



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOK DÜŞÜK DOğUM AğIRLIKLI BEBEKLERDE
SERUM ALBÜMİN DEğERLERİ VE
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Dilay Altan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve ocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEKLERDE
SERUM ALBÜMİN DEĞERLERİ VE
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Dilay Altan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emre Dincer

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Resul Karakuş'a,

Asistanlık sürecimde hayata ve mesleğe dair desteğini her daim hissettiğim, mesailerimizi ve tez yazım sürecimi keyifli hale getiren, kapısının her zaman bize açık olduğunu bildiğimiz çok sevgili tez danışmanım; Sayın Doç. Dr. Emre Dincer'e,

Kıymetli tecrübeleri ve desteği ile her daim yanımızda olan, aktardığı bilgiler ile daha iyi bir hekim olmamıza katkı sağlayan; Sayın Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Neonatoloji alanındaki engin tecrübe ve bilgisiyle eğitimimizde örnek aldığımız saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Güner Karatekin'e,

Klinik tecrübeleri, hastaya yaklaşımı, okumaya ve mesleğe olan aşkı ile hepimize örnek olan değerli hocam; Sayın Prof. Dr. Rabia Gönül Sezer Yamanel'e,

Neonatoloji alanında bizi deneyimleriyle geliştiren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, desteğini esirgemeyen, yenidoğan bebeklere sevgi ve şefkatle yaklaşmayı öğreten çok sevgili hocalarım; Sayın Prof. Dr. Sevilay Topçuoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Selim Sancak'a, Sayın Doç. Dr. Elif Özalkaya'ya ve uzman abi ve ablalarım,

Klinik bilgi ve tecrübesiyle her zaman desteğini hissettiğimiz değerli başasistanlarımız; Doç. Dr. Özlem Erdede, Uzm. Dr. Nihan Uygur Külcü, Uzm. Dr. Erdal Sarı ve değerli çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı abi ve ablalarım,

Birlikte çalışabilme fırsatı bulabildiğim için çok şanslı hissettiğim, bilgi ve deneyimleriyle hep yanımızda olan, bize yeni ufuklar açan değerli yan dal uzmanı abi ve ablalarım; Doç. Dr. Nevzat Aykut Bayrak, Doç. Dr. Nurdan Erol, Uzm. Dr. Abdullah Alpınar, Doç. Dr. Merve İşeri Nepesov, Doç. Dr. Mustafa Çakan, Doç. Dr. Yavuz Özer, Dr. Hümeysra Yaşar Köstek, Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu, Uzm. Dr. Emek Uyur, Uzm. Dr. Ayşe Pınar Göksu Çetinkaya, Uzm. Dr. Emine Genç, Uzm. Dr. Azize Büyükköç'a,

Asistanlık süresince iyi kötü her anımı paylaştığım, desteklerini her zaman hissettiğim, Zeynep Kamilin benim için iş yerinden daha fazlası olmasını sağlayan sevgili Dr. Feyza Bodur, Dr. Melek Sönmezocak Aktürk, Dr. Samet Ziya Öztürk, Dr. Simge Bülbül Bilgin, Dr. İsmail Kurkut, Dr. Sevde Berce Karakaya, Dr. Beyza Zalim,

Dr. Merve Küskü Polat, Dr. Mısra Ceren Taş, Dr. Simg Aydınalev Kalmış, Dr. Kubilay Pıçaklar, Dr. Kübra Subaşı, Dr. Büşra Demir'e,

Lise yıllarından itibaren her hznme ve sevincime ortak olan, hep bir telefon kadar yakın olduğunu bildiğim canım arkadaşım Aylin akmak'a,

Bugün olduğum kişi olmamı sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım ebeveynlerim Nedriye ve Hasan olakoğlu'na, insanın bir abisi olmalı hayatta dememi sağlayan değerli abim Ersin olakoğlu'na, tanıdığım ilk günden itibaren yanımda olan sevgili ablam Cansu olakoğlu'na ve hayatımıza renk katan biricik yeğenlerim Masal Duru ve Kaan'a,

Beni tanıdığı ilk günden itibaren ailelerine kabul eden, desteklerini hiç esirgemeyen Serpil ve Suat Altan'a,

*En zor ve en güzel günlerimizi birlikte geçirdiğimiz, tıp fakültesi sıralarından itibaren yanımda en büyük destekçim olan, yol arkadaşım canım eşim Fuat Altan'a,
...Çok teşekkür ederim.*

Dr. Dilay ALTAN

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PREMATÜRİTE.....	2
2.1.1. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri.....	3
2.2. ALBÜMİN	5
2.2.1. Albümin Metabolizması	5
2.2.2. Albüminin Fonksiyonları	6
2.2.3. Normal Serum Albümin Düzeyi.....	7
2.2.4. Albümin Düzeyini Etkileyen Faktörler	8
2.2.5. Serum Albümin Düzeyinin Prognostik Değeri	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1. ETİK KURUL VE TEZ KONUSU HAKEM ONAYI	10
3.2. ARAŞTIRMANIN BÖLGESİ	10
3.3. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ.....	10
3.4. 3.4 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA	
KRİTERLERİ.....	10
3.5. ARAŞTIRMA SÜRECİ	10
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKÇA	55

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Preterm doğum ile ilgili risk faktörleri [5].....	3
Tablo 2: Preterm Bebeklerde Sık Görülen Sorunlar[5].....	4
Tablo 3: Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	14
Tablo 4: Anneye Ait Özellikler	15
Tablo 5: Gestasyonel yaşa göre ilk ve en düşük albümin düzeylerinin karşılaştırılması	16
Tablo 6: Doğum ağırlığına göre ilk ve en düşük albümin düzeylerinin karşılaştırılması	16
Tablo 7: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Gebelik Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	18
Tablo 8: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Doğum ve Yenidoğan Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu.....	20
Tablo 9: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Klinik İzlem Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu 1.....	23
Tablo 10: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Klinik İzlem Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu 2	25
Tablo 11: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Kan Gazı Değerleri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu.....	28
Tablo 12: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Hemogram Değerleri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu.....	30
Tablo 13: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Yatış Esnasında Ölçülen En Düşük Albümin Düzeyi Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	31
Tablo 14: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Komplikasyonların Karşılaştırmalı Analiz Tablosu	32
Tablo 15: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Tartı ve Beslenme Karşılaştırmalı Analiz Tablosu.....	34
Tablo 16: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Exitus Karşılaştırmalı Analiz Tablosu.....	35

Tablo 17: İlk 28 günde exitus olan hastalar çıkarıldıktan sonra grupların morbiditeler açısından karşılaştırılması.....	36
Tablo 18: İlk 24 saat serum Albümin değerlerinin mortaliteyi öngörme açısından ROC eğrisi ile değerlendirilmesi	37
Tablo 19: Yatış süresince gözlenen en düşük serum Albümin değerlerinin mortaliteyi öngörme açısından ROC eğrisi ile değerlendirilmesi	38



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Albümin Üç Boyutlu Yapısı.....	5
Şekil 2: Gestasyon yaşına göre ilk 24 saat serum albümin değerlerinin persantilleri.....	39



KISALTMALAR

ABE	: Actual Base Excess
AGA	: Appropriate for Gestational Age (Gestasyon Haftasına Uygun)
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
APGAR	: Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
C/S	: Sezaryen Seksiyo
CPR	: Kardiyopulmoner resusitasyon
CRP	: C-Reaktif Protein
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMR	: Erken Membran Ruptürü
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
İVK	: İntraventriküler Kanama
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
LGA	: Large for Gestational Age (Gestasyon Haftasına Göre Büyük)
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NSVD	: Normal Vajinal Spontan Doğum
PBV	: Pozitif Basınçlı Ventilasyon
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
PPROM	: Uzamış Erken Membran Ruptürü
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar distress sendromu
ROP	: Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisi)
SGA	: Small for Gestational Age (Gestasyon Haftasına Göre Küçük)
SS	: Standart Sapma
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Küre)
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Giriş Ve Amaç: Serum albümin, onkotik basıncın korunması, moleküllerin taşınması, antioksidan etki ve damar stabilitesinin sağlanması gibi birçok hayati fonksiyona sahip, karaciğerde sentezlenen majör plazma proteindir. Yetişkin ve pediatrik kritik hastalarda hipoalbüminemi, mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiş olup; bu ilişkinin prematüre yenidoğanlarda da geçerli olup olmadığı son yıllarda araştırılmaktadır. Ancak yenidoğanlarda albümin düzeyini değerlendirmeye yönelik referans aralıklar netleşmemiştir ve prognostik değeri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma, 1500 gramın altında veya 32. gestasyonel haftadan önce doğan prematüre yenidoğanlarda serum albümin düzeylerinin prognostik önemini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, SBÜ Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Ocak 2018 – Ocak 2025 tarihleri arasında takip edilen, doğum ağırlığı <1500 gram veya gestasyon yaşı <32 hafta olan bebekler dahil edilmiştir. İlk 24 saatte ölçülen ve yatış süresince gözlenen en düşük serum albümin düzeyleri kaydedilmiştir. Albümin düzeylerinin, gestasyonel yaşa göre persantil eğrileri belirlemiştir. Yine gestasyon yaşlarına göre albümin düzeylerinin Z skorları oluşturulmuş ve Z skoru < -1 olanlar “düşük albümin”, ≥ -1 olanlar “normal albümin” grubu olarak sınıflandırılmıştır. Gruplar klinik, laboratuvar ve prognostik parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 606 prematüre yenidoğan alınmış olup, ortalama gestasyonel yaşı 28.77 ± 3.34 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1231 ± 494 gram olarak saptanmıştır. İlk 24 saatte ölçülen serum albümin düzeyi 2.83 ± 0.51 g/dL, yatış süresince gözlenen en düşük albümin düzeyi ise 2.58 ± 0.54 g/dL bulunmuştur. Albümin düzeyleri, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Antenatal özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değilken, düşük albümin grubunda, erkek cinsiyet oranı, , doğum salonunda canlandırma ihtiyacı, SGA, RDS, sürfaktan ihtiyacı, invazif mekanik ventilasyon süresi, PDA

kapatma tedavisi ve inotrop tedavisi ihtiyacı, kan ürünü transfüzyon ihtiyacı, tam enterale geçme süresi ve mortalite oranı anlamlı olarak fazla görülmüşken APGAR değerleri anlamlı düşüktür. Hipoalbuminemi grupta BPD, NEK ve mortalite anlamlı olarak yüksekken, ilk gün serum albümin değerinin 2,51 olması %83 duyarlılık, %77 özgüllük, yatış süresine albümin değerinin 2,1 olması ise %91 duyarlılık, %89 özgüllük ile mortalite için öngörücü olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Prematüre yenidoğanlarda düşük serum albümin düzeyinin, antenatal özellikler ve maternal hastalıklar ile ilişkisi gösterilememişken, doğumun ilk gününden düşük albümin düzeyinin birçok morbidite ve artmış mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gestasyon yaşından bağımsız doğum ağırlığının düşük olmasının albümin düşüklüğü ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Gestasyonel yaşa göre düzeltilmiş Z skoru ile değerlendirilen albümin düzeyi, bu hasta grubunda klinik risk sınıflandırmasında kullanılacak değerli bir prognostik belirteçtir. Erken dönemde albümin düzeyinin değerlendirilmesi, yüksek riskli olguların erken tanımlanmasına ve yönetiminin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.

Ayrıca yüksek hasta sayısı ile oluşturulmuş serum albümin persantil eğrileri de literatüre sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Çok düşük doğum ağırlığı, albümin, hipoalbümin, mortalite

ABSTRACT

Introduction And Objective: Serum albumin is a major plasma protein synthesized in the liver that plays a critical role in maintaining oncotic pressure, transporting molecules, exerting antioxidant effects, and preserving vascular stability. Hypoalbuminemia has been associated with increased mortality and morbidity in adult and pediatric critically ill patients. Whether this association also applies to preterm neonates has been the subject of recent investigations. However, reference ranges for evaluating albumin levels in neonates have not been clearly established, and its prognostic value remains uncertain. This study aims to evaluate the prognostic significance of serum albumin levels in preterm neonates born with a birth weight below 1500 grams or before 32 weeks of gestation.

Methods: This retrospective study included neonates admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital between January 2018 and January 2025, with a birth weight <1500 grams or gestational age <32 weeks. Serum albumin levels measured within the first 24 hours of life and the lowest levels observed during hospitalization were recorded. Albumin levels were assessed according to gestational age percentile curves. Z-scores were calculated, and infants with a Z-score < -1 were categorized as the "low albumin" group, while those with a Z-score \geq -1 were defined as the "normal albumin" group. These groups were compared in terms of clinical, laboratory, and prognostic parameters.

Results: A total of 606 preterm neonates were included in the study. The mean gestational age was 28.77 ± 3.34 weeks and the mean birth weight was 1231 ± 494 grams. The mean serum albumin level measured within the first 24 hours was 2.83 ± 0.51 g/dL, while the lowest level during hospitalization was 2.58 ± 0.54 g/dL. Albumin levels showed a positive correlation with both gestational age and birth weight.

No significant differences were found between the groups in terms of antenatal characteristics. However, the low albumin group showed significantly higher rates of male gender, need for resuscitation in the delivery room, SGA, RDS, surfactant

administration, duration of invasive mechanical ventilation, PDA closure therapy, inotropic support, blood product transfusion, time to achieve full enteral feeding, and mortality. Additionally, APGAR scores were significantly lower in the low albumin group.

The incidences of BPD, NEC, and mortality were also significantly higher in the hypoalbuminemic group. A first-day serum albumin level of 2.51 g/dL predicted mortality with 83% sensitivity and 77% specificity, while the lowest albumin level during hospitalization at 2.1 g/dL predicted mortality with 91% sensitivity and 89% specificity.

Conclusion: In preterm neonates, low serum albumin levels were not associated with antenatal characteristics or maternal conditions but were significantly related to various morbidities and increased mortality from the first day of life. Independent of gestational age, lower birth weight was associated with hypoalbuminemia.

Albumin level adjusted by gestational age Z-score appears to be a valuable prognostic marker that can be utilized for clinical risk stratification in this patient population. Early assessment of serum albumin may contribute to the timely identification and improved management of high-risk cases.

Furthermore, the study provides gestational age-specific percentile curves for serum albumin levels based on a large neonatal cohort, contributing to the existing literature.

Keywords: Preterm, Very low birth weight, Albumin, Hypoalbuminemia, Mortality

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Albümin toplam plazma proteinlerinin yaklaşık %50-60'ını oluşturan, tek zincirli ve globüler yapıda bir proteindir. Albüminin ilk keşfedilen görevi vücut sıvılarındaki onkotik basıncın korunmasındaki rolüdür. Bunun yanında antioksidan, antienflamatuvar, molekül taşıma, endotel stabilizasyonu ve bağışıklık regülasyonu gibi çok önemli rolleri bulunmaktadır. Albümin eşsiz yapısı sayesinde çeşitli moleküller ile etkileşime girerek yağ asitleri, hormonlar, bilirubin, iyonlar ve ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli küçük moleküllerin taşınmasını sağlar [1,2].

Serum albümin seviyesindeki düşüklükler intravasküler sıvı kaybı, ödem, hipotansiyon ve doku perfüzyon bozuklukları gibi ciddi fizyopatolojik sonuçlara yol açabilir. Ayrıca taşıyıcı işlevini yerine getiremediği için ilaç toksisitesi, hiperbilirubinemi, serbest radikallerin artması nedeni ile hücre hasarında artış gibi pek çok istenmeyen durum ortaya çıkabilmektedir.

Kritik hastaların takiplerinde albümin seviyelerindeki düşüşler dikkat çekmiştir ve mortalite-morbidite tayininde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak pek çok çalışmaya konu olmuştur [3].

Yetişkin ve pediatrik kritik hastalarda hipoalbüminemi ve mortalite arasındaki bu korelasyon bir başka kritik hasta grubu olan yenidoğanlarda bu biyobelirteç ile çalışmaların yapılmasının önünü açmıştır. Gestasyonel yaşları 23-41 hafta arasında olan 208 yenidoğan ile yapılan çalışmada albümin seviyesindeki düşüklüklerin klinik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [4].

Yenidoğanlarda albüminin mortalite ve morbidite üzerine etkisi ile ilgili son yıllarda pek çok çalışma yapılmış olsa da hipoalbüminemi tanımlamak için kesin bir referans değeri bulunmamaktadır. Ayrıca albümin prognostik değeri ile ilişkili yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerde yapılan çalışma sayısı azdır. Bu nedenler göz önünde bulundurularak 1500 gram veya 32. gestasyonel hafta altında doğan hastalarımızın albümin seviyeleri ile persantil eğrileri ve z skorları oluşturularak hipoalbümineminin klinik önemi üzerine tartışmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

Gebeliğin 37 haftasından (259 günden az) önce gerçekleşen bir doğum preterm doğum olarak tanımlanır [5]. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl tüm dünyada 15 milyon bebek preterm olarak doğmaktadır. Yaklaşık olarak doğan her 10 bebekten 1 tanesi anlamına gelen bu sayı giderek artmaktadır. Tüm yenidoğanlar içinde preterm doğum sıklığı 184 ülkede %5 ile %18 arasındadır.

Bu erken doğumlardan kaynaklanan komplikasyonlar, yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenidir. Erken doğum, yılda tahmini bir milyon yenidoğan ölümünden doğrudan sorumludur ve aynı zamanda çocuk ve yetişkin morbiditelerine önemli bir katkıda bulunur. Düşük ve orta gelirli ülkeler erken doğumdan orantısız bir şekilde etkilenir ve erken doğuma atfedilen daha büyük bir hastalık yükü taşır [6].

Preterm doğumun etyolojisi fetüs, plasenta, uterus ve anne arasındaki karmaşık etkileşime bağlı olarak çok faktörlüdür ve her zaman açıklanamayabilir. Bilinen etnolojik faktörler, tıbbi endikasyonlar nedeni ile erken doğum (iyatrojenik), preterm erken membran rüptürü ve spontan erken doğum (idiyopatik) olarak üç ana başlık altında toplanabilir [5].

Tablo 1: Preterm doğum ile ilgili risk faktörleri [5]

Tıbbi endikasyonlar	Maternal Preeklampsi Akut/kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, anemi, tiroid hastalıkları vb) Obstetrik komplikasyonlar Antepartum kanama Anne yaşı >35 Fetal İntrauterin büyüme kısıtlılığı Fetal distres Fetal anomali Çoğul gebelikler
Erken membran rüptürü	Enfeksiyon Polihidroamniyos Servikal anomaliler Düşük sosyo-ekonomik durum
Spontan preterm eylem	Preterm doğum öyküsü Düşük vücut kitle indeksi/ obezite Aşırı fiziksel aktivite/ çalışma koşulları Uterus anomalileri Psikososyal stres Sigara, uyuşturucu Anne yaşı <18 Genetik nedenler Bilinmeyen nedenler

2.1.1. Prematürelerin Fizyolojik Özellikleri

1. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında, vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması hipotermi riskini arttırır.

2. Pulmoner sürfaktan eksikliği, 26 haftadan küçük bebeklerde yapısal immatürite ile birlikte. Bu durum, kompliyansı olmayan akciğerler ve son derece kompliyans bir göğüs duvarı kombinasyonu ile daha da kötüleşerek yetersiz solunum mekaniğine neden olur.

3. Santral sinir sisteminde solunum ve dolaşım sisteminin immatüritesine bağlı santral apne ve bradikardi yine sık rastlanan sorunlardandır.

4. Patent duktus arteriozusun varlığı soldan sağa şanta, akciğerlerde ödem ve aşırı perfüzyon nedeni ile pulmoner gaz değişiminde bozulmaya neden olur.

5. Serebral damarların ve yapıların immatüritesi subependimal, intraventriküler kanamaya ve periventriküler lökomalaziye yatkınlık oluşturur.

6. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır.

7. Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır. Bu durum hipoglisemi, hipokalsemi ve erken fizyolojik anemi gözlenmesine neden olabilir.

8. İmmatür böbrek fonksiyonları (hem filtrasyon hem de tübüler fonksiyonlar) sıvı elektrolit yönetimini zorlaştırır. Yeterli miktarda sıvı replasmanı yapılmaması, kolaylıkla hipernatremik dehidratasyon, asidoz ve hipotansiyon gelişmesine neden olur. Fazla sıvı verilmesi ise PDA, BPD, İVK ve NEK gelişme riskini arttırmaktadır.

9. Emme, yutma ve nefes almayı koordine etme yeteneği 34-36. haftaya kadar kazanılmaz. Bu nedenle enteral beslenme sonda ile sağlanmalıdır [7,8].

Tablo 2: Preterm Bebeklerde Sık Görülen Sorunlar[5]

Solunum	Respiratuvar distres sendromu (RDS) Bronkopulmoner displazi (BPD) Apne Hava kaçakları Doğumsal pnömoni
Kalp-damar	Patent duktus arteriyozus (PDA) Hipotansiyon
Mide-bağırsak	Nekrotizan enterokolit (NEK) Motilite azlığı Hiperbilirubinemi
Hematolojik	Anemi
Metabolik	Hipo/hiperglisemi Hipokalsemi Hipofosfatemi Geç metabolik asidoz Osteopeni
Santral sinir sistemi	İntraventriküler kanama Periventriküler lökomalazi
Böbrek	Hipo/hipernatremi Hiperkalemi Renal tübüler asidoz
Diğer	Prematüre retinopatisi (ROP) Sağırılık Enfeksiyonlar (konjenital, perinatal, nazokomiyal)

2.2. ALBÜMİN

Albümin, karaciğer tarafından üretilen ve kan dolaşımında bulunan en önemli plazma proteinlerinden biridir. Vücutta, toplam plazma proteinlerinin yaklaşık %60'ını oluşturur ve birçok biyolojik fonksiyonu yerine getirir.

Albümin, yaklaşık 66–67 kDa molekül ağırlığında, 585 amino asitten oluşan tek zincirli bir globüler proteindir. Üç yapısal olarak benzer “domain”den oluşur: Domain I (1–195 aa), domain II (196–383 aa) ve domain III (384–585 aa) olarak adlandırılırlar ve her domain, A ve B adıyla iki subdomainden meydana gelir. Bu alt birimlerde yoğun alfa-heliks yapılar bulunur. Albümin molekülünde ayrıca 17 disülfid bağı yer alır [9]. Üç boyutlu yapısı, kalp şeklinde organize olmuş bu üç domainin uzaysal dağılımıyla belirlenmiştir; yaklaşık 2.8 Å çözünürlükteki kristalografi verileriyle mekanik fonksiyonlarının anlaşılması mümkün olmuştur. Bu yapı, albümini esnek transport ve taşıyıcı işlevler için ideal hale getirir: küçük molekülleri, ilaçları, hormonları ve radikalleri etkili şekilde bindirip taşıyarak plazma onkotik basıncını düzenler, antioksidan koruma sağlar, ve vasküler bütünlük dengesine katkıda bulunur [10].



Şekil 1: Albümin Üç Boyutlu Yapısı

2.2.1. Albümin Metabolizması

Albümin sentezi hepatositlerde endoplazmik retikuluma bağlı polizomlarda gerçekleşir. Sentezi besinlerden alınan protein ve kalori miktarından etkilenir. Sağlıklı

yetişkinlerde günlük albümin sentezi yaklaşık 12-25 gramdır. Prematürelde yapılan bir çalışmada albümin sentezi 117,6 +/- 37,0 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir [11].

Ribozomlar üzerinde etki için mevcut olan mRNA konsantrasyonu, albümin sentezi hızını kontrol eden önemli bir faktördür. Karaciğerde albümin sentezi gerekli durumlarda ancak 2-3 kat arttırılabilir.

Hormonal ortam ve sitokinler mRNA konsantrasyonunu etkileyebilir. Yüksek insulin, tiroksin, kortizol, büyüme hormonu konsantrasyonlarında albümin sentezi artarken tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı inflamasyon durumlarında ise albümin sentezi azalır. Steroidler albümin sentezini insülin ile birlikte arttırır ancak katabolizmasını da arttırır, albümin seviyeleri üzerine etkileri karmaşıktır [12].

Albüminin dolaşım yarı ömrü normalde 16–18 saattir [13,14].

Albümin depolanamaz, karaciğerde sentezlendikten sonra portal dolaşıma geçer, intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlara dağılır. Vücuttaki total albüminin %40'ı intravasküler (plazma) kompartmanda, %60'ı interstisyel alandadır ancak interstisyel alandaki albümin konsantrasyonu daha düşüktür. İntravasküler alandaki albümin kapillerlerden interstisyel alana geçer, sonrasında lenfatik sistem aracılığı ile intravasküler alana geri döner [15].

Albümin yıkımının %50'i kas ve cilt dokusunda, %15'i karaciğerde gerçekleşirken, %10'u gastrointestinal sistemden kaybedilir. Gastrointestinal sistemden aminoasitler ve peptitler geri emilir. Üriner sistem ile albümin kaybı ise çok az miktardadır [15,16].

2.2.2. Albüminin Fonksiyonları

Albümin intravasküler protein kütlelerinin yarısını, total protein molekülü sayısının dörtte üçünü oluşturur. Onkotik basıncı ve negatif yüklü olması sayesinde plazma kolloid ozmotik basıncının %75-80'nini oluşturur. Ayrıca interstisyumda da en fazla bulunan protein olduğu için interstisyel kolloid ozmotik basınçtan da albümin sorumludur [14]. Kritik hastalık durumlarında akut faz reaktanı proteinlerin veya immüoglobulinlerin artışına bağlı olarak kolloid onkotik basınç ile total protein konsantrasyonu arasındaki ilişki albümine kıyasla daha güçlüdür [12,17].

Albümin birçok molekülün dolaşımında depolandığı ve taşındığı molekül olarak görev yapar. Albümin, uzun zincirli yağ asitleri, bilirubin, safra asitleri, hormonlar (özellikle tiroid hormonları, kortizol ve diğer steroid hormonlar), vitaminler (özellikle A, D ve E vitaminleri), kalsiyum, magnezyum ve bazı ilaçların (varfarin, fenitoin, indometazin, furosemid, digoksin gibi) taşıyıcısıdır [12,13].

Albüminin negatif yüklü grupları faktör Xa'nın antitrombin III ile nötralizasyonunu artırır. Bu nedenle heparin benzeri ancak daha zayıf antikoagülan aktivite gösterir [18].

Serum asit- baz dengesinin sağlanmasında da görevlidir. Fizyolojik pH'ta albüminin net 19 negatif yükü vardır ve normal anyon açığının yarısından sorumludur. Plazma pH'ındaki değişikliklerde albüminin serbest iyonlara ve diğer yüklü moleküllere bağlanması artar. Serum albümin konsantrasyonundaki düşme, standart bikarbonat konsantrasyonunu ve baz fazlalığını (BE) artırarak, anyon açığını azaltarak metabolik alkalozu yol açar [12,16,19].

Albüminin birçok antioksidan aktivitesi, ligand bağlama kapasitelerinden kaynaklanır. Uzun zincirli yağ asitleri, bakır, demir, bilirubin ve homosistein gibi çok farklı yapıda molekülleri bağlayabilmektedir. Ayrıca enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynayan oksijen serbest radikallerinin temizlenmesinde rol oynar. İnsan serum albüminin fizyolojik çözeltilerinin, polimorfonükleer lökositler tarafından oksijen serbest radikallerinin üretimini engellediği gösterilmiştir [20].

Albümin stres anındaki kılcal damar geçirgenliğindeki artışın sınırlanmasında rol oynar ancak bu mekanizma net olarak ortaya konulamamıştır. Negatif yüklü albüminin membrandaki diğer negatif yüklü molekülleri itmesine ve kanalların boyutunu azaltan yer kaplayıcı işlevine bağlı olabilir [3].

2.2.3. Normal Serum Albümin Düzeyi

Normal serum albümin düzeyi yetişkinlerde 3,5-5 g/dl'dir. Yenidoğanlarda serum albümin düzeyi daha düşüktür ve özellikle preterm bebeklerde gebelik haftası azaldıkça serum albümin düzeyi düşer [21,22]. Kanakoudi ve ark. serum albümininin normal değer aralığını term yenidoğanlarda 2,8-4,3 g/dl, preterm yenidoğanlarda 2,42-4,3 g/dl olarak bildirmişlerdir [23].

2.2.4. Albümin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Hereditör analbüminemide elektforetik çalışmalarda albümin saptanamaz ve plazma albümin düzeyi 0,1mg/dl'nin altındadır. Hastaların çoğu asemptomatiktir.

Serum albümin düzeyi, protein-kalori malnütrisyonunun saptanmasında ve takibinde kullanılmaktadır, ancak serum albümin konsantrasyonu beslenme durumunun iyi bir göstergesi değildir. Protein alımı azaldığında albümin katabolizması yavaşlayarak durumu kompanse etmeye çalışır.

İnflamatuar sitokinler, özellikle IL-6 ve TNF- α albümin gen transkripsiyonunu inhibe ederek albümin sentezini baskılar. İnflamasyonda konsantrasyonu azalması nedeniyle albümin negatif akut faz proteini olarak kabul edilir. Sepsiste sitokinlerin de artışına bağlı olarak kapiller geçirgenlik artar ve hipoalbüminemi derinleşir.

Karaciğer hastalıklarından özellikle sirozda albümin sentezini azaltır ancak karaciğer parankiminin hasarı %95'e ulaşmadıkça hipoalbüminemi beklenmez.

Protein kaybettiren nefropatilerde idrarla protein atılımına bağlı olarak ve tekrarlayan diyaliz gören hastalarda hipoalbüminemi görülebilir.

Akut viral gastroenterit gibi protein kaybettiren enteropatilerde nefrotik sendrom kadar protein kaybı olabilir. Ayrıca bu enteropati durumu lenfanjektaziye bağlı gelişmişse immünoglobulinler gibi albüminden daha büyük proteinler de gastrointestinal sistemden kaybedilebilir.

Cerrahi müdahaleler sonrası çoğunlukla yeniden dağılıma bağlı olarak hipoalbüminemi görülebilir.

Ciddi yanıklarda, yanık alanından yoğun protein kaybı olur. Ayrıca mikrovasküler geçirgenlik artışına bağlı albüminin ekstravasküler alana kaçıışı ve albümin sentezinin azalması serum albümin düzeyini düşürür.

Aşırı hidrasyon albümin konsantrasyonunu dilüe ederek düşürür. Dehidratasyonda ise yalancı albümin yüksekliği görülebilir [24].

2.2.5. Serum Albümin Düzeyinin Prognostik Değeri

Düşük albümin düzeylerinin prognoz ile ilişkisi uzun yıllardır araştırmalara konu olmuştur. Farklı hasta grupları ile yapılan çalışmalarda özellikle siroz ve diyaliz hastalarında, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda, yanık, kafa travması,

major cerrahi geçirmiş hastalarda kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [25].

APACHE III ve IV skorlamalarında albümin düzeyi, hastanın akut fizyolojik durumu ile birlikte değerlendirilir ve bu durum, hastanın yoğun bakım ünitesindeki prognozunu tahmin etmek için kullanılır [26].

Son yıllarda ise hipoalbümineminin pediatrik hastalar ve özellikle yenidoğanlar için prognostik değeri araştırılmaya başlanmıştır [27].

Chunyan Yang ve arkadaşlarının 257 geç preterm ile yaptığı çalışmada sepsis ile hipoalbüminemi arasında ilişki olabileceğini gösterdi [28].

Torer ve arkadaşlarının 199 preterm ile yaptığı çalışmada albüminin preterm bebeklerde bağımsız bir mortalite belirleyicisi olabileceği sonucuna ulaşıldı.[29]

Amerika Birleşik Devletleri'nde 164.401 yenidoğan üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada, serum albümin düzeyi <2.5 g/dL olan bebeklerde mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir [30].

Yenidoğan ve prematüre bebeklerde albümin düzeyi ile mortalite arasındaki inceleyen araştırmalar mevcut olsa da halen prognoz tayini açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL VE TEZ KONUSU HAKEM ONAYI

Bu çalışma için, 20.12.2023 tarihli, 180 karar numarası ile, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı.

3.2. ARAŞTIRMANIN BÖLGESİ

Araştırma İstanbul il merkezinde, Sağlık Bakanlığı, SBÜ Tıp Fakültesi, İstanbul Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH'de yapıldı.

3.3. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırma, retrospektif kohort çalışması olarak yapıldı.

3.4. 3.4 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

SBÜ Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Bakım Ünitesinde Ocak 2018- Ocak 2025 tarihleri arasında takip edilen yenidoğanlar ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. 1500 gram altı veya 32 gestasyonel hafta altında doğan bebekler çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanemizde doğan ancak ilk günlerinde sevk edilen bebekler çalışmadan çıkarılmıştır. Aynı zamanda doğumsal metabolik hastalığı olan, majör konjenital anomalisi olan, hidrops fetalis tanılı, ağır anemisi olan, konjenital nefrotik sendrom gibi hipoalbuminemiye neden olacak ek hastalığı olan bebekler çalışmadan çıkarılmıştır.

3.5. ARAŞTIRMA SÜRECİ

Dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak belirlenen hastalarda hasta dosyası, anne dosyası ve sistem kayıtları incelenerek doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, 1. ve 5. Dakika APGAR skorları, kan gazı ve hemogram parametreleri, ilk 24 saatte ölçülmüş albümin düzeyi ve en düşük albümin düzeyi, antenatal risk faktörleri, antenatal steroid uygulanma durumu, doğum odasında resüsitasyon ihtiyacı, erken ve geç sepsis varlığı, RDS, BPD, periventriküler kanama

varlığı, prematüre retinopatisi varlığı, NEK varlığı, hastane yatış süresi ve ölümün olup olmadığı kayıt edilmiştir.

Ekokardiyografide hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı konularak, medikal veya cerrahi olarak kapatma tedavisi alan hastalar kayıt altına alındı. YDYBÜ izleminde, hasta başında yapılan stick glukoz ölçümünde kan şekeri düzeyinin >150 mg/dl olması hiperglisemi olarak kabul edilmiştir.

RDS tanısı akciğer grafisi, oksijen ihtiyacı ve klinik ile konuldu. BPD, doğum sonrası 28. günde veya postmenstrüel 36. haftada oksijen gereksiniminin devam etmesi şeklinde tanımlanmıştır. NEK tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konuldu ve hastalar Modifiye Bell kriterlerine göre evrelendirildi. ROP değerlendirmeleri, uzman göz hastalıkları hekimleri tarafından gerçekleştirilmiş olup evrelendirilerek kayıt edildi. Transfontanel Ultrasonografi ile germinal matriks-intraventriküler hemoraji (GM-İVH) saptanan olgular tespit edildi.

Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takibi esnasında ilk 24 saat içinde alınan rutin kan tetkiklerinde serum albümin düzeyi de bulunmaktadır. Bu sonuçlar g/dl cinsinden kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların YYBÜ takibinde klinisyenlerin uygun gördüğü zamanlarda alınan serum albümin düzeyleri arasından en düşük değer seçilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu serum albümin değerleri dikkate alınarak hastaların gestasyon yaşlarına göre persantil değerleri ve Z skorları oluşturulmuştur.

Gestasyonel haftalarına göre oluşturulmuş persantil değerleri üzerinden <10p, 10–25p, 25–50p, 50–75p, 75–90p, >90p olarak gruplara ayrılmış ve bu gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılmıştır. Bu aşamada albümin persentillerinin gestasyonel yaştan etkilendiği tespit edilerek, gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş Z skorlarının hesaplanması çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların albümin değeri Z skorları $Z < -1$ (düşük) ve $Z > -1$ (normal) olarak düzenlenerek gruplar demografik veriler, klinik ve laboratuvar değerleri ve morbidite/mortalite açısından karşılaştırılmıştır.

Ayrıca uzun dönem morbiditelerin değerlendirilmesinde erken dönem mortalitenin etkisini kaldırmak amaçlı ilk 28 günde exitus olan hastalar değerlendirmeden çıkarılarak, gruplar arası BPD, NEK ve ROP varlığı gruplar arası karşılaştırılmıştır.

Mortaliteyi öngörmek için ilk 24 saat ve yatı sürecindeki en düşük serum albümin düzeyinin prediktif olup olmadığı da değerlendirilmek amaçlı analiz gerçekleştirilmiştir.

Serum albümin konsantrasyonu, Roche Cobas c501 cihazı kullanılarak bromkrezol yeşili bağlanma yöntemi ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analiz, veri yönetimi, görselleştirme ve raporlama süreçlerini kolaylaştırmak amacıyla çeşitli paketlerin kullanıldığı R sürüm 4.4.2 ortamında gerçekleştirilmiştir. R6 paketi, daha esnek ve modüler istatistiksel iş akışlarına olanak sağlayan, yeniden kullanılabilir nesne yönelimli yapılar oluşturmak için kullanılmıştır. rstatix paketi, istatistiksel testlerin basitleştirilmiş bir şekilde gerçekleştirilmesinde önemli bir rol oynamış; flextable paketi ise, yayınlanmaya hazır özet ve dergi formatına uygun biçimlendirilmiş analiz tablolarının oluşturulmasında tercih edilmiştir.

Doğum sonrası ölçülen albümin düzeyleri, gestasyon yaşına göre normalize edilerek yorumlanabilir hale getirilmiştir. Bunun için albümin düzeyleri, GAMLSS (Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape) yöntemine dayalı LMS (Lambda-Mu-Sigma) modellemesi ile analiz edilmiştir. Bu model ile her birey için, gestasyonel yaşa göre düzeltilmiş z-skoru ve persantil değeri hesaplanmıştır.

Elde edilen bu z-skorlar ve persantil değerleri, analizlerde gruplama değişkeni olarak kullanılmış; örneğin:

- Z-skor grupları: $z < -2$ (Çok Düşük), $-2 \leq z < -1$ (Düşük), $-1 \leq z \leq +1$ (Normal), $z > +1$ (Yüksek), sonrasında z skor gruplarını < -1 olanları hipoalbüminemi, > -1 olanları normal kabul ederek yeniden karşılaştırılmıştır.
- Persantil grupları: $< 10p$, $10-25p$, $25-50p$, $50-75p$, $75-90p$, $> 90p$

Çıkarımsal istatistikler, gruplar arasındaki ilişkiler ve farklar hakkında sonuçlar çıkarmak için kullanılmıştır. Testler, sayısal verilerin normalliği (Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi) ve test varsayımlarına uyup uymamasına göre seçilmiştir.

Sayısal veriler normal dağılıyorsa: bağımsız iki grup için Student's t-testi, ikiden fazla grup için tek yönlü ANOVA kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen verilerde ise: Wilcoxon rank-sum veya Kruskal-Wallis testleri tercih edilmiştir.

Kategorik verilerde: hücre frekanslarının yeterli olduğu durumlarda Ki-kare, düşük frekanslı hücreler için Fisher'ın kesin testi uygulanmıştır.

Sağkalım analizleri, Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış; exitus olayına göre yatış süresi değişkeni dikkate alınarak sağkalım eğrileri oluşturulmuştur. Gruplar arasında sağkalım farklarını değerlendirmek için log-rank (Mantel-Cox) testi kullanılmıştır. Analizlerde z-skor ve persantil grupları ayrı ayrı kullanılmıştır. Sağkalım eğrileri, her zaman noktasında risk altında kalan birey sayıları ile birlikte sunulmuştur.

Mortalite için albümin düzeylerinin prediktif değerlerinin hesaplanmasında ROC eğrileri kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 1500 gram veya 32. Gestasyonel hafta altında doğan 606 bebek dahil edildi. Bu bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı 28.77 ± 3.34 hafta, doğum ağırlıkları 1231 ± 494 gram idi. Bebeklerden %45.71'i (277) kız, %54.29'u (329) erkekti. Bebeklere ait özelliklerin detayları Tablo 3'de incelenmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Cinsiyet	Kız: 277 (%45.71) Erkek: 329 (%54.29)
Uyruk	T.C. vatandaşı: 547 (%90.26) Diğer: 59 (%9.74)
Gestasyonel yaş (hafta)	28.77 ± 3.34
Doğum ağırlığı (gram)	1231 ± 494 (min: 320 – maks: 2200)
Doğum şekli	NSVD: 135 (%22.28) Sezaryen: 471 (%77.72)
1. dakika APGAR skoru	5.3 ± 1.81
5. dakika APGAR skoru	7.26 ± 1.57
Gestasyon yaşına göre ağırlık	AGA: 448 (%75.04) SGA: 109 (%18.26) LGA: 40 (%6.7)
Doğum odasında canlandırma ihtiyacı	Yok: 104 (%17.19) PBV: 225 (%37.19) Entübasyon: 255 (%42.15) CPR/İlaç: 21 (%3.47)
Mortalite (hastane içi)	Sağ kalan: 474 (%78.22) Exitus: 132 (%21.78)
Yatış süresi (gün)	46.11 ± 39.46 (min: 0 – maks: 341)

Veriler n(%) ve ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

AGA: Gestasyonel haftasına uygun, SGA: Gestasyonel haftasına göre küçük, LGA: Gestasyonel haftasına göre büyük, NSVD: Normal Vajinal Spontan Doğum, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, SS: Standart sapma

Olguların antenatal özelliklerinde anne yaşı, erken uzamış membran rüptürü, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu öyküleri sorgulanmış olup; gebelik yöntemi, doğum şekli, antenatal steroid uygulanma durumu, çoklu gebelik durumu kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin annelerine ait özellikler tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4: Anneye Ait Özellikler

Anne Yaşı (yıl)	30,11 ± 6,23
IVF Uygulaması	52 (%8.67)
Çoğul Gebelik Durumu	146 (%24.09)
Antenatal Steroid Uygulanma Durumu	Uygulanmamış 93 (%17.06) Tam Doz Uygulanmış 356 (%65.32) Yetersiz Doz Uygulanmış 96 (%17.61)
Maternal İdrar Yolu Enfeksiyonu	79 (%16.6)
Polihidroamniyos	15 (%2.48)
Oligohidroamniyos	113 (%18.7)
Erken Uzamış Membran Rüptürü	129 (%21.43)
Koryoamniyonit	47 (%7.82)
Preeklampsi	144 (%23.92)
Gestasyonel Diyabet	58 (%9.63)

Veriler n(%) biçiminde gösterilmiştir. İVF: İnvitro Fertilizasyon

Hastaların ilk 24 saat içinde ölçülen serum albümin düzeyi ortalaması 2.83 ± 0.51 g/dl olarak saptandı. Yatışları esnasında ölçülen en düşük albümin düzeyi ortalaması 2.58 ± 0.54 g/dl idi.

Gestasyonel yaşa göre ilk ve yatış esnasındaki en düşük albümin düzeyi medyan değerleri ve karşılaştırması Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Gestasyonel yaşa göre ilk ve en düşük albümin düzeylerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n = 606)	24-28 hafta (n = 232)	29-32 hafta (n = 346)	33+ hafta (n = 28)	p
İlk Albümin					<0.001*
<i>Ortalama</i>	2.83 ± 0.51	2.52 ± 0.49	3.02 ± 0.43	3.12 ± 0.37	
<i>Ortanca</i>	2.9 (2.5- 3.2)	2.57 (2.28-2.89)	3.02 (2.8- 3.3)	3.12 (3.07-3.3)	
En Düşük Albümin					<0.001*
<i>Ortalama</i>	2.58 ± 0.54	2.26 ± 0.53	2.78 ± 0.44	2.77 ± 0.38	
<i>Ortanca</i>	2.62 (2.25-2.98)	2.29 (1.95 - 2.6)	2.82 (2.5 - 3.1).	2.8 (2.56 - 3.1)	

Veriler ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Kruskal-Wallis testi

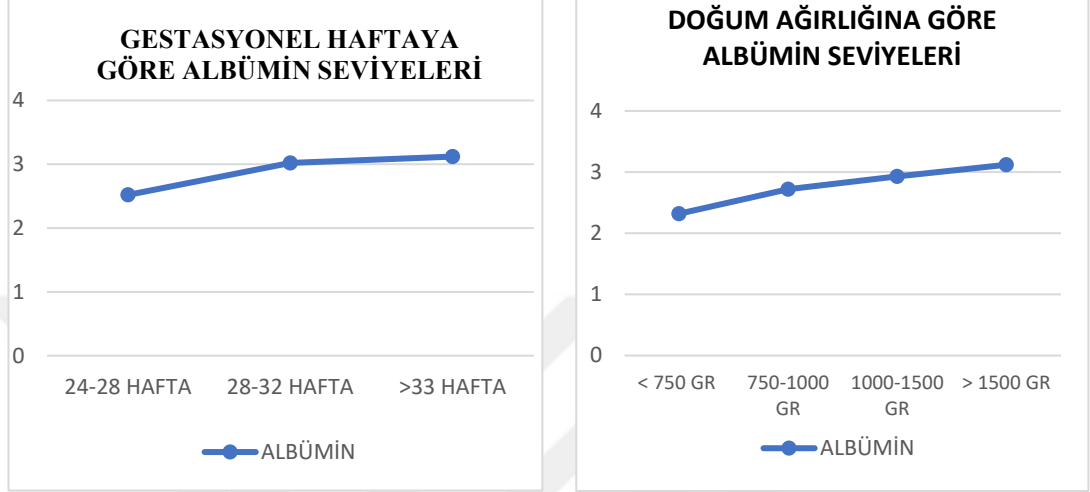
Tablo 6: Doğum ağırlığına göre ilk ve en düşük albümin düzeylerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n = 606)	<750gr (n = 126)	750-1000gr (n = 92)	1000-1500gr (n = 194)	>1500gr (n = 194)	p
İlk Albümin						<0.001*
<i>Ortalama</i>	2.83 ± 0.51	2.32 ± 0.48	2.72 ± 0.44	2.93 ± 0.4	3.12 ± 0.39	
<i>Ortanca</i>	2.9 (2.5 - 3.2)	2.38 (2 - 2.7)	2.62 (2.4- 3.04)	2.97 (2.7 - 3.2)	3.1 (2.9 - 3.4)	
En Düşük Albümin						<0.001*
<i>Ortalama</i>	2.58 ± 0.54	2.06 ± 0.51	2.38 ± 0.52	2.68 ± 0.38	2.9 ± 0.4	
<i>Ortanca</i>	2.62 (2.25 - 2.98)	2.1 (1.8 - 2.4)	2.4 (2.12- 2.7)	2.7 (2.44-2.9)	2.96 (2.7- 3.19)	

Veriler ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Kruskal-Wallis testi

Doğum ağırlığına göre ilk albümin düzeyleri incelendiğinde <750 gr grubunda medyan değeri 2.38 (2 - 2.7), 750-1000 gr grubunda medyan değeri 2.62 (2.4 - 3.04), 1000-1500 gr grubunda medyan değeri 2.97 (2.7 - 3.2), >1500 gr grubunda medyan değeri 3.1 (2.9 - 3.4) olarak gözlenmiştir (Tablo 6).



Çalışma grubumuzda gözlemlendiği üzere, albümin düzeyleri gestasyonel haftaya ve doğum ağırlığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ayrıca yenidoğanlarda albümin için kesin referans aralıklarının bulunmaması nedeniyle hipoalbüminemi grubu bir serum albümin düzeyi altında kalan değerler ile belirlenememiştir. Bu nedenle hastaları gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş Z skorlarını Z <-1 olanları düşük albümin ve Z >-1 olanları normal albümin kabul edilerek gruplandırılmıştır.

Tablo 7: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Gebelik Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
Anne Yaşı				0.284*
<i>Ortalama</i>	30.11 ± 6.23	29.22 ± 6.07	30.27 ± 6.26	
<i>Ortanca</i>	30 (16 - 65)	29 (17 - 42)	30 (16 - 65)	
Doğum Şekli				0.081**
<i>NSVD</i>	135(22.28%)	13(14.61%)	122(23.60%)	
<i>C/S</i>	471(77.72%)	76 (85.39%)	395(76.40%)	
Yatış Süresi				0.044*
<i>Ortalama</i>	46.11 ±39.46	41.33±41.52	46.93 ±39.07	
<i>Ortanca</i>	37 (0 - 341)	33 (1 - 173)	37 (0 - 341)	
IVF				>0.999**
<i>Yok</i>	548 (91.33%)	80 (90.91%)	468 (91.41%)	
<i>Var</i>	52 (8.67%)	8 (9.09%)	44 (8.59%)	
Çoğul Gebelik				0.175**
<i>Yok</i>	460 (75.91%)	62 (69.66%)	398 (76.98%)	
<i>Var</i>	146 (24.09%)	27 (30.34%)	119 (23.02%)	
Maternal İYE				0.436**
<i>Yok</i>	397 (83.40%)	54 (79.41%)	343 (84.07%)	
<i>Var</i>	79 (16.60%)	14 (20.59%)	65 (15.93%)	
Gebelik Kolestazi				0.609***
<i>Yok</i>	518 (98.48%)	75(100.00%)	443 (98.23%)	
<i>Var</i>	8 (1.52%)	0 (0.00%)	8 (1.77%)	
Oligohidroamniyos				0.547**
<i>Yok</i>	491 (81.29%)	69 (78.41%)	422 (81.78%)	
<i>Var</i>	113 (18.71%)	19 (21.59%)	94 (18.22%)	
Polihidroamniyos				0.253***
<i>Yok</i>	589 (97.52%)	84 (95.45%)	505 (97.87%)	
<i>Var</i>	15 (2.48%)	4 (4.55%)	11 (2.13%)	
PPROM				0.074**
<i>Yok</i>	473(78.57%)	76 (86.36%)	397(77.24%)	
<i>Var</i>	129 (21.43%)	12 (13.64%)	117 (22.76%)	

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
Preeklampsi				0.219**
Yok	458 (76.08%)	72 (81.82%)	386 (75.10%)	
Var	144 (23.92%)	16 (18.18%)	128 (24.90%)	
Gestasyonel Diyabet				0.702**
Yok	544 (90.37%)	81 (92.05%)	463 (90.08%)	
Var	58 (9.63%)	7 (7.95%)	51 (9.92%)	
Koryoamniyonit				0.271**
Yok	588 (97.8%)	87 (100%)	501 (91.23%)	
Var	13 (2.2%)	0 (%)	13 (2.5%)	
Steroid Dozu				0.679**
Yok	93 (17.06%)	14 (17.95%)	79 (16.92%)	
Tam	356 (65.32%)	53 (67.95%)	303 (64.88%)	
Yetersiz	96 (17.61%)	11 (14.10%)	85 (18.20%)	

Veriler n(%) ve ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Wilcoxon testi, **Pearson Ki-kare testi, ***Fischer exact testi

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi. NSVD: Normal spontan vajinal doğum, C/S: Sezeryan Seksiyo, IVF: İn Vitro Fertilizasyon, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, PPRM: Erken uzamış membran rüptürü

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor alt grupları için anne ve gebelik bilgilerini içeren karşılaştırmalı analiz bilgileri tablo 7'de verilmiştir. Hastaların yatış süresi medyan değeri 37 gün (0 - 341) olarak hesaplanmıştır. Düşük albümin grubunda medyan değeri 33 gün (1 - 173), normal albümin grubunda medyan değeri 37 gün (0 - 341) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p = 0.044$).

Koryoamniyonit olan hasta grubu incelendiğinde, klinik olarak koryoamniyonit denmiş ancak plasenta patolojisi normal sonuçlanan hastalar istatistikten çıkarılmıştır.

Tablo 8: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Doğum ve Yenidoğan Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
Cinsiyet				0.010**
<i>Kız</i>	277 (45.71%)	29 (32.58%)	248 (47.97%)	
<i>Erkek</i>	329 (54.29%)	60 (67.42%)	269 (52.03%)	
Bebek Menşei				0.220**
<i>T.C.</i>	547 (90.26%)	84 (94.38%)	463 (89.56%)	
<i>Diğer</i>	59 (9.74%)	5 (5.62%)	54 (10.44%)	
Gestasyonel Yaş (hafta)				0.111*
<i>Ortalama</i>	28.77 ± 3.34	28.43 ± 3.13	28.83 ± 3.37	
<i>Ortanca</i>	30 (20 - 34)	29 (21 - 34)	30 (20 - 34)	
Doğum Ağırlığı (gr)				<0.001*
<i>Ortalama</i>	1231.57 ± 494.98	1061.57 ± 488.2	1260.84 ± 490.68	
<i>Ortanca</i>	1220 (320 - 2200)	1000 (350 - 2200)	1260 (320 - 2200)	
1. Dakika APGAR				<0.001*
<i>Ortalama</i>	5.3 ± 1.81	4.11 ± 1.88	5.49 ± 1.73	
<i>Ortanca</i>	5 (0 - 9)	4.5 (0 - 7)	6 (1 - 9)	
5. Dakika APGAR				<0.001*
<i>Ortalama</i>	7.26 ± 1.57	6.21 ± 2.11	7.42 ± 1.41	
<i>Ortanca</i>	8 (0 - 10)	7 (0 - 9)	8 (1 - 10)	
Canlandırma İhtiyacı				<0.001***
<i>Yok</i>	104 (17.19%) -3,1 [#]	3(3.37%) 1,3 [#]	101 (19.57%)	
<i>PBV</i>	225 (37.19%) -0,7 [#]	29 (32.58%) 0,3 [#]	196 (37.98%)	
<i>Entübe</i>	255 (42.15%) 2,0 [#]	50 (56.18%) -0,8 [#]	205 (39.73%)	
<i>CPR/İlaç</i>	21 (3.47%) -2,2 [#]	7 (7.87%) -0,9 [#]	14 (2.71%)	
Gestasyonel yaşa göre ağırlık				<0.001***
<i>AGA</i>	448 (75.04%) -1,7 [#]	52 (59.09%) 0,7 [#]	396 (77.80%)	
<i>SGA</i>	109 (18.26%)	32 (36.36%)	77 (15.13%)	

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
	4,0 [#]	-1.7 [#]		
LGA	40 (6.70%)	4 (4.55%)	36 (7.07%)	
	-0.8 [#]	0.3 [#]		

Veriler n(%) ve ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Wilcoxon testi, **Pearson Ki-kare testi, ***Fisher exact testi

Çoklu karşılaştırmalarda pearson Ki-kare testinin Post-hoc analizlerinde Standart Residuals kullanılmıştı, ve # işareti ile gösterilmiştir.

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi. PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon, CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, AGA: Gestasyonel haftasına uygun, SGA: Gestasyonel haftasına göre küçük, LGA: Gestasyonel haftasına göre büyük,

Düşük albümin alt grubunda cinsiyet kız grubunda hasta sayısı 29 (32.58%), erkek grubunda hasta sayısı 60 (67.42%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda cinsiyet kız grubunda hasta sayısı 248 (47.97%), erkek grubunda hasta sayısı 269 (52.03%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, cinsiyet ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 6.64$, $df = 1$, $p = 0.010$).

Düşük albümin grubunda doğum ağırlığı medyan değeri 1000 gram (350-2200), normal albümin grubunda medyan değeri 1260 gram (320-2200) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 17627$, $p = 0.000$).

1. dakika APGAR değerlerine bakıldığında düşük albümin grubunda medyan değeri 4.5 (0 - 7), normal albümin grubunda medyan değeri 6 (1 - 9) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 9369.5$, $p = 0.000$).

5. dakika APGAR değerlerine bakıldığında düşük albümin grubunda medyan değeri 7 (0 - 9), normal albümin grubunda medyan değeri 8 (1 - 10) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 9731$, $p = 0.000$).

Hastaların doğum esnasındaki canlandırma ihtiyacı karşılaştırıldığında düşük albümin alt grubunda canlandırma ihtiyacı olmayan hasta sayısı 3 (3.37%), PBV yapılan hasta sayısı 29 (32.58%), entübe edilen hasta sayısı 50 (56.18%), CPR yapılan ve/veya ilaç uygulanması gereken hastaların sayısı 7 (7.87%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda canlandırma ihtiyacı olmayan hasta sayısı 101 (19.57%),

PBV yapılan hasta sayısı 196 (37.98%), entübe edilen hasta sayısı 205 (39.73%), CPR yapılan ve/veya ilaç uygulanması gereken hastaların sayısı 14 (2.71%) olarak gözlenmiştir. Fisher exact testi, canlandırma ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($p = 0.000$).

Hastaların gestasyonel yaşa göre tartıları karşılaştırıldığında düşük albümin alt grubunda AGA grubunda hasta sayısı 52 (59.09%), SGA grubunda hasta sayısı 32 (36.36%), LGA grubunda hasta sayısı 4 (4.55%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda AGA grubunda hasta sayısı 396 (77.80%), SGA grubunda hasta sayısı 77 (15.13%), LGA grubunda hasta sayısı 36 (7.07%) olarak gözlenmiştir. Fisher exact testi, SGA ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($p = 0.000$).

Tablo 9: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Klinik İzlem Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu 1

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
RDS				<0.001**
Yok	48 (40.92%)	16 (17.98%)	232 (44.87%)	
Var	58 (59.08%)	73 (82.02%)	285 (55.13%)	
Verilen Sürfaktan Dozu (24s)				<0.001*
Ortalama	1.69 ± 0.74	2.09 ± 0.79	1.62 ± 0.7	
Ortanca	2 (1 - 5)	2 (1 - 5)	2 (1 - 5)	
İnvazif Mekanik Ventilasyon Süresi (gün)				<0.001*
Ortalama	10.27 ± 21.5	12.12 ± 24.09	9.95 ± 21.04	
Ortanca	2 (0 - 248)	4 (0 - 129)	2 (0 - 248)	
Non-invazif Mekanik Ventilasyon Süresi (gün)				0.178*
Ortalama	3.68 ± 11.81	8.43 ± 13.74	8.73 ± 11.46	
Ortanca	4 (0 - 93)	4 (0 - 93)	4 (0 - 66)	
KiO2 Tedavi Süresi (gün)				0.007*
Ortalama	5.26 ± 10.06	4.75 ± 8.72	6.52 ± 10.26	
Ortanca	2 (0 - 85)	0 (0 - 46)	2 (0 - 85)	
Toplam O2 Süresi				0.712*
Ortalama	5.18 ± 33.95	25.11 ± 33.82	25.2 ± 34	
Ortanca	10.5 (0 - 333)	12 (0 - 165)	10 (0 - 333)	

Veriler n(%) ve ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Wilcoxon testi, **Pearson Ki-kare testi, ***Fischer exact testi

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi. RDS: Respiratuvar Distress Sendrom

Hastalar incelendiğinde düşük ve normal albümin alt grupları arasında RDS açısından anlamlı fark görülmüştür ($p = 0.000$).

Düşük albümin grubunda ilk 24 saatte sürfaktan verilme ortalaması 2.09 ± 0.79 , normal albümin grubunda 1.62 ± 0.7 olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük

ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 30685$, $p = 0.000$).

İnvazif mekanik ventilasyon süresinin düşük albümin grubunda ortalama 12.12 ± 24.09 gün, normal albümin grubunda ortalama 9.95 ± 21.04 gün olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 27920.5$, $p = 0.001$).

Hastaların KiO_2 tedavisi aldığı sürenin düşük albümin grubunda medyan değeri 0 gün (0 - 46), normal albümin grubunda medyan değeri 2 gün (0 - 85) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal albümin grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 19023$, $p = 0.007$).



Tablo 10: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Klinik İzlem Bilgileri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu 2

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	p
İlk Hafta Hiperglisemi				0.038
<i>Yok</i>	323 (53.39%)	38 (42.70%)	285 (55.23%)	
<i>Var</i>	282 (46.61%)	51 (57.30%)	231 (44.77%)	
İnsülin Gereksinimi				0.007
<i>Yok</i>	502 (83.81%)	63 (73.26%)	439 (85.58%)	
<i>Var</i>	97 (16.19%)	23 (26.74%)	74 (14.42%)	
PDA Tedavisi				0.006
<i>Yok</i>	443 (74.33%)	51 (61.45%)	392 (76.41%)	
<i>Var</i>	153 (25.67%)	32 (38.55%)	121 (23.59%)	
Dopamin (72s)				<0.001
<i>Yok</i>	504 (83.86%)	57 (64.04%)	447 (87.30%)	
<i>Var</i>	97 (16.14%)	32 (35.96%)	65 (12.70%)	
Dobutamin (72s)				<0.001
<i>Yok</i>	457 (75.54%)	43 (48.31%)	414 (80.23%)	
<i>Var</i>	148 (24.46%)	46 (51.69%)	102 (19.77%)	
Adrenalin (72s)				<0.001
<i>Yok</i>	547 (91.01%)	70 (80.46%)	477 (92.80%)	
<i>Var</i>	54 (8.99%)	17 (19.54%)	37 (7.20%)	
Noradrenalin (72s)				<0.001
<i>Yok</i>	543 (90.95%)	66 (75.86%)	477 (93.53%)	
<i>Var</i>	54 (9.05%)	21 (24.14%)	33 (6.47%)	
İnotrop Uygulaması (72s)				<0.001
<i>Yok</i>	444 (73.27%)	41 (46.07%)	403 (77.95%)	
<i>Var</i>	162 (26.73%)	48 (53.93%)	114 (22.05%)	
Herhangi bir zamanda Hidrokortizon Uygulaması				0.008
<i>Yok</i>	540 (92.47%)	73 (84.88%)	467 (93.78%)	
<i>Var</i>	44 (7.53%)	13 (15.12%)	31 (6.22%)	

Veriler n(%) ve ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

**Pearson Ki-kare testi

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi. PDA: Patent Duktus Arteriozus

Düşük albümin alt grubunda ilk hafta hiperglisemi olmayan hasta sayısı 38 (42.70%), olan hasta sayısı 51 (57.30%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda ilk hafta hiperglisemi olmayan hasta sayısı 285 (55.23%), olan hasta sayısı 231 (44.77%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, ilk hafta hiperglisemi ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 4.3$, $df = 1$, $p = 0.038$).

İnsülin kullanma gereksinimi karşılaştırıldığında düşük albümin alt grubunda insülin gereksinimi olmayan hasta sayısı 63 (73.26%), olan hasta sayısı 23 (26.74%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda insülin gereksinimi olmayan hasta sayısı 439 (85.58%), olan hasta sayısı 74 (14.42%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, insülin gereksinimi ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 7.35$, $df = 1$, $p = 0.007$).

PDA tedavisi ihtiyacı incelendiğinde düşük albümin alt grubunda pda tedavisi almayan hasta sayısı 51 (61.45%), alan hasta sayısı 32 (38.55%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda pda tedavisi almayan hasta sayısı 392 (76.41%), alan hasta sayısı 121 (23.59%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, pda tedavisi ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 7.62$, $df = 1$, $p = 0.006$).

İlk 72 saatte inotrop uygulanma ihtiyacı karşılaştırıldığında düşük albümin alt grubunda inotrop uygulaması olmayan hasta sayısı 41 (46.07%), olan hasta sayısı 48 (53.93%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda inotrop uygulaması olmayan hasta sayısı 403 (77.95%), olan hasta sayısı 114 (22.05%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, inotrop uygulaması (72s) ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 37.79$, $df = 1$, $p = 0.000$). İnotrop ihtiyacı dopamin, dobutamin, adrenalin ve noradrenalin ihtiyacı şeklinde detaylandırıldığında yine düşük albümin alt grubunda kullanım ihtiyacı anlamlı bulunmuştur.

Yatış süresince hastaya hidrokortizon uygulanması karşılaştırıldığında düşük albümin alt grubunda hidrokortizon uygulaması olmayan hasta sayısı 73 (84.88%), olan hasta sayısı 13 (15.12%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda hidrokortizon uygulaması olmayan hasta sayısı 467 (93.78%), olan hasta sayısı 31 (6.22%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, herhangi bir zamanda hidrokortizon uygulaması ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 7.09$, $df = 1$, $p = 0.008$).



Tablo 11: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Kan Gazı Değerleri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
Kord pH				0.154*
Ortalama	7.3 ± 0.12	7.27 ± 0.16	7.31 ± 0.11	
Ortanca	7.33 (6.54 - 7.54)	7.32 (6.57 - 7.45)	7.33 (6.54-7.54)	
En Düşük pH (24s)				<0.001*
Ortalama	7.23 ± 0.14	7.15 ± 0.18	7.24 ± 0.13	
Ortanca	7.25 (6.54 - 7.5)	7.19 (6.56 - 7.4)	7.26 (6.54 - 7.5)	
Kord pCO₂				0.370*
Ortalama	44.9 ± 13.16	46.32 ± 14.41	44.66 ± 12.93	
Ortanca	42.6 (18.4 - 153.6)	42.95 (18.4 - 97)	42.6 (18.6 - 153.6)	
En Düşük CO₂ (24s)				0.662*
Ortalama	34.9 ± 8.53	34.88 ± 9.53	34.9 ± 8.35	
Ortanca	35.4 (9.1 - 67)	35.6 (11 - 67)	35.4 (9.1 - 60.5)	
En Yüksek CO₂ (24s)				0.001*
Ortalama	55.03 ± 17.94	62.67 ± 26.75	53.71 ± 15.6	
Ortanca	51 (11 - 180)	55 (11 - 180)	50.3 (19 - 153.6)	
Kord Laktat				0.004*
Ortalama	3.99 ± 3.28	5.59 ± 4.95	3.71 ± 2.81	
Ortanca	2.9 (0.2 - 30)	3.6 (1.3 - 26)	2.8 (0.2 - 30)	
En Yüksek Laktat (24s)				<0.001*
Ortalama	5.29 ± 4.33	8 ± 6.4	4.82 ± 3.67	
Ortanca	3.8 (0.2 - 30)	5.9 (1.6 - 29)	3.7 (0.2 - 30)	
Kord HCO₃				0.020*
Ortalama	23.29 ± 74.23	19.19 ± 4.07	24 ± 80.41	
Ortanca	20.9 (3.7 - 1806)	20 (3.7 - 25.1)	21 (5.4 - 1806)	
Kord ABE				0.009*
Ortalama	-4.57 ± 4.98	-6.14 ± 6.52	-4.29 ± 4.62	
Ortanca	-3.6 (-34.6 - 12.2)	-4.4 (-34.6 - 1)	-3.35 (-28.7-12.2)	

Veriler n(%) ve ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Wilcoxon testi

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > 1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi.

İlk 24 saat içerisinde bakılan kan gazı tetkiklerindeki en düşük pH değerleri karşılaştırıldığında düşük albümin grubunda medyan pH değeri 7.19 (6.56 - 7.4), normal albümin grubunda medyan değeri 7.26 (6.54 - 7.5) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 15586.5$, $p = 0.000$).

İlk 24 saat içerisinde ölçülen en yüksek CO₂ değerleri karşılaştırıldığında düşük albümin grubunda CO₂ medyan değeri 55 (11 - 180), normal albümin grubunda medyan değeri 50.3 (19 - 153.6) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 27984.5$, $p = 0.001$).

Kord kan gazında bakılan laktat değeri karşılaştırıldığında düşük albümin grubunda medyan değeri 3.6 (1.3 - 26), normal albümin grubunda medyan değeri 2.8 (0.2 - 30) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 26369$, $p = 0.004$).

Kord kan gazı HCO₃ değerlerinin düşük albümin grubunda medyan değeri 20 (3.7 - 25.1), normal albümin grubunda medyan değeri 21 (5.4 - 1806) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 17908.5$, $p = 0.020$).

Kord kan gazı baz eksisinin düşük grubunda medyan değeri -4.4 (-34.6 - 1), normal albümin grubunda medyan değeri -3.35 (-28.7-12.2) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 18026$, $p = 0.009$).

Tablo 12: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Hemogram Değerleri Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
İlk Hct				0.285*
<i>Ortalama</i>	47.32 ± 7.76	45.99 ± 8.43	47.55 ± 7.62	
<i>Ortanca</i>	47.15 (17 - 71.8)	47 (17 - 66.5)	47.2 (19.8-71.8)	
İlk Trombosit				<0.001*
<i>Ortalama</i>	214995.03 ± 78798.18	170415.73 ± 73415.5	222699.03 ± 77187.63	
<i>Ortanca</i>	220000 (14000 -608000)	167000 (25000 -310000)	226000 (14000 - 608000)	
Yatış Sürecinde En Düşük Trombosit				<0.001*
<i>Ortalama</i>	139046.2 ± 86117.01	95606.74 ± 67842.67	146524.18 ± 86768.88	
<i>Ortanca</i>	131000 (2000 - 376000)	78000 (12000 -310000)	141000 (2000 - 376000)	
İlk WBC				0.003*
<i>Ortalama</i>	13973.51 ± 13480.72	19353.15 ± 18561.03	13047.43 ± 12184.81	
<i>Ortanca</i>	9240 (2180 - 138560)	13050 (2350 - 91410)	8920 (2180 - 138560)	
İlk Nötrofil				0.579*
<i>Ortalama</i>	4315.05 ± 4854.25	4205.11 ± 4081.91	4334.32 ± 4980.64	
<i>Ortanca</i>	2900 (310 - 47320)	2920 (440 - 17670)	2900 (310 - 47320)	

Veriler n(%) ve ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Wilcoxon testi

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi. Hct: Hematokrit, WBC: White Blood Count(lökosit)

Hastaların bakılan ilk trombosit değerleri karşılaştırıldığında düşük albümin grubunda medyan değeri 167000 (25000 - 310000), normal albümin grubunda medyan değeri 226000 (14000 - 608000) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (W = 14330.5, p = 0.000).

Yatış süresince bakılan en düşük trombosit değerleri incelendiğinde düşük albümin grubunda medyan değeri 78000 (12000 - 310000), normal albümin grubunda medyan değeri 141000 (2000 - 376000) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 15036.5$, $p = 0.000$).

Bakılan ilk beyaz küre sayısı incelendiğinde düşük albümin grubunda medyan değeri 13050 (2350 - 91410), normal albümin grubunda medyan değeri 8920 (2180 - 138560) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 27526$, $p = 0.003$).

Tablo 13: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Yatış Esnasında Ölçülen En Düşük Albümin Düzeyi Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
En Düşük Albümin				<0.001*
<i>Ortalama</i>	2.58 ± 0.54	2 ± 0.44	2.68 ± 0.49	
<i>Ortanca</i>	2.62 (0.1 - 3.7)	2 (0.71 - 2.9)	2.71 (0.1 - 3.7)	

Veriler n(%) ve ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

**Wilcoxon testi*

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi.

Hastaların yatışı boyunca bakılan en düşük albümin düzeyi karşılaştırıldığında düşük albümin grubunda medyan değeri 2 g/dl (0.71-2.9), normal albümin grubunda medyan değeri 2.71g/dl (0.1–3.7) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 6418$, $p = 0.000$).

Tablo 14: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Komplikasyonların Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
Kan Ürünü Transfüzyonu (ilk 72s)				<0.001**
<i>Yok</i>	440 (72.85%)	43 (48.31%)	397 (77.09%)	
<i>Var</i>	164 (27.15%)	46 (51.69%)	118 (22.91%)	
TPN Gün Sayısı				0.413*
<i>Ortalama</i>	11.95 ± 12.74	12.93 ± 12.43	11.78 ± 12.8	
<i>Ortanca</i>	8 (0 – 136)	10 (0 – 47)	8 (0 – 136)	
Fototerapi				0.238**
<i>Yok</i>	53 (8.86%)	11 (12.79%)	42 (8.20%)	
<i>Var</i>	545 (91.14%)	75 (87.21%)	470 (91.80%)	
Konvülsiyon				0.862**
<i>Yok</i>	478 (81.85%)	69 (83.13%)	409 (81.64%)	
<i>Var</i>	106 (18.15%)	14 (16.87%)	92 (18.36%)	
Pnömotoraks				0.223**
<i>Yok</i>	560 (93.33%)	79 (89.77%)	481 (93.95%)	
<i>Var</i>	40 (6.67%)	9 (10.23%)	31 (6.05%)	
İntraventriküler Kanama				0.848**
<i>Yok</i>	385 (65.70%)	50 (64.10%)	335 (65.94%)	
<i>Var</i>	201 (34.30%)	28 (35.90%)	173 (34.06%)	
Erken Sepsis				0.225**
<i>Yok</i>	124 (20.60%)	13 (15.12%)	111 (21.51%)	
<i>Var</i>	478 (79.40%)	73 (84.88%)	405 (78.49%)	
NEK Evresi				0.051*
<i>Ortalama</i>	0.19 ± 0.5	0.3 ± 0.68	0.16 ± 0.46	
<i>Ortanca</i>	0 (0 – 4)	0 (0 – 3)	0 (0 – 4)	
BPD				0.423**
<i>Yok</i>	343 (66.60%)	38 (61.29%)	305 (67.33%)	

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	p
<i>Var</i>	172 (33.40%)	24 (38.71%)	148 (32.67%)	
ROP (Tedavi Gerektiren)				0.731***
<i>Yok</i>	455 (95.39%)	52 (94.55%)	403 (95.50%)	
<i>Var</i>	22 (4.61%)	3 (5.45%)	19 (4.50%)	
CRP Durumu (24s)				0.361**
<i>Negatif</i>	523 (86.59%)	73 (82.95%)	450 (87.21%)	
<i>Pozitif</i>	81 (13.41%)	15 (17.05%)	66 (12.79%)	

Veriler n(%) ve ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

*Wilcoxon testi, **Pearson Ki-kare testi, ***Fischer exact testi

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi. TPN: Total Paraneal Nutrisyon, NEK: Nekrotizan Enterokolit, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre retinopatisi, CRP: C-Reaktif Protein

Düşük albümin alt grubunda yatışın ilk 72 saatinde kan ürünü transfüzyonu almayan hasta sayısı 43 (48.31%), alan hasta sayısı 46 (51.69%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda kan ürünü transfüzyonu almayan hasta sayısı 397 (77.09%), alan hasta sayısı 118 (22.91%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, kan ürünü transfüzyonu (ilk 72s) ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 30.32$, $df = 1$, $p = 0.000$).

Tablo 15: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Tartı ve Beslenme Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	P
Doğum Ağırlığını Yakalama Günü				0.364*
<i>Ortalama</i>	10.91 ± 4.24	10.36 ± 5.04	10.98 ± 4.12	
<i>Ortanca</i>	11 (0 - 24)	10 (1 - 22)	11 (0 - 24)	
28. Gün Ağırlığı				0.151*
<i>Ortalama</i>	1658.79 ± 487.11	1572.6 ± 526.07	1671.21 ± 480.77	
<i>Ortanca</i>	1650 (620 - 2810)	1553.5 (680 - 2810)	1685 (620 - 2780)	
Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Günü				0.002*
<i>Ortalama</i>	16.78 ± 13.42	21.07 ± 12.98	16.21 ± 13.39	
<i>Ortanca</i>	13 (0 - 141)	18 (0 - 52)	13 (1 - 141)	
14. Günde %80 Enerjinin Enteral Karşılanması				<0.001**
<i>Karşılanmadı</i>	214 (42.89%)	37 (64.91%)	177 (40.05%)	
<i>Karşılıdı</i>	285 (57.11%)	20 (35.09%)	265 (59.95%)	

Veriler n(%) ve ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

**Wilcoxon testi, **Pearson Ki-kare testi*

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için z<-1 düşük albümin grubu, z>-1 normal albümin grubu olarak kabul edildi.

Tam enteral beslenmeye geçiş günleri karşılaştırıldığında düşük albümin grubunda medyan değeri 18 gün (0 - 52), normal albümin grubunda medyan değeri 13 gün (1 - 141) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük ve normal grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (W = 14439.5, p = 0.002).

Tablo 16: Gestasyonel Yaşa Göre Düzenlenmiş Albümin Z Skor Alt Grupları İçin Exitus Karşılaştırmalı Analiz Tablosu

	Tüm Hastalar (n = 606)	Düşük (n = 89)	Normal (n = 517)	p
Exitus				<0.001**
<i>Yok</i>	474 (78.22%)	51 (57.30%)	423 (81.82%)	
<i>Var</i>	132 (21.78%)	38 (42.70%)	94 (18.18%)	

Veriler n(%) biçiminde gösterilmiştir.

***Pearson Ki-kare testi*

Gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş z skoru için $z < -1$ düşük albümin grubu, $z > -1$ normal albümin grubu olarak kabul edildi.

Düşük albümin alt grubunda exitus olmayan hasta sayısı 51 (57.30%), olan hasta sayısı 38 (42.70%) olarak gözlenmiştir. Normal albümin alt grubunda exitus olmayan hasta sayısı 423 (81.82%), olan hasta sayısı 94 (18.18%) olarak gözlenmiştir. Pearson Ki-kare testi, exitus ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir ($\chi^2 = 25.36$, $df = 1$, $p = 0.000$).

ROP, NEK ve özellikle BPD gibi uzun dönemde tanılanan morbiditelerde erken dönem mortalitenin etkisini düzeltmek amaçlı ilk 28 günde exitus olan hastaların çıkarılarak yapıldığı değerlendirme sonrası iki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 17’te gösterilmiştir.

Tablo 17: İlk 28 günde exitus olan hastalar çıkarıldıktan sonra grupların morbiditeler açısından karşılaştırılması

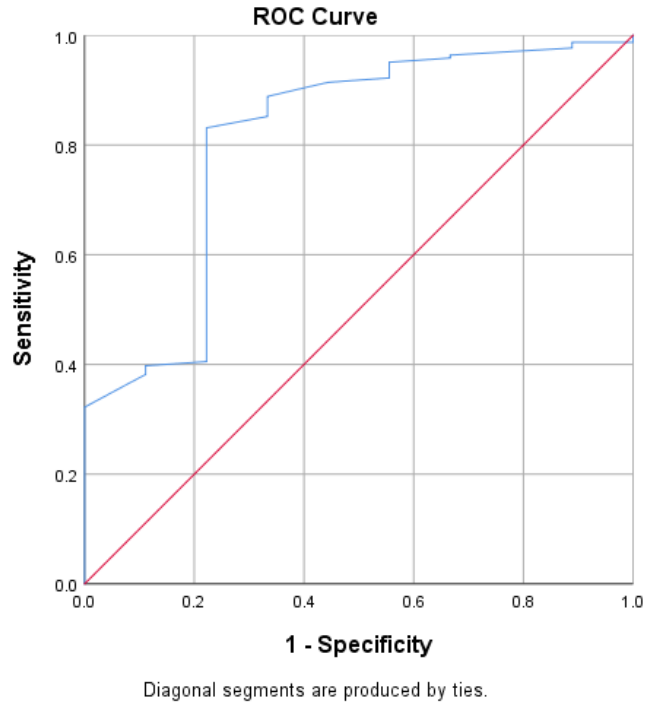
	Tüm Hastalar (n = 482)	Düşük (n = 66)	Normal (n = 416)	p
NEK Evresi				0.004*
<i>0</i>	405 (84.02%)	48 (72.73%)	357 (85.82%)	
<i>I</i>	67 (13.90%)	14 (21.21%)	53 (12.74%)	
<i>II</i>	7 (1.45%)	2 (3.03%)	5 (1.20%)	
<i>III</i>	2 (0.41%)	2 (3.03%)	0 (0.00%)	
Bronkoplmoner Displazi				0.006**
<i>Yok</i>	310 (64.32%)	32 (48.48%)	278 (66.83%)	
<i>Var</i>	172 (35.68%)	34 (51.52%)	138 (33.17%)	
ROP (Tedavi Gerektiren)				0.524
<i>Yok</i>	453 (95.37%)	61 (93.85%)	392 (95.61%)	
<i>Var</i>	22 (4.63%)	4 (6.15%)	18 (4.39%)	

Veriler n(%) biçiminde gösterilmiştir.

*Fisher exact testi, **Pearson Ki-kare testi

İlk 24 saatteki ve yatış süresindeki en düşük serum albümin değerlerinin mortaliteyi öngörmesi değerlendirildiğinde; ilk 24 saatte ölçülen albümin değerinin 2,51 g/dl altında olması %83 duyarlılık, %77 özgüllük (Tablo 18), yatış süresince ölçülen albümin değerinin 2,1 g/dl altında olması ise %91 duyarlılık, %89 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (tablo 19).

Tablo 18 İlk 24 saat serum Albümin değerlerinin mortaliteyi öngörme açısından ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

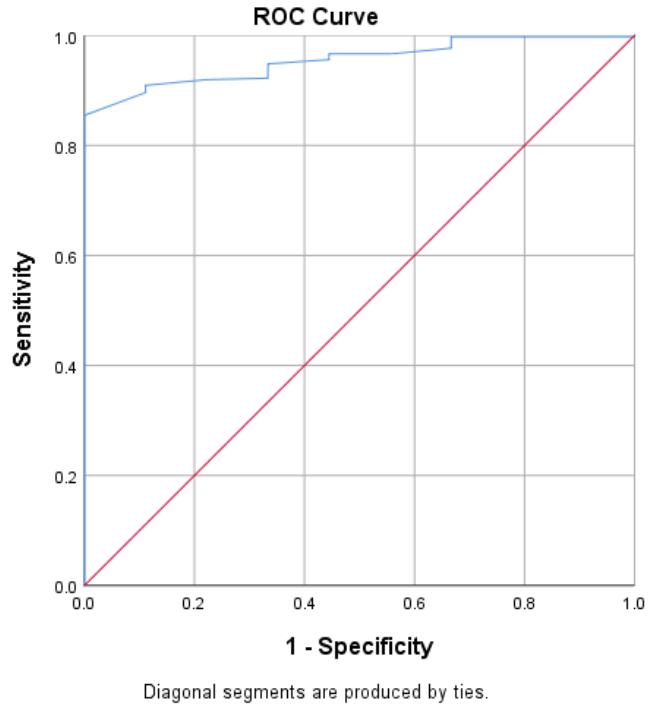


Eğri altındaki alan

EAA	Standart hata	p	Asimptotik %95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0.811	0.079	<0.001	0.655	0.966

Ölçüm	Değer
Optimal Cut-off	2.505
Duyarlılık	0.831
Özgüllük	0.778

Tablo 19: Yatış süresince gözlenen en düşük serum Albümin değerlerinin mortaliteyi öngörme açısından ROC eğrisi ile değerlendirilmesi



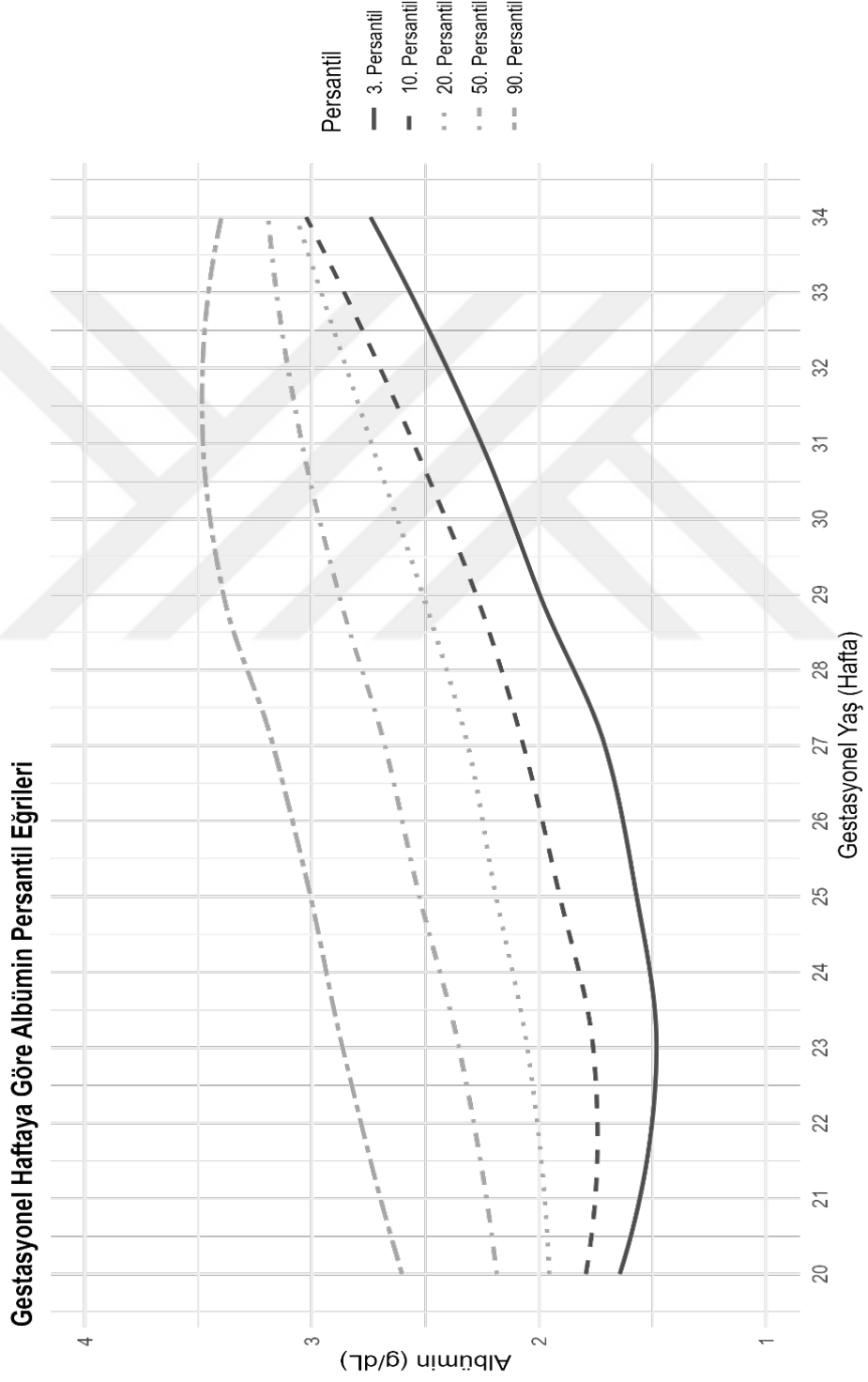
Eğri altındaki Alan

EAA	Standart hata	p	Asimptotik %95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst sınır
0.955	0.016	<0.001	0.924	0.985

Ölçüm	Değer
Optimal Cut-off	2.105
Duyarlılık	0.909
Özgüllük	0.889

Tüm hastaların ilk 24 saatteki Serum albümin değerleri dikkate alınarak persantil eğrileri oluşturulmuş ve Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2: Gestasyon yaşına göre ilk 24 saat serum albümin değerlerinin persantilleri



5. TARTIŞMA

Yenidoğanlarda mortalite ve morbidite gelişimini öngörebilecek parametrelerin belirlenmesi, klinik takip ve yönetimi açısından önemli kolaylıklar sağlamaktadır. Yetişkin ve pediatrik hasta gruplarında hipoalbumineminin prognostik değeri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte, yenidoğan popülasyonunda bu ilişkinin daha sınırlı sayıda çalışmayla değerlendirildiği görülmektedir. Bununla birlikte, hipoalbumineminin prematüre bebeklerde mortalite ve çeşitli neonatal komplikasyonlarla olan ilişkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Yenidoğanlarda serum albümin düzeyine ilişkin kesin sınır değerler henüz belirlenmemiş olup, bu durum mevcut klinik değerlendirmelerin yorumlanmasında sınırlılık oluşturmaktadır.

Çalışmamız sonucunda literatüre yüksek sayıda olgu ile ilk albümin değerlerinin gestasyon haftasına göre nomogramları oluşturulmuş olup, gestasyon haftasına göre düzenlenmiş Z skorları ile oluşturulmuş hipoalbuminemi ve normoalbuminemi grupları karşılaştırılmıştır.

Her ne kadar antenatal ve maternal özellikler ile belirgin ilişki gösterilememiş olsa da postnatal klinik gidiş ve morbiditeler arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu sonuçların yanında ilk 24 saat serum albümin değerleri ve yatış süresince saptanan en düşük albümin değerlerinin mortaliteyi yüksek duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri ile öngören cut-off değerleri saptanmıştır.

Antenatal/maternal Özellikler

Farklı albümin düzeylerinde doğan prematüre bebeklerin, düşük albümin düzeyleri ile doğuşunu açıklayacak mekanizmalar düşünüldüğünde, birinci mekanizma albüminin negatif faz reaktanı oluşu, enfeksiyon esnasında ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler, özellikle IL-1, IL-6 ve TNF alfa hepatositlerde albümin gen ekspresyonunu baskılayarak albümin sentezini azaltmasıdır. Ayrıca enfeksiyon esnasında artan vasküler permeabilite nedeni ile albüminin üçüncü boşluklara geçişi artar ve albümin seviyelerinde düşme gözlenir. Yapılan çalışmalarda artan CRP değerleri ile serum albümin seviyelerindeki düşüklüğün yakın korelasyon gösterdiği görülmüştür. Pozitif akut faz proteini olan CRP ile negatif akut faz proteini olan

albüminin birbirine oranlanması ile elde edilen CAR (C-reactive protein/albumin ratio), son zamanlarda inflamatuvar bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır [31]. Düşük albümin seviyeleri sepsiste artan mortalite ile ilişkilidir [29].

Ancak artmış enflamasyonu gösterebileceği düşünülen ilk 24 saat CRP değerleri ve nötrofil değerleri arasında fark gözlenmemesi, yine erken sepsis oranları arasında fark gözlenmemesi, hipoalbumineminin oluş nedeninin enflamasyonun etkisi olarak yorumlamayı güçleştirmektedir. İlk hemogramda bakılan lökosit değerlerinin hipoalbuminemi grubunda yüksek olması her ne kadar enflamasyon açısından bir gösterge olsa da, hemogramda normoblastların da lökosit olarak sayılabileceği ve uteroplasental yetmezliğe bağlı görece hipoksinin normoblast değerlerinin yükseltmiş olabileceği düşünüldüğünde, bu konuda daha ayrıntılı metodolojiye sahip çalışmaların gereksinimi olduğu ve çalışmamızda ilk gün periferik yayma değerlendirilmesinin olmamasının bir eksiklik olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.

İkinci mekanizma ise albüminin sentezinin anabolizma ile olan ilişkisidir. Malnutrisyon durumlarında albümin sentezinin azalması ile hipoalbuminemi görüldüğü düşünüldüğünde, doğum sonrası ilk albümin değerlerinin uteroplasental yetmezlikli bebeklerde görülebileceği düşünülebilir.

Bu açılardan bakıldığında, hastalarımızda, anne yaşı, çoğul gebelik, annede preeklampsi, maternal idrar yolu enfeksiyonu, kolestaz, oligo/polihidroamniyos, uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit, GDM açısından gruplar arasında fark gözlenmedi.

Diğer yandan gestasyonel yaş dikkate alınmadan tüm kohort üzerinden bakıldığında gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe albümin değerlerinde anlamlı düşüş olduğu gözlenmesi, gestasyon yaşının albümin düşüşündeki etkisini kaldırma amaçlı hastaların gestasyon haftalarına göre persantil ve Z skorlarına göre değerlendirdiğimizde dahi, hipoalbuminemi grubunda doğum ağırlığı değerlerinin düşük ve SGA oranlarının anlamlı yüksek olması, antenatal özelliklerden çok, bu özelliklerin intrauterin büyümeye etki edip etmemesinin albümin değerlerine etki ettiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda gestasyonel haftaya göre doğum ağırlığı sınıflamasında SGA olan grupta hipoalbuminemi görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.000). Albümin, fetal karaciğerde sentezlenen ve fetal beslenme ile maternal-fetal

dolaşım dinamiklerinden doğrudan etkilenen bir plazma proteindir. İnteruterin büyüme kısıtlılığının (IUGR) yalnızca fetal antropometrik ölçümleri değil, aynı zamanda metabolik ve biyokimyasal rezervleri de olumsuz etkilediğini göstermektedir. Albümin sentezi için yeterli aminoasit kaynağı, oksijenlenme ve hepatik fonksiyon gereklidir. SGA bebeklerde sıklıkla karşılaşılan uteroplasental yetmezlik, bu üç temel faktörü de bozarak albümin üretimini azaltır.

Yang ve ark. (2016), büyüme kısıtlı bebeklerde enfeksiyon ve inflamasyon riskinin arttığını, bunun da sistemik protein düzeyleri üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini belirtmiştir [28]. Wiedermann (2021) ise, düşük albümin düzeylerini yalnızca yetersiz üretimin değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin hızlandırdığı albümin tüketimiyle de ilişkilendirmiştir [32]. Bu bağlamda, SGA yenidoğanlarda hipoalbümineminin, yetersiz interuterin beslenmenin doğrudan sonucu olmasının yanı sıra, oksidatif stres ve inflamasyon gibi ek patofizyolojik yüklerin bir göstergesi olabileceği düşünölmektedir.

Bu bulgular ışığında, SGA bebeklerin doğum sonrası izlemlerinde albümin düzeylerinin erken dönemde değerlendirilmesi, potansiyel komplikasyonları öngörmeye yardımcı olabilir. Özellikle enfeksiyon, RDS ve hemodinamik dengesizlik gibi durumlara karşı daha düşük bir fizyolojik rezervle doğan bu bebeklerin, serum albümin düzeyleri dikkate alınarak klinik karar süreçleri bireyselleştirilebilir.

Doğum şekli

Çalışmamızda düşük albümin grubu ile normal albümin grubu arasında doğum şekli (C/S veya NSVD) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum şeklinin hipoalbüminemi üzerindeki etkisi daha çok doğum travması, doğum süresinin uzunluğu ve acil doğum endikasyonları gibi etkenlere bağlıdır. Ancak bu faktörler serum albümin düzeylerini doğrudan etkileyebilecek fizyopatolojik süreçler oluşturmadığından, çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir ilişki saptanmaması beklenebilir bir durumdur.

Literatürdeki çalışmalarda preterm doğumlarda C/S oranlarının daha yüksek olduğu ve mortalite, morbidite riskini düşürdüğu gösterilmiştir [33]. Bizim çalışmamızda da gestasyonel yaş göz önüne alınmadan yapılan albümin persantillerine göre karşılaştırmalarda C/S oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak

gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin Z skorları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da C/S oranlarının literatür ile uyumlu şekilde gestasyonel yaş ile ilgili olduğunu kanıtlamaktadır.

Cinsiyet

Çalışmamızda düşük albümin düzeyleri erkek cinsiyette anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0.01$). Benzer şekilde Akram ve ark. 2020 yılında postnatal 1.günde preterm yenidoğanlarda serum albümin düzeyleri ile yaptıkları çalışmada erkek cinsiyette hipotalbüminemi daha sık görülmüştür [34].

Literatürde erkek cinsiyetin yenidoğanda mortalite ve morbidite için risk faktörü olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Erkek bebeklerin özellikle respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD) ve sepsis gibi komplikasyonlara daha yatkın oldukları bilinmektedir [35]. Wong ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımladığı bir çalışmada, 28. gebelik haftasından sonra doğan 130.133 bebek incelenmiştir. Sonuçlar, erkek bebeklerde neonatal mortalite oranının %0.12, kız bebeklerde ise %0.06 olduğunu göstermiştir ($p<0.001$). Ayrıca, ciddi neonatal morbidite oranı erkeklerde %12, kızlarda %9.1 olarak bulunmuştur ($p< 0.001$). Bu bulgular, erkek bebeklerin perinatal dönemde daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir [36]. Fizyoloji, hormonlar ve büyüme faktörlerindeki cinsiyet farklılıkları temelde bu eşitsizliğin temelinde yer almaktadır. Erkek bebeklerde sürfaktan üretiminin yetersizliği ve akciğer dokusunun olgunlaşmasının daha yavaş olması nedeni ile akciğer gelişimi daha geç olmaktadır. Testosteron hormonunun immün yanıtı baskılayıcı etkisi enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasını zayıflatma ve sepsis, NEK gibi komplikasyonların daha sık görülmesine neden olmaktadır. McGovern ve ark. yaptığı çalışmada dişi preterm yenidoğanlarda, erkeklere göre monosit aktivasyonunun daha iyi olduğu görülmüştür, bu da muhtemelen daha düşük sepsis riski ile klinik olarak yansıtılan gelişmiş doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonunu yansıtır [37].

Postnatal özellikler

Çalışmamızda hastalarımızın 1. ve 5. Dakika APGAR skorlarına bakıldığında düşük albümin grubunda skorların normal albümin grubuna göre anlamlı olarak düşük

olduğu saptanmıştır ($p=0.000$). APGAR skoru, yenidoğanın doğum sonrası hızlı fizyolojik adaptasyonunu değerlendiren standart bir ölçüttür. Düşük APGAR skorları sıklıkla solunum depresyonu, hipoksi ve hipotoni gibi durumlarla ilişkilidir. Bu durumlar, doğum öncesi ve doğum anındaki perinatal stresin bir sonucu olabileceği gibi, doğum sonrası hemodinamik instabilitenin de bir göstergesi olabilir. Bunu desteleyecek şekilde doğum salonunda canlandırma ihtiyacı değerlendirilen hastalardan düşük albümin grubunda olanların PBV, entübasyon, CPR veya ilaç uygulanma ihtiyacı normal albümin grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.000$).

Albüminin plazma onkotik basıncı koruma fonksiyonu sayesinde damar içi sıvı dengesini sağladığı, kapiller kaçışı sınırladığı ve dolaşım hacmini stabilize ettiği bilinmektedir. Düşük albümin düzeyleri, bu mekanizmayı zayıflatarak interstisyel sıvı birikimine, pulmoner ödem riskine, dolaşım yetersizliğine, doku perfüzyonunun bozulmasına ve hipoksiye zemin hazırlayabilir. Düşük albümin grubunun postnatal ilk 72 saatte inotrop ihtiyacı normal albümin grubuna göre anlamlı olarak fazla saptanmıştır ($p=0.000$). İnotrop ilaçlar dopamin, dobutamin, adrenalin ve noradrenalin olarak detaylandırıldığında da aynı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0.001$). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendiği esnada hidrokortizon ihtiyacı araştırıldığında düşük albümin grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.008$). Bu bulgular, hipoalbümineminin yalnızca bir laboratuvar bulgusu değil, aynı zamanda sistemik fizyolojik dengenin önemli bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır.

Kan gazı parametreleri

Çalışmamızda kord kan gazı ve ilk 24 saatte alınan kan gazı parametreleri değerlendirilmiştir. Düşük albümin grubunda kord kan gazında anlamlı laktat yüksekliği ($p=0.004$), HCO_3 azalması ($p=0.02$) ve baz fazlalığında düşüklük ($p=0.009$) tespit edilmiştir. İlk 24 saatte bakılan kan gazlarında düşük albümin grubunda pH düşüklüğü ($p=0.000$), CO_2 yüksekliği ($p=0.001$) ve laktat yüksekliği ($p<0.001$) normal albümin grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Albüminin, kapiller geçirgenliği düzenleyici etkisi, taşıyıcı protein olması ve onkotik basıncın korunması görevleri ile oksijen taşınımı, tamponlama kapasitesi ve metabolik stabilite üzerinde dolaylı etkileri olduğu bilinmektedir. Düşük albümin

düzeyi, intravasküler volümde azalma, doku perfüzyonunda yetersizlik ve hücrel hipoksinin artmasına neden olabilir. Bu da anaerobik metabolizmanın baskın hale gelmesine ve laktat birikimiyle birlikte metabolik asidoz gelişimine yol açar[38]. Ayrıca hipoalbüminemi yenidoğanlarda solunum sıkıntısı ile ilişkilendirilmiştir. Solunum sıkıntısı artan yenidoğanın kan gazında CO₂ artışı, pH düşüklüğü ve laktat artışı beklenen sonuçlardır.

Ying ve ark 112 geç preterm ile yaptığı çalışmada postnatal ilk gün içinde ölçülen albümindeki düşüklüğün RDS oluşumu ile yakından ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [39]. Moison ve ark. RDS gelişen bebeklerde hipoalbüminemi olduğunu saptamıştır, ayrıca kronik akciğer hastalığı gelişen bebeklerde albümin düşüklüğü postnatal 10. Güne kadar devam ederken sadece RDS olanlarda postnatal 4. Günden sonra albümin düzeylerinin yükselmeye başladığı görülmüştür [40]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde düşük albümin alt grubunda RDS sıklığı anlamlı olarak artmıştır(p=0.000).

Antenatal steroid tedavisinin akciğer kapillerlerinin geçirgenliğini azaltarak protein kaçağını ve RDS oluşum riskini azalttığı çalışmalar ile gösterilmiştir [40]. Ancak bizim çalışmamızda antenatal steroid dozu ve gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş albümin z skor grupları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını görülmüştür (p = 0.679).

RDS temel olarak akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar sürfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Albümin, antioksidan özellikleri sayesinde alveoler tip II hücreleri oksidatif hasardan korur. Düşük albümin düzeyleri, bu hücrelerin fonksiyonunu bozarak sürfaktan sentezini ve salınımını azaltabilir. Akciğer kapillerlerinden sızan albümin, sürfaktanın yapısını bozarak alveol yüzey gerilimini düşürme kapasitesinin azalmasına ve alveollerin açık kalma kapasitesinin azalmasına neden olur [41]. Bu nedenle de hipoalbüminemi ile sürfaktan ihtiyacı arasında bir ilişki olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda da bunu destekler şekilde düşük albümin alt grubunun aldığı sürfaktan uygulanma sayısında normal albümin grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır (p=0.000). Hastaların invazif mekanik ventilasyon süresi karşılaştırıldığında düşük albümin alt grubunda anlamlı olarak daha uzun süre mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu görülmüştür (p=0.001).

BPD 28 günden fazla veya >36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi şeklinde tanımlanır. Çalışmamızda BPD gelişimi açısından düşük albümin alt grubu ile normal albümin alt grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bunun nedeni erken dönemde exitus olan hastaların çalışmadan çıkarılmaması olabilir.

Bu nedenle yaşamının ilk 28 gününde exitus olan 212 hasta örneklem grubundan çıkarılarak yeniden analiz edildi ve düşük albümin grubunda BPD görülme oranı anlamlı şekilde fazla bulundu ($p=0.041$).

Çalışmamızda hastaların albümin seviyeleri belirli aralıklarla takip edilmediğinden kronik akciğer hasarı geliştiği esnadaki albümin seviyesi tespit edilememiştir.

Ancak BPD gelişimi çok faktörlü bir süreçtir ve sadece albümin düzeyine değil, doğum haftası, enfeksiyon öyküsü, oksijen toksisitesi, ventilasyon süresi ve antenatal kortikosteroid kullanımına da bağlıdır. Bu nedenle, albümin düzeyinin BPD gelişiminde dolaylı fakat sınırlı bir rol oynayabileceği düşünülebilir.

Hemogram

Çalışmamızda, düşük serum albümin düzeyine sahip prematüre yenidoğanlarda ilk hemogramda ölçülen trombosit sayılarının ve yatış süresince gözlenen en düşük trombosit düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu; buna karşılık lökosit (WBC) sayılarının anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Yenidoğanda trombositopeni sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, nekrotizan enterokolit, asfiktik doğum, plasental yetmezlik, kalıtsal sendromlar gibi pek çok nedene bağlı olarak görülebilmektedir [38]. Albümin vasküler geçirgenliği ve immün sistemi düzenleyici işlevleri nedeniyle inflamatuvar yanıtın kontrolünde dolaylı olsa da kritik bir rolü vardır. Sistemik inflamasyon sırasında kapiller geçirgenlik artışı ve sitokin salınımı, trombosit tüketimini ve yıkımını artırabilir. Bulgularımızda gözlenen lökositose ise, albümin düşüklüğü ile eş zamanlı olarak gelişen bir sistemik immün aktivasyonun işareti olabilir. Lökosit sayısındaki artış, yenidoğan döneminde genellikle bakteriyel enfeksiyonlara veya ciddi inflamatuvar yanıt süreçlerine işaret eder.

Çalışmamızda, ilk hemogramda nötrofil düzeyleri incelendiğinde düşük ve normal albümin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Oysa lökositoz, genellikle sistemik inflamatuvar yanıtın ya da erken dönem enfeksiyonun klasik bir biyolojik göstergesi olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, nötrofil yanıtı enfeksiyonun türüne, süresine ve özellikle de immün sistemin olgunluk düzeyine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Yenidoğanlarda özellikle prematüre bebeklerde immün sistemin tam gelişmemiş olması, nötrofil mobilizasyonu ve fonksiyonlarını kısıtlayabilir; bu da total lökosit artışı gözlenmesine rağmen nötrofil seviyelerinde anlamlı bir artış oluşmamasına yol açabilir.

Sonuç olarak, trombositopeni ve lökositozun hipoalbuminemi ile birlikte görülmesi, sistemik inflamasyonun çok yönlü etkilerini yansıtmaktadır.

PDA

Çalışmamızda düşük serum albümin düzeyine sahip pretermelerde patent ductus arteriosus (PDA) tedavisi ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.006$). PDA fetal dönemde açık kalan ve doğumdan sonra genellikle kapanması gereken bir damar yapısıdır. PDA'nın açık kalmasında prostaglandin E₂ (PGE₂) önemli bir rol oynar. PGE₂, duktus arteriosusun düz kas hücrelerinde bulunan EP4 reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyon sağlar ve bu sayede duktusun açık kalmasını destekler. Doğumdan sonra PGE₂ seviyeleri ve EP4 reseptör ekspresyonu azalır, bu da duktusun kapanmasına yol açar. Albümin, plazmada prostaglandinlerin taşınmasında önemli bir taşıyıcı proteindir. Albüminin prostaglandinlerle olan bu etkileşimi, prostaglandinlerin biyoyararlanımını ve etkilerini modüle edebilir. Bu nedenle albümin düşüklüğü olan hastalarda PDA açık kalma oranı daha yüksek bulunmuş olabilir. Ancak, albüminin prostaglandinlerin taşınmasındaki rolü ve bu etkileşimin PDA'nın patofizyolojisine etkisi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [42].

Ancak hipoalbuminemi grubunda RDS'nin daha sık olması, ventilasyon desteği gereksinimi ve süresinin daha uzun olması, hem hipoksinin daha yüksek oranda gözlenmesi hem de akciğerde bradikinin klirensinin daha az gerçekleşerek yüksek PGE₂ düzeylerine neden olabileceği düşünüldüğünde, bu grupta PDA kapatma tedavisi gereksiniminin yüksek oluşu açıklanabilir.

Beslenmeye etkileri

Çalışmamızda, düşük serum albümin düzeyine sahip prematüre bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresinin anlamlı olarak daha uzun sürdüğü ($p=0.002$) ve postnatal 14. günde gerekli enerjisinin %80'ini enteral yoldan karşılayabilen bebek oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p<0.001$) gözlenmiştir. Düşük albümin düzeyleri, intestinal ödem, doku hipoperfüzyonu ve gastrointestinal motilite sorunlarına zemin hazırlayabilir. Bu durum, enteral beslenmeye geçişin gecikmesine neden olabilir. Lacobelli ve ark. yaptığı 8 yıllık bir retrospektif çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde doğumun ilk gününde saptanan hipoproteineminin (özellikle hipoalbüminemi) enteral beslenmeye geçiş süresi ve hastane kalış süresi gibi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [43].

Hipoalbüminemi görülen pretermelerde beslenme intoleransı sonucunda uzun parenteral beslenme süreleri görülebilmektedir. Ancak çalışmamızda düşük albümin grubunda TPN alma süresi daha fazla olsa da normal albümin grubu ile aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.413$). Bunun nedeninin düşük albümin grubundaki hastalarımızın daha erken süreçte exitus olması olabileceği düşünülerek ilk 28 günde exitus olan hastalar çıkarılarak yapılan analizde düşük albümin grubunun TPN alma süresi anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p<0.001$).

Tüm hastaları analiz ettiğimizde düşük ve normal albümin grupları arasında NEK oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. İlk 28 günde exitus olan hastaları dışlayarak yapılan analizlerde düşük albümin grubunda NEK oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.02$). Bu verileri destekler şekilde aynı grupta postnatal 28.gün ağırlığı anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p=0.011$).

Düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, uzun süreli ve yüksek konsantrasyonlu oksijen tedavisi, oksijen saturasyonunda dalgalanmalar olması, mekanik ventilasyon süresinin uzun olması, sepsis, kan ürünü transfüzyonu, PDA varlığı ROP risk faktörleri içinde kabul edilen etkenlerdendir. Bu etkenlere baktığımızda çalışmamızda birçoğunun düşük albümin grubunda daha fazla tespit edildiğini gördük. Ancak düşük ve normal albümin grupları arasında ROP gelişme oranı açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi. Bunun bu risk faktörlerini taşıyan hastaların ilk 28 günde daha fazla exitus olmasına bağlı olabileceği düşünüldü ve bu grubu örneklem dışında bırakarak yeniden analizlerimizi yaptık. Düşük albümin

grubunda ROP tanısı alan hasta sayısı %6.78 iken normal albümin grubunda %5.44 olarak tespit edildi ve aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.758$), bu sonuçlar da ilk analizlerimiz ile paralellik göstermektedir.

Fototerapi

Çalışmamızda, düşük ve normal albümin düzeyine sahip prematüre bebekler karşılaştırıldığında, fototerapi ihtiyacı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Albümin bilirubin için ana taşıyıcı proteindir ve düşük albümin düzeyleri, serbest bilirubin düzeylerinin artmasına ve buna bağlı olarak kernikterus gibi komplikasyon riskinin yükselmesine neden olabilir. Serum albümin düzeyinin 3 g/dl altında olması hastalarda hiperbilirubinemi görülme riskinde artışa neden olmaktadır. Ancak her hiperbilirubinemi için fototerapi tedavisi gerekli değildir. Fototerapi tedavisine gestasyonel hafta, vücut ağırlığı, hastanın başka bir nörotoksisite riski olup olmaması değerlendirilerek karar verilmektedir. Bu nedenle düşük albümin seviyelerinin fototerapi kararını nadiren etkilediği sonucuna ulaşılmıştır [44]. Hirayama ve ark. 31 hafta ve altında gebelik yaşına sahip yenidoğanlar ile yaptığı çalışmada, 28 gestasyonel hafta altında doğan bebeklerde albüminin bilirubin bağlama afinitesinin kalıcı olarak düşük olduğu ve bu durumun serbest bilirubin düzeylerini arttırarak nörotoksisite riskini yükselttiği gösterilmiştir [45]. Tüm bu veriler, albümin düzeyinin bilirubin metabolizması üzerinde önemli bir fizyolojik role sahip olduğunu göstermesine karşın, klinik uygulamada fototerapi kararlarının çok faktörlü bir değerlendirmeye dayandığını ortaya koymaktadır.

Yatış süresi

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakımda yatış süresi düşük albümin grubunda medyan değeri 33 gün (1-173), normal albümin grubunda medyan değeri 37 gün (0-341) olarak gözlenmiştir. Wilcoxon testi, düşük albümin ve normal albümin grupları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($W = 19939.5$, $p = 0.044$). Düşük albümin grubunda morbidite oranları daha yüksek olduğu için yenidoğan yoğun bakım yatış sürelerinin daha uzun olması beklense de, bu bebeklerin mortalite oranları da artmış olduğu için ortalama- ortanca değerler kafa karıştırıcı olabilmektedir.

Mortalite

Çalışmamızda düşük albümin alt grubunda exitus olan hasta sayısı 38 (42.70%), normal albümin alt grubunda exitus olan hasta sayısı 94 (18.18%) olarak gözlenmiştir ve aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p = 0.000$). Yetişkinlerde mortalite ve morbidite değerlendirmelerinde hipoalbüminemi çok önceleri kullanılmaya başlanmış ve bu konuda çocuklar ve özellikle yenidoğanlar son yıllara araştırmalara konu olmaya başlamıştır. Törer ve arkadaşlarının 199 preterm ile yaptığı çalışmada; ilk 24 saatte ölçülen düşük albümin seviyesinin, 32 haftadan önce doğan prematüre bebeklerde mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [29]. Akram ve arkadaşlarının 82 preterm (<37 hafta) ile yaptığı prospektif, kesitsel çalışmada hipoalbüminemi sepsis ve mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur [34].

2008-2012 yılları arasında doğum ağırlığı 1000 gram altında olan 83 preterm ile yapılan bir çalışmada hipoalbüminemi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır[46]. Morris ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında ilk 24 saat içinde ölçülen albümin düzeyinin mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir ancak en düşük albümin düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [47].

Çalışmaların farklı sonuçları olsa da albümin seviyesi düşüklüğünün mortalite ve morbiditeleri arttırdığı genel kabul görmüş bir sonuçtur. Her çalışmanın farklı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda retrospektif yapılması nedeni ile albümin seviyeleri standart periyodlar ile ölçülemediği. Albümin düzeylerinin yenidoğan pratiğinde prognostik bir biyobelirteç olarak kullanımı değerlendirilmeye açık bir alandır. Gelecekte, gestasyonel yaşa göre referans değerleri net olarak belirlenmiş, daha büyük örneklemler ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Albümin düzeyleri ve mortalite öngörüsü

Çalışmamız sonucunda ilk gün serum albümin değerinin 2,51 olması %83 duyarlılık, %77 özgüllük, yatış süresine albümin değerinin 2,1 olması ise %91 duyarlılık, %89 özgüllük ile mortalite için öngörücü olduğu gösterilmiştir. Albümin düzeylerini bu değerlerin altına düşürmemek adına albümin infüzyonlarının verilmesi düşünülebilir. Bu açıdan literatür incelendiğinde 2004 yılında yayınlanan Cochrane

metaanalizinde 2,5 gr/dl altındaki değerlerde yapılan albümin replasmanının mortalite ve morbiditelere anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiş ancak metaanalize konu olan çalışmaların randomizasyonu ve sonuçların değerlendirmesi konusunda belirsizlikler olduğu belirtilmiştir. Bu açıdan mortalite ve birçok morbidite ile ilişkisini gösterdiğimiz hipoalbümineminin tedavisi konusunda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [48].



6. SONUÇ

Bu çalışmada 1500 gram veya 32 gebelik haftası altında doğan prematüre hastalarda doğum sonrası ilk 24 saat içinde bakılan serum albümin seviyelerinin mortalite ve morbidite üzerine etkisi araştırıldı.

1. Çalışmamıza dahil edilen 606 yenidoğanın ortalama ağırlığı 1231 ± 494 gram, ortalama gestasyonel yaş 28.77 ± 3.34 hafta olarak tespit edilmiştir.
2. Hastaların postnatal ilk 24 saatte bakılan serum albümin düzeyleri ortalama 2.83 ± 0.51 g/dl olarak bulundu. Gestasyonel haftalarına göre oluşturulmuş persantil değerleri üzerinden <10p, 10–25p, 25–50p, 50–75p, 75–90p, >90p olarak gruplara ayrılmış ve bu gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılmıştır. Bu aşamada veriler incelendiğinde albümin seviyeleri ile gestasyonel yaş arasında pozitif korelasyon görüldü. Bu nedenle hastaların albümin değeri gestasyonel yaşa göre düzenlenmiş Z skorları $Z < -1$ (düşük albümin) ve $Z > -1$ (normal albümin) olarak gruplandırıldı. Bu gruplar demografik veriler, klinik ve laboratuvar değerleri ve morbidite/mortalite açısından karşılaştırılmıştır.
3. YYBÜ’de yatış süreleri normal albümin grubunda ortanca 33 (min:1-max:173) gün, düşük albümin grubunda ortanca 37 (min:0-max:341) gün olarak hesaplanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.044$). İlk 28 günde exitus olanlar çıkarılarak yapılan analizde düşük albümin grubunda hastane yatış süresi düşük albümin grubunda ortanca 62 (min:28-max:173) gün, normal albümin grubunda ortanca 54 (min:28-max:341) gün olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.115$).
4. Maternal idrar yolu enfeksiyonu, çoğul gebelik, İVF, gebelik kolestazi, oligo-polihidroamniyos, PPRM, koryoamniyonit, preeklampsi, gestasyonel diyabet varlığı ve antenatal steroid uygulanmasının gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.
5. Erkek cinsiyet anlamlı şekilde düşük albümin grubunda daha fazla görüldü ($p=0.01$).
6. Doğum ağırlığı düşük albümin grubunda ortanca 1000 (min:350-max:2200) gram, normal albümin grubunda ortanca 1260 (min:320-max:2200) gram olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.001$).

7. Gruplar arasında 1. Ve 5. Dakika APGAR skorları, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$).
8. SGA bebekler düşük albümin grubunda daha yüksek oranda görülmüştür ($p<0.001$).
9. Düşük albümin grubundaki bebeklerin RDS olma oranı, sürfaktan uygulanma ihtiyacı ve mekanik ventilasyonda kalma süresi normal albümin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak gruplar arasında toplam O2 ihtiyacı olan gün açısından fark yoktur.
10. Düşük albümin grubunda PDA tedavisi ihtiyacı anlamlı olarak fazla görülmüştür ($p=0.006$).
11. YYBÜ’de yatış esnasında inotrop ilaç ihtiyacı düşük albümin grubunda daha fazla görülmüştür.
12. Bakılan kord kan gazında laktat, HCO₃ ve ABE açısından anlamlı fark bulunmuştur. YYBÜ’ de bakılan kan gazlarında en düşük pH, en yüksek CO₂ ve en yüksek laktat düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmıştır.
13. Hastaların hemogramları incelendiğinde ilk trombosit ve yatış süresince bakılan en düşük trombosit seviyesi düşük albümin grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken, ilk WBC anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
14. Yenidoğan komplikasyonları açısından incelendiğinde gruplar arasında konvülzyon geçirme, pnömotoraks, İVK, NEK, ROP, BPD ve fototerapi ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
15. Düşük albümin grubunun kan ürünü transfüzyon ihtiyacı daha fazla saptanmıştır.
16. Gruplar arasında TPN alınan gün açısından anlamlı fark yoktur. İlk 28 günde exitus olan hastaların çıkarılarak yapıldığı analizde düşük albümin grubunda TPN alma süresi anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. Tam enteral beslenmeye geçiş süresi düşük albümin grubunda daha uzun, postnatal 14. Günde total enerjinin %80’ini enteral beslenme ile karşılayabilme oranı düşük albümin grubunda daha az bulunmuştur.
17. Düşük albümin grubunda mortalite %42.7, normal albümin grubunda %18.18 olarak tespit edilmiş, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

18. Çalışmamızın bulgularıyla kanıtlandığı gibi, kolayca değerlendirilebilen ve uygun maliyetli bir biyobelirteç olan serum albüminin düşüklüğü prematüre bebeklerde mortalite için risk faktörüdür.
19. Postnatal ilk 24 saat içinde ölçülen serum albümin düzeyinin 2.5 g/dl'nin altında olması %83.1 duyarlılık ve %77.8 özgüllük ile mortaliteyi belirlediği saptanmıştır.
20. En düşük serum albümin düzeyinin 2.1 g/dl'nin altında olması %90.9 duyarlılık ve %88.9 özgüllük ile mortaliteyi belirlediği saptanmıştır.
21. İlk 24 saat serum albümin düzeyleri persantil eğrileri oluşturularak literatüre kazandırılmıştır.



7. KAYNAKÇA

- [1] K. Watanabe, H. Kinoshita, T. Okamoto, K. Sugiura, S. Kawashima, and T. Kimura, ‘Antioxidant Properties of Albumin and Diseases Related to Obstetrics and Gynecology’, *Antioxidants* 2025, Vol. 14, Page 55, vol. 14, no. 1, p. 55, Jan. 2025, doi: 10.3390/ANTIOX14010055.
- [2] N. Wu *et al.*, ‘Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from “native” to “effective” (Review)’, *Mol Med Rep*, vol. 29, no. 2, pp. 1–15, Feb. 2024, doi: 10.3892/MMR.2023.13147/HTML.
- [3] J. P. Nicholson, M. R. Wolmarans, and G. R. Park, ‘The role of albumin in critical illness’, *Br J Anaesth*, vol. 85, no. 4, pp. 599–610, Oct. 2000, doi: 10.1093/BJA/85.4.599.
- [4] M. Lee, S. Youn, B. K. Lim, and J. S. Kim, ‘Serum Albumin Concentrations and Clinical Disorders by Gestational Ages in Preterm Babies’, *Korean J Pediatr*, vol. 48, no. 2, pp. 148–153, Feb. 2005.
- [5] T. E. F. D. Olcay Neyzi, *Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Pediatri Beşinci Baskı*.
- [6] L. V. E. Simmons, C. E. Rubens, G. L. Darmstadt, and M. G. Gravett, ‘Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions’, *Semin Perinatol*, vol. 34, no. 6, pp. 408–415, Dec. 2010, doi: 10.1053/J.SEMPERI.2010.09.005.
- [7] ‘Current Medical Diagnosis & Treatment 2024 | AccessMedicine | McGraw Hill Medical’. Accessed: Mar. 29, 2025. [Online]. Available: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3343>
- [8] C. L. G. and R. M. C. J. A. Thomas, *Avery’s Diseases of the Newborn*. 1998.
- [9] G. U. Nienhaus, P. Maffre, and K. Nienhaus, ‘Studying the protein corona on nanoparticles by FCS’, *Methods Enzymol*, vol. 519, pp. 115–137, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-405539-1.00004-X.
- [10] J. Ghuman, P. A. Zunszain, I. Petitpas, A. A. Bhattacharya, M. Otagiri, and S. Curry, ‘Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin’, *J Mol Biol*, vol. 353, no. 1, pp. 38–52, Oct. 2005, doi: 10.1016/J.JMB.2005.07.075.
- [11] M. Yudkoff, I. Nissim, W. McNellis, and R. Polin, ‘Albumin synthesis in premature infants: determination of turnover with [15N]glycine’, *Pediatr Res*, vol. 21, no. 1, pp. 49–53, 1987, doi: 10.1203/00006450-198701000-00012.
- [12] J. P. Nicholson, M. R. Wolmarans, and G. R. Park, ‘The role of albumin in critical illness’, *Br J Anaesth*, vol. 85, no. 4, pp. 599–610, Oct. 2000, doi: 10.1093/BJA/85.4.599.
- [13] N. Wu *et al.*, ‘Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from “native” to “effective” (Review)’, *Mol Med Rep*, vol. 29, no. 2, p. 24, Feb. 2023, doi: 10.3892/MMR.2023.13147.
- [14] M. P. Margaron and N. Soni, ‘Serum albumin: touchstone or totem?’, *Anaesthesia*, vol. 53, no. 8, pp. 789–803, Aug. 1998, doi: 10.1046/J.1365-2044.1998.00438.X.

- [15] N. Soni and M. Margaron, 'Albumin. Where are we now?', *Curr Anaesth Crit Care*, vol. 15, no. 1, pp. 61–68, Apr. 2004, doi: 10.1016/J.CACC.2004.01.004.
- [16] J.-L. Vincent, M.-J. Dubois, R. J. Navickis, and M. M. Wilkes, 'Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention? A Meta-Analysis of Cohort Studies and Controlled Trials', *Ann Surg*, vol. 237, no. 3, p. 319, Mar. 2003, doi: 10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87.
- [17] M. R. Uhing, 'The albumin controversy', *Clin Perinatol*, vol. 31, no. 3, pp. 475–488, Sep. 2004, doi: 10.1016/J.CLP.2004.03.018.
- [18] K. A. Jørgensen and E. Stoffersen, 'Heparin like activity of albumin', *Thromb Res*, vol. 16, no. 3–4, pp. 569–574, 1979, doi: 10.1016/0049-3848(79)90105-1.
- [19] S. Bihari, J. Bannard-Smith, and R. Bellomo, 'Albumin as a drug: its biological effects beyond volume expansion', *Critical Care and Resuscitation*, vol. 22, no. 3, p. 257, Sep. 2020, doi: 10.1016/S1441-2772(23)00394-0.
- [20] M. Roche, P. Rondeau, N. R. Singh, E. Tarnus, and E. Bourdon, 'The antioxidant properties of serum albumin', *FEBS Lett*, vol. 582, no. 13, pp. 1783–1787, Jun. 2008, doi: 10.1016/J.FEBSLET.2008.04.057.
- [21] I. Morris, N. McCallion, A. El-Khuffash, and E. J. Molloy, 'Serum albumin and mortality in very low birth weight infants', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 93, no. 4, pp. F310–F312, Jul. 2008, doi: 10.1136/ADC.2007.131375.
- [22] J. H. Park, Y. S. Chang, S. Y. Ahn, S. I. Sung, and W. S. Park, 'Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels', *PLoS One*, vol. 13, no. 2, p. e0192232, Feb. 2018, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0192232.
- [23] F. Kanakoudi *et al.*, 'Serum concentrations of 10 acute-phase proteins in healthy term and preterm infants from birth to age 6 months', *Clin Chem*, vol. 41, no. 4, pp. 605–608, Apr. 1995, doi: 10.1093/CLINCHEM/41.4.605.
- [24] 'All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications - Theodore Peters Jr. - Google Kitaplar'. Accessed: Jun. 08, 2025. [Online]. Available: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=i1DC3KITAB8C&oi=fnd&pg=PP1&ots=WZEnfT6r6l&sig=iaD8gESrBL1_C1RXGMrEOP_C0dg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- [25] F. H. Y. Yap, G. M. Joynt, T. A. Buckley, and E. L. Y. Wong, 'Association of Serum Albumin Concentration and Mortality Risk in Critically Ill Patients', *Anaesth Intensive Care*, vol. 30, no. 2, pp. 202–207, 2002, doi: 10.1177/0310057X0203000213.
- [26] W. A. Knaus *et al.*, 'The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults', *Chest*, vol. 100, no. 6, pp. 1619–1636, 1991, doi: 10.1378/CHEST.100.6.1619.
- [27] I. Morris, N. McCallion, A. El-Khuffash, and E. J. Molloy, 'Serum albumin and mortality in very low birth weight infants', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 93, no. 4, pp. F310–F312, Jul. 2008, doi: 10.1136/ADC.2007.131375.

- [28] C. Yang *et al.*, 'Relationship Between Serum Albumin Levels and Infections in Newborn Late Preterm Infants', *Med Sci Monit*, vol. 22, p. 92, Jan. 2016, doi: 10.12659/MSM.895435.
- [29] B. Torer *et al.*, 'Association of Serum Albumin Level and Mortality in Premature Infants', *J Clin Lab Anal*, vol. 30, no. 6, p. 867, Nov. 2016, doi: 10.1002/JCLA.21949.
- [30] J. F. Watchko, A. R. Spitzer, and R. H. Clark, 'Prevalence of Hypoalbuminemia and Elevated Bilirubin/Albumin Ratios in a Large Cohort of Infants in the Neonatal Intensive Care Unit', *J Pediatr*, vol. 188, pp. 280-286.e4, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.JPEDI.2017.06.004.
- [31] Y. Liu, Y. Gao, B. Liang, and Z. Liang, 'The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis', *Aging Male*, vol. 26, no. 1, 2023, doi: 10.1080/13685538.2023.2261540.
- [32] C. J. Wiedermann, 'Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections', *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 9, p. 4496, May 2021, doi: 10.3390/IJMS22094496.
- [33] M. Delnord *et al.*, 'Varying gestational age patterns in cesarean delivery: An international comparison', *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, Sep. 2014, doi: 10.1186/1471-2393-14-321/TABLES/3.
- [34] S. A. H. W. H. A. Nabeeha Najatee Akram*, 'Significance of measuring serum albumin in preterm neonates during 1st day of life.', *Current Pediatric Research*, Accessed: Jun. 07, 2025. [Online]. Available: [articles/significance-of-measuring-serum-albumin-in-preterm-neonates-during-1st-day-of-life-18890.html](https://www.cprjournal.com/articles/significance-of-measuring-serum-albumin-in-preterm-neonates-during-1st-day-of-life-18890.html)
- [35] C. D. Townsel, S. F. Emmer, W. A. Campbell, and N. Hussain, 'Gender differences in respiratory morbidity and mortality of preterm neonates', *Front Pediatr*, vol. 5, p. 232260, Jan. 2017, doi: 10.3389/FPED.2017.00006/BIBTEX.
- [36] C. Wong, V. Schreiber, K. Crawford, and S. Kumar, 'Male infants are at higher risk of neonatal mortality and severe morbidity', *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, vol. 63, no. 4, pp. 550–555, Aug. 2023, doi: 10.1111/AJO.13689.
- [37] M. McGovern *et al.*, 'Gender and sex hormone effects on neonatal innate immune function', *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 37, no. 1, 2024, doi: 10.1080/14767058.2024.2334850.
- [38] L. Sillers, C. Van Slambrouck, and G. Lapping-Carr, 'Neonatal Thrombocytopenia: Etiology and Diagnosis', *Pediatr Ann*, vol. 44, no. 7, p. e175, Jul. 2015, doi: 10.3928/00904481-20150710-11.
- [39] Q. Ying, X. Q. You, F. Luo, and J. M. Wang, 'Maternal-Neonatal Serum Albumin Level and Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Late-Preterm Infants', *Front Pediatr*, vol. 9, p. 666934, Aug. 2021, doi: 10.3389/FPED.2021.666934/BIBTEX.
- [40] D. Roberts and S. Dalziel, 'Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review)', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, 2006, doi: 10.1002/14651858.CD004454.PUB2/INFORMATION/EN.
- [41] D. G. Sweet *et al.*, 'European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update', *Neonatology*, vol. 120, no. 1, p. 3, Mar. 2023, doi: 10.1159/000528914.

- [42] S. E. G. Hamrick *et al.*, ‘Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant’, *Pediatrics*, vol. 146, no. 5, p. e20201209, Nov. 2020, doi: 10.1542/PEDS.2020-1209.
- [43] S. Iacobelli *et al.*, ‘Hypoproteinemia on the first day of life and adverse outcome in very preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit’, *J Perinatol*, vol. 32, no. 7, pp. 520–524, Jul. 2012, doi: 10.1038/JP.2011.137.
- [44] A. R. Kemper, T. B. Newman, M. J. Maisels, and J. F. Watchko, ‘Clarifying the Role of Serum Albumin in Hyperbilirubinemia Management’, *Hosp Pediatr*, vol. 15, no. 1, pp. e6–e8, Jan. 2025, doi: 10.1542/HPEDS.2024-008114.
- [45] K. Hirayama *et al.*, ‘Sustained lower bilirubin-binding affinity of albumin in extremely preterm infants’, *Pediatr Res*, vol. 94, no. 4, pp. 1400–1407, Oct. 2023, doi: 10.1038/S41390-022-02418-9.
- [46] 의과대학 소아과학교실아주대학교, H. Jung Shon, M. Hoon Gwon, J. Hoon Lee, and M. Sung Park, ‘Hypoalbuminemia in Extremely Low Birth Weight Infants’, *Korean Journal of Perinatology*, vol. 24, no. 4, pp. 244–250, Dec. 2013, doi: 10.14734/KJP.2013.24.4.244.
- [47] I. Morris, N. McCallion, A. El-Khuffash, and E. J. Molloy, ‘Serum albumin and mortality in very low birth weight infants’, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 93, no. 4, Jul. 2008, doi: 10.1136/ADC.2007.131375.
- [48] L. A. Jardine, S. Jenkins-Marsh, and M. W. Davies, ‘Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants’, *Cochrane Database Syst Rev*, no. 3, Jul. 2004, doi: 10.1002/14651858.CD004208.PUB2.