yardımlı üreme yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken; tam doz steroid alımı yaşayan grupta anlamlı yüksek saptandı (p=0,041) (Tablo 10).

Kaybedilen olguların1.dk ve 5.dk Apgar skorları da diğer gruptan daha düşük olup (p<0,001) resüsitasyon ihtiyaçları anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001) ve bu hastalara daha fazla oranda sürfaktan verilmesi gerekti (p<0,001). Ayrıca bu hastaların SNAPPE skorları da diğer gruptan anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,001) (Tablo 10).

Yaşayan ve kaybedilen olgularoksijen ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde kaybedilenlerin tamamının oksijen ihtiyacı olduğu, diğer grupta oksijen ihtiyacının %84,2 olduğu görülmüştür; istatiksel anlamlı fark yoktur. Sadece mekanik ventilasyon ihtiyacının kaybedilen olgularda anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlenmiştir (p<0,001) (Tablo 10).

Yaşayan ve kaybedilen olguların 24.saat laboratuvar değerleri kıyaslandığında CRP, MNS, lökosit ve presepsinde anlamlı fark saptanmazken, trombosit sayısı ölen olgularda istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptandı (p=0,034). 72.saat laboratuvar değerlerinde ise hiçbir parametrede anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Yaşayan ve kaybedilen olgularmorbidite geliştirme açısından karşılaştırıldığında kaybedilen olguların tamamında erken dönem morbidite geliştiği, diğer grupta ise olguların %42,1'inde geliştiği gözlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,001). İVK ve NEK gelişiminin kaybedilen olgularda anlamlı şekilde fazla olduğu saptanırken, diğer morbiditelerde anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 12)

Tablo 10. Yaşayan ve kaybedilen olguların demografik ve perinatal özelliklerinin karşılaştırması

Parametre	**Kaybedilen olgular (n=12)**	**Yaşayan olgular (n=36)**	**p değeri**
Gebelik haftası (ort±SD)	25,6 ± 2,4	29,8 ± 1,7	**<0,001***
Sezaryen doğum (n(%))	9 (71,4)	34 (94,7)	**0,020****
Doğum ağırlığı (gr) (ort±SD)	814 ± 352	1418 ± 360	**<0,001***
Doğum boyu (cm) (ort±SD)	29 ± 3	32 ± 4,7	**<0,001***
Doğum baş çevresi (cm) (ort±SD)	23,8 ± 2,8	27 ± 2	**<0,001***
Erkek cinsiyet (n%))	7 (57,1)	22 (57,9)	AD**
Anne yaşı (ort±SD)	30,2 ± 5,8	29,3 ± 6,2	AD*
EMR, n(%)	6 (50)	18 (50)	AD**
GDM, n(%)	2 (14,3)	7 (18,4)	AD**
GHT, n(%)	1 (7,1)	7 (18,4)	AD**
Preeklampsi, n(%)	3 (21,4)	5 (13)	AD**
Korioamnionit, n(%)	8 (64,3)	16 (44,7)	AD**
Sigara, n(%)	1 (7,1)	5 (13,2)	AD**
Tam doz steroid, n(%)	7 (57,1)	31 (86,8)	**0,041****
$MgSO_4$, n(%)	7 (57,1)	26 (73)	AD**
Çoğul gebelik n(%)	5 (42,9)	15 (42)	AD**
İvf, n(%)	4 (35,7)	9 (24)	AD**
Apgar 1.dk(ort±SD)	2,3 ± 2,4	6,3 ± 2,1	**<0,001*****
Apgar 5.dk(ort±SD)	4,7 ± 2	8 ± 1,6	**<0,001*****
Resüsitasyon ihtiyacı n(%)	8 (64,3)	4 (10,4)	**<0,001****
Sürfaktan alanlar n(%)	10 (86)	5 (15)	**<0,001****
SNAPPE skoru(ort±SD)	58,5 ± 22	16,5 ± 14,5	**<0,001***
Mekanik ventilatörile O_2 alanlar, n(%)	11 (92,9)	6 (15,8)	**<0,001***

*Bağımsız örneklem T testi, **Pearson Ki-kare testi, ***Mann-Whitney U testi, **AD**:anlamsız değer (p>0,05), **EMR**: erken membran rüptürü, **GDM:**gestasyonel diabetes mellitus, **GHT:**gestasyonel hipertansiyon, **$MgSO_4$**:magnezyum sülfat kullanımı, **İVF:**invitro fertilizasyon

Tablo 11. Yaşayan ve kaybedilen olguların 24. ve 72.saat laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

Parametre	**Kaybedilen olgular (n=12)**	**Yaşayan olgular (n=36)**	**p değeri**
24.saat CRP (mg/dl) (ort±SD)	0,18 ± 0,12	0,13 ± 0,04	AD*
24.saat Lökosit (/mm3) (ort±SD)	11800 ± 7804	9615 ± 4992	AD*
24.saat MNS (/mm3) (ort±SD)	5192 ± 6665	3960 ± 3596	AD*
24.saat Trombosit (/mm3) (ort±SD)	196642 ± 87226	255736 ± 86232	**0,034***
24.saat Presepsin (ng/ml) (ort±SD)	870 ± 866	1496 ± 1649	AD*
72.saat CRP (mg/dl) (ort±SD)	0,7 ± 1,3	0,5 ± 0,86	AD*
72.saat Lökosit (/mm3) (ort±SD)	11287 ± 10551	9050 ± 5859	AD*
72.saat MNS (/mm3) (ort±SD)	7525 ± 9674	3807 ± 3396	AD*
72.saat Trombosit (/mm3) (ort±SD)	188125 ± 91186	242815 ± 76167	AD*
72.saat Presepsin (ng/ml) (ort±SD)	1016 ± 1291	1242 ± 1522	AD*

*Bağımsız örneklem T testi, **AD**: anlamsız değer (p>0.05), **CRP**: C-reaktif protein, **MNS:**mutlak nötrofil sayısı

Tablo 12. Yaşayan ve kaybedilen olguların morbidite geliştirme sıklığı açısından değerlendirilmesi

	Kaybedilen olgular (n=12)	**Yaşayan olgular (n=36)**	**p değeri**
Erken dönem morbidite gelişimi, n(%)	12 (100)	15 (42,1)	**0,001***
İVK, n(%)	9 (71,4)	7 (18,4)	**<0,001***
İVK evre 1, n(%)	3 (28,6)	4 (10,5)	AD*
İVK evre 2, n(%)	4 (35,7)	2 (5,3)	AD*
İVK evre 3, n(%)	1 (7)	1 (2,6)	AD*
PDA, n(%)	1 (7)	4 (10,5)	AD*
NEK, n(%)	5 (43)	9 (23,7)	AD*
NEK evre 1, n(%)	0 (0)	6 (15,8)	
NEK evre 2, n(%)	3 (28,6)	3 (8)	**0,001***
NEK evre 3-4, n(%)	2 (14,3)	0 (0)	
ROP, n(%)	1 (7)	3 (8)	AD*
BPD, n(%)	3 (21,4)	2 (5,3)	AD*

*Pearson Ki-kare testi, **AD:** anlamsız değer (p>0,05),**İVK:** intraventriküler kanama, **PDA:**patent duktus arteriyozus, **NEK:**nekrotizan enterokolit, **ROP:**prematüre retinopatisi, **BPD:**bronkopulmoner displazi

ALDIKLARI İLK TANILARA GÖRE OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

İntraventriküler kanama 13 (%27), patent duktus arteriyozus 5 (%10,4), nekrotizan enterokolit 15 (%31,3) ve bronkopulmoner displazi 5 (%10,4) tanısı alan olgular demografik özelliklerine göre kıyaslandığında gestasyonel yaş ve antropometrik ölçümler dahil hiçbir parametrede anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 13).

İntraventriküler kanama, PDA,NEK ve BPD tanısı alan olgular antenatal özellikleri açısından değerlendirildiğinde anne yaşı İVK olgularında PDA olgularına göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti (p=0,014). Çoğul gebelik ve yardımlı üreme İVK olgularında anlamlı fazlaydı (sırasıyla p=0,001 ve p=0,029) (Tablo 13).

İntraventriküler kanama, PDA, NEK ve BPD tanısı alan olgular natal ve postnatal özellikleri açısından değerlendirildiğinde resüsitasyon ihtiyacı ve SNAPPE skoru dahil, hiçbir parametrede anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Aldıkları ilk tanılara göre olguların demografik ve perinatal özelliklerinin değerlendirilmesi

Parametre	**İVK (n=13)**	**PDA (n=5)**	**NEK (n=15)**	**BPD (n=5)**	**p değeri**
Sezaryen doğum n(%)	11 (84)	4 (80)	13 (87,5)	5 (100)	AD*
Gebelik haftası	26,9 ± 3,2	27,2 ± 1,9	29 ± 2	26.5 ± 0,6	AD**
Doğum ağırlığı (gr)	1028 ± 431	955 ± 202	1155 ± 365	783 ± 174	AD**
Doğum boyu (cm)	34 ± 5	35,4 ± 2,3	36 ± 4,4	33 ± 3,5	AD**
Baş çevresi (cm)	25,3 ± 3	25,4 ± 1,9	25,5 ± 3,2	23,4 ± 2,7	AD**
Erkek cinsiyet n(%)	9 (69)	8 (57)	6 (37,5)	4 (80)	AD*
Anne yaşı	32,4 ± 4,8	24 ± 3,8	29,8 ± 4,6	28 ± 4,9	**0,014****
EMR n(%)	6 (46)	2 (40)	6 (37,5)	3 (60)	AD*
GDM n(%)	2 (15)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	AD*
GHT n(%)	1 (8)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	AD*
Preeklampsi n(%)	1 (8)	2 (40)	6 (37,5)	1 (20)	AD*
Korioamnionit n(%)	6 (46)	4 (80)	6 (37,5)	3 (60)	AD*
Sigara n(%)	1 (8)	2 (40)	2 (12,5)	1 (20)	AD*
Tam doz steroid n(%)	8 (61)	4 (80)	11 (75)	4 (80)	AD*
$MgSO_4$ n(%)	6 (46)	3 (60)	11 (75)	4 (80)	AD*
Çoğul gebelik n(%)	8 (61)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	**0,001***
İvf n(%)	7 (54)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	**0,029***
Apgar 1.dk	3,6 ± 3,2	4,8 ± 2,5	5,3 ± 3,1	2,2 ± 2,1	AD**
Apgar 5.dk	5,6 ± 2,7	7 ± 2,2	7,2 ± 2,4	5,2 ± 2,1	AD**
Resüsitasyon ihtiyacı n(%)	7 (54)	5 (36)	4 (25)	3 (60)	AD*
Sürfaktan alanlar n(%)	13 (100)	6 (43)	15 (100)	5 (100)	AD*
SNAPPE skoru	44,8 ± 28	37,6 ± 22,7	25,8 ± 18,8	48,2 ± 19,4	AD*

*Pearson Ki-kare testi, **ANOVA testi,**AD**:anlamsız değer (p>0,05), **EMR**: erken membran rüptürü, **GDM:**gestasyonel diabetes mellitus, **GHT:**gestasyonel hipertansiyon, **$MgSO_4$**:magnezyum sülfat kullanımı, **İVF:**invitro fertilizasyon

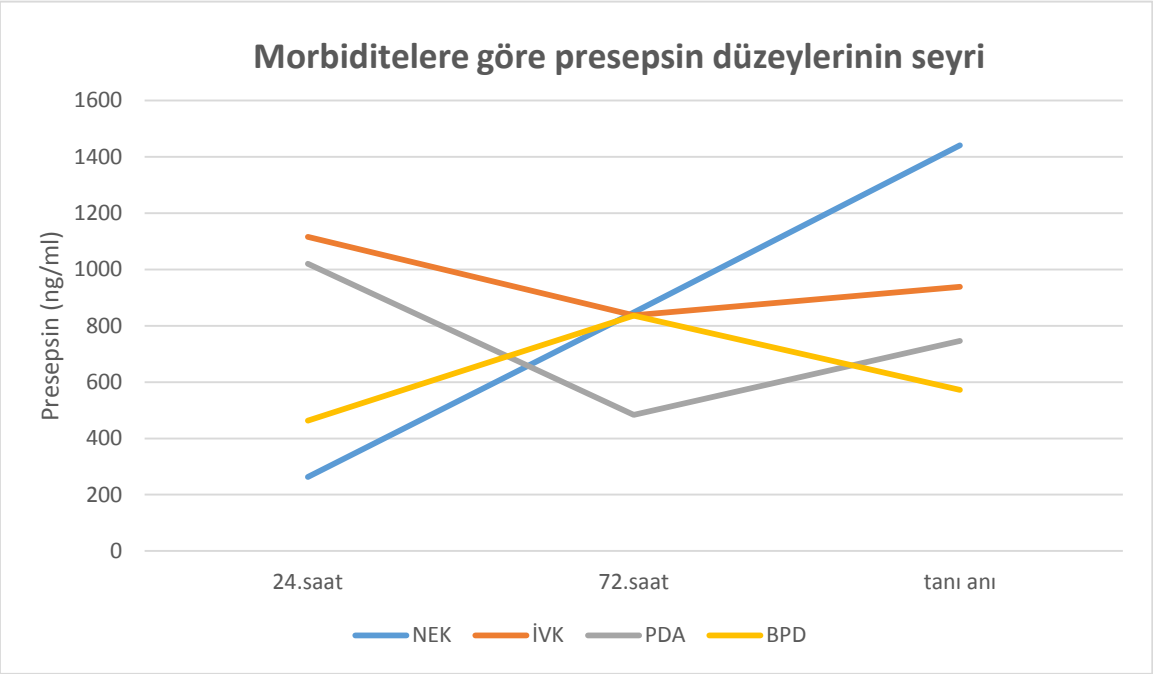
İntraventriküler kanama, PDA, NEK ve BPD olgularının 24.saat ve 72.saat laboratuvar değerlerinde presepsin, CRP, lökosit, MNS ve platelet açısından anlamlı fark görülmedi. Olguların ilk tanı anında alınan tetkiklerine bakıldığında ise CRP, lökosit, MNS ve açısından anlamlı fark yokken; presepsin NEK grubunda bu kez belirgin yüksek görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Aldıkları ilk tanılara göre hastaların 24.saat, 72.saat ve ilk tanı anı laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	**İVK (n=13)**	**PDA (n=5)**	**NEK (n=15)**	**BPD (n=5)**	**p değeri**
24.saat CRP (mg/dl) (ort±SD)	0,19 ± 0,12	0,15 ± 0,04	0,13 ± 0,03	0,2 + 0,2	AD*
24.saat Lökosit (/mm^3) (ort±SD)	11123 ± 7734	9980 ± 6116	11250 ± 5600	12180 ± 6388	AD*
24.saat MNS (/mm^3) (ort±SD)	5184 ± 6970	4820 ± 4234	4137 ± 4397	5860 ± 4286	AD*
24.saat Trombosit (/mm^3) (ort±SD)	214384 ± 91452	258600 ± 109874	230250 ± 100742	231800 ± 81698	AD*
24.saat Presepsin (ng/ml) (ort±SD)	1116 ± 1377	1020 ± 1187	263 ± 125	950±1155	AD*
72.saat CRP (mg/dl) (ort±SD)	0,7 ± 1,2	0,23 ± 0,15	0,2 ± 0,07	0,17 ± 0,05	AD*
72.saat Lökosit (/mm^3) (ort±SD)	13100 ± 10637	9800 ± 4695	10300 ± 8927	11100 ± 6909	AD*
72.saat MNS (/mm^3) (ort±SD)	8200 ± 9125	4800 ± 4301	3950 ± 4352	5700 ± 5107	AD*
72.saat Trombosit(/mm^3) (ort±SD)	248000 ± 91877	240800 ± 13612	222750 ± 80947	205000 ± 97306	AD*
72.saat Presepsin (ng/ml) (ort±SD)	837 ± 1112	484 ± 816	848 ± 1167	785±1338	AD*
Tanı anı CRP (mg/dl) (ort±SD)	0,54 ± 1,03	0,23 ± 0,16	0,27 ± 0,15	0,18 ± 0,04	AD*
Tanı anı Lökosit (/mm^3) (ort±SD)	11315 ± 8597	10540 ± 4625	11265 ± 7156	11540 ± 5809	AD*
Tanı anı MNS (/mm^3) (ort±SD)	6038 ± 7446	5900 ± 4201	5062 ± 5362	6580 ± 4564	AD*
Tanı anı trombosit (/mm^3) (ort±SD)	212269 ± 110546	254800 ± 134583	238750 ± 104465	272600 ± 16639	AD*
Tanı anı Presepsin (ng/ml) (ort±SD)	939 ± 1139	746 ± 843	1441 ± 1639	1118±1476	AD*

*****ANOVA testi,**AD:** anlamsız değer (p>0,05), **İVK**: intraventriküler kanama, **PDA**: patent duktus arteriyozus, **NEK:** nekrotizan enterokolit, **CRP:** C-reaktif protein, **MNS:**mutlak nötrofil sayısı

İntraventriküler kanama, PDA, NEK ve BPD olguları oksijen, CPAP ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, oksijen alım süreleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı. Ancak İVK olgularında ölüm oranı NEK ve PDA olgularına göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı (p=0,02). Şekil 8'de morbiditelere göre presepsin düzeylerinin seyri gösterilmiştir.



Şekil 8. Morbiditelere göre presepsin düzeylerinin seyri

MORBİDİTE GELİŞTİREN VE GELİŞTİRMEYENLERİN PRESEPSİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yaşayan 38 olgunun 16'sı en az bir morbidite geliştirdi. Bu hastaların tekrarlayan presepsin ölçümlerinde 24. ve 72. saatile tanı anı presepsin değerleri arasında istatistiksel fark olmadığı fakat tanı anında presepsin değerinin hafif artmış olduğu gözlendi (p=0,102). Bununla birlikte NEK grubunda tekrarlayan presepsin değerleri 24. saatte düşük iken 72.saatte anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,024) (Tablo 15).

Takipleri sırasında hiçbir morbidite gelişmeyen 10 olgunun 24 ve 72.saat presepsin değerleriyle morbidite geliştiren hastaların tekrarlayan presepsin ölçümleri karşılaştırıldığında,

morbidite gelişmeyen 10 olgu ile IVK (n=13), NEK (n=15), PDA (n=5) ve BPD (n=5) gelişen olguların 24. ve 72. saat presepsin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

Tablo 15. Morbidite gelişen ve gelişmeyen olguların 24 ve 72. saat ile morbidite gelişenlerin tanı anı presepsin değerlerinin karşılaştırılması

	Morbidite gelişmeyen (n=10)	**IVK (n=13)**	**NEK (n=15)**	**PDA (n=5)**	**BPD (n=5)**	**p değeri**
24.saat Presepsin (ng/ml)(ort±SD)	1736±1946	1116±1377	694±851	1020±1187	950±1155	AD*
72.saat Presepsin (ng/ml)(ort±SD)	1929±2093	837±1112	848±1167	485±816	785±1338	AD*
Tanı anı Presepsin (ng/ml)(ort±SD)		939±1139	1441±1637	746±843	1118±1476	AD*
p değeri	AD*	AD*	**0.024***	AD*	AD*	

***ANOVA testi, **AD:**anlamsız değer (p>0,05), **İVK**: intraventriküler kanama, **PDA**: patent duktus arteriyozus, **NEK:** nekrotizan enterokolit, **CRP:** C-reaktif protein, **MNS:**mutlak nötrofil sayısı

TARTIŞMA

Presepsin, CRP gibi akut faz reaktanı olarak kullanılması önerilen yeni bir inflammatuvar gösterge olup erişkinde ve yenidoğanda yapılan çok sayıda çalışmada presepsin düzeylerinin sepsis gibi ciddi inflamatuvar durumlardaki tanı ve öngörü değerleri araştırılmıştır. Yetişkin ve yenidoğan gruplarında yapılan çalışmalarında presepsin sepsiste anlamlı bulunmuş ve çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır.

Topçuoğlu ve ark (5) geç sepsis üzerine yaptıkları çalışmalarında 82 preterm yenidoğanın (42 septik; 40 sağlıklı) ilk gün, üçüncü ve yedinci gün CRP, presepsin ve prokalsitonin düzeylerini karşılaştırmış. Geç sepsis grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sadece presepsin septik grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde Poggi ve ark (6) 40 ileri derecede preterm yenidoğanı kapsayan çalışmalarında (19 septik; 21 kontrol) geç sepsiste CRP, presepsin ve prokalsitonin düzeylerini karşılaştırmış ve benzer şekilde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık veren tek marker presepsin olarak bulunmuştur.

Montaldo ve ark (8) erken sepsis üzerine yaptıkları çalışmalarında septik grupta presepsin değerlerinin istatistiksel oranda yüksek olduğunu saptamış ve presepsinin tanısal değerinin CRP ve prokalsitoninden daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Iskandar ve ark (9) da çalışmalarında presepsinin erken sepsis tanısında prokalsitoninden daha üstün olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir.

Daha sonra yetişkin hasta grubunda kardiyovasküler patolojiler üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Çağlar ve ark (10) inflamatuar bir süreç olan ST elevasyonlu miyokard

infarktüsü üzerine yaptıkları çalışmada presepsin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bıyık ve ark (61) antihipertansif ilaçlarla kontrol altında tutulan hipertansif hastalar ile sağlıklı hastaların presepsin düzeyinin karşılaştırdıkları bir başka çalışmada ise presepsin hipertansif grupta anlamlı düşük saptanmış ve bu durum antihipertansiflerin antiinflamatuar etkisine bağlanmıştır. Son yıllarda ise giderek artan erişkin çalışmalarında presepsinin inflammatuvar durumlar olarak nitelendirilen hipertansiyon, miyokard enfarktüsü gibi hastalıkları öngörme ve şiddetini belirlemede yararlı olduğu ortaya konmaktadır.

Liu ve ark (64) acil servislere başvuran ağır toplum kaynaklı pnömoni ve hafif/orta toplum kaynaklı pnömoni hastalarının presepsin düzeylerini karşılaştırmış, ağır pnömonili hastalarda presepsin anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca ARDS (akut respiratuar distres sendromu) ve DIK (dissemine intravasküler koagülasyon) gelişen hastalarda da bu morbidilerin gelişmediği hastalara oranla presepsin anlamlı yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 28 günlük izlemde kaybedilen hastaların presepsin değerleri de yaşayanlardan istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde Liu ve ark (64) toplum kaynaklı pnömoninin prognozunu öngörmede presepsinin değerli bir biomarker olduğu kanaatine varmışlardır.

Bomberg ve ark (62) kardiyak cerrahi geçiren hastalarda presepsin düzeylerini preoperatif ve postoperatif düzeyde prospektif izledikleri çalışmalarında 30 gün içinde kaybedilen hastaların preoperatif presepsin düzeyinin yaşayan hastalardan anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. Preoperatif presepsin düzeyinin postoperatif mortaliteyi öngörmede bağımsız bir prediktör olduğu yargısına varmışlardır.

Toyoshima ve ark (66) konjenital kalp hastalığı olan 132 yetişkin ile yaptıkları çalışmalarında 32 hastanın ani yatış endikasyonu gelişmiş ve 3 hasta kaybedilmiştir. Bu hastaların presepsin düzeyleri diğer hasta gruplarından anlamlı yüksek saptanmış ve presepsinin konjenital kalp hastalığında morbidite ve mortaliteyi öngördüğü kanısına varılmıştır.

Bıyık ve ark (63) ise dekompanse akut kalp yetmezlikli hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında akut kalp yetmezlikli grupta presepsin istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır.

Malickova ve ark (65) ise yaptıkları çalışmada EMR bulguları geliştikten en fazla 48 saat içinde doğum gerçekleşen hastalarda presepsin düzeyini doğumu 48 saatten daha sonra olan hastalara oranla anlamlı yüksek bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda gebelerde yüksek serum presepsin düzeyinin preterm eylem için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ileri derecede pretermlerde pretermlere özgü morbiditelerle presepsin arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Böylece YYBÜ'nün en kritik hasta grubunun prognozunun öngörülebilmesini ve tedavisinin uygun şekilde planlanabilmesini hedefledik. Daha önce preterm yenidoğanlardapresepsin ve morbiditeleri ile ilgili bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle çalışmamış ilk ve özgündür.

Kaybedilen ve yaşayan olgular açısından CRP, lökosit, MNS, platelet ve presepsin kıyaslandığında Rashwan ve ark (67) kaybedilen grupta yaşayanlara göre presepsin ve prokalsitonini anlamlı şekilde yüksek bulurken, diğer parametrelerde anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda Rashwan ve ark ile benzer şekilde biz de bu iki grupta CRP açısından farklılık bulmadık ancak presepsin de bizim çalışmamızda istatistiksel farklılık göstermedi. SNAPPE skorları ise kaybedilen olgularda yaşayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ki literatürde bu bulgumuzu destekleyen Yalaz ve ark.(57) yaptığı çalışma gibi birçok çalışma mevcuttur (68-71).

Kaybedilen olgularda İVK en yüksek oranda mortalite nedeni olarak göze çarpmaktadır. Schindler ve ark (72) da yaptıkları retrospektif kohort çalışmalarında ileri derecede preterm yenidoğanlarda İVK'nın mortalitenin en önemli sebeplerinden olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Hellmann ve ark (73) ise prospektif çalışmalarında prematürite ve İVK yenidoğan ölümlerinin en önemli iki sebebi olarak sunulmuştur.

Çalışmamız sonucunda presepsin ile preterm yenidoğanlara özgü morbiditeler arasında net bir ilişki saptayamadık. Mortaliteyi öngörmede de presepsinin yeterli olmadığını, SNAPPE skorunun mortaliteyi öngörmede daha yetkin olduğunu belirledik. Bununla birlikte çalışmamız presepsin ile morbidite ilişkisinin yenidoğan hasta grubunda araştırıldığı ilk çalışma olup özgündür. Ülkemizde ve dünyada bu alanda yapılmış yeterli çalışma olmaması nedeniyle sonuçlarımız yeterince kıyaslanamamış ve tartışılamamış ise de bulgularımızın bundan sonra gelecek olan çalışmalara ışık tutacağımı düşünmekteyiz. Daha büyük ölçekli çalışmalarla anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini ön görmekteyiz..

SONUÇLAR

Haziran 2017 ve Haziran 2018 tarihleri arasında doğan, TÜTF YDYBÜ' nde yatırılarak izlenen 52 ileri derecede preterm yenidoğan çalışmaya alındı. Dışlanma kriterlerine uyan (dış merkezden sevk edilenler, konjenital anomalisi olanlar vb.) yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız, 52 ileri derecede preterm yenidoğan ile prospektif yapıldı. 24. ve 72.saatte ve ilk morbidite geliştiğinde presepsin için kan örneği alındı ve kemiluminans enzim immunassay yöntemi ile çalışıldı. İlk 24 saatte ayrıca SNAPPE skorlaması yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

1. Çalışmaya alınan 52 ileri derecede preterm yenidoğandan 4 olgunun hemokültürlerinde üreme olması nedeniyle bu olgular çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya 48 olgu ile devam edildi.
2. 48 olgunun 12'si (%25) kaybedilirken, 36 olgu (%75) hayatta kalmıştır.
3. Sezaryen doğum yaşayan grupta anlamlı daha fazla iken ($p=0.020$); gebelik haftası ve antropometrik ölçümler (tartı, boy ve baş çevresi) kaybedilen grupta anlamlı olarak daha küçüktü ($p<0.001$); tam doz steroid alımı yaşayan grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0.041$)
4. Kaybedilen olguların1.dk ve 5.dk Apgar skorları yaşayan olgulardan daha düşük olup ($p<0.001$) resüsitasyon ihtiyaçları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$) ve bu hastalara daha fazla oranda sürfaktan verilmesi gerekti ($p<0.001$).

5. Mortaliteyi öngörmede SNAPPE skorlaması anlamlı olup presepsin bu konuda yetersizdir.
6. Yaşayan ve kaybedilen olgularoksijen ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde kaybedilenlerin tamamının oksijen ihtiyacı olduğu, diğer grupta oksijen ihtiyacının %84.2 olduğu görülmüştür. Mekanik ventilasyon ihtiyacının kaybedilen olgularda anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$).
7. İntraventriküler kanama, PDA,NEK ve BPD tanısı alan olgular antenatal özellikleri açısından değerlendirildiğinde anne yaşı İVK olgularında PDA olgularına göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,014$). Çoğul gebelik ve yardımlı üreme İVK olgularında anlamlı fazlaydı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,029$).
8. İntraventriküler kanama olgularında ölüm oranı NEK ve PDA olgularına göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı ($p=0,02$).
9. Nekrotizan enterokolit olgularının tanı anı presepsin düzeyi diğer morbiditelerdeki presepsin düzeyinden belirgin şekilde yüksek bulunmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Öte yandan NEK grubunda 24.saat ile tanı anı presepsin değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.024$). Daha geniş hasta gruplarıyla daha fazla çalışma yapılması halinde NEK-presepsin arasında bir ilişki saptanması olasıdır.
10. Presepsinin ile preterm yenidoğanlara özgü morbiditeler arasında net bir ilişki saptayamadık. Sonuç olarak ileri derecede preterm yenidoğanlarda presepsinin morbidite ve mortaliteyi öngörmede yetersiz olduğu saptanmış olup daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ÖZET

Gerek erken gerekse de geç başlangıçlı neonatal sepsiste presepsinin güvenilir bir biyobelirteç olduğu öne sürülmektedir. Erişkinde miyokard enfarktüsü, hipertansiyon gibi inflamatuar durumlarda da anlamlı yükseldiği belirlenen presepsinin, nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi ileri derecede preterm yenidoğanlarda sık görülen morbiditeleri ve mortaliteyi öngörebilme durumunu belirlemeyi amaçladık.

Yenidoğan yoğun bakım ünitemize (YYBÜ) Haziran 2017- Haziran 2018 tarihleri arasında yatırılan ≤32 gebelik haftası doğan ve konjenital anomalisi olmayan tüm preterm yenidoğanlar prospektif olarak çalışmaya dahil edildiler. 24. ve 72.saatte ve ilk morbidite geliştiğinde presepsin içinkan örneği alındı ve kemiluminans enzim immunassay yöntemi ile çalışıldı. İlk 24 saatte ayrıca SNAPPE skorlaması yapıldı.

Ünitemizde takip edilen 52 ileri derecede preterm (28,7±2,6 hafta ; 1225±446 gr) yenidoğandan 4'ü kültür pozitif sepsis olduğu için değerlendirme dışı bırakıldı.

İVK, PDA, NEK ve BPD olgularının 24.saat ve 72.saat laboratuvar değerlerinde presepsin, CRP, lökosit, MNS ve platelet açısından anlamlı fark görülmedi. Olguların ilk tanı anında alınan tetkiklerine bakıldığında ise CRP, lökosit, MNS ve platelet açısından anlamlı fark yokken; presepsin NEK grubunda bu kez belirgin yüksek görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum vaka sayımızın azlığından kaynaklanabileceği için, daha geniş vaka gruplarıyla daha fazla çalışma yapılması halinde NEK ile presepsin arasında anlamlı bir ilişki saptanabileceği sonucuna vardık.

Yaşayan 38 olgunun 16'sı en az bir morbidite geliştirdi. Bu hastaların tekrarlayan presepsin ölçümlerinde 24., 72. saat ve tanı anı presepsin değerleri arasında istatistiksel fark olmadığı fakat tanı anında presepsin değerinin hafif artmış olduğu gözlendi (p=0,102). NEK grubunda tekrarlayan presepsin değerleri 24. saatte düşük iken 72.saatte anlamlı daha yüksekti (p=0,024).

Takipleri sırasında hiçbir morbidite gelişmeyen 10 olgunun 24 ve 72.saat presepsin değerleriyle morbidite geliştiren hastaların tekrarlayan presepsin ölçümleri karşılaştırıldığında, morbidite gelişmeyen 10 olgu ile IVK (n=13), NEK (n=15), PDA (n=5) ve BPD (n=5) gelişen olguların 24. saat ve 72. saat presepsin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak, ileri derecede preterm yenidoğanlarda presepsinin morbidite ve mortaliteyi öngörmede yetersiz olduğu saptanmış olup daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: presepsin, ileri derecede preterm yenidoğan, morbidite, mortalite, SNAPPE, öngörü

THE ABILITY OF PRESEPSIN TO PREDICT MORBIDITY IN VERY PRETERM NEWBORNS

SUMMARY

It is suggested that presepsin is a reliable biomarker for both early and late onset neonatal sepsis. We aimed to determine whether presepsin, which increases significantly in inflammatory conditions such as myocardial infarction and hypertension in adults, can predict the mortality and common morbidities of preterm newborns such as necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVC), patent ductus arteriosus (PDA) and bronchopulmonary dysplasia (BPD).

All preterm neonates without congenital anomalies who were born before 32 weeks of gestation hospitalized in our neonatal intensive care unit (NICU) between June 2017 and June 2018 were included in the study prospectively. Blood samples were taken within 24th and 72nd hours and when the first morbidity developed; serum presepsin levels were measured by chemiluminant enzyme immunoassay method. SNAPPE scoring was performed within the first 24 hours.

Four of the 52 preterm infants (28.7 ± 2.6 weeks; 1225 ± 446 gr) who were followed in our unit were excluded from the evaluation because they had culture positive sepsis.

There was no significant difference between the 24th and 72nd hour laboratory values of IVK, PDA, NEC and BPD cases in terms of presepsin, CRP, leukocyte, MNS and platelet.

There was no significant difference in terms of CRP, leukocyte, MNS and platelet counts in the first diagnosis. Although presepsin values were significantly elevated in the NEC group, no statistically significant difference was found. As this may be due to the small number of cases, we concluded that a significant relationship could be found between NEC and presepsin if more studies were performed with larger case groups.

16 of 38 survivors developed at least one morbidity. In the repeated measurements of those patients, the values of presepsin were slightly increased at the moment of diagnosis but no significant difference was observed ($p = 0.102$). 24th hour values were significantly lower and 72nd hours were significantly higher ($p = 0.024$) in the NEC group.

The 24th and 72nd hour presepsin values of 10 patients who had no morbidity during the follow-up period were compared with the patients who developed morbidity IVK ($n = 13$), NEC ($n = 15$), PDA ($n = 5$) and BPD ($n = 5$). There was no statistically significant difference between the 24th and 72th hour presepsin values of the two groups.

In conclusion, it is found that presepsin is insufficient in predicting morbidity and mortality in very preterm newborns and larger scale studies are needed.

Key words: presepsin, very preterm newborn, morbidity, mortality, SNAPPE

KAYNAKLAR

1. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. Original Articles: SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. J Pediatr 2001;138:92-100.
2. Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, Noto A, Cibecchini F, Testa M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:51-53.
3. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14) and procalsitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Critical Care 2014;18(1):R6.
4. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in emergency department. Critical Care 2013;17(5):R244.
5. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, Aktas A, Karatekin G, Uluhan R, et al. Role of presepsin in the diagnosis of the late-onset neonatal sepsis in preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;30:1-6
6. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of the late-onset sepsis in preterm newborns. Pediatrics 2015;135:68-75.
7. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. Plos One 2015;10(12):e0146020.
8. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. Pediatr Res 2017;81:329-34.

9. Iskandar A, Arthamin MZ, Indriana K, Anshory M, Hur M, Di Somma S. Comparison between presepsin and procalsitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med 2018;27:1-6.
10. Caglar F, Isiksacan N, Biyik I, Opan S, Cebe H, Akturk I. Presepsin (sCD14-ST): could it be a novel marker for the diagnosis of ST elevation myocardial infarction?. Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases. 2017;2(2):3-8.
11. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediyatri. İstanbul: Nobel Matbacılık; 2011:367.
12. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve hastalıkları. Olcay N (Editor). Pediyatri 1. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2010:335–505.
13. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. Pediatrics 1970;77(1):1-10.
14. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for postnatal assessment of fetal maturation of newly born infants. J Pediatr 1979;95:769-74.
15. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely preterm infants. J Pediatr 1991;119:417-23.
16. Xananth CV, Friedman AV, Bannerman CG. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. Clin Perinatol 2013;40:601-10.
17. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 1966;37(3):403-8.
18. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks. J Pediatr 1969;74(6):901-10.
19. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics 2013;13:59.
20. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (Eds.). Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2017:423-64.
21. Chard T, Costeloe K, Leaf A. Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;45(1):59-62.

22. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967;71:159.
23. Samancı N. Yenidoğanda ısı kontrolü. Dağoğlu T (Editör). Neonatoloji. İstanbul: Nobel Kitapevleri; 2000:155-8.
24. Adamkin DH. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. Pediatr Clin North Am 2015;62:385-409.
25. Boardman JP, Wusthoff CJ, Cowan FM. Hypoglycaemia and neonatal brain injury. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2013;98:2-6.
26. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. Curr Opin Pediatr 2016;28(2):150-5.
27. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics 2011;127:575-9.
28. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants–2016 update. Neonatology 2017;111:107-25.
29. Köksal N, Aygün Ç, Uras N. Prematüre bebekte patent duktus arteriosus'a yaklaşım rehberi 2016. Türk Neonatoloji Derneği: 12-27
30. Madan J, Kendrick D, Hagadorn J, Frantz I. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. Pediatrics 2009;123(2):674-81.
31. Weinberg JG, Ewans FJ, Burns KM, et al. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in prematüre infants: trends and practice variation. Cardiol Young 2015;23:1-8
32. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Prenatal administration betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. J Pediatr 1981; 98: 123-6
33. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta Paediatr 2005;94(449):100-5.
34. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. Seminars in Perinatology 2017;41:29-35.
35. Dimmit RA, Lawrance R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. AAP 2001;2:110-7.
36. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978;187:1-7.

37. Walsh M, Kliegman R. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33(1):179-201.
38. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage. In: Neurology of the newborn. 5th ed. Philedelphia: Saunders Co; 2008:481-588.
39. Papile LA, Munsick BG, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. Pediatrics 1983;103(2):273-7.
40. Garton T, Hua Y, Xiang J, Xi G, Keep RF. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets. 2017;21(12):1111-22.
41. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(7):1723-9.
42. Bose CL, Dammann CEL, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2008;93**:**F455-F61.
43. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004:495-99.
44. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. Early Hum Dev 2013;89:3-5.
45. Fierson WM, Saunders RA, Good W, Palmer EA, Phelps D, Reynolds J, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013;131(1):189-95.
46. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophtalmology; American Association for Pediatrics Ophtalmology and Strabismus and American Association of Certified Orthoptisits. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013;131:189–95.
47. Koç E, Baş AY, Özdek Ş. Türkiye prematüre retinopatisi rehberi 2016. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği: 4-10
48. Acunaş B, Baş AY, Uslu S, Dilli D, Özbaş S, Tezel B, et al. Yüksek riskli bebek izlem rehberi. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri. Ankara: 2014;1-55.
49. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem 2004;50(2):279-87.

50. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi 2018 güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği:7-9
51. Pollack MM. Severity-of-Illness Scoring Systems, In: Nichols DG (Ed.). Pediatri Intensive Care. 4th ed. New York: Lippincott William & Wilkins; 2008:427-57.
52. Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. Pediatr Crit Care Med 2005;6(3):126-34.
53. Rapoport J, Teres D, Lemeshow S, Gehlbach S. A method for assessing the clinical performance and cost-effectiveness of intensive care units: A multicenter inception cohort study. Crit Care Med 1994;22:1385-91.
54. Pollack MM, Cuerdon TC, Patel KM, Ruttimann UE, Getson PR, Lewetown M. Impact of quality-of-care factors on pediatric intensive care unit mortality. JAMA 1994;272:941-6.
55. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol 2003;17(1):17-21.
56. Pollack MM, Koch MA, Bartel DA, Rapoport I, Dhanireddy R, El-Mohandes AA, et al. A comparison of neonatal mortality risk prediction models in very low birth weight infants. Pediatrics 2000;105(5):1051-7.
57. Yalaz M, Arslan MT, Çoşar H, Akisu M, Kültürsay N. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. Çocuk Sağ ve Hast Der 2006;49:1-7.
58. SNAP-PE II skorlaması Erişim tarihi: Şubat 2019. Erişim: www.journalagent.com; İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2011, 1(2): 42-50
59. Carpio R, Spanuth E. Presepsin in patients with SIRS and early sepsis in emergency department. Mechanism of presepsin secretion [internette]. Erişim tarihi: Şubat 2019. Erişim: https://www.pathfast.eu/mechanism-of-presepsin-secretion
60. Miyosawa Y, Akazawa Y, Kamiya M, Nakamura C, Takeuchi Y, Kusakari M, et al. Presepsin as a predictor of positive blood culture in suspected neonatal sepsis. Pediatrics 2018; 60: 157-61.
61. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N, Kocamaz N, Kasapoğlu P, Gedikbaşı A, et al. Serum presepsin levels are not elevated in patients with controlled hypertension. Int J Hypertens 2018:8954718.
62. Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S, Spanuth E, Volk T, et al. Presepsin (sCD14-ST) is a novel marker for risk stratification in cardiac surgery patients. Anesthesiology 2017;126(4):631-42.

63. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N, Kocamaz N, Kasapoğlu P, Gedikbaşı A, et al. Serum presepsin levels in patients with decompensated heart failure. EJCM 2018;6(2):60-7.
64. Liu B, Yin Q, Chen YX, Zhao YZ, Li CS. Role of presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system outcome of community-acquired pneumonia in emergency. Respiratory Medicine 2014;108(8):1204-13.
65. Malickova K, Koucky M, Parizek A, Pelinkova K, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in preterm deliveries. Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine 2015 June; 28 (9): 1032-7.
66. Toyoshima Y, Ohuchi H, Hayama Y, Miike H, Morimoto Y, Negishi J, Iwasa T, et al. High plasma presepsin level predicts morbidity and mortality in adults with congenital heart disease. Circulation 2018;138:A13090.
67. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AE. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis - A single center -hospital based study. Pediatr Neonatol. 2018;12:S1875-9572(17)30647-2.
68. Asker HS, Satar M, Yildizdas HY, Mutlu B, Ozyurt BM, Ipek MS, et al. Evaluation of score for neonatal acute physiology and perinatal extension II and clinical risk index for babies with additional parameters. Pediatr Int 2016;58(10):984-7.
69. Zardo MS, Procianoy RS. Comparison between different mortality risk scores in a neonatal intensive care unit. Rev Saude Publica 2003;37(5):591-6.
70. Karaarslan U, Bağ Ö, Özer E, Helvacı Mehmet. Comparison of CRIB-II and SNAP-PE-II Scoring Systems in Predicting the Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants. Turk J Pediatr Diseas 2017;16:326-9
71. Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, Battaglioli M, Merazzi D, Tandoi F, et al. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89(5):419-22.
72. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. BMC Pediatrics 2017;17:810-3
73. Hellmann J, Knighton R, Lee SK. Neonatal deaths: prospective exploration of the causes and process of end-of-life decisions. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2016;101(2): F102-7

EKLER

EK 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/165	
	1PROTOKOL ADI	İleri Derecede Preterm Yenidoğanlarda Presepsinin Morbiditeyi Öngörme Yetisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Betül Ayşe ACUNAŞ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

Tarih:14.06.2017

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 11/16** Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Betül Ayşe ACUNAŞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Müge ÜNLÜ'nün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜİF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

EK 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.06.2017 tarih ve 11/16 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:**

  İleri derecede preterm yenidoğanlarda presepsinin morbiditeyi öngörme yetisi

- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Riskli yenidoğan bebeklerin kanlarında presepsin adlı maddeyi ölçerek geliştirebilecekleri hastalıkları önceden öngörebilmek

- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Dr. Müge ÜNLÜ /TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

- **Araştırmanın amacı: :** Bebeğinizin ilk gün, 3.gün ve erken doğan bebeklerde sık görülen nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriozus ve intraventrikuler hemoraji tanılarından birini aldığında kanında bakılan presepsin düzeyleri ile bu hastalıklaın erken tanı ve tedavisini amaçlıyoruz.

- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Uzmanlık Tezi çalışması

- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 15.06.2017- 1 yıl

- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 50

- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Bebeğinizden rutin kontrol zamanlarında alınan kanlardan presepsin ek tetkik talebi olarak çalışılacak; ayrı kan alınmayacaktır.

- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Yok

- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**Yok

- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 15.06.2017-15.06.2018 tarihleri arasında TÜTF'de doğmuş ve TÜFT Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılarak takip edilmiş olması

- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Yok

- **Gönüllünün sorumlulukları:** Yok

- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Kan alma az da olsa ağrı yapabilir. Sonrasında kan alınan bölgede hematom, morluk, kanama ve şişlik olabilecek risklerdir.

- **Risklere karşı alınan önlemler:** Kan alındıktan sonra o bölgeye baskı uygulanacak, pamuk ve ya spanç ile pansuman yapılacak ve takip edilecektir.

- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Yok.

- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Yok.

- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Ek bir masraf bulunmamaktadır.

- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Yok

- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?:** -

- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Dr. Müge ÜNLÜ / 05387700689

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Araştırmamızda olgulardan herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.

- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**Hayır.

"İleri derecede preterm yenidoğanlarda presepsinin morbiditeyi öngörme yetisi'' **araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb…);**

☐ **Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.**

☐ **İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**

☐ **Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak,araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- *Gönüllünün; (El yazısı ile)*

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

Tarih:

- *Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)*

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- *Açıklamaları yapan araştırmacının*

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih