

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

**YENİDOĞAN ÜNİTESİ'NDE PREMATÜRİTE TANISI İLE
YATAN BEBEKLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali ÇİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bahri ERMİŞ

ZONGULDAK

2010

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

**YENİDOĞAN ÜNİTESİ'NDE PREMATÜRİTE TANISI İLE
YATAN BEBEKLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali ÇİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bahri ERMİŞ

ZONGULDAK

2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, ihtiyaç duyduğum her anda, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan Anabilim Dalı Başkanım, tez danışmanım ve kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Bahri Ermiş'e;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarım; Doç. Dr. Fatma Demirel, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem Pişkin, Yrd. Doç. Dr. Gonca Üstündağ, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye Yüksek, Uzm. Dr. Cumhur Aydemir, Uzm. Dr. Ebru Kolsal, Uzm. Dr. Nilüfer Hacıfazlıoğlu'na;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta kardeşlerim Dr. Güneş Yarımay, Dr. Fatih Battal, Dr. Hakan Kardeş, diğer asistan doktor arkadaşlarım, bölüm hemşireleri ve yardımcı sağlık personeline;

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu ve öğretim görevlisi Fûruzan Köktürk'e;

Ömrüm boyunca, eğitimim ve öğrenimimde emeği geçmiş olan öğretmenlerime;

Yaşamımın her aşamasında bana destek olup sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen, bugünlere ulaşmamda büyük emeği olan, ömürlerini bana adayan, minnettar olduğum sevgili annem Gülfiye Çil ve babam Celal Çil, gururlandığım kardeşlerim Cem Çil ve Emine Çil'e;

Tanıdığım günden beri ihtiyaç duyduğum her anımda yanımda olan ve bana desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Betül Çil'e;

Teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Ali Çil

ÖZET

Mehmet Ali Çil, Yenidoğan Ünitesi'nde prematürite tanısı ile yatan bebeklerin retrospektif değerlendirilmesi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi. Zonguldak, 2010.

Neonatoloji alanındaki gelişmelerle birlikte düşük gebelik haftası ve doğum ağırlıklı doğan bebeklerin yaşam oranları artmış, beraberinde de prematüriteye bağlı önemli sorunlar ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden olan respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterekolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intrakraniyal kanama (İKK) gibi prematürite sorunlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2005 ve Ocak 2010 tarihleri arasında prematürite tanısı ile yatırılıp takip ve tedavisi yapılan 730 bebek alındı. Bebekler doğum ağırlıklarına ve gebelik yaşlarına göre gruplara ayrıldı. Bebeklerin 361'i erkek (%49.5), 369'u kız (%50.5) idi. Bebeklerin %43'ü 2000 gr ve üzeri, %45.2'si 34 hafta ve üzerinde idi. Bebeklerin 188'inde (%25.8) RDS, 40'ında (%5.5) BPD, 68'inde (%9.3) NEK, 106'sında (%14.5) ROP, 10'unda (%1.4) İKK saptandı. RDS, BPD, NEK, ROP, İKK oranlarının gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düştükçe ters orantılı olarak arttığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. RDS ve BPD ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı. BPD'li hastaların %75'inde RDS, %27.5'inde NEK, %70'inde de ROP saptandı. BPD ile RDS, NEK ve ROP arasında anlamlı ilişki saptandı. NEK tanılı hastaların %94.1'i evre 1 tanılı idi. NEK'li hastaların %52.9'unda RDS saptandı. NEK ile RDS arasında anlamlı ilişki saptandı. Hastalardaki mortalite oranı %10.5 idi. 1000 gr altındaki bebeklerde mortalite oranı %59.6, 26 hafta altındaki bebeklerde ise %78.1 bulundu. Ölen hastaların 40'ı (%52) erkek, 37'si (%48) kız idi. Ölen hastalarda cinsiyet açısından fark bulunmadı. Yıllar içinde mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Mortalite oranlarının gelişmiş ülkelere göre yüksek, ancak ülkemizdeki oranlara benzer olduğu, bunu da ülkemizdeki düşük

sosyokültürel, ekonomik düzeyle ve gebelik takiplerinin düzenli olmaması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ülkemizde gebelik yaşı küçük bebeklerin ölüm oranının giderek düşmesi ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin de yaşatılabilmesi, gelişmiş ülkelerde görülen prematüriteye bağlı sorunların bizde de giderek artan oranlarda görülmesine yol açmıştır. Ülkemizde sosyokültürel, ekonomik ve eğitim düzeyinin yükselmesi, düzenli gebelik takiplerinin yapılması ile erken doğumların önlenmesi, YYBÜ şartlarının iyileştirilmesi, deneyimli multidisipliner ekiplerin oluşturulması ile prematüriteye bağlı morbidite ve mortalitenin azalacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Prematürite, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, respiratuvar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterekolit, prematüre retinopatisi, intrakraniyal kanama, mortalite.

ABSTRACT

Mehmet Ali Çil, Retrospective evaluation of premature infants admitted in neonatal unit. Zonguldak Karaelmas University, Faculty of Medicine, Thesis of Department of Pediatrics. Zonguldak, 2010.

With the developments in the field of neonatology, survival rates of low birth weight and small for gestational age infants are increased. It has also brought important prematurity-related problems. Aim of this study was retrospectively evaluation of the prematurity problems that are the significant causes of morbidity and mortality such as respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), retinopathy of prematurity (ROP), intracranial hemorrhage (IH).

730 premature infants that are hospitalized in Zonguldak Karaelmas University Medical Faculty Hospital, Department of Pediatrics, neonatal intensive care unit (NICU) between January 2005 and January 2010 were included in this study. Infants were divided into groups according to birth weight and gestational age. 361 infants were male (%49.5), 369 were female (%50.5). %43 of infants were 2000 grams and over, %45.2 were 34 weeks and older. 188 (%25.8) RDS, 40 (%5.5) BPD, 68 (%9.3) NEC, 106 (%14.5) ROP, 10 (%1.4) IH were detected in infants. RDS, BPD, NEC, ROP, IH rates were inversely proportional to the decrease of gestational age and birth weight and found to be statistically significant. There were no statistical differences between RDS and BPD with male gender. %75 of BPD patients had RDS, %27.5 had NEC, %70 had ROP. There was a statistically significant relationship between BPD with RDS, NEC and ROP. %94.1 NEC patients were diagnosed stage 1. %52.9 of NEC patients had RDS. There was a statistically significant relationship between NEC and RDS. Mortality rate was %10.5. Mortality rate was found %59.6 in infants below 1000 grams and %78.1 in infants below 26 weeks. 40 (%52) male and 37 (%48) patients were dead. There were no statistical differences according to gender. There were no statistical differences between mortality rates through years. Mortality rates are higher than developed countries but similar to the rates in our country, and we think this is related to low sociocultural, economic levels and irregular pregnancy follow-ups.

As a result, the decrease in death rate of small for gestational age infants and increase in survival of very low birth weight infants in our country has led to an increasing rate of prematurity related problems seen in developed countries. We concluded that high sociocultural, economic and educational levels, prevention of premature births by regular pregnancy follow-ups, better NICU conditions, experienced multi-disciplinary teams will lead to a decrease in premature-related morbidity and mortality.

Key Words: Prematurity, gestational age, birth weight, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, intracranial hemorrhage, mortality.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiv
TABLO DİZİNİ	xv
GRAFİK DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematüre Yenidoğanlar.....	3
2.2. Prematüre Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri	4
2.3. Prematüre Yenidoğanların Sorunları	5
2.3.1. Preterm anemisi.....	5
2.3.2. Apne ve bradikardi	5
2.3.3. Asfiksi.....	6
2.3.4. Hipoglisemi ve hiperglisemi.....	6
2.3.5. Hipokalsemi, hiperkalsemi, hipomagnezemi.....	7
2.3.6. D vitamini eksikliği ve rikets.....	7
2.3.7. Hipotermi.....	7
2.3.8. Hiperbilirubinemi	8
2.3.9. İnfeksiyonlar	8
2.3.10. Bağışıklık sistemi ile ilgili problemler	8
2.3.11. Genitoüriner sistem ile ilgili problemler	8
2.4. Respiratuvar Distres Sendromu	9
2.4.1. Sıklık.....	10

2.4.2. Patoloji.....	10
2.4.3. Fizyopatoloji	11
2.4.4. RDS'yi predispoze eden faktörler	14
2.4.4.1. Prematürite	14
2.4.4.2. Perinatal asfiksi	14
2.4.4.3. Maternal diyabetes mellitus	15
2.4.4.4. Sezeryanla doğum	15
2.4.4.5. Cinsiyet	15
2.4.4.6. Hipotermi	16
2.4.4.7. Göbek kordonunun klemplenme zamanı	16
2.4.4.8. Genetik faktörler.....	16
2.4.5. RDS gelişme olasılığını azaltan faktörler	16
2.4.6. Klinik bulgular	17
2.4.7. Laboratuvar bulguları	18
2.4.8. Radyolojik bulgular	19
2.4.9. Ayırıcı tanı	20
2.4.10. Tedavi	21
2.4.11. Respiratuvar distres sendromundan korunma	23
2.4.12. Komplikasyonlar	24
2.4.13. Prognoz	24
2.5. Bronkopulmoner Displazi	24
2.5.1. Sıklığı	26
2.5.2. BPD'nin etiyopatogenezi.....	26
2.5.3. Patoloji.....	28
2.5.4. Tanı.....	28
2.5.5. Koruma	28
2.5.6. Tedavi	28
2.6. Nekrotizan Enterokolit	31
2.6.1. Tanı.....	31
2.6.2. Patogenez.....	33
2.6.2.1. Prematürite	34
2.6.2.2. İntestinal iskemi / asfiksi	35

2.6.2.3. Enteral beslenme	36
2.6.2.4. Bakteriyel kolonizasyon ve sepsis.....	36
2.6.3.Tedavi.....	38
2.7. Prematüre Retinopatisi	40
2.7.1. Patogenez.....	41
2.7.1.1. VEGF.....	42
2.7.1.2. IGF-1.....	42
2.7.1.3. Nitrik oksit	43
2.7.2. Risk faktörleri	43
2.7.2.1. Prematürite	43
2.7.2.2. Doğum ağırlığı	43
2.7.2.3.Büyüme geriliği.....	43
2.7.2.4. Çoğul gebelik	44
2.7.2.5. Maternal preeklampsi	44
2.7.2.6. Cinsiyet, ırk, etnik faktörler	44
2.7.2.7. Oksijen tedavisi	44
2.7.2.8. Hipokarbi veya hiperkarbi	44
2.7.2.9. Ventilatör tedavisi	45
2.7.2.10. Antenatal steroid tedavisi.....	45
2.7.2.11. Postnatal steroid tedavisi.....	45
2.7.2.12. Sürfaktan tedavisi	45
2.7.2.13. Patent duktus arteriyozus ve prostaglandin sentetaz inhibitörleri ...	45
2.7.2.14. Kan transfüzyonları	46
2.7.2.15. Rekombinan eritropoetin tedavisi.....	46
2.7.2.16. Erken dönemde ışıktan kaçınma.....	46
2.7.2.17. Serum bilirubin düzeyleri.....	46
2.7.2.18. Nekrotizan enterokolit	46
2.7.2.19.Sepsis	47
2.7.2.20.İntraventriküler kanama.....	47
2.7.2.21.Fototerapi	47
2.7.2.22. Bronkopulmoner displazi.....	47
2.7.2.23. Vitamin A.....	47

2.7.2.24. Vitamin E	47
2.7.2.25. İnositol	47
2.7.3. Klinik özellikleri	48
2.7.4. Tanı ve tarama programları.....	48
2.7.5. Muayene tekniği.....	49
2.7.6. Sınıflama.....	49
2.7.7. Tedavi.....	53
2.8. İntrakraniyal Kanama.....	54
2.8.1. Nöropatoloji.....	54
2.8.2. Patogenez.....	55
2.8.2.1. İntravasküler faktörler	55
2.8.2.2. Vasküler faktörler.....	56
2.8.2.3. Ekstravasküler faktörler	56
2.8.3. Tanı.....	56
2.8.4.Tedavi.....	57
2.8.4.1. Koruma	57
2.8.4.2. Posthemorajik hidrocefaliyi önleme	57
2.8.5. Komplikasyonlar	57
2.8.5.1. Metabolik sorunlar.....	57
2.8.5.2. Hidrocefali.....	57
2.8.5.3. Periventriküler lökomalazi.....	58
2.8.5.4. Olumsuz nörogelişimsel sonuçlar	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
3.1. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam.....	59
3.2. İstatiksel Analiz	60
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	82
6. KAYNAKLAR.....	91
EK.1: Etik Kurul Onayı	111

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Gebelik Yaşına Uygun Doğum Ağırlığında Olma
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	: Katalaz
CPAP	: Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRYO-ROP	: The Cryotherapy For Retinopathy Of Prematurity
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ETROP	: The Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity
FiO₂	: İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
GBS	: Grup B Streptokok
GGK	: Gaytada Gizli Kan
GMK	: Germinal Matriks Kanaması
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IUGR	: İntrauterin Büyüme Geriliği
IVK	: İntraventriküler Kanama
İKK	: İntrakraniyal Kanama
Ig A	: İmmünglobulin A
IL-6	: İnterlökin-6
H/R	: Hipoksi-Reoksijenizasyon
KAH	: Kronik Akciğer Hastalığı
LP	: Lumbal Ponksiyonlar
MAP	: Ortalama Hava Yolu Basıncı
MBS	: Mide Barsak Sistemleri
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEK	: Nekrotizan Enterekolit

NCPAP	: Nazal Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı
NHLBI	: National Heart, Lung And Blood Institute
NIHCD	: National Institute Of Child Health And Human Development
NO	: Nitrik Oksit
NPCPAP	: Nazofarengeal Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı
N/G	: Nazogastrik
PAF	: Platelet Activating Faktör
PaCO₂	: Parsiyel Karbondiyoksit Basıncı
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PDA	: Patent Duktus Arteriyosus
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PIP	: Tepe İnspiratuvar Basıncı
PPV	: Positive Pressure Ventilation
PVK	: Periventriküler Kanama
PVL	: Periventriküler Lökmalazi
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virus
SCFA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SGA	: Gebelik Yaşına Göre Doğum Ağırlığı 10. Persentil Altında
SIMV	: Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TXA₂	: Tromboksan A ₂
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Respiratuvar distres sendromu radyolojik görünüm	20
Şekil 2: Bronkopulmoner displazi etiyopatogenezi	27
Şekil 3: Nekrotizan enterokolit gelişimini etkileyen faktörler	38
Şekil 4: Nekrotizan enterokolit izlem ve tedavi akışı	40
Şekil 5: Prematüre retinopatisinde retinal damar gelişmesi üzerine VEGF ve IGF-1'in etkileri	42
Şekil 6: Neovaskülarizasyonun derecesine göre ROP evreleri.....	51
Şekil 7: Retinada ROP gelişen bölgeler	52
Şekil 8: Her iki gözde “threshold” hastalığın şematik görünümü.....	53

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Respiratuvar distres sendromu riskini etkileyen faktörler	17
Tablo 2: Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri.....	26
Tablo 3: Nekrotizan enterekolitte modifiye Bell evrelemesi	33
Tablo 4: Gebelik haftasına göre önerilen ilk göz muayenesi zamanı.....	49
Tablo 5: İntrakraniyal kanama evrelemesi.....	56
Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı	61
Tablo 7: Çalışmaya alınan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı.....	61
Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı	62
Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların yıllara göre dağılımı	62
Tablo 10: RDS tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı	63
Tablo 11: RDS tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.....	63
Tablo 12: RDS tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı.....	64
Tablo 13: RDS tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.....	65
Tablo 14: BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı	65
Tablo 15: BPD tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.....	66
Tablo 16: BPD tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı.....	67
Tablo 17: BPD tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.....	68
Tablo 18: BPD tanılı hastalarda RDS ilişkisi.....	68
Tablo 19: BPD tanılı hastalarda NEK ilişkisi	68
Tablo 20: BPD şiddeti ile NEK arasındaki ilişkisi.....	69
Tablo 21: BPD tanılı hastalarda ROP ilişkisi.....	69
Tablo 22: BPD'li hastaların demografik ve klinik özellikleri	70
Tablo 23: BPD'li hastalara uygulanan tedaviler.....	71
Tablo 24: NEK tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı	72
Tablo 25: NEK tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı	73
Tablo 26: NEK evrelerine göre hastaların dağılımı.....	74
Tablo 27: NEK tanılı hastaların yıllara göre dağılımı	74
Tablo 28: NEK tanılı hastalarda RDS ilişkisi	75
Tablo 29: ROP tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı	75

Tablo 30: ROP tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.....	76
Tablo 31: ROP tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.....	76
Tablo 32: İKK tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı	77
Tablo 33: İKK tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı	77
Tablo 34: İKK tanılı hastaların yıllara göre dağılımı	78
Tablo 35: Mortalite oranlarının doğum ağırlığına göre dağılımı	78
Tablo 36: Mortalite oranlarının gebelik yaşına göre dağılımı.....	79
Tablo 37: Mortalitenin cinsiyete göre dağılımı	79
Tablo 38: Mortalitenin yıllara göre dağılımı	79
Tablo 39: Mortalite ile RDS ilişkisi.....	80
Tablo 40: Mortalite ile BPD ilişkisi.....	80
Tablo 41: Mortalite ile NEK ilişkisi	80
Tablo 42: Mortalite ile İKK ilişkisi	81
Tablo 43: Ölen hastaların primer tanılarının dağılımı	81

.

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: RDS tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı	64
Grafik 2: BPD tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı	67
Grafik 3: NEK tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.....	73
Grafik 4: ROP tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı	76

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Preterm doğum gelişmiş ülkeler de dâhil olmak üzere tüm dünyada neonatal mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Son yıllarda neonatoloji ile ilgili bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesinin artmasıyla prematüre bebeklerin yaşam oranı belirgin artış göstermiştir. Ancak neonatal ve perinatal bakımdaki tüm gelişmelere karşın preterm doğum halen önemli ve önlenememiş bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Bu bebeklerin bir kısmı doğumda veya doğum sonrası kaybedilirken, yaşayanlarda prematürite nedeniyle önemli sorunlar gelişebilmektedir.

Bu sorunların önde gelenleri; anemi, apne, asfiksi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiperkalsemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, rikets, hipotermi, hiperbilirubinemi, enfeksiyonlar, bağışıklık ve genitoüriner sistem problemleri, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intrakraniyal kanama, patent duktus arteriyosus (PDA), preterm retinopatisi ve nekrotizan enterokolittir.

Respiratuar distres sendromu prematüre bebeklerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1).

Bronkopulmoner displazi hastalığı prematüre bebeklerin kısa ve uzun süreli izleminde önemli bir akciğer sorunudur, term bebeklerde nadiren görülür (2). Prematürite en önemli etiyolojik faktördür, gebelik haftası ve doğum ağırlığı küçüldükçe BPD sıklığı da hızla yükselmektedir.

Geminal matriks-intraventriküler kanamanın sıklığı doğum ağırlığı ve gebelik haftası azalması ile artış göstermektedir. Prematüre bebeklerde nöro gelişimsel problemlerin en önde gelen nedenidir (3).

Prematüre retinopatisi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki görme kayıplarının en önemlilerinden biridir (4). Prematüre retinopatisi uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi programlarıyla önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durumdur.

Nekrotizan enterokolit, etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamayan, intestinal inflamasyon ve nekroz ile karakterize, özellikle prematüre yenidoğanları etkileyen ve bu dönemdeki morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (5).

Yukarıda bahsedilen tüm bu problemler nedeniyle prematüre bebeklerin fizyolojik ihtiyaçlarının belirlenebilmesi, ortaya çıkabilecek sorunların erken fark edilmesi ve erken tedavisi açısından prematüritenin sorunları konusunda deneyimli kişilerce izlenmeleri gerekmektedir. Bu bebeklerde mortalite ve morbiditeye neden olan sorunlar ne kadar iyi bilinirse bu problemlerle o kadar iyi başedilebilir.

Bu çalışmada, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2005 ve Ocak 2010 tarihleri arasında prematürite tanısı ile yatırılıp takip ve tedavisi yapılan bebeklerin sorunlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Yenidoğanlar

Normal gebelik süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 40 hafta olup, 37 ile 42 hafta arasında değişebilir. Yenidoğan bebekler gebelik haftasına göre preterm, term ve postterm olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Term ya da miadında doğan yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş bebeklerdir (6).

37 gebelik haftasından erken doğanlar preterm veya prematüre olarak, 42 haftayı tamamlayıp doğanlar postterm veya postmatür olarak kabul edilirler. “Prematüre bebek” dendiğinde 23 gebelik haftası ile 36 gebelik haftası + 6 günlük arasında doğmuş bebekler olarak anlaşılmaktadır. Prematüre bebekler gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 23 ile 27 hafta arasında doğanlar, ileri derecede prematüre; 27 ile 34 hafta arasında doğanlar, orta derecede prematüre; 34 ile 37 hafta arasında doğanlar, sınırda prematüre olarak kabul edilir. Doğum ağırlığı 2500 gr’ın altında olması, düşük doğum ağırlığı (DDA); 1500 gr’ın altında olması, çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA); 1000 gr’ın altında olması, ileri derecede düşük doğum ağırlığı olarak tanımlanır (6).

Son elli yılda tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) kalitelerini artırmış ve yaşayabilirlik sınırlarının tartışıldığı pek çok prematüre bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Tüm gebeliklerin %7-11’i olarak bildirilen preterm doğum oranlarında bu süre içinde kayda değer bir azalma görülmemiştir. Preterm doğumlarda azalma görülmemesinde; yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle oluşan çoğul gebelikler etkili olmuştur (7).

Bu gelişmeler, prematüritenin yol açtığı sorunların ve ölümlerin daha dikkatli incelenmesini gerektirmektedir. Neonatoloji’deki hızlı gelişmelere rağmen prematüre bebekler ölüm ve hastalıklar açısından halen term bebeklere göre çok daha risklidir. Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85’i prematüre yenidoğanlarda gelişir (6, 7). Türk Neonatoloji Derneği’nin 1999 yılında yapmış olduğu araştırmada ülkemizde perinatal ölüm hızı %0.39 bulunmuş ve bunun nedenleri arasında 2. sıklıkta (%26) prematürite yer almıştır (8).

Preterm doğumun belirlenebilen nedenleri arasında; fetal nedenler (çoğul gebelik, fetal distres, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (serviks yetersizliği, uterus anomalisi), anne ile ilgili nedenler (kronik hastalık, preeklampsi, infeksiyon (L.monocytogenes, B Grubu streptokoklar, idrar yolu infeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı <16, anne yaşı >35, düşük sosyoekonomik kültür düzeyi) yer alır. Diğer nedenler ise polihidroamniyos, erken membran rüptürü ve bazı ilaçlardır (6). Mevcut risklere rağmen preterm doğumların tümüyle önlenmesi mümkün olmasa da, daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yakın izlem ile preterm doğumların oranı azaltılabilir (7). Preterm doğumların bir kısmında ise neden belirlenemez. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önemlidir (6).

2.2. Prematüre Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri

Prematüre bebeklerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı term yenidoğana kıyasla büyüktür, fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük prematüre bebeklerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm'den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanuga tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş, kızlarda labia majörler minörleri örtmemiş olabilir (6).

2.3. Prematüre Yenidoğanların Sorunları

Prematüre bebeklerin sorunları, gelişmemişliği oranında daha sık olarak görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri; anemi, apne, asfiksi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiperkalsemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, rikets, hipotermi, hiperbilirubinemi, infeksiyonlar, bağışıklık ve genitoüriner sistem problemleri, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intrakraniyal kanama, patent duktus arteriyosus, prematüre retinopatisi ve nekrotizan enterekolittir (6).

2.3.1. Preterm anemisi

Preterm anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (7). Preterm anemisinde retikülosit sayısı düşüklüğü, kan ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin normal sayılarda olması ve eritropoetin düzeyinde düşüklük beklenir. Eritropoetin yanıtını baskılayacağından transfüzyon kısıtlı yapılmalıdır (6). Aneminin önlenmesi için eritropoetin, demir tedavisi ile birlikte kullanılabilir veya demir profilaksisi verilir. Böylece transfüzyon ihtiyacı anlamlı ölçüde azaltılabilir (7).

2.3.2. Apne ve bradikardi

Apne, 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/dakikanın altında) ve siyanoz ile birlikte olan solunum durmasıdır. Santral, obstrüktif ve karışık tip olmak üzere üç tipi vardır. Obstrüktif apne %10-20, santral apne %40 oranında görülür. Karışık apne ise en sık görülen şeklidir (7). Apnenin sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. 32 haftadan küçük olan preterm bebeklerde %50'nin üzerinde apne görülmektedir (7). Ciddi bir sorun olan apne, prematüre bebeklerin %30-40'ında görülen ve 10-15 dakika ara ile 6-7 saniye süren solunum durması şeklinde tanımlanan periyodik solunumdan ayırt edilmelidir (6).

Prematüre yenidoğanlarda apne gelişmesine neden olan risk faktörleri; bölgesel infeksiyonlar, bakteriyemi, sepsis, NEK, İKK, hipoksik iskemik

ensefalopati, PDA ve sağdan sola şant, gastroözefajiyal reflü, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, asidoz, anemi, ilaçlar ve anestetik maddeler, hipotermi, hipertermi, hipoksi ve hipovolemi yapan nedenler, üst havayolu obstrüksiyonu ve konvülziyondur (6, 7).

Prematüre bebeklerde belirli bir nedene bağlı olmayan apne atakları da görülebilir. Prematürelerin idiopatik apnesi olarak adlandırılan bu apne tipi genellikle yaşamın 2 ile 7. günleri arasında ortaya çıkar. Apneye neden olan tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra idiopatik prematüre apnesinden söz edilebilir (6). Beyindeki solunum düzenleme merkezinin olgunlaşmamışlığına ikincil olarak gelişir. Tedavide ilk seçenek aminofilin/teofilin veya kafein gibi ilaçlardır (7).

2.3.3. Asfiksi

Asfiksi; organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkarbi ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklığı %2-4 olarak bildirilmektedir. Prematüre yenidoğanda sıklığı artmaktadır. Doğum öncesi veya doğum sırasında birçok olay asfiksiye neden olur. Asfiksi nedeniyle çoklu organ etkilenmesi söz konusu olabilir (6).

2.3.4. Hipoglisemi ve hiperglisemi

Tüm yenidoğanlarda plazma glikoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Prematüre yenidoğanlarda kas ve yağ kitlesinin, glikojen depolarının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (7). Plazma glikoz düzeyinin 180-220 mg/dl'nin üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır. Hiperglisemi, hipoglisemiye oranla daha az görülmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hiperglisemi, insulin eksikliğinden daha çok sepsis, mekanik ventilasyon gibi nedenlerle stres hormonlarının artmasına bağlı olarak meydana gelmektedir (9, 10).

2.3.5. Hipokalsemi, hiperkalsemi, hipomagnezemi

Prematüre bebeklerde iyonize kalsiyum düzeyinin 4 mg/dl veya total kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olmasına hipokalsemi denir. Hipokalsemi doğum sonrası ilk 4 günde ortaya çıkarsa erken neonatal hipokalsemi denir. Prematüre bebeklerin yaklaşık %30 kadarında görülür. Gebelik haftası düştükçe hipokalsemi riski artar. Yaşamın ilk günlerinde oral alımın az olması, endojen fosfor yükünün yüksek olması, kalsitonin düzeylerindeki yükseklik, geçici hipoparatiroidizm gibi nedenler hipokalsemi gelişimine katkıda bulunmaktadır (11).

Hipokalsemi yaşamın 4. gününden sonra (5-10. günlerde) ortaya çıkıyorsa, bu durumda geç neonatal hipokalsemi olarak adlandırılır. Geç neonatal hipokalsemi prematüre bebeklerden daha çok term bebeklerin problemidir (11).

Plazma total kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl'nin üzerinde, iyonize kalsiyum düzeyinin 5.4 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda neonatal hiperkalsemiden bahsedilir. Nispeten nadir görülen bir metabolik bozukluktur. Pek çok etiyolojik sebep bulunmakla birlikte, en sık neden iyatrojeniktir (11).

2.3.6. D vitamini eksikliği ve rikets

Rikets ve osteopeni, prematüre bebeklerdeki önemli bir beslenme sorunudur. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça rikets sıklığı artmaktadır. Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan premature bebeklerde rikets insidansı %50'den fazla olarak bildirilmektedir (12).

2.3.7. Hipotermi

Prematüre yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle miadında doğan bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye ikincil olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İKK gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için prematüre bebeklerin kütörde bakılmaları gerekebilir (7).

2.3.8. Hiperbilirubinemi

Prematüre bebeklerde eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları nedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir. Serum albumin düzeyinin düşüklüğü ve bilirubin bağlama kapasitesinin azlığı da prematüre yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyini yükseltir. Son yıllarda prematürelerde fizyolojik sarılık terimi kullanılması pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni küçük prematüre bebeklerde bilirubin değeri 10 mg/dl olduğunda bile ensefalopati gelişebilmesidir (7).

2.3.9. İnfeksiyonlar

Prematüre yenidoğanlar, plasenta yoluyla immünglobulinlerin geçişinin olmayışı veya yetersiz oluşu, bağışıklık sisteminin yetersizliği, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu ve damar yoluyla beslenme, invazif işlemlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı infeksiyon riski yüksek bir gruptur (6, 7). Uzamış membran rüptür zamanı ve koryoamniyonit infeksiyonların en sık nedenleridir (7).

İnfeksiyon etkeni doğum öncesinde ya da doğum sırasında anneden alınabilir ya da hastane ortamından ve sağlık görevlilerinden bulaşabilir (nozokomiyal infeksiyon). Bakımda çok önemli temel bir ilke de yenidoğanda olabildiğince “az dokunma, çok gözlem” kuralına uyulmasıdır (6).

2.3.10. Bağışıklık sistemi ile ilgili problemler

Prematüre bebeklerde bağışıklık sisteminin hemen her basamağı ile ilgili yetersizlik mevcuttur (13).

2.3.11. Genitoüriner sistem ile ilgili problemler

Üriner sistem infeksiyonu, ürosepsis, herni, inmemiş testis, renal yetmezlik ve hidrosel gibi problemler prematüre bebeklerde çok daha sık görülmektedir.

2.4. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres (solunum sıkıntısı), respiratuvar, kardiyak, hematolojik, nörolojik ve metabolik hastalıklara bağılı olarak ortaya çıkan klinik bulgudur. Sürfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatüritesine bağılı olarak ortaya çıkan solunum sıkıntısına “respiratuvar distres sendromu” denir. “Hiyalen membran hastalığı” ise patolojik bir tanımdır ve sürfaktan eksikliğine bağılı olarak ortaya çıkan alveolar zedelenme ve eksüdasyonlar nedeni ile alveoller içinde oluşan yaygın hiyalen membranlarla karakterizedir. Bu hiyalen membranların oluşması için belirli bir süre geçmesi gerekir. RDS olmasına rağmen doğumdan kısa bir süre sonra ölen hastaların postmortem incelemelerinde hiyalen membranlar görülmeyebilir. Her RDS’de hiyalen membranlar olmayabilir, ancak her hiyalen membran hastalığında klinik olarak RDS vardır (1, 14, 15, 16).

Respiratuvar distres sendromu konusundaki bilgiler oldukça yenidir. Preterm doğup da ölen bebeklerin akciğerlerindeki hiyalen membranlar ilk kez 1903’de tanımlanmış ve bu membranların aspire edilmiş amniyon sıvısı kaynaklı olduğuna inanılmıştır. 1950’lerin ortalarında Clements, akciğer sıvısı içindeki köpükte bulunan sürfaktanın akciğer fonksiyonu için önemini belirtmiştir. 1959’da Avery ve Mead, prematüre bebeklerin akciğerlerinde sürfaktanın eksik olduğunu göstermiştir. 1970’lerde tesadüfi olarak, antenatal steroidlerin RDS’nin gelişmesini engellediği bulunulmuş ve ventilatör tedavisinin ilkeleri geliştirilmiştir. 1980’de Fujiwara eksik olan sürfaktanın yerine konmasını gerçekleştirmiştir. Sonraki yıllarda da RDS’li vakalarda ekzojen sürfaktan verilmesinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (1, 14, 16).

Respiratuvar distres sendromu, prematüre bebeklerde doğumdan sonra 4-6 saat içinde başlayan solunum sıkıntısı, hırıltı ve inlemelerle kendini gösterir. Bu bulgulara her iki akciğerde yaygın atelektaziler ve röntgen grafisinde tipik retikülogranüler görünüm eşlik eder (1, 15, 16, 17).

Prematüre bebeklerdeki en önemli mortalite ve morbidite nedeni RDS ve ikincil olarak gelişen komplikasyonlardır. YYBÜ’lerinin hizmete girmesi, erken dönemde sürfaktan tedavisinin yapılması ve ventilatör tedavisindeki başarılı uygulamalarla RDS mortalitesi % 70’lerden % 10-20’lere kadar indirilmiştir (14, 15, 17).

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinin RDS'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir (16). Ülkemizde her yıl yaklaşık olarak otuz bin prematüre bebek doğduğuna göre konunun bebek sağlığı açısından önemi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle RDS'nin tanı ve tedavisinin iyi bilinmesi gerekmektedir (15, 16).

2.4.1. Sıklık

Respiratuvar distres sendromu sıklığını belirleyen en önemli faktör 32. gebelik haftasından önce meydana gelen doğumların oranıdır. Sıklığı ve ağırlığı gebelik yaşı küçüldükçe artar. RDS, 26-28. gebelik haftasındaki bebeklerin % 50-85'inde görülürken 30-31. haftalarda sıklık % 40'a, 34. haftada % 10-15'e ve 36. haftada % 1'e iner (15, 16).

Respiratuvar distres sendromunun erkeklerde iki kat fazla görüldüğü, ayrıca RDS'li kız bebeklerin yaşama şanslarının erkek bebeklere göre üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (16).

2.4.2. Patoloji

Respiratuvar distres sendromu nedeniyle kaybedilen bebeklerin akciğerleri makroskopik olarak kırmızı ve karaciğer kıvamında görülür. Havalanma olmadığı için su içine atılan akciğer parçası, suyun dibine batar. Mikroskopik olarak ise RDS gelişen akciğerlerdeki ilk bulgu, doğumdan sonraki ilk yarım saat içinde ortaya çıkan alveoler epitelyum hücrelerin nekrozudur. Bazal membrandan ayrılan epitelyum hücrelerinin yerinde hiyalen membranlar oluşmaya başlar. Bu dönemde yaygın interstisyel ödem vardır. Tip II hücrelerin içinde granüllerin olmayışı ve vakuollerin bulunuşu, sürfaktan içeren lameller cisimciklerin hepsinin boşaldığına işaret eder. Önce birkaç bölgede başlayan bu değişiklik, birkaç saat içinde yaygınlaşarak bütün respiratuvar bronşiyollere kadar uzanır. Onuncu saatte terminal hava yollarında dilatasyonla birlikte yaygın alveoler atelettazi ve epitel ayrışması görülür. Dilate hava yollarını çepeçevre saran hiyalen membranlar belirgin hale gelir. Bu hiyalen membranlar, hasarlı epitelyum ve kapillerlerden akciğer yüzeyine sızan plazma proteinlerinin koagülasyonu sonucu ortaya çıkar. Membranlar içindeki fibriller, damar

dışına çıkan fibrin kaynaklıdır. Bu protein, hemotoksilen-eozinle boyandığı zaman pembe olarak görüldüğü ve hiyaline benzediği için hastalık bu adı almıştır (1, 17, 18).

Yaklaşık 36-48 saat sonra epitelyum onarımı başlar. Geçiş kanallarındaki küboidal hücreler büyür, mitoz başlar ve hiyalen membranların altını doldurmaya çalışır. Diğer hücreler içinde lameller cisimcikler belirir ve alveol içinde sürfaktan tespit edilir. Hiyalen membranlar ise makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır, fibrinolizise uğrar ve klinik düzelmeye paralel olarak 7. günde tamamen yok olur (1, 17, 18).

Mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde iyileşme fazı gecikir ve tamamen farklı bir seyir izler. Hiyalen membranlar uzun süre kalır, hava yolları sekresyonlarla tıkanır, yaygın nedbeler ve fibrozis gelişerek klinik olarak bronkopulmoner displazi tablosu ortaya çıkar (1, 16, 19).

2.4.3. Fizyopatoloji

Respiratuvar distres sendromunun primer nedeni sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan, hava yolu epitelinde bulunan, tip II pnömosit olarak adlandırılan hücrelerde yapılır. Alveollerde yüzey gerilimini azaltarak ekspiryum sonunda hava keseciklerinin kollapsını önler ve böylece alveollerin stabilitesini sağlar (1, 18).

Hava yolu epitelinin farklılaşması ve sürfaktan üretimi 24-28. gebelik haftalarından itibaren başlar; genellikle 35. haftadan sonra yeterli düzeye erişir. Yapısı %90 oranında lipidlerdir; bunların da en önemlileri fosfatidilkolin ve fosfatidilgliseroldür. Sürfaktan proteinleri ise SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olarak adlandırılan apoproteinlerdir (1, 18, 20).

Sürfaktan sentezi, primer olarak alveoler tip II epitel hücrelerinin yapısal ve biyokimyasal olarak farklılaşmasıyla ilişkilidir. Parakrin ve endokrin faktörler bu farklılaşmaya katkıda bulunurlar. İn vivo ve invitro çalışmalarda özellikle glukokortikoidlerin yapısal farklılaşma ve sürfaktan sentezinde rol aldıkları gösterilmiştir (18, 21). Tiroid hormonları, östrojen, prolaktin, epidermal büyüme faktörü ve β -adrenerjik ajanlar da pulmoner gelişimde rol alırlar. Doğum olayı, ventilasyon şekli ve katekolaminler sürfaktanın salınımını artırırken; hipoksemi, hiperglisemi ve hiperinsülinemi sürfaktan fosfolipidlerinin salınımını engeller (1, 18, 21).

Tip II hücrelerin olgunlaşması antenatal kortikosteroid uygulanmasıyla ve gebeliğe bağlı hipertansiyon, intrauterin büyüme geriliği, ikiz gebelik gibi kronik intrauterin stres durumlarında hızlanmaktadır. Mekanik ventilasyon uygulaması ve yüksek oksijen konsantrasyonu da alveolar epitelyum hasarı yaptığı için daha fazla serum proteininin alveol içine geçişine yol açar ve sürfaktan inaktivasyonu artır (1, 17, 18).

Prematürite nedeniyle göğüs duvarının yapısal desteği zayıftır. RDS'li bebeklerde sürfaktan eksikliği ve akciğer sıvısının artışına bağlı olarak atelektaziler gelişir ve alveolar ventilasyon olamaz. Akciğerlerin esnekliği (kompliyans) azalmıştır ve alveollerin açılabilmesi için daha yüksek basınç gerekir. Akciğer kompliyansı normal bir yenidoğanda 1-2 mL/cmH₂O/kg iken RDS'li bir yenidoğanda 0.3-0.5 mL/cmH₂O/kg kadardır. Buna paralel olarak fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), tidal hacim ve vital kapasite azalmış; diğer yandan ölü boşluk artmıştır. Kollabe olmuş hava yollarını açmak için oluşturulan yüksek negatif basınç, akciğerleri havayla doldurmak yerine göğüs duvarında şekil değişikliklerine ve çekilmelere neden olur (1, 18). RDS gelişmiş olan doğum haftası küçük bebeklerde solunum yetmezliği hemen gelişir. Çünkü bunlar sürfaktanı az olan akciğerleri doldurmak için gerekli olan negatif intratorasik basıncı oluşturamazlar. Yani azalmış intratorasik basınç RDS gelişiminde rol alır (1, 17, 18).

Sürfaktan sentezi ve salınımındaki yetersizlik küçük solunum yolları ve yumuşak göğüs duvarı ile birlikte atelektazilere neden olur. Alveoller perfüze olur ancak ventile olamaz, hipoksi gelişir. Azalmış akciğer kompliyansı, küçük tidal hacim ve yetersiz alveolar ventilasyon hiperkapniye yol açar. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz ile pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyona neden olur. Foramen ovale, duktus arteriozus ve intrapulmoner sağ-sol şantlar gelişir. Pulmoner kan akımı azalır. İskemik hasar nedeniyle alveolar boşluklara proteinli bir sıvı sızar. Tüm bu olaylar sürfaktan aktivitesinin daha da azalmasına neden olur. Hipoksi ve karbondioksit retansiyonu başlangıçta respiratuvar asidoza neden olur. Bu durumun uzaması, anaerobik glikolizi hızlandırarak laktik asidozun da tabloya eklenmesine neden olur. Sonuçta miyokard fonksiyonları bozularak hipotansiyon gelişir. Hipoksi, asidoz ve hipotansiyon hem birbirlerinin şiddetini artırır, hem de başta beyin, böbrekler ve

barsaklar olmak üzere tüm doku ve organlarda ağır zedelenmelere neden olur (15, 16, 17).

Prematüre bebeklerin beyin ventriküllerinin etrafında bulunan ve ileride periferik doğru göç ederek olgun serebral hücreleri yapacak olan ana hücrelerin (stem cell) oluşturduğu “germinal matriks” denilen bir yapı vardır. Gebeliğin 32. haftasından sonra azalarak kaybolan bu yapıyı, çok sayıda yumak şeklinde ince duvarlı damarlar besler. Bu damarların beyin metabolik gereksinimlerine göre çaplarını değiştirebilme (otoregülasyon) özellikleri olmadığından hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve hipotansiyon gibi nedenlerde kolayca kanar. Bu şekilde meydana gelen periventriküler-intraventriküler kanamalar RDS’li bebeklerin mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenlerindendir (1, 15,16, 18).

Başlangıçta hipotansiyon nedeniyle prerenal böbrek yetmezliği varken, bunun şiddetlenmesi ve hipoksinin belirginleşmesi ile renal böbrek yetmezliği gelişir. Bu arada hipotansiyon, hipoksi ve asidoz barsak epitel bütünlüğünü bozarak, nekrotizan enterokolit gelişmesi için zemin hazırlar (1, 16, 18).

Sürfaktan eksikliği ile birlikte ortaya çıkan enflamatuvar yanıt sendromu, patolojik bulguların gelişmesine yol açan en önemli nedenlerden birisidir (22). Meydana gelen enflamatuvar yanıt sonucu pulmoner kapiller endotel hücrelerinde yapısal değişiklikler gelişir. Bu değişiklikler fokal hipertrofi oluşumuna ve metabolik aktivitede farklılaşmaya neden olur. Herhangi bir uyaran tarafından fagositler aktive edilir ve oksidatif metabolizmaları artar. Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre hasarına ve sonuçta ölümüne yol açar (19, 22). Bu koşullar altında zaten az miktarda bulunan sürfaktan inaktive olduğundan eksikliği daha da belirgin hale gelir. Üstelik verilen ekzojen sürfaktan da harcanabilir (23, 24).

Respiratuvar distres sendromlu bebeklerde ventilatör destek tedavisinin mediyatör fırtınası yaratarak biyotravmaya neden olduğu düşünülmektedir (25). Sitokinlerin akciğer hasarlanmasına etkisi henüz netliğe kavuşmamıştır. Sitokinler RDS gelişimi esnasında proenflamatuvar yanıtı baskılamakta ve/veya akciğer fibrozisine yol açmaktadır (14, 26). Prematüritenin kronik akciğer hastalığı, prematüre bebeklerde önemli bir morbidite nedenidir. Kronik akciğer hastalığına gidişte iyileşme döneminde fibrotik oluşumun artması ve sonuçta gaz değişimi için azalmış alveolar alan önemlidir. Bu olay esnasında sitokinlerin önemli rolü olduğu ve

enflamasyon yanıtında karmaşık bir sistem içerisinde görev yaparak bazılarının enflamasyonu arttırırken bir kısmının da azalttığı bilinmektedir (14, 26, 27).

2.4.4. RDS'yi predispoze eden faktörler

Respiratuvar distres sendromunun ana nedeni prematüritedir. Perinatal asfiksi, maternal diyabet, sezeryanla doğum ve erkek cinsiyet, ailesel yatkınlık, çoğul gebelik, hipotermi, maternal malnütrisyon, yenidoğanın hemolitik hastalığı, göbek kordonunun çok erken veya çok geç klemplenmesi, hipoglisemi, intrakraniyal kanamalar, kalp yetmezliği, hipotansiyon ve tip II pnömositlerin yapı ve işlevlerini bozan diğer durumlarda da RDS daha sık görülür (15, 16, 18).

2.4.4.1. Prematürite

Gebelik yaşı 28 haftanın altında olan bebeklerin hemen tamamında, 32 haftadan küçüklerin ise büyük çoğunluğunda RDS gelişir. Hach ve arkadaşları doğum ağırlığı 501-750 gr olan bebeklerdeki RDS sıklığını %86, 751-1000 gr olanlarda %79, 1001-1250 gr olanlarda %48 ve 1251-1500 gr olanlarda %27 olarak bildirmektedir (1). Akciğer immatüritesi burada önemli rol oynar. Ayrıca prematüre bebeklerin akciğer epitelleri çok ince olduğu için alveoler alana protein sızıntısı daha fazla olur; bu protein de sürfaktanı inaktive eder. Prematürelerde fetal akciğer sıvısının emiliminin daha yavaş oluşu solunum sıkıntısını arttırır. Bu bebeklerin hipoksi, hipotansiyon ve hipotermiye daha meyilli olmaları RDS'nin sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır (15, 16, 18).

2.4.4.2. Perinatal asfiksi

Perinatal asfiksiye maruz kalmış bebeklerde RDS sıklığı artar. 5. dakika APGAR skoru 5 ve altında olan bebeklerde RDS sıklığı iki kat artar. Asfiksi sırasında akciğer perfüzyonunun azalması pulmoner kapillerlerde iskemik hasara neden olur. Zedelenmiş epitelyumdan alveol içine geçen eksuda ile doku hücrelerinde bulunan fosfolipaz ve proteinazlar sürfaktanı inhibe ederler (1, 17, 18).

Sürfaktan sentezinde rol alan enzimler asidotik ortamda sürfaktan sistemini negatif yönde etkiler. Asfiksiye ikincil olarak gelişen pulmoner hipertansiyon ve sağ-sol şant da solunum sıkıntısının artmasına neden olur. Asfiksik bebekler genellikle hipotonik

olduklarından akciğerlerin ventilasyonu da yetersizdir. Hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile solunum merkezleri zedelenen bebeklerde bu durum daha da belirgindir. Aynı gebelik haftasında olmalarına rağmen, ikinci doğan ikiz bebeklerde RDS'nin daha sık görülmesinin nedeni de muhtemelen bu bebeklerde hipoksik iskemik zedelenmenin daha fazla olmasıdır (15, 16, 18).

2.4.4.3. Maternal diyabetes mellitus

Kan glukoz düzeyi kontrol altında tutulmayan gebelerin fetuslarına fazla miktarda glukoz geçtiği, bu durumun fetal insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (1, 15, 16, 18). Yüksek insülin düzeyi tip II hücrelerin farklılaşmasını azalttığı için sürfaktan içindeki satüre fosfatidilkolin miktarı da azalır. Diyabetik anne bebeklerinin 36-37. gebelik haftalarında sezeryan ile doğurtulması da solunum sıkıntısını arttıran bir faktördür. Annenin diyabetinin kontrol altına alınması ile hem bebekler terme daha yakın doğurtulabilir hem de RDS sıklığı azalır (15, 16).

2.4.4.4. Sezeryanla doğum

Kendiliğinden gerçekleşen doğum eyleminin sürfaktan sentezini ve sekresyonunu arttırdığı, buna karşın fotal alveolar sıvı yapımını azalttığı gösterilmiştir (15, 16). Bundan dolayı doğum eylemi başlamadan sezeryanla doğurtulan bebeklerde, RDS daha sık görülür. Ayrıca vajinal doğum sırasında meydana gelen göğüs kompresyonu sonucunda fotal alveolar sıvının en az üçte birinin atılması bu bebekleri RDS'den korumaktadır (1). Özellikle 32-34. gebelik haftalarında elektif sezeryan yapılan bebeklerde RDS ve yenidoğanın geçici takipnesi daha sık görülürken, 32 haftanın altındaki gebelik yaşlarında sezeryanla RDS arasındaki ilişki daha zayıftır (15, 16).

2.4.4.5. Cinsiyet

Üçüncü trimestirde erkek fetusun akciğerlerinin olgunlaşması kız fetusa göre 1 hafta geriden gider. Erkek fetusta androjen etkisiyle fosfatidil gliserolün geç olduğu ve Lesitin/Sfingomiyelin oranının gecikmeli olarak arttığı, kızlarda ise östrojenin fosfatidil kolin yapımını ve salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle RDS erkeklerde, kızlara göre iki kat daha sık görülür ve daha ağır seyreder (1, 15, 18).

2.4.4.6. Hipotermi

Hipotermik bebeklerde sürfaktan işlevlerinde sorun olmaktadır. Hipotermi sonucunda ortaya çıkan hipoksi ve asidemi de sürfaktan sentezini azaltır. Hayvan çalışmalarında hipoterminin tek başına pulmoner hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir (1, 15,16, 18).

2.4.4.7. Göbek kordonunun klemplenme zamanı

Zamanında doğan bebeklerde kordonun geç klemplenmesi ve sonuçta bebeğe plasental transfüzyon yapılmış olması; prematüre bebeklerde ise kordonun erken klemplenmesiyle bebekte eritrosit kitlesinde azalmaya neden olunması, RDS insidansını arttırmaktadır. Bu nedenle erken doğan bebeklerde kordonun 1-1.5 dakika sonra klemplenmesi önerilmektedir (1, 15,16, 18).

2.4.4.8. Genetik faktörler

Bazı ailelerin çocuklarında RDS'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1, 28, 29). Bu bebeklerde sürfaktan sentezinde kalıtsal bir defekt olduğu düşünülmektedir. Buna karşın prematüre doğan tüm bebeklerde RDS'nin görülmemesi bazı bebeklerde genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür. Prematüre bebeğinde RDS gelişen bir annenin bir sonraki prematüre bebeğinde RDS gelişme olasılığı % 90'dan fazladır (1, 28).

2.4.5. RDS gelişme olasılığını azaltan faktörler

Bunların arasında intrauterin büyüme geriliği, uzamış membran rüptürü, intrauterin kronik hipoksi, intrauterin infeksiyonlar önemli yer tutar (15, 16, 18).

İntrauterin büyüme geriliği (IUGR) olan bebeklerde intrauterin strese bağlı glukokortikoid ve katekolamin üretimi arttığı için akciğer gelişimi ve sürfaktan sentezi de artar, aynı gebelik yaşındaki bebeklere kıyasla, RDS daha az görülür (15, 16, 18).

Erken membran rüptürü, membran rüptürünün uzaması ve doğum eyleminin başlaması da stres hormonlarının yükselmesine ve sürfaktan yapımının artmasına yol açar. Ancak bu bebeklerde infeksiyon riski de fazladır (Tablo 1) (15, 16, 18).

Tablo 1: Respiratuvar distres sendromu riskini etkileyen faktörler.

Riski arttıranlar	Riski azaltanlar
Prematürite	Kronik intrauterin stres
Erkek cinsiyet	Uzamış membran rüptürü
Ailesel yatkınlık	Maternal hipertansiyon
Doğum eylemi başlamadan sezeryan yapılması	Narkotik/kokain kullanımı
Perinatal asfiksi	IUGR veya SGA
Koriyoamniyonit	Kortikosteroidler
Hidrops fetalis	Troid hormonu
Maternal diyabet	Tokolitik ajanlar

2.4.6. Klinik bulgular

Respiratuvar distres sendromlu bebek genellikle pematüredir veya perinatal dönemde asfiksiye maruz kalmıştır. Bebeğin doğum anında başlayan ve zaman içinde daha da kötüleşen solunum sıkıntısı vardır. Klasik olarak akciğer grafilerinde gözlenen gittikçe kötüleşen atelektazi görüntüsü, günümüzde erken sürfaktan ve ventilatör tedavisi nedeniyle tam olarak görülmez (15, 16, 18). Ayrıca giderek artan oksijen ihtiyacı vardır. 1960 yılında Rudolph ve Smith, RDS tanısı için kriterleri; doğumdan sonraki ilk 4 saatte ortaya çıkan ve 24 saat boyunca devam eden; takipne (solunum sayısı $> 60/\text{dk}$), inleme, interkostal-subkostal retraksiyon ve siyanoz olarak tanımlamıştır (1).

Hastalar genel olarak sıkıntılı ve adeta yardım ister görünümündedir. Periferik siyanoz sıklıkla gözlenir. Oksijen verilmesiyle cilt rengi pembeye dönse de solukluğun olması hastanın kötüleştiğini gösterir. Bebek sıklıkla kurbağa pozisyonunda, hipotonik ve adeta yatağa yapışmış bir halde yatar. Genellikle periferik bir ödem vardır. Bu ödem kapiller duvarlarından olan sızıntıya bağlıdır ve hidropik bebek değilse prognostik önemi yoktur (1, 17, 18).

Bebeğin gebelik yaşı azaldıkça dakikada yapabileceği maksimum solunum sayısı da azalır. Solunum sıkıntısı olan miyadında bir bebekte solunum hızı 120-140/dk'ya kadar çıkabilirken 26-28 haftalık bir bebekte sıklıkla 50-60/dk düzeyinde kalır. Bebek bir yandan solunum hızını arttırarak yeterli oksijenizasyon sağlamaya çalışırken bir yandan da yardımcı solunum kaslarını devreye sokar. Böylece burun kanadı solunumu ile interkostal ve substernal çekilmeler ortaya çıkar. Retraksiyonlarla

atelektaziye gitmiş hava boşluklarını açabilmek için transpulmoner basınç arttırmaya çalışılır. Prematüre bebekte solunum esasen diyafragmatik olduğu için sonuçta inspiryumda göğüs kafesinin içe çöktüğü ve karnın şiştiği, ekspiryumda ise tam tersi bir durumun gözlemlendiği ‘testere dişi paterni’ adı verilen solunum tipi ortaya çıkar (1, 17).

Ekspiryum sırasında glottisin uzun sürede ve kısmi kapanması sonucunda inleme sesi duyulur. Bebek böylece akciğerlerde mümkün olduğu kadar fazla hava tutmaya ve FRC’yi korumaya çalışmaktadır. Düzelmekte olan RDS’de ise inleme azalır.

Akciğerlerin oskültasyonunda havalanma yetersizdir. Nadiren doğumdan hemen sonra yaş ral duyulabilir. Bu bebeklerde pnömotoraks yönünden de dikkatli olunmalıdır.

Respiratuvar distres sendromu gelişen bebeklerde kalp atım hızı 140-160/dk civarındadır. Ağır RDS’de kalp hızı daha düşüktür. Kalp sesleri genellikle normal olup üfürüm duyulmaz. Duktus arteriozus açıklığına bağlı üfürüm 3-4. günden sonra duyulabilir. Anemi, hipoksi ve asidoza bağlı ortaya çıkan miyokard depresyonu sonucu bu bebeklerde hipotansiyon gelişebilir (15, 16).

Respiratuvar distres sendromlu bebeğin karın muayenesinde özellik yoktur. Mekonyum çıkışı gecikebilir (1).

Respiratuvar distres sendromlu bebeklerin renal fonksiyonları bozuk olduğu için idrar çıkışı azalmıştır ve oligüri sınırı olarak kabul edilen 1 ml/kg/saat düzeyi civarındadır. Akciğer fonksiyonlarının düzelmeye başlaması ile birlikte diürez artar. Bu artışın vazopressin veya prostoglandin E2 (PGE2) düzeylerinin düşmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (1, 26).

2.4.7. Laboratuvar bulguları

Arteriyel kan gazları: Kan gazı monitorizasyonu RDS’nin yönetiminde gereklidir. Kan gazında alveolar hipoventilasyona bağlı olarak hipoksi ve hiperkarbi bulunur. pH genellikle düşüktür. Çoğu olguda respiratuvar asidozla birlikte metabolik asidoz da vardır. Genelde arteriyel oksijen basıncının 50-70 mmHg, arteriyel karbondioksit basıncının 45-60 mmHg arasında, pH 7.25 ve arteriyel oksijen saturasyonu % 88-95 arasında tutulması istenir (1, 15, 16, 18).

Hematoloji: RDS'li bebeklere özgü bir hematolojik bulgu yoktur. Bu bebeklerde erken neonatal sepsisli hastalarla ayırıcı tanıya gidilebilmesi için tam kan sayımı yanında kan kültürü de yapılmalıdır (1, 15, 18).

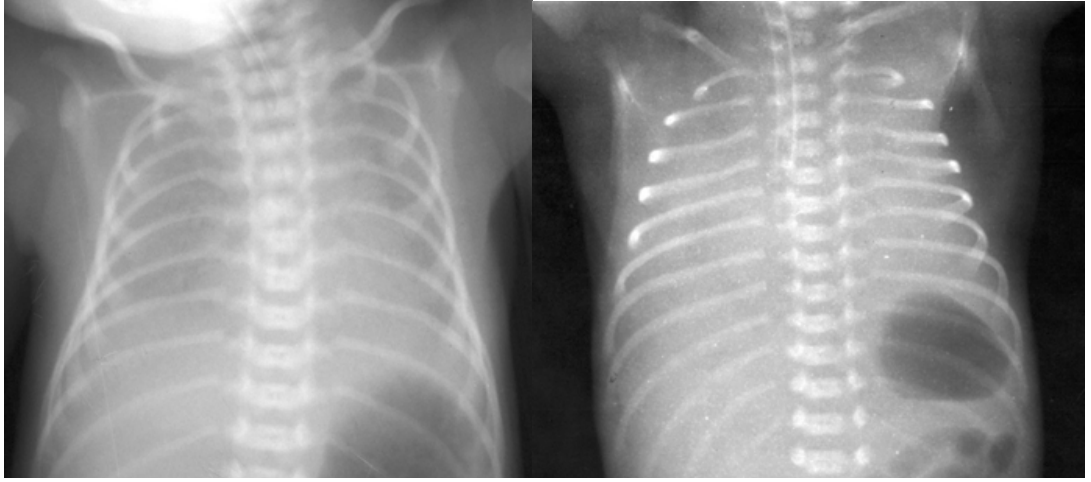
Biyokimya: ÇDDA'lı bebeklerde ilk 24-48 saatte hiperpotasemi, hipokalsemi ve stres reaksiyonlarına bağlı hiperglisemi bulunabilir. Hipoglisemiye bağlı takipne ve solunum sıkıntısı olabilir, bu nedenle ayırıcı tanı için kan glukoz düzeylerine bakılmalıdır. Hipokalsemi, hipoksik bebeklerde sık görülen bir elektrolit bozukluğu olup aynı zamanda solunum sıkıntısını daha da arttırabilir. Glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak serum üre ve kreatinin değerleri yükselebilir. Düşük protein alımı, hasta bebeğin karaciğerinde yetersiz protein yapımı ve kapillerlerden olan sızıntı nedeniyle hipoalbuminemi görülebilir (1, 15, 18).

Hormon düzeyleri: RDS'li bebeklerde steroid, antidiüretik hormon, anjiotensin, insülin, prostasiklin, PGE₂, tromboksan A₂ (TXA₂) artmıştır. Serum T3, T4, TSH düzeyleri ise kordon kanında normal olmasına rağmen ilk hafta içinde hızla azalır (1, 18).

2.4.8. Radyolojik bulgular

Hafif vakalarda minimal ince retikülo-granüler görünüm varken, daha ağır vakalarda yaygın atelektaziler nedeni ile diffüz retikülo-granüler görünüm ile birlikte bunların arasındaki bronşiyollerin hava ile dolu olmasına bağlı olarak ortaya çıkan hava bronkogramları mevcuttur. RDS'nin en ağır şeklinde ise tüm alveollerin atelektazisine bağlı olarak akciğerlerle kalp ve karaciğerin sınırlarının ayırt edilemediği “buzlu cam” görünümü ortaya çıkar. Dikkat edilmesi gereken, ventilatöre bağlı bebeklerde radyolojik bulgular daha hafiftir (1, 15, 16).

Şekil 1: Respiratuvar distres sendromunda radyolojik görünüm.



Şekil 1’deki her iki akciğerde ince, granüler, “buzlu cam” görünümü ve yaygın atelektaziler, hava bronkogramı (akciğer dansite artışına bağlı olarak, içi hava dolu küçük bronşlar) görülmektedir.

Ekokardiyografi, solunum sıkıntısı olan bebeklerde PDA’nın saptanması ve konjenital kalp hastalıklarının ayırıcı tanısını yapabilmek için gereklidir (1, 15, 18).

2.4.9. Ayırıcı tanı

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı yapan bütün hastalıklar RDS ile karışabilir. Ayırıcı tanıda ilk akla gelecek olan Grup B streptokok (GBS) pnömonisidir. Gebe kadınların birçoğunun vajinal florasında GBS bulunur. GBS pnömonilerinin klinik ve radyolojik bulguları RDS’den ayırt edilemediği için, bu bebeklere rutin antibiyotik başlanmaktadır (1, 15, 16, 18).

Yenidoğanın geçici takipnesi (yaş akciğer sendromu) RDS’ye çok benzer. Bu bebeklerde doğumdan hemen sonra başlayan solunum sıkıntısı bulunmakla beraber, akciğer grafilerinde RDS’den farklı olarak retikülogranüler görünüm yerine, fetal akciğer sıvısının fazlalığını gösteren lineer görüntüler ve oskültasyonda da yaygın ince raller dikkati çeker. Kan gazları genelde çok kötü değildir ve yardımcı solunum ihtiyacı duyulmaz. Yenidoğanın geçici takipnesi birkaç saat, en fazla da 24 saat içinde düzelir (1, 17, 18).

Metabolik asidoza neden olabilen perinatal konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, asfiksi, doğumsal metabolik hastalıklar ile konjenital kalp hastalıkları (özellikle sağdan sola şanlı vakalarda, siyanoz, hipotansiyon oluştuğunda) hipoksi ve

asidoza neden olabileceklerinden, RDS ile ayırımları zordur. Ancak bu hastalıklarda parsiyel karbondiyoksit basıncının (PaCO_2) düşük bulunması ile ayırıcı tanı yapılabilir (1, 17, 18).

Perinatal asfiksi ve/veya intrakraniyal kanamalar gibi durumlarda refleks olarak pulmoner dolaşım değişiklikleri ve pulmoner ödem olabileceğinden solunum sıkıntısı gelişebilir (1, 17).

Ayırıcı tanıda koanal atrezi, laringomalazi, mikrognati, laringo-trakeal obstrüksiyon gibi üst solunum yollarında obstrüksiyon yapan nedenler, göğüs duvarı deformiteleri, mekonyum veya amniyon mayisi aspirasyonu, pnömotoraks, pnömomediastinum, pulmoner hemoraji, pulmoner hipoplazi, diyafragma hernisi, sepsis, hipervizkozite ve miyopatiler de düşünülmelidir (1, 15, 16).

2.4.10. Tedavi

Respiratuvar distres sendromundaki tedavinin ana prensibi solunum yetersizliğini ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla uygulanan tedavi genel destek tedavisi ve akciğerlere yönelik özel tedavi şeklinde özetlenebilir (1).

İlk tedavi doğum salonunda başlar. Uygun müdahale yapıldıktan sonra 35-36 °C ısıtılmış bir küvöze alınır. Hastaya mümkün olduğunca az girişim yapılır. Yenidoğanın çevre ısısı ve nemi sürekli olarak korunmalıdır. Bebeğin 2-3 saatte bir postürü değiştirilir. Prematüre bebeklerin böbrek fonksiyonları normal yenidoğanlara göre daha bozuk olduğu için ilk günlerdeki sıvı-elektrolit tedavisi önem taşır. Sürfaktan uygulanan bebeklere kısıtlı sıvı verilmesi, tedavinin etkinliğini artırır. Annesinde enfeksiyon veya riski olan bebeklere, 3 günden fazla ventilatörde kalanlara, nozokomiyal enfeksiyonun sık görüldüğü ünitelerde yatan bebeklere rutin antibiyotik başlanır. Hematokrit % 40'ın üzerinde tutulmaya çalışılır. Hipotansiyon gelişen bebeklere duruma göre kristalloid veya kolloid infüzyonu yapılır; yanıt alınamazsa pozitif inotropik ajanlarla desteklenir. İlk günlerde total parenteral beslenme yapılır, barsak sesleri duyulunca da kliniğe göre enteral beslenmeye geçilir (1, 17).

Respiratuvar distres sendromunda eksik olan sürfaktanın (4 ml/kg) yerine konması en etkili tedavi yöntemidir. Sürfaktan tedavisi erken ve kurtarıcı tedavi olarak iki şekilde yapılabilir. Erken tedavi, bebekte daha RDS gelişmeden

doğumhanede yapılır. Kurtarma tedavisi ise RDS bulguları ortaya çıktıktan sonra, sıklıkla 6-24 saat içinde uygulanır. Erken tedavi ile RDS gelişmeyecek bazı bebeklere fazladan sürfaktan yapılacağı için ilave maddi yük ortaya çıkabilir. Bu nedenle 30 haftanın altındakilere erken tedavinin uygulanması daha doğrudur (1, 15, 18). 1980'lerden beri 30'dan fazla 6000'nin üzerinde bebeğin dâhil edildiği randomize çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda RDS'de erken sürfaktan uygulamasının ya da RDS gösterilen hastalarda tedavide sürfaktan kullanılmasının pnömotoraks ve ölüm riskini belirgin oranda azalttığı gösterilmiştir (14, 16).

Sürfaktan tedavisinin RDS şiddetini azaltmada etkileri varken, uzun dönem oksijen ihtiyacı üstünde ve kronik akciğer hastalığı gelişimini azaltmadaki etkileri net değildir. Son yapılan çalışmalarda sürfaktan tedavisi verilen ve verilmeyen gruplar arasında PDA, intrakraniyal kanama, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığı gelişmesi açısından fark saptanmamıştır (1, 16).

Mekanik ventilasyon, RDS'li bebeklerde ana tedavi yöntemlerinden biridir. Bu tedavinin amacı, bebeklerin uygun oksijenizasyonunu ve ventilasyonunu sağlayabilmektir. Mekanik ventilasyona genellikle solunum hızı 40-60/dk, inspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu (FiO_2) %60-80 ve inspiryum/ekspiryum oranı 1/1-1/2 olacak şekilde başlanılır. Tepe inspiratuvar basınç (PIP) değeri bebeğin ağırlığına, hastalığın şiddetine ve bebeğin göğsünü havalandıran düzeye göre belirlenir. Pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP), 4-5 cmH₂O civarında tutularak ortalama hava yolu basıncı (MAP) arttırılır ve böylece oksijenizasyona katkıda bulunulur. Akciğer parankimine zarar vermemek için oksijenizasyonun sağlandığı en düşük basınç ve oksijen konsantrasyonu ile solunum desteği yapılır. Bebeğin solunum çabası ile senkronize olabilen ventilatörler kullanılarak akciğer parankimi uygunsuz basınca maruz kalmaktan, bunun oluşturduğu barotravmadan korunmuş olur (1, 25, 30, 31, 32).

Nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı (NCPAP), nazofarengeal devamlı pozitif hava yolu basıncı (NPCPAP) ve nazal senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV)'nin erken kullanımıyla endotrakeal entübasyon geciktirilebilir veya önlenir (25, 30).

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 1200-2000 gr bebeklerde sürfaktan sonrası devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulamasının mekanik ventilasyon

ihtiyacını ve süresini azalttığı gösterilmiştir (32). NCPAP ve NPCPAP ekstübasyon sırasında kullanılmakta ve yeniden entübasyon ihtimalini azaltmaktadır. Nazal SIMV ise potansiyel olarak NCPAP'ın daha etkili hali olarak görülebilir. Nazal SIMV'nin NCPAP'a oranla ekstübasyon başarısını arttırdığı ve ekstübasyon semptomlarını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (25, 30, 31, 32).

Çoğunlukla ventilatör desteğine ihtiyaç duyan bu bebeklerde uygun sedasyon ve analjezi yapılmalıdır. Morfin, fentanil, lorazepam hem analjezi hem de sedasyon etkileri nedeniyle kullanılabilirler. Fenobarbital bebeğin aktivitesini baskılamak amacıyla kullanılabilir. Sedasyon uygulanmaması halinde ventilatör komplikasyonları ve serebral kan akımındaki dalgalanmalar nedeniyle intraventriküler kanama gelişebilir (15, 16, 18).

2.4.11. Respiratuvar distres sendromundan korunma

Respiratuvar distres sendromunun oluşmasını engellemenin en iyi yolu erken doğumların önlenmesidir. Tokolitik ajanlarla gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken bir yandan da anneye fetusun sürfaktan sistemini olgunlaştıran ilaçlar verilmelidir. Bu ilaçlardan en yaygın olarak kullanılanı kortikosteroidlerdir. Etkileri 2-7 günde ortaya çıkan steroidler 32-34. gebelik haftasında uygulanarak tip II pnömositlerde sürfaktan fosfolipidlerinin ve proteinlerinin sentezini artırır. Plasentadan iyi geçmesi nedeniyle betametazon veya deksametazon tercih edilmiştir. Ancak kistik periventriküler lökomalaziye arttırdığının gösterilmesiyle artık deksametazonun önerilmemektedir (15, 16, 33). Antenatal kortikosteroidler ölüm riskini, RDS'yi ve İKK'yı azaltmaktadır. Günümüzde standart tedavi olarak antenatal betametazon 12 mg doz başına 12 saat arayla iki doz halinde intramusküler olarak anneye uygulanmaktadır. Üç veya daha fazla doz steroid kullanılmasının erken dönemde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Anneye steroid verilmesinin kontrendike olduğu durumlarda (örneğin maternal diyabet veya kalp hastalığı) bir benzilamin türevi olan ambroksol kullanımı, en az steroidler kadar etkili olmaktadır (15, 16).

Respiratuvar distres sendromundan korunmada en uygun yaklaşım intrauterin infeksiyonların, intrapartum asfiksi, neonatal hipotermi, hipoksi ve asidozun önlenmesidir. Bunun için iyi bir antenatal takip, yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesi ve bu bebeklerin tam teşekküllü yenidoğan yoğun bakım ünitesinin

olduğu hastanelerde doğumlarının sağlanması gereklidir. Yenidoğan prematüre bir bebeğin transportundaki güçlükler düşünüldüğünde intrauterin transportun ne kadar önemli olduğu anlaşılabilir (16).

2.4.12. Komplikasyonlar

Respiratuvar distres sendromunun en önemli komplikasyonları kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanamalar, hipoksik iskemik beyin hasarı, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyozus, hava kaçağı sendromları, sıvı-elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, anemi, pnömoni, sepsis, prematüre retinopatisi, oksijen toksisitesi, kalp fonksiyonlarında bozulma, akciğer ödemi, pulmoner hemoraji, kanama diyatezi ve ölümdür (1, 15, 16).

2.4.13. Prognoz

Günümüzde tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler RDS'li bebeklerin yaşam oranlarını önemli oranda artırmış olsa bile solunum veya nörolojik sekellerle iyileşme oranı, temelde doğum ağırlığına ve gebelik yaşına bağlıdır. Major morbidite (kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit ve ciddi intraventriküler kanama) küçük bebeklerde hala yüksek oranda görülmektedir (1, 15, 16, 18).

2.5. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi hastalığı prematürelerin kısa ve uzun süreli izleminde önemli bir akciğer sorunudur, term bebeklerde nadiren görülür (2).

Hastalık ilk kez 1967 yılında Northway tarafından tanımlandı. “Klasik BPD” olarak bilinen hastalığın günümüze kadar tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve kliniği hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Northway ve ark., 1967 yılında, mekanik ventilatör bağımlı hastalarda akciğerdeki patolojik ve radyolojik değişiklikler olarak tanımlamışlardır (34).

2000 yılında National Institute of Child Health and Human Development (NIHCD) / National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) tarafından bir toplantıda BPD'nin derecelendirilmesi ve tanı kriterleri yeniden belirlenmiştir (35).

Bu tanımlamada; bronkopulmoner displazi 32 gebelik haftasından küçük ve 32 ve üzeri gebelik haftasında olan prematürelerde oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Otuz iki gebelik haftasından küçük prematürelerde en az 28 gün ve üzeri %21'den fazla konsantrasyonda oksijen destek tedavisi almak koşuluyla, değerlendirme postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) yapılır. Hafif BPD de postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta oda havası ile solunumun devam etmesi kriter iken, orta BPD de postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği esas alınır. Ağır BPD tanımında ise postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği gereken hasta grubu işaret edilir (36).

Otuz iki ve üzeri gebelik haftasında doğan prematürelerde yine en az 28 gün ve üzeri sürede %21 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde oksijen desteği almak koşuluyla değerlendirme postnatal 28. günden sonra (fakat postnatal 56. günü aşmadan) veya taburculukta (hangisine önce ulaşılsa) yapılır. Otuz iki ve üzeri gebelik haftasından büyük prematürelerde; Hafif BPD'de postnatal 56. güne kadar veya taburculukta oda havası ile solunum kriteridir. Orta BPD'de postnatal 56. günde veya taburculukta %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği esas alınır. Ağır BPD'de postnatal 56. günde veya taburculukta %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği ihtiyacı ile değerlendirilir (36) (Tablo 2).

Tablo 2: Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri.

Gebelik yaşı	32 haftanın altı	32 hafta ve üzeri
Tanı zamanı: En az 28 gün %21 den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 56. günde veya taburcu edilirken
Hafif BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
Orta BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
Ağır BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan fazla ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan fazla ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği

2.5.1. Sıklığı

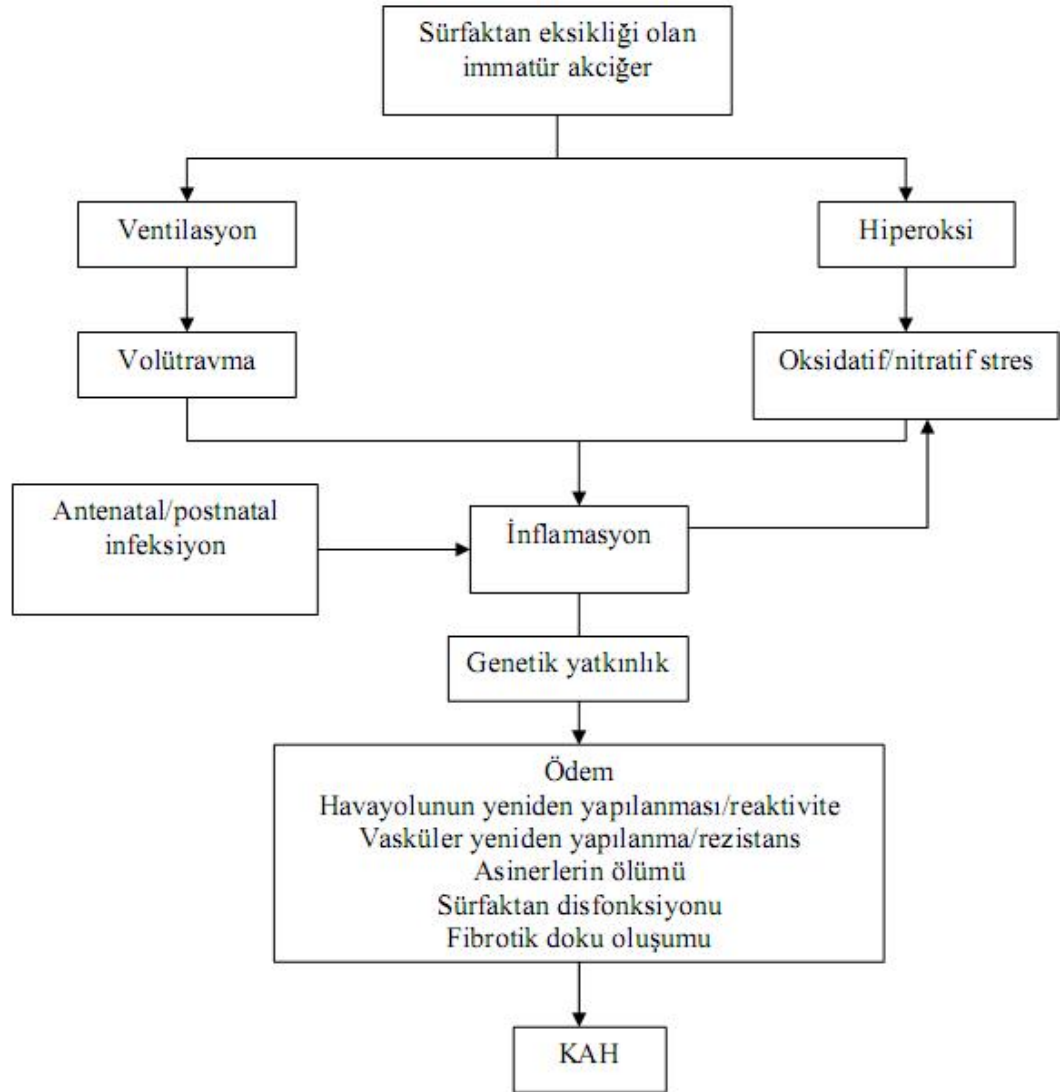
BPD sıklığı birçok risk faktöründen etkilenmektedir. Bunlardan en önemli olanı akciğer matüritesidir. Doğum ağırlığının 1250-1001'den 750-500 gr'a düşmesiyle BPD insidansı %7'den %70'e yükselmektedir (37).

2.5.2. BPD'nin etiyopatogenezi

Bronkopulmoner displazi etiyolojisinde birçok faktörün ayrı ayrı veya birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir (Şekil 2).

İmmaturite/prematurite, artmış oksidan stres, antioksidan sistemlerin yetersizliği, mekanik ventilasyonun akciğerlerde yaptığı volü/barotaravma, bronşiyal drenajın yetersizliği, enflamasyon ve enfeksiyona bağlı zedelenme ve genetik faktörlerin etkisiyle akciğer dokusunda akut hasar oluşmakta ve bu hasara bağlı olarak akciğerlerde fizyolojik ve yapısal değişiklikler gelişmektedir.

Şekil 2: Bronkopulmoner displazi etiopatogenezi (38).



Prematürite en önemli etiyolojik faktördür, gebelik haftası ve doğum ağırlığı küçüldükçe BPD sıklığı da hızla yükselmektedir. 26. gebelik haftasının altında %70'e varan oran, 34 gebelik hafta üzerinde doğanlarda %1'e inmektedir.

Prematür doğum ve takiben gelişebilen RDS nedeniyle uygulanan oksijen destek tedavileri (hood ile oksijen desteği, NCPAP ve mekanik ventilasyon) akciğer gelişimini etkiler, alveoler ve vasküler gelişim arasındaki dengeyi bozar (39).

2.5.3. Patoloji

BPD patogenezi belirgin akciğer immatüritesi, tedavinin sebep olduğu oksijen ve volü/barotravma hasarı, akciğer hasarına neden olan bir enflamatuvar cevap ve herhangi bir derecedeki düzensiz onarımı kapsamaktadır (39).

2.5.4. Tanı

BPD tanısı akciğer grafisindeki bulgularla ve doğumdan sonraki 28. günde halen oksijene ihtiyaç duyulması ile konulur (40, 41). “Yeni BPD kriterleri”ne göre de sınıflandırılır (Tablo 2).

2.5.5. Koruma

Oksidatif stresin olabildiğince azaltılması, mekanik ventilasyon desteği sırasında barotravmayı önlemek için tidal volümün sınırlı tutulması, uygun sıvı tedavisi, PDA kapanması için önlem alınması ve yeterli beslenme korunmada esas ilkelere göre. Erken dönemde sürfaktan uygulamasının yararı olsa da korunmada esas etkili olan yöntem erken dönemde NCPAP uygulanmasıyla entübasyonun ve mekanik ventilasyonun önlenmesidir (19, 42).

Antioksidanların kullanımı halen tartışmalıdır. Enfeksiyon, enflamatuvar yanıtı sonuçta kronik akciğer hastalığını arttırmaktadır. Ureaplasma urealyticum kolonizasyonunun kronik akciğer hastalığını arttırdığına dair tartışmalı görüşler nedeniyle antibiyotik kullanımı da korunma yöntemleri arasında sayılabilir (42, 43, 44).

2.5.6. Tedavi

Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, akciğer fonksiyonunu arttırmak amacıyla sıvı kısıtlaması, yeterli kaloringin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatörler ve kortikosteroid sayılabilir (19, 42).

BPD bazal enerji ihtiyacını %25 artırır. Az kalori alınması sonucu, somatik büyüme ve yeni alveol gelişimi gecikir, enfeksiyon ve oksijen toksisitesine direnç azalır. Metabolik hızın artması nedeniyle günlük ortalama ağırlık artışının 15-30 gr olarak sürdürülmesi için enerji alışı 120-150 kcal/kg/gün olmalıdır (7).

Bu bebeklerde hipoksi nedeniyle pulmoner hipertansiyon, bronkospazm, kor pulmonale ve büyüme geriliğine engel olabilmek için yeterli oksijen desteğinin sağlanması önemlidir. Ancak optimal oksijen desteği konusu halen tartışmalıdır. Günümüzde halen tartışmalı olsa da nabız oksimetre düzeylerinin %86-94 arasında tutulması hedeflenmektedir (19, 42).

Akciğerlerde interstisyel sıvı toplanmasına eğilim vardır. BPD olan bebeklerde sıvı yönetiminde kısıtlı sıvı ve tuz alımı, büyüme için yeterli kaloriyi ve metabolik ihtiyaçlar için yeterli sıvıyı sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Diüretikler, sıvı kısıtlamasına rağmen akciğerlerdeki sıvı arttığında kullanılabilir. Diüretiklerin kullanımı akciğer kompliyansında ani iyileşme ve akciğer direncinde azalmaya yol açar. Ancak diüretiklerin etkisi verildiği süre devam eder, ilaç kesilince kaybolur. Diüretikler içinde en yaygın kullanılan furosemid olup, 31 haftadan küçüklerde 24 saatte bir (31 hafta ve büyüklerde 12 saatte bir) 1-2 mg/kg/doz oral veya damar yolundan kullanılır. Ancak güçlü bir diüretik olduğundan elektrolit imbalansına yol açabilir. Gün aşırı kullanılarak bu yan etkisi azaltılabilir. Ek olarak potasyum klorür (KCL) verilebilir. Bazı bebeklerde kalsiyum eksikliği nedeniyle nefrokalsinozise yol açabilir ve bu açıdan takip edilmelidir (19, 42). İnhalasyon furosemid kullanımının yararı henüz gösterilememiştir. Uzun süre diüretik verilmesi gereken hastalarda tiazid grubu diüretiklerden (genellikle spironolakton ile birlikte) verilmesi önerilmektedir (35).

Sistemik bronkodilatör olarak metilksantin türevi olan aminofilin, teofilin ve kafein kullanılır. Özellikle birkaç gün içinde ventilatör tedavisi sonlandırılacak bebeklere kısa süreli olarak verilmesi önerilmektedir (35).

İnhalasyon bronkodilatörler (isoprenalin, salbutamol, ipratropium, terbutalin, metaroterenol) özellikle hışıltısı (wheezing) olan bebeklerde kullanılması önerilmektedir (42).

Geçmişte kullanılan steroidlerin uzun süreli kullanımında periventriküler lökomalaziye eğilimin artması, serebral palsi, büyüme geriliği ve katarakt gibi yan etkilerinin olması nedeniyle rutin kullanılmaları önerilmemektedir. Seçilmiş vakalarda (ekstübe edilemeyen) kısa süreli (3 gün), günde 2 kez 0.25 mg/kg/doz deksametazon kullanılabilir (35).

Respiratuar sinsityal virus (RSV) infeksiyonu özellikle 1 yaş altı çocukları etkilemektedir. RSV salgınları Kasım ve Nisan aylarında artarak, mevsimsel özellik göstermektedir. Bir yaş altı çocukların yaklaşık olarak yarısı RSV ile infekte olur ve kalıcı bağışıklık oluşturmaması nedeniyle tekrarlayan infeksiyonlar sıkça görülür (45).

Prematüre ve BPD'li bebekler RSV nedeniyle ciddi morbidite ve yüksek mortalite riski altındadır (46, 47).

Anneden geçen antikorlar nedeniyle ilk iki ay içinde infeksiyon nadirdir ancak bu aydan sonra 3. ve 4. ayda infeksiyon sıklaşır (48).

Respiratuar sinsityal virüse karşı özgün bir tedavi yoktur, şiddetli infeksiyonun kontrol altına alınması için poliklonal-RSV-intravenoz immunglobulin (RSV-IVIg [Respi-Gam]) ve monoklonal antikorlar (palivizumab) kullanılmaktadır. Yüksek maliyeti nedeniyle profilaktik antikor tedavisi sadece riskli hastalara uygulanmalıdır (48, 49). RSV'ye konak yanıtı özellikle 1 yaş altında geçicidir ve tam değildir, bu bebekler tekrarlayan infeksiyonlara da çok duyarlıdırlar (50).

Bronkopulmoner displazili bebeklere özellikle RSV ve influenzaya karşı profilaksi uygulanması, morbidite ve rehospitalizasyon sıklığını azaltır. Özellikle orta ve ağır BPD'li bebekler RSV infeksiyonuna karşı profilaksi altına alınmalı, bu karar bebeğin risk durumu ve bölgesel RSV epidemiyolojisi eksiksiz değerlendirilerek alınmalıdır. Bu pahalı tedavi uygulamasının RSV ilişkili mortaliteyi azalttığı veya RSV infeksiyonuna karşı koruyuculuğu gösterilmiş olmasada kullanımının kısıtlanmasını haklı çıkarmaz (51).

Bronkopulmoner displazili bebeklere RSV mevsiminde anti-RSV nötralizan antikor (palivizumab, synagis) verilmekte olup bu antikorlar bebeği RSV infeksiyonundan korumaktadır. Anti-RSV nötralizan poliklonal antikorun 25–30 µg/ml ve üzerindeki serum konsantrasyonu koruyucudur (50).

Amerikan Pediatri Akademisi bebeklerde RSV infeksiyonunu önlemek için Palivizumab profilaksisi kriterlerini belirledi, ilk dozun Kasım ayında yapılması ve takiben 4 ay süre ile ayda 1 kez 15 mg/kg uygulanmasını önerdi (52).

Ülkemizde prematürelere RSV profilaksisi Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nin 25.05.2007 tarihinde Resmi Gazetede de yayınlanan 12.7.20. sayılı Palivizumab kullanım ilkeleri maddesinde belirtilmiştir, buna göre;

1- Oniki aylıktan küçük ve tıbbi destek alan (oksijen, beraberinde diüretik, steroid ve bronkodilatator kullanılan) ve bronkopulmoner displazisi olanlarda.

2- Bronkopulmoner displazisi olmaksızın prematüre doğan ve yoğun bakımda respiratuar tedavisi (solunum desteği) almış olan bebeklerde profilaktik olarak Ekim ve Mart ayları arasında, ayda bir kez ve en fazla 2 yaşına kadar mevsim başlangıcında kullanılmalıdır.

Eğer bebek orta ve ağır BPD'li ise influenza aşısı postnatal 6. ayda yapılmalıdır. Premature ve BPD'li bebeklere hastalıktan korumak için 6 aylıktan sonra sonbahar mevsiminde başlanarak her yıl aşı yapılmalıdır, hatta bu yaştan önce hastalığın bulaşmasını önlemek için bakımlarından sorumlu ebeveynleri ve sağlık personeli de aşılanmalıdır (51).

Aşılama düşük doğum ağırlıklı prematürelerde düzeltilmiş gebelik yaşına göre değil, kronolojik yaşa göre yapılmalıdır ve prematüreler için aşı dozları azaltılmamalıdır. Bir bebek iki aylık olduğunda hala hastanede yatmakta ise, difteri ve tetanoz toksoidleri ve aselüler boğmaca (DTPa), Haemophilus influenza Tip b (Hib) konjugatı ve inaktif poliovirüs aşısı (IPV), yapılmamışsa Hepatit B aşısı yapılmalıdır (51).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın aşı takvimine göre prematüreler 2500-3000 gr ve 2 ayını doldurduğunda aşı takvimi term bebeklerde uygulandığı gibi uygulanmaktadır. 2009 yılında konjuge pnömokok aşısı da programa alınmıştır.

2.6. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamayan, intestinal inflamasyon ve nekroz ile karakterize, özellikle prematüre yenidoğanları etkileyen, bu dönemdeki morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (5).

2.6.1. Tanı

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi bakım koşullarındaki bilimsel ve teknolojik gelişmelere rağmen, %10-30 gibi yüksek mortalite oranı bildirilen NEK, çok çeşitli semptom ve bulgular ile karşımıza çıkabilir. Gastrik rezidü, abdominal distansiyon, kusma, abdominal hassasiyet, abdominal duvar renk değişikliği, hemotokezya,

letarji, apne ve bradikardi, tasikardi, nötropeni, trombositopeni, metabolik asidoz, solunum sıkıntısı ve dolaşım bozukluğu gibi bir çok sistemi ilgilendiren semptom ve bulgular ile kliniğe yansır (5, 53). İlerlemiş olgularda ise asidoz, şok, bakteriyemi, sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişebilir. Gaytada gizli kan (GGK) pozitifliği, nazogastrik (N/G) tüp ile beslenen prematüre bebeklerin %60-75'inde görülebildiği için NEK tanısında yeri kısıtlıdır (5). Radyolojik olarak başlangıçta barsak dilatasyonu, ileus, pnömotosis intestinalis gibi bulgular saptanırken, ileri dönemde barsak perforasyonu sonucu pnömoperitoneum ve portal vende gaz gözlenebilir (54, 55, 56).

Bell ve ark. tarafından NEK'li hastaları klinik ve radyolojik olarak sınıflandıran kriterler yayınlanmış, bu kriterler Walsh ve Kleigman tarafından 1986 yılında modifiye edilmiştir (53, 57) (Tablo 3).

Evre I, şüpheli NEK'te bulgular nonspesifiktir ve klinik olarak abdominal distansiyon, kusma, gastrik rezidü, apne, letarji ve GGK varlığı; radyolojik olarak ise normal grafi bulguları yanında barsak dilatasyonu ve hafif ileus saptanır. Evre II, kesin NEK'te evre I'e ek olarak abdominal hassasiyet, metabolik asidoz, trombositopeni saptanırken, radyolojik olarak pnömotosis intestinalis ve portal vende gaz gözlenir. Evre III, ağır NEK'tir; II. evreye ek olarak hipotansiyon, belirgin asidoz, nötropeni ve DIC görülür. Radyolojik olarak ise evre II'ye ek olarak barsak perforasyonu gelişirse pnömoperitoneum saptanır (5, 53, 57).

Tablo 3: Nekrotizan enterekolitte modifiye Bell evrelemesi.

	Sistemik Bulgular	Gastrointestinal Bulgular	Labaratuar ve Radyolojik Bulgular
Evre I	I-A Letarji Isı düzensizlikleri Apne Bradikardi	Beslenme güçlüğü Gastrik rezidüde artış Safralı kusma Hafif/orta derecede distansiyon GGK+	Dilate barsak alkaları Şüpheli ileus
	I-B	Gaitada belirgin taze kan+	
Evre II	II-A Evre I-A'nın aynı	Karında belirgin distansiyon, duyarlılık Barsak seslerinin kaybı Rektal kanama	Belirgin ileus Pnömozis intestinalis Barsak duvarında ödem Sabit intestinal dilate barsaklar
	II-B	Karın duvarında ödem ve selülit	Hafif metabolik asidoz Trombositopeni Portal vende gaz
Evre III	III-A Hipotansiyon Bradikardi Septik şok tablosu	Jeneralize peritonit bulguları Karında aşırı duyarlılık ve distansiyon Ciddi rektal kanama	Metabolik ve respiratuar asidoz DIC Nötropeni Belirgin assit
	III-B		Karında serbest hava

2.6.2. Patogenez

Patogenezi tam olarak halen aydınlatılamayan bu hastalıkta, prematürite, enteral besleme, intestinal iskemi/asfiksi, bakteriyel kolonizasyon gibi birçok durum temel risk faktörleri olarak kabul edilirken; ortak son yol barsak nekrozudur (5).

2.6.2.1. Prematürite

NEK'li olguların %90'dan fazlası prematüre yenidoğanlardır. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düşükçe NEK riskinde artış gözlenir (5, 58, 59). Miadında doğan bebeklerde ise %5-10 oranında görülür. Bu term bebeklerin hemen hepsinde asfiksi, IUGR, polisitemi/hiperviskosite, kan değişimi, göbek kateteri, gastroşizis, konjenital kalp hastalığı veya miyelomeningosel gibi risk faktörleri bulunur (5, 60).

Prematürelerde, intestinal mukozanın, antioksidan sistemler ve bağışıklık sisteminin immatür özellikler taşıması ve yetersiz dolaşımı nedeniyle, NEK gelişimi daha kolaydır. Mide pH'sının yüksekliği, intestinal motilitenin azalması, absorpsiyon fonksiyonunun yetersizliği, immatür epitelyal yapının bakteriyel translokasyonu kolaylaştırması, immünglobulin A (Ig A) sekresyonunun yetersizliği, koruyucu mukus düzeylerindeki düşüklük ve rejeneratif kapasitenin azalması gibi birçok faktör prematürelerdeki barsak immatüritesinde rol oynar. Bu nedenlerle diğer predispozan ve tetikleyici faktörlerle birlikte prematürelerde NEK gelişimi term yenidoğanlara göre daha sıktır (5, 53, 54, 55, 61).

Prematürelerde herhangi bir nedenle oluşan hipoksi-reoksijenizasyon (H/R) sürecinde gelişebilecek olan intestinal mukoza hasarlanmasından koruyucu antioksidan sistemler yetersizdir. H/R sonrası yoğun olarak ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri intestinal doku hasarından sorumlu temel faktörlerdir (5, 53, 54, 61, 62). Bu radikaller, olayın meydana geldiği organda toksik etki göstererek doku hasarı ve apoptozise neden olur. Antioksidan sistemler, bu toksik etkinin meydana geldiği dokuda serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırarak koruyucu etki gösterir. Glutatyon metabolizması antioksidatif savunma sisteminin en önemlilerinden birisidir (63).

Hayvan çalışmalarında, prematürelerde barsaklarda antioksidatif enzimlerden katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesinin çok düşük olduğu ve yaş arttıkça SOD ve GSH-Px enzim düzeylerinin arttığı saptanmıştır (64, 65).

Ayrıca, H/R modeli ile NEK oluşturulmuş deneysel çalışmalarda, önceden SOD ve CAT gibi antioksidanların verilmesi ile NEK şiddetinin belirgin derecede azaltılabildiği gösterilmiştir (66, 67).

Prematüre bebeklerde mide pH'sının yüksekliği, intestinal motilitenin azlığı ve immatür epitelyal yapının intestinal translokasyonu kolaylaştırması nedeniyle intestinal sistemde bakteri kolonizasyonu riski artar. NEK, sıklıkla intestinal sistemin terminal ileum ve proksimal kolon bölgesinde gelişir. İntestinal immun direnci sağlayan lenf foliküllerinin çoğu (Peyer plakları) bu bölgelerde yer alır.

Prematürelerde intestinal sekretuvar immunglobulin A (sIgA) düzeyleri, T ve B lenfosit sayı ve fonksiyonları, antikor yanıtları yetersizdir (5, 54, 55, 61). İntestinal immunitenin immatüritesi bakteriyel translokasyon ve kolonizasyona neden olarak bakteriyemi ve sepsis gelişimine yol açabilir. Bu nedenle prematüre yenidoğanlara oral olarak immunglobulin verilmesinin NEK şiddetini azalttığı gösterilmiştir (68).

2.6.2.2. İntestinal iskemi / asfiksi

İntestinal vasküler dolaşım ve hipoksiye vasküler cevap NEK gelişiminde önemli bir faktördür (5). Fetüsün oksijen ihtiyacının sağlanamaması asfiksi ile sonuçlanır. Hipoksik stres durumunda kan akımı splanknik yataktan beyin, kalp ve adrenal bezler gibi hayati organlara yönelir (redistribisyon). Bunun sonucu çeşitli organlarda iskemik hasar gelişir (5, 69).

Hayvan çalışmalarında intestinal iskemiye takiben reperfüzyon sonucu barsak nekrozu geliştiği gösterilmiştir (70, 71, 72). H/R sonrası intestinal zedelenme ortamdaki serbest oksijen radikalleri aracılığıyla gelişir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, nötrofil aktivasyonu ve deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı oluşturarak hücre ölümüne neden olurlar (70, 73). Deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ya da etkisini önleyen maddeler verildiğinde intestinal hasar ve NEK gelişiminin azaldığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (66, 67, 70, 74).

H/R ile gelişen intestinal hasarlanma sonucu, epitelyal hücreler ve aktive nötrofillerden ortama çeşitli inflamatuvar mediyatörlerden platelet activating faktör (PAF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), nitrik oksit (NO), interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin doku hasarında önemli rol oynadığı saptanmıştır (5, 54, 55, 61, 62, 73, 75).

Platelet activating faktör (PAF), NEK patogenezinde etkili temel inflamatuvar mediyatör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (5, 61, 76-81). PAF antagonisti verilen farelerde, intestinal nekrozun azaldığı gözlenmiştir (80).

2.6.2.3. Enteral beslenme

NEK gelişmiş yenidoğanların %90'dan fazlası enteral olarak beslenen bebeklerdir. Hiperosmolar formula ve yüksek volümlü agresiv beslemenin mide distansiyonu yaratarak splanknik dolaşımı bozacağı ve intestinal iskemiye yol açabileceği belirtilmektedir (5). Bir çalışmada, minimal enteral beslenenler ve volüm artışı yavaş yapılanlarda, hızlı volüm arttıranlara göre daha az NEK geliştiği gösterilmiştir (82). Hayvan çalışmalarında kısa zincirli yağ asitleri ile beslemenin barsaklara zarar verdiği gösterilmiş ve bu durumun özellikle prematürelde belki de laktaz ve diğer barsak enzim aktivitelerinin yetersizliği nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (5).

İnsan ve hayvan çalışmalarında anne sütü ile beslemenin NEK sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Anne sütü, içerdiği; sIgA, lökosit, lizozim, enzimler, sitokin, laktoferrin, musin, growth faktör (epidermal growth faktör), oligosakkarid, poliansatüre yağ asitleri gibi birçok madde ile antibakteriyel, anti-inflamatuvar ve mukoza koruyucu etkilere sahiptir (5, 61, 83).

Prematürelde tek başına enteral beslenme ile NEK patogenezinde önemli rol oynayan PAF'nin plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (84).

Sonuç olarak; enteral beslenmenin, intestinal dokuda lokal PAF üretimini artırarak NEK gelişiminde etkili olabileceği öne sürülmüştür.

2.6.2.4. Bakteriyel kolonizasyon ve sepsis

Yeni doğmuş bebeklerde barsaklar sterildir, bu nedenle intrauterin bir NEK olgusu şimdiye kadar tanımlanmamıştır (5). Ancak, NEK'in patofizyolojisinde infeksiyöz ajanların da rol aldığı bilinmektedir (85). NEK'te intestinal bakteri kolonizasyonu ve intestinal bakteri invazyonu önemlidir; ancak bakteri invazyonunun intestinal mokoza hasarlanmasına ikincil geliştiği düşünülmektedir (5, 61, 87).

Anne sütü ile beslenen bebeklerde barsak Bifidobacteria ve Lactobacilli ile kolonize olurken, formüla ile beslenenler Koliform, Enterekok ve Bacteriodes cinsi bakterilerle kolonize olmaktadır. Prematüre bebeklerin barsak florası maternal flora

ile ilişkinin azlığına, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve nozokomiyal patojenlere bağlı olarak term bebeklere kıyasla belirgin farklılıklar göstermektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve enteral beslemenin geciktirilmesi anormal kolonizasyona neden olmaktadır (5, 61, 85). NEK'te en sık *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella* gibi gram negatif bakteriler saptanırken; *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium butyricum*, koagülaz negatif stafilokoklar gibi gram pozitif bakteriler, mantarlar ve corona virüs, rotavirüs ve enterovirüsler de saptanabilir (5, 61, 85).

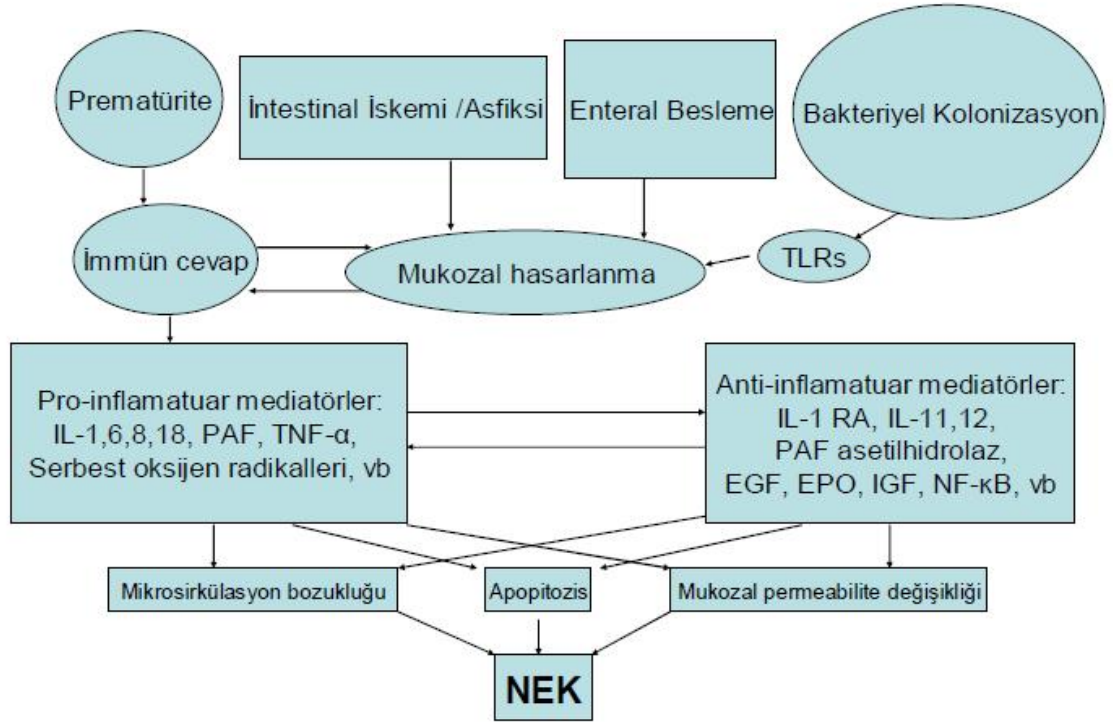
Bu olgularda kan kültürlerinin %20-30'unda üreme saptanabilirken, bakteriyemi oranının daha sık olabileceği belirtilmektedir (5, 61). Bir çalışmada enteropatojen kolonizasyonunu önleyen ve intestinal olarak yararlı etkileri saptanan *Bifidobacterium infantis* verilen yenidoğan farelerde, NEK sıklığının azaldığı gösterilmiştir (88).

Başka bir çalışmada da yavru farelere oral olarak probiyotik bir ajan olan *Saccharomyces boulardi* verilmiş, kontrol grubuna göre bu farelerde intestinal hasarın daha az olduğu, intestinal hasarda major rol oynayan PAF düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (89).

Barsağın anaerobik ortamında, bakteriler beslenme ile alınan karbonhidratları hızla hidrojen, karbondioksit ve metan gibi gazlara ve asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerine (short chain fatty acids "SCFA") fermente eder (90). Pnömotosis intestinalis bu gazların oluşumu neticesinde gelişmektedir. Barsaklarda SCFA artışının bakterilerin aşırı çoğalmasına ve intestinal mukoza hasarlanmasına neden olabildiği gösterilmiştir (90).

Sonuç olarak, NEK halen patogenezi tam olarak anlaşılamamış karmaşık bir sendromdur. Genel görüş, prematürite ile birlikte hipoksik-iskemik hasar, formüle ile beslenme, beslenme volümünün hızlı arttırılması, bakteriyel kolonizasyon ve sepsis, serbest oksijen radikalleri, aktive lökositler, lökotrienler, PAF, TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörler aracılığı ile ortak son yol hastalığı olan NEK'in geliştiği yönündedir (Şekil 3).

Şekil 3: Nekrotizan enterekolit gelişimini etkileyen faktörler.



2.6.3.Tedavi

Spesifik tedavisi olmamakla birlikte, NEK tedavisi hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir (ŞEKİL 4). Enteral beslemenin kesilerek N/G ile mide dekompresyonu, sıvı-elektrolit desteği, asidoz, anemi ve trombositopeninin düzeltilmesi gibi destek tedavileri uygulanır. NEK’li olguların ancak %20-30’unda kan kültürü pozitifliği saptanırken, intestinal mukoza bariyer bozukluğu sonucu enterik kökenli bakteriyel translokasyon gelişebileceği için, bu hastalara antibiyoterapi önerilmektedir. NEK’li yenidoğanlarda antibiyotik olarak penisilin, amioglikozid ve anaeroblara etkin bir antibiyotiğin birlikte kullanılması şeklindedir. NEK’li yenidoğanlar genellikle 1-2 haftalık olduklarından ve mide barsak sistemleri (MBS) anaerobik mikroorganizmalar ile kolonize olmuş olacağından bu hastalara anaeroblara karşı etkin bir antibiyotik başlanması uygun görülmektedir (91). Eğer pnömoperitoneum tespit edilmişse veya şüpheli ise anaeroblara karşı etkin antibiyotik tedavisi mutlaka başlanmalıdır (92). Anaerob mikroorganizmalara karşı olarak klindamisin ve metranidazol kullanılmaktadır (93).

Nekrotizan enterokolitli hastalar tekrar beslenmeye başladıklarında GGK ve redükten madde açılardan takip edilmeli, bu iki ölçütten herhangi birinde pozitifleşme olması durumunda beslenmeye tekrar ara verilmelidir. Klinik gidiş, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları şüpheli NEK (NEK Evre I) ile uyumluysa 3 gün tıbbi tedavi yapılmalı ve her gün klinik durum ve radyolojik tetkik sonuçları ile NEK'in evrelemesinin değişip değişmediği yakından takip edilmelidir. Kesin NEK tanısı (NEK Evre II) konulmuş ise tıbbi tedaviye 7-14 gün devam edilmeli bu arada şiddetli hastalığa (NEK Evre III) gidiş açısından hasta takip edilmelidir.

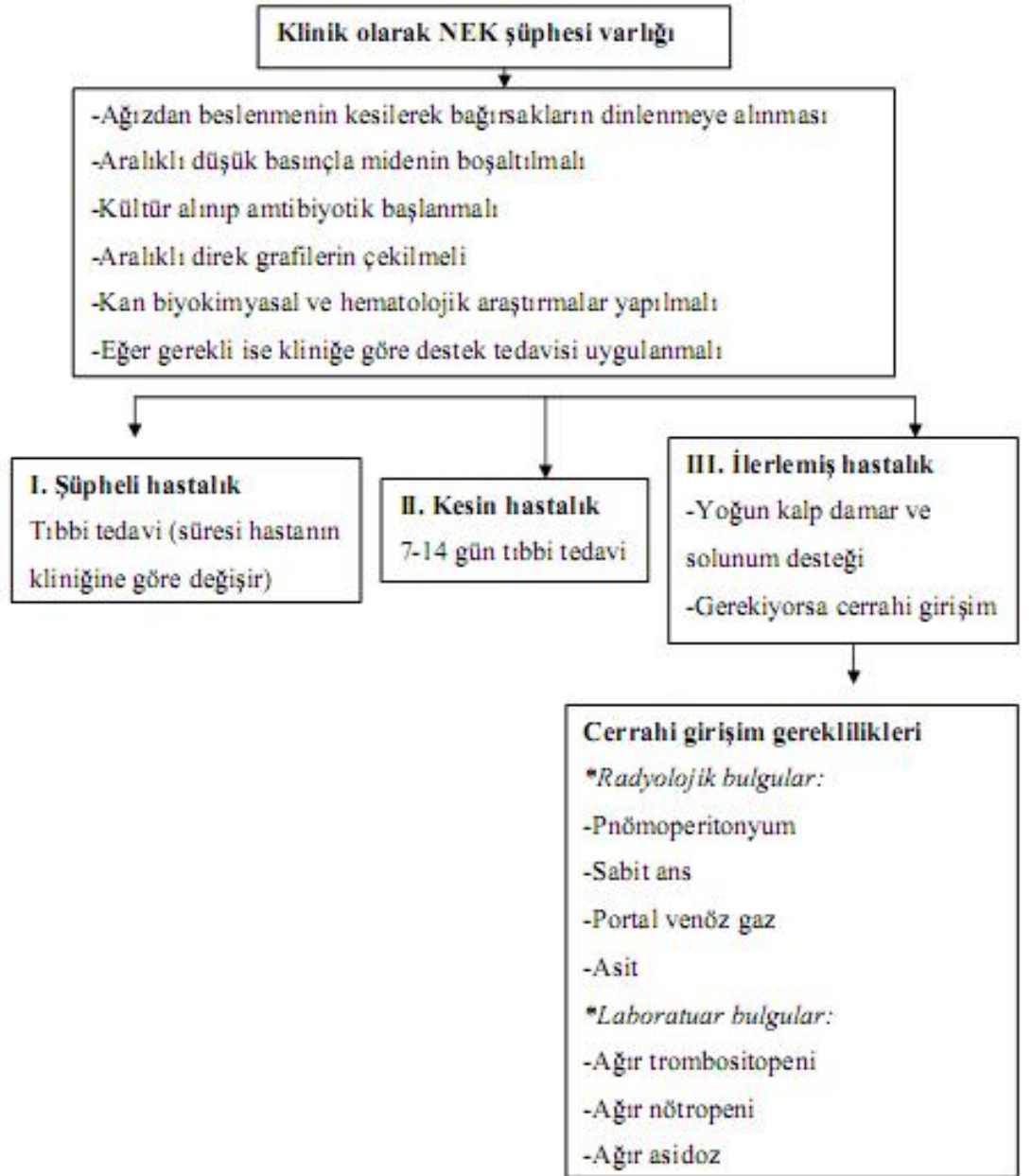
Eğer NEK Evre III tanısı konulmuş ise yoğun kalp damar veya solunum desteği ihtiyacı olabilir. Ayrıca olgu cerrahi girişim ihtiyacı doğabileceği öngörülerek çocuk cerrahisi ile birlikte takip edilmelidir. Cerrahi tedavi görmüş hastalar ameliyattan sonra 2 hafta beslenmemeli ve damar yolundan antibiyotik tedavisi verilmelidir. İki haftadan sonra az miktarda beslenmeye başlanmalı ve beslenme miktarları yavaş yavaş arttırılmalıdır (94-96).

İntestinal perforasyon cerrahi müdahale için acil bir endikasyon olup, NEK olgularının %30 ile %50 kadarında cerrahi müdahale gerekmektedir (5). Ancak, son zamanlarda intestinal perforasyonu olan NEK'li olgularda, basit peritoneal drenaj yöntemi ile laparatomik cerrahi müdahale arasında benzer sonuçlar alındığı bildirilmiştir (97).

NEK, erken dönemde yara enfeksiyonu, sepsis, intestinal perforasyon, DIC, çoklu organ yetmezliği gibi birçok ciddi ölümcül olaya sebep olurken, nekroz ve uygulanan cerrahi sonrası uzun dönemde intestinal strüktür ve kısa barsak sendromuna yol açabilir. Hem erken hem de geç dönemde gelişen komplikasyonlar hastanın hayatını ciddi şekilde tehdit ederken, yüksek maddi kayıplara da neden olur. Cerrahi müdahale sonrası mortalite %60-80 gibi yüksek oranlara çıkabilmektedir (5, 54, 55, 98).

NEK tanısı ve tedavisinin yönetiminde yenidoğan uzmanları, radyolojik testleri, hastanın klinik durumunu, laboratuvar tetkik sonuçlarını birlikte değerlendirmeli, radyolog ve cerrahlarla birlikte karar almalıdırlar (96).

Şekil 4: Nekrotizan enterokolit izlem ve tedavi akışı (96)



2.7. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocukluk çağındaki en önemli görme kayıpları nedenlerinden biridir (4).

İlk defa 1956'da Kinsey tarafından prematüre bebeklerde yüksek konsantrasyonlarda oksijen kullanımı ile prematüre retinopatisi arasında ilişki kuran bir makale yayınlanmıştır (99). CRYO-ROP (The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) doğum ağırlıkları 1251 gr'ın altındaki bebeklerde %65.8'lik bir ROP sıklığı bildirirken, bunun ETROP (the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında %68 olduğu gösterilmiştir (100).

Prematüre retinopatisi, uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi programlarıyla önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durumdur. 1980 ve 1990'lı yıllarda kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyonla ROP tedavisinde çok önemli gelişmeler sağlanmıştır.

2.7.1. Patogenez

Retinal damarlar, uterusda hipoksik bir ortamda gelişmektedir (101). Normal retinal damarlanma, gebeliğin 16. haftasında optik diskten başlar, ora serrataya doğru ilerler. Matür damarlar, ora serratanın nazal kısmına 35. haftada ulaşırken, temporal ora serrataya 40. haftada ulaşır (102, 103). Bu nedenle zamanından önce doğan bebeklerde retinal vaskülarizasyon tamamlanmamış olduğundan periferde avasküler alanlar bulunur. Bebeğin gebelik yaşı ne kadar küçükse avasküler alan da o kadar geniştir (4, 104).

Prematüre bebeklerde ROP gelişmesi öncelikle damar kaybı, sonrasında aşırı damar çoğalması ile karakterize iki evreli bir hastalıktır:

Birinci evre (Hiperoksi-Vazoobliterasyon), postmenstrüel 30-32. haftalar arasında görülür. Normalde uterusda PaO₂ 30-35 mmHg iken prematüre doğan bebeğin soluduğu havanın PaO₂ 60-100 mmHg'dır (104). Zamanından önce doğan bebeklerde ekstrauterin ortamın nisbi hiperoksisi ve solunum sıkıntısı olan bebeklere oksijen verilmesi ile birlikte retinal vaskülarizasyonun normal süreci durur ve önceden gelişmiş olan damarlar da geriler (101, 104). Ancak retinal nöral hücrelerin gelişimi, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve metabolik gereksinimi devam eder. Bu durumda bu bölgelerin damarlanması yetersiz kalacağından retinal perfüzyon zedelenmesi ve dokuda hipoksi gelişir (4, 101, 104).

İkinci evre (Hipoksi-Vazoproliferasyon) ise 32-34. postmenstrüel haftalar arasında görülen, hipoksi ile indüklenen retinal neovaskülarizasyon dönemidir.

Zamanla bu patolojik damarlanma retinadan vitröz jel ve lense doğru fibröz bir skar dokusu oluşumuna yol açar. Bu skar dokusunun retraksiyonu, retinanın retina pigment epitelinden ayrılmasına, bunun sonucunda da retina dekolmanına ve körlüğe neden olabilir (104).

Prematüre retinopatisi patogenezinde birçok faktör rol oynar. Bunlar arasında Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), NO en önemlileri arasındadır.

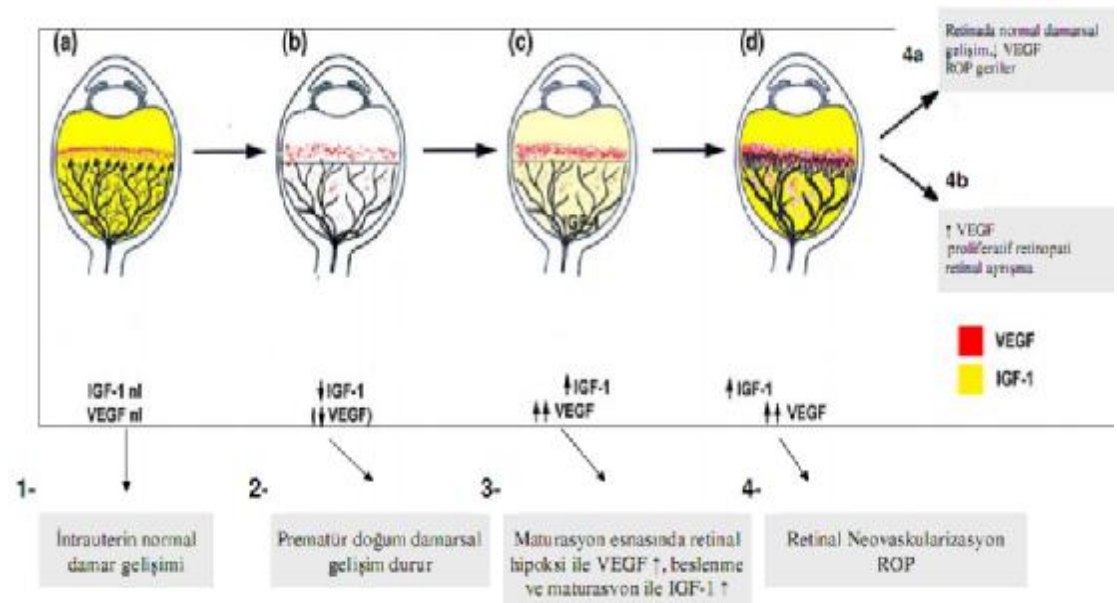
2.7.1.1. VEGF

VEGF, embriyogenez sırasındaki normal anjiyogeneze ve doğum sonrasında patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (105).

2.7.1.2. IGF-1

IGF-1, retinal damarlanmanın normal gelişimi için gereklidir ve VEGF ile sinerjistik olarak çalıştığı bilinmektedir (106, 107). Bazı çalışmalarda düşük serum IGF-1 düzeylerinin bulunması ROP açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (108).

Şekil 5: Prematüre retinopatisinde retinal damar gelişmesi üzerine VEGF ve IGF-1'in etkileri (104, 108).



2.7.1.3. Nitrik oksit

NO, insanda en iyi tanımlanmış endotel kaynaklı damar kaslarını gevşetici faktördür. NO, vücut savunma sistemlerinde, nöronal iletişimde, vasküler tonusun sağlanmasında anahtar rol oynayan çok fonksiyonlu bir ajandır (109, 110). NO, kan akımı regülasyonundan özellikle koroner akımdan, pulmoner vasküler direncin düzenlenmesinden ve retinal kan akımından sorumludur (109, 111, 112).

2.7.2. Risk faktörleri

1950'lerin ortalarına kadar ROP gelişmesindeki en önemli risk faktörünün oksijen tedavisi olduğu düşünülmesine rağmen, ROP patofizyolojisindeki bilinenlerin artmasıyla oksijen tedavisi daha az önemli hale gelmiştir. Yapılmış olan birçok çalışmada düşük doğum ağırlığı ve prematüreliliğin en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ancak bunların yanında başka risk faktörleri üzerinde de durulmuştur (113, 114).

2.7.2.1. Prematürite

Gebelik yaşı küçüldükçe, ROP görülme sıklığı artmaktadır (115, 116, 114). Yapılan çalışmalarda gebelik yaşı 25 haftadan küçük bebeklerde ROP görülme sıklığı %95 iken (116), 28 haftanın altında doğan bebeklerde sıklık %64.2, 28 haftanın üzerinde doğan bebeklerde ise bu oran %13.9'a kadar gerilemektedir (113).

2.7.2.2. Doğum ağırlığı

Doğum ağırlığı azaldıkça ROP sıklığı artmaktadır. Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan bebeklerde ROP tedavisi için yapılan lazer fotokoagülasyon oranı %45.8 iken 1500-1999 gr doğan bebeklerde bu oran %19,4'tür (114).

2.7.2.3. Büyüme geriliği

SGA olan bebekler AGA (gebelik yaşına uygun kiloda) olanlara göre ROP gelişmesi ve ileri evre ROP gelişmesi açısından daha yüksek risk altındadır (117).

2.7.2.4. oğul gebelik

Doğal yol veya yardımcı üreme teknikleri ile olan bebekler arasında ROP gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (118).

2.7.2.5. Maternal preeklampsi

Bir çalışmada maternal preeklampsinin ROP gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (115). Ancak başka bir çalışmada maternal hipertansiyonun ROP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olmadığı görülmüştür (119). Bu durumda maternal hipertansiyonun fetal dönemde ve doğum sonrasında retinal vasklarizasyonda nasıl bir rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir.

2.7.2.6. Cinsiyet, ırk, etnik faktörler

Yapılan çalışmalarda cinsiyet, ROP gelişmesinde anlamlı bir fark yaratmazken, bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalı bebeklerde ROP anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (115, 116). Asyalı bebeklerde ve erkeklerde ROP'un daha ağır gittiğini bildiren yayınlar vardır (120).

2.7.2.7. Oksijen tedavisi

Neonatal yaşamın erken dönemlerinde uygulanan oksijen tedavisinin ROP riskini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (115, 114). Doğumla birlikte monitorizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, ROP gelişimi ve sıklığının azaltılması açısından önemli koruyucu faktörlerdendir (121). Ancak oksijen, hastalığın gelişiminde tek başına etkili bir faktör değildir ve beraberinde diğer risk faktörlerinin bulunması önemlidir (115).

2.7.2.8. Hipokarbi veya hiperkarbi

ROP gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili olarak birbiriyle çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir alışmada, ROP gelişiminde hipokarbinin riski artırdığı

gösterilmiştir (122). Başka bir çalışmada ise, hiperkarbinin ROP riskini artırmadığı gösterilmiştir (123).

2.7.2.9. Ventilatör tedavisi

Yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı ve gebelik yaşı kontrol edildiğinde uzamış ventilatör tedavisinin anlamlı olarak ROP sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (113). Başka bir çalışmada ise mekanik ventilasyonun, ROP olan bebeklerde anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilememiştir (119).

2.7.2.10. Antenatal steroid tedavisi

Antenatal steroidlerin klinikte kullanımı ROP'un gelişimine karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (124). Ancak başka bir prospektif çalışmada antenatal steroidlerin ileri evre ROP riskinin azaldığının gösterilmesine rağmen istatistiksel değerlendirilmeleri anlamlı çıkmamıştır (116).

2.7.2.11. Postnatal steroid tedavisi

BPD'ye yönelik postnatal steroid kullanımının ROP sıklığı üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilmektedir. Hayatın ilk üç haftasından sonra kullanılmaya başlanan ve iki hafta ve daha uzun süren steroid tedavisinin ROP sıklığını anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (116).

2.7.2.12. Surfaktan tedavisi

RDS tedavisinde kullanılan surfaktan tedavisinin ROP sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (115, 125). Ancak yayınlanan Cochrane çalışmasında ise ROP riskinin de ileri evre riskinin de surfaktan tedavisi ile ilişkisi gösterilememiştir (126).

2.7.2.13. Patent duktus arteriyozus ve prostaglandin sentetaz inhibitörleri

Prematüre retinopatisi olan bebeklerde, PDA sıklığı ROP olmayan bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (115). PDA'ya yönelik olarak

profilaktik indometazin kullanımının 500-1000 gr ağırlığındaki yenidoğanlarda ROP gelişimi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi saptanamamıştır (127).

2.7.2.14. Kan transfüzyonları

Yapılan bir çalışmada kan transfüzyonunun ROP riskini artırmadığı gösterilirken yine aynı çalışmada kan değişiminin ROP gelişmesinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (119). Ancak başka bir çalışmada ise transfüzyonun anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (113).

2.7.2.15. Rekombinan eritropoetin tedavisi

Rekombinan eritropoetin tedavisinin ROP riskinde ve ileri evre ROP gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (128, 129).

2.7.2.16. Erken dönemde ışıktan kaçınma

Işığın ROP gelişimi üzerine olan etkisi hastalığın tanımlanmasından beri tartışılan bir konudur. Ancak retinanın ışıkla karşılaşmasını azaltarak yapılan bir çalışmada ve geniş kapsamlı bir metaanalizde ışıkla karşılaşmanın ROP sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (130, 131).

2.7.2.17. Serum bilirubin düzeyleri

Bazı çelişkili klinik sonuçlara rağmen iki büyük çalışmanın birinde antioksidan özelliği olan bilirubin düzeyleri ile ROP arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiş (132), ancak başka bir çalışmada ise Evre 3-4 ROP ile yüksek bilirubin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (133).

2.7.2.18. Nekrotizan enterokolit

NEK'in ROP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (119). Başka bir çalışmada da ROP için cerrahi uygulanan ve uygulanmayan bebeklerde NEK sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (115).

2.7.2.19.Sepsis

İleri evre ROP gelişen bebeklerin daha fazla sepsis geçirdikleri gösterilmiştir (115). Ancak başka bir çalışmada sepsisin ROP sıklığını etkilemediği görülmüştür (119).

2.7.2.20.İntraventriküler kanama

İleri evre ROP gelişen bebeklerde İKK anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (115).

2.7.2.21.Fototerapi

Yapılan bir çalışmada fototerapinin ROP gelişimi için önemli bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (119).

2.7.2.22. Bronkopulmoner displazi

BPD'li bebeklerde daha ileri evre ROP geliştiği gösterilmiştir (115).

2.7.2.23. Vitamin A

A vitamini verilmesinin sonucu olarak ROP'ta belirgin bir azalma gösterilememiştir (134, 135).

2.7.2.24. Vitamin E

E vitamininin antioksidan özelliklerinin gelişmekte olan retinanın serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (136). Ancak çelişkili sonuçlara ulaşan metaanalizler bile vardır (137, 138). Sonuç olarak ROP gelişimini önleme amaçlı E vitamin desteği önerilmemektedir.

2.7.2.25. İnositol

Serum inositol düzeylerinde düşüklük ROP sıklığında artış ile ilişkilidir (139).

2.7.3. Klinik özellikleri

Prematüre retinopatisinin gelişmesindeki temel olay, retinanın vaskülarizasyonunun tamamlanamaması ve bu vaskülarizasyondaki gelişimin duraklamasının bulgularının oftalmoskopik muayenede tespit edilmesidir.

Normal vaskülogenezin durakladığı yer, prematüre doğumun zamanıyla ilişkilidir (140). ROP, tedrici olarak gelişir ve hastalığın ilk evreleri doğum sonrası 6-8. haftada ortaya çıkar.

2.7.4. Tanı ve tarama programları

Lazer fotokoagülasyon ile görme bozukluklarının önüne geçebilmek mümkün hale gelmiştir. Ancak risk altındaki prematüre bebeklerin uygun zamanlarda muayene edilerek kalıcı hasara yol açmadan tespit etmek gereklidir Bu nedenle ROP tanı ve tedavisi için ilk muayene zamanı ve izleyen muayenelerin aralıklarını belirlemek için etkin bir program gerektirmektedir (141).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin yayınladığı son bildiride doğum ağırlığı 1500 gr altında olan veya 32 gebelik haftasından küçük olan tüm yenidoğanların ROP açısından taranması önerilmektedir. Doğum ağırlığı 1500 ile 2000 gr arasında olup veya gebelik yaşı 32 haftadan büyük olup da, klinik durumu stabil olmayan, solunum veya dolaşım desteğine ihtiyaç duyan ve izleyen neonatoloji veya pediatri uzmanı tarafından yüksek riskli olduğu değerlendirilen yenidoğanlar için de ROP taraması önerilmektedir (141).

Prematüre bebeklerde gelişebilecek ROP'un %99 güvenle tespit edilebilmesini sağlayacak ve potansiyel olarak travmatik muayene sayısını en aza indirecek gebelik yaşına göre en uygun ilk tarama muayenesi zamanı Tablo 4'de gösterilmiştir (141).

Tablo 4: Gebelik haftasına göre önerilen ilk göz muayenesi zamanı.

Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	İlk muayene zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

İlk muayeneden sonraki muayene sıklığına, izleyen oftalmolog tarafından retina bulgularına göre karar verilir. Muayene sıklığı hastanın bulgularına göre değişkenlik gösterebilmekle birlikte, 1-2 hafta arasındadır (141).

2.7.5. Muayene tekniği

Göz muayenesinden bir saat önce, beş dakika arayla 2-3 kez pupiller birer damla %0.5'lik siklopentolat ve %2.5'lik fenilefrin ile dilate edilir. Gastrik distansiyon, kusma, taşikardi, hipertansiyon, nöbet, apne, mide salgısında azalma, geçici paralitik ileus, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi yan etkilerine karşı ve muayene sırasında okülokardiak reflekslere karşı dikkatli olmak ve canlandırmaya hazırlıklı bulunmak gereklidir (142, 143).

2.7.6. Sınıflama

Prematüre retinopatisi değerlendirilmesinin standardize edilmesi amacıyla ilk defa 1984'de Uluslararası Komite'de bugün kullanılan ROP sınıflaması oluşturulmuş ve 1987'de düzeltilmiş ve 2005'de yeniden gözden geçirilmiştir (144-146). ROP sınıflaması temel olarak dört ayrı parametrenin değerlendirilmesi üzerine kurulmuştur: hastalığın yerleşimi, evresi, vasküler ve avasküler retina arasındaki

sınıra uzanımı ve retinal ven anormalliklerinin bulunması temel alınarak hastalık progresyonu ve tedavi endikasyonu belirlenir (147, 140).

Hastalığın yerleşimi

Zon 1: Optik disk merkezli, yarıçapı optik disk ve fovea arasındaki mesafenin iki katı olan daire şeklindeki saha;

Zon 2: Nazal ora serrata ve temporal ekvatora uzanan Zon 1'in etrafındaki konsantrik saha, posterior ve anterior olarak tekrar ikiye bölünebilir;

Zon 3: Süperior, inferior ve temporal retinadaki yarımay şeklindeki saha olarak adlandırılmıştır (Şekil 6).

Posterior Zon 2'de ve Zon 1'de görülen ROP tipik olarak en ciddi şekli olarak kabul edilir ve acil tedavi gerektirir (147, 140).

Hastalığın Evresi

Neovaskülarizasyonun derecesine göre ROP 5 evreye ayrılır (Şekil 6).

Evre 1 ve Evre 2 hafif ROP olarak tanımlanırken bu iki evre Evre 3'e ilerleme göstermezse, genellikle görmeyi engelleyici bir sekel bırakmadan iyileşir. Evre 3, 4 ve 5 ROP'ta görme kaybı, hatta körlük riski yüksektir.

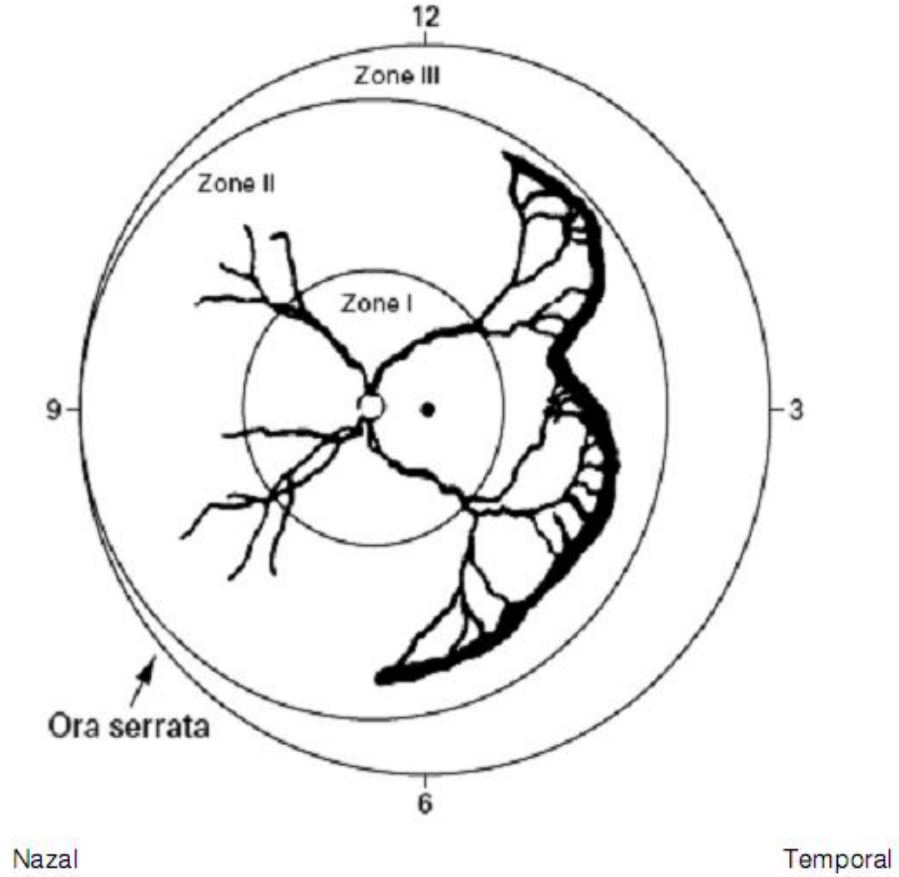
Şekil 6: Neovaskülarizasyonun derecesine göre ROP evreleri (148).

Evre- 1	Demarkasyon hattı. Düz, beyazımsı, keskin kenarlı, ince hat olarak vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır.	
Evre- 2	Demarkasyon hattında öne doğru kabarıklık oluşması (Demarkasyon hattı 3 boyutlu olmuştur)	
Evre- 3	Demarkasyon hattından fibrovasküler proliferasyon başlaması ve vitröz boşluğa doğru uzanması.	
Evre- 4	Retinada kısmi ayrılma olması	
	4A: Makulayı içermeyen retinal ayrılma	
	4B: Makulayı içeren retinal ayrılma	
Evre- 5	Retinal tam ayrılma	
Plus Hastalığı	Retinanın arka kutbundaki damarlarda dilatasyon ve tortiyosite varlığıdır. Bu ciddi hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir.	
	Pre-Plus hastalığı: Retinal arterlerde tortiyosite ve venlerde dilatasyon normale göre fazla ancak plus hastalığı sınıflaması için yetersiz.	
	"Rush" hastalığı (Agresif Posterior ROP,AP-ROP): Damarların artmış tortiyosite ve dilatasyonu zon-1'in 4 kadranında ve bazen de zon-2'de görülen nadir, ciddi ROP formudur. Evre 1 den 3' e ilerlemez ancak hızlıca evre 4-5'e geçer.	

Hastalığın yayılımı

Retinal çevre, bir saat gibi düşünülerek kaç saat kadrınının tutulduğuna göre değerlendirilir (Şekil 7).

Şekil 7: Retinada ROP gelişen bölgeler.



Retinal ven anormallikleri

Artmış venöz dilatasyon ve peripapiller retinal arteriyel damarların artmış kıvrımlanması ROP'nin şiddeti konusunda ekstra bilgi sağlayabilir. Bu bulgularla birlikte iris damarlarının anormal genişlemesi ve kıvrımlanması, pupiller rijidite ve vitröz bulanıklık ROP sınıflamasındaki “plus” hastalığı tanımlar (146).

Eşik (Threshold) ROP

‘Plus’ hastalık varlığında bölge 1 veya 2’de en az beş devamlı veya sekiz kümülatif saat kadrını evre 3 ROP varlığı eşik (threshold) hastalık olarak tanımlanır (Şekil 7) (83).

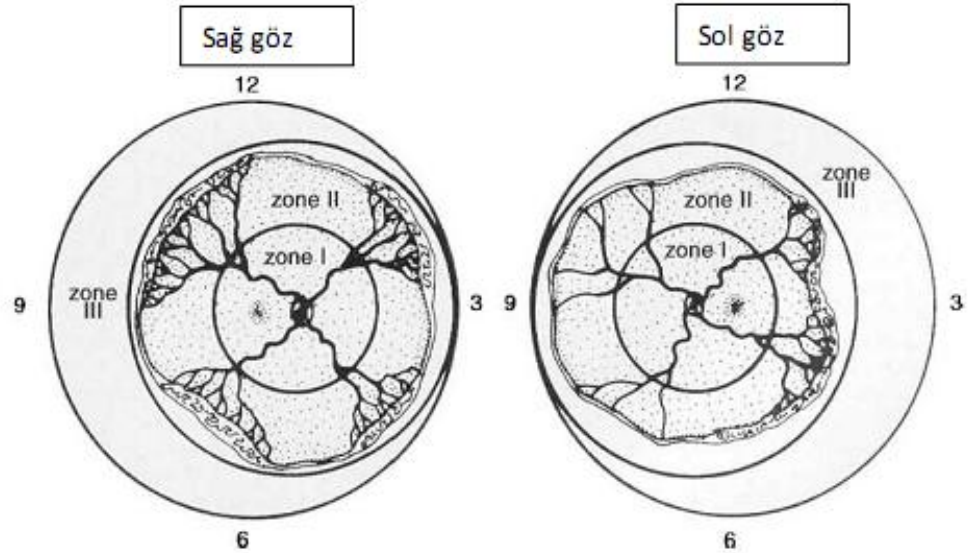
Eşik öncesi (Prethreshold) ROP

ETROP çalışmasına göre bu gözlerde oldukça aktif ROP vardır ve erken dönemde tedavi edilmelidir (84).

“Plus” Hastalık

Venöz dilatasyon ve peripapiller retinal arteriyel damarların kıvrımlanmasında artma ve bu bulgularla birlikte iris damarlarının anormal genişlemesi ve kıvrımlanması, pupiller rijidite ve vitröz “plus” hastalık olarak tanımlanır (Şekil 8) (146).

Şekil 8: Her iki gözde “threshold” hastalığının şematik görünümü.



Sağ gözde demarkasyon zonları ve Zon 2’de 8 saat kadranı tutulumu ile evre 3 ROP; Sol gözde ise 5 ardışık saat kadranında posterior damarlarda anormal genişleme ve kıvrımlanma (“plus” hastalık).

2.7.7. Tedavi

Prematüre bebeklerde körlüğe neden olabilen ROP zamanında fark edilebilmelidir. Avasküler retinanın ablasyonu için lazer fotokoagülasyon yöntemi uygulanır (149). Yüksek riskli gözlerin daha erken evrede tedavi edilmesi, prognozu daha da iyileştirmiştir (150).

Araştırılmaya devam edilen yeni tedavi yöntemleri de mevcuttur. Bunlardan biri VEGF inhibitörlerini kullanarak retinal neovaskülarizasyonu bloke etmek amaçlı

bir yöntemdir. Bu anti-VEGF tedaviler intravitreal enjeksiyon veya gözün önodasına enjeksiyon ile uygulanmaktadır. Diğer bir yöntem ise uygun ve doğru geni taşıyan oküler anti-VEGF gen transferinin intravitreal olarak enjeksiyonudur, ancak henüz insanlarda kullanılmaya başlanmamıştır (149).

2.8. İntrakraniyal Kanama

Germinal matriksi destekleyen olgunlaşmamış damarların yetersizliği nedeniyle oluşan kanamaya germinal matriks kanaması (GMK) denilmektedir. GMK'lı olguların %80'inde ependim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisine de kanama ortaya çıkmaktadır (intraventriküler kanama-IVK). Bu nedenle prematürelde sıklıkla GMK-IVK terimi kullanılmaktadır. Son zamanlarda lateral ventrikül içerisine ve çevresine kanamayı da içeren periventriküler kanama (PVK) terimi kullanılmaya başlanmıştır.

Germinal matriks-intraventriküler kanamanın sıklığı doğum ağırlığı ve gebelik yaşının azalması ile artış göstermektedir. Doğum ağırlığı 1500 gr altında veya gebelik haftası 32 haftanın altında olan bebeklerde %40-50 oranında görülmektedir. GM-IVK nadiren doğumda görülür, ancak olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3. gün arasında, %50'si ise ilk gün gerçekleşir (3).

2.8.1. Nöropatoloji

Germinal matriks gelişmekte olan beyin dokusunun tüm seviyelerinde subependimal lokalizasyonda bulunur. Burası nöronal ve glial prekürsörlerin proliferasyon yeridir. Germinal matriks hücreden fakir, jelatinöz, destek dokusu az, immatür damarlardan zengin bir bölgedir. Bu bölgenin kapiller damarları tam bir bazal lamina içermeksizin tek sıra endotelle döşeli ve diğer kapillerlere göre daha büyük çaptadır. Ayrıca endotel hücreler bol miktarda mitokondri içerir ki bu da iskemik hasardan kolayca etkilenmesine yol açar. Germinal matriks kalınlığı 23-24. haftalarda 2.5 mm iken gebeliğin ilerlemesiyle giderek inceler ve 36. haftada neredeyse tamamen kaybolur. 28-32. gebelik haftalarında germinal matriks, kaudat nükleusun başı seviyesinde talamostriat yarık içerisinde oldukça belirgin olup kanamaların çoğu bu bölgeden kaynaklanır. Özellikle anatomik yapısı nedeniyle bu bölgede görülen kanamalar germinal matrikste kalabildiği gibi, ventrikül içine ya da periventriküler beyaz

cevhere yayılabilir. GMK'nın yaklaşık yarısında kan lateral ventriküllerden girip ventriküler sistem boyunca yayılarak obliteratif araknoidit oluşturur ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akışını engeller (151). IVK sonucu germinal matriks harabiyeti, periventriküler hemorajik infarkt ve hidrosefali gibi komplikasyonlar beklenebilir (152).

Germinal matriks harabiyeti: Bu bölgedeki harabiyet glial prekürsör hücrelerin zarar görmesi bakımından önemlidir.

Periventriküler hemorajik infarkt: IVK parieto-okspital bölgeden frontal bölgeye kadar periventriküler beyaz cevheri etkiler (153).

Hidrosefali: Hidrosefali gelişimi direkt olarak IVK miktarı ile ilişkilidir (154).

İntraventriküler kanamaya sıklıkla periventriküler lökomalazi ve pontin nöronal nekroz eşlik eder.

1.Periventriküler Lökomalazi (PVL): İskemik beyaz cevher hasarına bağlı fokal koagülasyon nekrozu ve kistik alanların gelişimi ile karakterizedir. Lezyonlar en çok frontal boynuzların ön bölümlerinde, yan ventriküllerin dış yüzlerinde ve oksipital boynuzların yan yüzlerindeki komşu ak maddeyi tutar (155).

2.Pontin Nöronal Nekroz: Hipoksik iskemik nöronal hasarın IVK ile birlikte olduğu durumlardan biridir. (156).

2.8.2. Patogeneze

2.8.2.1. İntravasküler faktörler

Germinal matriks mikrovasküler yatağındaki kan akımı; kan basıncı ve volümün regülasyonu ile yakından ilişkilidir. Serebral akımındaki dalgalanmalar ile IVK arasında ilişki gösterilmiş, bunda en sık nedeni ventilasyon sorunlarıdır. Bunun dışında Hiperkapni, hipotansiyon, PDA, pnömotoraks, kan değişimi, yüksek inspirasyon basıncı ile ventilasyon, perinatal hipoksi, apne ve sepsis gibi birçok nedene ikincil olarak gelişebilir (152, 157-159).

2.8.2.2. Vasküler faktörler

Germinal matriks damarları basit endotelle döşeli olduğu için kapiller bütünlüğü zayıftır. Ayrıca bu endotel bol miktarda mitokondri içerdiği için iskemik hasara duyarlılığı fazladır (154).

2.8.2.3. Ekstravasküler faktörler

Germinal matriks mezenşimal elementlerden fakirdir. 27. gebelik haftasından önce astrositik gelişim tamamlanmamıştır (154).

2.8.3. Tanı

Kraniyal ultrason germinal matriks-IVK'nin tanısında ilk seçilecek yöntemdir. Görüntünün yüksek rezolüsyonu, aletin portabl olması, iyonize radyasyonun olmaması başlıca avantajlarıdır.

Kanamanın şiddeti 4 evrede incelenir (Tablo 5). Evre IV kanama, evre III'ün ilerlemiş şekli değildir. Germinal matriks kanaması nedeniyle periventriküler bölgedeki vönöz konjesyona ikincil hemorajik-iskemik lezyondur (160).

Tablo 5: İntrakraniyal kanama evrelemesi.

Evre I	Subependimal/Germinal Matriks kanaması
Evre II	Subependimal + İntraventriküler kanama (ventriküller dilate değil)
Evre III	Subependimal + İntraventriküler kanama (ventriküller dilate)
Evre IV	İntraparankimal kanama

Kraniyal tomografi IVK'nın genişliğini ve yerini tayin etmek için çok uygundur. Transport gerektirmesi ve iyonize radyasyon maruziyeti nedeniyle kullanımı pratik değildir. Fakat subdural kanama, posterior fossa lezyonları ve bazı parankimal bozuklukları göstermede değerli bir yöntemdir (161). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) özellikle kanamanın ilk birkaç gününden sonra IVK'nın çok net

görüntülenmesini sağlar. Ancak uzun zaman alması ve pahalı oluşu nedeni ile her vakada kullanılmamaktadır (162).

2.8.4.Tedavi

2.8.4.1. Koruma

IVK tedavisinde primer amaç prematüre doğumlar önlenmeye çalışılmalı, bu amaçla yüksek riskli gebelerin yakın takibi ve gerektiğinde spesifik merkezlere inutero transportu yapılmalıdır. Erken doğum eylemi olan gebelere antenatal steroid uygulaması RDS'nin şiddetinde azalmaya neden olur. Bu da postnatal IVK sıklığında azalma ile sonuçlanır. Yapılan bir çalışmada antenatal steroid alan annelerin bebeklerinde IVK sıklığının 2-3 kat düşük olduğu gösterilmiştir (163). Postnatal dönemde hipoksemi ve hiperkarbiden korunması en önemli noktalardır (164).

2.8.4.2. Posthemorajik hidrosefaliyi önleme

Ventriküler dilatasyonda hızlı ilerleme söz konusu olduğunda intrakraniyal basınç artar ve baş çevresi büyür. Tedavi seri lumbal ponksiyonlar (LP), ventriküler drenaj ve ventriküloperitoneal şanttır. Ventriküler dilatasyonun spontan veya yapılan girişimlere bağlı durması halinde bir yaşına kadar izlem yapılır. Gerekirse ventriküler dilatasyonun takibi açısından bebekler haftalık taramalardan geçirilmelidir (154, 165).

2.8.5. Komplikasyonlar

2.8.5.1. Metabolik sorunlar

Hipotalamohipofizer eksen etkilenebilir. En sık rastlanan uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ve diabetes insipidustur. Bunlar genellikle geçici problemlerdir (166).

2.8.5.2. Hidrosefali

Kanamaya bağlı drenaj sisteminde gelişen tıkanıklıklar ventrikül dilatasyonu ile sonuçlanır. Kanamanın ağırlığına bağlı olarak orta IVK'da %25, ağır IVK'da ise

%50'ye varan oranda ventriküler dilatasyon gelişmektedir. Germinal matrikste ve küçük miktardaki intraventriküler kanamalarda ventriküler dilatasyon nadirdir. Ventriküler dilatasyonun takibi açısından bebekler haftalık taramalardan geçirilmelidir (163).

2.8.5.3. Periventriküler lökomalazi

Germinal matriks kanamaları ve IVK, periventriküler bölgede venöz sistemde konjesyona yol açar ve bu da periventriküler iskemiyi ağırlaştırır. Bunun sonucunda ise periventriküler hemorajik infarkt meydana gelir. IVK nedeniyle ölenlerin %75'inde PVL saptanmıştır (167).

2.8.5.4. Olumsuz nörogelişimsel sonuçlar

Evre I ve II'de kanama genellikle rezorbe olur ve eşlik eden risk faktörleri yoksa prognoz iyidir (168). Kanama evresi ileri ise ölüm riski %81, yaşayanlarda motor sekel riski %100, bilişsel sekel riski %85 olarak bildirilmiştir. Volpe 1995'te periventriküler hasar küçük ve lokalize ise ölüm riskinin %37, motor sekel riskinin %80, bilişsel sekel riskinin %53, vakaların normal olma şansının %10 olduğunu bildirmiştir (169).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prematüre bebeklerin sorunlarının geriye dönük olarak incelendiği kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Ocak 2005 ve Ocak 2010 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 23-37 gebelik haftası prematüre bebekler dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen 730 prematüre bebeğe ait olan veriler (hasta barkodu, cinsiyeti, gebelik haftası, doğum kilosu) hasta dosyalarından alındı. Prematüre bebeklerin takip sürecinde yaşadıkları sorunlar (RDS, BPD, NEK, ROP, İKK) değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftası son adet tarihi ve/veya antenatal ultrasonografi (USG) ile belirlendi. Bu yöntemlerden biriyle gebelik haftası net olarak belirlenemeyen hastalara “Yeni Ballard Skorlaması” uygulandı (170).

RDS tanısı klinik ve akciğer grafisi bulgularına göre konuldu.

Bronkopulmoner displazi tanısı “‘yeni BPD’” tanımlamasına göre yapıldı (36) (Tablo 2).

NEK tanısı “Modifiye Bell” kriterlerine göre kondu (53, 57) (Tablo 3).

İKK tanısı transfontanel USG ile kondu.

Hastaların ROP tanısı için oftalmolojik muayeneleri, ZKÜ Hastanesi Göz Hastalıkları AD tarafından yapıldı.

Olgular doğum ağırlığına göre 500-999 gr olanlar, 1000-1499 gr, 1500-1999 gr, 2000 gr ve üzeri olanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Gebelik yaşına göre ise 23-25 hafta (23-25 hafta + 6 gün) olanlar, 26-29 hafta (26-29 hafta + 6 gün), 30-33 hafta (30-33 hafta + 6 gün) ve 34-36 hafta (34-36 hafta + 6 gün) olanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Bu gruplarda RDS, BPD, NEK, ROP, İKK ve mortalite gelişimi incelendi.

3.1. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam

Çalışma Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul tarafından 16.04.2009 tarih ve 2009/05 sayılı toplantısında onaylanmıştır.

3.2. İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Ki-kare testi ile incelendi. BPD tanı grupları arasındaki fark Kruskal-Wallis varyans analizi ile incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Ocak 2005 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavisi yapılmış 730 prematüre bebek alınmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı.

		Prematüre bebekler (n=730)	
		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	361	49.5
	Kız	369	50.5

Çalışmaya alınan prematüre bebekler doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde; 500-999 gr 57 hasta (%7.8), 1000-1499 gr 135 hasta (%18.5), 1500-1999 gr 224 hasta (%30.7), 2000 gr ve üzeri 314 hasta (%43) saptandı (Tablo 7). Gebelik yaşına göre; 23-25 hafta 32 hasta (%4.4), 26-29 hafta 89 hasta (%12.2), 30-33 hafta 279 hasta (%38.2), 34-36 hafta 330 hasta (%45.2) saptandı (Tablo 8). Yıllara göre; 2005 yılında 111, 2006 yılında 133, 2007 yılında 130, 2008 yılında 174, 2009 yılında 182 hasta takip edildi (Tablo 9).

Tablo 7: Çalışmaya alınan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı.

Doğum kilosu	n	%
500-999 gr	57	7.8
1000-1499 gr	135	18.5
1500-1999 gr	224	30.7
2000 gr ve üzeri	314	43.0
Toplam	730	100.0

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.

Gebelik haftası	n	%
23-25 hafta	32	4.4
26-29 hafta	89	12.2
30-33 hafta	279	38.2
34-36 hafta	330	45.2
Toplam	730	100.0

Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların yıllara göre dağılımı.

Yıl	n	%
2005	111	15.2
2006	133	18.2
2007	130	17.8
2008	174	23.9
2009	182	24.9

Hastaların 188’inde (%25.8) RDS saptandı. Kiloya göre değerlendirildiğinde; 500-999 gr olan hastaların %78.9’unda (45 bebek), 1000-1499 gr olanların %45.9’unda (62 bebek), 1500-1999 gr olanların %25’inde (56 bebek), 2000 gr ve üzeri olanların da %8’inde (25 bebek) RDS saptandı. Doğum kilosu düştükçe RDS sıklığı artmakta idi. Doğum kilosu ile RDS sıklığı arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10: RDS tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı.

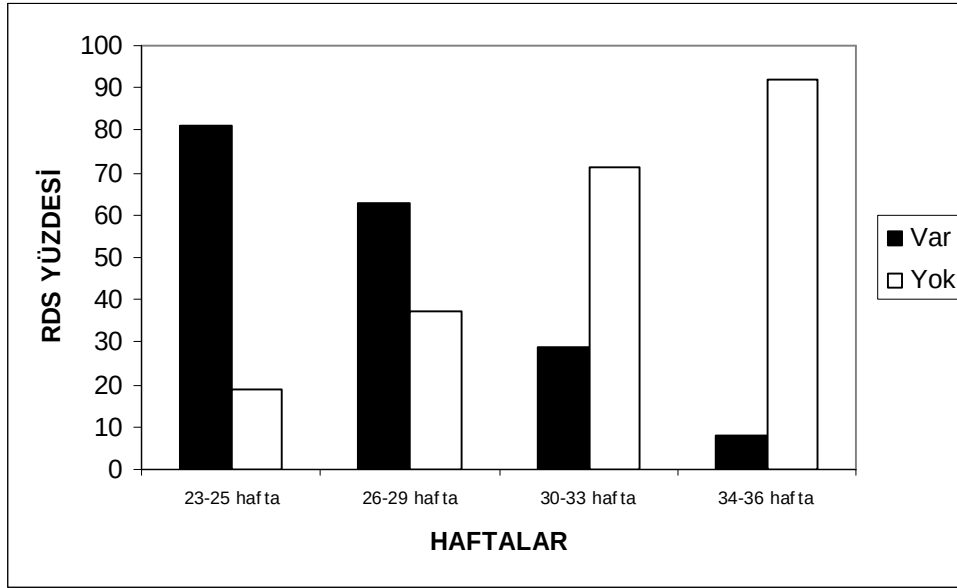
		500-999 gr (n=57)		1000-1499 gr (n=135)		1500-1999 gr (n=224)		2000 gr ve üzeri (n=314)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
RDS	Var	45	78.9	62	45.9	56	25.0	25	8.0	188	25.8	<0.001
	Yok	12	21.1	73	54.1	168	75.0	289	92.0	542	74.2	

RDS'li hastaları gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde; 23-25 hafta olan hastaların %81.3'ünde (26 bebek), 26-29 hafta olanların %62.9'unda (56 bebek), 30-33 hafta olanların %28.7'sinde (80 bebek), 34-36 hafta olanların %7.9'unda (26 bebek) RDS saptandı. Gebelik haftası düştükçe RDS sıklığı artmakta idi. Gebelik haftası ile RDS sıklığı arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.001$) (Tablo 11) (Grafik 1).

Tablo 11: RDS tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.

		23-25 hafta (n=32)		26-29 hafta (n=89)		30-33 hafta (n=279)		34-36 hafta (n=330)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
RDS	Var	26	81.3	56	62.9	80	28.7	26	7.9	188	25.8	<0.001
	Yok	6	18.7	33	37.1	199	71.3	304	92.1	542	74.2	

Grafik 1: RDS tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.



188 RDS'li hastanın 87'si (%46.3) erkek, 101'i (%53.7) kız olarak saptandı. RDS ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.312$) (Tablo 12).

Tablo 12: RDS tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı.

		Cinsiyet				Toplam		p
		Erkek		Kız				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
RDS	Var	87	46.3	101	53.7	188	100.0	0.312
	Yok	274	50.6	268	49.4	542	100.0	

RDS tanısı almış hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde; 2005 yılındaki prematüre bebeklerin %32'si (36 hasta), 2006 yılında %13'ü (18 hasta), 2007 yılında %18'i (24 hasta), 2008 yılında %33'ü (58 hasta), 2009 yılında %28'i (52 hasta) RDS tanısı almış olduğu saptandı. RDS oranları yıllara göre anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 13).

Tablo 13: RDS tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.

		2005 (n=111)		2006 (n=133)		2007 (n=130)		2008 (n =174)		2009 (n =182)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
RDS	Var	36	32	18	13	24	18	58	33	52	28	<0.001
	Yok	75	68	115	87	106	82	116	67	130	72	

Hastaların 40'ında (%5.5) bronkopulmoner displazi saptanmıştır. Kiloya göre değerlendirildiğinde; 500-999 gr olan hastaların %29.8'inde (17 bebek), 1000-1499 gr olanların %14.1'inde (19 bebek), 1500-1999 gr olanların %1.3'ünde (3 bebek), 2000 gr ve üzeri olanların da %0.3'ünde (1 bebek) BPD saptandı. Çalışmamızda, 1500 gr ve üzerindeki gruplarda orta ve ağır BPD görülmezken, 500-999 gr olan grupta ise hafif BPD %7, orta BPD %8.8, ağır BPD %14 oranında görüldü. Doğum kilosunun azalması ile BPD sıklığı ve şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p<0.001$) (Tablo 14).

Tablo 14: BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı.

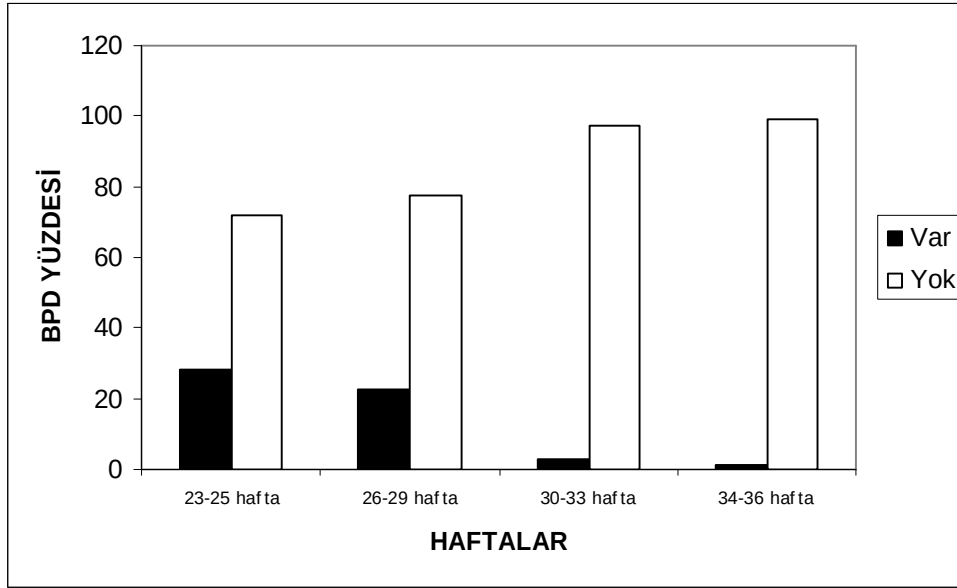
		500-999 gr (n=57)		1000-1499 gr (n=135)		1500-1999 gr (n=224)		2000 gr ve üzeri (n=314)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
BPD	Var	17	29.8	19	14.1	3	1.3	1	0.3	40	5.5	<0.001
	Yok	40	70.2	116	85.9	221	98.7	313	99.7	690	94.5	
HAFİF BPD	Var	4	7.0	8	5.9	3	1.3	1	0.3	16	2.2	<0.001
	Yok	53	93.0	127	94.1	221	98.7	313	99.7	714	97.8	
ORTA BPD	Var	5	8.8	8	5.9	0	0.0	0	0.0	13	1.8	<0.001
	Yok	52	91.2	127	94.1	224	100.0	314	100.0	717	98.2	
AĞIR BPD	Var	8	14.0	3	2.2	0	0.0	0	0.0	11	1.5	<0.001
	Yok	49	86.0	132	97.8	224	100.0	314	100.0	719	98.5	

BPD’li hastaları gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde; 23-25 hafta olan hastaların %28.1’inde (9 bebek), 26-29 hafta olanların %22.5’inde (20 bebek), 30-33 hafta olanların %2.9’unda (8 bebek), 34-36 hafta olanların %0.9’unda (3 bebek) BPD saptandı. Çalışmamızda gebelik yaşı 34 hafta üzerindekielerde orta ve ağır BPD görülmezken, 26 haftanın altındakilerde ağır BPD %15.6 oranında görüldü. Gebelik haftası düştükçe BPD sıklığı ve şiddeti artmakta idi. Gebelik haftası ile BPD sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki vardı (hafif BPD için $p=0.002$, diğerleri için $p<0.001$) (Tablo 15) (Grafik 2).

Tablo 15: BPD tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.

		23-25 hafta		26-29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		Toplam		p
		(n=32)		(n=89)		(n=279)		(n=330)		(n=730)		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
BPD	Var	9	28.1	20	22.5	8	2.9	3	0.9	40	5.5	<0.001
	Yok	23	71.9	69	77.5	271	97.1	327	99.1	690	94.5	
HAFİF BPD	Var	1	3.1	8	9.0	4	1.4	3	0.9	16	2.2	0.002
	Yok	31	96.9	81	91.0	275	98.6	327	99.1	714	97.8	
ORTA BPD	Var	3	9.4	7	7.9	3	1.1	0	0.0	13	1.8	<0.001
	Yok	29	90.6	82	92.1	276	98.9	330	100.0	717	98.2	
AĞIR BPD	Var	5	15.6	5	5.6	1	0.4	0	0.0	11	1.5	<0.001
	Yok	27	84.4	84	94.4	278	99.6	330	100.0	719	98.5	

Grafik 2: BPD tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.



40 BPD'li hastanın 19'u (%47.5) erkek, 21'i (%52.5) kız olarak saptandı. BPD ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,927$) (Tablo 16).

Tablo 16: BPD tanılı hastalarda cinsiyet dağılımı.

		Cinsiyet				Toplam		p
		Erkek		Kız				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
BPD	Var	19	47.5	21	52.5	40	100.0	0.927
	Yok	342	49.5	348	50.5	690	100.0	

BPD tanısı almış hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde; 2005 yılındaki prematüre bebeklerin 8'inde (%7), 2006 yılında 2'sinde (%1), 2007 yılında 11'inde (%8), 2008 yılında 11'inde (%6), 2009 yılında 8'inde (%4) saptandı. BPD oranları yıllara göre farklı bulunmadı ($p=0.108$) (Tablo 17).

Tablo 17: BPD tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.

		2005 (n=111)		2006 (n=133)		2007 (n=130)		2008 (n =174)		2009 (n =182)		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
BPD	Var	8	7	2	1	11	8	11	6	8	4	0.108
	Yok	103	93	131	99	119	92	163	94	174	96	

BPD’li hastaların %75’nin (30 hasta) RDS tanısı almış olduğu saptandı. BPD’li olmayanların %22.9’unda (158 hasta) RDS tanısı almış olduğu saptandı. BPD varlığına göre RDS ilişkisi anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 18).

Tablo 18: BPD Tanılı Hastalarda RDS İlişkisi

		BPD				p
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
RDS	Var	30	75.0	158	22.9	<0.001
	Yok	10	25.0	532	77.1	

BPD’li hastaların %27.5’inde (11 hasta) NEK saptandı. BPD’li olmayanların da %8.3’ünde (57 hasta) NEK saptandı. BPD varlığı ile NEK arasında ilişki anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 19).

Tablo 19: BPD tanılı hastalarda NEK ilişkisi.

		BPD				p
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
NEK	Var	11	27.5	57	8.3	0.001
	Yok	29	72.5	633	91.7	

BPD şiddeti ile NEK gelişimi arasındaki ilişkide; hafif BPD tanısı alanların %12.5’nin NEK tanısı aldığı görüldü. Hafif BPD ile NEK arasında anlamlı ilişki

bulunmadı ($p=0.654$). Orta BPD tanısı alanların %30.8'nin NEK tanısı aldığı görüldü. Orta BPD ile NEK arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.026$). Ağır BPD tanısı alanların %45.5'nin NEK tanısı aldığı görüldü. Ağır BPD ile NEK arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.002$) (Tablo 20).

Tablo 20: BPD şiddeti ile NEK arasındaki ilişkisi.

		Hafif BPD (n=16)		p	Orta BPD (n=13)		p	Ağır BPD (n=11)		p
		Sayı	%		Sayı	%		Sayı	%	
NEK	Var	2	12.5	0.654	4	30.8	0.026	5	45.5	0.002
	Yok	14	87.5		9	69.2		6	54.5	

BPD'li hastaların %70'inde (28 hasta), BPD'li olmayanların da %11.3'ünde (78 hasta) ROP geliştiği saptandı. BPD varlığı ile ROP gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 21).

Tablo 21: BPD tanılı hastalarda ROP ilişkisi.

		BPD				p
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
ROP	Var	28	70.0	78	11.3	<0.001
	Yok	12	30.0	612	88.7	

BPD'li olguların demografik ve klinik özellikleri tablo 22'de sunulmuştur. Gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde; hafif BPD'li hastaların gebelik yaşı ortalama 30 ± 3 hafta, orta BPD'lilerin 28 ± 2.6 hafta, ağır BPD'lilerin 27 ± 2.5 hafta idi. Bu gruplar arasında gebelik yaşı bakımından anlamlı fark vardı ($p=0.016$). Doğum kilosuna göre değerlendirildiğinde; hafif BPD'li hastaların doğum kilosu ortalama 1375 ± 599 gr, orta BPD'lilerin 1163 ± 251 gr, ağır BPD'lilerin 853 ± 281 gr idi. Bu gruplar arasında doğum kilosu bakımından anlamlı fark bulundu ($p=0.008$). Ventilatörde (NCPAP + entübe) kalma süresi bakımından değerlendirildiğinde; hafif

BPD'li hastalar 21±7 gün, orta BPD'liler 28±11 gün, ağır BPD'liler 30±9 gün idi. Bu gruplar arasında ventilatörde kalma süresi bakımından anlamlı fark bulundu (p=0.022). Ağır BPD'li hastaların hepsinde infeksiyon vardı. Hafif BPD'lilerin %43'ünde infeksiyon saptanmadı. İnfeksiyon varlığına göre gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0.004). Hafif ve orta BPD'li hastalarda pnömoni, ağır BPD'li hastalarda hastane infeksiyonu ön planda bulundu. İnfeksiyon sebepleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark vardı (p=0.023). Ağır BPD'li hastaların hepsinin, hafif BPD'lilerin %68'inin, orta BPD'lilerin de %53'ünün primer tanısı prematürite + RDS idi. Bu gruplar arasında primer tanı bakımından anlamlı fark vardı (p=0.01). En sık görülen komplikasyon ROP idi. Sayı yetersizliği nedeniyle komplikasyonlar bakımından istatistiksel analiz yapılmadı. Ağır BPD'li hastaların %55'i (6 hasta) öldü. Ağır BPD'lilerde ölme durumu diğer gruplara göre anlamlı olarak farklı bulundu (p<0.001).

Tablo 22: BPD'li hastaların demografik ve klinik özellikleri.

		Hafif BPD (n=16)	Orta BPD (n=13)	Ağır BPD (n=11)	p
Gebelik haftası (hafta)* (minimum-maksimum)		30±3 (26-36)	28±2.6 (24-33)	27±2.5 (23-32)	0.016
Doğum kilosu (gr)* (minimum-maksimum)		1375±599 (600-2800)	1163±251 (800-2470)	853±281 (550-1404)	0.008
Ventilatörde kalma süresi (gün)* (minimum-maksimum)		21±7 (8-34)	28±11 (19-39)	30±9 (14-60)	0.022
İnfeksiyon (%)	Var	9 (%56)	12 (%92)	11 (%100)	0.004
	Yok	7 (%43)	1 (%8)	0	
İnfeksiyon sebebi (%)	Pnömoni	8 (%50)	6 (%46)	3 (%27)	0.023
	Hastane infeksiyonu	0	3 (%23)	6 (%54)	
	Sepsis	1 (%6)	3 (%23)	2 (%19)	
Primer tanı (%)	Sadece prematürite	5 (%31)	4 (%30)	0	0.01
	Prematürite + RDS	11 (%68)	7 (%53)	11 (%100)	
	Prematürite + NEK	0	2 (%15)	0	
Komplikasyon (%)	ROP	7 (%43)	10 (%76)	5 (%45)	-
	NEK	1 (%6)	0	2 (%18)	
	İKK	0	1 (%7)	0	
	ROP + NEK	0	1 (%7)	3 (%27)	
	ROP + İKK	0	1 (%7)	0	
	ROP + NEK + İKK	1 (%6)	0	0	
Son durum (%)	Eksitus	0	0	6 (%55)	<0.001

*ort ± ss: ortalama ± standart sapma

BPD'li hastalara uygulanan tedavilerin başlama zamanı, tedavilerin süreleri ve ne tedavi aldıkları tablo 23'de gösterildi. Tedaviye başlama günü bakımından değerlendirildiğinde; hafif BPD'li hastalarda ortalama 29±2. gün, orta BPD'lilerde 30±3. gün, ağır BPD'lilerde 32±3. gün olarak bulundu. Gruplar arasında tedaviye başlama günü bakımından anlamlı fark vardı (p=0.007). Hastaların aldıkları ilaç tedavisi süresi bakımından değerlendirildiğinde; hafif BPD'li hastalar 11±3 gün, orta BPD'liler 19±6 gün, ağır BPD'liler 17±8 gün bulundu. Gruplar arasında tedavi süresi bakımından anlamlı fark vardı (p=0.006). BPD şiddeti arttıkça diüretik ve steroidin beraber kullanım oranlarının arttığı saptandı. Dekzametazon dozu 0,25 mg/kg/doz günde 2 defa, hidroklortiazid ve spiranolakton 2 mg/kg/gün günde tek doz olacak şekilde uygulandı. Hastaların hiçbirinde taburcu olurken ev tipi oksijene ihtiyaç olmadığı saptandı.

Tablo 23: BPD'li hastalara uygulanan tedaviler.

	Hafif BPD	Orta BPD	Ağır BPD	p
Tedavi başlama günü (kaçıncı gün)* (minimum-maksimum)	29±2 (28-35)	30±3 (28-36)	32±3 (28-38)	0.007
Tedavi süresi (gün)* (minimum-maksimum)	11±3 (5-20)	19±6 (10-31)	17±8 (3-30)	0.006
hidroklortiazid + spiranolakton (%)	5 (%31)	6 (%46)	2 (%18)	
Dekzametazon (%)	9 (%57)	2 (%15)	3 (%27)	
hidroklortiazid + spiranolakton + dekzametazon (%)	2 (%12)	5 (%39)	6 (%55)	

*ort ± s.s: ortalama ± standart sapma, (hidroklortiazid + spiranolakton = aldactazide)

Hastaların 68'inde (%9.3) NEK saptanmıştır. Kiloya göre değerlendirildiğinde; 500-999 gr olan hastaların %21.1'inde (12 bebek), 1000-1499 gr olanların %21.5'inde (29 bebek), 1500-1999 gr olanların %8.9'unda (20 bebek), 2000 gr ve üzeri olanların da %2.2'sinde (7 bebek) NEK saptandı. Doğum kilosu düştükçe NEK sıklığı artmakta idi. Doğum kilosu ile NEK sıklığı arasında anlamlı ilişki vardı (p<0.001) (Tablo 24).

Tablo 24: NEK tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı.

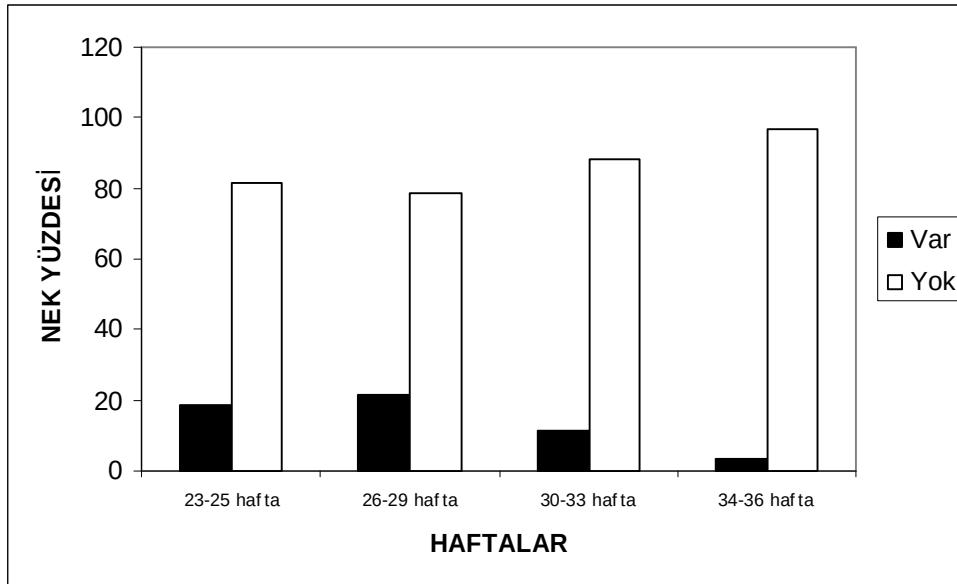
		500-999 gr (n=57)		1000-1499 gr (n=135)		1500-1999 gr (n=224)		2000 gr ve üzeri (n=314)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
NEK	Var	12	21.1	29	21.5	20	8.9	7	2.2	68	9.3	<0.001
	Yok	45	78.9	106	78.5	204	91.1	307	97.8	662	90.7	
EVRE I	Var	12	21.1	29	21.5	18	8.0	5	1.6	64	8.8	<0.001
	Yok	45	78.9	106	78.5	206	92.0	309	98.4	666	91.2	
EVRE II	Var	0	0.0	0	0.0	2	0.9	1	0.3	3	0.4	-
	Yok	57	100.0	135	100.0	222	99.1	313	99.7	727	99.6	
EVRE III	Var	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.1	-
	Yok	57	100.0	135	100.0	224	100.0	313	99.7	729	99.9	

NEK’li hastaları gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde; 23-25 hafta olan hastaların %18.7’sinde (6 bebek), 26-29 hafta olanların %21.3’ünde (19 bebek), 30-33 hafta olanların %11.5’inde (32 bebek), 34-36 hafta olanların %3.3’ünde (11 bebek) NEK saptandı. Gebelik haftası düştükçe NEK sıklığı artmaktadır. Gebelik haftası ile NEK sıklığı arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$) (Tablo 25) (Grafik 3).

Tablo 25: NEK tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.

		23-25 hafta (n=32)		26-29 hafta (n=89)		30-33 hafta (n=279)		34-36 hafta (n=330)		Toplam (n=730)		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
NEK	Var	6	18.7	19	21.3	32	11.5	11	3.3	68	9.3	<0.001
	Yok	26	81.3	70	78.7	247	88.5	319	96.7	662	9.7	
EVRE I	Var	6	18.7	19	21.3	29	10.4	10	3.0	64	8.8	<0.001
	Yok	26	81.3	70	78.7	250	89.6	320	97.0	666	91.2	
EVRE II	Var	0	0.0	0	0.0	2	0.7	1	0.3	3	0.4	-
	Yok	32	100.0	89	100.0	277	99.3	329	99.7	727	99.6	
EVRE III	Var	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.1	-
	Yok	32	100.0	89	100.0	278	99.6	330	100.0	729	99.9	

Grafik 3: NEK tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.



NEK'li olgularımızı sınıflandırdığımızda 64 (%94.1) hastamız evre 1 tanısı almış olduğu saptandı. 3 hasta (%4.4) evre 2, 1 hastada (%1.5) evre 3 tanısı aldığı saptandı (Tablo 26). Gebelik haftası ve doğum kilosu azaldıkça Evre 1 tanısı alan

hastaların sıklığı artmaktadır. Gebelik haftası ve doğum kilosu ile NEK evre 1 arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$). NEK evre 2 ve evre 3 tanısı alan hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 25).

Tablo 26: NEK evrelerine göre hastaların dağılımı.

		NEK’li hastalar (n=68)	
		Sayı	%
EVRE I	Var	64	94.1
	Yok	4	5.9
EVRE II	Var	3	4.4
	Yok	65	95.6
EVRE III	Var	1	1.5
	Yok	67	98.6

NEK tanısı almış hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde; 2005 yılındaki prematüre bebeklerin 8’inde (%7), 2006 yılında 9’unda (%6), 2007 yılında 16’sında (%12), 2008 yılında 24’ünde (%13), 2009 yılında 11’inde (%6) saptandı. NEK oranları yıllara göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p=0.051$) (Tablo 27).

Tablo 27: NEK tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.

		2005 (n=111)		2006 (n=133)		2007 (n=130)		2008 (n =174)		2009 (n =182)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
NEK	Var	8	7	9	6	16	12	24	13	11	6	0.051
	Yok	103	93	124	94	114	88	150	87	171	94	

NEK’li hastaların %52.9’unda (36 hasta), NEK olmayan hastaların da %23’ünde (152 hasta) RDS tanısı almış olduğu saptandı. NEK varlığı ile RDS ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 28).

Tablo 28: NEK tanımlı hastalarda RDS ilişkisi.

		NEK				p
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
RDS	Var	36	52.9	152	23.0	<0.001
	Yok	32	47.1	510	77.0	

Hastaların 106'sında (%14.5) ROP saptanmıştır. Kiloya göre değerlendirildiğinde; 500-999 gr olan hastaların %54.3'ünde (31 bebek), 1000-1499 gr olanların %27.4'ünde (37 bebek), 1500-1999 gr olanların %15.1'inde (34 bebek), 2000 gr ve üzeri olanların da %1.2'sinde (4 bebek) ROP saptandı. Doğum kilosu düştükçe ROP sıklığı artmaktadır. Doğum kilosu ile ROP sıklığı arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$) (Tablo 29).

Tablo 29: ROP tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı.

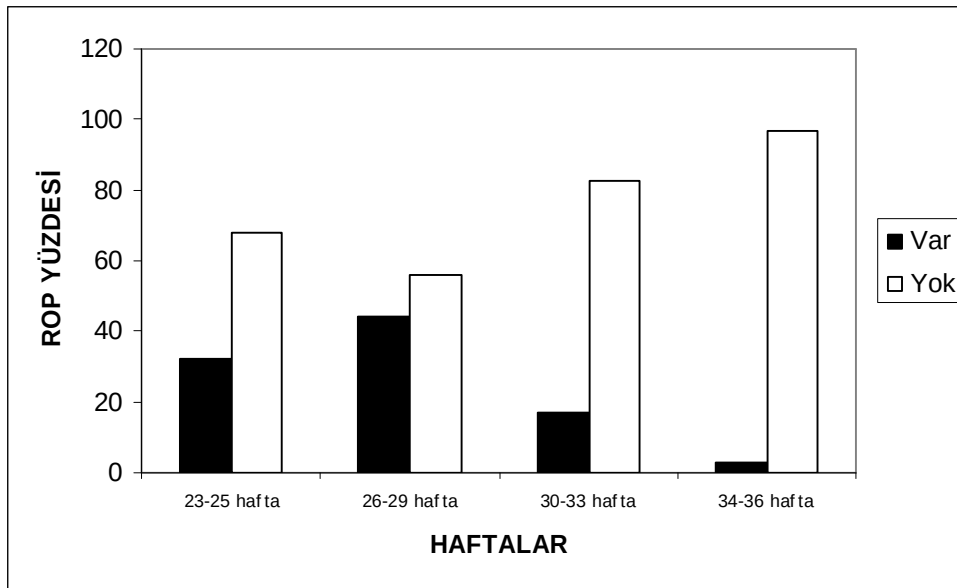
		500-999 gr (n=57)		1000-1499 gr (n=135)		1500-1999 gr (n=224)		2000 gr ve üzeri (n=314)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
ROP	Var	31	54.3	37	27.4	34	15.1	4	1.2	106	14.5	<0.001
	Yok	26	45.7	98	72.6	190	84.9	310	98.8	624	85.5	

ROP'li hastaları gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde; 23-25 hafta olan hastaların %32'sinde (9 bebek), 26-29 hafta olanların %44'ünde (39 bebek), 30-33 hafta olanların %17.2'sinde (48 bebek), 34-36 hafta olanların %3'ünde (10 bebek) ROP saptandı. Gebelik haftası düştükçe ROP sıklığı artmaktadır. Gebelik haftası ile ROP sıklığı arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$) (Tablo 30).

Tablo 30: ROP tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.

		23-25 hafta (n=32)		26-29 hafta (n=89)		30-33 hafta (n=279)		34-36 hafta (n=330)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
ROP	Var	9	32.0	39	44.0	48	17.2	10	3.0	106	14.5	<0.001
	Yok	23	68.0	50	56.0	231	82.8	320	97.0	624	85.5	

ROP tanısı almış hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde; 2005 yılındaki prematüre bebeklerin 40'ında (%36), 2006 yılında 14'ünde (%10.5), 2007 yılında 22'sinde (%17), 2008 yılında 22'sinde (%13), 2009 yılında 8'inde (%4.4) saptandı. ROP oranları yıllara göre anlamlı olarak farklı idi ($p<0.001$) (Tablo 31) (Grafik 4).

Grafik 4: ROP tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.**Tablo 31: ROP tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.**

		2005 (n=111)		2006 (n=133)		2007 (n=130)		2008 (n=174)		2009 (n=182)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
ROP	Var	40	36.0	14	10.5	22	17.0	22	13.0	8	4.4	<0.001
	Yok	71	64.0	119	89.5	108	83.0	152	87.0	174	95.6	

59 bebekte ilk muayene esnasında, 47 bebekte takipler esnasında değişik evrelerde ROP tespit edildi. İlk muayenede ROP tespit edilen bebeklerin muayene bulgularına göre dağılımı; 3 bebekte Zone 1 Evre 3, 3 bebekte Zone 2 Evre 3, 6 bebekte Zone 2 Evre 2, 19 bebekte Zone 2 Evre 1, 28 bebekte Zone 3 Evre 1 ROP bulundu. İlk muayenede ROP tespit edilen bebeklerden 8'inde, sonradan ROP bulguları gelişen bebeklerden 10'unda ROP ilerleyerek Lazer tedavisi ihtiyacı oldu. Sonuçta 3 bebekte rop evre 4 ilerlerdiği tespit edildi, bu bebekler bir başka merkeze sevk edildiği saptandı.

Çalışmaya alınan 730 prematüre bebekten 10'unda (%1.4) intrakraniyal kanama saptandı. Tablo 32, 33 ve 34'de doğum ağırlığı, gebelik haftası ve yıllara göre İKK oranları sunulmuştur. İKK tanılı hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 32: İKK tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı.

		500-999 gr (n=57)		1000-1499 gr (n=135)		1500-1999 gr (n=224)		2000 gr ve üzeri (n=314)		Toplam (n=730)	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İKK	Var	5	8.8	3	2.2	1	0.4	1	0.3	10	1.4
	Yok	52	91.2	132	97.8	223	99.6	313	99.7	720	98.6

Tablo 33: İKK tanısı alan hastaların gebelik yaşına göre dağılımı.

		23-25 hafta (n=32)		26-29 hafta (n=89)		30-33 hafta (n=279)		34-36 hafta (n=330)		Toplam (n=730)	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İKK	Var	1	3.1	6	6.7	2	0.7	1	0.3	10	1.4
	Yok	31	96.9	83	93.3	277	99.3	329	99.7	720	98.6

Tablo 34: İKK tanılı hastaların yıllara göre dağılımı.

		2005 (n=111)		2006 (n=133)		2007 (n=130)		2008 (n =174)		2009 (n =182)	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İKK	Var	4	3	0	0	0	0	4	2	2	1
	Yok	104	97	133	100	130	100	170	98	180	99

Çalışmaya alınan 730 hastanın mortalitesi %10.5 (77 hasta) idi. Mortalite oranları kiloya göre değerlendirildiğinde; 500-999 gr olan olanlarda %59.6 (34 bebek), 1000-1499 gr olanlarda %12.6 (17 bebek), 1500-1999 gr olanlarda %8.5 (19 bebek), 2000 gr ve üzeri olanlarda %2.2 (7 bebek) idi. Doğum kilosu düştükçe mortalite oranı artmaktadır. Doğum kilosu ile mortalite oranları arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$) (Tablo 35).

Tablo 35: Mortalite oranlarının doğum ağırlığına göre dağılımı.

		500-999 gr (n=57)		1000-1499 gr (n=135)		1500-1999 gr (n=224)		2000 gr ve üzeri (n=314)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
EXITUS	Var	34	59.6	17	12.6	19	8.5	7	2.2	77	10.5	<0.001
	Yok	23	40.4	118	87.4	205	91.5	307	97.8	653	89.5	

Mortalite oranları gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde; 23-25 hafta olan hastaların %78.1'inde (25 bebek), 26-29 hafta olanların %22.5'inde (20 bebek), 30-33 hafta olanların %7.5'inde (21 bebek), 34-36 hafta olanların %3.3'ünde (11 bebek) saptandı. Gebelik haftası düştükçe mortalite oranı artmakta idi. Gebelik haftası ile mortalite oranı arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.001$) (Tablo 36).

Tablo 36: Mortalite oranlarının gebelik yaşına göre dağılımı.

		23-25 hafta (n=32)		26-29 hafta (n=89)		30-33 hafta (n=279)		34-36 hafta (n=330)		Toplam (n=730)		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
EXİTUS	Var	25	78.1	20	22.5	21	7.5	11	3.3	77	10.5	<0.001
	Yok	7	21.9	69	77.5	258	92.5	319	96.7	653	89.5	

Ölen 77 hastanın 40'ı (%52) erkek, 37'si (%48) kız saptandı. Mortalite ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.643) (Tablo 37).

Tablo 37: Mortalitenin cinsiyete göre dağılımı.

		Cinsiyet				Toplam		P
		Erkek		Kız				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
EXİTUS	Var	40	52.0	37	48.0	77	100.0	0.643
	Yok	321	49.1	332	50.9	653	100.0	

Ölen hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde; 2005 yılındaki prematüre bebeklerin 10'u (%9), 2006 yılında 13'ü (%10), 2007 yılında 14'ünde (%11), 2008 yılında 21'inde (%12), 2009 yılında da 19'u (%11) öldü. Mortalite oranlarında yıllara göre fark saptanmadı (p=0.939) (Tablo 38).

Tablo 38: Mortalitenin yıllara göre dağılımı.

		2005 (n=111)		2006 (n=133)		2007 (n=130)		2008 (n =174)		2009 (n =182)		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
EXİTUS	Var	10	9	13	10	14	11	21	12	19	11	0.939
	Yok	101	91	120	90	116	89	153	88	163	89	

Çalışmamızdaki RDS'li hastaların mortalite oranı %31.4 (59 hasta) saptandı. RDS ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0.001) (Tablo 39).

Tablo 39: Mortalite ile RDS ilişkisi.

		Exitus				Toplam		p
		Var		Yok				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
RDS	Var	59	31.4	129	68.6	188	100.0	<0.001
	Yok	18	2.8	524	97.2	653	100.0	

Çalışmamızdaki BPD’li hastaların mortalite oranı %15 (6 hasta) saptandı. BPD ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.299) (Tablo 40).

Tablo 40: Mortalite ile BPD ilişkisi.

		Exitus				Toplam		p
		Var		Yok				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
BPD	Var	6	15	34	85	40	100	0.299
	Yok	71	10	619	90	690	100	

Çalışmamızdaki NEK’li hastaların mortalite oranı %33.8 (23 hasta) saptandı. NEK ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0.001) (Tablo 41).

Tablo 41: Mortalite ile NEK ilişkisi.

		Exitus				Toplam		p
		Var		Yok				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
NEK	Var	23	33.8	45	66.2	68	100.0	<0.001
	Yok	54	8.1	608	91.9	662	100.0	

Çalışmamızdaki İKK’lı hastaların mortalite oranı %40 (4 hasta) saptandı. İKK’lı hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 42).

Tablo 42: Mortalite ile İKK ilişkisi.

		Exitus				Toplam	
		Var		Yok			
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İKK	Var	4	40	6	60	10	100
	Yok	73	10	647	90	720	100

Çalışmamızdaki ölen hastaların primer tanılarının dağılımı tablo 43’de sunulmuştur.

Tablo 43: Ölen hastaların primer tanılarının dağılımı.

	Eksitus n=77	
	n	%
Sadece prematürite	10	13.0
Sadece RDS	42	54.5
Sadece NEK	7	9.1
RDS + BPD	2	2.6
RDS + NEK	8	10.4
İKK + NEK	1	1.3
RDS + BPD + NEK	4	5.2
RDS + NEK + İKK	3	3.9

5. TARTIŞMA

Prematüre bebeklerin yaşam şansı, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler sonucu artmıştır. Antenatal steroid kullanımı, surfaktan tedavisi, modern mekanik ventilatörlerin kullanıma girmesi mortalite oranlarını azaltmıştır. Ancak, yaşayan prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı, körlük, nörolojik defisitler gibi sekellerin görülme oranı artmaktadır. Amacımız, bu sekelleri en aza indirmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

Prematüre bebekler için en önemli risk faktörleri gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite oranları ile ilgili literatürde farklı veriler bulunmaktadır. Bu oranlar ülkelerin sosyoekonomik koşullarına ve neonatal tıp alanındaki gelişmişlik düzeylerine göre farklılıklar göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü verilerine göre sağkalım oranları; ağırlığı 400-500 gr olan prematürelerde %11, 501-750 gr olanlarda %52, 751-1000 gr olanlarda %86.3, 1001-1250 gr olanlarda %94.2, 1251-1500 gr olanlarda %96.8 olarak bildirilmiştir (37). Fily ve ark., sağ kalım oranlarını 32 hafta için %98, 30 hafta için %96, 28 hafta için %79, 26 hafta için %68, 25 hafta için %58, 23 hafta ve altında ise %0 olarak bildirmişlerdir (171). Washburn ve ark., gebelik yaşı 23-27 hafta arasında olan prematüre bebeklerde %71'lik sağ kalım oranı tespit etmişlerdir (172).

Valcamonico ve ark. tarafından yapılan çalışmada, gebelik yaşı 28-32 hafta arasında olan prematüre bebekler için %9.3, 28 haftadan küçük olan prematüre bebekler için %40.5 mortalite oranı bildirmişlerdir (173). Klein ve ark.'nın çalışmasında, gebelik yaşı 25-31 hafta arasında olan prematüre bebeklerde neonatal mortalite oranı %11.3 olarak bildirmişlerdir (174).

Atasay ve ark., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıkları çalışmada, 1000 gr altında olan prematürelerde mortalite oranlarını %48, 1000-1500 gr olanlarda ise %8 olarak bildirmişlerdir (175).

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2002 yılı bildirisinde ÇDDA'lı bebeklerin sağ kalım oranları, %66.3 ile %83.5 arasında saptanmıştır (176). 2004 yılı verilerinde, gebelik yaşı 22-24 hafta olanlarda mortalite oranı %82.3, 25-26 hafta olanlarda

%58.2, 27-28 hafta olanlarda %22.9, 29-30 hafta olanlarda %12.2, 31-32 hafta olanlarda %5.8, 33-34 hafta olanlarda %3.3, 35-36 hafta olanlarda %1.5 olarak bildirilmiştir (177). 2005 yılı verilerinde, doğum ağırlıkları 500-749 gr olan bebeklerde mortalite oranı %70, 750-999 gr olanlarda %45, 1000-1249 gr olanlarda %21, 1250-1499 gr olanlarda %10, 1500-1999 gr olanlarda %5, 2000-2499 gr olanlarda %4 olarak bildirilmiştir (178). 2009 yılı verilerinde; 22 haftadan küçük bebeklerde mortalite oranı %100, 22-24 hafta olanlarda %77.9, 25-26 hafta olanlarda %40.3, 27-28 hafta olanlarda %23.9, 29-30 hafta olanlarda %14.4, 31-32 hafta olanlarda %6.4, 33-34 hafta olanlarda %3.2, 35-36 hafta olanlarda %3.2 olarak bildirilmiştir. 750 gr'dan küçük doğanlarda mortalite %69.4, 750-1000 gr olanlarda %27.2, 1001-1250 gr olanlarda %14.2, 1251-1500 gr olanlarda %8.1, 1501-2000 gr olanlarda %4.6, 2001-2500 gr olanlarda %3.3, 2501-4000 gr olanlarda %3.1, 4000 gr üzerinde olanlarda %2.4 olarak bildirilmiştir (179).

Bizim çalışmamızda ise 730 prematüre bebeğin mortalite oranı %10.5 (77 hasta) idi. Doğum ağırlığı 500-999 gr olan bebeklerde mortalite oranı %59.6, 1000-1499 gr olan bebeklerde %12.5, 1500-1999 gr olan bebeklerde %8.4, 2000 gr ve üzerinde olan bebeklerde ise %2.2 bulunmuştur. Çalışmamızda, gebelik yaşı 23-25 hafta olan bebeklerde mortalite %78.1, 26-29 hafta olan bebeklerde %22.4, 30-33 hafta olan bebeklerde %7.5, 34-36 hafta olan bebeklerde ise %3.3 bulunmuştur. Birçok çalışmada erkeklerde mortalite oranı kızlardan yüksek saptanırken (37, 180-186), bizim olgularımızın %51.9'u erkek idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.643$). Yıllar içinde mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.939$). Literatürle uyumlu olarak doğum kilosu ve gebelik haftası düştükçe mortalite oranının arttığı gözlemlendi. Ölen hastaların %54.5'inde sadece RDS, %13'ünde sadece prematürite, %9.1'inde sadece NEK, %1.3'ünde İKK + NEK, %22.1'inde de RDS'ye ilave diğer prematürite sorunları saptandı. Çalışmamızdaki mortalite oranlarının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek, ancak ülkemizdeki oranlara benzer nitelikte olduğu, bunu da ülkemizdeki düşük sosyokültürel, ekonomik düzeyle ve gebelik takiplerinin düzenli olmaması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

RDS, prematüre bebekler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Doğum ağırlığı 1000 gr altında olanlarda %90, 1000-1499 gr olanlarda %65, 1500-1999 gr olanlarda %40, 2000-2499 gr olanlarda %15 ve 2500 gr üzerinde olanlarda

%1-2 oranında RDS gelişmektedir (15, 16, 18). Gebelik yaşı 28 hafta ve daha küçük prematüre bebeklerde %60-80, 28-32 hafta arasında %50, 32-36 hafta arasında ise %15-30 oranında görülmektedir (32).

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2009 yılı verilerinde, 22-24 hafta olan bebeklerde RDS oranı %79.2, 25-26 hafta olanlarda %80, 27-28 hafta olanlarda %73.5, 29-30 hafta olanlarda %61.2, 31-32 hafta olanlarda %48.8, 33-34 hafta olanlarda %19.6, 35-36 hafta olanlarda %10.7, 37-42 hafta olanlarda %3.2 olarak bildirilmiştir (179). Atıcı ve ark., RDS nedeniyle sürfaktan uygulanan 20 prematüre bebeğin ortalama gebelik yaşını 29.1 ± 2.8 (23-34) hafta, doğum ağırlığını 1248 ± 301 (755-1750) gr; sağ kalım oranı ise 1501-1750 gr olan bebeklerde %50, 1000-1500 gr olanlarda %41.6 ve 1000 gr altındakilerde %0 olarak bildirmişlerdir (187). Ülkemizde 18 merkezin katıldığı 329 RDS'li bebeğin alındığı çalışmada mortalite oranı %29 olarak bildirilmiştir (188).

Bizim çalışmamızda 730 prematüre bebeğin RDS oranı %25.8 idi. Doğum ağırlığı 500-999 gr olan bebeklerde RDS oranı %78.9, 1000-1499 gr olan bebeklerde %45.9, 1500-1999 gr olan bebeklerde %25, 2000 gr ve üzerinde olan bebeklerde ise %7.9 bulunmuştur. Doğum haftasına göre; gebelik yaşı 23-25 hafta olan prematürelerde RDS oranı %81.2, 26-29 hafta olanlarda %62.9, 30-33 hafta olanlarda %28.6, 34-36 hafta olanlarda %7.8 olarak bulunmuştur. Yıllar içinde RDS oranları anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). RDS'li olgularımızda mortalite oranı % 31.4 idi. RDS ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,001$). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda gebelik haftası ve doğum ağırlığı düştükçe RDS görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. RDS oranlarımız literatürle uyumlu idi; ancak mortalite oranlarımız daha yüksek saptanmıştır. RDS tanısı almış bebeklere surfaktan uygulmamıza rağmen, diğer prematürite sorunlarının fazla olması mortaliteyi arttırmış olabilir.

Erkek cinsiyet, Respiratuvar distres sendromu gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (189-191). Çalışmamızda 188 RDS tanısı alan vakamızın %46,2'si (87 bebek) erkek olup literatürle uyumlu değildi.

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı, bronkopulmoner displazinin gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (35). Wolfgang ve ark., gebelik haftasına göre BPD sıklığını araştırdıkları çalışmalarında; 26 gebelik haftasından küçük olan

prematürelerde BPD oranını %40.4, 26-27 gebelik haftasında olanlarda %51, 28-31 gebelik haftasında olanlarda %19.3 olarak bildirmişlerdir (51). Payne ve ark., 501-1500 gr doğum ağırlığına sahip bebeklerde BPD oranını 2001 yılında %36.6, 2003 yılında %26.8 olarak tespit etmişlerdir (192). NICHD'nin 1995-1996 yıllarını kapsayan araştırmalarında BPD sıklığı; doğum ağırlığı 501-750 gr olanlarda %52, 751-1000 gr olanlarda %34, 1001-1200 gr olanlarda %15 ve 1201-1500 gr olanlarda ise %7 olarak bildirilmiştir (37).

Aldemir ve ark., çalışmalarında BPD sıklığını; 500-999 gr olanlarda %63, 1000-1499 gr olanlarda %35, 1500 gr üstü prematürelerde ise %6 olarak bildirmişlerdir. Gebelik haftasına göre ise; BPD sıklığını 28 gebelik haftası altında olan prematürelerde %37, 28-31 hafta olanlarda %50, 32 haftadan büyük olanlarda ise %11 olarak rapor etmişlerdir (193). Özkan ve ark., 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında prematürelerde BPD sıklığını; 28 gebelik haftasından küçüklerde %37, 28-32 gebelik haftasında %39, 32 gebelik haftasından büyüklerde %24 olarak rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada 1000 gr altı prematürelerde BPD sıklığı %42, 1000-1500 gr olanlar %40 ve 1500 gr üstü prematürelerde ise %18 olarak bildirilmiştir (194).

Erkek cinsiyet RDS'de olduğu gibi BPD gelişimini arttıran bir risk faktörüdür (195). Palta ve ark. çalışmalarında erkeklerde daha yüksek oranda BPD saptamış iken (196), Marshall ve ark. cinsiyetler arasında fark bildirmemişlerdir (197).

Çalışmamızda 730 prematüre bebeğin BPD sıklığı %5.5 idi. Doğum ağırlığı 500-999 gr olan bebeklerde BPD sıklığı %29.8, 1000-1499 gr olan bebeklerde %14.1, 1500-1999 gr olan bebeklerde %1.3, 2000 gr ve üzerinde olan bebeklerde ise %0.3 bulunmuştur. Doğum haftasına göre değerlendirdiğimizde gebelik yaşı 23-25 hafta olan bebeklerde BPD sıklığı %28.1, 26-29 hafta olan bebeklerde %22.5, 30-33 hafta olan bebeklerde %2.9, 34-36 hafta olan bebeklerde ise %0.9 bulunmuştur. BPD'li olgularımızdaki mortalite oranı %15 idi. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda gebelik haftası ve doğum ağırlığı düştükçe BPD sıklığı artmaktadır. Ancak, çalışmamızdaki BPD oranları literatürden düşük bulunmuştur. Yıllara göre BPD oranlarında istatistiksel fark bulunmamasına rağmen ($p=0.108$); son yıllarda BPD oranlarında düşme olması YYBÜ'deki bakım kalitesinin (ventilatör, monitör, küvöz ve personel sayısında artma) artmasına bağlandı.

BPD’li hastaların hepsi mekanik ventilasyona maruz kalmıştır. Bu uygulama immatür akciğerde volü/barotravma etkisi ile zedelenme oluşturabilir veya var olan zedelenmeyi arttırabilir. Literatürle uyumlu olarak mekanik ventilasyon süresi arttıkça BPD şiddeti artmaktadır (37, 192, 195).

Lemons ve ark., BPD ile sepsis ilişkisini göstermiştir (37). Postnatal infeksiyonlar enflamatuvar sürecin ilerlemesine katkıda bulunarak akciğer zedelenmesini arttırabilir. Bizim çalışmada, ağır BPD’lilerde hastane infeksiyonu oranlarının yüksek olması uzun süre mekanik ventilasyona maruz kalmalarına bağlandı.

Hafif BPD’li olgularda ortalama 29. günde, orta BPD’lilerde 30. günde, ağır BPD’lilerde 32. günde tedaviye başlandı. Hafif BPD’lilerin %31’ine sadece diüretik, %57’sine sadece steroid, %12’sine de hem diüretik hem steroid verildiği saptandı. Orta BPD’li hastalarında %46’sına sadece diüretik, %15’ine steroid, %39’una hem diüretik hem steroid verildiği saptandı. Ağır BPD’li hastaların %55’ine hem diüretik hem steroid verildiği saptandı. Hastalığın şiddeti arttıkça ilk başlanan tedaviye ikinci bir ilacın eklenme ihtiyacı artmaktadır. Hafif BPD’li hastalarda tedavi süresi diğerlerine göre kısa idi. Taburcu olan hastalar, Mayıs 2007’den beri sağlık güvencesine girmesi ile RSV profilaksisine alınmaya başlandı. Literatürde BPD tedavisinde, diüretik (furosemid, tiazid, spiranolakton), steroid (deksametazon), bronkodilatator (aminofilin, teofilin, kafein, salbutamol, albuterol) kullanımı önerilmiştir (35). Steroid tedavisinde doz ve süre konusunda kesin görüş birliği yoktur. Önerilen doz 0,5-1 mg/kg/gün, süre ise 3-21 gündür. Son yıllarda sürenin kısa tutulması konusunda (ortalama beş gün) öneriler varsa da, kesin kanıtlar yoktur. (198-200). Bancalari ve ark., BPD tedavisinde, sadece kafeinin ilk 10 gün içinde kullanımının BPD oranını azalttığını bildirmiştir (201).

BPD’li olguların %47,5’i erkek cinsiyette idi. Bizim çalışmamızda Marshall ve arkadaşları gibi cinsiyetler arasında fark bulunmadı.

Jobe ve ark., RDS tanısı alanlarda BPD gelişme oranının arttığını bildirmişlerdir (202). Tapia ve ark., çalışmalarında RDS’si olan bebeklerin daha fazla mekanik ventilasyon ve oksijen desteğine ihtiyaç duyması ile BPD riskinin arttığını bildirmişlerdir (195).

Ülkemizde 329 bebeğin alındığı “Türkiye çok merkezli surfaktan çalışması”nın sonuçlarında, RDS tanısı alan bebeklerde BPD oranı %3 olarak bildirilmiştir (188).

Çalışmamızda, BPD’li grupta RDS geçirmiş olan hasta sıklığı %75, BPD olmayan grupta ise %22,9 olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak, BPD tanısı alan hastalarda RDS geçirmiş olma, BPD tanısı almayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

NICHD’nin 2001 verilerinde BPD tanısı almış prematürelerde NEK sıklığı % 7-14 olarak bildirilmiştir (37). Payne ve ark., BPD ve NEK ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında BPD gelişmeyen hasta grubunda %4.5, hafif BPD’de %7.5, orta BPD’de %7.6 ve ağır BPD’de %13.9 oranında NEK gelişimi bildirmişlerdir (192).

Çalışmamızda, BPD tanısı alan Prematüre bebeklerde NEK oranı %27.5 idi. BPD tanısı almayanlarda %8.2, hafif BPD’de %12.5, orta BPD’de %30.8, ağır BPD’de %45.5 oranında NEK gelişimi saptandı. BPD şiddeti ile NEK arasında ilişki olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, BPD tanısı alan bebeklerde ROP sıklığı %45 bulundu. BPD ile ROP arasında anlamlı ilişki olduğu görülmektedir ($p<0,001$).

NEK ve ROP gibi prematürite sorunlarıyla BPD’nin anlamlı olarak birliktelik gösterdiği saptandı. Bu durumun, bu hastalıkların da etyopatogenezinde başta prematürite olmak üzere BPD patogenezinde yer alan oksidatif stresler, ventilatör ve yüksek konsantrasyonlu oksijen tedavisinin yer alması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Prematüre yenidoğanların önemli gastrointestinal acil sorunlarından olan NEK, neonatolojideki bilimsel ve teknolojik gelişmelere rağmen mortalite oranlarının (%10-30) değişmediği rapor edilmektedir (5).

Wilson ve ark., çalışmalarında NEK sıklığını; 1000 gr’dan düşük prematüre bebeklerde %42, 1000-1500 gr olanlarda %39, 1501-2000 gr olanlarda %3.8, 2500 gr üzeri olanlarda ise % 0.11 oranında saptamışlardır (203).

Çalışmamızda tüm prematüre bebeklerdeki NEK sıklığı % 9.3 idi. Gebelik haftasına göre NEK sıklığı; 23-25 hafta olanlarda %18.7, 26-29 hafta olanlarda %21.3, 30-33 hafta olanlarda %11.5, 34-36 hafta olanlarda %3.3 idi. Doğum kilosuna göre NEK sıklığı; 500-999 gr olan prematürelerde %21.1, 1000-1499 gr

olanlarda %21.5, 1500-1999 gr olanlarda %8.9, 2000 gr ve üzeri olanlarda ise %2.2 bulunmuştur. NEK tanısı almış olgulardaki mortalite oranı %33.8'dir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçüldükçe NEK sıklığı artmaktadır. Radyolojik tanıda yaşadığımız güçlüklerden dolayı NEK sınıflamasında evre 1 tanılı hastalarımızın oranı yüksek çıkmaktadır. Batın USG'ü gibi ileri tetkiklerin NEK sınıflamasında kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, NEK gelişen prematüre bebeklerde RDS sıklığı %52.9 idi, NEK gelişmeyenlerde ise %22.9 idi. NEK tanısı alan hastalarda RDS sıklığı NEK tanısı almayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Bunun NEK'li olguların daha düşük doğum ağırlığına ve gebelik haftasına sahip olması ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Literatürde ise RDS'nin doğum sonrası stres yaratan faktörlerden biri olarak NEK sıklığını artıran bir faktör olduğu savunulmaktadır (204-207).

ROP, yenidoğan yoğun bakım hizmeti verilen bölgelerde çocukluk çağı görme kayıplarının başta gelen nedenlerinden birisidir (208, 209). Tarama yöntemlerinin gelişmesi ve erken dönemde koruyucu önlemlerin alınması sonucunda ROP hastalığının sıklığı azalmaktadır.

CRYO-ROP çalışmasında, ROP'nin sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (210).

ETROP 2005 yılı bildirisinde ROP sıklığı; doğum ağırlığı 750 gr altında olan prematürelerde %92.7, 750-999 gr olanlarda %75.8 ve 1000-1250 gr olanlarda ise %43.7 olarak bildirilmiştir. Doğum ağırlığına göre değerlendirdiklerinde 27 haftadan küçük olan prematüre bebeklerde ROP sıklığı %89, 28-31 hafta olanlarda %51.7 ve 32 gebelik haftasından büyük olanlarda ise %14.2 olarak bildirilmiştir (100).

Valcamonico ve ark., doğum ağırlığı 1000 gr altında olan prematüre bebeklerde, %26.6 sıklıkla ROP geliştiğini bildirmişlerdir (173).

Mutlu ve ark., (211) 34. gebelik haftasından küçük 318 prematüre bebekteki ROP sıklığını %37.1; Erdem ve ark., (212) gebelik yaşı 34 haftanın altında olan 62 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada evre 2 ROP oranını %4.8, evre 3 ROP oranını %8.1, evre 5 ROP oranını %3.2 bulmuşlardır. Vohr ve ark., (213) doğum ağırlığı 1000 gr altında olan prematürelerde ROP sıklığını %70; Mikkola ve ark. (214) 27

gebelik haftanın altında olan prematüre bebeklerde ROP oranını %62 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, tüm prematüre bebeklerdeki ROP sıklığı %14,5 idi. Gebelik haftasına göre; 23-25 hafta olanlarda %32, 26-29 hafta olanlarda %44, 30-33 hafta olanlarda %17.2, 34-36 hafta olanlarda %3 idi. Doğum kilosuna göre ROP sıklığı oranlarımız; 500-999 gr olan prematürelerde %54.3, 1000-1499 gr olanlarda %27.4, 1500-1999 gr olanlarda %15.1, 2000 gr ve üzeri bebeklerde ise %1.2 idi. 59 bebekte ilk muayenede, 47 bebekte takipler esnasında değişik evrelerde ROP tespit edildi. Bu 59 bebekten 3'ünde zone 1 evre 3, 3'ünde zone 2 evre 3, 6'sında zone 2 evre 2, 192unda zone 2 evre 1, 28'inde zone 3 evre 1 ROP bulguları saptandı. ROP tanısı alıp takip edilen 106 hastanın 18'inde retinopatisinde ilerleme görüldü. Bu hastalara hastanemizde Argon Lazer fotokoagülasyon tedavisi yapıldı. Lazer tedavisi yapılan hastaların 3'ünde ROP Evre IV'e ilerledi, bu hastalar ameliyat için bir başka merkeze sevk edildi. Literatür ile uyumlu olarak prematürite arttıkça ve doğum kilosu azaldıkça hastalarımızın ROP gelişme oranı artmaktadır. Son yıllarda ROP oranlarımızda düşme olması ve literatür verilerine göre düşük bulunması YYBÜ şartlarımızın iyiye gitmesi, oksijen konsantrasyonun düşük tutulması ve etiyojide rolü olan BPD oranlarımızdaki düşüklüğe bağlandı. Aileler ROP hakkında az fikir sahibi olmaları nedeniyle, bu hastalık konusunda anne ve babaların bilgilendirilmesi, YYBÜ'den sonra da yakın izlemleri için destek verilmesi ve göz hekimleri ile çocuk sağlığı hekimlerinin iletişimlerinin iyi olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Preterm doğum germinal matris-intraventriküler kanama riskini arttırarak natal ve postnatal dönemde nörogelişimsel sorunları arttırmaktadır. Prematüre bebeklerde belirgin beyin hasarının çoğu intraventriküler hemoraji ile oluşur. Bu nedenle prematüre bebeklerin önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri de İKK'dır. Doğum ağırlığı ve gebelik yaşının azalması ile ters orantılı olarak İKK sıklığı artış göstermektedir (215).

Chaudhari ve ark., 34 gebelik haftasından küçük olan prematüre bebeklerde evre III ve IV kanamanın görüldüğü ve gebelik yaşı ile kanama arasında ters orantı olduğunu bildirmişlerdir (216).

Stoll ve ark., prematüre bebeklerde İKK sıklığını araştırdıkları çalışmalarında doğum ağırlığı 1500 gr altında olanlarda %40, gebelik haftası 32 haftanın altında olan bebeklerde %50 oranında İKK geliştiğini bildirmişlerdir (3).

Çalışmamızda tüm prematüre bebeklerin İKK sıklığı % 1.4 idi. Gebelik haftasına göre; 23-25 hafta olanlarda bu oran %3.1, 26-29 hafta olanlarda %6.7, 30-33 hafta olanlarda %0.7, 34-36 hafta olanlarda %0.3 idi. Doğum kilosuna göre prematürelerin İKK sıklığı ise; 500-999 gr olan prematürelerde %8.8, 1000-1499 gr bebeklerde %2.2, 1500-1999 gr bebeklerde %0.4, 2000 gr ve üzeri bebeklerde ise %0.3 idi. Literatür ile uyumlu olarak prematüre bebeklerde gebelik haftası ve doğum kilosu azaldıkça İKK gelişme oranı artmaktadır. Çalışmamızdaki İKK oranı literatür oranlarından düşüktür, bunda radyolojik taramaların yetersiz olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ülkemizde gebelik yaşı küçük bebeklerin ölüm oranının giderek düşmesi ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin de yaşatılabilmesi, gelişmiş ülkelerde görülen prematüriteye bağlı sorunların bizde de giderek artan oranlarda görülmesine yol açmıştır. Ülkemizde sosyo-kültürel, ekonomik ve eğitim düzeyinin yükselmesi, düzenli gebelik takiplerinin yapılması ile erken doğumların önlenmesi, YYBÜ şartlarının iyileştirilmesi, deneyimli multidisipliner ekiplerin oluşturulması ile prematüriteye bağlı morbidite ve mortalitenin azalacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Dağoğlu Türkan, Ovalı Fahri. Neonatoloji 2.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2007.
2. Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B; NICHD Neonatal Network. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics* 115:673–680, 2005.
3. Stoll BJ, Kliegman RM. The high risk infant in “Nelson textbook of pediatrics”. Ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. 16th edition. W.B. Saunders Company, U.S.A 477-485, 2000.
4. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 8: 469-73, 2003.
5. Caplan M. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. Philadelphia: Mosby Elsevier, 1403-1417, 2006.
6. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatrici 1'de*. Nobel Tıp Kitapevi; s.326-42, İstanbul, 2002.
7. Dağoğlu T. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Neonatoloji'de Prematürite, s.123-9, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2004.
8. Türk Neonatoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubu. Türkiye'de perinatal mortalite-1999. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni, 3: 8-12, 2001.
9. Aynsley-Green, A. Soltesz, G. Metabolic and endocrine disorders. Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate (part 1). In: Robertson NRC (ed). *Textbook of Neonatology* (2nd ed), Churchill-Livingstone, Edinburg, 777-797, 1992.
10. Lilien, L. D. Rosenfield, R. L. Baccaro, M. Pildes, R. S. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr*. 94,454-459, 1979.
11. Rigo, J. Curtis, M. D. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. Fanaroff, A. A. Martin, R. J. Walsh, M. C. (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine* (8th ed) Mosby Elsevier, Philadelphia, 1491-1523, 2006.

12. Mc Intosh, N. Calcium and magnesium homeostasis. In: Avery, G. B. Fletcher, M. A. MacDonald, G. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia, 715-737, 1999.
13. Kapur, R. Yoder, M. C. Polin, R. A. The immune system. In: Fanaroff, A.A. Martin, R. J. Walsh, M. C. Neonatal–Perinatal Medicine (8th ed): Mosby Elsevier, Philadelphia, 761-882, 2006.
14. Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD, Paul M, Haris MC, Polin RA. Tracheal lavage and plasma fibrinogen: relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr, 108: 601-606, 1986.
15. Fanaroff AA, Martin RJ. The Respiratory Distress Syndrome and its Management in Neonatal-Perinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant. 6th Ed, New York: Mosby, 1998.
16. Yurdakök M, Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı, 299-370, 1991.
17. Neyzi Olcay, Ertuğrul Türkan. Pediatri 3.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003.
18. Gomella T L. Neonatology. 5th Ed, USA: Appleton & Lange, 524-553, 2004.
19. Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Xian-Tan D, Barberi I. Respiratory distress syndrome in the newborn: role of oxidative stress. Intensive Care Med, 27(7): 1116-1123, 2001.
20. Jobe AH. Lung development and maturation. In: Neonatal –Perinatal Medicine. 7th Ed. Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). Mosby, St. Louis, 973-991, 2002.
21. Lenfant C (Eds). Lung surfactants. Marcel Dekker, New York, 130-206, 2000.
22. Little S, Dean T, Bevin S, Hall M, Ashton M, Church M, Warner J, Shute J. Role of elevated plasma soluble ICAM-1 and bronchial lavage fluid IL-8 levels as markers of chronic lung disease in premature infants. Thorax, 50 (10): 1073-1079, 1995.
23. Ikegami M, Kallapur S, Michna J, Jobe AH. Lung injury and surfactant metabolism after hyperventilation of premature lambs. Pediatr Res, 47: 398-404, 2000.

24. Kim K, Whitin JC, Sukhova NM, Cohen HJ. Increases in extracellular glutathione peroxidase in plasma and lungs of mice exposed to hyperoxia. *Pediatr Res*, 46: 715-721, 1999.
25. Clark RH, Slutsky AS, Gerstmann DR. Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they? *Pediatrics*, 1-5: 112-114, 1999.
26. Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, Macdoneld TT. Early production of macrophage inflammatory protein -1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res*, 40(3): 490-497,1996.
27. Watts CL, Fanaroff AA, Bruce MC. Elevation of fibrinonection levels in lung secretions of infants with respiratory distress syndrome and development of bronchopulmoner dysplasia. *J Pediatr*, 120: 614-620, 1992.
28. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic Disorders of Neonatal Respiratory Function. *Pediatr Res*, 50(2): 157-162, 2001.
29. Weber MB, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L. Polymorphisms of SP- A genes and the risk of BPD in preterm neonates. *The Turkish journal of Pediatrics*, 42: 181-185, 2000.
30. Davis P. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continious positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates ofter extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD2272, 2001.
31. Baud O. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventriculer leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*, 341: 1190, 1999.
32. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: An update. *Respir Care* 48(3):279-286, 2003.
33. Greenough A, Robertson NRC. Respiratory Distres Syndrome. In: *Neonatal Respiratory Disorders*. 1st Ed. Greenough A, Milner AD, Robertson NRC. (Eds). Arnold, The Hodder Headline Group, London, 238-279, 1996.
34. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator terapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *New Engl J Med*. 276: 357-681, 967.
35. Jobe AH, Bancalari E. Bronkopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 163: 1723-1729, 2001.

36. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 116: 1353-60, 2005.
37. Lemons J. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*, 107, 2001.
38. Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA.(Eds). *Avery's Disease of the newborn*. 8 Th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders, p.723-36, 2005.
39. Caolson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*, 8; 73-81, 2003.
40. DeLemos R, Wolfdorf J, Nachman R. Lung injury from oxygen toxicity in lambs. *Anesthesiology*, 30: 609-618, 1969.
41. Oei J, Lui K, Wang H, Henry R. Decreased Interleukin-10 in tracheal aspirates from preterm infants developing chronic lung disease. *Acta Pediatr*, 91(11): 1194-1199, 2002.
42. Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr*, 155: s14-17. 1996.
43. Huang HC, Yang MY, Huang CB. Profiles of inflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants with respiratory distress disease. *J Microbiol Immunol Infect*, 33(1): 19, 2000.
44. Kotecha S, Wilson L, Wangoo A. Increase in interleukin (IL)-1 β and IL-5'in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res*, 40(2): 250-256, 1996.
45. Craig Patrick Black PHD RRT–NPS: Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Respiratory Care*. (48) 3, 2003.
46. Narlı N, Yapıcıoğlu H, Sartar M, et al. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde solunum sinsityal virus enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi/Turkish Journal of Infection*. 15(2):161-165, 2001.
47. Acunas B, Celtik C, Altıay S, et al. Neonatal respiratuar sinsityal virus enfeksiyonu. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakultesi Dergisi*. 17(1):29-34, 2000.

48. Eric A. F. Simoes, MB, BS, DCH, MD, Jessie R. Groothuis, MD, Xavier Carbonell-Estrany, MD, PhD, Christian H. L. Rieger, MD, Ian Mitchell, MA, MB, CHB, Linda M. Fredrick, MS, Jan L. L. Kimpen, MD, PHD, and the Palivizumab long-term respiratory outcomes study group= Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing. *J Pediatr*, 151:34–42, 2007.
49. Jonathan Mansbach, MD, Sarah Kunz, BA, Uchechi Acholonu, BA, Sunday Clark, MPH, ScD, and Carlos A. Camargo Jr, MD, Dr PHy: Evaluation of Compliance With Palivizumab Recommendations in a Multicenter Study of Young Children Presenting to the Emergency Department With Bronchiolitis, *Pediatric Emergency Care* (23) 6, 2007.
50. Hafızoğlu T. Klinik olarak alt solunum yolu hastalığı tanısı konulan 0-1 yaş grubundaki hastaların respiratuvar sinsityal virüs sıklığının ve klinik özelliklerinin araştırılması. Uzmanlık tezi. 2008.
51. Thomas W, Speer CP. Manegement of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Human Development*. 81:155-163, 2005.
52. Redbook 2006 Report of the Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics S: 563–565.
53. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based onstaging criteria. *Pediatr Clin North Am*, 33: 179-201, 1986.
54. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *Pediatr Clin North Am*, 43: 409-432, 1996.
55. Stoll BJ, Kleigman RM. Necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 21: 205-457, 1994.
56. Kleigman RM, Fanaroft AA: Necrotizing enterocolitis. *N Eng J Med*, 310: 1093-1112, 1984.
57. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal enterocolitis: Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, 187: 1-7, 1978.
58. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol*, 112: 113-123, 1980.

59. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, 119: 630-638, 1991.
60. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study. *Am J Dis Child*, 142: 532-535, 1988.
61. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turk J Pediatr*, 50: 1-11, 2008.
62. Hsueh W, Caplan MS, Tan X, MacKendrick W, Crussi FG. Necrotizing enterocolitis of the newborn: Pathogenic concepts in perspective. *Pediatric and Developmental Pathology*, 1: 2-16, 1998.
63. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jügens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*, 13: 341-390, 1992.
64. Crissinger KD, Granger DN. Mucosal injury induced by ischemia and reperfusion in the piglet intestine: Influences of age and feeding. *Gastroenterology*, 97: 920-926, 1989.
65. Crissinger KD, Grisham MB, Granger DN. Developmental biology of oxidant-producing enzymes and antioxidants in the piglet intestine. *Pediatr Res*, 25: 612-616, 1989.
66. Miller MJS, McNeill H, Mullane KM. SOD prevents damage and attenuates eicosanoid release in a rabbit model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol*, 255:G556-G565, 1988.
67. Cueva JP, Hsueh W. Role of oxygen derived free radicals in platelet activating factor induced bowel necrosis. *Gut*, 29: 1207-1212, 1988.
68. Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med*, 319: 1-8, 1988.
69. Karna P, Senagore A, Chou CC. Comparison of the effect of asphyxia, hypoxia and acidosis on the intestinal blood flow and oxygen uptake in newborn piglets. *Pediatr Res*, 20: 929-932, 1986.

70. Okur H, Küçükaydın M, Köse K, Kontas O, Doğan P, Kazez A. Hipoxiainduced necrotizing enterocolitis in the immature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. *J Pediatr Surg*, 30: 1416-1419, 1995.
71. Crissinger KD. Animal models of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 20: 17-22, 1995.
72. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med*, 21: 1376-1386, 1993.
73. Akisu M, Girgin FK, Baka M, Hüseyinov A, Kültürsay N. Role of recombinant erythropoetin in lipid peroxidation and platelet-activating factor generation in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*, 11: 167-172, 2001.
74. Kabaroğlu C, Akisu M, Habıf S, Mutaf I, Turgan N, Parıldar Z, et al. Effects of L-arginine and L-carnitine in hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. *Pediatrics International* 47: 10-14, 2005.
75. Travadi J, Patole S, Charles A, Dvorak B, Doherty D, Simmer K. Pentoxifylline reduces the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 60: 185-189, 2006.
76. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*, 14: 145-151, 2005.
77. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet-activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 116:960-964, 1990.
78. Caplan MS, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol*, 21: 235-246, 1994.
79. Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 32: 275-282, 1997.
80. Gonzalez-Crussi F, Hsueh W. Experimental model of ischemic bowel necrosis: The role of platelet-activating factor and endotoxin. *Am J Pathol*, 112: 127-135, 1983.
81. Sun XM, Hsueh W. Bowel necrosis induced by tumour necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest*, 81: 1328-1333, 1988.

82. Bersth CL, Bisquera JA, Pale VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 111: 529-534, 2003.
83. Caplan MS, Hsueh W, Kelly A, Donovan M. Serum PAF acetylhydrolase during neonatal maturation. *Prostaglandins*, 39: 705-713, 1990.
84. MacKendrick W, Hill N, Hsueh W, Caplan M. Increase in plasma plateletactivating factor levels in enterally fed preterm infants. *Biol Neonate*, 64: 89-95, 1993.
85. Gibbs K, Lin J, Holzman IR. Necrotizing enterocolitis: the state of the science. *Indian J Pediatr*, 74: 67-72, 2007.
87. Hartman GE, Boyajian MJ, Choi SS, Eichelberger MR, Newman KD, Powell DM. Surgical care of conditions presenting in the newborn. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1097-1134, 2005.
88. Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S: Bifidobacterial supplementantion reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology*, 116: 960-964, 1999.
89. Akısu M, Baka M, Yalaz M, Hüseyinov A, Kültürsay N. Supplementation with *Saccharomyces boulardii* ameliorates hypoxia/reoxygenation–induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Eur J Pediatr Surg*, 13: 319-323, 2003.
90. Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Medical Hypotheses*, 62: 291-293, 2004.
91. Oygür N. Gastrointestinal Sistemin Gelişmesi. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de. Güneş Kitabevi, Ankara*, s.545-9, 2004.
92. Stoll BJ, Win PJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet*, 368:1271-83, 2006.
93. Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl*, 94: 100-5, 2005.
94. Albanese CT, Rowe MI. Necrotizing enterocolitis. In: O'Neill Jr. JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (Eds.). *Pediatric surgery*. 5 th ed. St. Louis: Mosby, p.1297- 320, 1998.

95. Akısu M. Nekrotizan enterokolitten korunma stratejileri. Anne ve Bebek Sağlığı Vakfı II. Neonatoloji günleri program ve özet kitabı s.59-60, İstanbul, 2005.
96. Stoll BJ, Win PJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet*, 368:1271-83, 2006.
97. Dimmitt RA, Meier AH, Skarsgard ED, Halamek LP, Smith BM, Moss RL. Salvage laparotomy for failure of peritoneal drainage in necrotizing enterocolitis in infants with extremely low birth weight. *J Pediatr Surg*, 35: 856-859, 2000.
98. Piazza AJ, Stoll BJ. Digestive system disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 753-766, 2007.
99. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol*, 56: 481-543, 1956.
100. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*, 116: 15-23, 2005.
101. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev* 84: 83-88, 2008.
102. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol*, 84: 636-640, 1977.
103. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am*, 50: 77-87, 2003.
104. Chen J, Smith L. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*, 10: 133-140, 2007.
105. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 27: 331-371, 2008.
106. Smith LEH, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, Robinson G, Driver S, Bischoff J, Zhang B, Schaeffer JM, Senger DR. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*, 5: 1390-1395, 1999.
107. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L, Savage M, Svensson E, Smith L, Weinberger D, Albertsson Wikland K, Laron Z. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 3413-3416, 2002.

108. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjobell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 5804-5808, 2001.
109. Wang XL, Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. *Mol Genet Metab*, 70: 241-251, 2000.
110. Albrecht EWJA, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol*, 199: 8-17, 2003.
111. Ando A, Yang A, Nambu H, Campochiaro PA. Blockade of nitric-oxide synthase reduces choroidal neovascularization. *Mol Pharmacol*, 62: 539-544, 2002.
112. Somisetty SK, Field D. Role of nitric oxide in neonatology. *Paediatr Child Health*, 17: 43-46, 2007.
113. Kim T, Sohn J, Pi S, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 18: 130-134, 2004.
114. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center- incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatr*, 46: 219-224, 2009.
115. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 34: 169-178, 2005.
116. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*, 5: 18-25, 2005.
117. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94: 193-195, 2009.
118. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir M. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology*, 114: 321-324, 2007.

119. Krishna RM, Nagendra, Kalpana B. Analysis of risk factors for the development of retinopathy of prematurity in preterm infants at a tertiary referral hospital in South India. *Acta Medica Lituanica*, 13: 147-151, 2006.
120. Holmstrom G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol*, 91: 1704-1708, 2007.
121. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*, 111: 339-345, 2003.
122. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics*, 72: 159-163, 1983.
123. Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ, Biglan AW. Retinopathy of prematurity: risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child*, 141: 154-160, 1987.
124. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense*, 68: 175-179, 1997.
125. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, Fritz S, Strong NP. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol* 80: 420-424, 1996.
126. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD001079, 2000.
127. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 344: 1966-1972, 2001.
128. Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, Lim P, Weller S, Fayard E. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS* 12: 233-238, 2008.

129. Neimeyer M, Fayard E, Liu T, Dunbar J. Recombinant human erythropoietin (Rhepo) treatment and incidence of retinopathy of prematurity (ROP). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 4025, 2004.
130. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven W, Fielder AR, The Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 338: 1572-1576, 1998.
131. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000122, 2001.
132. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Nozawa M, Genkawa R, Yoshida T, Wada S, Harada K. No clinical correlation between bilirubin levels and severity of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 39: 151-156, 2002.
133. Milner JD, Aly HZ, Ward LB, El-Mohandes A. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *J Perinatol* 23: 208-211, 2003.
134. Darlow BA; Graham PJ, The Cochrane Collaboration Web Team. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000501, 2007.
135. Ambalavanan N, Wu T, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birthweight infants. *J Pediatr* 142: 656-661, 2003.
136. Katz ML, Robison WG. Autoxidative damage to the retina: potential role in retinopathy of prematurity. *Birth Defects Orig Artic Ser* 24: 237-248, 1988.
137. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 131:844-850, 1997.
138. Law MR, Wijewardene K, Wald NJ. Is routine vitamin E administration justified in very low-birthweight infants? *Dev Med Child Neurol* 32: 442-450, 1990.

139. Friedman CA, McVey J, Borne MJ, James M, May WL, Temple DM, Robbins KK, Miller CJ, Rawson JE. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 37: 79-86, 2000.
140. Recchia FM, Capone A. Retinopathy of prematurity. In: Yanoff M, Duker JS (eds). *Ophthalmology* (2nd ed). St. Louis: Mosby, 870-876, 2004.
141. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 117: 572-576, 2006.
142. Hunter DG, Mukai S. Retinopathy of prematurity: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int Ophthalmol Clin*, 32: 163-184, 1992.
143. Sarıcı SU, Yurdakök M, Unal S. Acute gastric dilatation complicating the use of mydriatics in a preterm newborn. *Pediatr Radiol*, 31: 581-583, 2001.
144. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 102: 1130-1134, 1984.
145. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*, 105: 906-912, 1987.
146. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*, 123: 991-999, 2005.
147. Rubaltelli DM, Hirose T. Retinopathy of prematurity update. *Int Ophthalmol Clin*, 48: 225-235, 2008.
148. Kaya M. Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerde hastalık şiddetinin ve tedavi gereksiniminin öngörülmesinde VEGF, VEGFR ve HGF-cMET gen polimorfizmlerinin rolü. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İzmir, 2009.
149. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*, 84: 95-99, 2008.

150. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*, 121: 1684-1694, 2003.
151. Walker M, Hull A. Preterm labor and birth. "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R. A.)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A. 144-153, 1998.
152. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol*, 5: 135-151, 1998.
153. Shankaran S. Bauer CR. Bain R. Wright LL. et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc*, 150: 491-497, 1996.
154. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-Intraventricular hemorrhage of the premature infant. In *Neurology of the Newborn*. Volpe JJ, ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 428-493, 2001.
155. Bhutta A.T. Cleves M.A. Casey P.H. Cradock M.M. Anand K.J. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*, 288 (6):728-785, 2002.
156. Armstrong DL, Sauls CD, Goddard- Finegold J. Neuropathologic findings in short term survivors of intraventricular hemorrhage. *Am J Dis Child* 141:617-621, 1987.
157. Mullart RA. Hopman JC. Rotteveel JJ. et al. Cerebral blood flow fluctuation and neonatal respiratory distress and periventricular haemorrhage. *Early Hum Dev*, 37: 179-185, 1994.
158. Holmes P, Oppenheimer LW, Gravelle A, Walker M, Blayney M. The effect of variable heart rate decelerations on intraventricular hemorrhage and other perinatal outcomes in preterm infants. *J Matern Fetal Med*, 10: 264-268, 2001.
159. Finer NN, Horbar JD, Carpenter JH. Cardiopulmonary resuscitation in the very low birth weight infant. The Vermont Oxford Network Experience. *Pediatrics*, 104: 428-434, 1999.
160. Dudink et al. Venous subtypes of preterm periventricüler haemorrhagic infarction. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 93: F201-F206, 2008.

161. Albright L, Fellows R. Sequential CT scanning after neonatal intracerebral hemorrhage. *Am J Roentgenol*, 136:949-953, 1981.
162. Zuerrer M, Martin E, Bolthausen E. MR imaging of intracranial hemorrhage in neonates and infants at 2.35 Tesla. *Neuroradiology*, 33: 223-229, 1991.
163. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol*, 29: 745-763, 2002.
164. Köksal N, Baytan B, Bayram Y, Nacarküçük E. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr*, 69:561-564, 2002.
165. Akdoğan Z, Ovalı F, Samancı N, Dağoğlu T. Prematüre bebeklerdeki intraventriküler kanamanın mortalite ve morbiditesi. *İst. Tıp Fak. Mecmuası*, 66: 1, 2003.
166. Saka N., Bas F., Hipotalamo hipofizer sistem hastalıkları. İn”Neonatoloji” T. Dağoğlu, F. Ovalı, N. Samancı (eds) Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 625-626, İST., 2000.
167. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res*, 50: 53-62, 2001.
168. Can G., Çoban A., İnce Z.. Yenidogan ve Hastalıkları. “Pediatri Cilt-1 (Ed. O. Neyzi, T. Ertugrul)’de, Üçüncü Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 296-431, İST. 2002.
169. Finegold, J.G. Mizrahi, E.M. Lee, R.T. The newborn nervous system. in “Avery’s Diseases of the Newborn” (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballatd R. A.) Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 839-891, 1998.
170. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*, 119:417-423, 1991.
171. Fily, A., Pierrat, V., Delporte, V., Breart, G., Truffert, P., and on behalf of the EPIPAGE Nord Pas de Calais Study Group., Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: The population based Nord Pas de calais EPIPAGE Cohort., *Pediatrics*, 117, 357-366, 2006.

172. Washburn, L. K., Dillard, R. G., Goldstein, D. J., Klinepeter, K. L., deRegnier, R., O'Shea, T. M., Survival and major neurodevelopmental impairment in extremely low gestational age newborns born 1990–2000: a retrospective cohort study., *BMC Pediatrics.*, 7, 20, 2007.
173. Valcamonico, A., Accorsi, P., Sanzeni, C., Martelli, P., La Boria, P., Cavazza, A., Frusca, T., Mid and long term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants:An analysis of prognostic factors., *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 20, 465-471, 2007.
174. de Kleine, M. J. K., den Ouden, A. L., Kollée, L. A. A., Ilse, A., van Wassenaer, A. G., Brand, R., Verloove Vanhorick, S. P., Lower / mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants., *Paediatr Perinat Epidemiol.* 21, 15-25, 2007.
175. Atasay B., Günlemez A., Ünal S., Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. *Turkish Journal of Pediatrics*, 45(4), 283-289, 2003.
176. Türkiye'de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite 2002. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*, 12, 10-14, 2005.
177. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2004. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.*(Ed.Yurdakök M.), *Türk Neonatoloji Derneği*, 12: 10-14, 2005.
178. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.* Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite-2005, 4, 10-14, 2006.
179. *****
180. Duman N, KumralA, Gülcan H, et al. Outcomes of very loow birth weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. *J Matern Fetal NeonatalMed*, 13: 54-8, 2003.
181. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, et al. Very low birth weight oucomes of the National Institute of child health and human development neonatal network. *Pediatrics*, 87: 587-97, 1991.
182. Hack M, Wright LL, Shankaran S, et al. Very-lowweight outcomes of the National Institute of child health and human development neonatal network, November 1989 to October 1990. *AmJ Obstet Gynecol*, 172:457-64, 1995.

183. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of child health and human development neonatal research network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol*, 179:1632-9, 1998.
184. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*, 27: 281-7, 2003.
185. Gülcan H, Üzümlü İ, Aslan S, et al. İnönü Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm olgularımızın değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11;19-23, 2004.
186. Jones HP, Karuri S, Cronin CM, et al. Actuarial survival of a large Canadian cohort of preterm infants. *BMC Pediatr*, 9:5:40, 2005.
187. Atıcı A, Satar M, Türkmen M, Narlı N: Respiratuvar distres sendromunda surfaktan replasman tedavisi: İki yıllık deneyimin sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 39: 221-9, 1996.
188. Respiratuvar distres sendromlu prematüre bebeklerde surfaktan uygulaması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 42: 163-171, 1999
189. Yurdakök M. Inherited disorders of neonatal lung diseases. *Turk J Pediatr*, 46: 105-14, 2004.
190. Lyra PP, Diniz EM. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics*. 62: 181-90, 2007.
191. Greenough A, Milner AD. Pulmonary disease of the newborn In: Robertson's Textbook of Neonatology. 4th Ed Rennie JM (Eds). 445-467, Elsevier, Philadelphia, 2005.
192. Payne NR, LaCorte M, Karna P, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics*. 118;S73-S77, 2006.
193. Aldemir EY, Kavuncuoğlu S, Kayrak EA et al. Yaşatılan riskli pretermelerde önemli bir sorun bronkopulmoner displazi ve iki yıllık sonuçlarımız. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-13) Nisan 2005;PY: 140, 2005.

194. Özkan H, Köksak N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri*. 6;66-71, 2008.
195. Tapia JL, Agost D, Alegria A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 82 (1):15-20, 2006.
196. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr*, 119:285-92, 1991.
197. Marhsall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics*, 104:1345-50, 1999.
198. Halliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. *Biol Neonate*, 76: 29-40, 1999.
199. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*; 2: CD001145, 2001.
200. Committees on fetus and newborn. American Academy of Pediatrics and Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*, 109: 330-8, 2002.
201. Schmidt B, M.D. Robin S, Roberts S et al. Caffeine for apnea of prematurity Ed: Bancalari E, *N Engl J Med* 18;354(20):2112, May 2006.
202. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*, 53: 81-94, 1998.
203. Wilson R, Kanto WP Jr, McCarthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J, Feldman RA. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Am J Epidemiol*, 114:880-7, 1981.
204. Çetinkaya M, Köksal N. Nekrotizan enterokolit. *Güncel Pediatri* 2:146-51, 2004.
205. Coit AK. Necrotizing enterocolitis. *J Perinat Neonatal Nurs*, 12:53-66, 1999.
206. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*, 16:349-55, 2003.

207. Kosloske AM. Necrotizing enterocolitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet*, 148:259-69, 1979.
208. Quinn GE. Retinopathy of premature. In: Yanoff M, Duker JS eds. *Ophthalmology*, 2nd ed, chap 309. St Louis, Mosby, 249-61, 2004.
209. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol*, 25: 203-204, 1942.
210. Palmer E. A., Flynn, J. T., Hardy, R. J., Phelps, D. L., Phillips, C. L., Schaffer, D. B., Tung, B., Incidence and early course of retinopathy of prematurity., *Ophthalmology*, 98, 1628-1640, 1991.
211. Mutlu, F. M., Altınsoy, H. İ., Mumcuoğlu, T., Kerimoğlu, H., Kılıç, S., Kul, M., Sarıcı, S. Ü., Alpay, F., Frequency and risk factor analysis for retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, (accepted).
212. Erdem, G., Erdoğan Bakar, E., Yiğit, a., Turanlı, G., Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörolojik gelişimsel izlemi., *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49, 185-192, 2006.
213. Vohr, B. R., Wright, L. L., Dusick, A. M., Mele, L., Verter, J., Steichen, J. J., Simon, N. P., Wilson, D. C., Broyles, S., Bauer, C. R., Delaney Black, V., Yolton, K. A., Fleisher, B. E., Papile, L. A., Kaplan, M. D., Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994., *Pediatrics*., 105, 1216-1226, 2000.
214. Mikkola, K., Rii, N., Tommiska, V., Salokorpi, T., Lehtonen, L., Tammela, O., Pääkkönen, L., Olsen, P., Korkman, M., Fellman, V., for Finnish LBW Cohort Study Group., Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*. 116, 1391-1400, 2005.
215. Brigitte Vollmer, MD, Simon Roth, Brian G. R. Neville, John S. Wyatt. Predictors of Long-Term Outcome in very Preterm Infants: Gestational age, versus Neonatal Cranial Ultrasound. *Pediatrics*, 112 (5):1108-1114, 2003.

216. Chaudhari S, Kinare AS, Kumar R, Pandit AN, Deshpande M. Ultrasonography of the brain in preterm infants and its correlation with neurodevelopmental outcome. *Indian Pediatr*, 32(7):735-742, Jul 1995.



T.C.
ZONGULDAK KARAEELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 16.04.2009
TOPLANTI NO : 2009/05

KARARLAR :

1- Doç.Dr. Bahri ERMİŞ'in, Etik Kurul'un 19.03.2009 tarih ve 2009/04 nolu toplantısında görüşülen "2005-2008 Yılları Arasında ZKU Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Ünitesi'nde Premature Tanısı ile Yatan Bebelerin Retrospektif Değerlendirilmesi" konulu çalışma başlığının "Yenidoğan Ünitesi'nde Prematürite Tanısı ile Yatan Bebelerin Retrospektif Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi talebinin uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı

TEZ ONAY TUTANAĞI

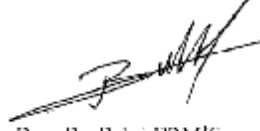
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Yenidoğan Ünitesi'nde Prematüre Tanısı ile Yatan Bebeklerin Retrospektif Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Mehmet Ali ÇİL

Tez Savunma Tarihi: 23/06/2010

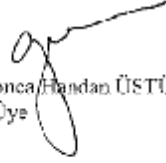
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bahri ERMİŞ



Doç. Dr. Bahri ERMİŞ
Jüri Başkanı



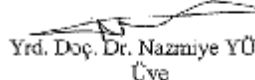
Doç. Dr. Abdülkadir BABOĞLU
Üye



Yrd. Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Üye



Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK
Üye



23/06/2010
Doç. Dr. Ekrem KARGI
Bakan