



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PRETERM BEBEKLERİN
ERKEN DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Suzan Meryem ÖZDOĞAN GÖK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA/2023





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PRETERM BEBEKLERİN
ERKEN DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Suzan Meryem ÖZDOĞAN GÖK

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Mustafa Kurthan MERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA/2023

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, araştırmamın, özenli çalışmamın ve sürekli okumanın önemini her zaman hatırlatan, bilime duyduğu merakını, çalışma azmini tüm hekimlik hayatım boyunca örnek alacağım, Prof. Dr. Ümit ÇELİK hocama en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik tecrübeleri ve bilgileri ile her zaman yanımda olan, fikrine ve tecrübelerine saygı duyduğum, eğitimimde büyük emeği olan, deneyimlerini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, etik duruşu ve bilime olan saygısı ile her zaman örnek aldığım hep abi yakınlığı ile yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Orkun TOLUNAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Klinik tecrübe ve bilgileri ile yol gösteren, titiz çalışma prensibi ile kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Deniz ERHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Yenidoğanda tüm bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan hem hekimliğiyle, hem kişiliği ile örnek olan kıymetli abim ve hocam Başasistan Uzm. Dr. Mustafa Kurthan MERT'e; Mesleki alandaki çalışkanlığı, hastalara titiz yaklaşımını örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Selvi GÜLAŞI'ya teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, eğitimime büyük katkısı olduğuna inandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Sinem Sarı GÖKAY, Doç. Dr. Rabia Miray KIŞLA EKİNCİ , Dr. Öğt. Üyesi Defne AY TUNCEL, Prof. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ'ye teşekkür ederim.

Asistanlığımın süresince çalışma fırsatı bulduğum ve birlikte güçlü hissettiğim çok değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hayatım boyunca yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her daim hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime; varlığı ile hayatıma anlam katan Dr. Gökhan GÖK'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Suzan Meryem ÖZDOĞAN GÖK

Adana, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	4
İÇİNDEKİLER	4
KISALTMALAR LİSTESİ	6
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. PREMATÜRİTE EPİDEMİYOLOJİSİ VE TANIMLAR	16
2.2. PRETERM DOĞUM ETYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	17
2.3. ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEĞİN MORTALİTESİ	18
2.4. ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEĞİN ERKEN DÖNEM SORUNLARI	18
2.4.1. Respiratuvar Distress Sendromu (RDS)	18
2.4.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	20
2.4.3. Germinal Matriks Kanaması – İntraventriküler Kanama	22
2.4.4. Periventriküler Lökomalazi (PVL)	24
2.4.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	25
2.4.6. Yenidoğan Sepsisi	27
2.4.7. Prematüre Retinopatisi (ROP)	28
2.4.8. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 ARAŞTIRMA MODELİ	33
3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	92
Ek-1. Etik Kurul Onay Yazısı	92
9. ÖZGEÇMİŞ	92



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Appropriate for Gestational Age
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DA	: Duktus Arteriozus
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GMK	: Germinal Matriks Kanaması
GMK-İVK	: Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama
GP	: Geç Prematürelilik
GY	: Gestasyon Yaşı
HAPDA	: Hemodinamik Açıdan Anlamlı PDA
İKK	: İntrakraniyal Kanama
kUS	: Kraniyal ultrasonografi
LGA	: Large for Gestational Age
MV	: Mekanik Ventilasyon
NEK	: Nekrotizan Enterolit
NIH	: National Institutes of Health
ODP	: Orta Derecede Prematürelilik
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PG	: Prostaglandin
PHVD	: Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon
PM	: Postmenstrüel
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Prematürite Retinopatisi
SGA	: Small for Gestational Age
SİP	: Spontan İntestinal Perforasyon

SP : Serebral Palsi
PK : Pulmoner Kanama



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bronkopulmoner displazi sınıflandırması20

- Tablo 2.** Volpe'ye göre GMK-İVK sınıflaması ve transfontanel usg bulguları23
- Tablo 3.** Nekrotizan enterokolit için modifiye bell evrelemesi26
- Tablo 4.** Gebelik haftası göre ilk ROP muayenesi zamanı30
- Tablo 5.** Preterm bebeklerin ve annelerin demografik, natal ve klinik özelliklerinin doğum ağırlığına göre karşılaştırılması43
- Tablo 6.** Preterm bebeklerin ve annelerin demografik, natal ve klinik özelliklerinin gestasyonel hafta gruplarına göre karşılaştırılması47
- Tablo 7.** Sağ ve ex olan preterm bebeklerin maternal özelliklerinin karşılaştırılması49
- Tablo 8.** Sağ ve ex olan preterm bebeklerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması53
- Tablo 9.** Sağ ve ex olan preterm bebeklerin beslenme, mayi ve kilo alımı özelliklerinin karşılaştırılması57
- Tablo 10.** Sağ ve ex olan preterm bebeklerin laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması60
- Tablo 11.** Mortalite ile ilişkili olabilecek perinatal özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları61
- Tablo 12.** Mortalite ile ilişkili olabilecek klinik özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları62
- Tablo 13.** Mortalite ile ilişkili olabilecek laboratuvar özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları63

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Prematüre retinopatisinin yerleşim durumu29
- Şekil 2.** Çalışmaya alınan hastalardaki cinsiyet dağılımı36

Şekil 3. ÇDDA bebeklerin ağırlık gruplarına göre dağılımı³⁷

Şekil 4. Preterm bebeklerin gestasyon haftasına göre dağılımı³⁹



ÖZET

**Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Bebeklerin Erken Dönem Sonuçlarının
Değerlendirilmesi**

Amaç: Çalışmamızda Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesi'nde yatan çok düşük doğum ağırlıklı(ÇDDA) preterm bebeklerde prenatal, natal ve postnatal özelliklerinin erken dönem neonatal sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2021- 1 Ocak 2022 yılları arasında (1 yıllık sürede) hastanemiz yenidoğan ünitesinde yatan 121 çok düşük doğum ağırlıklı bebek dahil edildi. Doğum ağırlığı 500 g ile 1500 g arasında olan bebeklerin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik, klinik özellikleri, risk faktörleri ve mortalite ve majör morbidite verileri kaydedildi. Eldeki veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 121 prematüre yenidoğan dahil edilmiştir. Prematüre bebeklerin 69'u (%57,0) erkek , 52'si (%43,0) kız idi. Preterm bebeklerin 16'sı (%13,2) 500-750 g, 34'ü (%28,1) 751-1000 g, 38'i (%31,4) 1001-1250 g, 33'ü (%27,3) 1251-1500 g aralığında idi. Preterm bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 1073,7±257,1 gram, gestasyonel yaş ortalaması 27,76±2,31 hafta idi. Tamamlanmış antenatal steroid kür alan hasta sayısı 47 (%38,8) idi. Hastanede yatış süreleri ortalaması 53,3 (2-238) gün olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 67 (%55,4)'sinin doğum salonunda canlandırma ihtiyacı olduğu belirlendi. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin 91 (%75,2)'sinde RDS, 32 (26,4)'ünde orta-ağır BPD, 38(%31,4)'ünde PDA, 23 (%19,3)'ünde kültür(+) nazokomiyal sepsis, 15 (%12,4)'ünde NEK evre 2 ve üstü, 25(%20,7)'sinde Evre 3-4 IVK ve 9 (%7,4)'inde ROP (evre 3-4) saptandı. Hastaların 23 (%19)'ünde mortalite gözlemlendi.

Binary lojistik regresyon analiziyle mortalite ile doğum ağırlığı (OR 1,00, %95 CI 1,002-1,007), gestasyonel yaş (OR 1,65, %95 CI 1,289-2,127), 1.dk APGAR skoru (OR 1,72, %95 CI 1,238-2,400), 5. dk APGAR skoru (OR 1,80, %95 CI 1,247-2,614), doğumda resüsitasyon (OR 4,94 %95 CI 1,569-15,605), doğumda entübasyon (OR 6,60, %95 CI 2,090-20,866), PDA varlığı (OR 0,127, %95 CI 0,046-0,347), ilk eritrosit transfüzyon zamanı (OR 1,263 %95 CI 1,102-1,448), invaziv mekanik ventilasyon süresi (OR 0,97 %95 CI 0,957-0,997), ve postnatal 1,3, 5 ve 7. Günde mayi alımının (sırasıyla (OR 0,97 %95 CI 0,956-0,987, OR 0,96%95 CI 0,942-0,978, OR 0,96 %95 CI 0,95-0,98, OR 0,97 %95 CI 0,967-0,991) ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde gestasyonel yaş ve doğum kilosu düşükçe mortalitenin arttığı gözlendi. Doğum salonunda uygulanan invaziv müdahaleler, APGAR skoru, postnatal dönemde yüksek sıvı alımı ve invaziv mekanik ventilasyon süresi ÇDDA bebeklerde mortalite ile ilişkiydi.

Anahtar Kelimeler: Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, preterm bebekler, mortalite, morbidite



ABSTRACT

Evaluation of Early Term Outcomes of Very Low Birth Weight Preterm Infants

Aim: In our study, it was aimed to evaluate the effects of prenatal, natal and postnatal characteristics on early neonatal outcomes in very low birth weight preterm

infants(VLBW) hospitalized in Adana City Training and Research Hospital Neonatal Unit.

Materials and Methods: A total of 121 very low birth weight infants hospitalized in the neonatal unit of our hospital between January 1, 2021 and January 1, 2022 (for a period of 1 years) were included in the study. The files of infants with a birth weight between 500 g and 1500 g were reviewed retrospectively. Demographic, clinical characteristics, risk factors, mortality and major morbidity data of the infants included in the study were recorded. Obtained data were analyzed statistically.

Results: A total of 121 premature newborns were included in the study. Of the premature infants, 69 (57.0%) were boys and 52 (43.0%) were girls. 16 (13.2%) of preterm infants were 500-750 g, 34 of them (28.1%) were 751-1000 g, 38 (31.4%) were 1001-1250 g, 33 (27.3%) were in the range of 1251-1500 g. The mean birth weight of preterm infants was 1073.7 ± 257.1 grams, and the mean gestational age was 27.76 ± 2.31 weeks. The number of patients who received antenatal steroid course was 47 (38.8%). The mean duration of hospitalization was found to be 53.3 (2-238) days. It was determined that 67 (55.4%) of the infants included in the study needed resuscitation in the delivery room. Of the infants included in our study, 91 (75.2%) had RDS, 32 (26.4) had moderate-severe BPD, 38 (31.4%) had PDA, 23 (19.3%) had culture (+) nosocomial sepsis, NEC stage 2 and higher in 15 (12.4%), stage 3-4 IVK in 25 (20.7%), and ROP in 9 (7.4%) (stage 3-4) was detected. Mortality was observed in 23 (19%) of the patients.

In binary logistic regression analysis, mortality and birth weight (OR 1.00, 95% CI 1.002-1.007), gestational age (OR, 1.65, 95% CI 1.289-2.127), first-minute APGAR score (OR 1.72%, %) 95 CI 1.238-2.400), fifth minute APGAR score (OR 1.80, 95% CI 1.247-2.614), resuscitation at birth (OR 4.94 95% CI 1.569-15.605), intubation at birth (OR 6.60, 95%) CI 2,090–20,866), presence of PDA (OR 0,127, %95 CI 0,046-0,347), time to first red cell transfusion (OR 1.263 95% CI 1.102–1.448), time to invasive mechanical ventilation (OR 0.97 95% CI 0.957–0.997), and postnatal fluid on the 1st, 3rd, 5th and 7th days uptake (respectively (OR 0.97 95% CI 0.956-0.987, OR 0.96% 95% CI 0.942-0.978, OR 0.96 95% CI 0.95-0.98, OR 0.97 95% CI 0.967- 0.991) were found to be associated.

Conclusion: In our study, it was observed that mortality increased as the gestational age and birth weight decreased in VLBW infants. Invasive interventions in the delivery room, APGAR score, high fluid intake in the postnatal period, and duration of invasive mechanical ventilation were associated with mortality in VLBW infants.

Keywords: Very low birth weight infants, mortality, morbidity, preterm infants



1. GİRİŞ VE AMAÇ

20-37 gestasyonel haftalardaki doğumlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre prematüre doğum (erken doğum) olarak adlandırılmış olup; doğum ağırlığı <1000 gram olan yenidoğan bebekleri aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA); 1000-1499 gram arasında olan yenidoğanları çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA); <2500 gram olan yenidoğan bebekleri ise düşük doğum ağırlıklı (DDA) olarak tanımlanmaktadır (1). Preterm doğumlar 15 milyon bebeği etkileyen büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Preterm doğum komplikasyonları nedeniyle yaklaşık olarak 1

milyon prematüre yaşamını yitirmektedir. Tüm doğumların %11,1'ini preterm doğumlar oluşturur. %5 ila %18 olarak farklılık göstermektedir. (2,4). Preterm doğumun gerçekleşmesini gebelik yaşı, enfeksiyonlar, çoğul gebelikler, anneye ait altta yatan kronik tıbbi durumlar, yaşam tarzı, beslenme durumu, genetik faktörler, annenin psikolojik durumu veya iş ile ilgili durumlar gibi birçok neden etkili olabilmektedir. (2). Perinatal morbidite ve mortaliteye, intrauterin dönemde bebekte ortaya çıkan büyüme geriliği, postnatal büyüme yetersizliği neden olabilmektedir (5). ÇDDA preterm bebeklerden yaşamını devam ettirebilenler ise birçok sağlık sorunları ile karşılaşmaktadırlar. ÇDDA preterm bebekler yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında sepsis, nekrotizan enterolit (NEK), germinal matriks kanaması-intraventricüler kanama (GMK-İVK), respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematürite retinopatisi (ROP) gibi morbidite riskleri ile daha sık karşılaşmaktadır (6).

ÇDDA preterm bebeklerin ölüm oranları %10 ile %60 arasında değiştiği görülmektedir. Bu oranlar ülkeden ülkeye göre değişiklik göstermektedir (7). Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde %44-90 oranında RDS, %15-50 oranında BPD, %5-14 oranında ileri evre NEK, %20-45 oranında GMK-İVK, %5-50 oranında sepsis, %15-37 oranında tedavi gerektiren PDA ve %13-46 oranında ROP görüldüğü bildirilmiştir (8-11).

Çalışmamızda yenidoğan kliniğimizde yatan çalışma kriterlerine uyan ÇDDA preterm bebeklerde prenatal, natal ve postnatal özelliklerinin erken dönem neonatal sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflendi. Çalışmaya dahil edilen bebekler gelişen yenidoğan yoğun bakım standartları ve tedavi modalitelerinin neonatal sonuçlara etkisi karşılaştırıldı. Çalışmamızda elde edilen veriler ile prematür doğum açısından belirli risk faktörlerine sahip bebeklerde sağ kalım oranlarının artırılması ve erken dönem komplikasyonların önlenmesi için literatüre katkıda bulunulması hedeflendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE EPİDEMİYOLOJİSİ VE TANIMLAR

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2005 yılında yaptığı tanım ile annenin son âdet tarihine göre 34 0/7-36 6/7 hafta arasını geç prematürelilik (GP), 32 0/7-33 6/7 hafta arasını orta derecede prematürelilik (ODP), <32 hafta olanları çok prematürelilik, <28 hafta olanları ise ileri derece preterm olarak kabul etmiştir (12). Yenidoğanların bir diğer sınıflandırılması da intrauterin büyüme özelliklerine göre yapılmaktadır. Preterm bebekler gebelik haftasına göre doğum kilosu; >90 persantil olan bebekler LGA (Large

for Gestational Age), 10-90 persantil aralığındaki bebekler AGA (Appropriate for Gestational Age), <10 persantil olan bebekler SGA (Small for Gestational Age) olarak adlandırılmıştır (13). Preterm bebekler doğum ağırlıklarına göre; doğum kilosu <2500 g olanlar DDA, <1500 g olanlar ÇDDA, <1000 g olanlar ADDA olarak tanımlanmaktadır (14).

Bebek ölümlerinin en sık nedenini prematüre doğumlar meydana getirir. Gelişme geriliklerinin ve serebral palsinin önde gelen nedenleri arasındadır (12). Gelişmiş toplumlarda bebek ölümlerinin önemli nedeni prematür doğumdur. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 440,000 prematür bebek dünyaya gelmektedir. Bu bebeklerin birçoğu 2500 gramın altında olup, term bebeklere göre yüksek oranda mortalite ve morbidite görülmektedir. İlk ayda görülen bebek ölümlerinin %75'ini preterm bebekler oluşturmaktadır (15). Gelişmiş ülkelerde, neonatal yoğun bakım koşullarında ve antenatal bakımda ilerlemelere bağlı olarak, özellikle 22-25 gestasyonel haftada doğan aşırı prematüre bebeklerin ve <1000 gram doğan ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerin perinatal mortalitesi azalmıştır (16). Mortalite oranları Yunanistan'da %20; ABD'de 27-32 hafta doğan bebeklerde %14 ve Hollanda'da 25-27 hafta doğan grupta %32, 29-31 hafta doğan grupta %11 olarak bildirilmiştir (17,18,19). Orta-düşük gelire sahip ülkelerin oranlarında ise ÇDDA preterm bebeklerin mortalite oranı Bangladeş'te %78; Irak'ta %29; Tayland'da %27'dir (20,21,22) Nijerya'dan bildirilen bir çalışmada mortalite oranı <32 hafta %59, 32-33 hafta için %16 olarak bildirilmektedir (23). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ÇDDA preterm bebeklerin mortalitesi ile ilgili doğum ağırlıkları 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70'dir. 750 gramdan sonra doğum ağırlığında her 250 gramlık artış mortaliteyi %45, %21, %10 olarak düşürmektedir (24).

2.2. PRETERM DOĞUM ETYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Preterm doğumların yaklaşık 1/3'i tıbbi nedenlere bağlı olurken, 2/3'si kendiliğinden gerçekleşmektedir. Çoğul gebelikler, gebelik yaşı, enfeksiyonlar, beslenme durumu, anneye ait altta yatan kronik tıbbi durumlar, yaşam tarzı veya iş ile ilgili durumlar, genetik faktörler, annenin psikolojik durumu gibi birçok sebepler preterm doğum olmasını etkilemektedir. Preterm doğumlar için başlıca risk faktörleri

hipertansiyon, koryoamniyonit, önceki preterm doğum öyküsü, erken membran rüptürü, gebelikler arasının kısa olması (<12 ay) ve erken dönem kanamalar (25-26).

2.3. ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEĞİN MORTALİTESİ

Canlı doğumlar içerisinde aşırı düşük doğum ağırlıklı (%0,7) ve çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (%1,5) oranlarında görülmektedir. Süt çocukluğu ve yenidoğan dönemindeki morbidite ve mortalite oranlarının nedenidir (27). ÇDDA bebeklerde mortalite oranları %10 ile %60 arasında görülür (7). İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği ÇDDA'nın en önemli nedenidir. Bu bebeklerin mortalite nedeni çoğunlukla ÇDDA'ya bağlı ortaya çıkan komplikasyonlardır. 2009 yılında Türk Neonatoloji Derneği'nin 35 merkezli çalışmasında bütün ülke için ortalama mortalite oranının ÇDDA bebeklerde %26, diğer merkezlere göre ise %10 ile %54 arasında bildirilmiştir (28). ABD'de doğumların %1,4'ünü ÇDDA bebekler oluşturur bu tüm bebek ölümlerinin ise %53,9'dur (29).

2.4. ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEĞİN ERKEN DÖNEM SORUNLARI

Prematür bebekler, immatür olmalarından dolayı perinatal, natal ve postnatal dönemlerde birçok risk ve morbidite ile karşılaşabilmektedir. Teknoloji ve tıp alanındaki ilerlemelere bağlı olarak preterm bebeklerin sağ kalımının artması sonucu erken ve geç dönem morbidite oranları özellikle bu bebeklere özgü RDS, BPD, GMK-IVK, periventriküler lökomalazi (PVL), NEK, sepsis ile ROP gibi takipte gelişen problemlerle karşılaşma sıklığı da artmaktadır (30).

2.4.1. Respiratuvar Distress Sendromu (RDS)

Prematüre bebekler açısından Respiratuvar Distres Sendromu, ciddi morbiditeler ve mortalite ile seyreder. Mekanizma olarak akciğerde immatürite ve alveolar surfaktan eksikliği vardır. Surfaktan alveolar yüzey gerilimini azaltıp alveollerin açık kalmasına yol açar. Eksikliğinde atelektazi gelişir, ventilasyon perfüzyon dengesini ve gaz değişiminin mekanizmasını bozar (31-33). RDS görülme sıklığı gebelik haftasıyla ters orantılıdır. Türk Neonatoloji Derneği 2016-2017 yılları arasında yaptığı çalışmadaki <32 gestasyon haftasındaki 3490 preterm bebeklerde

morbidite %70,3 olup surfaktan kullanımı %58,7 olarak kaydedilmiştir. < 28 hafta 1539 prematürde morbidite sıklığı %86,5 ve surfaktan kullanım oranı %78,8 olarak bulunmuştur. Türkiye’de antenatal steroid uygulamasının az olması (%42,5) nedeniyle RDS ve surfaktan kullanımı oldukça yüksektir (34). RDS, postnatal erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanoz gibi solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Kan gazı parametreleri tanıda destekleyicidir. Akciğer grafisinde buzlu cam ve hava bronkogramları önemlidir. RDS, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, yenidoğanın geçici takipnesi, hava kaçağı sendromları, pnömoni ve diğer sistemik hastalıklardan ayırt edilmelidir (31-34).

Antenatal steroid kullanımı neonatal mortalite, RDS, NEK, intrakraniyal kanama (İKK), mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ve sepsis gelişme riskini azaltır. Antenatal steroid 23-1/7 gestasyon haftası ile 34-6/7 gestasyon haftasındaki tüm gebelere uygulanmalıdır. 24 saat arayla 12 mg betametazon İM (toplam 2 doz) veya yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon İM (toplam 4 doz) önerilir. Steroid tedavisinde ilk 24 saat ile 7. gün en uygun zamandır. 14. günden itibaren tedavinin faydası azalmaktadır. DSÖ, tedavinin uygulamasından 1-2 hafta sonra fakat gebeliğin 34. haftasından önce görülür ise, ikinci bir kür uygulamasının veya tek doz steroid uygulamasının yararlı olduğunu bildirmiştir (35-36).

Preterm bebeklerde doğum salonunda erken CPAP uygulamasının yararlı olduğu bilinmektedir. CPAP uygulamasında bradikardi ve apne olduğunda pozitif basınç uygulaması akla gelmelidir. (37,38,39).

Surfaktan tedavisi RDS’li prematürelere mortalite ve morbiditeyi azaltır. Surfaktanın etkinliği <30 hafta veya 1250 g altı doğum ağırlıklı prematürelere belirgindir. Surfaktan uygulanırken apne, bradikardi, taşikardi, hiperventilasyon, pulmoner hemoraji, volütravma, PDA tedavisinde artış bakımından hasta monitörize edilmelidir. Hastanın FiO2 ihtiyacında azalma, solunum destek tedavisinde (PIP, PEEP, MAP) azalma, solunum yükünde azalma, kan gazında düzelme görülür (40).

Doğum salonunda CPAP uygulaması, surfaktan ve entübasyon ihtiyacını azaltır. Profilaktik olarak surfaktan uygulaması <26 gh prematürelere, antenatal

steroid uygulanmamış hastalarda veya doğum salonunda entübasyon ihtiyacı olan prematürlerde uygulanır (40).

RDS gelişen ve surfaktan ihtiyacı olan bebeklerde uygulanan tedavi ile akciğer hasarı önemli ölçüde azalır (41). Mekanik Ventilasyon uygulaması eğer gerekli ise en kısa sürede uygulanmalıdır (40).

RDS de akciğerde kompliyans değişiklikleri görülür, surfaktan tedavisi yapıldıktan sonra ventilatör açısından yakın takip gerekir. Prematürelere elektif HFOV uygulaması BPD sıklığında bir düşüş sağlar fakat hava kaçağı riskini artırabilir. Mekanik ventilasyon tedavisinde artmış BPD , İKK ve PVL söz konusudur. Bu yüzden PaCO₂ düzeyinin kontrollü izlenmesi faydalıdır (40).

Akciğer kompliyansı iyiye gittikçe, PIP değerleri azaltılacağından; ventilatörden ayrılma söz konusu olur. Mekanik ventilatörde MAP (ortalama havayolu basıncı) 7-8 cm H₂O, HFOV da 8-9 cm H₂O değerlerine ulaşıncaya ekstübasyon aklı gelmelidir (40).

2.4.2. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi, Northway ve arkadaşları tarafından RDS nedeniyle entübe edilerek ventilasyon desteği gereken, prematüre bebeklerin fibrozis ile ilerleyen kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır (42). BPD tanısı postmenstrüel (PM) 36. haftada konulmaktadır (43). BPD, ADDA bebeklerde (<1000 gr), ilk günlerde klinik ağırlık derecesi, RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olmaksızın, gebelik yaşı <32 hafta olan prematürelere için PM 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 hafta olan prematürelere için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken olursa taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır (43).

Tablo 1. Bronkopulmoner displazi sınıflandırması

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı ≥32 hafta

	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün- <56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün \geq %21 O2 gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması	En az 28 gün \geq %21 O2 gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) \geq %30 O2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) \geq %30 O2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

Bronkopulmoner displazi çalışmalarının amacı, postnatal erken dönemde tedavi endikasyonu olan hasta grubunun belirlenmesidir (43).

2017’de yayınlanan iki prospektif çalışmada düşük gebelik haftası, erkek cinsiyet ve entübasyon, annenin gebelikte sigara içmesi, hipertansiyon ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) postmenstrüel 36. haftada BPD tanısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (44,45). Prematürite sonucu ortaya çıkan RDS, RDS için yapılan tedaviler, BPD gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (43).

Preterm bebeklerin akciğerleri işlev ve yapı olarak çok olgunlaşmadığından düşük O2 konsantrasyonu (%21-30) ile başlanan ve “positive end expiratory pressure (PEEP)” (5-8 cmH2O) ile erken nasal-CPAP uygulanması önerilir (46,47). Doğumdan sonra solunum desteği verilirken oluşan akciğer hasarı, BPD gelişiminde en önemli

faktörlerdendir. Prematüre bebeklerde ilk günlerdeki solunum desteği nCPAP ve NIPPV'dir. Prematürelere BPD'nin ortaya çıkmaması için mümkünse bebek entübe edilmemeli ve mekanik ventilatöre bağlanmamalıdır (43).

nCPAP uygulaması, surfaktan uygulanarak veya uygulanmadan mekanik ventilasyon ile karşılaştırıldığında, BPD sıklığında azalma sağlar. (48). Metilksantinler apnenin tedavisinde kullanılan önemli tedavidir (50). Kafein prematürelere BPD'yi ve PDA'yı azalttığı, nörogelişimsel olarak engelsiz sağkalımı arttırdığı saptanmıştır (50). Kafein sitrat BPD gelişiminde faydalı olduğu bilirse de etkisi tam bilinmemektedir. Kortikosteroidler BPD tanılı hastalarda çok sık kullanılan, ancak bir kullanım standartı bulunmayan ilaçlardır. Bu ilaçlar uzun dönemde olumsuz pulmoner ve nörolojik yan etkilerine rağmen, MV'den ayrılamayan prematürelere ekstübasyonu için en etkili ilaçlardır. Kortikosteroidler parenteral veya enteral olarak sistemik veya lokal olarak uygulanabilir (43).

Deksametazon tedavisi ekstübasyonu hızlandırmakta, mekanik ventilatörde kalış süresini ve BPD'yi azaltmaktadır (51). Geç sistemik deksametazon kullanımı BPD/mortalite sıklığı ve PDA tedavi ihtiyacını azaltıp, hipertansiyon, hiperglisemi ve hipertrofik kardiyomyopati gelişimine neden olmaktadır (52). Geç inhale kortikosteroidlerin BPD ve BPD/mortalite açısından herhangi bir etkisi bulunmadığı için kullanımı uygun değildir (43). Hava yolundaki "üreaplazma" ile BPD gelişiminde ilişki bulunduğu için, BPD'nin önlenmesinde makrolid antibiyotiklerin kullanımı önemli hale gelmiştir (53). Yapılan bir çalışmada azitromisin tedavisi BPD yi azaltmada önerilmektedir (54). Ancak uzun dönem güvenliği, uygun doz ve farmakokinetiği için büyük bir randomize kontrollü çalışma devam etmektedir (Clinical. Trials.gov: NCT01778634)

2.4.3. Germinal Matriks Kanaması – İntraventriküler Kanama

Germinal matriks kanaması–intraventriküler kanama, vakaların büyük çoğunluğunda ilk 24 saat içerisinde görülür (55). Olguların %20-40 kadarında, kanamanın 3-5. günlerde arttığı saptanmıştır (56,57). Kranial ultrasonografi (kUS) taraması ile GMK-İVK görülmesi, postnatal 1. günde yaklaşık %50, 2. günde %25, 3.günde %15 ve \geq 4. günde %10'dur (56). Geç dönemde GMK-İVK, özellikle

hemodinamiyi bozan olaylar ve enfeksiyon ile bağlantılıdır. (58,59). Az görülse de, kanama diyatezleri de sorgulanmalıdır (60).

Germinal matriks kanaması–intraventriküler kanama sıklığı 32. gestasyonel hafta (GH) ve 1500 gramın altında doğan pretermelerde sık saptanır. Literatürde insidans, %20-25 olarak belirtilmiştir (56). <26 GH’da doğan preterm grubunda yaklaşık %45’i GMK-İVK saptanmıştır (61,62). Son yıllarda yenidoğan bakımıyla birlikte ileri evre İVK oranları azalmıştır ve <32 GH pretermelerde %5-10 aralığındadır (55,63,64). Tek taraflı parankimal kanama %3-11 oranındayken, eşlik eden beyaz madde hasarında düşüş gözlenir (55,66).

Germinal matriks kanaması–intraventriküler kanamanın sınıflandırması, (GM içinde sınırlı, yakın ventriküler sisteme uzanmamasına), ak maddenin tutulumuna (intraparankimal olmamasına) ya da ventriküllerdeki dilatasyona göre saptanır (57). GMK-İVK tek taraflı, iki taraflı, her iki tarafta aynı evrede veya farklı evrelerde olabilir (55-57). Günümüzde gerek akut dönem gerekse uzun dönem prognoz açısından kraniyal US görüntüleri baz alınarak Volpe (56) tarafından geliştirilmiş olan sınıflama kullanılır(Tablo 2).

Tablo 2. Volpe’ye göre GMK-İVK sınıflaması ve transfontanel usg bulguları

Evre	Parasagittal kraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Germinal matriks kanaması (GMK) Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10’unu doldurur
Evre II	Ventrikül alanının %10-50’sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının >%50’sini dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

Prematürite en önemli risk faktörüdür, önlemenin en birincil yolu prematüritenin önlenmesidir (64, 61,68-73). Hipoglisemi gibi olumsuz sonuçları gösterilmiş ikincil komplikasyonlar önlenmelidir. Kanama sonrasında meydana gelebilecek nöbetlerin de tedavi edilmesi önem taşır (77). Hipotermiden, hipokarbi ve hiperkarbiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipotansiyon ve hipertansiyondan, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, kanama tespit edildikten sonra da önemlidir (70,72,74-76). GMK- İVK riski olan pretermilerin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılması sonrasında stabilize edilmesi, gerekli invaziv girişimlerin tamamlanması, total parenteral nütrisyonun ve gerekli medikal tedavinin başlanması ilk 24 saat içerisinde yapılmalıdır. Kanamanın derecesi kraniyal US ile yapılabilmekte ve antenatal kanama veya sonrasında oluşan kanama ayırt edilebilmektedir. Pretermelerde GMK-İVK en çok postnatal ilk 72 saat içerisinde meydana gelir, ilk 72 saat tamamlandığında ikinci bir tarama yapılması önem arz eder (77). Pretermelerde GMK-İVK'nın komplikasyonları açısından postnatal ilk hafta tamamlandığında, üçüncü haftada tarama yapılır (78,79). GMK-İVK'sı olan bebeklerde nörogelişimsel sorunlar ve prognoz gebelik yaşı, kanamanın evresi, VP şant ihtiyacı ve beraberindeki morbiditelere göre değişiklik göstermektedir (80,81). GMK-İVK geliştiğinde, kanama ve posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD) açısından kraniyal usg taramaları düşük evreli kanamalarda (Evre I ve Evre II) haftada 1 kere, ileri evre kanamalarda (Evre III ve PVHİ) haftada 2 kere yapılmalıdır.

2.4.4. Periventriküler Lökomalazi (PVL)

Periventriküler lökomalazi, sentrum semiovale, akustik ve optik nöronların tutulumuyla seyreden beyaz maddenin nekrozu olarak tanımlanabilir (82). Pretermelerde, hipoksik-iskemik ensefalopatiyle ilişkilidir (82,83). PVL'ye özgü sekel bulgusu spastik diparezi olarak tanımlanır (84-87). PVL serebral hareket bozukluğu, nörolojik bozuklukların önemli nedeni olarak bilinmektedir. <1500 gram doğan bebeklerin %3-4'ünde ve 33-35 gestasyonel haftada doğan bebeklerin %4-10'unda bildirilmiştir (89). Resch ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PVL saptanan bebeklerin %77'sinde serebral hareket bozukluğu, %72'sinde bilişsel işlevlerde bozukluk ve

%15'inde konvülsiyon görülmüş olup gelişimsel bozukluk yönünden risk artışı olduğu belirtilmiştir (90).

2.4.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %3-15 sıklığında görülmekte olup, >%90'ını <32 gestasyon haftasındaki prematüre bebekler oluşturmaktadır (91). ÇDDA bebeklerde görülme oranı % 9,1'dir (92). Bağırsak mukozasında gelişen enflamasyon sonucu iskemik nekroz görülür (93). ÇDDA bebeklerde uzun dönemde önemli morbidite nedeni olarak göz ardı edilmemelidir. NEK %15-30 oranında mortaliteye yol açar (91).

Klasik NEK, hipoksi iskemiyeye sekonder erken NEK (ENEK), transfüzyon ilişkili NEK ve NEK dışında benzer klinik bulguları olan spontan intestinal perforasyon (SİP) bu tanımlar içinde sayılabilir (94,95). Yapılan çalışmalarda kan transfüzyonu ve NEK ilişkisi bulunmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalarda bu ilişki ortaya konulamamıştır (96). ADDA bebeklerde, spontan intestinal perforasyon yaşamın ilk haftasında, beslenme ile ilgisi olmadan ortaya çıkar ve izole perforasyon görülür(97). Dolaşım bozukluğu nedeniyle kullanılan hidrokortizonun, PDA tedavisinde kullanılan indometazinin aynı anda uygulanması suçlanmaktadır (93).

Nekrotizan enterokolit; apne atakları, ısı düzensizlikleri, letarji, perfüzyon bozukluğu bulgularından şok, peritonit ve ölümle sonuçlanan ağır bir tabloya kadar farklı klinik sorunlar ortaya çıkarır. İlk bulgular beslenme intoleransı, abdominal distansiyon kusmadır. Abdominal distansiyon yanında rektal kanama görülebilmektedir (93). NEK hastaların %20-30'unda bakteriyemi ile ilişkilidir (98). Tanısında klinik bulgular yanında sepsis ile ayırmada laboratuvar tetkikleri faydalıdır. Sıklıkla trombositopeni ve lökopeni görülür, laboratuvar genellikle hastalığın izleminde kullanılır. Bakteriyemi eşlik edebilir. Görüntüleme başlıca direkt grafi ve USG kullanılır, erken dönemde dilate bağırsak ansları ve gaz distansiyonu görülebilir. NEK için patognomonik bulgu ise grafide bağırsak duvarındaki gazı gösteren pnömatozis intestinalis'dir (99,100).

Klinik pratikte NEK evrelemesi ve tedavi yaklaşımı için klinik ve radyolojik bulgularına göre "Modifiye Bell Evrelemesi" kullanılmaktadır (Tablo 3) (101).

Tablo 3. Nekrotizan enterokolit için modifiye bell evrelemesi

Şüpheli NEK	IA	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Apne Letarji Isı düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA ile aynı bulgular Dışkıda aşık kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
Kesin NEK	IIA	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis
	IIB	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Palpabl bağırsak anslar	Apne Letarji Isı düzensizliği Orta derecede metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Asit
İleri NEK	IIIA	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle Generalize peritonit	Ciddi apne Hipotansiyon Miks asidoz, Koagülopati Nötropeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitonyum

Nekrotizan enterokolitte tedaviye hızlı bir şekilde karar verilip başlatılmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi, yakın laboratuvar ve radyolojik tetkik istenmelidir. Fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik tetkikler hastalığın seyrini izlemede, çok önemli belirteçlerdir. (102-105).

NEK vakaların 1/3- 1/2'sinde klinik seyir kötü olup perforasyon gelişebilir ve cerrahi tedavi kaçınılmazdır (106). Klinik gidişatta bozulma, ciltte eritem, batında

kitle, peritonda hava kaçağı olması, direk grafide görülen dilate bağırsak ansı, asit, ağır trombositopeni, belirgin pnömatisis intestinalis cerrahi girişim endikasyonu oluşturan kriterlerdendir (107,108).

2.4.6. Yenidoğan Sepsisi

Yaşamın ilk ayında enfeksiyonu gösteren bulguların olduğu ve kan kültüründe etkenin üretildiği bir klinik durumdur. Sepsis tanısı laboratuvar ve klinik bulgularının beraber değerlendirilmesi ile konur (109).

İnsidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında saptanmıştır (110). Erken başlangıçlı sepsis 401-1500 gram arasında 10,96 olarak, 2500 gram üstünde 1000 canlı doğumda 0,57 saptanmıştır. (111). Geç başlangıçlı sepsis ise 501-750 gram arasında %51,2, 1500 gram altı bebeklerde %15-25 arasında saptanırken 2500 gram üzerinde %1,6 olarak bulunmuştur (112). Ülkemizde geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4-14,1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir (113,114). Mortalite oranı %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir (115).

Yaşamın ilk 3 gününde (<72 saat) görülmesi durumunda erken neonatal sepsis, 4-30. günleri arasında görülmesi durumunda ise geç neonatal sepsis olarak adlandırılır. Etkenin gösterildiği, laboratuvar ve klinik bulguları olan hastalar kanıtlanmış sepsis, etkenin gösterilemediği hastalar ise klinik sepsis olarak belirtilmiştir. (116).

Prematürite, sepsis etiyolojisinde en önemli risk faktörüdür. Erken membran rüptürü ve korioamniyonit varlığında ise sepsis riski %1-3'tür (117). ABD'de annede vajinal, rektal grup B streptokok (GBS) %15-40 arasında bildirilirken ülkemizde %2-10,6 'tür (118).

Erken başlangıçlı sepsis'te sık etkenler *Eshericia coli* (E. coli) ve GBS'dir. Az sıklıkta stafilokoklar, *Listeria monocytogenes* (L. monocytogenes), diğer gram negatif enterik basiller etken olarak tanımlanır (111).

Gelişmiş ülkelerde geç başlangıçlı sepsiste *Staphylococcus epidermidis* (S. epidermidis), koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) sık görülmekte iken, E. coli, klebsiella, pseudomonas türleri gibi gram negatif basiller az sıklıkta görülür (112).

Erken başlangıçlı sepsiste çoğunda ilk 24 saatte, hemen hepsinde ilk 48 saat içinde klinik ortaya çıkar. Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem etkilenirken, geç sepsiste pnömoni, artrit, osteomyelit görülebilir (120).

Yenidoğan sepsisinde; apne, takipne, çekilme, siyanoz, taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, kapiller geri dolum süresinde uzama, kusma, distansiyon, ishal, hepatomegali, sarılık, kanama, omfalit, kutis marmoratus, sklerema, huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus azalması saptanabilmektedir (109).

Sepsis tanısı için kan kültüründe etkenin üretilmesi altın standarttır. Pozitif kan kültürü tanı koydururken negatif kan kültürü sepsisi tanı dışı bırakmaz (109). Beyaz küre ve trombosit sayısı sepsis için özgül olmayan belirteçler olup kanıtlanmış sepsisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde normaldir. Periferik yaymada immatür nötrofilin toplam nötrofile oranının 0,2'nin üzerinde olması sepsis açısından anlamlıdır. CRP ise genellikle tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılır. Ardışık CRP değerlerinin negatif olması sepsisin dışlanmasında yardımcıdır (121,122).

Ampirik tedavide ilk seçenek ampisilin veya penisilin G ve bir aminoglikozittir. Menenjit varlığında BOS geçişi olması nedeniyle ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir. Tedavide 24- 48 saatte belirti ve bulguların düzelmesi, 48-72 saatte beyazküre sayısı, CRP düzeyinin normale dönmesi yanıt olduğunu gösterir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 gün sürerken kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 günden az olmamalıdır (109).

2.4.7. Prematüre Retinopatisi (ROP)

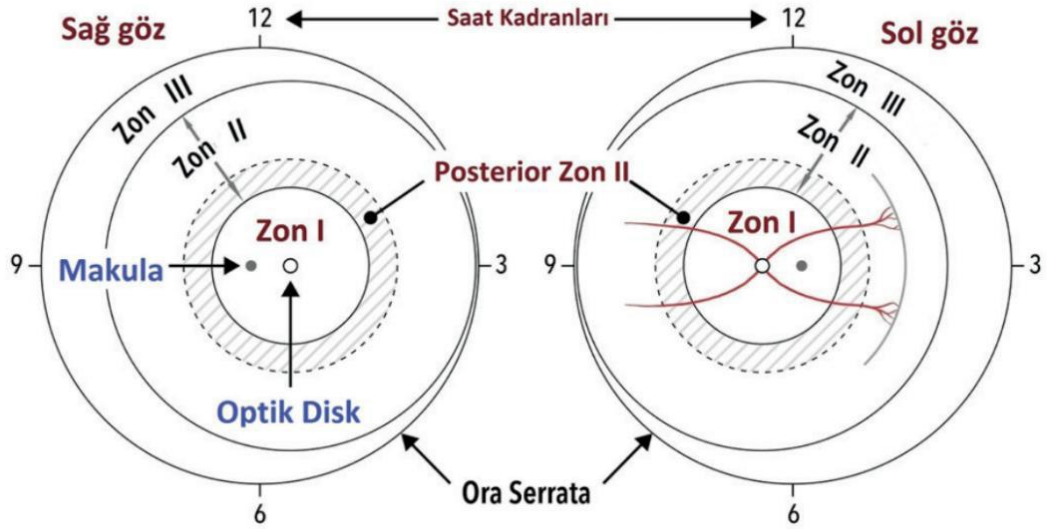
ROP, gelişmiş ülkelerde <32 GH doğan pretermelerde görülürken, gelişmekte olan ülkelerde 34 gestasyonel haftaya kadar ağır ROP saptanabilmektedir (122-126).

Prematüre retinopatisinde en iyi bilinen risk faktörleri doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın düşük olmasıdır. Özellikle <1000 gram ve <28 haftada doğan bebeklerde sıklığının arttığı bilinmektedir (122,124,127).

Prematüre retinopatisinin sınıflandırılmasında ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) sınıflaması kullanılmaktadır. Zon (yerleşim alanı), yayılım derecesi (retina yüzeyinin saat kadranlarına bölünmesi), evre (şiddeti), plus hastalık varlığı (posterior retinal damarlardaki dilatasyon ve kıvrım varlığı) ile tanımlanır (128).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından yapılan çalışmada (TR-ROP çalışması) ÇDDA preterm bebeklerde ROP görülme sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %11 olarak saptanmıştır. Gebelik yaşı 33-35 hafta bebeklerde %6,1 ve ileri evre ROP binde 6 olarak gösterilmiştir. Doğum ağırlığı 1500-2000 gr arası bebeklerde %10,3 olup bu bebeklerin 19'unda ciddi ROP saptanmıştır (127).

Normal retinada 6. haftadan sonra gözün ön segmenti hyaloid arter ile perfüze olur. Fetusta retinal damarların gelişimi gebeliğin 15-18. haftasında başlayıp optik diskten periferik doğru gelişir. Prematürlerde retinada genişliği farklı periferik avasküler zon bulunur. Vaskülarizasyonun tamamlanması PM 48-52. haftaya kadar gecikebilir. Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyon duraklar. Uzamış hiperoksi, asidoz, hipotermi, asfiksi, vitamin E eksikliği ve omega-3 poliansatüre yağ asitlerinin azlığı gibi faktörler hasarlanmada rol oynar (123,124).



Şekil 1. Prematüre retinopatisinin yerleşim durumu

Amerikan Oftalmoloji Akademisinin ve Amerikan Pediatri Akademisi ve 2018 önerilerine göre GY ≤ 30 hafta veya DA ≤ 1500 gram olan tüm bebekler ile gestasyon yaşı (GY) > 30 hafta, DA 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak stabil olmayan, kardiyopulmoner sorunu olan bebeklerin taranması önerilmektedir (Tablo 4) (129).

Tablo 4. Gebelik yaşına göre ilk ROP muayenesi zamanı

GY (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

ROP tedavisinde bevacizumab (vasküler endotelyal büyüme faktör monoklonal antikoru), lazer fotokoagülasyon yaygın kullanılan yöntemlerdir. Evre 4-5 hastalarda ise vitrektomi cerrahisi planlanmaktadır (130).

2.4.8. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır (132). Doğumdan sonra kandaki oksijen konsantrasyonu artar ancak duktus kapanmasında (siyanotik konjenital kalp hastalıkları) kandaki oksijen düzeylerinin yükselmesi gerekmez. Dolaşımdaki oksijen düzeyindeki ani artış lokal prostoglandini azaltır.

DA'nın kapanması için gerekli olan hipoksik ortam prematürelde sağlanamaz ve DA kapanmış bile olsa, tekrar açılabilir. Duktus arteriozus yapısındaki K⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarının gelişmemesi oksijene bağlı duktal konstriksiyonun etkisini azaltır. DA dokusundaki PG'lere; özellikle de PGE₂'ye duyarlılık gebelik haftası ilerledikçe azalır, Postnatal dolaşıma hazırlık için DA dokusu oksijene daha duyarlı, PG'lere ise daha az duyarlıdır. Akciğerdeki immatüriteye bağlı olarak PG metabolizması yavaştır. Tüm bu etkenlerin prematürelde DA'nın açık kalmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (133).

Doğum ağırlığı >1000 gr bebeklerin hemen hemen tamamında (%94) PDA kendiliğinden kapanmakta olup bu oran doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda %34, <27 GH hafta bebeklerde ise %40'tır (132).

ÇDDA bebeklerdeki PDA'nın insidansı 1/3 iken term bebeklerde 100,000 canlı doğumda 57'dir (134).

Prematür bebeklerde oranlar %29-80 arasında değişir. PDA sıklığına bakıldığında:

<28 hafta prematürelere: %60- 70

>32 hafta prematürelere: %20

<1000 gr bebeklerde: %40-55

<1500 gr bebeklerde: %30 olarak belirtilmektedir (132).

DA < 28 hafta prematürelere %10-15'inde ilk 3 gün içinde, %30'unda ise 1 haftada kapanmaktadır. ABD'de 2015'te yayınlanmış bir çalışmada, 182 bin < 32 hafta prematüre incelenmiş PDA sıklığı, < 28 haftalık bebeklerde %27, 29-32 haftalıklerde %11 olarak bulunmuştur. 2003'te PDA sıklığı olan < 32 hafta prematürelere oranı %14 iken, 2009'da bu oran %21 saptanmıştır. (135).

Antenatal kortikosteroid uygulanmaması, koryoamnionit, fazla miktarda intravenöz sıvı, intrauterin büyüme geriliği, genetik faktörler, sepsis varlığı, RDS varlığı, perinatal asfiksi, yüksek rakımda doğma prematürelere PDA riskini artırmaktadır (132).

Prematürelere serum iyonize Ca⁺⁺ düzeylerinin düşük olması nedeniyle PDA'ya bağlı sol kalp yetmezliği daha erken görülür (136). Taşikardi ve PDA'ya bağlı aortik diastolik basınçta düşme, kardiyak kasılmayı olumsuz etkiler (134,136).

Soldan-sağa şantın miktarı arttıkça üfürümün şiddeti artar ve süresi uzar. Sistolik, yüksek frekanslı bir üfürümdür. İkinci kalp sesinin sonunda duyulur, diyastole kadar da uzayabilir. Genellikle sol sternum kenarı boyunca, 2-3. interkostal aralıkta duyulur. Nabız basıncında genişleme, sol ventikül yetmezliği bulguları, periferik nabızlarda güçlenme taşikardi, ral, takipne ilerleyen vakalarda apne, bradikardi izlenir.

PDA için klinik skorlama sistemleri duyarlı değildir (132). PDA ile ilgili yayınlarda, düşük kan basıncı değerleri geniş PDA gelişimini gösteren değerli bir

bulgu olduğu vurgulanmıştır (137,138). Dördüncü günden sonra üfürüm daha belirginleşir (132).

Skelton ve ark. kapanmış duktusu olan bebeklerin %11'inde, küçük PDA'sı olanların ise %24'ünde üfürüm duyulduğunu belirtmektedir. (139).

Ekokardiyografi ile tarama ilk günlerde önerilmektedir (141). 1500'den fazla ÇDDA bebekte yapılmış bir çalışmada, 3. günden önce EKG ile PDA taraması yapılan <29 GH bebeklerde, taburculuk öncesi mortalitenin (%14,2 vs 18,5, OR:0,73) ve PK sıklığının (%5,7 vs 8,4, OR:0,6) daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ekokardiyografik değerlendirme yapılan 847 bebeğin %62'sinde, klinik bulgularla değerlendirme yapılan 541 bebeğin ise %59'unda PDA çapının $\geq 1,5$ mm/kg olduğu saptanmıştır (142). Sellmer'in yapmış olduğu çalışmada PDA 1,5 mm olması mortaliteyi 3,4 kat artırdığı tespit edilmiştir (143). Klinik belirgin PDA; Ekokardiyografiyle kanıtlanmış, PDA ile uyumlu üfürüm, prekordiyal vuruda, periferik nabızlarda belirginleşme bulguları vardır. Üfürüm ve klinik bulgular için düşük duyarlılık ve özgüllük verilmiştir (139). Semptomatik PDA; Hipotansiyon ortaya çıktığında PDA semptomatik hale gelmiş ve pulmoner hiperperfüzyon ve/veya sistemik hipoperfüzyon gelişmiştir. Semptomatik PDA'da MV'den ayrılmada güçlük, apne atakları, PK ve hipotansiyon izlenir (142). Hemodinamik açıdan anlamlı PDA; Ekokardiyografik incelemede PDA'daki yüksek akım gösterilerek koyulur. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA da, büyük PDA'ların <28 hafta bebeklerde PK, İVK, ölüm ya da ciddi morbiditeyle ilgili olması nedeniyle PDA'yı kapatmak gerekebilir (136,144,145).

Tedavi klinik ve eşlik eden diğer patolojilere göre belirlenmektedir. Duktus geniş ve komplikasyonlara sebep oluyorsa acil tedavi gerektirir. PDA tedavisi; anemi ve hipotermi önlenmesi, yeterli oksijenizasyonun sağlanması, sıvı kısıtlaması, diüretik uygulamalarını içeren konservatif tedavi, siklooksijenaz inhibitörleri ile farmakolojik tedavi (ibuprofen, indometazin, parasetamol) ve medikal tedaviye dirençli veya medikal tedavinin uygulanamayacağı hastalarda uygulanan cerrahi operasyon olmak üzere üç ayrı yaklaşımı içermektedir (132).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA MODELİ

Bu çalışma, 1 Ocak 2021- 1 Ocak 2022 yılları arasında (1 yıllık sürede) hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) preterm bebek hastaların dahil edildiği retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya 121 ÇDDA preterm bebek hasta dahil edildi. Bu çalışmada 1 yıllık sürede yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan çok düşük doğum ağırlıklı (≤ 1500 g) olan bebeklerin perinatal özellikleriyle birlikte gelişen yenidoğan yoğun bakım standartları sonucunda ortaya çıkan tedavi modalitelerinin erken dönem sonuçlar üzerine ve mortalite üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastaların cinsiyeti, doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğumdaki anne yaşı, 1. ve 5. Dk Apgar skoru, seleston uygulanma durumu, magnezyum uygulanma durumu, SNAPPE 2 skoru, postnatal 15. Gün, 30. Gün, 45. Gün kilo alımı, surfaktan uygulanma zamanı, dozu, konvülsiyon durumu, entübasyon durumu/süresi, invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon süresi, oksijen maruziyet süresi, TPN alma süresi, ilk eritrosit süspansiyonu zamanı, ventilatör ilişkili pnömoni, böbrek yetmezliği, postnatal hipotansiyon, trombositopeni, hipernatremi, hiponatremi, hiperglisemi, hipoglisemi, kolestaz, hiperkapni, hipokapni, hastanede yatış süresi gibi klinik bilgilerin yanı sıra prematürelde gelişen Respiratuar Distres Sendromu (RDS), Prematur Retinopatisi(ROP), Nekrotizan Enterokolit (NEK), Bronkopulmoner Displazi (BPD), Patent Duktus Arteriosus (PDA) ,İntrakranial Kanama (İKK), anemi, sepsis ve hiperbilirubinemi gibi komplikasyonlar hasta arşiv dosyalarına erişilerek kaydedildi.

Çalışma süresince yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılan bebekler dahil edildi. Doğum ağırlığı 500 g ile 1500 g arasında olan bebeklerin dosyaları incelendi. Hastanemizde doğan ve çeşitli nedenlerle dış merkezlere sevk edilen hastalar, dış merkezde doğup hastanemize 7. gününden sonra transport edilmiş hastalar, hayatla bağdaşmayan konjenital anomalisi olan bebekler, 1500 gr üstünde doğmuş preterm bebekler çalışmaya alınmadı.

3.3.ETİK KURUL İZİNİ

Çalışmamız, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 12.01.2023 tarihinde 2358 sayılı karar numarasıyla onaylanmıştır. Etik kurul kararı ektedir. (Toplantı sayısı: 120/ Tarih:

12.01.2023/ Karar no: 2358) (Ek-1).

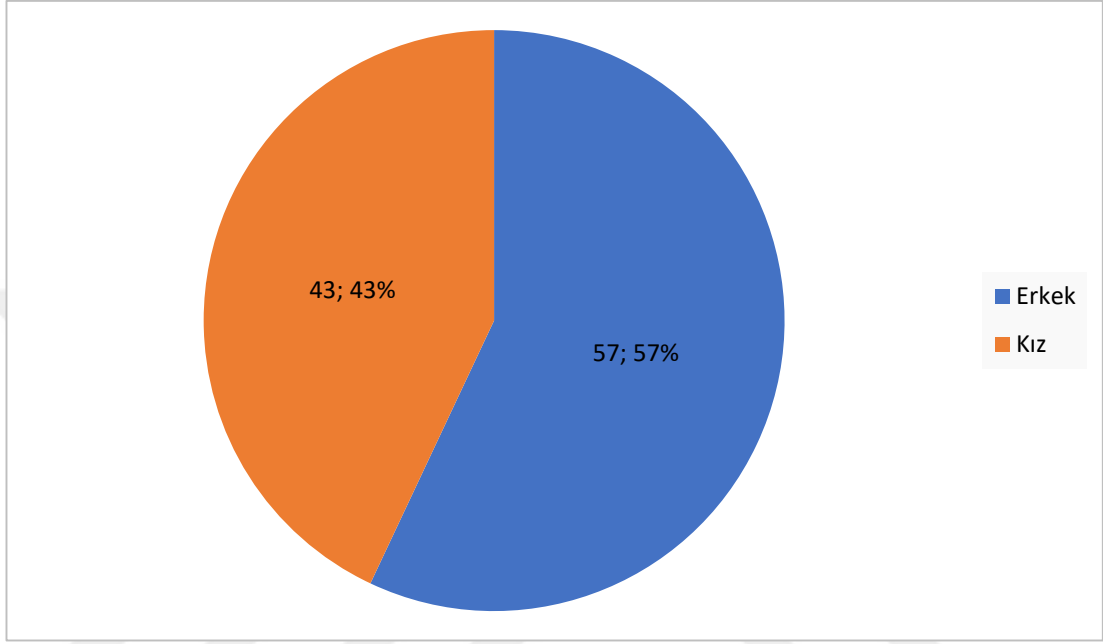
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin, Windows için SPSS 22.0 istatistik yazılımı kullanılarak uygun istatistiksel analizleri yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov testi, histogram grafiği ve basıklık ve çarpıklık değerlerinin incelenmesi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Sürekli verilerin analizinde dağılımlarına göre; Independent Sample T testi, Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testlerinden uygun olanlar kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu durumda farkı yaratan grubu bulmak için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldı. Mortalite ile ilgili olabilecek faktörleri belirlemek için Binary Lojistik Regresyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

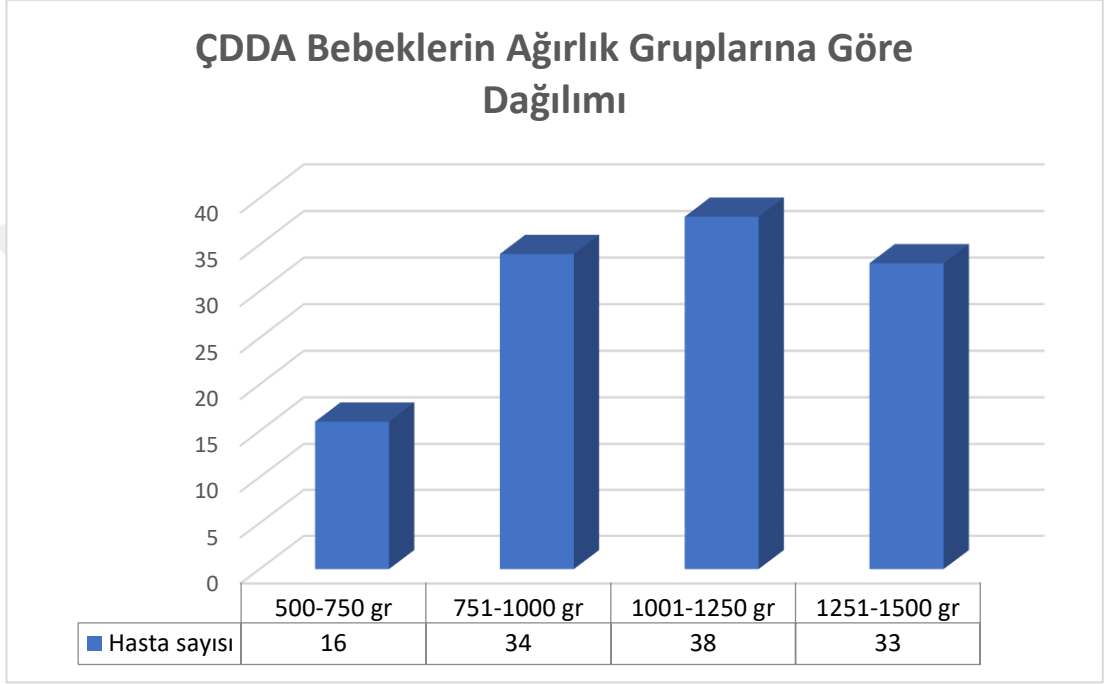
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2021-1 Ocak 2022 tarihleri arasında doğan 133 ÇDDA bebekten çalışmaya toplam 121 ÇDDA prematüre yenidoğan dahil edilmiştir. Dahil edilmeyen 12 hastanın 5'i dış merkezde doğup

tarafımıza sevk edilen, 4'ü hastanemizde doğup dış merkeze sevk edilen, 3'ü yaşamla bağdaşmayan konjenital anomaliye sahip hastalardı. Çalışmaya dahil edilen ÇDDA prematüre bebeklerin 69'u (%57,0) erkek, 52'si (%43,0) kız idi.



Şekil 2. Çalışmaya alınan hastalardaki cinsiyet dağılımı

ÇDDA preterm bebeklerin 16'sı (%13,2) 500-750 g, 34'ü (%28,1) 751-1000 g, 38'i (%31,4) 1001-1250 g, 33'ü (%27,3) 1251-1500 g aralığında idi.



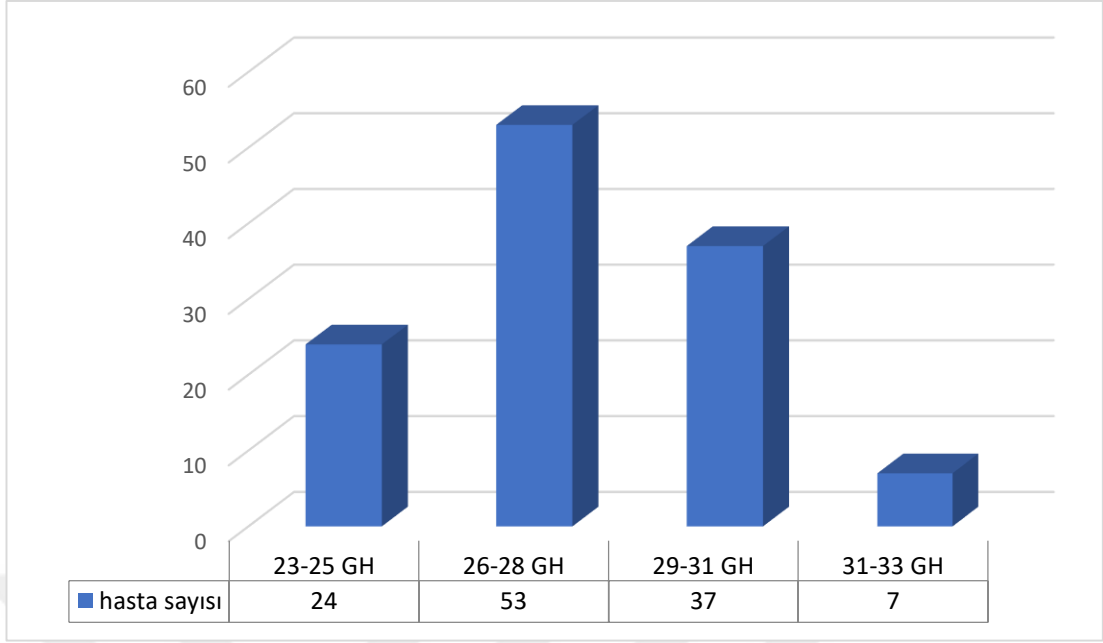
Şekil 3. ÇDDA bebeklerin ağırlık gruplarına göre dağılımı

ÇDDA preterm bebeklerin demografik, natal ve klinik özelliklerinin doğum ağırlığına göre ayrıntılı karşılaştırılması Tablo 5’de yer almaktadır.

ÇDDA preterm bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması $1073,7 \pm 257,1$ gram, gestasyonel yaş ortalaması $27,76 \pm 2,31$ hafta idi. Gestasyonel yaş ortalaması; doğum ağırlığı 500-750 gram olan bebeklerde $24,56 \pm 1,50$ hafta, 751-1000 gram olan

bebeklerde $26,5 \pm 1,63$ hafta, 1001-1250 gram olan bebeklerde $28,34 \pm 1,47$ hafta, 1251-1500 gram olan bebeklerde $29,88 \pm 1,45$ hafta idi.

Hasta grubunda maternal preeklampsi ≤ 1000 gr bebeklerin 11'inde (%22) gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 28 (%23,1)'inde gözlendi. Maternal diyabet ≤ 1000 gr bebeklerin annelerinde gözlenmezken (%0), ≤ 1500 gr bebeklerin 3 (%2,5)'ünde gözlendi. Korioamnionit ≤ 1000 gr bebeklerin annelerinin 1'inde (%2) gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin annelerinin 4 (%3,3)'ünde gözlendi. Oligohidroamnioz ≤ 1000 gr bebeklerin 7'sinde (%14) saptanırken, ≤ 1500 gr bebeklerin 18 (%14,9)'inde saptandı. Uzmanış membran rüptürü ≤ 1000 gr bebeklerin 7'sinde (%14) saptanırken, ≤ 1500 gr bebeklerin 15 (%12,4)'inde saptandı. Umblikal arter doppler bozukluğu ≤ 1000 gr bebeklerin 3 (%6)'ünde saptanırken, ≤ 1500 gr bebeklerin 9 (%7,4)'unda saptandı. Akut fetal distres ≤ 1000 gr bebeklerin 15 (%30)'inde saptanırken, ≤ 1500 gr bebeklerin 36 (%29,8)'sında saptandı. SGA ≤ 1000 gr bebeklerin 2 (%4)'sinde gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 4 (%3,3)'ünde gözlendi. Doğumda resüsitasyon ≤ 1000 gr bebeklerin 40 (%80)'ında gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 67 (%55,4)'sinde gözlendi. PDA ≤ 1000 gr bebeklerin 29 (%58)'unda gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 38 (%31,4)'inde gözlendi. IVH ≤ 1000 gr bebeklerin 27 (%54)'sinde gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 41 (%33,9)'inde gözlendi. Erken neonatal sepsis ≤ 1000 gr bebeklerin 22 (%44)'sinde saptanırken, ≤ 1500 gr bebeklerin 33 (%27,5)'ünde saptandı. Nazokomiyal sepsis ≤ 1000 gr bebeklerin 29 (%59,2)'unda saptanırken, ≤ 1500 gr bebeklerin 53 (%44,5)'ünde saptandı. Ventilatör ilişkili pnömoni ≤ 1000 gr bebeklerin 10 (%20)'unda gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 13 (%10,7)'ünde gözlendi. Böbrek yetmezliği ≤ 1000 gr bebeklerin 9 (%18)'unda gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 10 (%8,3)'unda gözlendi. ROP ≤ 1000 gr bebeklerin 25 (%50,0)'inde saptanırken, ≤ 1500 gr bebeklerin 40 (%33,0)'ında saptandı. BPD ≤ 1000 gr bebeklerin 34 (%87,2)'ünde gözlenirken, ≤ 1500 gr bebeklerin 67 (%62,6)'sinde gözlendi.



Şekil 4. Preterm bebeklerin gestasyon haftasına göre dağılımı

ÇDDA preterm bebeklerin 67'sine (%55,4) doğumda resüsitasyon yapılmıştı. Doğumda resüsitasyon, doğum ağırlığı 500-750 gram olan bebeklerin 15 (%93,8)'inde, 751-1000 gram olan bebeklerin 25 (%73,5)'inde, 1001-1250 gram olan bebeklerin 16 (%42,1)'sında ve 1251-1500 gram olan bebeklerin 11 (%33,3)'inde gözlendi. Doğum ağırlığı 500-750 gram ve 751-1000 gram olan bebeklerin resüsitasyon oranı, 1001-1250 gram ve 1251-1500 gram grubundaki bebeklere göre yüksek saptandı.

İnvaziv mekanik ventilasyon maruziyet süresi 500-750 gram olan bebeklerde diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı. İnvaziv mekanik ventilasyon maruziyet süresinin medyan değeri; 500-750 gram olan bebeklerde 35 (2-143) gün, 751-1000 gram olan bebeklerde 19,6 (0-57) gün, 1001-1250 gram olan bebeklerde 7,4 (0-62) gün, 1251-1500 gram olan bebeklerde 2,6 (0-10) gün idi.

Noninvaziv ventilasyon kullanım süresi 500-750 gr olan bebeklerde 18 gün (0-89), 751-1000 gr olan bebeklerde 24,8 (0-156) ve 1001-1250 gram olan bebeklerde 23,7 (0-232) ve 1251-1500 gram olan bebeklerde 8,5 (1-38) olarak bulunmuştur. Noninvaziv ventilasyon kullanım süresi 500-750, 751-1000 ve 1001-1250 gram olan bebeklerde 1251-1500 gram olan bebeklere göre daha yüksek saptandı.

Oksijen kullanım süresi 500-750 gr olan bebeklerde 55,6 (2-90) gün, 751-1000 gr olan bebeklerde 51,3 (4-164), 1001-1250 gram olan bebeklerde 38,1 (0-148) ve 1251-1500 gram olan bebeklerde 15,5(1-55) gün olarak saptandı. Oksijen kullanım süresi 500-750, 751-1000 ve 1001-1250 gram olan bebeklerde 1251-1500 gram olan bebeklere göre daha yüksek saptandı.

Patent duktus arteriozus 500-750 gr olan bebeklerden 9 (%56,3)'unda, 751-1000 gram olan bebeklerden 20 (%58,8)'sinde, 1001-1250 gr olan bebeklerden 7 (%18,4)'sinde ve 1251-1500 gram olan bebeklerden 2 (%6,1)'sinde görülmüştür. Patent duktus arteriozus 500-750 ve 751-1000 gram olan bebeklerde 1001-1250 ve 1251-1500 gram olan bebeklere göre daha yüksek saptandı.

İntraventriküler hemoraji 500-750 gr olan bebeklerde 12 (%75)'sinde, 751-1000 gram olan bebeklerden 15 (%44,1)'inde, 1001-1250 gr olan bebeklerden 9 (%23,7)' unda ve 1251-1500 gram olan bebeklerden 5 (%15,2)'inde gözlenmiştir. İntraventriküler hemoraji 500-750 ve 751-1000 gram olan bebeklerde 1001-1250 ve 1251-1500 gram olan bebeklere göre daha yüksek saptandı.

Erken neonatal sepsis 500-750 gram olan bebeklerin 9 (%56,3)'unda, 751-1000 gr olan bebeklerin 13 (%38,2)'ünde 1001- 1250 gr olan bebeklerin 8 (%21)'inde ve 1251-1500 gr olan bebeklerin 3 (%9,4)'ünde görülmüş olup, erken neonatal sepsis 500-750 gram olan bebeklerde, 1001- 1250 ve 1251-1500 gruplarına göre daha yüksek saptandı. Nazokomiyal sepsis 500-750 gram olan bebeklerin 8 (%50,0)'inde, 751-1000 gr olan bebeklerin 21 (%63,6)'inde 1001- 1250 gr olan bebeklerin 16 (%43,2)'sinde ve 1251-1500 gr olan bebeklerin 8 (%24,2)'inde görüldü. Nazokomiyal sepsis 751-1000 gram olan bebeklerde 1251-1500 gram olan bebeklere göre daha yüksek saptandı.

Ventilatör ilişkili pnömoni 500-750 gram olan bebeklerin 5 (%31,3)'inde, diğer gestasyon haftası gruplarına göre daha yüksek saptandı.

Böbrek yetmezliği 500-750 gr olan bebeklerin 3 (%18,8)'ünde, 751-1000 gram olan bebeklerin 6 (%26,5)'sında, 1001- 1250 gr olan bebeklerin 4 (%10,8)'ünde görülmüş ve 1251-1500 gr olan bebeklerde (%0) görülmemiştir. Böbrek yetmezliği oranı 500-750 ve 751-1000 gram olan bebeklerde 1001- 1250 ve 1251-1500 gruplarına göre daha yüksek saptandı.

Prematüre retinopatisi 500-750 gram olan bebeklerin 7 (%46,7)'sinde, 751-1000 gr olan bebeklerin 18 (%66,7)'inde, 1001- 1250 gr olan bebeklerin 8 (%21,6)'inde ve 1251-1500 gr olan bebeklerin 7 (%23,3)'sinde görülmüştür. Prematüre retinopatisi 751-1000 gram olan bebeklerde 1001- 1250 ve 1251-1500 gruplarına göre daha yüksek saptandı. ROP evreleri değerlendirildiğinde; 500-750 gram olan bebeklerde evre 1-2 ROP 2 (%12,5)'sinde daha düşük görülürken, evre ≥ 3 veya APROP 5 (%31,2)'inde daha fazla görülmüştür.

Bronkopulmoner displazi 500-750 gram olan bebeklerin 9 (%90)'unda, 751-1000 gr olan bebeklerin 25 (%86,2)'sinde, 1001-1250 gr olan bebeklerin 25 (%67,6)'inde ve 1251-1500 gram olan bebeklerin 8 (%25,8)'inde görülmüştür. BPD, 1001-1250 gram olan bebeklerde 18 (%48,6)'inde daha hafif görülürken, 500-750 gram olan bebeklerde daha ağır düzeyde görülmüştür. BPD postnatal steroid alma 500-750 gram olan bebeklerde 7 (%70)'sinde daha yüksek saptanmıştır.

Toplam yatış süresi 1251-1500 gram olan bebeklerde 35,4 (5-64) gün olup, diğer gruplara göre daha az saptandı.

Mortalite değerlendirildiğinde; 500-750 gram olan bebeklerin 10 (%62,5)'u, 751-1000 gram olan bebeklerin 9 (%26,5)'u, 1001-1250 gram olan bebeklerin 2 (%5,3)'si, 1251-1500 gram olan bebeklerin 2 (%6,1)'si ex olmuştur.



Tablo 5. Preterm bebeklerin ve annelerin demografik, natal ve klinik özelliklerinin doğum ağırlığına göre karşılaştırılması

Değişkenler	500-750 g (n=16)	751-1000 g (n=34)	Ara Toplam ≤1000 g (n=50)	1001-1250 g (n=38)	1251-1500 g (n=33)	Toplam ≤1500 g (n=121)
Antenatal steroid (tamamlanmış doz), n (%)	6 (37,5)	15 (44,1)	21 (42,0)	12 (31,6)	14 (42,4)	47 (38,8)
MgSO ₄ , n (%)	6 (37,5)	11 (32,4)	17 (34,0)	11 (28,9)	10 (30,3)	38 (31,4)
Preeklampsi, n (%)	6 (37,5)	5 (14,7)	11 (22,0)	6 (15,8)	11 (33,3)	28 (23,1)
Diyabet, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,9)	0 (0,0)	3 (2,5)
Korioamnionit, n (%)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (2,0)	2 (5,3)	1 (3,0)	4 (3,3)
Oligohidroamnioz, n (%)	2 (12,5)	5 (14,7)	7 (14,0)	6 (15,8)	5 (15,2)	18 (14,9)
UMR, n (%)	1 (6,3)	6 (17,6)	7 (14,0)	4 (10,5)	4 (12,1)	15 (12,4)
Umbilikal arter doppler bozukluğu, n (%)	1 (6,3)	2 (5,9)	3 (6,0)	2 (5,3)	4 (12,1)	9 (7,4)
Akut fetal distres, n (%)	8 (50,0)	7 (20,6)	15 (30,0)	10 (26,3)	11 (33,3)	36 (29,8)
Çoğul gebelik, n (%)	1 (6,3)	7 (20,6)	8 (16,0)	12 (31,6)	7 (21,2)	27 (22,3)
Multigravida, n (%)	11 (68,8)	28 (82,4)	39 (78,0)	26 (68,4)	24 (72,7)	89 (73,6)
CS doğum, n (%)	13 (81,3)	26 (76,5)	39 (78,0)	33 (86,8)	28 (84,8)	100 (82,6)
Gestasyon yaşı, (hafta)	24,56±1,50	26,5±1,63	25,92±1,83	28,34±1,47	29,88±1,45	27,76±2,31
Doğum ağırlığı, (gram)	666,8±70,1	894,1±71,8	821,4±128,2	1123,9±70,2	1398,3±77,5	1073,7±257,1
Kız cinsiyet, n (%)	6 (37,5)	13 (38,2)	19 (38,0)	17 (44,7)	16 (48,5)	52 (43,0)
SGA, n (%)	1 (6,3)	1 (2,9)	2 (4,0)	0 (0,0)	2 (6,1)	4 (3,3)
Doğumda resüsitasyon, n (%)	15 (93,8)	25 (73,5)	40 (80,0)	16 (42,1)	11 (33,3)	67 (55,4)
RDS, n (%)	16 (100,0)	26 (76,4)	42 (84,0)	27 (71,0)	22 (66,7)	91 (75,2)
Toplam invaziv mek vent süre, (gün)	35 (2-143)	19,6 (0-57)	24,6 (0-143)	7,4 (0-62)	2,6 (0-10)	13,1 (0-143)
Toplam NIV süre, (gün)	18 (0-89)	24,8 (0-156)	22,8 (0-156)	23,7 (0-232)	8,5 (1-38)	19,1 (0-232)
Toplam O ₂ süre, (gün)	55,6 (2-90)	51,3 (4-164)	52,7 (2-190)	38,1 (0-148)	15,5 (1-55)	38 (0-190)
PDA, n (%)	9 (56,3)	20 (58,8)	29 (58,0)	7 (18,4)	2 (6,1)	38 (31,4)
İVH, n (%)	12 (75,0)	15 (44,1)	27 (54,0)	9 (23,7)	5 (15,2)	41 (33,9)
Grade 1-2, n (%)	7 (43,8)	2 (5,9)	9 (18,0)	4 (10,5)	3 (9,1)	16 (13,2)
Grade 3-4, n (%)	5 (31,3)	13 (38,2)	18 (36,0)	5 (13,2)	2 (6,1)	25 (20,7)
Erken neonatal sepsis, n (%)	9 (56,3)	13 (38,2)	22 (44,0)	8 (21,0)	3 (9,4)	33 (27,5)
Nozokomiyal sepsis, n (%)	8 (50,0)	21 (63,6)	29 (59,2)	16 (43,2)	8 (24,2)	53 (44,5)
Kültür (+) sepsis, n (%)	4 (26,7)	9 (26,5)	13 (26,5)	4 (10,8)	6 (18,2)	23 (19,3)

VİP, n (%)	5 (31,3)	5 (14,7)	10 (20,0)	3 (7,9)	0 (0,0)	13 (10,7)
Böbrek yetmezliği, n (%)	3 (18,8)	6 (17,6)	9 (18,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	10 (8,3)
NEK evre ≥ 2 , n (%)	2 (12,5)	6 (17,6)	8 (16,0)	4 (10,5)	3 (9,1)	15 (12,4)
ROP, n (%)	7 (43,7)	18 (52,9)	25 (50,0)	8 (21,0)	7 (23,3)	40 (33,0)
Evre 1-2, n (%)	2 (12,5)	16 (47,1)	18 (36,0)	6 (15,7)	7 (100,0)	31 (25,6)
Evre ≥ 3 veya APROP, n (%)	5 (31,2)	2 (5,8)	7 (14,0)	2 (5,3)	0 (0,0)	9 (7,4)
BPD, n (%)	9 (90,0)	25 (86,2)	34 (87,2)	25 (67,6)	8 (25,8)	67 (62,6)
Hafif, n (%)	1 (10,0)	10 (34,5)	11 (28,2)	18 (48,6)	6 (19,4)	35 (32,7)
Orta-Ağır, n (%)	8 (50,0)	15 (44,1)	23 (46,0)	7 (18,4)	2 (6,1)	32 (26,4)
BPD postnatal steroid, n (%)	7 (70,0)	14 (50,0)	21 (55,3)	11 (35,5)	6 (21,4)	38 (39,2)
Toplam yatış süresi, (gün)	59,7 (2-190)	64,5 (4-202)	63 (2-202)	56 (2-238)	35,4 (5-64)	53,3 (2-238)
Mortalite, n (%)	10 (62,5)	9 (26,5)	19 (38,0)	2 (5,3)	2 (6,1)	23 (19,0)

n:Sayı, SD:Standart Deviation, MgSO₄: Magnezyum Sülfat, UMR: Uzamış Membran Ruptürü, CS:Sezaryen Doğum, SGA: Small for Gestational Age, NIV:Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, PDA:Patent Duktus Arteriozus, İVH:İntraventriküler Hemoraji, VİP:Ventilatör İlişkili Pnömoni, NEK:Nekrotizan Enterokolit, ROP:Prematüre Retinopatisi, BPD: Bronkopulmoner Displazi, *Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Test, **Independent Sample t Testi (mean \pm SD verilmiştir), *** Kruskal Wallis H Testi (medyan ve minimum-maksimum verilmiştir)

ÇDDA preterm bebeklerin ve annelerin demografik, natal ve klinik özelliklerinin gestasyonel hafta gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 6'da yer almaktadır.

Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$).

Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta resüsitasyon yapılan hasta 21 (%87,5) olup, diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta invaziv mekanik ventilatör, noninvaziv ventilasyon ve oksijen kullanım süresi diğer gestasyon haftası gruplarına göre daha yüksek saptandı.

Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta patent duktus arteriozus olan hasta sayısı 17 (%70,8) olup diğer gruplara göre daha yüksek saptandı.

Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta İVH'sı olan hasta sayısı 16 (%66,7) olup, diğer gestasyon haftası gruplarına göre yüksek saptandı. İVH grade değerlendirildiğinde; grade 3-4 İVH olan hasta sayısı gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta 10 (%41,7) olup, diğer gestasyon haftası gruplarına göre daha yüksek saptandı.

Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta erken neonatal sepsis hasta sayısı 14 (%58,3) olup, diğer gestasyon haftası gruplarına göre daha yüksek saptandı.

Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta VİP olan hasta sayısı 7 (%29,2) olup, diğer gestasyon haftası gruplarına göre daha yüksek saptandı.

Gebelik süresi 23-25 hafta olanlarda ROP olan hasta sayısı 13 (%54,1) ve 26-28 hafta olan gruplarda ROP olan hasta sayısı 21 (%39,6) olup diğer gestasyon haftası gruplarına göre daha yüksek saptandı.

Bronkopulmoner displazi oranı gebelik süresi >31 hafta olan bebeklerde hiç görülmemiş olup, diğer gruplar ile arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). BPD, gebelik süresi 26-28 hafta olan bebeklerin 21 (%43,8)'inde daha hafif görülürken, gebelik süresi 23-25 hafta olan bebeklerin 13 (%54,2)'ünde daha ağır düzeyde görülmüştür (sırasıyla; $p=0,040$, $p<0,001$). BPD postnatal steroid alma oranı gebelik süresi 23-25 hafta olan bebeklerde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Toplam yatış süresi gebelik süresi >31 hafta olan bebeklerde diğer gruplara göre daha az saptandı.

Mortalite değerlendirildiğinde; gebelik süresi 23-25 hafta olan bebeklerin 11'i (%45,8), 26-28 hafta olan bebeklerin 8'i (%15,1), 29-31 hafta olan bebeklerin 4'ü (%10,8) exitus olduğu görölmüştür.



Tablo 6. Preterm bebeklerin ve annelerin demografik, natal ve klinik özelliklerinin gestasyonel hafta gruplarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	23-25 Hafta (n=24)	26-28 Hafta (n=53)	Ara Toplam ≤28 Hafta (n=77)	29-31 Hafta (n=37)	31-33 Hafta (n=7)	Toplam ≤33 Hafta (n=121)
Antenatal steroid (tamamlanmış doz), n (%)	9 (37,5)	19 (35,8)	28 (36,4)	16 (43,2)	3 (42,9)	47 (38,8)
MgSO ₄ , n (%)	6 (25,0)	19 (35,8)	25 (32,5)	12 (32,4)	1 (14,3)	38 (31,4)
Preeklampsi, n (%)	5 (20,8)	10 (18,9)	15 (19,5)	11 (29,7)	2 (28,6)	28 (23,1)
Diyabet, n (%)	0 (0,0)	3 (5,7)	3 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)
Korioamnionit, n (%)	1 (4,2)	2 (3,8)	3 (3,9)	1 (2,7)	0 (0,0)	4 (3,3)
Oligohidroamniyoz, n (%)	3 (12,5)	10 (18,9)	13 (16,9)	4 (10,8)	1 (14,3)	18 (14,9)
UMR, n (%)	2 (8,3)	10 (18,9)	12 (15,6)	2 (5,4)	1 (14,3)	15 (12,4)
Umbilikal arter doppler bozukluğu, n (%)	2 (8,3)	2 (3,8)	4 (5,2)	5 (13,5)	0 (0,0)	9 (7,4)
Akut fetal distres, n (%)	10 (41,7)	10 (18,9)	20 (26,0)	14 (37,8)	2 (28,6)	36 (29,8)
Çoğul gebelik, n (%)	2 (8,3)	12 (22,6)	14 (18,2)	10 (27,0)	3 (42,9)	27 (22,3)
Multigravida, n (%)	19 (79,2)	39 (73,6)	58 (75,3)	26 (70,3)	5 (71,4)	89 (73,6)
CS doğum, n (%)	20 (83,3)	41 (77,4)	61 (79,2)	33 (89,2)	6 (85,7)	100 (82,6)
Gestasyon yaşı, (hafta)	24,33±0,70	27,36±0,78	26,42±1,60	29,68±0,74	32,43±0,53	27,76±2,31
Doğum ağırlığı, (gram)	755,8±130,2	1039,6±181,8	951,1±212,7	1274,1±179,5	1362,8±134,3	1073,7±257,1
Kız cinsiyet, n (%)	8 (33,3)	24 (45,3)	32 (41,6)	18 (48,6)	2 (28,6)	52 (43,0)
SGA, n (%)	0 (0,0)	3 (5,7)	3 (3,9)	1 (2,7)	0 (0,0)	4 (3,3)
Doğumda resüsitasyon, n (%)	21 (87,5)	29 (54,7)	50 (64,9)	16 (53,8)	1 (14,3)	67 (55,4)
RDS, n (%)	22 (91,7)	41 (77,4)	63 (81,8)	27 (73,0)	1 (14,3)	91 (75,2)
İnvaziv mek vent süre, (gün)	31,6 (0-143)	13,3 (0-62)	18,9 (0-143)	3,7 (0-33)	0,4 (0-1)	13,1 (0-143)
Toplam NIV süre, (gün)	27,2 (0-156)	24 (0-232)	24,9 (0-232)	10,5 (1-38)	2,7 (1-6)	19,1 (0-232)
Toplam O ₂ süre, (gün)	61,6 (2-190)	44,7 (0-148)	50 (0-190)	1,95 (1-55)	3,7 (1-8)	38 (0-190)
PDA, n (%)	17 (70,8)	18 (34,0)	35 (45,5)	3 (8,1)	0 (0,0)	38 (31,4)
İVH, n (%)	16 (66,7)	18 (34,0)	34 (44,2)	6 (16,2)	1 (14,3)	41 (33,9)
Grade 1-2, n (%)	6 (25,0)	5 (9,4)	11 (14,3)	4 (10,8)	1 (14,3)	16 (13,2)
Grade 3-4, n (%)	10 (41,7)	13 (24,5)	23 (29,9)	2 (5,4)	0 (0,0)	25 (20,7)
Erken neonatal sepsis, n (%)	14 (58,3)	16 (30,2)	30 (39,0)	3 (8,3)	0 (0,0)	33 (27,5)
Nozokomiyal sepsis, n (%)	12 (52,2)	26 (50,0)	38 (50,7)	15 (40,5)	0 (0,0)	53 (44,5)

Kültür (+) sepsis, n (%)	6 (26,1)	9 (17,3)	15 (20,0)	7 (18,9)	1 (14,3)	23 (19,3)
VİP, n (%)	7 (29,2)	6 (11,3)	13 (16,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (10,7)
Böbrek yetmezliği, n (%)	5 (20,8)	4 (7,5)	9 (11,7)	1 (2,7)	0 (0,0)	10 (8,3)
NEK evre ≥ 2 , n (%)	3 (12,5)	9 (17,0)	12 (15,6)	3 (8,1)	0 (0,0)	15 (12,4)
ROP, n (%)	13 (54,1)	21 (39,6)	34 (44,1)	6 (18,2)	0 (0,0)	40 (33,0)
Evre 1-2, n (%)	8 (33,3)	17 (32,0)	25 (32,4)	6 (100,0)	0 (0,0)	31 (25,6)
Evre ≥ 3 veya APROP, n (%)	5 (20,8)	4 (7,6)	9 (11,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (7,4)
BPD, n (%)	16 (88,9)	37 (77,1)	53 (80,3)	14 (41,2)	0 (0,0)	67 (62,6)
Hafif, n (%)	3 (16,7)	21 (43,8)	24 (36,4)	11 (32,4)	0 (0,0)	35 (32,7)
Orta-Ağır, n (%)	13 (54,2)	16 (30,2)	29 (37,7)	3 (8,1)	0 (0,0)	32 (26,4)
BPD postnatal steroid, n (%)	13 (72,7)	20 (44,4)	33 (52,4)	5 (17,2)	0 (0,0)	38 (39,2)
Toplam yatış süresi, (gün)	70,5 (2-202)	60,1 (2-238)	63,3 (2-238)	3,75 (5-64)	25,8 (22-31)	53,3 (2-238)
Mortalite, n (%)	11 (45,8)	8 (15,1)	19 (24,7)	4 (10,8)	0 (0,0)	23 (19,0)

n:Sayı, SD:Standart Deviation, MgSO₄: Magnezyum Sülfat, UMR: Uzamış Membran Ruptürü, CS:Sezaryen Doğum, SGA: Small for Gestational Age, NIV:Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, PDA:Patent Duktus Arteriozus, İVH:İntraventricüler Hemoraji, VİP:Ventilatör ilişkili Pnömoni, NEK:Nekrotizan Enterokolit, ROP:Prematüre Retinopatisi, BPD: Bronkopulmoner Displazi,

*Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Test, **Independent Sample t Testi (mean \pm SD verilmiştir), *** Kruskal Wallis H Testi (medyan ve minimum-maksimum verilmiştir)

Çalışmaya alınan ÇDDA preterm bebeklerin sağ kalan ve exitus olanlarının maternal özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 7’de yer almaktadır.

Sağ ve ex olan gruplar arasında anne yaşı, gebelik sayısı, multigravida, diyabet, koryoamniyonit, plasental anomali, UMR, oligohidroamniyoz, anormal umbilikal doppler, akut fetal distres, preklampsi, antenatal steroid dozu ve antenatal MgSO₄ varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,005).

Tablo 7. Sağ ve ex olan preterm bebeklerin maternal özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağ (n=98)	Ex (n=23)	Total (n=121)	p
Anne yaşı, (yıl)	30,09±5,87	27,70±6,95	29,64±6,13	0,092*
Gebelik sayısı (gravida)	2 (1-6)	2 (1-5)	2 (1-6)	0,292**
Multigravida, n (%)	75 (76,5)	14 (60,9)	89 (73,6)	0,125***
Diyabet, n (%)	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (2,5)	1,000***
Koryoamniyonit, n (%)	4 (4,1)	0 (0,0)	4 (3,3)	1,000***
Plasental anomali, n (%)	10 (10,2)	3 (13,0)	13 (10,7)	0,692***
PPROM, n (%)	11 (11,2)	4 (17,4)	15 (12,4)	0,419***
Oligohidroamniyoz, n (%)	13 (13,3)	5 (21,7)	18 (14,9)	0,304***
Anormal umbilikal doppler, n (%)	8 (8,2)	1 (4,3)	9 (7,4)	0,530***
Akut fetal distres, n (%)	30 (30,6)	6 (26,1)	36 (29,8)	0,669***
Preeklampsi, n (%)	25 (25,5)	3 (13,0)	28 (23,1)	0,202***
Antenatal steroid dozu, n (%)				
Yok	48 (49,0)	12 (52,2)	60 (49,6)	0,886***
Yarım	12 (12,2)	2 (8,7)	14 (11,6)	
Tam	38 (38,8)	9 (39,1)	47 (38,8)	
Antenatal MgSO ₄ , n (%)	32 (32,7)	6 (26,1)	38 (31,4)	0,541***
Doğum şekli, n (%)				
NVY	13 (13,3)	8 (34,8)	21 (17,4)	0,014***
CS	85 (86,7)	15 (65,2)	100 (82,6)	

n:Sayı, PPROM:Preterm Prematür Membran Ruptürü, NVY:Normal Vajinal Doğum, CS: Sezaryen Doğum, *Independent Sample t Testi (mean±SD verilmiştir), **Mann Whitney U Testi (medyan ve minimum-maksimum verilmiştir), ***Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher’s Exact Test

Çalışmaya alınan ÇDDA preterm bebeklerin sağ kalan ve exitus olanlarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Exitus olan bebeklerin gestasyon haftalarının ortalaması 25,91±2,35 iken sağ kalan bebeklerin gestasyon haftalarının ortalaması 28,19±2,09’idi.

Sağ olan grupta doğum ağırlığı ortalaması ex olan gruba göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Ex olan grupta resüsitasyon yapılma durumu 19 (%82,6) hastada gözlenirken, sağ olan grupta 48 hastada (%49,0) daha yüksek saptandı. Sağ olan grupta entübasyon

41 hastada (%41,8) gözlenirken, ex olan hastada entübasyon 19 hastada (%82,6) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta SNAPPE 2 skoru medyan değeri 33 (10-82), sağ olan grupta 7,5 (0-68) saptandı.

Sağ olan grupta APGAR 1. dakika skoru 7 (3-8), ex olan grupta APGAR 1. Dakika skoru 5 (2-8) ve sağ olan grupta APGAR 5. dakika skoru 8 (5-9), ex olan grupta APGAR 5. Dakika skoru 7 (2-4) olarak saptandı. Sağ olan grupta APGAR 1. dakika ve APGAR 5. dakika skoru ex olan gruba göre daha yüksek saptandı.

Sağ olan grupta RDS 70 hastada (%71,4) gözlenirken, ex olan grupta 21 (%91,3) gözlendi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$).

İkiden fazla sürfaktan uygulanan hasta oranı sağ olan grupta 18 hastada (%25,7) gözlenirken, ex olan grupta ise 11 hastada (%52,4) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$).

Sağ olan grupta İVH grade 3-4 13 hastada (%13,3) saptanırken, İVH grade 3-4 ex olan grupta 12 hastada (%52,2) saptanmış. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta PDA 16 hastada (%69,6) gözlenirken, sağ olan grupta 22 hastada (%22,4) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Sağ olan grupta ilk eritrosit süspansiyonu transfüzyon zamanı ex olan gruba göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta invaziv mekanik ventilatör ve ilk 7 günde konvansiyonel mekanik ventilatör kullanım süresi sağ olan gruba göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$).

Sağ olan grupta oksijen kullanım süresi 36,5 (1-172), ex olan grupta oksijen kullanım süresi 11(0-190) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$).

Ex olan grupta böbrek yetmezliği 7 hastada (%30,4) saptanırken, sağ olan grupta 3 hastada (%3,1) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta hava kaçağı sendromu 4 hastada (%17,4) saptanırken, sağ olan grupta 6 hastada (%6,1) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$).

Ex olan grupta erken neonatal sepsis 15 hastada (%65,2) gözlenirken, sağ olan grupta 18 hastada (%18,6) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Sağ olan grupta ampirik antibiyotik kullanım süresi ortalaması $5,9\pm 2,9$ gün, ex olan grupta ise $4,4\pm 3,1$ gün saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$).

Ex olan grupta postnatal hipotansiyon 14 hastada (%60,9) gözlenirken, sağ olan grupta 14 hastada (%14,3) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).



Tablo 8. Sağ ve ex olan ÇDDA preterm bebeklerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağ (n=98)	Ex (n=23)	Total (n=121)	p
Gestasyonel yaş, (hafta)	28,19±2,09	25,91±2,35	27,76±2,31	<0,001*
Doğum ağırlığı, (gram)	1123,4±232,7	862,1±253,1	1073,7±257,1	<0,001*
SGA, n (%)	4 (4,1)	0 (0,0)	4 (3,3)	0,477**
Akut fetal distress, n (%)	30 (30,6)	6 (26,1)	36 (29,8)	0,669**
Doğumda resüsitasyon, n (%)	48 (49,0)	19 (82,6)	67 (55,4)	0,002**
Doğumda entübasyon, n (%)	41 (41,8)	19 (82,6)	60 (49,5)	<0,001**
SNAPPE 2 skoru	7,5 (0-68)	33 (10-82)	15 (0-82)	<0,001***
APGAR 1. dakika	7 (3-8)	5 (2-8)	6 (2-8)	0,001***
APGAR 5. dakika	8 (5-9)	7 (4-9)	8 (4-9)	0,001***
TPN süresi, (gün)	14 (3-55)	11 (1-59)	13,5 (1-59)	0,496***
RDS, n (%)	70 (71,4)	21 (91,3)	91 (75,2)	0,047**
İlk kür surfaktan miktarı (mg/kg)	173,7±51,70	189,9±44,1	177,4±50,2	0,199*
Surfaktan uygulama sayısı ≥2, n (%)	18 (25,7)	11 (52,4)	29 (31,9)	0,027**
NEK ≥ evre 2, n (%)	10 (10,2)	5 (21,7)	15 (12,4)	0,131**
İVH grade 3-4, n (%)	13 (13,3)	12 (52,2)	25 (20,7)	<0,001**
PDA, n (%)	22 (22,4)	16 (69,6)	38 (31,4)	<0,001**
BPD evre orta-ağır, n (%)	25 (25,5)	7 (30,4)	32 (26,4)	0,630**
BPD tdv steroid, n (%)	36 (40,9)	2 (22,2)	38 (39,2)	0,274**
İlk ES transfüzyon zamanı, (gün)	14 (1-37)	3 (1-15)	8,5 (1-37)	<0,001***
Toplam invaziv mek vent süre, (gün)	3 (0-89)	11 (1-143)	5 (0-143)	<0,001***
Toplam O2 süre, (gün)	36,5 (1-172)	11 (0-190)	33 (0-190)	0,027***
İlk 7 günde konvansiyonel MV, (gün)	1 (0-7)	5 (0-7)	1 (0-7)	<0,001***
İlk 7 günde HFOV, (gün)	0 (0-7)	0 (0-6)	0 (0-7)	0,101***
VİP, n (%)	8 (8,2)	5 (21,7)	13 (10,7)	0,058**
Böbrek yetmezliği, n (%)	3 (3,1)	7 (30,4)	10 (8,3)	<0,001**
Hava kaçağı sendromu, n (%)	6 (6,1)	4 (17,4)	10 (8,3)	0,033**
Klinik sepsis, n (%)	43 (44,3)	10 (45,5)	53 (44,5)	0,924**

Kültür (+) sepsis, n (%)	19 (19,4)	4 (19,0)	23 (19,3)	0,971**
Erken neonatal sepsis, n (%)	18 (18,6)	15 (65,2)	33 (27,5)	<0,001**
Ampirik antibiotik kullanımı süre, (gün)	5,9±2,9	4,4±3,1	5,6 (2,9)	0,033*
Postnatal hipotansiyon (<72 saat), n (%)	14 (14,3)	14 (60,9)	28 (23,1)	<0,001**

n:Sayı, SGA: Small for Gestational Age, TPN:Total Parental Nutrisyon, RDS:Respiratuvar Distres Sendromu, NEK:Nekrotizan Enterokolit, İVH:İntraventriküler Hemoraji, PDA:Patent Duktus Arteriozus, BPD: Bronkopulmoner Displazi, ES:Eritrosit Süspansiyonu, HFOV: Yüksek Frekanslı Osilasyonlu Ventilasyon, VIP: Ventilator İlişkili Pnömoni, *Independent Sample t Testi (mean±SD verilmiştir), ** Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Test, ***Mann Whitney U Testi (medyan ve minimum-maksimum verilmiştir)

Çalışmaya alınan ÇDDA preterm bebeklerin sağ kalan ve exitus olanlarının beslenme, mayi ve kilo alımı özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.

Sağ olan grupta 7. gündeki kilo değişimi medyan değeri -65 (min:-400-max:250) gram, ex olan grupta 5 (min:-220-max:450) gram saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$).

Sağ olan grupta doğum kilosunun yakalandığı gün medyan değeri 11 (min:-130-max:31), ex olan grupta 7 (min:4-max:17) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Sağ olan grupta postnatal 15. gün total kilo alımı ortalaması $5,6\pm 6,7$ mg/gün, ex olan grupta $12,8\pm 15,0$ mg/gün saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Sağ olan grupta postnatal 45. gün total kilo alımı ortalaması $19,9\pm 5,1$ mg/gün, ex olan grupta $27,7\pm 25,3$ mg/gün saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,023$).

Ex olan grupta 1. gün postnatal mayi düzeyleri ortalaması 105,4 ml(47,4-217,1) , sağ olan grupta 86,9 ml'ye (58,3-181,9) göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta 3. gün postnatal mayi düzeyleri ortalaması 163,3 ml (97,8-257,7) , sağ olan grupta 117,4 ml'ye (69-195,5) göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta 5. gün postnatal mayi düzeyleri ortalaması 190 ml (152,6-310), sağ olan grup ortalaması 152,2 ml'ye (98,6-274) göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta 7. gün postnatal mayi düzeyleri 234 ml (111,5-675), sağ olan grupta 168,7 ml'ye (99,7-323) göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Ex olan grupta 3. gün postnatal idrar düzeyleri 5,1 ml (2,3-11,1), sağ olan grupta 4,1 ml'ye (2,3-9,6) göre daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Ex olan grupta SF Bolus (<72 saat) oranı 7 hastada (%30,4) gözlenirken, sağ olan grupta 6 hastada (%6,1) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Çalışmaya alınan ÇDDA preterm bebeklerin ilk 14 gün AS alımı, ilk 30 gün AS alımı, postnatal 30. Gün kilo alımı, postnatal 60. Gün kilo alımı, postnatal 1. Gün idrar, postnatal 5. Gün idrar, postnatal 7. Gün idrar parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$).



Tablo 9. Sağ ve ex olan ÇDDA preterm bebeklerin beslenme, mayi ve kilo alımı özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağ (n=98)	Ex (n=23)	Total (n=121)	p
İlk 14 gün anne sütü alan, n (%)	77 (79,4)	15 (83,3)	92 (80,0)	0,765*
İlk 30 gün anne sütü alan, n (%)	58 (59,2)	9 (69,2)	67 (60,4)	0,560*
7. günde kilo değişimi (±) gr	-65 (-400-250)	5 (-220-450)	-50 (-400-450)	0,013**
Doğum kilosunu yakaladığı gün	11 (-130-31)	7 (4-17)	10 (-130-31)	0,002**
Beslenmenin 100 ml/kg eriştiği gün (gün)	10 (3-46)	10 (0-22)	10 (0-46)	0,410**
Postnatal 15.gün total kilo alımı (mg/gün)	5,6±6,7	12,8±15,0	6,6±8,7	0,002***
Postnatal 30.gün total kilo alımı (mg/gün)	16,1±5,9	19,9±17,0	16,5±7,6	0,132***
Postnatal 45.gün total kilo alımı (mg/gün)	19,9±5,1	27,7±25,3	20,5±8,1	0,023***
Postnatal 60.gün total kilo alımı (mg/gün)	21,1±4,4	20,4±8,6	21,1±4,7	0,763***
Postnatal mayi 1.gün (cc/kg)	86,9 (58,3-181,9)	105,4 (47,4-217,1)	88 (47,4-217,1)	<0,001**
Postnatal idrar 1.gün (ml/kg/sa)	3,92±1,42	4,44±2,54	4,02±1,69	0,192***
Postnatal mayi 3.gün (cc/kg)	117,4 (69,0-195,5)	163,3 (97,8-257,7)	123,5 (69,0-257,7)	<0,001**
Postnatal idrar 3.gün (ml/kg/sa)	4,1 (2,3-9,6)	5,1 (2,3-11,1)	4,3 (2,3-11,1)	0,002**
Postnatal mayi 5.gün (cc/kg)	152,2 (98,6-274,0)	190,0 (152,6-310,0)	162,6 (98,6-310,0)	<0,001**
Postnatal idrar 5.gün (ml/kg/sa)	4,89±1,50	5,24±2,41	4,95±1,67	0,401***
Postnatal mayi 7.gün (cc/kg)	168,7 (99,7-323,0)	234,0 (111,5-675,0)	171,7 (99,7-675,0)	0,002**
Postnatal idrar 7.gün (ml/kg/sa)	5,1 (2,2-12,4)	5,2 (0,7-11)	5,1 (2,2-12,4)	0,581**
SF bolus (<72 saat), n (%)	6 (6,1)	7 (30,4)	13 (10,7)	0,003*

n:Sayı, *Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Test, **Mann Whitney U Testi (medyan ve minimum-maksimum verilmiştir), ***Independent Sample t Testi (mean±SD verilmiştir)

Çalışmaya alınan ÇDDA preterm bebeklerin sağ kalan ve exitus olanlarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Sağ ve ex olan gruplar arasında yenidoğana kabul sırasındaki ilk pH, laktat, WBC, Hb, PLT, CRP ve PCT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Ex olan bebeklerin 7. gün WBC değeri 15,4 (9,2-33,3) saptanmış olup, sağ olan bebeklerde 12 (4,8-74) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,038$).

Ex olan bebeklerin 7. gün PCT değeri 1,9 (0,5-50,9) saptanmış olup, sağ olan bebeklerde 0,6 (0,1-30) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan bebeklerin 7. gün laktat değeri 2,2 (0,9-20,10) saptanırken, sağ olan bebeklerde 1,4 (0,02-6,2) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$).

Ex olan bebeklerin 7. gün üre değeri 113 (25-260) saptanmış olup, sağ olan bebeklerde 52(5-173) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan bebeklerin 7. gün kreatinin değeri 1,02(0,33-2,03) saptanmış olup, sağ olan bebeklerde 0,65 (0,20-1,46) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Ex olan bebeklerin 7. gün PLT değeri $150,3\pm 91,4$ saptanmış olup, sağ olan bebeklerde $298,8\pm 123,7$ saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta postnatal trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) oranı 18 hastada (%78,3) gözlenirken, sağ olan grupta 21 hastada (%21,4) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta ilk hafta metabolik asidoz ($\text{HCO}_3<15$ tdv) oranı 17 hastada (%73,9) saptanırken, sağ olan grupta 20 hastada (%20,4) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ex olan grupta postnatal kolestaz görülme 9 hastada (%39,1) gözlenirken, sağ olan grupta 11 hastada (%11,2) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Ex olan grupta postnatal hipernatremi ($\text{Na} >155$) oranı 9 hastada (%39,1) saptanırken, sağ olan grupta 10 hastada (%10,2) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Ex olan grupta postnatal hiperglisemi (>200 mg/dl) oranı 15 hastada (%65,2) saptanırken, sağ olan grupta 27 hastada (%27,6) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Ex olan grupta postnatal hiperkapni ($\text{CO}_2 >55$ mmHg) oranı 18 hastada (%78,3) saptanırken, sağ olan grupta 43 hastada (%43,9) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).



Tablo 10. Sağ ve ex olan ÇDDA preterm bebeklerin laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağ (n=98)	Ex (n=23)	Total (n=121)	p
7. Gün albumin	3,12±0,47	3,21±0,74	3,14±0,53	0,566**
Postnatal trombositopeni (<100.000/mm ³), n (%)	21 (21,4)	18 (78,3)	39 (32,2)	<0,001***
İlk hafta metabolik asidoz (HCO ₃ < 15 tdv), n (%)	20 (20,4)	17 (73,9)	37 (30,6)	<0,001***
Postnatal kolestaz, n (%)	11 (11,2)	9 (39,1)	20 (16,5)	0,001***
Postnatal hipernatremi (Na >155 mmol/L), n (%)	10 (10,2)	9 (39,1)	19 (15,7)	0,001***
Postnatal hiponatremi (Na<130 mmol/L), n (%)	21 (21,4)	9 (39,1)	30 (24,8)	0,077***
Postnatal hipoglisemi atak (<50 mg/dl), n (%)	32 (32,7)	9 (39,1)	41 (33,9)	0,555***
Postnatal hiperglisemi (>200 mg/dl), n (%)	27 (27,6)	15 (65,2)	42 (34,7)	0,001***
Postnatal hipokapni (CO ₂ <30 mmHg), n (%)	63 (64,3)	16 (69,6)	79 (65,3)	0,632***
Postnatal hiperkapni (CO ₂ >55 mmHg), n (%)	43 (43,9)	18 (78,3)	61 (50,4)	0,003***

n:Sayı, *Mann Whitney U Testi (medyan ve minimum-maksimum verilmiştir), **Independent Sample t Testi (mean±SD verilmiştir), ***Pearson Ki-Kare testi

Çalışmaya alınan ÇDDA preterm bebeklerde mortaliteyle ilişkili olabilecek perinatal özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 11’de verilmiştir.

Binary lojistik regresyon analizinde mortalitenin doğum ağırlığı ($p<0.001$, OR 1,005(1,002-1,007)), gestasyonel yaş ($p<0,001$, OR 1,656 (1,289-2,127)), SNAPPE 2 skoru ($p<0,001$, OR (0,945 (0,919-0,971)), APGAR 1. Dakika ($p=0,001$, OR 1,723 (1,238-2,400)) ve 5. dakika skoru ($p=0,002$, OR 1,805 (1,247-2,614)) doğumda resüsitasyon ($p=0.006$, OR 4,948 (1,569-15,605)) ve entübasyon ($p=0,001$, OR 6,604 (2,090-20,866)) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Mortalite ile ilişkili olabilecek perinatal özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Beta	Standart Hata	P	OR (CI %95)
Doğum ağırlığı (gram)	-0,005	0,001	<0,001	1,005 (1,002-1,007)
Gestasyonel yaş (hafta)	-0,504	0,128	<0,001	1,656 (1,289-2,127)
SNAPPE 2 skoru	0,056	0,014	<0,001	0,945 (0,919-0,971)
APGAR 1. dakika	-0,544	0,169	0,001	1,723 (1,238-2,400)
APGAR 5. dakika	-0,591	0,189	0,002	1,805 (1,247-2,614)
Doğumda resüsitasyon	1,599	0,586	0,006	4,948 (1,569-15,605)
Doğumda entübasyon	1,888	0,587	0,001	6,604 (2,090-20,866)

OR: ODSS ratio, CI %95: %95 güven aralığı

Çalışmayan alınan ÇDDA preterm bebeklerde mortalite ile ilişkili olabilecek klinik özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Binary lojistik regresyon analizinde mortaliteyle PDA varlığı ($p<0,001$, OR 0,127 (0,046-0,347)), ilk eritrosit süspansiyonu transfüzyon zamanı($p=0,001$, OR 1,263 (1,102-1,448)), ilk 7 günde konvansiyonel mekanik ventilasyon süresi($p<0,001$, OR 0,732 (0,616-0,870)), toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi($p=0,024$, OR 0,977 (0,957-0,997)) ilk 7 gündeki kilo değişimi ($p=0,003$, OR 0,994 (0,990-0,998)) , postnatal 15. gün total kilo alımı ($p=0,008$, OR 0,929 (0,879-0,981)), 1.gün postnatal mayi ($p<0,001$, OR 0,971 (0,956-0,987)), 3. gün postnatal mayi ($p<0,001$, OR 0,960

(0,942-0,978)), 5. Gün postnatal mayi ($p<0,001$, OR 0,968 (0,952-0,983)) ve 7. gün postnatal mayi ($p<0,001$, OR 0,979 (0,967-0,991)) ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tablo 12. Mortalite ile ilişkili olabilecek klinik özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Beta	Standart Hata	P	OR (CI %95)
PDA varlığı	2,066	0,514	<0,001	0,127 (0,046-0,347)
İlk ES transfüzyon zamanı (gün)	-0,234	0,070	0,001	1,263 (1,102-1,448)
İlk 7 günde konvansiyonel MV (gün)	0,312	0,088	<0,001	0,732 (0,616-0,870)
Toplam invaziv mek vent süre (gün)	0,023	0,010	0,024	0,977 (0,957-0,997)
İlk 7. günde kilo değişimi (\pm gr)	-0,006	0,002	0,003	0,994 (0,990-0,998)
Postnatal 15.gün total kilo alımı (mg/gün)	0,074	0,028	0,008	0,929 (0,879-0,981)
Postnatal mayi 1.gün (cc/kg)	0,029	0,008	<0,001	0,971 (0,956-0,987)
Postnatal mayi 3.gün (cc/kg)	0,041	0,010	<0,001	0,960 (0,942-0,978)
Postnatal mayi 5.gün (cc/kg)	0,033	0,008	<0,001	0,968 (0,952-0,983)
Postnatal mayi 7.gün (cc/kg)	0,021	0,006	<0,001	0,979 (0,967-0,991)

PDA:Patent Duktus Arteriozus, ES:Eritrosit Süspansiyonu, OR: ODSS ratio, CI %95: %95 güven aralığı

Çalışmaya alınan ÇDDA preterm bebeklerde mortalite ile ilişkili olabilecek hastaların laboratuvar özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 13'te yer almaktadır.

Binary lojistik regresyon analizinde mortalitenin trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$) ($p<0,001$, OR 0,076 (0,025-0,228)), ilk hafta metabolik asidoz ($\text{HCO}<15$ tdv) ($p<0,001$, OR 0,090 (0,032-0,259)), kolestaz varlığı ($p=0,002$, OR 0,197 (0,069-0,560)), hipernatremi ($\text{Na} >155$ mmol/L) ($p=0,001$, OR 0,177 (0,061-0,512)), hiperglisemi (>200 mg/dl) ($p=0,001$, OR 0,203 (0,077-0,533)) ve hiperkapni ($\text{CO}_2 >55$ mmHg) ($p=0,005$, OR 0,212 (0,075-0,632)) ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tablo 13. Mortalite ile ilişkili olabilecek laboratuvar özellikleri için binary lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Beta	Standart Hata	P	OR (CI %95)
Trombositopeni (<100.000/mm ³)	2,580	0,562	< 0,001	0,076 (0,025-0,228)
İlk hafta metabolik asidoz (HCO<15 tdy)	2,402	0,537	< 0,001	0,090 (0,032-0,259)
Kolestaz varlığı	1,626	0,534	0,002	0,197 (0,069-0,560)
Hipernatremi (Na >155 mmol/L)	1,733	0,542	0,001	0,177 (0,061-0,512)
Hiperglisemi (>200 mg/dl)	1,595	0,493	0,001	0,203 (0,077-0,533)
Hiperkapni (CO ₂ >55 mmHg)	1,527	0,545	0,005	0,212 (0,075-0,632)

PLT:Platelet Sayısı, PCT:Prokalsitonin, OR: ODSS ratio, CI %95: %95 güven aralığı

5. TARTIŞMA

Preterm doğum, gelişmiş ülkelerde neonatal mortalitenin en önemli risk faktörüdür (147). Bununla birlikte, perinatal tıpta son yıllardaki gelişmeler, ÇDDA bebeklerde yenidoğan ölüm oranlarında kayda değer bir azalmaya yol açmıştır. Bu alandaki ilerlemeler, fetal canlılığın mevcut sınırlarını gündeme getirmiştir. Bu nedenle mortalite riski değerlendirmesi birçok çalışmanın konusu olmuştur (148-150). Neonatal mortaliteyi azaltmak için yapılan çabalara rağmen, özellikle kaynakların kısıtlı olduğu ülkelerde ÇDDA (≤ 1500 g) ve düşük gebelik yaşına (<32 hafta) sahip prematüre doğan bebeklerde ölüm oranı hala yüksektir (24). ÇDDA bebeklerde, solunum ve bağışıklık sistemlerinin immatür oluşu, ileri seviyede beslenme desteğine ve invaziv prosedürlere daha sık ihtiyaç duyulması nedeniyle, matür bebeklere göre RDS, BPD, sepsis, NEK, GMK-İVK, ROP gibi morbiditeler ve ölüm sıklıkları daha yüksek oranda gözlenmektedir.

Çalışmamızda 1 Ocak 2021- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım kliniğinde yatan ÇDDA (≤ 1500 g) bebeklerin dosyaları retrospektif olarak incelenmiş; prenatal, natal ve postnatal özelliklerinin erken dönem neonatal sonuçlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin %57,0'sinin erkek, %43,0'ünün kız cinsiyette olduğu saptandı. Ülkemizde ÇDDA bebeklerde yapılan çalışmalarda erkek bebek oranı %54,8, %52,2, %56,2, %54,1 olarak bildirilmiştir (151-154).

Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA preterm bebekler doğum ağırlığı gruplarına göre değerlendirildiğinde; bebeklerin %13,2'si 500-750 g, %28,1'i 751-1000 g,

%31,4'ü 1001-1250 g ve %27,3'ü 1251-1500 g aralığında saptandı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bebeklerin %20,9'u ≤ 750 g, %17,8'i 751-1000 g, %23,7'si 1001-1250 g ve %37,6'sı 1251-1500 g ağırlığında bildirilmiştir (155). ABD'de 2013 yılında ÇDDA bebeklerde yapılan çalışmada %20,0'si ≤ 750 g, %26,0'sı 751-1000 g, %23,0'ü 1001-1250 g ve %30,0'u 1251-1500 g ağırlığında bildirilmiştir (156). Bülbül ve ark.'nın ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada %14,7'si ≤ 750 g, %22,3'ü 751-1000 g, %25,0'i 1001-1250 g ve %38,0'i 1251-1500 g ağırlığında bildirilmiştir (157).

Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1073,7 \pm 257,1 g olarak saptandı. Ülkemizde Öztürk'ün ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada ortalama doğum ağırlığı 1094 \pm 329 g, Zeybek'in yapmış olduğu çalışmada 1060 \pm 372 g, Tomo ve ark.'nın 2020 yılında yapmış olduğu çalışmada 1191 \pm 247 g, Gupta ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 1066 \pm 254 g olarak bildirilmiştir (152,155,158,159).

Çalışmamızda doğum ağırlığı 500-750 g olan bebeklerin %62,5'i, 751-1000 g olan bebeklerin %26,5'i, 1001-1250 g olan bebeklerin %5,3'ü, 1251-1500 g olan bebeklerin %6,1'i ex oldu. Doğum ağırlığı azaldıkça mortalitenin arttığı saptandı. Doğum ağırlığı 500-750 g olan bebeklerde mortalite oranının anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Aynı şekilde 23-25 gestasyon haftası grubunun mortalite oranının (%45,8) anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Köksal ve ark.'nın yaptığı çalışmada mortalite oranı 500-1000 g arasında %53, 1001-1500 g arası %43, 1501-2000 g arasında %21 olarak bildirilmiştir (160). Hacettepe Üniversitesi'nde 1994 yılında yayınlanan prematüre mortalite istatistik raporunda, 1000 g ve altında doğan bebekler için %80, 1001-1500 g arasında %39, 1501-2000 g arasında %2,2 oranları bildirilmiştir (161). Başka bir 5 yıllık yenidoğan yoğun bakım ünitesi mortalite çalışmasında ise mortalite yüzdeleri 500-1000 g arasında %53, 1001-1500 g arası %43, 1501-2000 g arasında %21 olarak saptanmıştır (162). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin %55,4'üne doğumda resüsitasyon yapıldığı saptandı. Doğum ağırlığı gruplarına göre değerlendirildiğinde doğum ağırlığı azaldıkça resüsitasyon oranının arttığı saptandı. Gestasyonel haftası gruplarına göre değerlendirildiğinde gestasyonel hafta azaldıkça resüsitasyon oranının arttığı saptandı. Çalışmamızda ex olan grupta resüsitasyon oranı (%82,6) sağ olan

gruba göre (%49,0) daha yüksek saptandı. Ex olan grupta entübasyon oranı (%82,6) daha yüksek saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin doğumda resüsitasyon ve entübasyon ile ilişkili olduğu saptandı. Literatürde, doğumların %5-10'unda yenidoğan bebeklere resüsitasyon uygulandığı bildirilmektedir (163-165). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ÇDDA bebeklerde %52,4 oranında resüsitasyon ihtiyacı olduğu, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşı azaldıkça resüsitasyon oranının arttığı bildirilmiştir (92). Resüsitasyon gerektiren bebeklerin %70'i yüksek riskli grupta olan doğumlardan doğan bebeklerdir. Literatürdeki çalışmalar stres yaratan ve fetal distressi arttıran maternal, plasental ve fetal faktörlerin resüsitasyon gereksinimini arttırdığını da göstermektedir (164,166,167).

Çalışmamızda invaziv mekanik ventilatör kullanım süresi doğum ağırlığı 500-750 g olan bebeklerde diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı. Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta invaziv mekanik ventilatör süresi diğer gruplara göre yüksek saptandı. İnvaziv mekanik ventilatör kullanım süresi medyan değeri; 500-750 g olan bebeklerde 35 (2-143) gün, 751-1000 g olan bebeklerde 19,6 (0-57) gün, 1001-1250 g olan bebeklerde 7,4 (0-62) gün, 1251-1500 g olan bebeklerde 2,6 (0-10) gün idi. Ex olan grupta invaziv mekanik ventilatör ve ilk 7 günde konvansiyonel mekanik ventilatör kullanım süresi sağ olan gruba göre daha yüksek saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi ile ilişkili olduğu saptandı. Ülkemizde Koç ve ark.'nın ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada invaziv mekanik ventilatör kullanım süresi 501-750 g olan bebeklerde diğer doğum ağırlığı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca gebelik süresi 22-24 hafta olan grupta invaziv mekanik ventilatör süresi diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur (92). Literatür de çalışmamızı destekler nitelikte olup ventilatör ihtiyacı olan yenidoğanların büyük çoğunluğunu yüksek riskli bebekler dediğimiz prenatal, natal ve postnatal dönemde sorunları olan yenidoğanlar oluşturmaktadır. Ayrıca bu bebekler ventilatöre bağlanma nedenleri, umbilikal katater gibi uygulanan invazif girişimlerin fazlalığı ve de ventilatör komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbidite (NEK, BPD, İKK, ROP vb) açısından yüksek risk altındadır. Sonuç olarak, mekanik ventilasyon uygulaması mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde etkileyen bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (14,160).

Çalışmamızda gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta PDA oranı (%70,8) diğer gruplara göre yüksek saptanmış olup, ex olan grupta PDA görülme oranı (%69,6) sağ olan gruba göre (%22,4) daha yüksek saptandı. Literatürde prematürite ve düşük doğum ağırlığı PDA gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmiştir. PDA, ÇDDA bebeklerin %39'unda ve 28 haftadan önce doğan bebeklerin %70'inde görülmektedir (168,169). İlk çalışmalar, PDA ile BPD, uzamış ventilasyon, pulmoner hemoraji, RDS, NEK, IVK ve mortalite arasında bir ilişki bulmuştur (170,171). Çalışmamızda yaptığımız lojistik regresyon analizinde mortalitenin PDA varlığı ile ilişkili olduğu saptandı. Öztürk'ün ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada PDA oranı 23-25 hafta grubunda diğer hafta gruplarına göre düşük gözlenmiştir (155). Bulut'un ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada PDA görülme oranı 24. gestasyonel haftada %57,1 iken, 31 gestasyonel haftada %31 olarak bildirilmiştir (153). Koç ve ark.'nın ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada PDA görülme oranı gebelik süresi 22-24 hafta olan grupta (%69,0) diğer hafta gruplarına göre daha yüksek bulunmuş, doğum ağırlığı ≤ 500 g olan grupta (%66,7) diğer gruplara göre daha yüksek oranda gözlenmiştir (92). Bizim çalışmamızda da doğum ağırlığı 500-750 ve 751-1000 g olan bebeklerde 1001-1250 ve 1251-1500 g olan bebeklere göre daha yüksek saptandı. Literatürde çalışmamızda olduğu gibi gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı azaldıkça tedavi gerektiren PDA insidansının arttığı, özellikle 28. gestasyonel haftanın altında PDA'nın spontan kapanma ihtimalinin giderek azaldığı bilinmektedir (172).

Çalışmamızda erken neonatal sepsis oranı doğum ağırlığı 500-750 g olan bebeklerde (%56,3) diğer doğum ağırlığı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta erken neonatal sepsis oranı (%58,3) diğer gruplara göre yüksek saptandı. Ayrıca ex olan grupta erken neonatal sepsis oranı (%65,2) sağ olan gruba göre daha yüksek saptandı. Erken neonatal sepsisin prematüre bebeklerde görülme sıklığının term bebeklere göre 3-10 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (38). Çalışmamızda nazokomiyal sepsis oranı doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerde diğer doğum ağırlığı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yeni doğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm yenidoğanların yaklaşık %6,2 ila %33'ünde nazokomiyal enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (173). ÇDDA bebeklerle yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda ABD'de %41,0, Japonya'da %5,3, Brezilya'da %25,0 oranında nazokomiyal sepsis bildirilmiştir (71,160). Yapılan geniş

çaplı çalışmalarda doğum ağırlığı ve gestasyonel haftası azaldıkça sepsis oranının arttığı bildirilmiştir (69,92). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça sepsis oranının arttığı, fakat literatüre göre daha yüksek oranda sepsis ile karşılaşıldığı görülmektedir.

ÇDDA prematüre yenidoğanlarda ventilatör ilişkili pnömoni, mekanik ventilatörün en ciddi komplikasyonlarından birini oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ventilatör ilişkili pnömoni için bildirilen oranlar %16,1 ila %89,0 arasında değişmektedir (174). Çalışmamızda ventilatör ilişkili pnömoni oranı doğum ağırlığı 500-750 g olan bebeklerde (%31,3) diğer doğum ağırlığı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Gebelik süresi 23-25 hafta olan grupta ventilatör ilişkili pnömoni oranı (%29,2) diğer gruplara göre yüksek saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin %33'ünde ROP görülürken %25,6'sında ROP evre 1-2, %7,4'ünde ROP evre ≥ 3 veya APROP olarak saptandı. Güran ve ark.'nın ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada ROP oranı %22,4, ROP evre 1-2 oranı %17,9, ROP evre 3-4 oranı %4,5 olarak bildirilmiştir (7). Koç ve ark.'nın ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada ROP oranı %42,0, ROP evre 3-4 oranı %11,1 olarak bulunmuştur (92). Stoll ve ark.'nın ÇDDA bebekler ile yapmış olduğu çalışmada ROP oranı %46,0, ROP evre 3-4 oranı %6,0, Jeschke ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ROP evre 3-4 oranı %3,0 olarak bildirilmiştir (69,175). Çalışmamızda 1251-1500 g grubunda ROP evre ≥ 3 veya APROP saptanmadı. Çalışmamızda 750 g üzerindeki bebeklerde doğum ağırlığı arttıkça ROP görülme oranının azaldığı saptandı. ÇDDA bebeklerle yapılan çalışmalarda çalışmamızda olduğu gibi ≥ 750 g bebeklerde doğum ağırlığı arttıkça ROP oranının azaldığı bildirilmiştir (92,175,176). Çalışmamızda gebelik süresi 23-25 hafta olan bebeklerin ileri evre ROP (evre ≥ 3 veya APROP) oranı (%20,8) diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Gebelik süresi ≥ 29 hafta olan bebeklerde ileri evre ROP saptanmadı. Çalışmamızda gestasyonel hafta arttıkça ROP görülme oranının azaldığı saptandı. Öztürk'ün ÇDDA bebeklerde yapmış olduğu çalışmada gestasyonel hafta azaldıkça ROP oranının ve evresinin arttığı bildirilmiştir (155).

Çalışmamıza dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin %62,6'sında BPD saptandı. BPD insidansı, yoğun bakım uygulamaları ve BPD'nin klinik tanımlarındaki farklılıklar gibi bir dizi faktöre bağlı olarak kurumlar arasında değişiklik

gösterebilmektedir (177,178). Gelişmiş ülkelerde ÇDDA bebeklerde BPD oranının %22-26 arasında değiştiği bildirilmiştir (176,179). Ülkemizde yapılan ÇDDA bebeklerle yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ise BPD oranı %23,7 bildirilmiştir (92). Literatüre kıyasla çalışmamızdaki BPD oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda doğum ağırlığı 500-750 g olan bebeklerin BPD oranı (%90,0) diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, diğer gruplara kıyasla daha ağır seyrettiği saptandı. Çalışmamızda gebelik süresi 23-25 hafta olan bebeklerin BPD oranı (%88,9) diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, diğer gruplara kıyasla daha ağır seyrettiği saptandı. Koç ve ark. ile Stoll ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yapmış olduğu çalışmalarda doğum ağırlığı ve gestasyonel haftası arttıkça BPD oranının azaldığı bildirilmiştir (69,92). Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda da gestasyonel hafta arttıkça BPD görülme oranı azalmaktaydı.

Çalışmamızda ex olan grupta SNAPPE 2 skoru medyan değeri 33 (10-82), sağ olan grupta 7,5 (0-68) saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin SNAPPE 2 skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Özcan ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yapmış olduğu çalışmada yüksek SNAPPE 2 ile neonatal morbidite arasında ilişki olduğu saptanmış olup çalışmamızı destekler niteliktedir (180). Yanhong ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yapmış olduğu çalışmada yüksek SNAPPE skorlarının mortalite ile ilişkili olduğu, diğer perinatal risk faktörleri ile birlikte kullanıldığında mortalitenin öngörücüsü olduğu bildirilmiştir (181). Yılmaz ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yapmış olduğu çalışmada ise mortalite öngörüsü en yüksek olan skora sistemi SNAPPE 2 olarak saptanmıştır (182). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ex olan grupta APGAR 1. dakika ve APGAR 5. dakika skoru sağ olan gruba göre daha düşük saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin APGAR 1. ve 5. dakika skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ABD'de Le ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yaptığı çalışmada düşük APGAR skorunun, ÇDDA prematüre yenidoğanlarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmış olup klinisyenler için değerlendirmede yararlı bir araç olabileceği gösterilmiştir (183). Yapılan çalışmalarda çok düşük APGAR skorunun (0-3), gebeliğin 25. haftası gibi erken doğmuş bebeklerde mortaliteyi öngörmeye ilgili bir faktör olabileceği bildirilmiştir (184-186). Casey ve ark.'nın

159.811 yenidoğan üzerinde yaptıkları retrospektif analizde, APGAR 5. dakika skoru 3 ve altında olanlarda neonatal ölüm riskinin yüksek olduğunu saptamışlardır (187). Bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda sağ olan grupta ilk eritrosit süspansiyonu transfüzyon zamanı ex olan gruba göre daha yüksek saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin ilk eritrosit süspansiyonu transfüzyon süresi ilişkili olduğu saptanmıştır. Literatürde transfüzyon ihtiyacındaki artış ÇDDA bebeklerde transfüzyon ile ilişkilendirilen morbiditelerin oluşması endişesini beraberinde getirmektedir. Transfüzyon alan bebeklerde İVK (188) ve BPD gelişme (189,190) riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. 2015 yılında on altı YYBÜ'nin dahil olduğu ÇDDA bebeklerde ES transfüzyon ile ilişkili risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada mekanik ventilasyon süresi, klinik sepsis varlığı, hastanede kalış ve parenteral nutrisyon süresinin önemli risk faktörleri olduğu ortaya konulmuştur (191). Bir diğer çalışmada transfüzyon alan grupta tam enteral beslenmeye geçiş zamanının geciktiği, parenteral nutrisyon ihtiyacının ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (192).

Çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin platelet sayısı ve postnatal trombositopeni ilişkili olduğu saptanmıştır. Ex olan bebeklerde trombositopeni görülme oranı %78,3 olarak bulundu. Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık görülür ve hastaların %18 ila %35'inde bu sorun hastaneden taburcu olmadan önce gelişir ve ÇDDA yenidoğanlarda daha yaygın görülür (193). Doron ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yaptığı çalışmada 1283 preterm bebeğin 145'inde (%11,3) trombositopeni görüldüğü, trombositopenik bebeklerde İVK insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (194). Guida ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yaptığı çalışmada 943 hastanın 154'üne (%16) sepsis tanısı konulduğu, sepsis epizotlarının %54'ünde trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir (195). Bhat ve ark.'nın ÇDDA bebeklerle yaptığı çalışmada 620 hastanın 230'unda (%37) sepsis saptandığı, sepsis saptanan bebeklerin %67'sinde (155/230) trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir. Trombositopeni olan bebeklerde mortalite oranının daha yüksek olduğu raporlanmıştır (196).

ÇDDA preterm bebeklerde serum elektrolit ve asit-baz dengesinin korunması konusunda dikkatli olunmalıdır. Yaşamın ilk 72 saatinde non oligürik hiperkalemi,

yetersiz sodyum, potasyum, hücresel pompa işlevi nedeniyle ÇDDA bebeklerde yaygındır. Doğum ağırlığı 1250 g'ın altında olan prematürelde idrarla aşırı sodyum ve bikarbonat kayıpları hiponatremi ve metabolik asidoza neden olur (197). Çalışmamızda ex olan grupta ilk haftada metabolik asidoz görülme oranı sağ olan gruba kıyasla daha yüksek olduğu, yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin metabolik asidoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Serum sodyumunun 145 mEq/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanan hipernatremi, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki ÇDDA yenidoğanlarda ve hastaneden taburcu olduktan sonra term bebeklerde sık görülen bir bulgudur (198). Prematüre bebeklerde bildirilen hipernatremi insidansı yaklaşık %40'tır ve genellikle yetersiz sıvı alımı, aşırı sıvı kaybı veya aşırı sodyum alımına bağlıdır (199,200). Geç tanıma ve gecikmiş tedavi, artmış mortalite riski ve nöbetler, tromboz, intrakranial kanama gibi merkezi sinir sistemi morbiditeleri ile ciddi ve uzun süreli hipernatremiye yol açar (201). Ekstraserebral komplikasyonlar arasında akut böbrek hasarı, hiperglisemi veya hipoglisemi, metabolik asidoz ve yayılmış intravasküler pıhtılaşma yer alır (202). Mortalite ve morbidite, hipernatreminin kendisi (203) ve uygun olmayan sıvı yönetimi (201) ile ilişkilidir. Çalışmamızda ex olan grupta hipernatremi ve hiperglisemi görülme oranı sağ olan gruba kıyasla daha yüksek saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde mortalitenin hipernatremi ve hiperglisemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda doğumdan sonraki ilk birkaç gündeki şiddetli hiperglisemi, ÇDDA bebeklerde sepsis ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (204-206).

Preterm bebeklerde özellikle de ÇDDA ve ADDA (<1000 gr) bebeklerde postnatal hayatın ilk günlerinde sıvı alımının yönetimi morbidite ve mortalite üzerine etkili olmaktadır. Aşırı preterm bebeklerde (22-26 GH) retrospektif yapılan bir çalışmada iki ayrı kohortta postnatal ilk haftada kısıtlı sıvı ve liberal sıvı yönetimiyle izlenen bebeklerin erken dönem sonuçları karşılaştırılmış. İlk haftada kümülatif sıvı alımında gruplar arasında ortalama 87 ml/kg fark olsa da 4. Günde ortalama kilo kaybında ve ortalama en yüksek sodyum değerinde fark oluşturmadığı gözlenmiş. Hipernatremi, PDA ligasyonu, BPD ve İVH insidansı da her iki grupta benzer olarak bulunmuş. (207) Başka bir retrospektif tek merkezli çalışmada 23-28 GH arasında doğan 191 bebeğin postnatal ilk 10 günde sıvı alımı ve mortalite/BPD arasındaki ilişki

değerlendirilmiş. Kümülatif sıvı balansının BPD/ölüm ile sonuçlanan hastalarda BPD'siz yaşayan hastalara göre (5,11 dl/kg ve 4,71 dl/kg) anlamlı derecede yüksek bulunduğu gözlemlendi (208). Randomize kontrollü 5 çalışmanın değerlendirildiği Cochrane analizinde postnatal dönemde preterm bebeklerde kısıtlı sıvı alımının doğum sonrası kilo kaybını önemli ölçüde artırdığını ve patent duktus arteriosus ve nekrotizan enterokolit risklerini önemli ölçüde azalttığını gösterdi. Kısıtlı sıvı alımıyla, dehidratasyon riskinde artış ve bronkopulmoner displazi, intrakraniyal kanama ve ölüm risklerinde azalma eğilimi olduğu ancak bu eğilimin istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği görüldü. (209) Bizim çalışmamızda da ilk haftada yüksek sıvı alımının mortaliteyle ilişkili olduğu gözlemlendi. Ayrıca ex olan hastaların doğum kilolarının daha erken yakaladıkları ve ilk 15 günde kilo alımının yaşayan hastalara oranla daha yüksek oranda olduğu, 30. günde kilo alımının ise benzer olduğu görüldü. Yine ilk 7 günde SF bolus tedavisi alan hastaların ex olan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla olduğu görüldü.

Sonuç olarak ÇDDA preterm bebeklerin morbidite ve mortalitesinin önlenmesinde prenatal dönemden başlayarak doğum salonu ve postnatal uygulamalarının önemi büyüktür. Bizim çalışmamızda ÇDDA preterm bebeklerin morbiditesi ve mortaliteye etki eden faktörleri çalışılmıştır. Hasta grubumuzda doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, doğum salonunda resüsitasyon ve entübasyon işlemi, PDA varlığı, ilk eritrosit süspansiyonu transfüzyon zamanı, ilk 7 günde konvansiyonel mekanik ventilasyon süresi, toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi, ilk 7 gündeki kilo değişimi, postnatal 15. gün total kilo alımı, 1., 3., 5. ve 7. gün postnatal mayinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ÇDDA preterm bebeklerde morbiditenin ve mortalitenin azaltılmasına yönelik uygulamaların ortaya konması amacıyla risk faktörlerinin değerlendirilmesi için prospektif geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda 1 Ocak 2021- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım kliniğinde yatan ÇDDA (≤ 1500 g) bebeklerin dosyaları restrospektif olarak incelenmiş; prenatal, natal ve postnatal özelliklerinin erken dönem neonatal sonuçlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bulgulardan aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmaya dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $1073,7 \pm 257,1$ g saptandı. Doğum ağırlığı grup dağılımı: %13,2'si 750 g ve

altında, %28,1'i 751-1000 g, %31,4'ü 1001-1251, %27,3'ü 1251-1500 g aralığında saptandı.

2. Çalışmaya dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin gebelik haftası grup dağılımı: %19,8'i 23-25 hafta, %43,8'i 26-28 hafta, %30,5'i 29-31 hafta, %5,7'si >31 hafta aralığında saptandı. Bu bebeklerin ortalama gestasyonel haftası $27,76 \pm 2,31$ hafta bulundu.
3. Çalışmaya dahil edilen ÇDDA preterm bebeklerin %55,4'ünün canlandırma ihtiyacı olduğu, doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça canlandırma ihtiyacının arttığı saptandı.
4. Çalışmamızda ÇDDA preterm bebeklerde doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça toplam invaziv mekanik ventilasyon ve noninvaziv mekanik ventilasyon süresinin arttığı saptandı.
5. Çalışmamızda ÇDDA preterm bebeklerde doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça toplam oksijen süresinin arttığı saptandı.
6. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde PDA oranı %31,4 olduğu, doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça PDA görülme oranının arttığı saptandı.
7. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde İVH oranı %33,9 olduğu, doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça İVH görülme oranının arttığı saptandı.
8. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde erken neonatal sepsis oranı %27,5 olduğu, doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça erken neonatal sepsis oranının arttığı saptandı.
9. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerde nazokomiyal sepsis oranı diğer doğum ağırlığı gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
10. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde VİP oranı %10,7 olduğu, doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça VİP oranının arttığı saptandı.
11. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde ROP oranı %33 olduğu, ≥ 750 g bebeklerde doğum ağırlığı arttıkça ROP oranının azaldığı, gestasyonel hafta arttıkça ROP görülme oranının azaldığı saptandı.
12. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde BPD oranı %62,6 olduğu, doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça BPD oranının arttığı saptandı. Doğum ağırlığı

500-750 g ve gebelik süresi 23-25 hafta olan bebeklerde orta-ağır BPD görülme oranı daha yüksek saptandı.

13. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde mortalite oranı %19,0 olduğu, doğum kilosu ve gestasyonel haftası azaldıkça mortalite oranının arttığı saptandı.
14. Çalışmaya ÇDDA preterm bebeklerde normal doğum oranı ex olan grupta (%34,8), sezaryen doğum oranı ise sağ olan grupta daha yüksek saptandı.
15. Ex olan grupta resüsitasyon oranı (%82,6), SNAPPE 2 skoru medyan değeri 33 (10-82), RDS görülme oranı (%91,3), İVH grade 3-4 oranı (%52,2), PDA görülme oranı (%69,6), invaziv mekanik ventilatör ve ilk 7 günde konvansiyonel mekanik ventilatör kullanım süresi, böbrek yetmezliği görülme oranı (%30,4), erken neonatal sepsis oranı (%65,2), postnatal hipotansiyon görülme oranı (%60,9) olup, sağ olan gruba göre daha yüksek saptandı.
16. Sağ olan grupta APGAR 1. dakika ve APGAR 5. dakika skoru, ilk eritrosit süspansiyonu transfüzyon zamanı, oksijen kullanım süresi, ampirik antibiyotik kullanım süresi ex olan gruba göre daha yüksek saptandı.
17. Ex olan grupta 7. gün WBC, PLT, PCT, laktat, üre, kreatinin düzeyleri sağ olan gruba göre daha yüksek saptandı.
18. Ex olan grupta postnatal trombositopeni (%78,3), ilk hafta metabolik asidoz (%73,9), postnatal kolestaz (%39,1), postnatal hipernatremi (%39,1), postnatal hiperglisemi (%65,2), postnatal hiperkapni (%78,3) oranları sağ olan gruba göre daha yüksek saptandı.
19. Regresyon analizi sonucunda mortalitenin doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, SNAPPE 2 skoru, APGAR 1. ve 5. dakika skoru, doğumda resüsitasyon ve entübasyon ile ilişkili olduğu saptandı.
20. Regresyon analizi sonucunda mortalitenin PDA varlığı, ilk eritrosit süspansiyonu transfüzyon süresi, ilk 7 günde konvansiyonel mekanik ventilasyon süresi, toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi, ilk 7 gündeki kilo değişimi, postnatal 15. gün total kilo alımı, 1., 3., 5. ve 7. gün postnatal mayi ile ilişkili olduğu saptandı.
21. Regresyon analizi sonucunda mortalitenin 7. gün PLT, 7. gün PCT, 7. gün laktat, 7. gün üre, 7. gün kreatinin, postnatal trombositopeni, ilk hafta

metabolik asidoz, postnatal kolestaz varlığı, postnatal hipernatremi, postnatal hiperglisemi ve postnatal hiperkapni ile ilişkili olduğu saptandı.

Çalışmamızda gestasyonel yaş ve doğum kilosu düştükçe mortalite ve ağır morbidite oranlarının arttığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle ÇDDA preterm bebeklerin, mümkün oldukça uzmanlaşmış merkezlerde prenatal dönemden itibaren sağlık bakımlarının iyileştirilmesi, natal ve postnatal dönemde erken ve uygun müdahalede bulunulmasını önermekteyiz. Önlenebilir mortalite nedenlerini saptamak ve oranlarını azaltmak için gebelik takip programlarının yaygınlaştırılması, doğum ve doğum sonrası bakımın uygun koşulları taşıyan merkezlerde verilmesi mortalite ve morbiditesinde önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2004; 9: 429-435.
2. World Health Organization; March of Dimes; The Partnership for Maternal N&CHS the C. Born Too Soon The Global Action Report on Preterm Birth. 2012.

3. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6047–56.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10063):3027–35.
5. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics*. 2001;108:111–5.
6. Tricia J. Johnson, Aloka L. Patel, Harold R. Bigger, Janet L. Engstrom and PPM. Cost Savings of Human Milk as a Strategy to Reduce the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Physiol Behav*. 2015;107(4):271–6.
7. Güran Ö, Bülbül A, Uslu S, Dursun M, Zubarioğlu U, Nuhoglu A. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Hastalık ve Ölüm Oranlarının Zaman İçerisindeki Değişimi. *Türk Pediatr Arşivi*. 2013;48(02):102–9.
8. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974433; PMCID: PMC6604659.
9. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Mar;100(3):145-57. doi: 10.1002/bdra.23235. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24639412; PMCID: PMC8604158.
10. İSasi A, Deorari A. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr*. 2011 Apr;48(4):301-8. doi: 10.1007/s13312-011-0062-5. PMID: 21532100.
11. Amantai M. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler Halk Sağlığı Sorunudur. *Türkiye Sağlık Bilim ve Araştırmaları Derg*. 2021;4(2):52–63.
12. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (nearterm) bebes: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207-14. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0018>
13. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967 Aug;71(2):159-63. doi: 10.1016/s0022-3476(67)80066-0. PMID: 6029463.
14. Stoll JB. The Fetus and The Neonatal Infant. In: Kliegman RM, Marcadante KJ, editors. *Nelson Essentials of Pediatrics* [Internet]. 17th ed. Philadelphia; 2007. p. 519–640.
15. Howse JL. Foreword: march of Dimes commitment to solving the problem of prematurity. *Paed Perinat Epidemiol* 2001;15:1-2

16. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 631-646.
17. Pantou K, Droguia A, Krallis N, Hotoura E, Papassava M, Andronikou S. Perinatal and neonatal mortality in Northwest Greece (1996- 2004). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1237-1243.
18. deKleine MJ, den Ouden AL, Kollee LA, et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 15-25.
19. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116: 635-643.
20. Chanvitan P, Ruangnapa K, Janjindamai W, Disaneevate S. Outcomes of very low birth weight infants in Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 191-198.
21. Al-Ani ZR, Al-Hiali SJ, Al-Mashhadani WS. Perinatal mortality rate in Al-Ramadi Maternity and Children's Hospital, Western Iraq. *Saudi Med J* 2009; 30: 1296-1300.
22. Yasmin S, Osrin D, Paul E, Costello A. Neonatal mortality of low birth weight infants in Bangladesh. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 608-614.
23. Kuti O, Owa JA. Gestational age-specific neonatal mortality among preterm singleton births in a Nigerian tertiary institution. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 319-320.
24. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite 2005. 2006; 4: 10-14.
25. Selo-Ojeme DO, Tewari R. Late preterm (32-36 weeks) birth in a North London hospital. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:624-6.
26. World Health Organization; March of Dimes; The Partnership for Maternal N& CHS the C. *Born Too Soon The Global Action Report on Preterm Birth*. 2012.
27. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358(16): 1700-11.
28. Hotel H. November 15 - 17, 2010. Ülkemizdeki yenidoğan bakım Merk 2009 Mortal yüzdeleri Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. 2011;23:1-50.
29. Johnson TJ, Patel AL, Bigger HR, Engstrom JL, Meier PP. Economic Benefits and Costs of Human Milk Feedings: A Strategy to Reduce the Risk of Prematurity-Related Morbidities in VeryLow-Birth-Weight Infants. *Adv Nutr*. 2014;5(2):207-12.
30. Chernick V, Avery ME. Spontaneous Alveolar Rupture at Birth. *Pediatrics*. 1963;32(5):816-24. PMID: 14075624.
31. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(4):411-415.
32. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107-125.
33. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational

- Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology*. 2017;111(4):331-336.
34. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2012;29(2):95-100.
 35. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454.
 36. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD003935.
 37. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132(16 Suppl 1):s204-s241.
 38. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2016, p:1-41.
 39. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD001243.
 40. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/Respiratuvar_Distres_Sendromu_ve_Surfaktan_Tedavi_Rehberi_2018.pdf
 41. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD001456.
 42. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-368
 43. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/tnd_bpd_rehberi_2018.pdf
 44. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Care Med* 2001;163:1723-1729.
 45. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Pointdexter BB, Schibler K, Cotton CM, et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am J Respir Care Med* 2017;196:364-374.
 46. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015;95:249-263.
 47. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, CD001243.
 48. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, CD001243.

49. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD000140.
50. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112–2121.
51. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia e Who might benefit? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2017;22:290-295.
52. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, CD001145.
53. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of Ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: Current concepts and update. *Clin Perinatol*, 2015;42:719-738.
54. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neonatology*, 2014;106:337-347.
55. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol.* 2019; 162:173-199.
56. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018:637-98.
57. de Vries LS, Leijser LM. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. In Martin R, Nordli DR, Kim S ed. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/germinal-matrix-hemorrhage-and-intraventricular-hemorrhage-GMH-IVH-in-the-newborn-pathogenesis-clinical-presentation-and-diagnosis?search=germinal%20matrix%20hemorrhage&source=search_result&selectedTitle=2~10&usage_type=default&display_rank=2#H22_type=default&display_rank=2#H22
58. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75(3): F183-F186.
59. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol* 2014; 3(2):76-88
60. Harteman JC, Groenendaal F, van Haastert IC, et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54(2):140-147
61. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314 (10):1039–1051.
62. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH; Premature Baby Foundation of Taiwan (PBFT). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(1):46–52

63. Christian EA, Jin DL, Attenello F, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr* 2016;17(3):260-9.
64. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018; 116:1-8.
65. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162:173-199.
66. Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, Pierrat V, Rozé JC, Matis J, Cambonie G, Burguet A, Andre M, Kaminski M, Bréart G; EPIPAGE Study Group. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr*. 2003;143(4):477-83.
67. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529- 534
68. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *J Pediatr* 2018; 200:24-29.e3.
69. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443-456.
70. Szepecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst* 2016;32(8): 1399-1404.
71. Howes A, Hilditch C, Keir A. What clinical practice strategies have been shown to decrease incidence rates of intraventricular haemorrhage in preterm infants? *J Paediatr Child Health* 2019;55(10): 1269-1278.
72. Özek E and Ozek OMM, Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage and Posthemorrhagic Ventricular Dilatation in the Preterm Infant. In *Pediatric Hydrocephalus*, Springer, 2018, pp.1-28
73. Lim J, Hagen E. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors. *Neoreviews* 2019;20(8):e452-e463.
74. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1: S49-S56.
75. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103(5): F446-F454.
76. Vesoulis ZA, Mathur AM. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr* 2017; 5:64.
77. <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2022/01/Germinal-Matriks-Kanamasi-Intraventrikuler-Kanama-ve-Komplikasyonlarinin-Tani-ve-Yonetimi-Rehberi.pdf>
78. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *J Pediatr* 2020; 217:79-85.e1.

79. de Vries LS, Groenendaal F, Liem KD, et al. Treatment thresholds for intervention in posthaemorrhagic ventricular dilation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104(1): F70-F75.
80. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. *Volpe's Neurol Newborn* 2018;637--698.e21.
81. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:173-199. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4. PMID: 31324310.
82. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Neuropathology and Pathogenesis. In: Volpe JJ(ed). *Neurology of the newborn*. USA: Saunders, 2001: 296- 330.
83. Apak S. Hipoksik iskemik ensefalopati İçinde: Dağoğlu T. (ed). *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel, 2000: 573- 86.
84. Kwong KL, Wong YC, Fong CM, et al. Magnetik resonance imaging in 122 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2004; 3: 172- 6.
85. Hou M, Fan XM, Li YT, et al. Magnetic resonance imaging findings in children with cerebral palsy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004; 42: 125- 8 (abs).
86. Ramos Lizana J, Belmonte Martin MJ, Cassinello Garcia E. Findings on magnetic resonance in spastic cerebral palsy. *Rev Neurol* 2001; 32: 908- 15.
87. Nelson KB, , Swaiman KF, Russman BS. *Cerebral Palsy* In: Swaiman KF (ed). *Pediatric Neurology*. USA: Mosby, 1994: 471- 87.
88. Volpe JJ: Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8(1):110-24
89. Rezaie P, Dean A: Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002;22:106-32.
90. Resch B, Vollgrad E, Maurer U, et al: Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr* 2000;159:663-70.
91. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 255–264.
92. Koç E, Demirel N, Baş AY, Ulubaş D, Hirfanoğlu IM, Tunç T. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: a prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One* 2019; 18; 14e0226679.
93. <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2022/01/Nekrotizan-Enterokolit-Tani-Tedavi-ve-Korunma-Rehberi.pdf>
94. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol* 2017; 41:7–14
95. Onay OS, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Hypoxic-ischemic enterocolitis: a proposal of a new terminology for early NEC or NEC-like disease in preterm infants, a single-center prospective observational study. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 561-570

96. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis (TANEC): evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care* 2012; 12: 232–236
97. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23:370–373.
98. Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg* 2006; 41:792.
99. Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker Discovery and Utility in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2019 Mar;46(1):1-17.
100. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Nekrotizan Enterokolit Tanı,Tedavi ve Korunma Rehberi- Türk Neonatoloji Derneği. 2021.
101. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978 Jan;187(1):1-7.
102. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg* 2019; 54:398-404.
103. Hong CR, Han SM, Jaksic T. Surgical considerations for neonates with necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 420-425.
104. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early Hum Dev* 2016; 97: 25-28.
105. Robinson JR, Rellinger EJ, Hatch LD, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017; 41: 70-79.
106. Rennie JM, Kendall GS. Gastroenterological Problems. *A Manual of Neonatal Intensive Care.* 5 ed: CRC Press; 2013:273-86.
107. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine-year experience. *Am J Dis Child* 1981;135(7):603-7.
108. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009;44(6):1072-5.
109. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/yenidogan-enfeksiyonlari-tani-ve-tedavi_rehberi-2018.pdf
110. Nizet V, Klein J. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 8 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:217-271.

111. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
112. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F257-263.
113. Turkish Neonatal S, Nosocomial Infections Study G. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010;52(1):50-57.
114. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health* 2010;46(6):337- 342.
115. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 2015;42(1):1-16, vii.
116. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. *Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi-Türk Neonatoloji Derneği*. 2018
117. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015;42(1):155-165, ix.
118. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege J Med* 2007;46(3):151-154.
119. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F350-354.
120. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continuous disease burden. *Turk J Pediatr*. 2012; 54(5):449-457.
121. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Jul;100(4):F350-4.
122. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2015 Sep;42(3):587-95.
123. Sun Y, Hellström A, Smith Lois E.H. Retinopathy of prematurity. *Fanaro% and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn*, 10th ed. Martin RJ, Fanaro% AA, Walsh MC (eds): Saunders Elsevier, 2015;1767-74.

124. Coats DK. In Uptodate 2020: Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. <https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-pathogenesis-epidemiology-classification-and-screening>.
125. Pia Lundqvist, Källén K, Hallström, Westas LH. Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. *Acta Paediatr.* 2009;98:648-53.
126. Adams GGW, Bunce C, Xing W, et al. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. *BMJ Open* 2017;7:e013366.
127. Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1711–16.
128. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021 Oct;128(10):e51-e68.
129. Fierson W, American Academy Of Pediatrics Section On Ophthalmology, American Academy Of Ophthalmology, American Association For Pediatric Ophthalmology And Strabismus, American Association Of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2018 Dec;142(6):e20183061.
130. Koç E, Baş YA, Özdek Ş, Ovalı F. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi-Türk Neonatoloji Derneği Türk Oftalmoloji Derneği. 2021.
131. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20:272-7
132. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/Patent_Duktus.pdf
133. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
134. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Wolters Kluwer- Lipincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ABD, 8. baskı, 2013, pp. 722-745.

135. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiol Young* 2015 23:1-8.
136. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. [http://www.uptodate.com/contents/management of patent ductus arteriosus in preterm infants](http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants).
137. Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? *Congenit Heart Dis*. 2013;8:500-511.
138. Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiography* 2011;12:715-736.
139. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F36-F40.
140. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: A new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol* 2012; 36:130-138.
141. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr*. 2015;82(1):53-60.
142. Chock VY, Punn R, Oza A, Benitz WE, Van Meurs KP, Whittemore AS, Behzadian F, Silverman NH. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2014;75:570-575.
143. Lister G, Hellenbrand WE, Kleinman CS, Talner NS. Physiologic effects of increasing hemoglobin concentration in left-to-right shunting in infants with ventricular septal defects. *N Engl J Med*. 1982; 306:502.
144. Marshall 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. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 1999;104:1345-1350.
145. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durmeyer X, Durox M, et al. Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Association between early screening for Patent Ductus Arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA*. 2015;313:2441-2448.

146. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, Zhang H. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics* 2009;123:669-673.
147. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84.
148. Basso O, Willcox A. Mortality risk among preterm babies: Immaturity vs. underlying pathology. *Epidemiology*. 2010; 21(4): 521-527.
149. Riskin B, Reichman D, Bader A, Kugelman V, Boyko O, Levitzki L, Lerner-Geva. Risk Factors and Estimation Tool for Death Among Extremely Premature Infants: A National Study. *Pediatrics* 2010; 125; 696-703.
150. Ambalavanan N, Carlo W. How can we prevent early death in preterm infants? *Jornal de Pediatria*. 2008; 84(4):283-285.
151. Döven, SS, Atıcı A, Gülaşı S, Çelik Y, Okuyaz Ç, Makharoblidze K. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun dönem izleminin sonuçları. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018;11(1):13-23.
152. Zeybek G. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Bebeklerde Periferik Ven Yoluyla Takılan Santral Venöz Kateter Uygulamasının Serebral Oksijenasyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2020.*
153. Kalkan Bulut S. Çok Küçük Preterm Bebeklerde Farklı Tedavi Yaklaşımlarının Patent Duktus Arteriozus Kapanması ve Prematürite İlişkili Morbiditeler Üzerine Etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir, 2022.*
154. Tekin Uzun E. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Antibiyotik Maruziyetinin Erken Dönem Olumsuz Etkileri. *Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2022.*
155. Öztürk Y. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (<1500 Gram) Preterm Bebeklerde Erken Dönem Mortalite ve Morbidite Sonuçları. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2022.*
156. Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, Engstrom JL, Meier PP. Cost of morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2013 Feb;162(2):243-49.

157. Bulbul A, Okan F, Sahin S, Nuhoglu A. Düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi* 2008;43:94-8.
158. Tomo CK, Balogun OO, Davidson J, Guinsburg R, Almeida MFB, Lopes JMA, et al. Comparison of mortality and survival without major morbidities of very preterm infants with very low birth weight from Japan and Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2022 Sep 9;41:e2021389.
159. Gupta S, Adhisivam B, Bhat BV, Plakkal N, Amala R. Short Term Outcome and Predictors of Mortality Among Very Low Birth Weight Infants - A Descriptive Study. *Indian J Pediatr*. 2021 Apr;88(4):351-357.
160. Köksal N, Bayram Y, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik venti-lasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *U.Ü.Tıp Dergisi*, 2002;28(1):1-4.
161. Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M. Hacettepe Üniversitesi 1994 prematüre mortalite istatistiği. *Çocuk Sağ ve Hast Dergisi* 1995;38:471-2.
162. Zenciroğlu A, Aksoy T, Uçkun A, ark. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Yenidoğan Ünitesi 5 yıllık Mortalite Değerlendirilmesi. *T. Klin. J Pediatr* 2001;3(10): 139-45.
163. Yurdakök M. Yenidoğan bebeğin resüsitasyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2001;32:202-7.
164. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for cardiopulmoner resuscitation and emergency cardiovascular care: International consensus on science. *Pediatrics* 2000;106:e29.
165. Bloom RS, Cropley C, AHA/AAP Neonatal Resuscitation Program Steering Committee, American Heart Association. American Academy of Pediatrics. Textbook of Neonatal Resuscitation/Ronald S. Bloom, Catherine Cropley, and the AHA/AAP Neonatal Resuscitation Program Steering Committee [Rev. ed.]; 1 v. (various pagings): iiii.; 28 cn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: American Heart Association; 1994.
166. Jain L, Vidsayagar D. Cardiopulmoner resuscitation of newborns. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:287-302.
167. Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants; do we need new guidelines? *Prenat Neonatal Med* 1996;1:26-8.

168. Vermont Oxford Network. Nightingale Database. Network Databases 2016; (<https://nightingale.vtoxford.org/home.aspx>).
169. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012;36:123–9.
170. Benitz WE. Learning to live with patency of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S42–8.
171. Benitz W. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F80–2.
172. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis.*2019;14(1):46–51.
173. Nair V, Soraisham AS. Probiotics and prebiotics: role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. *International journal of pediatrics*, 2013.
174. Pinilla-Gonzalez A, Lara-Cantón I, Torrejón-Rodríguez L, Parra-Llorca A, Aguar, M, Kuligowski J, et al. Early molecular markers of ventilator-associated pneumonia in bronchoalveolar lavage in preterm infants. *Pediatric Research*, 2022;1-7.
175. Jeschke E, Biermann A, Günster C, Böhler T, Heller G, Hummler HD, Bühler C; Routine Data-Based Quality Improvement Panel. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Front Pediatr.* 2016 Mar 22;4:23.
176. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-8.
177. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, et al. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1822–30.
178. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Eastman DL, Klein JM. Controversy surrounding the use of home oxygen for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2004; 24:36–40.
179. Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, Berger TM, Braun J, et al; Swiss Neonatal Network and the Vermont Oxford Network. Variability of Very

Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics*. 2018;141. Pii: e20173436.

180. Özcan B, Kavurt AS, Aydemir Ö, Gençtürk Z, Baş AY, Demirel N. SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2017;59(2):105-112.
181. Yanhong Li, Jie Yan, Mengxia Li, et al. Addition of SNAP to perinatal risk factors improves the prediction of bronchopulmonary dysplasia or death in critically ill preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 138.
182. Yılmaz Ö, Çalkavur Ş, Olukman Ö, Atlıhan F. Comparison of different scoring systems for predicting mortality risk of neonates followed in neonatal intensive care units: TRANSPORT, SNAP-PE II and MINT scores, 2011.
183. Lee HC, Subeh M, Gould JB. Low Apgar score and mortality in extremely preterm neonates born in the United States. *Acta Paediatr*. 2010 Dec;99(12):1785-9.
184. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 467–71
185. Forsblad K, Kallen K, Marsal K, Hellstrom-Westas L. Apgar score predicts short-term outcome in infants born at 25 gestational weeks. *Acta Paediatr* 2007; 96: 166–71.
186. Chong DS, Karlberg J. Refining the Apgar score cut-off point for newborns at risk. *Acta Paediatr* 2004; 93: 53–9.
187. Casey BM, McIntire DD, Levono KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344:467-71.
188. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Christensen RD. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion* 2011;51: 1933–1939.
189. Collard KJ. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? *Med Hypotheses* 2006; 66: 355– 364. 57.
190. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 47– 50.
191. Nunes dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, Procianoy RS, Marba ST, Ferri WA, et al; Brazilian Network on Neonatal Research. Factors associated with

red blood cell transfusions in very-lowbirth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. *BMC Pediatr* 2015 Sep 4;15:113.

192. Jeon GW, Sin JB. Risk factors of transfusion in anemia of very low birth weight infants. *Yonsei Med J* 2013 Mar 1;54(2):366-73.
193. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology*, 2006;26(6):348-353.
194. Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH. Association of thrombocytopenia and delivery method with intraventricular hemorrhage among very-low-birth-weight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2002;186(1):109-116.
195. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response?. *Pediatrics*, 2003;111(6):1411-1415.
196. Bhat MA, Bhat JI, Kawoosa MS, Ahmad SM, Ali SW. Organism-specific platelet response and factors affecting survival in thrombocytopenic very low birth weight babies with sepsis. *Journal of Perinatology*, 2009;29(10):702-708.
197. Silveira RC, Procianoy RS. Ischemic brain damage in very low birth weight preterm newborn infants. *Jornal de Pediatria*, 2005;81;S23-S32.
198. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *New England Journal of Medicine*, 2000;342(20):1493-1499.
199. Harkavy KL, Scanlon JW. Hyponatremia in the very low birthweight infant. *The International Journal of Pediatric Nephrology*, 1983;4(2):75-78.
200. Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *The Journal of pediatrics*, 1982;101(3):423-432.
201. Durrani N, Imam AA, Soni N. Hyponatremia in newborns: a practical approach to management. *Biomedicine hub*, 2022;7(2):55-69.
202. Unal S, Arhan E, Kara N, Uncu N, Aliefendioğlu D. Breast-feeding-associated hyponatremia: Retrospective analysis of 169 term newborns. *Pediatrics International*, 2008;50(1):29-34.

203. Finberg L, Luttrell C, Redd H. Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states: II. Experimental studies of gross anatomic changes and alterations of chemical composition of the tissues. *Pediatrics*, 1959;23(1):46-53.
204. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *The Journal of pediatrics*, 2010;157(5):715-719.
205. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *Journal of Perinatology*, 2006;26(12):737-741.
206. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *Journal of perinatology*, 2006;26(12):730-736.
207. Diderholm B, Normann E, Ahlsson F, Sindelar R, Agren J. The Impact of Restricted versus Liberal Early Fluid Volumes on Plasma Sodium, Weight Change, and Short-Term Outcomes in Extremely Preterm Infants. *Nutrients*. 2022 Feb 14;14(4):795.
208. Soullane S, et al. Fluid status in the first 10 days of life and death/bronchopulmonary dysplasia among preterm infants. *Pediatric Research* 90.2 (2021): 353-358.
209. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (2014).